

現状と評価を探る

# 後発医薬品の品質検証は どう行われているのか

四方田千佳子

YOMOTA Chikako



## はじめに

後発医薬品（以下、後発品）は、先発医薬品（以下、先発品）と治療的に同等であるものとして製造販売が承認され、臨床試験等が不要なため、医薬品の開発費用が安く抑えられることから、先発品に比べて薬価が安く設定される。このため、後発品の普及は、患者負担の軽減、医療保険財政の改善のために資するものとされているが、現在のところ、日本では、2009年9月現在の後発品の数量シェアは20.2%であり、欧米諸国と比較して普及が遅れている状況にある。

その理由の一つとして、医療関係者の間で、後発品の品質や情報提供、安定供給に対する不安が払拭されていないためと考えられている。

## ジェネリック医薬品品質情報検討会 設立の背景

従来から、ジェネリック医薬品使用促進策が試みられてきている<sup>1)</sup>が、厚生労働省医政局経済課から「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム」<sup>2)</sup>が出されるに至って、安定供給や品質の確保への具体的な取り組みなどの課題が提示された。アクションプログラムのなかで、後発品の品質確保に向けた国の取り組みとして、①後発医薬品の品質確保のための取去試験の実施とその結果を公表すること、②後発医薬品の品質に関する研究論文等を収集整理するとともに、後発医薬品相談窓口

寄せられた品質に関する意見等も精査し、品質の確認のために必要と考えられた場合には、試験検査を実施してその結果を広く公表していくこと——があげられている。

この課題が出てきた背景には、後発品の導入が推進されるにつれて、大学や病院薬剤部などによる後発品の品質を確認するための試験が実施されるようになり、学会発表や研究論文として報告することが増え、後発品の品質評価が適切に行われているものが多いなかで、必ずしも規格試験法として適切とは思われない試験が実施され、評価が妥当でないものもみられたため、後発品の品質に対する不当な不信感を募らせる原因となるおそれがあった。そこで、後発品の品質に対する信頼性確保のためには、適切な製剤評価試験を公的機関で実施するなどのサイエンスベースの対応が必要であると判断された。そこで、2008年度より、国立医薬品食品衛生研究所（以下、国立衛研）にジェネリック医薬品品質情報検討会（以下、検討会）を設置し、これらの問題に対応することとなった<sup>3)</sup>。

後発医薬品品質情報提供等推進事業における検討会の活動内容を図1に示した。検討会は、国立衛研の所長を座長として、日本医師会、日本歯科医師会、日本薬剤師会、日本ジェネリック医薬品学会、NPO法人ジェネリック医薬品協議会、大学薬学部、大学病院医師、大学病院薬剤部、地方病院薬剤部、地方衛生研究所、医薬品医療機器総合機構から各1名ずつの12名から構成されており、その他参考人として日本ジェネリック製薬協会、日

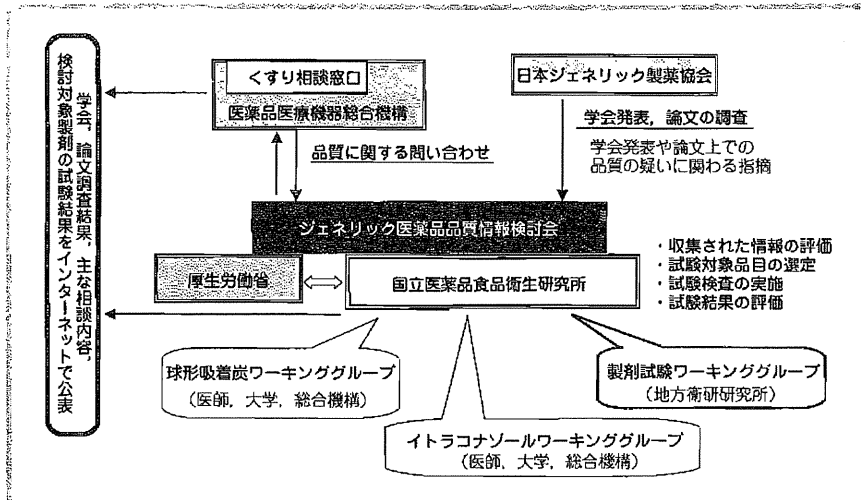


図1 ジェネリック医薬品品質情報検討会の活動内容

本製薬団体連合会、事務局として厚生労働省の審査管理課、監視指導・麻薬対策課、安全対策課、医薬品医療機器総合機構一般薬等審査部、医薬品医療機器総合機構安全部、国立医薬品食品衛生研究所薬品部が臨席する形をとっている。

### ジェネリック医薬品品質情報検討会での品質検証の流れと開催状況

検討会の活動の流れとしては、まず、アクションプログラム品質に対する後発品メーカーの取り組みのなかで、日本ジェネリック製薬協会において、後発品に関連する文献の調査を行うこととされており、この調査に基づいて検索された学会発表や公表論文が検討会へ報告される。さらに、医薬品医療機器総合機構のくすり相談窓口の相談内容についても検討会へ報告され、後発品の品質に対する懸念の払拭のために、科学的な検証が必要となる課題を選定する。必要に応じて国立衛研と10地方衛生研究所からなる製剤ワーキンググループにより試験を実施し、得られた試験結果を厚生労働省に報告後、国立衛研および医薬品医療機器総合機構のホームページ上<sup>4)</sup>に掲載して広く公表することとなる。これらの活動を通して、後発品の科学的な評価結果を示すことにより、一般国民、医療機関、医師・薬剤師などの後発品の品質に

対する信頼を確保することを目指すものである。また、このほか特に検討が必要とされた製剤を取り上げ、製剤ごとにワーキンググループを設置して対応することとされており、現在、球形吸着炭製剤とイトラコナゾール製剤に関するワーキンググループが設置され検討が進められている。

2008年7月に第1回検討会が開催されてから、毎年2回のペースで、すでに4回の検討会が開催されており、2010年度は、まず9月15日の開催が予定されている。

実際の審議では、まず、日本ジェネリック製薬協会から、JAPIC医薬品情報データベースによる国内の関連論文、学会発表の検索結果が示され、記載内容の説明、それに対する日本ジェネリック製薬協会としての見解が説明される。このリストからは、後発品全般についての総論・解説、生物学的同等性を示しただけの報告、アンケート調査などの論文は除外されている。各検討会で議論の対象となった論文などのリストの詳細およびそれに対するメーカーからのコメントはホームページに検討会の資料として掲載されているのでご参照いただきたい<sup>4)</sup>。品質関係の文献、学会発表、臨床関連の論文、学会報告に分けられており、後発品の品質に問題ありとしていたものを中心に内容を精査し、実際の試験の実施によって後発品の品質を確認することが必要と判断されたものを検討課題として取り上げてきている。

## ジェネリック医薬品品質情報検討会での議論と検討課題として取り上げられた製剤

いままでの検討会のなかで議論となった例を示すと、錠剤1錠を乳鉢ですりつぶし、そこへ溶媒を加えて溶解させて定量するという、通常の規格試験法とは大きく異なる方法で実施し、主成分の含量が70%程度であったと報告した例である。医薬品製剤の規格試験の厳しさに対する認識が薬学研究者の間に理解されていないためと考えられ、品質に携わるメンバーにとっては大きな衝撃であった。その後も、通常の試験法とは異なる方法で製剤均一性を検討した事例が続いた。そこで検討会では、念のために、取り上げられていた錠剤に関して、承認申請書の規格試験法に従った定量試験や製剤均一性試験を実施して品質の確認を行うこととされた。その他、溶出試験に関わる懸念、注射剤の純度試験に関する問題についても、品質の確認をすることとされた。なお、検討課題としては取り上げなかったものとしては、口腔内崩壊錠の後発品における味覚の問題のような使用感に属するものがあるが、これは国の基準がないことから取り上げていない。また、簡易懸濁法における崩壊のしやすさの比較に関連するものも多くみられたが、本来の用法用量とは異なる使用方法であること、懸濁の評価が腸溶性製剤や、徐放性製剤にまで言及されていたものもあったため、学会などなどでなんらかの注意喚起が必要であるという議論があった。

検討会で論文関係から検討課題として選定されたものは、第1回検討会では、経口固形製剤の溶出試験の7製剤（アマタジン錠、クラリスロマイシン錠、トリアゾラム錠、プラバスタチンナトリウム錠、プロチゾラム錠、ロキソプロフェンナトリウム錠、ノルフロキサシン錠）、注射剤の純度試験ではイオパミドール注射剤、睡眠薬の定量試験では2製剤（プロチゾラム錠およびトリアゾラム錠）、第2回検討会では、経口固形製剤の溶出試験の1製剤（ウルソデオキシコール酸ナトリウム錠）、第3回検討会では、錠剤の製剤均一性試験の2製剤（リマプロストアルファデックス錠、プラバスタチンナトリウム錠）、第4回検討会では、経口固形製剤の溶出試験の2製剤（グリクラジド錠、メシル酸プロモクリプチン錠）

であった。

また、医薬品医療機器総合機構くすり相談窓口における相談内容の例では、この2年間に特に問題となったのは「錠剤で異臭がする」という相談で、外国の工場で使用された防虫剤が極微量混入したためであることが調査報告された。医薬品製造のグローバル化がもたらした、国内では考えられない事例であった。その他の相談内容には、特に品質に対する疑いが強いものはなかったが、しばしば同じ製品が話題となるため、第3回の検討会では、相談窓口の事例を契機として、一部の製剤を品質の確認のために取り上げたものもあった（ランソプラゾールカプセル、ニフェジピンCR錠、ニフェジピンL錠、ペリデン塩酸塩錠、エチゾラム錠でいずれも溶出試験<sup>9)</sup>。これらのほか、第3回検討会では、検討会で取り上げた期間より前の文献から品質に関わる懸念を示していたものについても再整理し、溶出試験の対象製剤として、シメチジン錠、テオフィリン徐放ドライシロップ、チクロピジン塩酸塩錠、ニカルジピン塩酸塩錠を取り上げた。

なお、いままでに検討会で取り上げられた製剤に対し、「検討結果が出るまでは後発品の使用を控えている」という声を耳にしたことがあるが、これらの製剤は、品質に対して疑いがあると判断されたものではなく、あくまで品質を確認し、安心して使用できるようにすることを目的として取り上げたものであって、これらの後発品の使用に対する懸念を示しているものではないことを確認しておきたい。

## 検討課題となった製剤試験の実施と結果の公表

### 1. 検討課題の試験と試験結果の評価について

これらの製剤試験の課題は、製剤試験ワーキンググループ（東京都健康安全研究センター、埼玉県衛生研究所、神奈川県衛生研究所、静岡県環境衛生科学研究所、富山県薬事研究所、愛知県衛生研究所、京都府保険環境研究所、大阪府立公衆衛生研究所、兵庫県立健康環境科学研究所、福岡県保健環境研究所と国立医薬品食品衛生研究所）において、順次、試験を行ってきており、すでに第4回の検討会で、前半の試験結果についてご報

表1 第1回ジェネリック医薬品品質情報検討会で取り上げられた製剤

試験項目と対象製剤	汎用含量	製剤数	試験法取扱い
<b>溶出試験</b>			
アマンタジン塩酸塩錠	50mg	8	オレンジブック
クラリスロマイシン錠	200mg	18	オレンジブック
トリアソラム錠	0.25mg	10	オレンジブック
ブラバスタチンNa錠	10mg	26	オレンジブック
プロチソラム錠	0.25mg	17	オレンジブック
ロキソプロフェンNa錠	60mg	24	オレンジブック
ソルフロキサシン錠	200mg	14	オレンジブック
<b>定量試験</b>			
プロチソラム錠	0.25mg	17	承認申請書
トリアソラム錠	0.25mg	10	承認申請書
<b>純度試験</b>			
イオパミドール注射剤	61.24%	4	日局原薬

告した。なお、これらの地方衛生研究所は、1998年から開始され2007年度に終了した医療用医薬品の品質再評価事業にご協力いただいた機関であり、長年、溶出試験に従事してきた経験を有している。

第1回検討会で取り上げられた製剤については、試験と評価を終了しており、それらの試験製剤数や試験方法を表1に示した。各対象製剤は、複数の含量規格のあるものは汎用含量の一製剤とし、可能な限り市販製剤を購入して、製剤試験ワーキンググループで分担して試験を実施した。なお、各製剤について、製剤名、製造メーカー、使用ロット番号などを、HP上に公開している<sup>4)</sup>。ここで溶出試験の検討対象となった製剤はすべて品質再評価で取り上げられた製剤であるため、溶出試験は基本的に品質再評価資料集（以下、オレンジブック）に準じて、消化管のpH変化に対応したpH1.2～pH6.8の3種類のpHの試験液と水を用いて溶出試験を行い、そのプロファイルをオレンジブックの曲線、あるいは流通している先発製剤の溶出プロファイルとの比較を行い、類似の範囲内にあるかどうかを評価した。ただし、公的溶出試験法の規格試験液と、その他の試験液で試験法が異なる場合には、品質再評価事業の公的規格案妥当性検証時の試験方法に従った。ここで、今回のように後発品の溶出挙動を比較する場合に気をつけなければならない点があ

る。オレンジブックに公的溶出規格が記載されている製剤で、品質再評価結果の通知の製剤リストに製剤名が載っている場合には、オレンジブックの溶出挙動を示す標準製剤と、溶出挙動が類似であることを確認した製剤である。この品質再評価結果の発出後に承認されたものは、同等性試験を実施した時期の先発製剤の3ロットの中間の溶出性を示す製剤を標準製剤としているため、先発製剤の溶出挙動が一定に保たれていなければ、承認時期によって、後発品の溶出性もずれていく可能性がある。また、品質再評価時には先発製剤しかなかったものもあるため、この場合には、市販製剤のほとんどがオレンジブック記載時の標準製剤を基準としていない。また、含量違い製剤は、後発品間で含量違い製剤の同等性を担保することもあるため、それぞれの個々の製剤の履歴を確認し、溶出挙動を比較することが不可欠である。そこで、とりあえず、品質再評価時の製剤リストと照らしあわせて概略の状況を把握しておき、溶出試験結果を比較して、オレンジブック記載のプロファイルと類似性が疑わしいとなった場合に、詳細な履歴を検討することとした。

定量試験は、承認申請書の方法に従い、同時に含量均一性も評価した。イオパミドール注射剤の純度試験は、製剤に対する規格が設定されていないため、日局の原薬規格に準じて実施した。

検討会における溶出試験結果の判定に関して、溶出試験のプロファイルの類似の判断については、ロット間のばらつきや、測定機関による変動要因などを考慮して、後発品の生物学的同等性ガイドラインで設定されている溶出性の類似の許容範囲をやや広げ、ガイドラインでは平均溶出率の許容範囲を「±15%」としているものを「±20%」に、F2関数の許容範囲を「42以上」としているのを「35以上」へ変更し、これに適合するものを許容範囲内と判断することとした。定量試験では、承認申請書の規格への適否で判断し、注射剤の純度試験は日局記載原薬の純度試験規格を目安とした。

## 2. 第4回ジェネリック医薬品品質情報検討会で報告した試験結果

第1回検討会の課題に関する検討結果の報告書は、第

表2 トリアゾラム錠の定量試験および含量均一性試験結果

製剤 No.	製品名	定量値	標準偏差	含量均一性試験判定値
No.1	ハルシオン0.25mg錠	98.8	0.6	1.4
No.2	アサシオン0.25mg錠	99.7	0.7	1.7
No.3	ハルラック錠0.25mg	98.4	1.1	2.7
No.4	アスコマーナ錠0.25	99.9	0.7	1.7
No.5	カムリトン0.25mg錠	98.7	1.3	3.0
No.6	トリアゾラム錠0.25mg [TSU]	99.8	1.0	2.3
No.7	トリアラム錠0.25mg	95.6	2.3	8.4
No.8	ネスゲン錠[0.25]	98.0	0.5	1.7
No.9	バルレオン錠0.25mg	99.7	0.7	1.7
No.10	ミンサイン錠0.25mg	97.0	0.4	2.5

4回検討会の資料<sup>4)</sup>および総説<sup>5)</sup>に詳細に記載しているため、ここでは概略を記載する。

#### (1) 定量試験、製剤均一性試験、溶出試験を実施した製剤

トリアゾラム錠、プロチゾラム錠に関しては、定量値、含量均一性試験の判定値ともに、すべての製剤が規格に適合した。表2にトリアゾラム錠の結果を示した。トリアゾラム錠の溶出試験では、使用期限ぎりぎりの製剤で溶出プロファイルの類似性が担保されていなかったが、その他の製剤ではすべて類似の許容範囲内であった。また、類似が得られなかった製剤について、新しいロットを用いると類似の範囲にあった。この製剤に関しては、すでに検討会の結果を待たずに安定性の改善に向けた製法の一部変更が実施されていた。プロチゾラム錠の溶出試験では、図2に示すように、溶出が速い製剤であり、すべての製剤が4種類の試験液中で類似の範囲内と判断された。

#### (2) 溶出試験の検討を行った製剤

先発製剤が複数あり、製剤間で溶出上の問題が認められた例もあり、後発製剤の問題点もいくつか認められたものの、大部分の後発製剤において、よく溶出性の類似性が担保されているものと考えられた。

- プラバスタチンナトリウム錠：溶出のプロファイルはすべての液性で、オレンジブックの溶出挙動と類似の許容範囲内であった。

- ノルフロキサシン錠：先発製剤の溶出が速い傾向が認められたが、後発製剤とオレンジブックの溶出挙動を比較すると、pH1.2では4製剤、pH4.0、pH6.8および水では1製剤が許容範囲にないと判断された。類似性が疑わしい結果となった4製剤も、溶出性からみて特に有効性、安全性に大きな差を生じるとは考えられないが、すでにそれぞれ販売中止などの対応がとられている。

- クラリスロマイシン錠：先発製剤で問題が生じた事例で、共同開発された2つの先発製剤が存在し、1製剤ではpH1.2における溶出が速く、先発製剤間で大きな溶出性の差が認められた。先発製造販売元の調査により、使用する崩壊剤のわずかな差が溶出に影響すると推測されている。クラリスロマイシンは、すみやかに腸へ移行して吸収されていると考えられるため、酸性条件下での溶出挙動の差が、製剤の有効性にそれほど大きな差を生じるとは考えられないが、製剤の品質維持の観点から、崩壊剤の使用に留意する対応策が示された。クラリスロマイシン錠に関しては、先発製剤の溶出挙動が著しく変化していたことが明らかとなったため、後発製剤の溶出の類似性を評価しなかったが、後発製剤間では溶出性のばらつきは小さく、問題はないと思われた。

- アマンタジン塩酸塩錠：pH6.8においてのみ、後発2製剤でやや類似の許容範囲から外れたが、製法変更による改善を検討中であり、ほかの液性ではすべて類似の範囲内であった。

- ロキソプロフェンナトリウム錠：先発製剤が、オレンジブックよりもやや溶出が速く、後発製剤のオレンジブックの溶出挙動との比較では、図3に矢印で示したように、各液性で1製剤ずつ類似の許容範囲外と判断されたが、現行の先発製剤と比較するとすべての製剤で類似の範囲内であった。

#### (3) 注射剤の純度試験

注射剤の純度試験に関しては、検討会発足前の2007年度事業で、当時論文で取り上げられていたオザクレルナトリウムやセファゾリンナトリウムなど10成分12製剤について検討したが、特に問題点は認められなかった。これらの試験結果は「後発医薬品注射剤における純度試

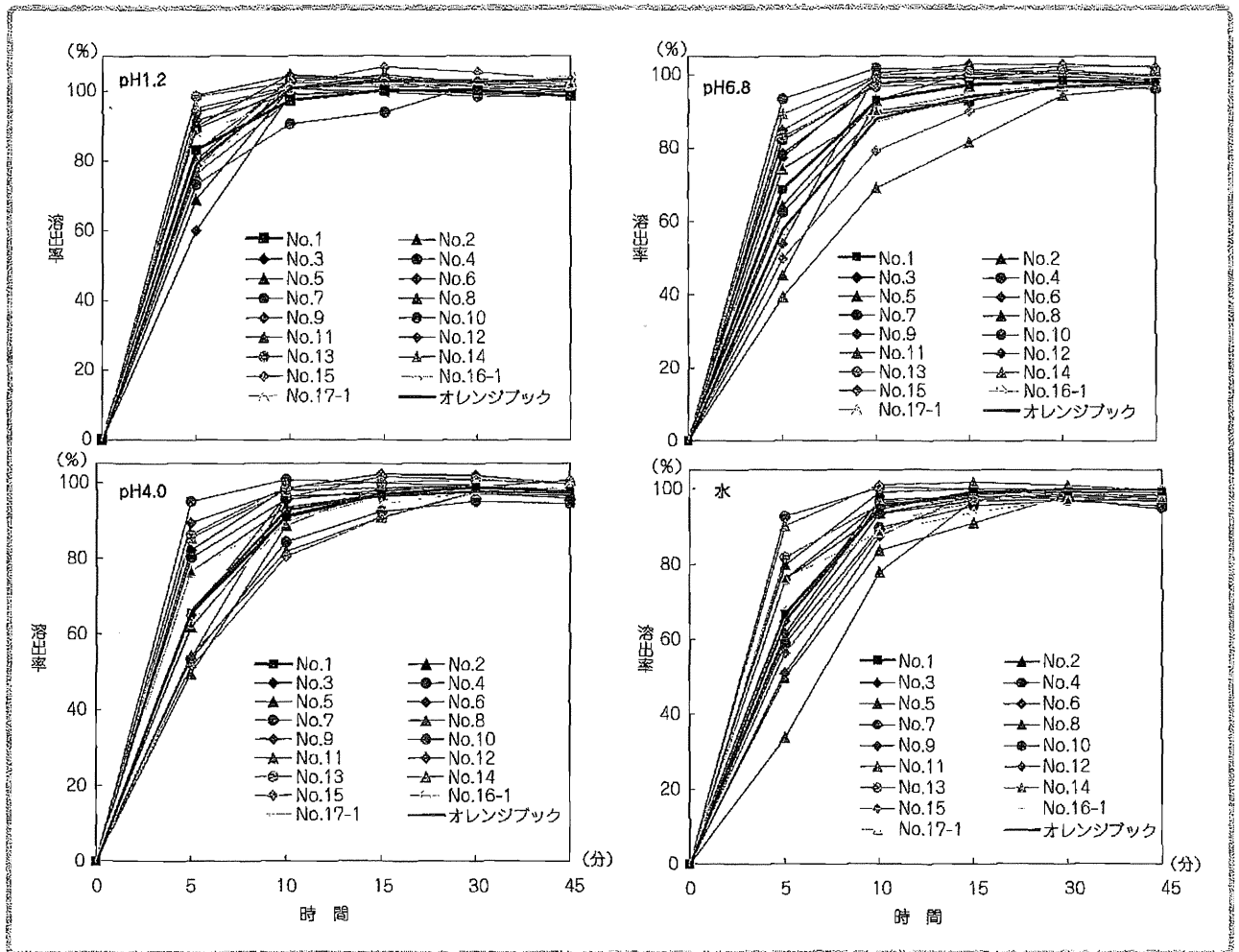


図2 プロチゾラム錠の溶出試験結果

験」と題して第2回検討会で報告しているのでご参照いただきたい<sup>4)</sup>。

第1回検討会では、課題として残っていたイオパミドール注射剤を取り上げることにした。不純物ピークの数や溶出位置は製剤間でやや異なっていたものの、試料溶液のイオパミドール以外のピークの各々のピーク面積は、標準溶液のピーク面積より小さくなく、それらのピークの合計面積は標準溶液のピーク面積の2.5倍より大きくないという規格に適合していた。米国薬局方ではイオパミドールの類縁物質として、10種の不純物の構造式の記載が、欧州薬局方では11種の不純物の記載があり、それぞれの相対溶出位置が示されて、限度規格値もピークによって若干異なっている。日局では、個々の不

純物ピークの特定をしていない分、すべてのピークで0.1%以下と同じ規格をとっており、やや厳しい規格設定となっている。日局は、他局とは類縁物質試験で使用しているHPLCカラムが異なるため直接比較はできないが、不純物ピークの数も同程度であり、イオパミドール原薬の純度は他局とほぼ同じレベルで保証されていると考えられる。

### その他の特別な検討課題への対応

第1回検討会において、特に後発品の品質に関して問題視されてきていた製剤としてイトラコナゾール製剤と球形吸着炭につき、特別に取り上げて詳細に検討するこ

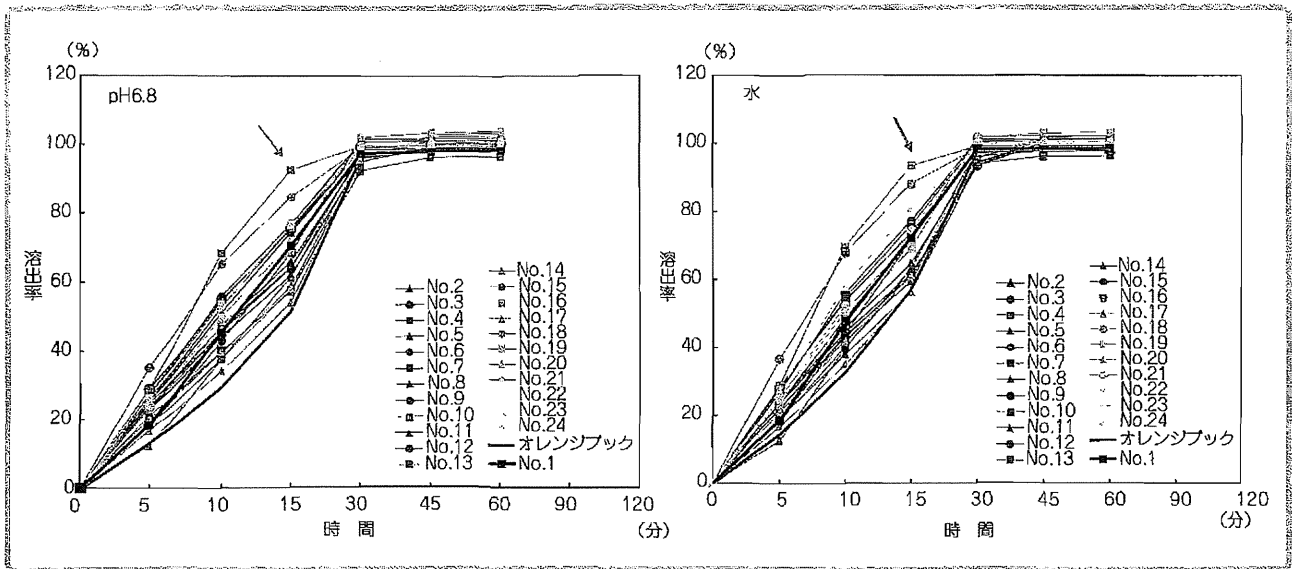


図3 ロキソプロフェンナトリウム錠の溶出試験について

とが提案された。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後発製剤間での溶出性の比較や<sup>6)</sup>、ピ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>7)</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年にはじ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。球形吸着炭としては、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>8)</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>9)</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」という疑いもたれていた。

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という方針が示され、まず先発製剤に

おいて、溶出性が品質再評価時と変化してきたことから、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が実施された。今後、試験結果を報告しながら検討していくこととなる。

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とられてきており、クレメジンとメルクメジンの吸着力の差が示唆はされていたものの、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-アミノイソ酪酸、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JIS活性炭試験法 (JIS K1474) (2007) に準じて、その他の物性試験の実施も提案した。

国立衛研での検討の結果、球形吸着炭製剤の吸着能は、対象物質によっては製剤間で差が認められることが示された。実際には、消化管のなかでいろいろな物質が共存する系での吸着であり、「1日6g」という大量投与のもとで、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

るのかなど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の品質評価の指標とするのが適当と考えられ、吸着性能評価のための規格試験法の改訂が提案された。

以上の球形吸着炭に関する試験結果については、第4回の検討会の報告<sup>4)</sup>および総説<sup>10)</sup>に詳述されているので、ご参照いただきたい。

## おわりに

以上、検討会の概要と、その活動を通じて、後発品の品質がどのように検証されているかを紹介した。今後、検討会で取り上げた試験検討課題については、問題がない製剤、やや懸念があった製剤についても等しく結果を公表して、必要に応じて改善されることを明らかにすることにより、わが国の後発品の品質に対する信頼の確保と使用者の安心に寄与することができると考えている。サイエンスベースでの品質の確認という地道な取り組みの継続が、後発品の品質や規格試験に対する正しい認識を広めることに役立ち、さらなる使用促進につなが

るものと期待される。

## ●引用文献

- 1) 厚生労働省：後発医薬品（ジェネリック医薬品）の使用促進について（<http://www.mhlw.go.jp/bunya/iryoku/kouhatusiyaku/index.html>）
- 2) 厚生労働省医政局経済課「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラムについて」（平成19年10月15日）（<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/10/h1015-1.html>）
- 3) 厚生労働省政策レポート：ジェネリック医薬品（後発医薬品）の使用促進について（<http://www-bm.mhlw.go.jp/scisaku/2010/06/05.html>）
- 4) 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 国立医薬品食品衛生研究所（<http://www.nihs.go.jp/drug/ecqagcd.html>）  
医薬品医療機器総合機構（[http://www.info.pmda.go.jp/generic/generic\\_index.html](http://www.info.pmda.go.jp/generic/generic_index.html)）
- 5) 四方田千佳子：ジェネリック医薬品を語るための知識：最近の動向から。PHARM TECH JAPAN, 26：371-378, 2010
- 6) 豊口禎子，他：イトラコナゾール製剤の比較検討（1）。新薬と臨牀, 54：1401-1407, 2005
- 7) 豊口禎子，他：イトラコナゾール製剤の比較検討（2）。新薬と臨牀, 54：1408-1412, 2005
- 8) 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, 36：497-504, 2005
- 9) 瀧 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, 37：373-380, 2006
- 10) 四方田千佳子：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）。PHARM TECH JAPAN, 26：909-913, 2010



# 後 発 医 薬 品 を 書 く た め の 知 識 (2)

## Essential knowledge to talk on generic drugs (2)

国立医薬品食品衛生研究所

四方田千佳子, 柴田寛子

CHIKAKO YOMOTA, HIROKO SHIBATA

National Institute of Health Sciences

### はじめに

前回(本誌2010年7月号)は後発医薬品の位置づけと経口固形製剤に関する知識について記載した。今回は、最近の欧米でのガイドラインの動きと、その中で扱われている特殊な製剤の取り扱いについて述べたい。

### 1. 生物学的同等性ガイドラインにおける欧州医薬品庁(EMA)の最近の動き

わが国の後発医薬品に関するガイドラインは、1980年に生物学的同等性使用基準でヒト試験が規定されて以来<sup>1)</sup>、1997年の後発医薬品の生物学的同等性試験の大改正<sup>2)</sup>で溶出試験をヒト試験をサポートするものと位置づけ、さらに2006年の微修正<sup>3)</sup>を経て現在に至っている。米国のFDAのガイドラインでは、1995年のSUPAC-IR<sup>4)</sup>から2003年の生物学的利用能および生物学的同等性の試験方法や基準に関するガイダンス<sup>5)</sup>の間のいくつかのガイダンス以後、新たなものは出されていない。

2010年1月に欧州医薬品庁(EMA)は、生物学的同等性の検討に関するガイドライン、Guideline on the investigation of bioequivalenceを新たに発出した。2001年に出されていたNote for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalenceの改訂版である。FDAが長らく生物学的同等性ガイドラインを改訂していないため、EMAの改訂は最近の流れを示すものとして注目される。

### (1)新しいEMAのBEガイドラインの特徴

2001年に出された古いガイドラインに比較すると、記述がかなり詳細になり、ガイドラインの説明文には、2001年のガイドラインと置き換わるものであること、BCS-based biowaiversに関する推奨を含むことが明記されている。2001年のガイドラインにもBiopharmaceutics Classification Systemのコンセプトは取り入れられていたが、あらためて、明確で詳細な記載がAppendix IIIに加えられている。Appendix IIIの冒頭には、「BCSに基づくbiowaiverは*in vivo*生物学的同等性試験を減らすことを意味し、代替えを意味している。*in vivo*同等性試験は*in vitro*の挙動が十分に妥当であれば省略できる。また、記載されている必須条件が満たされれば、*in vitro*溶出試験が*in vivo*試験よりも、より識別性にすぐれることがありうる。」とあり、溶出試験の活用が示されている。BCS Class 1の医薬品およびClass 3の医薬品において、biowaiverが可能であるとされ、溶出の類似性を少なくともpH1.2、pH4.5およびpH6.8の試験液で示さなくてはならず、さらに溶解度が最小となる試験液での検討も必要とされている。また、使用されている添加剤がバイオアベイラビリティに影響を与えないことを十分に調査することが必要であり、バイオアベイラビリティに影響を与える可能性がある添加剤は質、量ともに同程度でなければならず、特にClass 3の医薬品では、添加剤は質的には同じものが、量的にも同程度であることが必要とされ、かなりの制限付きbiowaiverであるといえる。このガイドラインでは、全体として、医薬品の体内動態に及ぼす添加剤の影響をかなり慎重に取り扱っている。また、生物学的同等性試験に関しては、治療濃度域の狭

い医薬品におけるAUCの信頼区間の許容幅の変更、Highly variable drug productsにおける $C_{max}$ の信頼区間の許容範囲の緩和等大きな変更が見られる。EMAのガイドラインに関しては、次回にさらに詳述するとして、ここでは、特にわが国のガイドラインにはあまり記載のない、Appendix IIの、Bioequivalence study requirements for different dosage formsに焦点を当ててみたい。

(2) 特殊な製剤の生物学的同等性試験に関する

EMAのガイドラインにおける記載

(Appendix II : Bioequivalence study requirements for different dosage forms)

EMAの同等性ガイドラインでは、即放性の製剤を取り扱っているが、Appendix IIIには、他の剤形や特殊な即放性製剤について、生物学的同等性試験を要求されない場合について記載している。試験製剤が標準製剤の医薬品と異なる塩形や、医薬品のエステル、アイソマー、アイソマーの混合物、複合体、誘導体などを含んでいる場合には、*in vivo*生物学的同等性試験で同等性を証明する必要があるが、試験製剤と標準製剤の医薬品が同じであるか、類似の特性を有する異なる塩の場合には、必ずしも*in vivo*試験が必要ではない場合がある。

① 口腔内崩壊錠(ODT)

ODTは口腔内で速やかに崩壊する錠剤であり、もし口腔内での吸収がないことが示されれば、BCS-based biowaiverが適用される。ODTが他の経口製剤からの剤形追加である場合には、その適用法評価には、服用のための水ありおよび水なしでの試験を含む3期の試験が推奨される。しかし、水なしでのODTと、水ありの標準製剤の2期試験での同等性が示されれば、ODTの水ありでの同等性は類推することができる。

もし、標準製剤も試験製剤もODTの場合は、図1に示したように、標準製剤が水あり、水なしでの服用が可能な場合は、水なしでの同等性試験を実施すれば、水ありでの同等性は類推できる。標準製剤が水なしでの服用のみの場合には、水なしでの同等性試験を実施する。標準製剤が水ありのみでの服用の場合には、水ありでの同等性試験を実施する。標準製剤が、水ありまたは水なしで服用され、試験製剤が水ありおよび水なしで服用される場合には、3期のBE試験を実施する。また、水なしでのODTの服用時には、ODTを舌の上のせる前に20mLの水をあらかじめ飲み込んでおくことが推奨されている。

他の口腔内崩壊フィルム、パッカル錠、舌下錠、チュワブル錠も上記のような方法で生物学的同等性試験を実施する。

わが国のガイドラインには口腔内崩壊錠に触れた記載

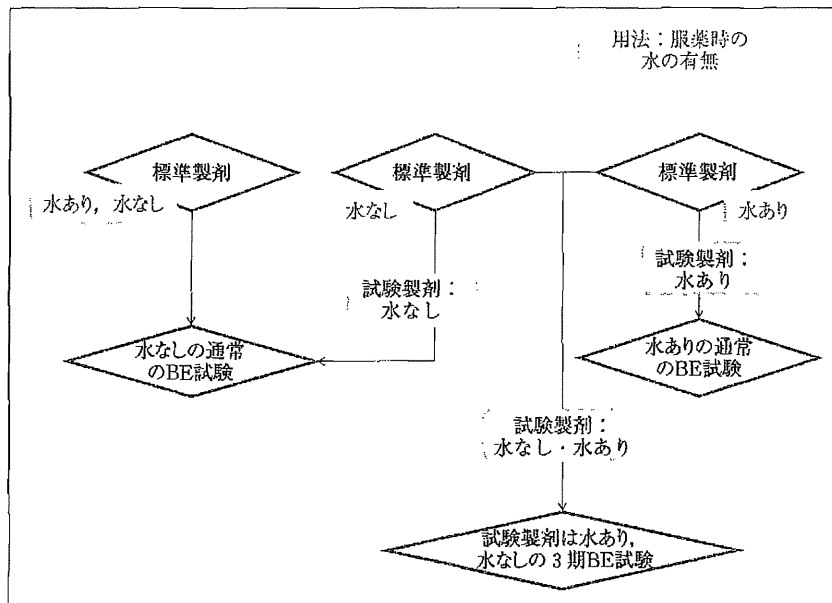


図1 口腔内崩壊錠(ODT)の生物学的同等性(BE)試験で、標準製剤も試験製剤もODTの場合

はないが、運用上、水ありと水なしでの生物学的同等性試験が要求されている。なお、最近、わが国の同等性試験ガイドラインへのODTの記載の必要性が論じられ、本文や、Q&Aへの記載が検討されつつある。

### ②経口液剤

投与時に水溶液である経口製剤は、既承認経口液剤と含有量が同じであれば、生物学的同等性試験は免除される。しかし、もしソルビトールやマンニトールのように消化管内での移動に影響を及ぼしたり、界面活性剤のように吸収に影響を及ぼす、あるいは生体内での溶解性や安定性に影響を及ぼす場合には、これらの添加剤の含有量に差があり、適切な説明ができない場合に生物学的同等性試験が必要となる。

### ③注射剤

水溶性の静脈投与の注射剤では、一般的に生物学的同等性試験は要求されない。しかし、添加剤が複合体を生成したり、薬物の滞留に影響を及ぼす添加剤が含まれる場合には、同じ添加剤が同程度含有されていても、その含有量の差が医薬品のPKに影響しないと示されない限り、生物学的同等性試験が要求される。

筋肉注射や皮下注射では、同様の溶液タイプ(水性、油性)で、医薬品含量が同じで、同じ添加剤が同程度含有されていれば、生物学的同等性試験は要求されない。さらに、水溶液の注射剤の場合、同等の添加剤が同程度含有されており、添加剤が粘度に影響を与えない場合には生物学的同等性試験は要求されない。

### ④静脈注射用リポソーム、ミセル、エマルジョン製剤

リポソーム製剤では、リポソーム製剤のPKには特別な考察が必要であるとしてこのガイドラインの範疇外としている。

エマルジョン製剤は、普通、生物学的同等性試験は免除とはならないが、徐放性製剤ではなく、投与方法が同じであれば、免除対象となりうる。ただし、既承認製剤と組成が質、量ともに同じで、サイズ分布、分散脂質相などの物理化学的特性や表面特性、ゼータポテンシャルなどのエマルジョン特性が類似していることを示さなければならない。

静注用脂肪乳剤では、物理化学的特性が類似していることを示せば生物学的同等性試験は免除される。製剤の特性と治療目的によっては、組成の違いは認められるかもしれない。

ミセル形成製剤では、ミセル形成する静脈投与製剤では、複合溶液と考えられるため、通常は生物学的同等性試験免除とはならない。しかし、希釈により、すぐにミセルが解消すること、医薬品の徐放が目指されていないこと、既承認医薬品と同じ投与方法で、添加剤が医薬品の滞留に影響を及ぼさない場合には、biowaiverの対象となりうる。ただし、ミセル製剤の組成が質、量ともに同じで、物理化学的特性、例えば臨界ミセル濃度、可溶化能、医薬品の遊離、結合量、ミセルサイズ等が同じであることを示さなければならない。

### ⑤局所作用性、局所投与製剤

局所適用(経口、経鼻、経肺、眼投与、経皮、直腸投与、経膈など)は、適用部位で作用する製剤であり、他のガイドラインが存在するため、ここではbiowaiverに関して記述されている。水溶液の場合には、経口服液剤とはほぼ同じ取り扱いとなっている。また、局所適用製剤にあっても、全身循環への移行による副作用の発現リスクを見積もることが必要で、試験製剤の全身への曝露は、標準製剤の場合の信頼区間許容幅の上限125.00を超えないことを示さなければならない。

以上のように、製剤特性と添加剤の影響を中心に、製剤の生物学的同等性試験免除について記載されており、わが国のガイドラインではあまり取り上げていない添加剤の影響を検討することが重要な位置を占めている。

これらの背景には、欧州と米国の研究者を中心に、製剤間の同等性に及ぼす添加剤の影響について検討を進めてきていることがあり、これらのスタンスが取り入れられたものと思われる。例えば経口固形製剤では、FIP(国際薬学会議)のBCS専門委員会が報告している一連の論文がある<sup>9)</sup>。

## 2. リポソーム製剤に関するガイドライン：FDAドラフトガイダンス

前述のようにEMAのガイドラインでは、リポソーム製剤に関しては、特に取り扱いを検討する必要があると記載しており、何らかの検討が進められていると思われるが、現在のところ、まだ動きが見えていない。

わが国でも、リポソーム製剤がアムビゾーム、ビスダイン、ドキシルと3製剤認可されており、数年以内に特許が切れるものも含まれている。すでに欧米では、ドキ

リポソーム製剤；化学、製造および品質管理；ヒト薬物動態と生物学的利用能；表示文書

### 目次

I. 序文	III. 薬物動態と生物学的利用能
II. 化学、製造、品質管理	A. 生物学的分析法
A. 性状・組成	B. <i>in vivo</i> 完全性(安定性)の考察
B. 物理化学的性質	C. タンパク結合
C. 製造工程と工程管理の記述	D. <i>in vitro</i> 安定性
D. 添加物の管理、脂質組成	E. 薬物動態と生物学的利用能
E. 製品の管理：規格	IV. 表記
F. 安定性	A. 製品名
G. 製造変更	B. 注意・警告
	C. 用法・用量

図2 FDAのリポソームに関するドラフトガイドライン(2001)の構成

シルやアムビゾームの後発製剤の申請の動きも出てきていると聞こえてきており、わが国においても遠からず対応が必要になってくると思われる。

FDAでは、2002年にリポソームに関するドラフトガイドライン、Guidance for industry, "Liposome Drug Products: Chemistry, Manufacturing, and Controls; Human Pharmacokinetics and Bioavailability; and Labeling Documentation" *Draft Guidance* (August 2002) が発表されており、確定版にはなっていないものの、現在も存続して、それなりの影響力を発揮していると思われる。図2にドラフトガイドラインの文書の構成を示した。

ドラフトガイドラインのはじめに、「このガイダンスでは、承認申請者がリポソーム製剤の新薬承認申請時に提出する、化学、製造、品質管理；ヒト薬物動態・生物学的利用能；表示文書に関する推奨事項を示す。」とあり、承認申請時にはこれらの記載事項が含まれていることが期待されている。リポソーム製剤は、医薬品(薬理活性成分)がリポソームに内包された製剤として定義される。表1にガイドラインの概要を示した。

FDAのリポソーム製剤に対するドラフトガイドラインに関しては、リポソーム製剤の製剤化の目的が、難溶性薬物の可溶化、即放化、徐放化など多岐にわたるため、必ずしも統一的な記載が適切でないという指摘もある。リポソームの評価すべき物理化学的特性がたくさん提案されているが、これら特性の多くは、技術的な側面等から、リポソーム特性と関連性が少ない、もしくは測定値の信頼性がないものであるという指摘もある。例えば、ラメラ数は電子顕微鏡分析や定性的な光計測によっても

表1 FDAのリポソームに関するドラフトガイドライン(2002)概略

化学、製造、品質管理	
性状・組成 リポソーム製剤中の脂質の量	mg/バイアル, mg/mLで表し、医薬品に対するモル数や重量%でも示すべきとされている。製剤の品質は、脂質等の処方依存するため、処方量の範囲は、可能な限り狭く規定され、規格範囲が適切であることを示さなくてはならない。
物理化学的性質	物理化学的試験のうちの何が、リポソーム製剤のバッチの品質を確認するのに適切かを特定するべきである。リポソームの形態(ラメラ構造)、正味荷電、リポソーム小胞中の封入量、粒径、相転移温度、分光分析データ、リポソーム製剤からの <i>in vitro</i> 薬物放出、浸透圧特性、光散乱強度
製造工程と工程管理の記述	リポソーム製剤は製造条件の影響を受けやすいため、重要パラメーターを開発段階で特定し、重要な製造パラメーターが変化した場合、リポソーム製剤の完全な特性評価が推奨される。
添加物の管理：脂質組成	脂質成分の品質や純度はリポソーム製剤の品質に影響する。脂質成分のCMCに関する情報には医薬品に期待されるのと同じくらい詳細なものが求められる。
製品の管理：規格	ICH Q6Aに記載されている一般的なものに加え、リポソーム特異的なものとして、バッチの製品品質に重要と考えられるリポソームの物理化学的性質、内包薬物と非内包薬物(遊離薬物)の定量、脂質に関連する分解物、脂質成分の定量、リポソームからの薬物放出試験などが追加されるべきである。
安定性	リポソーム製剤の物理的安定性は脂質粒子の完全さや粒子分布に関連する。リポソームは保存中に融合、凝集、内包薬物の漏出を起こしやすい。例えば、小さい一枚膜リポソームは多重膜リポソームよりも粒子径が変化しやすい。リポソーム製剤について、脂質二重膜を構成する脂質の安定性だけでなく内封薬物の安定性も評価すべきである。
ヒトによる薬物動態と生物学的利用能	
バイオアナリシス	内包薬物と非内包薬物を区別できる方法を構築するべきであり、できない場合は正当な理由を提出する。
<i>in vivo</i> 安定性の考察	内包薬物と非内包薬物を区別可能であれば、 <i>in vivo</i> におけるリポソームの安定性を測定すべきである。 <i>in vivo</i> 安定性を評価するには単回投与試験が推奨される。リポソームが <i>in vivo</i> において安定なとき、総薬物濃度は体内動態と生物学的利用能を決定する際に測定できる。しかし、不安定なリポソーム製剤の場合、内包薬物および非内包薬物の濃度を測定する。
タンパク結合	<i>in vivo</i> におけるリポソームの安定性は、血液中のリポタンパク質やその他タンパク質との相互作用に影響される。医薬品やリポソーム製剤のタンパク質(リポタンパク質を含む)結合は予期される治療濃度範囲において決定されるべきであり、主要な結合タンパク質は同定されるべきである。
<i>in vitro</i> 安定性	適切な生理的条件を模倣した培地やヒト血清を使った有効な <i>in vitro</i> 試験を構築すべきであり、 <i>in vitro</i> におけるリポソームからの医薬品放出に関する基準を設ける。 <i>in vitro</i> 放出試験は、以下の場合の評価に有効である。1)リポソーム製剤の品質、2)製造工程管理、3)医薬品の放出特性、4)GMC(Chemistry, Manufacturing, and Control)変更の影響など。リポソーム製剤を製造する過程で経験が得られるように、 <i>in vitro</i> 試験は <i>in vivo</i> 試験よりも製造過程の変更があったときにリポソーム製剤の特性を明らかにするのに有効である。
薬物動態と生物学的利用能	リポソーム製剤投与後の体内動態や生物学的利用能を適切に評価するため、マスバランス試験、薬物動態試験を実施する。

測定されているが、必ずしも信頼できる結果は得られず適切な評価ができない。また、ゼータ電位も分散溶媒にも左右されて評価が困難であるなど、それぞれの必要とされている特性の評価法が必ずしも確立されていないという問題点が指摘されており、リポソームの評価法について、詳細な方法論、試験の再現性、試験の具体的な実施方法等を検討し、ガイドラインとしてのさらなる改善が必要と思われる。

### 3. リポソーム製剤に関する後発医薬品のためのガイドライン： FDA : Draft Guidance on Doxorubicin Hydrochloride

2010年2月に、FDAの特殊な製剤に関するガイドラインの中に、リポソーム製剤としてドキシルの場合が提示されている。FDAの個々の製剤に対する推奨事項は、

それぞれの製剤特性に応じて、後発製剤の開発のための指針を示したもので、2001年の新薬に対するドラフトガイドラインよりもさらに対象製剤に特化して具体的な記載となっている。以下に概要を示す。

試験製剤と標準製剤は、同じ医薬品組成を有し、硫酸アンモニウム濃度勾配法で製造されていること、リボソーム特性(リボソーム組成、医薬品内包状態、リボソームの内部環境、粒子径分布、ラメラ数、表面のPEG鎖、電気表面ポテンシャルまたは荷電、*in vitro*漏出率など)が同等であることが必要である。

特に推奨される試験は基本的に以下の2種類である。

### (1) 臨床試験

絶食下での単回投与2期クロスオーバー試験を、卵巣がん患者で、50mg/m<sup>2</sup>投与量で実施することが推奨されている。*in vivo*安定性を、後発製剤と先発製剤と比較するために、リボソーム内包医薬品と、遊離医薬品の両方を測定し、それぞれのAUC、C<sub>max</sub>の90%信頼区間法で判断する。

### (2) *in vitro*試験

少なくとも3ロットの粒径分布測定を実施する。測定

すべきパラメーターは、粒度分布の積算値が10%、50%、90%に相当する、D<sub>10</sub>、D<sub>50</sub>、D<sub>90</sub>である。

D<sub>50</sub>値、スパン=(D<sub>90</sub>-D<sub>10</sub>)/D<sub>50</sub>または多分散指数に基づく、95%信頼区間での母集団生物学的同等性(Population Bioequivalence)により評価する。

その他の試験：溶出試験は、適切な方法を設定し、12製剤の試験を行い、試験製剤と標準製剤を比較する。他の情報として、製剤組成では後発製剤は質的、量的に標準製剤と組成は同じでなければならず、緩衝液や保存剤、抗酸化剤は異なってもよいが、製剤の有効性、安全性に影響がないことを示さなければならない。脂質添加剤に関しては、医薬品と同じレベルの管理が必要である。

また、Quality by Designのアプローチが推奨され、重要工程パラメーターと影響を受ける製剤特性を明らかにすることが推奨されている。

ここで、リボソーム製剤特性として同等性が検討されるべきであるとされている項目をまとめて表2に示した。2001年のガイドラインと比較すると、浸透圧特性と光散乱強度などは省かれているが、ドキシル特有の内部のイオン環境、リボソーム表面のPEG層の厚さなどが追加されている。また、*in vitro*漏出性を検討することが推奨されている試験条件を表3に示した。

表2に示した物理化学的特性に関しては、前述のよう

表2 FDAのドキシルピシリン塩酸塩に対するドラフトガイドライン(2010)に記載された同等であるべきリボソーム特性

リボソームの組成	脂質含量を含むリボソームの組成、遊離、内包薬物量、内部および総硫酸塩含量、アンモニウム、ヒスチジン、スクロース含量を測定する。医薬品/脂質含量比、医薬品内包率はリボソームの組成値から計算する。
薬物内包状態	ドキシル中のドキシルピシリンは大部分がリボソーム内で沈殿形成している。後発製剤は等価なドキシルピシリンの沈殿を内部に含まなければならない。
内部環境(体積、pH、硫酸、アンモニウムイオン濃度)	イオンの総量と遊離濃度を測定することにより、リボソーム内の濃度を推定できる。
リボソームの形態とラメラ数	医薬品の封入、内包、医薬品の放出率はラメラ数に影響されやすい。
脂質二重層の相転移	脂質二重層の相転移の同等性は、脂質二重層の流動性と均一性の証明に有効である。脂質添加剤とリボソームの相転移のプロファイルはドキシル標準製剤と類似であるべきである。
リボソームの粒径分布	粒径分布は受動ターゲットに重要である。試験製剤と標準製剤の粒径を比較するために、適切な粒径測定法を選ぶべきである。測定のバイアル数は少なくとも各バッチ10バイアル、総数30バイアル以上で測定する。
リボソーム表面のPEG	表面に結合したメトキシプロピレングリコールポリマーコーティングは、血中滞留時間を増大させる。PEG鎖の厚さは熱力学的に限界があり、2~3nmのオーダーであり、PEG層の厚みを測定する必要がある。
電氣的表面ポテンシャルまたは荷電	リボソームの表面荷電は、クリアランス、組織分布、細胞取り込みに影響を及ぼす。
種々の条件下での <i>in vitro</i> 漏出性	脂質二重層の物理状態や内包医薬品の特性を確認するための <i>in vitro</i> 医薬品漏出試験は、生理的条件下で制御されない漏出がないこと、がん細胞に対する医薬品送達と同程度であることを確認するために実施する。検討すべき条件例が一覧として提案されている。

表3、ドキシソルピシンリポソームにおける*in vitro*漏出試験条件

<i>in vitro</i> 漏出試験条件	試験の目的	条件設定の理由
37℃における50%ヒト血漿中24時間	血液循環系におけるリポソームの安定性評価	血漿は最も血中の条件に近い。
37℃におけるpH5.5, 6.5, 7.5緩衝液中で24時間	がん細胞,あるいはがん細胞周辺の正常組織における放出評価	正常組織:pH7.3;がん組織:pH6.6,がん細胞内部:pH5~6(エンドソームまたはリソソーム)。
43℃, 47℃, 52℃, 57℃におけるpH6.5緩衝液中12時間あるいは完全に放出するまで	脂質二重層の完全さ	脂質の相転移温度( $T_m$ )は脂質二重層の流動性の低さ,硬さ,化学組成で決定される。 $T_m$ 上下における放出の温度依存性は,脂質特性の小さな差を反映する。
37℃における2時間,あるいは完全に放出するまでの低周波数超音(20kHz)波照射	リポソーム中に内包された薬物の状態を評価	低周波数超音(20kHz)波照射は瞬間的に欠損孔を導入することにより脂質二重層を崩壊させ,リポソーム内部のゲルの溶解により制御されているドキシソルピシン放出を促す。

に必ずしも適切な評価方法が確立されていないものもあり,今後の測定法の開発など,検討を重ねて改訂されるべき点が多く残されていると思われる。表3に示された*in vitro*試験条件も,実際に試験を実施するためには,緩衝液の塩濃度,イオン強度,試料の希釈倍率等,検討すべき点が多い。このガイドラインもドラフトであり,さらなる進化が期待される。

今回は経口固形製剤以外の製剤に対する,欧米のガイドラインでの取り扱いについて,記載されている内容の概略を示した。これらのガイドライン中には,主な推奨事項以外では明確な判定基準や,許容範囲が明記されていないことも多く,わが国の一連のガイドラインに比べると,具体性に乏しい。それぞれの試験結果の判断には審査側の個々の製剤に対する科学的な知識や,測定技術に対する理解も不可欠であり,評価のためのベースをそれぞれの“exotic dosage form”について構築していく必要があると思われる。

参考文献

- 1) 医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料の取り扱いについて(生物学的同等性試験に関する試験基準)(昭和55年5月30日薬審第718号)
- 2) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成9年12月22日医薬審第487号)
- 3) 後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン(平成18年11月24日薬食審査発第1124004号)
- 4) FDA: Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Scale-Up and Post-Approval Changes: Chemistry, Manufacturing and Control; In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation, November 1995.
- 5) FDA: Guidance for Industry, Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products-General Consideration, March 2003
- 6) FIP, BCS and biowaiver 専門家会議(<http://www.fip.nl/bcs>), Biowaiver monograph参照



難水溶性製剤の溶出試験に界面活性剤として使用される  
ラウリル硫酸ナトリウムの品質に関する研究 (第1報)梶村 計志<sup>\*1, #</sup>, 川口 正美<sup>\*1</sup>, 四方田 千佳子<sup>\*2</sup>

(受付:平成23年1月31日, 受理:平成23年5月25日)

Variation in Quality of Sodium Dodecyl Sulfate Used in the Dissolution Test  
as a Surfactant for the Poor Water Solubility Formulation (Part 1)Keiji KAJIMURA<sup>\*1, #</sup>, Masami KAWAGUCHI<sup>\*1</sup> and Chikako YOMOTA<sup>\*2</sup>

## Summary

We evaluated the quality of sodium dodecyl sulfate (SDS) used in the dissolution test as a surfactant. Dissolution tests were carried out using anetholtrithion 12.5 mg tablet, ipriflavone 200 mg tablet and cortisone acetate 25 mg tablet as samples. Three lots of commercial SDS from different manufacturers were used for these tests. It was found that the dissolution behavior of all the active ingredients differed depending upon the commercial source of the SDS used. All the SDS preparations conformed to the specifications of the Japanese Pharmacopoeia (JP) (purity, water, and total alcohol content). SDS conforming to JP standards is a mixture of sodium alkyl sulfates, consisting chiefly of SDS (C<sub>12</sub>). The homolog distributions (dodecyl (C<sub>12</sub>), tetradecyl (C<sub>14</sub>), and hexadecyl (C<sub>16</sub>)) in these commercial SDS preparations were determined by high-performance liquid chromatography, and the relative peak area for each homolog was measured.

About 25% C<sub>14</sub> and 6% C<sub>16</sub> alkyl chains were contained in one commercial SDS preparation, which gave high dissolution rates. The other two preparations contained less than one percent of C<sub>14</sub> and had no detectable amount of C<sub>16</sub> alkyl chain. It was concluded that the contents of homologs in SDS preparations are an important factor influencing the dissolution rate in the dissolution test.

The homolog distributions in other commercial SDS preparations (10 samples) were then examined. Most of these samples contained less than one percent of C<sub>14</sub> or C<sub>16</sub>. Our results indicate that the presence of small amounts of C<sub>14</sub> homolog in commercial SDS does not influence the dissolution behavior in the dissolution test.

## Key words

Sodium dodecyl sulfate, Sodium tetradecyl sulfate, Dissolution test, Anetholtrithion tablet, Ipriflavone tablet, Cortisone acetate tablet

## 緒言

内服固形製剤の品質を一定の水準に保つことを目的とした品質再評価事業により、我が国で流通する多くの医療用医薬品に対して新たに溶出試験の規格が設定された。

溶出試験は、定められた時間内に溶け出す有効成分の量を溶出率として計測する製剤試験であるが、製剤間の著しい生物学的非同等性を防ぐことを目的の一つとする<sup>1)</sup>。

品質再評価では、試験液に溶けにくい難水溶性の医薬品に対し、界面活性剤(ポリソルベート80又はラウリ

\*1 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

\*2 国立医薬品食品衛生研究所 東京都世田谷区上用賀1-18-1 (〒158-8501)

National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan

# 責任著者 Corresponding author



ル硫酸ナトリウム (SDS)) を最大 5 w/v% まで使用することが認められた<sup>2)</sup>。2009 年度末までに品質再評価が終了している製剤規格のうち、約 6% のものに界面活性剤を使用した溶出試験の規格が設定されている。このように、溶出試験に使用される界面活性剤は、難水溶性の有効成分を溶出させるために用いられているが、小和田らは、試験に使用する SDS 試薬により、溶出挙動が大きく異なる事例について報告している<sup>3)</sup>。

SDS は、分子量 288.38、炭素数 12 の陰イオン系界面活性剤であるが、滑沢剤や崩壊剤の用途で製剤原料としても用いられる<sup>4)</sup>。現在市場には、多数の試薬メーカーが製造した、様々な規格の SDS 試薬が流通しており、溶出試験に使用される SDS 試薬の種類も多岐にわたる。SDS の品質により、溶出性に影響を及ぼすことも予測される。

本稿では、販売者が異なる SDS 試薬を用いた溶出試験をアネトールトリチオン 12.5 mg 錠、イプリフラボン 200 mg 錠及び酢酸コルチゾン 25 mg 錠について実施し、試験結果に影響を及ぼす SDS の品質について検討を行った。

## 実験方法

### 1. 製剤

アネトールトリチオン 12.5 mg 錠 (アテネントール錠 12.5 mg)、イプリフラボン 200 mg 錠 (オステン錠 200 mg) 及び酢酸コルチゾン 25 mg 錠 (コートン錠 25 mg) を試験製剤として用いた。

### 2. SDS

市販されている 13 種類 (販売者 8 社) の SDS 試薬を試験に使用した。

### 3. 標準物質

アネトールトリチオンは、和光純薬工業㈱製の薬理研究用試薬を使用した。イプリフラボンは、ALDRICH 社製のものを、酢酸コルチゾンは、東京化成工業㈱製のものを使用した。

### 4. 溶出試験

医療用医薬品品質情報集に従い<sup>5-7)</sup>、溶出試験を実施した。試験液の採取は、品質再評価で定められた時間<sup>8)</sup>で行い、溶出率が 85% 以上に達した時点で試験を終了した。また、溶出率は全て n=6 の平均値とした。

なお、各製剤の試験で使用される SDS 試薬の濃度は、以下の通りである。アネトールトリチオン 12.5 mg 錠：

3 w/v%、イプリフラボン 200 mg 錠：2 w/v%、酢酸コルチゾン 25 mg 錠：0.3 w/v%。

### 5. 溶出試験装置

全自動溶出試験機 (㈱大日本精機社製：RT-3std) 又は半自動溶出試験器 (㈱日本分光社製：DF-810 フラクションシステム) を使用した。なお、試験液の脱気条件は、45°C、2 時間とした。

6. 純度試験、水分含量の測定、総アルコール量の測定  
第 15 改正日本薬局方 (日局) 医薬品各条 (ラウリル硫酸ナトリウム) に従い<sup>9)</sup>、純度試験、水分含量及び総アルコール量の測定を実施した。

### 7. アルキル硫酸ナトリウム組成の分析

アルキル硫酸ナトリウム組成の分析は、SDS (C<sub>12</sub>)、テトラデシル硫酸ナトリウム (STS (C<sub>14</sub>)) 及びヘキサデシル硫酸ナトリウム (SHS (C<sub>16</sub>)) について、Nakamura らの方法に準じて行った<sup>9)</sup>。

試料溶液の調製は、以下の通りである。試料約 1 g を精密に量り、メタノール/水混液 (85 : 15) 50 mL を加え、10 分間振り混ぜた後、メタノール/水混液 (85 : 15) を加えて正確に 100 mL とし、試料溶液とした。

HPLC の分析条件は以下の通りである。

装置：㈱島津製作所製 LC-10 AD<sub>VP</sub> シリーズ

検出器：示差屈折率検出器 (RID-10A)

カラム：L-column ODS (5 μm, 4.6 mm × 150 mm)

移動相：メタノール：1 mol/L 塩化ナトリウム溶液 = 85 : 15

カラム温度：45°C

注入量：30 μL

流速：0.8 mL/min

アルキル硫酸ナトリウムの組成比は、SDS (C<sub>12</sub>)、STS (C<sub>14</sub>) 及び SHS (C<sub>16</sub>) に相当するピーク面積の合計値を 100.00% とし、それぞれのピークの面積百分率から算出した。

### 8. 試薬

STS 試薬及び SHS 試薬は、ワコーケミカル㈱製を使用した。なお、STS 試薬及び SHS 試薬のアルキル鎖組成は以下の通りである。

STS 試薬 (C<sub>12</sub> : 6.2%, C<sub>14</sub> : 93.8%)

SHS 試薬 (C<sub>16</sub> : 58.4%, un known : 41.6%)

その他の試薬は全て、和光純薬工業㈱製の特級又は LC/MS 用を用いた。

### 9. 統計解析

Student's t-testにより各時点における溶出率の統計解析を行った。なお本研究では、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

## 実験結果

### 1. SDSの違いによる溶出挙動への影響

販売者が異なる3種類のSDS試薬(SDS-A, SDS-B, SDS-C)を使用し、アネトールトリチオン12.5 mg錠、イプリフラボン200 mg錠及び酢酸コルチゾン25 mg錠の溶出試験を実施した(Fig. 1)。試験に使用するSDS試薬の違いにより、溶出挙動に差が認められた。各製剤とも、SDS-Bを使用した時の溶出率が、他のSDS試薬を適用した場合より全般に高い値を示した。SDS-A又はSDS-Cを使用した時の溶出挙動は各製剤とも、類似していた。

### 2. SDS-A, B, Cの純度試験, 水分含量及び総アルコール量の測定

日局に従い、SDS-A, B, Cの純度試験, 水分含量及び総アルコール量の測定を行った(Table 1)。各SDS試薬の試験結果は全て、日局の規格に適合していた。

SDS-Bは、純度試験の硫酸ナトリウム及び未反応アルコール含量が他と比較して高かった。また、水分含量も同様に、若干高い値を示した。しかし、これらの試験結果は全て、日局の規格上限値を大きく下回っていた。

### 3. SDS-A, B, Cのアルキル硫酸ナトリウム組成の分析

SDSは、日局の医薬品各条で「主としてSDS(C<sub>12</sub>)からなるアルキル硫酸ナトリウムである。」とされている<sup>9)</sup>。そこで、SDS-A, B, C中に混在するSTS(C<sub>14</sub>)、SHS(C<sub>16</sub>)を分析し、組成比を比較した(Table 2)。アルキル硫酸ナトリウムの組成比は、各SDS試薬により大きく異なっていた。SDS-Bには、SDS(C<sub>12</sub>)以外に、STS(C<sub>14</sub>)及びSHS(C<sub>16</sub>)に相当するピークが確認され、そ

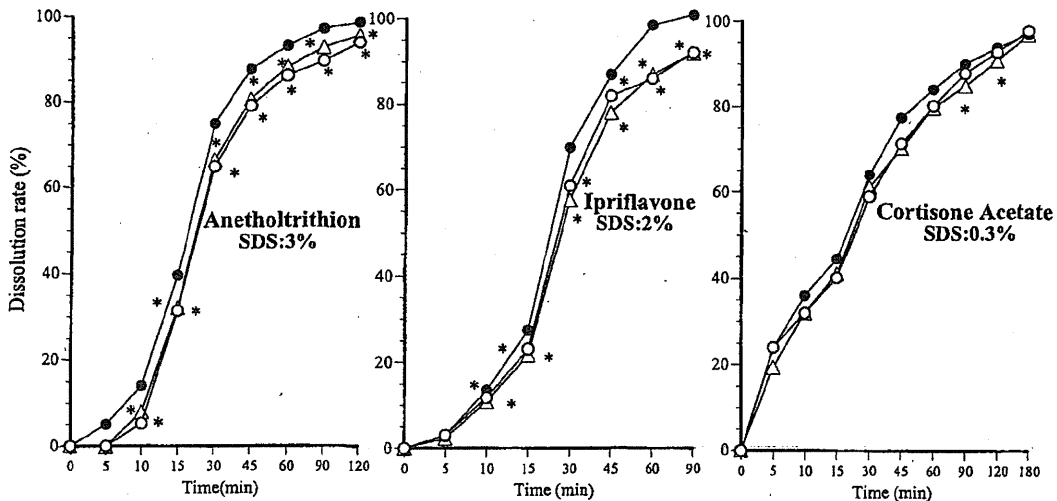


Fig. 1 Dissolution Behavior of Anetholtrithion, Ipriflavone and Cortisone Acetate tablets  
Significantly different from dissolution rate using SDS-B at  $p < 0.05$ .  
△; SDS-A, ●; SDS-B, ○; SDS-C

Table 1 Examination Result by the Official Method (Japanese Pharmacopoeia)

Quality Standards	SDS		
	SDS-A	SDS-B	SDS-C
Purity			
(1)Alkalinity	The solution remains yellow	Pass	Pass
(2)Sodium chloride (%)	Less than 8.0%	0.06±0.01	0.04±0.01
(3)Sodium sulfate (%)	(Combined content of (2) and (3))	0.09±0.01	0.73±0.05
(4)Unsulfated alcohols (%)	Less than 4.0%	0.04±0.02	0.20±0.02
Water (%)	Less than 5.0%	0.61±0.01	1.01±0.00
Total alcohol content (%)	More than 59.0%	59.69±0.30	63.73±1.95

Mean±SD, N=3

Table 2 Homologous Distribution of SDS

Manufacturer	Homologous distribution (%) <sup>*1</sup>		
	C <sub>12</sub>	C <sub>14</sub>	C <sub>16</sub>
SDS-A I	99.6 <sup>*2</sup>	0.40	N.D.
SDS-B II	66.74	26.31	6.95
SDS-C III	99.86	0.14	N.D.

<sup>\*1</sup> Alkyl chain length in lipophilic group.

<sup>\*2</sup> Taken as the average of 3 replicate analyses.

N.D.: Not detected

の組成比はそれぞれ 26.31%, 6.95%であった (Fig. 2). SDS-A 及び SDS-C にも STS (C<sub>14</sub>) に相当するトレース程度のピークが認められたが, SDS-B のものと比較し, 明らかに小さかった.

#### 4. STS (C<sub>14</sub>) を用いた溶出試験

SDS 試薬を使用した Fig. 1 における検討と同じ濃度の STS 試薬を用いた試験をアネトールトリチオン錠, イプリフラボン錠及び酢酸コルチゾン錠について行い, 溶出挙動を比較した.

各製剤とも, STS (C<sub>14</sub>) を使用した方が SDS (C<sub>12</sub>) を用いた場合より, 全般に高い溶出率を示した (Fig. 3). 各試験液採取時間における溶出率の最大の差は, アネトールトリチオン錠及びイプリフラボン錠が約 15%, 酢酸コルチゾン錠が約 12%であった.

#### 5. 市販 SDS の分析 (アルキル硫酸ナトリウム組成)

SDS-A, B, C 以外の市販の 10 種類の SDS 試薬 (SDS-

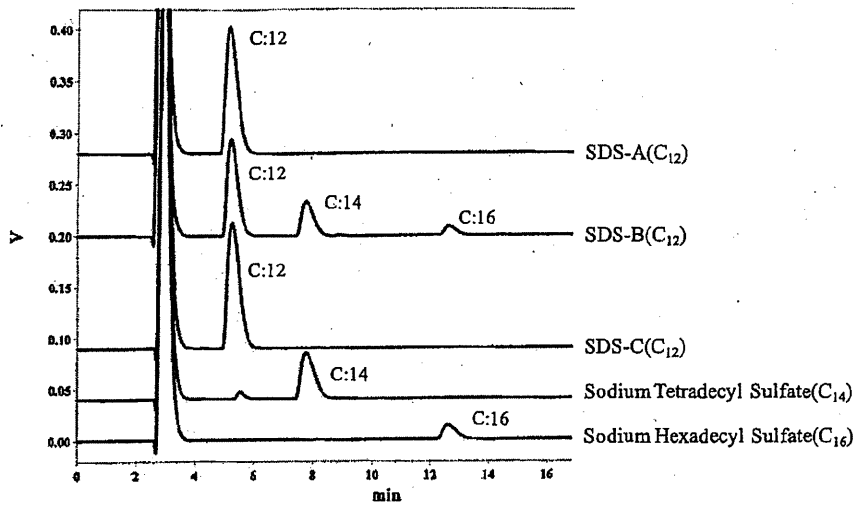


Fig. 2 Chromatographic Patterns of SDS (C<sub>12</sub>)

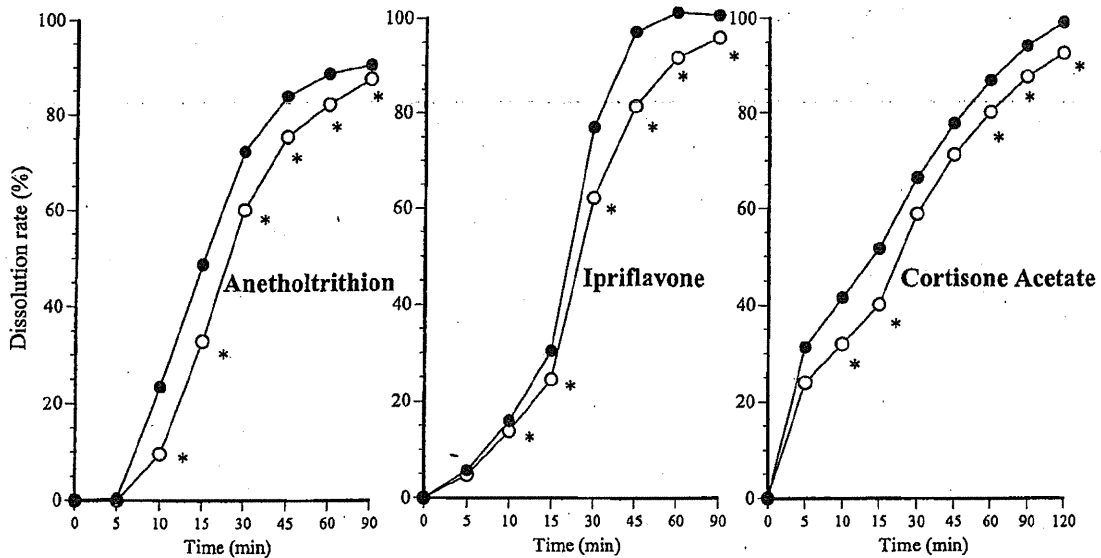


Fig. 3 Dissolution Test using STS (C<sub>14</sub>) as a Surfactant

Significantly different from dissolution rate using STS (C<sub>14</sub>) at p < 0.05.

SDS (C<sub>12</sub>); ○, STS (C<sub>14</sub>); ●

Table 3 Analytical Results of Commercial SDS

Manufacturer	Homologous distribution (%) <sup>*1</sup>			
	C <sub>12</sub>	C <sub>14</sub>	C <sub>16</sub>	
SDS-D	I	99.6 <sup>*2</sup>	0.31	N.D.
SDS-E	I	99.68	0.32	N.D.
SDS-F	II	99.77	0.23	N.D.
SDS-G	II	97.58	1.79	0.63
SDS-H	IV	99.96	0.04	N.D.
SDS-I	V	99.77	0.23	N.D.
SDS-J	VI	99.62	0.38	N.D.
SDS-K	VI	75.32	24.42	0.26
SDS-L	VII	99.50	0.50	N.D.
SDS-M	VIII	99.79	0.21	N.D.

<sup>\*1</sup> Alkyl chain length in lipophilic group.

<sup>\*2</sup> Taken as the average of 3 replicate analyses.

N.D.; Not detected

D, E, F, G, H, I, J, K, L, M) について、アルキル硫酸ナトリウムの分析を行い、組成比を比較した (Table 3)。全ての SDS 試薬に STS (C<sub>16</sub>) に相当するピークが確認され、その組成比は、0.04~24.42%であった。SHS (C<sub>16</sub>) は、SDS-G 及び SDS-K から検出された。また各試料における、SDS (C<sub>12</sub>) の組成比は、SDS-K を除き、97.00%以上であった。

### 6. SDS に微量に混在する STS (C<sub>16</sub>) の溶出挙動への影響

市販の多くの SDS 試薬に混在する微量の STS (C<sub>16</sub>) が溶出挙動に及ぼす影響について検討した。SDS-A に STS (C<sub>16</sub>) を 1 w/w% 又は 3 w/w% の割合で混合したものを使用し、溶出試験を実施した (Fig. 4)。STS (C<sub>16</sub>) を 1 w/w% 混合した SDS を使用した時の溶出率は、各

製剤とも混合しない場合と類似しており、溶出挙動への影響は特に認められなかった。アネトールトリチオン錠及びイプリフラボン錠では、STS (C<sub>16</sub>) を 3 w/w% の割合で混合した時も同様であり、溶出挙動への影響は、ほとんど確認できなかった。

しかし、酢酸コルチゾン錠では、STS (C<sub>16</sub>) を 3 w/w% 混合した SDS を使用した時、全般に溶出率がわずかに高くなり、溶出挙動への若干の影響が認められた。

### 考 察

品質再評価事業では、難水溶性の医薬品に対し、界面活性剤を使用することが認められた。SDS は、第 2 選択の界面活性剤であり、第 1 選択のポリソルベート 80 を 5 w/w% (最大使用濃度) 添加しても規定時間内に溶出率が 85% に達しない、最も難水溶性の医薬品に対して適用される<sup>2)</sup>。小和田らは、溶出試験に使用する SDS 試薬の違いにより、溶出挙動が異なる事例について報告している<sup>3)</sup>。今回の著者らの検討でも、同様の結果が認められた。販売メーカーが異なる 3 種類の SDS 試薬を使用し、有効成分が異なる 3 種類の医薬品について溶出試験を実施したところ、全ての製剤に対して、高い溶出率をもたらす SDS 試薬が確認された。

日局で SDS は、「主として SDS (C<sub>12</sub>) からなるアルキル硫酸ナトリウムである。」とされている<sup>4)</sup>。溶出試験に使用される SDS 試薬には、他のアルキル硫酸ナトリウムが混在している可能性が示唆された。そこで、混在する可能性があるアルキル硫酸ナトリウムを分析し、組成

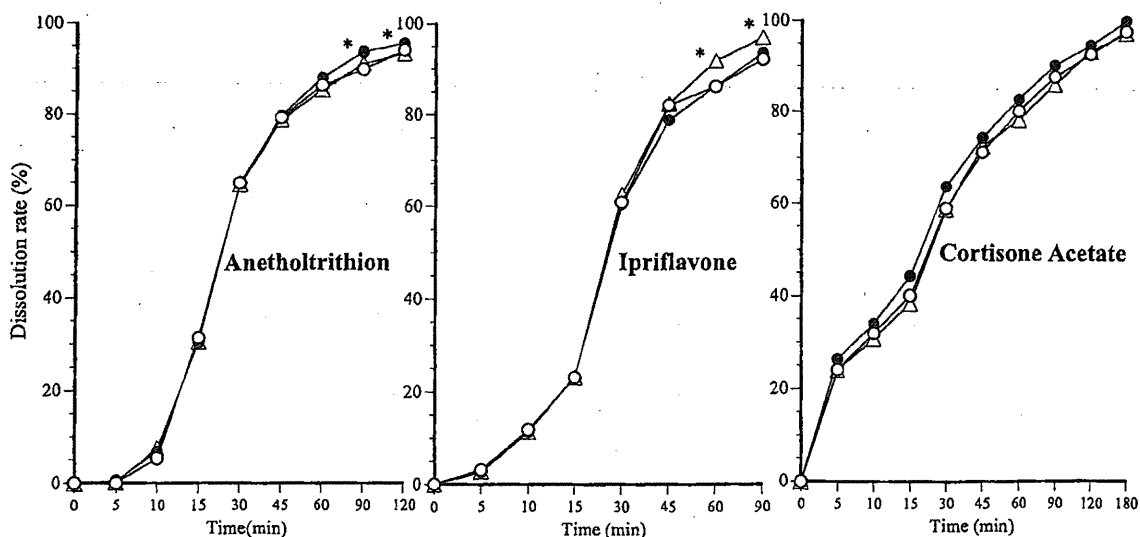


Fig. 4 Effect of STS (C<sub>16</sub>) on the Dissolution Behavior in Anetholtrithion, Ipriflavone and Cortisone Acetate tablets. Significantly different from dissolution rate using SDS (C<sub>12</sub>) at p < 0.05. STS (C<sub>16</sub>) (0%; ○, 1%; △, 3%; ●).