

日本及び海外製サリドマイド製剤の溶出挙動及び血中濃度推移の比較

藤田行代志,^{*,a} 山本康次郎,^{a,b} 青森 達,^{a,b} 村上博和,^c 堀内龍也^{a,b}**Comparison of Dissolution Profile and Plasma Concentration-time Profile of the Thalidomide Formulations Made by Japanese, Mexican and British Companies**Yukiyoshi FUJITA,^{*,a} Koujirou YAMAMOTO,^{a,b} Tohru AOMORI,^{a,b}
Hirokazu MURAKAMI,^c and Ryuya HORIUCHI^{a,b}^aDepartment of Pharmacy, Gunma University Hospital, 3-39-15 Showa-machi, Maebashi City 371-8511, Japan, ^bDepartment of Clinical Pharmacology, Gunma University Graduate School of Medicine, 3-39-22 Showa-machi, Maebashi City 371-8511, Japan, and ^cSchool of Health Sciences, Faculty of Medicine, Gunma University, 3-39-22 Showa-machi, Maebashi City 371-8511, Japan

(Received March 11, 2008; Accepted July 1, 2008)

Thalidomide is an important advance in the treatment of multiple myeloma. In Japan thalidomide is now on the approval step for the treatment of multiple myeloma. The drug has some bothersome side effects such as defect of organogenesis, neuropathy, constipation and fatigue, but is likely more effective than standard chemotherapy and is changing multiple myeloma treatment. At this moment, Japanese patients must import the thalidomide preparations from Mexico, Britain and elsewhere, but after approval, they patients will be able to get the new Japanese thalidomide capsules. In order to determine appropriate amounts of Japanese thalidomide capsules in the treatment of multiple myeloma, we compared the dissolution profile and plasma thalidomide concentrations of Japanese and British capsules and Mexican tablets. The dissolution test was performed according to the Japanese and the United States Pharmacopoeia. The pharmacokinetic data for Japanese capsules were obtained from the clinical trial in Japanese subjects and compared with those data published for other formulations. The dissolution rate of the Japanese capsule was the fastest, followed by British and Mexican formulations. The pharmacokinetic profiles of Japanese and British capsules were similar, while the 100 mg Japanese thalidomide capsule demonstrated a 1.6-fold higher maximum plasma concentration than the 200 mg Mexican thalidomide tablet (1.7 vs. 1.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$), greatly shortened t_{max} (4.5 vs. 6.2 h), and the apparent half life was only one-third of the Mexican tablet (4.8 vs. 13.5 h). A comparison of the dissolution and the pharmacokinetic absorption profiles demonstrated a rank-order correlation. Physicians and pharmacists should be aware of the probable alteration in plasma thalidomide concentration when switching to the Japanese capsule, especially from the Mexican tablet, and should monitor clinical response carefully.

Key words—thalidomide; pharmacokinetics; dissolution test; bioequivalence; adverse effect

緒 言

サリドマイドは1958年に日本で市販され、催眠薬あるいは手術前の緊張不安状態に対する鎮静薬として使用された。しかし、その後、妊娠初期に服用すると胎児に催奇形性のあることが明らかになり、W. Lenz博士の警告などにより1962年に販売が中止及び回収され、日本では薬害事件として多くの被害者を出した。サリドマイドは血管新生を阻害する

ことにより組織形成が障害されて、催奇形性を起こすと考えられている。しかし、近年、サリドマイドの血管新生阻害作用が悪性腫瘍の増大を阻害することが明らかになり、臨床試験により多発性骨髄腫に有効であることが報告された。¹⁾ サリドマイドを再市販する準備として2004年に日本臨床血液学会 医薬品等適正使用評価委員会が作成した「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」では、サリドマイドは予後不良な多発性骨髄腫の治療薬として位置付けられている。しかし、2008年1月現在、サリドマイド製剤は米国、イギリス、メキシコ、ブラジルなどで認可されているものの、日本

^a群馬大学医学部附属病院薬剤部, ^b群馬大学大学院医学系研究科臨床薬理学, ^c群馬大学医学部保健学科
*e-mail: yfujita-ky@umin.ac.jp

では承認審査の段階にある。そのため、サリドマイドの使用を希望する患者により、2002年には44万錠、2003年には53万錠が個人輸入されている。

個人輸入で使用されているサリドマイド製剤は、製造国の規制に従って製造されており、かならずしも同一の品質は保証されていない。Reepmeyerら²⁾は1986年から1996年の10年間に米国国内で入手可能であったサリドマイド製剤の含量分析を行い、7種の錠剤でサリドマイドの含量は79.7–104.8%、4種のカプセル剤で75.3–102.6%とばらついており、不純物として合成過程の副産物であるフタルイミドを19%含んでいる製剤もあることを指摘している。また、「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」に示されているように、われわれが患者から譲り受けたメキシコ製サリドマイド製剤の含有量を測定したところ、表示量より約10%低かった。

一方、サリドマイドは服用後の血中濃度推移に製剤間で差があることが報告されている。^{3,4)}すなわち、米国製のカプセル剤を服用した場合の最高血中濃度 (C_{max}) は、メキシコ製錠剤あるいはブラジル製カプセル剤に比べて約2倍高い。一方、メキシコ製錠剤あるいはブラジル製カプセル剤を服用したときの血中濃度の消失半減期は、米国製カプセル剤より2.3–2.8倍長い。これらの血中濃度推移の違いは、メキシコ製錠剤あるいはブラジル製カプセル剤を服用した場合、サリドマイドの吸収が遅延し、flip-flopが起きることによるものと考えられている。^{3,4)}すなわち、異なるサリドマイド製剤間で生物学的同等性は保たれておらず、それらを個人輸入する場合、サリドマイド製剤の選択には注意が必要である。

日本においては、サリドマイド製剤が多発性骨髄腫の治療薬として製造販売承認を申請されており、国内で製造されたサリドマイド製剤を使用できるようになる見込みである。従来からサリドマイド製剤を個人輸入して使用してきた患者は、海外の製剤から国内製剤へ切り替えるため、事前にそれぞれの製剤特性を把握し、有効性や安全性に関して注意する必要がある。厚生労働省の集計結果によれば、輸入先としてイギリス(79.6%)及びメキシコ(20.1%)からの輸入が圧倒的に多いことが報告されており(平成14年度厚生労働科学特別研究事業「未承認

薬の個人輸入による使用実態及び適正使用のあり方に関する調査研究」)、これらの製剤の特性を把握することが重要である。そこで本研究では、日本製、イギリス製及びメキシコ製のサリドマイド製剤について確認試験、質量偏差試験、純度試験及び溶出試験を行い、それらの製剤特性を検討した。さらに、各サリドマイド製剤の血中濃度推移と溶出試験の結果を比較し、溶出性の違いが血中濃度推移に影響を与える可能性について検討した。

方 法

1. 試験製剤及び試薬 サリドマイド製剤は含量100 mg表示の日本製カプセル剤(FPF300, 藤本製薬, Lot No.: 18161, 28261, 28361), イギリス製カプセル剤(Sauramide[®], Penn Pharmaceuticals, Lot No.: 0040B/P1, 0048A/P1, 0189X/P1), 及びメキシコ製錠剤(Talizer[®], Laboratories Serral, Lot No.: AA050046, AG050606, AG050607)を用いた。FPF300カプセルは藤本製薬様より譲り受けた。Sauramide[®]カプセルは個人輸入して使用していた患者より、余剰のカプセル剤を譲り受けた。その管理はガイドラインに従い、適正であった。Talizer[®]錠は個人輸入した。サリドマイド標準品は藤本製薬より譲り受け、フェナセチンは市販品(ナカライテスク, 京都)を、HPLCに用いたアセトニトリル(関東化学, 東京)は高速液体クロマトグラフ用を用いた。それ以外の試薬は、いずれも特級試薬を用いた。なお、入手できたイギリス製カプセル剤は、0040B/P1が47カプセル、0048A/P1及び0189X/P1がそれぞれ13カプセルのみであったので、質量偏差試験は0040B/P1ロットのみ実施し、確認試験及び純度試験は2ロット(0048A/P1, 0189X/P1)については1カプセルずつ行った。

錠剤又はカプセル剤からサリドマイドを溶媒で抽出する場合には、すべて孔径0.45 μm のメンブレンフィルター(WTPSフィルター Verified, Waters)でろ過して用いた。

2. 確認試験 第十五改正日本薬局方(日局15)の紫外可視吸光度測定法及び薄層クロマトグラフィーに準拠して確認試験を行った。

各サリドマイド製剤について、カプセル剤の内容物及び粉碎した錠剤からロット毎に4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ サリドマイドのメタノール溶液を作成し、紫外可視分光光

度計 (U-2001, 日立, 東京) を用いて波長 216–220 nm に吸収極大があることを確認した。

また, 各サリドマイド製剤及びサリドマイド標準品から 3 mg/ml サリドマイドのアセトニトリル溶液を作成した。これらをシリカゲル薄層板 (60F254, MERCK, ドイツ) にスポットし, 酢酸 *n*-ブチル: 無水酢酸: 1-ブタノール=10:5:1 (v/v) の混合液を用いてクロマトグラフィーを行い, 254 nm の UV を照射して得たスポットの R_f 値を比較した。

3. 純度試験 第 29 改正米国薬局方 (USP 29) に記載されている「Thalidomide」の「Chromatographic purity」及び「Ordinary impurities」に従って, それぞれ, 不純物であるフタル酸類縁物質及びグルタミンの含量を測定した。

フタル酸類縁物質の含量を測定するために, 2 µg/ml サリドマイドを含む 0.2 µg/ml フタル酸標準溶液, 及び各サリドマイド製剤より 0.2 mg/ml サリドマイドの試料溶液を作成した。これらを HPLC で定量し, 最も多い不純物がサリドマイドの 0.1% 以下, 不純物の合計がサリドマイドの 0.3% 以下のとき, 適合と判断した。

また, グルタミン含量を測定する純度試験では, 2 µg/ml グルタミン標準溶液, 及び各製剤の粉末より 2 mg/ml サリドマイドの試料溶液を作成した。これらの試料を用い, 1-ブタノール: 水: 酢酸混液 (3:1:1) により薄層クロマトグラフィーを行い, ニンヒドリン反応によるスポットの有無を確認した。

4. 質量偏差試験 各製剤のロット毎に 20 個分の均一化粉末及びサリドマイド標準品より, 0.1 mg/ml サリドマイドの試料溶液及び標準溶液を調製した。これらの溶液を HPLC で定量し, ロットごとの平均化されたサリドマイド含量を求め, 表示量に対するサリドマイドの含有率を計算した。

各ロットのサリドマイド製剤について, 各 10 個の質量 (カプセル剤は個々の内容物の質量) を計量し, 日局 15 に準拠して質量偏差試験を行った。表示量に対する個々の錠剤又はカプセルのサリドマイド含量推定値 (%) を求め, ロット毎に算出した質量偏差試験の判定値が, 日局の判定基準に従い 15% を超えないときに適合と判断した。

5. 溶出試験 全ロットについて, 日局 15 及び USP29 に従って溶出試験を行った。日本におい

てサリドマイドは医薬品として認可されておらず, 日局 15 の医薬品各条にサリドマイドの溶出試験についての詳細な規定がない。それに対し, 米国においてはサリドマイドカプセル剤が認可されているため, USP29 にその溶出試験法も規定されており, これはサリドマイド製剤の溶出試験として適当と認められた方法の 1 つであると考えられる。以上のことから, 2 つの溶出試験法を用いて評価した。

5-1. 日局 15 溶出試験法 (JP 法) 日局 15 溶出試験法のパドル法に準拠した条件で溶出試験を行った。溶出試験器は DT-610 (日本分光工業, 東京), 試験液は 0.5% ポリソルベート 80 を添加した溶出試験第 1 液 900 ml を用い, パドルの回転を 75 rpm で行った。試験開始 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120 分後の溶出液中のサリドマイド濃度を HPLC 法により定量した。

5-2. USP29 溶出試験法 (USP 法) USP29 に記載されている「Thalidomide Capsule」の Dissolution の項目に従って溶出試験を行なった。溶出試験器は NTR-8000-AC (富山産業, 大阪), 試験液は 0.0125% (w/v) ポリオキシエチレン (23) ラウリルエーテルを含む 0.225 M 塩酸 4000 ml を用い, パドルの回転を 75 rpm で行った。試験開始 10, 20, 30, 45, 60 分後に溶出液中のサリドマイド濃度を HPLC 法により定量した。

5-3. 結果の解析 溶出試験において, メキシコ錠剤及びイギリス製カプセル剤の日本製カプセル剤に対する溶出挙動の類似性を評価するため, 厚生労働省が示した「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」(平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号) を参考に, 以下の式から f_2 関数の値を求めた。

$$f_2 = 50 \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{i=1}^n (T_i - R_i)^2}{n}}} \right]$$

ただし, T_i 及び R_i は比較するサリドマイド製剤 2 種の各時点における平均溶出率, n は平均溶出率を比較したサンプル数を示す。JP 法と USP 法のいずれにおいても, 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い f_2 関数の値が 42 以上のとき類似性ありと判定した。標準製剤と考えられる日本製カプセル剤の平均溶出率が JP 法と USP 法に

において異なったため、上記のガイドラインに従い、JP法とUSP法の結果から異なる時点を用いて f_2 関数の値を求めた。すなわち、JP法では試験開始120分後においても日本製カプセル剤の平均溶出率が85%に達しなかったため、10, 20, 30, 45分の溶出率を用いて f_2 関数の値を求め、USP法では日本製カプセル剤が15-30分に平均85%以上溶出したため、10, 30, 45分の溶出率を用いて f_2 関数の値を求めた。

6. 薬物動態解析 各サリドマイド製剤を服用したのちの血中濃度推移と溶出試験の結果を比較することにより、製剤の溶出性が血中濃度推移に及ぼす影響を検討した。日本製カプセル剤を経口投与したのちの血中濃度推移のデータは、われわれが分析した国内臨床試験のデータを藤本製薬の同意を得て用いた。その臨床試験の概要及び解析方法は以下の通りである。治療抵抗性多発性骨髄腫患者13人〔男性5例、女性8例、 60.3 ± 10.5 歳(42-77歳)、平均身長 158.4 ± 6.3 cm(150.3-168.0cm)、平均体重 60.1 ± 8.9 kg(48.8-76.0kg)〕に、朝食後にFPF300カプセル(100mgサリドマイド)を投与した。投与開始前及び投与1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24時間後に採血し、血液サンプルは直ちに遠心分離したのち、血漿250 μ lに同量の25mMクエン酸緩衝液(pH 1.5)、1N塩酸1ml及び内部標準物質として1mg/mlメチルパラベンを10 μ l添加した後、5mlのクロロホルムで抽出した。有機層4mlを減圧乾固したのち、30%アセトニトリルに溶解し、HPLCで定量した。HPLCの分析カラムはInertsil ODS-2(250 \times 4.6mm I.D., ジーエルサイエンス、東京)を用い、水：アセトニトリル=68：32を移動相(流速0.8ml/min)とし、220nmの吸光度を測定した。^{7,8)} 血中濃度推移データより、モデル非依存的解析を行い、それぞれの動態パラメータを求めた。

サリドマイドを静脈内投与したとき、⁵⁾及びメキシコ製錠剤⁴⁾あるいはイギリス製カプセル剤⁶⁾を経口投与したときの体内動態パラメータは、それぞれ過去に報告された値を用いた。静脈内投与及びイギリス製カプセル剤経口投与では、引用論文に記載された動態パラメータの平均値から1-コンパートメントモデル解析により算出した血中濃度の値を用い、モデル非依存的解析を行った。なお、静脈内投与及びメキシコ製錠剤経口投与のデータはサリドマ

イド200mgを投与した場合のものであり、サリドマイドの薬物動態の線形性を仮定して解析した。^{9,10)}

また、血中濃度推移より平均吸収時間(MAT)を、溶出試験より平均溶出時間(MDT)を以下の式を用いて算出し、各製剤の吸収及び溶出の速さを比較した。¹¹⁾

$$MAT = MRT_{po} - MRT_{iv}$$

$$MDT = \int_0^{\infty} (M_{\infty} - M(t)) dt / M_{\infty}$$

MRT_{po} 、 MRT_{iv} はそれぞれ経口投与後、静脈内投与後の平均滞留時間を示し、 $M(t)$ は時間 t における溶出量、 M_{∞} は総薬物量を示す。また、0分から120分における吸収率の時間変化をデコンボリューション法により算出し、各製剤のJP法における溶出パターンと比較した。

結 果

1. 確認試験 いずれの製剤も溶液の吸光度は217.8nmに極大吸収を示し、薄層クロマトグラフィーによるスポットの R_f 値は、各サリドマイド製剤及びサリドマイド標準品ともにすべて0.61で一致した。この結果より、いずれのサンプルもサリドマイドを主成分として含有していることが確認された。

2. 純度試験 Table 1に示したように、HPLCによる分析結果から、混入しているフタル酸類縁物質はいずれも0.18%以下であり、すべてのサリドマイド製剤において基準以下であった。また、いずれもニンヒドリン陽性のスポットは認められないことから、グルタミンの混在は認められなかった(Table 1)。

3. 質量偏差試験 定量結果及び質量偏差試験の結果(Table 1)から、各製剤のすべてのロットのサリドマイド含有率は、表示量に対して95-102%の範囲であった。定量値及び個々の製剤の質量を用いて求めた質量偏差の判定値は15%以下であり、いずれの製剤も質量偏差試験に適合していた。

4. 溶出試験 JP法とUSP法のいずれにおいても、日本製カプセルが最も溶出は速く、20分で平衡に達し、ロット間のばらつきもほとんどなかった。一方、メキシコ製錠剤は溶出速度が最も遅く、2時間後でも平衡に達せず、ロット間のばらつきが

Table 1. Results of Impurity Tests for Glutamine by Ninhydrin Reaction and Phthalate Analogs by HPLC, and Mass Variation Test for the Thalidomide Formulations

	JPN			MEX			UK		
	J1	J2	J3	M1	M2	M3	U1	U2*	U3*
Glutamine		ND			ND			ND	
Phthalate analogs									
Maximum impurity content (%)	0.04	0.04	0.04	0.05	0.05	0.06	0.02	0.04	0.04
Total impurity content (%)	0.10	0.09	0.10	0.16	0.15	0.18	0.08	0.13	0.13
Thalidomide content (%)	101.2±0.4	101.9±0.8	101.8±0.6	97.9±3.3	100.5±3.1	100.6±1.6	99.0±0.8	96.5	95.7
Acceptance value (%)	1.1	2.2	1.7	8.6	7.4	3.8	1.9	—	—

JPN, MEX and UK represent Japanese, Mexican and British thalidomide formulation, respectively. Lot numbers are J1 : 18161, J2 : 28261, J3 : 28361, M1 : AA050046, M2 : AG050606, M3 : AG050607, U1 : 0040B/P1, U2 : 0048A/P1, U3 : 0189X/P1. ND : No spot was detected in the test solutions. Data of phthalate analogs expressed in percentage of impurity in the portion of thalidomide. Data of thalidomide content are expressed as a percentage of the label claim, and are shown as mean ± S.D. Acceptance values are calculated according to the method described in mass variation test of the Japanese Pharmacopoeia 15th Edition.

*Results of one capsule.

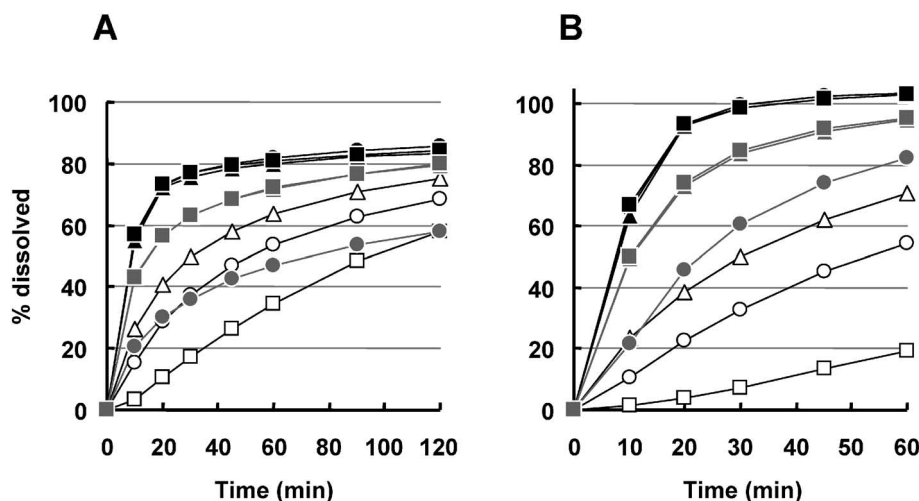


Fig. 1. Dissolution Profiles of Thalidomide Formulations

The dissolution test was performed according to the Japanese (A) and the United States (B) Pharmacopoeia. Lot numbers are ●: 18161, ▲: 28261, ■: 28361 (Japanese capsules), ○: AA050046, △: AG050606, □: AG050607 (Mexican tablets), ●: 0040B/P1, ▲: 0048A/P1, ■: 0189X/P1 (British capsules). Symbols represent the mean values of 6 experiments.

最も大きかった。イギリス製カプセル剤では、0040B/P1のみが他の2つのロットと比較して溶出性が悪く、ロット間のばらつきがあった (Fig. 1)。また、イギリス製カプセル剤及びメキシコ製錠剤に対する日本製カプセル剤の f_2 関数の値は、JP法 (イギリス: 33.1, メキシコ: 19.3) 及び USP法 (イギリス: 33.2, メキシコ: 10.5) の結果から算出した値とともに、いずれも基準値の 42 を下回っており、日本製カプセル剤はイギリス及びメキシコのいずれの製剤とも異なる溶出パターンを示した。

5. サリドマイドの吸収及び血中動態の製剤による差異 サリドマイド静脈内投与及び経口投与後の血漿中サリドマイド濃度の経時変化及び吸収率の推移を Fig. 2 に示した。また、モデル非依存的解析により求めた動態パラメータを Table 2 に示した。日本製カプセル剤 (100 mg) 内服後の血中濃度推移をメキシコ製錠剤 (200 mg) と比べると、最高血中濃度 (C_{max}) は 1.6 倍高く、最高血中濃度到達時間 (t_{max}) とみかけの半減期はそれぞれ 28%, 64% 短かった。日本製とイギリス製カプセル剤

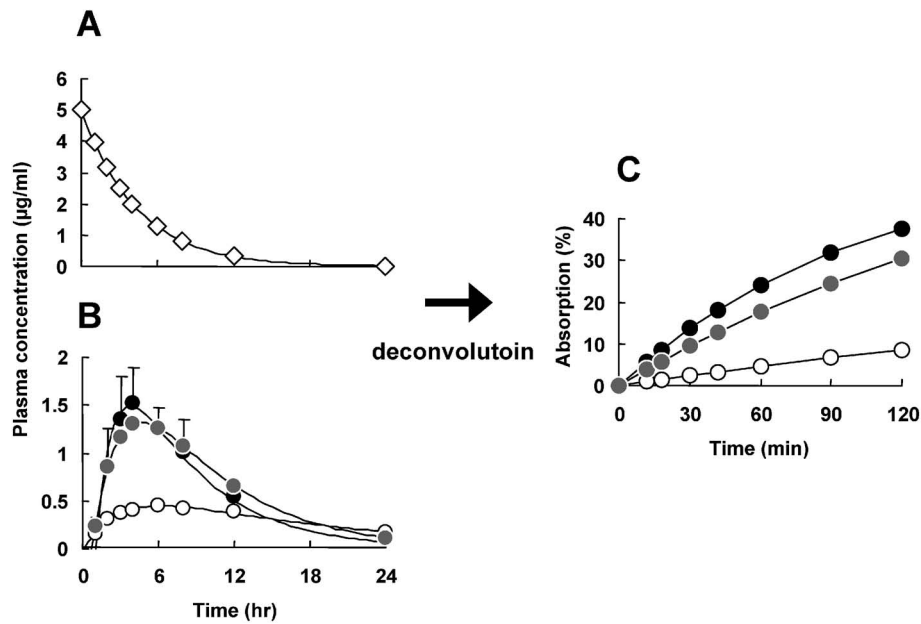


Fig. 2. Plasma Concentration-time Profiles of Thalidomide after Intravenous (A) and Oral Single Dose of 100 mg Thalidomide Formulations (B), and Absorption Rate-time Profiles of Thalidomide Formulations Calculated by Deconvolution Method (C)

Symbols and vertical bars represent mean and SD. after intravenous administration of thalidomide (◇) or oral administration of Japanese (●), Mexican (○) and British (●) formulation. The solid lines are the best-fit curves. Plasma concentration data after oral administration of the Japanese capsule was given from Fujimoto Pharmaceutical Corporation. Other data were obtained from the previous reports.⁴⁻⁶⁾

Table 2. Non-compartmental Pharmacokinetic Parameters after Intravenous Administration (IV) of Thalidomide or Oral Administrations of Japanese (JPN), Mexican (MEX) or British (UK) Thalidomide Formulation

	IV 100 mg	JPN 100 mg	MEX 200 mg	UK 100 mg
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	—	1.7 ± 0.4	1.1 ± 0.3	1.3
t_{max} (h)	—	4.5 ± 1.7	6.2 ± 1.9	4.7
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)	22.8	15.8 ± 3.0	22.7 ± 4.4	16.6
$t_{1/2}$ (h)	3.0	4.8 ± 0.4	13.5 ± 6.8	4.9
MRT (h)	4.4	9.0 ± 1.0	21.4 ± 8.2	9.6

C_{max} : maximum concentration, t_{max} : time to maximum concentration, $AUC_{0-\infty}$: area under concentration time profile to time infinity, $t_{1/2}$: apparent elimination half-life, MRT: mean residence time. The pharmacokinetic parameters of MEX determined by non-compartment analysis were obtained from previous reports.⁵⁾ The non-compartmental pharmacokinetic parameters of IV and UK were calculated from the compartmental parameters in previous reports.^{4,6)} Values are mean \pm S.D.

の血中濃度推移は比較的類似していた。

デコンボリューション法により求めた吸収率の時間変化 [Fig. 2(C)] と溶出試験で得られた溶出挙動 (Fig. 1) を比較したところ、いずれも日本製カプセル剤、イギリス製カプセル剤、メキシコ製錠剤の順に吸収及び溶出の速度が速かった。また、MAT 及び MDT (Table 3) も、日本製カプセル剤

Table 3. Mean Absorption Time (MAT) and Mean Dissolution Time (MDT) of Thalidomide Formulations

Parameter	JPN	MEX	UK
MAT (h)	4.7	16.9	5.2
MDT (h)	0.50 ± 0.02	1.09 ± 0.25	0.83 ± 0.27

Values of MDT are calculated by the results of JP dissolution test, and are mean \pm S.D. ($n=3$)

(4.7 hr, 0.50 hr) が最も短く、またメキシコ製錠剤 (16.9 h, 1.09 h) が最も長かった。

考 察

各国で市販されているサリドマイド製剤の品質は一定ではないことが報告されている。²⁾ そこで今回、日本で発売される製剤を含めて3カ国のサリドマイド製剤について、ロット毎にそれらの平均含有量を定量した。その結果、1カプセルしかなかったイギリス製製剤 (Lot No.: 0048A/P1, 0189X/P1) の結果を除けば、最も表示量から外れたものでも97.9% (メキシコ製錠剤, AA050046) であり、いずれもサリドマイドの含有量は基準の範囲内であった。「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」に示されているように、われわれ

が2001年に患者より譲り受けたメキシコ製サリドマイド錠を用いて検討した結果では、その含有量は表示量より約10%低かった。このときの結果と今回の結果が一致しなかった原因として、ロット間の差又は製剤の品質が向上した可能性などに加え、患者によるサリドマイド錠の保管状態が、高温や多湿など不適切な環境であったために、サリドマイドの部分分解により含量が低下した可能性も否定できない。確認試験、重量偏差試験及び純度試験の結果は、いずれの製剤においてもすべて適合と判断された。

一方、溶出試験では製剤間で溶出性に差が認められた。JP法とUSP法のいずれの溶出試験においても、日本製カプセル剤の溶出が最も速く、メキシコ製錠剤の溶出は著しく遅かった (Fig. 1)。このように溶出性が大きく異なった原因として、両者における剤形の違いが挙げられる。日本製サリドマイド製剤はカプセル剤であり、溶出試験開始10分以内にカプセルが崩壊し、細かい粒状のサリドマイドが装置内でかく拌されるため、溶液と接する面積が広く、速く溶出されると考えられる。それに対し、メキシコ製錠剤は錠剤であり、溶出試験の開始10分後では一部が崩壊するが、錠剤の形態を保ったままのものもあった。すなわち、メキシコ製錠剤は溶液と接する面積が小さいために溶出が遅いと考えられる。また、イギリス製カプセル剤は、メキシコ製錠剤に比べると日本製カプセル剤に近い溶出パターンを示したものの、類似性は認められなかった。同じカプセル剤でありながら溶出性に類似性が認められない理由として、カプセルの素材や内容物の賦形剤の影響が考えられるが、この点についてはさらなる検討が必要であろう。ただし、イギリス製カプセル剤では、3つのロットのうち0040B/P1のみが他の2つのロットと比較して溶出性が悪かった。この差異の要因としては、ロット間の差のほか、0040B/P1の保管状態が温度や湿度などの点で異なっていたことが影響した可能性も考えられる。そこで0048A/P1及び0189X/P1の2ロットの平均値を用いてイギリス製カプセル剤に対する日本製カプセル剤の f_2 関数の値を算出してみると、JP法が43.7、USP法が42.8であり、いずれも類似性ありと判定されるため、イギリス製サリドマイドカプセル剤は、ロットによっては日本製カプセル剤と溶出特性

が類似していると考えられる。

さらに、内服後の血中濃度推移を比較すると、日本製カプセル剤 (100 mg) を内服したときの C_{max} は、倍量のメキシコ製錠剤 (200 mg) を内服した場合よりも1.6倍高かった (Table 2).⁴⁾ このことはメキシコ製剤を内服している患者が、同量のサリドマイドを含む日本製カプセル剤に薬剤を変更すると、 C_{max} が3倍高い値となることを示唆している。ただし、日本製カプセル剤を用いた臨床試験は日本人を対象として薬剤を食後投与しているのに対し、メキシコ製錠剤を用いた試験では、白人及びアジア人を対象として薬剤を食前投与している。このような被験者の人種及び投与のタイミングの違いが血中動態に影響を与える可能性がある。人種の違いによる影響については不明であるが、投与のタイミングの影響について、Teoらは米国製カプセル剤の C_{max} が食前投与と食後投与で変化しないことを報告している。⁴⁾ このことから、同じカプセル剤である日本製製剤の C_{max} には投与タイミングの影響は少なく、食前投与しても食後投与と同程度の C_{max} が得られると考えられるため、やはりメキシコ製錠剤からカプセル剤への変更では C_{max} が急激に高値となる可能性が高い。

メキシコ製のサリドマイド錠では、経口投与後の血中濃度推移において、吸収が遅延し、flip-flopが起るために、みかけの半減期が長くなると報告されている。^{4,5)} 今回、われわれが行った溶出試験においても、メキシコ製錠剤は試験時間内に溶出が平衡に達せず、著しく溶出が遅いことが示された。一方、最も速く溶出し、20分で平衡に達した日本製カプセル剤では、速やかに血中濃度が上昇し、吸収率の推移やMATの結果からも、3つの製剤の中で最も速く吸収されることが示された。また、イギリス製カプセル剤はロットによっては溶出挙動が日本製カプセル剤と類似していると考えられ、日本製カプセル剤の血中濃度推移は過去に報告されたイギリス製カプセル剤の血中濃度推移と比較的よく一致していた。⁶⁾ これらの知見は、サリドマイド製剤内服後の血中濃度の推移には、溶出の速さとこれに基づく吸収の速さが影響することを示唆している。

日本において製造承認を申請中のサリドマイド製剤が市販されれば、個人輸入された海外製のサリドマイド製剤から日本製のサリドマイド製剤への切り

替えが行われる可能性が高い。今回の検討から、特にメキシコ製剤から日本製カプセル剤へ切り替える場合、 C_{max} は高くなるが、 t_{max} 及びみかけの半減期は短くなるため、トラフ値は低くなると考えられる。柿本や服部ら¹²⁻¹⁴⁾の報告では、ブラジル製製剤あるいはイギリス製製剤について、維持投与開始後5週目に部分緩解と判定された患者群と病状進行と判定された患者群で、サリドマイド投与12時間後の血中濃度(C_{12} 値)を比較したところ、両群の C_{12} 値の間に有意差は認められなかった。これは、抗腫瘍活性を示すための血中濃度が患者毎に異なるためであろうと考えられている。一方、 C_{12} 値が $2.0 \mu\text{g/ml}$ より高濃度の患者では、抹消神経障害、便秘及び皮疹の副作用発現頻度が高かった。しかし、好中球減少症の発症とサリドマイドの血中濃度との間には相関は認められなかったと報告されている。^{13,14)} また児玉ら¹⁵⁾も、メキシコ製サリドマイド製剤投与後の血中サリドマイド濃度のトラフ値と薬効との間に関係性は認められなかったが、血中濃度が $2.0 \mu\text{g/ml}$ を超えた患者で重篤な副作用が認められたと報告している。これらのことから、血中濃度推移の変化はサリドマイドの副作用発現に影響を与える可能性が示唆される。製剤特性が異なるメキシコ製剤から日本製カプセル剤への切り替えでは、トラフ値は低くなる一方、 C_{max} は高くなると考えられる。厚生労働省の集計結果によれば、メキシコ製剤の輸入は海外製サリドマイド製剤全体の20.1%と上位を占めており、メキシコ製剤から日本製カプセル剤へ切り替える患者は少なくないと考えられるため、製剤を切り換える際は副作用の発現がどのように変化するか慎重に観察すべきである。

本研究の結果より、サリドマイド製剤において、経口投与後の血中濃度推移に違いが生じる要因の1つとして、各製剤における溶出性の違いが関与していることが示唆された。サリドマイドの日本製カプセル剤が発売されると、個人輸入により海外製のサリドマイド製剤を使用してきた患者の多くが、日本製のサリドマイド製剤に変更すると予想される。その際、特にメキシコ製サリドマイド錠から日本製サリドマイドカプセルに切り替える場合には、血中濃度推移が変化し、それに伴って副作用の発現が変化する可能性に注意が必要である。このことが医療従事者によって十分に理解され、安全に薬剤が切り替

えられることが望まれる。

謝辞 本研究においてサリドマイド標準品、日本製サリドマイドカプセル (FPF300) は藤本製薬より提供を受けた。ここに記して深謝致します。

REFERENCES

- 1) Singhal S., Mehta J., Desikan R., Ayers D., Roberson P., Eddlemon P., Munshi N., Anaissie E., Wilson C., Dhodapkar M., Zeddis J., Barlogie B., *N. Engl. J. Med.*, **341**, 1565-1571 (1999).
- 2) Reepmeyer J. C., Cox D. C., *J. AOAC Int.*, **80**, 767-773 (1997).
- 3) Teo S. K., Colburn W. A., Thomas S. D., *J. Clin. Pharmacol.*, **39**, 1162-1168 (1999).
- 4) Teo S. K., Scheffler M. R., Kook K. A., Tracewell W. G., Colburn W. A., Stirling D. I., Thomas S. D., *Biopharm. Drug Dispos.*, **21**, 33-40 (2000).
- 5) Teo S. K., Colburn W. A., Tracewell W. G., Kook K. A., Stirling D. I., Jaworsky M. S., Scheffler M. A., Thomas S. D., *Clin. Pharmacokin.*, **43**, 311-327 (2004).
- 6) Kamikawa R., Ikawa K., Morikawa N., Asaoku H., Iwato K., Sasaki A., *Biol. Pharm. Bull.*, **29**, 2331-2334 (2006).
- 7) Eriksson T., Bjorkman S., Fyge A., Ekberg H., *J. Chromatogr.*, **582**, 211-216 (1992).
- 8) Eriksson T., Bjorkman S., *Clin. Chem.*, **43**, 1094-1096 (1997).
- 9) Figg W. D., Raje S., Bauer K. S., Tompkins A., Venzon D., Bergan R., Chen A., Hamilton M., Pluda J., Reed E., *J. Pharm. Sci.*, **88**, 121-125 (1999).
- 10) Noormohamed F. H., Youle M. S., Higgs C. J., Kook K. A., Hawkins D. A., Lant A. F., Thomas S. D., *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, **15**, 1047-1052 (1999).
- 11) Tanigawara Y., Yamaoka K., Nakagawa T., Uno T., *J. Pharm. Sci.*, **71**, 1129-1133 (1982).
- 12) Kakimoto T., Hattori Y., Okamoto S., Sato N., Kamata T., Yamaguchi M., Morita K., Yamada T., Takayama N., Uchida H., Shimada N., Tanigawara Y., Ikeda Y., *Jpn. J. Cancer Res.*, **93**, 1029-1036 (2002).
- 13) Hattori Y., Kakimoto T., Okamoto S., Sato N., Ikeda Y., *Int. J. Hematol.*, **79**, 283-289

-
- (2004).
- 14) Hattori Y., Iguchi T., *Congenit. Anom.*, **44**, 125–136 (2004).
- 15) Kodama T., Horiuchi R., Tsukamoto N., Nojima Y., Murakami H., *Lab. Hematol.*, **10**, 132–136 (2004).