

# 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

## 1 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℃、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(加速試験)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中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%信頼区間法がとり入れられたこと、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、溶出プロフィー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に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。

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

ここで、 $V_e$ 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

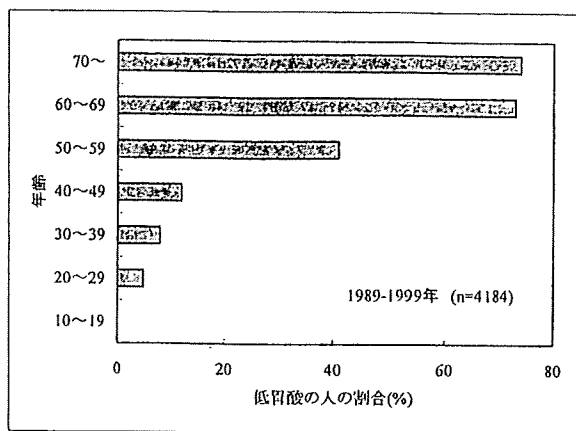


図1 我が国の低胃酸の人の年齢別割合

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

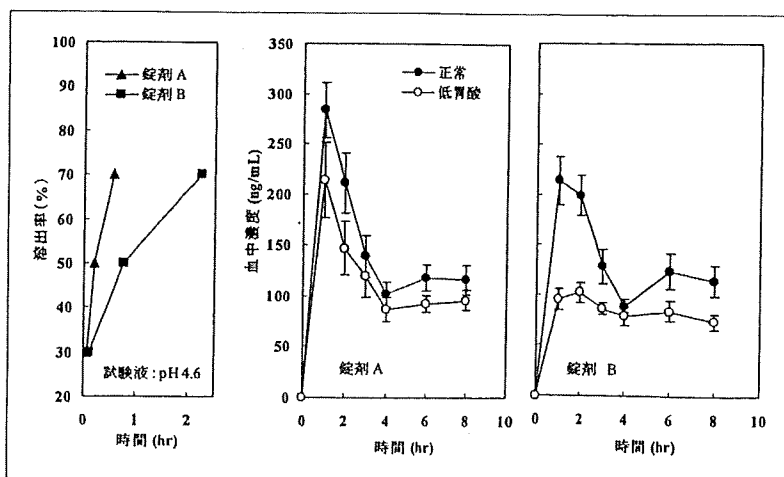


図2 酸性で溶出性の異なるジアゼパム製剤の正常胃酸と低胃酸の人における血中濃度の比較

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>8)</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されている。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。

## 8 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な

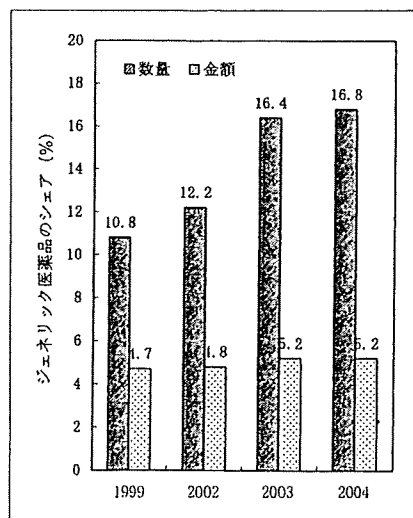


図3 日本のジェネリック医薬品のシェアの経年変化

出典：医薬工業協議会。

いとしいた、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「ファモガスト」「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。

## 9 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。注射剤は溶けていれ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ますと、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<sup>1)</sup>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。



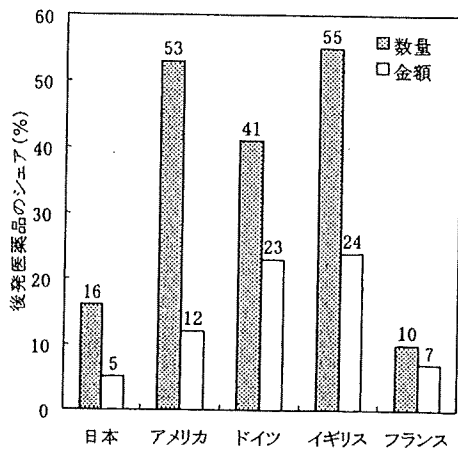


Fig. 1 国別の後発医薬品のシェア

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ないものや非常に早く溶出してしまふもの

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

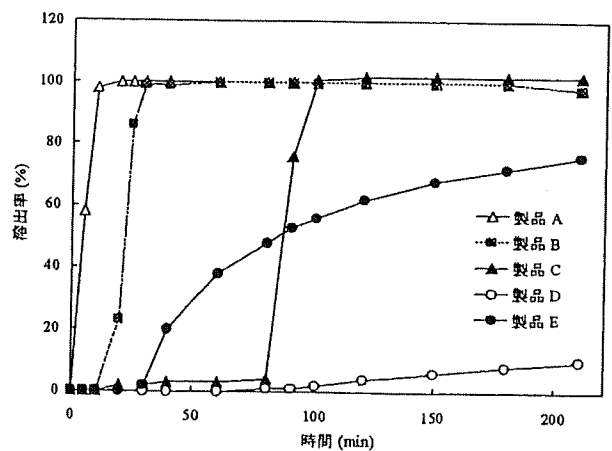


Fig. 2 市販イブプロフェン錠の溶出試験例 (1991年実施)

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) に記載されることと  
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) に記載されます。

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

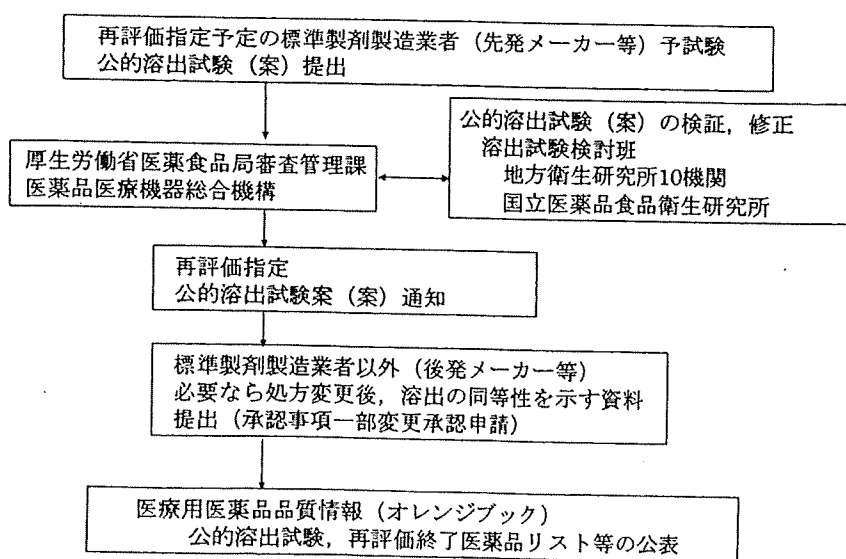


Fig. 3 医療用医薬品の品質に係る再評価の流れ

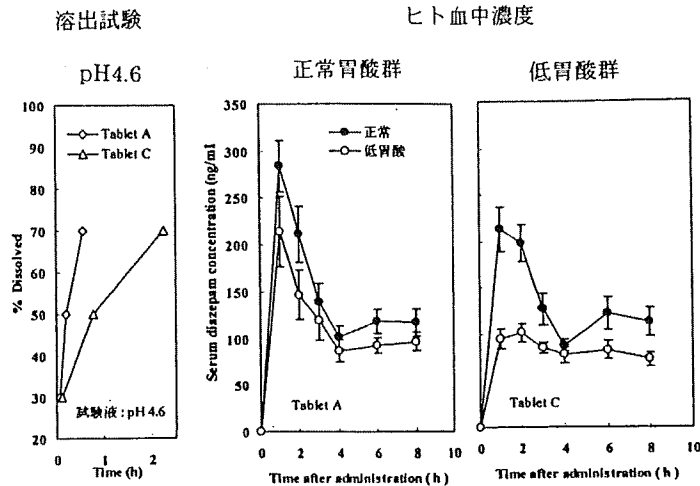


Fig. 4 品質再評価における考え方 (文献5より許可を得て転載)  
*In vitro* dissolution from two diazepam tablets and mean serum concentration

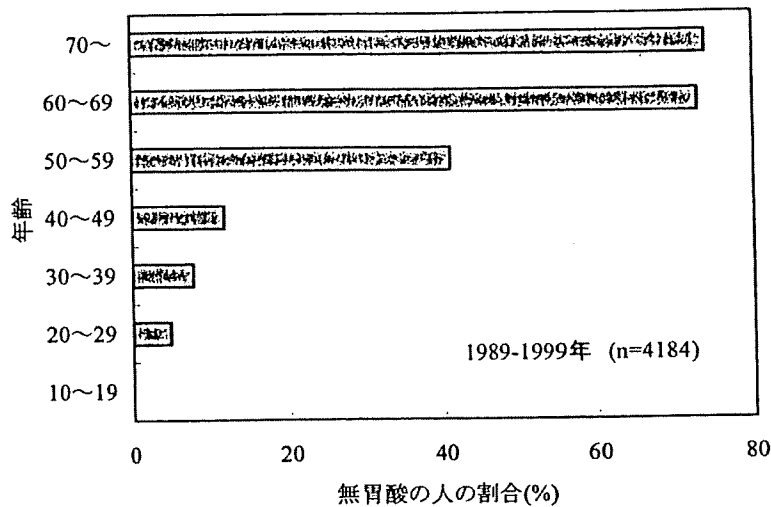


Fig. 5 日本人の年齢と低無胃酸の割合 (文献6より許可を得て転載)

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れますので、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れます。

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

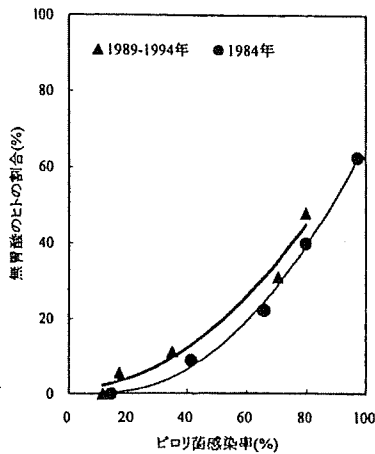


Fig. 6 ピロリ菌の感染率と低胃酸 (文献6より許可を得て転載)

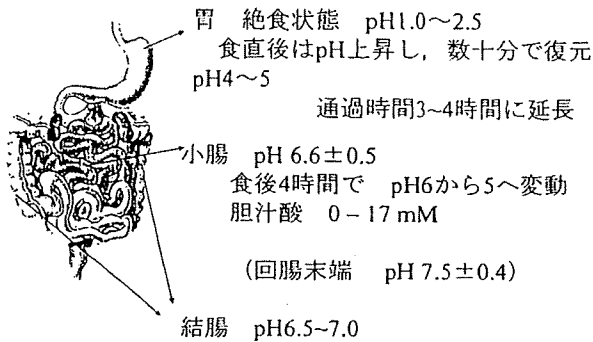


Fig. 7 消化管内の変動要因

Table 4 製剤の挙動の差を識別できる溶出試験

<p><b>即放性製剤</b>                  機械的刺激が弱い (パドル法)                  攪拌強度が弱い (50 rpm)                  生理学的範囲 (pH 1-7) の複数の pH                  界面活性剤濃度が低い</p> <p><b>徐放性製剤</b>                  機械的刺激が弱い or 強い                  (パドル法と崩壊試験装置)                  攪拌強度が弱い or 強い (50 and 200 rpm)                  生理学的範囲 (pH 1-7) の複数の pH                  界面活性剤濃度が低い or 高い                  イオン強度が低い or 高い</p>
---

の機械的な刺激が弱いほうが良く、攪拌強度が弱い 50 回転の回転数を採用しています。pH は、前述したように生理学的範囲の pH.1 から 7 の範囲で変わりますので複数の pH で測ることが望ましいとしています。界面活性剤は、難溶性薬物には使用せざる

を得ない場合もあるわけですが、その場合はあまり高い濃度にしなの方針となっています。

徐放性製剤の場合の溶出試験条件は、機械的刺激及び攪拌強度は強いほうが良い場合もあれば、弱い場合が良い場合もあります。また、pH は即放性と同様に生理学的範囲の複数の pH での測定が必要です。界面活性剤濃度及びイオン強度についても低い場合が良いこともあれば、高いほうが良い場合もあります。

2.8 品質再評価に関わる溶出試験条件設定法 (Table 5)

先発医薬品の標準製剤と後発医薬品の溶出挙動を比較する場合、通常試験液量は 900 mL、回転数は 50 rpm、試験液は pH 1.2, 4.0, 6.8, 及び水の 4 液性で試験を行います。

pH 1.2 は日局 14 まで「崩壊試験液第 1 液」と呼ばれていましたが、日局 15 からは溶出試験に用い

Table 5 品質再評価に関わる溶出試験条件設定法

先発医薬品の標準製剤と後発医薬品の溶出挙動を比較

【パドル法】

試験液量：900 mL  
 回転数：50 rpm (必要に応じて回転数は上げる)

4 液性の試験液

pH 1.2：溶出試験第 1 液  
 pH 4.0：酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (0.05mol/L)

pH 6.8：溶出試験第 2 液  
 水

留意点

- ・試験製剤：できるだけ新しい 3 ロットを使用
- ・規定時間内に溶出率 85% を達成し、かつ溶出率が 85% となる時間が 15 分より長くなる試験液が 1 種以上あれば予試験終了。
- ・該当するものがない場合は試験条件を変更する。
- ・溶出率 85% となる時間が基本的な試験液で全て 15 分以内であれば予試験終了。

試験条件変更の優先順位

- ・試験液の pH
- ・回転数：75 回転, 100 回転
- ・界面活性剤の添加 (ポリソルベートが第一選択肢、それが使用できない場合は SDS とし、濃度はなるべく低くする)

る場合は「溶出試験第1液」に、pH 6.8は日局 14 までは「薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液」という名称でしたが、「溶出試験第2液」に変わりました。

### 2.8.1 留意点

品質再評価に関わる溶出試験条件の設定法の留意点は、Table 5 に示すように試験製剤はできるだけ新しい3ロットを使用します。そして規定時間内に溶出率 85% を達成し、かつ溶出率が 85% となる時間が 15 分より長くなる試験液が1種類以上あれば予試験を終了し、該当するものがない場合は試験条件を変更します。そして、溶出率 85% となる時間が基本的な試験液ですべて 15 分以下であれば、予試験を終了します。

### 2.8.2 試験条件変更の優先順位

標準的な試験法で実施できない場合、試験条件を変更しますが、その場合の優先順位は、最初に試験液の pH を変更します。その際アルカリ性に設定することも不可能ではなく、pH 8 を採用している例もあります。

2 番目は回転数の変更です。マウント形成をしてしまう場合は 75 回転や 100 回転でも採用されます。

3 番目は界面活性剤の添加です。品質再評価では、ポリソルベートが第一選択肢で、それが使用できない場合は、SDS を使用することは可能ですが、いずれの場合も濃度はなるべく低くする必要があります。

### 2.8.3 難溶性薬物の溶出試験条件設定 (Table 6)

難溶性薬物に関しては特に問題が多く、溶出試験の条件の設定として、最初はいくまで基準の 4 液性について 37°C で、溶出挙動を確認します。その後溶解度判定値を満足する pH、例えば 7.2、7.5、8.0 等の pH を採用します。また、ポリソルベート等の

Table 6 難溶性薬物の溶出試験条件設定

- 基準 4 液性で溶出挙動確認
  - 溶解度判定値を満足する pH 液で溶出挙動確認  
pH 7.2, 7.5, 8.0  
溶解度測定 37°C 24 時間振とう後濃度測定
  - ポリソルベート (又は SDS) 添加して溶解度が達成できる最も低い濃度で溶出挙動確認。  
(規定時間内に 85% 以上となる最低濃度に設定)
- 問題：高濃度の界面活性剤を加えた溶出試験では、生物学的同等性が得られない危険性が高い。

界面活性剤は溶解度が達成できる最も低い濃度、つまり規定時間内に 85% となる最低濃度で溶出挙動を確認して設定しますが、最近では難溶性薬物が非常に多いため、85% に達しない 60% 程度でも採用される傾向にあります。

ここで、高濃度の界面活性剤を加えた溶出試験では生物学的同等性が得られない可能性が高いため、日本薬局方にも後発医薬品の溶出試験の評価が終わったものを取り入れようとしていますので非常に慎重な対策が必要と思われます。

難溶性薬物の溶出挙動の改善例を Fig. 8 に示します。3% ポリソルベートを添加した時に、60 分で 75% 溶出するとの規格が設定されている医薬品において、ポリソルベートの濃度を 0 から 5% に変えますと、Fig. 8 のように溶出挙動が変化しますので、このデータにより濃度を決定します。なお、Fig. 8 の右に示すようにポリソルベート濃度が高い場合、pH に対して感受性がないといった傾向が強くなります。

### 2.9 溶出挙動の類似性の判断 (Table 7)

溶出挙動の類似性の判断は、前述したように後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従うこととなっています。

標準製剤が 15~30 分に平均 85% 以上溶出する場合の例を Fig. 9 に示します。通常の経口固形製剤、つまり即放錠の場合は標準製剤の平均溶出率が 60% 及び 85% 付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率の  $\pm 15\%$  の範囲にあること、又は  $f_2$  関数の値が 42 以上と規定されています。なお、 $f_2$  関数とは各時点における試験製剤及び標準製剤の平均溶出率から求められる同等性を示すための関数 (Table 8) で、溶出挙動に差がないほど  $f_2$  関数が大きくなります。なお、 $n$  は平均溶出率を比較する時点の数で、溶出が遅くなればなるほどそのポイント数が増えることとなり、最大 4 点で比較することとなります。

Table 7 難溶性薬物の溶出試験条件設定

標準製剤 (先発製剤 3 ロット中中間の溶出性を示すもの) と試験製剤について  
\*4 液性の試験液 (pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8, 水)  
↓  
溶出挙動の類似性判断：後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン

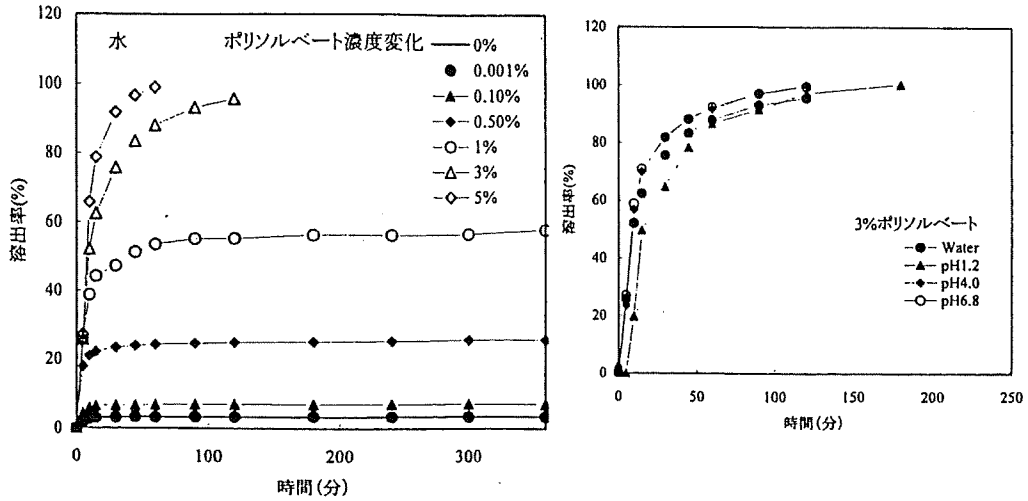


Fig. 8 難溶性薬物の溶出挙動改善例  
規格：3%ポリソルベート 60分 75%

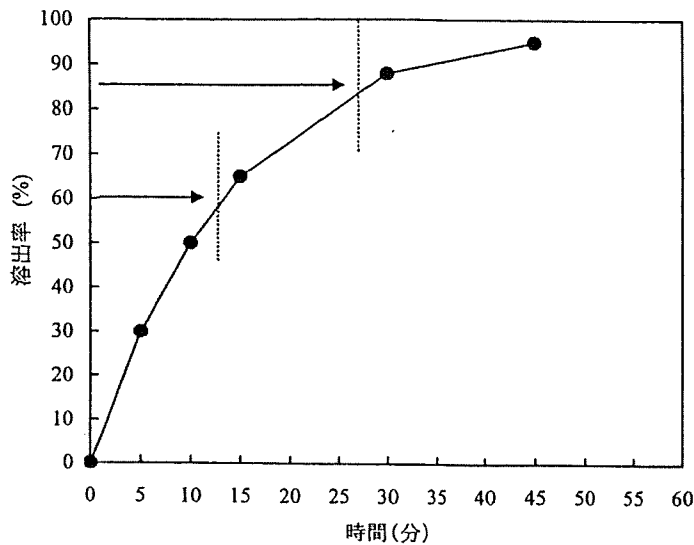


Fig. 9 溶出挙動の類似性の判断

2.10 オレンジブック

オレンジブックは、FDA（食品医薬品局）がジェネリック医薬品の生物学的同等性の判定を行い、同等性の認められたもののリストを公表している Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations/Orange Book（表紙がオレンジ色のため、通称 Orange Book）に由来します。FDA と日本の違いは、FDA では生物学的同等性試

験はヒト試験に基づいて行っていることです。

2.11 医療用医薬品品質情報集(オレンジブック)  
(Table 9)

FDA のオレンジブックと表紙の色が同じなため、日本の医療用医薬品品質情報集を通称オレンジブックと呼んでいます。日本のオレンジブックの構成は、最初に品質再評価が終了したものの販売名リストがあいうえお順に並べて示され、次に品質再評価中の

Table 8 f2 関数

$$f_2 = 50 \log \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{i=1}^n (T_i - R_i)^2}{n}}}$$

T<sub>i</sub>, R<sub>i</sub>: 各時点における試験製剤及び標準製剤の平均溶出率  
n: 平均溶出率を比較する時点の数

- 標準製剤が 15~30 分に平均 85%以上溶出する場合  
15分, 30分, 45分で比較する.
- 標準製剤が 30分以降, 規定された試験時間以内に平均溶出率 85%以上となる場合  
約 85%時点を Ta とするとき, Ta/4, 2Ta/4, 3Ta/4, Ta
- 平均溶出率 85%以上に達しない場合  
標準製剤の平均溶出率の約 85%となる適当な時点を Ta とするとき, 同上

品目の進行状況リストが薬効群別にステップ1からステップ5まで示されています。ステップ1は再評価指定の答申を得た医薬品, ステップ2は予試験が行われたもの, ステップ3は再評価指定が行われたもの, ステップ4は公的溶出試験(案)通知が発出されたもの, ステップ5は公的溶出試験が設定されたものといった分類になります。

医療用医薬品品質情報集に掲載されているノル

Table 9 医療用医薬品品質情報集(オレンジブック)

## 品目リスト

品質評価が終了したもの(販売名リスト)

: あいうえお順

品質再評価進行状況リスト 薬効群別

ステップ1 指定の答申を得た医薬品

ステップ2 予試験が行われたもの

ステップ3 再評価指定が行われたもの

ステップ4 公的溶出試験(案)通知

ステップ5 公的溶出試験設定(最終)

ロキサシン 100 mg 錠の溶出曲線の測定例<sup>7)</sup>を Fig. 10 に示します。各 pH での溶出挙動が示されていますが、この溶出挙動のプロファイルは、前述した地方衛生研究所 10 機関及び国立医薬品食品衛生研究所のうちの担当機関が測定したデータが収録されています。これらは同じ大日本精機の全自動溶出試験器で測定していますが、試験器の特性で、多少差が出る場合もあり得るため、測定例として示しています。

ノルフロキサシン錠の再評価は既に終了していますが、国立医薬品食品衛生研究所において測定した後追い調査の結果を Fig. 11 に示します。規格では pH 6.8 で、錠剤 1 から 13 までの錠剤はほぼ満足できる ±15% の点線の領域に収まっていますので、品質再評価が終了して、非常にまとまった結果が出て

溶出曲線測定例  
ノルフロキサシン錠 100mg

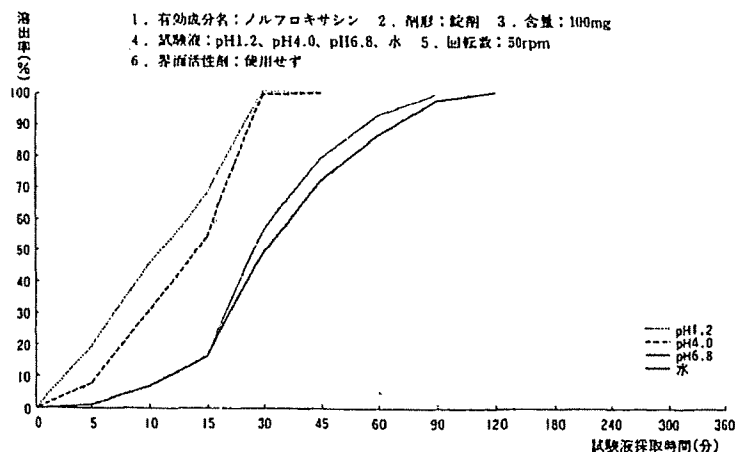


Fig. 10 溶出曲線測定例(ノルフロキサシン)<sup>7)</sup>

いると思います。一方、pH 4.0は規格では採用されていませんが、pH 4.0でも溶出の類似性が適合することが一変時に確認されているため、pH 4.0で試験を行ってみますと、いくつかの製剤でかなり溶出の遅いものが認められました (Fig. 11)。

Fig. 11に示すようにpH 4.0の溶出が早い場合、品質再評価ではpH 6.8で溶出試験規格が設定されています。そのため、再評価後の市販製剤では、生

物学的非同等を示すほどではないと思われるものの、pH 4.0での溶出性に少し差が認められました。

2.12 溶出試験規格の設定

今までは後発医薬品対策として溶出試験のプロファイルを見ることが重視されていました。規格の設定について再度確認しますと、Fig. 12に示すように標準製剤の選び方は3製剤の70%に達する時間が中間の製剤を標準製剤としています。また、規格

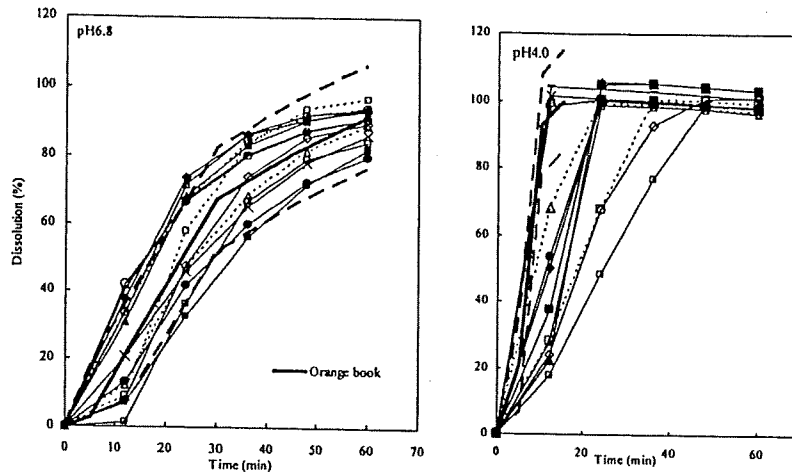


Fig. 11 ノルフロキサシン錠の再評価後の溶出試験結果

規格：200 mg 錠 60分 75%以上 2005年 国立医薬品食品衛生研究所  
参考 USP 規格：pH4.0 酢酸緩衝液, 750 mL, 50 rpm, 30分 で 80%以上

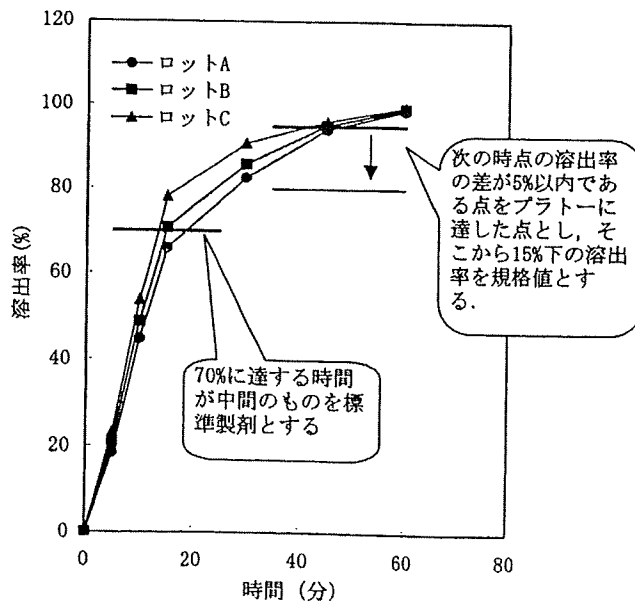


Fig. 12 溶出試験規格の設定



の設定については、次の時点の溶出率の差が5%以内である点をプラトーに達した点とし、そこから15%下を溶出規格とするの方策がとられています。

一変申請の際、4液性でプロファイルの同等性を確認していますが、監視指導で有効なのはこの規格値のみとなります。

### 2.13 経口固形製剤の一斉監視指導

経口固形製剤の一斉監視指導が10機関の地方衛生研究所と国立医薬品食品衛生研究所で実施されています (Table 10)。一斉監視指導では Fig. 11 に示したノルフロキサシン錠のように後発医薬品再評価後の調査をしています。平成12年度では200製剤、平成15年度は187製剤に関して指導が行われました。平成16、17年度は実数が出ていませんが、平成18年度では15品目について試験実施中です。

溶出試験規格での不適数は年間に1件程度認められ、製剤の回収措置が行われています。

### 2.14 溶出試験の類似性

経口固形製剤の溶出試験規格で類似が保証できるかについては、一変申請時には4液性で調査を行っていますが、その後、製造時での品質試験を4液性で行うことは義務づけられていません。製造承認やGMPにおいては規格に適合することがミニマムリクワイアメントですので、適切な施設で適切に制御された条件で臨床試験ロットと同じ品質の医薬品を

製造するといった観点では、一変申請後も4液性の溶出性で管理されることが望ましいと考えられます。したがって、4液性での溶出曲線の確認は、変更管理としてコンセンサスがあるものではありませんが、例えば、高識別性試験液での溶出曲線の確認を20ロット当たり1回行うといった管理を実施できれば、他のpHでの乖離をある程度防ぐことができると考えられます。

## 3. 第15改正日本薬局方の溶出試験法

第15改正日本薬局方 (日局15) の溶出試験法は国際調和案をもとに変更されましたので、主な変更点について説明します。

### 3.1 装置

日局14と日局15の比較をTable 11に示します。日局15ではバスケットの網目のサイズはUSPに合わせて広くなりましたが、従来の日本のものも含まれており使用することができます。

パドルとシャフトは諸外国のメーカーでは分割されるものもあるので2分割できるパドルシャフトが使えることとなりました。

シンカーについては大きな変化がありました。従来はJPシンカーのみでしたが、日局15ではFig. 13に示すような不活性な針金を数回巻いた小さなものやバリデートされたシンカーを使用しても良いことが記載され、例としてJPシンカーが示されています。ただし、シンカーの形状が溶出性に影響を与えることが分かったので、シンカー使用が規定されている場合でシンカーについて何も断りの記載がない場合は従来からのシンカーを用い、その他のシンカーを使用する場合は、医薬品各条に形状を規定する必要があることを日局15第1追補に記載する予定となっています。

Table 10 市販経口固形製剤の溶出試験実施結果

年度	試験製剤数	不適数*
平成12年度	200	1
平成13年度	261	1
平成14年度	297	1
平成15年度	187	1

\*回収措置済み

平成18年度：15品目試験実施中

Table 11 装置

	日局14	日局15
バスケットの網	36号ふるい 目開き：0.425±0.017mm 線径：0.29±0.02mm	溶接により貼り合わされた網 目開き：0.36～0.44mm 線径：0.25～0.31mm (USPと同じ)
パドルとシャフトが2分割できるパドルシャフト	記載無し	使用可能になった
シンカー	JPシンカーのみ	不活性な針金を数回巻いた小さなもの又はバリデートされたシンカーを使用してもよい。JPシンカー例示

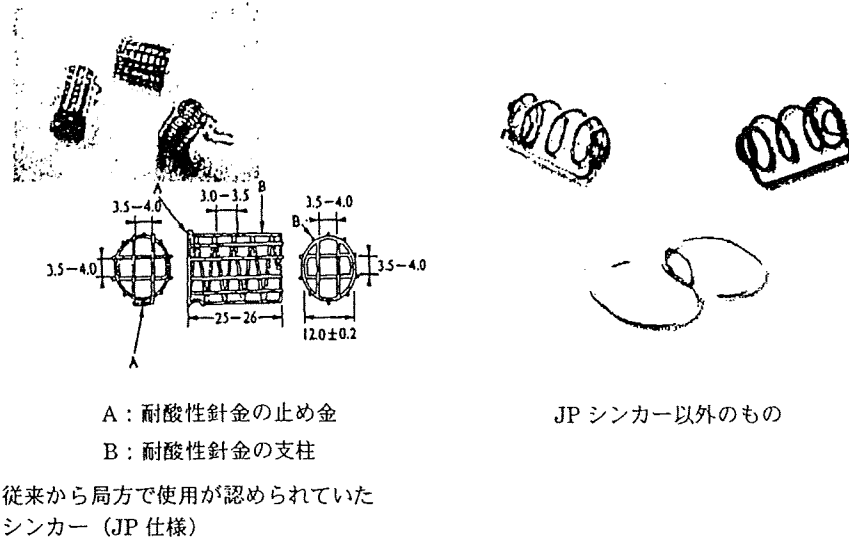


Fig. 13 シンカー

3.2 操作

「試験中、容器にはふたをし、適度な間隔で容器内の試験液の温度を確認する」との記載が入りました。これは文章のとおりに読みますと、容器にふたをした後に、適切な間隔で容器内の試験液の温度を確認しなくてはいけないこととなります。

溶出試験器で温度を測れるようになっているもの、例えば溶液を採取するためのプローブをおろすときに、それに温度計がついている場合がありますが、そのような装置のない場合はふたをした状態で温度を測定しなければならないのかといった質問が溶出試験器のメーカーから多数ありました。しかし必ずしもそうではなく、ある時点で適当な間隔で容器内の変動がないことを確認したら、測定をする状態でふたをしてから測っていただく必要は必ずしもないと回答しています。USP 関連者も同じことを述べています。

3.3 判定

即放性製剤の判定では、医薬品各条でQ値が規定されている場合は判定法1に従い、その他の場合は判定法2に従うと記載され、その判定基準表 (Table 12) が示されています。すなわち、従来の医薬品は判定法2で行い、新しく申請するものについてはQ値を設定する必要があります。

Q値の判定基準に関しては、JPフォーラム等で話題となっていますように、最初の判定は個々の試

料からの溶出率がQ+5%以上と非常に厳しいのに対し、2番目、3番目のステップでは規格が非常に緩いといった問題があります。

Q値の設定法については、もともとはUSPに載っていたQ値を国際調和で採用しています。しかし、USPやFDAにも明確なQ値の設定法のガイドは未だなく、各医薬品メーカーがそれぞれの設定法を作成していますが、アメリカでもガイドラインを作ってほしいとの要望がかなり出ているようですので、今後は何か動きがあるかも知れません。

日本では検討がそれほど進んでいませんが、一例として、Dissolution Technologiesの報告の中のSetting Dissolution Specificationsの例<sup>9)</sup>を示します (Table 13)。「Q+5%」とは、判定の第1ステップですが、溶出試験の結果に正規性がある場合はパ

Table 12 即放性製剤の判定基準表

	個数	判定基準
S1	6	個々試料からの溶出率が Q+5% 以上.
S2	6	12 個(S1+S2)の試料の平均溶出率 $\geq Q$ , Q-15%未満のものが無い.
S3	12	24 個(S1+S2+S3)の試料の平均溶出率 $\geq Q$ , Q-15%未満のものが 2 個以下, Q-25%未満のものが無い.

Table 13 Report :Setting Dissolution Specifications<sup>6)</sup>

Parametric approach $Q+5\% = \bar{x} - k \cdot s$ $\bar{x}$ : mean release $k$ : factor $s$ : standard deviation of the released values Nonparametric approach Order the unit results from smallest to highest and select the $m$ th smallest value ( $X_m$ ) for one sided distribution-free tolerance limits. $Q+5\% = X_m$
--

ラメトリックなアプローチを行い、正規性が疑われる場合はノンパラメトリックなアプローチを行うので、USPはこの方法を推奨しています。溶出試験の不適合品率やデータ数、信頼限界をもとに、 $m$ は決まり、サンプル数の中に不適合品率が含まれる確率は二項分布に従うことをもとに設定されています。

Q値を設定するのに使用される元のデータは、例えば10分の1以上のスケールのロットの溶出試験をいくつか取り上げて規格を設定するといった通常の規格を設定する思想とは少し異なり、承認申請書の中に記載されている溶出試験数値をすべて使うこととなっています。開発段階からの溶出試験の結果をすべて網羅しますので、mean release ( $\bar{x}$ )は、安定性試験の加速試験に使われた溶出試験もここを含むとの記載になっています。ただし、それが適切かどうかは、また個別の判断が必要になると思います。

$x_m$ は、一番小さい値から何番目かの値を取ることを意味しています。このようなデータの大きさからしますと、往々にして $x_m$ は溶出試験の一番小さい値になることが多いようです。したがって、一連の溶出試験規格で、例えば500個を試験した場合の溶出試験の個々の値の中の最小値が $x_m$ となります。

最近、溶出試験規格としてQ値を目にすることがありますが、結果として見れば日本で決めている平均溶出率の15%と数値的にはそれほど大きな乖離がないように見える場合があります。溶出試験に関してはどのような判定方法が適切かを今後更に検討する必要があると思われます。

#### 4. 溶出試験の変動要因 (Table 14)

溶出試験の変動要因にはいろいろありますが、溶出試験装置の操作に着目しますと、装置の振動、パドルの軸のぶれ、試験液の脱気、及び定量操作のばらつきが大きな変更要因であることが分かっています。

##### 4.1 溶出試験液の脱気方法 (Table 15)

日本では従来、溶出試験液の脱気にNIHS方式を採用していました。これは、試験液を攪拌しながら、45℃に2時間保持する方法です。温度が少し高めなので冷めるのに時間がかかることがありますが、簡便な方法です。

USP方式は日局15に掲載された方法で、試験液を攪拌しながら41℃に加温し、直ちに吸引しながら、0.45  $\mu\text{m}$ のフィルターを通してろ過します。なお、吸引時間は5分で吸引中は37℃に保温し、試験液を攪拌します。このUSP方式は日局15の脚注に記載されています。

FDA方式は、以前USPフォーラムに掲載され

Table 14 溶出試験の変動要因

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• 製剤側             <ul style="list-style-type: none"> <li>原薬の特性</li> <li>添加剤の物性</li> <li>製剤の均一性</li> <li>製法の変動要因</li> </ul> </li> <li>• 溶出試験装置、操作             <ul style="list-style-type: none"> <li>装置の振動</li> <li>パドルの軸のぶれ</li> <li>試験液の脱気</li> <li>定量操作のパラツキ (UV, HPLC)</li> </ul> </li> </ul> |
|---|

Table 15 溶出試験液の脱気方法

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• NIHS方式：試験液を攪拌しながら、45℃に2時間保持する。</li> <li>• USP方式：試験液を攪拌しながら41℃に加温、直ちに吸引しながら、0.45 <math>\mu\text{m}</math>のフィルターを通してろ過する。吸引時間は5分、吸引中は37℃に保温し、試験液を攪拌する。(日局15の脚注に記載)</li> <li>• FDA方式：140-150 mmHgで20分間吸引する(加温無し)。</li> <li>• Zymark方式：Heを2 kg/cm<sup>2</sup>の圧力で、専用のバブリング装置を用いて200秒程度通気する(自動装置を用いる)。</li> <li>• 大日本精機方式：加温した試験液を1(5)分間吸引する。(160 mmHg, 1分: 大日本精機標準)</li> </ul> |
|---|

ていた方法で、140～150 mmHg で20分間吸引し、加温はしません。

Zymark方式は、Vankel社が販売している全自動の溶出試験装置についているロボット形式の自動化装置で、ヘリウムを2 kg/cm<sup>2</sup>の圧力で専用のバブリング装置を用いて200秒程度通気するもので、昔の液体クロマトグラフィーの脱気法のようなものが自動装置に付いています。

大日本精機方式は、日本の全自動溶出試験装置で採用されている方法で、加温した試験液を160 mmHgに減圧し、1分間又は5分間吸引するものです。

Fig. 14は、試験液の溶存酸素の濃度を指標にして、脱気の程度を測定したものです。数種類のガスを測定できれば良いのですが、二酸化炭素は測定が非常に難しいため、一つの指標として酸素を測定しました。Fig. 14中の0分は溶出試験のベッセルに液を入れた瞬間、30分は30分後の溶存酸素量を測定しています。加温して攪拌すると、脱気が進んでいるものでは時間がたてば溶存酸素量が増える傾向にありますし、溶存酸素量が若干減っている程度のもは泡が出ていくこととなります。

脱気方法を横軸にとりますと、Lab. A, B共に無脱気なものに対してFDAやNIHS方式はあまり効果が高くありません。一方、Lab. BではUSP方式はかなり溶存酸素量が下がります。また、大日本精機方式では、吸引時間を5分にするとかなり脱気効

率が高くなることが示されています。Lab. Aで示すように、ヘリウム置換をすると非常に溶存酸素量が下がることが分かっています。

全自動溶出試験器の場合はその装置を使用しましたが、特殊な装置は使っていません。特記するような装置としては、USP方式はLab. BではGelman社のSolVacのフィルターホルダーを使用し、47 mmのミリポワフィルターが付くようになっています。Lab. Aは30 cmのヌッチェを使用し、30 cmのミリポワフィルターを使用した、非常に特殊な方法をとっています。ヌッチェでは減圧度が低いために、脱気効率が悪いようです。FDA方式では、一定減圧とするためにBÜCHIのVacuum Controllerを使用しています。

#### 4.2 錠剤の溶出率に及ぼす脱気の影響

USPプレドニゾンキャリアレーターと市販品のセタプリル錠で脱気と溶出率の影響を比べたものをFig. 15に示します。90%以下に溶存酸素濃度が下がりますと、いずれの錠剤の溶出率もそれほど変わらなくなることが分かります。したがって、ある程度脱気できればベッセル中で泡が出るといった初期の現象がなくなる、すなわち脱気の影響がなくなることになると思われます。

それではどの脱気法が良いかといいますと、検討した範囲の中では、NIHS方式以上の脱気効率があれば十分使えると思います。NIHS方式では必ずしも90%を達成していない場合もありますが、今回

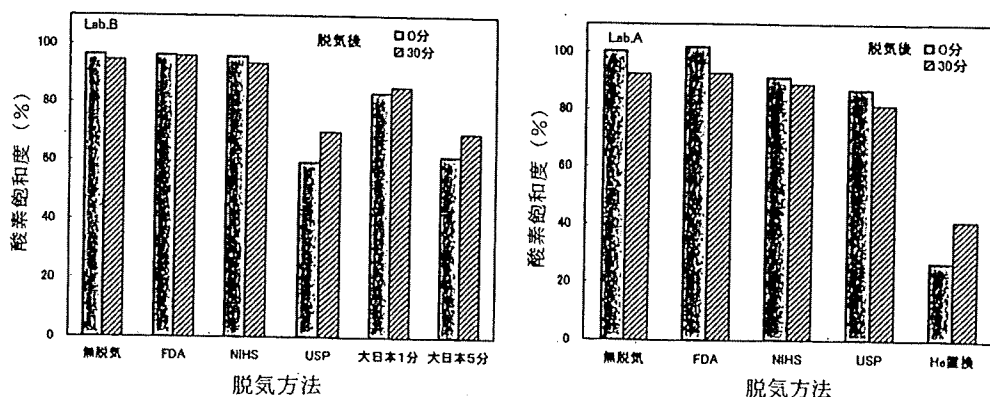


Fig. 14 脱気方法と試験液中の溶存酸素濃度の関係  
特記使用装置

USP方式：Lab B Gelman社製SolVac™ フィルターホルダー使用

Lab A 直径30 cmのヌッチェ使用(減圧度低い)

FDA方式：一定減圧 BÜCHIのVacuum Controller V-800使用