

平成 17 年度「日本薬局方の試験法に関する研究」研究報告\*\*

—皮膚適用製剤の溶出試験に関する研究—

四方田千佳子, 保立 仁美, 伊豆津健一, 青柳 伸男\*

医薬品研究 Vol. 38, No. 5 別刷 (2007年)

財団法人 日本公定書協会

## 平成 17 年度「日本薬局方の試験法に関する研究」研究報告\*\*

### —皮膚適用製剤の溶出試験に関する研究—

四方田千佳子, 保立 仁美, 伊豆津健一, 青柳 伸男\*

#### 1. はじめに

皮膚適用製剤は、皮膚への作用を目的とした局所製剤の他、経口投与でバイオアベイラビリティが低い医薬品等の注射剤に変わる剤形としても広く検討されている。

現在、欧州薬局方 (EP) や米国薬局方 (USP) には、皮膚適用製剤の品質評価法として溶出試験のベッセル内に製剤を固定する装置を設置する方法、パドル部分を改変した溶出試験法等が数種記載されている。しかし、日本薬局方 (日局) では、皮膚適用製剤の品質評価法を記載しておらず、本研究では、これらの試験法に関する研究を実施し、日局への適切な取り込みを目指すこととした。

既に、森本ら<sup>1-3)</sup>は、パドルオーバーディスク法の製剤への適用を検討し、人口汗を試験液として用いると、製剤の膨潤が防げることを示している<sup>2-3)</sup>。また、Shah らは、クロニジン<sup>4)</sup>及びニトログリセリン経皮吸収製剤<sup>5)</sup>に、FDA の推奨する時計皿にテフロンメッシュを組み合わせた器具を使用するパドル法を適用し、製剤のバッチ間の品質管理に有効であることを示している。

USP, EP では数種の方法が並列に並べられており、日局に取り込むにあたってはそれらの整理が必要と考えられた。そこで、本報では、フェルピナク製剤をモデルとして、各試験法や試験条件の影響を詳細に検討し、本質的な因子を明らかにすることを試みた。

#### 2. 実験条件

##### 2.1 試験製剤

皮膚適用製剤としてフェルピナク貼付剤を取り上げ、市販のもの及び供与されたもの合わせて 8 種を使用した。8 製剤のうち、7 製剤はフェルピナク 70 mg を含有する貼付剤で、1 製剤のみ半分のサイズに 35 mg 含有していた。また、4 製剤は、ポリアクリル酸などを基材とする含水ゲル様の製剤、その他の 4 製剤は、メタクリル酸・アクリル酸 *n*-ブチルコポリマーやスチレン・イソブチレン・スチレンブロック共重合体等を基材とする固い高分子層からなるテープ状の製剤であった。

##### 2.2 溶出試験実験条件

溶出試験器は富山産業(株)製、NTR-6100 にオートサンプラー-W を接続し、特に記載しない場合は、試験液には pH 6.0 のリン酸緩衝液 900 mL を用い、32℃、パドル法 50 回転で試験を行った。各試験液採取時間に試験液を 5 mL ずつ分注した。製剤の固定には、USP Apparatus 5 に記載されているパドルオーバーディスク用ディスクに準拠して作成されている富山産業(株)製のものを使用した。USP Apparatus 6 のシリンダーは富山産業(株)製のものをを用いた。また、膜の特性の影響を見るため、ミリポア製の 47 mm メンブランフィルター膜を装着できる Hanson Research 社製の軟膏用セルを使用した。座剤溶出試験装置として、PHARMA・TEST 社製のものを、拡散セルは Hanson Research 社製のものを使用した。

\* 国立医薬品食品衛生研究所薬品部 東京都世田谷区上用賀 1-18-1 (〒158-8501)

\*\* 本研究は、平成 17 年度日本公定書協会の「日本薬局方の試験法に関する研究」により行ったものである。

### 2.3 メンブランフィルター

ミリポア社製のセルロース混合エステル (HA), ナイロンメンブランフィルター (HN), オムニポアメンブランフィルター (JH), 親水性デュラポアフィルター (HVLP), 疎水性デュラポアフィルター (HVHP) を使用した。

製剤をメンブランフィルターに挟み込み、ヒートシールで接着する場合には、メンブランフィルターは 293 mm 径のものから切り取り、溶着型ヒートシールは、白光製製のシール幅 1.6 mm のものを使用した。

### 2.4 溶出試験液中のフェルビナク含量の測定

採取試験液中のフェルビナク含量は HPLC により測定した。HPLC 装置は、Agilent 1100 シリーズ、カラムは、関東化学製 MightysilRP-18 GP150 (4.6 × 150 mm), 移動相はリン酸 (1→1000) : アセトニトリル = 1 : 1, 検出波長は 254 nm とし、流速 1 mL/min で試験を行った。

## 3. 実験結果

### 3.1 パドルオーバーディスクによる溶出試験

FDA の推奨する時計皿法及び USP, EP のパドルオーバーディスク法は、いずれもパドルの下に製剤を置いて試験を行う、溶出試験器を応用した簡便法で、最も実用性に富むと思われる。そこで、まず、製剤をそのまま試験液に浸して試験を試みた。

#### 3.1.1 8種製剤の放出挙動

各製剤をそのまま 4 cm 角に切り、パドルオーバーディスク用ステンレス製メッシュに両面テープで貼り付けてベッセル内のリン酸緩衝液 (pH 6.0) 900 mL の底部に沈め、USP, EP の記載に従って、パドルの位置をディスク上 2.5 cm に調整後、50 回転で試験を行った。8 種の製剤の放出挙動を Fig. 1 に示した。8 種製剤のうち、A~D は含水ゲル様製剤、E~H はテープ様の製剤である。製剤 2 種ずつが類似の挙動を示し、それぞれの処方も類似していた。見かけの類似しているテープ様製剤でも、F, G の製剤では溶出が速く、E, H では溶出が頭打ちとなるなど大きな差が認められた。6 回の試験の標準偏差は小さく、試験の再現性は良好であった。それぞれの製剤は、試験終了時まで緩衝液中で構造を維持していたが、溶出の速い製剤程、水分を吸収し、膨潤する傾向が強く、通常の製剤適用時とは異なる

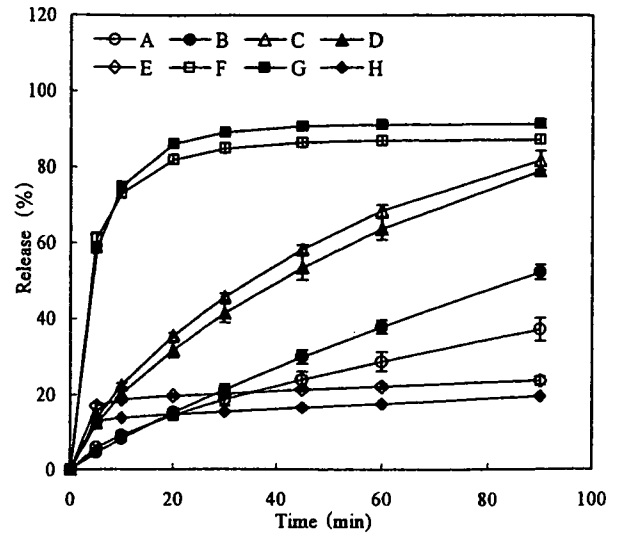


Fig. 1 Release Profiles of Felbinac from 8 Kinds of Patch by Paddle over Disk Method at 50 rpm in 900 mL Phosphate Buffer (pH 6.0) at 32°C (n=6)

状態での溶出挙動であると思われる。

#### 3.1.2 薬物放出への回転数の影響

パドル法での基本回転数の影響を溶出の速い状況で検討した。製剤 C と製剤 H の 2 種について、回転数を 50 回転から 100 回転へ上げて、溶出挙動を比較した。Fig. 2 に示すように、製剤 H では、溶出挙動に全く差は認められず、製剤 C でもその差は大きくなかった。回転数は、攪拌力により製剤の

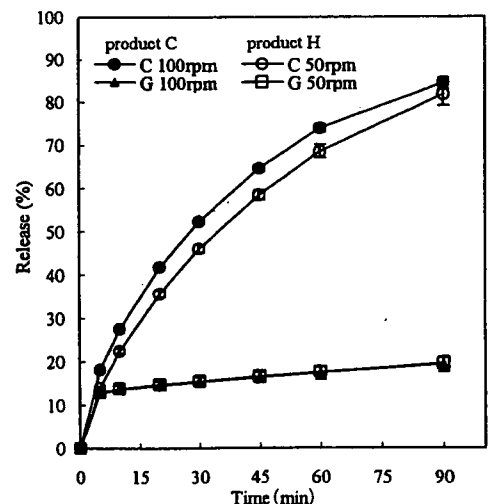


Fig. 2 Effect of Paddle Rotation Speed to the Release of Felbinac from Two Kinds of Patches (product C, product H) (n=3)

崩壊を起こす必要はなく、医薬品の拡散層が混合されれば良く、50回転で十分と考えられた。以後の試験では、すべて50回転で実施した。

### 3.2 メンブランフィルター使用の検討

皮膚適用製剤の溶出試験では、従来から、製剤が直接試験液に接しないようにする目的で、試験液と製剤を隔てるために透析膜やメンブランフィルターが使用されてきた<sup>6)</sup>。Fig.1の溶出試験では、製剤によってはゲル部分の吸水が大きく、薬物保持層の状態が通常の貼付状態とかけ離れていると思われる変化が認められた。そこで、製剤をメンブランフィルターに貼り付けて試験液と接触させることにより、製剤の大きさや表面積を固定した上で、種々の試験条件と放出性の関係を検討することとした。

#### 3.2.1 メンブランフィルターの材質の影響

従来、メンブランフィルターを使用すると、膜の特性によって薬物の放出が変わるという報告が多々見られるが、膜の孔径が決して小さくなく、膜の特性により医薬品の透過性の差は、膜孔の濡れやすさのみに依存するのではと考えた。そこで、まず、メンブランフィルターを乾いたまま製剤の上に貼り付けて試験を行い、次に、あらかじめ試験液を通して十分に膜孔を濡らして同様の試験を実施することとした。軟膏用セルに、各製剤を粘着層を上側にして両面テープで貼り付け、その上に孔径0.45  $\mu\text{m}$ 、47

mm径のメンブランフィルターを置き、膜を押しやるリングを締め付けて、ベッセル底部に沈め、パドル法で試験を行った。特に疎水性の強いHVHP膜では、試験液を通じる際には、まずメタノールを通し、次いで試験液を通してから、試験を実施した。

Fig.3に含水ゲル様の製剤Cにおける結果を示した。製剤Cでは、膜を使用しないFig.1の挙動と比較すると全体的に放出が遅くなり、メンブランフィルターを介して試験液に接触することにより、製剤の膨潤の程度が小さくなり、製剤のゲル状態をより維持できるためと考えられる。ここで検討したメンブランフィルターのうち、疎水性の強いHVHP膜では、そのまま使用すると全くフェルビナクを放出しなかったが(Fig.3(A))、メタノールで湿潤させると、その他の膜と同様に薬物の放出が見られた(Fig.3(B))。含水ゲル様の製剤でも、テープ様の製剤でも、そのまま膜を使用した場合よりも、膜を試験液で湿潤させると、膜間での放出性の差は小さくなり、膜による薬物の放出の差は、膜の試験液中での濡れ特性の差に起因することが示唆された。

#### 3.2.2 メンブランフィルターの孔径の影響

HA膜の、孔径0.025  $\mu\text{m}$ 、0.1  $\mu\text{m}$ 、0.45  $\mu\text{m}$ の3種の膜を用い、フェルビナク放出に及ぼす孔径の影響について検討した。Fig.5に示すように、孔径の小さな膜はそのまま使用すると膜孔が濡れにくく

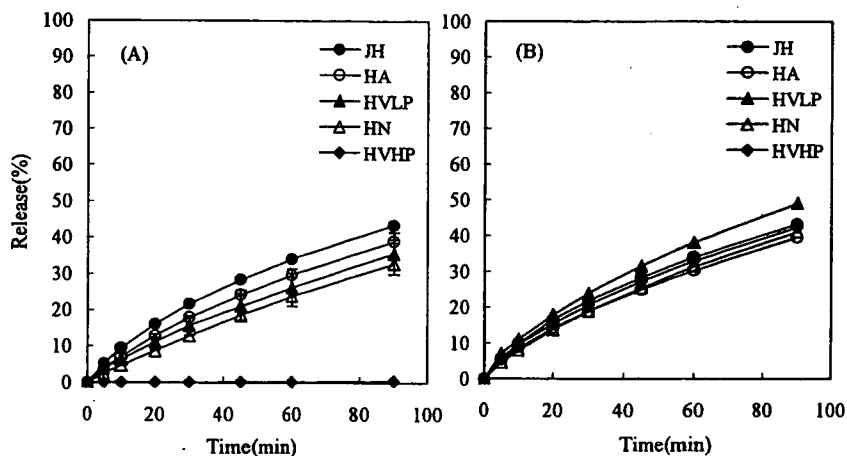


Fig. 3 Effect of Material of Membrane Filter to the Release of Felbinac from Product C (n=2)

(A) Without pretreatment of membrane. (B) All membranes were pre-wetted by the filtration of test solution.

Materials; JH: Polytetrafluoroethylene, HA: Cellulose acetate, HVLP: Polyvinylidene fluoride, HN: Nylon, HVHP: Hydrophobic polyvinylidene fluoride

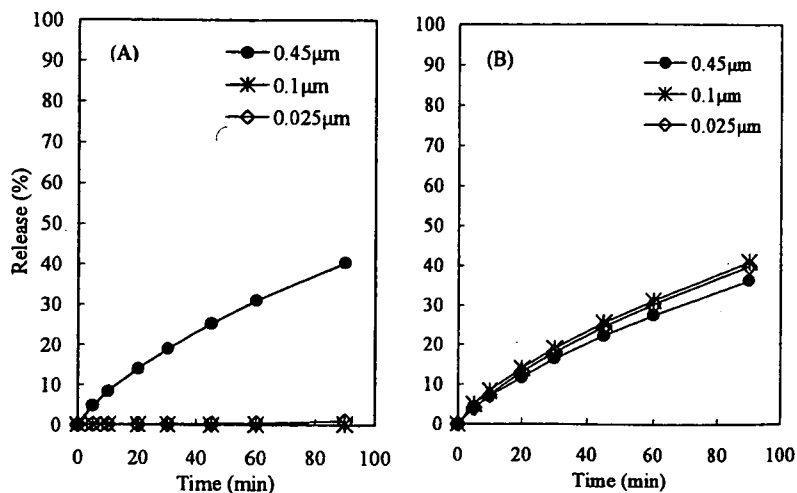


Fig. 4 Effect of the Pore Size of HVLP Membrane to the Release of Felbinac from Product C (n=1)

(A) Without pretreatment of membrane. (B) All membrane were pre-wetted by the filtration of test solution.

医薬品を透過しないが (Fig. 4(A)), 膜にあらかじめ試験液を通過させておくと, 孔径にかかわらず薬物を放出することが示された (Fig. 4(B)). これらの結果から, メンブランフィルターのような分子ふるい効果の無い比較的孔の大きな膜では, 膜孔のぬれのみを気に付ければ, 膜孔の大きさが薬物の透過性を制御するものではないと考えられる.

さらに, テープ状の製剤で, 試験液と直接接触してもほとんど膨潤せず堅い高分子層を持つ製剤である H について Fig. 4, 5 と同様の試験を実施したところ, 同様に膜の材質, 孔径の影響は受けないことが示された. また, 製剤 H では, 膜の有無に関わらず, Fig. 1 と放出挙動に変化は認められなかった. したがって, 製剤 C におけるメンブランフィルターを介したことによる放出率の減少は, 製剤側の薬物保持状態の変化によるものであり, 膜の存在が薬物の透過を妨げることに依るものではないと考えられる.

これらの結果から, 以後の検討では, 比較的柔軟性に富む HVLP 膜の汎用孔径  $0.45 \mu\text{m}$  のものを使用することとした.

### 3.2.3 パドルと製剤間の距離の影響

USP, EP では, パドルオーバーディスク法では, 製剤とパドル底部の距離を, 経口固形製剤での, ベッセル底部からの距離と同様に 2.5 cm とするよう規定している. しかし, 皮膚適用製剤の場合には,

水流による製剤の崩壊への影響も無く, 単に医薬品の拡散層が適切に攪拌されれば良いのではと考えられたため, パドルと製剤間の距離を 1.5 cm, 2.5 cm, 3.5 cm の三段階に変化させて, 製剤 C 及び製剤 H につき, 試験を行った. Fig. 5 に示すように, パドルと製剤間の距離が変化しても, フェルビナクの放出に大きな差は認められず, 必ずしも 2.5 cm と規定する必然性は認められない. 溶出試験器によっては, パドルの位置の変更が困難な場合も少なくなく,

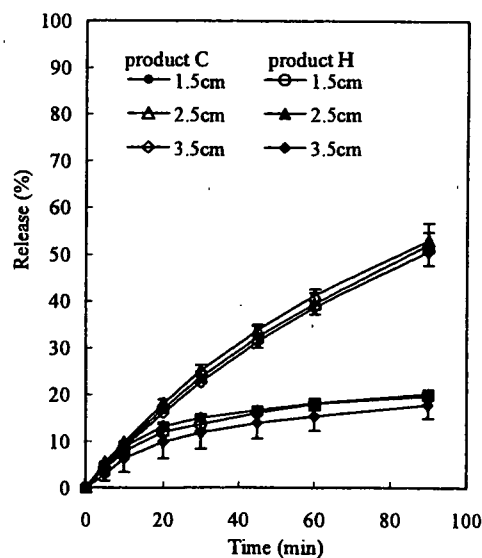


Fig. 5 Effect of the Distance between Paddle and Patch to the Release of Felbinac (n=3)

通常のパドル位置で底部に沈めることも可能と考えられる。

3.2.4 他の試験装置との比較

USP, EP ではパドル法の別法として、パドル部分の代わりに、シリンダーと呼ばれる円筒型の金属製装置を取り付ける試験法が記載されている。そこで、製剤Cを用いて、パドルオーバーディスク法とシリンダー法の溶出挙動の比較を試みた。Fig. 6の右側に示すようなシリンダーに4 cm角に切った製剤Cをそのまま、あるいは、HVLP膜で挟んで4辺をヒートシールしたものを両面テープで貼り付けて、試験を実施したところ、膜の有無に関わらず、シリンダーで試験液中で回転させても、ベッセル底部に沈めた場合と溶出性にほとんど差は認められなかった (Fig. 6)。したがって、特にシリンダーを使用しなくても、簡便なパドル法で十分と思われた。

同じようにメンブランフィルターを使用し、溶出試験器を用いる座薬放出試験用装置及び拡散セルを使用して放出性の比較を試みた。

座薬放出試験用装置では、製剤C及び製剤Hにつき、溶出試験と同サイズの製剤をHVLP膜に貼り付けて膜を筒状にして装置に装着して試験を試みたところ、製剤を単に底面に沈めた場合と放出性に差は認められなかった。

また、拡散セルにHVLP膜をセットし、孔径よりやや小さめの製剤を膜面に貼り付けて試験を行ったところ、放出率はパドルオーバーディスク法とほぼ類似した結果を与えた。したがって、皮膚適用製剤の溶出試験では、試験中の製剤薬物層の状態を制御し、試験液中の薬物濃度を均一にすることが、一連の試験法の共通因子であり、どのように配置するか、製剤を回転するか等その他の条件はあまり重要ではないと思われた。製剤の大きさがフレキシブルであること、装置の汎用性の面からも、皮膚適用製剤では、パドル法による試験の採用が妥当と考えられた。

3.2.5 8種製剤におけるHVLP膜を用いた溶出試験

軟膏容器を使用すると、製剤の膨潤が起こる場合には、製剤が枠から抜け出る事例が認められた。そこで、特殊な装置を用いることなく、製剤をメンブランフィルターに貼り付ける方法として、Fig. 6でも試みたように、製剤よりやや大きなメンブランフィルターで製剤を挟み、4辺をヒートシールで接着して溶出試験を実施した。Fig. 1と同様の8種製剤での結果を、Fig. 7に示した。メンブランフィルターを使用した場合、製剤は放出面のみが膜孔から試験液に接するため、製剤の形状が大きく変化することなく放出試験の実施が可能であった。Fig. 1と

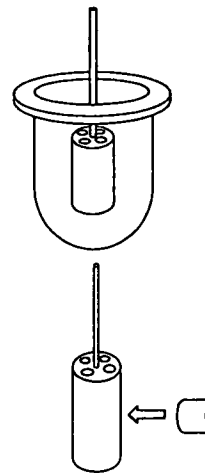
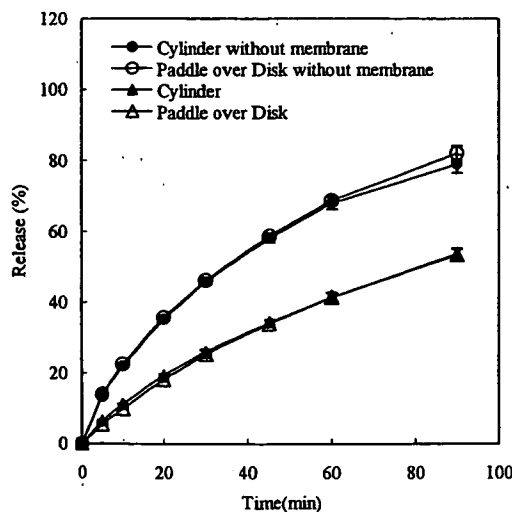


Fig. 6 Comparison of Release Profile of Felbinac from Product C between the Apparatus of Cylinder and Paddle over Disk (n=3) Cylinder is illustrated in the right side.

比較すると、製剤 E、製剤 H では、膜の有無がほとんど影響していない。これは、両製剤は固いテープ状であり、試験液による製剤側の変化が小さいためであろう。また、この2種の製剤のみで、放出が1時間程度で頭打ちとなる傾向が見られ、製剤の表面に近い部分が容易に放出されると思われる。同じテープ状の製剤でも、製剤 F や製剤 G では、膜を介することで大きく放出率が低下した。これは、テープ剤でも成分によっては含水傾向があり、水による構造変化が大きい場合があることを示している。その他のゲル様の製剤では、ほぼ、直線的な放出挙動を示し、同じ処方製剤の品質試験には充分使用できると思われた。

#### 4. 考 察

本研究では、皮膚適用製剤の溶出試験の日局への取組を目指し、試験の本質的な要因を明らかにすることを試みると共に、パドル法による皮膚適用製剤の放出試験で、メンブランフィルターを製剤に簡便に装着する方法を提案した。

フェルビナク貼付剤をモデル製剤として検討した結果、製剤をそのまま、あるいは適切な膜に挟み込み、重りに貼付してペッセル底部に沈めたパドル法による試験が、他の装置による試験とほぼ同等の結果を与え、簡便で有効な方法であると考えられた。

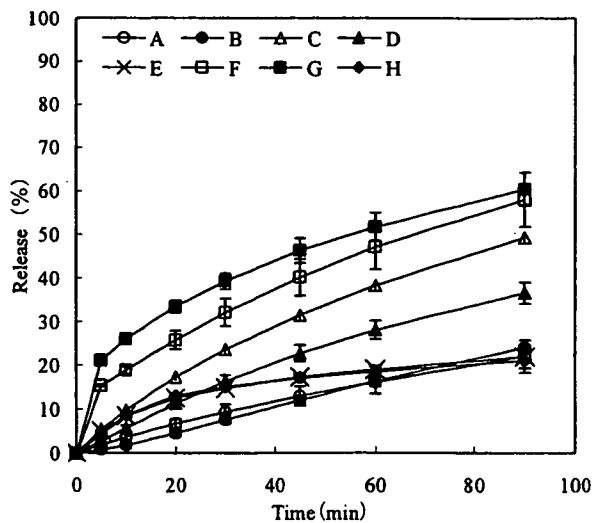


Fig. 7 Release Profiles of Felbinac from 8 Kinds of Patches by Paddle over Disk Method Using HVLP Membrane at 50 rpm in 900 mL Phosphate Buffer (pH 6.0) at 32°C (n=6)

製剤を沈めるための重りとしては、USPの例示のようなディスクも使用できるが、金属製であるためペッセルを傷つけることがあるため、ペッセルの硝子を傷つけない、なるべくなめらかな素材が望まれる。

また、本報では製剤を試験液と隔てるためにメンブランフィルターを使用した。原薬や製剤の特性に応じて、ヒートシール可能な他の膜も使用可能である。

なお、本法では、フェルビナクは比較的中性領域の緩衝液に溶解しやすいため問題はなかったが、皮膚表面の pH である pH 5~6 の緩衝液で放出しにくい医薬品では、pH を変化させるか、数十%のアルコール溶液、界面活性剤等の使用も検討する必要がある。その場合、試験液による製剤側の変化、膜の劣化に留意する必要がある。フェルビナク製剤で、膜を使用せずに試験液を変えた場合の溶出例を Fig. 8 に示した。フェルビナクの pKa は 3.9 であるため、pH 4.0 ではいずれの製剤もあまり放出しないが、アルコールでは溶解性が高くなるため、放出が速い。このように、製剤からの放出は試験液の組成により大きく変わる。

フェルビナクを単位面積当たり同じ量を含む製剤でも、製剤の処方によって放出性が異なること、膜を使用した場合と、使用しない場合の放出挙動の差も、製剤により異なることが示された。

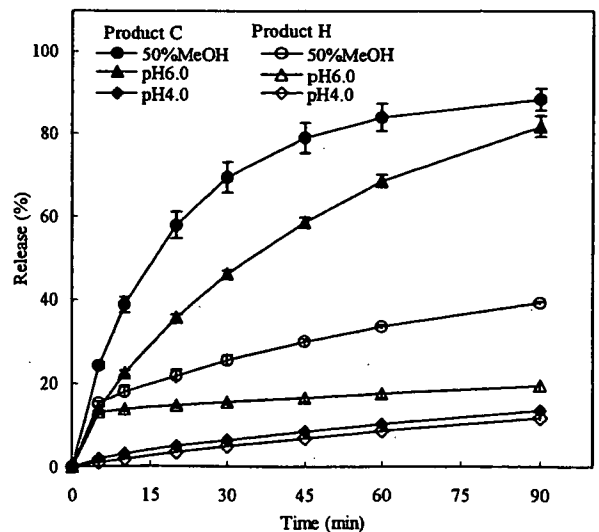


Fig. 8 Effect of the Test Solution to the Release of Felbinac (n=3)

皮膚適用製剤の放出試験は、試験液に曝され、受け側が水溶液であるなど、必ずしも適用時の皮膚表面での放出性を再現するものではないため、放出性の差が、直接、製剤の有効性の指標となるものではない。個々の製剤の品質特性を捉え、品質の管理に有効な試験法と位置づけられるものである。

#### 謝 辞

試験用製剤を御供与下さいました、外用製剤協議会に深謝致します。

#### 文 献

- 1) 森本雍憲, 小林大介, 夏目秀視, 沼尻幸彦: 医薬品研究, 30(00), 556-558 (1999).
- 2) 平船寛彦, 島村剛史, 上田秀雄, 沼尻幸彦, 小林大介, 森本雍憲: 医療薬学, 30(00), 723-729 (2004).
- 3) Shimamura, T., Tairabune, T., Kogo, T., Ueda, H., Numajiri, S., Kobayashi, D., Morimoto, Y.: *Chem. Pharm. Bull.*, 52, 167-171 (2004).
- 4) Shah, V. P., Tymes, N. W., Skelly, A. P.: *Pharm. Res.*, 6, 346-351 (1989).
- 5) Shah, V. P., Lesko L. J., Williams, R. L.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 41, 163-167 (1995).
- 6) Shah, V. P., Elkins, J., Hanus, J., Noorizadeh, C., Skelly, J. P.: *Pharm. Res.*, 8, 55-59 (1991).



# ファルマシア

別刷

# ジェネリック医薬品とは

四方田千佳子

Chikako YOMOTA

国立医薬品食品衛生研究所薬品部第一室長



## はじめに

既承認の医薬品と有効成分が同じで、含量、剤形、効能・効果、用法・用量がすべて同じで、生物学的に同等であるとして承認された医薬品をジェネリック医薬品(後発医薬品)と呼んでいる。我が国では従来、後発医薬品の用語が用いられ現在も法律的にはこちらが使用されているが、欧米では一般名が商品名に用いられることから generic drug と呼ばれ、この名称が世界的に広く使用されるようになっていく。我が国でも、テレビコマーシャル等でジェネリック医薬品という言葉聞く機会が増え、定着した感がある。ただ本稿では、後発医薬品の用語も必要に応じて使用させていただきたい。



## 2 ジェネリック医薬品とは

新規の化合物が医薬品となるには、薬となる化合物の探索に始まり、物理化学的特性の解明、薬理作用や毒性の試験を経て、最終的に臨床試験による有効性、安全性を明らかにするまで通常十数年をかけて承認申請にまで至ることになる。新薬は承認後、有効性と安全性のさらなる確認のために、通常4~10年の再審査期間が設けられる。この期間は、定期的な副作用等の報告が義務づけられており、たとえ特許が満了してもジェネリック医薬品の申請ができないこととされている。また新薬には、通常20~25年の特許による独占権が与えられる。したがって、改めて定義するとジェネリック医薬品とは、新薬の再審査期間後あるいは特許が切れた後に他社が、有効成分が同じで、含量、剤形、効能・効果、用法・用量がすべて同じものをジェネリック医薬品としての製造販売承認を受けて販売するものである。通常は、特許期間が長いので特許が律速段階と

なっている。なお、ジェネリック医薬品が承認されると既承認の新薬は先発医薬品とも呼ばれる。

ここで、新薬の特許には新しい物質に与えられる物質特許の他に、原薬の製法に関する特許、新たなコンセプトによる製剤の場合には製剤に関する特許、効能・効果が新規の場合の用途特許などがある。通常は、物質特許が切れると、ジェネリック医薬品の製造販売承認申請が可能となるが、そのほかの特許が残っている場合には、これらに抵触しない方法で原薬や製剤を製造することが可能であれば申請することができる。

ジェネリック医薬品が、安心して広く医療関係者や消費者に受け入れられるためには、先発医薬品に対して有効性・安全性が同等であるということを保証することが重要である。そのためには、品質規格における化学的な同等性、生物学的同等性試験による血中濃度の比較に基づく医薬品としての効き目の同等性が担保されなくてはならない。



## 3 ジェネリック医薬品の製造販売承認申請

ジェネリック医薬品の承認申請には、製剤の品質規格、安定性試験(加速試験)、生物学的同等性に関する資料が要求され、新薬の申請時に較べて毒性試験や、臨床試験成績の資料等は必要とされない。これは、有効成分が同じであれば基本的な薬理作用や生物に対する影響には差がないということを前提とし、製剤化にあたって医薬品添加剤の種類、量などの処方設計、製剤化の手法などは異なるので、製剤としての効果を同等とするために必要なデータを要求すれば十分であるという考えに基づいている。ここで、医薬品の安定性試験のうち包装状態での試験として長期保存試験と加速試験があり、長期保存試験は25℃、湿度60%の条件下で12か月、加速試

験は 40°C、湿度 75% の条件下で 6 か月の間に品質が変化しないか試験を行うもので、加速試験の 6 か月の試験では、通常の保存条件では 3 年間安定であることが推定されている。ジェネリック医薬品では原薬の安定性に関する情報が既にあることから、承認申請時には基本的には加速試験のみが必要とされている。ジェネリック医薬品の承認審査は、製剤中の有効成分量の確保、不純物量の確認、安定性の確認(加速試験)、生物学的同等性を先発医薬品との比較の中で審査するもので、同一性評価と称されている。

#### 4 ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験

ジェネリック医薬品のうち、用法・用量に従って投与されると必ず作用部位の濃度が同じになる場合、すなわち血中投与の注射剤等では生物学的同等性試験は必要とされないが、投与された部位から全身循環血あるいは作用部位に達する速度が製剤により異なる可能性がある場合には、必ず生物学的同等性試験が必要とされる。

生物学的同等性試験は、まず 2 群の健常者を被験者として、クロスオーバー法により先発医薬品を標準製剤として標準製剤と試験製剤(ジェネリック医薬品)を交互に投与して、通常経時的に採血し、その薬物の血中濃度を測定する。最大血中濃度( $C_{max}$ )は血中濃度の推移の指標となり、血中濃度曲線下面積( $AUC$ )は、投与薬物量に対し体循環血液液に入る割合の指標となる。この両者に統計的な差が認められなければ、効果も同じで生物学的に同等であるものと判断される。通常、単回投与試験では、 $AUC$  (最終サンプリング時間  $t$  までの  $AUC$ ) 及び  $C_{max}$  を生物学的同等性判定パラメータとする。血中濃度の推移が同等であれば生物学的効果に差がないとする考え方は WHO、米国 FDA をはじめ諸外国でも同様に認められている。場合によっては、血中濃度のかわりに尿中濃度を測定することもある。

我が国のジェネリック医薬品の生物学的同等性確保の歴史をみると、1980 年 5 月に旧厚生省薬務局より、「生物学的同等性に関する試験基準」(旧ガイドライン)が出されている。旧ガイドラインが出される前は、動物試験による血中薬物濃度の比較等で後発医薬品を承認していた。しかし、医薬品のバイ

オアベイラビリティーが動物とヒトで一致しないことが広く知られるようになり、<sup>1)</sup> ガイドラインで初めて原則としてヒトでの生物学的同等性試験が必要と明記された。

その後、1997 年には大改正となる「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」(新ガイドライン)が出された。さらに、2001 年 5 月及び 2006 年 11 月のマイナーチェンジを経て、現在の生物学的同等性ガイドラインとなっている。新ガイドラインにおける改正点は、統計的な判定法に WHO のガイドライン等に呼応して 90% 信頼区間法がとりいれられたこと、溶出試験を生物学的同等性を示唆する試験、非同等となる可能性のある製剤を検出する試験法と位置付けた点などである。溶出試験では、先発医薬品の標準製剤とジェネリック医薬品の溶出挙動について回転数 50 rpm のパドル法(溶出試験法のうち攪拌翼を用いる方法で、日本薬局方一般試験法に収載)により消化管内の pH に関連する 4 種類の液性の試験液(pH 1.2, pH 6.8, その他の pH 及び水)を用いて試験を実施し、溶出プロファイルを比較することとされている。

#### 5 新ガイドライン中での溶出試験の役割

新ガイドライン中では、溶出試験を生物学的同等性試験でのサポートと、胃酸度等の個体差に対応した生物学的同等性の保証のために活用している。

生物学的同等性は、 $AUC$  や  $C_{max}$  などのパラメータは対数分布をすることが多く、対数変換したパラメータを用いて、平均値の差の 90% 信頼区間で評価判定する。生物学的同等性の許容域は、試験製剤と標準製剤のパラメータの母平均の比で表すと 0.80~1.25 とされており、この判定は WHO 等でも推奨され国際的に統一されている。90% 信頼区間法では、平均値にばらつきを考慮して統計的に 90% の値が含まれるような幅を推定し、その範囲すべてが許容域内であれば同等と判定される。90% 信頼区間はパラメータが正規分布をする場合には、対数変換後のパラメータの平均値と分散分析により求められる残差分散により計算される。すなわち、試験製剤 T と標準製剤 R における  $AUC$  を例とすると、信頼区間は次式で求められる。

$$\log AUC_T - \log AUC_R \pm t(\phi, 0.1) \times \sqrt{Ve/n}$$

ここで、 $Ve$ は分散分析における残差分散、 $n$ は一群の例数、 $t(\phi, 0.1)$ は自由度 $\phi$ 、有意水準10%のときの $t$ 分布の限度値である。実際の計算例は、参考文献4)等に収載されているので参照されたい。

ただし薬物動態パラメータのばらつきの大きな医薬品では、上記の判定基準に適合しない場合でも試験製剤と標準製剤の生物学的同等性判定パラメータの対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ で、溶出試験で溶出挙動が類似していると判定された場合には生物学的に同等と判定することができる。したがって、新ガイドラインでは溶出プロファイルの類似性は必要条件とされているのではなく、同等性のためのサポートデータとして扱われている(ただし、徐放性製剤の場合には、必要条件とされている)。胃酸度等の個体差に対応した生物学的同等性の保証に関しては、我が国では高齢者にピロリ菌感染に起因すると思われる低胃酸の人が多いということが明らかとなっており(図1)、<sup>2)</sup>さらに図2にジアゼパム製剤の例を示すように、酸性側で溶出の遅い製剤では低胃酸の人では血中濃度が上がらないことが分かっている。<sup>3)</sup> pH 6.8 の中性領域(塩基性薬物では pH 3.0~6.8)の試験液での標準製剤と試験製剤の溶出率の間に「特異的に著しい差」が認められる場合には、生物学的同等性試験を低胃酸の被験者により実施することが必要で、低胃酸の患者での

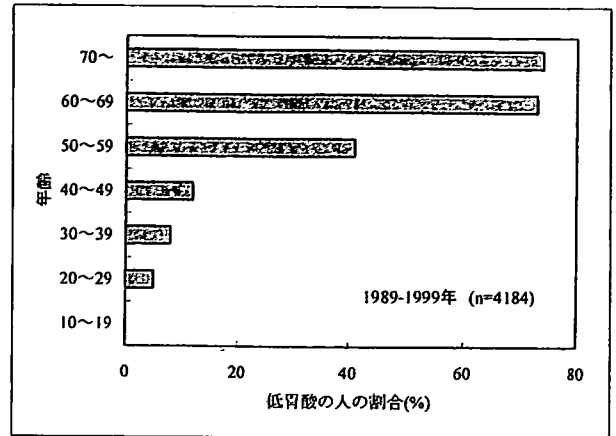


図1 我が国の低胃酸の人の年齢別割合

製剤の有効性が保証されている。<sup>1,4,5)</sup>

経口固形製剤の処方変更のガイドラインに関しては1982年に、不必要にヒト試験を実施しないようにする目的で承認事項一部変更承認申請に関わる生物学的同等性に関する取り扱いについての通知が出され、溶出試験を活用したガイドラインが出された。その後、2000年には、新ガイドラインに対応した「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン及び処方変更のガイドライン」が出され、2001年5月及び2006年11月の2度のマイナーチェンジを経て、現在のガイドラインとなっている。

別に、皮膚適用製剤に関しては2003年に「局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性

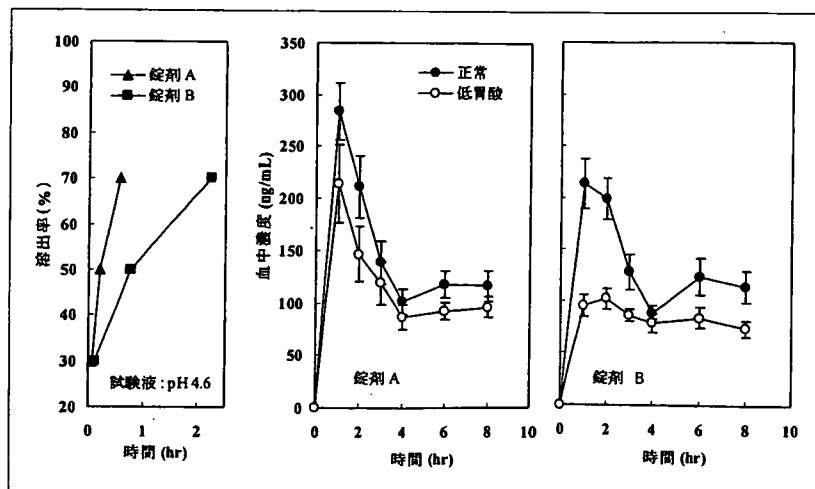


図2 酸性で溶出性の異なるジアゼパム製剤の正常胃酸と低胃酸の人における血中濃度の比較

試験ガイドライン」及び「局所皮膚適用製剤の剤形追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」が出され、現在さらに「局所皮膚適用製剤の処方変更のためのガイドライン」が準備されている。これらの長年にわたる多くのガイドラインの整備により、我が国のジェネリック医薬品の生物学的同等性の評価はより確固としたものとなっている。

## 6 医療用医薬品の品質再評価について

医療用医薬品の化学的品質評価に関しては、1993年の「21世紀の医薬品のあり方に対する懇談会」の報告書を基に、医薬品の製造管理・品質管理の徹底のために溶出試験の導入、GMPバリデーションの義務づけ、及び査察の実施が打ち出された。この流れの中で、1998年より旧厚生省安全課は1995年以前に承認申請された溶出試験規格のない医療用医薬品の溶出規格の設定と、ジェネリック医薬品と標準製剤（通常は先発医薬品）の溶出プロファイルの比較による同等性の確保を目指す品質再評価事業を開始した。

再評価の背景には、1980年に生物学的同等性ガイドラインが出される前に承認されたジェネリック医薬品では、ヒト試験による同等性試験は実施されておらず、必ずしも先発医薬品との同等性が担保されていない恐れがあった。これらの生物学的同等性確保のためには、同等性ガイドラインに従った再評価が望ましいが、ヒト試験を迅速に実施することは経費的にも時間的にも不可能と判断された。そこで、新ガイドライン中の溶出試験に対する考え方である「先発品と後発品の溶出速度が類似していれば、そのバイオアベイラビリティに著しい差が生じる可能性は少ない」が、最大限に活用され古くに承認されたジェネリック医薬品の品質の再確保を目指すこととなった。<sup>5,6)</sup>

医療用医薬品の品質に係る再評価の通知により指定された医薬品は、1995年以前に承認された経口固形製剤のうち、日本薬局方に既に記載されていた製剤、日本抗生物質基準に記載されていた品目のうちで溶出試験が設定されていたもの等を除外したものであった。その他、造影剤、消化酵素製剤、制酸剤、生薬・エキス製剤や注射剤など、溶出試験でなくそれぞれの規格試験での品質管理が適切と思われる

るものは対象外とされた。

品質再評価は、過去8年にわたって順次進められてきた。その実施手順は、指定予定医薬品の標準製剤製造業者（通常は先発医薬品メーカー）が標準的な溶出試験条件で実施した溶出試験結果を基に、標準製剤（標準ロット）を選定し、公的溶出試験（案）等を提出する（再評価申請）。溶出試験（案）は、地方衛生研究所<sup>7)</sup>と国立医薬品食品衛生研究所からなる溶出試験検討班により適切な修正を得て、公的溶出試験（案）が再評価指定と共に通知される。なお、再評価における標準的な溶出試験条件の設定は、基本的に「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」の手順に従っている。公的溶出試験（案）は、溶出試験検討班により実際に溶出試験を実施して妥当性が検証され、ジェネリック医薬品メーカーは4種類の液性での溶出パターンが供給された標準製剤と類似となるように、必要に応じて5%以内の範囲で処方変更を行い、公的溶出試験（案）の規格への適合性を確認して資料等を提出する（承認事項一部変更承認申請）。

最終的に、標準製剤との溶出挙動の比較、公的溶出試験への適合性の評価判定終了が通知され、医療用医薬品情報集（局外規第三部、通称オレンジブック）に記載される。オレンジブックには、再評価が終了した先発及びジェネリック医薬品リストの他、公的溶出試験の規格試験方法と、標準製剤の4液性における溶出パターン、各医薬品の溶出試験液への溶解度、 $pK_a$ 等の物理化学的性質が記載されている。医療用医薬品情報集（オレンジブック）は、先発医薬品とジェネリック医薬品の溶出特性の類似性の担保を示すばかりでなく、それぞれの製剤の品質特性を知る上でも極めて有用で、世界に例を見ない品質情報集である。<sup>6)</sup>

2007年3月末には、品質再評価指定となったものの残りすべてについて公的溶出試験案が通知された。当初、再評価候補となった医薬品のうち溶出プロファイルを標準製剤と合わせることを断念したり、先発医薬品でも製剤特性が悪く製剤設計のやり直しが必要と判断されたものなど、約1割は承認を整理して製造を取りやめた。また、超難溶性薬物や分解性薬物、分析方法の特異な医薬品等で溶出試験の設定が不可能と判断されたものは、再評価対象か

ら除外された。最終的に、それぞれの理由により溶出試験による再評価対象から外れたジェネリック医薬品に関しては、崩壊試験による品質の確保が図られる予定とされており、1998年に再評価指定となった医薬品は、2007年度中旬には一通り品質確保作業を終了することとなる。また、再評価指定の対象とされなかった日本薬局方医薬品のうち、溶出試験規格が設定されていなかったものについては、現在、局方製剤委員会で規格設定を進めており、我が国の1995年以前に指定された経口固形製剤に対する溶出試験による品質確保は、ほぼすべてを網羅したこととなる。

ここで気をつけなくてはならない点は、前述のように1980年に生物学的同等性ガイドラインが出された後は、ジェネリック医薬品はすべてヒト試験による同等性試験に基づいて承認されており、これらのジェネリック医薬品では、たとえ溶出プロファイルが先発医薬品と異なっても生物学的に非同等ということにはならない。品質再評価における溶出試験の類似性の考え方は、ヒト試験の実施されている製剤に関しては必ずしも逆は真ならずであることを認識しておく必要がある。



## 7 ジェネリック医薬品の薬価

先発医薬品により得られている臨床での使用経験、副作用情報等の多くの情報をバックグラウンドとして、ジェネリック医薬品は先発医薬品と作用が同程度であることが確認されれば、安全性、有効性が担保されるため開発にかかる費用も新薬の300億円程度に対して数千万円ですむと言われている。それが最終的に、同じ薬効を有する医薬品でありながら、ジェネリック医薬品の薬価の安さに反映されることになる。新たに発売されるジェネリック医薬品の薬価は、従来は新薬の8割と定められていたが、2004年から7割へ引き下げられている。既に他のジェネリック医薬品が発売されている場合には最も安いものと同一価格とし、先発医薬品とジェネリック医薬品が20品目を超える場合には最も安い薬価の90%とすることになっている。さらに通常2年に1回、市場価格に合わせるように見直され、価格競争から更に価格は低下していくことになる。



## 我が国におけるジェネリック医薬品の使用促進策

我が国の医療費増大による医療保険財政の破綻を防ぎ患者負担を軽減するために、2002年4月の診療報酬改訂の告示ではジェネリック医薬品を含む処方箋や調剤に対する加算、品質情報提供料が新設され、院外処方箋における使用促進が目指された。続いて、同6月には「国立病院・療養所における後発医薬品の使用促進」を要請する通知が出され、新規採用医薬品ではジェネリック医薬品を選択すること、購入金額の大きなものを優先的にジェネリック医薬品とすることなどが要請された。しかし、我が国のジェネリック医薬品の使用状況は若干上昇傾向にあるものの、諸外国に較べてシェアは低い(図3)。また1999年度以後の5年間のシェアを見ると、数量ベースでは10.8%から16.8%と1.5倍に増加が見られるものの、金額ベースでは4.7%から5.2%とあまり大きな伸びはない。

その後、直接的な促進策ではないが2005年10月には、厚生労働省はメーカー各社が自由に決めていたジェネリック医薬品の名称を「一般名(正式名称)+薬剤の形+含量+会社名(屋号)」に統一することを決めた。単一の有効成分からなる薬が対象で、既に使われている名称の変更は混乱を招くため行わ

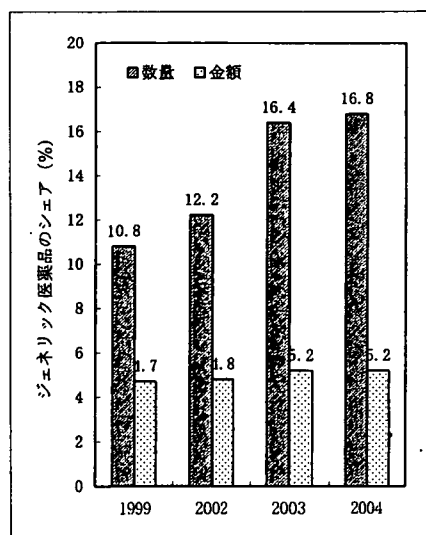


図3 日本のジェネリック医薬品のシェアの経年変化

出典：医薬工業協議会。

いとされた。薬の取り違え防止が主たる目的であるが、医師が処方せんを書く時にジェネリック医薬品を指定しやすくなることも期待される。現在、使用が認められているジェネリック医薬品は数千品目といわれ、多いものでは数十品目ものジェネリックが出ることも珍しくない。例えば、「ファモチジン」(一般名)を例とすると、新薬の販売名は「ガスター錠」で、ジェネリック医薬品は「ファモガス」[「ケミガスチン」]など多くの名称がある。これらを例にとると、ファモチジン錠 10 mg(会社名)に統一される。

2006年4月には、医師が処方箋に後発医薬品に変更可のチェックをつければ、薬剤師が患者に説明の上、ジェネリック医薬品に変更することが可能となった。これは、薬剤師の代替え調剤が可能となったことで調剤業務にとっても大きな変革であった。また、先発医薬品の効能追加などで先発医薬品とジェネリック医薬品の適応症が一致していない場合があり、混乱を招いていたため2006年6月にジェネリックメーカーが所定の事務手続きを行えば、臨床経験を問わず先発医薬品と同じ効能効果を取得できることとなった。

これらの対策を経て、2007年1月に中央社会保険医療協議会・診療報酬改定結果検証部会で、後発医薬品使用状況調査が報告された。全国の保険薬局635施設の回答によると、2006年10月の1か月間の取り扱い処方せん全体のうち、後発医薬品への変更可の処方せんは全体の17.1%と少なく、後発医薬品に変更された処方せん枚数も、5.7%にとどまっていた。

今後更にジェネリック医薬品の普及を進めるため、2008年度の診療報酬改定での実施に向けて、処方せんの書式をジェネリック医薬品の使用を前提としたものに変更するなどの検討が現在進められている。このシステムは米国と類似するもので、ジェネリック医薬品の使用を前提とし医師が必要だと判断した場合のみ先発医薬品を使用するやり方で、現行のジェネリック医薬品使用可と大きく路線を変更することになる。



## おわりに

ジェネリック医薬品の使用が促進されるなかで、その品質に対する関心も急速に高まり、多くの検討

結果が報告されるようになった。溶出挙動に関する報告が最も多いが、なかには品質再評価の実施方法や進行状況に対する情報不足や生物学的同等性に対する誤解に基づくと思われる報告も散見され、適切な情報発信の必要性が痛感された。<sup>8,9)</sup>

最近では、ジェネリック医薬品の純度試験に関わる報告が増えてきている。ジェネリック医薬品の注射剤の不純物ピークが先発品より大きく検出される、あるいは異なるピークが認められる等の指摘がある。不純物量としては、先発医薬品の不純物の限度規格内に収まっていればよく、さらに製剤中の不純物ピークは原薬のみでなく医薬品添加剤に起因することも考えられる。先発医薬品の純度試験における規格設定の根拠、「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン」等により総合的な判断が必要な品質事項と考えられる。経口固形製剤の品質確保が一通り終了したことから、今後はさらにジェネリック医薬品の品質に関わる情報提供の一環として、比較的使用頻度の高い注射剤、造影剤等から純度試験などを検討し、ジェネリック医薬品の品質の同一性を公的試験機関によりチェックし、発信していく予定となっている。

本稿では、ジェネリック医薬品とは何か、またその現状について概説した。ジェネリック医薬品の品質に対する関心が高まり、それぞれの医療の場で医薬品の品質情報を入手し評価を行うという、かつてない困難な状況が生まれている。科学的な判断に基づいて医薬品の品質に問題が認められる場合には、先発、後発を問わず的確な是正措置を取りながら、ジェネリック医薬品の品質に対する信頼の確保を進めていく必要があると思われる。

## 参考文献及び注

- 1) 緒方宏泰, 医薬品研究, 29, 818(1998).
- 2) Morihara M. et al., *Biol. Pharm. Bull.*, 24, 313(2001).
- 3) Ogata H. et al., *Int. J. Pharm. Ther. Tox.*, 20, 166(1982).
- 4) 青柳伸男, 医薬品研究, 28, 355(1997).
- 5) 青柳伸男, 医薬ジャーナル, 39, 66(2003).
- 6) 青柳伸男, 医療, 56, 457(2002).
- 7) 溶出試験検討班の地方衛生研究所: 埼玉県衛生研究所, 東京都立健康安全研究センター, 神奈川県衛生研究所, 静岡県環境衛生科学研究所, 富山県薬事研究所, 愛知県衛生研究所, 京都府保健環境研究所, 兵庫県立健康環境科学研究所, 福岡県保健環境研究所
- 8) 四方田千佳子, *Pharma. Tech. JPN.*, 22, 49(2006).
- 9) 四方田千佳子, 医薬品研究, 38, 195(2007).

経口固形製剤の品質をめぐる諸問題\*\*

四方田 千佳子\*

医薬品研究 Vol. 38, No. 4 別刷 (2007年)

財団法人 日本公定書協会



## 経口固形製剤の品質をめぐる諸問題\*\*

四方田 千佳子\*

### 1. はじめに

国立医薬品食品衛生研究所 (NIHS) 薬品部では、化学合成医薬品に関する品質を取り扱っています。現在薬局方処方箋の90%が経口固形製剤です。注射剤は溶けていけば品質に差はないため、比較的単純であるとの理由であまり取り扱われていませんし、他の製剤では必ずしも評価法についてコンセンサスが得られていないため、本稿では「経口固形製剤の品質をめぐる諸問題」について説明します。

具体的には1番目は経口固形製剤の後発品の品質再評価の進捗状況を説明します。2番目に第十五改正日本薬局方溶出試験法は国際調和をもとに改正しましたので、それについて説明します。3番目に溶出試験の変動要因、特に第十五改正日本薬局方の脱気法の例を示します。4番目は経口固形製剤の溶出性の問題として、薬局において溶出性が悪くなる事例を紹介し、5番目は医薬品の品質に関わる数多くの誌上報告について調査した結果を説明します。

### 2. 経口固形製剤の後発品の品質再評価

#### 2.1 国別の後発医薬品のシェア (Fig. 1)

経口固形製剤の後発医薬品については、平成18年7月6日に経済産業省がとりまとめた財政・経済一体改革会議の経済成長戦略大綱の工程表によりすると、2008年までに大幅拡大をめざすこととされています。

2003年度の日本の後発医薬品のシェアは数量が16%で、金額は5%です。一方、アメリカやイギリスでは数量はほぼ半分以上が後発品になっていますので、日本のシェアが非常に低いことがわかります。

#### 2.2 日本の後発医薬品の使用促進策 (Table 1)

我が国では後発医薬品の使用促進策が何段階かとられてきました。まず、平成14年4月の診療報酬改定により処方せんに後発品を含めれば2点、薬局で後発品の情報を提供し、患者の同意を得て後発品を調剤すれば10点と点数が加算される制度が始まりました。

次に平成14年6月に国立病院などで後発品使用を推進する国立病院・療養所に対する後発品採用検討通知が出され、それにより国立病院における金額ベースのシェアは、平成15年度には6.3%まで増加しました。

3点目は平成18年4月に代替え調剤の制度が正式に決まったことです。代替え調剤に関しては、既に薬剤師法第23条2項があり、処方せんによる調剤では医師の許可を得なければ調剤を変更してはいけないことが謳われていましたので、許可を得れば変更して良いとの解釈により、正式に発足しました。これにより医師の記名捺印により、代替えの調剤が可能となりました。

#### 2.3 後発医薬品の品質 (Table 2)

後発医薬品の品質の担保とは、新規承認時に後発医薬品の生物学的同等性を確保することです。そのために生物学的同等性に関する試験基準が昭和55年に厚生省薬務局から通知<sup>2)</sup>され、これまで動物の試験で血中濃度を比較していたものについて、ヒト試験による生物学的同等性試験の実施が初めて謳われました。

平成9年12月にはこのガイドラインが改正され、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン<sup>3)</sup>が通知されました。この通知は、溶出試験を生物学的

\* 国立医薬品食品衛生研究所薬品部 東京都世田谷区上用賀1-18-1 (〒158-8501)

\*\* 当協会主催の「医薬品の品質確保をめぐる諸問題」(平成18年10月17日:東京, 10月26日:大阪)における講演による。

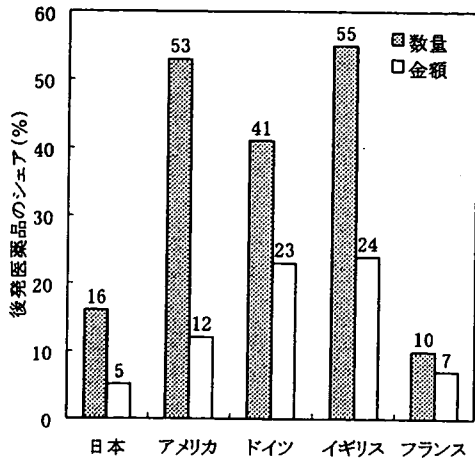


Fig. 1 国別の後発医薬品のシェア

出典：日本：医薬工業協議会  
 米：Generic pharmaceutical association  
 英, 独, 仏：European generic medicines association  
 ただし、日本、イギリスは2003年度、他は2004年度の数値を示している。

Table 1 我が国の後発医薬品の使用促進策

平成14年4月の診療報酬改定  
 処方せんに後発品を含めれば 2点  
 薬局で後発品の情報を提供し患者の同意を得て後発品を調剤すれば 10点 が加算。

平成14年6月 国立病院・療養所に対する後発品採用検討通知<sup>1)</sup>  
 国立病院：後発医薬品の占める割合は金額ベースで  
 平成12年度：0.7%  
 平成14年度：3.6%  
 平成15年度：6.3%

平成18年4月 代替え調剤  
 医師の記名捺印により可能

非同等を防ぐための有効な試験法と位置付けている特徴があり、低胃酸又は適用集団の被験者を溶出試験の結果から用いることを決めていること及び統計処理に信頼区間を用いることなどの変更が行われています。

後発医薬品の溶出試験の例として市販のイブプロフェン錠について、1991年に日本薬局方に規格がないためUSPの規格で溶出試験を行った例をFig. 2に示しますと、主な5種類の製品についてほとんど溶出ししないものや非常に早く溶出してしまうもの

Table 2 後発医薬品の品質

新規承認申請時  
 後発医薬品の生物学的同等性の確保  
 昭和55年5月 厚生省薬務局  
 生物学的同等性に関する試験基準<sup>2)</sup>  
 ヒト試験による生物学的同等性試験の実施に関する指針（これまでは動物試験で血中濃度比較）  
 平成9年12月 厚生省医薬局  
 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン<sup>3)</sup>  
 溶出試験を生物学的非同等性を防ぐための有効な試験法と位置付け  
 平成10年1月1日以降の申請

など大きな差が認められました。このような事例が数多く報告されているため、後発医薬品の品質評価を実施すべきとの意見が高まってきました。

ヒトによる同等性試験を古い製品に遡って実施することは経費的、時間的に不可能であるため、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインの「先発品と後発品の溶出速度が類似していれば、バイオアベイラビリティに著しい差が生じる可能性は少ない」との考え方を適用し、溶出試験の比較による同等性の保証が開始されることとなりました (Table 3)。

平成10年7月に医療用医薬品の品質に係る再評

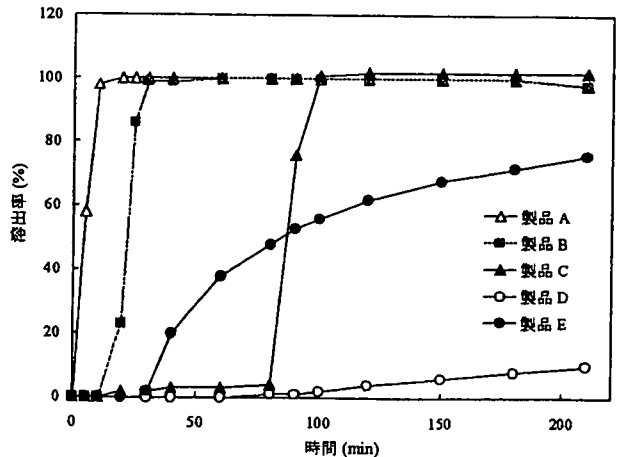


Fig. 2 市販イブプロフェン錠の溶出試験例 (1991年実施)

USP規格 30分後に70%以上溶出 36錠中9錠不適  
 試験条件 (USP22)：リン酸塩緩衝液 (pH7.2) 900 mL, 回転バスケット法 150 rpm (USP24 パドル法, 50 rpm)

Table 3 ヒトによる同等性試験

経費的、時間的に不可能

後発医薬品の同等性ガイドラインにおける考え方  
「先発品と後発品の溶出速度が類似していれば、  
バイオアベイラビリティに著しい差が生じる可  
能性は少ない。」を適用



溶出試験の比較による同等性の保証が開始された

平成 10 年 7 月医療用医薬品の品質に係る再評  
価の通知<sup>4)</sup>

医療用医薬品品質情報集 (オレンジブック)

平成 7 年以前に承認された医薬品には溶出試  
験規格がないため、先発も後発も溶出試験規  
格を設定することとなる。

価通知<sup>4)</sup>が出され、再評価結果は医療用医薬品品質  
情報集 (通称オレンジブック) に掲載されることと  
なりました。この事業では、単に後発医薬品の同等  
性という観点だけではなく、平成 7 年以前に承認さ  
れた医薬品には溶出試験規格がなかったため、先発、  
後発を問わず、溶出試験規格を設定することとしま  
した。

2.4 品質再評価の流れ (Fig. 3)

品質再評価の流れは、最初に標準製剤製造業者  
(ほぼ先発メーカー) が溶出試験を行い、公的溶出  
試験 (案) を厚生労働省医薬食品局審査管理課に提  
出します。そして厚生労働省医薬食品局審査管理課

と医薬品医療機器総合機構及び溶出試験の検討班で  
ある地方衛生研究所の 10 機関及び国立医薬品食品  
衛生研究所のメンバーで公的溶出試験 (案) の検証  
と修正を行います。その後再評価指定が行われ、検  
討班で修正を行った案が公的溶出試験 (案) 通知の  
溶出試験法となり、その試験法をもとに標準製剤製  
造業者以外 (後発メーカー等) が溶出の同等性を示  
す資料を作成し、一部変更承認申請を行います。こ  
れらの作業がすべて終了しますと、公的溶出試験や  
再評価終了医薬品リストなどが医療用医薬品品質情  
報集 (オレンジブック) に掲載されます。

なお、後述しますように溶出試験を行う地方衛生  
研究所 10 機関及び国立医薬品食品衛生研究所では  
すべて同じ機器を用いて溶出試験を行っており、デ  
ータはそれに基づくものとなっています。

2.5 品質再評価における考え方

Fig. 4 に示すように、溶出試験で、pH 1.2 の試験  
液ではほとんど差がなく、pH 4.6 の試験液では大  
きな差がある製剤の場合、2 つの製剤を投与後の血  
中濃度は、正常人では両製剤に差が見られないも  
の、低胃酸群では pH 4.6 で溶出性の低い錠剤 C  
で血中濃度が上がらず、生物学的に非同等となるこ  
とが示されています<sup>5)</sup>。

日本人の低胃酸の方の割合を Fig. 5 に示します<sup>6)</sup>。  
2001 年の調査ですので、現在は若干変動している  
と思われませんが、年齢が高くなると低胃酸の割合が

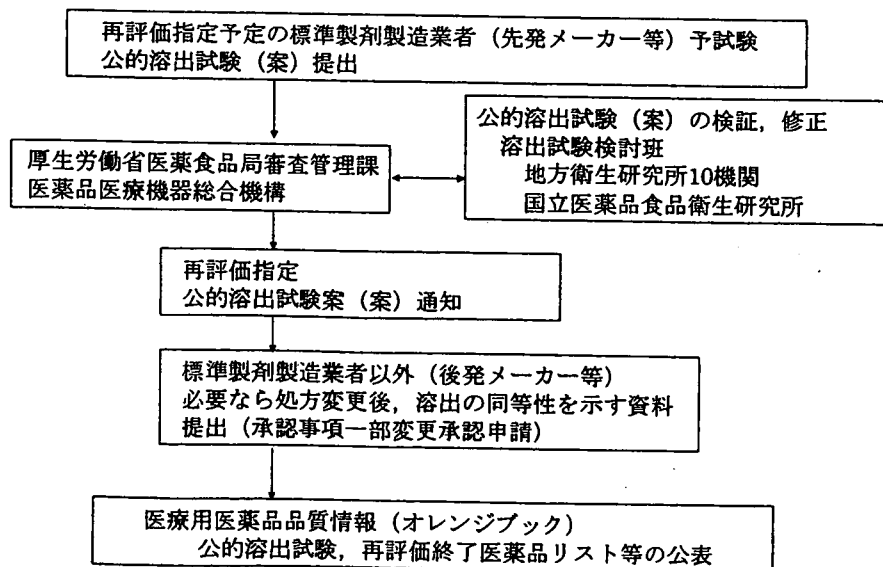


Fig. 3 医療用医薬品の品質に係る再評価の流れ

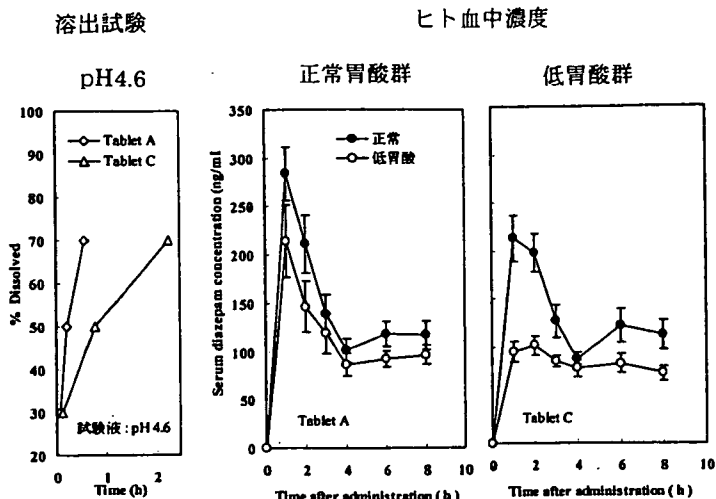


Fig. 4 品質再評価における考え方 (文献5より許可を得て転載)  
*In vitro* dissolution from two diazepam tablets and mean serum concentration

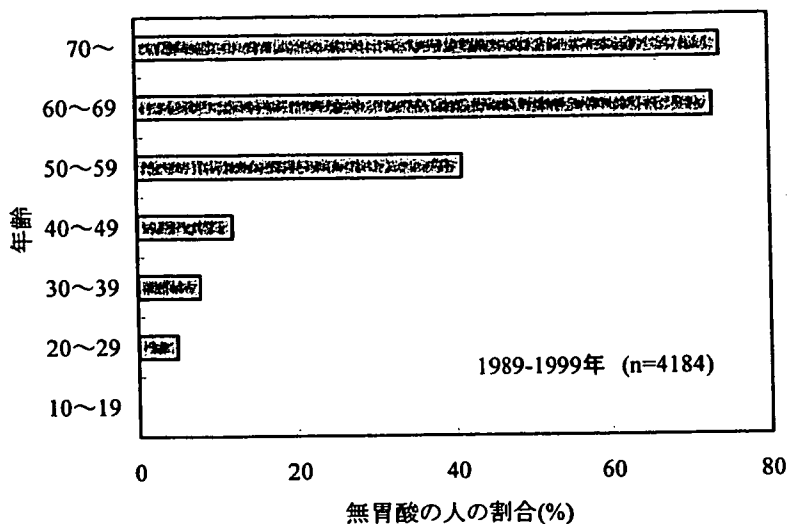


Fig. 5 日本人の年齢と低無胃酸の割合 (文献6より許可を得て転載)

増え、60歳では8割程度の方が低胃酸です。

また、低胃酸とピロリ菌の感染率には相関があり (Fig. 6)、ピロリ菌で胃酸が中和されてしまうため、低胃酸症になると考えられます。したがって、ピロリ菌の感染率が下がれば減ると思われまので、今後は低胃酸の方の割合が減っていく傾向にあると思われま。

2.6 消化管内の変動要因 (Fig. 7)

消化管内では、胃から結腸に至る間に pH が大きく変化します。胃は絶食状態では pH 1.0~2.5, 低

胃酸の場合は 7.6 程度、小腸では 6.6, 結腸は 6.5~7.0 といった分布となっており、食直後には pH が大きく変化します。また、胆汁酸の濃度も食後に上がることが分かっています。

同等性ガイドラインでは絶食時投与となっているのは、pH の影響が非常に大きいことを考慮しているためです。

2.7 製剤の挙動の差を識別できる溶出試験

製剤の挙動の差を認識できる溶出試験の条件として、即放性製剤は、Table 4 に示すようにパドル法