薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
119 (10) 773-779 (1999)

テガフル・ウラシル製剤の溶出挙動における同等性の評価

東 満美,* 一丸勝彦, 一色耕平, 梅田貴文, 庄野文章,
久次米敏秀, 芳地 一, 水口和生
徳島大学医学部附属病院薬剤部

Evaluation of Dissolution Behavior for the Products Containing Tegafur and Uracil

Mami AZUMA,* Katsuhiko ICHIMARU, Kohei ISHIKI, Takabumi UMEDA,
Fumiaki SHONO, Toshihide KUJIME, Hitoshi HOUCHI,
and Kazuo MINAKUCHI

*Department of Pharmacy, University Hospital, School of Medicine, University
of Tokushima, 2-50-1 Kuramoto, Tokushima 770-8503, Japan*

(Received March 25, 1999)

Generic drugs are widely used with the object of cost saving in many Japanese therapeutic scenes now. The products containing the same active ingredient(s), even if they are innovative drugs or generic ones, must be designed to possess the equivalent quality. In this report, we observed the dissolution behavior patterns of three generic drugs that contain Tegafur and Uracil, drugs A, B and C, and compared them with that of an innovative product, UFT. Drugs B and C were similar to UFT in the dissolution rate of Tegafur, but drug A was not. On the dissolution rate of Uracil, all the generic products, drugs A, B and C, did not amount to the level equivalent to that of UFT. Therefore, these generic products did not indicate the same dissolution behavior pattern as UFT. It was suggested that the pharmaceutical technology used in the manufacture was not equivalent even if the products of the same dosage form contain the same kind and content of the active ingredient(s).

Key words—Tegafur; Uracil; dissolution; generic

緒 言

フッ化ピリミジン系化合物テガフルは抗腫瘍性代謝拮抗薬 5-フルオロウラシル (5-FU) のプロドラッグであり, 生体内で徐々に 5-FU に変換され抗腫瘍効果を発揮する薬物である。このテガフルに対しウラシルを 1:4 の比率で配合することにより 5-FU の分解を抑制し抗腫瘍活性物質である 5-FU 及びそのリン酸化活性代謝物の腫瘍内濃度を選択的に高めて抗腫瘍効果の増強を図ったのがテガフル・ウラシル配合剤である。^{1,2)} この先発品として 1984 年 3 月 ユーエフティ (大鵬薬品工業株式会社) が製造発売された。これに対し 1998 年 7 月には複数の後発品が薬価収載され市場に出回ることとなった。一方, 内用固形製剤からの主成分の溶出を観察する溶出試験は, 製剤の品質水準確保及び著しい生物学的非同等性回避を目的として広く用いられている。今回我々は成分の配合比率が製剤の特性上重要な要素と考えられるテガフー

ル・ウラシル配合剤について溶出試験を実施し、興味ある結果を得たので報告する。

実 験 の 部

1. 試料及び試薬

試料は、標準製剤として先発品ユーエフティ（大鵬薬品工業株式会社製 Lot. 8H88）を、試験製剤として後発品3銘柄（製剤 A, B, C）を使用した。すべての製剤はテガフル 100 mg, ウラシル 224 mg を含有する2号カプセル剤で、添加物としてラウリル硫酸ナトリウムが使用されている。テガフルは大鵬薬品工業株式会社製 (Lot. 8B82), ウラシルは旭化成工業株式会社製 (Lot. 20119746, 20119804) を、その他の試薬はすべて日本薬局方（日局）適合品を用いた。

2. 溶出試験

試験装置は日局溶出試験法第2法（パドル法）に従い、試験液量は 900 ml, 温度 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$, 回転数 50 rpm で行った。試験液は pH 1.2（日局崩壊試験第1液）, pH 4.0（酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (0.05 mol/l)）, pH 6.8（日局試薬・試液のリン酸塩緩衝液 (1→2)）, 水（日局精製水）の4液性を使用し、試験時間は 180 分とした。各製剤各試験液につき1ロット ($n=6$) で行い、シンカーは使用しなかった。試験液は、試験開始後 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180 分後に採取した。³⁾

上記試験液においてテガフルは 271 nm 付近, ウラシルは 258 nm 付近と異なる吸収極大を示すため、定量は吸光度法で2成分同時に行った。サンプル採取後即時に 258 nm, 271 nm, 320 nm（ブランク）の3波長で吸光度を測定し、ブランク補正した後以下の式を用いて溶出率を算出した。⁴⁾

$$\text{テガフル (\%)} = (\text{U258} \cdot \text{A271} - \text{U271} \cdot \text{A258}) / (\text{U258} \cdot \text{T271} - \text{U271} \cdot \text{T258}) \times 100$$

$$\text{ウラシル (\%)} = (\text{T271} \cdot \text{A258} - \text{T258} \cdot \text{A271}) / (\text{T271} \cdot \text{U258} - \text{T258} \cdot \text{U271}) \times 100$$

A258, A271 : 258 nm, 271 nm における溶出試験サンプル溶液の吸光度

T258, T271 : 258 nm, 271 nm におけるテガフル標準液 (100 mg/900 ml) の吸光度

U258, U271 : 258 nm, 271 nm におけるウラシル標準液 (224 mg/900 ml) の吸光度

Table 1. Dissolution Profile of UFT and Time of Decision

Tegafur	85% dissolution (min)	Time of decision (min)		
		Dissolution rate		
		40%	60%	85%
pH 1.2	15—30	—	5	15
4.0	< 15	—	—	15
6.8	15—30	—	5	15
Water	15—30	—	5	15
Uracil	85% dissolution (min)	Time of decision (min)		
		Dissolution rate		
		40%	60%	85%
pH 1.2	30<	5	—	30
4.0	30<	5	—	30
6.8	15—30	—	15	30
Water	30<	5	—	30

3. 溶出挙動の同等性の判定

溶出挙動の同等性の判定は、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン³⁾を準用した。判定に用いる時点は、各試験液採取時間のうちユーエフティから平均 85% 以上の溶出が認められた時点を基準とした。すなわち各試験液において、ユーエフティからの平均溶出率が 85% に達するのが 15 分以内ならユーエフティの平均溶出率 85% 付近の 1 時点を判定に用いた。またユーエフティからの平均溶出率が 85% に達するのが 15 分から 30 分の間なら 60% 及び 85% 付近の 2 時点を、30 分以上なら 40% 及び 85% 付近の 2 時点を判定時点とした (Table 1)。各判定時点において、試験製剤の平均溶出率がユーエフティの平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあれば適合とした。

結 果

1. 溶出試験

4 種類の試験液を用いた溶出試験の結果は、Fig. 1 にテガフル、Fig. 2 にウラシルについてそれぞれ平均溶出曲線を示した。テガフル、ウラシル共に 180 分以内にはほぼ完全な溶出が観察されたが、テガフルの溶出はウラシルと比較して非常に速やかで 90 分でほぼプラトーに達していた。また、先発品ユーエフティを基準として、後発の 3 製剤はいずれも、またどの液性においても溶出挙動に遅延が観察され、特にウラシルの溶出において顕著であった。

2. 溶出挙動の同等性

2-1. テガフルの溶出 pH 1.2 の試験液中では、ユーエフティは 15 分から 30 分の間に

Fig. 1. Dissolution Profiles of Tegafur in Buffer Solution or Water

○, UFT; ●, A; ▲, B; ■, C.

Fig. 2. Dissolution Profiles of Uracil in Buffer Solution or Water

○, UFT; ●, A; ▲, B; ■, C.

平均溶出率 85% 以上を示した (Fig. 1, pH 1.2). したがってユーエフティの平均溶出率が 60% 及び 85% 付近の適当な 2 時点, すなわち 5 分 (ユーエフティ平均溶出率 57.7%) と 15 分 (80.4%) の 2 時点で比較を行った (Table 1). Fig. 3 に示したように 5 分の時点での平均溶出率は, 製剤 B, C で 54.0%, 46.0% といずれも適合範囲 ($57.7 \pm 15\%$) 内であったが, 製剤 A は 38.6% と適合範囲から逸脱した. pH 1.2, 15 分ではすべての試験製剤が適合 ($80.4 \pm 15\%$) であった.

同様に Table 1 に示した判定時点で比較したところ, pH 6.8 では製剤 A が 5 分で 22.3%, 15 分で 62.8% といずれも適合範囲 $54.1 \pm 15\%$, $83.0 \pm 15\%$ から逸脱し, 製剤間のばらつきも他と比較して大きかった (Fig. 3). また製剤 A は水においても 5 分で 31.8% と適合範囲 ($52.9 \pm 15\%$) から逸脱した. その他はすべて適合であった.

テガフルンに関しては製剤 A がユーエフティと同等の溶出を示すとは考え難く, この傾向は特に試験開始直後の早い時間 (5 分) において顕著に観察された.

2-2. ウラシルの溶出 pH 1.2 試験液中でのユーエフティの平均溶出率は, 30 分で 85% に到達していない (Fig. 2, pH 1.2). したがってユーエフティの平均溶出率が 40% 及び 85% 付近の適当な 2 時点, すなわち 5 分 (ユーエフティ平均溶出率 35.5%) と 30 分 (81.7%) の 2 時点で比較を行った (Table 1). 5 分ではすべての試験製剤が適合 ($35.5 \pm 15\%$) であったが, 30 分では製剤 C が 58.5% となり, $81.7 \pm 15\%$ の適合範囲からは逸脱した (Fig. 4).

同様に他の試験液についても比較したところ Fig. 4 に示すように pH 4.0, 30 分で製剤 B が 62.0%, 製剤 C が 58.8% と適合範囲 ($81.3 \pm 15\%$) から逸脱した. また pH 6.8 では 15 分 (A:

Fig. 3. Dissolution Rate of Tegafor from Generics at the Time of Decision

Line, the mean dissolution rate of UFT; shade, the acceptable zone (the mean dissolution rate of UFT $\pm$ 15%).

Fig. 4. Dissolution Rate of Uracil from Generics at the Time of Decision

Line, the mean dissolution rate of UFT; shade, the acceptable zone (the mean dissolution rate of UFT $\pm$ 15%).

Fig. 5. The Mean Dissolution Rate of Generics in Comparison with that of UFT in Test Solutions

○, ●, pH 1.2 buffer solution; □, ■, pH 4.0 buffer solution; △, ▲, pH 6.8 buffer solution; ◇, ◆, water.

Open symbol, prior time of the decision; closed symbol, posterior time of the decision; line, the mean dissolution rate of UFT; shade, the acceptable zone (the mean dissolution rate of UFT $\pm$ 15%).

44.2%, B: 46.0%, C: 45.8%, 適合範囲 $62.2 \pm 15\%$), 30 分 (A: 57.8%, B: 62.4%, C: 56.6%, 適合範囲 $86.8 \pm 15\%$) 共に, 水では 30 分 (A: 57.9%, B: 61.3%, C: 57.2%, 適合範囲 $84.3 \pm 15\%$) ですべての試験製剤が適合範囲から逸脱した。

標準製剤ユーエフティと比較しウラシルの溶出にはかなりの遅延が観察され, どの試験製剤もユーエフティと同等の溶出を示すとは考えられなかった。その傾向は酸性側の試験液を用いたときよりも中性側の試験液を用いたときの方が著明であった。テガフルの場合と比較しても, 適合範囲からの逸脱はウラシルの方が顕著に観察された。

2-3. 溶出挙動同等性の製剤別比較 標準製剤ユーエフティの平均溶出率及びその上下 15% の適合範囲を基準に, 各判定時点における平均溶出率が相対的にどの位置にあるのかを試験製剤別に示したのが Fig. 5 である。

テガフルに関して製剤 B, C はすべて適合範囲にありユーエフティと同等の溶出挙動を示すと考えられた。しかしこれら 2 製剤においてもウラシルの溶出はユーエフティと同等とは考え難く, 特に 30 分の時点 (closed symbol) では 1 点を除くすべてで適合範囲を逸脱している。一方製剤 A は, ウラシルのみならずテガフルにおいても溶出挙動は同等とは考えられなかった。特にテガフルに関して 5 分の時点 (open symbol) では, 製剤 A は試験液のどの液性においてもユーエフティと同等な溶出を示さなかった。

考 察

後発医薬品は先発医薬品をもとに開発や生産が行われるため, 承認審査も簡素化され低コストでの生産が可能で薬価は先発医薬品より安価に設定されている。近年の保険財政窮迫対策として安価な後発品の積極的利用が議論されているが, それには後発品が先発品と常に同等の品質を確保していることが前提となる。1997 年 12 月通知された後発医薬品の生物学的同等性評価のための新しいガイドラインは 1999 年 1 月より後発医薬品の承認申請に全面適用されている。今回はこの新ガイドラインの判定方法に基づいて既に市場に出回っている製剤の溶出挙動の同等性評価を試みた。結果的に, 使用した試験製剤の後発 3 銘柄はすべて標準製剤ユーエフ

ティと同等の溶出挙動を示さず品質の非同等性を示唆した。有効成分の種類及び配合比率、剤形、大きさの等しい製剤間で溶出速度に差が生じた原因としては、成分原料の品質の相違、使用したカプセルの相違、賦形剤など添加物の品質、用量及び配合比率の相違など製造工程における製剤学的差異が考えられる。溶出試験は製剤の均一な品質を評価する上で重要な指標となっているが結果は必ずしも臨床効果と一致するものではない。しかし薬物の吸収や生物学的利用性は薬物の溶解状態に大きく依存するため、適正条件下で行われる溶出試験は bio-availability の予測手段としてやはり有用である。銘柄の異なる同一医薬品における溶出挙動の比較は、品質の同等性評価のみならず生物学的同等性評価の観点からも重要な情報を与えうると考えられる。

ユーエフティにおけるテガフル、ウラシルの配合比率 (1:4) は、血中 (B) 又は腫瘍周辺正常組織内 (N) に対する腫瘍内 (T) 5-FU 濃度の比 (T/B 比, T/N 比) が共に高値を示す、すなわち腫瘍内 5-FU 濃度の選択的上昇をもたらす併用比率が選択されている。^{1,2)} 複数の成分を含有する内用固形製剤において成分によって溶出挙動が異なることは、投与段階と消化管吸収以後の段階とで成分比率が異なることを示唆する。製剤の特性上成分比率が重要な要素であるテガフル・ウラシル配合剤については特に腫瘍内 5-FU 濃度の選択的上昇、副作用の軽減という当初の配合目的から逸脱する可能性すらある。

以上の結果が直ちに生物学的非同等性を意味するものではないが重要な情報として考慮し、臨床効果の同等性についてもさらなる検討が必要であると考ええる。

結 論

多くの臨床現場において同一成分含有製剤は銘柄にかかわらず同等と考えられている。しかし同一成分同一剤形の製剤でも銘柄間に品質の差異があることを今回の結果は示唆している。特にテガフル、ウラシル配合剤では腫瘍内濃度の選択的上昇という配合目的のため成分比率が重要であるにもかかわらず、溶出速度の差は成分バランスの変化を惹起することが予想される。

引 用 文 献

- 1) 藤井節郎, 北野静雄, 池中一裕, 白坂哲彦, 癌と化学療法, 6, 377—384 (1979).
- 2) 福井好彦, 今林伸康, 西 正晴, 間島是武, 山村 学, 日置紘士郎, 山本政勝, 癌と化学療法, 7, 2124—2129 (1980).
- 3) 厚生省医薬安全局審査管理課長通知第 599 号, 1998 年 7 月.
- 4) 今枝一男, 岡崎雄交, 片柳真佐, 河合 聡, 桜井 弘, 下村 滋, 杉井 篤, 杉井通泰, 高木 要, 月田 潔, 中野三郎, 森田秀芳, “最新機器分析” 改稿版, 廣川書店, 東京, 1977, pp. 30—38.
- 5) 厚生省医薬安全局審査管理課長通知第 487 号, 1997 年 12 月.