

Q1. 溶出試験の目的は？

錠剤やカプセルなど経口固形製剤は、消化管内で薬物が溶解した後吸収され、血流により体内の各部位に運ばれて効果を発揮します(図1)。そのため、主薬の溶出性は、吸収され作用する主薬の量と速度(バイオアベイラビリティ)を決める主な要因となります。

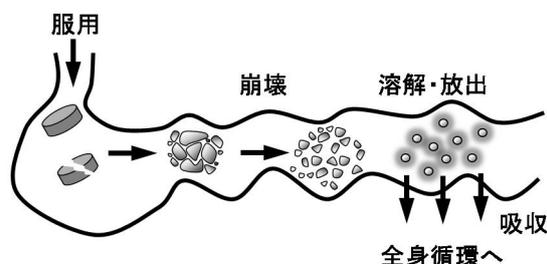


図1. 経口投与後の消化管内における薬物吸収

ジェネリック医薬品の開発時には、先発医薬品と同等の安全性や有効性(いわゆる治療学的同等性)を確保するため、後発医薬品の生物学的同等性ガイドラインに従い、健康成人を被験者とした生物学的同等性試験(BE試験)が行われます。これはBE試験によるヒトでのバイオアベイラビリティの直接的な評価が、製剤間の治療学的な同等性確保に最も適すと考えられているためです。また承認後には、開発時と同様の品質特性を持つ製剤の製造や流通が重要となります。しかし、製造毎に、また、流通時にヒトを対象とした生物学的同等性試験によって同等な医薬品が製造され流通していることは出来ません。そこで、ヒトを対象とした生物学的同等性試験に代わる方法で医薬品製剤が承認時の製剤特性と同等の範囲にあることを確認することが行われます。その目的で、溶出試験が行われます。生物学的同等性を確認する目的ではなく、品質が同等の範囲で維持されていることを確認することを目的にします。

Q2. 溶出規格とは？

経口固形製剤の承認時には、主薬の確認方法や含量などとともに、主薬の物性(酸性薬物、塩基性・中性薬物、難溶性薬物)や製剤機能(速放錠、徐放錠、腸溶錠)にあわせた、溶出試験の方法と求められる溶出率が設定されます。溶出性の規格の例は、「試験液に水900mLを用い、パドル法により、毎分50回転で試験を行うとき、30分間の溶出率は85%以上である」などです。溶出規格は製品品質の恒常性確保とともに、製剤間の著しい生物学的非同等を防ぐことも目的としています(第17改正日本薬局方)。

<https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/standards-development/jp/0004.html>

錠剤からの溶出速度は、原料(原薬、添加剤)の物性や製造条件(混合状態、水分量、打錠圧等)などの様々な要因による変動を起こしやすいことから、ロット毎に溶出試験を行い、製

剤の規格を満たすことを確認した上で出荷されます。またメーカーによる保存品の試験や、流通品の公的試験で溶出規格を満たさないことが明らかとなった製品は、製品回収などの対象となります。

Q3. 4種類の試験液を用いて、検討会が溶出挙動の評価を行なう理由は？

溶出試験として、一定量の試験液に製剤を投入して攪拌し、溶解した薬品の量を吸光度などから求める「パドル法」が広く用いられています（図2）。この試験では、ヒトの消化管内と大きく異なる環境での溶出が評価されるため、異なる製剤間の生物学的同等性を保証することは出来ません。しかし、消化管内の pH を反映した複数の試験条件のすべてで溶出挙動が類似の範囲内に保たれていることを確認することで、製剤品質が恒常的に維持されていることを鋭敏に確認できると考えられています。

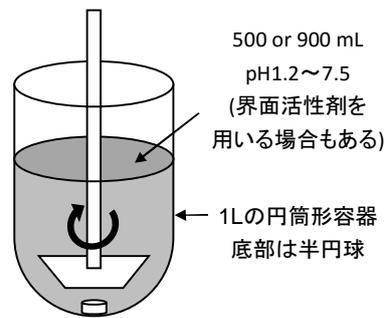


図2. 日本薬局方に記載されている溶出試験法（パドル法）

ジェネリック医薬品品質情報検討会の製剤試験ワーキンググループでは、pH の異なる緩衝液など消化管内の pH に関連する4種類の液性の試験液（pH1.2, pH6.8, その他の pH および水）を用いて経口固形製剤の経時的な溶出率の変化を測定しています（図3）。製剤間の溶出挙動の類似性は、試験開始後の溶出率変化（プロファイル）曲線から、数式（F2 関数）等を用いて判定されます（図4）。測定した溶出プロファイルは検討会ホームページ（HP）に掲載しています。

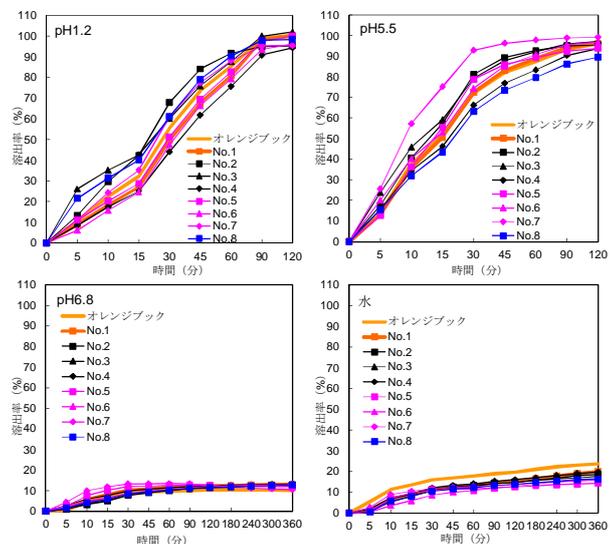
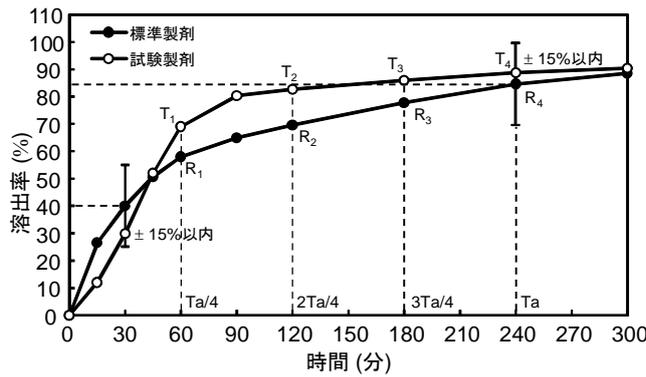


図3. 4試験液を用いた溶出挙動の評価例（オキサトミド錠）



判定基準1. 平均溶出率の差

40%および85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の±15%以内にある。

判定基準2. f2関数の値

標準製剤の平均溶出率が85%となる適当な点をTaとするとき、Ta/4、2Ta/4、3Ta/4、Taの4時点の平均溶出率から算出されるf2の値が42以上である。

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

(T_i, R_i : 各時点における試験製剤および標準製剤の平均溶出率)
 (n : 比較時点の数)

図4. 溶出曲線と類似性判定の例 (標準製剤が30分以降、規定時間以内に85%以上溶出する場合)

Q4. 試験開始直後の溶出率の差は大きいようですが、問題となりませんか？

検討会のホームページでは、X軸を測定点とした溶出プロファイル曲線(図5(a))を主に掲載しており、試験時間をX軸とした場合(図5(b))に比べて、試験開始直後の溶出率の差が目立つ形となっています。しかし経口投与される医薬品の多くは、消化管内を移行後に小腸から吸収されるため、「製剤間で試験の開始直後(5, 10分など)に観察される溶出率の差は、生物学的同等性に有意な影響を与えない」と考えられています。

検討会 WG では先発製剤の溶出曲線との類似性を客観的に判定するため、後発医薬品の生物学的同等性 (BE) 試験ガイドラインの規定を基本とした方法を用いており、この中では 15 分以降のデータを中心とした比較が行われます。

Q5. 溶出挙動が類似の範囲外となった製剤を臨床で用いることに、問題はありませんか？

上述のように後発医薬品の開発時には、主に健康成人を被験者とした生物学的同等性 (BE) 試験が行われています。また検討会 WG が行う溶出挙動の類似性評価は、品質規格に比べ、より高い水準での品質の同等性確保を目的としたものです。また一部のジェネリック医薬品は、後述のように標準製剤と異なる溶出挙動を示す製剤が生物学的同等性評価を経て承認されています。そのため一部の製剤で「類似の範囲」を外れることは、先発製剤との生物学的な同等性や製品品質の問題を直接示すものではありません。

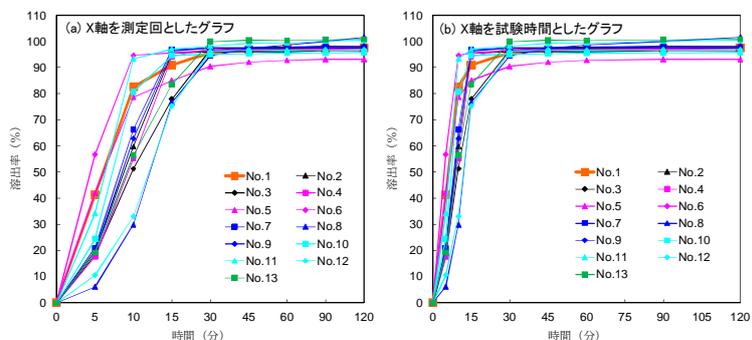


図5. 溶出試験開始直後の溶出率が製剤間で大きく異なる例 (セチリジン塩酸塩錠、水)

一般に pH などが異なる複数の試験液を用いた溶出挙動の評価は、製剤間の差異の識別性に優れており、すべての条件で類似性を示す製剤の範囲は、ヒト BE 試験で生物学的同等が確認される範囲に比べて狭いと考えられています。なお、安全性、有効性等への影響が想定される場合は、厚労省、PMDA との連携により対応が取られます。

Q6. 「承認時の溶出挙動が先発医薬品と異なる後発医薬品」とは？

検討会 WG では上で述べましたように、主に 4 種の試験液を用いた溶出試験で先発製剤（またはオレンジブック記載の溶出曲線）と類似性評価を行っています。平成 9～22 年に進められた「品質再評価」では、平成 9 年以前に開発された先発製剤について、4 種の試験液における溶出プロファイルの「日本版オレンジブック」への掲載、公的溶出規格の設定、ジェネリック医薬品の溶出性比較と処方・工程の変更、が行われました。そのため、品質再評価が終了したジェネリック医薬品は、4 種の試験液での溶出挙動が先発医薬品と類似の範囲内にあることが確認されています。また、殆どの後発医薬品は、先発医薬品の溶出挙動と類似の製剤を製造し承認を受けています。ただし、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインにおいて、即放性製剤では pH6.8 において製剤間で平均溶出率に著しい差が認められないことが確認されれば、健康成人を被験者とした BE 試験を実施することができます。従って溶出挙動が一部の試験液で類似の範囲外となる製剤を用いて、BE 試験による同等性確認を経て承認されたジェネリック医薬品も存在します。（なお、徐放性製剤では、放出機構などが先発医薬品と類似していることの証明として、複数条件下での溶出挙動の類似性が示されなければヒト BE 試験の実施に進むことができません。）検討会では、これらの「承認時の溶出挙動が先発医薬品と異なる後発医薬品」について、開発時の溶出挙動の維持が重要との観点から、恒常性を確認するなどの対応を進めています。

詳しい規定は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」等をご参照ください。

<http://www.nihs.go.jp/drug/guide.html>

以上