

第十六改正 日本薬局方製剤総則における「経口投与される製剤」 および「口腔内に適用する製剤」-口腔内崩壊錠の位置づけ-

1

国立医薬品食品衛生研究所

川西 徹

TORU KAWANISHI

はじめに

第十六改正 日本薬局方(日局16)は平成23年3月24日に告示されたが、日局16の最も大きい改正点として「製剤総則の改正」があげられる。この改正は50年ぶりの全面改正であり、

- ①口腔内崩壊錠等の医療現場で汎用されている医薬品製剤の収載
- ②これら医薬品製剤を投与経路および適用部位から分類
- ③製剤の機能の確保に必要な試験内容の充実
- ④製剤試験(および貯法)記載の整備
- ⑤国際調和への配慮

を基本方針として行い、国際的にも先導的な内容となっている。本稿では、本誌のテーマである「口腔内崩壊錠」が含まれる、経口的に投与される製剤について、日局16製剤総則における製剤分類、新たに収載した剤形、および各剤形において品質確保に必要な製剤試験に関する記載内容についてまとめるとともに、日本薬局方収載製剤における、口腔内崩壊錠の位置づけを解説する。

なお製剤総則改正内容全般については、他の解説^{1,2)}を参照されたい。

1 なぜ日本薬局方?

臨床現場で有用な医薬品を開発するためには、有効成分の開発とともに、ヒトに投与するための製剤の開発が向輪となる。また既存の有効成分であっても、新しい製剤が開発されることによって臨床での有用性が大きく増すことがある。本誌のテーマである「口腔内崩壊錠」もその典型的な剤形例である。1980年代後半に欧米でZydis技術(カー ディナルヘルス)が紹介された後、本邦でも1997年にガスターOD錠(アステラス)の上市を皮切りに、次々と口腔内崩壊錠が製品化されており、現在、服用しやすい錠剤として嚥下困難な高齢者への処方割合

は高い。このような服用性、利便性等を高めた新しい製剤の開発は活発化しており、臨床現場で用いられる製剤は多様化をしている。

一方、医薬品はヒトに投与され、健康に直接関わる製品であることから、市販にあたっては当局に承認申請を行い、承認審査、認可を受ける公共性の高い工業製品という特徴を有する。したがって、医療現場で汎用される製剤については、公的な基準を明らかにすることが望ましい。わが国においては、このような公的な基準は通常、日本薬局方等の基準書、および厚生労働省の担当部局(現在は医薬食品局審査管理課)からの通知として示されている。

日本薬局方は薬事法によって「医療上重要と認められている医薬品の性状および品質などを定めた国定の医薬品規格基準集」と位置づけられる、法律に準じる基準書である。薬事法によって少なくとも10年に一度は全面改正することが求められており、第九改正(昭和51年)以降は5年ごとに全面改正が行われている。日本薬局方の製剤総則は医療現場で汎用される製剤を分類、定義し、それぞれについて製法、品質を保証するために必要な品質試験、品質を保持するための容器・包装、貯法等を示したものであり、局方収載医薬品製剤にとどまらず、わが国で販売される医薬品製剤の基本的な品質要件となるものである。

2 日局16製剤総則の改正理由

日本薬局方において、医薬品各条への記載でなく、製剤およびその関連品質管理事項を、独立した製剤総則としてまとめたのは日局6にさかのぼる。さらに日局7(1961年施行)において、主要な剤形をアイウエオ順に記載、それぞれ定義、製法を記した局方製剤総則のスタイルが完成し、以降、日局15までこのスタイルが引き継がれてきた。追加や部分的な改正はされているが、50年近くにわたって基本的な構成は変わっていない。そのため、①口腔内崩壊錠等、現在、臨床現場で汎用されている致

多くの製剤が収載されていない

②分類、定義が適切でない製剤がある(エアゾール剤、液剤、散剤、顆粒剤等)

③各製剤の品質管理に必要な試験等の記載が不十分等の問題が生じていた。そこで7年の検討期間をかけて日局16の告示に合わせて、全面改正した。

3 経口的に投与する製剤の分類の考え方

日局16製剤総則では製剤をまず「投与経路および適用部位の別に11の製剤群に大分類し(生薬関連製剤は独立した群として分類した)、さらに剤形の形状、機能、特性から細分類する方法を採用した。分類にあたって、経口的に投与される製剤については、有効成分が消化管内で作用あるいは消化管から吸収されて作用する「経口投与する製剤」と、有効成分が口腔あるいは咽頭に作用あるいは口腔粘膜から吸収される「口腔内に適用する製剤」の区別の必要性の有無について議論が行われた。「経口投与する製剤」は、消化管内における薬物の溶出(吸収)または消化管内での作用を意図した製剤であり、品質管理上で消化管内pHでの溶出性が作用を左右する重要な品質特性である。一方「口腔内に適用する製剤」は、口腔内における薬物の溶出(吸収)または口腔内での作用を意図した製剤であり、口腔内pHでの溶出性が作用を左右する重要な品質特性となる。このように、両製剤では送達経路が異なるため、品質管理のために設定すべき放出試験条件は異なるものとなる。このような議論を経て、「口腔内に適用する製剤」を「経口投与する製剤」とは独立した製剤群として分類することとした(図1)。

4 日局16製剤総則：「経口投与する製剤」とは

「経口投与する製剤」に該当する剤形としては日局15製剤総則には、液剤、エリキシル剤、カプセル剤、顆粒剤、懸濁剤・乳剤、散剤、錠剤、シロップ剤、リモナーデ剤が収載されていた。しかし、その分類、定義には以下のような問題があった。

①液剤：品質確保上の留意点の異なる内用剤と外用剤が含まれており、また他の液状の剤形と区別するために、「液状の内用剤又は外用剤で、製剤総則中の他の製剤各条に該当しないものをいう」と不自然な定義、分類がされていた

区別できないのでは？
区別する必要はあるか？

経口投与する製剤	口腔内に適用する製剤
・消化管内における薬物の溶出(吸収)または消化管内での作用を意図した製剤	・口腔内における薬物の溶出(吸収)または口腔内での作用を意図した製剤
・消化管内pHでの溶出	・口腔内pHでの溶出

送達経路・部位が異なり、放出試験が異なる

図1 日局16製剤総則における「経口投与する製剤」と「口腔内に適用する製剤」の区別

- ②エリキシル剤：液状の剤形であるにもかかわらず、液剤から独立した剤形とされ、分類が不自然であった
- ③懸濁剤・乳剤：液状の剤形であるにもかかわらず、液剤から独立した剤形とされ、分類が不自然であった
- ④口腔内崩壊錠、チュアブル錠、発泡錠、分散錠、溶解錠など：臨床で汎用されているこれらの剤形は収載されていなかった
- ⑤リモナーデ剤：液状の剤形であるにもかかわらず、液剤から独立した剤形とされ、分類が不自然であった
- ⑥経口ゼリー剤：臨床現場で汎用されているにもかかわらず、収載されていなかった
- ⑦散剤と顆粒剤が粒度試験によって一律に規定されており、欧米の局方の取り扱いと異なっていた

そこで、日局16製剤総則では、固形剤 > 液剤 > 半固形剤 > … > 用途別の記載順の一般原則にしたがって、経口投与する製剤として、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、経口液剤、シロップ剤、経口ゼリー剤の順に中分類し、さらにそれぞれの製剤に分類される特徴のある剤形をあげ、小分類した(図2)。

(1) 錠剤

日局15製剤総則では錠剤1つにまとめられていたが、新たに口腔内崩壊錠、チュアブル錠、発泡錠、分散錠、溶解錠を錠剤に含まれる特殊な剤形として小分類し、それぞれを定義するとともに、形状あるいは製法上の特徴を示し、さらに品質試験、および製剤の機能として有すべき「適切な製剤特性」を示した。

口腔内崩壊錠は、服用水なしでPK試験が行われ、水なしで服用できるのが利点であるので、「水なしでも服用できる」ことを定義に加えるべきという意見もあった

1. 経口投与する製剤	(JP15製剤)
1-1. 錠剤	15. 錠剤
素錠	糖衣錠
フィルムコーティング錠	フィルムコーティング錠
糖衣錠	多層錠
多層錠	有核錠
有核錠	
1-1-1. 口腔内崩壊錠	
1-1-2. チュアブル錠	
1-1-3. 発泡錠	
1-1-4. 分散錠	
1-1-5. 溶解錠	
1-2. カプセル剤	6. カプセル剤
硬カプセル剤	(1)硬カプセル剤
軟カプセル剤	(2)軟カプセル剤
1-3. 顆粒剤	7. 顆粒剤
1-3-1. 発泡顆粒剤	
1-4. 散剤	13. 散剤
1-5. 経口服液剤	3. 液剤の一部(内用)
1-5-1. エリキシル剤	5. エリキシル剤
1-5-2. 懸濁剤	11. 懸濁剤・乳剤
1-5-3. 乳剤	
1-5-4. リモナーゼ剤	27. リモナーゼ剤
1-6. シロップ剤	16. シロップ剤
1-6-1. シロップ用剤	
1-7. 経口ゼリー剤	

図2 日局16製剤総則における「経口投与する製剤」
下線部は新たに規定した製剤

が、水なしの服用については窒息事故の原因となる危険性もあり、安全性を考慮して定義には入れず、「口腔内で速やかに溶解又は崩壊させて服用できる製剤」とした。また口腔内崩壊錠では、錠剤一般に必要な標準的製剤試験以外に、崩壊性は管理すべき重要な品質特性であるが、一律の崩壊試験法の設定は時期尚早ということで、「本剤は、適切な崩壊性を有する」という表現とした。

チュアブル錠は、「咀嚼して服用する錠剤」と定義するとともに、「服用時の窒息を防止できる形状とする」とした。

ドロップ剤という製剤名が使われることもあるが、「口腔内に適用する製剤」であるトローチ剤あるいはチュアブル錠に含まれるので、食品のドロップとの混同を避ける意味からも剤形名として用いなかった。

なお、錠剤では、製法による分類として、日局15製剤総則と同様にフィルムコーティング錠、糖衣錠、多層錠、有核錠をあげるとともに、新たにコーティングなしの素錠をあげた。

(2) カプセル剤

日局15製剤総則の内容を踏襲し、製法あるいは貯法に関する記載整備にとどめた。

(3) 顆粒剤

日局15製剤総則では、散剤と顆粒剤はそれぞれ「粉状に製したもの」および「粉状あるいは微粒状に製したもの」と定義し、製剤の粒度の試験に用いる篩の目の大きさの違いによって、一律に分類していた。しかし、この分類および定義は、欧米薬局方におけるGranuleとPowderの定義と異なる。そこで、日局16製剤総則では、顆粒剤は「経口投与する粒状に造粒した製剤である」とした。また従来、散剤に含まれるとされていた剤形である細粒についても、造粒されているということから、顆粒剤の一部に分類することとした(詳細は他の解説¹⁾を参照)。

なお臨床で汎用されている発泡顆粒錠を顆粒剤に含まれる製剤としてあげ、定義および製法の特徴を記した。

(4) 散剤

日局16製剤総則では、粒径による分類ではなく、造粒の有無で顆粒剤と分類し、「経口投与する粉末状の製剤」と定義した(詳細は他の解説¹⁾を参照)。

なお、日局15製剤総則では触れられていなかったが、日局16製剤総則では医薬品の吸収に関わる重要な品質試験として、「溶出試験法への適合」を追記した。

(5) 経口服液剤

日局15製剤総則では液剤は、内用剤、外用剤の両者を含む剤形として定義されていた。日局16製剤総則では液状の剤形として、「経口投与する製剤」としての経口服液剤、「皮膚に適用する製剤」としての外用液剤、さらに「鼻に適用する製剤」としての点鼻液剤をあげ、別の製剤として分類した。

経口服液剤には、経口投与する液状の剤形だけでなく、流動性のある粘稠なゲル状の製剤も含む製剤と定義した(一方、流動性のないゼリー状の製剤は後述する経口ゼリー剤とした)。液状の剤形だけでなく、流動性のある粘稠なゲル状の経口服液剤も経口投与後、容易に有効成分が溶出される剤形であるので、溶出試験は必要とされない。

なお、日局15製剤総則に取載されていたエリキシル剤、乳濁剤、乳剤、リモナーゼ剤は経口服液剤に含まれる特殊な剤形として小分類し、それぞれ定義するとともに、製

造方法の特徴、あるいは必要とされる製剤試験を記した。例えば、懸濁剤では、「溶出試験法に適合する」ことを追記した。

(6) シロップ剤

日局16製剤総則ではシロップ剤は「経口投与する、糖類又は甘味料を含む粘稠性のある液状又は固形の製剤」と定義した。この定義は日局15製剤総則とほぼ同様であるが、日局16では、シロップ用剤(別名ドライシロップ)を取り上げ、「通例、用時溶解又は用時懸濁して用いる」、「水を加えるとき、シロップ剤となる顆粒状又は粉末状の製剤」と定義し、シロップ剤に含まれる剤形とした。

また日局16製剤総則では、通常の懸濁剤と同様に、懸濁したシロップ剤は「別に規定するもののほか、溶出試験法に適合する」とした。またシロップ用剤は、用時溶解する製剤以外については「別に規定するもののほか、溶出試験法又は崩壊試験法に適合する」とした。

(7) 経口ゼリー剤

近年、嚥下障害のある高齢患者向けの製剤として各種の経口ゲル状製剤が開発され市販されており、日局16製剤総則ではこれら製剤を「経口投与する製剤」に分類される製剤として収載した。その際、流動性があり一定の形状をなさない粘稠なゲル錠製剤は、上に記したように「経口液剤」に含まれるものとし、流動性のない成形したゲル状製剤は、「経口ゼリー剤」とした。

経口ゼリー剤は、溶出性、あるいは製品によっては崩壊性が吸収の律速となるので、経口液剤に含まれるゲル状製剤と異なり、「別に規定するもののほか、溶出試験法に適合する。又は適切な崩壊性を有する」とした。

5 日局16製剤総則： 「口腔内に適用する製剤」とは

日局15製剤総則に収載されている製剤では、口腔内に適用する製剤としては、エアゾール剤の一部、錠剤の一部、トローチ剤があげられる。一方、日局16製剤総則では、「口腔内に適用する製剤」を大分類の1つと位置づけ、これに含まれる製剤として、口腔用錠剤、口腔用スプレー剤、口腔用半固形剤、含嗽剤の順に中分類した(図3)。

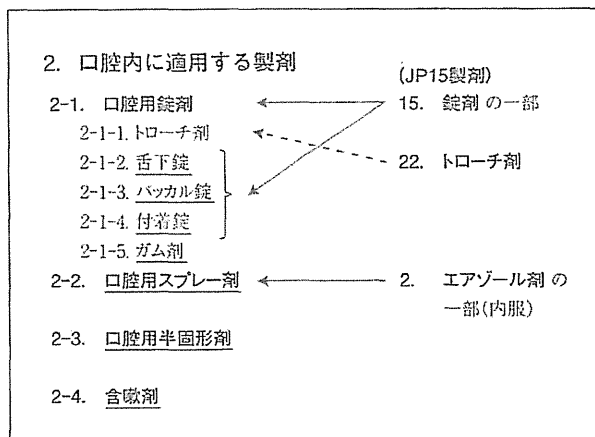


図3 日局16製剤総則における「口腔内に適用する製剤」
下線部は新たに規定した製剤

(1) 口腔用錠剤

口腔用錠剤は「口腔内に適用する一定の形状の固形の製剤」と定義した。口腔用錠剤に含まれる剤形として、日局15製剤総則に収載されていたトローチ剤のほか、新たに舌下錠、バッカル錠、付着錠、ガム剤をあげ、定義した。口腔用錠剤の場合、試験液のpH等の試験条件は異なるものの、「経口投与する製剤」の錠剤と品質確保に必要とされる試験項目等は同様である。

トローチ剤は日局15製剤総則にも収載されていた剤形であるが、日局16製剤総則では「口腔内で徐々に溶解又は崩壊させ、口腔、咽頭などの局所に適用する口腔用錠剤」と定義した。チュアブル錠と同様に、「服用時の窒息を防止できる形状とする」とした。

舌下錠は「有効成分を舌下で速やかに溶解させ、口腔粘膜から吸収させる口腔用錠剤」と定義した。

バッカル錠は「有効成分を臼歯と頬の間で徐々に溶解させ、口腔粘膜から吸収させる口腔用錠剤」とした。

付着錠は「口腔粘膜に付着して用いる口腔用錠剤」と定義し、ガム剤は「咀嚼により有効成分を放出する口腔用錠剤」と定義した。

(2) 口腔用スプレー剤

日局15製剤総則ではエアゾール剤は「医薬品の溶液、懸濁液などを、同一容器又は別の容器に充てんした液化ガス又は圧縮ガスの圧力により、用時噴出して用いるように製したもので、外用塗布、空間噴霧、吸入、内服などの目的に用いられ、噴出形態にはこれらの目的に応じて霧状、粉末状、泡沫状、ペースト状などがある」とされ、口腔用スプレー剤をはじめとして、品質管理に必要とされる試験が異なるさまざまな剤形を含んでおり、日局15

製剤総則の問題点の1つであった。そこで、日局16製剤総則ではそれぞれの製剤を独立させ、口腔用スプレー剤は「口腔内に適用する製剤」に分類するとともに、「口腔内に適用する、有効成分を霧状、粉末状、泡沫状又はペースト状などとして噴霧する製剤である」と定義した。

また、口腔用スプレー剤の中で定量噴霧式製剤については、「別に規定するもののほか、適切な噴霧量の均一性を有する」とした。噴霧量の均一性は日局16では一般試験法として設定されていない製剤特性であるが、欧米の局方では試験法が設定されており、これらの試験法を参考にし、日局にも一般試験法の導入を急ぐべきものと考えられる。

(3) 口腔用半固形剤

日局15製剤総則では触れられていなかったが、日局16では、「口腔内に適用する製剤」として、クリーム剤、ゲル剤や軟膏剤について、口腔用半固形剤として新たに収載した。

なお、本剤は、微生物の混入を防ぐ必要性の高い粘膜等に投与する製剤の1つであり、「多回投与容器に充てんするものは、微生物の発育を阻止するに足る量の適切な保存料を加えることができる」とした。

また、製品ごとに個別の対応が必要と考えられるものの、製剤特性として「粘性」に言及し、「本剤は、口腔粘膜に適用する上で適切な粘性を有する」とした。

(4) 含嗽剤

日局16製剤総則で新たに収載し、「口腔、咽頭などの局所に適用する液状の製剤である。本剤には用時溶解する固形の製剤が含まれる」と定義した。また分包品は「別に規定するもののほか、製剤均一性試験法に適合する」とした。

6 欧米薬局方あるいは米国FDAガイドランスにおける口腔内崩壊錠

口腔内崩壊錠は日局16製剤総則に、「経口投与される製剤」の中の「錠剤」に含まれる剤形として収載された。この分類は欧米での分類と同様であるが、以下に米国薬局方(USP)と欧州薬局方(EP)における口腔内崩壊錠の取り扱い、さらには米国食品医薬品局(FDA)が発出している口腔内崩壊錠ガイドランスの内容に触れる。

(1) USPにおける口腔内崩壊錠

USPでは日局製剤総則に相当する「医薬品剤形に関する章」³⁾(<1151>Pharmaceutical Dosage Forms)を改定中である。その改定案には、口腔内崩壊錠(orally disintegrating tablets)は、錠剤(TABLETS)に含まれる製剤と位置づけられており、「口腔内ですばやく崩壊し、懸濁物を飲み込む前に細かな分散状態となるように意図された錠剤」と定義されている。ただし、口腔内崩壊錠で必要とされる製剤試験については特に言及されていない。ただし、USPに収載されている製剤の各条をみると、崩壊性としてはUSP崩壊試験法<701>で60秒より速く崩壊するとされている製剤と、10秒より速く崩壊するとされている製剤がある。

(2) EPにおける口腔内崩壊錠

EPでは日局製剤総則に相当する医薬品剤形に関する章⁴⁾(DOSAGE FORMS)の錠剤(TABLETS)の項に口腔内崩壊錠(orodispersible tablets)があげられており、「飲み込む前に、口腔内ですばやく分散するように意図された素錠」と定義されている。また崩壊性の試験については、EP崩壊試験法(2.9.1)で3分以内に崩壊するとされている。

(3) 米国FDA口腔内崩壊錠ガイドランス

FDAは、2008年12月に口腔内崩壊錠の品質面に関する開発企業向けガイドランスを発出している⁵⁾。幼児や老人、あるいは嚥下が困難な患者、精神障害などのためコンプライアンスが難しい患者の処置にあたって有用であることを期待され、舌の上で簡単に服用できる製剤、すなわち唾液と接触することですばやく崩壊、溶出するように設計された製剤として口腔内崩壊錠が開発され、当初、このような口腔内崩壊錠を「舌の上に置いたとき、通常数秒以内ですばやく崩壊する医薬品活性成分を含んだ固形製剤」と定義した(1998年のCDER専門用語標準委員会)。しかし、その後、さまざまな技術・処方によって開発された製剤の当局への申請、審査の経験を加味し、これらの製剤の大多数は*in vitro*の崩壊時間はおおよそ30秒あるいはそれ以下であったことから、上記定義に加えて「米国薬局方(USP)の崩壊試験あるいは代替法に基づいたとき、*in vitro*の崩壊時間はおおよそ30秒あるいはそれ以下の時間で、口腔内ですばやく崩壊する内服固形製剤」と定義している。ただし30秒という値は望ましい数値ではあるが、口腔内崩壊錠を他の錠剤と区別するた

めの数字ではなく、重要なポイントは「水なし、あるいは嚙まずに服用することを意図した崩壊錠として適切な性能上の特徴を持つ」ことにあるとしている。

その他、製剤開発の間に考慮すべき品質特性としては、錠剤の大きさ、錠剤の重量、成分の溶解性、さらにはこのような特性が製品の意図した使用に与える影響をあげている。錠剤の大きさは定義に入れていないが、錠剤重量は一般的には500mgを超えないことを推奨する。製剤設計上やむを得ず500mgを超える場合は、錠剤が口腔内崩壊錠として効果的に機能することを示すべきである。

口腔内崩壊錠においては崩壊性が重要な品質特性であり、どのくらいで崩壊するかをみる製品試験が必須となる。しかし崩壊時間は用いる試験法に依存する。FDAではUSPの崩壊試験法を推奨している。ただし、USP法と相関性があるか、あるいはUSP法と同等の結果を与えることが示された方法を代替法として認めるとしている。

おわりに

口腔内崩壊錠の日局16における位置づけの理解の一助

として、日局16製剤総則における経口的に投与される製剤について、分類、定義、品質管理上、考慮すべき製剤特性について解説するとともに、欧米薬局方、あるいは品質ガイダンスにおける記載についてまとめた。口腔内崩壊錠等、患者にとっての服用性や利便性を高めた製剤開発は今後ますます活発化するものと思われる。これら製剤のうち臨床現場で汎用が予想されるものについては、その品質確保のためにも、公的な品質基準書への的確な収載に努めることが重要と考えている。

■参考文献

- 1) 川西 徹：製剤総則の改正概要およびその影響，PHARM TECH JAPAN, 27, 15-22(2011)
- 2) 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団 編：日本薬局方技術情報2011, 11-19, じほう(2011)
- 3) <1151> Pharmaceutical Dosage Forms, *Pharmacopeial Forum*, 35, 1260-1310(2009)
- 4) DOSAGE FORMS, European Pharmacopoeia 7.0, 707-731(2011)
- 5) Guidance for Industry: Orally Disintegrating Tablets, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) (2008)

2.1 口腔内崩壊錠の リビュー

2

口腔内崩壊錠の崩壊試験

国立医薬品食品衛生研究所

四方田千佳子

CHIKAKO YOMOTA

はじめに

口腔内崩壊錠の規制上の位置づけは、第一六改正 日本薬局方(16局)の製剤総則で、製剤名が新規に収載されたことで明らかとなった。その定義は

- (1)口腔内崩壊錠は、口腔内で速やかに溶解又は崩壊させて服用できる錠剤である。
- (2)本剤は、適切な崩壊性を有する。

とされており、特に口腔内崩壊錠の大きな利点とされている水なしでの服用に関しては、安全性の観点から採用されていない。規格試験法では、普通錠と同様に溶出性を規定するほか、何らかの形で崩壊性を示すこととなっている。

1 口腔内崩壊錠の承認申請にあたって

口腔内崩壊錠の申請にあたっては、現在、普通錠とは異なる生物学的同等性試験が要求されている。これらの記載は、医薬品承認申請ガイドブック¹⁾の事例に基づく実務説明や、医薬品製造販売指針²⁾の承認申請ケース別添付資料一覧の中に記載されており、ガイドラインとして明確な位置づけにはない。既承認の普通錠の剤形違い(区分8の2)として口腔内崩壊錠を申請する場合には、普通錠(水で服用)と口腔内崩壊錠(水なしで服用)の組合せ、および普通錠(水で服用)と口腔内崩壊錠(水で服用)の組合せにおける生物学的同等性試験が要求されている。なお、前例のない口腔内崩壊錠の申請にあたって、口腔内からの吸収が認められるものは申請区分(3)の新技与経路医薬品となり、口腔内からの吸収は認められず、生物学的に同等でないものは申請区分(5)の新剤形医薬品、

口腔内からの吸収は認められず、生物学的に同等なものは申請区分(8)の剤形追加に係る医薬品申請となるため、申請区分を判断するためにも口腔粘膜からの吸収の有無に関する事前検討は必須のものとなる。ただし、申請区分(8)の申請にあたって、この事前検討結果については必ずしも添付資料としての提出は必要とされていない。

また、既承認の口腔内崩壊錠の後発品(区分10の3)を申請する場合には、既承認製剤(水なしで服用)と申請製剤(水なしで服用)の組合せ、および既承認製剤(水で服用)と申請製剤(水で服用)の組合せにおける生物学的同等性試験が要求されている。

わが国では、特に口腔内崩壊錠に関して記載したガイドラインはないが、FDA(米国食品医薬品局)は、2008年に口腔内崩壊錠に関するガイドラインを出している³⁾。この中で、口腔内崩壊錠の定義が取り上げられ、舌の上に置いただけで簡単に崩壊するように設計されたもので、唾液と接触することにより速やかに溶解あるいは崩壊するため、咀嚼や、錠剤をそのまま飲み込むことも、水で飲む必要もないものとされている。崩壊時間は多くの口腔内崩壊錠でほぼ30秒より短いと記載されているが、崩壊時間の30秒は推奨時間であって、必ずしも30秒以内である必要はない。開発時に考えなければならない特性として、噛む必要がなく、水を必要としないことがあげられており、例えば、崩壊時間が30秒以上の場合には、チュアブルあるいは通常錠として、噛むあるいは水で飲むことも考慮しなければならないとされている。また、製剤の大きさはコンプライアンスと安全性の観点から考慮されるべきで、質量500mg以下が推奨されている。崩壊時間の測定法に関しては、標準化と一定性の観点から局方の崩壊試験法が推奨されており、同様の結果が得られる場合には他の方法でも可能とされている。

EMA(欧州医薬品庁)では即放製剤に対する生物学的同等性(BE)ガイドライン⁴⁾が出され、そのAppendix II

の特殊な製剤に関する生物学的同等性試験の記載のはじめに口腔内崩壊錠が取り上げられている。口腔内崩壊錠は口腔内で速やかに崩壊する錠剤であり、口腔内崩壊錠が他の経口製剤からの剤形追加である場合には、水ありで服用および水なしで服用の試験を含む3群3期の試験が推奨されている。しかし、水なしでの口腔内崩壊錠と、水ありの標準製剤の同等性が示されれば、口腔内崩壊錠の水ありでの同等性は類推することが可能とされている。もし、標準製剤も試験製剤も口腔内崩壊錠の場合は、標準製剤が水あり、水なしでの服用が可能な場合は、水なしでの通常の同等性試験を実施すれば、水ありでの同等性は類推可能とされている。標準製剤が水なしでの服用で、試験製剤も水なしの服用のみの場合には、水なしでの同等性試験を実施する。標準製剤、試験製剤ともに水ありのみでの服用の場合には、水ありでの同等性試験を実施する。標準製剤が、水ありか水なしのどちらかで服用され、試験製剤がその反対の方法のみで服用する場合には、3群3期のBE試験を実施するとされている。このようにEMAでは、試験製剤の用法用量が、標準製剤に含まれないものを認める場合、水なしで服用することで、水ありの服用を簡略化することが認められている。

2 局方における口腔内崩壊錠の試験法設定

第一六改正 日本薬局方以後、口腔内崩壊錠は、通常錠とは別に独立した医薬品各条として収載される方針となった。16局では、エバスタチン口腔内崩壊錠 (Ebastine Orally Disintegrating Tablets) が初めて収載されている。通常錠のエバスタチン錠のすぐ後に収載されているが、両者を比較すると、口腔内崩壊錠でのみ、崩壊試験が設定されている点と、溶出試験規格が若干異なることを除くと、他の規格はまったく同一となっている。崩壊試験の規格が、「別に規定する」と記載されているのは、承認時の規格が製剤ごとに異なるため、一律に規定することが不可能で、承認申請書の規格をそれぞれに参照することが必要なためである。なお、医薬品各条の原案作成会社には、崩壊性の規格試験方法のほか、ヒトの口腔内で実際に適切に崩壊するデータを示してもらい、問題がないことを確認することとされている。したがって、日局の口腔内崩壊錠の崩壊性の項には、崩壊試験の実施方法は記載されず、それぞれの製剤の承認申請書に任せられることになる。

米薬局方 (USP) では、製剤総則に口腔内崩壊錠に関

する特別な記載はないが、USP34の医薬品各条には、クロナゼパム口腔内崩壊錠、ドネベジル塩酸塩口腔内崩壊錠、mitrazepine口腔内崩壊錠、オンダンセトロン口腔内崩壊錠の4製剤が収載されており、崩壊性は、〈701〉の崩壊試験法を引用して、オンダンセトロン口腔内崩壊錠では10秒以内、その他の3製剤では60秒以内の規格が設定されている。

ヨーロッパ薬局方 (EP) では、口腔内崩壊錠 (Orodispersible Tablets) は口腔内で飲み込む前に速やかに崩壊する錠剤とされており、崩壊試験の一般試験法番号 Disintegration (2.9.1) が明記された状態で、通常の崩壊試験を適用した場合の崩壊時間を3分以内と規定している。EPには製剤は収載されていないため、個々の製剤の規格は示されていない。

3 口腔内崩壊錠の種々の崩壊試験方法の変遷

わが国の承認申請書における口腔内崩壊錠の崩壊試験法は、当初、新薬メーカーが製剤特性を表す試験方法を工夫し、いろいろな方法が採用されてきた経緯がある。その後、後発メーカーでは、多くが日局の崩壊試験法を採用し、現在に至っている。それぞれの製剤で工夫された崩壊性の測定方法が、すべての製剤に有効でない場合もあり、日局崩壊試験法でも、実際の口腔内崩壊時間とはほぼパラレルな場合が多いが、口腔内では速やかに崩壊するにもかかわらず、日局崩壊試験法では10数分かかる事例などもみられる。口腔内崩壊錠の規格設定にあたって、実際に口腔内で適切な時間で崩壊することを示すことが不可欠であり、さらに、類似処方の開発中の製剤において口腔内崩壊時間と崩壊性の間に、ある程度の相関を示すこと、安定性試験などで崩壊時間の遅延が認められる場合などで、口腔内崩壊時間と崩壊性の間にある程度の相関を示すことなどにより、その妥当性を示すことが望ましい。

諸外国の事情に関しては、2008年10月のFIP (国際薬学連合) と英国薬学会共催の「種々の特殊な製剤における溶出試験に関するシンポジウム」でのFDAのDr. Lucindaによる報告で垣間みることができる。口腔内崩壊錠の開発当初、Desktop Disintegration Test⁵⁾と称している方法が提示された。すなわち、口腔内崩壊錠に1 mLの水を5~10秒かけて滴下し、30秒後に、崩壊状態をマニュアルで振って確認するものである。ざっと崩壊特性を把握するのに適しており、崩壊が不十分な場

合には、さらに製剤特性を検討するものとされている。また、Texture Analyzerは、食品分野で使用される機器であるが、これを口腔内崩壊錠に適用した例も示された⁹⁾。これは、錠剤に力をかけたときの錠剤の厚さの変化をプロファイルとして得られるもので、人工唾液中での5種類の口腔内崩壊錠のプロファイル特性を示し、実際の口腔内での崩壊と相関性があるとしている。さらに、溶出試験器のパドル法の装置で、ベッセルの縁からシンカーを吊して、100回転の水流で崩壊させる方法⁷⁾も報告され、錠剤の崩壊が終了し、すべてがシンカーから落ちるまでの時間を崩壊時間としている。この方法は、ボランティアによる実際の口腔内崩壊時間とよい相関が得られることも示されている。

口腔内崩壊錠を網の上に置き、下から水に接触させながらCCDカメラで撮影し、崩壊時間を評価する方法⁸⁾も提案されており、錠剤が崩壊して落下し、CCDカメラに写らなくなる点を終点としている。この場合の変動要因は錠剤を置く網のメッシュサイズと水の攪拌力であった。

わが国の口腔内崩壊錠の新薬承認申請でも、いろいろな方法が試みられてきており、いくつかの口腔内崩壊錠専用の試験器が発売されるに至っている。市販の装置の第1号として、富山産業から2006年に口腔内崩壊錠試験器ODT-101が発売されている(図1)。これは、かつての坐剤崩壊試験器をベースとして、口腔内の崩壊過程を模すように、錠剤の上に置かれた錘が回転するように設計されているものである。終点の検出は、錠剤の下に置かれたステンレスの金属多孔板が半円形で左右に分かれた電極となっており、錠剤の崩壊により下りてきた導体の棒が左右の金属板をつなげて通電することによる。錘の重さと、回転数などを調整することにより、錠剤特性に応じた崩壊条件を作り出すことができる。この装置によりファモチジン口腔内崩壊錠を測定した結果が報告されているが^{9), 10)}、実際の口腔内での崩壊は日局の崩壊試験器とは異なることもあり、口腔内崩壊錠試験器ODT-101では、条件を選択することで、実際の口腔内での崩壊状態により近づける可能性が示されている。富山産業により測定された、ボグリボース口腔内崩壊錠市販品の測定結果を図2に示す。横軸は、日局の通常の崩壊試験器による測定結果であり、縦軸が口腔内崩壊錠試験器(口腔内崩壊錠試験器ODT-101)による測定結果である。崩壊試験器の測定終点は自動終点検出器により測定されたもので、11~40秒と、口腔内崩壊錠試験器ODT-101

による18.46~42.39秒よりもやや短い。両者の測定値のばらつきは錠剤により異なるものの、ほぼ同程度であり、両者に良好な相関関係が認められた(相関係数0.99)。ボグリボース口腔内崩壊錠は比較

的新しい製剤であり、崩壊錠の製剤特性が崩壊試験器で評価されやすいものが多いと思われる。また、当初、ボグリボースのフィルム製剤の測定は困難であ

ったが、改良によりフィルム製剤の測定も可能となったようであり、口腔内を模したモデル機としてのさらなる可能性が期待される。

その後、2010年6月に、岐阜薬科大学、岡田精工とニプロの共同開発によるトリコープ

テストが発売された(図3)¹¹⁾。2枚の金属メッシュの間に錠剤を挟み、上側のメッシュに荷重をかけながら人工唾液(1.44g/L NaCl + 1.47g/L KCl + 0.3% Tween80)を滴下し、錠剤が崩壊してメッシュが接触することで終点を検出するものである。口腔内崩壊錠試験器ODT-101と比較すると、錠剤への回転摩擦力がないこと、口腔内崩壊錠試験器ODT-101は水を下部水槽から吸い上げる形となるのと比較し、上部からの滴下であることが、大きな相違点である。図4

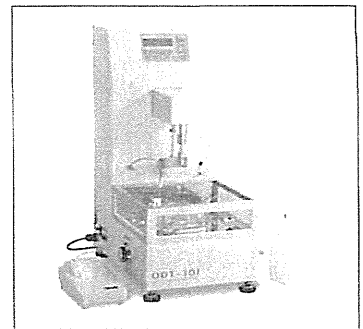


図1 口腔内崩壊錠試験器ODT-101

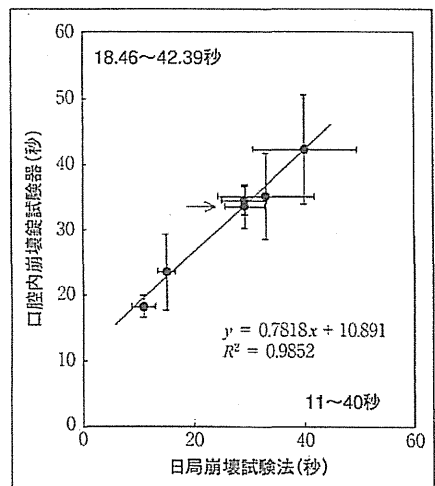


図2 ボグリボースOD錠の口腔内崩壊錠試験器と日局崩壊試験器での測定結果の比較

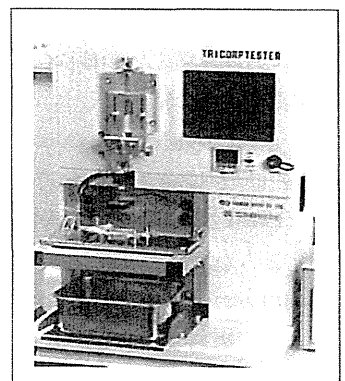


図3 トリコープテスト

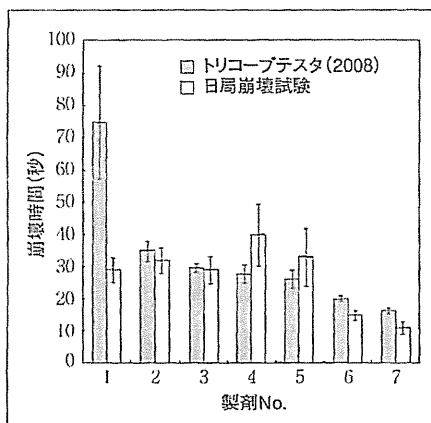


図4 トリコープテストによるボグリボースOD錠の測定結果と日局崩壊試験による崩壊時間

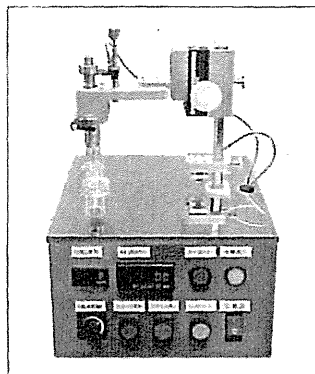


図5 口腔内崩壊錠試験器 OD-mate

コープテストの適用では、竹中ら¹¹⁾が、市販26製剤で崩壊試験を実施し、良好な結果が得られたことを報告している。

さらに、樋口商会からは、口腔内崩壊錠試験器OD-mate¹²⁾が発売され(図5)、試験液がピーカー様のガラス容器に入られているために、容易に回収、交換できるような工夫がみられる。

以上のように、現在、わが国では3種類の口腔内崩壊錠専用の崩壊試験器が発売されており、それぞれに特徴を有している。

おわりに

種々の固形製剤の溶出性に関する検討がFIP等を中心に議論されているが、大筋として、できる限り、現在の確立された溶出試験器や崩壊試験器で対応していくのが望ましいという方向にある。しかし、口腔内崩壊錠の承認申請にあたっては、特に崩壊性のための試験法が限定されているということはないため、通常の崩壊試験法が

に、トリコープテスト発売前の2008年当時、岡田精工から展示されていたモデルで測定したボグリボース口腔内崩壊錠の測定結果を示す。基本的な機器特性は変わっていない

と思われる。製剤1は、崩壊後やや芯が残る錠剤で、このような製剤では、口腔内崩壊錠試験器ODT-101よりもトリコープテストによる崩壊時間が長い傾向があると思われる。なお、製剤1は図2ではほぼ中央に矢印で示したものに相当する。トリ

口腔内での崩壊挙動を反映していて、評価法として有効な場合は、そのままの崩壊試験器の使用が簡便であると思われるが、個々の製剤特性を適切に評価でき、実際のヒトによる官能試験との相関性がより良好な試験法がある場合には、品質の維持管理に有効な試験方法として採用されることが望ましい¹³⁾。

参考文献

- 1) 医薬品承認申請ガイドブック2000, 95, 薬事日報
- 2) 医薬品製造販売指針2010, 844, じほう
- 3) Guidance for Industry, Orally Disintegrating Tablets, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), December 2008
- 4) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Guideline on the investigation of bioequivalence, European Medicines Agency, January 2010
- 5) F. Fang, R. Adams, H. A. Hahm : Desktop Disintegration Test for Orally Disintegrating Tablets (ODT's): A Rapid and Simple Method for Observing the Disintegration Behavior for the Regulatory Review Scientists in the Evaluation of Drug Applications, FDA Science Forum 2006
- 6) G. Abdelbary, C. Eouani, P. Prinderre, J. Joachim, Jp. Reynier, Ph. Piccerelle : Determination of the in vitro disintegration profile of rapidly disintegrating tablets and correlation with oral disintegration, *Int J Pharmaceut*, 292, 29-41 (2005)
- 7) Y. Bi, H. Sunada, Y. Yonezawa, K. Danjo, A. Otsuka, K. Iida : Preparation and Evaluation of a Compressed Tablet Rapidly Disintegrating in the Oral Cavity, *Chem Pharm Bull*, 44, 2121-2127 (1996)
- 8) Y. Morita, Y. Tsushima, M. Yasui, R. Termoz, J. Ajioka, K. Takayama : Evaluation of the Disintegration Time of Rapidly Disintegrating Tablets via a Novel Method Utilizing a CCD Camera, *Chem Pharm Bull*, 50, 1181-1186 (2002)
- 9) R. Narazaki, T. Harada, N. Takami, Y. Kato, T. Ohwaki : A New Method for Disintegration Studies of Rapid Disintegrating Tablet, *Chem Pharm Bull*, 52, 704-707 (2004)
- 10) T. Harada, R. Narazaki, S. Nagira, T. Ohwaki, S. Aoki, K. Iwamoto : Evaluation of the Disintegration Properties of Commercial Famotidine 20 mg Orally Disintegrating Tablets Using a Simple New Test and Human Sensory Test, *Chem Pharm Bull*, 54, 1072-1075 (2006)
- 11) 帆足洋平, 竹内洋文, 柿野 勝, 湯川十三 : 口腔内速崩壊錠試験機トリコープテストの開発, 製剤と粒子設計シンポジウム講演要旨集, 27, 28-29 (2010)
- 12) 竹中 僚一, 山田健二郎, 内田吉郎, 三浦基靖, 田中柴菜子, 加藤 安安, 内田信也, 並木徳之 : 口腔内崩壊錠の新規崩壊試験法の検討と全自動錠剤分包機による分包の影響, 日本薬剤学会年会講演要旨集, 26, 112 (2011)
- 13) 角谷 亮, 酒井 寛, 植野 正, 池崎秀和, 寺岡 誠 : 口腔内崩壊錠の新規崩壊試験器及び味覚センサーによる苦味評価, 製剤と粒子設計シンポジウム講演要旨集, 27, 152-153 (2010)
- 14) 四方田千佳子 : OD錠の崩壊時間測定器と日局における取り扱いの現状, *薬剤学*, 71, 35-38 (2011)

日本薬局方の今とこれから

川西 徹

Toru KAWANISHI

国立医薬品食品衛生研究所副所長

1 はじめに

日本薬局方(日局)の歴史を振り返ると、1886年に初版が発布されているが、明治政府がその制定を決定し発行の準備を開始したのは1880年である。この年は日本薬学会が誕生した年でもあり、日局の誕生にかかわられた先達の多くは同時に日本薬学会の誕生にもかかわっておられる。このように日局はその誕生から日本薬学会と関連が深い。以来130有余年、医薬品を巡る環境の変化に対応しつつ、共に歴史を積み重ねている。本稿では、日局の現在についてまとめるとともに、日局周辺の状況の変化、さらには日局の今後を考えてみたい。

2 日局とは?

薬局方とは「医療上重要と認められる医薬品の性状および品質などを定めた“医薬品の規格基準書”」である。世界を見渡すと、薬局方は各国単位あるいは各地域単位で発行されており、ほとんどの薬局方は公定書(=政府が法律に基づいて規格・基準を定めて公布する文書)である。日局の場合、薬事法第41条で「厚生労働大臣は、医薬品の性状及び品質の適正を図るため、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、日本薬局方を定め、これを公示する」と位置付けられており、法律ではないが、薬事法との連動によって法律に準じる機能を有する。また、我が国における「医薬品」は薬事法第2条で規定されているが、その第1項は「日本薬局方に収められているもの」とされており、さらに薬事法第56条では「販売し、授与し、又は販売若しくは授与の目的で製造し、輸入し、貯蔵し、若しくは陳列してはならない(医薬品)」の第1項として、「日本薬局方に収められている医薬品であって、その性状又は品質が日本薬局方で定める基準に適合しないもの」となっている。したがって日局で定める規格・基準に適合しないものの流通等は、すなわち薬事法違反の対象となる。

日局は通則(日局の記載、解釈、運用全般にわたる原則)、総則(生薬総則、製剤総則)、一般試験法(共通性の高い試験方法)、医薬品各条(収載医薬品毎の規格および試験方法)、参照スペクトル、その他(参考情報等)からなるが、単に日局収載医薬品ばかりでなく、新薬や後発品を含めた医療用医薬品はもちろん、一般用医薬品さらには薬局製剤に至るまで、我が国の医薬品の品質管理において参照すべき品質規範書と位置付けられる。このように日局は、製薬企業や規制当局にとって極めて重要なものである。また薬局が調剤業務を行う場合にも、局方試験法は重要である。さらに我が国では、薬学教育の場で薬局方は医薬品の品質試験法を学ぶテキストとして長年使用されてきた。

3 日本薬局方の今

1. 日局の改正

日局を所管するのは厚生労働省医薬食品局であるが、現在日局改正案作成の審議は医薬品医療機器総合機構(PMDA)に設置されている日本薬局方原案審議委員会が行っている(事務局は規格基準

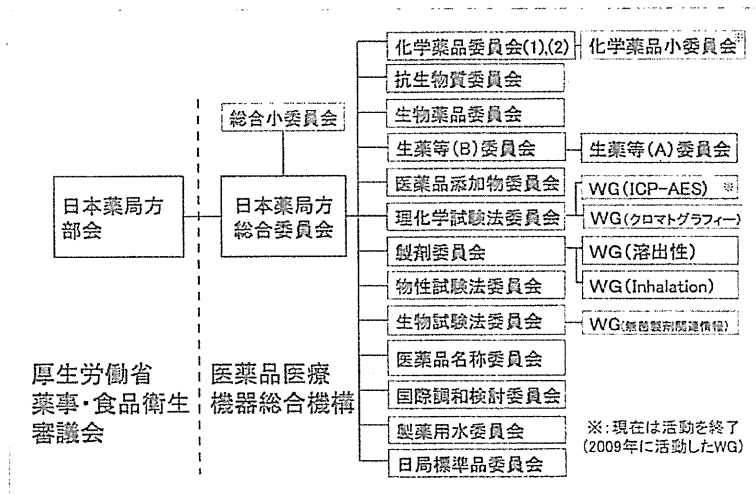


図1 日本薬局方改正の審議体制

部医薬品基準課)。原案審議委員会は図1に示す構成となっているが、これらの委員会には延べ400人余の産官学の専門家が参画している。原案審議委員会で作成された改正原案は、薬事・食品衛生審議会に報告され、日本薬局方部会での審議を経て改正案として承認される。この間PMDAから1回以上、厚生労働省から1回の意見公募が行われる。

日局の改正については、薬事法第41条第二項により少なくとも10年に1度は全面改正するとされているが、第9改正(1976年)以降は5年ごとに全面改正が行われている(さらに第12改正からは全面改正の間に2度の追補が発行されている)。その第16改正日本薬局方(日局16)が、2011年3月24日に告示されたところである。

2. 日局16

日局16では医薬品を巡る環境の変化を反映した広範な改正が行われたが、主要な改正点は次の通りである；①製剤総則の大改正、②水各条に関する改正、③生薬等の医薬品各条の成分含量測定法の項の改正、④試薬・試液の名称改正、⑤JIS廃止試薬の規格案の作成、⑥医薬品各条の含量規格値の改正、⑦溶出性の項の記載整備。また、医薬品各条への新規収載品目数は106(化学薬品87, 抗生物質3, 添加物1, 生薬3)にのほり、改正された各条330(削除数15)を含み、収載品目数は1,764となった。これらの改正の詳細については、別の総説、解説¹²⁾を参照いただくとして、以下、上記の主要改正点のうち、影響が最も大きいと思われる①について解説する。

日局製剤総則は医療現場で汎用される製剤を分類、定義し、それぞれについて製法、品質を保証するために必要な品質試験、品質を保持するための容器・包装、貯法等を示したものである。日局において製剤およびその関連品質管理事項を独立した製剤総則としてまとめ、主要な剤形を50音順に記載、それぞれ定義、製法等を記した局方製剤総則のスタイルが完成したのは日局7(1961年施行)であるが、以後50年近くにわたって基本的な構成は変わっていなかった。そのため、(1)臨床現場で汎用されているにもかかわらず収載されていない製剤が少なくない(例；輸液剤、透析溶剤、点耳剤、点鼻剤、舌下錠等)、(2)分類、定義が適切でない製剤がある(例；液剤の定義＝「液状の内用剤又は外用剤で、製剤総則中の他の製剤各条に該当しないもの」)、(3)各製剤の品質管理に必要な試験等の記載が不十分、等の問題が生じていた。そこで7年の検討期間をかけて、日局16の告示にあわせて大改正した。

日局15では、まず「1. 製剤通則」として製剤全般の共通事項が記載され、「2.」以下に50音順

に剤形名およびその説明が列記されていた。日局 16 では日局 15 同様に「製剤通則」を〔1〕としてまとめているが、さらに〔2〕は「製剤各条」とし、大分類、中分類、小分類からなる剤形分類にしたがって剤形を列記する構成とした。日局 16 製剤総則の最大の特徴は、この分類法にある。剤形をまず投与経路および適用部位の別で大分類し、さらに剤形の形状、機能、特性から分類する方法を採用している。投与経路や適用部位により剤形を分類してみると、臨床で使用されている製剤の全体像を把握しやすくなるだけでなく、品質管理上の留意点にも共通点が多いため、品質規範書である日局として品質管理に必要な要件をまとめる上でも適切な分類法といえる。

次いで、大分類した剤形を形状等から中分類し規定した(例；経口投与する剤形では錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤など主要な剤形への分類)。さらに中分類で規定された各々の剤形について、必要に応じて特徴のある剤形を規定して小分類した(例；錠剤では口腔内崩壊錠、チュアブル錠、発泡錠など特別な機能を有する剤形)。分類した剤形の記載順序は、汎用性、重要性、性状、用途を基準に優先順位を付け、優先順位が付けられないものについては 50 音順とした。なお、主として生薬を原料とする製剤剤形である生薬関連製剤は、〔2〕製剤各条の後に、〔3〕生薬関連製剤各条としてまとめて記載した。

製剤各条に挙げた剤形については、まず剤形の定義、次に製法、さらに品質管理上当該製剤が有すべき製剤特性およびその試験、次に容器・包装および貯法について記した。剤形の定義は妥当なものについては極力日局 15 製剤総則の定義を踏襲したが、散剤、顆粒剤、軟膏剤等については、合理性や国際的整合性に配慮し定義の変更を行った(詳細は別の総説³⁾を参照)。

4 日本薬局方を巡る問題とこれから

1. 異図的混入物質に対する日局の対応

近年、医薬品の原材料の調達、製造、流通の国際化が著しい。このような環境の変化の中、従来では考えられなかった医薬品への異図的な混入物質による健康被害が起こっている。最も有名な事例は、グリセリンへのジエチレングリコール(DEG)の混入である。新聞でも大きく報道されたが、中国で製造された DEG にグリセリンのラベルが貼られ、スペインを経てパナマに輸入され、風邪薬用シロップの原料として使われたために多数の幼児が死亡した。⁴⁾ 同様の DEG 混入は西アジア、アフリカでも頻繁に起こっており、米国 FDA は米国薬局方 USP に対して、グリセリンの確認試験として DEG の混入否定試験を追加するよう強く要請した。同様な事件はヘパリン製剤でも起こり、過硫酸化コンドロイチン硫酸(OSCS)が混入された中国産ヘパリンを使用して製造されたヘパリン製剤によって、多数の患者にアレルギー反応などによる重篤な副作用が米国およびドイツで起こった。⁵⁾ この事件への対応についても、FDA は USP に対してヘパリンの確認試験として OSCS の混入否定試験を追加するように強く要請し、USP はこれらの要請に応じた。

薬局方国際調和の場で上記 USP の改正対応がテーマとして挙がり、日局原案審議委員会で日局の対応を検討したところ、「異図的、犯罪的に加えられる混入物質への対応は GMP レベルの問題であり、本来薬局方でカバーする問題ではない」という意見と、「公衆衛生上の薬局方の役割を考えれば、実際にリスクが想定される場合は、日局が対応することも選択肢とすべき」という意見が対立した。最終的には医薬食品局審査管理課の判断により、グリセリンとヘパリンについてはそれぞれ上記異図的混入物について純度試験を追加することで決着した。

その後米国では、同様の異図的混入物質(エチレングリコールやメラミン)の医薬品原料への混入に対する対応要請が引き続き FDA から USP になされ、薬局方のあるべき姿と国際調和の狭間の中で、日局としての対応について議論が継続している。

2. 製造工程の違いへの対応および医薬品品質管理の新しい潮流

薬局方は医薬品の規格基準書であり、一般試験法に従って医薬品各条の規格試験を行い、規格値を満足すれば、医薬品として認められる。一方で、同じ有効成分からなる原薬であっても製造方法が異なれば不純物は異なる。したがって製法が異なる医薬品について、同一の不純物規格で妥当か、という問題がある。この問題に対して欧州薬局方 EP では、純度試験として、異なる製造業者によって製造された製品に検出される不純物を網羅するという方策を採用している。ただし、日局がこの方策を採用するには、改正に係わるリソースに限界があるなかで、今後ともフォローが可能かを見極める必要がある。

今後、各条への収載が増えることが予想される組み換えタンパク質性医薬品の場合は、更に問題は複雑である。これら医薬品の場合有効成分においても分子多様性を示す製品が多く、不純物のみならず、有効成分においても同一規格での規格設定が妥当か考えなければならない製品が増える。

その他、医薬品製剤の各条への収載に際しては、現在は同一有効成分かつ同一剤形に分類される製剤については、同一規格として収載することを基本としている。しかしながら、製剤設計が異なる製剤を、同一規格でどこまで規格設定が可能か、見極める必要がある。

現在日局では、上記のように製品間で一律の規格設定が妥当ではない規格項目については、「別に規定する」として、個別の製品の具体的な規格は承認申請書に規定する方法が可能となっている。しかしこの方法を多用することは、取りも直さず日局の規格は製品品質の一定性担保に十分ではないことを示すこととなり、規格基準書としての立場を弱める可能性がある。

現在、医薬品品質管理の現場では、製品の品質の一定性を確保するための方法として、最終製品の規格試験に加え、製造工程管理を採用するケースが増えている。さらに、品質管理の新しい潮流として、ICH では quality by design (QbD) という考えが提案され、この考えに沿った品質ガイダンスの国際調和が進んでいる。この手法は科学的体系的に製造工程を設計し管理するという考えに基づくものであるが、品質管理の方法としては、最終製品の規格に代えて、製造工程中での試験あるいは製造工程の管理による製品品質の一定性の保証に重きを置くという方法である。QbD によって開発、製造されている医薬品はまだ少ないが、米国あるいは欧州の規制当局は QbD 的な医薬品開発手法を推奨しており、これらの医薬品をやがて薬局方に収載する場合に、問題が生じることが予想される。すなわち、現在の日局は最終製品の規格での品質基準が主体であり、製造工程管理を取り入れるのに十分なフレームワークとなっていない。

3. 薬局方の国際調和

1) 日米欧の国際調和活動の進捗

様々な分野で国際化が進捗しているなか、薬局方も例外ではなく、国際調和の必要性が叫ばれている。日局にとって国際調和活動は既に 20 年に及んでおり、日米欧医薬品規制調和国際会議 (ICH) 開始とほぼ同じ時期に、薬局方検討会議 (PDG) で USP, EP と日局間の国際調和が開始されている。調和対象は、一般試験法と添加物各条である。国際調和の状況そのものは別の総説²⁾を参照いただくとして、局方国際調和関係者としては現在までに相当の成果が得られていると考えている。しかし、薬局方国際調和は遅々として進んでいないという批判も聞こえてくる。これには、以下のような事情が考えられる。

第 1 は USP, EP, 日局はそれぞれの極での立場が異なる。JP は厚生労働省が所管しており規制当局と一体であるので、国際調和決定事項は医薬品規制の現場でもそのまま採用される。一方 USP は規制当局 FDA と別組織であり、公的なものとはいえ民間団体であるため、USP で採用されても FDA がそのまま従うということではない。EP は政府系の欧州医薬品品質理事会 EDQM が

作成しているが、欧州医薬品庁 EMA とは別の組織である。このような医薬品規制上の立場、そして局方としての構成や考えの違いは、真の国際調和を困難にする要因となっている。

第2は国際調和対象の問題である。ICHでの国際調和は医薬品規制の一般原則をテーマとすることが多く、各極の規制への導入にあたって調整の余地が残されている場合が多い。一方薬局方の国際調和対象は、それまで各極で医薬品の品質管理基準となっていた試験法あるいは規格そのものであり、調整の余地は小さい。したがって、調和したとされているものでも部分調和箇所が散見される。

このような事情が関係して、日米欧三極の規制当局と業界団体から構成されるICHの場で、薬局方国際調和試験法を評価し、相互受入条件を明確にするICH-Q4Bが7年前に開始され、2010年一定の成果を得たということで活動が終了された。

このように日米欧薬局方の国際調和活動は継続されているものの、薬局方全体から見れば調和部分は一部であり、現在の国際調和活動では調和達成まであまりに時間がかかりすぎるという批判もあり、薬局方の調和を目指すより規制当局の相互認証を検討すべきという声が上がっている。

2) 日米欧以外の国際交流

従来、日局にとって国際調和活動はすなわちPDGによる日米欧の国際調和であった。しかし現在、世界各地の経済的なバランスは大きく変動しており、医薬品製造、医薬品流通、医薬品消費という点で東アジア、西アジア、中南米の比重が高まっている。実際USPは世界各地に事務所を開設、薬局方本体の普及と併せてUSP標準品の普及を進めている。近年EPもその活動を広げており、中国あるいは韓国の研究機関とMRAを結び連携を強化している。このように主要な薬局方は、国際的普及活動を積極的に開始している。日局にも新たな戦略の構築が必要となっている。

5 おわりに：21世紀の日局であるために

以上、日局の今、そしてこれから対応すべき問題についてまとめた。日局16を含め、日局改正関連の情報は、PMDAの日局ホームページ(<http://www.pmda.go.jp/kyokuhou.html>)に公開されている。ご存知のない方は是非とも一度訪れ、ご利用いただきたい。

日局については、アカデミアの先生方から、内容が古いという批判を頂くことが多い。日局は評価の定まった医薬品を収載し、各条の規格試験の内容も通常の製造所あるいはラボで実施可能な試験法を採用するため、一部のラボしか実施できないような先端的な内容を取り入れにくいという事情がある。また対象とする医薬品が広範囲にわたるため、改正の影響は極めて大きく、試験法や規格のアップデートにも相当の準備が必要という事情がある。しかし、医薬品を巡る環境の変化の中で必要な対応は行う必要がある。例えば日局16製剤総則の改正は、21世紀を見据え、新たに出現する医薬品製剤を日局に収載可能なフレームワークを作る作業と考えた。また製造工程の異なる医薬品、あるいは新しい開発手法で開発された医薬品を収載する柔軟なフレームワークを作ることは、近々の重要課題と考える。さらに医薬品の製造、流通の国際化の中で、薬局方共通の課題への対応策を日局が提案し、それを国際的にも提案していくことが重要と考えている。

21世紀の日局であるための知恵と工夫が試されている。

引用文献

- 1) 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団編, “日本薬局方試験法ガイド,” じほう, 東京, 2011.
- 2) 川西 徹ほか, 薬局, 62, 100-144(2011).
- 3) 川西 徹, *Pharm. Tech. JAPAN*, 27, 15-22(2011).
- 4) McLean R., McDonald B., *The New York Times*, 2007年5月6日.
- 5) Kishimoto T. K. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 358, 2457-2467(2008).

シリーズ (医薬品評価をめぐる最近の話題)

医薬品の品質を巡る話題 —化学合成医薬品に係わるレギュラトリーサイエンス—

Recent Topics of Regulatory Science in the Quality Area of Chemical Drugs

川西 徹

Toru KAWANISHI

Abstract

Recent three topics in the quality area of chemical drugs are introduced as issues which should be addressed in regulatory science. First, health hazards by adulterated drugs have occurred under internationalization of drug production including supply of raw materials and drug distribution. To prevent the hazard, exhaustive impurity test using LC-MS may be useful when raw materials are selected. Second, application of science-based and risk-based modern quality management techniques to pharmaceutical production and quality assurance was proposed and the ICH guidelines for the application have been harmonized. For the implementation, the development and establishment of Process Analytical Technology by co-operation among industry, government and academia group are needed. Third, importance of regulatory science in development of innovative drugs is pointed out by the Council for Science and Technology Policy in the Cabinet Office. The point-to consider about quality aspects in the development of peptide drugs and nucleotide drugs should be made, because there is no consensus open.

抄 録

化学合成医薬品の品質分野において、レギュラトリーサイエンスとしての研究や議論が必要と思われる三つの話題をとりあげた。第一は医薬品製造・流通の国際化を背景に発生した、有害物質によって異図的に汚染された医薬品による健康被害である。医薬品製造原料を選択する際に、液体クロマト質量分析法によって網羅的に不純物を試験すれば、このような健康被害を未然に防ぐことができよう。第二は科学的かつリスク分析に基づいた開発手法を医薬品製造および品質管理に応用しようという提案がされ、この考えに基づいたICH品質ガイドラインの国際調和が進んでいることである。この手法を実現、普及させるには、産官学共同でプロセス解析法の開発および確立を図る必要がある。第三は総合科学技術会議によって指摘されたように、先端的医薬品開発におけるレギュラトリーサイエンスの役割の重要性である。主たる対象は再生医療製品等であるものの、化学合成医薬品類でも、ペプチド性医薬品や核酸医薬品等では、開発にあたって品質面について考慮すべき要件をまとめることは、これら医薬品の開発促進に結びつくと思われる。

Key words: quality, adulteration, QbD, peptide drug, DNA drug

1. はじめに

医薬品・医療機器を主なスコープとしたレギュラトリーサイエンス学会が設立され、活発な活動が開始された。医薬品のレギュラトリーサイエンスにかかわる産官学の意見交換の場としては、医薬品品質分野においては国内で既に医薬品品質フォーラム¹⁾、バイオロジクスフォーラム²⁾、あるいは日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会³⁾等の活動が行われており、既に8年が経過している。本稿ではこれらの活動経験をもとに、特に化学合成医薬品の品質を対象としたレギュラトリーサイエンス関連の最近のトピック、およびその課題を、オムニバスとしてまとめる。

2. 医薬品の品質とは

レギュラトリーサイエンス学会は広く医薬品の規制に係わる評価を対象とした学会であるが、学会員の皆様には、医薬品の「品質」に馴染みが薄い方もおられると思われる。そこで蛇足となるかもしれないが、「医薬品の品質とは何か？」から本稿を始めたい。

医薬品の評価の三つの要素として、有効性、安全性、品質という表現がしばしば使われる。この中で、有効性は「医薬品の効きめ」、安全性は「医薬品の有害（望まれない）作用」と表現できる。一方「医薬品の品質」はどのように表現できるか？ 工業製品の「品質」といえば、一般には「提供される製品やサービスについて、買い手側である顧客（消費者）が求める特性との合致度（合致度が高ければ品質が高いといわれる）（2011年10月29日ウィキペディア）」というように受け取られているものと思われる。この理解では、有効性、安全性も品質に含まれることとなり、また一般の方々には、「医薬品の品質」といえば、有効性や安全性をも含む概念と受け取られている方が多いと思われる。しかし、医薬品の規制においては、「医薬品の品質」という言葉はより限定された意味で使われている。即ち「物質としての医

薬品」である。

我が国では新有効成分医薬品を市販しようとする場合、申請者は規制当局に製造販売承認申請を行って審査をうける。その際、通常以下のような内容からなる申請資料およびデータを提出する。

- ① 医薬品の開発の経過（起源又は発見の経緯及び外国における使用状況）
- ② 物質としての医薬品（製造方法、物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料）
- ③ 医薬品の安定性（安定性に関する資料）、
- ④ 医薬品の作用（動物や細胞等への薬理作用に関する資料）
- ⑤ 医薬品の毒性（非臨床試験での安全性に関する資料）
- ⑥ 医薬品の体内動態（吸収分布代謝排泄に関する資料）
- ⑦ 医薬品の有効性・安全性（臨床試験における治療効果、有害作用に関する資料）
- ⑧ その他

以上の中で、「品質」は②と③である。この中味をさらに分けると以下のようにまとめられる

- (ア) 医薬品の製造方法（医薬品原料および製造工程の管理方法を含む）
- (イ) 医薬品の構造および理化学的特性（タンパク質性医薬品のような生物製品の場合は生物学的特性も含む）
- (ウ) 医薬品の規格および試験法（医薬品が一定であることを確認するための試験セットおよび判定基準）
- (エ) 医薬品の安定性（医薬品が安定であることの確認 → 規格および保存条件の設定）

このような医薬品の「品質」部分を、米国食品医薬品庁FDAでは“CMC”と称するが、これは“Chemistry, Manufacture, Control（化学、製造、管理）”の略である。

では「医薬品の品質」の重要性は何か？ 新薬の場合、承認申請時では上記のように、非臨床試験による薬理試験、安全性（毒性）データ、臨床

試験による有効性、安全性を示すデータを提出、審査をうけ承認される。しかし、実際の医薬品には有効成分以外に不純物が含まれるが、製造企業が異なれば通常は製造方法に違いがあり、有効成分は同一でも含まれる不純物は異なる。さらに、ヒトに投与するにあたっては、有効成分は製剤化され、医薬品製剤として投与される。例えば、経口固形製剤では消化管で有効成分が溶出し、血液中に吸収され、作用部位に到達して作用を発現する。溶出率や溶出速度が異なれば作用も異なる。したがって、同じ有効成分からなる医薬品でも、製造メーカーが異なると有効性、安全性も異なる可能性があり、また同じメーカーでも製造方法が変動すると、製造ロット間で有効性、安全性が変わることがある。しかし、一度承認された医薬品は、製造方法に大きな変更がある場合を除いて、非臨床試験、あるいは臨床試験による有効性、安全性試験を繰り返すことはなく（新薬は承認後の再審査期間中、市販後調査を課せられるが、これは厳重な比較試験ではない）、医薬品の一定性は品質面での管理（製造原料、製造工程の管理、および製品規格試験からなる）によって担保される。したがって、医薬品の製造方法、および品質管理は、医薬品の有効性、安全性を保証するように設定されている必要があり、品質部分は申請者と規制当局との約定ともいえる承認事項をまとめた文書である製造販売承認申請書の中核をなす。

このように医薬品の「品質」は、物質としての医薬品を対象としたものであるが、その目的は医薬品の有効性、安全性の確保にあるといえる。

3. 医薬品の製造・流通の国際化への対応

3-1. 医薬品原料への異国的な有害物質混入事件

現在我々の身の回りを見渡すと国際化の波は著しいものがある。身の回りの品々の生産地をみると、東アジア、東南アジア、西アジア、南米、中米、東欧を含めて様々である。医薬品の場合、服装品や電化製品ほどではないが、様々な国々で製造された製品が流通するようになっている。さら

に製造原料の供給国をたどるとその範囲は一段と広がり、供給先を突き止めることが困難ともいえる状況になりつつある。

このような医薬品の製造・流通の国際化の中で、ここ数年でヒトの健康に直接係わる医薬品にとって由々しき事件が発生している。その一つは医薬品添加物グリセリンへのジエチレングリコール DEG の異国的な混入による健康被害である。最も有名な事件として、中国で製造された工業用 DEG にグリセリンのラベルが貼られ、スペインの商社をへてパナマに輸入され、これを原料として製造されたシロップ風邪薬によって、多数の小児が死亡したことが国際的に報道された⁴⁾。DEG 混入は最近では日本で報道されることは少ないが、同様な事件は今でも西アジアやアフリカで繰り返し起こっている。続いて国際的に有名な事件は、抗凝固ヘパリン製剤の原料ヘパリンへの過硫酸化コンドロイチン硫酸 OSCS の異国的な混入事件である。これも中国産ヘパリン原料への混入が原因であることが明らかとなっているが、米国を中心にアレルギー反応によって多数の健康被害が生じた⁵⁾。医薬品の国際的流通が欧米ほど活発ではない日本では、幸いにも健康被害事件とはなっていないものの、日本でも OSCS が混入したヘパリン原料が見つかった。このように悪質な有害物質混入原料が、国際的な流通ルートの中で巡り巡って、地球の裏側で健康被害を起こすという事件が立て続けに起こり、米国 FDA や欧州医薬品規制当局、あるいは WHO 等は警戒を強めている。特に FDA は医薬品原料へのエチレングリコール、メラミン混入等にも注意を向けている。

3-2. 異国的混入物質に対するレギュラトリーサイエンスの対応

現在、このような健康被害を未然に防ぐためには、どのような医薬品品質管理体制を敷くべきか、議論が行われている。米国 FDA や欧州議会は、緊急な措置としてそれぞれの域の薬局方に対応を求め、その結果、日本薬局方を含め、各域の

薬局方は純度試験等で当該異図の不純物の混入を否定する等の対応をとった。しかし、この種の混入物質に対する総合的な対策として、有機化合物医薬品原料の不純物について、網羅的な解析が可能な標準的な分離分析法の設定が重要なテーマになると思われる。分析法としては液体クロマトグラフ質量分析法 LC-MS が試験法としての網羅性、選択性という点からもっとも適していると思われる。新たに医薬品原料を調達する際は、標準的ないくつかの移動相セットで LC-MS 分析することによって、異図的な有害混入物質の混入の可能性を否定するステップを踏むことが方策としては適切と著者は考える。その際、医薬品原料群ごとの妥当な試験条件、および判定基準の設定が、レギュラトリーサイエンスの課題になると思われる。

4. 医薬品の製法開発・品質管理手法の新しい潮流とその対応

4-1. 医薬品製法開発・品質管理の新しい手法⁶⁾とは

医薬品の品質分野では、Quality by Design (QbD) アプローチという言葉に象徴される新しい医薬品製法開発・品質管理戦略が欧米から提案され、ICH (日米 EU 医薬品規制調和国際会議) においても、一大テーマとなっている。この潮流が生まれた背景は以下の通りである。

医薬品はヒトの体内に投与され健康に直接関わる製品であるため、極めて厳しい規制が行われてきた。また一度開発、承認されても、品質の向上あるいは製造コストの改善等を目指した製法変更にあたっては、規制当局による承認あるいは届出が課せられ、変更の実施までに時間、経費がかかる。そのため製造工程の変更を避ける傾向があり、工業製品の中でも製造・品質管理は古いままであることが少なくないといわれている。一方規制側からみると、承認申請の審査ばかりでなく、製法変更に関する承認審査、さらに GMP 査察等のために大きなリソースが必要とされ、規制コストの増大を招いているといわれている。そこで、

医薬品製法開発・品質管理に新しい製造科学とリスク分析の考えを導入し、製造・品質管理を近代化しようというわけである。

この新しいアプローチでは、

- ① 医薬品製剤を開発するにあたって、製剤設計を科学的に行うと同時に各種リスク分析手法を活用し、有効性、安全性に影響する製剤の品質特性パラメータを明らかにし、その許容範囲を明確にする
- ② 製造工程において、製剤の品質特性パラメータに影響する原料特性及び製造工程パラメータを特定し、品質特性パラメータと原料特性及び製造工程パラメータとの機能的関係を特定する
- ③ 以上の情報、知識をもとに医薬品製剤の適切な管理戦略を構築するという過程を踏むとされる。

この管理戦略では、最終製品の品質試験ではなく、製造工程パラメータ管理、およびプロセス解析工学 (PAT) を活用した製造工程中の試験またはリアルタイムリリース試験による管理を目指す。その際、上記②の段階で得られた情報・知識を利用して、管理値を柔軟なものとする (= デザインスペース) とともに、製品を実生産する間に得られる知識を加味して、製品ライフサイクルにわたって改善を図る。また製造工程管理が柔軟なものになった結果、規制当局の承認が必要な製法変更の機会は減り、規制コストの削減に結びつく。

4-2. QbD 的アプローチを普及させる上でのレギュラトリーサイエンスの課題

このような科学的アプローチ (= QbD アプローチ) による医薬品製法開発および品質管理手法の実現を促進する上でのレギュラトリーサイエンスの課題としては、以下のようなものが考えられる。

- (1) 重要品質特性の特定、および有効性・安全性に悪影響を及ぼさない重要品質特性の変動範囲を求めるための手法の開発、さらに関連す

る情報・知識の蓄積

製造管理に柔軟性をもたらすデザインスペースを設定するためには、重要品質特性を特定するとともに、有効性・安全性に悪影響を及ぼすことのない重要品質特性パラメータの許容幅を求める必要があるが、製品の特性上これを達成することが困難な製品群があり、QbDの手法の適用は制約される。例えば、タンパク質性バイオ医薬品の多くは、目的物質の分子多様性や、不純物のヒトにおける安全性予測の困難さ等による制約がある⁶⁾。また、小分子化学合成医薬品でも製剤に標的性を付与したDDS製剤の場合などは困難が予想される。即ち、有効性・安全性に関わる体内動態として、血中濃度を指標としたバイオアベイラビリティの評価のみでは十分ではなく、標的部位への分布を含めた生体内分布情報と品質特性との関係、および生体内分布と有効性と安全性との関係の情報が必要となる。したがって、これら製剤の場合デザインスペースの設定には困難が伴うことが予想される。

このようなバイオ医薬品やDDS製剤等における問題を克服するためには、バイオ医薬品では構造解析手法の更なる革新とともに、構造あるいは理化学的特性と生物作用の関係に関する情報の蓄積という、地道な技術的科学的情報の蓄積が必要となる。またDDS製剤のような機能性製剤においては、製剤機能に関わる製剤の理化学的特性の特定が重要であり、これらの情報の蓄積により、現状の高いハードルがやがて解消されてゆくことが期待される。

(2) 製造工程リアルタイムモニタリング手法の開発および確立

科学的アプローチを採用する効用の第一として、最終製品の出荷試験による製造管理から、工程パラメータ管理およびリアルタイムモニタリング手法を活用した製造管理を重視した、医薬品製造管理の高度化にあると考える。リアルタイムモニタリングにより製造工程中の製品の品質特性を

確認し、その結果を工程管理に反映させながら製造工程を制御することが可能になれば、高品質の製品の高効率な生産が実現し、さらにリアルタイムリリースの実現に結びつく。このような製造管理の革新を実現する上でキーとなる技術は、製造工程のリアルタイムモニタリング手法であり、今後医薬品製造管理に関わる分析技術として注力すべきポイントはこれらの手法の開発にあると考える。その例としてはイメージング手法を含めた近赤外分析法、有効成分や不純物を高速かつ定量的にモニタリングする技術として、超高压液体クロマトグラフィー(UHPLC)等があげられる

(3) 新しい手法に関する、申請側と規制側との理解の一致

上記(1)、(2)に記したような情報・知識の蓄積、あるいは技術開発においては、製造側と規制側とが理解を一致させながら進捗させることが望ましい。その意味から、レギュラトリーサイエンスの課題とするに相応しい問題と考える。

5. 先端的医薬品の開発とレギュラトリーサイエンス

総合科学技術会議における第4期科学技術基本計画⁷⁾、あるいは医療イノベーション推進室の文書⁸⁾等の中で、我が国において先端的医薬品・医療機器開発を促進する上でのレギュラトリーサイエンスの充実・強化が最重要課題としてあげられている。これらライフイノベーションあるいは医療イノベーションが対象とする先端的医薬品としては、細胞組織加工医薬品・医療機器等のバイオテクノロジー応用製品が中心になると思われるが、核酸医薬品やペプチド性医薬品、あるいは先端的製剤技術を利用したナノ医薬品やDDS製剤などもその対象になろう。そこで、これら通常の化学合成医薬品製剤とバイオテクノロジー応用製品との中間に位置するような医薬品の品質面の課題について考察する。

我が国において新有効成分医薬品の承認申請に