

1. はじめに

医療用医薬品の内用固形製剤について、その品質を確保するため、平成10年度から溶出性が適当であるかどうか確認をするとともに、適当と認められた医薬品については、溶出試験規格を承認事項として設定するという品質再評価を開始した。

本書は、再評価が終了するなど溶出性に係る品質が適当であることを確認しているもの及び再評価中の品目を取りまとめたものであり、公的機関における測定例を例示するとともに、溶解度など基本的な情報についても取りまとめたので、ご活用いただきたい。但し、品目リストは過去の公表分も含め掲載しているが、溶出曲線例等は過去のものを参照いただく必要がある。

なお、品目リストは平成20年5月26日結果通知及び11月17日結果通知[「医療用医薬品再評価結果 平成20年度（その1）」（薬食発第0526014号 医薬食品局長通知）及び「医療用医薬品再評価結果 平成20年度（その2）」（薬食発第1117005号 医薬食品局長通知）]を加えて取りまとめたものであり、また、過去に結果通知した品目についてもできる限り新しいものとしたが、会社合併等で製造販売業者名が、その後変更される場合もあり、最新の出版物でご確認されることを希望する。

医療用医薬品品質情報集の利用に関する Q&A

Q1

この品目表に収載された品目以外は先発医薬品との同等性は確認されていないのですか？

A

ここに収載されている品目は品質再評価実施時に再評価を受審した品目です。品質再評価指定以降に承認されている、同一規格の製剤については、その承認時期に応じ、同等性を確認し、同一の溶出試験規格の設定を行って承認されているか、若しくは、同等性を確認し、品質再評価終了後、溶出試験規格を設定することを条件として承認されており、品質再評価終了後速やかに規格設定が行われているため、ここに収載された製剤と同一規格の製品であれば、すべて、同等性の確認と溶出試験規格の設定が行われていることとなっています。個々に収載されている以外の個々の製剤の情報については、各製造販売業者にお問い合わせ下さい。

Q2

この品目表に収載された以外の成分、製剤規格については、先発品と後発品の同等性は確認されていないのですか。

A

平成7年4月以降に申請された内服固形製剤については、原則として溶出試験規格の設定が義務づけられており、後発品の審査にあたっては、生物学的同等性の他、溶出試験規格も設定したうえで承認されており、先発品と後発品の同等性は確認されていることから、品質再評価やオレンジブック収載の対象とはされていません。

Q3

規格が「独自」となっているものはどのような品質管理が行われているのですか。

A

公的溶出試験規格とは異なる試験法・試験規格により品質管理が行われている製品です。具体的内容については、各製造販売業者にお問い合わせ下さい。

Q4

ここに収載されている製品はすべて使用可能な製剤ですか。

A

ここに収載されている製品は、品質再評価を受けた製品であり、薬価収載等にかかわらず収載されております。薬価収載品目であるか、各医療機関において、供給を受けることが可能であるか等については、各製造販売業者にお問い合わせ下さい。

Q5

溶出試験規格設定が義務づけられた新しい医薬品以外の医薬品で、品質再評価の対象となっていない内服固形剤にはどのようなものがありますか。

A

造影剤、消化酵素製剤、制酸剤、生薬・エキス製剤等、溶出試験法以外の製剤試験により適切な品質管理が行われている医薬品については、溶出試験による相対比較と溶出試験規格を設定する、品質再評価の対象とはされていません。

2. 医療用医薬品品質情報集の利用にあたって

(1) 品質再評価の手順

品質再評価が必要と判断された医薬品の製造販売企業に対し、溶出試験を策定するための概略の情報を求めるため予試験の指示を行う。

予試験の結果、回転数、試験をすべき液性等を示して再評価指定を行う。定められた条件において提出された溶出試験成績に基づき、公的溶出試験(案)を定め通知する。

後発企業は先発企業の標準製剤と溶出性を比較するとともに、公的溶出試験(案)との適合性を確認する。

溶出性が適当と認められれば、これを承認書に規定する。

(2) 医療用医薬品品質情報集記載要領

①薬効群欄

再評価対象となった医薬品を含む薬効群の分類番号を記載。

②有効成分欄

有効成分名を記載。配合剤の場合は複数有効成分名を記載。

③剤形欄

錠剤、カプセル、顆粒など剤形を示す。

④特性欄

普通→普通製剤、腸溶→腸溶製剤、徐放→徐放製剤、口腔→口腔内崩壊製剤

⑤含量欄

1個当たりの含量あるいは1g当たりの含量

⑥ステップ欄

各ステップの定義と記載項目

(1)の品質再評価の手順を以下の5ステップに分類する。

1：指定の答申を得た医薬品

2：予試験が指示されたもの

3：再評価指定が行われたもの

4：公的溶出試験(案)が通知されたもの

5：公的溶出試験が設定されたもの(網点があるのは今回ステップ5になったもの)

⑦標準欄

a 溶出試験の標準製剤には標準の欄に「*」あるいは「+」を記載する。ただし、品質再評価終了後に標準製剤が承認整理される等、「*」あるいは「+」のない場合もある。

具体的手順とステップ

①品質再評価候補の選択【ステップ1】

- ・構造式の類似性を利用し薬効群ごとに再評価指定候補医薬品が選択される。
- ・厚生労働大臣は薬事・食品衛生審議会に諮問し、指定成分等について答申を得る。

②予試験実施【ステップ2】

- ・予試験の開始が通知される。
- ・当該医薬品の先発企業が成分の特性に応じ、通常、pH1.2、4.0、6.8、水の4液性、パドル法50回転という条件を手始めとして、pHや回転数の変更、界面活性剤の添加などを行い、「標準的な溶出試験条件案」を決定する。
- ・「標準的な溶出試験条件案」で後発医薬品の溶出性が測定される。
- ・得られた先発医薬品・後発医薬品の溶出パターンを比較し、測定値のばらつき、試験実施の簡便性等を考慮し、4液性のうちから基準液性が決定される。

③品質再評価指定【ステップ3】

- ・再評価指定が行われる（基準液性を含む「標準的な溶出試験条件」が併せて通知される）。
- ・先発企業は基準液性において3ロット（n=6）の試験を実施する。3ロットのうち中間的な溶出性を示すものを標準ロットとし、基準液性以外の3液性において1ロット（n=6）溶出試験を実施し、これらの成績を提出する。
- ・先発企業は基準液性において公的溶出試験の案を作成し、提出する（先発企業の協力が得られない場合は、国立医薬品食品衛生研究所及び地方衛生研究所が協力して、国が規格案を作成する）。
- ・後発企業は標準的な溶出試験条件において1ロット（n=6）4液性の試験を実施し成績を提出する。
- ・上記資料の提出期限は再評価指定後3ヶ月。

④公的溶出試験案通知【ステップ4】

- ・厚生労働省では、書面により「公的溶出試験案」を評価し、適当と認められれば「公的溶出試験案」として通知する。先発企業は標準ロットを後発企業に提供する。
- ・地方衛生研究所は公的溶出試験案に基づき、試験案の文面通り操作を行えば試験が適切に実施できるか確認するため実際に試験を行い、試験法の記述の妥当性等を確認する。
- ・後発企業は入手した先発標準ロットと自社の試験品の溶出挙動を相対比較するとともに、自社の試験品3ロットを用いて公的溶出試験案に対する適合性を確認する（絶対値比較）。

⑤溶出試験一変申請

- ・先発企業及び後発企業は、溶出試験法を承認内容に追加すべく承認事項一部変更承認申請を行う（公的溶出試験案通知後3ヶ月以内）。

⑥結果公表【ステップ5】

- ・提出された資料が適当と認められれば、一変申請が承認されるとともに、再評価判定がなされる。また同時に公的溶出試験法が公表される。

田中克平：日本薬剤師会雑誌、51(5)、p.124(1999)より改変転載

る。

b 標準製剤となるのは以下のものである。

- ・臨床試験を実施した先発医薬品（*と表記）
- ・先発医薬品と生物学的同等性が確認されている剤形違い・含量違い品で、適当な溶出試験が設定されているもの（+と表記）

c 独自に用量設定試験を行った製剤が複数ある場合は、標準製剤を示す*あるいは+の後にa、b…を付す。

⑧販売名欄

- a ステップ5である場合に記載する。
- b ステップ1～4の場合には記載しない。

⑨製造販売業者欄

- a ステップ5である場合に記載する。
- b ステップ1～4の場合には記載しない。
- c 当該剤形の含量毎に、標準製剤企業（主に先発企業）を最初に記載し、次に標準製剤以外の企業（主に後発企業）を五十音順に記載する。
- d 複数の標準製剤企業（主に先発企業）がある場合には、それぞれの標準製剤企業（主に先発企業）の次に標準製剤以外の企業（主に後発企業）を記載する。

⑩規格欄

以下のそれぞれの情報を意味する。

- ・公的…公的溶出試験に適合するもの。
- ・独自…合理的な理由があり、公的規格ではなく独自規格を設定した医薬品。
- ・年月…ステップ1～4の場合、それぞれのステップに移行した年月を元号により記載する。

なお、臨床試験を実施した企業が複数あり、公的溶出試験が複数ある場合には「公的a」「公的b」…、また、公的溶出試験のうち、定量法のみが異なるものを「公的（1法）」「公的（2法）」…のように表記している。

⑪薬価欄

平成22年3月5日までの告示に基づくもの。

⑫No. 欄

例えば〔1〕とあるのは、「医療用医薬品品質情報集 No.1」に記載されていることを示す。

(3) 凡 例

薬効群	有効成分	剤 形	特 性	含 量	ステ ッ プ	標 準	販売名	製造販売業者	規 格	薬 価	No.	注 釈
111	A				1				10年7月			(注1)
	B	錠剤	徐放	10mg	3				11年3月			(注2)
		カプセル	徐放	10mg	3				11年3月			
	C	錠剤	普通	50mg	5	*	a錠50	a製薬	公的	△△.△0	1	(注3)
112	D	錠剤	徐放	50mg	5	*a	b錠50	b製薬	独自	△△.△0	2	(注4)
					5		c錠50	c製薬	公的a	△△.△0	2	
					5	*b	d錠50	d製薬	公的b	△△.△0	2	(注5)
113	E	錠剤	普通	10mg	5	*	e錠50	e製薬	公的	△△.△0	25	(注6)
					5		f錠50	f製薬	公的	△△.△0	25	
		カプセル	普通	10mg	5	+	g 50	g製薬	公的	△△.△0	4	(注7)

(注1) ステップ1、ステップ2においては、成分名、ステップ、当該ステップ移行への年月を元号により記載。

(注2) ステップ3以降は、剤形・含量別に記載。

(注3) ステップ5になれば、販売名・製造販売業者名を明らかにする。

(注4) 合理的な理由があり、公的規格ではなく適当な独自規格を設定した先発医薬品。

(注5) 独自に用量設定試験を行った場合は、同一剤形・同一含量であっても、標準欄には先発の数だけ標準製剤を示す*の後にa、b…を付す。

(注6) ステップ5に網点があるのは、今回ステップ5になったもの。

(注7) 標準製剤のうち、用量設定など臨床試験を実施したものを「*」、先発医薬品との生物学的同等性により承認されているものを「+」で表記する。なお、臨床試験を実施した先発品の承認整理により、同一成分内に「*」の存在しない成分もある。

(4) 有効成分の名称

有効成分の名称については、平成18年厚生労働省告示第二百八十五号「日本薬局方」により日本薬局方における日本名命名法を変更したことに伴い、平成18年3月31日付薬食審査発第0331013号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知（以下「課長通知」という。）「日本薬局方における日本名命名法変更に伴う医薬品の一般的名称（JAN）の取扱いについて」の別紙に示された命名法に従って変更するものとされた。

本書においては、原則として平成18年3月31日以前の名称を用いているが、必要な場合は課長通知の別紙に示す命名法に従い適切に読み替えるものとする。

なお、再評価指定通知等が新名称によって行われたものについては、かっこ書きの中に新名称を示している。