

厚生労働科学研究費補助金(医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

後発医薬品の同等性ガイドラインにおける試験条件の最適化に関する研究

平成 22 年度～平成 24 年度分担総合研究報告書

経皮吸収型製剤等の放出試験法、坐剤の放出試験法の設定に関する研究

並びに

経口固形製剤の溶出試験におけるマウント形成に関わる基礎検討

研究分担者 四方田千佳子 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第一室長

研究要旨 経皮吸収型製剤等の放出試験法の設定に関する研究 経口固形製剤において溶出試験は生物学的同等性ガイドラインで重要な役割を果たしているが、皮膚適用製剤では、放出性が薬物の吸収の律速とはならないことが予想されるため、放出性がバイオアベイラビリティと相関があるかどうかは極めて疑わしく、各製剤ごとの品質管理に活用されるべき試験であると考えられる。現在、我が国では、貼付剤やテープ剤では、経皮吸収型製剤のみならず局所皮膚適用製剤の承認申請にあたっては、諸外国の局方を参考にして放出試験規格が設定されている。本研究では、貼付剤やテープ剤の放出試験法案を、産官学の協力の基に作成し、日本薬局方への収載案とした。

坐剤の放出試験法の設定に関する研究 坐剤の放出試験をフロースルーセル法と回転セルを用いて検討した。モデル製剤の放出性は製剤間で大きく異なったため、試験液の温度を 36℃～39℃で変更したところ、製剤によって温度依存性が大きく異なった。各製剤の基剤の組成は異なっており、基剤の影響も考えられた。また、示差走査熱量計による熱挙動と放出性の比較から、融解ピーク温度と放出の速さに相関が認められた。一方、坐剤の規格試験法には溶融温度試験が設定されており、日局融点測定法第 2 法で測定するとき 0～0℃で溶融すると規定されている。そこで、坐剤の融点測定を試み、融点と放出性の関係を検討したところ、DSC 測定の結果ほどではないものの相関性が認められた。DSC 測定ではより詳細な情報が得られるが、溶融温度試験は規格試験法として有用であることが確認された。

経口固形製剤の溶出試験におけるマウント形成に関わる基礎検討 生物学的同等性試験ガイドラインにおいて、マウント形成が認められる場合には、従来のパドル法の代わりにバスケット法を適用することが認められた。バスケット法がマウント形成にどのように有効かに関してはあまりデータが無く、溶出に及ぼす要因として、溶出試験における試験液の動きと速さの測定を試みた。

## (1) 経皮吸収型製剤等の放出試験法の設定に関する研究

研究協力者

山内仁史、和田好夫(外用製剤協議会)

関 俊暢(城西大学薬学部)

河野陽一、柄本晶子(総合機構一般薬審査部)

八木聡美(総合機構新薬審査第四部)

保立 仁美(国立医薬品食品衛生研究所薬品部)

### A-1. 研究目的

溶出試験は経口固形製剤の品質評価手法として確立され、製剤の規格試験法として、さらに生物学的同等性試験ガイドラインにおいても極めて重要な役割を果たしている。

一方、我が国の局所皮膚適用製剤の後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(薬食審発第

0707001号)では、標準製剤の選定のために *in vitro* 溶出試験の適用が示されており、さらに局所皮膚適用製剤の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン(薬食審発第1101第1号)では、変更水準がB水準(処方成分内での配合量の増減による処方変更の場合で、変更した添加剤の個々の添加剤の相対的な変化率が $\pm 5\%$ を超え $\pm 30\%$ 以内で、かつ変更した添加剤の含有率の差の絶対値の和が30%以下である場合)では、放出試験を実施することで良いとされ、*in vitro*試験として、パドルオーバーディスク法あるいは拡散セル法等の装置を挙げている。試験液の温度は $32\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ とし、試験液として、通常、 $\text{pH}5\sim 7$ の範囲における任意の緩衝液(イオン強度0.05程度)を用いるが、同試験液で標準製剤の試験を行うとき、24時間度の平均放出率が20%に達しない場合には、イオン強度の変更、界面活性剤の添加、 $\text{pH}$ の変更を行っても良いとされている。また、製剤の形状に影響を与えなければ水-アルコール混液、有機溶媒等を用いることができる。パドルオーバーディスク法の回転数は50回転、試験液の採取は5点以上でプロファイルが分かるように設定することが必要である。

また、第16改正日本薬局方の製剤総則では、「経皮吸収型製剤からの有効成分の放出速度は、通例、適切に調節される。」と記載されているが、現在、我が国で承認されている貼付剤やテープ剤では、局所適用製剤でも放出試験が規格試験法に設定されており、製剤ごとの品質管理に有効な方法としても活用されている。

我が国の日局一般試験法には皮膚適用製剤の放出試験法は記載されていないが、USPでは、 $\langle 724 \rangle$  Drug releaseの中に、装置5(パドルオーバーディスク)、装置6(シリンダー)及び装置7(Reciprocating holder)が記載されている。同様に、EPでは、2.9.4. Dissolution test for transdermal patchesが記載され、Disk Assembly Method、Cell Meodの類似の方法が記載されている。

産官学からのご意見を頂いて、パドルオーバーディスク法、シリンダー法に、最終的には拡散セ

ル法を追記記載した試験法を作成した。

## B-1. 研究方法

昨年度に作成した原案を基に、産官学のご意見を求め、修正した。

## C-1. 研究結果及び考察

### 1. 試験法に対する産官学の意見の反映

#### 1.1 産からの意見

外用剤協議会からは以下のような意見が寄せられた。パドルオーバーディスク法におけるディスクへの適用方法では、メッシュ面の上側に両面テープで接着する場合の他、メッシュ面に粘着剤表面を取り付ける場合もあるが、結果に大きな差は無いと思われる。また、粘着面の一部を表面に出して、接着を要しないで、テフロンリングで製剤を挟み込むタイプのものもあり、挟み込んで表面に出ていない面積に関しては、放出率で評価する場合は考慮する必要がある。USPやEPと同様に、パドルと製剤間の距離は規定した方がよい。

試験に用いる膜に関しては、疎水性の膜も、シリコーン膜を利用した例があり、パップ剤のような吸水性の製剤で、薬物が分子型で存在している製剤の場合には、製剤が水を吸うことがないので使い勝手は良く、厚みも多種あるため、有用である。

試験結果の判定法に関しては、USPと同様の判定法の採用が望ましい。

さらに、縦型拡散セルに関しても取り込みが望ましいとされた。装置としては製剤全体の温度コントロールがしにくい構造であるため、管理をどうするのが適切かという議論がなされた。同じ縦型フランツセルを用いた膜透過性試験において、外気温の影響を受けることが経験上知られているが、放出試験に対する影響は不明である。室温はできるだけ一定にした方が良いかもしれないが、製剤の厚みや適用法によっても差が出る可能性があるとのコメントが出された。

#### 1.2 官からの意見

新薬審査部門では、貼付剤、テープ剤については、申請企業は、どちらかというとメガファーマではない企業が多く、国内開発品よりは、海外導入品が多い。そのため、現在の科学的水準から見ても適切であると判断できる場合には、可能であればUSP/EPと相互

利用が可能な試験法を設定することが企業及び当局にとっても負担が軽減され、望ましいのではないかと考える。パドルオーバーディスク法とシリンダー法のみを記載しているが、USP 収載の Reciprocating Holder 法を記載しない特段の理由がない場合には、記載することが望ましいと考える。

また、収載案に記載すべきとは考えないが、エチレン-酢酸ビニル共重合樹脂(EVA)膜浸透法の情報提供があった。薬物のヒト皮膚浸透を模倣し、生物に固有のばらつきを排除することができ、放出試験で放出率の低下が見られた 36 ヶ月保存後の試料について、*in vitro* で実施したヒト皮膚を用いた皮膚透過性試験では著しい差が認められず、同様に EVA 膜浸透法でも著しい差は認められなかったことが示されているとのことであった。

ベッセル底部とディスク(又はシリンダー)の距離の規定(25±2mm)は、試験条件を一定にし、試験結果の解釈を統一するためには、距離を規定することが必要と考える。

判定法に関しては、ハーモナイズの観点からも、USP の方法を採用するのが望ましい。

### 1.3 学からの意見

多孔性の膜については、親水性、疎水性の別は、区別をする必要は無く、透過が律速過程とならず、製剤の特性が表れる結果を与えることが重要であり、有効成分が吸着しないこと、分析を妨害しないことが重要である。これらの条件は記載しなければならないわけではなく、しっかり方法がバリデートされていれば問題が無い。ただ、製剤を固定する粘着テープについて「あらかじめ分析を妨害したり、有効成分を吸着しないこと」と記載してあるのに、多孔性の膜については触れられていないのはバランスが悪い。

製剤とディスクの距離に関しては、特に 25 mm と規定する必要は無い。クライテリアに関しては、溶出試験との調和を考える必要がある。

サンプリングの回数については、徐放性製剤の一種であると考え、3 時間点とするのが妥当と思うが、試験に関する負担は大きいので、企業の意見も聞き、考える必要がある。

フランツ型の拡散セルの収載は時期尚早と思われ

るが、装置としての温度コントロールが適切か、装置のバリデーションに関する記載は不用かとの意見があった。

### 2. 各コメントの試験法への取り込み

各意見を以下のように反映し、別添資料 1 のようにすることとした。

- ディスクへの固定 接着に依らない場合も考慮して、両面テープ等による接着あるいは適切な固定法で、放出面を上になるようにディスクに付けるとした。
- パドル翼の底部とディスクの表面の距離は、別に規定するほか、25 ± 2 mm とした。
- 試験液の記載を、適用製剤の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドラインに準じたものとした。
- 製剤のディスクへのつけ方は、挟み込むことも考慮して、両面テープ等の固定法で放出面を上になるようにディスクに付けるとした。
- 試験結果の判定基準は、溶出試験法との整合もあり、USP に準じた形とした。

### D-1. 結論

皮膚適用製剤の試験法案をほぼ確立し、日局収載原案として提案することとした。

### 添付文書 1 皮膚適用製剤の放出試験法(部分案)

#### (2) 坐剤の放出試験に関わる基礎検討

研究協力者

保立 仁美、伊豆津建一(国立医薬品食品衛生研究所薬品部)

#### A-2. 研究目的

第16改正日本薬局方製剤各条では、坐剤に適切な放出性を示すことと記載された。その後の承認申請における規格設定の調査では、放出試験を設定している製剤は1品目のみであり、パドル法によるものであった。坐剤で設定されている特別な規格は、溶融温度試験のみであり、融点測定法第2法で測定するとき〇～〇℃で溶融すると規定されている。

現時点で、承認申請時に放出試験が設定されてい

ないこと、USP においても坐剤の放出試験の規定がないこと、EP においては、一般試験法として 2.9.2. Disintegration of suppositories and pessaries(坐剤の崩壊試験法)、2.9.22. Softening time determination of lipophilic suppositories(脂溶性坐剤の軟化時間の測定法)、2.9.42. Dissolution test for lipophilic solid dosage forms(脂溶性固形製剤の溶出試験)が設定されており、EP では坐剤の放出試験は、放出制御製剤に限るという記載がある。

ただし、FDA の溶出試験データベースには、数製剤の放出試験の検討例が掲載されており、パドル法とバスケット法が用いられ、バスケットとして、坐剤用に開発されたかご状のものを用いている場合も見られる。

本研究では、坐剤の放出特性の基礎的検討を目的として、フロースルーセル法、回転セル法による試験を試み、さらに、各放出挙動と示差走査熱量計による各製剤の熱的挙動及び溶融温度試験結果との比較を試みた。

## B-2. 研究方法

### 1. 使用製剤

市販のジクロフェナク坐剤 9 製剤を用いた。

### 2. 坐剤の放出試験方法及装置

回転セル法では、Pharma test 社製の坐剤放出試験用の回転セルを用い、富山産業製溶出試験器 NTR8000-AC のベッセルに設置し、50 回転で試験を行った。図 1 に回転セルのベッセルへの設置状態を示す。試験液には pH7.4 リン酸緩衝液 900mL を用い、放出量は 282nm における UV 測定により求めた。

フロースルーセル法では、図2に示す脂溶性固形製剤用のセルを用い、SOTAX 社製 CE7Smart により測定した。試験液は同様に pH7.4 リン酸緩衝液を用い、流速 16mL/min で試験を行った。フロースルーセル法における、UV 測定は、島津 UV-1800 用のソフトを用い、30 秒間隔で測定した。

### 3. 坐剤の熱的性質の測定

TA Instruments 社 示差走査熱量計 Q10 を使用し、行った。試験条件は、室温から毎分 5℃で-20℃まで冷却し、-20℃に1分平衡化させた後、毎分 2℃で 50℃まで昇温した。再度、-20℃へ冷却し、再昇温し

た。

### 4. 坐剤の溶融温度試験

日局融点測定法第 2 法に従い、坐剤の融点を測定した。

## C-2. 研究結果と考察

### 1. 回転セル法による試験結果

市販ジクロフェナクナトリウム坐剤を用い、回転セルによる放出試験を試みた。37℃における試験結果を図1に示した。製剤 No.8 では他の製剤に較べて放出が遅く、製剤 No.8 ではシグモイド状の曲線となり、初期の放出が遅かった。温度の影響が疑われたため、試験液を 36℃に設定したところ(図2)放出曲線は製剤間で大きく異なった。

### 2. フロースルーセル法による試験結果

フロースルーセル法では、回転セル法で特に放出の遅かった製剤は、フロースルーセル法では他の製剤と著しい差は認められなかった。フロースルーセル法では、溶解した基剤の層は、気泡の形成による油膜の下降、続いて、下に設置された針により気泡が消滅することにより攪拌が起こっていると思われ、回転セルでは溶解した基剤が膜の内面を流動しているのとは試験液との接触状態が異なるためではないかと推測される。また、フロースルーセル法では、温度コントロールがやや悪いと思われ、さらなる今後の検討が必要と思われた。

### 3. 示差走査熱量計 (DSC) による坐剤の熱的性質

DSC 測定により得られた、各坐剤の吸熱ピークの形状を図3に示した。ピークは上から順に製剤 No.1~No.9 のピークを示している。坐剤によって、ピーク形状も、ピークトップの位置も異なっていた。特に、溶出挙動がシグモイド様カーブとなった、No.9 の製剤では、吸熱ピークがかなり高い傾向が認められた。No.1、No.2 の製剤では、36℃では完全に吸熱が終了しており、No.7 や No.8 では、36℃以後にもピークが裾を引いていた。

### 4. 溶融温度測定結果

9 種ジクロフェナクナトリウム坐剤の溶融温度測定を 3 回ずつ試み、標準偏差はそれほど大きくなく、再現

性の良い測定結果であった。そこで、36℃における回転セル法による放出率と、融点あるいは DSC 曲線のピークトップ温度の関係を図4に示した。融点の方が製剤 No.3 や No.8 ではやや高めに得られていたため、図中の相関係数は、DSC 測定によるピークトップ温度の方が若干相関係数が高い傾向があった。

#### D-2. 結論

油性基剤からなるジクロフェナク坐剤の放出試験を回転セル法で検討し、承認申請書で規定されている溶融温度を日局融点測定法で測定したところ、放出性は融点や DSC による吸熱ピークの温度と相関性が認められた。

以上の結果から、基剤の熱的性質をコントロールすることで、放出性の制御が可能であることが示唆された。基剤の特性は DSC 測定の方が放出率との相関性はやや高く、その曲線から得られる情報も多いが、融点(溶融温度)と放出性でもかなり良好な相関が認められ、坐剤の溶融温度測定は、坐剤の品質管理に十分に有用と思われた。

### (3) 経口固形製剤の溶出試験におけるマウント形成に関わる基礎検討

研究協力者 保立 仁美、吉田 寛幸(国立医薬品食品衛生研究所薬品部)

#### A-3. 研究目的

生物学的同等性試験ガイドラインでは、従来パドル法の使用しか認められていなかったが、製剤の崩壊物によるベッセル底部でのマウント形成により、溶出がうまく進行しない場合には、パドル法で適切な評価が困難であるため、回転バスケット法の適用が認められることとなった。そこで、パドル法と回転バスケット法の試験条件が回転数によってどのように変化するかを検討するため、パーティクルイメージベロシメトリ技術を利用した低レーザー反射式流体解析装置を使用し、溶出試験液の流れが、各試験法によりどのように変化するのか解析することを試みた。

#### B-3. 研究方法

溶出試験器の試験液中の動きを粒径 5 $\mu\text{m}$  のナイロン粒子をトレーサーとして、Oxford 社製

Lasers Visi Vector LC Particle Image Velocity (PIV) System を使用し、試験液中の流れ中の粒子画像を撮影し、Vis Vector PIV 解析ソフトで解析してした。2画面ディレイタイミングは 50 回転では 9ms、100 回転では 3ms とした。溶出試験器は富山産業 NTR-8000AC を使用した。

#### C-3. 研究結果と考察

パドル法では、PIV システムで撮影するタイミングを、パドルが横を向いている時にあわせて撮影するか、縦を向いているときに撮影するかで、データが異なるため、両方で流速を求めることとした。

パドル法 50 回転で試験をした場合の、(A) パドルが縦向きの場合、(B) パドルが横向きの場合、(C) 回転バスケット法で 50 回転の場合、(D) 回転バスケット法の 100 回転の場合の PIV 粒子画像を図5に示した。図中矢印は、ナイロン粒子の動きを示している。パドル法、回転バスケット法いずれの場合も、円筒部分では、軸の上下向きに流れが生じ、ベッセル下部の半円球部分では、境界部分に渦を生じながら、周辺部に向かって下向きの渦を生じている。パドル法及び回転バスケット法におけるいろいろな位置での流速を計算したところ、パドル法では、ベクトルの向きも速さも刻一刻と変わり、全体として大きなうねりを生じていた。むしろこの流れの変動が製剤の崩壊等には有効に働くと思われ、速度の平均値ではこの変動を表すことができなかった。回転バスケット法の場合には、一枚ごとのベクトルの向きや、速さの変動は少なく、安定した液の流れを生じていることが示唆された。パドル法では、ベッセル底部の方が流速は早い、回転バスケット法 100 回転になると、よりバスケットに近い部分で流速が速い傾向が認められた。

#### D-3. 結論

パドル法と、回転バスケット法における試験液の流速を求めたところ、回転バスケット法の 50 回転では、試験液の流れは遅く、回転バスケット法の 100 回転では、パドル法の 100 回転よりは遅いものの、回転バスケットの 50 回転時の 3~10 倍の

速度となることが示された。

#### E. 健康危険情報

該当する情報なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 四方田千佳子、ジェネリック医薬品を語るための知識(2)、ファーマテクジャパン、26,909-913(2010)
- 2) 四方田千佳子、後発医薬品の品質検証はどう行われているのか、月刊薬事、52、1457-1464(2010)

- 3) 四方田千佳子、柴田寛子、ジェネリック医薬品を語るための知識(3)、ファーマテクジャパン、26、1861-1867(2010)

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 知的所有権の取得状況
2. 実用新案登録  
なし

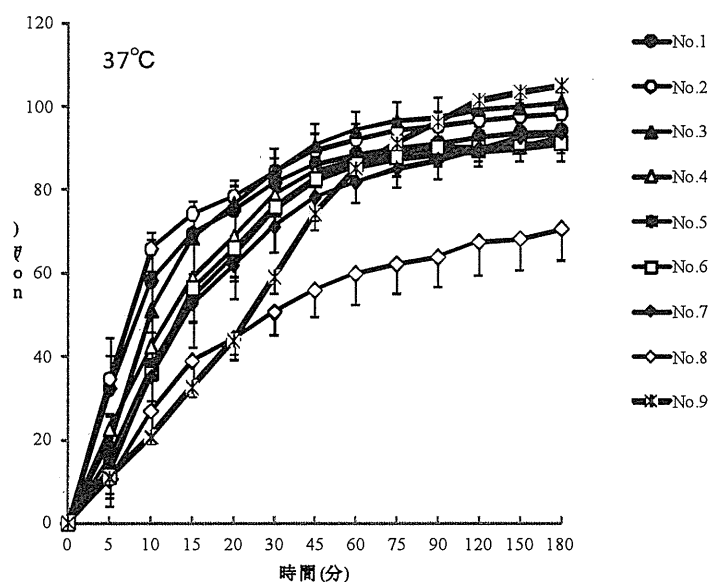


図1 ジクロフェナク坐剤の37°Cにおける回転セル法による放出挙動

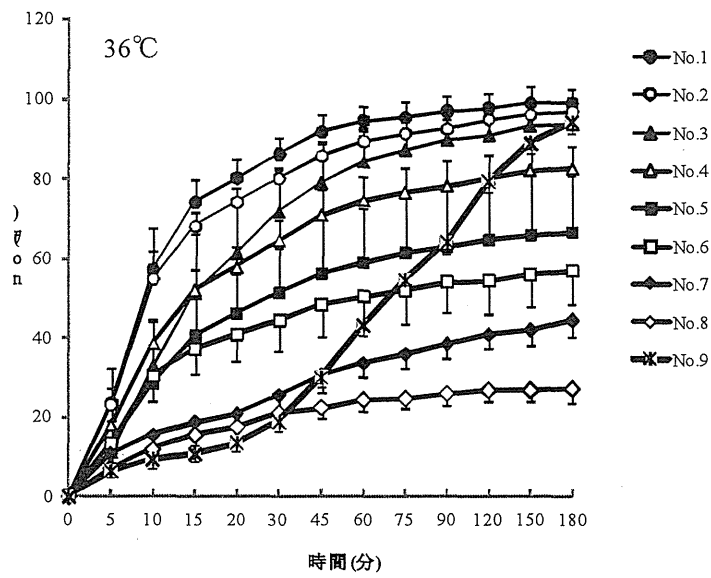


図2 ジクロフェナク坐剤の36°Cにおける回転セル法による放出挙動

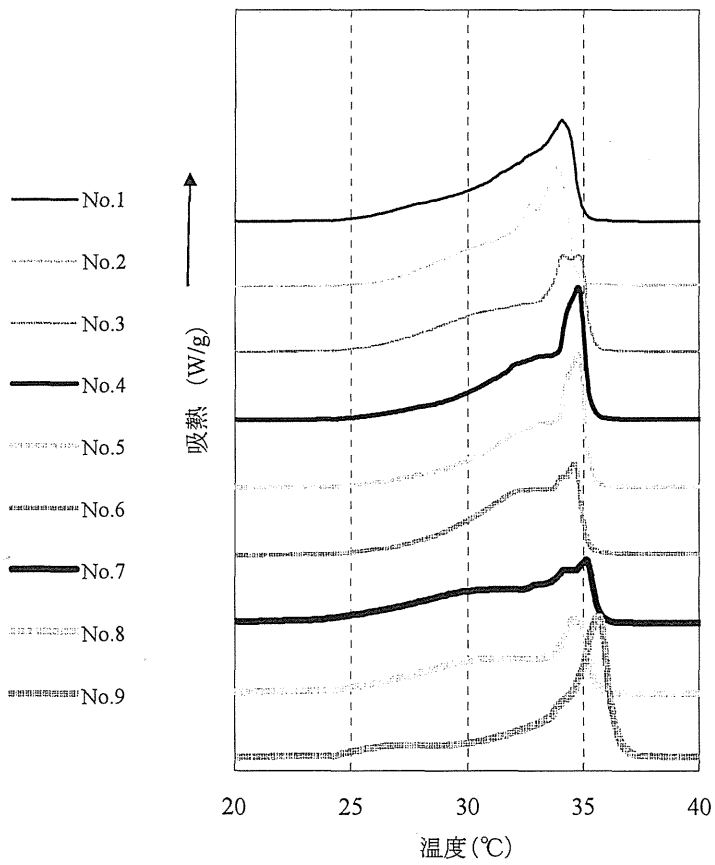


図3 示差走査熱量計 (DSC) による各坐剤の吸熱ピーク

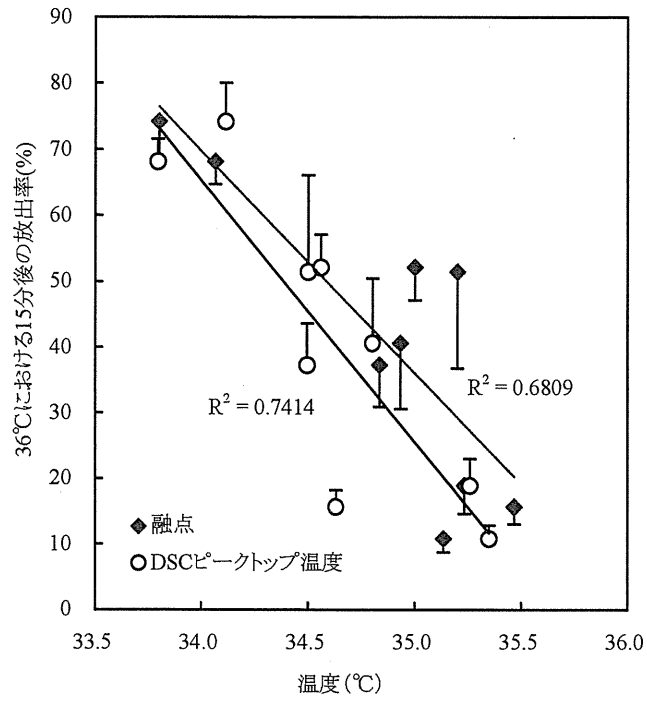


図4 36°Cにおける15分後の放出率と融点あるいはDSCピークトップ温度の関係

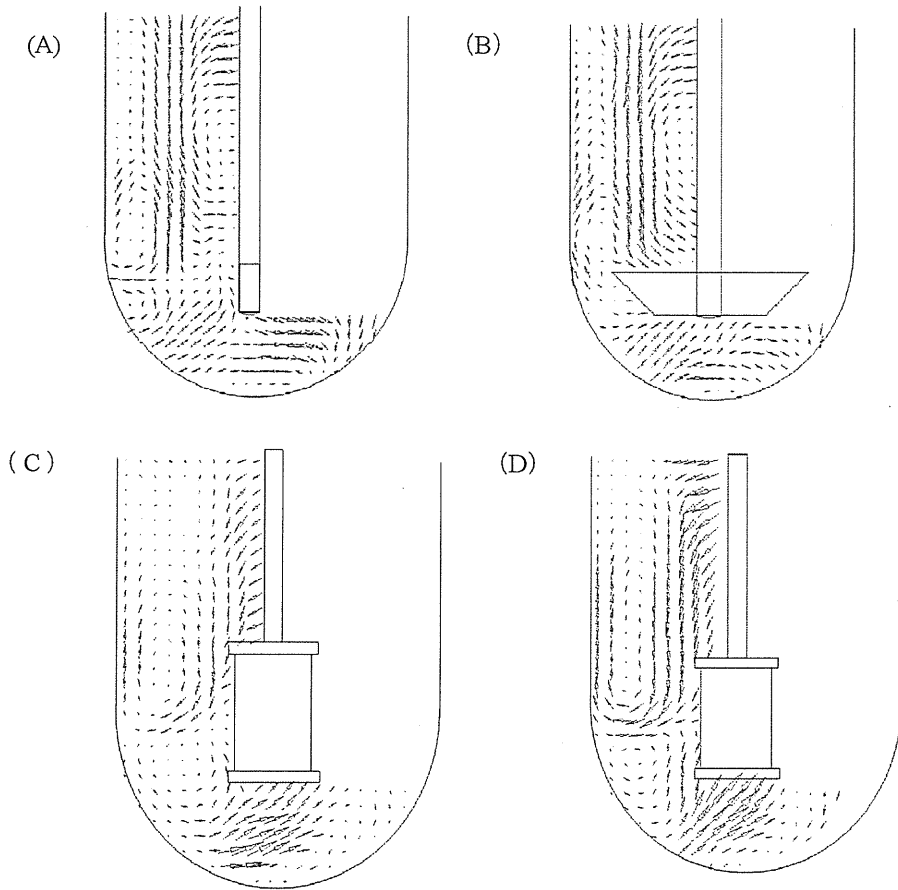


図5 PIV粒子画像 (A)パドルが縦向きの場合、(B)パドルが横向きの場合、(C)回転バスケット法で50回転の場合、(D)回転バスケット法の100回転の場合



# トコフェロールニコチン酸エステルカプセルにおける 溶出挙動の経時変化に関する検討

川口 正美\*.#, 梶村 計志\*, 田口 修三\*

(受付：平成 22 年 9 月 6 日, 受理：平成 22 年 12 月 14 日)

## Changes in Dissolution Behavior of Tocopherol Nicotinate Capsules during Storage

Masami KAWAGUCHI\*.#, Keiji KAJIMURA\* and Shuzo TAGUCHI\*

### Summary

Many drugs have recently been recalled from the market because of dissolution problems. In the past three years, 27 cases of recall due to decreased dissolution rate after storage have been reported.

Dissolution seems more likely to be altered during storage than any other product requirement. Thus, we examined the changes in the dissolution of tocopherol nicotinate capsules during storage under various conditions, and investigated the causes of variations.

Four products were stored under 3 conditions (25°C/60% RH, 40°C/75% RH, and 25°C/75% RH), and dissolution tests were performed after 0, 3, and 6 months. Using 4 types of dissolution medium, dissolution curves were prepared according to the Orange Book (Japanese Edition).

After storage at 25°C/60% RH, 1 product did not pass the dissolution test. Furthermore, 2 other products showed changes of dissolution behavior from the results of quality reevaluation, although they still met their dissolution test requirements. Among the storage conditions examined, storage at 40°C/75% RH for 6 months caused marked changes, and the most marked differences among the products were observed in pH 1.2 dissolution medium.

When dissolution tests were performed with the capsule contents, there was no delay or reduction of dissolution after storage. Thus, dissolution tests under the same conditions were performed, using samples prepared by exchanging the capsular shells and contents with those of other products. The results indicated that the changes in the dissolution behavior of stored capsules were due to alterations in the capsular film or contents, or both.

### Key words

Tocopherol nicotinate, Hard capsule, Dissolution behavior, Time-course changes, Storage test, Accelerated storage condition, Quality reevaluation, Japan edition of Orange Book

## 1. 緒言

医薬品の品質を一定の水準に保つことを目的とした医療用内服固形製剤の品質再評価事業（平成 10～19 年度）が行われ、我が国で流通する大部分の後発医薬品に対して新たに溶出試験が設定された。溶出試験は、著しい生

物学的非同等性を防ぐことを目的とする製剤試験であり、一定時間後に溶け出す薬効成分の量（溶出率）を *in vitro* において測定する。欧米では従来から、数多くの医薬品に適用されてきた。そのため、我が国では多くの製剤に設定されることが待望されてきた。

医薬品の製造販売承認申請には、安定性に関する資料

\* 大阪府立公衆衛生研究所 大阪市東成区中道 1-3-69 (〒537-0025)

Osaka Prefectural Institute of Public Health, 1-3-69 Nakamichi, Higashinari-ku, Osaka 537-0025, Japan

# 責任著者 Corresponding author

の提出が求められ、通常の保存条件で一定期間、品質が安定なことが保証されている。しかし、品質再評価事業で新たに溶出試験が設定された製剤は、試験法及び溶出規格のみが設定され、溶出性に基づく品質が一定期間安定であることは確認されていない。平成19年に策定された「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム」(アクションプログラム)<sup>1)</sup>では、承認時には必ずしも求められていない長期保存試験や無包装状態での安定性試験等の実施が、メーカーの取り組む課題として取りあげられている。しかし、平成21年度末時点においても、これらの試験が終了していない品目がある<sup>2)</sup>。

一方、近年、溶出性が問題で市場から回収される医薬品が見受けられる。医薬品医療機器情報提供ホームページでは、医薬品の回収に関する情報が公表されているが<sup>3)</sup>、2007～2010年度(2010.8.31現在)において、クラスIIに該当する体外診断薬を除く医薬品の回収事例165件中、製品規格に不適となった事例は61件であった。そのうち、製造後数箇月経過した製品について、溶出率の低下を原因として回収を行った事例が27件、報告されている。これらはアクションプログラムに従い、各メーカーが長期保存試験等で、安定性の問題に取り組んでいることが理由の一つであると考えられる。しかし、溶出性を問題とした回収事例は先発医薬品にも認められており、製品規格の中で溶出性は変化が生じ不適となりやすい項目となっている。

本稿では、回収事例をもとに選定したトコフェロールニコチン酸エステル(TN)の硬カプセル剤について、経時的に溶出挙動を比較し、その変動の原因について検討した。

## 2. 実験方法

### 1. 検体

市場に流通しているTNを有効成分とする硬カプセル剤(含量100mg)4製剤を用いた。製造8箇月後(製品Cは10箇月後)に製剤を購入し、1箇月室温で保管後、保存試験を開始した。使用期限は、A、B、Dの3製剤は2011年10月、製品Cは2011年8月、有効期間はすべて3年であった。なお、本稿で示す製造後の経過月数は使用期限と有効期間から逆算したものである。

### 2. 検体の保存条件

塩化ナトリウム又は臭化ナトリウムの飽和溶液を入れたデシケーター中に、PTP包装状態の製剤を入れ恒温槽で保存した<sup>4,5)</sup>。保存条件は安定性試験ガイドライン等<sup>6,7)</sup>を参考に、25℃、60%RHの長期保存条件、40℃、

75%RHの加速条件、湿度の評価用の中間条件として、25℃、75%RHの3条件を設定した。

### 3. 試薬

ニコチン酸(±)- $\alpha$ -トコフェロール(生化学用;純度98.8%);和光純薬工業製、日本薬局方トコフェロールニコチン酸エステル標準品(純度;98.9%);日本公定書協会製、ドデシル硫酸ナトリウム(等級なし);東京化成工業製、その他の試薬是和光純薬工業製(試薬特級)を用いた。

### 4. 溶出試験条件

保存検体について、保存開始0, 3, 6箇月後に溶出試験を実施した。溶出試験機はDT-810 Dissolution Testerシステム 日本分光製を用いた。溶出試験の条件は、日本薬局方外医薬品規格第三部<sup>8)</sup>に従い、パドル法、毎分100回転で、シンカーを使用した。試験液は、医療用医薬品品質情報集<sup>9)</sup>(オレンジブック)に溶出曲線が収載されている4種類の試験液(pH 1.2:溶出試験第1液<sup>10)</sup>、pH 4.0:pH 4.0の0.05 mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液<sup>10)</sup>、pH 6.8:薄めたMcIlvaine緩衝液、水、すべてラウリル硫酸ナトリウムを0.2%含有)を用いた。また、溶出試験開始5, 10, 15, 30, 45, 60分後の試験液を採取し、オレンジブックの方法で溶出率を算出し、溶出曲線を作成した。なお、溶出率はすべてn=6の平均値とした。

### 5. HPLC 測定条件<sup>9)</sup>

高速液体クロマトグラフは島津製作所製 Prominence シリーズ又はCLASS-VPシリーズを用いて、測定波長;264 nm, カラム;YMC-Pack ODS A-302(4.6×150 mm, 5 $\mu$ m), カラム温度;40℃, 移動相;メタノール, 流速;1.0 mL/min, 注入量;10 $\mu$ Lで行った。

## 3. 実験結果

### 1. 長期保存条件(25℃60%RH)における溶出挙動の変化

1) pH 6.8の試験液を用いて溶出挙動を確認した結果、製品A、C、Dについては、経時的な変化はほとんど認められなかった(Fig.1)。

しかし、製品Bは、保存3箇月の時点で、15分後の平均溶出率が65%に低下した。TNカプセルは、pH 6.8の試験液を用い、溶出開始15分後に70%以上の溶出率を示すことが製品規格に定められている。そこで、公的溶出試験に従い、溶出開始15分後に試験液を採取する

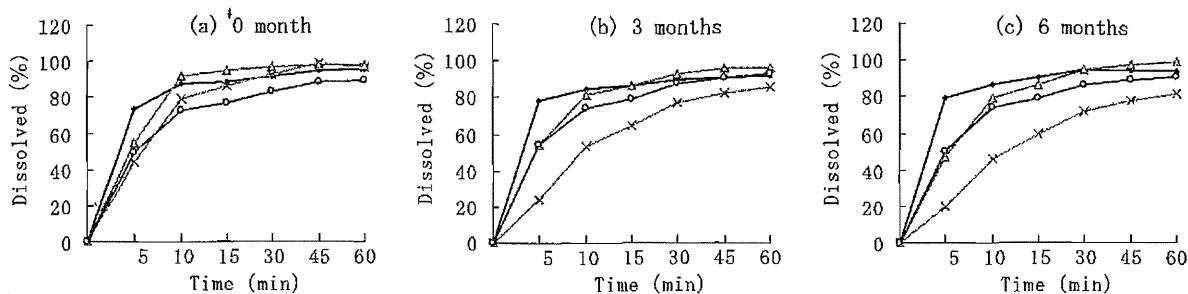


Fig. 1 Time-course Change of Dissolution Behavior under the Storage Condition at 25°C 60%RH (pH 6.8)  
Product A (◆), Product B (×), Product C (△), Product D (○)

方法で溶出率を確認したが、溶出率は、同様に 65%の値を示した。

今回の検討は、紙箱から取り出した製品を用いており、承認審査時に要求されている市販状態の製品を評価したものとは異なっている。なお、その後製品Bは、製造メーカーの保存品においても溶出規格にも逸脱が認められ、同一製造方法の複数ロット製品について回収が行わ

れ、同時に製造中止となっており、現在は流通していない。

2) pH 6.8以外の試験液を用いて溶出挙動を確認した結果、経時的な溶出率の遅延や低下が認められた製品(B及びC)と、ほとんど認められない製品(A及びD)が存在した (Fig. 2).

製品B及びCは、pH 1.2の試験液を用いたとき、溶出

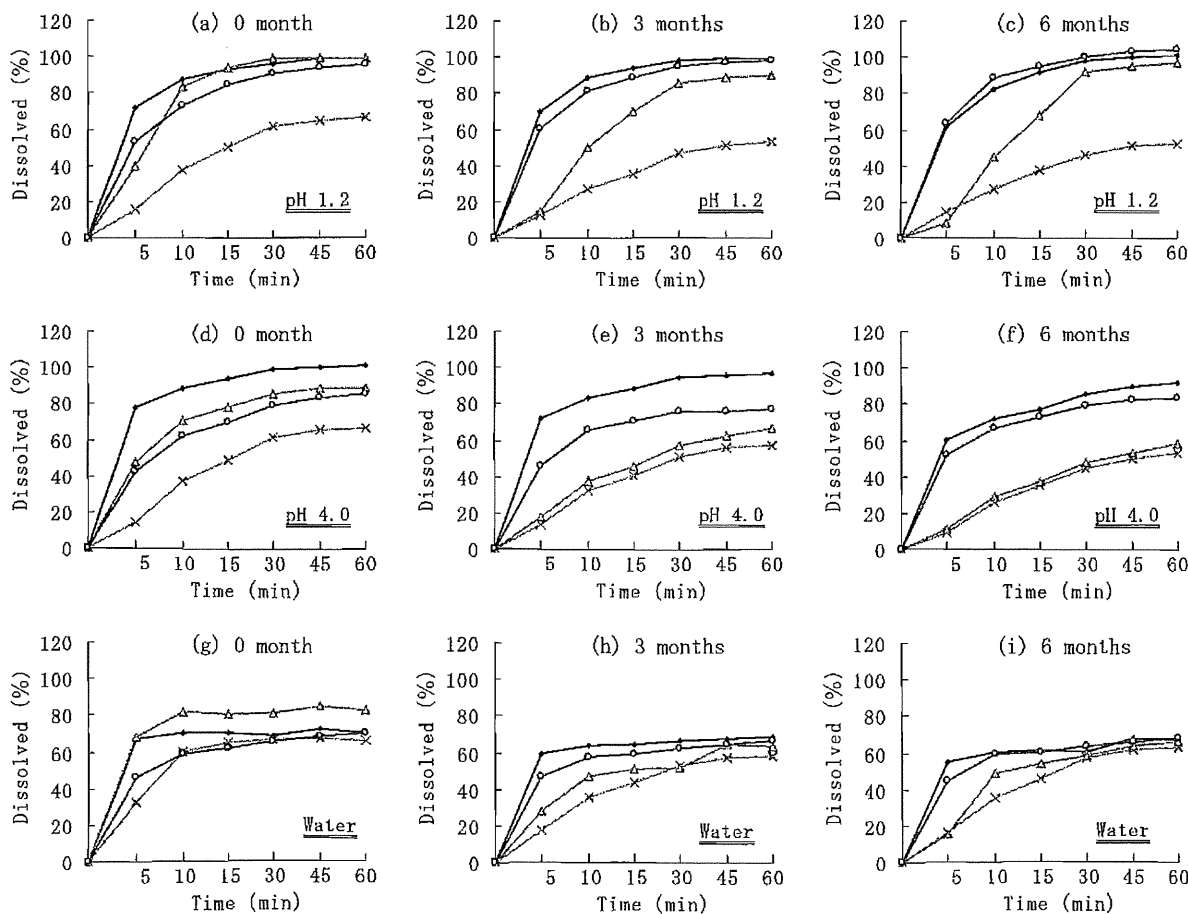


Fig. 2 Time-course Change of Dissolution Behavior under the Storage Condition at 25°C and 60%RH (pH 1.2, pH 4.0, and water)

Product A (◆), Product B (×), Product C (△), Product D (○)

率の低下と遅延がそれぞれ認められ、pH 4.0 の試験液を用いたとき、溶出率の低下が認められた。製品 C では、試験液に水を用いたときにも、溶出率の低下及び遅延が認められた。

pH 4.0 の試験液を用いたときは、0 箇月時点で製品間の溶出挙動に差が認められた。6 箇月保存後の製品 A は、溶出率の低下が若干認められたが、製品 B 及び C と比較するとその差は小さかった。

試験液に水を用いたときは、製品 C 以外でもわずかに溶出率の低下が認められたが、6 箇月保存後の試験液

採取時間 30 分以降については製品間の差はなかった。

## 2. 保存条件の違いによる溶出挙動の比較

各製剤を 3 種類の条件で 6 箇月間保存し、溶出挙動を比較した。

保存条件が苛酷な程、試験液の違いにかかわらず、溶出率の遅延が認められた (Fig. 3)。製品 A 以外は、保存条件 40°C75%RH では、すべての試験液で、5 分後の溶出率が 10%以下であり、保存開始時と比較すると、著しく低下していた。製品 B 及び C は、保存条件にかか

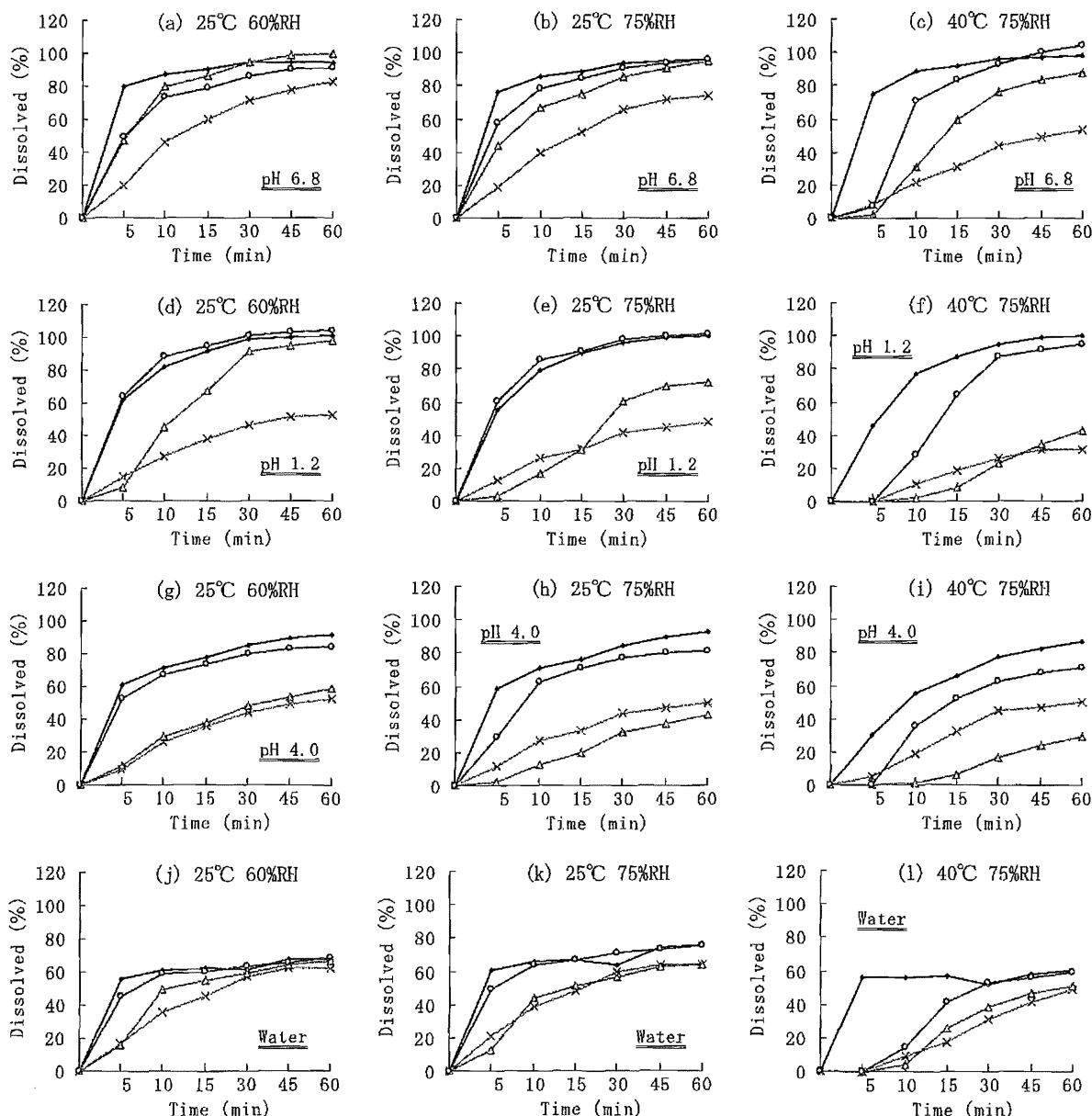


Fig.3 Change of Dissolution Behavior after stored for 6 months in Different Conditions (pH 6.8, pH 1.2, pH 4.0, and water)

Product A (◆), Product B (×), Product C (△), Product D (○)

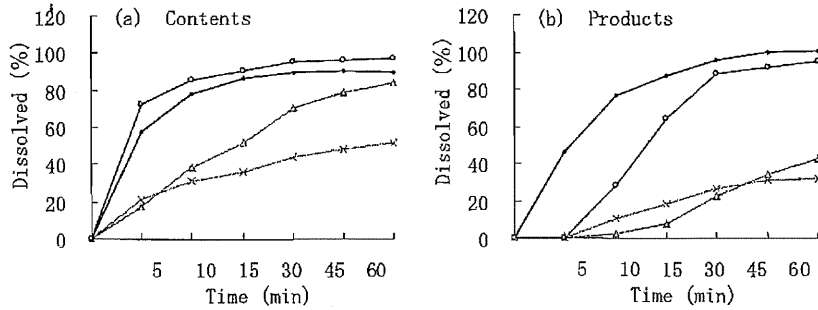


Fig. 4 Difference in Dissolution Behavior of Contents and Products  
A (◆), B (×), C (△), D (○)

ならず、溶出率の低下が顕著に認められた。

製品 A 及び D は、温度の影響を受け、溶出率の若干の遅延や低下が起こる傾向があった。

### 3. 製剤内容物による溶出挙動

加速条件における 6 箇月保存後の各製剤において、製品 A 以外は、溶出率の低下や溶出挙動の遅延等の変化が認められたため、カプセルを開封し、内容物の溶出挙動を確認した (Fig. 4(a))。なお、検討に用いた試験液は各製剤間の溶出挙動の差が最も大きい pH 1.2 の条件とした。

内容物単独の溶出挙動を 6 箇月保存後の製剤 (Fig. 4 (b)) と比較すると、製品 B 及び C では溶出率が全体的に高くなり、製品 D では溶出の遅延は解消された。

また試験開始時の製剤 (Fig. 2(a)) との比較では、製品 B 及び C は、溶出率の低下が認められ、特に、60 分後の溶出率は 15% 以上低下した。一方、製品 D では、内容物単独の溶出率に低下や遅延は認められず、保存開始時の製剤と溶出挙動に差はなかった。製品 A はやや低めではあるが、保存後の内容物と保存開始直後の製剤に差はなかった。

### 4. 再充てん試料を用いた溶出挙動の比較

製品 B, C, D のカプセル外皮の変化が溶出率の遅延の原因であるかどうかを明確に確認するため、各製品の内容物を入れ替えた試料 (各製剤を開封し、その内容物を取り出し、空にした製剤のカプセルに取り出した内容物を再充てんした試料) を作成し、pH 1.2 の試験液により溶出試験を実施した。試料は、それぞれの組合せから試料 1~10 とした (Table 1)。なお、カプセルと内容物の組合せによっては、1 カプセル分の内容物を全量充てんすることができなかつたため、すべての組合せについて、各内容物の 90~93% の範囲で充てんした。

40°C75%RH で保存後に溶出挙動の低下が認められた製品 B と、溶出挙動に変化が認められなかつた製品 A

Table 1 Sample Combination

Sample No.	Content	Capsule Shell
1	Product A	Product A
2	Product A	Product B
3	Product A	Product C
4	Product A	Product D
5	Product B	Product A
6	Product B	Product B
7	Product C	Product A
8	Product C	Product C
9	Product D	Product A
10	Product D	Product D

を用い、カプセル及び内容物を組合せて検討を行った (試料 1, 2, 5, 6)。その結果、内容物が同じであればカプセルの違いにかかわらず、溶出挙動に差はなく、内容物の違いに基づく 2 パターンの溶出曲線が得られた (Fig. 5(a))。

同様に、溶出率の低下が認められた製品 C と製品 A の組合せ (試料 1, 3, 7, 8) は、内容物が製品 A の場合、カプセルの違いはないものの、カプセル C の場合は、内容物の違いにより、溶出開始は遅いが一定時間経過後は溶出が進む曲線と、試験開始から緩やかに溶出を続ける曲線を示した (Fig. 5(b))。

一方、40°C75%RH で保存後に溶出率の遅延が認められた製品 D と、変化がなかつた製品 A の組合せ (試料 1, 4, 9, 10) は、カプセルの違いにより、異なる溶出曲線が得られた。すなわち、カプセル D に内容物 A を再充てんした場合 (試料 4) は、製品 D と同様に溶出の遅延が認められたが、カプセル A に内容物 D を再充てんした場合 (試料 9) は、溶出率の遅延は改善された (Fig. 5(c))。

## 4. 考 察

四方田らは、PTP シート保管後の溶出率の低下が原薬の吸湿による水和物の生成によることが示唆される事例を報告している<sup>11)</sup>。しかし、本製剤の有効成分である

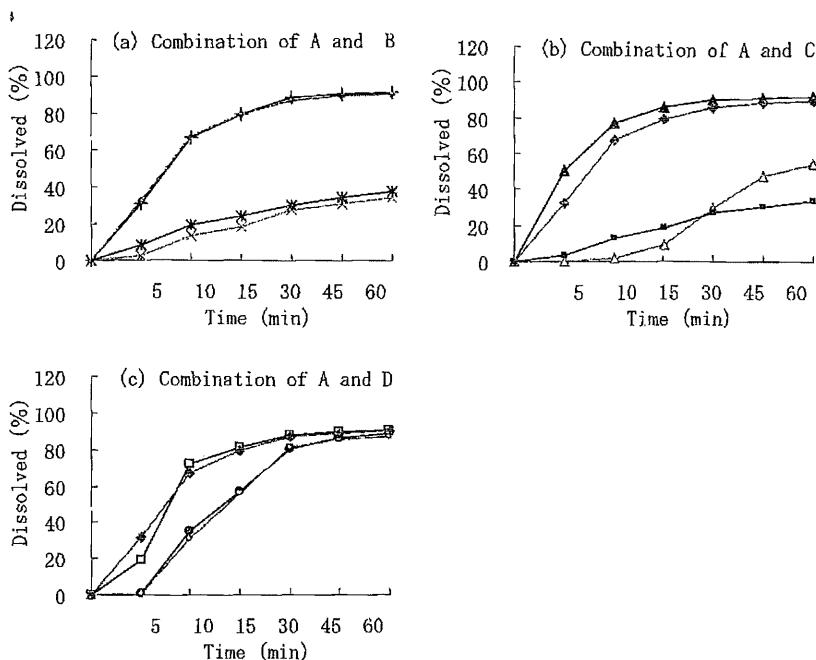


Fig. 5 Comparison of Dissolution Behavior on Combination of Contents and Capsule Shells

- (a) Content A—Capsule Shell A (◆), Content A—Capsule Shell B (+), Content B—Capsule Shell A (\*), Content B—Capsule Shell B (×)
- (b) Content A—Capsule Shell A (◆), Content A—Capsule Shell C (▲), Content C—Capsule Shell A (■), Content C—Capsule Shell C (△)
- (c) Content A—Capsule Shell A (◆), Content A—Capsule Shell D (●), Content D—Capsule Shell A (□), Content D—Capsule Shell D (○)

TNは吸湿性がほとんどないため<sup>9)</sup>、水和物生成の可能性はきわめて低い。また、溶出率の低下した製剤は、保存開始直後と比較して、含量の低下は認められなかったことを確認しており、少なくとも有効成分の安定性に問題はなかった。

今回検討を行った硬カプセル剤は、添付文書等に、ゼラチンを原料としていることが記載されている。ゼラチンを含有する硬カプセル剤は、加速試験等の条件において、溶出性が低下する場合があることが知られている<sup>12)</sup>。

硬カプセル剤の溶出試験において、有効成分が溶出するには、カプセル皮膜がすべて溶解する必要はなく、一部が崩壊して内容物が皮膜の外に出て有効成分が溶出するか、カプセル内部に試験液が入り、成分が溶解した液が容器内に拡散することでもたらされる。保存試料の検討では、溶出試験終了時に、カプセル皮膜に内容物が付着した状態で、シンカーの編み目部分にこびりついたように残留していた試料も散見された。このような試料は、最終の溶出率が低い傾向にあったことから、溶解や崩壊が不十分なカプセル皮膜と内容物が密着し、内容物と溶出試験液が十分に接触しなかったことが考えられる。

製品Dについては、保存後の製剤からカプセルを除くことや、40℃75%RHの条件下で6箇月保存後も変化が

認められなかった製品Aのカプセルに内容物を詰め替えることにより、溶出率の遅延は改善されている。このことから、カプセル剤皮が保存の影響を受け、溶出率の遅延が生じたと考えられる。

製品Bでは、保存後の製品AとBのカプセル外皮に、それぞれの内容物を詰め替えると、カプセルの違いには関わらず、内容物の違いに基づく、2種類の溶出曲線を示している。このことから、溶出率の低下はカプセル皮膜ではなく、内容物の変化が主な原因であると考えられる。

製品Cでは経時的に変化が認められたが、内容物単独では、保存後の製剤と比較すると溶出率が高く、また、速く溶出する挙動を示している。しかし、保存開始前の製剤と比較すると、溶出率が低く、遅延も認められる。再充てんした試料の溶出曲線において、内容物Aを充てんした試料3であれば、有効成分の速やかな溶解が認められた。製品Cの溶出率の低下については、カプセル皮膜の若干の変性に加え、内容物が変化したことが原因であると考えられる。

また、溶出試験実施の際、製品A及びDの内容物は、カプセルの崩壊直後に、パドルの回転によって溶出試験液の中に広がった。一方、保存後の製品B及びCは、カ

プセルの崩壊部分からこぼれ落ちた内容物が、シンカーの付近で回転し、溶出試験液全体に広がることはなく、また、内容物の一部分は堆積していた。内容物単独の場合では、試料の投入後、山のように内容物が堆積し、その堆積物は試験終了時にも存在していた。

小和田らは、製剤の崩壊直後、試料が堆積し溶出率が低くなる事例を報告しているが<sup>13)</sup>、今回の検討に用いた製品 B 及び C においても、試料の内容物の堆積が溶出率の低下を招いていることが推測された。

しかしながら、カプセル皮膜の残留や内容物の堆積は、保存開始直後の製剤の溶出試験実施時にはほとんど認められなかったことから、溶出率の低下には、堆積が生じるような内容物の変化とともに、保存試験開始時と比較して溶解しにくくなったカプセルの影響を受けていると推察される。

今回の検討結果は、医薬品の規格試験方法として設定されている試験液 (pH 6.8) では、回収事例となった製剤以外は、製品間の差は少ないものの、pH 1.2 及び pH 4.0 の試験液については、製品間の差が顕著に表れている。また、最も緩和な保存条件である 25°C60%RH における 6 箇月後の溶出挙動の差は、pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8, 水の順に、小さくなっているが、TN の 37°C における試験液への溶解度も同様に低下している<sup>9)</sup>。

現在、各製品の溶出挙動は、実生産規模品において定期的に確認することがアクションプログラムに示されているものの、日常的に管理することは要求されていない。しかし、今回の結果は、ジェネリック検討委員会報告でアマンタジン塩酸塩錠等の溶出挙動について示された結果と同様に<sup>14)</sup>、品質再評価後の溶出性が変化していることを示している。更に、保存状態によっては、溶出挙動が経時的に変化する製剤もあることや、試験液の違いによって、より明確になる場合があることも示している。

これらのことから、日常的に管理が必要な pH 6.8 の試験液を用いた一時点の評価だけでなく、他の試験液も含め溶出挙動の経時的な変化を評価することは、溶出性に係る変化を的確に捉えることができるのではないかと推察される。

## 5. 結論

各種条件による保存試験の結果、製品規格に設定された試験液における溶出試験には適合しているが、品質再評価時の溶出挙動から変化が認められた製剤が存在した。その原因は、有効成分の含量低下等によるものではなく、カプセル皮膜又は内容物の変化、あるいはその両方に起因するものであった。

今後は、品質再評価時のデータを生かし、保存ロットに対しても、さまざまな試験液を用いた評価を行い、そのデータを蓄積し、更なる品質の向上を目指すとともに、溶出性の変化を的確に評価する必要があると考えられる。

## 文 献

- 1) 厚生労働省:後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム,平成 19 年 10 月 15 日.
- 2) 日本ジェネリック製薬協会:「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム」の平成 21 年度末における GE 薬協会員各社の達成状況について,平成 22 年 7 月 29 日.
- 3) 医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/kaisyuu/menu.html> accessed 2010/8/31.
- 4) Nyqvist, H.: *Int. J. Pharm. Tech & Prod. Mfr*, 4(2), 47-48 (1983).
- 5) JIS A 1475: 建築材料の平衡含水率測定方法, 2004.
- 6) 厚生労働省医薬局審査課長:安定性試験ガイドラインの改定について, 医薬審発第 0603001 号, 平成 15 年 6 月 3 日.
- 7) (株)日本病院薬剤師会:錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について (答申), 平成 11 年 8 月 20 日.
- 8) 厚生労働省医薬食品局長:日本薬局方外医薬品規格第三部の一部改正について, 薬食発第 1108001 号, 平成 19 年 11 月 8 日.
- 9) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長:医療用医薬品品質情報集について, 薬食審査発第 0423001 号 平成 20 年 4 月 23 日.
- 10) 厚生労働省:第十五改正日本薬局方, 135-245 (2006).
- 11) 四方田千佳子: 医薬品研究, 38(4), 195-213 (2007).
- 12) 上野雅男, 長田俊治: *Pharm Tech Japan*, 15(7), 969-973 (1999).
- 13) 小和田和宏, 堀池あずさ, 植田敦子, 藤原厚子, 山口善三郎, 浮島美之, 馬淵 博: 静岡県環境衛生科学研究所報告, 44, 31-34 (2002).
- 14) 四方田千佳子: *Pharm Tech Japan*, 26(3), 31-38 (2010).

# ジェネリック医薬品を語るための知識

## 最近の動向から(2)

Essential knowledge to talk on generic drugs

— Recent report (2) —

国立医薬品食品衛生研究所

四方田千佳子

CHIRAKO YOMOTA

National Institute of Health Sciences

### 1. ジェネリック医薬品品質情報検討会において特に取り上げられた製剤について

第1回検討会において、特にジェネリック医薬品の品質の懸念に関わる象徴的な製剤となってきたイトラコナゾール製剤と球形吸着炭製剤につき、特別に取り上げて詳細に検討することが提案され、了承された。イトラコナゾール製剤は抗真菌症治療薬で、皮膚科の医師らにより効き目に対する疑いが示唆されているもので、以前から先発製剤とジェネリック製剤間での溶出性の比較や<sup>1)</sup>、ビーグル犬による経口投与後の血中濃度の比較などの論文<sup>2)</sup>が出されていた。イトラコナゾールは難溶性薬物であるため、高分子を基剤とした固体分散体として溶解性を向上させた特殊な製剤である。球形吸着炭製剤は1991年に初めて承認された製剤で、特殊な細孔構造を有する球形の活性炭を、尿毒症を併発した慢性腎不全患者に投与し、腸管にたまった尿毒症の原因となる毒素を吸着し排泄させることにより、腎不全患者が透析へ移行するまでの期間を遅延させることを目的とした製剤である(図1)。球形吸着炭製剤としては、先発製剤のクレメジンのほか、2004年にはメルクメジンとキューカルが後発製剤として販売されている。物理化学的な吸着能を先発製剤と後発製剤間で比較した論文<sup>3)</sup>、慢性腎不全ラットにおけるインドキシル硫酸の除去能の比較<sup>4)</sup>などが報告されており、医師の間でも製剤間で有効性に差があるのではないかという疑いが持たれていた。

第2回ジェネリック医薬品品質情報検討会では、それ

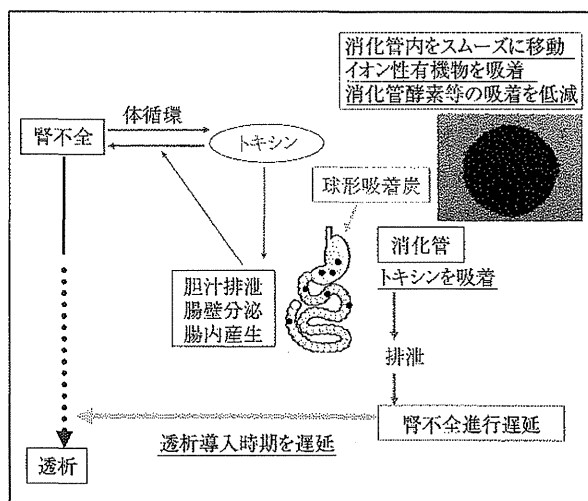


図1 球形吸着炭製剤の作用模式図

ぞれイトラコナゾール製剤と球形吸着炭製剤のワーキンググループ(WG)が設置されたことが報告され、WGでの検討方針が示された。検討会のホームページ(HP)にそれらの資料が掲載されている<sup>5)</sup>。

イトラコナゾール製剤に関しては、先発企業を含む医薬品メーカーが、同じ試験機関で各製剤の生物学的同等性試験を実施することとされた。現在、まず先発製剤の溶出性が、品質再評価時と変化してきたことを受け止め、現行製剤と古い溶出性を示すロットとの間での生物学的同等性試験を実施しているところである。これらについては、方針に従って、段階を踏みながら検討を進めることになっている。

球形吸着炭の吸着性能の評価方法としては、従来、一定濃度の吸着対象物質を添加して3時間振とう後、吸着量を測定する方法が採られてきており、論文<sup>6)</sup>では、一



部のデータがクレメジンとメルクメジンの吸着力の差を示唆しているものの、完全に過剰量の活性炭存在下での吸着率が多くを占めており、吸着特性を明確に評価できるデータが必要と判断した。そこで、従来より球形吸着炭の品質評価のために取り上げられてきた、腎毒性関連物質として、DL-β-アミノイン酪酸、β-インドール酢酸、インドール、トリプトファンおよびインドキシル硫酸について、球形吸着炭に対する吸着特性を詳細に検討することとした。また、同時に公定法である活性炭試験法JIS K 1747(2007)に準じて、その他の物性試験の実施も提案した。検討会后、JIS試験法からは、ヨウ素およびメチレンブルーに対する吸着性能試験を取り上げ、JISに規定されている粒度、粒度分布測定はふるい分けによるものであるが、今回は柳川ら<sup>3)</sup>の論文に準じて、レーザー回折法による粒径測定およびN<sub>2</sub>-BET多点法による比表面積の測定を追加して実施することとした。

なお、第2回検討会后、論文<sup>3)</sup>に準じた形で、さらにもう1つの後発製剤であるキューカルを含む3製剤の物理化学的な吸着能の比較論文<sup>6)</sup>が報告された。その後、臨床効果を比較したものとして、慢性腎不全患者22例を対象としてクレメジンとメルクメジンについて無作為化並行群間比較試験の結果が示され、血清インドキシル硫酸変化率等において統計的に差があると指摘された論文<sup>7)</sup>なども報告されている。

## 2. 球形吸着炭製剤に関する試験結果の公表

平成22年1月14日に開催された第4回ジェネリック医薬品品質情報検討会において、球形吸着炭製剤に関する試験結果が公表された。以下に結果を概説する。

球形吸着炭製剤に対する、腎毒性関連物質の吸着特性は、国立医薬品食品衛生研究所で検討することとした。論文等<sup>3,6)</sup>で見られる恒温浸とう器による浸とうとマニュアルサンプリング測定では、経時変化を追いくいため、測定の自動化を目的とした。日局の溶出試験器を用い、パドル法100回転で攪拌し、一定時間後の対象化合物の残存量を、フローセルを用いた吸光度測定によることとした。なお、試験に用いる緩衝液は、腸内での吸着を想定し、すべて溶出試験第2液を使用した。本来、吸着等温線は平衡状態に達するまで測定して求めるのが定法であるが、試験対象化合物で酸化分解が認められた場合には明らかな分解が認められない時間までで吸着量を求めた。

図2に、インドール酢酸の10時間後の吸着量およびインドキシル硫酸の48時間後の吸着量を、それぞれの遊離濃度に対してプロットした。インドキシル硫酸はインドール、インドール酢酸などと比較して溶液中の安定が高く、48時間後でも分解は認められなかった。試験は、溶出試験第2液500mL中に、5, 20, 50, 100, 200mgのインドール酢酸あるいはインドキシル硫酸を含むように溶液を調製し、溶出試験器用ベッセルに500mLずつ入れる。37℃の一定温度とした後、球形吸着炭を0.1g投入し、パドル法100回転で攪拌しながら、経時的に279nmおよび217nmでの吸光度を測定した。ここで、メルクメジンでは吸着量が少なく、測定誤差が大きいため、再度投入量を0.5gとして試験を実施した。吸着炭への吸着量は遊離濃度が増えるに従って増加し、飽和吸着に達した。インドール酢酸では、吸着量はクレメジンで最も大きく、キューカル、メルクメジンの順に小さくなったが、インドキシル硫酸ではクレメジンとキューカルでは大きな差は認められず、メルクメジンではかなり吸着量が少ない結

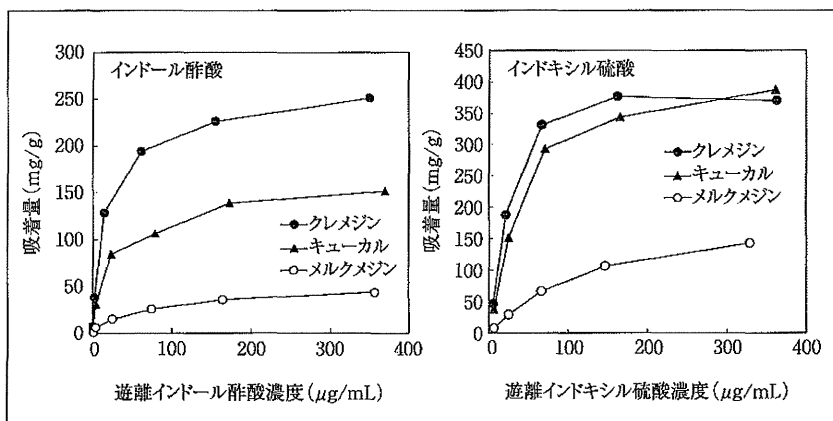


図2 3種類の球形吸着炭製剤へのインドール酢酸およびインドキシル硫酸の吸着量

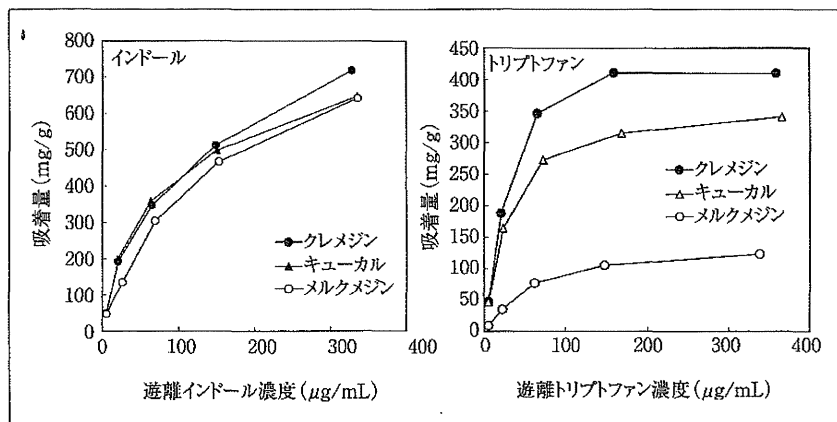


図3 3種類の球形吸着炭製剤へのインドールおよびトリプトファンの吸着量

果となった。

また、これらのインドール化合物の前駆物質であるインドールおよびその原料となるトリプトファンに対する吸着能を比較し、図3に示した。インドールでは18時間後の結果で、3製剤間で大きな差は認められなかった。インドールが無荷電であるのに対して、インドール酢酸、インドキシル硫酸は酸性化合物であるため、マイナス荷電を有する物質に対する吸着能に差が生じていると思われる。活性炭表面の荷電状態が製剤間で異なる可能性が示唆された。トリプトファンでは24時間後の吸着量を示しているが、図2の場合と類似した製剤間の差が認められた。

さらに、先発製剤が代表的な腎毒性物質として、品質評価の指標としていたDL-β-アミノイン酪酸に対する吸着特性を図4に示した。DL-β-アミノイン酪酸では、UV吸収がないため恒温水槽中で振とうし、フルオレスカミン溶液を添加する蛍光測定により定量した。すなわち、DL-β-アミノイン酪酸を溶出試験第2液50mL中に、5、15、30、45mgを含む溶液を調製し、タイテック社“THERMO MINDER DX-10”および“Personal10”を用いて37℃とし、球形吸着炭0.5gを入れ、毎分130回転とうしながら、経時的に試験液を採取し、フルオレスカミン液による蛍光測定で定量した。48時間後のDL-β-アミノイン酪酸の吸着では、クレメジンよりもキューカル、メルクメジンと吸着量が順に大きくなった。

以上の結果から、酸性基を有するインドール化合物では、製剤間で吸着能に差が認められること、それらの前駆物質であるインドールでは吸着能に大きな差は認められないこと、従来、球形吸着炭の指標物質とされてきたDL-β-アミノイン酪酸では、後発製剤のほうが比較的吸着量は多いものの、吸着量からは活性炭吸着しやすい物質とは言えなかった。

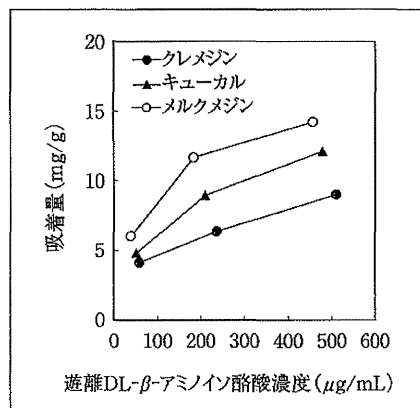


図4 3種類の球形吸着炭製剤へのDL-β-アミノイン酪酸の吸着量

### 3. その他の試験結果

その他、JIS活性炭試験法 JIS K 1747(2007)による吸着性能試験、比表面積、粒子径測定は活性炭の試験を実施している第三者試験機関に委託した。球形吸着炭製剤3種類と、薬用炭に関する試験結果を表1に示した。ここで、JISの試験法では、ヨウ素とメチレンブルーの吸着試験では、活性炭を完全に粉砕して吸着能を測定することになっているため、粉砕後の試験に加えて、未粉砕の吸着試験を実施依頼して、両者の結果を示している。

ヨウ素では、粉砕、未粉砕に関わらず、薬用炭の場合は若干吸着量が小さいものの、他の製剤では大きな差はなかった。他方、メチレンブルーでは粉砕時には差がないものの、未粉砕時には大きな差が認められた。ヨウ素は分子サイズは1.4Å程度であるのに対し、メチレンブルーは15Åと大きなサイズを有している。平均細孔径や細孔容積がクレメジンより、メルクメジンやキューカル

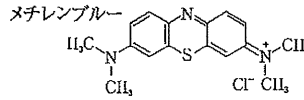
表1 JIS活性炭試験法等による試験結果

	粉碎後の吸着性能(mg/g)		未粉碎での吸着性能(mg/g)*		比表面積 (m <sup>2</sup> /g)**	細孔径 (Å)	細孔容積 (cm <sup>3</sup> /g)	メディアン径 (μm)***
	ヨウ素	メチレンブルー	ヨウ素	メチレンブルー				
クレメジン	1,400	310	1,410	260	1,590	19.4	0.77	367.6
メルクメジン	1,260	260	1,280	50	1,260	16.5	0.52	302.0
キューカル	1,320	260	1,310	100	1,300	16.5	0.54	326.8
薬用炭	1,070	210	1,030	210	1,080	24.9	0.68	52.5

\* 未粉碎で24時間振とう後分析

\*\* N<sub>2</sub>-BET多点法

\*\*\* レーザー回折法(島津SALD200A)



で若干小さくなっていることが影響している可能性が考えられる。なお、比表面積やメディアン径では製剤間で顕著な差は認められなかった。

#### 4. 考察

球形吸着炭製剤での有効性に関する疑いが生じた原因として、経口製剤ではあるものの、従来の生物学的同等性の基本となっている血中濃度の同等性が適用できない医薬品であったこと、臨床上で有効性の判定が難しく、腸管内での吸着対象物質を特定されていなかったこと、吸着という物理化学的特性の評価が一般的でなかったこと等の特殊な事情により、先発製剤においても、医薬品の有効性評価が明確にできなかったことに起因している。

丹波らは、腎不全患者におけるタンパク代謝物の重要性から、インドキシル硫酸は、タンパク代謝により生成する腎障害進行促進作用を有する腎毒性物質であることを明らかにしてきている<sup>8-10)</sup>。保全期腎不全患者に球形吸着炭製剤を投与すると、インドキシル硫酸の血中濃度、尿中排泄量が低下し、腎不全進行速度の改善が見られた。最近では、米国における無作為二重盲検プラセボ対照投与臨床試験から、クレメジンは投与量依存的に血清インドキシル硫酸濃度を低下させ、クレメジン 9g/日投与12週後には血清インドキシル硫酸濃度は38.5%に低下したことから、米国人における投与量は9gが適当であると報告されている<sup>10)</sup>。丹波は、球形吸着炭はその前駆体であるインドールを吸着することにより血中インドキシル硫酸濃度を低下させるものと推測していた<sup>8)</sup>。今回の試験結果から、球形吸着炭の製剤間では、インドールの吸着能には顕著な差が認められなかったものの、インドキシル硫酸の吸着能に明確な差が見い出されたことは、稲葉ら<sup>7)</sup>の論文においてメルクメジンにおける血清中インドキシル硫酸濃度の低減がメルクメジンではクレメジンよりも有意に小さかったという報告と傾向が一致して

おり、インドキシル硫酸に対する吸着能の差が結果として臨床効果に影響を及ぼしている可能性は否定できない。インドキシル硫酸は、腸管内で食事由来のトリプトファンから、大腸菌などの腸内細菌によって生成されたインドールが体内に吸収され、肝臓で硫酸包含によりインドキシル硫酸が生成されることが知られているが、胆管中への排泄は血中濃度の約1/5としている報告も見られ、主要なルートではないものの腸管循環することも知られていることから、腸管内で吸着される可能性も考えられる。

DL-β-アミノイソ酪酸は、先発製剤が吸着性能の指標としていた物質であるため、後発製剤では開発時にこの吸着力を高められたため、後発製剤での吸着量が多くなったものと推察される。ただし、図4における縦軸のスケールは図2、図3の10分の1以下と、球形吸着炭への吸着が弱い物質であり、DL-β-アミノイソ酪酸は、尿毒症患者では血中濃度が高値となることが知られているが、消化管内で吸着されることにより腎毒性が軽減される対象物質であるとは考えにくい。これに対して、活性炭は、自重量の30%程度の物質を吸着可能と言われており、インドール類は同程度以上の吸着を示すことから、活性炭吸着されやすい物質と言える。

以上のように、球形吸着炭製剤の吸着能は、対象物質によっては差が認められることが示された。実際には、消化管の中でいろいろな物質が共存する系での吸着であり、1日6gという大量投与の下で、どの程度の吸着力の差が有効性に反映するのか、どの程度が腎毒性関連物質の吸着に有効に利用されるのか等を明らかにすることは困難である。しかし、トリプトファン、インドールが、腎毒性物質の有効な指標として用いられるインドキシル硫酸の前駆物質であること、インドキシル硫酸が腸肝循環することを示唆する報告もあることを考慮すると、DL-β-アミノイソ酪酸を指標とするよりは、トリプトファン、インドール、インドキシル硫酸などに対する吸着能を球形吸着炭製剤の品質評価の指標とするのが適当

ではないかと思われる。後発品のうちキユーカルについては、インドールとインドキシル硫酸に対する吸着量がクレメジンと同程度であることから、有効性に大きな差は生じにくいと推測されるが、メルクメジンでは荷電性の有機化合物に対する吸着能がかなり低い結果となっており、球形吸着炭製剤の適切な特性を再考することが必要と考えられる。

今後、新たな製剤の開発やライフサイクルマネジメントが進み、ジェネリック医薬品の同一性調査の中で、特異的な試験や取り扱いを考慮しなくてはならない製剤も増加する傾向にある。特殊な製剤のジェネリック医薬品の承認申請にあたっては、適切な評価、試験法の設定が行われているかを、個々の製剤特性に応じて科学的に判断し、慎重に検証していく必要があると思われる。

以上、ジェネリック医薬品の品質をめぐる最近の国の取り組みについて概説した。今後、国の品質に対するサイエンスベースでの確認という地道な取り組みが継続されることが、ジェネリック医薬品の品質維持や規格試験法の向上に役立ち、ひいてはジェネリック医薬品の品質に対する信頼感の向上、さらなる使用促進につながるものと考えられる。

#### 参考文献

- 1) 豊口禎子他：イトラコナゾール製剤の比較検討(1)，新薬と臨床，54，3(2005)
- 2) 豊口禎子他：イトラコナゾール製剤の比較検討(2)，新薬と臨床，54，10(2005)
- 3) 柳川忠二他：クレメジンとメルクメジンの理化学的性質の比較，医薬品研究，36，497(2005)
- 4) 滝健太郎他：慢性腎不全ラットにおけるインドキシル硫酸濃度と腎機能に対する経口吸着剤の効果，医薬品研究，37，373(2006)
- 5) ジェネリック医薬品品質情報検討会に関するホームページ  
<http://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged.html>(国立医薬品食品衛生研究所薬品部)  
[http://www.info.pmda.go.jp/generic/generic\\_index.html](http://www.info.pmda.go.jp/generic/generic_index.html)(独)医薬品医療機器総合機構)
- 6) 宮崎靖則他：球形吸着炭製剤の先発医薬品に対する後発医薬品の物理化学的性質と吸着特性の比較，医療薬学，34，1077(2008)
- 7) 稲葉直人他：慢性腎臓病(CKD)患者の保存期における球形吸着炭の評価—先発医薬品クレメジンと後発品メルクメジンの比較，日腎会誌，51，51(2009)
- 8) 丹波利充：経口吸着剤の作用機序は何か(Indoxyl sulfateの毒性)，41，483(1996)
- 9) 丹波利充：経口吸着薬と貧血治療の効果，Current Therapy，25，50(2007)
- 10) G. Schulman, et al., : A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study, of AST-120 (kremezin) in patients with moderate to severe CKD. Am. J. Kidney Dis., 47,565(2006)
- 11) 丹波利充他：慢性腎不全ラットにおける血清インドキシル硫酸濃度に対する経口吸着剤AST-120の効果，日腎誌，27，695(1990)