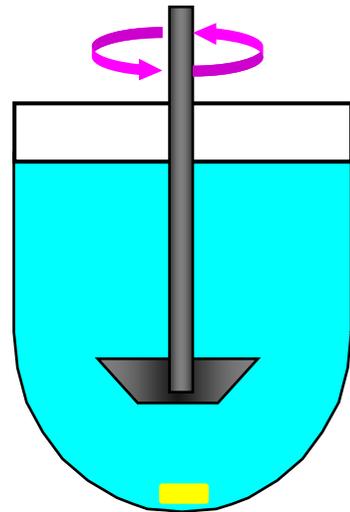


# 日本薬局方溶出規格の設定方針について



*Dissolution*

*Bioavailability (BA)*

*Bioequivalence (BE)*

医薬品医療機器総合機構

青柳伸男

## 溶出試験規格の設定：考慮すべき事項

- 溶出試験の目的に合致する規格
- 消費者危険(患者に対するリスク)の考慮
- 生産者危険の軽減→過度に厳しい規格は避ける
- 作業負担の軽減

## 溶出試験の目的

**日局:** 著しい生物学的非同等を防ぐこと

**新薬:** 溶出性がBAに著しい影響を与える場合、許容できないBAを示すロットを排除し得るような規格。

溶出性がBAに影響しないならば、臨床上、許容可能なロットが適合するような規格(医薬審発第568号 新医薬品の規格及び試験方法の設定について)

**究極の目的:** 臨床効果の非同等性を防ぐ

個々の医薬品の薬効, 治療濃度域を考慮した溶出試験の規格設定が大切 → 作用, 副作用が穏やかな医薬品に対しては, 厳格な規格は不要

## リスクを考慮した溶出試験規格の設定(重要)

溶出試験規格の究極の目的は治療効果の同等性の保証.  
個々の医薬品のリスクを踏まえて溶出試験規格を設定する  
必要あり. ビタミン剤も抗てんかん薬も同じ基準で規格設定  
するのは不合理.

	低	Risk	高
治療濃度域	広い	↔	狭い
疾患	軽度	↔	重篤
副作用	軽度	↔	重篤
消失半減期	短い?	↔	長い?
薬物動態	線形	↔	非線形
溶出性	速い	↔	遅い
剤形	散剤	↔	糖衣錠

# Outline

- 既収載品目の規格設定
  - 日本薬局方の溶出性の規格
  - 品質再評価の問題点
- 新規収載品目の規格設定
  - 局外規第三部収載品目
  - 承認規格がある品目

## 既収載品目の規格設定

### 基本的に品質再評価のルールに従う

- **装置:** パドル法
- **回転数:** 50 rpmを基本. マウントを形成する場合, 高回転数 (例えば, 75 rpm) を適用することもある.
- **試験液:** 4液 (pH1.2, 4.0, 6.8, 水) の中から識別性の高い試験液を選択する. 界面活性剤を添加する場合は, できるだけ低濃度とする.
- **規格値:** 即放性または腸溶性製剤の場合, 標準製剤の平均溶出率がプラトーに達した時点で, 15%下位に規格を設定する. 但し, 治療濃度域が狭い薬物等では, 必要に応じ, 上限値及び下限値の規格, 2時点以上で規格を設定する.  
徐放性製剤の場合, 通例, 3時点で上限及び下限の溶出規格を設定する. 但し, 最終時点は下限規格のみ.

## 品質再評価と異なる点：試験時間

- 60分以内の試験時間（即放性製剤）は優先しない  
品質再評価では60分以内を優先し、溶出のばらつきが大きい、試験時間が長くなるとの理由で、pH6.8, 50rpmを採用せず、pH1.2, 75rpmを採用した例があったが

（理由）生物学的に非同等性を防ぐ試験条件の設定が大切で、試験時間は優先事項ではない。

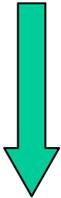
試験時間を原則 60分以内としたのは長時間の試験を避け、試験の効率化を図るためである。したがって、この範囲に入るよう攪拌速度を 50 から 100 rpmに変更したり、試験液の pHを変更したりすることは**場合によって**可能である（厚生科学研究報告：日本薬局方における溶出試験の目的、適用製剤および試験条件，医薬品研究，1993年）

- 非同等な製剤を識別できる場合
- IVIVCが確立されている場合

制限条項の理解不足  
Or 無視（軽視）？

測定対象は静的因子(含量, 不純物)でばらつきの主因は試験法

化学分析: データのばらつきが少ないのは良い試験法



この論理は溶出試験には  
当てはまらない

溶出試験: ばらつきが大きい程, 良い試験法のケース  
が少なくない

溶出のばらつき

試験法に起因  
するばらつき

製剤に起因  
するばらつき

正しく評価する  
必要あり

↓  
BAのばらつき

## 品質再評価と異なる点：試験液

- 水、pH6.8の優先的採用

品質再評価では、試験時間、ばらつきを優先的に考慮し、pH 4.0などを選択した例があったが

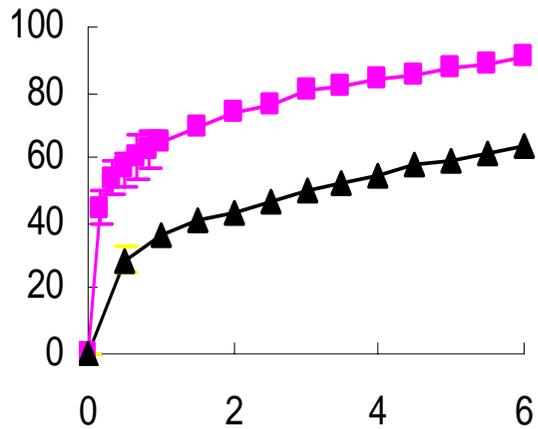
(理由) 医薬品を服用する機会の多い無胃酸高齢者での非同等性を防ぐため.

- 界面活性剤の高濃度の添加は避ける

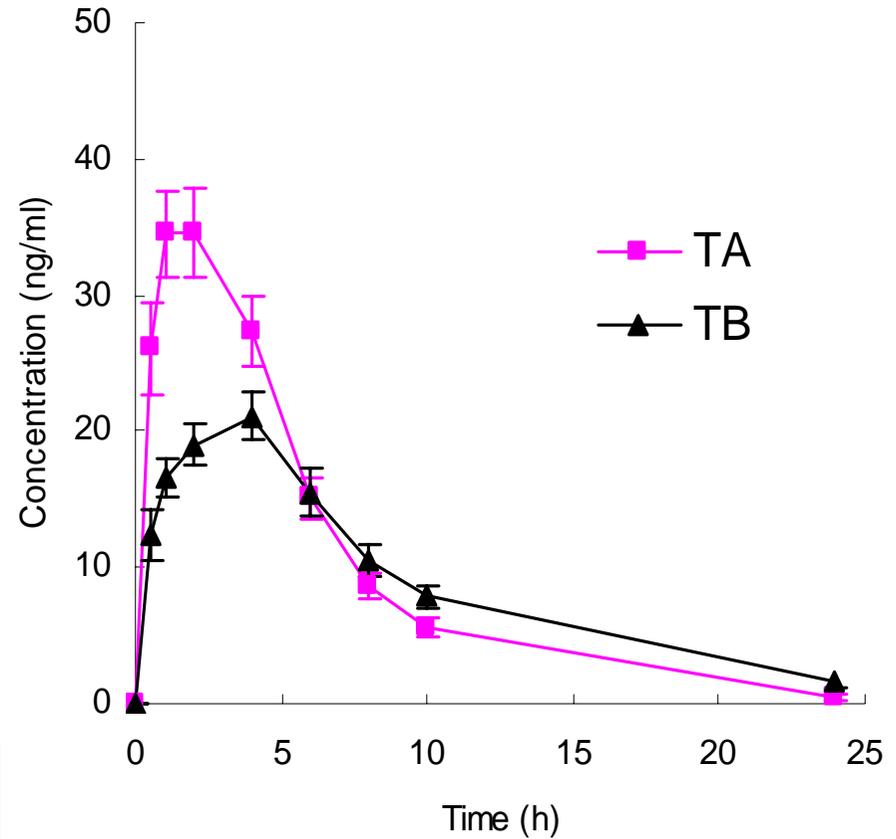
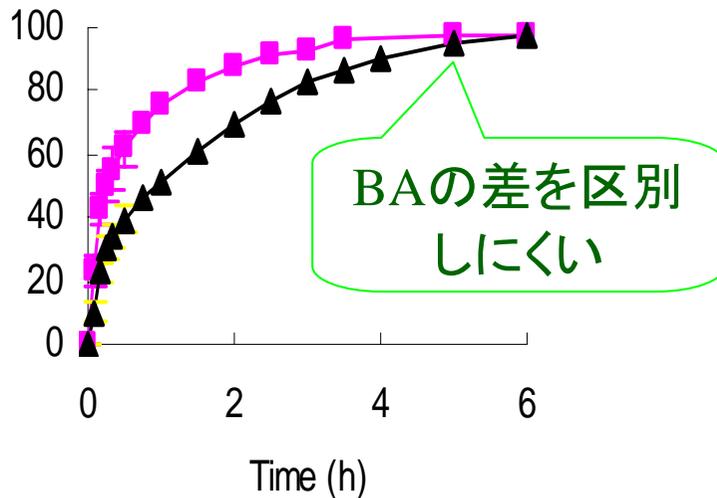
品質再評価では5%添加した医薬品もあったが

(理由) 高濃度の界面活性剤は識別性を低下させる. 後発医薬品または処方変更のBEガイドラインで示された1%又は0.1%が最大添加濃度の目安. 医薬品のリスク(治療濃度域、適用疾患等)等を考慮し、ケースバイケースで定める.

## No surfactant



## 0.1% polysorbate 80



Mean drug concentration  
in humans (n=21)

Dissolution of nifedipine in water by paddle at 75rpm

## 品質再評価と異なる点：溶出率の規格

- 実測値を考慮した規格値（15%ルールに固執せず）  
品質再評価では、ロット間変動、安定性を考慮せず、一律にプラトーから15%下に溶出率の規格を設定したが  
(理由1) 15%ルールの適用を優先して、試験液を変えたり、回転数をあげたり、試験時間を後方にシフトした場合、溶出試験の目的を達し得ないおそれがある。  
(理由2) 規格値が厳しすぎて、実生産品で規格に適合しないロットが多く生じることがある → 生産者危険を減少させる必要あり

## 品質再評価と異なる点：異なる含量，製剤間の規格

- 生物学的同等性を保証できる規格の収載

品質再評価では，異なる含量，製剤間で溶出試験の規格が著しく異なっても，BEを確認せず規格を設定したが

(理由) 日局溶出試験の目的(生物学的非同等性を防ぐ)に合致する規格を収載することが大切で，溶出規格が異なった場合，BEを確認して規格を収載する。

# 日本薬局方の溶出性の規格

## 日局：医薬品の標準品質規格書

品質の優れた医薬品と規範的規格（国内外の評価に応えうるものでなければならない）

- 標準製剤：溶出性の優れた製剤
- 規格：溶出試験の目的に合致した規格

## 品質再評価

先発と後発品の溶出性を揃えるための規格

- 標準製剤：先発品（溶出性の良否に無関係）
- 規格：先発品が適合する規格（後発品はその規格に合わせる）

## 溶出性の優れた製剤とは？

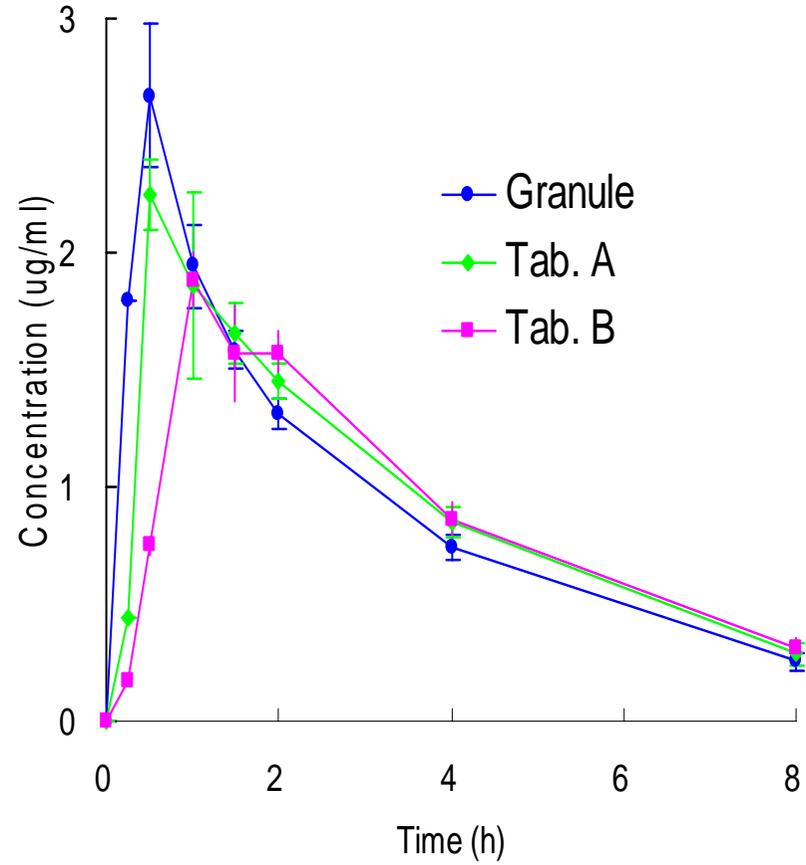
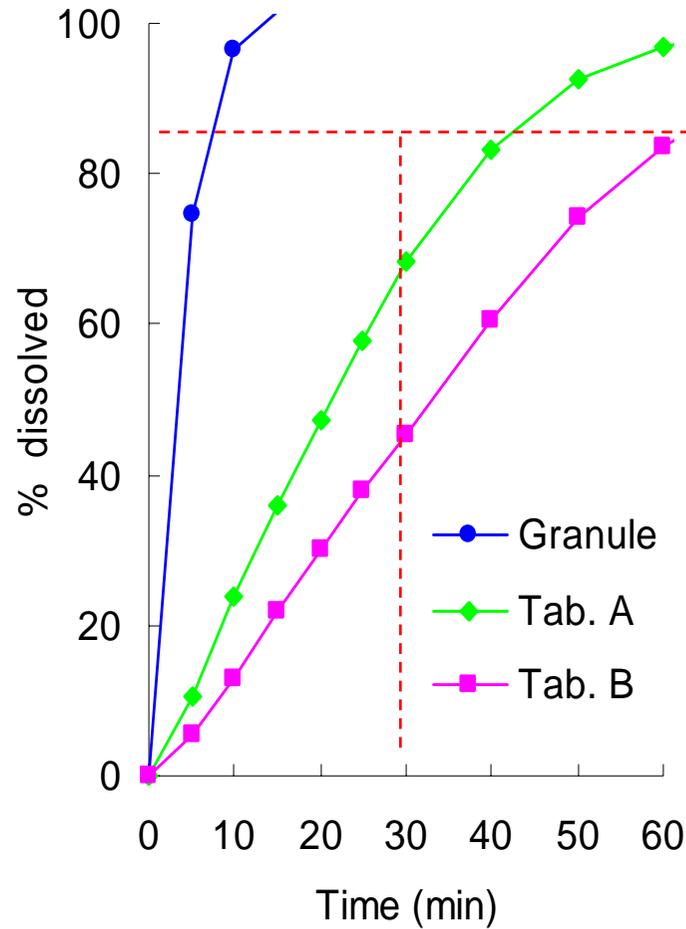
絶対的な判断基準はない。正しく判断するには、下記のデータが必要

- In vitro-in vivo relation (IVIVC)
- PK-PD relation

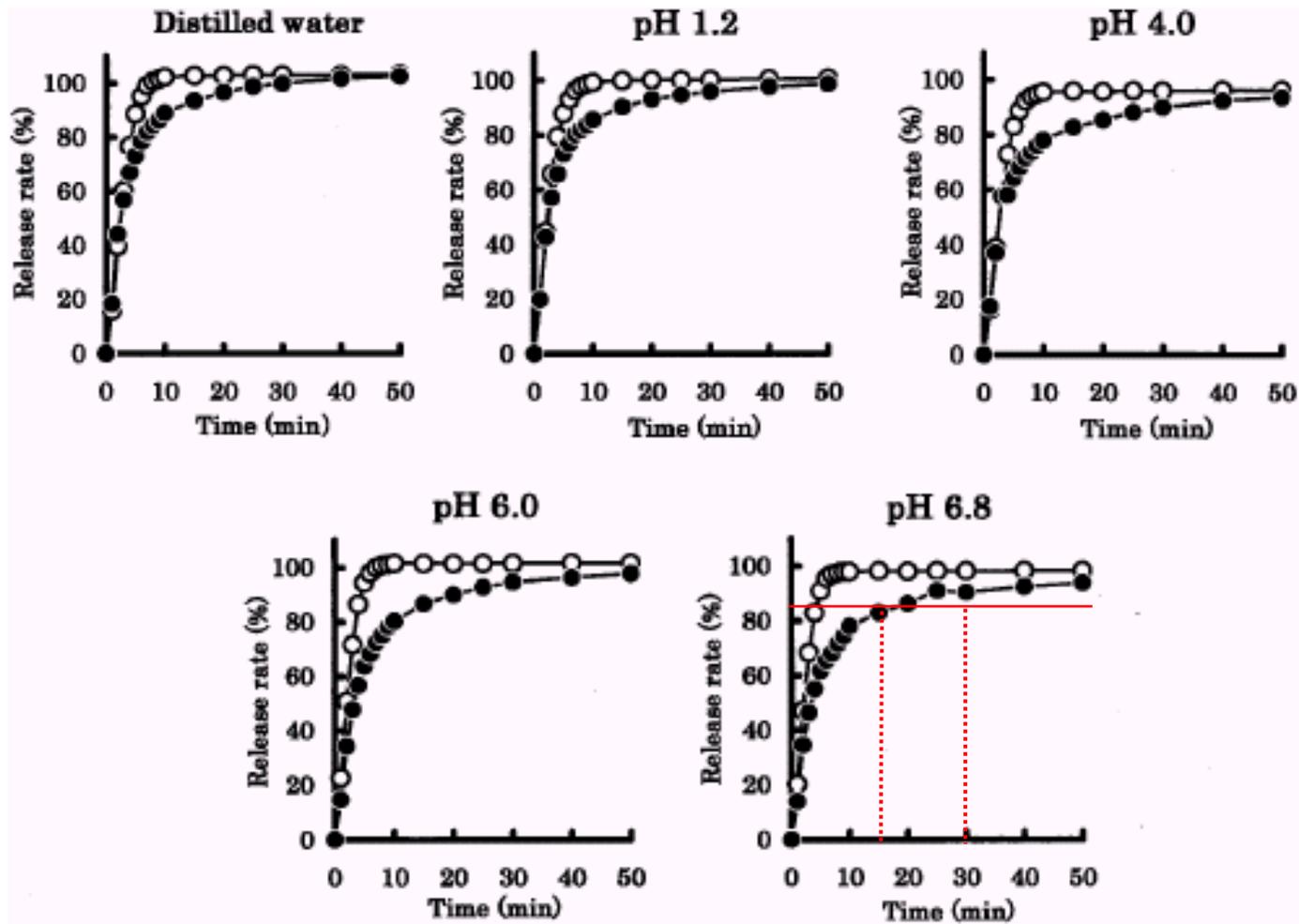
即放性製剤の場合、通常は溶出が速やかで、溶解度に依存した溶出を示す製剤  
(理由)

- 溶出が遅く、溶解度と溶出性が異なる製剤を、通常はわざわざ設計しない。
- 溶出の遅い製剤はBAが低下しやすく、変動しやすい

Paddle, 50rpm, pH 6.8

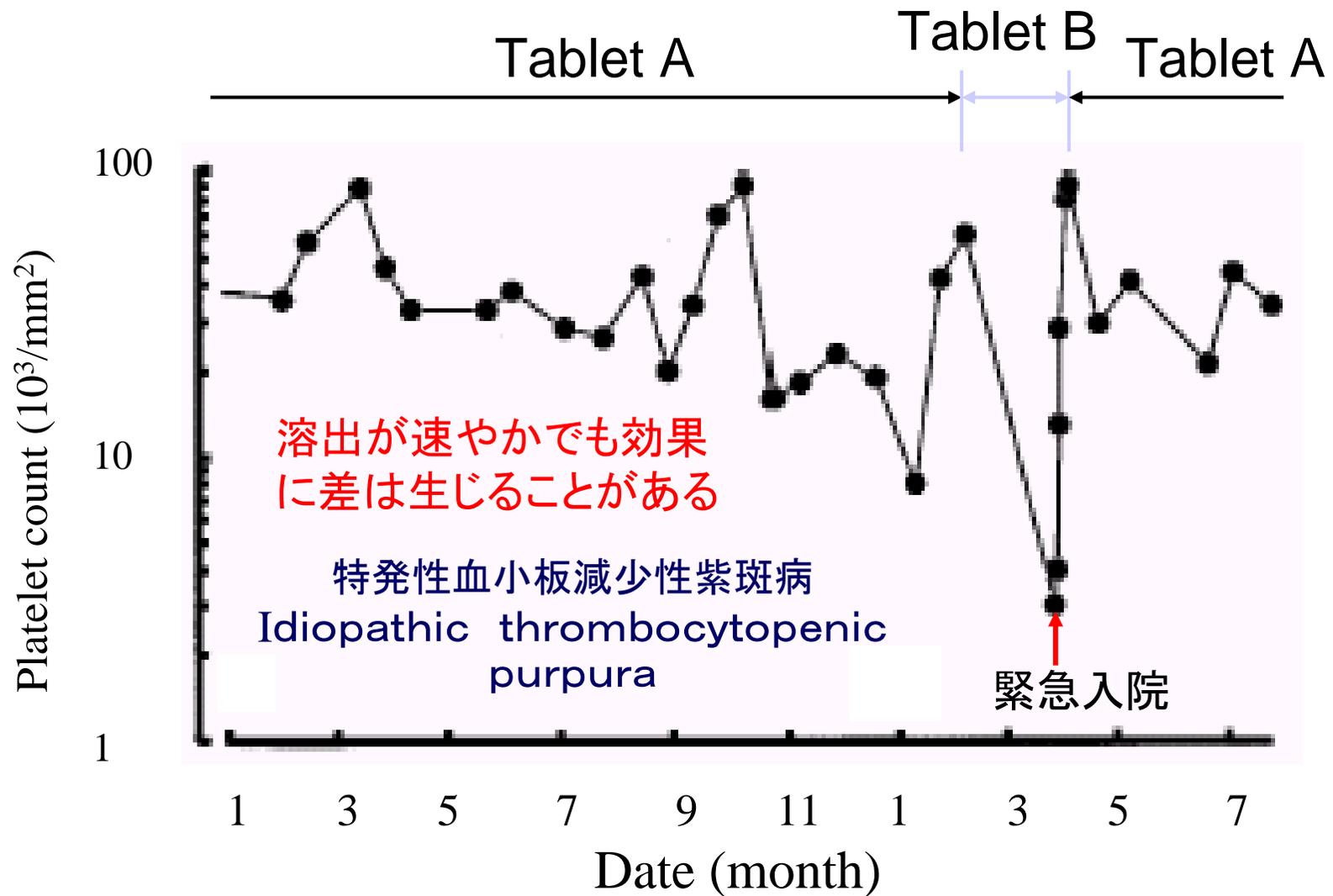


Dissolution and mean concentrations of acetaminophen



In vitro dissolution of prednisone from tablets A (○) and B (●)

Tablet A: Shionogi Co., Tablet B: Takeda Co.,

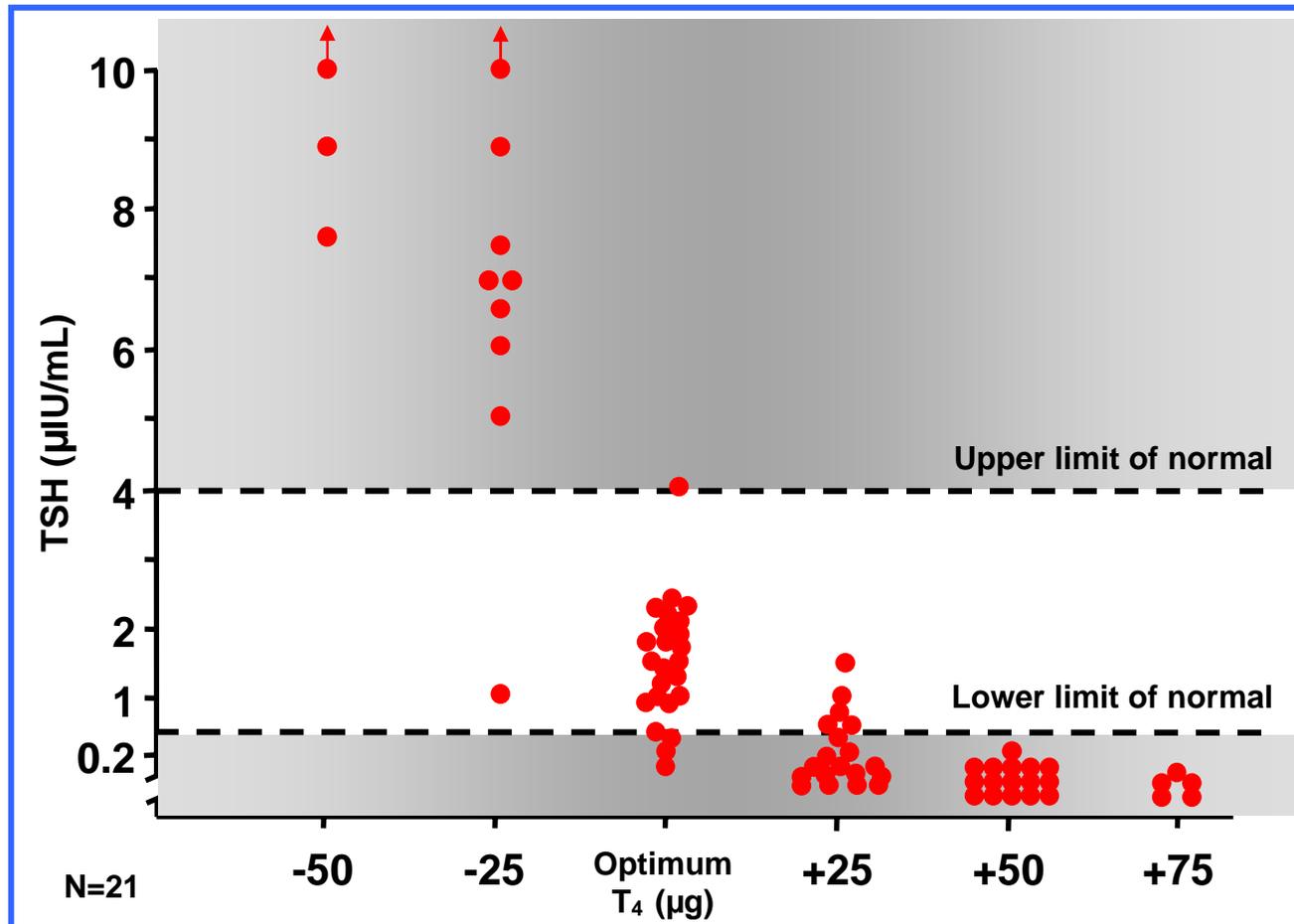


Change in platelet count in a patient for two prednisolon tablets

*Konishi, Yakugaku Zashi, 2002*

# Small Changes in Thyroxine (T<sub>4</sub>) Dose Can Result in Abnormal TSH Levels

BEの許容域  
(-20~+25)で  
も治療効果に  
差は生じる



Changes as small as 12.5 µg (~12.5%) would move many patients into mild hyperthyroidism or hypothyroidism

25 50 75 88 100 112 125 137 150 175 200 300 µg

12% 12%

## Eltroxin formulation change – Monitor patients and adjust dosing if necessary (Medsafe, 27 June 2008)

<http://www.medsafe.govt.nz/hot/alerts/Eltroxin.asp>

The change in formulation of Eltroxin (levothyroxine) tablets has led to a number of patients reporting problems such as sore eyes, palpitations, and headaches. The new formulation satisfies bioequivalence criteria. Treatment of thyroid dysfunction is subject to significant inter-patient variability. Therefore, when patients are changed to new formulations or brands of levothyroxine, thyroid function monitoring is required to ensure the correct dose is being prescribed.

### Old formulation

Microcrystalline cellulose  
Pregelatinised starch  
Talc  
Mg stearate  
Colloidal anhydrous silica

### New formulation

Lactose monohydrate  
Maize starch  
Acacia powdered  
Mg stearate

## 溶出が優れた即放性製剤

- 15分で85%以上、溶出する製剤
- 30～40分で85%以上、溶出する製剤  
(但し、血中薬物濃度の変化に鋭敏に反応する作用を示す医薬品, 治療濃度域の狭い医薬品を除く)

## 品質再評価の問題点

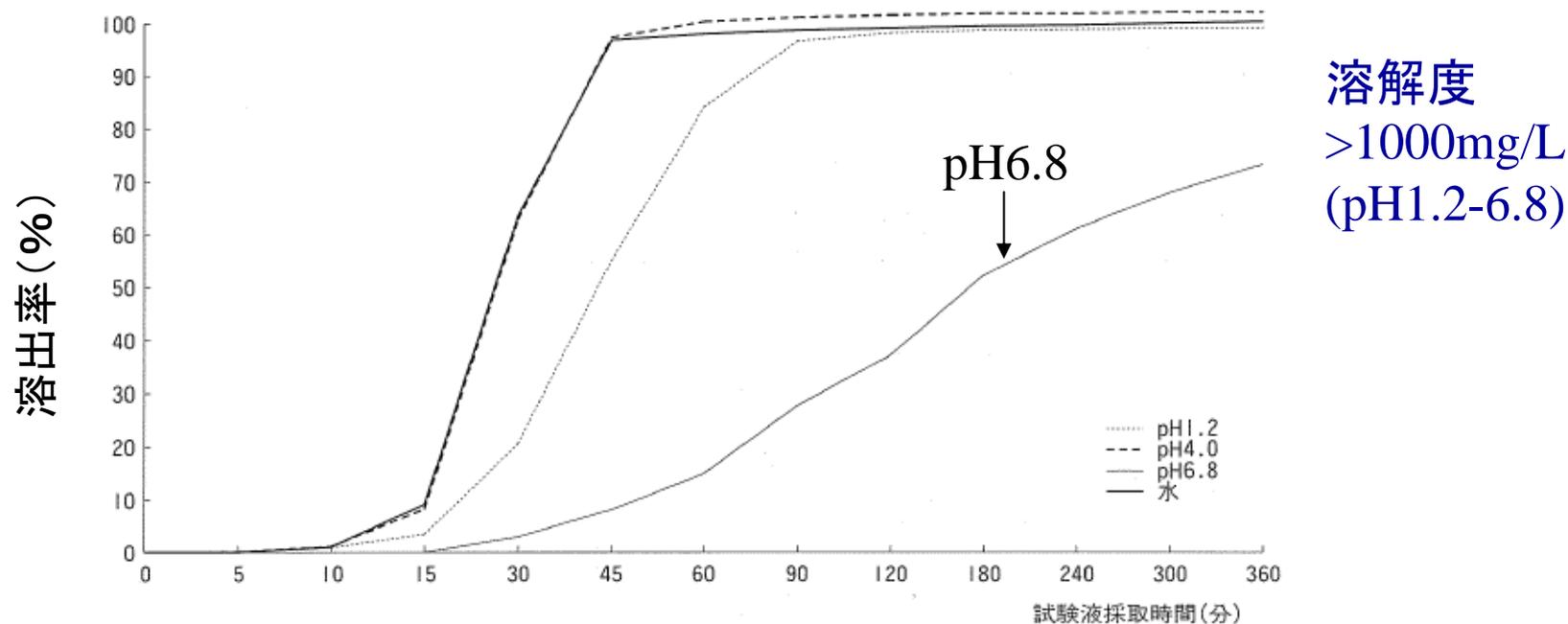
- 標準製剤は常に先発品（後発品の承認基準）
- 溶出試験規格
  - 問題を抱えた規格設定（溶出試験規格を設定することが再評価では重要）
  - 一律的な規格設定ルール（限られた期間で作業を効率的に進めるため）
  - 途中でルールの軌道修正（再評価を進行させるため）
- 難溶性医薬品の4液性の溶出試験（異なる界面活性剤濃度での比較の方が重要）

# 標準製剤は常に先発品

溶出性に疑問のある先発品も標準製剤

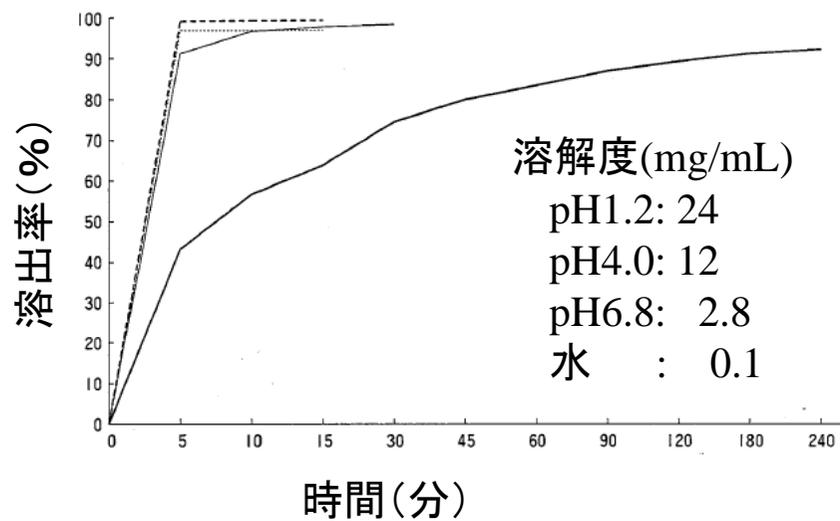
- 溶解度から予測できない溶出挙動を示す
- 不完全な溶出
- 剤形間で溶出が異なる
- 含量違いの製剤間で溶出性が異なる

無胃酸患者でBAが低くなるおそれがある。  
本来なら, BAの良否, BAの臨床効果に与える影響を評価  
した後, 必要ならば処方変更により溶出性を改良してから  
標準製剤とすべき

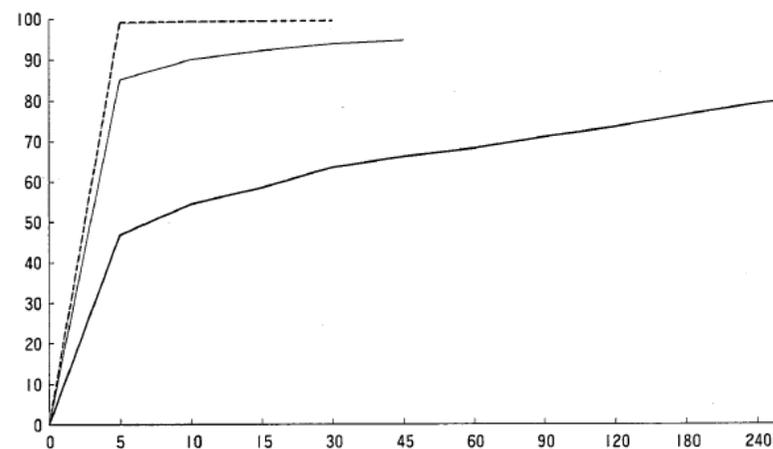


先発糖衣錠の溶出挙動

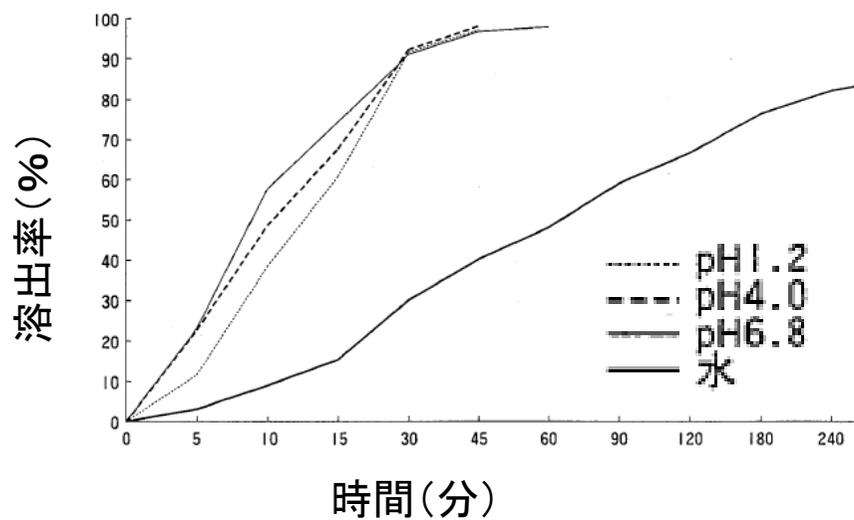
## 2% 散劑



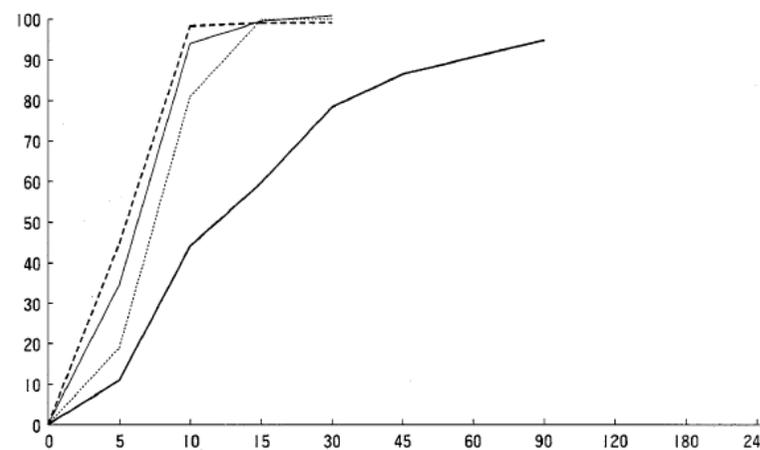
## 2% 細粒



## 5 mg錠



## 10 mg錠



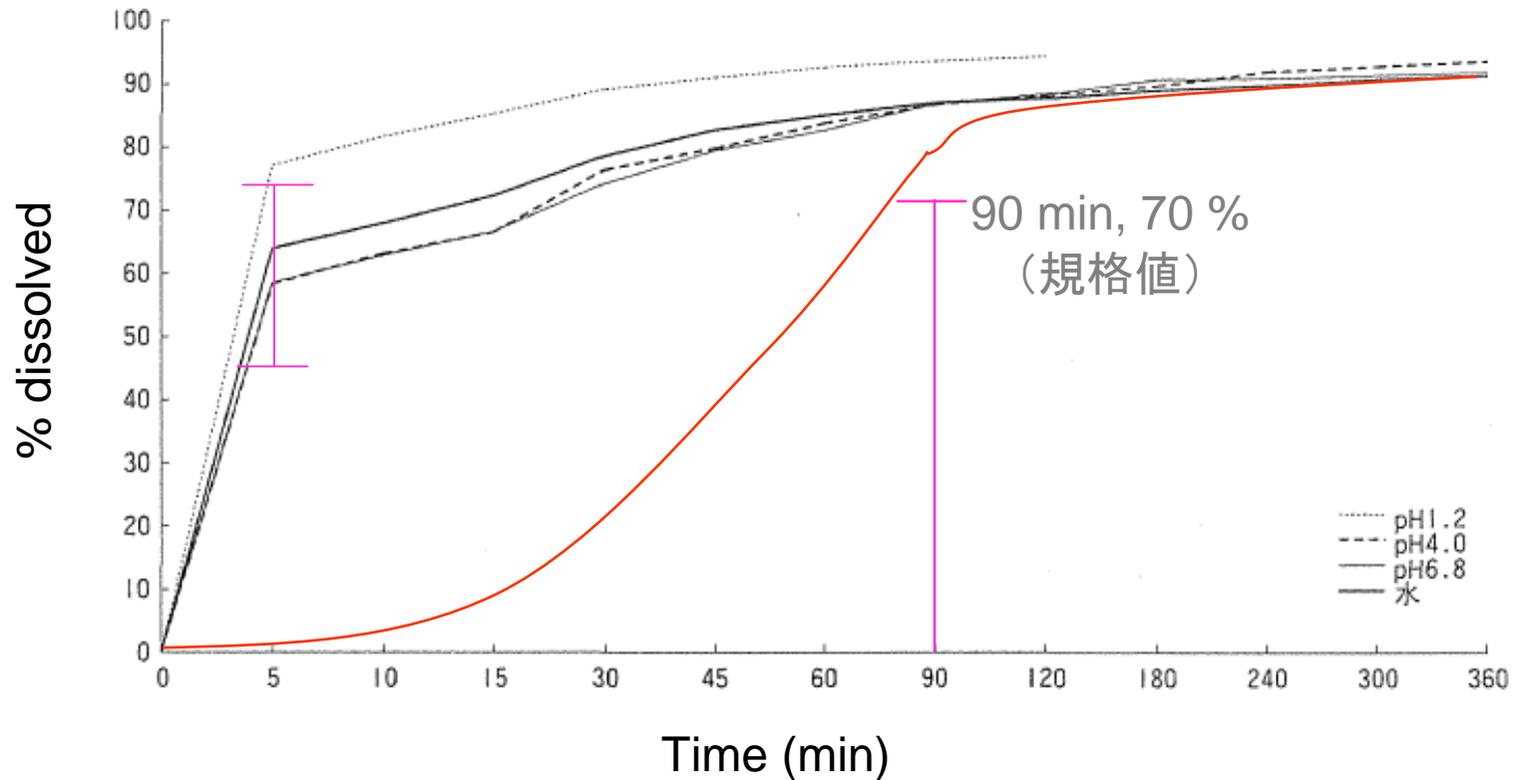
## 問題を抱えた規格設定

溶出規格でBA, BEの  
保証が十分でない

- 標準製剤の溶出性に問題があった
- 高濃度の界面活性剤を使用
- 先発品間, 剤形間, 含量間で溶出性が異なった
- pH1.2で分解性が大きかった
- ロット間変動, 安定性の検討が不十分

実生産品の出荷に支障を来す

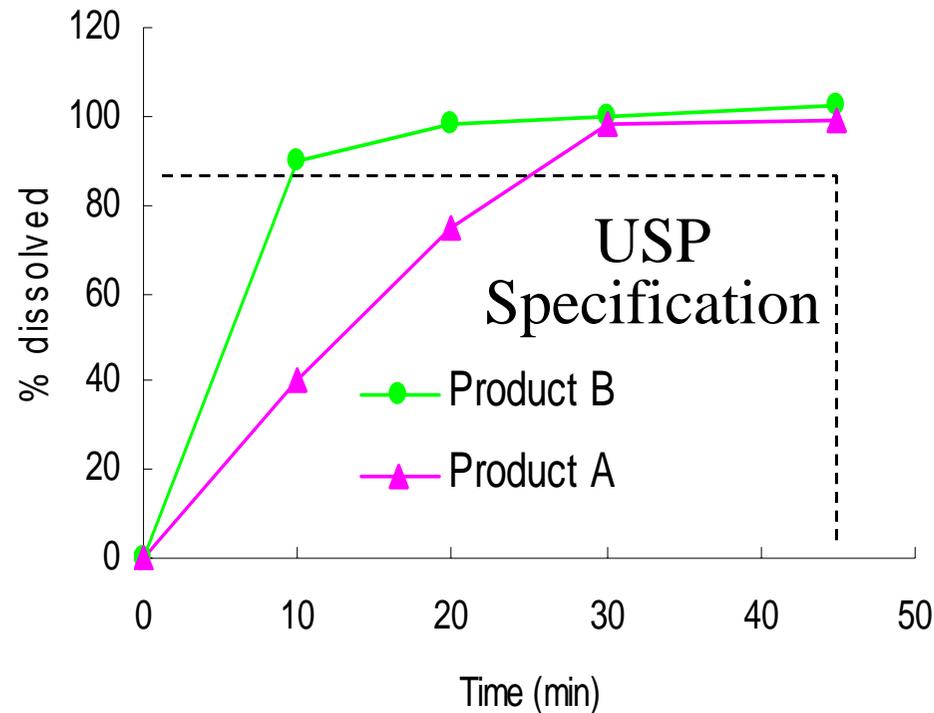
1時点の規格では、著しい生物学的非同等性を防ぐできない  
おそれあり ⇒ 2時点の規格or適切な1時点の規格が必要



溶解度は高いが溶出は60%付近でプラトー状態

局外規三部より抜粋

# Failure to Discriminate Between Bio-inequivalent Products: Inappropriate Acceptance Criteria



Product B was "not" bioequivalent to Product A

	Confidence interval
Log (AUC)	89.1 – 130.0
Log (Cmax)	105.3 – 164.2

## 一律的な規格設定ルール

- 15%ルールに基づく規格値設定：医薬品のリスク, 各製剤のばらつき, 回転数, 界面活性剤の添加の有無を考慮しない.
- 5%ルールに基づく溶出プラーの評価：溶出プロファイル, サンプル間隔を考慮しない.

## 再評価の途中でルールの軌道修正

- マウントを形成する製剤には高回転数を許容
- ロット間変動が大きい製剤に対しては, 15%ルールを緩和

Q) 15%ルールに固執せず実測値を考慮して規格値を設定する場合、規格値はどこまで許容されるのか？

A) 処方変更のBE試験ガイドラインでは、平均溶出率が10%以内の差を同等とみなし、さらにそこから15%までの溶出のばらつきを許容している。

したがって、溶出率のばらつきが25%の範囲内であれば、BEに著しい問題を生じないと思われるが、ガイドラインでは50%付近のばらつきも含まれていること、プラトー付近ではばらつきが小さいことを考えると、平均溶出率から20%下位までが許容される規格値と思われる。

Q) 散剤は原薬であるので、3ロットでなく1ロットの試験成績でよいのではないか。

A) 4液性における溶解度が高く、溶出も速く(例えば、15分で85%以上)、粒子径が溶出にほとんど影響しない場合は、1ロットでもよいと思われるが、それ以外の場合、3ロットの試験成績が必要。

Q) 無駄な試験を省くという意味で、溶解度が高く、速やかに溶出する散剤では、溶出性の規格は不要ではないか？

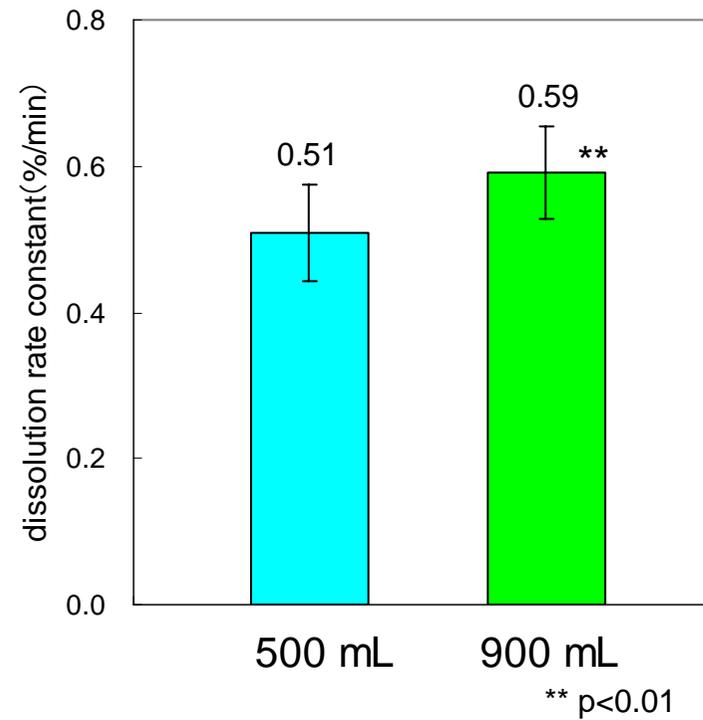
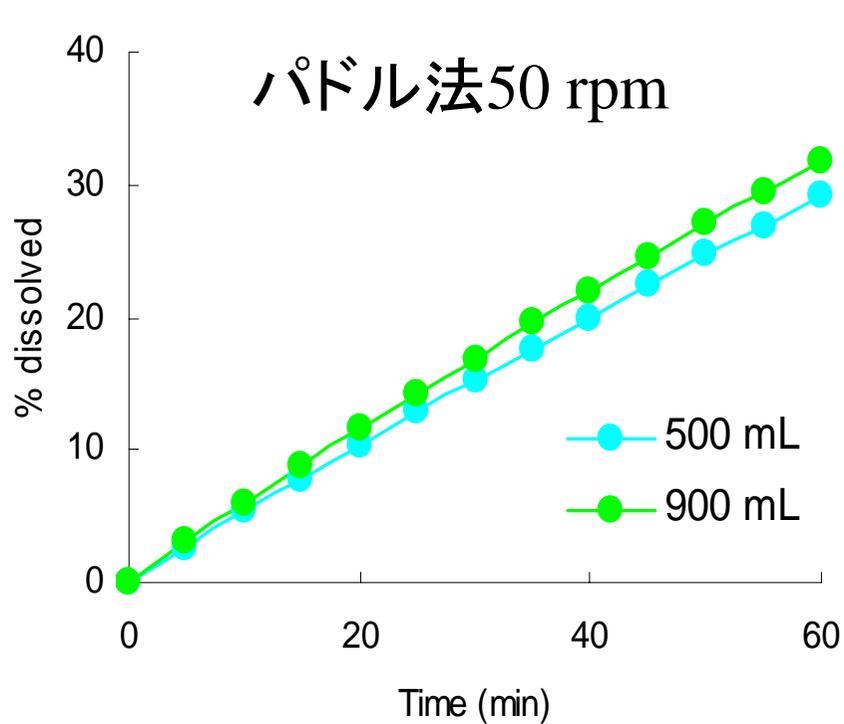
A) 溶出が速やかな散剤では、粒子径管理により溶出がコントロールできるので溶出性の規格を設定する意義は相対的に低い。しかし、規格は当該製剤の溶出性を保証する基準であるので、規格は設定し、スキップ試験で試験の省略化を図るのが望ましい。

Q) 散剤, 顆粒剤の試料の量は, どの量が適当か?

A) 錠剤またはカプセルの含量に相当する量が一般的には適当と考えられる(錠剤との溶出性を直接比較できるため). しかし, 試料量が多いと, 1)マウントを形成する, 2) 難溶性医薬品では十分溶出しない等の現象が生じる. 製剤の溶出性を評価することが目的であるので, 試料量を減らし, マウントを形成せず, 且つ薬物が十分溶出する程度の試料を用いることが望ましい.

Q) 試験液は900 mLでなければならないか.

A) 試験法の統一を図るために900 mLを基本としているが, 定量に支障を来すような場合は, 少ない試験液量でも差し支えない. 例えば, 500または750 mL.



## USPサリチル酸錠の溶出速度と試験液量

攪拌速度に依存した溶出を示す

## 新規収載：局外規第三部収載品目

基本的には、局外規第三部の溶出試験規格をそのまま取り入れる。但し、下記のケースでは、溶出試験の目的（著しい生物学的非同等性を防ぐ）に沿うよう、医薬品のリスクを考慮の上、試験条件、規格の妥当性を再審議する。

- 1時間以内の試験時間、ばらつきの少なさを優先し、
  - 1) pH1.2あるいはpH4.0を試験液とした品目 → 水またはpH 6.8への変更
  - 2) 高い回転数(75, 100rpm)を設定した品目 → 50rpmへの変更
  - 3) 必要以上に高濃度の界面活性剤を試験液に添加した品目 → 界面活性剤濃度の変更
- 15%ルールにより設定された規格が実態に合わない品目 → 実態に即した規格値の変更(15~20%)

## 新規収載：局外規第三部収載品目

- 溶出プラトーの5%判定ルールにより，規格時間が後方にシフトし，溶出の良否が区別しにくくなった品目 → 規格時間の変更（例えば，ダラダラと溶出する場合，平均溶出率が90%に達した時点でプラトーとみなす）
- 含量，剤形間の規格の相違
  - 1) 溶出プロファイルが類似（15%以内の差を目安） → 規格の統一．例えば，85と80%は80%，30と40分は30分．
  - 2) 溶出プロファイルが異なる → 生物学的同等性を確認する．確認できないときは“別に規定する”扱い
- 1%または0.1%以上の界面活性剤を試験液とした品目 → 界面活性剤濃度の変更または“別に規定する”扱い
- 溶出性に問題のある品目（溶解度に比べ溶出が著しく遅い，30分以上のラグ時間） → “別に規定する”扱い

## 新規収載：溶出性の承認規格を有している品目

承認規格に基づき、溶出性の規格を設定する。  
審議資料の範囲は、原則として品質再評価結果に基づき溶出規格を設定する場合と同様とする。すなわち、4液性での溶出データ及び溶解度の資料により審議を行い、さらに必要な場合は生物学的同等性試験データを求めることとする。

承認規格として、溶出性ではなく崩壊性の規格が設定されている場合は、その理由を確認し、妥当であると判断された場合は、崩壊性を規定する。

Q) 十分な申請資料と審査により承認された品目について、承認規格を受け入れず、4液性のデータを要求する理由が分からない。特に、IVIVCに基づいて設定された規格の場合、4液性のデータが不要ではないか？

A) IVIVCまたはBAのデータを基に溶出試験規格を設定している例は希。多くは、4液性のデータを基に、識別性の高い試験液を選択し、規格設定している。試験液の選定及び規格値が適切であれば、承認規格をそのまま受け入れることができるが、必ずしも適切でないケースもある。それを確認するため、承認時に試験された4液性のデータを提出して頂く(改めて試験をやり直して頂く必要はない)。

ICH Q6Aガイドラインは発効したが、規格設定の具体的なルールが示されていない  
→ 承認規格のばらつき