

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名：（日本語）医薬品添加剤に由来する薬物相互作用が後発医薬品の生物学的同等性に与える影響に関する研究開発

（英語）Study of the impact of drug interactions derived from pharmaceutical excipients on the bioequivalence of generic drugs

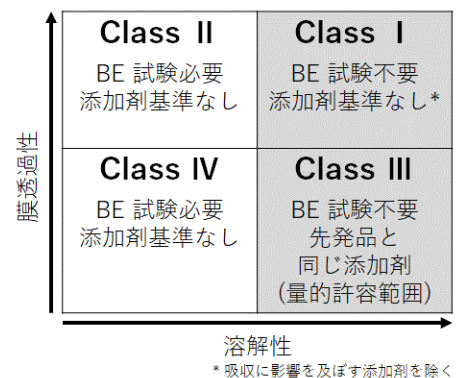
研究開発実施期間：令和 5 年 7 月 20 日～令和 8 年 3 月 31 日

研究開発代表者 氏名：（日本語）森田 時生
（英語）MORITA TOKIO

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：
（日本語）国立医薬品食品衛生研究所・薬品部・研究員
（英語）Division of drugs, National Institute of Health Sciences, Researcher

II 研究開発の概要

経口固形製剤に使用される医薬品添加剤は、製造工程の改善、原薬の安定性向上、溶出性などの製剤特性の制御を目的として用いられ、消化管内では溶出した有効成分と高濃度で共存している。従来、添加剤は有効成分の体内動態に直接影響を及ぼさないと考えられてきたが、近年では、薬物代謝酵素や薬物輸送担体の阻害などを介して、有効成分の吸収速度や吸収量、すなわちバイオアベイラビリティ (BA) に影響を及ぼす可能性が示されている。したがって、先発品との生物学的同等性 (BE) が求められる後発医薬品の開発においては、添加剤の選択が重要であり、国際的にも注目されている。一方、ICH M9 における biopharmaceutics classification system (BCS) に基づくバイオウェーバーでは、薬物吸収に影響を及ぼす可能性のある添加剤について、その量、作用機序、および原薬の吸収特性に基づくリスク評価が求められている。しかし、その影響評価は容易ではなく、限られた *in vivo* データに基づく定性的な情報のため



に、多くの添加剤の使用が制限されている。また、その他の添加剤についても、どのような添加剤が吸収に影響を及ぼし得るかが十分に明らかでないまま、量的許容範囲が設定されている。さらに、添加剤が有効成分の膜透過性に及ぼす影響については、十分な評価がなされていない。そのため、ICH M9 などに基づいて BE 試験が免除され、溶出試験の結果のみで承認申請が行われる場合には、添加剤の含量や特性によっては、実際には生物学的に同等でない製品が市場に流通する可能性がある。

本研究では、後発医薬品開発や、含量追加・処方変更に伴うバイオウェーバーにおいて、添加剤の不適切な選択による生物学的非同等のリスクを回避するとともに、過剰な規制をデータに基づき適正化することで、後発医薬品開発の促進に資することを目的とした。そのため、添加剤が薬物吸収に与える影響の程度を評価し、添加剤の使用基準に関するガイドライン作成に資する基礎データの取得を目指した。具体的には、(1) 添加剤が主薬の細胞膜透過性および粘膜透過性に与える影響を定量的に評価する試験系を構築し、添加剤が主薬の消化管吸収に与える影響を評価すること、(2) 薬物輸送担体、薬物代謝酵素、その他の吸収関連因子に関する既存知見を調査し、臨床的影響の程度を検討すること、(3) モデリング&シミュレーションにより、後発医薬品開発時の添加剤選択に起因する主薬の体内動態変動の予測に着手することを目標とした。

(1) 医薬品添加剤が主薬の消化管膜透過に与える影響に関する研究

まず、医薬品添加剤が薬物の膜透過性に及ぼす影響について網羅的な探索を行った。医薬品開発段階でのリスク評価に資することを目的として、汎用性の高いスクリーニングツールを用いて評価し、各試験系の特性とリスク評価への適用性を検討した。初めに、8 種類の BCS class の異なる薬物を対象として、14 種類の一般的な添加剤が膜透過性に及ぼす影響を、Pre-coated Parallel Artificial Membrane Permeability Assay (PAMPA) plate を用いて評価した。その結果、本試験系では脂質膜が様々な添加剤に対して不安定であり、多くの添加剤について臨床上の最大濃度より低い濃度で評価せざるを得なかった。

次に、より頑健な試験系を探索するため、人工脂質膜がセルロース膜に挟まれた構造を持つ PermeaPad plate を用い、PAMPA で評価した薬物のうち異なる BCS class を示す 4 種類の薬物に絞って評価を行った。その結果、PermeaPad は全ての添加剤に対して頑健であり、臨床想定濃度を上回る高濃度の添加剤まで評価可能であった (図 2)。さらに、消化管吸収の *in vitro* 評価に汎用される Caco-2 単層膜を用いた評価も実施し、一部の添加剤を除いて、臨床想定の高濃度まで評価可能であることを示した。

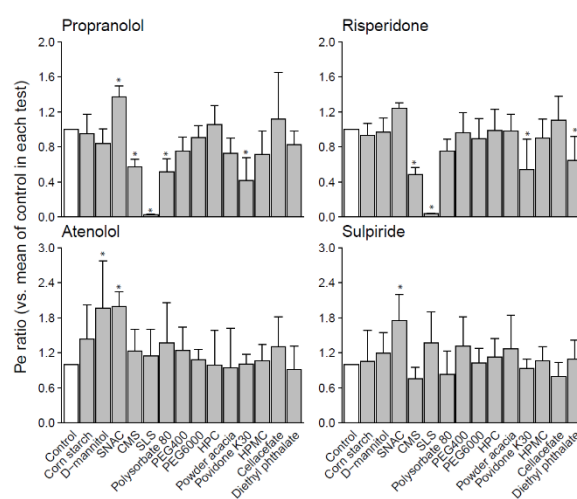


図 2 PermeaPad における結果

これら 3 種類の試験系の結果から、評価した薬物のうち、ラウリル硫酸ナトリウム (SLS) は、propranolol や risperidone などの脂溶性が高く膜透過性の高い薬物をミセル内に取り込むことで、膜透過を低下させることが示された。一方、同様にミセルを形成するポリソルベート 80 ではこの作用は認められず、同じミセル形成性添加剤であっても、薬物との組み合わせにより作用が異なることが明らかとなった。また、クロスカルメロースナトリウムにも高膜透過性薬物の透過を低下させる作用が認められたが、これは沈殿物による物理的障壁に起因すると考えられ、臨床的意義は限定的と考えられた。その他の添加剤については、膜障害やタイトジャンクション開口作用により膜透過を亢進させるものを除き、薬物の膜透過性に大きな影響を与えないことが示された。これらの成果は英文誌に論文発表した (Morita T et al., *Int. J. Pharm.* 2025)。

さらに、上記試験系はいずれも消化管に存在するムチン層を持たない。そこで、ムチンとの相互作用を介した粘膜透過性変化のリスクを評価する目的で、4 種類の細胞系を用いた検討を行った。ムチン層を持たない

Caco-2 を対照とし、人工的にムチン溶液を添加した mucus-Caco-2、内因性にムチンを産生する HT29-MTX-E12 細胞株、ならびに国立成育医療研究センターとの共同研究により提供を受けた小腸オルガノイド由来小腸上皮様細胞株 Ryu を用いた。ムチン層の厚さを評価した結果、mucus-Caco-2 は非常に厚いムチン層を有し、HT29-MTX-E12 および Ryu は小腸上部に近い薄いムチン層を有していた。これらの系を用いて、11 種類の添加剤が 4 種類の BCS class の異なる薬物の膜透過性に及ぼす影響を評価したところ、厚いムチン層を持つ mucus-Caco-2 では、膜透過促進作用を有する添加剤による低膜透過性薬物の透過亢進が抑制された。一方、内因性の薄いムチン層ではその作用は限定的であった。また、透過亢進作用の程度の差はムチン層の有無よりも各細胞系の膜抵抗性の差に起因している可能性が示唆された。その他の添加剤については、ムチン層の有無による影響の差は認められなかった。以上より、ムチンと相互作用し得る添加剤であっても、薬物の膜透過性への影響は概して限定的であり、特に内因性の薄いムチン層においては、その影響は小さい可能性が示された。本成果は国際学会で口頭発表した。

これらの結果は、一部の添加剤を除き、多くの添加剤は薬物の膜透過性に及ぼす臨床的リスクは小さい可能性を示す一方、特定の添加剤と薬物の組み合わせでは影響が生じ得ることを明らかにした。したがって、本研究で構築・評価した試験系を用いて、開発段階で添加剤による予期せぬ non-BE リスクを評価することが重要である。本研究は、添加剤に起因する非同等リスクの回避に資する試験法および評価情報を提供するものである。

(2) 医薬品添加剤が主薬の消化管吸収に与える臨床的影響の程度に関する研究

主薬の消化管吸収に影響を与える添加剤に関する報告の多くは *in vitro* または *in vivo* 評価にとどまり、臨床的に実際どの程度吸収に影響を与えるかについては十分に整理されていない。そこで、これまでの研究報告と最新の科学的知見を調査し、実際の製剤における使用量や添加剤自体の体内動態も考慮した上で、添加剤が薬物の消化管吸収に与える臨床的影響の程度を評価した。

PubMed を用いた体系的文献検索により 867 報の文献が抽出され、そのうち 183 報が医薬品添加剤による薬物吸収への影響の可能性に言及していた。このうち、ヒト臨床試験が実施されていたものは 17 件にとどまり、多くはげっ歯類または Caco-2 細胞を用いた評価であった (図 3)。ヒトでの臨床試験では、solubility-permeability interplay、P-gp 阻害、消化管通過時間変化などが関与する例がみられた一方で、影響がないことを示した報告も存在した。総合的には、多くの添加剤については、通常の臨床使用条件下で臨床的に問題となる相互作用を生じる可能性は高くはないと考えられたが、小児用液剤のように特定の添加剤の使用量が多くなる製剤では、相互作用を生じる可能性が示唆された。

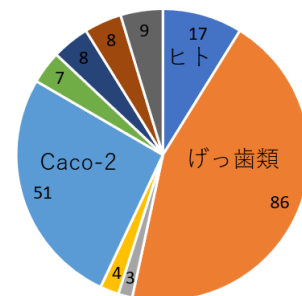


図3 試験系の比較

本研究成果は、製剤開発者が添加剤選択の際に既存知見を参照し、BE 上の懸念がある製剤について、どのような手法でリスク評価を進めるべきかを判断する上で有用な情報を提供するものである。これらの解析結果は総説論文としてまとめ、英文誌に発表した (Morita T et al., *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2026)。

(3) PBBM を活用した添加剤変更時の後発医薬品の BE 予測に関する研究

製剤開発においては、医薬品添加剤による相互作用の程度を開発段階で予見することが、BE 製剤開発における許容範囲の判断に有用である。そのため、モデリング&シミュレーションを活用した体内動態予測は有力なアプローチと考えられる。本研究では、BCS class 3 のモデル薬剤としてラニチジンを選択し、PEG400 による P-gp 阻害と小腸通過時間変化という二つの相互作用を同時に評価可能な PBPK モデルの開発に取り組んだ。

まず、ラニチジンの P-gp 基質性を、臨床薬物相互作用試験の結果へのフィッティングにより決定した。次に、PEG400 併用時のラニチジンの尿中排泄量および高用量 PEG400 併用時の血中濃度推移を用いて、PEG400 の P-gp 阻害活性、小腸液量変化、および通過時間変化をフィッティングした。その結果、ラニチジンの血中濃度推移を良好に再現できたほか、低用量 PEG400 による尿中排泄量の増加と、用量依存的な小腸通過時間変化に伴う曝露の減少傾向という二相性の影響を再現することができた。さらに、得られたモデルを用いて、小腸の P-gp 発現量が男性の約半分である女性におけるラニチジンの尿中排泄量をシミュレーションしたところ、低用量 PEG400 によって尿中排泄量が変わらないという臨床観察結果を適切に予測できた。

以上より、本モデルは、PEG400 が体内動態に及ぼす影響の予測に活用可能であり、他薬剤への応用も期待される。一方で、PEG400 の消化管内動態には不確実性が残っており、今後さらなるモデル改良が必要である。それでも、本研究は、添加剤変更時の BE リスクを開発段階で予測するための基盤を示すものであり、PBBM を活用した合理的な製剤設計・評価の推進に意義を有する。

Overview of the Research and Development

Pharmaceutical excipients in oral solid dosage forms are used to improve manufacturing processes, drug stability, and formulation properties, such as dissolution. In the gastrointestinal tract, they coexist with dissolved active ingredients at relatively high concentrations. Although traditionally considered pharmacokinetically inert, some excipients may alter drug absorption by affecting transporters, metabolizing enzymes, or gastrointestinal transit. This issue is particularly important in generic drug development, where bioequivalence (BE) is required. Under the BCS-based biowaiver framework in ICH M9, excipients with potential effects on absorption must be risk-assessed, but mechanistic and quantitative data remain limited.

This study aimed to provide basic data for excipient risk assessment and future guideline development by evaluating the effects of excipients on drug absorption. Specifically, we sought to: (1) establish experimental systems to quantify effects on membrane and mucosal permeability, (2) assess clinical relevance based on published evidence, and (3) predict excipient-related BE risk using physiologically based biopharmaceutics modeling (PBBM).

(1) Effects of Pharmaceutical Excipients on Gastrointestinal Membrane and Mucosal Permeability

We evaluated the effects of common pharmaceutical excipients on drug permeability using PAMPA, PermeaPad, and Caco-2 monolayers. PAMPA was not sufficiently robust for many excipients, whereas PermeaPad and Caco-2 allowed testing at clinically relevant concentrations. Sodium lauryl sulfate (SLS) reduced the permeability of highly lipophilic and highly permeable drugs such as propranolol and risperidone, likely through micellar incorporation. In contrast, polysorbate 80 did not show the same effect, indicating that the impact depends on the specific drug-excipient combination. Most other excipients showed little effect unless they directly disrupted membranes or opened tight junctions.

We also examined mucin-related effects using mucus-Caco-2, HT29-MTX-E12, and the small-intestinal organoid-derived epithelial-like cell line Ryu. Thick mucus layers attenuated permeability enhancement by permeation-enhancing excipients, whereas the effect was limited in models with thin endogenous mucus layers. These findings suggest that excipient-mucin interactions generally have only modest effects under physiologically relevant conditions.

(2) Clinical Relevance of Excipient Effects on Drug Absorption

We assessed the clinical relevance of excipient effects through a systematic literature review. A PubMed search identified 867 articles, of which 183 discussed possible effects of pharmaceutical excipients on drug absorption; however, only 17 included human clinical studies. Reported mechanisms included solubility-permeability interplay, P-gp inhibition, and altered gastrointestinal transit, although several reports found no clinical impact.

Overall, most excipients appeared unlikely to cause clinically meaningful interactions under usual conditions of use. However, formulations containing high amounts of specific excipients, such as pediatric liquid formulations, may pose a greater risk. These results provide useful evidence for excipient selection and risk assessment in formulation development.

(3) PBPK-Based Prediction of BE Risk Associated with Excipient Changes

We developed a PBPK model to predict the impact of excipient changes on bioequivalence (BE), using ranitidine as a model BCS class 3 drug and PEG400 as an interacting excipient. The model incorporated two major mechanisms of PEG400 action: inhibition of P-gp and shortening of small-intestinal transit time.

Taken together, these findings indicate that most excipients are unlikely to cause major clinical changes in drug absorption, whereas certain excipient-drug combinations may still introduce a risk of non-bioequivalence. This study provides practical experimental methods, literature-based evidence, and modeling strategies to support rational excipient selection, reduce unnecessary regulatory conservatism, and facilitate the development of scientifically justified generic formulations.