

メサラジン腸溶錠の溶出試験結果報告

ジェネリック医薬品品質情報検討会
製剤試験 WG

第 25 回検討会の文献調査(資料 25-3)において、潰瘍性大腸炎治療剤のメサラジン腸溶錠 400mg について、『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)で規定された pH 以外の限られた pH 範囲(pH 7.1 およ pH 7.2)で先発品と後発品の溶出性に相違があることが報告された。より詳細な情報を得るため、製剤試験 WG で溶出試験を実施したので結果を報告する。

1. 試験製剤と試験方法

各試験対象製剤は、市場に流通している製剤を、国立医薬品食品衛生研究所が卸業者を通じて購入した。

試験を実施した製剤は 6 製剤で表 1 に示した。製剤 No.1 が先発品である。メサラジン腸溶錠 400mg は品質再評価対象外品目であるため、各メーカーの承認書を参考に試験を実施し、先発製剤の溶出曲線と比較した。なお、潰瘍性大腸炎・クローン病治療剤であるメサラジン錠 250mg、同 500mg は徐放性製剤であり、今回検討した腸溶錠とは製剤設計が大きく異なる。

表1. メサラジン腸溶錠の試験製剤リスト

製剤No	製品名	製造販売元	ロット番号	使用期限
No.1	アサコール錠400mg	ゼリア新薬工業(株)	J961	2023.09
No.2	メサラジン腸溶錠400mg「サワイ」	沢井製薬(株)	620402	2023.06
No.3	メサラジン腸溶錠400mg「ファイザー」	マイラン製薬(株)	M333AD4	2023.04
No.4	メサラジン腸溶錠400mg「あすか」	あすか製薬(株)	P023A	2023.03
No.5	メサラジン腸溶錠400mg「F」	富士製薬工業(株)	DF20A	2023.06
No.6	メサラジン腸溶錠400mg「KN」	小林化工(株)	TOPS27	2023.06

溶出試験は、文献調査で報告された試験液を参考に、薄めた MacIlvaine 緩衝液を pH6.8, pH7.0, pH7.1, pH7.2, pH7.5 に調整して実施した。承認時に実施された溶出試験の pH を表 2 に示す。いずれの試験液においても先発品との類似性が確認されていた。

表2. 承認時に溶出試験が実施された試験液のpH (各社インタビューフォームより)

製剤No	製品名	pH1.2*	pH5.0	pH6.0*	pH6.5	pH6.8*	pH7.2	pH7.5	水
No.2	メサラジン腸溶錠400mg「サワイ」	○	○		○			○	○
No.3	メサラジン腸溶錠400mg「ファイザー」	○	○		○			○	○
No.4	メサラジン腸溶錠400mg「あすか」	○		○		○	○	○	
No.5	メサラジン腸溶錠400mg「F」	○		○		○	○	○	
No.6	メサラジン腸溶錠400mg「KN」	○		○		○	○	○	

*: 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」で規定されたpH

溶出性の類似性の判定は、ロット間のばらつきや、測定機関による変動要因等を考慮して、

後発医薬品の生物学的同等性ガイドラインで設定されている許容範囲をやや広げ、ガイドラインでは平均溶出率が±15%とされているものを±20%へ、f2 関数が 42 以上とされているものを 35 以上へ変更して、これに適合するものを許容範囲内と判断することとした。同様に、溶出率が低い場合の類似の許容範囲は、±12%とされているものを±16%、f2 関数の許容範囲が 46 以上とされているものを 42 以上に、さらに、±9%とされている場合には±12%に、f2 関数で 53 以上とされているのを 46 以上に変更した。

2. 溶出試験結果

各試験液における溶出曲線を図 1～5 に示す。pH7.5 を除き、同じ製剤でもベッセル間で溶出のばらつきが大きかった。

pH6.8 の試験液では、いずれの製剤も BE ガイドラインで規定された時間(6 時間)においてほとんど溶出せず、コーティングの機能が確認された。

pH7.0 の試験液では、先発品のラグ時間(薬物が 5%溶出するまでの時間)が試験開始 2 時間後以降であったのに対し、製剤 No.2, 3 のラグ時間は 4 時間を超えており、最終時点(6 時間)の溶出率も、先発品の約 75%に対し、製剤 No.2, 3 は 10-20%程度と大きな差が認められ、溶出挙動は非類似であった。一方、製剤 No.4, 5, 6 では、ラグ時間は 1.5-2 時間と製剤 No.1 と同程度であったが、その後の溶出が速く、製剤 No. 5, 6 は先発品と非類似性であった。

pH7.1 の試験液では、製剤 No.2, 3 の最終時点(6 時間)の溶出率は製剤 No.1 と同程度であったものの、1 時間以上のラグ時間の差があり、製剤 No.3 が非類似と判断された。製剤 No.4, 5, 6 は pH7.0 と同様、溶出が速く、いずれも非類似であった。

pH7.2 の試験液では、製剤 No.2, 3 で先発品とラグ時間の差が 30 分以上あったが、いずれの製剤も先発品との類似性が確認された。

pH7.5 の試験液では、いずれの製剤もラグ時間は 30 分以内であり、その後速やかに溶出した。全ての後発品が先発品と類似の範囲にあった。

3. 考察

一般に消化管内の pH は、十二指腸から空腸、回腸に至る過程で pH7.5 付近まで徐々に上昇したのちに、回腸から大腸に入る過程で pH7.0 以下に低下、その後 pH は上下に変動する(1)。メサラジン腸溶錠は、小腸上部における薬物吸収を回避し、病変部位である大腸粘膜へ薬物を直接的かつ効率的に送達するための腸溶性コーティングが施された特殊な設計となっている。そのため十分な有効性を示すには、回腸末端までの環境下で溶解または破れ、溶出が開始することが重要となる。

今回の検討では、文献調査で報告された結果とほぼ同様の傾向が認められ、いずれの後発品も pH6.8 では溶出しなかったことから、小腸上部における薬物の放出と吸収による大腸への送達薬物量の低下は生じにくいと考えられた。また、pH7.5 ではいずれの製剤のラグ時間も同程度で、類似した溶出挙動を示したことから、回腸付近に到達するまでに消化管内の pH が十分に上昇する患者においては、有効性に差が生じるリスクは限定されると考えられた。

より細かな pH 間隔(pH 7.0, 7.1, 7.2)の溶出試験で認められたラグ時間の差と生体内での挙動がどう関連するかについては、十分な情報が無く判断が難しい。今回の結果は、製剤が移行する過程で周囲の pH が十分に上昇しない場合における、製剤間での薬物放出の差を

示唆するものとなる。一方で消化管内の pH や製剤の消化管内移動時間は、個人間で異なるとともに、食事や疾患状態等の影響により変動することが報告されている。また本製剤の対象疾患における炎症部位は、患者間で差があるとされる。そのため、製剤の切り替え時や有効性の低下が疑われる場合に当たっては、医師、薬剤師と患者間で十分な情報共有が重要である(第 25 回検討会)。なおメサラジン腸溶錠の作用機序と溶出部位の重要性を考慮すると、一般的な腸溶錠よりも細かい pH 間隔の試験液を用いた溶出挙動の管理は合理的な手段と考えられる。

1. Evans DF, Pye G, Bramley R, Clark AG, Dyson TJ, Hardcastle JD. Measurement of gastrointestinal pH profiles in normal ambulant human subjects. *Gut*. 1988;29:1035-41. doi: 10.1136/gut.29.8.1035.

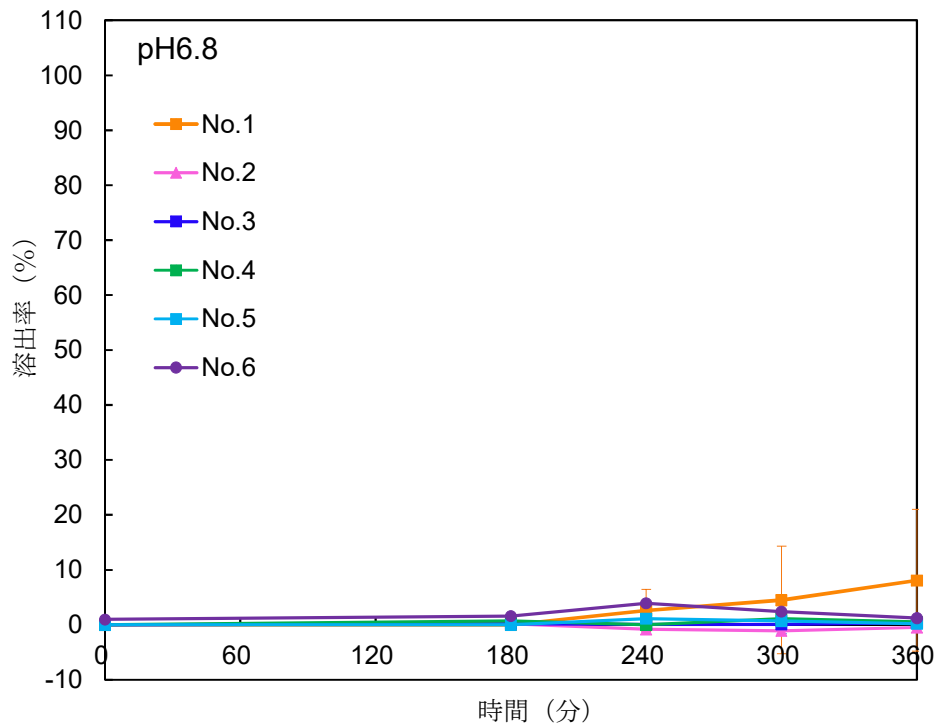


図 1. メサラジン腸溶錠の pH6.8 における溶出挙動

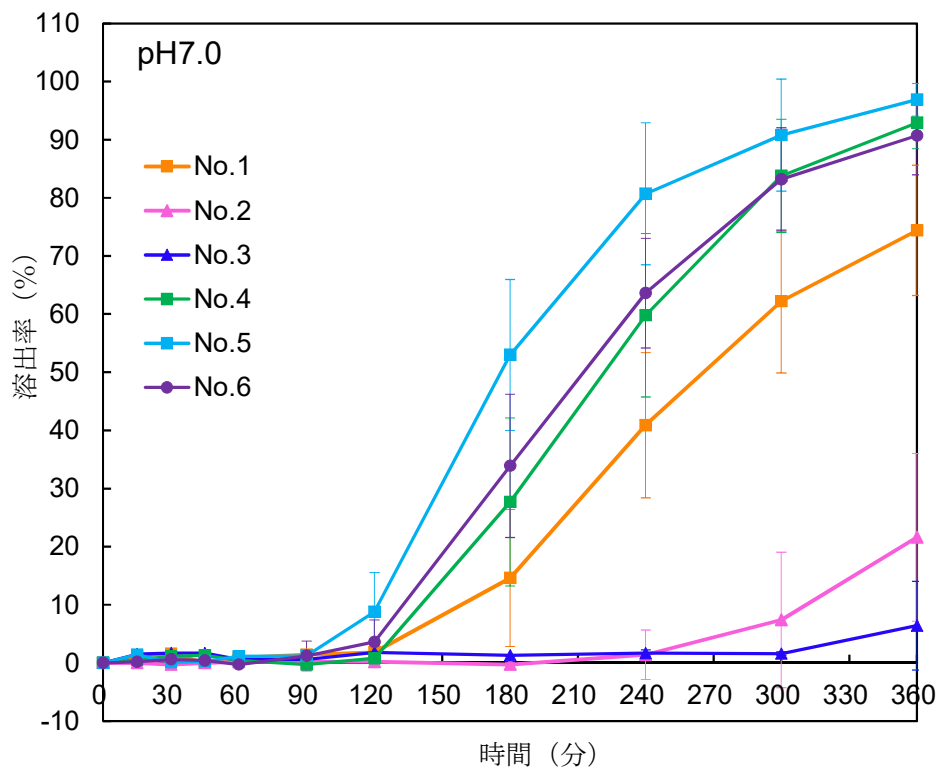


図 2. メサラジン腸溶錠の pH7.0 における溶出挙動

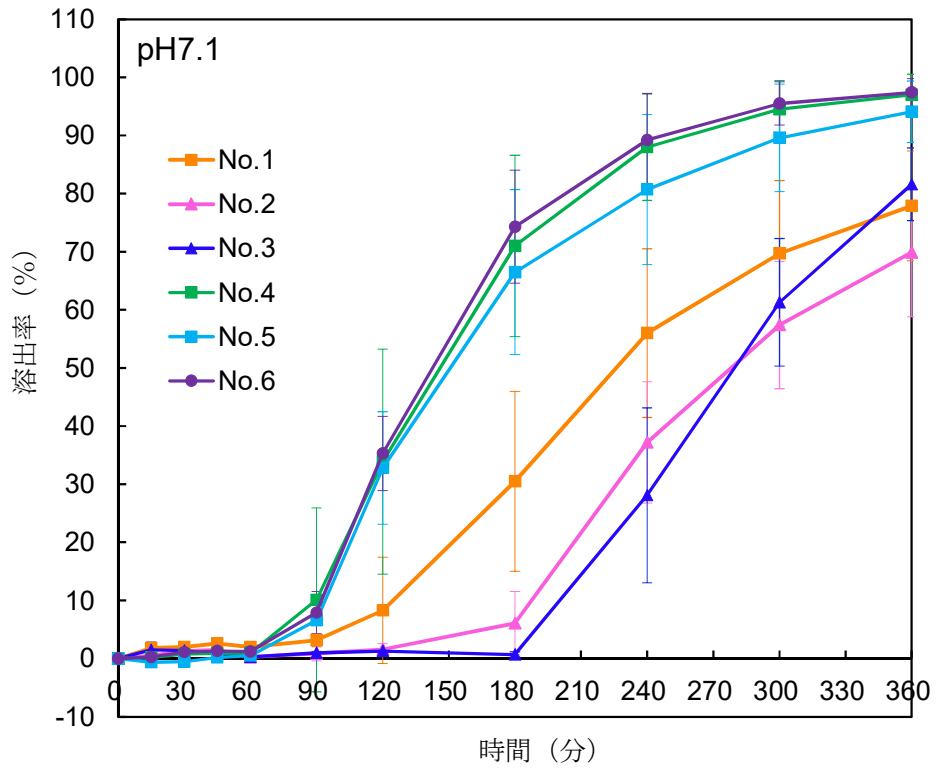


図 3. メサラジン腸溶錠の pH7.1 における溶出挙動

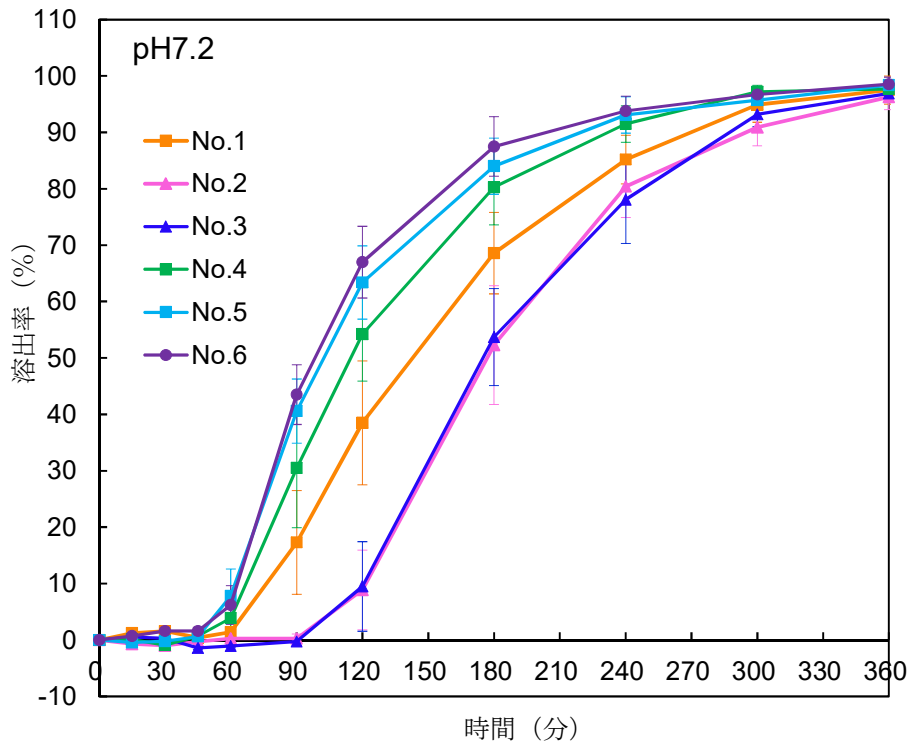


図 4. メサラジン腸溶錠の pH7.2 における溶出挙動

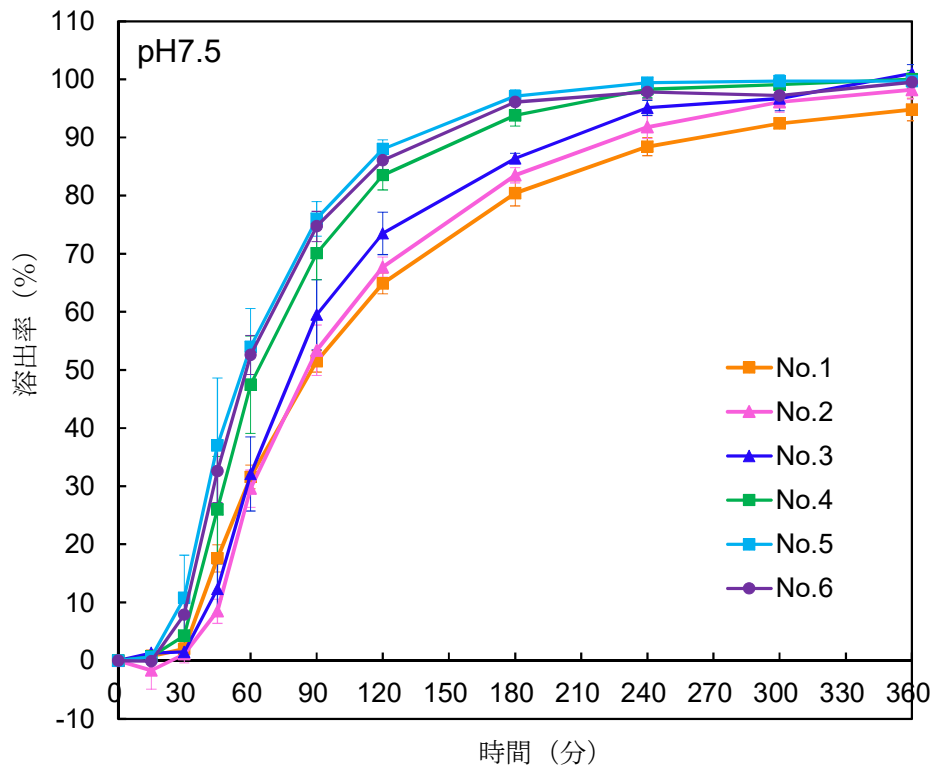


図 5. メサラジン腸溶錠の pH7.5 における溶出挙動