

5 トピックス

溶出試験による医療用医薬品の品質再評価

1 はじめに

医療用医薬品は、品質が恒常的に保証されることが基本であり、平成9年4月以降、新薬の承認時には溶出試験規格の設定が義務づけられている。しかし、それ以前の医薬品には溶出試験規格は設定されていない。そこで、溶出試験規格がない医療用医薬品を対象として、平成9年2月から品質の再評価が本格的に始まった。この医療用医薬品の品質再評価は、平成5年5月に報告された“21世紀の医薬品に関する在り方懇談会”の“後発品（医療用後発医薬品）の在り方”の中で“製造管理・品質管理の徹底”について検討され、“後発品の質の面での信頼性を向上させるため、先発品（医療用先発医薬品）を含めて日常的な品質管理に利用が可能である溶出試験法を導入する等、規格及び試験方法を充実する”との提言がなされたことに端を発する。

溶出試験は、経口製剤が投与される消化管等の状況によって血液濃度と溶出試験結果、すなわち *in vivo* と *in vitro* の相関性が必ずしも成立しないことから、第11改正日本薬局方（昭和61年4月改定）までは、理化学的な品質管理試験とされてきた。しかし、第12改正日本薬局方（平成3年4月改定）では、溶出試験が生物学的非同等性を防ぐ為の試験として位置づけられ、生物学的同等性の代替試験法としての道が開かれた。従って、溶出試験は、後発品と先発品との生物学的同等性（ヒトへの体内吸収と治療効果が同じとみなすことができる科学的指標の一つ）を評価するための有力な科学的試験法であるとして、“医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験（案）の妥当性検証等”事業が実施されている。

本事業は、医療用医薬品の薬価基準収載の内服用固形製剤約1800成分（約3000規格、約10000品目）のうち、後発医薬品があり、かつ、先発品との同等性を確認する方法としての溶出試験規格を設定する必要がある約550成分（約1200規格、約7000品目）を対象としている。但し、薬価基準に収載されている漢方・生薬製剤等は除外されており、再評価指定成分は、生産金額が多く市場性の高いもの、後発品の品質に疑問が指摘されたもの、多規格のもの順に選定されている。平成9年2月に第一次（その29）の再評価指定が開始され、引き続き年次別に再評価指定が実施される。平成10年度から今後約6年間に亘って、順次品質の再評価が行われ、溶出試験規格を公表することによって、品質のチェックが可能になる。

溶出試験規格検討班として当所を含めた10ヶ所の公的検査機関が担当している主な事業内容は、標準製剤製造業者（先発メーカー）等が再評価申請時に作成した公的溶出試験（案）の妥当性の検討及びその確認と報告である。今後、さらに先発メーカーがなく溶出試験情報が得られない場合は公的検査機関が公的溶出試験（案）を作成することになる。

年に数回開催される溶出試験規格検討班会議では、再評価指定医薬品について先発メーカー及び後発メーカー（標準製剤製造業者以外）が提出した溶出試験予試験の資料に基づく溶出条件案の設定、その案に従って先発メーカーが実施した試験資料を参考に溶出試験規格を検討、再評価申請後、先発メーカーが作成した公的溶出試験（案）の最終的な妥当性検証が議題となっている。溶出試験規格の策定には、厚生労働省医薬局審査管理課、国立医薬品食品衛生研究所の医薬品医療機器審査センター及び薬品部を中心に、当所を含む10都道府県等の公的検査機関が協力することになる。

品質再評価は、平成14年3月までに約25%の再評価が終了した。その成果は、通称“オレンジブック”と言われる“日本薬局方外医薬品規格第三部”の“医療用医薬品品質情報集”として、同省医薬局審査管理課から本年度までに、12集が公表されている。

平成10～13年度に当所が実施した厚生労働省医薬局審査管理課の“医療用医薬品の品質評価に係る公的溶出試験（案）の妥当性検証等”事業の概要を述べる。

2 試験対象医療用医薬品

平成10～13年度に公的溶出試験（案）を検討した経口医療用医薬品は、合計33成分68製剤であった。その内訳は、本態性高血圧・狭心症・不整脈等の血液循環系医薬品31製剤（ヒンホセチン、ジピリタモール、酒石酸メプロロール、塩酸アタロール、塩酸プロプラノロール、ニルジピン、シロシゴピン、塩酸プロプラノロール、コル酸ベンゾリン、リソプロル、ホソテン酸カシム、塩酸アルプレノロール、ベスタリソ、塩酸ジルチアゼム）、胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍等の消化器系医薬品15製剤（ドンペリドン、メチル酸カステット、塩酸エチジン、プロカミド、シメジン、ソファルコ）、抗生物質8製剤（塩酸ミナイクリン、セロキサジン、塩酸バカピシリン、セファトリソプロレングリコール）、抗悪性腫瘍薬4製剤（テガフル、ドキシフルジン）、抗菌・抗真菌治療薬3製剤（ビペミド酸三水和物、フルシソ）、不眠症治療薬3製剤（ニメフェナム、ロメフェナム）、血糖降下剤2製剤（グリブゾール）、

副腎皮質ホルモン合成阻害剤1製剤（トリコタ）、頭痛治療薬1製剤（メソ酸ジメチル）であり、広範囲な用途の医薬品が対象となっている。

3 溶出試験の実施方法

厚生労働省医薬局審査管理課から送付された医療用医薬品をその公的溶出試験（案）に指定された溶出条件並びに局方の溶出試験法に従って実施した。用いた自動溶出試験装置を図1に示した。公的溶出試験（案）の妥当性を検討するため特に試験液の指定がない限り以下の4つの試験液で溶出パターンを見ると共に、公的溶出試験（案）に規定された1つの試験液及び溶出時間で溶出率を求めた。

4試験液：

- a) 日本薬局方精製水
- b) pH6.8（日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液(1-2)）
- c) pH4.0（酢酸・酢酸ナトリウム試験液(0.05 mol/L)）
- d) pH1.2（日本薬局方崩壊試験の第1液）。

得られた溶出液は溶出試験（案）等に従い、適宜に希釈後、HPLC又は吸光光度計を用いて測定した。

4 結果と考察

平成10-13年度の各医薬品を公的溶出試験（案）に基づいて試験した各医薬品の4液の溶出パターンをまとめると、以下のようになる。

.4液いずれにも溶出率が高く、溶出液に水を用いた医薬品：43製剤

.溶出率が水及び pH6.8で低く、pH4.0及び pH1.2で高い医薬品：12製剤

.4液いずれにも徐々に溶け、溶出液に水を用いた徐放性医薬品：5製剤

.溶出率が pH4.0及び pH1.2で低く、水及び pH6.8で高い医薬品：3製剤

.pH6.8に溶ける医薬品：3製剤

.pH8.0のみに溶ける医薬品：1製剤

.界面活性剤添加で溶解度をあげた医薬品：1製剤

以上の7パターンに分類された。今回実施した公的（案）の試験液は、水が6割以上を占め、試験法としては、パドル法、毎分50回転の条件設定が主なものであった。

平成10-13年度医薬品の公的溶出試験（案）の検討では、33成分68製剤はいずれも、公的溶出試験（案）に適合し、4液溶出パターンも申請メーカーとの差は認められなかった。従って、検討した医療用医薬品の公的溶出試験（案）の妥当性が確認された。当県で検討した医薬品33成分68製剤の中で、現在20成分33製剤の公的溶出試験が日本薬局方外医薬品規格第3部のオレンジブックに既に収載されている。

5 おわりに

医療用医薬品の溶出試験規格策定事業は、本年度で折り返し地点を過ぎ、溶出試験規格検討班会議では、複成分製剤などの複雑な試験条件を有する品目が対象となってきた。報告したデータがそのまま当班会議で検討されており、慎重かつ確実に本事業を実施する必要がある。

（生活化学課 毛利 隆美）



図1 自動溶出装置