

収去試験のスコープ (監麻課との取り決め)

- 医薬品・医薬部外品の品質確保
- 厚生労働省監視指導麻薬対策課の依頼
- 調査当局が収去したサンプル
 - 都道府県のサンプルに関しては、都道府県での実施が困難な場合
- 最終製品・中間製品・原材料

医薬品等一斉監視指導プログラムにおける H26年度収去試験検査概要

| 試験担当部局 | 試験品目 | 試験項目 | 試験数 |
|---------|---|------------|------|
| 薬品部 | ジクロフェナクナトリウムを含有する経口固形製剤 | 溶出試験 | 26 |
| | サルポグレラート塩酸塩5mg錠 | 純度試験(類縁物質) | 23 |
| 生薬部 | サイコ、ケイヒ、ケイシ及びサイコ、ケイヒ、ケイシを含む漢方処方製剤(柴胡桂枝湯) (承認規格において重金属試験の設定があるもの) | 重金属試験 | 9 *1 |
| 生活衛生化学部 | ブチルカルバミン酸ヨウ化プロピニルを含有する化粧品又は医薬部外品 | 定量 | 8 |

*11検体(ケイヒ)は規格に重金属試験設定がなく、参考測定

国衛研における研究および試験検査業務の特徴と問題点

- 現在は各試験研究部の業務は探索的あるいは標準化のための研究が主体となっており、試験検査業務は全業務の一部
- 医薬品・食品・生活関連物質にわたる広い領域が研究対象、医薬品領域においても化学合成医薬品から細胞医薬、生薬等まで、幅の広い医薬品を対象
- 医薬品品質関連部それぞれは高い独自性を保ち活動していることから、副所長を信頼性保証部門責任者とし品質を保証
- 移転を控え、施設は狭隘かつ著しい老朽化

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品等規制調和・評価研究事業)

平成26年度 分担研究報告書

品質システムにおける製剤特性評価に関する研究

研究分担者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 伊豆津 健一

研究要旨 NBCD (複雑な構造または機能特性を持つ化学薬品)ジェネリック医薬品の品質確保に関する、欧米のシステムに関する調査から、課題となる製剤毎の品質と同等性評価法についてのガイダンスを、ジェネリック医薬品の開発時期に合わせて設定するとともに、評価法の整備や製品特性に対応した GMP 上での管理促進など複合的なシステム整備の重要性が示された。また高機能製剤の主要な品質変動要因となる乾燥工程に関する技術動向解析から、電磁波などによるエネルギー供給と減圧を併用したハイブリッド型乾燥の進歩を確認するとともに、凍結乾燥製剤の成分混合性に関する製剤設計と工程制御によるコントロールが品質保持の有用な手段となることを示した。

A. 研究目的

1. 複雑なジェネリック医薬品(NBCD, CGD)の品質確保と評価法

2000 年以降に急速に増加したバイオ医薬品やドラッグデリバリーシステム (DDS) 製剤の特許期間終了とともに、そのジェネリック (後発) 製剤が順次上市されている。後発医薬品の開発では、一般に先発医薬品との治療学的な同等性の確保と、一定の品質を満たした製剤の継続的な供給に必要な、工程などの管理システムが求められる。バイオ医薬品の後発製剤に対しては、品質管理手法の共通性が比較的高いことから、「バイオ後続品」としての製品特性の類似性確保を重視した審査と工程管理システムが整備・運用されている。これに対し、化学薬品の後発製剤開発では、使用量の多い経口固形製剤や皮膚適用製剤を主な対象とした生物学的同等性の評価法がガイドラインとして整備されているものの、合成ペプチドなど主薬の物理・科学的な構造が複雑な医薬品や、リポソームなど超分子構造の DDS キャリアーを用いる医薬品、吸入製剤など投与に特定のデバイスを用いる医薬品など、複雑な機能特性を持つ製剤では、その多様性に対応した同等性評価と品質確保の手段が課題となっている。近年、欧米においてこれらの医薬品を NBCD (Non-Biological

Complex Drugs :複雑な化学薬品) や CGD (Complex Generic Drugs : 複雑なジェネリック医薬品)などの名称で、評価法や承認要件などのシステムを整備する動きが活発化していることから、その理解と国内での品質確保システムとの関係について、メーカーと公的機関の役割を検討し、国内における高品質なジェネリック医薬品の開発と供給を目的とした検討を行った。

2. 高機能製剤の新規乾燥技術に関する検討

医薬品に含まれる水は、分解など化学反応を左右する重要な要因であり、保存安定性試験においても温度とともに湿度設定が重要な試験条件となっている。これに加えてタンパク質など生体高分子製剤や、マトリクスまたはフィルム状の高分子を放出制御などに用いた高機能製剤では、製剤工程における乾燥方法と残存水分量が、製剤の物理的な安定性 (凝集など) や機能特性を左右することから、目的とする製品に適した乾燥手法の選択が、工程設計に不可欠となっている。近年のバイオ医薬品や DDS 製剤の一般化とともに、乾燥工程にも品質と工程効率の両立が求められており、本研究では食品工学分野で開発された新規乾燥手法の機構と医薬品乾燥への応用に向けた品質管理面の課題を考察した。

3. 凍結乾燥製剤の微少領域における製剤成分

の混合性制御と安定性確保に関する検討

溶液での安定性確保が適さない先端的な DDS 医薬品やバイオ医薬品の、広範な活用を可能とする乾燥手段として凍結乾燥は広く用いられる。凍結乾燥工程を構成する水溶液の凍結、氷晶の昇華（一次乾燥）、固体部の乾燥（二次乾燥）の三段階のうち、最も長い時間とエネルギー消費を要し、製品の物理・化学的な特性を左右する一次乾燥について、タンパク質とアミノ酸添加剤をモデルとした系における、凍結水溶液中の混合性評価と、その制御に向けた検討を行った。当グループではこれまでに、水溶性高分子やトレハロースなど代表的な凍結乾燥安定化剤が、凍結水溶液中に異なる混合状態で濃縮され、その制御により凍結乾燥工程における低温や乾燥ストレスが原因となる高次構造の崩壊や、および保存中の化学変化の抑制が可能なことを示してきた。本研究では、生体高分子の凍結保存に際して pH 調整剤や安定化剤としての作用が古くから知られるアミノ酸類を主な対象とし、水溶液における抗体の凝集抑制など多様な機能が報告される L-アルギニンなどの混合性評価から、製剤の安定化や新機能活用に向けた検討を行った。

B. 研究方法

1. 複雑なジェネリック医薬品(NBCD, CGD)の品質確保と評価法

NBCD ジェネリック医薬品の品質確保システムについて、関連文献から機構と課題についての情報を収集するとともに、欧州医薬品庁 (EMA) および米国食品医薬品局 (FDA) のガイダンス類として、EMA によるリポソーム製剤や鉄ナノ粒子製剤の後発医薬品のリフレクションペーパーや、吸入製剤の同等性ガイドライン、FDA による個別製剤の生物学的同等性評価に関するガイダンス等を検討した。また国内における NBCD 該当ジェネリック製剤の承認状況や対応するガイダンス類の有無について調査するとともに、各種の文献報告やジェネリック医薬品品質情報検討会で検討された品質課題の発生状況から、各国間の状況を比較した。

2. 高機能製剤の新規乾燥技術に関する検討

乾燥技術の動向については、主に文献情報をもとに検討した。

3. 凍結乾燥製剤の微少領域における製剤成分の混合性制御と安定性確保に関する検討

タンパク質とアミノ酸類を計 5 または 10% (w/w)含む凍結水溶液における溶質の混合性評価には、主に示差走査熱測定装置 (DSC, TA Instruments, Q10) を用いた。小型のアルミセルに封入した水溶液 (10 μ l) を -60 $^{\circ}$ C まで一定速度 (10 $^{\circ}$ C/min) で冷却後、昇温走査 (10 $^{\circ}$ C/min) した。一部の試料は昇温走査を -25 \sim -5 $^{\circ}$ C で一旦停止し、数分間保持後、歳冷却した後に 2 度目の昇温走査を行った。凍結溶液の氷晶間に存在する非晶質状態の濃縮相中の溶質混合性は、DSC 曲線の微分により観察される最大濃縮相ガラス転移温度 (T_g') の挙動から判断した。また、凍結溶液の昇温過程で現れる溶質の結晶化および融解に伴うピークについても、同様な評価に用いた。水溶性高分子は Ficoll とデキストランを、タンパク質は遺伝子組換えヒトアルブミン (イネによる生産) とブタ皮膚由来ゼラチン (以上 Sigma 社)、および高度精製型ゼラチン (RM-50, ゼライス社) をモデルとして用いた。アミノ酸添加剤として、L-アルギニン、L-アルギニン塩酸塩、L-アルギニンリン酸塩、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩、グリシン等を用いた。タンパク質を含む試料はリン酸緩衝液 (5-20 mM, pH 7.0) の共存下で評価した。

氷晶核形成誘導の手段として、Kramar らの報告による小型の凍結乾燥装置での操作が可能な減圧・排気バルブ急開放法の変法を用いた。この操作ではバイアルを載せた凍結乾燥機 (Freezone 6) の棚温度を -5 $^{\circ}$ C まで冷却して 1 時間保持した後、棚温度庫内チャンバー圧を下げ、弱い減圧下からチャンバー圧を迅速に上昇させることで、水溶液表面の温度低下と氷晶トラップからの微細氷晶の分散導入により、各バイアル一斉の上部からの氷晶成長が確認された。バイアル内の氷は、凍結開始直後の未凍結水を多く含むみぞれ状の外観から、棚温度の速やかな低下により、氷晶成長による白色化を示した。

C. 研究結果

1. 複雑なジェネリック医薬品(NBCD, CGD)の品質確保と評価法

医薬品の複雑さについての定義は多様ながら、NBCD/CGD に該当するものとして、主薬の特性が原因となる規格設定の難しさの観点から、

1) 複雑ながら単一構造の分子と、2) 部分構造や分子量などに多様性があるもの、3) 明確に異なる複数成分の混合物に区分できる。このうち主薬分子が単一構造の医薬品については、生産やバイオアナリシス技術の向上により、多くの製剤で合理的な品質と同等性確保が可能となっている。一方で抗生物質の一部など分子内の特定部位が多様な構造をとる医薬品や、分子量の多様性を持つ低分子量ヘパリン、合成ペプチドの混合物(例 Glatiramoids) などでは、特性解析に高度な技術が求められるだけでなく、それぞれの構造と薬理作用の関係が明確で無い場合が多い、また原料の選択や工程が成分組成に与える影響が大きいなどの特徴がある。これらの医薬品の後発品開発時には組成等の完全な同一性確保が難しい場合もあり、欧州を中心にバイオ後続品と同様な similarity (類似性) を基準とした比較が望ましいとされている。製剤の機能や構造が複雑な医薬品として、リポソームや高分子ミセルなど高機能製剤やアルブミン懸濁製剤、鉄ナノ粒子製剤などの微粒子製剤が挙げられ、粒子構造の複雑さとともに、原料となる脂質の脂肪酸組成や高分子ポリマーの分子量に多様性があり、工程の変動にも製剤機能が左右されやすいなどの特徴をふまえた管理が課題となる。

主薬や製剤の構造の複雑さとともに、投与方法が特殊、または作用部位が限られるため血中薬物濃度を指標とした BA 評価が同等性確保に適さない製剤も、NBCD/CGD に該当する。これらの区分は、個々の製品の課題を明確化し、ジェネリック医薬品の品質確保に有用と考えられている。

NBCD や CGD について、品質および先発医薬品との治療学的な同等性を確保するための欧米における施策として、剤形別、製剤別のガ

イドライン等の整備や、必要な評価法などの研究促進が挙げられる。FDA では数年前から、同等性の確保に特別な考慮が必要と考えられる個別の製剤について、後発品開発時の BE 試験の推奨事項をガイダンスとして公表しており、NBCD/CGD に該当する製剤もこのシステム内で扱われている。

NBCD 医薬品の治療学的同等性評価の具体的な方法は、複数のアプローチが提案されている。例として FDA では鉄ナノ粒子製剤と低分子量ヘパリンについて、徹底した物理化学的な特性解析により「物」としての同等性を確認し、工程の比較とヒト PK/PD 試験も勘案することで、臨床効果の比較を必要としないアプローチを示している。一方、EMA では非臨床試験と患者を対象とした臨床試験を重視している。NBCD 医薬品では、先発製剤の開発時から後発品発売までの 10 年程度の間に評価技術が大きく進歩するケースが多い。また NBCD に該当する既存のジェネリック製剤についても、規格や評価法の更新が望ましいと考えられている。

国内においてもリユープロレイン酢酸塩マイクロスフェア製剤の諸外国に先駆けたジェネリック医薬品登場など、高機能型 NBCD 製剤の開発が進んでおり、必要となる試験等は、新薬開発時の情報などを参考とした PMDA との相談・助言により、個別に設定されている。世界規模での開発が行われた医薬品に比べ、各地域内でのみで使用される製剤の一部は、同等性確保に必要な情報が限られることも多い。国内で課題が指摘された球形吸着炭製剤は、欧州における鉄ナノ粒子製剤と同様な背景を持つと考えられた。

吸入剤は比較的古くから用いられており、吸入対象となる薬物は、溶液や懸濁液、または乳糖粒子への微細群末の付着体など、比較的単純な構造となっている。一方で使用時には製品毎に異なる吸入デバイスが用いられることや、肺内への到達評価法が十分に確立されていないことなどの理由により、欧米における後発品の開発が遅れてきた。EMA による吸入剤全般に適用可能な同等性ガイドライン設定の後、FDA に

においてもサルメテロール・フルチカゾンから、個別の同等性評価法ガイダンスが設定されるなど、環境整備が急速に進んでいる。なお物性評価を中心とした EMA の GL に比べ、米国では臨床試験を重視した設定となっており、国内における規定の整備にあたっては、製剤毎のリスクに関する十分な配慮が必要と考えられた。

2. 高機能製剤の新規乾燥技術に関する検討

医薬品の製剤工程では、造粒過程や最終製剤の固体化に加熱を中心とした乾燥が広く行われ、高機能製剤の乾燥では高温での機能特性の低下を防ぐことが最も重要とされる。近年の技術文献から、食品分野を中心に活用が進む多様な乾燥方式（フォームドライ、超臨界乾燥、マイクロ波乾燥、音波乾燥、赤外線照射）と凍結や噴霧・減圧を併用したハイブリッド乾燥方式の活用が後半に検討されていることが明らかとなった。乾燥時に供給されるエネルギーによる変化は、製品の温度や乾燥時間と、製剤成分の転移・融解温度と密接に関係するとされる。またマイクロ波凍結乾燥など有用性が期待されるハイブリッド乾燥法で用いられるエネルギーが高分子主薬の構造や製剤特性に与える影響は今後の説明が、必要と考えられた。

バイオ医薬品の乾燥における信頼性の高い標準法として凍結乾燥が用いられる。検討例の多い新技術として、スプレードライやスプレー凍結乾燥、フォームドライがある。さらに、マイクロ波、超音波、赤外線照射などのエネルギー源を組み合わせたハイブリッド乾燥も有力な候補となる。生産工程での活用には、得られる乾燥固体の特性とともに、機器のスケールアップと GMP 環境への適合も不可欠となる。バイオ医薬品の乾燥では、コストについての許容範囲が広く、工程変更が難しいこともあって、単純な効率化を目的とした新技術活用の進展には時間がかかるものと考えられる。一方でタンパク質の機能特性を保持しながらプレフィルドシリンジへの充填可能な固体の作製など、特定の目的には既存技術の限界が指摘されており、ハイブリッド乾燥法はその有用な解決策となることが期待される。

3. 凍結乾燥製剤の微量領域における製剤成分の混合性制御と安定性確保に関する検討

遺伝子組換えヒトアルブミン(rHA)と L-アルギニン塩酸塩を異なる濃度比で含む凍結溶液の熱測定では、L-アルギニン塩酸塩の濃度比が高い領域で 2 個の複数の T_g が観察され、その温度から、いずれも非晶質状態のアルブミンと L-アルギニン塩酸塩の混合濃縮相と、L-アルギニン塩酸塩単独の濃縮相 2 相分離することが強く示唆された。この相分離は、凍結溶液を -10°C で熱処理することにより、促進された。一方でアルブミン濃度比の高い領域では、混合状態を示す単独の T_g を示し、アルブミンが 9 割を超えると明確な転移は観察されなかった。同様な凍結溶液の挙動はアミノ酸として L-グルタミン酸ナトリウムを用いた場合にも観察された。この変化は、これまでに報告した各種タンパク質とショ糖またはトレハロースなどに糖類で見いだされた非晶質濃縮相の相分離と同様な機構と考えられた。また凍結溶液の熱処理は、高度に濃縮された溶質の分子運動性を上昇させ、熱力学的により安定な状態への変化を促進すると考えられた。

アルブミンと L-アルギニン塩酸塩の組み合わせでは、両社の合計濃度を 3 倍まで変化させても濃度に従って同様な T_g 変化が観察され、混合性を決める主要因は濃度比である事が確認された。一方でアルブミンとともに L-アルギニンや L-アルギニンリン酸塩を含む凍結溶液では、相分離を起こすアミノ酸濃度比の上昇や同領域での T_g 不明確化がみられ、アミノ酸の塩や pH による物性変化やタンパク質との相互作用の違いを反映して、凍結溶液中における混合性が異なることが示唆された。

タンパク質として低アレルゲン化により医療用に使用可能な DDS 機能素材として開発された高精製度のゼラチンを含む凍結溶液の熱測定では、 -10°C 付近に明確な T_g が確認された。一般的な球形タンパク質は明確な T_g を示さず、この特性は、ゼラチンの特殊なアミノ酸構成と反復の多い微細構造によると考えられた。高精製ゼラチンとトレハロースや L-アルギニン塩

酸塩を異なる濃度比で含む凍結溶液の熱測定では、ゼラチン比の高い領域で明確な単独の明確な T_g 'が、低分子添加剤の濃度比が高い領域で複数の T_g 'が現れ、アルブミンを含む混合溶液と同様な混合性の変化が、より広い濃度域で確認された。高精製ゼラチンと Ficoll を含む凍結溶液の熱測定では単独の凍結溶液で見られる T_g '付近に、2 個の転移が観察され、凍結濃縮による個別相への相分離が示唆された。これまでに凍結濃縮が直接的な原因と考えられる高分子の個別相への濃縮は、複数例を観察しているが、その一方がタンパク質の例は今回の高精製ゼラチンと Ficoll の組み合わせが、初めてである。この T_g 'の分離はゲル形成濃度の溶液からも起こることから、凍結前のゲル形成が直接の原因となった可能性は低いと考えられた。

L-ヒスチジンと L-ヒスチジン塩酸塩はそれぞれの溶質を単独で含む凍結水溶液中で顕著に異なる結晶化傾向を示した。L-ヒスチジンの凍結溶液では昇温過程で T_g 'のみが観察され、この変化は-10°Cでの熱処理後の 2 回目の昇温においても観察された。一方で塩酸塩では 1 回目の昇温過程で T_g 'が-50°C付近に現れた後、-20°C付近をピークとした発熱ピークが観察され、熱処理後の凍結溶液は氷晶の融解温度まで転移等を示さなかった。この変化は L-ヒスチジン塩酸塩のみを含む凍結溶液からの結晶化を示すと考えられた。L-ヒスチジン塩酸塩とデキストランまたはアルブミンを様々な濃度比で含む水溶液 (合計 10%, w/w) を凍結後に昇温走査 (1 回目) すると、両成分の濃度比に応じた温度に単独の T_g '転移が観察され、両溶質が混合状態で氷晶間に凍結濃縮されることが示唆された。これらの凍結溶液を短時間の熱処理 (-5°C, 3 min) 後に再走査すると、デキストランの濃度比が高い試料では、1 回目の走査時と同温度に単独の T_g 'が観察されたのに対し、L-ヒスチジン塩酸塩濃度比が高い凍結試料は、それぞれ 2 転移を示した。低温側の転移は L-ヒスチジン塩酸塩単独の凍結溶液と同温度に観察されることから、相分離によって形成した L-ヒスチジン塩酸塩のみを含む濃縮相を、高温側の転移は両溶質の

混合濃縮相を示すと考えられた。デキストラン比率が高い凍結溶液の T_g '転移はより長時間の熱処理による明確な影響を受けなかった。この混合相の転移は、熱処理温度 (-25~-5°C) や時間 (~480 min) を変えても保持された。一方で L-ヒスチジン比率が高い凍結溶液の T_g 'はいずれも-15°C付近 (デキストラン単独相) へ移行するとともに、氷晶融解前に観察される DSC 曲線の吸熱側へのシフトは小さくなった。この領域では、L-ヒスチジン塩酸塩が結晶化し、凍結濃縮相に非晶質状態で残されたデキストランの転移のみが観察されることを示すと考えられた。

D. 考察

欧米で進む NBCD ジェネリック医薬品の承認に必要な要件の明確な提示は、各メーカーにおいて公平な条件下で、高品質かつ治療学的同等性の高い製剤開発への寄与が期待されている。ガイダンス作製には必要なリソース確保など課題も多いが、国内においても品質確保手段の選択肢として検討課題になると考えられる。また先発医薬品と完全な同一性を持たない製剤では、製剤設計の妥当性などをどのような形で示すかが今後の課題と考えられる。

凍結乾燥医薬品の製剤設計において、凍結溶液における成分の混合状態に関する情報は、安定化に必要な添加剤量の設定や、結晶化に伴う安定化効果消失の回避、結晶性賦形剤の活用による物理安定性に優れた固体の作製など多面的に活用可能と考えられる。またスプレードライなど他の乾燥方法を用いた製剤においても非晶質固体中の製剤成分が同様な混合性の差異を示す可能性があり、今後の検討が必要と考えられた。

E. 謝辞

貴重なアドバイスをいただいた東邦大学薬学部の寺田勝英教授と星薬科大学の米持悦生教授、および教室員の方々に感謝します。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Izutsu, K., Shibata, H., Yoshida, H., Goda, Y., Miscibility as a determining factor for component crystallization in multi-solute frozen solutions. *J. Pharm. Sci.*, 103, 2139-2146 (2014)
 - 2) 吉田寛幸, 伊豆津健一, 柴田寛子, 桑名明美, 合田幸広; リザーバー式吸入粉末剤における振とう操作と薬物放出量に関する検討, *医療薬学*, 41; 50-55 (2015)
 - 3) 大竹聡敏, 伊豆津健一, 津本浩平; 次世代乾燥技術と創薬への応用(3), *ファームテックジャパン*, 31; 103-113 (2015)
 - 4) 柴田寛子, 吉田寛幸, 伊豆津健一: 複雑なジェネリック医薬品(NBCD, CGD)の同等性評価と国際的な動向について, *ファームテックジャパン*, 31: 879-885 (2015)
 - 5) Walters RH, Bhatnagar B, Tchessalov S, Izutsu K, Tsumoto K, Ohtake S., Next generation drying technologies for pharmaceutical applications. *J. Pharm. Sci.* 103: 2673-95 (2014).
2. 学会発表
 - 1) 伊豆津 健一, 柴田 寛子, 吉田 寛幸, 合田 幸広; 凍結溶液における高分子とアミノ酸の相分離と結晶化, 日本薬剤学会第29年会 (2014.5)
 - 2) 藤井 香穂梨, 伊豆津 健一, 久米 美汀, 吉野 建史, 岸 證, 吉橋 泰生, 菅野 清彦, 寺田 勝英; 凍結乾燥医薬品新規賦形剤の探索及び meso -erythritol の物性評価, 日本薬剤学会第29年会 (2014.5)
 - 3) 伊豆津 健一, 柴田寛子, 吉田寛幸, 合田 幸広; タンパク質とアミノ酸添加剤の凍結濃縮相における混合性と結晶化挙動, 低温生物工学会第59回大会 (2014.6)
 - 4) 伊豆津 健一, 溶出性評価法の動向について, 日本薬剤学会 経口吸収フォーカスグループ第4回合宿討論会 (2013.8)
 - 5) Izutsu, K., Shibata, H., Yoshida, H., Goda, Y.; Amorphous/amorphous phase separation of solutes in frozen solutions: implication for pharmaceutical lyophilization, *Amorph* 2014 (2014.7)
 - 5) Izutsu, K., Yonemochi, E., Yomota, C., Goda, Y., Okuda, H.; Studying the morphology of lyophilized protein solids using X-ray micro CT: Effect of post-freeze annealing and controlled nucleation, *Freeze-Drying of Pharmaceuticals and Biopharmaceuticals* (2014.09)
 - 6) 伊豆津 健一, 柴田 寛子, 吉田 寛幸, 合田 幸広; 凍結溶液の非晶質濃縮相における高分子医薬品とアミノ酸添加剤の混合性評価, 第50回 熱測定討論会 (2014.9)
 - 7) Izutsu, K., Component miscibility and protein stability in freeze-dried formulations, *American Association of Pharmaceutical Scientists, Annual Meeting 2014* (2014.11)
 - 8) Izutsu, K., Yoshida, H., Shibata, H., Goda, Y.; Protein and stabilizer miscibility in frozen solutions and freeze-dried formulations, *JAAC* 2014 (2014.11)
- G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

図・表

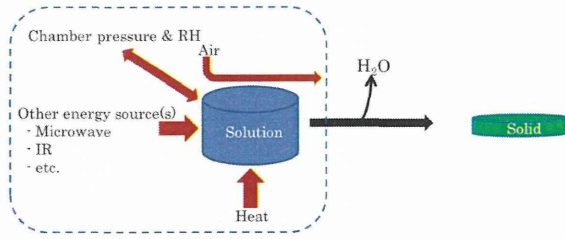


図 1 乾燥工程におけるエネルギーの供給形態と他の環境要件の影響

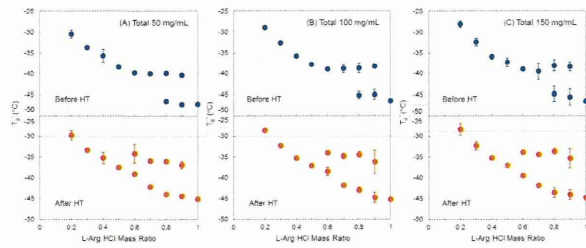


図 2 アルブミンと L-アルギニン塩酸塩を異なる濃度比で含む凍結溶液の最大濃縮相ガラス転移温度(左から溶質合計 50, 100, 150 mg/mL)、上: 1 回目走査、下: -10° 、30 分間の熱処理後走査

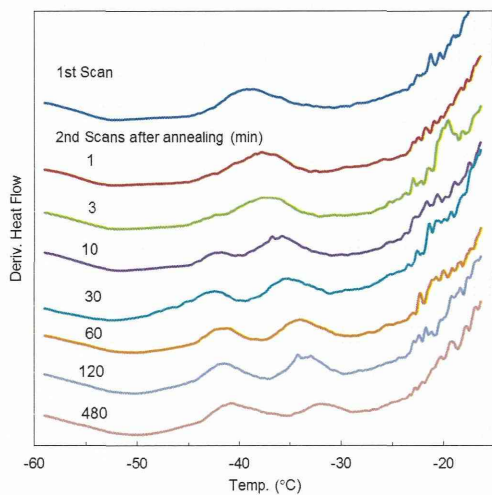


図 3 アルブミン (30 mg/mL) と L-アルギニン塩酸塩 (70 mg/mL) を含む凍結溶液の微分 DSC 曲線に対する熱処理時間の影響

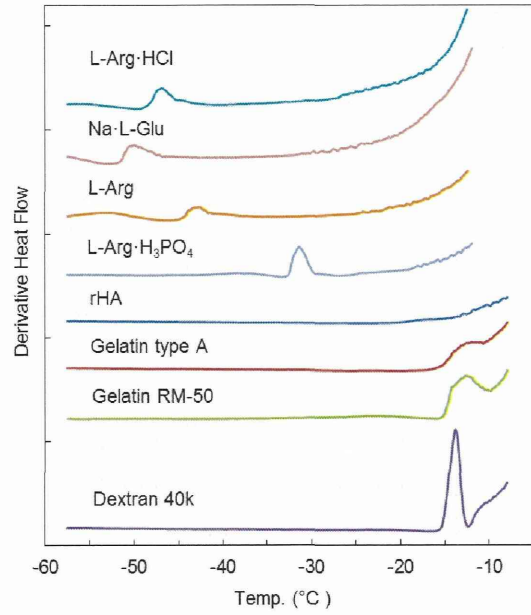


図 4 各種アミノ酸と高分子を含む凍結溶液の DSC 曲線

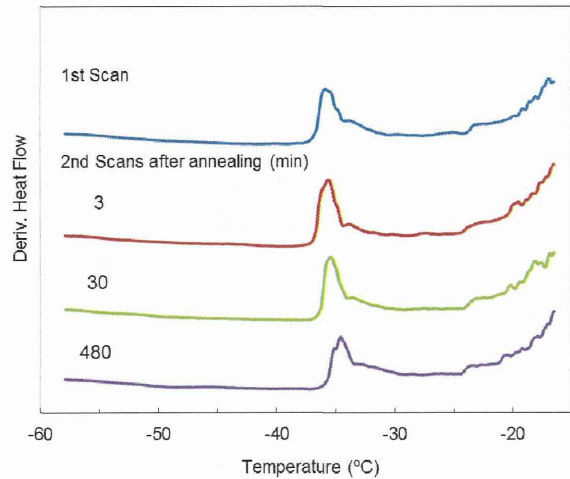


図 5 アルブミン (60 mg/mL) と L-アルギニン塩酸塩 (40 mg/mL) を含む凍結溶液の微分 DSC 曲線に対する熱処理時間の影響

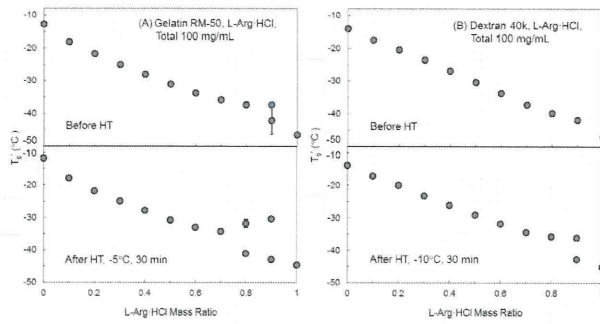


図 6 高度精製ゼラチンまたはデキストランと L-アルギニン塩酸塩を含む凍結溶液の最大濃縮相ガラス転移温度、上：1 回目走査、下：-10°、30 分間の熱処理後走査

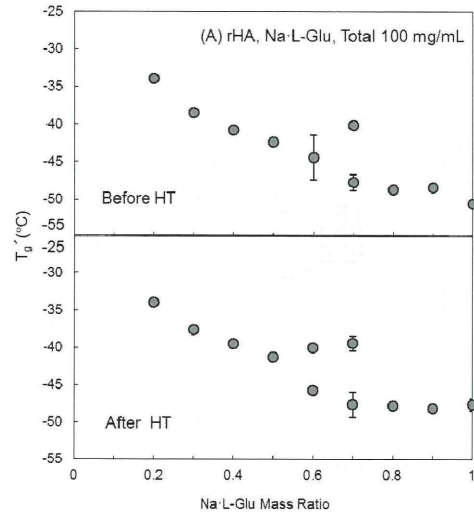


図 8 アルブミンと L-グルタミン酸ナトリウムを含む凍結溶液の最大濃縮相ガラス転移温度、上：1 回目走査、下：-10°、30 分間の熱処理後走査

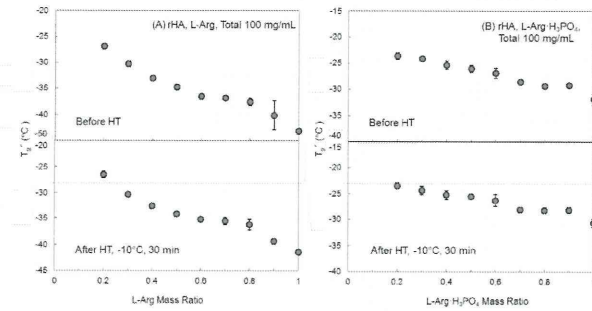


図 7 アルブミンと L-アルギニンまたは L-アルギニンリン酸塩を含む凍結溶液の最大濃縮相ガラス転移温度、上：1 回目走査、下：-10°、30 分間の熱処理後走査

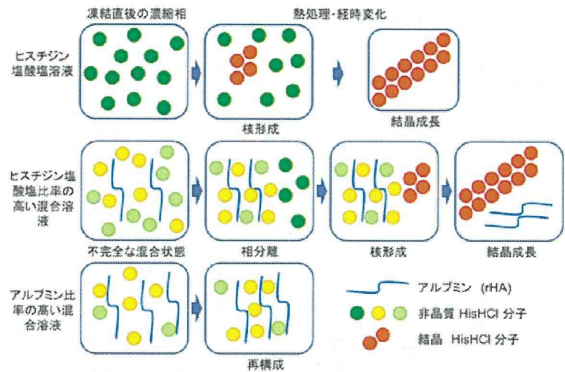


図 9 凍結溶液におけるアルブミンと L-ヒスチジン塩酸塩の混合性と、L-ヒスチジン結晶化に想定される機構の模式図

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト (参考)

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の編集者名 | 書 籍 名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|------|---------|-----------|-------|------|-----|-----|-----|
| 特になし | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|---|----------------|-----|-----------|------|
| 柴田寛子, 吉田寛幸, 伊豆津健一 | 複雑なジェネリック医薬品(NBCD, CGD)の同等性評価と国際的な動向について | ファームテク ジャパン | 31 | 879-885 | 2015 |
| Izutsu, K., Shibata, H., Yoshida, H., Goda, Y. | Miscibility as a determining factor for component crystallization in multi-solute frozen solutions. | J. Pharm. Sci. | 103 | 2139-2146 | 2014 |
| 吉田寛幸, 伊豆津健一, 柴田寛子, 桑名明美, 合田幸広 | リザーバー式吸入粉末剤における振とう操作と薬物放出量に関する検討 | 医療薬学 | 41 | 50-55 | 2015 |
| 大竹聡敏, 伊豆津健一, 津本浩平 | 次世代乾燥技術と創薬への応用 (3) | ファームテク ジャパン | 31 | 103-113 | 2015 |
| Walters RH, Bhatnagar B, Tchessalov S, Izutsu K, Tsumoto K, Ohtake S. | Next generation drying technologies for pharmaceutical applications. | J. Pharm. Sci. | 103 | 2673-2695 | 2014 |

複雑なジェネリック医薬品(NBCD/CGD)の 同等性評価と国際的な動向について

Regulatory frameworks to evaluate pharmaceutical equivalence of
complex generic drugs (NBCD/CGD) in EMA and FDA

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部

柴田寛子, 吉田寛幸, 伊豆津健一

HIROKO SHIBATA, HIROYUKI YOSHIDA, KEN-ICHI IZUTSU

Division of Drugs, National Institute of Health Sciences

はじめに

医療費削減の観点から世界的にジェネリック医薬品の使用が増加しており、わが国においても平成25年4月に「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」が策定され、その中で「平成30年3月末までに後発医薬品の数量シェアを60%以上にする」目標が掲げられている。ジェネリック医薬品は先発医薬品と同一の有効成分を同一量含み、同一経路から投与され、原則的に効能・効果、用法・用量が同じ医薬品とされる。承認審査では、品質規格や工程の適切さとともに、先発医薬品と品質・有効性・安全性が同等であることが確認され、中でも生物学的同等性試験の結果検討が重視されている。これまで製剤の大部分を占める経口固形製剤を主な対象に、健常人を被験者とした血中濃度測定によって得られるバイオアベイラビリティ (BA) を指標とした生物学的同等性の評価法が、ガイドライン等として整備されてきた。一方で、1990年代以降に開発が進んだ高機能製剤や新規投与経路のDDS製剤、ペプチド医薬品などの特許期間が順次終了し、ジェネリック医薬品の開発が進んでいる。これらの医薬品は一般に高額であり、患者負担を軽減する面からもジェネリック化への期待は大きい。しかしリスクも比較的高く、現行ガイドラインを直接適用できない製剤も多いため、先発医薬品との治療学的な同等性と、有効性・安全性の確保をどう進めるかが、国際的な課題となっている¹⁻³⁾。

この数年、欧米においてこれらの医薬品を、NBCD (Non-Biological Complex Drugs: 複雑な化学薬品)^{4,5)}やCGD (Complex Generic Drugs: 複雑なジェネリック医

薬品)^{6,7)}などの名称でグループとして扱い、評価法や承認要件などのシステムを整備する動きが活発化している。基本となる考え方の理解と活用は、国内における高機能型ジェネリック医薬品開発の促進と有効性・安全性の確保に有用と考えられる。本稿ではNBCD/CGDについて、欧米における背景や動向を紹介するとともに、日本国内における同様なジェネリック医薬品の品質や同等性確保との関係を考察したい。

1. 背景

NBCDやCGDというカテゴリーが提唱されるようになった社会的な背景として、欧米におけるジェネリック医薬品を取り巻く環境の変化、すなわち使用量の増加や製品流通の国際化と、製剤設計や工程管理に高度な技術が必要なバイオ医薬品や高機能のDDS製剤などの特許期間終了に伴うジェネリック化がある。

近年、ジェネリック医薬品を単純な低価格医薬品としてではなく、社会全体での費用負担を抑えつつ医療水準を確保・向上させる手段としての有用性が世界的に評価されている。またジェネリック医薬品の国際的な流通が進み、ジェネリック医薬品の原薬と製剤の生産において、インドと中国をはじめとするアジア諸国メーカーの比重が増している。これに対応した体系的なシステムとして、ICHガイドライン類の整備やGMP基準の調和が進められた。

ジェネリック医薬品の規制は、新薬と同様な原薬および製剤の品質規格や工程の管理とともに、先発医薬品との治療学的な同等性を確保するための基準で構成される。低分子化合物の医薬品に関して、主薬の純度、含量、溶

出性など製剤機能や安定性といった品質規格の設定やその管理方法などは、世界的にICHの品質関連のガイドラインやGMPによって明確な方針が定められている。先発医薬品との同等性確保は、医薬品生産額の大部分を占める即放型の経口製剤や注射剤を主な対象として整備されてきた。一般的な錠剤などでは、血中濃度を指標としたBA評価が生物学的同等性の評価に有用であり、主薬の膜透過性と溶解性という2つの特性(Biopharmaceutics Classification System区分)によっては、溶出性の情報と組み合わせることで生物学的同等性試験の免除対象とする国も多いなど、合理的な評価法が確立している。

バイオ医薬品やDDS製剤の多くは1990年代から開発が進み、その数は継続的に増加している。その特許期間終了後に販売される後発・後続製剤について、バイオ医薬品では「後続品」として評価法や審査システムの拡充が積極的に進められたのに対し、化学薬品を主薬とするDDS製剤などでは、既存のシステムを用いた個別の対応が続いたことから、先発医薬品との治療学的同等性が適切に確保されているかについて、懸念が指摘されていた^{4,5)}。また欧米では、一部の吸入剤など広く普及している製剤について、ジェネリック医薬品の開発を可能にするため、承認に必要な試験を明確にすることが社会的な要請となっていた。「複雑なジェネリック医薬品」への注目は、鉄ナノ粒子の臨床効果について製剤間で違いを指摘する発表が欧州で相次いだことが直接的なきっかけとされる^{8,9)}。

2. NBCDとCGDとは？

NBCDは、2009年前後から欧州医薬品庁(EMA)のバイオ後続品やナノ医薬品のガイダンス作成グループおよび産学のワーキンググループ(WG)などにより、複雑な構造や機能、もしくは混合物のため特性評価が難しい医薬品のうち、バイオ領域以外の製剤の総称として提唱された。NBCDにあたる製剤としてWGの報告では、主薬の化学構造が多様性をもつものや、複数成分の混合物、最先端の物理化学的な分析技術をもってしても十分な特性解析が難しいもの、製剤特性の違いが臨床作用に与える影響が明らかになっていないもの、などと定義されている。このようにNBCDは製剤学的観点から提唱され、本体は新薬とジェネリック医薬品の区別をしていない。そのため後発品のみを指す場合は、NBCD後続品またはNBCDジェネリック等の表現が用いられる。ただしジェ

表1 NBCDとCGDの例

| NBCD (Non-Biological Complex Drugs) |
|--|
| リポソーム製剤やナノ医薬品 |
| 鉄ナノ粒子製剤 (iron sucrose) |
| 低分子量ヘパリン |
| Glatiramoids (glatiramer acetate : Copaxone) |
| CGD (Complex Generic Drugs) |
| 複雑な主薬(低分子量ヘパリン, ペプチド, 混合物, 天然由来製品) |
| 複雑な製剤(リポソーム製剤, 鉄ナノ粒子製剤) |
| 複雑な投与経路(局所適用製剤) |
| 複雑な医薬品/デバイスの組み合わせ(吸入剤, 経皮吸収システム) |

ネリック医薬品を対象とした議論の中では、単にNBCDと呼ぶ場合もある。やや遅れる形で米国食品医薬品局(FDA)のジェネリック医薬品審査部門を中心にCGDが提唱された。CGDはNBCDジェネリックとほぼ同義ながら、規制当局からみて評価法が複雑な製剤、すなわち吸入剤など医薬品とデバイスを組み合わせた製剤や、一部の局所適用製剤など必ずしも高機能や先進的でない製剤も多く含まれる。WGなどでNBCDやCGDとして扱われている製剤の例を表1にまとめた。なお、一部の製剤は地域によりバイオ医薬品として扱われている。

3. NBCD/CGDに該当する医薬品

製剤の「複雑さ」は多様ながら、NBCD/CGDに該当するものとして、主薬や製剤の構造や機能が複雑なため品質規格の設定が難しい医薬品(図1)と、BA等を指標とした治療学的同等性の評価が難しい医薬品(図2)に分けることができる。

複雑な主薬は、①複雑ながら単一構造の分子と、②部分構造や分子量などに多様性があるもの、③明確に異なる複数成分の混合物に区分できる。主薬分子が単一構造の医薬品については、生産やバイオアナリシス技術の向上により、多くの製剤で合理的な品質と同等性確保が可能となっている。一方で、抗生物質の一部など分子内の特定部位が多様な構造をとる医薬品や、分子量の多様性

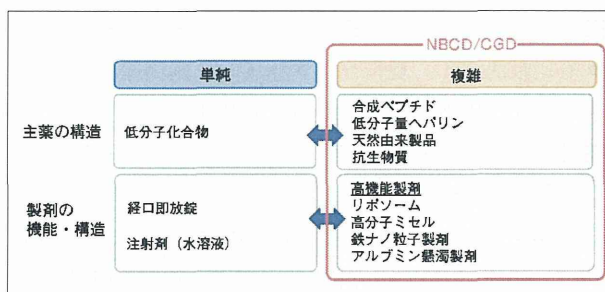


図1 品質確保の観点でみた複雑な製剤

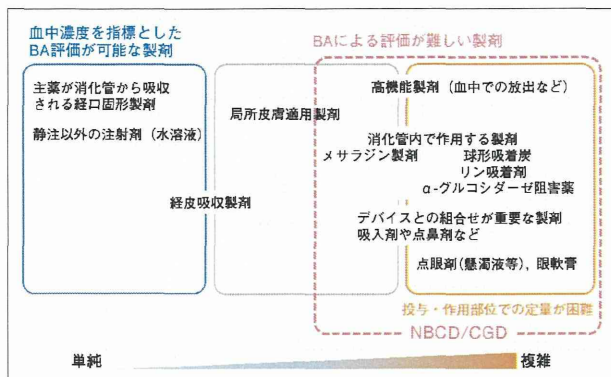


図2 治療学的同等性評価の観点のみた複雑な製剤

をもつ低分子量ヘパリン、合成ペプチドの混合物(例: Glatiramoids)などでは、特性解析に高度な技術が求められるだけでなく、原料の選択や工程が成分組成に与える影響が大きい。主薬の構造が複雑な医薬品において、一般的な低分子医薬品で求められる先発医薬品との完全な同一性の確保が難しい場合には、バイオ後続品のようなsimilarity(類似性)を基準とした比較が望ましいともされる⁹⁾。なお、生薬等はより複雑な成分組成をもつものの、一般に製剤間で先後発の関係がなく、すでに別の枠組みで適切に扱われている。

製剤の機能や構造が複雑な医薬品として、リポソームや高分子ミセルなど高機能製剤やアルブミン懸濁製剤、鉄ナノ粒子製剤などの微粒子製剤があげられる(図1)。これらの医薬品は粒子の構造が複雑だけでなく、原料となる脂質の脂肪酸組成や高分子ポリマーの分子量に多様性があり、工程の変動にも製剤機能が左右されやすい。主薬や製剤が複雑な医薬品では、それぞれの構造と臨床効果や安全性との関係が十分に解明されていない場合も多く、ジェネリック医薬品で許容可能な類似性の範囲をどう定めて管理していくかが、課題となっている。

主薬や製剤の構造の複雑さとともに、投与方法が特殊、または作用部位が限られるため血中薬物濃度を指標としたBA評価が同等性確保に適さない製剤も、NBCE/CGDに該当する。主に局所で作用する医薬品においては、血中薬物濃度と作用部位中の薬物濃度とが相関しない場合や、投与・作用部位での薬物濃度を直接測定できない場合が多く、治療学的同等性の確保が難しい(図2)。局所皮膚適用製剤にはすでに国内で角層中に存在する薬物の定量を基本としたBE試験ガイドラインが設定されており、製剤の主薬や作用部位によっては薬理的試験や残存量試験、薬物動態学的試験が代替試験として位置づけられている。経口投与される医薬品のうち血中薬物濃度が治

療効果の指標にならない製剤として、消化管内での作用を目的に使用され、ほとんど吸収されないリン吸着剤やボグリボースなどの α -グルコシダーゼ阻害薬、球形吸着炭などがある。メサラジンの経口製剤も作用部位は消化管内ながら、吸収率が比較的高いため、BAを代替指標としたBE試験が実施されている。なお、同じメサラジン製剤のうち、放出制御製剤や坐剤に関しては放出性など製剤特性のより詳細な評価が必要と考えられる。また、多くの場合、血中濃度が治療効果の指標とならない局所適用製剤として、吸入剤や点鼻剤、眼軟膏などがある。特に投与デバイスを用いる吸入剤や点鼻剤では、その特性により粒子等が到達、吸収される部位が異なり、効果に大きな影響を与えることから、製剤間での同等性を評価するうえで、より複雑な製剤と考えられる。

4. 欧米での取り組み

NBCEやCGDについて、品質および先発医薬品との治療学的な同等性を確保するための欧米における施策として、剤形別、製剤別のガイドライン等の整備や、必要な評価法などの研究促進があげられる。

先発医薬品を含めた高機能製剤の剤形ごとの評価法に関するガイドライン等の代表例として、EMAによりリポソーム製剤や鉄ナノ粒子製剤の後発医薬品のリフレクションペーパーなどが公表されている(表2)。また吸入剤においても、近年のガイドライン整備によりジェネリック

表2 EMAの製剤関連ガイドライン

| 鉄ナノ粒子 |
|--|
| Reflection paper on the data requirements for intravenous iron-based nano-colloidal products developed with reference to an innovator medicinal product(Draft) (2013) |
| 低分子ヘパリン |
| Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low molecular-weight-heparins(Draft) (2013) |
| リポソーム |
| Reflection paper on the data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product(Final) (2013) |
| 吸入剤 |
| Guideline on the requirements for clinical documentation for Orally Inhaled Products(OIP)including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease(COPD)in adults and for use in the treatment of Asthma in children and adolescents(2009) |
| その他 |
| Concept paper on the development of a guideline on the demonstration of therapeutic equivalence for locally applied and locally acting products in the gastrointestinal tract(2013) |

表3 FDAの個別製剤に対する生物学的同等性ガイダンス

| |
|---|
| 鉄ナノ粒子 |
| Draft Guidance on Iron Sucrose (injectable, Intravenous) (2012, revised 2013) |
| Draft Guidance on Sodium Ferric Gluconate Complex (injectable, Injection) (2013) |
| 低分子ヘパリン |
| Draft Guidance on Enoxaparin Sodium (injectable/Subcutaneous) (2011) |
| Draft Guidance on Dalteparin Sodium (injectable/Subcutaneous) (2012) |
| リポソーム |
| Draft Guidance on Doxorubicin Hydrochloride (Liposome injection/Intravenous) (2010, revised 2013, 2014) |
| Draft Guidance on Amphotericin B (injectable, Liposomal/Intravenous) (2014) |
| Draft Guidance on Verteporfin (Liposome injection/Intravenous) (2014) |
| Draft Guidance on Daunorubicin Citrate (Liposome injection/Intravenous) (2014) |
| 吸入剤 |
| Draft Guidance on Albuterol Sulfate (Aerosol, Metered/Inhalation) (2013) |
| Draft Guidance on Budesonide (Suspension/Inhalation) (2012) |
| Draft Guidance on Fluticasone Propionate; Salmeterol Xinafoate (Powder/Inhalation) (2013) |
| その他 |
| Draft Guidance on Lidocaine (Patch/Topical) (2006, revised 2007, 2014) |
| Draft Guidance on Acyclovir (Ointment; Topical) (2012) |
| Draft Guidance on Cyclosporine (Emulsion/Ophthalmic) (2013) |
| Draft Guidance on Mesalamine (Multiple forms) (2008-2014) |

ク医薬品の開発が進みつつある。吸入剤は以前から用いられ、気管支拡張薬の吸入エアゾール剤の同等性ガイドライン (FDA, 1989年) や吸入エアゾール剤の噴射剤変更前後の同等性に関するガイドライン (現EMA, 1993年) が出されている。その後、吸入粉末剤の普及が進み市場規模が拡大したものの、評価方法の難しさなどから同等性ガイドラインの整備やジェネリック医薬品の開発が遅れていた。近年、表2に示すEMAによる吸入剤全般に適用可能な同等性ガイドライン (2009年) が出され、またFDAでは表3に示す吸入液剤、吸入エアゾール剤、吸入粉末剤に関する個別ガイダンスを立て続けに出されるなど、吸入剤に関する評価の指標は急速に整備されつつある。

FDAでは数年前から、同等性の確保に特別な考慮が必要と考えられる個別の製剤について、後発品開発時のBE試験の推奨事項をガイダンスとして公表している。NBCD/CGDに該当する製剤もこのシステム内で扱われており、ドラフト段階のものも含め表3にまとめた。この

ように個別の製剤について、新薬で得られた情報をもとに、ジェネリック医薬品の承認に必要な要件を示すことにより、各メーカーにおいて公平な条件下で、高品質かつ治療学的同等性の高いジェネリック医薬品の開発が進むことが期待されている。特に長期間、高コストの試験が必要な製剤では、事前の明示が開発を進めるかの判断を容易にすると思われる。

FDAではNBCDやCGDに対してbioequivalence (生物学的同等性) という言葉が使われているが、EMAではcomparability (同等性/同質性) やsimilarityという言葉が使われ、バイオ後続品の考え方が取り入れられている。また、製品や製剤によって各規制当局の対応は異なり、治療学的同等性の評価方法には複数のアプローチが提案されている。表4にFDAとEMAが各製剤の同等性を確保するために推奨している評価項目を示した。FDAでは鉄ナノ粒子製剤と低分子量ヘパリンにおいて、徹底した物理化学的な特性解析により「物」としての同等性を確認し、工程の比較とヒトPK/PD試験を合わせることで、臨床効果の比較を必要としないアプローチを示している。一方、EMAでは非臨床試験と患者を対象とした臨床試験を重視している。吸入剤の同等性評価においては上記の傾向とは異なり、EMAではデバイスと物理化学的な特性の同等性のみで臨床試験が免除される場合があるのに対し、FDAでは物理化学的な特性から臨床試験までを含めた総合的なアプローチを採用している。

ヒトにおける臨床効果の比較は、最終的に求められる治療学的な同等性を直接評価することになるが、個人間や試験設定によるデータのバラツキが大きく製剤間の差を検出する感度は低いとされる。一方で、製剤の物理化学的な特性解析は分析技術の飛躍的な向上もあって、製剤間の差を高い感度で得られるが、製剤特性と臨床効果の関係が不明確な場合は、差のどこまでが臨床効果に影響するかの判断は難しい。したがって、評価方法の選択は、対象となる疾患や主薬の作用、投与経路など製剤ごとの特性やリスクに対応したバランスを見つけることが

表4 FDAおよびEMAがガイドライン等で示す同等性評価項目

| | FDA | | | EMA | | | |
|------------|-----|------------------|--------------|-----|-----------|------------------|--------------|
| | 品質 | 健常人対象 PK/PD試験 | 患者対象 臨床試験 | 品質 | 非臨床 試験 | 健常人対象 PK/PD試験 | 患者対象 臨床試験 |
| 鉄ナノ粒子製剤 | ++ | + | - | ++ | + 体内分布 | + | △ |
| 低分子量ヘパリン製剤 | ++ | + | - | + | + 生物活性 | + | + |
| 吸入剤 | + | + | + | + | - | △ | △ |

+ : 必要, - : 記載なし, △ : 必要に応じて

表5 FDAによる研究推進の対象 (fiscal year 2014)

| |
|---|
| 鉄ナノ粒子 |
| Evaluation of Plasma non-transferrin bound iron levels in Healthy Subjects Treated with Generic and Reference Sodium Ferric Gluconate (健康人を対象とした先発および後発グルコン酸第二鉄ナトリウム製剤における血漿トランスフェリン非結合鉄濃度の比較) |
| リポソーム |
| Evaluation of In Vitro Release Methods for Liposomal Drug Products (リポソーム製剤に対する <i>in vitro</i> 放出試験法の評価) |
| 吸入剤 |
| Development of a Clinically Relevant In Vitro Performance Test For Generic Orally-Inhaled Drug Products (吸入剤のジェネリック医薬品を対象とした臨床的に関連する <i>in vitro</i> 性能試験の開発) |
| 点眼剤, 眼軟膏剤など |
| Dissolution Methods For Suspension and Emulsion Ocular Drug Products (懸濁およびエマルジョン点眼剤の溶出試験) Dissolution Methods for Semisolid Ocular Drug Products (半固形眼科製剤の溶出試験) |
| その他 |
| Physiologically-Based Absorption and Pharmacokinetic Modeling and Simulation for Non-Gastrointestinally-Absorbed Drug Products in Humans (消化管吸収されない製剤を対象とした生理的薬物吸収および薬物動態モデルとシミュレーション) Topic 1: Dermal absorption(経皮吸収) Topic 2: Ocular delivery(経眼投与) Topic 3: Complex Drug Products (liposomal formulation) (複雑な製剤) Topic 4: Nasal delivery(経鼻投与) Topic 5: Pulmonary delivery(経肺投与) |

重要と考えられる。FDAでは新たに導入されたジェネリック医薬品の審査料 (GDUFA) の一部を用いて、CGDの品質課題の把握やガイドラインの設定・評価を目的に、*in vitro*評価方法や薬物動態のモデリングとシミュレーションの活用などについて、産官学での比較的規模の大きな研究を進めている(表5)。1例として、前述の鉄ナノ粒子製剤に関して、ヒトにおけるトランスフェリン非結合鉄濃度と酸化ストレスレベルの製剤間での比較などを含む治療学的同等性の評価が3年計画で進められており、評価法のアプローチについても検証される。研究推進の背景には、ジェネリック医薬品を医療に必要な公共財としてとらえる考え方があるとされる。

主薬や製剤の複雑さは、前述したように工程が原因となる品質や臨床作用の変動につながりやすい。そのためロット間の同等性を保証するための品質規格も、各製剤の物理化学的な特性を十分に考慮して設定する必要がある。欧州ではEMAの他、欧州薬局方の事務局である欧州薬品品質部門(EDQM)において、鉄ナノ粒子製剤など複雑な製剤の医薬品各条を作成するために、Non-

Biological Complexes(NBC) Working Partyが2011年に設置されている。また米国薬局方においても、合成ペプチド製剤の品質規格や標準品の設定に関して検討が進められている。

5. 国内の状況

国内においても高品質なジェネリック医薬品の供給に対する社会的な要請は強く、厚生労働省が進める使用促進策の中でも、品質に対する信頼性確保は安定供給などと並ぶ柱となっている。その一環として、品質に関する学術的観点からの検討と課題解決を目的に、ジェネリック医薬品品質情報検討会が平成20年に組織された¹⁰⁾。これまでの議論における品質課題の指摘は主に経口固形製剤の溶出性である。その他の検討対象のうち、典型的な「複雑なジェネリック医薬品(NBCD/CGD)」に該当する製剤として、球形吸着炭製剤がある。球形吸着炭は慢性腎不全用剤で、内服により消化管内で尿毒性毒素を吸着・排泄させて、透析導入を遅らせる目的で国内を中心に用いられている。球形吸着炭のジェネリックの承認時には、ラットでの尿毒素吸着の指標となる物質を用いた評価等が行われたが、製品間で製剤特性や臨床作用が異

なる可能性がその後指摘された。そのため検討会において、より適切な吸着性評価に向けた指標物質選択などが検討された。この製剤で課題が生じた背景として、球形吸着炭は消化管内で薬効を示すためにBA評価が適さないこと、薬理効果の直接評価が困難で、作用と物理化学的特性の関係が明確でないことなどがあげられる。

この数年でわが国における新薬の審査期間は大幅に短縮され、多くの高機能製剤についても欧米とほぼ同時期に上市されている。また知的財産権分野でのシステム整備と合わせて、制度上は欧米と近い時期にジェネリック化が可能となる製剤は多い。高機能製剤のジェネリック医薬品の開発が欧米より先行した事例として、発売開始から高い売上を維持しているリユープリン(リユープロレイン酢酸塩マイクロスフェア製剤)の後発品が2014年に上市されている¹¹⁾。国内においては「複雑なジェネリック医薬品」という概念を掲げた明確な動きはなく、申請にあたって必要な試験等の判断はPMDAとの相談・助言などで個別に進むことが多いとされる。そのため欧米の動向は、今後のシステム整備などを進めるうえで重要な情報と考えられる。

6. 課題

複雑なジェネリック医薬品の品質や先発医薬品との同等性を確保するには、求められる水準について産官学でのコンセンサスを形成し、必要な評価法の開発やガイドライン整備を進めるとともに、個別製剤のリスクに対応した承認申請前と販売開始後の対応が必要と考えられる(図3)。

高機能製剤のジェネリック医薬品では、品質についても単に先発医薬品の承認規格を満たすだけで十分とは考えにくい。製剤設計の妥当性などをどのような形で示すかは今後の課題と考えられる。また新薬の開発時に比べて生産技術が大幅に向上している場合が多く、その中でジェネリック医薬品にどの程度の品質水準を求めるかについても議論が望まれる。その基盤整備として、日本薬局方においても吸入剤の空気力学的粒子径の評価方法¹²⁾や貼付剤の粘着力試験など、多様な製剤の評価に活用可能な製剤試験の設定が進められており、一般性や汎用性が重視される領域での寄与が期待される。これに加えて複雑なジェネリック医薬品の品質特性について、産官学が連携して*in vitro*製剤評価法や*in vivo*との相関についての検討を進める必要がある。また先進的な技術を用いた

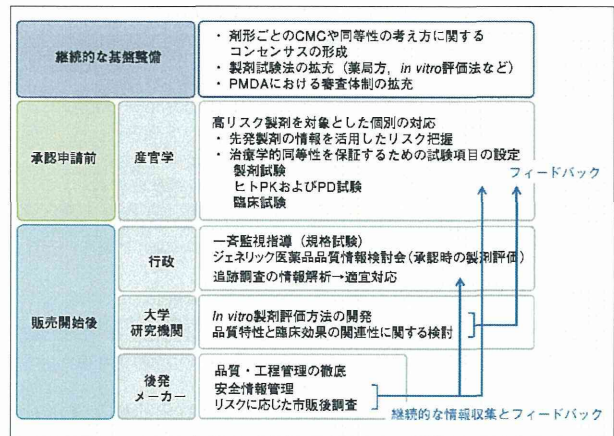


図3 複雑なジェネリック医薬品のためのシステム整備案

製剤のジェネリック医薬品に求められる評価方法は、新薬を主対象としたガイドライン等¹³⁾を基に同等性確保の観点を加えて設定することが合理的と考えられる。製剤試験法については、各試験の目的が生産品質の恒常性確認(変動しやすい特性が主な対象)か、臨床評価の代替または補充(同等性評価の補助)かを明確にした設定が必要と考えられる。また複雑な製剤であるほど製造工程の変動が製剤特性に及ぼす影響は大きく、工程管理と評価手法の向上にQbDアプローチが適切な場合もあると考えられる。

製剤ごとに治療学的同等性の確保に必要な要件をガイドランス等で示すことについても、必要性や影響を考慮した議論が必要と考えられる。ジェネリック医薬品の申請は、先発医薬品の特許期間終了時に集中するため、ガイドランス等の実効性を上げるには申請の準備段階に合わせて作成することが望ましい。販売開始後においては、後発メーカーでの高度な品質・工程管理の継続が不可欠なほか、リスクに応じた市販後調査の実施も考えられる。先発医薬品との予期しない臨床上的の差異を把握するには医療関係者の協力も欠かせない。また品質特性と臨床効果や安全性との関係を解明することにより、ガイドライン等への反映とジェネリック医薬品の有効性・安全性確保につながると考えられる。

「複雑なジェネリック医薬品」関連のガイドライン等の整備は医療に対する貢献とともに産業育成の側面も持つ。その開発には高い技術力と開発コストが必要であるが、価格競争の激しい一般的な医薬品に比べて参入企業が限られるため、国際的にみて中程度の付加価値が期待できる分野と考えられている。国際的な水準に合致または先行する評価基準の明確化とともに、国内メーカーの参入を促すことは、わが国の高い製剤技術を国内だけで

なく国際マーケットで活かす機会になり得る。一方で、世界的な後発品メーカーにおいても「複雑なジェネリック医薬品」を重要分野と位置づけ、数年以内に販売額の半数以上をこれらの製剤とする目標をもつ企業も存在する。そのため国内における基盤整備は産業面からの重要性も高いと考えられる。

わが国において「複雑なジェネリック医薬品」という概念はあまり浸透していないが、明確なカテゴリーとして扱うことで、評価方法の開発や、ガイドライン整備など審査・規制システムの拡充が進み、ジェネリック医薬品全体の品質水準の向上につながることを期待したい。なお以上は筆者らの個人的な見解を含み、所属する組織の公式な見解ではないことをご留意いただきたい。

■参考文献

- 1) 四方田千佳子：DDSの安全性と有効性, The DDS-薬学が語るDDSの世界-(米谷芳江編), 京都廣川書店, 204-226(2011).
- 2) 柴田寛子, 他：米国FDAのドキソルビシン封入PEGリポソームに対する生物学的同等性試験ガイドライン(案)について, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, **42**(11), 990(2011).
- 3) 園部 尚：医薬品の品質をめぐって<47> 初のNano製剤 Doxil[®]とそのジェネリック医薬品の物理化学的同等性, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, **45**(11), 909(2014).
- 4) Schellekens H, et al : The therapeutic equivalence of complex drugs, Regul. Toxicol. Pharmacol., **59**, 176-183(2011).
- 5) Schellekens H, et al : How to regulate nonbiological complex drugs (NBCD) and their follow-on versions: points to consider, AAPS J., **16**, 15-21(2014).
- 6) Lionberger R: Complex Generic Drugs, GPhA Fall Technical Meeting, October 29(2013).
- 7) Lionberger R: Developing New Bioequivalence Approaches for Complex Products, GPhA Fall Technical Meeting, October 29(2014).
- 8) Toblli JE, et al : Differences between original intravenous iron sucrose and iron sucrose similar preparations, Arzneimittelforschung, **59**, 176-190(2009).
- 9) Rottembourg J, et al : Do two intravenous iron sucrose preparations have the same efficacy? Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association, **26**, 3262-3267(2011).
- 10) ジェネリック医薬品品質情報検討会 : <http://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged.html>.
- 11) 武藤正樹, 他：前立腺癌治療におけるリュープロレリン製剤後発医薬品の活用を考える, 癌の臨床, **60**(3), 292-297(2014).
- 12) 吉田寛幸：経肺吸収製剤の評価法に係る規制の現状について, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, **45**(11), 891(2014).
- 13) 加藤くみ子：ブロック共重合体ミセル医薬品の開発に関する厚生労働省/欧州医薬品庁の共同リフレクションペーパー：作成の経緯と概要, PHARM TECH JAPAN, **30**(6), 83(2014).

Miscibility as a Factor for Component Crystallization in Multisolute Frozen Solutions

KEN-ICHI IZUTSU, HIROKO SHIBATA, HIROYUKI YOSHIDA, YUKIHIRO GODA

National Institute of Health Sciences, Setagaya, Tokyo 158-8501, Japan

Received 21 February 2014; accepted 16 May 2014

Published online 5 June 2014 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI 10.1002/jps.24038

ABSTRACT: The relationship between the miscibility of formulation ingredients and their crystallization during the freezing segment of the lyophilization process was studied. The thermal properties of frozen solutions containing *myo*-inositol and cosolutes were obtained by performing heating scans from -70°C before and after heat treatment at -20°C to -5°C . Addition of dextran 40,000 reduced and prevented crystallization of *myo*-inositol. In the first scan, some frozen solutions containing an inositol-rich mixture with dextran showed single broad transitions (T_g 's: transition temperatures of maximally freeze-concentrated solutes) that indicated incomplete mixing of the concentrated amorphous solutes. Heat treatment of these frozen solutions induced separation of the solutes into inositol-dominant and solute mixture phases (T_g ' splitting) following crystallization of *myo*-inositol (T_g ' shifting). The crystal growth involved *myo*-inositol molecules in the solute mixture phase. The amorphous–amorphous phase separation and resulting loss of the heteromolecular interaction in the freeze-concentrated inositol-dominant phase should allow ordered assembly of the solute molecules required for nucleation. Some dextran-rich and intermediate concentration ratio frozen solutions retained single T_g 's of the amorphous solute mixture, both before and after heat treatments. The relevance of solute miscibility on the crystallization of *myo*-inositol was also indicated in the systems containing glucose or recombinant human albumin. © 2014 Wiley Periodicals, Inc. and the American Pharmacists Association *J Pharm Sci* 103:2139–2146, 2014

Keywords: calorimetry; freeze-drying; crystallization; glass transition; thermal analysis; protein formulation; amorphous

INTRODUCTION

Freeze-drying is a popular method that enables wide clinical use of therapeutic proteins and liposomal systems that are marginally stable in their aqueous solutions.^{1–3} Various active pharmaceutical ingredients (APIs) and excipients (e.g., stabilizers, pH modifiers, and ion strength modifiers) in formulations have varied propensities to crystallize or remain amorphous during the freeze-drying process.^{4–7} Good appearance and physical stability of the dried crystalline solids makes some excipients (e.g., D-mannitol and glycine) popular bulking agents. In contrast, some disaccharides form glass-state amorphous solids that protect colyophilized proteins from conformation changes and chemical degradation.^{8–11}

Obtaining freeze-dried products with targeted crystallization profiles is inevitable because small changes in the component crystallinity or crystal forms directly or indirectly affect the quality of pharmaceutical formulations.^{12–18} Incomplete crystallization and/or polymorph formation of the bulking agents often unfavorably affect the stability of APIs during storage because of their higher residual water content or larger molecular mobility. Residual crystals in largely amorphous lyophilized disaccharide solids (e.g., trehalose and lactose) induce crystallization of the surrounding molecules during storage, leading to the loss of the protein-stabilizing effects.^{8,9,19,20} Crystallization of stabilizers also raises stability issues in the storage of frozen bulk solutions containing therapeutic proteins and other biological products (e.g., vaccines).^{21,22}

Freezing of aqueous solutions highly concentrates the solutes ($\leq 70\%$ – 80% , w/w) into a supercooled nonice phase in the initial segment of the freeze-drying process. Each API and excipient has an intrinsic thermal transition temperature and propensity for crystallization that determines the occurrence of physical changes (crystallization, collapse, and meltback) in freeze-drying of single-solute frozen solutions under a particular process condition.^{5,11,23,24} However, multiple ingredients in pharmaceutical formulations mutually affect their crystallization process in a complex manner.^{25–28} Effects of cosolutes on crystallinity and crystal polymorphs are often explained by their altered molecular mobility and increasing heterocomponent interactions.^{28–30} Elucidation of the factors and underlying mechanisms determining the physical properties of multicomponent freeze-dried solids should assist rational design of biopharmaceutical formulations and process optimization.^{1,31–34}

Multiple pharmaceutical ingredients show varied miscibility in frozen aqueous solutions and freeze-dried solids.^{35–39} Significantly increasing concentration during ice growth separates certain multipolymer systems [e.g., poly(vinylpyrrolidone) and dextran] into two highly viscous nonice phases, each dominant in one of the polymers.^{40,41} Thermal analysis of frozen solutions enables determination of the glass transition temperatures of maximally freeze-concentrated solutes (T_g 's), information that is valuable for determining the miscibility of noncrystalline solutes.^{41,42} Freeze-concentration-induced phase separation allows crystallization of a component polymer [polyethylene glycol (PEG)] in frozen solutions.³⁷ Several spectroscopic analyses, including powder X-ray diffraction and FT-Raman microscopy, indicated the varied miscibility of the polymers in some freeze-dried solids.^{43,44}

Recent studies indicated amorphous–amorphous phase separation of some freeze-concentrated polymer (e.g., protein and

Correspondence to: Ken-ichi Izutsu (Telephone: +81-3-3700-8486; Fax: +81-3-3707-6950; E-mail: izutsu@nihs.go.jp)

Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 103, 2139–2146 (2014)
© 2014 Wiley Periodicals, Inc. and the American Pharmacists Association

polysaccharide) and disaccharide mixtures upon exposure of the frozen solutions to higher temperatures (e.g., disaccharides phase and solute mixture phases).^{45,46} Postfreeze heat treatment (e.g., annealing) is a popular method to obtain large uniform ice crystals that enable fast sublimation as well as to induce solute crystallization in certain freeze-drying processes.⁴⁷ The miscibility of ingredients, particularly those of therapeutic proteins and stabilizers, in frozen solutions and in subsequently dried solids has been gained increasing attention as a quality-determining factor. But their analysis remains challenging.^{25,42,48–52} It is possible that the amorphous–amorphous phase separation of freeze-concentrated solutes and accompanying changes in the local environments affect crystallization profiles of the solute components.

The purpose of this study was to determine the effects of solute miscibility on solute crystallization in multisolute frozen solutions. Aqueous frozen solutions containing combinations of *myo*-inositol and a cosolute [e.g., dextran 40,000, recombinant human albumin (rHA), glucose] were used as model systems. *Myo*-inositol is a small, generally recognized as safe, sugar alcohol that stabilizes higher-order protein structures from thermal denaturation in aqueous solutions.⁵³ The molecule crystallizes relatively slowly as a dihydrate in frozen aqueous solutions. The crystallization water is readily removed during the secondary drying segment of the lyophilization process.^{54–56} *Myo*-inositol also crystallizes as a metastable anhydrate form during the secondary drying segment.⁵⁴ The large variations in the crystal forms and crystallinity that depend both on the cosolute composition and thermal history prevent wide use of the excipient as a stabilizer or a bulking agent in freeze-dried formulations.⁸ However, the moderate crystallization speed makes *myo*-inositol a good model for studying both the solute phase separation and crystallization in process-relevant timeframes. Information on how the miscibility of solutes in amorphous freeze-concentration processes affects the solute crystallization process should assist rational design of suitable multicomponent formulations.

MATERIALS AND METHODS

Materials

All chemicals used in this study were of analytical grade and were obtained from the following sources: *myo*-inositol, disodium hydrogenphosphate, sodium dihydrogenphosphate (Wako Pure Chemical Company, Osaka, Japan); dextran 40,000 (MP Biomedicals LLC, Solon, Ohio); glucose, sucrose, rHA (Celastim, expressed in rice; Sigma–Aldrich Chemical Company, St. Louis, Missouri).

Thermal Analysis of Frozen Solutions

A differential scanning calorimeter (DSC Q-10; TA Instruments, New Castle, Delaware) and Universal Analysis software (TA Instruments) were used to perform thermal analysis of frozen solutions. All solutions used in the thermal analysis were single phase at room temperature. Aliquots (10 μ L) of aqueous solutions were cooled from room temperature down to -70°C at $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$. The first heating scans of the frozen solutions at $1^{\circ}\text{C}/\text{min}$ or $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ were paused at -20°C , -10°C , or -5°C and maintained at the temperature for various times (1–480 min, heat treatment). The second heating scans to room temperature were performed after the frozen solutions were

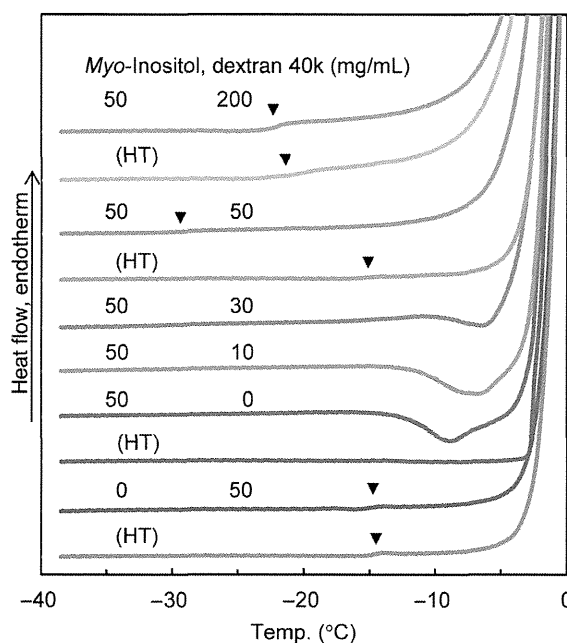


Figure 1. Thermograms of frozen aqueous *myo*-inositol and dextran 40,000 solutions. Aliquots (10 μ L) of frozen solutions were scanned from -70°C at $1^{\circ}\text{C}/\text{min}$ prior to or after a heat treatment at -5°C for 30 min (▼: T_g').

cooled again to -70°C . To increase the capacity to detect the thermal transitions (e.g., T_g') of the freeze-concentrated phases, the first derivatives of the thermograms were calculated. The T_g' was estimated as the temperature at which the highest peak in the derivative thermogram appeared.

RESULTS

Figure 1 shows thermograms of frozen aqueous solutions containing *myo*-inositol (50 mg/mL) and varied concentrations of dextran 40,000 obtained in slow heating scans ($1^{\circ}\text{C}/\text{min}$) with or without a postfreeze heat treatment at -5°C for 30 min. The single-solute *myo*-inositol solution showed a thermal transition (T_g') at approximately -40°C and an exotherm at approximately -10°C before a large endotherm of ice melting. *Myo*-inositol crystallizes as its dihydrate in frozen solution in which crystallized water is readily removed under vacuum during the secondary drying segment.⁵⁴ The second heating scan of the frozen *myo*-inositol solution showed an essentially flat thermogram before the ice melting. A single-solute frozen dextran solution showed T_g' 's at approximately -15°C in the scans before and after the heat treatment.

Addition of dextran 40,000 shifted the T_g' to a higher temperature and reduced the *myo*-inositol crystallized exotherm. The *myo*-inositol crystallization exotherm disappeared in the presence of 50 mg/mL dextran 40,000. The second heating scans after heat treatment showed the T_g' at -15°C and smaller endothermic shifts in the thermograms before the ice melting. The transition suggested physical changes in the dextran-dominant freeze-concentrated phase that was left after crystallization of *myo*-inositol. The frozen solution containing *myo*-inositol and higher concentration dextran 40,000 (200 mg/mL) retained the