ジェネリック研究　2010;4:030–035

〔第４回学術大会シンポジウム「試験製剤から市販製剤へ：スケールアップと溶出性」要旨〕

ジェネリック医薬品における溶出挙動とスケールアップ

Dissolution Profile and Production Scale-up of Generic Drugs

山下　順也　Junya Yamashita

共和薬品工業株式会社

Summary：In the product formulation for a dissolution profile of a generic drug, to make clinical products which feature a similar/equivalent dissolution profile to innovator products is a main objective at a development stage. While at a scale-up stage to an actual production size, to consistently produce medical products which show an equivalent dissolution profile to clinical products is a challenging task. The product formulation for the dissolution profile is complex work, and it is not easy to reproduce the same dissolution profile at the scale-up stage. Also, it is important to consider a balance between the formulation for dissolution profile and other required medicinal quality. To achieve this, it is inevitable to guarantee the equivalency of formulation quality and production quality, by predicting variations to be led by the scale-up process and analyzing acceptable limit at the production formulation stage.

Key words：generic drug, dissolution profile, scale-up, product formulation

要旨：ジェネリック医薬品における溶出挙動の製剤設計において，開発段階では先発医薬品と類似又は同等の溶出挙動を有する治験薬を製造することが大きな目的である．また，実生産スケールへのスケールアップにおいては，治験薬と同等の溶出挙動を示す一貫した製品を製造することが大きな課題である．溶出挙動のための製剤設計は複雑であり，スケールアップにおいて溶出挙動を再現することは容易ではない．また，溶出挙動の設計を行うと共にその他の求められる医薬品品質とのバランスを見極める必要がある．そのためには，製剤設計の段階からスケールアップに伴って発生する変動を予想し，許容領域を解析することで，設計品質と製造品質の同等性を確保することが重要である．

キーワード：ジェネリック医薬品，溶出挙動，スケールアップ，製剤設計

1．はじめに

ジェネリック医薬品の使用促進の中，その品質について学会発表や研究論文としても多く報告されており，その多くはスケールアップ後に市販されているジェネリック医薬品と先発医薬品の不純物の種類や量の比較と共に，溶出性の違いについても多く報告されている．また，厚生労働省の「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム」の具体的な施策として，国立医薬品食品衛生研究所に「ジェネリック医薬品品質情報検討会」が設置され，ジェネリック医薬品の品質検証が進められている．ジェネリック医薬品の開発時における設計品質と，スケールアップ後の製造品質を同等にすることは，ジェネリック医薬品の製剤設計の大きなテーマである．

ここでは，ジェネリック医薬品における溶出挙動の製剤設計と，その後のスケールアップにおける問題点について述べていきたい．

＊〒 669-1324 兵庫県三田市ゆりのき台 6-7-2
TEL : 079-565-3993　FAX : 079-565-6130
E-mail: yamashita-j@kyowayakuhin.co.jp

無断転載禁止

2. ジェネリック医薬品の開発の流れとスケールアップ

ジェネリック医薬品の開発ステップと製造スケールについてFig.1に示す．開発品目の選定が行われた後，製剤化検討が開始される．製剤化検討の初期では，原薬の評価や添加剤との配合試験について，約50 g程度のビーカースケールでの検討を繰り返す．その後，基本処方及び製法を確立するための100 g ～ 500 g程度の少量スケール機を用いた試作検討を実施し，目的とする先発製剤の溶出挙動に一致させるための処方及び製法の設定を行う．

次いで，治験薬及び安定性試験の製造を行うためのスケールアップ（5 ～ 10 kg）の検討に進む．治験薬製造での大きな目的は，「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」[1,2]（BE-GL）に準拠して実施される溶出比較試験において，先発医薬品から選択された標準製剤に対して類似又は同等の溶出挙動を示す治験薬を製造することである．製造された治験薬は，実際のヒトBE試験及び安定性試験（加速及び長期保存試験）に供され，標準製剤との生物学的同等性及び加速試験及び長期試験による安定性が確認された後，承認申請が行われる．

承認申請後には，上市に向けての実生産へのスケールアップが実施される．実生産スケールは，BE-GLに示される通り，治験薬スケールの10倍までスケールアップが可能となる．その後，製造販売承認の取得のための稼働時適格性評価（PQ）及びプロセスバリデーション（PV）を実施し，GMP適合性調査へと進み，製造販売承認取得となる．

ジェネリック医薬品の製剤設計においては，BE-GLに従った標準製剤との溶出挙動の類似性及び同等性が重要な品質の指標となり，治験製剤とスケールアップ後の市販製剤において一貫した溶出挙動を担保することが重要であり，この目的のために製剤設計を行うといっても過言ではない．

3. 製剤設計における溶出挙動

治験薬と市販製剤において一貫した溶出挙動を得るためには，製剤設計が重要となる．ジェネリック医薬品の開発において，標準製剤と類似又は同等の溶出挙動を得るためには，先発医薬品の溶出挙動を十分解析する必要がある．

Fig.2及びFig.3に異なる先発医薬品における3ロットの溶出挙動を示す．先発医薬品Aにおいてはロット内及びロット間における溶出挙動のバラつきは少ないのに対し，先発医薬品Bにおいてはロット内でのバラつきは大きく，さらにロット間においても大きなバラつきを示している．先発医薬品の示す溶出挙動は，有効成分である原薬の溶解度や崩壊性及び崩壊後における分散性に大きく影響を受け，

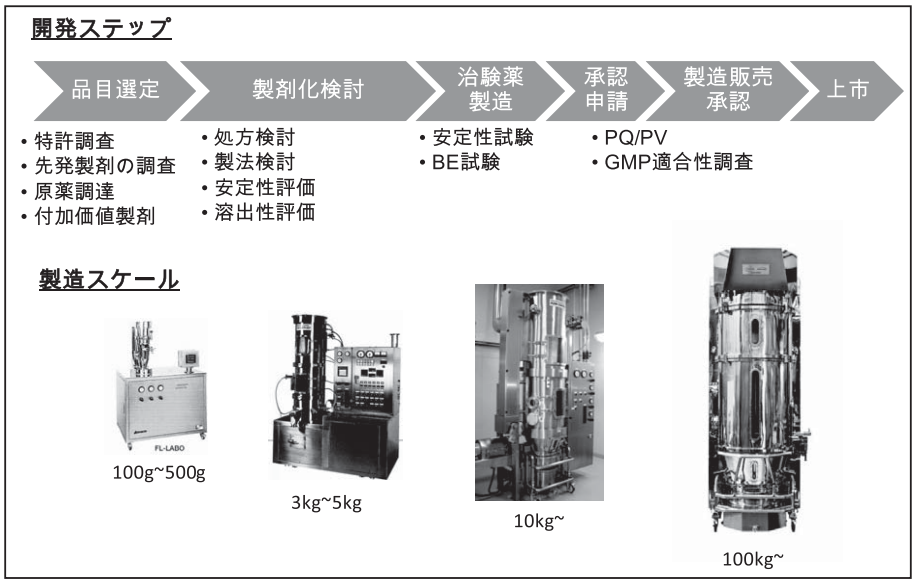

Fig.1　ジェネリック医薬品の開発ステップと製造スケール

無断転載禁止

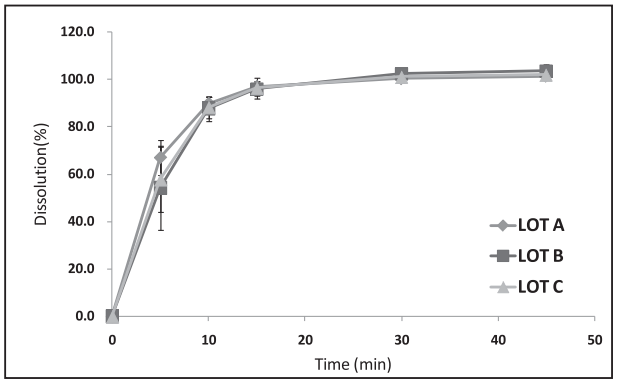

Fig.2　先発医薬品 A の溶出挙動

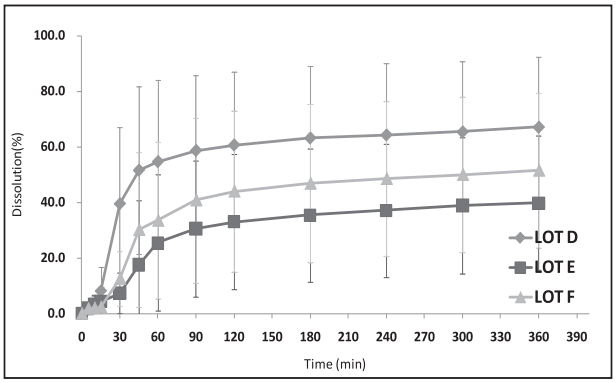

Fig.3　先発医薬品 B の溶出挙動

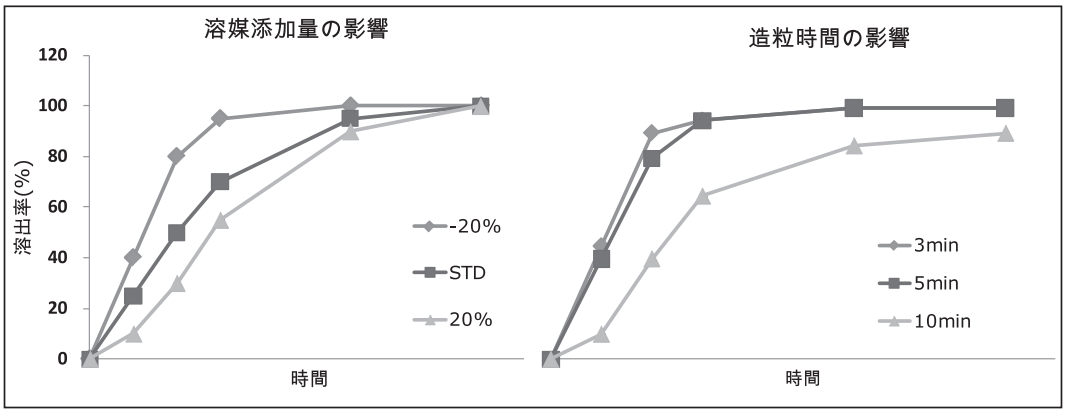

Fig.4　撹拌造粒におけるケーススタディーの例（溶媒添加量及び造粒時間の影響）

また処方及び製法による製剤特性により大きく異なる．よって，製剤設計段階においては，先発医薬品の溶出挙動より製剤特性を推測し，溶出挙動に及ぼす影響因子を解析する必要がある．

また，BE-GL に示される溶出試験としては，試験製剤と標準製剤の製剤特性を鋭敏に比較するため，極めて緩和なパドル法 50 rpm が採用されており，この条件により通常製剤及び腸溶性製剤では 3 種類以上の試験液での試験が要求されている．また，徐放性製剤においては，5 種類以上の試験液を用いて試験を行うこととされており，これらの試験条件全てにおいて類似又は同等の溶出挙動を示す製剤設計を行う必要があるため，製剤設計には多くの時間を要する．

先発医薬品の製剤特性を推測する方法としては，先発製剤の処方及び製法を定量的に解析するリバースエンジニアリング[3]と呼ばれる手法があり，多くのジェネリックメーカにより取り組まれている．

4．スケールアップのためのケーススタディー

スケールアップにおいて一貫した溶出挙動を得るために重要なことは，製剤設計した処方及び製法において，溶出挙動に及ぼす変動因子を解析するとともに，堅牢性のある製造条件の設定を行うことである．

4-1．造粒条件の溶出挙動に及ぼす影響

Fig.4 に撹拌造粒における溶媒添加量と溶出挙動及び造粒時間と溶出挙動の影響についての例を示す．一般的に撹拌造粒の場合には，造粒時の溶媒量が多い場合や撹拌時間が長い場合には過造粒となり，顆粒の圧密化が進み，崩壊遅延や溶出遅延を起こすことが多くみられる．このように，撹拌造粒のように機械的強度の高い製法では，造粒状態が溶出挙動に及ぼす影響は大きく，スケールアップ時にも注意が必要となる．

一方，流動層造粒のような機械的強度の小さい製法の場合には，スケールアップ時においても過造粒

無断転載禁止

などの影響が少ない場合が多い．しかし，スケールアップに伴い，製造機械への粉体装填量は大きくなり，粉体の自重に伴う圧密についても考慮する必要がある．

4-2. 造粒末粒度の溶出挙動に及ぼす影響

Fig.5a では，造粒末の粒子径が異なった場合の溶出への影響を検討した例を示す．最も粒子径の大きな粒度 C を用いて打錠した場合，著しい溶出遅延が認められた．さらに，滑沢剤の混合時間の延長に伴い，粒度 C では更に溶出遅延を示したことより，粒度が異なる造粒末において，混合工程における滑沢剤の混合状態が溶出挙動に影響することが示唆された（Fig.5b）．

これは，造粒末粒度の大きい粒度 C においては比表面積が減少し，少量の滑沢剤においても展延が進み，粒度 A 及び粒度 B に比較して崩壊遅延を示したものと考えられた．

4-3. 頑健性の検討

スケールアップにおける溶出挙動の変動を抑えるためには，設計した処方及び製法における頑健性を把握する必要がある．処方においては，原薬のメーカー及び粒子径，添加剤の量及びグレードによる溶出変動について確認する必要がある．また製法においては，製造工程の操作パラメーターなどの変動に対する溶出挙動の変動について把握し，ケーススタディーを十分行うことにより，スケールアップにより溶出変動を受けにくい製造条件を設定することが重要である．

Fig.6a には，攪拌造粒を用いた場合の造粒時間に伴う溶出変動について示す．Fig.6a に示す通り，打錠圧 800kg で打錠した場合においては，造粒時間 3 min 及び 5 min において安定した溶出挙動が得ら

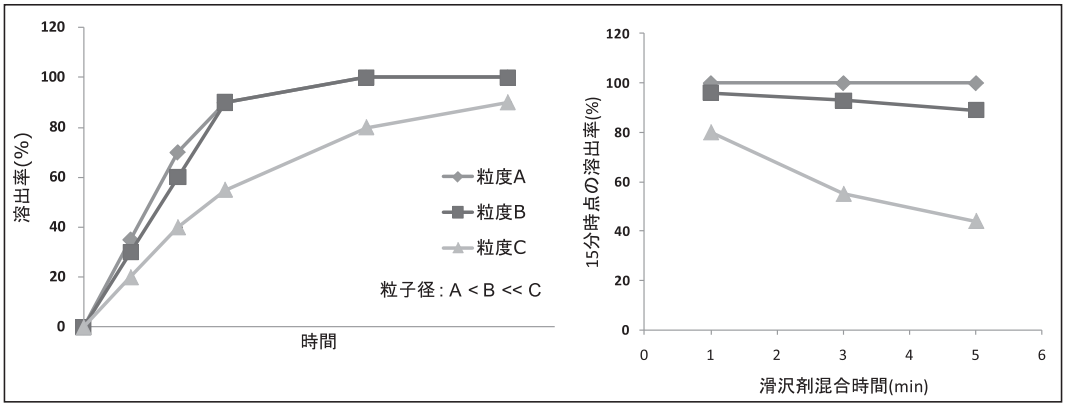

Fig.5a（左図）異なる粒度の造粒末が溶出挙動に及ぼす影響（※ 滑沢剤混合時間 1min）
Fig.5b（右図）異なる粒度の造粒末による滑沢剤が溶出挙動に及ぼす影響

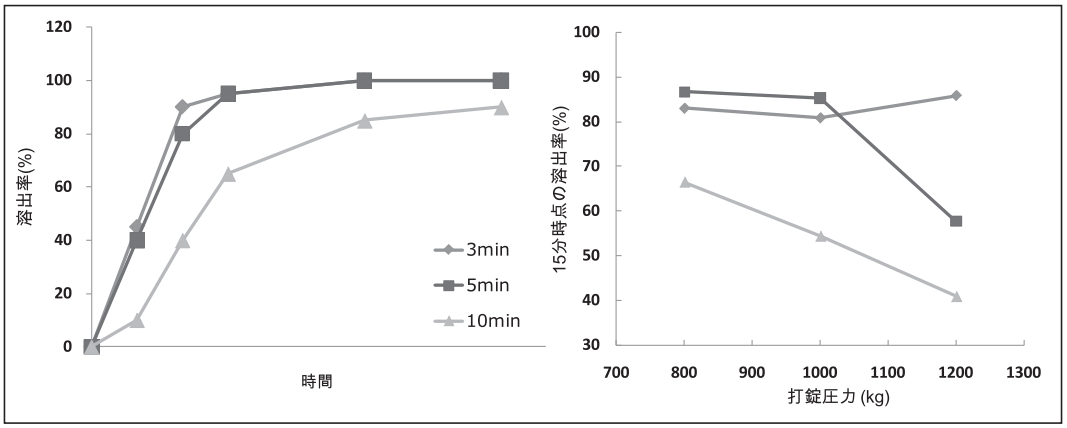

Fig.6a（左図）攪拌造粒における造粒時間が溶出挙動に及ぼす影響（※ 打錠圧 800kg）
Fig.6b（右図）打錠圧が溶出挙動に及ぼす影響

無断転載禁止

れている．一方，打錠圧力を変動させた場合には，造粒時間 10 min においては，打錠圧の上昇に伴い溶出率が低下する傾向が認められ，造粒時間 5 min においても，打錠圧 1,000 kg 以上において溶出性の低下が認められた．一方，造粒 3 min においては打錠圧 800 ～ 1,200 kg の広い範囲において安定した溶出率を示した（Fig.6b）．

4-4. まとめ

スケールアップのためのケーススタディーにおいては，溶出挙動に変動を及ぼす因子を出来るだけ見出し，ワーストケースを把握することが必要である．また，変動因子とその影響については，実験計画法を用いて統計的に解析することが望ましい．また，設計段階において，より堅牢性を有する処方及び製法を設定することが重要である．

5. 治験薬及び生産スケールへのスケールアップ

製剤設計が終了した後，治験薬及び生産スケールへのスケールアップが実施される．治験薬においては，先発医薬品から選択された標準製剤と類似又は同等の溶出挙動を示す治験薬の製造が目的である．また，生産スケールにおいては，ヒト BE 試験を実施した治験薬と同等の溶出挙動を有することが重要となる．

5-1. 治験薬へのスケールアップ

BE-GL において，治験薬スケールは実生産スケールの 1/10 以上と明記されていることより，実生産のスケールを考慮して治験薬製造スケールを設定する必要がある．

治験薬製造に先立ち，製剤設計で実施した少量スケールでのケーススタディー結果を十分考慮して，製造条件を設定し，スケールアップ検討を実施する．スケールアップ検討では，ケーススタディーで得られた溶出挙動の変動因子についてデータ収集できるように実験計画を組む必要がある．

その後，スケールアップ検討の結果より，治験薬製造の製造パラメーター及び工程管理を決定し，治験薬の製造を行う．また，スケールアップ検討の結果から最適条件が見いだせない場合には，再度製剤設計をやり直す必要がある．

5-2. 生産スケールへのスケールアップ

生産スケールへのスケールアップでは，治験薬製造時の製造パラメータを考慮して，生産機での製造条件を設定する．また，治験薬の製造条件に対して，品質に影響するような大幅な製造条件の変動は行うことが出来ない．よって，軽微変更の範囲においてケーススタディー及び治験薬製造の条件を基に生産機の製造条件を最適化する必要がある．また，スケールアップの影響が著しく，製造条件の大幅な変更が必要な場合には，承認事項一部変更の手続きが必要となり，処方及び製法について再度検討することとなる．

5-3. 品質のバランスについて

スケールアップに際して，ケーススタディーを考慮して製造パラメータを調整し，標準製剤または治験薬と類似又は同等の溶出挙動を得る必要がある一方，医薬品の品質は溶出挙動だけではなく，錠剤硬度等の錠剤物性や，類縁物質や経時的な安定性の確保などが必要となる．

よって，スケールアップの際には，製造パラメータがその他の品質に及ぼす影響を十分考慮する必要がある．また，スケールアップにおいて品質のバランスを崩さないためには，初期の製剤設計が極めて重要となる．

6. まとめ

ジェネリック医薬品のスケールアップにおいて，一貫した溶出挙動を確保するためには，製剤設計段階におけるケーススタディーで得られた情報が極めて重要となる．ケーススタディーにおいて変動要因の解析が不十分な場合には，スケールアップは極めて困難となる．よって，製剤設計において，処方及び製法のもつ許容幅を十分に考察する必要がある．

新医薬品の製造販売承認に際し，「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき作成要領について」（平成 13 年 6 月 21 日付医薬審発第 899 号）[4] のうち，「製剤開発の経緯」の項において「製剤開発に関するガイドライン」（平

無断転載禁止

成 18 年 9 月 1 日薬食審査発 0901001）[5,6] が示されている．本ガイドラインにおける，QbD（クオリティー・バイ・デザイン）の考えにおいても，品質は製品から検証するものではなく，製品設計によって，製品に組み込まれているべきであるとの認識が明記されており，ジェネリック医薬品の製剤開発においても同様である．

製剤設計からスケールアップにおいて一貫した品質を確保することは，更なるジェネリック医薬品の品質の向上につながり，患者様や医療関係者が安心して使用できる高品質のジェネリック医薬品の供給に繋がると確信する．

引用文献

1）平成 9 年 12 月 22 日 医薬審発第 487 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」
2）平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」
3）最新ジェネリック医薬品戦略，東京，情報機構，2009 年
4）平成 13 年 6 月 21 日 医薬審発第 899 号「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき作成要領について」
5）平成 18 年 9 月 1 日 薬食審査発第 0901001「製剤開発に関するガイドライン」
6）平成 22 年 6 月 28 日 薬食審査発第 0628 第 1 号「製剤開発に関するガイドラインの改定について

無断転載禁止