

小児用ドライシロップ(DS)製剤における有効成分のボトル内の偏析について

ジェネリック医薬品品質情報検討会

製剤試験 WG

1. 概要

クラリスロマイシン DS 製剤は顆粒状のプラスチック瓶入り(バラ包装、100g)と小分け(0.5g)製品があり、バラ包装製剤は薬局で体重等に応じて分取され、一般に用時懸濁して用いられる。

第 20 回検討会において、平成 28 年度「後発医薬品品質確保対策事業」検査結果報告書(資料 20-1)で規格値を上回り不適合となった品目(クラリスロマイシン DS10%小児用「日医工」およびクラリスロマイシン DS10%小児用「サワイ」)が報告された。日医工の製品については、その原因として粒子径ごとの含量の不均一による容器内での有効成分の偏析が示唆され、製剤の改善を依頼するとともに、状況を注視することとなった。令和元年度前半に、製剤試験ワーキンググループ(WG)でボトル内の有効成分の偏析および粒度ごとの含量について検討した結果、クラリスロマイシン DS10%小児用「日医工」において、ボトル内採取位置、採取ごと、および粒子径間での有効成分量の差異が確認された。そのため、日医工(株)と面談の上、改善状況の確認を依頼した。これに対し下記の回答(概要)があった(参考資料 1)。

これまでに、粒度を整えることによる偏析傾向の抑制を行い、タッピング試験により、ばらつきが一定の幅にあることを確認していた。また薬局における操作を想定し、分包機(手撒き型)を用いて分包した際のクラリスロマイシン含量についても評価を行った。分包時の含量の範囲は、概ね製品の含量規格内であったが、一部で分包後の含量のばらつきが示された。さらなる製品品質改善には、生物学的同等性試験を要する処方・製法の変更が必要になることから同製剤の販売を中止することとした。

なお、クラリスロマイシン以外の DS のバラ製品(テオフィリン徐放ドライシロップ小児用 20%「日医工」、ドンペリドンドライシロップ小児用 1%「日医工」、クレマスチンマルドドライシロップ 0.1%「日医工」、エピナスチン塩酸塩 DS1%小児用「日医工」、オキサトミドドライシロップ小児用 2%「日医工」、セチリジン塩酸塩ドライシロップ 1.25%「日医工」、ピコスルファートナトリウムドライシロップ 1%「日医工」、プランルカスト DS10%「日医工」、ロラタジンドライシロップ 1%「日医工」、ホスホマイシンカルシウムドライシロップ 40%「日医工」)については、含量偏析はなく問題ないことをタッピング試験により確認している。

製剤試験 WG でもクラリスロマイシン DS10%小児用の先発品および「日医工」について、薬局で用いられる分包機(円盤型)を用いて分包を試作し、その含量を測定した。その結果、両製品からの分包で問題となる水準の含量のばらつきは認められず、分包操作により生じる含量のばらつきのリスクは限定的であると考えられた。

2. 検討結果

2-1. 製剤

表 1 に示す製剤を、原則として卸業者を通じて国立医薬品食品衛生研究所で購入し、使用した。なお、製剤 No.1 と No.3 は複数のロットを使用している。

表1. 製品リスト

製剤No	製品名	規格	製造販売元	ロット番号	使用期限
No.1-1	クラリスドライシロップ10%小児用	100 g(バラ)	大正製薬(株)	017C1	2020.08
No.1-2				019N1	2022.01
No.2	クラリスロマイシンDS10%小児用「サワイ」	100 g(バラ)	沢井製薬(株)	17702	2020.07
No.3-1	クラリスロマイシンドライシロップ10%小児用「日医工」	100 g(バラ)	日医工(株)	D00100	2021.02
No.3-2				D00400	2021.11
No.3-3				D00500	2021.11

2-2. 秤量時のばらつきの検討

各製剤から DS として 1 回 50mg または 500mg を秤取し、日局「クラリスロマイシン」の定量法に従い、HPLC により定量した。またボトル内の偏析を確認するため、ボトルの上層、中間、下層付近から薬物を回収した。1 回秤取量 50mg としたとき、製剤 No.1 や No.2 ではばらつきは認められなかったが、No.3 はばらつきが大きかった(表 2)。秤取量を 500mg に増やすことで、ばらつきの改善は認められたが、ボトルの上層で含量が高い傾向にあった(表 3)。

表2. 50mg秤取時の含量のばらつき

製剤No	1回秤取量 (DSとして、mg)	ボトル内 採取位置	n	Ave. (%)	SD	最大値 (%)	最小値 (%)
No.1-1	50	上層	3	105.3	0.7	106.0	104.7
No.2	50	上層	3	112.9	0.4	113.4	112.6
No.3-1 (1回目)	50	上層	3	111.1	11.6	124.2	102.1
No.3-1 (2回目)	50	上層	3	99.3	20.1	122.0	83.9

表3. 500mg秤取時の含量のばらつき

製剤No	1回秤取量 (DSとして、mg)	ボトル内 採取位置	n	Ave. (%)	SD	最大値 (%)	最小値 (%)	備考
No.3-1	50	上層	10	93.2	7.9	104.7	80.0	・大きめのプラボトルに全量を移し、 転回混合後に採取
	500	上層	10	89.7	15.0	122.0	78.7	同上
No.3-2	500	上層	5	124.7	9.7	131.9	112.5	・転回混合をせず秤取
	500	中間	5	108.4	2.2	111.0	106.3	・上記試料を採取後、さらに30gを 振り出した後に秤取。
	500	下層	5	115.9	3.0	119.9	111.6	同上

2-3. 粒径ごとの含量の検討

径の異なるメッシュを用いて DS をふるいにかけて、各粒径の重量比と含量を求めた。製剤 No.1 は、いずれのサイズの含量も 94-109%の範囲にあったが(表 4)、製剤 No.3 は粒子径によって含量が大きく異なっていた(表 5)。

表4. 製剤No.1-1の粒度毎の重量比と含量

サイズ	重量比(%)	含量(%)	製剤中含量比(%) (重量比 × 含量)
500 μm以上(大)	0.2	98.2	0.2
355-500 μm(中)	6.3	99.3	6.3
150-355 μm(小)	74.8	108.2	80.9
150μm以下(極小)	17.7	94.8	16.8
		合計	104.2

表5. 製剤No.3-1の粒度毎の重量比と含量

サイズ	重量比(%)	含量(%)	製剤中含量比(%) (重量比 × 含量)
500 μm以上(大)	0.8	100.7	0.8
355-500 μm(中)	32.4	157.0	50.9
150-355 μm(小)	55.2	131.1	72.4
150μm以下(極小)	11.6	13.1	1.5
		合計	125.6

2-4. 分包機(円盤型)を使用時のばらつきを検討

臨床現場での実際の分包時のばらつきを検討するため、福岡市立こども病院薬剤部のご協力のもと、円盤型の分包機(io-9090win LUMIO、(株)トーショー)を用いて製剤を分包し、含量のばらつきを評価した。分包する薬物量は、添付文書を元に一般的な薬物量を想定して、DS として一包 500mg、1 回 14 包(DS として 7g)とした。100g のボトルより、7g ずつ順に秤量していき、上層・中間・下層に相当する1、7、14 番目を分包した。

その結果、先発品、後発品のいずれも分包間に含量の大きなばらつきは認められなかった(表 6)。

表6. 分包機(円盤型)で分包時の含量のばらつき(重量補正済)

製剤No	一包の重量 (Ave. ± SD, mg)	ボトル内 採取位置	n	Ave. (%)	SD	最大値 (%)	最小値 (%)
No.1-2	498.3 ± 1.1	上層	14	109.6	2.3	114.5	106.2
	501.8 ± 0.9	中間	14	112.2	2.2	115.5	107.7
	501.8 ± 0.7	下層	14	111.9	2.5	116.8	106.8
No.3-3	486.9 ± 1.9	上層	14	106.8	4.4	112.8	99.3
	490.7 ± 1.2	中間	14	101.0	2.3	104.3	96.6
	488.1 ± 0.9	下層	14	108.5	2.2	113.4	104.6