

〔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スケールアップ問題

Scale-up Problem regarding Generic Drug

池内 裕一郎 YŪICHIRO IKEUCHI

日医工株式会社

Summary : When the generic medicines are developed, the dissolution behavior is compared with the brand name medicines by following “Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products”. However, marketed products might need scale-up from test products. In the scale-up, there is a apprehension about changing into different dissolution behavior. It is important to understand the main factor that influences the behavior at development to avoid such a situation. If the main factor is understood, it is able to set the point that pays attention in the scale-up adequately, and becomes easy to make the scale-up succeed. There is a thing that factors other than the scale difference of the equipment relate in the stage of the scale-up. For instance, the characteristic of APIs is given as the one. Therefore, specs of APIs are discussed enough with the manufacturer at point that buys APIs for the test products (or before that).

Key words : generic drug, dissolution test, scale-up

要旨:ジェネリック医薬品を開発する際には、『後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン』に則り、先発医薬品との溶出挙動の比較を行っている。ただ、市販製剤の製造では、試験製剤からのスケールアップを伴うことがある。そのスケールアップの際に、異なる溶出挙動に変化してしまう可能性がある。そのような事態を避けるためには、開発の時点で、溶出挙動に影響を与える主要因子を把握することが重要である。主要因子を把握していれば、スケールアップの際に着目するポイントを的確に設定することができ、スケールアップを成功させ易くなる。なおスケールアップの段階において、機器のスケール差以外の要因が入り込む事がある。例えば原薬の特性がその一つとしてあげられる。そのため、試験製剤製造用の原薬を購入する時点（あるいはそれ以前）には、原薬のスペックについて、メーカーと十分に摺り合わせを行っている。

キーワード:ジェネリック医薬品, 溶出試験, スケールアップ

1. はじめに

ジェネリック医薬品、先発医薬品に限らず、昨今の経口固形製剤の多くには、規格として、ある単一条件での溶出試験が設定されている。ジェネリック医薬品の場合、それだけではなく、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（以下、BEガイド

ライン）に則り、複数の条件で溶出比較を実施する。

そして先発製剤と基本的に類似の溶出挙動を持つ事を確認した試験製剤について、先発製剤との血中動態を比較する。ただ、血中に入らずに薬効を示す薬物もあり、そういった場合、溶出試験以外の適切な評価項目を立てるなどして対応する（後述のポリカルボフィルカルシウム細粒のように）。

試験製剤は、BEガイドラインで細かく定められた溶出試験条件や判定基準の下、先発製剤との溶出の類似性を判定する。そしてその後、実生産規模へ

*〒936-0857 富山県滑川市下梅沢 205-1
TEL: 076-475-5767 FAX: 076-475-5530
E-mail: y-ikeuchi@nichiiiko.co.jp

のスケールアップが必要となることがある。それらを成功させるためには、まず先発製剤の溶出特性を把握する事が重要である。

2. 溶出挙動のタイプ

Table 1 に幾つかの先発製剤の例を挙げ、溶出特性をタイプ分けしたものを示した。例えば崩壊律速や溶解速度律速の製剤について示しているが、原薬が極めて水に溶けやすいボグリボースの場合、製剤が崩壊さえすれば、個々の粒子から速やかに原薬が溶解してくる。すなわち、このような製剤の場合、溶出速度は、製剤の崩壊速度の長短が律速となる。

反対に、原薬が水にほとんど溶けないエバステンやザルトプロフェンの場合、例え製剤が速やかに崩壊しても、溶出速度は、原薬自体の溶解速度の長短が律速となってくる。

そう考えると、原薬の溶解速度が重要な製剤の場合、製造スケールをアップさせるときに、しっかりと原薬の溶解速度について着目し、スケールアップ前後で薬物の溶解速度に差が出ないように留意できていれば、スケールアップは成功しやすくなる。しかしながら、スケールアップ前後で製剤の崩壊性のみ合わせていけばよいとの認識に立っていた場合、スケールアップは失敗に終わる可能性が高くなる。

また重質な添加剤が多量に配合されているリシノプリルの錠剤や、大きくて溶けにくい原薬が多量に添加されているドロキシドパのカプセル剤の場合、溶出試験器内で崩壊した製剤がマウントを形成する。

多くの製剤は崩壊後に溶出試験器内で分散するため、分散した個々の粒子から原薬は溶け出して来ることができる。しかしながら、マウントする製剤の場合、主にマウントの表面からしか原薬は溶け出し

て来ないため、マウントの形成具合のコントロールが、溶出速度のコントロール上、重要となる。

3. ポリカルボフィルカルシウム細粒の場合

ここで、ポリカルボフィルカルシウムを有効成分とする細粒剤を開発した際の実例を示しながら、溶出挙動の合致やスケールアップについて述べたい。

ポリカルボフィルカルシウム細粒の場合、原薬自身は溶解しない（そのため脱離してくるカルシウムイオンを測定することで、溶出試験を実施した）。そして本製剤が溶出挙動に与える影響因子は、溶解しない原薬のマウント形成や、製剤自身の粘着性であった。

今少し詳しく述べると、ポリカルボフィルカルシウムは、非溶解性の薬物であるため、服用後に血中に入って薬効を示す類のものではない。胃内の酸性条件下でカルシウムを脱離してポリカルボフィルとなり、その後、小腸や大腸の中性条件下で高い吸水性を示し、膨潤・ゲル化することで、下痢および便秘に対し、効果を発現する。このように少々特殊な製剤であるため、溶出試験は遊離したカルシウムイオン量を測定することで実施した。

実際の溶出試験時の先発製剤の状態を Fig.1 に示したが、パドル法、50 rpm、60 分後の状態は、pH 1.2 では製剤は膨潤・懸濁している。pH 4.0 の場合は、一度沈殿した製剤がベッセルの底でマウントを形成し、それが徐々に小さくなって懸濁していく。pH 6.8 の場合は、特に膨潤はせず懸濁し、水

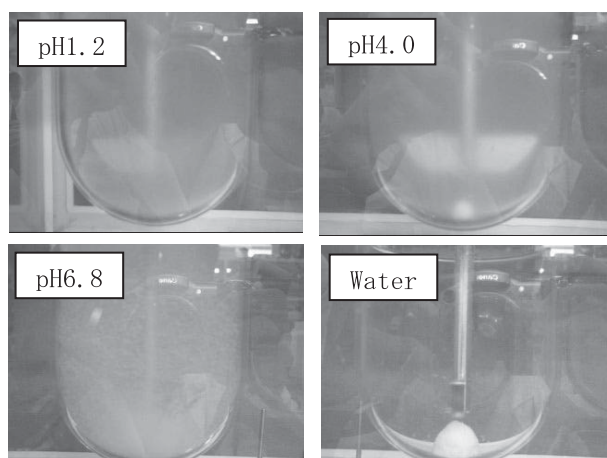


Fig.1 ポリカルボフィルカルシウム細粒
先発製剤溶出試験外観

Table 1 溶出挙動のタイプ分け（溶出特性の原因）

溶出特性に影響を及ぼす因子		製剤例
製剤の崩壊速度が律速		ボグリボース錠
原薬の溶解速度が律速		エバステン錠 ザルトプロフェン錠
崩壊した 製剤の マウント	重質な添加剤 (例: リン酸水素カルシウム)	リシノプリル錠
	大きく、多く、溶けにくい 原薬	ドロキシドパCap
原薬は溶解せず、 Ca^{2+} を脱離 製剤のマウント、(原薬)製剤の粘着性		ポリカルボフィルCa細粒

ではほとんど懸濁することなく、マウントしていた。このように、試験液ごとの溶出性が異なるだけでなく、製剤の分散性や粘着性に違いが見られた。

本製剤の場合、試作検討は0.8kgスケール、先発品との比較を行う試験製剤は8kgスケール、その後の市販製剤は16kgスケールで製造した。そのためまずは0.8kgスケールで試作検討を行い、溶出挙動に影響を与える要因について調査した。

Fig.1でも示した通り、各溶出試験液中で先発製剤は様々な外観的特徴を有していた。そこで溶出試験の測定結果を比較する云々よりもまず、溶出試験時の製剤挙動を先発製剤に似せるべきと考えた。

最初は細かめの原薬を用いて試作を行い、溶出試験時の挙動を肉眼観察した。その結果、pH 1.2では懸濁はするものの、一部付着しあって沈殿し、水では製剤粒子同士が強く結合して団子状になってしまう様子が観察された。

この現象の一因として、本原薬は溶出試験の液の種類によっては、粘着性を持つことが挙げられる。その原薬が製剤中に83.3%も含まれるため、原薬自身の特性が製剤の特性に大きな影響を与えた可能性があった。その仮説に立つと、細かい原薬は比表面積が大きいため、結果として製剤の粘着性が上がりすぎてしまったのではないかと考えた。

そこで原体の比表面積を少なくするため、粗い原薬を用いた結果、pH 1.2, pH 6.8, そして水において、類似の肉眼的所見を得ることができた。しかしながらその製剤は、pH 1.2では問題なかったが、pH 4.0で少々溶出が速すぎる傾向が見られた (Fig.2の試作No.19)。これはベッセルの底に沈殿した製剤が、比較的速やかにそのマウントを消失させ、溶出してしまうためであった。

そこで原薬の大きさはそのまま、製剤自体の粒子サイズを小さくすることで比表面積を増やし、製剤の粘着性をコントロールする事を試みた。造粒条

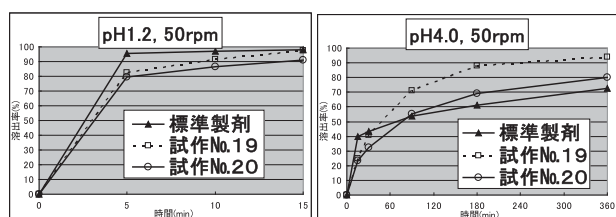


Fig.2 試作品の溶出挙動

件を変え、目開き 150 μ m の篩の上に残る大きさの粒を 80.6% (試作No.19) から 68.2% (試作No.20) に減らした結果、溶出試験時にマウントが消失しにくくなり、溶出挙動を遅くすることに成功した (試験製剤スケールや実生産スケールではさらに減らした)。

このように、本製剤では製剤の粘着性が重要であり、そのコントロールには原薬や製剤の粒子径が重要であることが試作検討段階で把握できた。そのため、その後の試験製剤、そして市販製剤へと製造スケールを上げる際には、原薬や製剤の粒子径に留意した。

原薬の粒子径については、メーカーから一定の粒子径の原薬を納品いただくことで、対応可能であった。製剤の粒子径については、攪拌造粒機の運転条件を適切に設定し、また造粒溶媒量を何種類か試すことで、適切な粒子径の製剤が得られる条件を見出した (Table 2)。その結果、スケールアップによっても、さほど大きな違いのない溶出挙動が得られた (Fig. 3)。

ところで本薬物は体内で血中に入って薬効を示すタイプのものではないため、溶出試験以外の適切な

Table 2 試験製剤と実生産スケール実験での製剤物性

	試験製剤	実生産スケール(溶媒量違い)		
		少	中	多
粒度	42mesh on	0.3%	0.1%	1.1%
	100mesh on	54.8%	44.0%	42.1%
	100mesh pass	44.9%	55.9%	57.3%
密度	緩み (g/ml)	0.70	0.69	0.70
	固め (g/ml)	0.81	0.85	0.89
吸水能 (g/g)		54	48	49

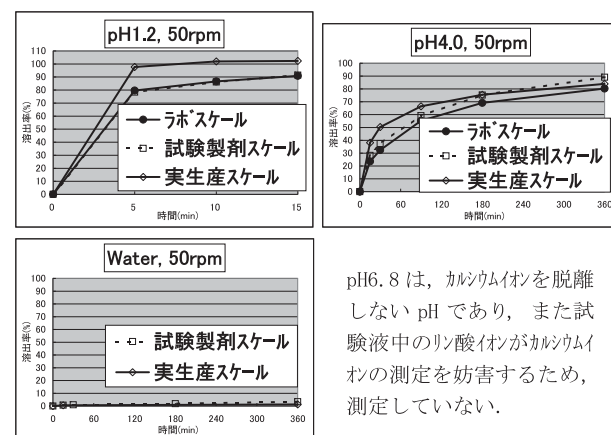


Fig.3 自社ポリカルボフィルカルシウム細粒の溶出挙動

pH 6.8 は、カルシウムイオンを脱離しない pH であり、また試験液中のリン酸イオンがカルシウムイオンの測定を妨害するため、測定していない。

評価項目の設定も必要であった。本製剤は服用後、最終的に小腸・大腸で膨潤し、そこで吸水能を示すことで薬効を発揮する。すなわち、十分な吸水能を有しなければ、製剤として意味がない。そのため酸処理し、中性液処理した後の吸水能測定も、ある意味溶出試験以上に、薬効を担保するために重要であった。これについても、規格に十分適合する値の物を得ることができていた (Table 2)。

なお手前味噌な話となるが、本製剤は先発品より少し細かくすることで、服用時に口の中で感じるザラツキ感を軽減している。また先発製剤よりも重質な粒子とすることで、嵩を小さくし、製剤を飲み下す際の負担を少しでも軽減させている。

以上のように、ポリカルボフィルカルシウム細粒の製剤設計およびスケールアップについて簡単に述べた。各社、製造スケールを上げる際は、できるだけ元のスケールの製剤と同じ物性が得られるよう、機器の操作条件を設定しておられると考える。しかしながら、全ての項目で必ずしも同じ物性が得られるとは限らない。そういった場合、どの項目が溶出挙動に強く影響しているのかを事前に把握できていることが重要である。

なおジェネリック医薬品は、溶出挙動のコントロールに腐心しているだけでなく、先発メーカーのもつ特許を回避し、先発品を越える製剤物性も追求している。また例に挙げたポリカルボフィルカルシウム細粒の場合は、吸水能の担保も必要であった。このようなシビアな開発環境の中で、実生産へのスケールアップまでが求められている。

4. スケール差以外の問題

試験製剤製造から実生産に移行する事は、単に製造機器のスケールが大きくなるだけではない。一例として、購入する原薬の問題がある。先ほどのポリカルボフィルカルシウム細粒の場合も、原薬の粒子径が溶出挙動に影響する、重要なファクターであった。

そのため試験製剤製造時と大きく異なる品質・粒子径の原薬が実製造時に納品されると、溶出挙動に影響が出る可能性がある。

またリスク回避のため、実生産時に複数メーカーから原薬を購入する場合があるが、それら複数の

メーカーから、類似した品質の原薬を入手できるかは、類似の溶出挙動が得られるかに関わってくる。

試験製剤は、最初の実生産を遡ること1年数ヶ月前、あるいは長い場合は約4年前に製造する。この期間に、原薬のスペックが、原薬メーカーの側で変更になってしまう可能性が無いとも限らない。そこで試験製剤製造時には、原薬のスペックを確定させ、原薬メーカーにその要望を伝えている。また実製造時にも、試験製剤製造時と同様の原薬を入手できるかの判断材料として、各種項目について調査を行っている。

具体的には、①そのメーカーが原薬粒度の調整を行い得るのか。②試験製剤製造時に供給される原薬が、例えばまだ実験室レベルのスケールなのか、あるいは実生産スケールなのか。また実生産スケールであるなら、PQ段階のものなのか、それとも商業ベースで既に大量生産しているのか。③その製造スケールは、将来的な使用量を十分に賄い得るものなのか、を予め調査している。このような調査を試験製剤製造前に行うことで、実生産時になって原薬スペックが変わってしまうリスク、ひいては実生産時に溶出挙動が変わってしまうリスクを低減するよう配慮している。また複数メーカーから原薬を購入する場合には、類似品質のものを入手できるよう、各種項目をチェックし、希望を伝えている。

ま と め

ジェネリックメーカーにおいてスケールアップを成功させるためには、先発製剤や、それを元に設計した自社製剤について、粘度や造粒物の粒子径や密度、溶解性や崩壊時間など、溶出に影響を与える重要パラメーターを設計段階で把握しておくことがキーポイントになる。そしてその重要パラメーターをコントロールする事で、スケールアップを成功させ易くなる。

また一定品質の原薬を入手できるよう配慮することも重要である。そのためにはスケールアップの前後でも、粒子径、結晶形、晶癖など、一定品質の原薬を入手できるよう、原薬メーカーとのスペックの摺り合わせや、原薬の製造スケールなどについて情報収集を行うことがキーポイントとなる。