

医薬品の組成成分を把握する方法

化学

本ホワイトペーパーでは、ラマンイメージングを用いた既存医薬品のリバースエンジニアリングに着目する。

背景

FDA にはいくつかの規制ルートがあり、企業はそのルートを通じてジェネリック薬の承認を求めることができる。

その中で最も注目すべきルートが、ジェネリック医薬品申請 (ANDA) ルートである。このルートを通じて、ジェネリック製品メーカーは先発製品を忠実にコピーした製品を開発し、先発企業が提出した安全性および有効性データを使用できる。このルートは、Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act (医薬品価格競争および特許期間回復法) を通じて 1980 年代に整備された。ちなみにこの法律は、米国の Orrin Hatch 上院議員と、同法を提唱した Henry Waxman 下院議員にちなみ、「ハッチワックスマン法」と呼ばれている。

当時のアメリカ合衆国政府は、ジェネリック医薬品の承認件数が少ないことを懸念していた。ハッチワックスマン法の制定前は、ジェネリック医薬品を開発しようとする企業に対し、先発企業が容易に法的障害を設けられたため、ジェネリック薬開発は魅力のない産業であった。ハッチワックスマン法は、このような障害の多くを除去。ジェネリック製品メーカーに対して安価なジェネリック薬の製造を促す一方で、新薬の発売後に十分な独占期間を与え、収益性を確保することによって先発企業を保護することに成功した。

ジェネリック医薬品の代替承認ルートが、505 (b) (2) である。このルートは、選択した基準製品について過去に実施された安全性および有効性調査の報告を含み得る医薬品申請書類を入手するためのルートだが、対象となる医薬品のフォーマットは、基準製品のフォーマットとは意図的に変えられている。505 (b) (2) を通じた承認申請の典型的な事例は、既存の薬剤を新たな適応症に適用するものや、既存の薬剤の投与経路を変えるために再製剤化するものである。このような場合に、製薬会社は、市販されている基準製品向けに生成された API の毒性および安全性データに頼ることができるが、臨床におけるジェネリック製剤の有効性は依然として実証する必要がある。

ANDA に関しては、バイオウエイバーの分野への関心が高まっている。バイオウエイバーとは、生物学的同等性試験を受ける必要がなく、インビトロ検査だけでジェネリック薬が基準製品と同等であることを証明できる規制ルートのことである。バイオウエイバーを検討してもらうには、薬剤が Q1、Q2、および Q3 同等性を示す必要がある。

Q1	質的類似性：検査製品と基準製品が同一の活性成分および不活性成分を含有する。
Q2	組成の量的類似性： 活性成分と非活性成分の量が同じである。
Q3	構造的同等性 (現在は局所薬のみが対象)：ミクロ組織が等しい。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4365090/>

固体剤形における Q1 および Q2 同等性を証明するには、ジェネリック製品が先発製品と同じ濃度で同じ成分を含有することを製剤側が証明する必要がある。

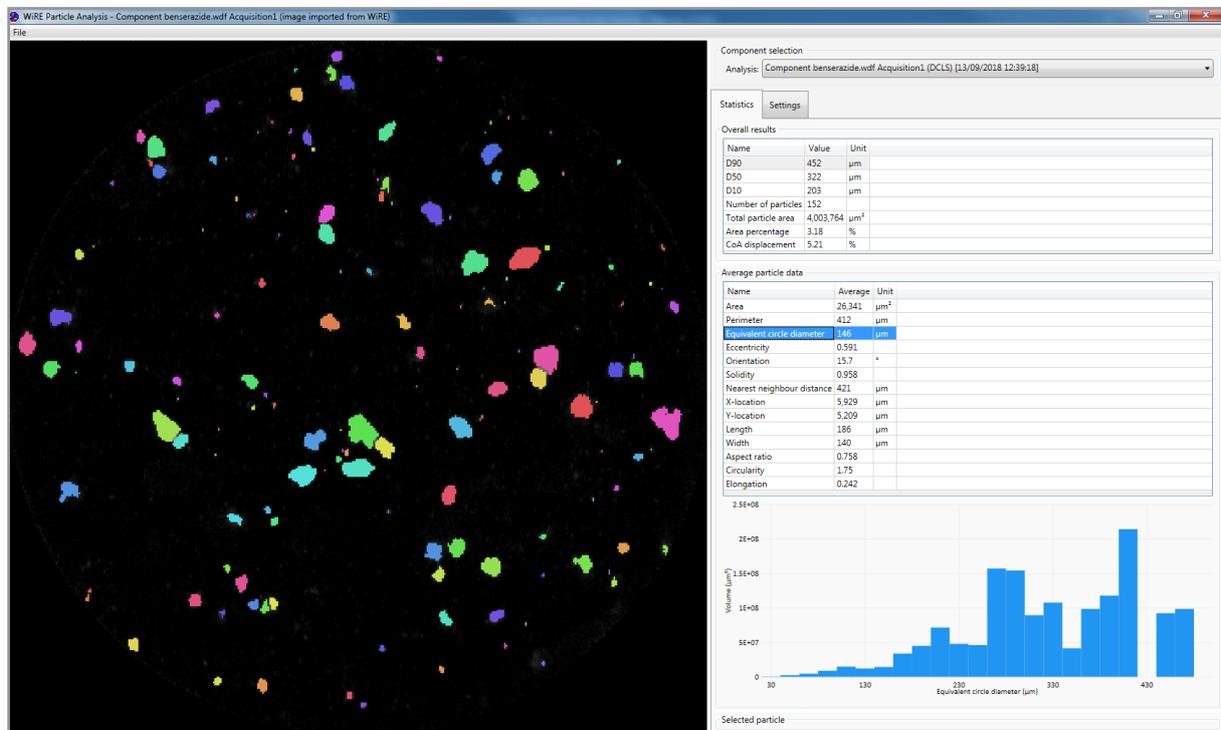
その際の分析は、HPLC などの定量的手法によって行われるのが一般的である。

バイオウエイバーへの最終関門となる Q3 同等性はこれまで、全身暴露のリスクがほとんどないために、送達プロファイルが少し変わっても患者にリスクを与える可能性が低い局所製剤だけが対象だった。

ラマンイメージング

ラマンイメージングにより、成分を特定し、Q1 および Q2 同等性の判定に適した量を定量化できる。

マイクロ組織の同等性を示す Q3 同等性は、経口固形製剤にはまだ適用されていない。しかし、ラマンイメージングなら、粒子/顆粒サイズ、均一性やカバー率など、固体製剤形態のマイクロ構造を定量化できる。ラマンイメージングを用いた Q3 同等性実証により、経口固形製剤に対するバイオウェイバーの道を切り開く一連の検査が部分的に確立される可能性がある。

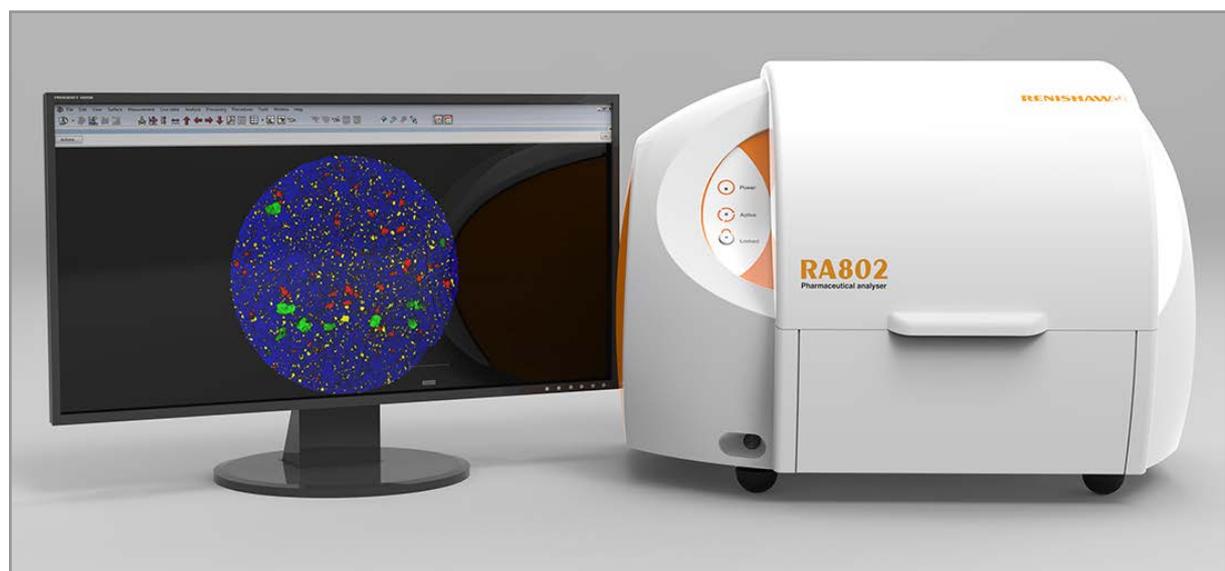


レニショーソフトウェア WIRE による粒子統計解析

製剤のマイクロ構造を明らかにするために、当社はサンプルの表面全体から多数のラマンスペクトルを収集する。各ピクセルは、ラマンスペクトルより構成されているため、そのサンプルポイントの化学的情報をすべて含んでいる。

RA802 医薬品分析装置は、レニショーの Streamline™ と LiveTrack™ テクノロジーを駆使して、粗密度に関係なく、イメージの焦点を維持したまま任意の面を分析できる。毎秒最大 1,500 スペクトルを収集でき、解析時間が従来のラマンシステムよりも大幅に短縮されている。

十分なスペクトルが収集されると、API、多形体、賦形剤、分解物および異物を含むサンプルの完全なケミカルイメージを生成できる。



レニショー RA802 製薬用分析装置

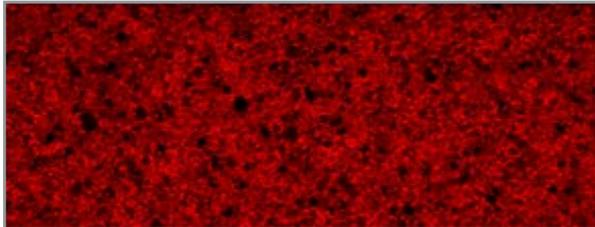
先発医薬品とジェネリック医薬品の比較

当社にて、2 個の錠剤 (先発品とジェネリック品) のラマンイメージを比較した。

そのためにまず、収集したラマンスペクトルを用いて、異なる成分を識別した。比較しやすくするために、これらの成分に偽色を付け、別々に表示した。

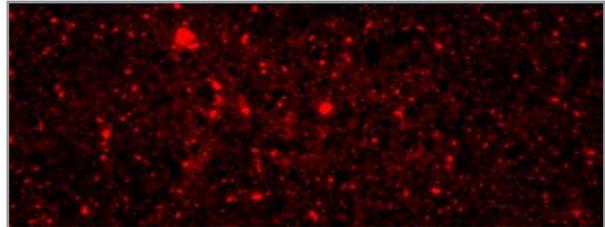
各成分が識別されたら、イメージ内のドメインと粒子に対する粒子統計分析を実行できる。これらの統計を用いて錠剤とバッチ、そして製品を比較することにより、主な相違点を明らかにし、その違いが生じた理由を突き止めることができる。

先発品

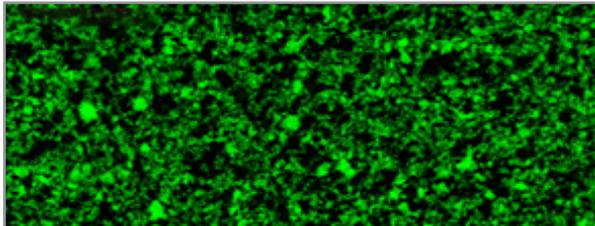


API

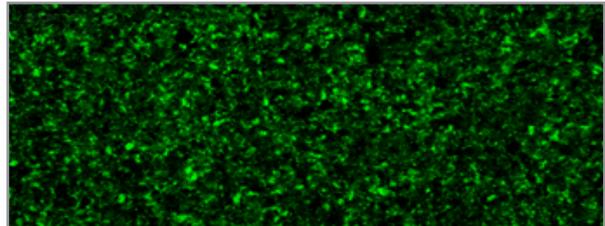
ジェネリック品



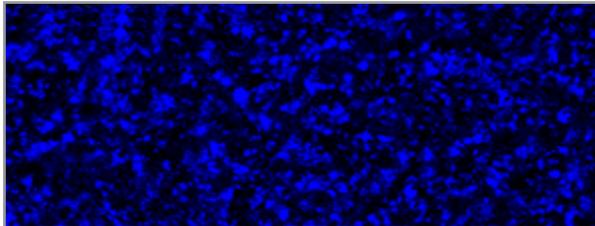
API



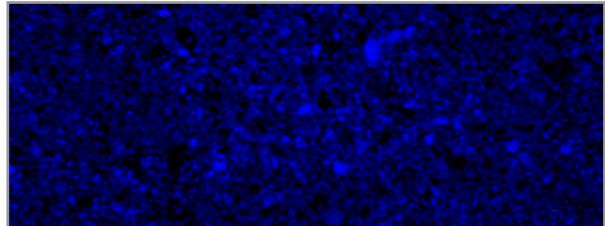
ラクトース一水和物



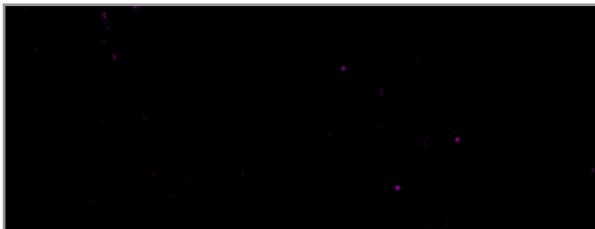
ラクトース一水和物



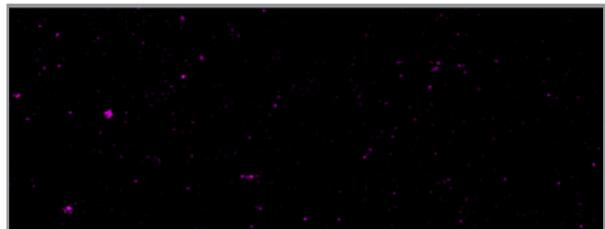
マイクロクリスタリンセルロース



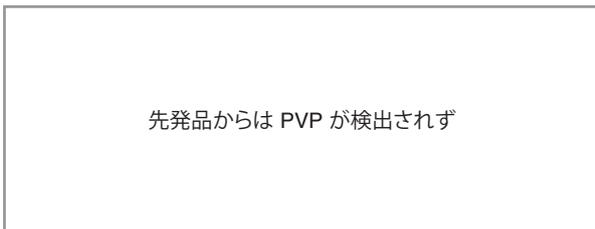
マイクロクリスタリンセルロース



二酸化チタン (アナターゼ)

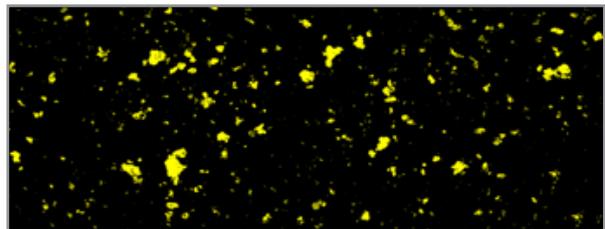


二酸化チタン (アナターゼ)



先発品からは PVP が検出されず

PVP

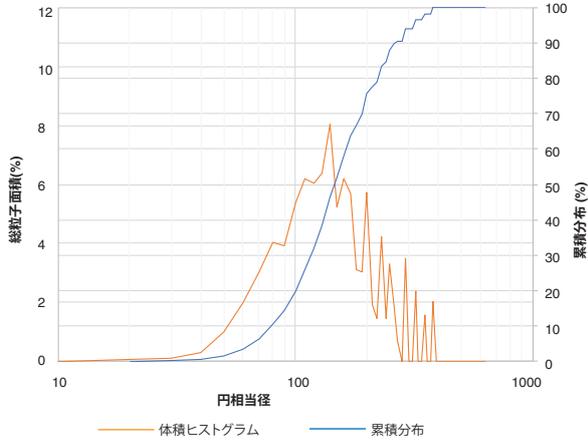


PVP

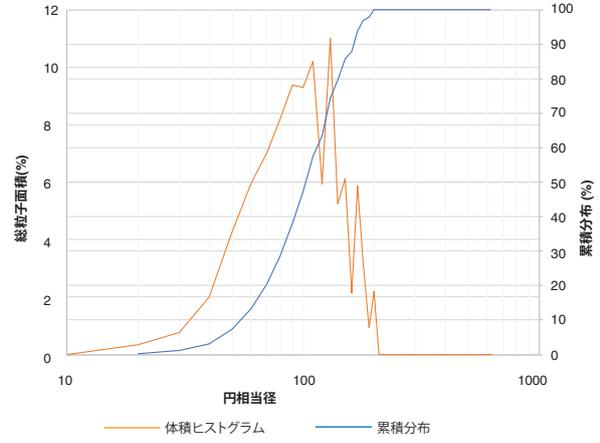
粒子サイズ

ラマンイメージのデータを用いて微結晶セルロース (MCC) とラクトースの粒子径を比較し、有意な差の有無を判定した。

ラクトース — 先発品とジェネリック品の体積ヒストグラム

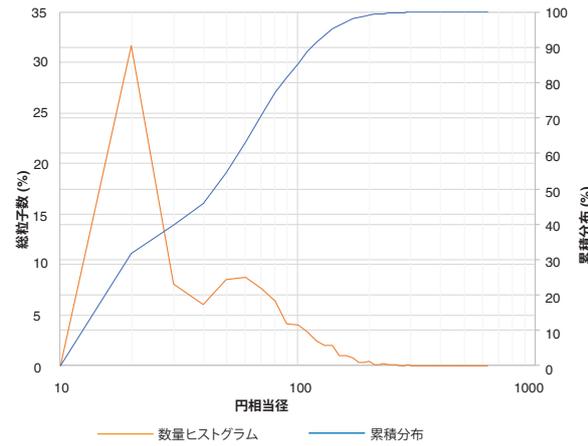


先発ラクトースの体積ヒストグラムと累積分布

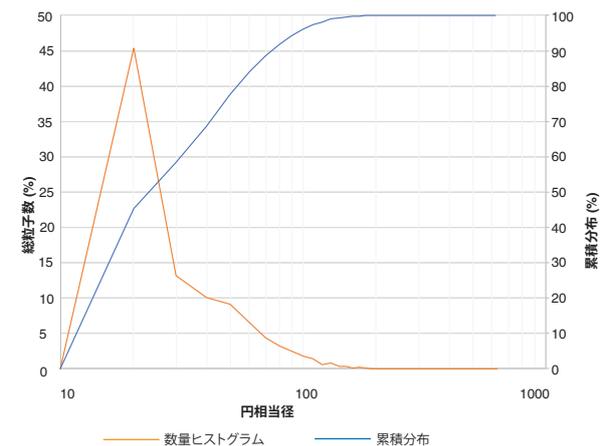


ジェネリックラクトースの体積ヒストグラムと累積分布

ラクトース — 先発品とジェネリック品の数量ヒストグラム

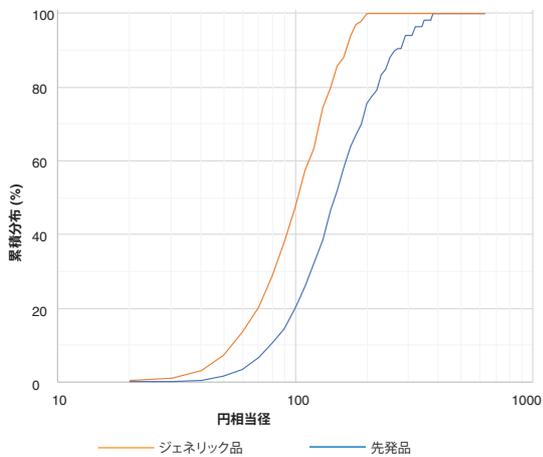


先発ラクトースの数量ヒストグラムと累積分布

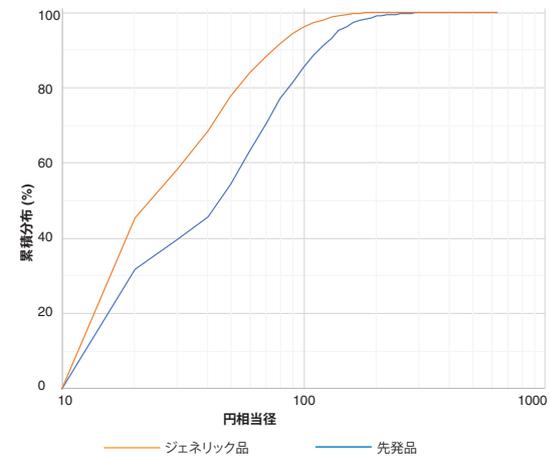


ジェネリックラクトースの数量ヒストグラムと累積分布

先発ラクトースとジェネリックラクトースの累積分布の比較

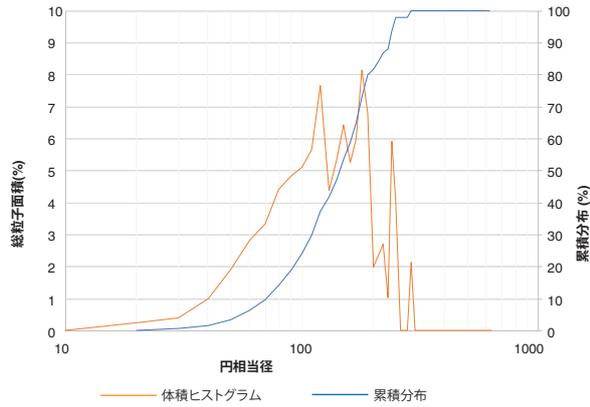


先発ラクトースとジェネリックラクトースの体積加重比較

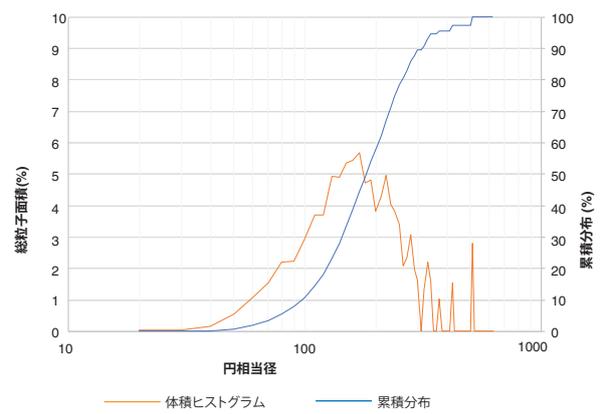


先発ラクトースとジェネリックラクトースの数量加重比較

MCC — 先発品とジェネリック品の体積ヒストグラム

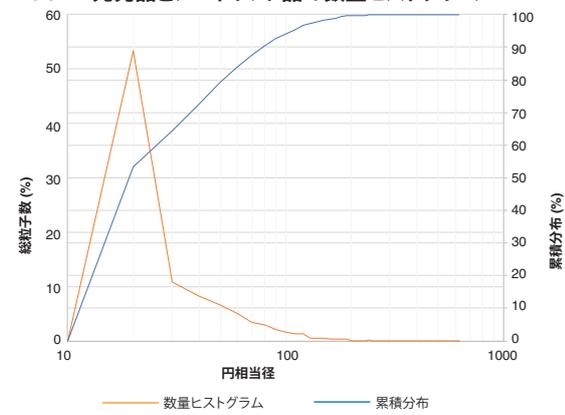


先発 MCC の体積ヒストグラムと累積分布

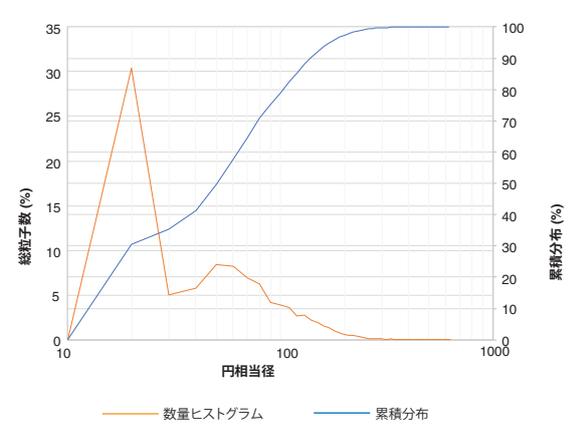


ジェネリック MCC の体積ヒストグラムと累積分布

MCC — 先発品とジェネリック品の数量ヒストグラム

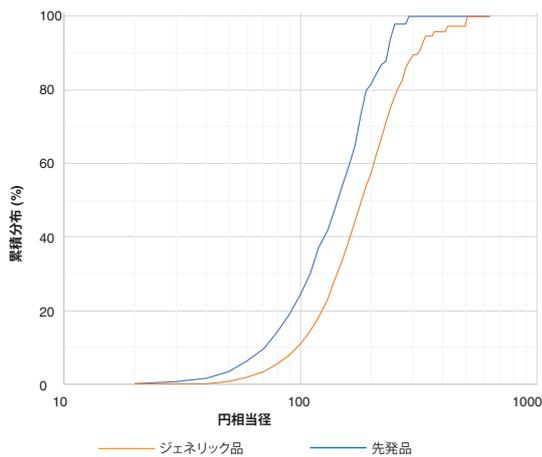


先発 MCC の数量ヒストグラムと累積分布

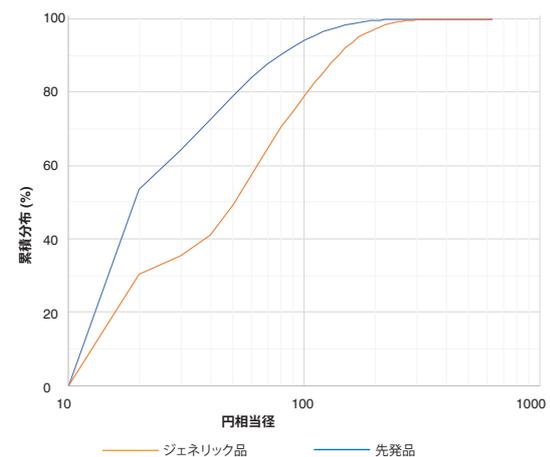


ジェネリック MCC の数量ヒストグラムと累積分布

先発 MCC とジェネリック MCC の累積分布の比較



先発 MCC とジェネリック MCC の体積加重比較



先発 MCC とジェネリック MCC の数量加重比較

ジェネリック品と先発品の比較

	ラクトース		MCC	
	ジェネリック品	先発品	ジェネリック品	先発品
D90	164 μm	253 μm	298 μm	218 μm
D50	100 μm	142 μm	178 μm	135 μm
D10	49 μm	76 μm	92 μm	63 μm
粒子数	7385	4702	4614	5936
CoA	1.37%	1.13%	0.18%	3.16%

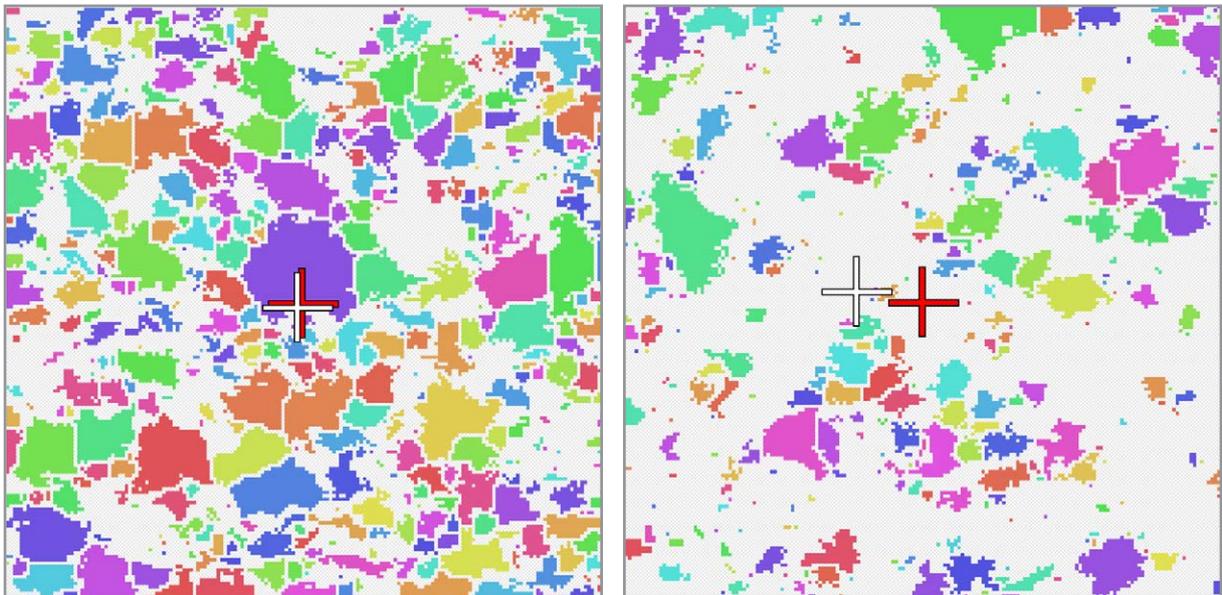
ラクトースの場合には、ジェネリック品の方が先発品よりも粒子が小さい。MCC の場合には、先発品の方がジェネリック品よりも粒子が小さいものの、その違いはラクトースほどではない。大きな粒子における体積ヒストグラムの変動は、総体積上で大きな割合を占める大型の凝集体の数が少ないことを示している。

グラフィカルデータによれば、ジェネリック品と先発品の MCC 粒子とラクトース粒子は、どちらも非常に多分散的である。数量的には、粒子の大半が 10 μm ~20 μm の範囲内に収まっている(10 μm は、このサンプル収集のために設定された最小粒子サイズ分解能)が、これらの粒子は総体積の一部を占めるに過ぎない。ジェネリック品および先発品のラクトースと MCC は、ともに体積加重 D50 値が 100 μm ~200 μm の間である。

先発品のラクトースとジェネリック品の MCC の数量ヒストグラムによると、粒子の大部分が 10 μm ~20 μm の範囲内にあり、多少の双峰性があるが、どちらのグラフも 50 μm ~60 μm の間で二次ピークを示しており、粒子がふるいにかけられて特定の粒子サイズ分布を達成した後、錠剤ブレンドに添加された可能性を示唆している。

面積の中心 (CoA) は、成分の均一性を表す指標である。CoA が 0% であれば、対象成分がイメージ全体に均一に分布していることを示しており、全粒子の面積の中心がイメージの中心にある。0% から乖離していれば、成分が均一に分布しておらず、中心から離れたところに存在する成分の割合が大きいことを示している。

製剤中のジェネリックラクトースと先発ラクトースの CoA は、ほぼ同じ位置にある。しかし、MCC の CoA は、ジェネリック品と先発品との間で大きく異なる。その理由は、2 枚のイメージから明らかである。ジェネリック品は網状構造をしており、粒子間距離が先発品よりもはるかに短く見える。



ジェネリック MCC (左) と先発 MCC (右) の面積中心 (CoA) イメージに映る抽出物を拡大した様子。赤色の十字はイメージの中心、白色の十字は CoA を表している。先発品のイメージで中心のずれが大きいことがわかる。

考察

先発品の成分	ジェネリック品の成分
API	API
ラクトース水和物	ラクトース水和物
二酸化チタン(アナターゼ)	二酸化チタン(アナターゼ)
	ポリビニルピロリドン (PVP)

この2種類の製品について興味深い点は、違いが非常に大きいということである。

視覚的にも、APIの分布が全く異なる。これこそが、ラマンイメージングの威力を示す格好の例である。この2個の錠剤について他に何も知らなくても、製造工程が大きく異なることは明らかである。

混合方法と打錠方法の違いがこのような違いをもたらした可能性があるということは驚きである。先発品のAPIが、広く分散した星雲状の構造を持つのにに対し、ジェネリック品のAPIは、散在する凝集的なドメインを形成している。見た目には、ジェネリック品の方が、通常見られるAPI分布として一般的である。

もしかしたら、先発品は、湿式造粒工程でAPIが完全または部分的に溶解してから再結晶化したために、製剤全体で均一分散したのかもしれない。

ただし、大きな凝集物だけでなく、わずか1 μ mのAPI粒子の混合物も存在する状態でラマンイメージングの感度の高さを真に実証しているのは、ジェネリック品の方である。この種の識別を他の技術で行うのは極めて困難である。このジェネリック錠剤は、APIが顆粒内で結合していないことから、単純な乾燥粉末成形で調製されたものと思われる。

どちらの錠剤も、ラクトース水和物、微結晶セルロース、そして二酸化チタンを含有している。RA802は、一般的な賦形剤のスペクトルデータベースを備えているため、これらの成分を容易に同定できる。

加えて、ジェネリック錠剤には、先発品にはないポリビニルピロリドン(PVP)が含まれているという興味深い事実も発見した。

このような珍しい知見が得られた理由は、私たちが当初、ジェネリック製品は先発製品をそのままコピーしたものと考えていたからである。PVPを添加した理由は、先発品がまだ投入されていない市場をターゲットにしていたからかもしれないし、もしかしたら、505(b)(2)ルートでの承認申請を計画していたのかもしれない。

PVPは結合剤である。このジェネリック錠剤の方が固形性が高いため、製薬会社は、結合剤を添加して錠剤を固くしようとしたのかもしれない。ただし、これは単なる憶測である。

可能性は極めて低いのであるが、ジェネリック製品メーカーがPVPの添加に対して確かな正当性を有し、溶出性と生物学的同等性が先発品と同等であることを最終的に証明できれば、異なる添加物を加えることでFDAがANDA申請を承認する可能性があるという異例の状況も考えられる。

結論

RA802は、先発製品とジェネリック製品の識別と成分分析に使用できる。

RA802により、先発製剤の成分、濃度、粒子サイズ、および分布を把握できるため、ジェネリック医薬品メーカーは、同等の製品や戦略的に異なる製品を作成するために工程を調整できる。

レニショー:ラマンのイノベーター

レニショーは、高速化学イメージングテクノロジーを搭載したコンフォーカルラマンマイクロスコプ、専門分析装置、走査型電子顕微鏡および原子間力顕微鏡用インターフェース、分光用固体レーザー、そして最先端冷却 CCD 検出器などさまざまな高性能分光関連製品を製造しています。

広範な領域と用途において最高レベルのパフォーマンス、感度、そして信頼性を提供するレニショーの製品は、お客様のニーズに合わせて設計されているため、非常に難しい分析でも自信を持って行っていただけます。

世界各国のレニショー現地法人および販売代理店のネットワークを通して、優れたサービスとサポートをお客様に提供いたします。

詳細については、www.renishaw.jp/chemicals をご覧ください。

資料も各種用意しております。詳細については、最寄りのレニショーオフィスまでお問い合わせください。

レニショーでは、本書作成にあたり、細心の注意を払っておりますが、誤記等により発生するいかなる損害の責任を負うものではありません。

© 2020 Renishaw plc 無断転用禁止

仕様は予告なく変更される場合があります。

RENISHAW および RENISHAW ロゴに使用されているブローブシンボルは、英国およびその他の国における Renishaw plc の登録商標です。

apply innovation ならびにレニショー製品および技術の商品名および名称は、Renishaw plc およびその子会社の商標です。

本文書内で使用されているその他のブランド名、製品名は全て各々のオーナーの商品名、商標、または登録商標です。