

第9回および第10回検討会で検討対象となった3品目の溶出試験結果

国立医薬品食品衛生研究所
薬品部

第9回ジェネリック医薬品品質情報検討会（平成24年9月）において、文献等の内容のみでは後発医薬品の品質について判断できないため、試験を行うこととした2品目（ファモチジン口腔内崩壊錠（OD錠）、アロプリノール錠）、および第10回検討会（平成25年2月）において、委員より確認の提案があった1品目（スマトリプタン錠）につき、溶出試験を実施したので結果を報告する。なお、これらの製剤は、品質に対して疑いがあると判断されたものではなく、あくまで品質を確認し、安心して使用できるようにすることを目的として試験を実施したものである。

1. 試験製剤と試験方法

各試験対象製剤は市場流通品を使用することとし、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たものを使用した。

検討対象となった各製剤の、含量規格の種類、対象とした試験製剤、製剤数、試験方法の一覧を表1に示した。試験方法はオレンジブックに従い、オレンジブックに記載が無い場合は、各製剤の承認申請書記載の方法に従った。なお今回の検討では、溶出プロファイルを求める試験のみを実施し、公的溶出規格への適合性は試験方法が異なるため、参考として記載した。

表1. 第9回および第10回ジェネリック医薬品品質情報検討会で検討対象となった品目

溶出試験 3品目

対象品目	含量の種類	試験製剤	製剤数	参照試験法	定量法	比較対象
ファモチジンOD錠	10mg, 20mg	20mg	15	承認申請書	HPLC(UV)	先発製剤(OD錠)
アロプリノール錠	50mg, 100mg	100mg	20	O.B.	UV	O.B., 先発製剤
スマトリプタン錠	50mg	50mg	12	承認申請書	UV	先発製剤

O.B.: オレンジブック

2. 試験結果の判定

市販製剤の溶出性の評価にあたっては、ロット間のばらつきや、測定機関による変動要因等を考慮して、後発医薬品の生物学的同等性ガイドラインで設定されている溶出性の類似の許容範囲をやや広げ、ガイドラインでは±15%とされているものを±20%へ、f2 関数では、許容範囲がガイドラインでは42以上とされているのを35以上へ変更して、これに適合するものを許容範囲内と判断することとした。同様に、溶出率が低い場合の類似の許容範囲は、±12%とされているものを±16%、f2 関数の許容範囲が46以上とされているものを42以上に、さらに、±9%とされている場合には±12%に、f2 関数で53以上とされているのを46以上に変更した。

最終的に、オレンジブック収載品目では、オレンジブック収載溶出曲線と先発製剤溶出曲線のいずれにも類似と判断できなかったものを、またオレンジブック非収載品目では先発製剤の溶出曲線と類似と判断できなかったものを、類似性が示せなかった製剤と記載した。

3. 溶出試験結果

3-1. ファモチジン OD 錠

ファモチジン OD 錠 20mg につき、溶出試験を実施した。

(1) 試験製剤

試験に用いたファモチジン OD 錠 20mg は 15 製剤（先発 1 製剤及びジェネリック医薬品 14 製剤）で、製剤一覧を表 2 に示した。製剤 No.1 が先発品である。

(2) 試験方法

ファモチジン OD 錠の溶出試験は、各製剤（OD 錠）の承認申請書に記載の方法に従い、先発製剤（OD 錠）の溶出曲線と比較した。

(3) 溶出試験結果

各試験液における溶出曲線を図 1～4 に示す。pH5.0、pH6.8、水を試験液としたとき、No.9 の製剤の溶出が遅い傾向にあり、先発製剤（OD 錠）との類似の範囲になかった。なお、規格試験の条件（pH4.0）においては、No.9 の溶出率は問題ないことを確認している。

製剤 No.9 に関してメーカーに問い合わせたところ、同社実施の溶出試験においても該当ロットの溶出が遅いことが確認された。メーカーによる検討から、原薬の粉体流動性の不均一に伴う、原薬コーティング粒の粗さが考えられたことから、原薬製造会社へ改善要望を行った。最近の同社製造品についてはコーティングの粒度の安定と溶出性の改善を確認しているとの回答であった。今後は、粉体付着性の改善やコーティング条件の見直しなど、さらなる原薬物性の安定化を試みるとのことである。国立医薬品食品衛生研究所においても、引き続き同社製造のファモチジン OD 錠について、確認のための溶出試験を実施予定である。

その他の製剤においては特に問題は認められなかった。

3-2. アロプリノール錠

アロプリノール錠 100mg につき、溶出試験を実施した。

(1) 試験製剤

試験に用いたアロプリノール錠は 20 製剤（先発 1 製剤及びジェネリック医薬品 19 製剤）で、製剤一覧を表 3 に示した。製剤 No.1 が先発品である。

(2) 試験方法

アロプリノール錠の溶出試験は、オレンジブックの試験方法に従い、オレンジブック記載の溶出曲線および先発製剤の溶出曲線と比較した。

(3) 溶出試験結果

各試験液における溶出曲線を図 5～8 に示した。アロプリノール錠 100mg の公的溶出規格は、水を試験液として、毎分 50 回転で試験を行なうとき、30 分で 80%以上であり、特に問題となる製剤は認められなかった。

オレンジブックおよび先発製剤と後発製剤の溶出曲線を比較した時、試験開始直後の製剤間のばらつきは認められたものの、全ての試験液で全ての製剤が類似の範囲にあることが確認された。

3-3. スマトリプタン錠

スマトリプタン錠 50mg につき、溶出試験を実施した。

(1) 試験製剤

試験に用いたスマトリプタン錠は 12 製剤（先発 1 製剤及びジェネリック医薬品 11 製剤）で、製剤一覧を表 4 に示した。製剤 No.1 が先発品である。

(2) 試験方法

スマトリプタン錠の溶出試験は、承認申請書に記載の試験方法に従い、先発製剤の溶出曲線と比較した。メーカー間で、pH3.0～5.0 における試験液の選択が異なっており、各製剤の承認申請書に記載の試験液にて判定を行なった。

(3) 溶出試験結果

各試験液における溶出曲線を図 9～14 に示した。全ての試験液において、先発製剤の 15 分時点の溶出率が 85%に達していたため、15 分時点の溶出率のみで類似性の判定を行なった。その結果、全ての試験液において、全ての製剤の溶出が先発製剤の溶出と類似の範囲にあることが確認された。

表2 ファモチジンOD錠 製品リスト

製剤No	製品名	製造販売元	ロット番号	使用期限
No.1	ガスターD錠20mg	アステラス製薬(株)	K053Y01	2016.03
No.2	ガスリックD錠20mg	日新製薬(株)	504031	2016.03
No.3	ストマルコンD錠20mg	大正薬品工業(株)	WMO21	2015.11
No.4	ガスポートD錠20mg	テバ製薬(株)	B71435	2016.02
No.5	ファモチジンD錠20mg「サワイ」	沢井製薬(株)	13404	2016.06
No.6	クリマーゲンOD錠20mg	マイラン製薬(株)	M068BV2	2016.02
No.7	ファモチジンOD錠20mg「JG」	日本ジェネリック(株)	211100	2015.11
No.8	ガスメットD錠20mg	東菱薬品工業(株)	AD724E	2015.11
No.9	ファモチジンD錠20mg「MED」	メディサ新薬(株)	13651	2016.07
No.10	ファモチジンD錠20mg「EMEC」	サンノーバ(株)	37A89S	2016.06
No.11	ファモチジンOD錠20mg「YD」	(株)陽進堂	YHE-5	2016.04
No.12	ファモチジンD錠20mg「日医工」	日医工(株)	LI1001	2015.12
No.13	ファモチジンOD錠20mg「ケミファ」	シオノケミカル(株)	AW04	2015.08
No.14	ファモチジンOD錠20mg「オーハラ」	大原薬品工業(株)	EF04	2016.04
No.15	ファモチジンOD錠20mg「トーワ」	東和薬品(株)	A472	2016.06

表3 アロプリノール錠 製品リスト

製剤No	製品名	製造販売元	ロット番号	使用期限
No.1	ザイロリック錠100	グラクソ・スミスクライン(株)	13075	2016.05
No.2	アロプリノール錠100mg「アメル」	共和薬品工業(株)	1214	2016.02
No.3	アロシトール錠100mg	田辺三菱製薬(株)	U179A	2017.06
No.4	アロプリノール錠100mg「ショーワ」	昭和薬品化工(株)	3559L	2018.02
No.5	ユーリック錠100mg	日新製薬(株)	714031	2016.03
No.6	サロベール錠100mg	大日本住友製薬(株)	2136C	2016.03
No.7	プロデック錠100mg	テバ製薬(株)	AW2413	2015.06
No.8	アリスメット錠100mg	辰巳化学(株)	YEDU	2016.05
No.9	ノイファン錠100mg	ナガセ医薬品(株)	2Y0402	2016.01
No.10	ミニプラノール錠100mg	日医工(株)	AK2201	2016.01
No.11	ケトブン錠100mg	(株)イセイ	3D12A2	2016.05
No.12	マサトン錠100mg	全星薬品工業(株)	219R	2016.03
No.13	アイデイト錠100mg	鶴原製薬(株)	306	2018.02
No.14	アノプロリン錠100mg	アルフレッサファーマ(株)	AY16	2018.07
No.15	リボール錠100mg	メディサ新薬(株)	13452	2017.07
No.16	アロプリノール錠100mg「ケミファ」	日本ケミファ(株)	0073	2018.05
No.17	アロプリノール錠100mg「杏林」	キョーリンリメディオ(株)	54MB	2018.02
No.18	アロプリノール錠100mg「タカタ」	高田製薬(株)	N110520	2016.01
No.19	アロプリノール錠100mg「サワイ」	沢井製薬(株)	13404	2016.06
No.20	アロプリノール錠100mg「トーワ」	東和薬品(株)	A486	2016.04

表4 スマトリプタン錠 製品リスト

製剤No	製品名	製造販売元	ロット番号	使用期限
No.1	イミグラン錠50	グラクソ・スミスクライン(株)	13002	2016.01
No.2	スマトリプタン錠50mg「TCK」	辰巳化学(株)	XDDC	2015.04
No.3	スマトリプタン錠50mg「DK」	大興製薬(株)	AZ01	2015.11
No.4	スマトリプタン錠50mg「F」	富士製薬工業(株)	AK12A	2015.10
No.5	スマトリプタン錠50mg「FFP」	富士フィルムファーマ(株)	2Y201	2015.10
No.6	スマトリプタン錠50mg「JG」	日本ジェネリック(株)	211010	2015.11
No.7	スマトリプタン錠50mg「YD」	(株)陽進堂	YGI-1	2015.08
No.8	スマトリプタン錠50mg「トーワ」	東和薬品(株)	A001	2015.09
No.9	スマトリプタン錠50mg「日医工」	日医工(株)	JI2501	2015.10
No.10	スマトリプタン錠50mg「アメル」	共和薬品工業(株)	1202	2015.04
No.11	スマトリプタン錠50mg「タカタ」	高田製薬(株)	M641928	2015.06
No.12	スマトリプタン錠50mg「マイラン」	マイラン製薬(株)	M001BU9	2015.09

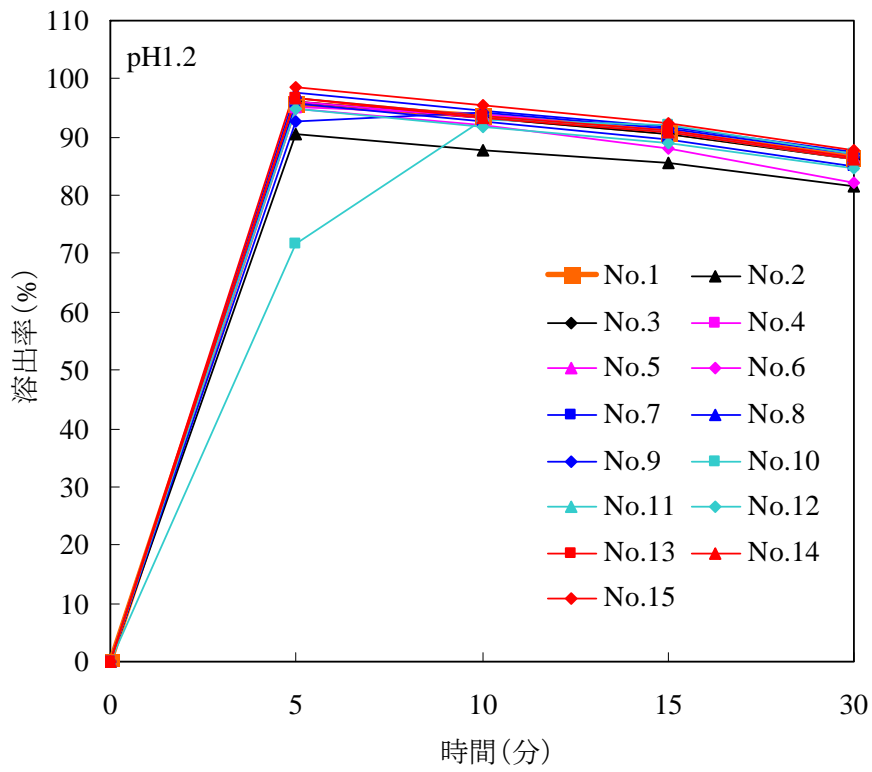


図1 ファモチジン OD 錠の pH1.2 における溶出挙動

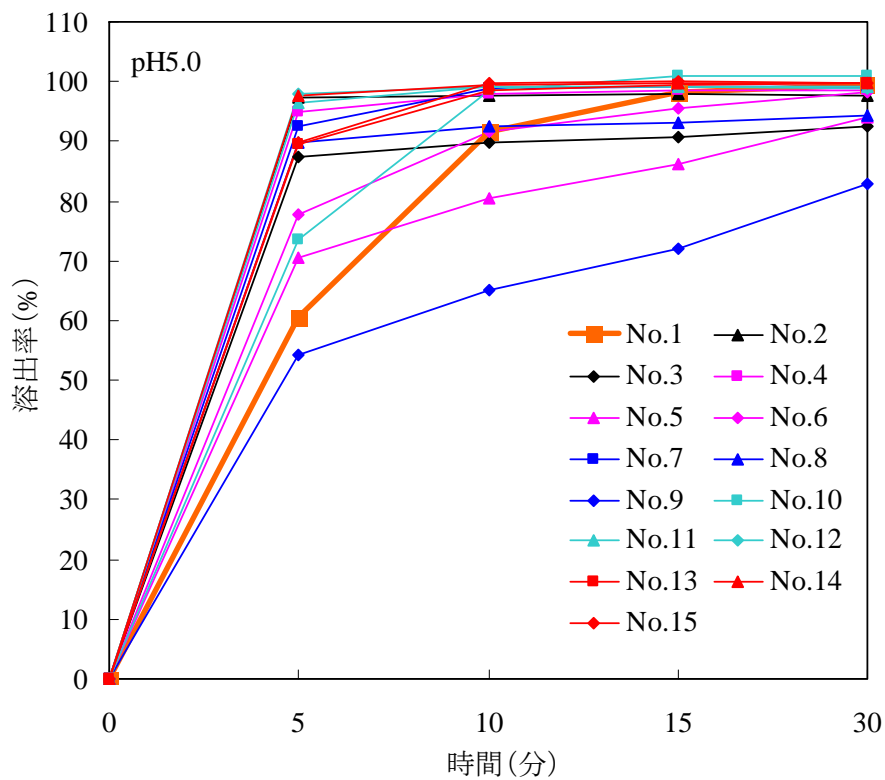


図2 ファモチジン OD 錠の pH5.0 における溶出挙動

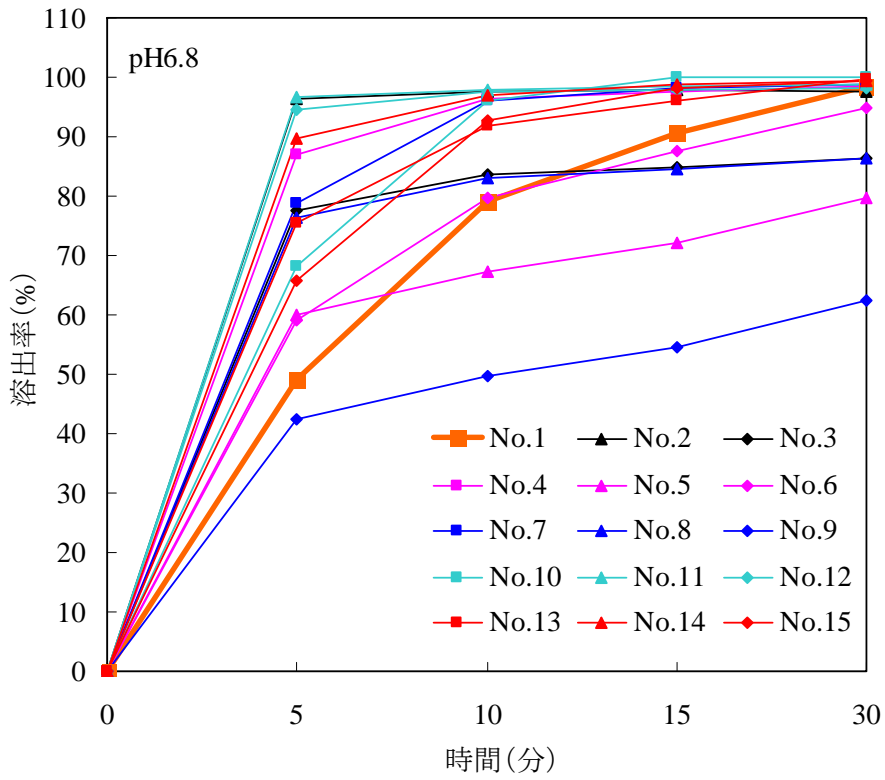


図3 ファモチジン OD 錠の pH6.8 における溶出挙動

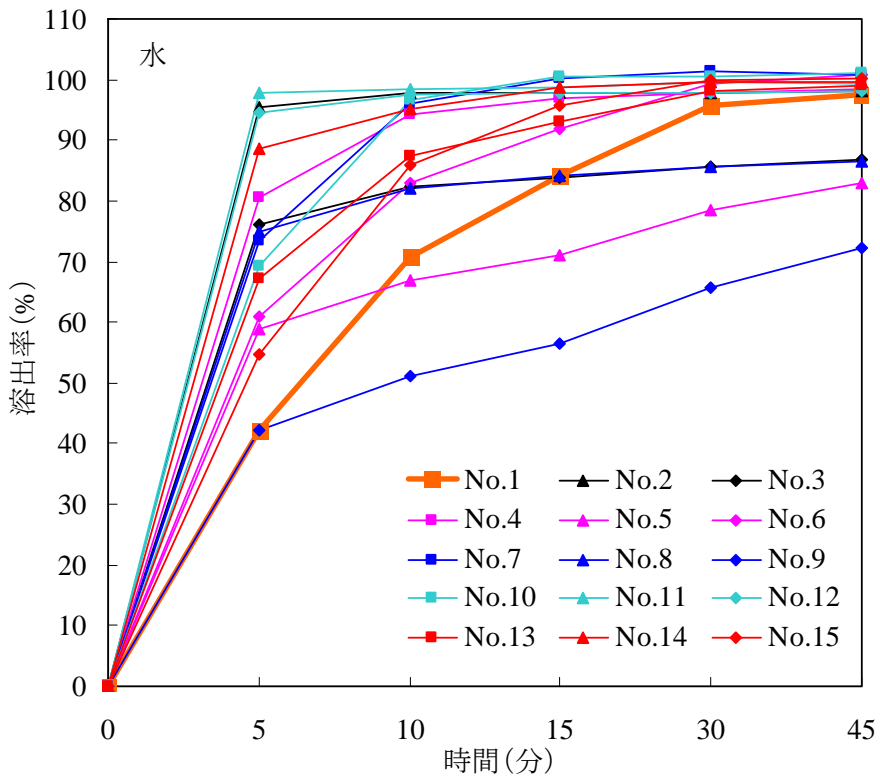


図4 ファモチジン OD 錠の水における溶出挙動

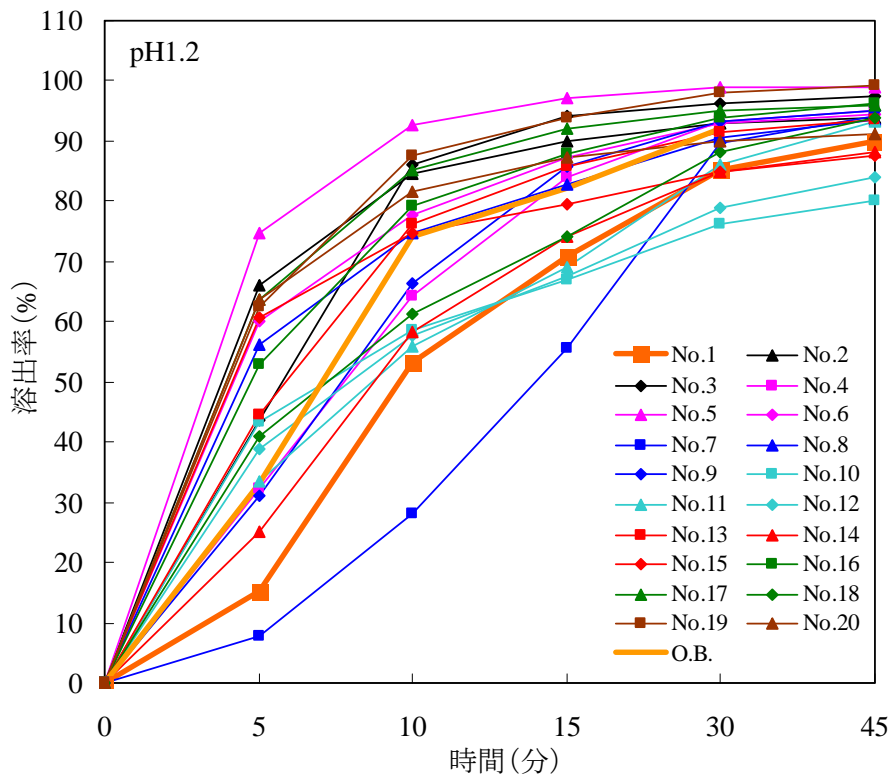


図 5 アロプリノール錠の pH1.2 における溶出挙動

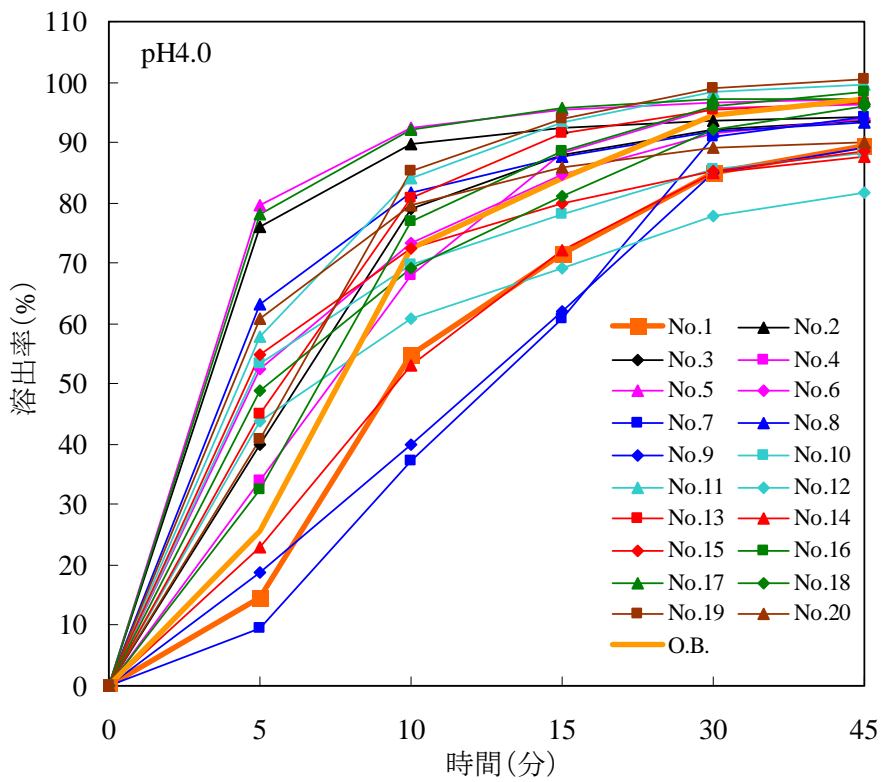


図 6 アロプリノール錠の pH4.0 における溶出挙動

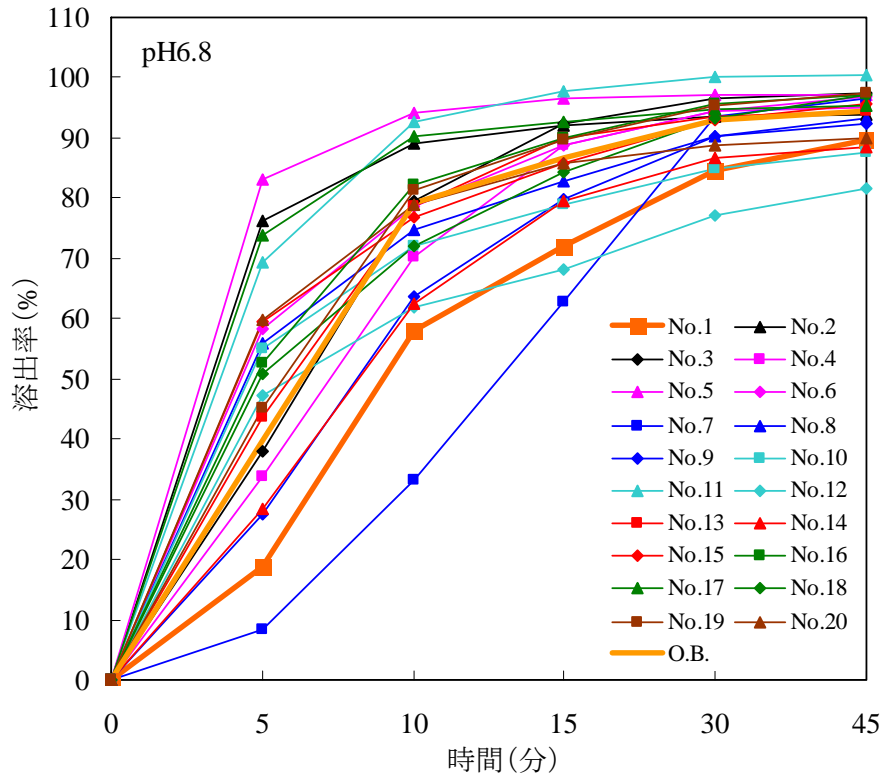


図7 アロプリノール錠の pH6.8 における溶出挙動

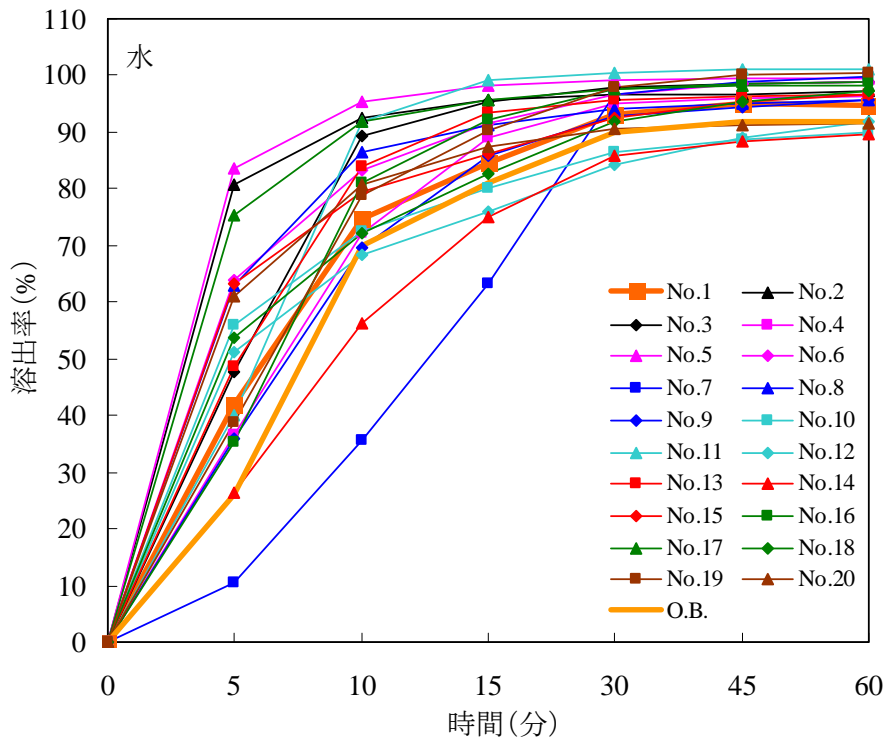


図8 アロプリノール錠の水における溶出挙動

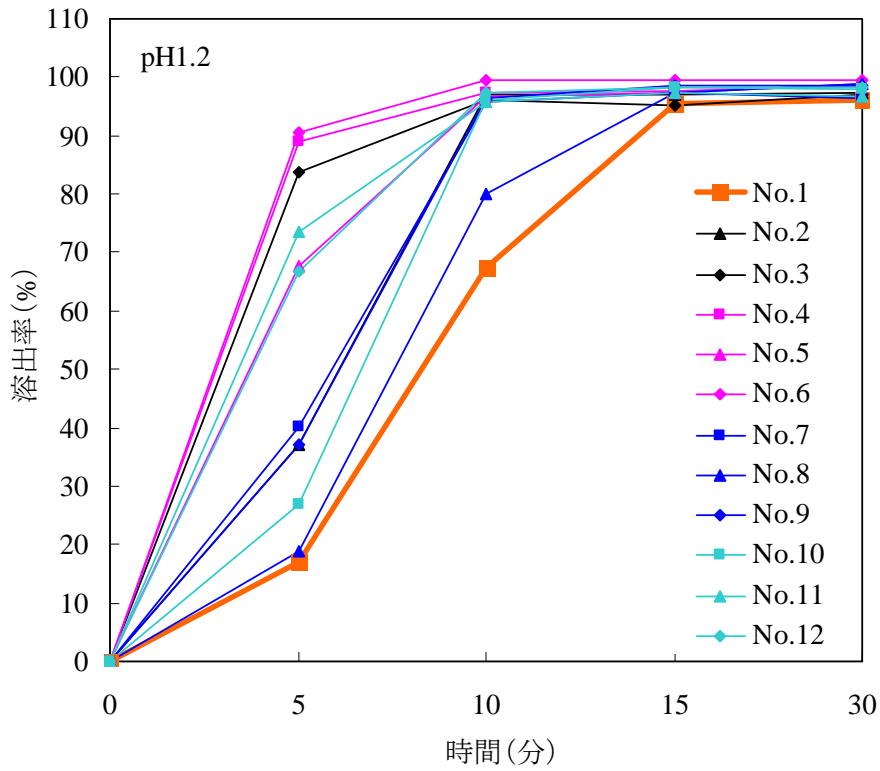


図9 スマトリプタン錠の pH1.2 における溶出挙動

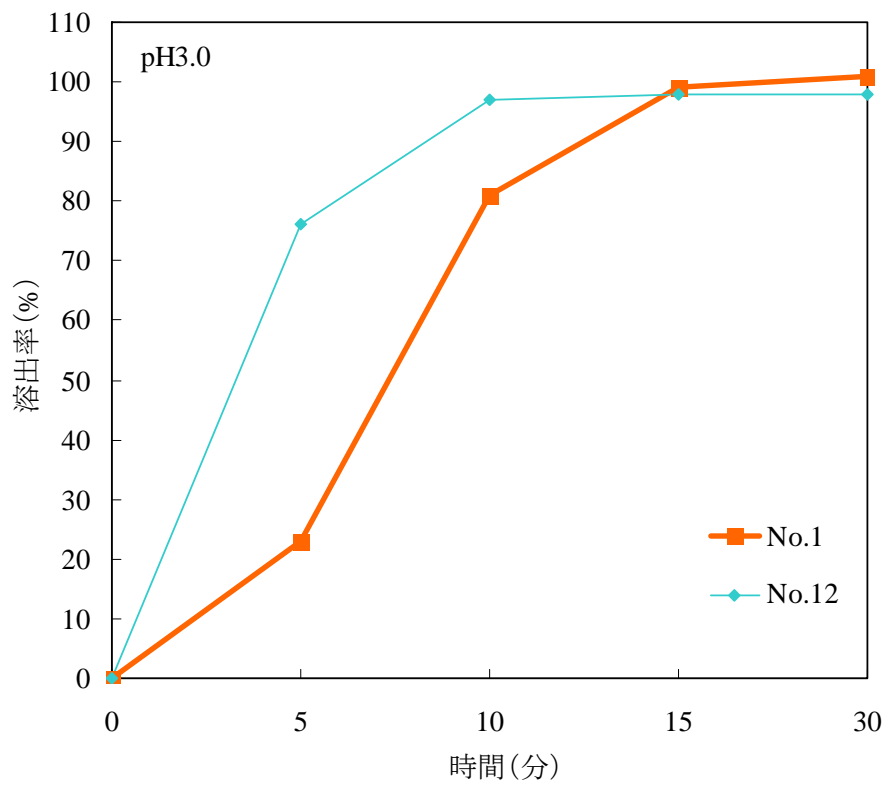


図10 スマトリプタン錠の pH3.0 における溶出挙動

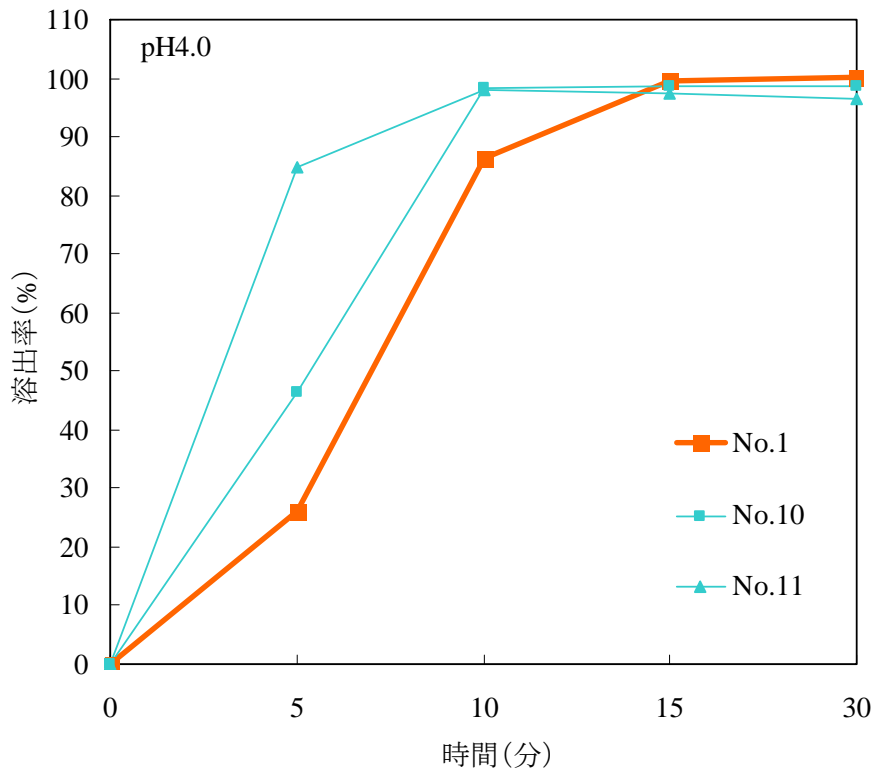


図 11 スマトリプタン錠の pH4.0 における溶出挙動

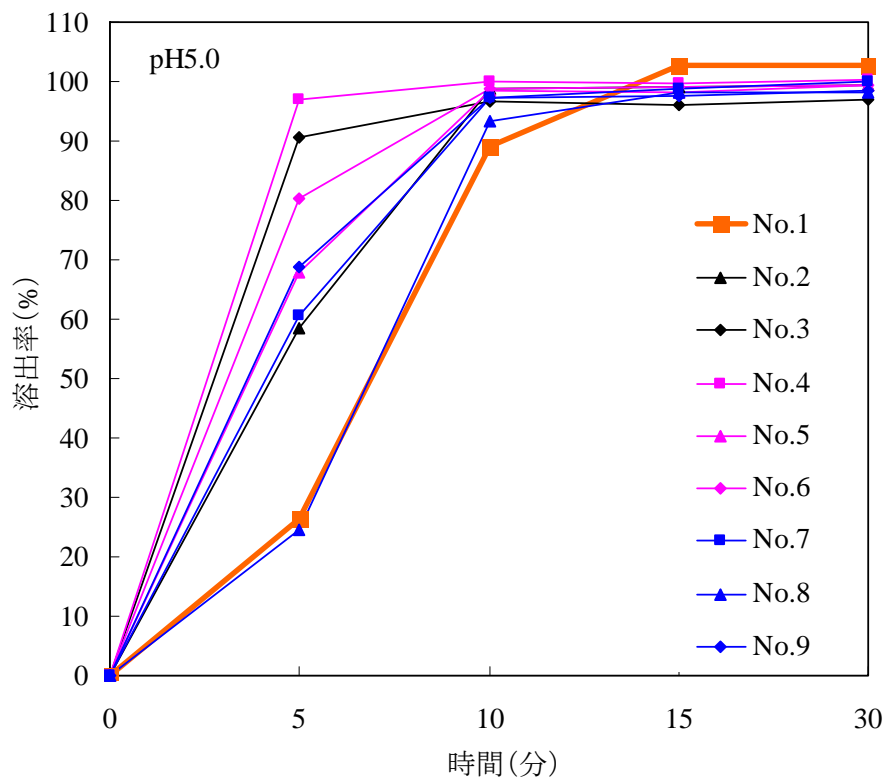


図 12 スマトリプタン錠の pH5.0 における溶出挙動

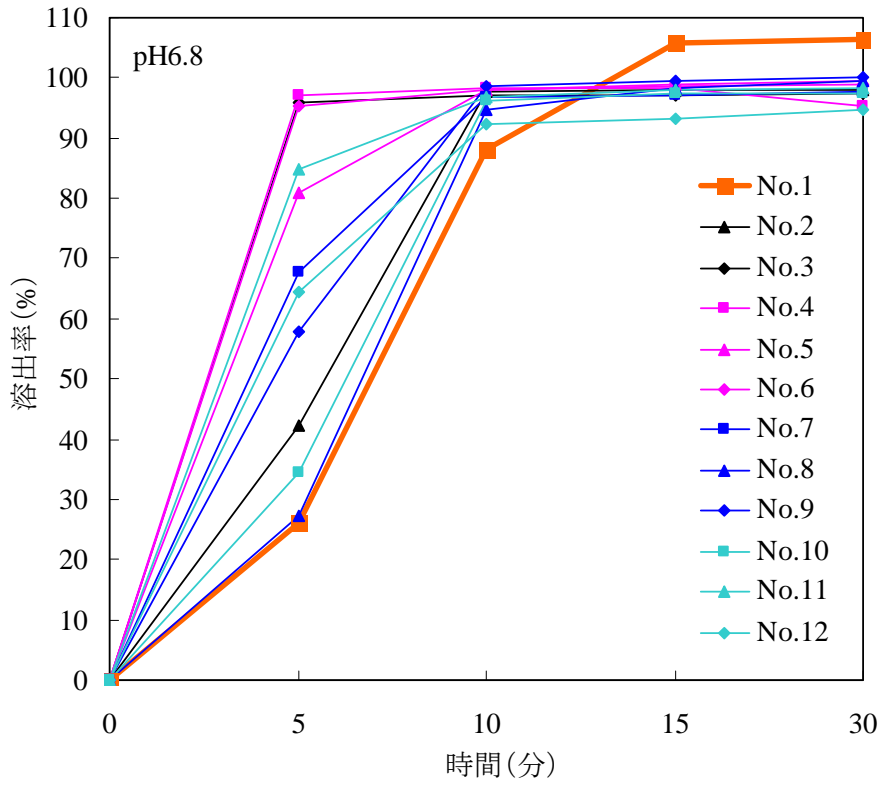


図 13 スマトリプタン錠の pH6.8 における溶出挙動

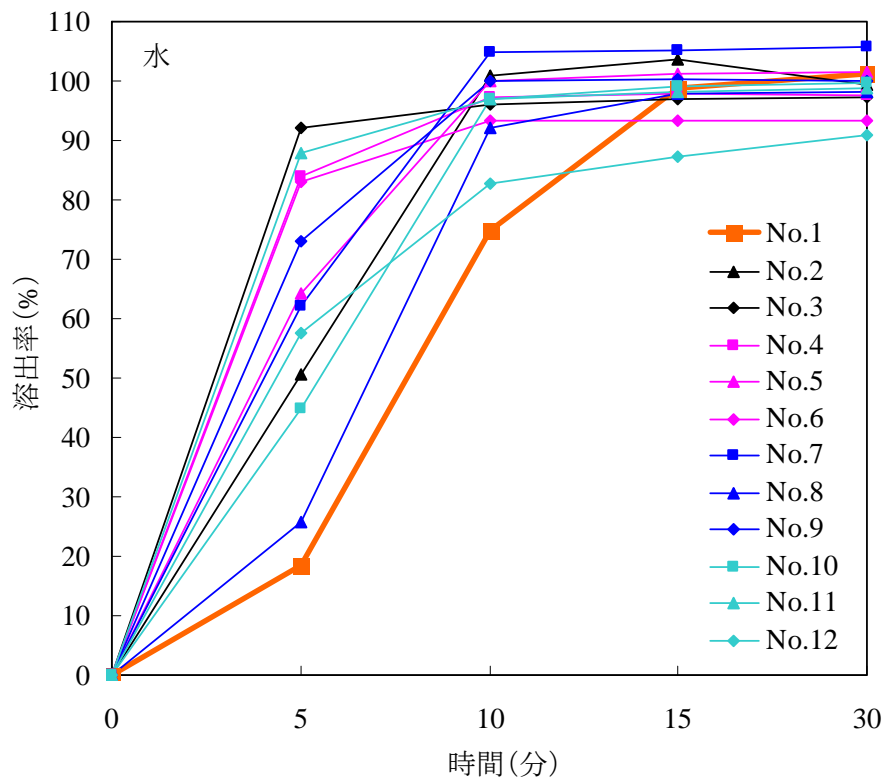


図 14 スマトリプタン錠の水における溶出挙動