

球形吸着炭製剤の品質等に係る報告書

平成21年12月25日
ジェネリック医薬品品質情報検討会
球形吸着炭製剤WG

●経緯

球形吸着炭製剤の後発品（メルクメジン、キューカル）の品質に関しては、平成20年7月の第1回ジェネリック医薬品品質情報検討会（以下、「検討会」という。）において、先発品（クレメジン）と後発品（メルクメジン）の同等性について懸念を示す論文^{*1}について検討され、詳細についてはワーキンググループ（以下、「WG」という。）を設置して検討することとなった。WGにおいて、球形吸着炭の物理化学的特性を、吸着等温線を描いて詳細に検討する必要があるとされ、国立医薬品食品衛生研究所において数種の化合物を取り上げて試験を開始した。

その後、さらに2つの論文が報告された。宮崎らの論文^{*2}では、後発品のキューカルを含む3種類の球形吸着炭の物理化学的性質と吸着特性の比較が示された。また、稲葉らの論文^{*3}では、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。

WGではこれらの論文での指摘も踏まえて、これらの製剤にどのような違いがあるのかを検証し、それらの意味や今後取り得る対応等について検討した。

- * 1 : 「クレメジンとメルクメジンの理化学的性質の比較」（柳川忠二ほか「医薬品研究」Vol. 36、No. 11、P. 497-504 (2005)）
「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」（滝健太郎ほか「医薬品研究」Vol. 37、No. 6、P. 373-380 (2006)）
- * 2 : 「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的性質と吸着特性の比較」（宮崎靖則ほか「医療薬学」34 (12)、1077-1085 (2008)）
- * 3 : 「慢性腎臓病（CKD）患者の保存期における球形吸着炭の評価—先発医薬品のクレメジンと後発医薬品メルクメジンの比較—」（稲葉直人ほか「日腎会誌」、51 (1) : 51-55 (2009)）

●承認当時の生物学的同等性試験結果

1. メルクメジン

平成16年の承認申請時、標準製剤（クレメジン）と本剤を実験的腎障害ラットに投与したときの血清クレアチニン、尿素窒素等を指標とした腎機能効果試験によって先発と同等の効果が示された。

また、腎不全時血中濃度が上昇するイオン性有機化合物等に対するメルクメジンの吸着力を測定し、標準製剤（クレメジン）と比較した。

2. キューカル

平成16年の承認申請時に、健康ラットにおいて本剤と標準製剤（クレメジン）を、インドールとともに十二指腸内投与して比較検討した結果が示され、本剤及び標準製剤の血漿中インドキシル硫酸濃度の上昇抑制作用に関して両剤の間に差異は見られなかった。

なお、後発2製剤とともに、先発製剤が吸着性能の指標としていた、慢性腎不全の際に増加する低分子有機化合物の一つであるDL- β -アミノイソ酪酸に対する吸着力が同等であることを確認していた。

●吸着試験の結果

1. JIS 活性炭試験法等による試験

活性炭の吸着特性を比較する試験として設定されているJIS活性炭試験方法（JIS K1474）により、クレメジン、メルクメジン、キューカル、薬用炭について、未粉碎と粉碎後のものを用いて、ヨウ素及びメチレンブルーに対する吸着性能を測定し、検討した。ヨウ素は比較的吸着量の小さい物質の吸着量の度合いを判断する目安として、メチレンブルーは比較的分子量の大きな物質の吸着量の度合いを判断する目安として、被験物質の吸着特性を明らかにする際に用いられる。

○結果：表1参照

メチレンブルーの吸着特性の比較から、未粉碎においてメルクメジン、キューカルの吸着能はクレメジンのそれぞれ約20%、約40%であったが、粉碎後の吸着能は同程度なので、球形吸着炭製剤への製剤加工の際の構造形成の仕方で差が生じていると思われる。

BET 多点法による比表面積はクレメジンが最も大きく、キューカル、メルクメジンではその80%程度で、細孔径は、薬用炭、クレメジン、キューカル及びクレメジンの順に小さくなった。吸着炭の直径では、それほど大きな差は見られなかった。

2. 尿毒素関連物質として挙げられる有機物5成分に対する吸着試験

国立医薬品食品衛生研究所薬品部にて、先発品（クレメジン）及び後発品（メルクメジン、キューカル）を用いて第2回検討会で検討対象とすることとしたインドール、インドール酢酸、DL- β -アミノイソ酪酸、トリプトファン及びインドキシル硫酸に係る吸着試験を実施した。

○試験方法：溶出試験器法を用いる試験又は振とう法により吸着等温線を求めた。ただし、インドキシル硫酸以外では、10時間程度から酸化分解の傾向が認められたため、できるだけ長時間平衡状態に近い状態での曲線を求めた。

○結果：図1～図5参照

(1) メルクメジン

先発品に比して、DL- β -アミノイソ酪酸では高めの吸着プロファイルを示した。また、インドールではほぼ同様であり、インドキシル硫酸、インドール酢酸及びトリプトファンでは吸着性が低かった。

(2) キューカル

先発品に比して、DL- β -アミノイソ酪酸ではやや高めの吸着プロファイルを示した。また、インドール及びインドキシル硫酸ではほぼ同様であり、インドール酢酸及びトリプトファンでは低めであった。

●企業提出資料

1. メルクメジンの使用成績調査結果

2006年4月から2009年3月まで慢性腎不全（進行性）における尿毒症症状の改善及び透析の導入の遅延を目的にメルクメジンを投与された155症例について有効性評価がなされ、血清クレアチニン値の逆数-時間プロットの傾斜の平均値は、投与前が $-0.0030\text{dL/mg}\cdot\text{週}$ 、投与後が $0.0006\text{dL/mg}\cdot\text{週}$ であり、投与前と投与後で有意差が認められた（ $p=0.01$ ）。（なお、この調査は比較試験ではない。）

2. キューカルの振とう法による吸着試験結果

キューカルの吸着曲線では、図3～4に示したように、インドール酢酸、トリプトファンでクレメジンよりも吸着量が少ない結果が得られたが、企業の振とう法による吸着試験では、インドール酢酸、トリプトファンもクレメジンと吸着量が同程度と報告されている。

攪拌の方法により結果に差が認められたのは、キューカルが他製剤よりも軽く、水面に浮きやすいため、攪拌効率の影響を受けやすいためと説明している。

●WGでの検討結果

1. 構造の違い

JIS活性炭試験の結果から、クレメジンとメルクメジン、キューカルの物理化学的性質についてそれぞれの構造に差があることが示唆されたが、これは宮崎らの論文で示された製剤の表面及び内部構造の違い等の結果を裏付ける結果となった。

2. メルクメジンのインドキシル硫酸への吸着性

(1) 吸着試験結果を臨床効果の傾向予測に用いる可能性

今回、国立医薬品食品衛生研究所にて実施された吸着試験の結果を見ると、メルクメジンにおいてインドキシル硫酸、インドール酢酸、トリプトファンに対する吸着性がクレメジンに比してかなり低い。

また、これら吸着試験の結果は、稲葉ら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減少割合がクレメジンに比べ低かったという結果と同傾向であり、物理化学的な吸着試験は臨床における傾向を予測的に捉える上で一定の情報を与える可能性があると考えられる。

(2) インドキシル硫酸の吸着性を改善させるべき

現在、市販されているメルクメジンについては、平成16年承認当時の後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに則ったクレメジンとの同等性試験のデータが示されており、また、企業の実施した使用成績調査結果からはその有効性が認められるものと考えられる。

しかしながら、今回、吸着試験の実施された複数の尿毒症関連マーカーのうち、インドキシル硫酸は最もよく用いられるマーカーであり、メルクメジンにおけるインドキシル硫酸の吸着性がクレメジンに比較して低い点を考慮すると、両者の臨床効果に差が見られる

可能性が否定できないことから、メルクメジンについて製剤上の工夫等によりインドキシル硫酸の吸着性を改善することは、その信頼性の向上にとって意味があると考え。

(3) 投与患者におけるデータ収集・解析

メルクメジンとクレメジンを投与した場合における臨床的な使用成績調査等を行うことにより、両者の臨床効果に一定の同等性があることを確認するよう提案する。

3. キューカルについて

キューカルについては、最も腎毒性物質として疑われているインドキシル硫酸の吸着がクレメジンと概ね同等と考えられることから、製剤上の工夫等特段の対応を行う状況にはないと考えるものの、クレメジンと比して吸着力の低い物質もあると思われるため、臨床的な使用成績調査を行うことにより、その臨床効果を確認するよう提案する。

4. こうした特殊な製剤の品質を担保する方策について

今回このような問題が生じた背景には、球形吸着炭が消化管から吸収され、全身循環血中に至ることなく薬効を示すため、①有効成分の血中濃度を測定しないものであること、②薬理効果の判定に際し、尿毒症毒素としてどの成分を指標物質に選択すべきかが統一的に示されていなかったこと、③臨床効果としての主要評価項目に何を設定すべきか統一した見解がなかったこと、④吸着性を評価する物理化学的試験方法について特に定められておらず、先発医薬品の試験内容も現状から見ると不十分な点があったこと等の特殊な事情によるものと考えている。今後、本剤のような特殊な製剤が新たに出てくる状況にあるため、それらの品質を担保するための方法について引き続き検討することが重要であると考え。

<今後の予定>

以上の検討結果を、次回のジェネリック医薬品品質情報検討会に報告することとする。

● JIS 活性炭試験の結果

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 ² /g)** | 細孔径 (Å) | 細孔容積 (cm ³ /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 | 1400 | 310 | 1410 | 260 | 1590 | 19.4 | 0.77 | 367.6 |
| メルクメジン | 1260 | 260 | 1280 | 50 | 1260 | 16.5 | 0.52 | 302.0 |
| キューカル | 1320 | 260 | 1310 | 100 | 1300 | 16.5 | 0.54 | 326.8 |
| 薬用炭 | 1070 | 210 | 1030 | 210 | 1080 | 24.9 | 0.68 | 52.5 |

*未粉碎で24時間振とう後分析

**BET多点法

***レーザー回折法(島津SALD200A)

● 国立医薬品食品衛生研究所の試験結果

図1 インドールの吸着等温線

試験操作：インドールを、溶出試験第2液 500mL 中に、5、20、50、100、200mg 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°Cの一定温度とした後、球形吸着炭 0.1g を投入し、パドル法 100 回転で攪拌しながら、経時的に 279nm の吸光度を測定した。

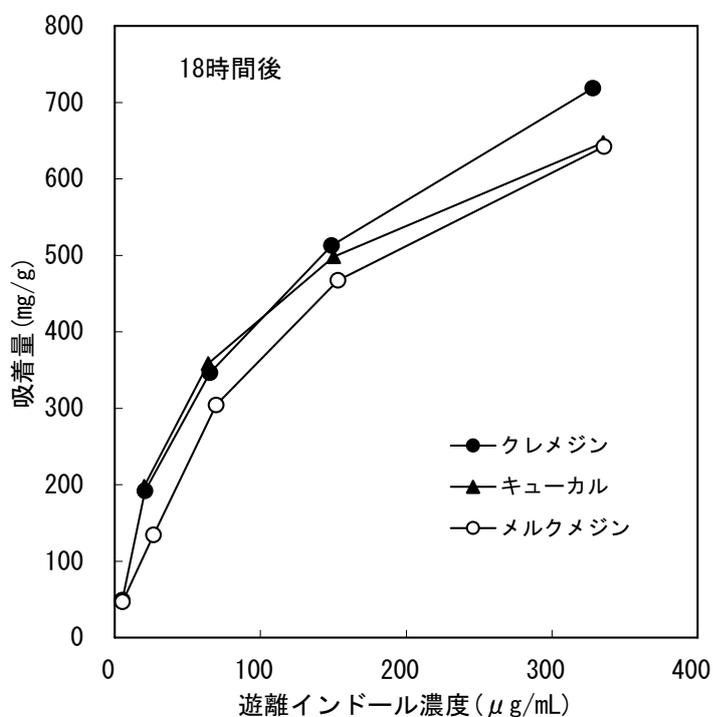


図2 インドキシル硫酸の吸着等温線

試験操作：インドキシル硫酸を、溶出試験第2液 500mL 中に、5、20、50、100、200mg 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°Cの一定温度とした後、球形吸着炭 0.1g あるいは 0.5g を投入し、パドル法 100 回転で攪拌しながら、経時的に 279nm の吸光度を測定した。

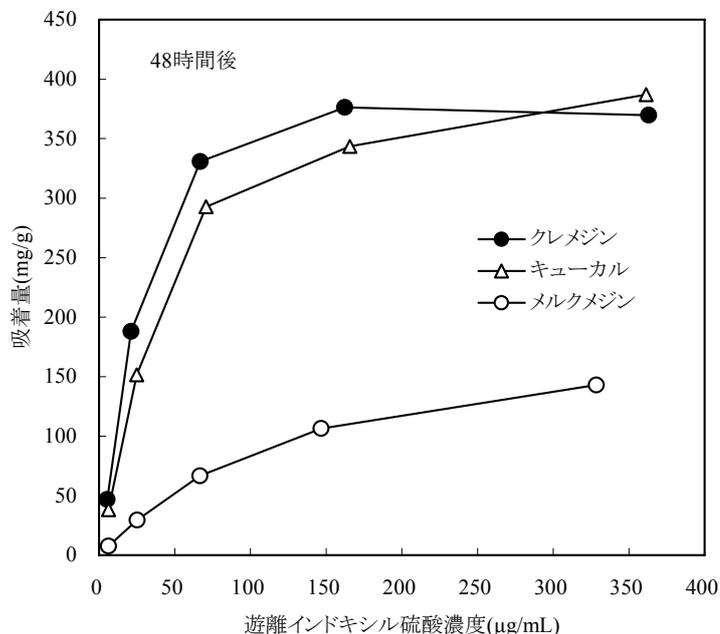


図3 インドール酢酸の吸着等温線

試験操作：インドール酢酸を、溶出試験第2液 500mL 中に、5、20、50、100、200mg 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°Cの一定温度とした後、球形吸着炭 0.1g あるいは 0.5g を投入し、パドル法 100 回転で攪拌しながら、経時的に 279nm の吸光度を測定した。

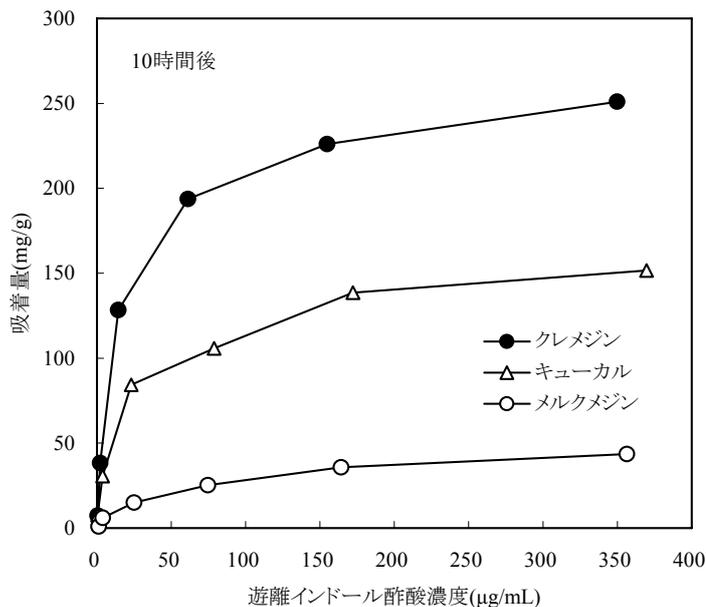


図4 トリプトファンの吸着等温線

試験操作：トリプトファンを、溶出試験第2液 500mL 中に、5、20、50、100、200mg 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°Cの一定温度とした後、球形吸着炭 0.1g あるいは0.5g を投入し、パドル法 100 回転で攪拌しながら、経時的に 279nm の吸光度を測定した。

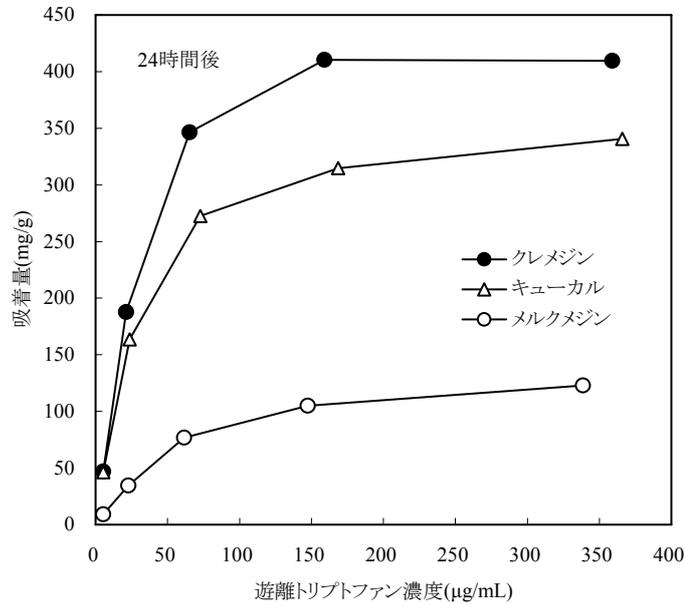


図5 DL-β-アミノイソ酪酸の吸着等温線

試験方法：DL-β-アミノイソ酪酸を、溶出試験第2液 50mL 中に、5、15、30、45mg を含む溶液を調製する。タイテック社 THERMO MINDER DX-10 及び Personal10 を用いて、37°Cとし、球形吸着炭 0.5g 入れ、毎分 130 回転とうしながら、経時的に試験液を採取した。試験液 0.1mL を正確にとり、pH8.0 のリン酸緩衝液 5mL を正確に加え、フルオレスカミン 0.100g を非水滴定用アセトン 100mL に溶かした液 1mL を正確に加えて激しく混合する。15 分間後に、蛍光光度法により、励起波長 390nm、蛍光波長 475nm で、蛍光強度を測定し、遊離の DL-β-アミノイソ酪酸量を測定した。

