

生物学的同等性試験のための溶出試験

大阪事業所 高橋 謙一
佐藤 隆俊

1 はじめに

生物学的同等性（Bioequivalence：BE）とは，ある医薬品製剤が示すバイオアベイラビリティ（Bioavailability，生物学的利用性），すなわち，薬物が生体にとってどの程度有効であるかを表す値が標準製剤のバイオアベイラビリティと同等であることをいう．バイオアベイラビリティについては文献^{1) - 5)}を参照していただきたい．

1960年代後半から1970年はじめにかけ，フェニトインカプセルの賦形剤の変更により中毒患者が発生したり，ジゴキシン製剤からの薬物の溶出速度の違いから重篤な副作用が発現する等，生物学的同等性が問題とされる事件が多く発生した³⁾．

これらの問題は溶出の変動にその原因があったことから，これらを契機として，溶出と吸収に関する研究が活発化した⁶⁾．

ヒトに対し適用される医薬品製剤の生物学的同等性試験は原則としてヒトで確認されなければならない．しかし，不必要にヒト（健康人）を試験対象とすることを避けるため，生物学的同等性を確認する方法としてヒト試験に代わるin vitro溶出試験または動物試験に替えられる場合が示された⁷⁾．

我が国においては，in vitro溶出試験の結果がバイオアベイラビリティと必ずしも関連するとは限らないという理由から，日本薬局方では溶出試験を第11改正（1986年公布）ま

で理化学的な品質管理試験として位置づけてきた⁸⁾．

これに対し厚生科学研究班は，in vitroとin vivoの相関を成立させることは難しくとも，溶出試験で生物学的非同等性を防ぐことは可能であり，生物学的非同等性を防ぐ方向で溶出試験の活用を図るべきと結論し，第12改正（1991年公布）から溶出試験の目的が生物学的同等性と関連することが明示され，溶出試験に生物学的同等性の代替試験として活用の道を開いた⁸⁾．

こうした背景から，弊社では，最近，数多くの医薬品メーカーから，生物学的同等性試験のための溶出試験を受託するようになった．今回は，医薬品製剤の生物学的同等性試験のた

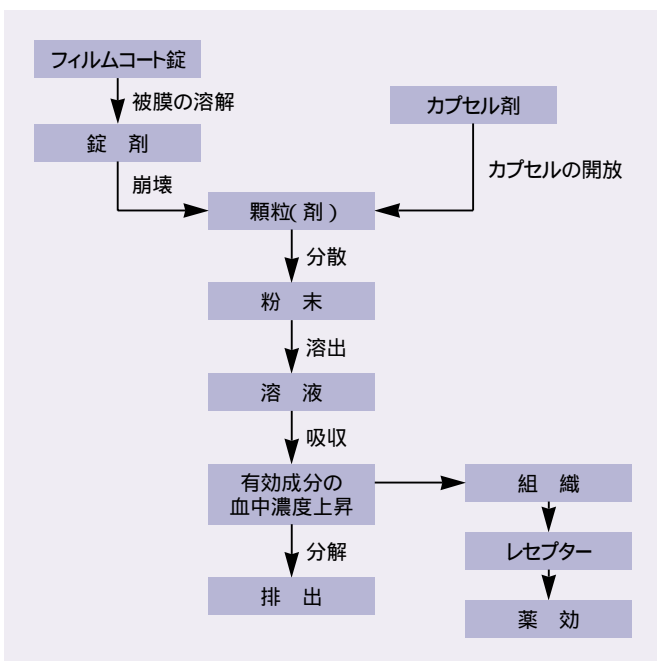


図1 経口医薬品製剤の薬物の溶出と体内挙動



図2 溶出試験装置

表1 溶出試験における溶出に影響をおよぼす因子

変動因子	変動幅	溶出率に与える影響
偏心率	2 ~ 5mm	+ 4 ~ 8%
振動	0.2 ~ 0.9mil	+ 5 ~ 10%
芯だし	2 ~ 7 °	+ 2 ~ 25%
センチリング	± 2 ~ 6mm	± 2 ~ 13%
攪拌速度	± 10%	線形で増減
溶存ガス	泡の形成	± 50%
pH	± 0.05	± 10%
媒体の汚染	イオン 界面活性剤	多大
蒸発	2 ~ 5%	線形で増減
温度	1 ~ 2	線形で増減
フローパターン	サンプリングプローブの試験液内への挿入	多大
サンプリング位置	± 0.5cm	僅か
フィルター	目詰まり	有意な差
検出	賦形剤の影響	過大
吸着	有り	有意な差

めの溶出試験について最新の技術を紹介する。

2 生物学的同等性試験のための溶出試験

2.1 溶出と吸収

経口医薬品製剤が生体内に取り込まれた場合、図1に示す過程で溶出し、吸収される。溶出試験は、製剤の崩壊から溶液に至る過程をin vitroで再現する試験である。

2.2 溶出に影響を及ぼす要因

溶出試験は、バイオアベイラビリティをin vitroで正確に評価できる試験であるが、表1に示すように溶出に影響を及ぼす因子は多数あり、試験室内、試験室間の再現性を確保できないケースが起こりうる。溶出試験装置(図2)を適正に点検・校正し、維持・管理することが、溶出試験結果の信頼性を確保する上で重要である。各国の薬局方(JP, USP及びEP)で溶出試験装置の点検・校正基準は設けられているが、今後さらに国際調和の流れにより、一層厳

表2 生物学的同等性試験における溶出試験の試験条件

製剤	装置	回転数	試験液	備考	
酸性薬物を含む製剤	バドル法	50rpm	pH1.2 (1)	A)標準製剤が規定された試験時間以内に平均85%以上溶出する条件で溶出の遅い試験液を選択するいずれの試験液においても標準製剤が規定された試験時間以内に平均85%溶出しないう場合には最も速い試験液を選択する。	
			pH5.5 ~ 6.5 ^{A)} (2)		
		pH6.8 ~ 7.5 ^{A)} (3)			
		水(4)			
100rpm	(1)(2)(3)のうちいずれか1つ ^{A)}				
中性又は塩基性薬物を含む製剤、コーティング製剤	バドル法	50rpm	pH1.2 (1)		
			pH3.0 ~ 5.0 ^{A)} (2)		
		pH6.8 (3)			
		水(4)			
100rpm	(1)(2)(3)のうちいずれか1つ ^{A)}				
難溶性薬物を含む製剤	バドル法	50rpm	pH1.2 (1)	難溶性薬物とは酸性薬物又は中性又は塩基性薬物を含む製剤コーティング製剤に規定するとの試験液でも毎分50回転で試験を行うとき標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間までに85%に達しないものである。 B)ポリソルベート80の濃度は0.01 0.1 0.5又は1.0% (W/V)を検討する(5)、(6)又は(7)のうち少なくとも1つ以上の試験液で標準製剤が規定された試験時間以内に平均85%以上溶出するのに必要なポリソルベート80の最低濃度を検討しこの濃度を(5)(6)又は(7)の試験液に添加するいずれの試験液においても標準製剤が規定された試験時間以内に平均85%溶出しないう場合には最も溶出の速い条件のポリソルベート80の濃度を選択する。 C)50rpmと同じポリソルベート80濃度 D)標準製剤が規定された試験時間以内に平均85%以上溶出する条件で、溶出の遅い試験液を選択するいずれの試験液においても標準製剤が規定された試験時間以内に平均85%溶出しないう場合には最も速い試験液を選択する。	
			pH4.0 (2)		
			pH6.8 (3)		
			水(4)		
		100rpm	pH1.2 / ポリソルベート80添加 ^{B)} (5)		
			pH4.0 / ポリソルベート80添加 ^{B)} (6)		
			pH6.8 / ポリソルベート80添加 ^{B)} (7)		
			(5)(6)(7)のうちいずれか1つ ^{C),D)}		
腸溶性製剤	バドル法	50rpm	pH1.2 (1)	なお、難溶性薬物を含む腸溶性製剤の場合には毎分50回転では試験液(2)(3)また毎分100回転では試験液(2)にポリソルベート80を添加した試験液も行うポリソルベート80の添加濃度は難溶性薬物を含む製剤の項に従う。	
			pH6.0 (2)		
		pH6.8 (3)			
100rpm	(2)				
徐放性製剤	バドル法	50rpm	pH1.2 (1)		試験製剤の溶出性は標準製剤の溶出性と類似していなければならない。溶出性の類似は左記の条件で経口通常製剤及び腸溶性製剤の項に準じて試験を行い判定する。回転バスケット法と崩壊試験装置法はいずれか1つを選択し選択した理由は明記する。試験時間は通常pH1.2では2時間その他の試験液では少なくとも24時間とする。但し標準製剤の平均溶出率が85%を越えた時点で試験を終了することができる。 E)24時間で標準製剤の平均溶出率が85%以上溶出する条件で溶出の遅い試験液を選択するいずれの試験液においても標準製剤が24時間までに平均85%溶出しないう場合には最も速い試験液を選択する。
			pH3.0 ~ 5.0 ^{E)} (2)		
			pH6.8 ~ 7.5 ^{E)} (3)		
			水(4)		
	100rpm	(3) / ポリソルベート80, 1.0% (W/V) 添加(5)			
		(3)			
		(3)			
		(3)			
回転バスケット法	100rpm	(3)			
	200rpm	(3)			
崩壊試験装置法	30ストローク / 分	(3) / ディスク無し			
		(3) / ディスク有り			

表3 溶出挙動の同等性の判定手順

通常製剤, 腸溶性製剤		
生物学的同等性ガイドラインの判定はラグ時間のある場合 ない場合に分けられているラグがある場合 試験製剤と標準製剤の平均ラグ時間(5%溶出するまでの時間)の差が10分以内のとき 同等性を評価できるが 10分以上のときは 同等性を評価できない すなわち非同等である ここではラグがない場合 ラグを0とすることにして両者を合わせて表現した .		
		Yes No
1	標準製剤の平均溶出率は6時間以内に85%に達する	3へ 2へ
2	標準製剤の6時間目および6時間目の平均溶出率の1/2を示す時点における試験製剤との平均溶出率との差は 標準製剤の平均溶出率が50%以上のとき15%以内 50%以下のとき, 8%以内である .	同等 非同等
3	標準製剤および試験製剤ともにラグ時間以降15分以内に平均溶出率85%以上溶出する .	同等 4へ
4	標準製剤および試験製剤ともにラグ時間以降15~30分以内に平均溶出率85%以上溶出する .	6へ 5へ
5	標準製剤および試験製剤ともにラグ時間以降30分以内に平均溶出率85%以上溶出する .	6へ 7へ
6	標準製剤の平均溶出率が60 85%付近の点で試験製剤の平均溶出率との差は15%以内である .	同等 非同等
7	標準製剤の平均溶出率が40 85%付近の点で試験製剤の平均溶出率との差は15%以内である .	同等 非同等
徐放性製剤		
1	標準製剤の平均溶出率が30 50 80%付近の3時点で試験製剤の平均溶出率との差は10%以内である .	同等 非同等

密な規定が定められることが予想される .

2.3. 溶出試験

生物学的同等性試験における溶出試験では, 既に新医薬品として承認を与えられた医薬品を標準製剤とし, 同一有効成分を含み治療学的な同等性を評価・保証するための医薬品を試験製剤として, 表2に示す溶出試験条件に従い, 試験を行う .

溶出試験法及び分析法は, 適切な方法でバリデートされ, 以下に示す内容で試験を行う .

試験回数 :

溶出試験の1条件につき12ベッセル以上 .

試験時間 :

pH1.2では2時間(規定時間), その他の試験液では6時間(規定時

間)とする . 但し, 標準製剤の平均溶出率が85%を越えた時点で, 試験を終了することができる .

試験条件 :

原則として試験液量900mL, 温度 37 ± 0.5

試験液 :

pH1.2(日本薬局方崩壊試験法第1液), pH6.8(同第2液), その他のpHにはMcIlvaineの緩衝液(0.05mol/Lリン酸一水素ナトリウムと0.025mol/Lクエン酸を用いてpHを調整する.)を用いる .

2.4 溶出挙動の同等性の判定

得られた溶出試験結果につき, 実施した全ての溶出試験条件について, 試験製剤の平均溶出率と標準製剤の平均溶出率を表3に示す手順に従い比較し, 溶出挙動の同等性の判定を

行う . 同等性の判定で同等の溶出挙動が得られた場合, 生体内でも同等の溶出を示すであろうと推測され, 対象医薬品の生物学的同等性を証明する補強データとして採用される .

3 おわりに

以上, 医薬品製剤の生物学的同等性試験のための溶出試験について最新の技術を紹介したが, こうした溶出試験の需要は今後も増加すると予測され, 弊社としては, より一層の技術向上を目指して努力していきたいと考える .

文 献

- 1) 瀬崎仁: 医薬品研究, 5, 395 (1974).
- 2) 栗津荘司, 渡邊淳: 薬物速度論の基礎 - 体内動態の考え方 -, (1988), (廣川書店).
- 3) 緒方宏泰, 鮫島政義: 医薬品のバイオアベイラビリティと生物学的同等性試験, (1989), (薬業時報社).
- 4) 杉山雄一編集: 薬物バイオアベイラビリティ評価と改善の科学 - より良き医薬品開発のために -, (1998), (現代医療社).
- 5) 西垣隆一郎, 堀江利治, 伊藤智夫: 薬学教科書シリーズ, 薬物動態学, (1998), (丸善).
- 6) 渡辺純男: PHARM TECH JAPAN, 14, 1969 (1998).
- 7) 江島昭ら: 医薬品研究, 15, 1106 (1982).
- 8) 青柳伸男, 鹿庭なおこ, 武田寧, 内山充, 24, 1031 (1993).



高橋 謙一
(たかはし けんいち)
大阪事業所



佐藤 隆俊
(さとう たかし)
大阪事業所