

球形吸着炭製剤の品質等に係る報告書（第2報）（案）

ジェネリック医薬品品質情報検討会
球形吸着炭製剤WG

1. 経緯

球形吸着炭製剤については、平成20年7月の第1回ジェネリック医薬品品質情報検討会（以下「検討会」という。）にて検討対象に取り上げ、以降、ワーキンググループ（以下「WG」という。）による検討を行い、平成22年1月の第4回検討会において球形吸着炭製剤の品質等に係る報告書（以下「第1報」という。）を報告し、方針について了承された（資料4-1-2）。その中で、球形吸着炭の問題が生じた背景には、球形吸着炭が消化管から吸収されず、全身循環血中に至ることなく薬効を示すため、①血中濃度が同等性の指標とならないこと、②薬理効果の判定に際し、尿毒症毒素としてどの成分を指標物質に選択すべきかが統一的に示されていなかったこと、③臨床効果としての主要評価項目に何を設定すべきか統一した見解がなかったこと、④吸着性を評価する物理化学的試験方法について共通した指針は特に定められておらず、開発時に設定された試験に現状から見ると不十分な点があったこと等の特殊な事情があったことによるものと考察し報告している。

今般、第1報の報告を踏まえWGでは球形吸着炭製剤の品質を担保するための具体的な方策を検討したので報告する。

製品リスト

先発・後発	製品名	製造販売元
先発品	クレメジン	㈱クレハ
後発品	球形吸着炭「マイラン」（旧製品名：メルクメジン）	マイラン製薬㈱
後発品	球形吸着炭「日医工」（旧製品名：キューカル）	日医工㈱

2. 「第1報」で検討が提案された事項

2-1. メルクメジンについて

- 製剤上の工夫等によりインドキシル硫酸の吸着性を改善する。
- メルクメジンとクレメジンを投与した場合における臨床的な使用成績調査を行うことにより、両者の臨床効果に一定の同等性があることを確認する。

2-2. キューカルについて

- 臨床的な使用成績調査を行うことにより、その臨床効果を確認する。

2-3. 品質を担保するための方策について

- 本剤のような特殊な製剤が出てくる状況を踏まえ、品質を担保するための方法について検討する。

3. 検討事項への対応

3-1. メルクメジンについて

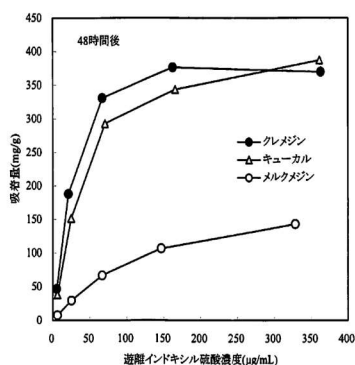
- 企業に問い合わせたところ、既に製法の変更を実施済みであり、変更後製剤の出荷開始時期は、細粒が平成 21 年 8 月頃、カプセルが平成 22 年 1 月頃と報告を受けている。また、インドキシル硫酸の吸着能を国衛研で実施した結果、第 4 回検討会時と比較して吸着能が改善していることを確認した。

球形吸着炭製剤リスト

製品名	製造販売元	ロット番号	使用期限
クレメジン細粒分包2g	株式会社クレハ	184K01	2021.03
球形吸着炭細粒「マイラン」 (旧製品名:メルクメジン)	マイラン製薬株式会社	M335AB4	2021.04

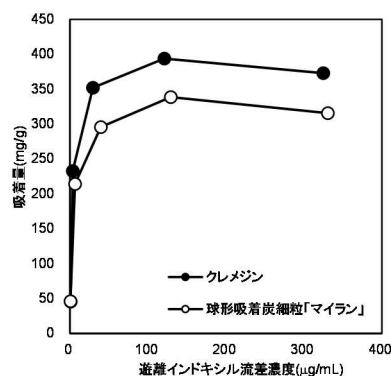
図2 インドキシル硫酸の吸着等温線

試験操作：インドキシル硫酸を、溶出試験第 2 液 500mL 中に、5、20、50、100、200mg 含むように溶液を調製し、溶出試験器用ベッセルに 500mL ずつ入れる。37°C の一定温度とした後、球形吸着炭 0.1g あるいは 0.5g を投入し、パドル法 100 回転で攪拌しながら、経時的に 279nm の吸光度を測定した。



試験条件は、第4回検討会時と同じ。

ただし、マイランの製品は吸着能が上昇(改善)しているため、添加量を0.5g → 0.1gへ変更した(クレメジンと同じ条件)



第4回ジェネリック検討会(平成22年1月14日)で報告した結果

今回の再試験結果

- 臨床効果に一定の同等性があることの確認については、臨床使用実態下における安全性、有効性に関する情報を収集し、球形吸着炭先発製剤（クレメジン®カプセル 200mg 及びクレメジン®細粒分包 2g）と安全性、有効性に差異がないことを確認するための特定使用成績調査を実施するとの報告があった（実施予定期間：2020年5月1日～2022年10月31日）。

3-2. キューカルについて

- 臨床的な使用成績調査結果が実施され、8割以上の症例で有効であることを報告されている。（第 11 回ジェネリック医薬品品質情報検討会の問題なし文献(CLG12)、『堀江亮太（日医工株式会社信頼性保証本部安全管理部）、慢性腎不全（進行性）に対する経口球形吸着炭製剤キューカルの有効性・安全性に関する使用成績調査、新薬と臨床 61(10)2000-15:2012』）（別添 1）

3-3. 品質を担保するための方策について

- 各社に、品質を担保するための方策について見解を求めたところ、追加の規格および試験方法設定（案）の提案がなされた。
- 企業からの提案に対し、規格および試験方法設定にあたり、球形吸着炭 WG から各企業へ以下の通り提言した。最終的に製販より別添の規格および試験法（案）（別添 2）が報告され、WG にて一定の妥当性が確認された。
 - ✓ インドール酢酸、トリプトファン、 α -アミラーゼ及びインドールを吸着指標とし、規格値を設定する。それ以外の物質は、任意で規定すること。
 - ✓ 試験条件は、製剤ごとに、物質量と溶媒量を設定し、混合方法を規定すること。
 - ✓ 混合時間については、適切に設定すること。
 - ✓ 残存濃度は%で規定すること。
 - ✓ 焼灼時間など、吸着能に影響を及ぼすと考えられる製造条件を承認書に記載すること。

4. 今後の対応方針

- メルクメジンについては、特定使用成績調査の結果を評価する。
- 製販より提案された規格および試験法（案）（別添）については、本検討会です承された後に、各社承認書への反映作業を進める。