

Fig.9 タルクの粒度分布の屈折率による変化

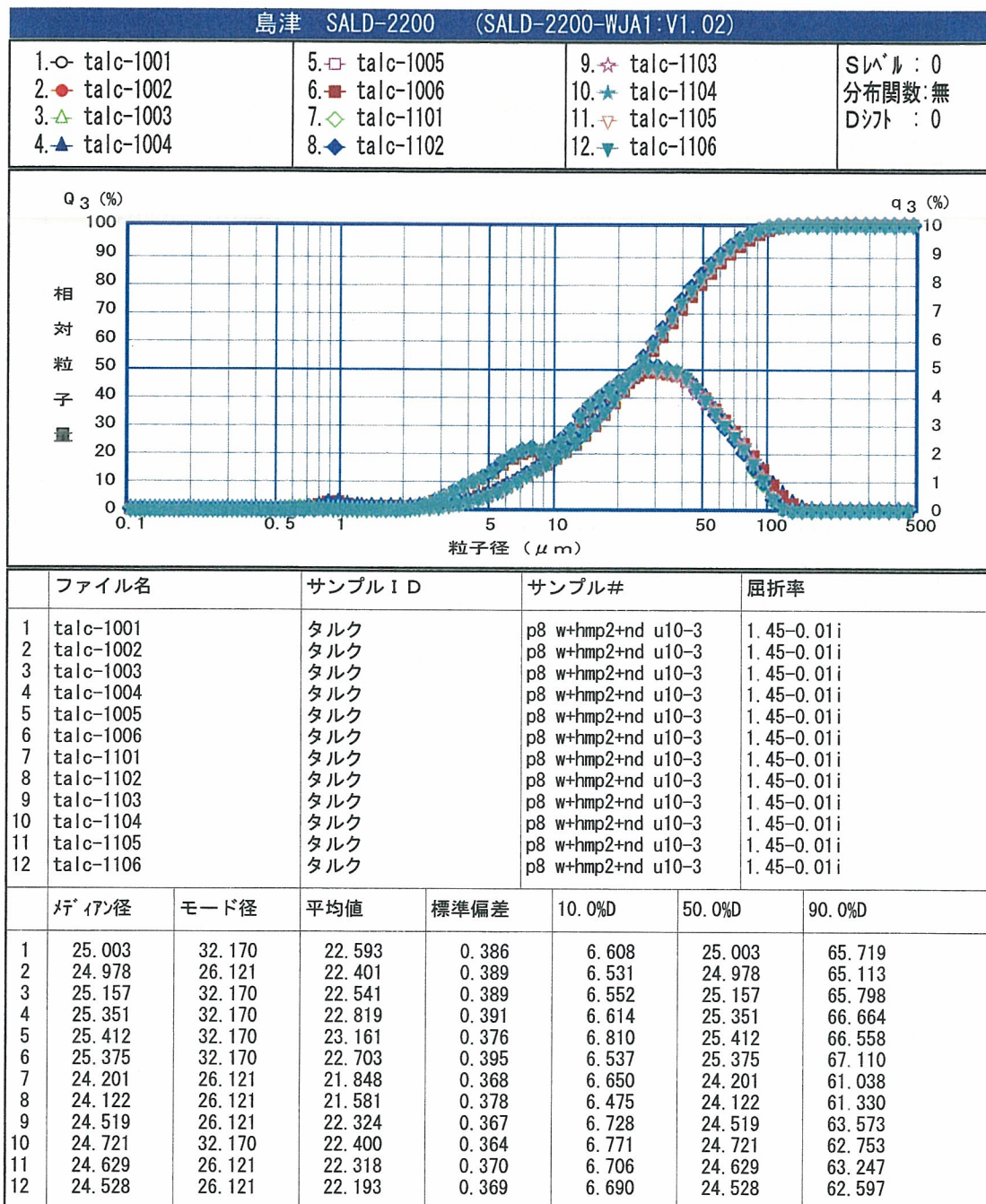
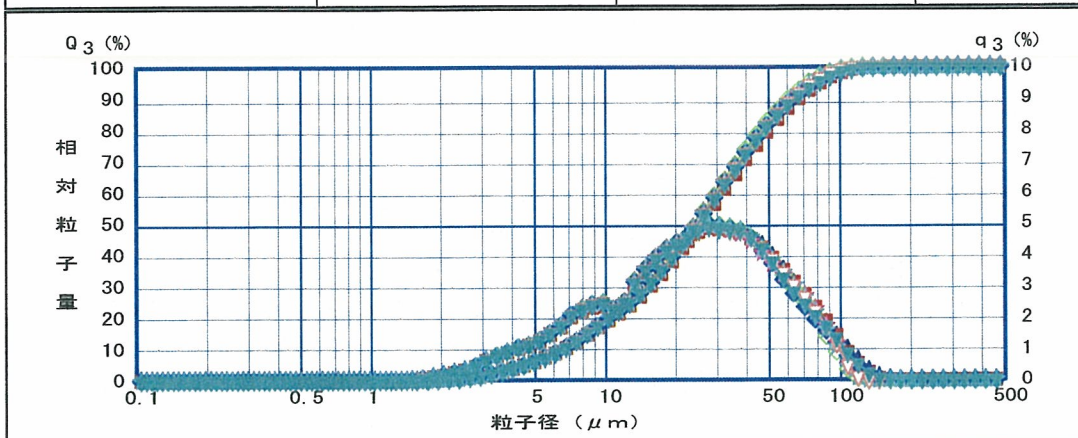


Fig. 10 屈折率を1.45-0.01iに設定設定したときのタルクの粒度分布

1. ○ talc-1001	5. □ talc-1005	9. ☆ talc-1103	Sレベル: 0 分布関数: 無 Dシフト: 0
2. ● talc-1002	6. ■ talc-1006	10. ★ talc-1104	
3. ▲ talc-1003	7. ◇ talc-1101	11. ▼ talc-1105	
4. ▲ talc-1004	8. ◆ talc-1102	12. ▼ talc-1106	



	ファイル名	サンプルID	サンプル#	屈折率
1	talc-1001	タルク	p8 w+hmp2+nd u10-3	1.50-0.01i
2	talc-1002	タルク	p8 w+hmp2+nd u10-3	1.50-0.01i
3	talc-1003	タルク	p8 w+hmp2+nd u10-3	1.50-0.01i
4	talc-1004	タルク	p8 w+hmp2+nd u10-3	1.50-0.01i
5	talc-1005	タルク	p8 w+hmp2+nd u10-3	1.50-0.01i
6	talc-1006	タルク	p8 w+hmp2+nd u10-3	1.50-0.01i
7	talc-1101	タルク	p8 w+hmp2+nd u10-3	1.50-0.01i
8	talc-1102	タルク	p8 w+hmp2+nd u10-3	1.50-0.01i
9	talc-1103	タルク	p8 w+hmp2+nd u10-3	1.50-0.01i
10	talc-1104	タルク	p8 w+hmp2+nd u10-3	1.50-0.01i
11	talc-1105	タルク	p8 w+hmp2+nd u10-3	1.50-0.01i
12	talc-1106	タルク	p8 w+hmp2+nd u10-3	1.50-0.01i

	メディアン径	モード径	平均値	標準偏差	10.0%D	50.0%D	90.0%D
1	24.824	32.170	22.516	0.379	6.511	24.824	65.686
2	24.876	26.121	22.496	0.377	6.533	24.876	65.086
3	25.045	26.121	22.616	0.378	6.557	25.045	65.713
4	25.259	26.121	22.909	0.380	6.626	25.259	66.729
5	25.095	26.121	22.723	0.380	6.545	25.095	66.426
6	25.310	32.170	22.900	0.380	6.609	25.310	67.036
7	23.925	26.121	21.515	0.368	6.415	23.925	60.901
8	24.268	26.121	22.009	0.375	6.478	24.268	63.599
9	24.215	26.121	21.884	0.373	6.451	24.215	63.518
10	24.402	26.121	21.923	0.371	6.485	24.402	62.653
11	24.344	26.121	21.947	0.373	6.457	24.344	63.210
12	24.549	26.121	22.288	0.378	6.505	24.549	64.960

Fig. 11 屈折率を1.50-0.01iに設定設定したときのタルクの粒度分布

溶出試験規格の設定法と溶出性の保証に関する研究

分担研究者 青柳 伸男 国立医薬品食品衛生研究所 客員研究員

研究要旨 溶出試験法は国際調和したが、個別の製剤の溶出試験規格（試験条件、規格値）を統一しないと真の調和は達成されない。しかしながら、既存医薬品の溶出試験規格の統一は極めて難しい。将来に向けての統一を図るべく、即速性製剤を対象に新薬に対する溶出試験規格の設定のあり方について検討した。そして、規格値設定の基準製剤には臨床試験ロットを使用すること、試験条件（装置、攪拌速度、試験液）は *in vitro/in vivo* 相関性に基づいて設定するのが望ましいが、それが困難な場合、生物学的に非同等な製剤あるいは溶出の識別性を重視し、選定することが望ましいことを示した。そして、Q 値を用いた規格値の設定法について検討し、バイオアベイラビリティデータに基づいて、あるいは処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインを参考に、生物学的同等性を保証し得る規格値を設定することが重要であることを示した。また、治療濃度域の狭い医薬品、溶出の遅い医薬品等に対しては、複数時点で規格値を設定することが望ましいことを示した。ここで示された考え方をベースに、優れた規格設定法が構築されることを期待する。

溶出試験規格は製剤機能としての溶出性を保証するためのものであるが、試験規格のみでその保証が達成されるものではない。そこで、溶出性の保証のあり方について検討し、溶出性を高度に保証するには、製剤設計、工程设计、工程管理が重要であり、さらに定期的に溶出プロファイルを確認することが重要であることを示した。

A. 研究目的

溶出試験法は国際調和に達し、日局 15 に調和試験法が収載されたが、そこでは「本試験は経口製剤が溶出試験の規格に適合しているかどうかを判定するために行う」と述べているにすぎず、生物学的同等性 (BE) に言及していない。しかし、生物学的非同等性を防ぐことは溶出試験の重要な目的であるため、日局には継続してその目的を記載されている。ICH Q6A の新医薬品の規格及び試験方法の設定に関するガイドラインも、「溶出試験の条件と判定基準は、許容できないバイオアベイラビリティ (BA) を示すロットを排除し得るよう設定する必要がある」と述べており、溶出試験の目的が BE の保証にあることを示している。したがって、溶出試験は基本的に BE の保証を図る試験法として活用されなければならない、新薬に対してはその方向で規格設定が進められ、その規格がいず

れ各国の薬局方に掲載されると考えられる。このような状況を考えるとき、新薬に対する溶出試験規格（試験条件、規格値）の設定の考え方が国際的に統一されていないと、薬局方の溶出試験規格が日米欧で異なるものになってしまう可能性が高い。試験法は調和しても個々の医薬品の規格が異なれば、結局は規格に対応した試験をやり直さなければならず、溶出試験の真の調和とはならない。新薬に対する規格設定法はレギュレーションに属する事項であり、これまで全く議論されていない。前年度の研究で、Q 値を用いる即放性製剤の規格設定について検討を行ったが、本研究ではこれも含めて、新薬の規格設定のあり方について即放性製剤を対象に包括的な検討を行った。また、溶出試験規格設定の目的は、溶出性という製剤機能の恒常性を確保し、それにより BE を保証することにあるが、溶出性の保証に果たす試験規格の役

割と限界、その保証のあり方についても検討を行った。

B. 研究方法

1) 溶出試験規格の設定と溶出性の保証

「新医薬品の規格及び試験方法の設定について（医薬審発第 568 号）」のガイドライン、処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン等を参考に、BE を保証するための溶出試験規格値の設定法について検討を行った。また、製剤機能としての溶出性の保証のあり方について検討を行った。

2) ニフェジピン製剤の溶出試験

3 種の 10 mg ニフェジピン製剤を対象に日局パドル法、50 rpm、900ml の試験液中、37°C で溶出速度を測定した。試験液としては水を用い、界面活性剤としてラウリル硫酸ナトリウムを添加した。ニフェジピン製剤のバイオアベイラビリティデータは既に報告されているものを使用した。

（倫理面への配慮）

特になし。

C. 研究結果

新医薬品の規格及び試験方法の設定のガイドラインでは Table 1 に示すように記載されている。従って、規格の試験条件と判定値は、基本的に BE を保証できるものでなければならず、製剤処方の変化あるいは製造工程の種々の因子の変化、経時変化を識別できるものである必要がある。これらの観点から、新医薬品の溶出試験規格のあり方（試験条件、規格値）について述べる。

1. 試験条件

試験条件（装置、攪拌条件、試験液）を設定するに際しては、生物学的非同等性につながる BA の差を区別できる試験条件の選択が重要である。そのためには、*in vitro* 溶出速度の異なるいくつかの製剤を用いて *in vivo* 溶出速度あるいは BA との関連性を検討し、相関性の優れた試験条件を選択することが望ましい。しかし、*in vitro/in vivo* 相関性の優れた試験条件を見いだすことは決して簡単でない。何故なら、*in vitro* の試験条件は pH、試験液の量、攪拌速度が固定された静的条件にあるが、*in vivo* は動的で消化管内 pH、胆汁酸濃度、流速、消化管液量等は部位によって異なるだけでな

く、同一部位内でも変動し、個人差も存在するからで、静的条件下の溶出速度と動的条件下の溶出速度を一致させることは容易でない。また、*in vitro/in vivo* 相関性の検討にはヒトを対象とした BA 試験が必要となる。これらを考えると、*in vitro/in vivo* 相関性のある試験条件を設定することは簡単でない。

In vitro/in vivo 相関性に代わる次善の手段は、開発段階で得られる試作製剤の BA データを用い、生物学的非同等性を識別できる試験条件を選択することである。BA データがない場合は、溶出の識別性に視点を移し、溶出が異なる製剤（例えば処方、製法が異なる製剤、経時変化した製剤等）を用いて、溶出の差を識別しやすい試験条件を選択する必要がある。以上が、試験条件の基本的な選定法であり、そのプロセスを Fig. 1 に示した。

なお、試験条件を選定するにあたって、通常、薬物がほぼ完全に溶出する試験条件が選ばれることが多い。そして、溶出が不十分な場合、回転数を増したり、あるいは界面活性剤を添加して薬物がほぼ完全に溶出することを確認し、それを規格の試験条件とすることが多い。しかし、不十分な溶出を示す試験条件の方が識別性に優れていることがあり、いずれの試験条件が適切かどうか、検討する必要がある。Fig. 2, Fig. 3 に示した例で検討してみたい。仮に、検証試験で使用された製剤を TA とすると、その製剤から薬物が完全に溶出するのは、界面活性剤を添加したときで、非添加のときは溶出が不十分である。BA の著しく低い製剤 TB (Fig. 3) の識別性は、界面活性剤の添加濃度が高いほどわるく、界面活性剤を添加した試験条件を規格に採用することは適当でない。この例でみられるように、薬物がほぼ完全に溶出する試験条件を優先的に規格に採用することに合理性はなく、溶出が不完全でも識別性の高い試験条件、BE を保証できる試験条件を選択すべきと思われる。ほぼ完全に溶出する試験条件の選択は、全量の薬物が溶出することを確認することに重きを置いた選択であるが、その確認は規格試験で行わずとも開発段階の試験で可能であり、“十分に溶出する試験条件”を重視する必然性はない。

以下、試験条件に関し、装置、攪拌速度、試験液の選定のあり方について具体的に述べる。

1) 装置 溶出試験装置としては、*in vitro/in vivo* 相関性のある装置を選定するのが理想であるが、それが困難な場合、局方収載

の装置の中から適当な装置を選ぶことになる。現在、日局には、パドル法、回転バスケット法、フロースルーセル法の3種の装置が収載されているが、まずはパドル法の選択を検討すべきである。理由は、a) パドル法は操作性が優れ自動化も可能で品質管理に適している、b) 各種のBE試験ガイドラインにおいて、溶出の同等性を評価する試験法として汎用されており、試験データの蓄積も多く、関連するBAデータも多いことから、BEを保証しうるパドル法の試験条件がかなり明らかになってきているためである。パドル法の欠点として、崩壊後の粒子がビーカーの底に堆積してしまう、あるいは錠剤、カプセルがビーカーの底、壁に付着してしまうことがあげられる。それらは試験結果の再現性に影響を与えるので、その場合は回転バスケット法、フロースルーセル法の適用を検討するか、付着する場合はシンカーの使用を検討すべきであろう。パドル、回転バスケット法に共通する欠点として、使用できる試験液量が最大900 ml程度に制限されていることがあげられる。その液量では、難溶性薬物の場合、十分な溶出量が得られず、界面活性剤の添加が必要となることが多い。しかしながら、界面活性剤の添加は、製剤間の差の識別性を低下させるので、その使用は避けるのが望ましい。多量の試験液を使用できるフローセル法を適用するのも選択肢の一つである。

2) 攪拌速度及び流速 攪拌速度及び流速は、*in vitro/in vivo*相関性に基づいて設定するのが理想であるが、それが困難な場合、生物学的に非同等となるおそれのある製剤を十分識別できる攪拌速度を設定することが重要である。我が国では、日本薬局方、局外規、BE試験ガイドラインで、パドル法50 rpmが汎用されているが、即放性製剤では製剤間の差を識別しやすい回転数と考えられている。換言すれば、パドル法50 rpmで製剤間に溶出性の差が見出せなければBAに差を生じる可能性は少ないことを意味する。実際、後発医薬品会社に、pH1.2-6.8におけるパドル法50rpmでの溶出試験で同等であったのに生物学的に非同等となった製剤の割合について調査したところ、その割合は2%以下との回答を得ており、パドル法50rpmはBEを保証する上で有効な試験法といえる。パドル法の代わりに回転バスケット法を使用する場合、基本的には50 rpmの使用が薦められる。両装置の攪拌強度を比較した場合、パドル法 50 rpmにおけるビーカ

ー底部の攪拌強度は、回転バスケット法 50 rpmのビーカー底部の攪拌強度とほぼ一致していたからである¹⁾。しかし、薬物がほぼ完全に溶出するまで製剤がバスケット内部に留まる場合、100 rpmが薦められる。その回転数におけるバスケット内の攪拌強度は、パドル法 50 rpmにおけるビーカー底部の攪拌強度と等しいからである¹⁾。なお、パドル法50 rpmでは試験結果の再現性が劣るとの理由で、75 rpm、100 rpmの適用を行っている例がしばしばみられるが、溶出試験では再現性の劣る方法がわるい方法を意味しない。“識別性”が“再現性”以上に重要であり、再現性の劣る試験法の方がよい試験法である場合がある。再現性が優れていることのみを理由に、高回転数を選択したり、高濃度の界面活性剤を使用したりするのは適切でない。

フロースルーセル法の流速に関しては、標準的な流速は毎分4, 8又は16 mlと記載されているが、液の攪拌能は毎分19 mlでもパドル法 50 rpmよりはるかに弱いので¹⁾、16 mlでも十分識別性が高いと考えられる。

3) 試験液 試験液も*in vitro/in vivo*相関性に基づいて選定するのが理想であるが、それが困難な場合、生物学的に非同等な製剤を識別できる試験液を選択することが大切である。試験液のpHに関して言えば、薬物の溶解度がある程度低いpH、使用されている添加剤又は剤皮等の溶解性がわるいpHで製剤間の溶出速度の差が検出されやすい。また、我が国では医薬品を服用する機会の多い高齢者で無胃酸の人が多いので²⁾、試験液pHはそれを考慮して選択することが望ましい。例えば、糖衣、フィルム等の剤皮を施した製剤では、一般に酸性側より中性附近で製剤間に溶出速度の差が生じやすく、その差は胃内pHの高い低胃酸被験者でBAの差となって現れることが多い^{3,4)}。また、消化管内では、溶出した有効成分は、通常、速やかに吸収されるため有効成分が飽和濃度に達することは少ない。このため、通常、有効成分の溶解度の3倍以上とされるシンク条件を与える試験液が望ましいと考えられているが、シンクよりノンシンク条件の方が製剤間の差を検出しやすいことがある。溶出試験の実施が可能であるならば、シンク条件にとらわれず識別性の優れた試験液を選択すべきであろう。安易に溶解度の高い試験液、界面活性剤を試験液に添加して溶解度をあげることは適切でない。

水で試験が可能な場合はできるだけ水を用いる方が、試験効率、経済性、環境面から望ましい。水はpHが変動しやすいという欠点を有するが、処方、製法の違いに鋭敏で、その差を検出しやすい。溶出速度が pHの影響を受けにくい製剤、溶出速度がいずれのpHでも速い製剤、識別性の優れた試験液と水との間で溶出試験の結果が変わらない製剤に対しては水の使用が薦められる。緩衝液を用いる場合は、pHが同じでも組成が異なれば溶出試験の結果が異なることがあるので注意を要する⁵⁾。

有効成分が難溶性の場合、界面活性剤を添加するか、あるいはフロースルーセル法で試験することになる。USPではイソプロパノールを加えた試験液を使用している医薬品があるが、アルコール等の非生理的有機溶媒を加えると崩壊性、溶出性がin vivoとは異なるものになってしまう可能性があるため、その使用は避けるべきである。界面活性剤としては、生理学的観点からは胆汁酸類が薦められるが、経済性、実用性の面からは合成界面活性剤の方が優れている。胆汁酸との構造的類似性からラウリル硫酸ナトリウム等のアニオン形界面活性剤が望ましいとする意見もあるが、ラウリル硫酸ナトリウムはリン酸カリウム緩衝液に添加した場合、白濁することがあるので注意を要する。また、ラウリル硫酸ナトリウムには品質に違いのあることが認められており、それが溶解度、溶出性に影響を与えることがある。相互作用の生じにくい非イオン形界面活性剤の使用が望ましいという考えもあり、ポリソルベート80が汎用されるが、酸化されやすさの問題からポリソルベート20の方が望ましいとする意見もある。その他、適当な界面活性剤があればそれらを用いることは可能であるが、BAの差につながる製剤間の溶出性の差を検出できるかどうか検討の上、界面活性剤を選択することが大切である。界面活性剤の添加量は溶出試験の実施が可能な範囲でできるだけ少なくするのが望ましい。添加量が多いと、製剤間の溶出速度の差が検出にくくなる。実例をFig. 2, Fig. 3に示した。界面活性剤を添加しない場合、ニフェジピンの溶出は製剤TBで遅く、不完全な溶出を示し、その差は血中濃度の差として現れている。しかし、ラウリル硫酸ナトリウムを試験液に添加した場合、製剤TBの溶出は促進され、最終溶出率に他の製剤との差はなく、この傾向は界面活性剤濃度が高いほど顕著である。界面

活性剤の添加が識別性を低下させている訳で、同様の例は他の医薬品でもみられる。

ゼラチンカプセル製剤の試験液については、日局と欧米局方では異なっている。USPは試験液にペプシン又はパンクレアチンを添加することを許容している。ゼラチンカプセルはcross-linkingにより硬化し、溶出性が低下することがあるが、試験液に酵素を添加することにより溶出性が元のカプセルと変わらない程にまで改善されるならば、BE上、問題は無いと考えているためである⁶⁾。しかし、日局は酵素添加を許容していない。我が国で同じようなゼラチンカプセル製剤を用い低胃酸被験者で試験したところ、BEが成立しなかったためである⁷⁾。従って、試験液に酵素を添加しても、BEを確保できることが個別の製剤で示されない限り、酵素の添加は避けるべきである。

試験液の量としては通常、900 mlが多く用いられるが、900 mlである必然性はない。しかしながら、他の局方との整合性及び試験液量の統一性を図ることも重要で、特に合理的理由がない限り 900 ml以外の液量としては、1000, 750, 500 mlの使用が推奨される。

2. 規格値

1) 基準製剤 規格値は何らかの基準となる製剤の溶出曲線を基に設定されるが、その基準となる製剤は、臨床試験で有効性、安全性が確認されたロット、即ち、第3相の検証試験で使用されたロット（臨床試験ロット）でなければならない。検証試験で複数のロットが使用されている場合、即放性製剤であれば溶出の速いロットを基準製剤とすることが望ましい。溶出の速やかなロットほど一般にBAが優れ、変動も小さいからである。過去には、規格試験用に作られたロットを用いて溶出試験規格が設定されていたこともあったが、それは適切でない。臨床試験ロットと溶出挙動が異なった場合、有効性、安全性の不確かな製剤を基準とし、溶出試験の規格値を設定してしまう可能性があるからである。

2) 規格値の設定

a) 1時点規格または複数時点規格 BAの差は溶出速度の差に起因することを考えるとき、基準製剤の溶出プロファイルを基に複数の時点で規格値を設定し、溶出プロファイルを規定するのが理想である。即放性製剤の場合、1時点で下限溶出率を規格値として設定することが多いが、それでは溶出速度を規定できないためである。しかし、複数の時点での規

格値の設定は、品質管理試験の負担を増大するもので日常的な品質管理には不向きである。その負担を軽減するには、生物学的非同等性につながる製剤間の溶出性の差を識別できる1時点を選び、規格値を設定するのが現実的である。ここで重要なことは、“生物学的非同等の識別できる1時点”の選定である。多くの場合、溶出率がプラトーに達した1時点で規格が決められてきているが、それが“非同等性を識別できる1時点”に相当するかどうか十分な検討が必要とされる。例えば、Fig. 2で示した0.1%界面活性剤添加条件下におけるニフェジピン製剤の溶出曲線で、1時点を6時間に設定した場合、BAのよい製剤とわるい製剤を充分区別できない (Fig. 2)。選択した1時点が“非同等性を識別できる1時点”でない場合、複数の時点で規格値を設定し、非同等な製剤を区別できるようにすることが望ましい。例えば、上記のケースでは、2時間及び6時間で規格値を設定することが考えられる。複数の時点での規格値設定は、薬理作用が強い医薬品、治療濃度域が狭い医薬品、急激な血中濃度の上昇が望ましくない医薬品でも必要と思われる。それら医薬品で生物学的に非同等となった場合、治療効果に与える影響が大きいからである。また、難溶性医薬品で試験液に高濃度の界面活性剤を添加した場合、識別性が低下するので、複数時点で規格値を設定することが望ましい。

b) Q値の設定法 溶出試験の国際調和を受け、即放性製剤及び腸溶性製剤の判定基準としてQ値が日局に取り入れられたことにより、今後、Q値を用いた3段階の判定法が適用されていくことになる。しかし、昨年度の報告で述べた通り、その判定法は、溶出が速いほど優れた製剤という考えに立脚した判定法で、統計的に大きな欠陥を有している⁹⁾。即ち、第1段階と第2段階の判定では、試験のOC曲線が著しく異なっており、溶出がよほど速くないと第一段階の試験は適合しにくい。したがって、Q値を厳しく設定した場合、第1段階の試験に容易に適合しないおそれがある。この懸念は現実的な問題で、Q値設定に関して、米国では申請企業とFDAとの間に摩擦を生じており (Table 2)、溶出の変動が少しでも大きいロット、BEに問題ないと考えられるロットであっても平均溶出率が基準ロットより少しでも低くなった場合、第1段階の試験に容易に適合しない⁹⁾。Q値設定に関し、USPは公式見

解でないが、臨床試験ロット、実生産ロット、安定性試験ロットの全てを含めた溶出試験データの最小溶出率を基準に、どのロットでも第一段階の試験で適合するようにQ値を設定すべきと述べている (Table 3)。しかし、その設定法はあらゆるロットが適合するような生産者側視点に立った設定法である。消費者 (患者) に対するリスクの配慮がなされていないため、その規格設定法は推奨できない。規格値は、基本的に生物学的に非同等な製剤を識別できるように設定すべきである。既に、溶出あるいはBAが異なる試作製剤等のデータ及び基準となる臨床試験ロットのデータがあり、そこから生物学的に非同等な製剤を区別できるようQ値を設定できる場合は、その手法で規格を設定すべきである。例えば、Fig. 4に示したように、臨床試験ロットとlot Aの間にBEが成立し、Lot BのBAが劣る場合、 $Q=70\% / 30\text{ min}$ と設定すれば生物学的に非同等な製剤を識別できる規格値となる。十分なBAデータがない場合、Fig. 5に示したように、非同等な製剤を区別できると思われるQ値 ($Q=80\% / 30\text{ min}$) を仮に設定し、Q値に相当する溶出を示す製剤を調製し、臨床試験ロットと生物学的に同等であることを確認することにより、規格値が適切であることを示すことができる。BA試験に基づいて妥当な規格を設定するのが困難な場合、次善の対応手段は、処方変更のBE試験ガイドライン (処方変更ガイドライン) 中の溶出試験の同等性の判定基準等を参考に規格値を設定することである。処方変更ガイドラインでは、パドル法50rpmにより薬物が85%以上溶出する場合、平均溶出率より10%以内の差であれば、生物学的に同等な製剤とみなしている。したがって、パドル法50rpmで試験する限り、基準製剤である臨床試験ロットの平均溶出率より10%の範囲内に規格値を設定すればBEは保証できると考えられる。しかし、溶出試験はバラツキの大きい試験法であり施設間変動は避けられず、また含量の変動も通常、5%程度許容されていることを考えると、平均溶出率より最大15%以内であれば規格値として許容しえよう。但し、医薬品の作用、副作用、治療濃度域等を考慮する必要があり、治療濃度域の狭い医薬品等に対しては10%の範囲内に規格値を設定することが望ましい。処方変更ガイドラインは、パドル法50rpmを採用し、試験液へのポリソルベート80の添加濃度を0.1%に制限している。したが

って、その基準を超えた回転数、回転バスケット法等を使用した場合、ポリソルベート80の濃度を0.1%以上にした場合、処方変更ガイドラインの判定基準は参考にできない。それらの場合、溶出とBAの関連性を示す何らかのデータに基づいて規格値を設定するか、あるいは臨床的視点に立って治療効果の同等性を確保できる規格値を設定する必要がある。以上述べた基準製剤の選定から規格値設定に至るまでのプロセスをFig. 6に示した。

他の規格値を設定する方法として、in vitro/in vivo相関性に基づく方法があげられる。回帰直線上から臨床試験ロットのAUCまたはCmaxの値より20%離れた点に相当するin vitro溶出率を読みとり、Q値として設定している例がみられる。しかし、その設定法は正しくない。±20%の許容値はBEの信頼区間の許容値であり、点推定の許容値ではないからである。また、回帰直線には誤差があることを考えると、in vitro/in vivo相関性に基づいて規格値を正しく設定することは相当困難である。

繰り返すが、試験条件及び規格値の良否の判断基準は、BEの保証と製剤間の溶出の差の識別性である。過去には、溶出速度にほとんど差のない規格試験用の3ロットのみを用いて、試験条件、規格値を設定している例がみられるが、それでは溶出に差のある試験条件を見出せないだけでなく、基準となる臨床試験ロットに基づいてQ値を設定できないため、適切な手法とは言えない。

c) 試験時間 試験時間に関して、日局溶出試験の適用原則では、即速性製剤の場合、60分以内が望ましく、試験時間がこの範囲に入るよう攪拌速度を50から75 rpmに変更したり、試験液のpHを変更したりすることは可能ではあると述べられている¹⁰⁾。品質再評価でも60分以内を推奨していることもあり、試験時間を60分以内におさめようとして、溶出の速いpHを選択したり、攪拌速度を早めたり、界面活性剤の添加濃度を増したりしている例がみられる。しかし、60分以内という試験時間は本質的に溶出の速やかな製剤に適用されるべきものであって、溶出が遅い製剤に無理に適用すべきでない。例えば、Fig. 2に示したように、界面活性剤が無添加の場合、6時間で90%程度しか溶出しない製剤でも、ラウリル硫酸ナトリウムを2%添加すれば、60分以内でほぼ完全に溶出するようになる。しかし、BA

のよい製剤とわるい製剤 (Fig. 3) の識別性は低下し、2%ラウリル硫酸ナトリウムを添加した溶出試験では生物学的に非同等な製剤を十分に区別できない。この例からも理解できるように、60分という試験時間は決して優先すべき事項ではない。溶出試験においては生物学的に非同等となるおそれのある製剤を十分識別できるかどうか試験時間以上にはるかに重要である。但し、識別性を損なわない範囲で試験条件を変えることに問題はない。

3. 溶出性の保証

溶出試験規格設定の目的は、溶出速度を一定水準に維持し、それによりBEを保証することにあるが、溶出試験規格のみで全数の製剤の溶出性を保証できる訳ではない。溶出試験規格は、即放性製剤に関していえば、一つの試験液での1時点の下限規格であり、溶出プロファイルを規定している訳ではない。また、溶出試験は10-500錠の中から僅か6-12個を抜き取って試験するにすぎない。そのような限定された試験で、全数の製剤の溶出性を十分に保証することは難しい。製剤機能としての溶出性の保証を高めるには、製剤設計、工程設計の段階で溶出に影響を及ぼす重要な変動要因（原薬及び添加剤の粒径、混合、造粒条件等）を解析、特定し、適切な製剤設計及び工程設計をすることが何より重要で、次にそれら変動要因を製造段階で適切に制御することである (Fig. 7)。適切な製剤及び工程設計、工程管理は、特に、難溶性医薬品、物性の不安定な医薬品（例えば、固体分散体）などにおいて必要で、また、BAデータに基づいて溶出試験規格を設定し得なかった場合も重要となる。これにより、溶出試験規格の品質保証上の欠点を補い、溶出性の保証を高めることができる。そして、品質管理は規格試験のみに依存するのではなく、20-30ロットに1回は定期的に溶出プロファイルの確認を行うことが大切で、また、変更管理の際、あるいは1-2年に一度は、生理学的範囲の複数のpHで溶出プロファイルが変わらないことを確認する必要がある (Fig. 7)。但し、これらの試験は医薬品の性質、製剤及び工程設計の完成度、工程の制御度に応じて柔軟に実施すべきである。薬物の溶解度が高く溶出が速やかな医薬品、あるいは溶出に影響を及ぼす製造要因が適切に制御されている医薬品等では、溶出プロファイルの頻繁な確認は不要であるが、物性が不安定あるいは微粒子化した医薬品、溶

出試験で界面活性剤の添加が必要とされる難溶性医薬品、変動要因が十分、特定されていない医薬品等では、溶出プロファイルの確認をより頻繁に行う必要がある。製剤機能としての溶出性を高度に保証するための一連の対応手段をFig. 7に示した。

溶出試験は溶出性を *in vitro* で評価する試験法であって、溶出を直接制御する手段ではない。高度の溶出性の保証、BEの保証は、優れた製剤設計、工程設計、工程制御によって達成されるものであって、溶出試験規格によってなされるものでないことを理解しておく必要がある。

D. 考察

溶出試験は治療学的同等性あるいは BE を確保する上で、重要な試験法であり、USP17 (1970) に続き日本薬局方は第 10 改正 (1981) において溶出試験法を一般試験法に導入した。しかし、その後、溶出試験の結果が BA と相関しない例も多く見出されるようになり、溶出試験に対する期待は急速に低下した。このため、日本薬局方も欧米の薬局方と同様、第 11 改正までは溶出試験を単なる物理化学的な品質管理試験と位置づけてきた。日局溶出試験の適用原則の確立を図るべく設置された厚生科学研究班は溶出試験の目的について再検討を行い、*in vitro*/*in vivo* 相関性の確立は難しくとも、溶出試験で生物学的非同等性を防ぐことは可能であると結論した¹⁰⁾。これは画期的な結論で、これにより日局 12 で溶出試験の目的は単に物理化学的な品質管理のためだけではなく、生物学的非同等性を防ぐことにありと改訂された。しかし、欧米では *in vitro*/*in vivo* 相関性が不確かなため、溶出試験を相変わらず品質管理試験として位置づけており、そのため国際調和された試験法では、生物学的同等性 (BE) が全く言及されていない。このため、日局と USP では、パドル法、バスケット法の使用頻度が異なるだけでなく、個々の製剤の溶出試験液、規格にも大きな違いがみられる。溶出試験の国際調和は、試験法のみを調和しただけでは不十分で、個別の製剤の試験条件、規格値まで統一しないと、結局は日米欧の規格に応じた試験をやり直さなければならず、国際調和のメリットは生まれない。しかしながら、既存の医薬品の溶出試験の条件、規格値を国際的に統一することは、影響が大きすぎて不可能に近い。将来に向けての統一を図ることに重きをおくべきで、そ

のためには、新薬に対する溶出試験の規格設定法 (試験条件、規格値) を統一しなければならない。しかし、規格設定法はレギュレーションに属する事項であるため、各国共、公開しておらず、我が国でもほとんど検討されていない。統計的に問題のある Q 値が国際調和で採用されてしまったのも、規格値の設定に関する理解が国内外で不十分であったためと思われる。本研究では薬局方における個別製剤の溶出試験規格の統一へ向けて、新薬に対する溶出試験規格の設定法について検討を行った。そして、規格値設定の基準となる製剤の選定の仕方から始めて、試験条件 (装置、攪拌速度、試験液) の選定、Q 値を用いた規格値設定の仕方に至るまでの考えを示した。本研究で示された溶出試験規格の設定に関する考え方が議論の土台となり、優れた規格設定法が確立されれば、規格設定のプロセスが簡素化され、新薬の承認を早めるだけでなく、いずれは薬局方製剤の溶出試験規格の統一へとつながることが期待される。なお、本研究では日局 14 まで使用されてきた計数型判定法の規格値設定法について検討をしなかったが、その理由は、計数型判定法は溶出率の平均値に対する規定がないため、平均 AUC, C_{max} で規定される BE のパラメータに対応した規格設定が困難なためである。

また、溶出試験規格は溶出性を保証するためのものであるが、溶出試験規格のみで保証が達成できるものではない。規格で溶出性を保証できる、あるいはすべきという考えが根強くあるが、それはかなり難しく、またその保証を規格に全面的に委ねた場合、溶出試験規格を相当厳しいものとしなければならず、規格設定をかなり困難なものとする。これまで、溶出性の保証のあり方について検討した報告はほとんどないが、その保証の重要性を鑑み、本研究で検討を行い、溶出性の保証には、製剤設計、工程設計、工程管理が重要であり、さらに品質管理を規格試験のみに任せるのではなく、定期的に溶出プロファイルを確認することが重要であることを示した。この考えを基に、優れた溶出性の保証法が構築されることが望まれる。

参考文献

- 1) Morihara, M., Aoyagi, N., Kaniwa, N., Katori, N., Kojima, S., Hydrodynamic flows around tablets in different pharmacopeial dissolution tests, Drug Dev. Ind. Pharm., 28, 656-662 (2002)

- 2) Morihara, M., Aoyagi, N., Kaniwa, N., Kojima, S., Ogata, H., Assessment of gastric acidity of Japanese subjects over the last 15 years, *Biol. Pharm. Bull.*, 24, 313-315 (2001).
- 3) Aoyagi N, Ogata H, Kaniwa N, Ejima A., Bioavailability of indomethacin capsules in humans. (I): Bioavailability and effects of gastric acidity, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 23, 469-474 (1985).
- 4) Ogata H, Aoyagi N, Kaniwa N, Ejima A., Effect of food on bioavailability of metronidazole from sugar-coated tablets having different dissolution rates in subjects with low gastric acidity., *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 24, 279-282 (1986).
- 5) Bodmeier, R., Guo, X. D., Sarabia, R. E., Skultety, P. F., The influence of buffer species and strength on diltiazem HCl release from beads coated with the aqueous cationic polymer dispersions, *Eudragit RS, RL 30D. Pharm. Res.*, 13, 52-56 (1996).
- 6) Meyer, M. C., Straughn, A. B., Mhatre, R. M., Hussain, A., Shah, V. P., Bottom, C. B., Cole, E. T., Lesko, L. L., Mallinowski, H., Williams, R. L., The effect of gelatin cross-linking on the bioequivalence of hard and soft gelatin acetaminophen capsules, *Pharm. Res.*, 17, 962-966 (2000).
- 7) 三原潔、緒方宏泰、平成12年度「日本薬局方の試験方法に関する研究」研究報告：不溶化したゼラチン硬カプセル剤の試験法、*医薬品研究*, 32, 804-813 (2001).
- 8) 香取典子、鹿庭なほ子、青柳伸男、小嶋茂雄：香取典子、鹿庭なほ子、青柳伸男、小嶋茂雄、溶出試験の判定基準の問題点及び改善、*日本薬局方フォーラム*, 7, 17-24 (1998).
- 9) Hofer, J. D., Gray, V. A., Examination of selection of immediate release dissolution acceptance criteria, *Pharmacopeial Forum* 29, 335-340 (2003).
- 10) 青柳伸男、鹿庭なほ子、武田 寧、内山 充、日本薬局方における溶出試験の目的、適用製剤及び試験条件、*医薬品研究*, 24,

1031-1041 (1993).

E. 結論

- 溶出試験法は国際調和したが、個別の製剤の溶出試験規格（試験条件、規格値）を国際的に統一しないと真の調和は達成されない。そこで、即速性製剤を対象に新薬に対する溶出試験規格の設定のあり方を検討し、規格値設定の基準製剤には臨床試験ロットを使用すること、試験条件（装置、攪拌速度、試験液）は *in vitro/in vivo* 相関性に基づいて設定するのが望ましいが、それが困難な場合、生物学的に非同等な製剤の識別性あるいは溶出の識別性を重視し、選定することが望ましいことを示した。そして、Q 値を用いた規格値の設定法について検討し、バイオバイラビリティデータに基づいて、あるいは処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインを参考に、生物学的同等性を保証し得る規格値を設定することが大切であることを示した。また、治療濃度域の狭い医薬品、溶出の遅い医薬品等に対しては、複数時点で規格値を設定することが望ましいことを示した。ここで示され考え方をベースに、優れた規格設定法が構築され、薬局方製剤の溶出試験規格の統一へとつながることを期待する。
- 溶出試験規格は溶出性を保証するためのものであるが、溶出試験規格のみで保証が達成されるものではない。そこで、溶出性の保証のあり方について検討し、溶出性を高度に保証するには、製剤設計、工程设计、工程管理が重要であり、さらに定期的に溶出プロファイルを確認することが重要であることを示した。

F. 研究発表

1. 論文発表

青柳伸男、第15改正日本薬局方製剤総則と製剤試験法の改正について、*ファームテクニカル*, 22, 1417-1421 (2006).

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Table 1. Dissolution Test Conditions and Acceptance Criteria for Immediate-Release Dosage Forms

溶出性がバイオアベイラビリティに著しい影響を与える場合、許容できないバイオアベイラビリティを示すロットを排除し得るような試験条件と判定基準を設定する必要がある。

溶出性がバイオアベイラビリティに影響しないならば、臨床上、許容可能なロットが適合するような試験条件と判定基準を設定すべきである。

また、製剤処方の変化あるいは製造工程の種々の因子の変化が溶出性に著しい影響を与え、そうした変化が規格の他の項目によってコントロールし得ない場合にも、それらの変化を識別できる溶出試験の条件を採用するのが適当であろう。

「新医薬品の規格及び試験方法の設定について（医薬審発第 568 号）」

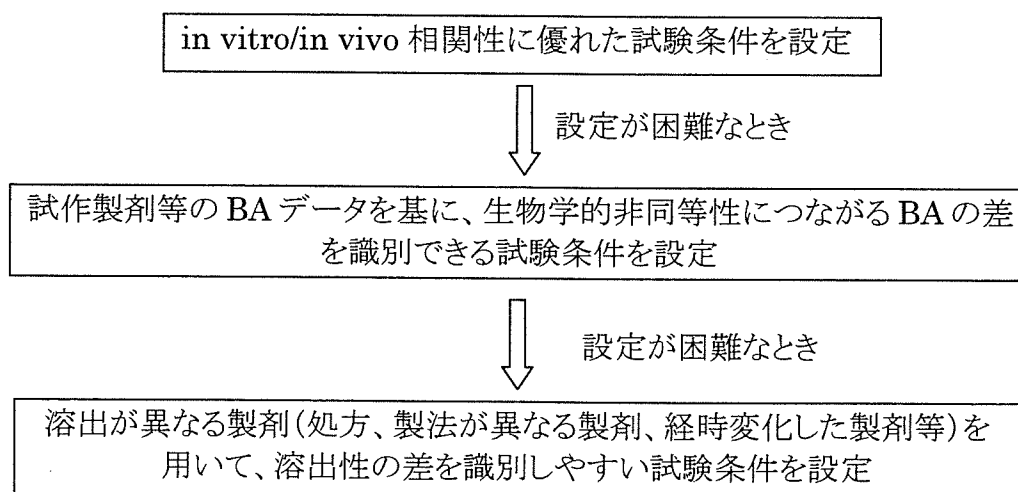


Fig. 1. Establishment of Dissolution Test Conditions for Immediate-Release Dosage Forms

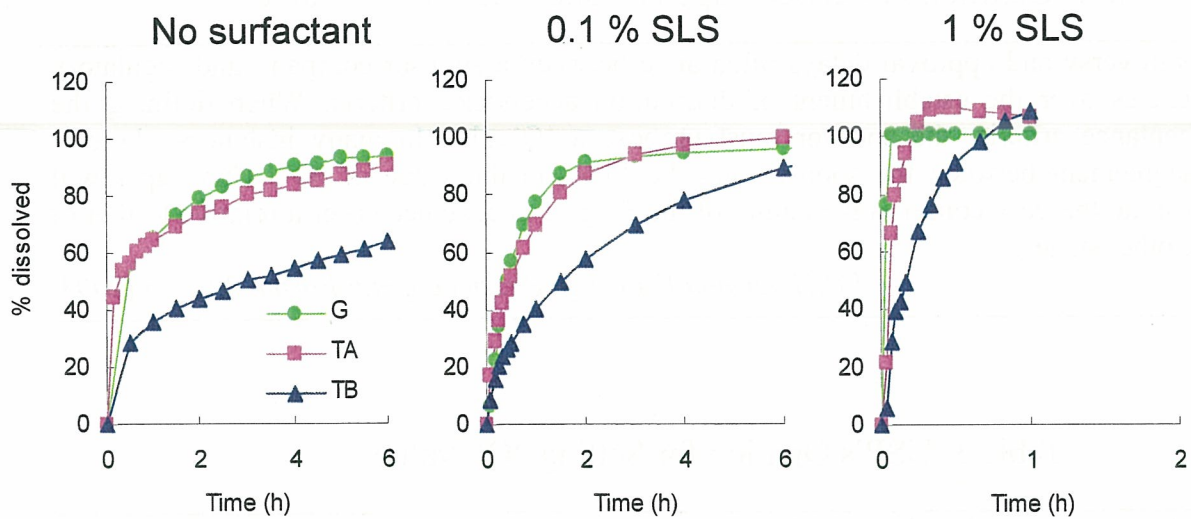


Fig. 2. Dissolution for three 10 mg nifedipine products by JP paddle method at 50 rpm in 900 ml of water without or with sodium laurylsulfate (SLS)

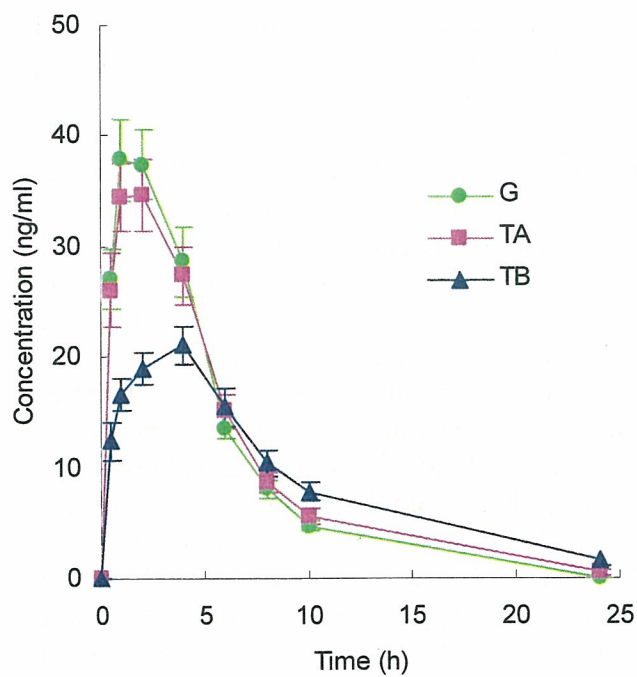


Fig. 3. Mean plasma concentration of nifedipine for three products in humans (n=20)

Table 2. Conflict Between Sponsor and FDA on “Q” value

Controversy and approval delays often arise between a sponsor company and regulatory agencies over the establishment of dissolution acceptance criteria. When defining the acceptance criteria, the sponsor must propose a ‘Q’ value. In many instances, there is disagreement between the sponsor and the FDA on the value of ‘Q’. This paper will illustrate the very conservative nature of the Stage 1 acceptance criteria relative to that of the other stages.

J.D.Hofer and V.A.Gray, Pharmacopeial Forum 29, 335 (2003)

Table 3. USP’s Opinion for Setting “Q” Value

Q How are the dissolution tolerances, the Q value, established for noncompendial products?

A The FDA approach is to make the Q or acceptance criteria tight enough to separate the bioequivalent lots from the bioinequivalent lots. Keep in mind that the dissolution test is considered the eventual link from commercial batches to the pivotal biobatch. The FDA does not consider going to Stage 2 and testing 6 more dosage units indicative of an unacceptable batch. In fact, they encourage the tolerances or Q value to be tight enough that going to Stage 2 around 20% of the time is not unusual. The approach of the industry, however, especially if the Quality Control or manufacturing departments are the strongest voice when setting acceptance criteria, is to choose the Q value in such a way that going to Stage 2 is unusual and normally just 6 dosage units will be tested on release testing. The data upon which the tolerances are chosen will come from all lots contained in the documentation submitted to the regulatory agency. This will typically include the relevant clinical lots, manufacturing lots, and the stability data from those lots, including those obtained from the accelerated-condition studies. The stability studies should have been done on lots packed in the final packaging configuration. One approach that could be used to evaluate the dissolution data from all these lots is to tabulate the results for all the individual dosage forms at all time points. A visual inspection of these tables can be performed to find the lowest individual dissolution values at the primary time points (usually 30 or 45 minutes). For example, if the lowest point at 30 minutes is 81% dissolved, then select a Q value that this value of 81% will pass when it is at Stage 1 (not less than or equal to $Q + 5\%$). A Q value of 75% could be chosen, so at Stage 1 ($Q + 5\% = 80\%$), the 81% will pass. Other approaches include statistical evaluation of the data points. A visual representation of the data in the form of histograms gives a very good representation of the distribution of the data.

W.Brown and M.Marques, United States Pharmacopeia, authored responses to each of the questions.

*Note: These are opinions and interpretations of the authors, and are not necessarily the official viewpoints of the USP

. Dissolution Technologies, 13(4), 24 (2006).

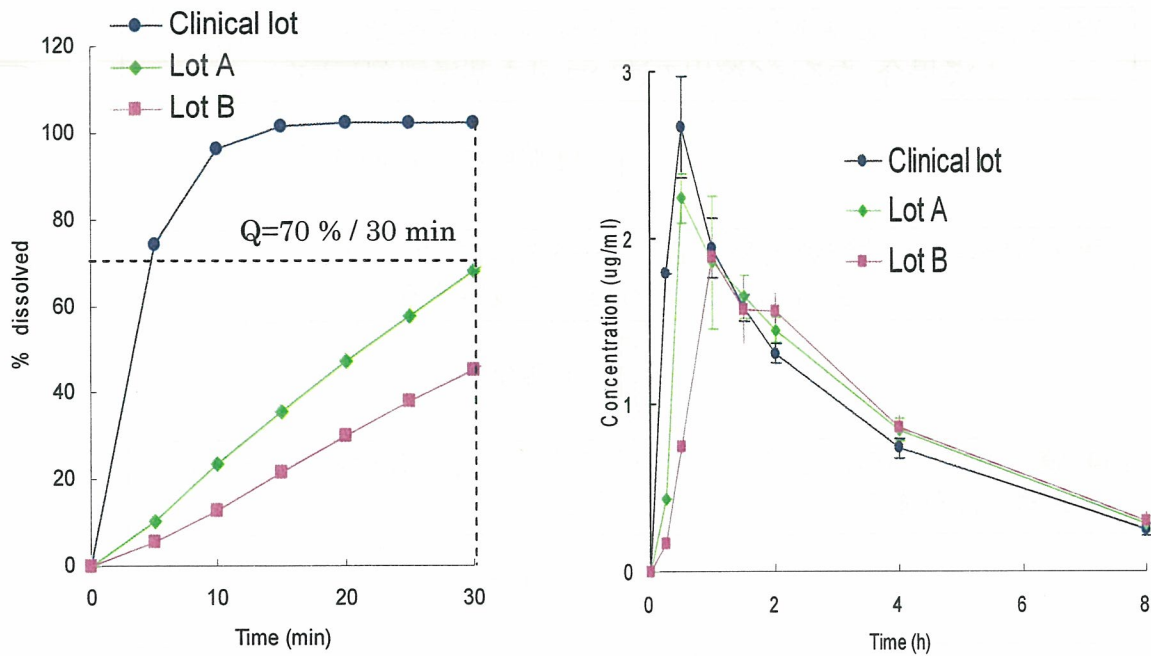


Fig. 4. Rational setting of Q value based on in vitro dissolution and blood concentration profiles of a representative clinical lot and other lots.

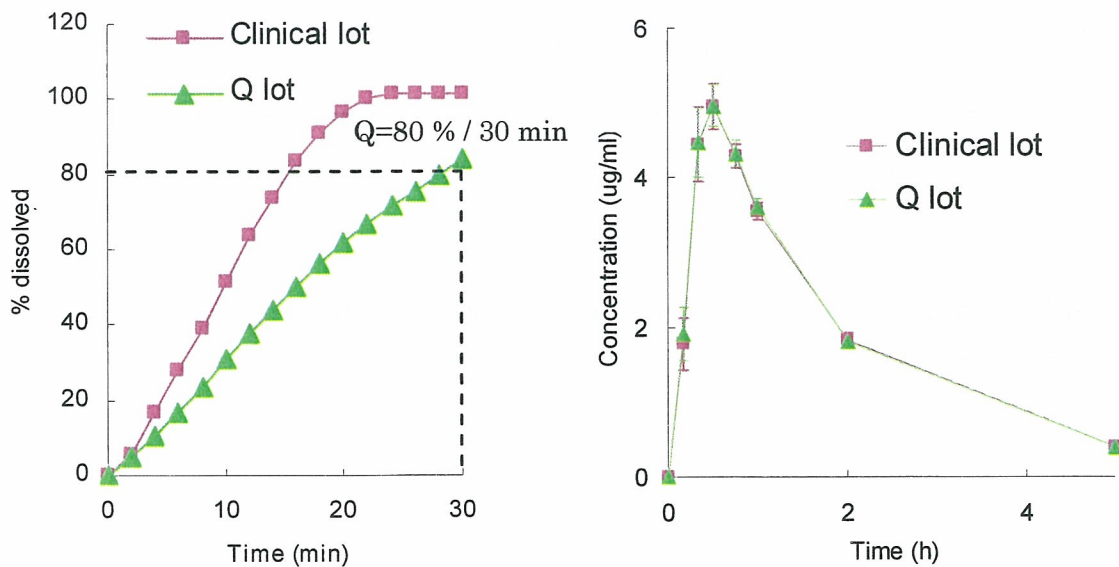
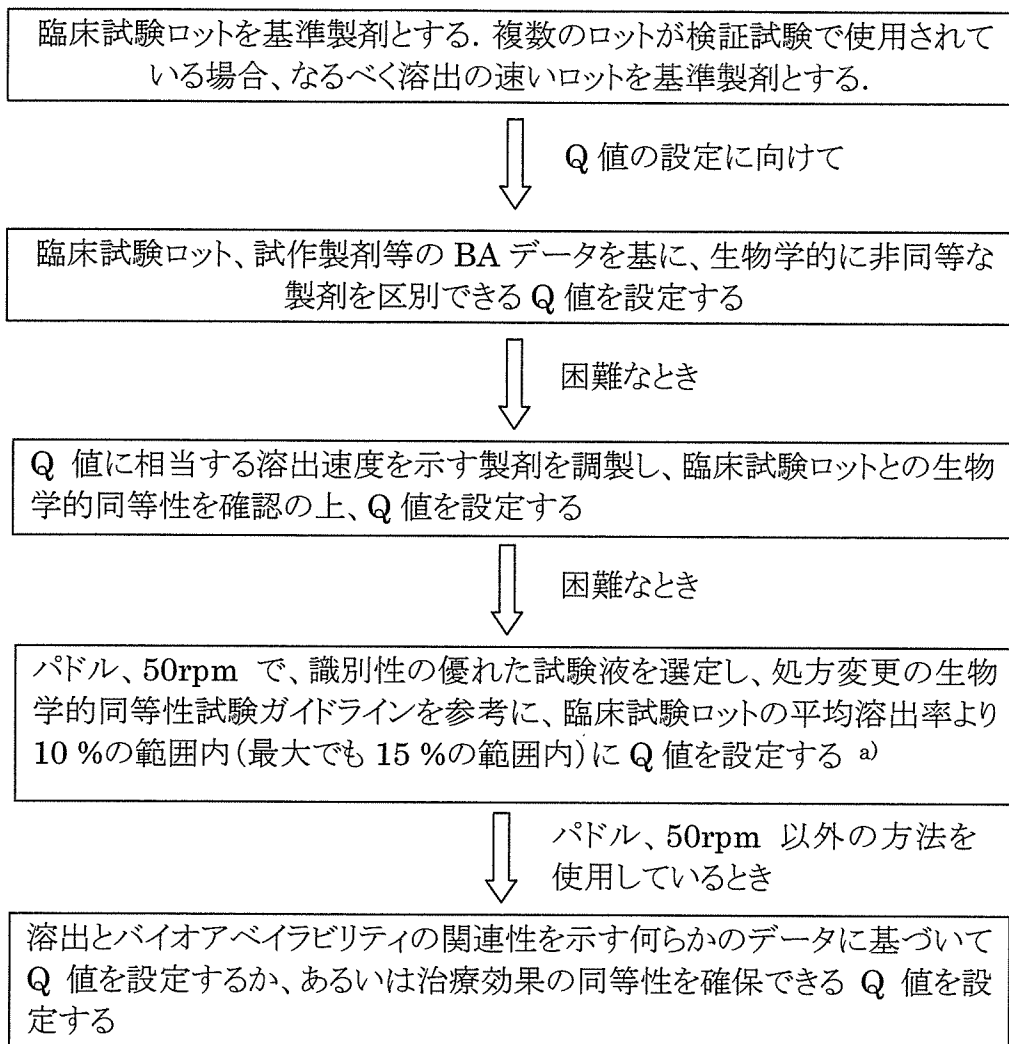


Fig. 5. Rational setting of Q value using a Q lot, from which average Q % of drug is dissolved at a specified time point.



a) 治療濃度域の狭い医薬品等に対しては 10 % の範囲内に規格値を設定することが望ましい

Fig. 6. Selection of a pivotal lot and procedure of setting Q value for immediate-release dosage forms.

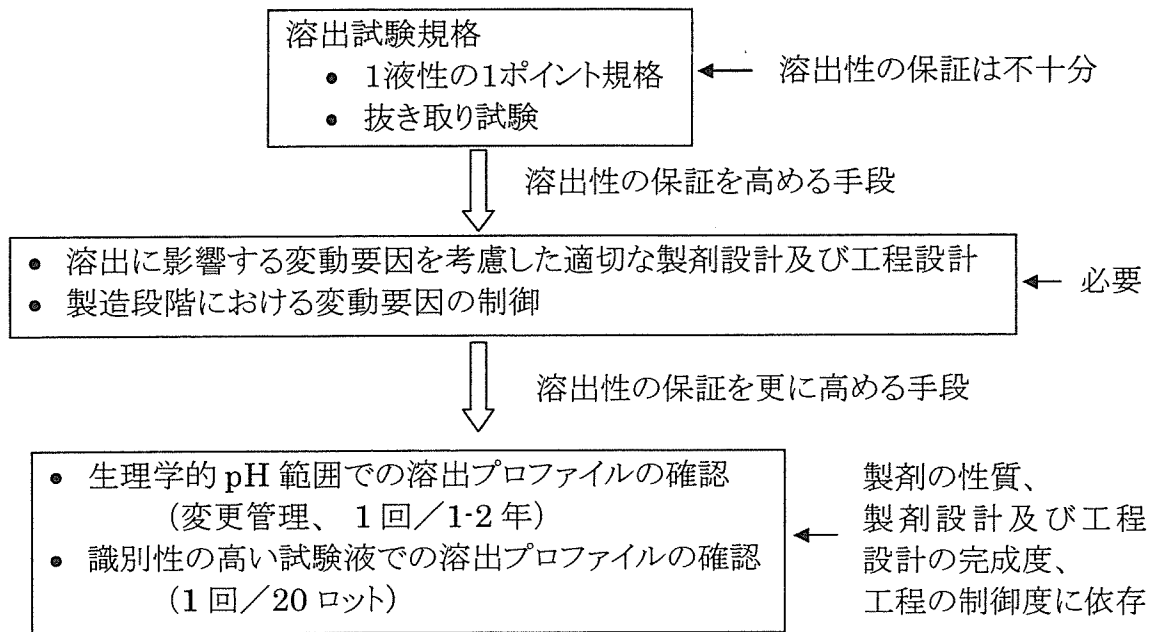


Fig. 7. Assurance of dissolution quality for immediate-release dosage forms.

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業) 分担研究報告書

医薬品の名称、化学名及び構造式の改正と国際調和に関する研究

分担研究者 宮田直樹

名古屋市立大学大学院薬学研究科 教授

研究要旨

一昨年度は、日本薬局方 (JP) に収載されている医薬品の日本名英名 (JPname) について、WHO の決めた国際一般名 (INN)、諸外国の公定書 (USP、EP など) との比較調査研究を行い、JPname のもつ問題点/解決すべき問題点を整理し、塩類、エステル類、四級アンモニウム塩、水和物、プロドラッグ類など、いわゆる mINNM(modified INN) に属する JPname について、改正の必要性およびその根拠などを報告した。

昨年度は、新しい JPname 命名法の確定作業を行うとともに、新しくなった JPname 命名法に基づいてすべての局方収載品目について JPname の検討を行った。この結果は、平成 18 年 3 月に公布された第 15 改正日本薬局方の日本名英名変更に反映された。

今回の JPname 命名法の変更に伴い、我が国のすべての承認医薬品の一般的名称 (JAN) を、新しい JPname 命名法によって命名することになった (薬食審発第 0331013 号：日本薬局方の日本名変更に伴う医薬品の一般的名称 (JAN) の取扱いについて)。そこで、今年度は、我が国の個々の承認医薬品の一般的名称 (JAN) について、上記通知に従った具体的な対応を検討し、変更を必要とする一般的名称 (JAN) を調査した。

昨年度に実施した日本名英名 (JPname) の変更、本年度にまとめた一般的名称 (JAN) の変更提案により、長年の課題であった我が国の医薬品の名前 (JPname、JAN) の変更作業がほぼ完成し、国際的にも調和したものになった。

医薬品の名称は、医薬品の本質を規定するものである。化学的に正しく、国際的にも調和したものになるよう、今後も継続的な対応が必要と考える。

A. 研究目的

日本薬局方 (JP) には我が国で使用されている主要な医薬品が収載され、法律すなわち規格書としての役割を果たしている。加えて JP は、我が国の医薬品の規範書としての役割も負っている。JP に記載されている記述は、我が国の医薬品全てに対しての規範を示しており、その波及効果は大きい。このような観点から、JP に記載されている記述は、

- 1) 科学的に正しいこと、
 - 2) 整合性があること、
 - 3) 国際調和に対応していること、
 - 4) 情報の電子化に対応していること、
- などが挙げられる。

本研究では、日局収載医薬品 (JP 品目) を中心に我が国で承認されている医薬品の名称 (日本名、英名、別名)、化学名、構造式、基原の項に含まれる構造情報など、医薬品の本質

を規定する項目(以上を、名称関連事項と略す)について、先に示した観点から記載事項を調査し、検討課題を抽出することを目的としている。

長年の課題であった日本名英名(JPname)の命名法の変更は、平成18年3月に公布された第15改正日本薬局方(JP15)において実施された。さらに、今回のJPname命名法の変更に伴い、我が国のすべての承認医薬品の一般的名称(JAN)を、新しいJPname命名法によって命名することになった(薬食審発第0331013号:日本薬局方の日本名変更に伴う医薬品の一般的名称(JAN)の取扱いについて)。

そこで、今年度は、我が国の承認医薬品の一般的名称(JAN)について、上記通知に従った具体的な対応を検討し、変更を必要とする一般的名称(JAN)を調査することを目的として調査研究を行った。

B. 研究方法

平成18年3月31日付け薬食審発第0331013号「日本薬局方の日本名変更に伴う医薬品の一般的名称(JAN)の取扱いについて」の中で、JP15に収載されていない医薬品の一般的名称(JAN)については、「JP15に収載されていない医薬品の一般的名称(JAN)については、別紙の命名法に従い変更するものとする。ただし、当分の間、平成18年3月31日以前の一般的名称(JAN)も従来どおり使用して差し支えないものとする。なお、新名称については別途通知することとする。---中略---ただし、新名称の通知が発出されるまでの間、新名称への切替え及び新名称での新規申請を行う場合は、事前に審査当局へ相談すること」とされた。また、具体的な命名法は、(別紙)として、以下の項目が示された。

(別紙)を一部改変

【JP15における日本名命名法】

i) アミン誘導体の無機酸塩又は有機酸塩の場合は、「○○○***塩」と命名する。

<例>

アクリルビシン塩酸塩

(塩酸アクリルビシン)

クロミフェンクエン酸塩

(クエン酸クロミフェン)

ii) 医薬品の活性本体が第四級アンモニウムで

あり、その無機塩が医薬品の場合は、「○○○***化物」と命名する。

<例>

アンベノニウム塩化物

(塩化アンベノニウム)

エコチオパートヨウ化物

(ヨウ化エコチオパート)

iii) 活性本体がアルコール誘導体であり、そのエステル誘導体が原薬である場合は、「○○○***エステル」と命名する。

<例>

ヒドロコルチゾン酪酸エステル

(酪酸ヒドロコルチゾン)

エストラジオール安息香酸エステル

(安息香酸エストラジオール)

iv) 活性本体がカルボン酸誘導体であり、そのエステル誘導体が原薬でありかつエステル置換基の短縮名がINNで定められている場合は、カルボン酸誘導体の名称「○○○」と、エステル置換基の名称「△△△」を用い、スペース付きの二語表記「○○○△△△」とする。

<例>

セフロキシム アキセチル

(セフロキシムアキセチル)

セフテラム ピボキシル

(セフテラムピボキシル)

v) 水和物の場合は、「○○○水和物」と表記する。ただし、一水和物でない場合であっても水和物の数は表記しない。結晶水を有しない場合は、「無水」を表記しない。なお、複数の水和物が存在する場合において、水和物の数の表記は個別に検討する。

<例>

アンピシリン水和物

(アンピシリン)

ピペミド酸水和物

(ピペミド酸三水和物)

vi) 活性本体の包接体が原薬である場合は、ゲストである活性本体の名称「○○○」とホスト化合物の名称「△△△」を用い、スペース付きの二語表記「○○○△△△」とする。

<例>

アルプロスタジル アルファデクス

(アルプロスタジルアルファデクス)

リマプロスト アルファデクス
(リマプロストアルファデクス)

※<例>に掲げた医薬品名の()内の名称は、
現行の JAN (JP14 の日本名) を表す。

今年度は、主として厚生労働省国立医薬品食品衛生研究所のサーバーで公表している「日本医薬品一般名称データベース」に基づいて、我が国の承認医薬品の一般的名称 (JAN) の変更について、新しい JPname 命名法にもとづいて検討した。

C. 研究結果

C-1. 新しい一般的名称 (JAN) : 日本名英名ともに変更する医薬品

JAN 品目の中で、日本名英名ともに変更する必要のある医薬品 (54 品目) を表 1 に集約した。これらのほとんど (47 品目) は、上に記した命名法のルール v (水和物) による変更である。これらの医薬品では、日本名が、水和物であることを示す「○○○水和物」に変更されるとともに、英名が「○○○ Hydrate」に変更される必要がある。この変更により、これらの医薬品が水和物であることが明示されるとともに、WHO の INN 会議が 2005 年に出した提案 (INN Working Document 05.167, International Nonproprietary Names: Approaches for INN design - a review) にも合致する。加えて、26 品目は、命名ルール i (アミンの塩) による、名称変更である。その他 9 品目の変更提案には、INN に従った日本名および英名の採用、および、科学的理由による日本名および英名の変更が含まれる。

C-2. 新しい一般的名称 (JAN) : 日本名のみ変更する医薬品

JAN 品目の中で、日本名のみを変更する必要のある医薬品 (262 品目) を表 2 に集約した。これらの大部分は、命名ルール i (アミンの塩) による日本名の変更であるが、命名ルール ii (第 4 級アンモニウム塩) による変更、命名ルール iii (アルコールのエステル)、命名ルール iv (酸のエステル) による変更も含まれる。また、スペースの誤用を正す変更品目も 10 品目含まれている。

C-3. 新しい一般的名称 (JAN) : 英名のみ変更する医薬品

JAN 品目の中で、英名のみを変更する必要のある医薬品 (9 品目) を表 3 に集約した。これらの変更提案は、諸外国の公定書との整合、および、科学的な理由によるものであり、今回の命名法を適応することによる変更ではない。

D. 結論と考察

研究方法の項でも述べたが、今回の調査は、国立医薬品食品衛生研究所のサーバーで公表している「日本医薬品一般名称データベース」、日本公定書協会編「医薬品一般名称辞典 1996」(薬事日報社)、日本医薬情報センター「日本の医薬品構造式集 2006」を用いて行った。それゆえ、今回の調査が我が国で承認され使用されているすべての医薬品を対象としたものではない。しかし、JAN 品目数に関する正確な情報がない現状では、これ以外に方法がなかった。しかし、今回の調査で大部分の承認医薬品について、名称変更検討が終了したと考える。

今回の調査結果は、厚生労働省医薬食品局審査管理課が、2006 年 10 月 2 日に、日本製薬団体連合会に対して行った「我が国における医薬品の一般的名称の変更 (案) に関する意見の募集について」の変更提案作成に反映された。

従来から使用されていた医薬品の名称 (一般的名称) に、それに慣れ親しんだ当事者が深い愛着を覚えるのは理解出来る。しかし、医薬品の名称は、医薬品の本質を表す顔であり、科学的に正しくなくてはならない。また、あいまいな表現で誤解をまねくことは誤用にもつながる。

今回の医薬品命名法の変更により、医薬品の本質を示す名称が医薬品名の最初に書き表されるようになるとともに、INN 委員会の勧告や諸外国の公定書に現れる医薬品名とも整合性が向上した。

我が国の医薬品の一般的名称が、科学的に正しいものに整備され、国際調和の基準になることを願う。

E. 参考文献

- 1) 「日本薬局方の日本名変更に伴う医薬品の一般的名称 (JAN) の取扱いについて」、薬食審発第 0331013 号平成 18 年 3 月 3