

ラボから見える未来 #3

～クラスⅡ回収と結晶多形の不思議な一致について～

【はじめに】

医薬品・医療機器等には、患者の健康被害を未然に防ぐ手段の1つとして不適切な医薬品や医療機器等を市場から回収する仕組みが定められています。回収の基準は健康への危険性の程度によりクラスⅠ～Ⅲにクラス分類されています。今回はクラスⅡの回収と結晶多形の不思議な一致についてご紹介します。なお本考察は全て私見であり、科学的に証明されたものではありません。

【きっかけ】

・医薬品の回収は患者の治療に影響する可能性があるためニュースになることがあります。ある時ジェネリック医薬品のクラスⅡ回収のニュースが目にとまりました。前にも別のメーカーでクラスⅡの回収がされたことがある成分だったからです。どちらも溶出性試験の不適合というのが回収理由でした。なんでそういうことが起こるのだろうと考えた時にハッとしました。

・その成分は結晶多形があることで有名な化合物だったのです。もしかしたら溶解度の低い結晶多形の原薬が使われていたか、製剤中で溶解度の低い結晶多形が出たのでは？という仮説を立てて、過去5年間に溶出性試験の不適合で回収された事例の成分を調べてみました^{*1}。

【調査結果】

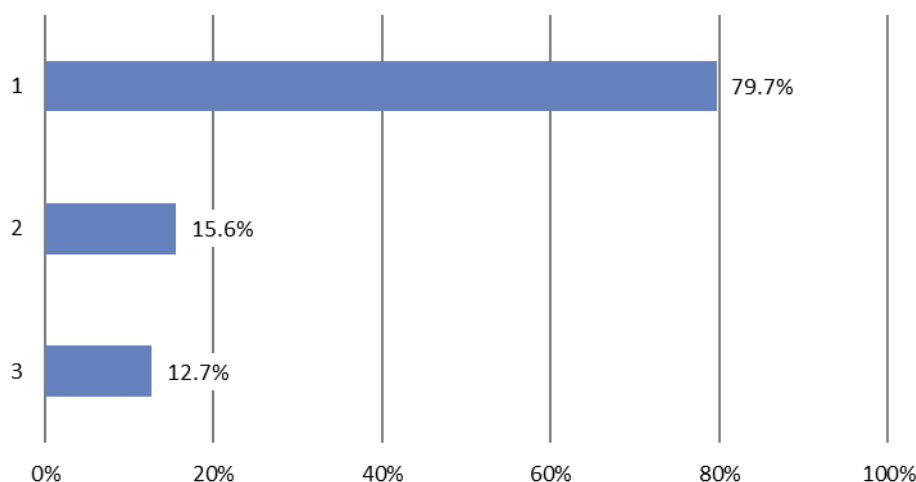
・すると興味深いことに溶出性試験の不適合で回収された事例の79.7%の成分が、結晶多形の存在が報告されている化合物でした。残りの20.3%の成分には結晶多形が存在しないということではなく、今回の文献調査で見つけられなかった、あるいは結晶多形の研究対象にされていないなどの可能性も含まれています。

・仮に溶出性試験の不適合による回収事例の原因の約8割が結晶多形によるものだと仮定すると、これらの成分に結晶多形が存在することをメーカーは知っているのだろうかという疑問が湧きました。もし知らなければ原薬の規格に入れることも結晶多形を試験で確認することもできません。

・そこで溶出性試験の不適合で回収された医薬品のインタビューフォーム (IF) を調べてみました。IFとは添付文書よりも詳細に医薬品の情報がまとめられているもので、販売する製薬企業が作成、配布することになっています。調査の結果、回収された医薬品のIFに結晶多形ありと書かれているものは12.7%に留まりました。

- ・同じ成分の IF でもメーカーによって結晶多形ありと書かれているものと書かれていないものがありました。
- ・新薬とは異なり、ジェネリック医薬品の IF は主に日本薬局方(局方)や文献を参考にして作成されていると思われるので、次に局方の記載内容を確認してみました。すると、当該化合物に結晶多形があると局方に記載されているのは 15.6%と IF の結果と良い一致を示しました（未収品を除く）。

回収事例と結晶多形の関係



- 1：回収事例の成分のうち文献で結晶多形が報告されているもの 63/79
 2：回収事例の成分のうち局方に結晶多形ありと記載されているもの（未収載品を除く） 10/64
 3：回収事例の成分のうちIFに結晶多形ありと記載されているもの 10/79

【まとめ】

今回の調査で溶出性試験の不適合によるクラスⅡ回収と原薬の結晶多形との不思議な関係性が明らかとなりました。溶出性試験が不適合になった原因について公表されることはないので、結晶多形が原因で回収に至ったと断定することはできませんが、少なくとも局方の結晶多形についての情報は更新する必要があります。もし仮に結晶多形が管理されていない原薬があるとすれば、これを適切に管理することによってジェネリック医薬品の安定した経口吸収性の確保と共に、結晶多形が原因となる溶出性試験の不適合を可能な限り回避できるようなると思われます。

では今回はこの辺で失礼します。

*1：<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/recall-info/0002.html>