

## 経口剤の品質再評価

### 1. 崩壊試験から、溶出試験へ

後発医薬品について溶出試験の結果が異なる等、経口剤に対する溶出試験法が生物学的同等性評価のための万能手段のように議論されている。この議論を理解するには、日本薬局方に溶出試験法が導入された理由や、経口剤の品質再評価の目的、その際に溶出試験法が用いられた理由等を知ることが、現在、盛んに議論されている溶出試験法至上論に対していくらかの参考になるのではないだろうか。

まず、日本薬局方になぜ溶出試験法が導入されたのか。今から20年ほど前は、経口剤が服用後生体内に計画通り吸収されるかどうかを知るために、簡便な物理化学的試験法として、主に崩壊試験法が用いられていた。

崩壊試験法の原理は、一定の溶液の中で錠剤に振動を与えた時に、崩壊して粉々になるかを見るものであった。常識的に考えれば、有効成分を含む結晶などが溶液中でばらばらになれば、当然吸収されるであろうとの期待があった。当時の経口後発医薬品の中には、服用してもそのままの形で排泄されてしまうものさえあると医療関係者から指摘されていた時代であり、その意味では崩壊試験は日常的な試験法として存在意義はあった。

ところが良く調べてみるとそう簡単ではなかった。特に極性の低い（水に溶けにくい）成分や、結晶型が複雑で、結晶型により溶解性等に大きな差が出やすい成分は、たとえ溶液中でばらばらになったかに見えても、生体内への吸収パターンはまるで違うことが一部の医薬品で明らかになってきた。

当時は既にGMPが施行されていたが、このような事

実の前にもその違いを簡単に見分ける物理化学的方法は存在せず、規格及び試験法にはそれを担保するものはなかった。もちろん、ロットごとにヒトを用いて同等かどうかを調べることは許されるはずがない。

結晶型等が生物学的同等性に大きな影響を与えるような製剤を開発した新薬メーカーは、当然その事実を知っており、原料の製造方法の厳格な管理や、そのような技術を持つ企業から継続して原料を調達する等の努力をしていた。そのような状態は現在でも変わらず、添加剤はもちろん、有効成分に関しても購入先等の変更には極めて慎重であると言われている。

### 2. 溶出試験法の限界

そのような中であって、米国薬局方に溶出試験法が何種類か導入された。内服固形剤にはいろいろな種類があるので、溶出試験法にも複数の種類がある。当時安全課長であった私は、わが国の薬局方にも直ちに導入すべく、国立衛生試験所（現、国立医薬品食品衛生研究所）の専門家に相談し、全面的な賛同を得て当時の日本薬局方に初めて導入された。溶出試験法はその後も改良されて現在に至っている。

しかしながら、現在においても、内服固形剤をヒトに投与した場合の、薬物血中濃度の推移の違いを完全に代替できる物理化学的試験法は存在しない。すなわち、溶出試験法といえども限界があり、日常的な製造管理・品質管理の手法のひとつと考えるべきである。

すなわち、同一製剤を同一条件で製造しているにもかかわらず、ロットごとに溶出試験の結果に大きなばらつきが見られたり、経時変化試験において溶出試験結果に

大きな変化が見られたような場合には、生物学的同等性にばらつきが出ているおそれがあると判断する有効な手段と考えるべきである。

そのような経緯を持つ溶出試験法が、なぜ経口剤の品質再評価につながったのか。その根源には、わが国の後発医薬品の品質、特に先発品との生物学的同等性を確保し、また、日常的に品質管理できる手法として溶出試験法を導入しようと厚生省が考えたことにある。

### 3. 品質再評価制度の実施

現在の後発医薬品からは想像することはできないが、私が厚生省の審査やGMPを担当していた30数年前には、申請資料の信頼性（GLPはまだ制定されていなかった）、製造・品質管理（GMPがようやくガイドラインから厚生省令に格上げされた混乱期）、承認申請のための要求資料（ヒトではなく、イヌを用いた生物学的同等性試験）、提出された申請資料の信頼性（データのばらつきと企業規模が相関することに、研究者出身の私は気がついて、生データのチェックや実施調査等を実施したことがある）など不安材料に事欠かなかった。

その後、日本薬局方への溶出試験法の導入とともに、後発医薬品の承認基準が厳格化され、承認時において含量が同じでも、錠剤等の溶出性が異なるおそれがあるため、同等性を確認するため、服用時のヒト血中濃度を先発品と比較したデータも要求されるようになった。

更には、1995年4月以降に申請される先発品については、溶出試験の規格が設定されるようになっていた。そ

のような背景の中で、溶出試験規格が設定されていない既存の医薬品について、1997年2月にニフェジピン等12品目について初めて品質再評価指定された。従来は効能についての再評価が中心であった再評価制度にとっては、ある意味革命ともいえるものである。当時の厚生省の文章にもあるように、経口剤については、銘柄間（例えば先発品と後発品）等で生物学的利用能の差を示唆する報告がある。疑義のある品目については、生物学的同等性試験によって同等性を確認するするとともに、合わせて溶出試験規格を整備し、品質の一層の確保を図る必要がある。

そのため、既承認の経口剤について、優先度の高いものから順次再評価の対象とすることとされ、ニフェジピン等12品目がまず、指定された。再評価の指定から申請期限までは10か月で、かなり厳しいものであったが、対象となっている製品が現在医療の場で使われていることを考えれば、決して性急なものではなかった。

優先的に再評価指定された医薬品としては、①結晶型、剤形（フィルムコーティング錠、徐放錠等）で溶出挙動に差が出やすいもの、②有効血中濃度と中毒血中濃度の幅が狭いもの、③薬物治療において溶出性の差が問題となるもの、④使用頻度の高いもの、が指定された。

品質再評価はその後も継続された。その中で溶出試験法の設定の困難な品目もあり、それらについてもいろいろな技術的に困難とも思われる条件設定が行われたことが、現在の溶出試験万能の考え方につながったと言える。

（土井 脩 日本公定書協会理事長）