

後発医薬品の品質確保

—ジソピラミドカプセル製剤の溶出挙動に関する検討—

岸本 清子^a, 清水 雅子^a, 蓑輪 佳子^a, 坂本 美穂^a,
門井 秀郎^a, 中村 絢^a, 濱野 朋子^a, 中江 大^a

後発医薬品の品質確保対策の一環として、治療濃度域の狭い医薬品であるジソピラミドカプセルについて局外規第三部及び後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従って溶出試験を実施した。その結果、先発製剤を含む8製剤すべてが公的溶出規格に適合した。また、1製剤を除く後発6製剤については、標準製剤または先発製剤との溶出挙動の類似性が確認された。類似性が認められなかった1製剤については、メーカーが生物学的同等性試験により同等性を担保していることを確認した。

更に、8製剤のうち2製剤について安定性試験ガイドラインを参考にして保存試験を行った。加速条件による1ヶ月保存後の溶出試験結果からは、経時変化によりカプセル剤皮の崩壊が遅延し、内容成分の溶出が遅くなる様子が観察された。品質試験実施の際は試料の製造日や保存状況に注意する必要があることが分かった。

キーワード：後発医薬品，ジソピラミドカプセル，先発製剤，後発製剤，溶出試験，溶出挙動，保存試験，加速条件

はじめに

厚生労働省は後発医薬品の品質確保対策として、平成10～19年度に「医療用後発医薬品品質確保対策事業」、また引き続き平成20年度より「後発医薬品品質情報提供等推進事業」を実施している。当センターはこれらの事業に関連して国立医薬品食品衛生研究所に設置されている「ジェネリック医薬品品質情報検討会」¹⁾の製剤ワーキンググループに参加し、検討会で報告された自主回収事例や文献情報の結果、品質を確認する必要があるとされる製剤についての試験を実施している。

今回、平成22年度の検討会において取り上げられた製剤のうち、当センターが担当した治療濃度域の狭い医薬品であるジソピラミドカプセルについて溶出試験を実施したので、その結果を報告する。また、カプセル剤の場合、シンカーの有無や保存による剤皮の経時変化等が溶出率に影響を及ぼすことから、本製剤に若干の検討を加えたので紹介

する。

実験方法

1. 試験製剤

試験には市場流通品を用いることとし、卸業者を通じて国立医薬品食品衛生研究所で購入したジソピラミドカプセル100 mg, 8製剤を使用した。製品名、製造販売業者、ロット番号及び使用期限を表1に示したが、このうち製剤No.1が先発の試験製剤（先発製剤）、他は後発製剤である。

2. 試験方法

1) 溶出試験

局外規第三部に従い、基準4液性（pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8及び水）の試験液による溶出曲線を作成した。即ち、1カプセルをとり、各試験液900 mLを用い、パドル法により毎分50回転で試験した。試験開始後5, 10, 15, 30, 45,

表1. 試験製剤一覧

番号	製品名	製造販売業者	ロット番号	使用期限
No.1	リスモダンカプセル100mg	サノフィ・アベンティス	0F250A	2013.5
No.2	ジソピランカプセル100mg	鶴原製薬	003	2013.09
No.3	チヨバンカプセル100mg	辰巳化学	VBDC	2013.02
No.4	ファンミルカプセル100mg	東和薬品	A140	2013.2
No.5	ジソピラミドカプセル100mg「タイヨー」	大洋薬品工業	950941	2012.10
No.6	リスピンカプセル100mg	沢井製薬	10401	2013.3
No.7	ソピラートカプセル100mg	ニプロファーマ	09S041	2012.12
No.8	ノルペースカプセル100mg	ファイザー	10AE103	2012.10

^a 東京都健康安全研究センター薬事環境科学部医薬品研究科

60, 90, 120分時点での溶出率を測定した。標準製剤及び先発製剤との溶出挙動の類似性の判定は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」のA.経口通常製剤及び腸溶性製剤の項に従った。

なお、標準製剤の溶出挙動は、医療用医薬品品質情報集(通称、オレンジブック)³⁾記載曲線を引用した。

<装置>溶出試験装置：大日本精機 RT-3

紫外可視分光光度計：島津製作所 UV-1600

pHメーター：堀場製作所 F-13

<測定法>各試験液を対照に紫外可視吸光度測定法により、吸光度を測定した。

検出波長：試験液pH 4.0, pH 6.8及び水；261 nm

試験液pH 1.2；263 nm

2) 保存試験

安定性試験ガイドライン⁴⁾を参考にして、室温保存及び加速保存条件下で保存した製剤について溶出試験を実施した。

<保存条件>室温保存：25±2℃，遮光，6ヶ月

加速保存：40±2℃，湿度75±5%，

光照射（約2000 Lux），1ヶ月

結果及び考察

1. 溶出試験

全ての製剤が、公的溶出規格である「pH 6.8の試験液により毎分50回転で試験を行うとき、30分後の溶出率が75%以上」に適合した。

溶出挙動について、各試験液における溶出曲線を図1に示した。pH 1.2, 4.0及び6.8では標準製剤（図中：オレンジブック）、先発製剤（No.1）ともに15分以内に平均85%以上溶出し、15分後における各製剤の溶出率は、pH4.0における製剤No.8を除き、すべて標準または先発製剤の溶出率の±15%の範囲内にあったことから、No.8以外の製剤には標準または先発製剤との類似性があると判断された。また、試験液が水の場合、標準製剤は30分以内に平均85%以上溶出せず、先発製剤では15～30分に平均85%以上溶出したことから、標準製剤との類似性については10分と45分、先発製剤については10分と30分の各2時点において平均溶出率を比較した。その結果、製剤No.2とNo.3では標準製剤との類似性は認められなかったが、先発製剤とは類似の範囲内にあり、その他の製剤については標準及び先発製剤との類似性が認められた。

pH4.0で溶出挙動が異なる製剤No.8に関しては、品質再評価時における生物学的同等性試験により同等性が確認されており、溶出挙動の差は有効性に影響を及ぼさない程度であると考えられた。

また、今回の試験製剤は全て試験開始時に試料が浮上したが、局外規第三部「ジソピラミドカプセル」にはシンカーを使用する旨の記載がないため、使用しなかった。

しかし、調査の実施に当たり、各製造販売業者に聞き取りを行ったところ、一部の担当者はシンカーを使用すると解釈していることが分かった。局方一般試験法・溶出試験法⁵⁾には、「試料が浮く場合には、・・・シンカーを試料に

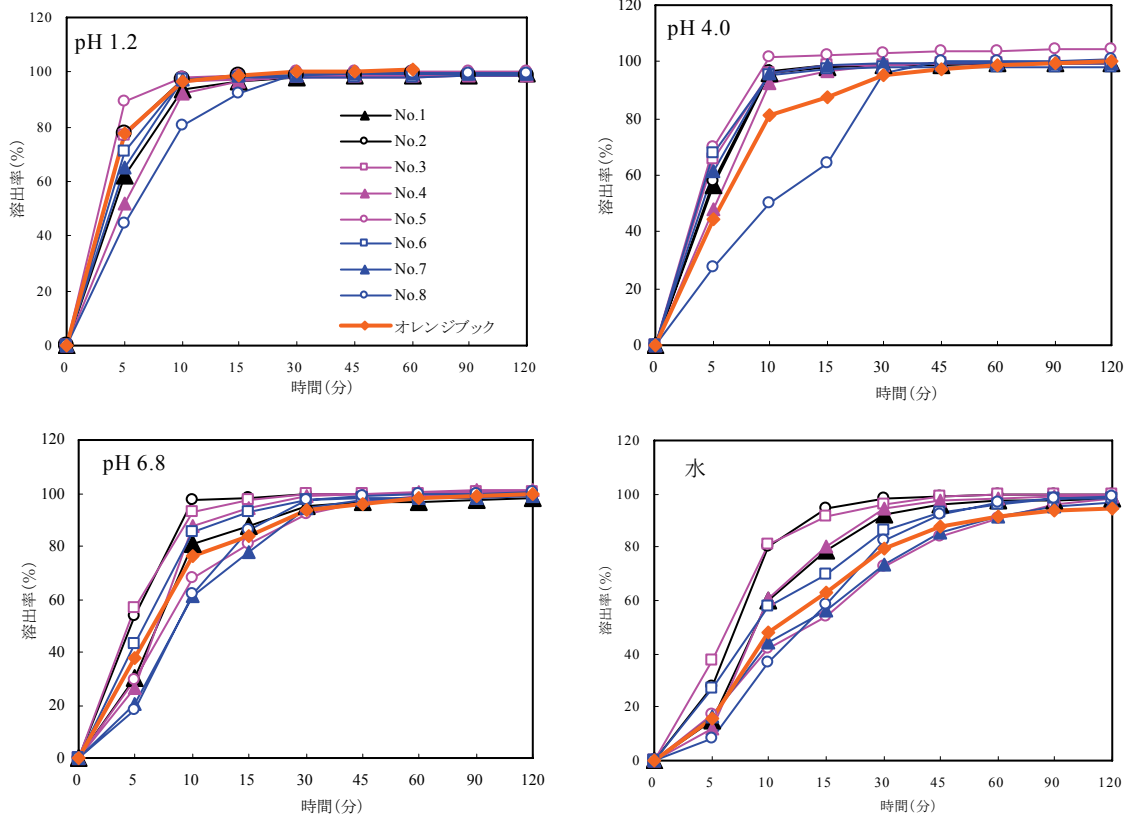


図1. 溶出曲線

取り付けることができる。」と記載されていることから、局外規に記載がなくても使用可能であると解釈したと考えられる。

局方の一般試験法には一般論が記載されており、個々の製剤のシンカーの使用の有無は、個々の承認書又は医薬品各条の「規格及び試験方法」で使用が規定される。各条においてシンカーを使用することが規定されていない場合は使用することはできない。

シンカー使用の有無あるいはシンカーの形状によって溶出結果が大きく異なる場合があり、医薬品の各条に形状の記載も必要となってきた⁶⁾。試験を行う際には、製剤の規格及び試験法や承認申請時における公定法等を十分に確認する必要がある。

なお、本製剤については、シンカー使用の有無は溶出試験結果に影響を及ぼさなかった。

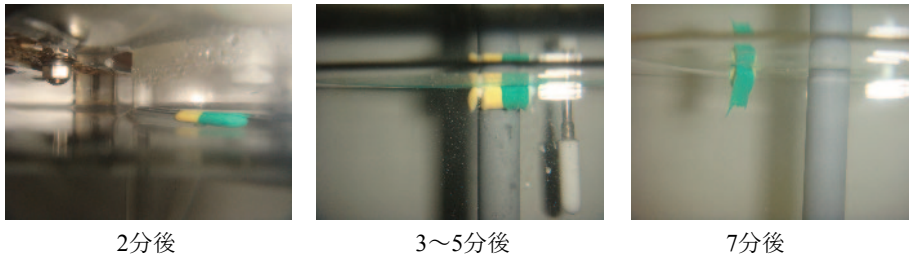
2. 経時変化によるカプセル剤の溶出挙動変化

カプセル剤の経時変化による溶出挙動の変化を観察するため、No.1~8のうち先発製剤とカプセル崩壊の様子に特徴がある製剤の2製剤 (A, B) について、室温及び加速保存した製剤のpH 6.8による溶出試験を実施した。

製剤Aの溶出試験器内での崩壊の様子を図2に示した。その結果、Iの室温保存の製剤は6ヶ月後も保存試験開始時と同様、3~5分後にはカプセルが崩壊し、内容物はすべて放出された。一方、IIの加速保存した製剤の場合は、カプセルが崩壊しにくく、ベッセル2 (V2) のように120分後も半透明のゲル状皮膜が内容物を覆ったままの試料あるいはゲル状皮膜で覆われたまま一部が浮遊またはベッセルの底に沈んでいる試料 (V3) が認められた。

また、図3に各ベッセルの溶出曲線を示した。保存試験開始時には全てのベッセルで溶出率が標準製剤の±15%

I 室温保存製剤 (25±2℃, 遮光, 6ヶ月)



II 加速保存製剤 (40±2℃, 湿度: 75±5%, 光照射, 1ヶ月)

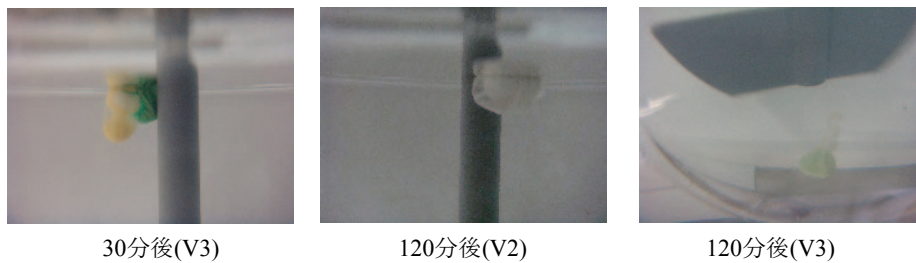


図2. 溶出試験器内のカプセル剤崩壊の様子—製剤A

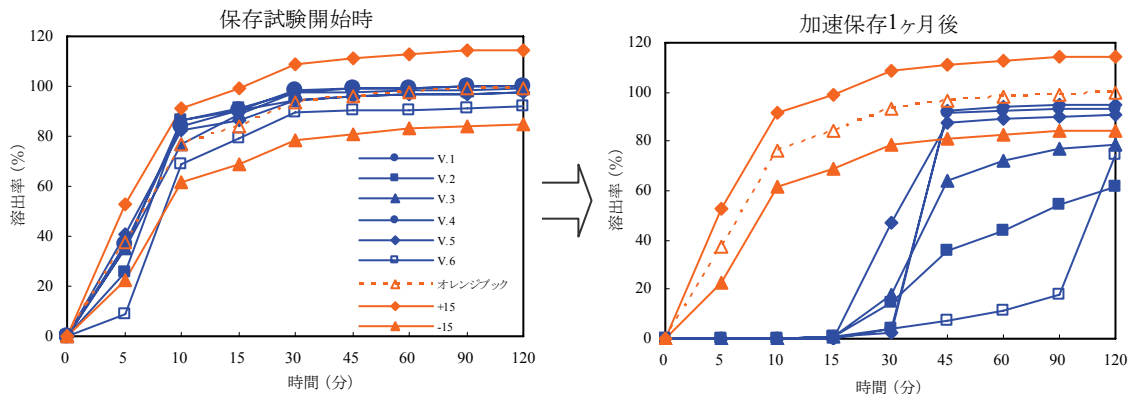
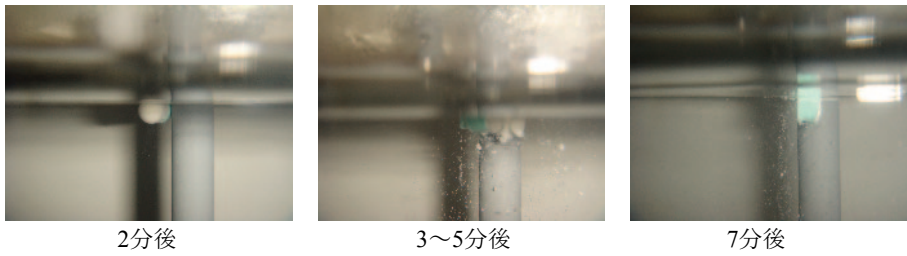


図3. 加速保存による溶出挙動の変化—製剤A

I 室温保存製剤 (25±2°C, 遮光, 6ヶ月)



II 加速保存製剤 (40±2°C, 湿度: 75±5%, 光照射, 1ヶ月)

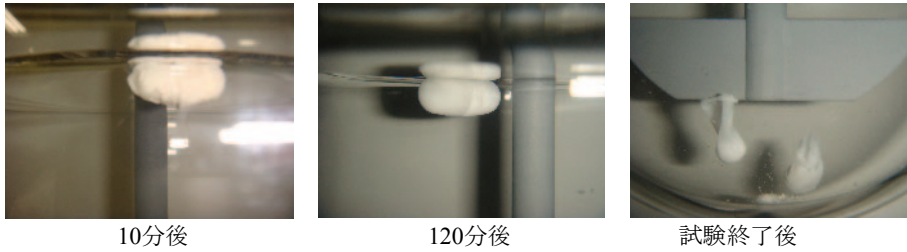


図4. 溶出試験器内のカプセル剤崩壊の様子—製剤B

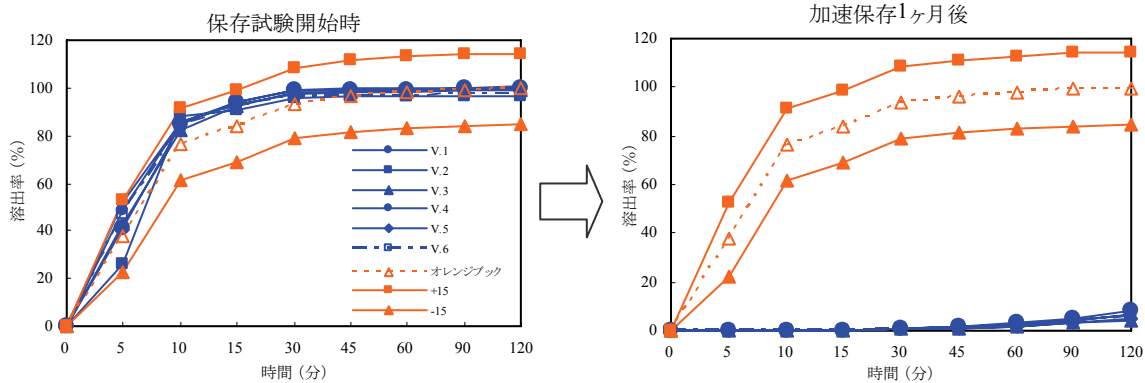


図5. 加速保存による溶出挙動の変化—製剤B

(図・左, 橙線内)に収まっているが, 加速保存後にはカプセルの崩壊状況に応じた溶出の遅延が認められた(図・右). すなわち, 試験終了時(120分後)も内容物がゲル状皮膜に覆われたままの試料(V2)については, 形状を保ったまま内容成分が徐々に溶出している様子が観察された. また, 開始後約30分でカプセルが崩壊したものの, その一部がゲル状皮膜で覆われたままの試料(V3)は2時間後も成分の放出が完了していないと思われた.

製剤Bの溶出試験器内での崩壊の様子を図4に示した. 製剤Aと同様に, 室温保存では6ヶ月後も保存試験開始時と比べて大きな変化は見られず, 3~5分後にはカプセルが崩壊し, 内容物はすべて放出された. 一方, 加速保存した場合は, カプセルが膨潤したまま崩壊せず, 120分後もベッセル上部に浮遊したままであった. 図5に各ベッセルの溶出曲線を示した. 保存試験開始時にはすべてのベッセル

で溶出率が標準製剤の±15%に収まっているが(図・左), 加速保存後の試料では120分後も溶出率が10%未満で, 成分の放出は微量であった.

近年, 保存検体の溶出率低下による医薬品の回収事例が報告されている⁷⁾. このうちカプセル剤については, その一因として保存中にゼラチンが架橋して不溶化を起こし, 剤皮が崩壊しにくくなり溶出が遅延するとされている⁸⁾. また, 有効成分の分解等による含量低下のほか, カプセル内容物の共存成分の変化等に由来している場合があるという報告もある⁹⁻¹⁰⁾. 今回の試験においては, 溶出の速さがカプセルの崩壊の仕方に依存している様子が観察されたことから, 試料を保管する場合は保存条件等に注意しなければならないことが分かった.

ま と め

後発医薬品の品質確保対策の一環として、ジソピラミドカプセルの溶出試験を行った結果、先発製剤を含む8製剤すべてが公的溶出規格に適合した。また、1製剤を除く後発6製剤については、標準製剤または先発製剤との溶出挙動の類似性が確認された。類似性が認められなかった1製剤については、その後の調査で、製造販売業者が生物学的同等性試験により同等性を担保していることを確認した。

また今回、事前の聞き取り調査によって、公定法（シンカー使用の有無）の解釈を誤っている試験担当者の存在が判明した。試験に当たっては、担当者の技術の向上はもちろん、複数の者による試験法の妥当性及びデータ確認が重要であることがわかった。

保存試験の結果からは、経時変化によりカプセル剤皮の崩壊が遅延し、溶出が遅くなることが観察されたことから、今後、カプセル剤の溶出試験を行うにあたっては試料の製造日や保存状況にも注意する必要があることを再認識した。

文 献

- 1) ジェネリック医薬品品質情報検討会：

http://www.info.pmda.go.jp/generic/generic_index.html

(2012年9月13日現在、なお本URLは変更または抹消の可能性がある)

- 2) 厚生労働省：日本薬局方外医薬品規格第三部。
- 3) 厚生労働省医薬食品局審査管理課：医療用医薬品品質情報集，平成17年2月版。
- 4) 安定性試験ガイドラインの改定について：医薬審発第0603001号，平成15年6月3日厚生労働省医薬局審査管理課長通知。
- 5) 厚生労働省：第十六改正日本薬局方，117-121。
- 6) 四方田千佳子：医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス，42, 971-985, 2011。
- 7) 医薬品医療機器総合機構_回収情報：
<http://www.info.pmda.go.jp/kaisyuu/menu.html>（2012年9月13日現在，なお本URLは変更または抹消の可能性がある）
- 8) 岡三生：Pharm Tech Jpn, 15, 975-978, 1999。
- 9) 川口正美，梶村計志，田口修三：医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス，42, 149-155, 2011。
- 10) 川口正美，梶村計志，田口修三：医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス，42, 836-842, 2011。

Quality Assurance of Generic Drugs: Dissolution Behavior of Disopyramide Capsules

Kiyoko KISHIMOTO^a, Masako SHIMIZU^a, Keiko MINOWA^a, Miho SAKAMOTO^a,
Hideo KADOI^a, Aya NAKAMURA^a, Tomoko HAMANO^a and Dai NAKAE^a

We examined disopyramide capsules for quality assurance of generic drugs. Eight products (both original and generic) underwent a dissolution test according to the *Japanese Pharmaceutical Codex III*. The results of the approval standard examination indicated that all products were acceptable. With the exception of one generic product, all products exhibited the same dissolution profile as the original reference product. However, the equivalence of the generic product exhibiting the differing profile had already been proven by bioequivalence studies.

Dissolution appears to be altered during storage, so we examined the changes in the dissolution of 2 of 8 capsules referring to the Guideline for Stability Testing of New Drug Substances and Products. The disintegration of capsules (capsular shells) was delayed after storage under accelerated conditions for 1 month, thereby evidently delaying the dissolution of disopyramide. Therefore, we should consider the date of manufacture and the storage condition of drugs when examining the quality of drugs.

Keywords: generic drug, disopyramide capsule, generic product, original product, approval standard examination, dissolution profile, storage test, accelerated condition

^a Tokyo Metropolitan Institute of Public Health,
3-24-1, Hyakunin-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 169-0073, Japan