

ジェネリック医薬品品質情報検討会で溶出挙動の課題が指摘され  
品質改善がなされた製剤の再試験結果報告

ジェネリック医薬品品質情報検討会  
製剤試験 WG

これまでのジェネリック医薬品品質情報検討会において溶出試験を実施し、溶出挙動の課題が指摘された製剤について、各メーカーによる品質改善がなされた。その後、第10回ジェネリック医薬品品質情報検討会（平成25年2月）において、改善確認のための再試験を実施することとなった。メーカーより改善の完了が報告された6品目のうち、第11回検討会（平成25年10月）にて既に再試験結果を報告しているリトドリン塩酸塩注射液（純度試験）を除く5品目（アマンタジン塩酸塩錠、チクロピジン錠、シメチジン錠、アテノロール錠、ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル）について、溶出試験を行なった。

1. 試験製剤と試験方法

各試験対象製剤は、現在市場に流通している製剤を、国立医薬品食品衛生研究所が卸業者を通じて購入した。

試験は、前回それぞれの製剤の試験を担当した試験機関が実施することとした。

再試験を実施した製剤について、報告検討会、一般名、製品名、製造販売元、指摘された溶出性の課題、参照試験法および比較対象の一覧を表1に示した。いずれの製剤もオレンジブック収載品目であることから、オレンジブックに記載の方法に従い溶出試験を実施した。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、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10回検討会で溶出挙動の課題が指摘され、再試験を行なった製剤一覧

| 報告検討会 | 一般名                            | 製品名   | 製造販売元                | 指摘された課題                | 参照試験法 | 比較対象       |
|-------|--------------------------------|---|----------------------|------------------------|-------|------------|
| 第4回   | アマンタジン塩酸塩錠                     | アテネジン50   | 鶴原製薬(株)              | 4液全てで、錠剤間の大きなバラつき      | O.B.  | O.B., 先発製剤 |
| 第5回   | チクロピジン塩酸塩錠                     | トーフアルミン錠50  | キョーリンリメディオ(株)        | pH6.8にて逸脱              | O.B.  | O.B., 先発製剤 |
|       |                                | ボイダン錠50mg   | (株)イセイ               | pH6.8にて逸脱              |       |            |
|       |                                | マイトジン錠100mg<br>チクロピジン塩酸塩錠100mg「サワイ」<br>(旧名称:チクロピロン錠100mg) | 鶴原製薬(株)<br>メディサ新薬(株) | pH1.2にて逸脱<br>pH1.2にて逸脱 |       |            |
| 第9回   | シメチジン錠                         | ダンスール錠200mg   | (株)三和化学研究所           | 水にて逸脱                  | O.B.  | O.B., 先発製剤 |
| 第9回   | アテノロール錠<br>ジルチアゼム塩酸塩<br>徐放カプセル | テノミロール錠50mg   | 小林化工(株)              | pH1.2, 4.0, 6.8にて逸脱    | O.B.  | O.B., 先発製剤 |
|       |                                | ジルチアゼム塩酸塩<br>Rカプセル100mg「サワイ」                              | 沢井製薬(株)              | pH1.2, 4.0にて逸脱         | O.B.  | O.B., 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、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. アマンタジン塩酸塩錠

アマンタジン塩酸塩錠 50mg につき、溶出試験を実施した。

##### (1) 試験製剤

第 4 回検討会で溶出挙動の課題が報告された後発品は 3 製剤であり、先発品も含めた 4 製剤を表 2 に示した。製剤 No.1 が先発品である。

##### (2) 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。以後の全ての図中で同様であるが、No.1 は類似性の比較対照となる先発品、オレンジブックと記しているのは、品質再評価時の標準製剤の溶出プロファイルを示している。

アマンタジン塩酸塩錠 50mg 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 分間の溶出率が 85%以上であり、全ての製剤が規格に適合していた (図 4)。

pH6.8 において、前回の報告時に溶出が速い傾向にあった製剤 No.3 および No.4 は、今回も速い傾向にあったものの、先発製剤との比較において類似の範囲内であった。その他の試験液においては、いずれの製剤もオレンジブックおよび先発品の溶出挙動との類似性が認められた。

また第 4 回検討会において、製剤 No.2 は、錠剤間のばらつきが課題となっていたが、今回の再試験結果における製剤 No.2 の錠剤間のバラつきは、標準製剤のバラつきと同程度に収まっていることが確認された。

#### 3-2. チクロピジン塩酸塩錠

チクロピジン塩酸塩錠 100mg につき、溶出試験を実施した。

##### (1) 試験製剤

第 5 回検討会で溶出挙動の課題が報告された後発品は 2 製剤であり、先発品も含めた 3 製剤を表 3 に示した。製剤 No.1 が先発品である。

##### (2) 溶出試験結果

各試験液における溶出曲線を図 5～8 に示す。チクロピジン塩酸塩錠 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、35 分間の溶出率が 85%以上であり、30 分時点で十分な溶出が確認されたことから、全ての製剤が規格内であると考えられた (図 8)。

第 5 回検討会で、pH1.2 における溶出挙動が速い傾向にあった製剤 No.3 は、改善によってオレンジブックおよび先発製剤と類似の溶出挙動を示した。また製剤 No.2 についても、標準製剤のラグ補正により溶出挙動が類似性の範囲にあることが確認された。

### 3-3. シメチジン錠

シメチジン錠 200mg につき、溶出試験を実施した。

#### (1) 試験製剤

第 5 回検討会で溶出挙動の課題が報告された後発品は 1 製剤であり、先発品も含めた 2 製剤を表 4 に示した。製剤 No.1 が先発品である。

#### (2) 溶出試験結果

各試験液における溶出曲線を図 9～12 に示す。シメチジン錠 200mg 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 分間の溶出率が 80%以上であり、全ての製剤が規格に適合していた (図 12)。

また、第 5 回検討会において溶出が遅い傾向にあった製剤 No.2 は、いずれの試験液においても、オレンジブックおよび先発製剤の溶出挙動の類似性の範囲にあり、適切な改善がなされていることが確認された。

### 3-4. アテノロール錠

アテノロール錠 50mg につき、溶出試験を実施した。

#### (1) 試験製剤

第 9 回検討会で溶出挙動の課題が報告された後発品は 1 製剤であり、先発品も含めた 2 製剤を表 5 に示した。製剤 No.1 が先発品である。

#### (2) 溶出試験結果

各試験液における溶出曲線を図 13～16 に示した。アテノロール錠 50mg 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 70%以上であり、全ての製剤が規格に適合した (図 16)。

第 9 回検討会で、溶出が遅い傾向にあった製剤 No.2 は、改善により、オレンジブックおよび先発製剤の溶出曲線と類似の範囲にあることが確認された。

### 3-5. ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル

ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル 100mg につき、溶出試験を実施した。

#### (1) 試験製剤

第 9 回検討会で溶出挙動の課題が報告された後発品は 1 製剤であり、先発品も含めた 2 製剤を表 6 に示した。製剤 No.1 が先発品である。

#### (2) 溶出試験結果

各試験液における溶出曲線を図 17～20 に示した。ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル 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、2 時間、6 時間、24 時間の溶出率が、それぞれ 5～30%、25～55%、85%以上であり、全ての製剤が規格に適合した (図 20)。

第 9 回検討会で、溶出が速い傾向にあった製剤 No.2 は、今回も速い傾向にあり、pH1.2 の試験液のオレンジブックおよび先発製剤、そして pH4.0 の試験液の先発製剤の溶出曲

線と、溶出率の判定では外れていたものの、f2 関数によっていずれも類似の範囲内にあることが確認された。

表2 アマンタジン塩酸塩錠製品リスト

| 製剤No | 製品名          | 製造販売元         | ロット番号  | 使用期限    |
|------|--------------|---------------|--------|---------|
| No.1 | シンメレル錠50mg   | ノバルティスファーマ(株) | P0532  | 2015.12 |
| No.2 | アテネジン錠50mg   | 鶴原製薬(株)       | 203    | 2017.11 |
| No.3 | トーフアルミン錠50mg | キョーリンリメディオ(株) | 50LM   | 2017.11 |
| No.4 | ボイダン錠50mg    | (株)イセイ        | 3A29J9 | 2016.03 |

表3 チクロピジン塩酸塩錠製品リスト

| 製剤No | 製品名                  | 製造販売元          | ロット番号   | 使用期限    |
|------|----------------------|----------------|---------|---------|
| No.1 | パナルジン錠               | サノフィ・アベンティス(株) | DKA1499 | 2015.11 |
| No.2 | マイトジン錠               | 鶴原製薬(株)        | 2022    | 2017.09 |
| No.3 | チクロピジン塩酸塩錠100mg「サワイ」 | メディサ新薬(株)      | 13101   | 2016.03 |

表4 シメチジン錠製品リスト

| 製剤No | 製品名         | 製造販売元      | ロット番号   | 使用期限    |
|------|-------------|------------|---------|---------|
| No.1 | タガメット錠200mg | 大日本住友製薬(株) | 1581C   | 2016.09 |
| No.2 | ダンスール錠200mg | (株)三和化学研究所 | AF00102 | 2016.03 |

表5 アテノロール錠製品リスト

| 製剤No | 製品名         | 製造販売元      | ロット番号  | 使用期限    |
|------|-------------|------------|--------|---------|
| No.1 | テノーミン錠50    | アストラゼネカ(株) | 2284C  | 2018.01 |
| No.2 | テノミロール錠50mg | 小林化工(株)    | T2BN03 | 2015.07 |

表6 ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル製品リスト

| 製剤No | 製品名                      | 製造販売元     | ロット番号 | 使用期限    |
|------|--------------------------|-----------|-------|---------|
| No.1 | ヘルベッサー Rカプセル100mg        | 田辺三菱製薬(株) | V324A | 2016.02 |
| No.2 | ジルチアゼム塩酸塩Rカプセル100mg「サワイ」 | 沢井製薬(株)   | 12X04 | 2015.12 |

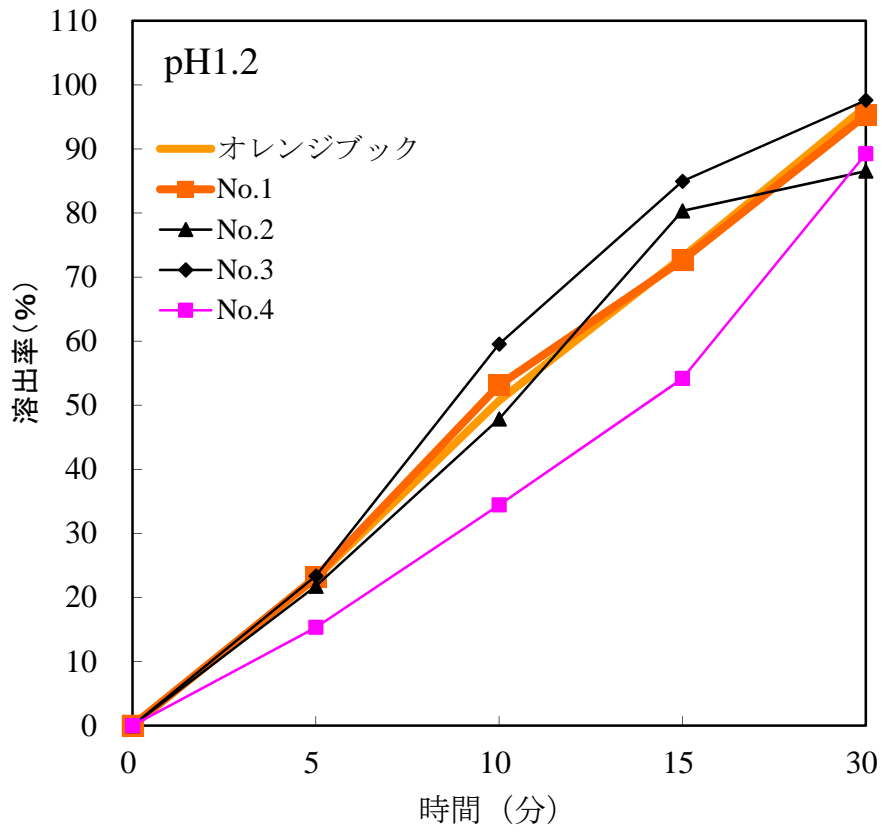


図1 アマンタジン塩酸塩錠の pH1.2 における溶出挙動

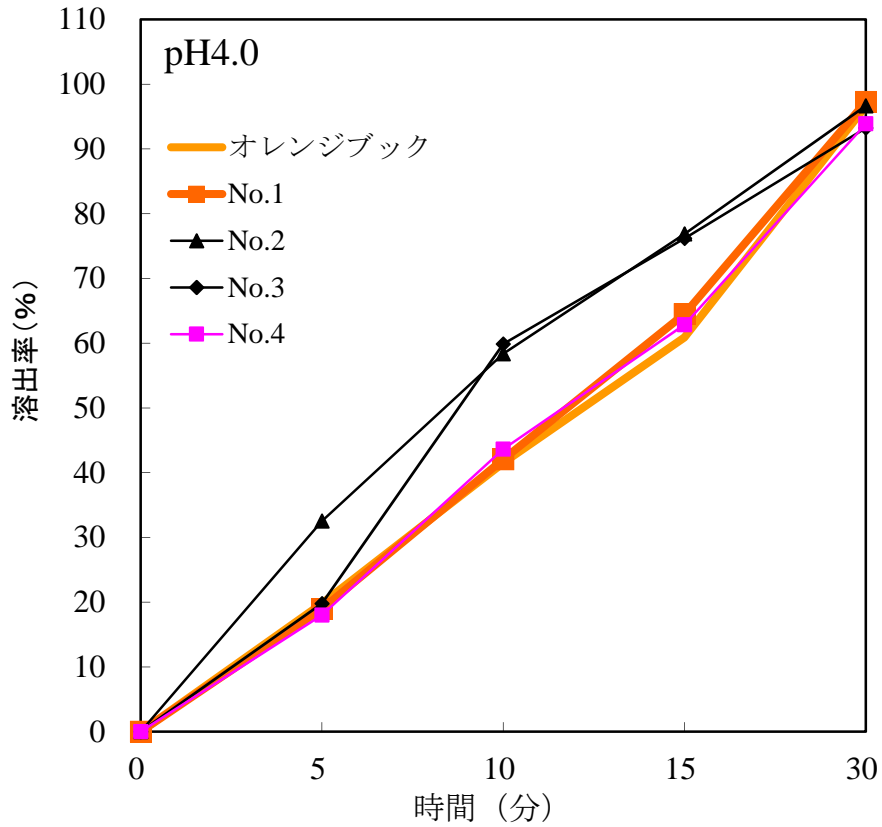


図2 アマンタジン塩酸塩錠の pH4.0 における溶出挙動

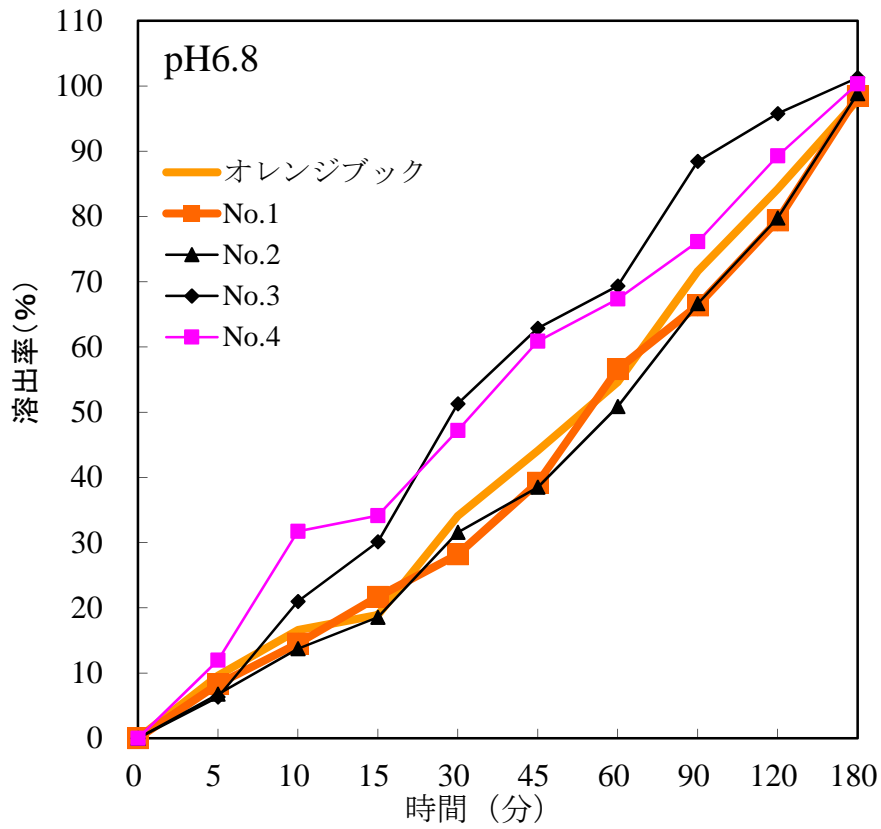


図3 アマンタジン塩酸塩錠の pH6.8 における溶出挙動

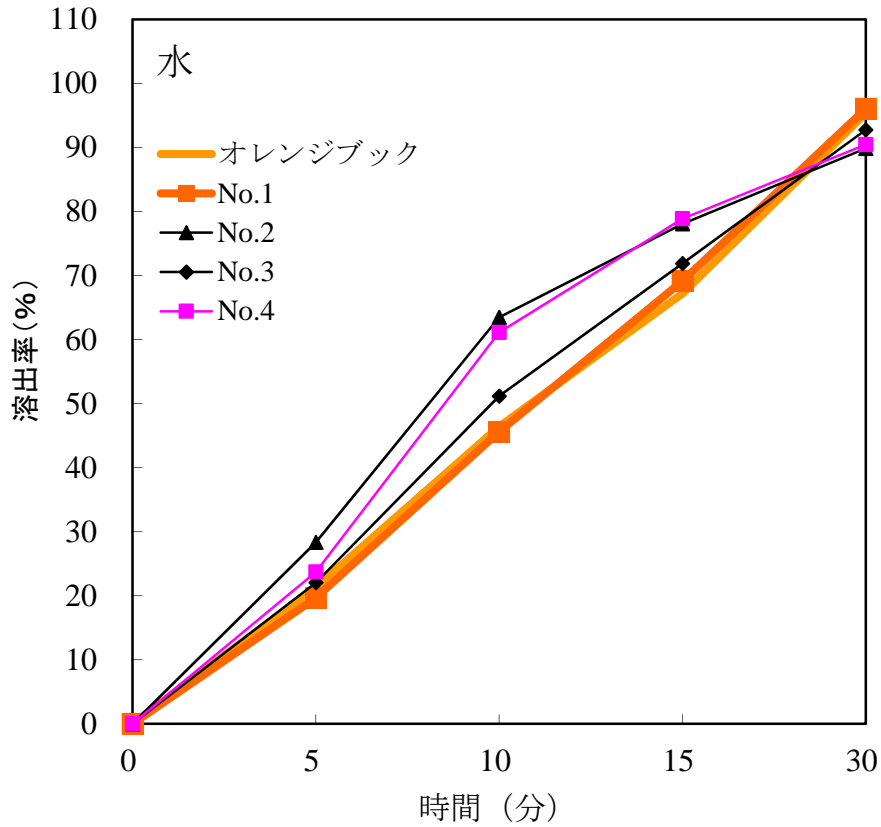


図4 アマンタジン塩酸塩錠の水における溶出挙動

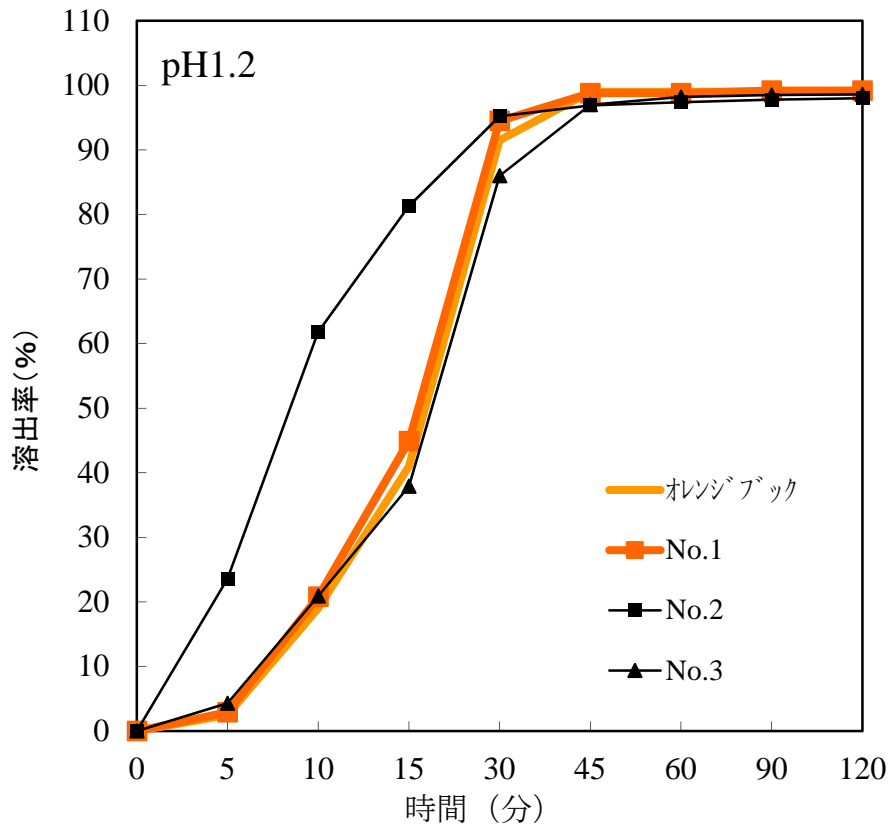


図5 チクロピジン塩酸塩錠の pH1.2 における溶出挙動

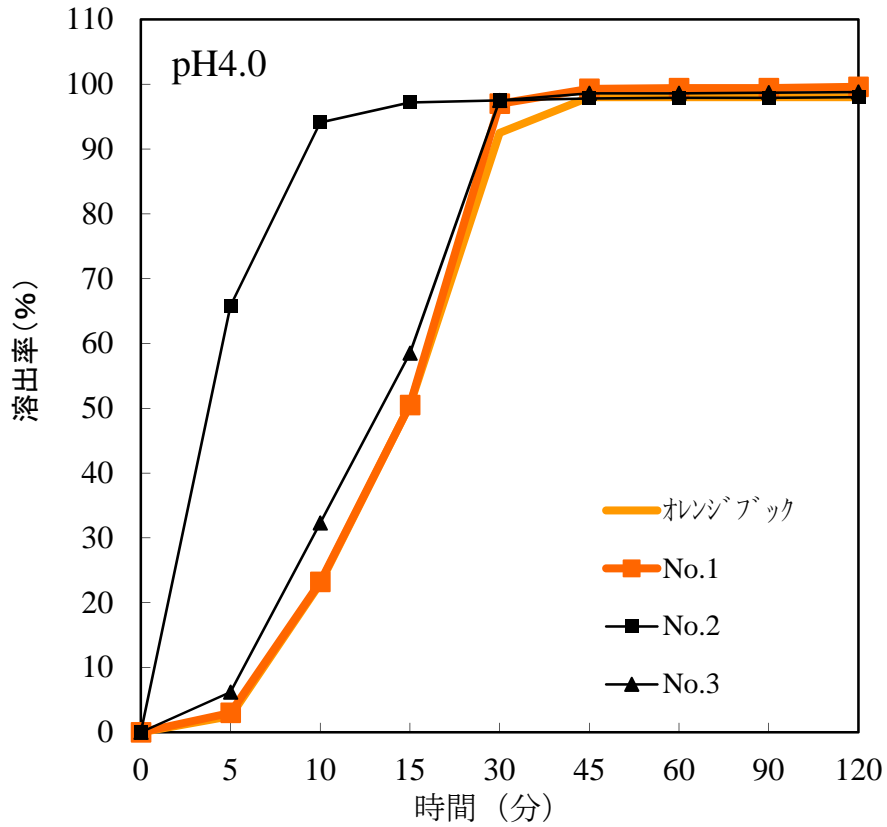


図6 チクロピジン塩酸塩錠の pH4.0 における溶出挙動

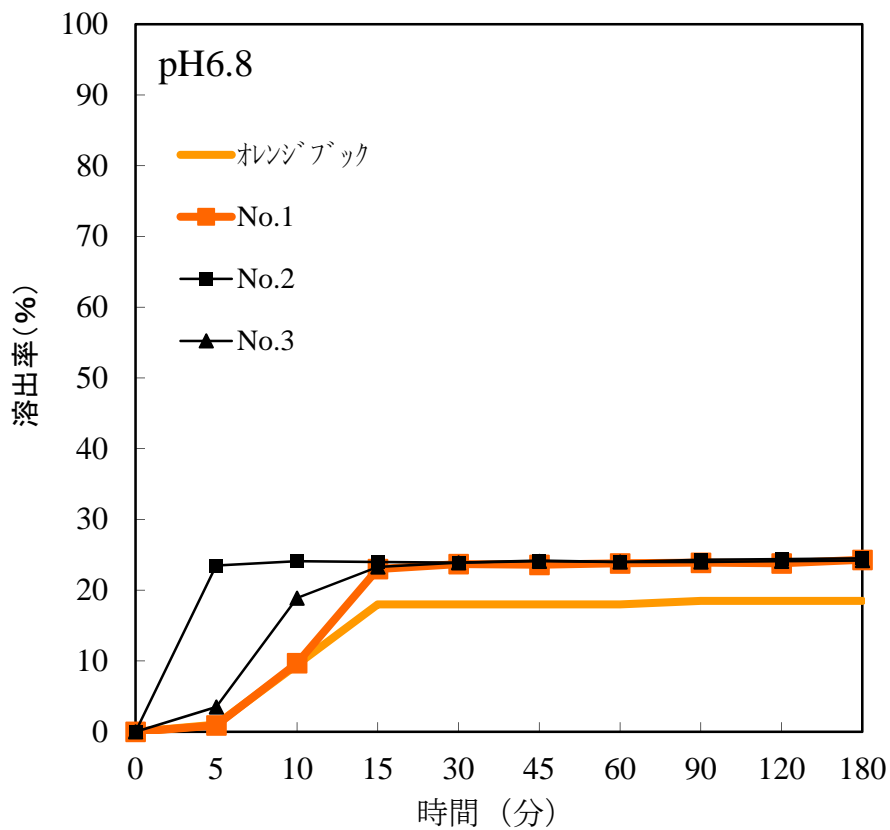


図7 チクロピジン塩酸塩錠の pH6.8 における溶出挙動

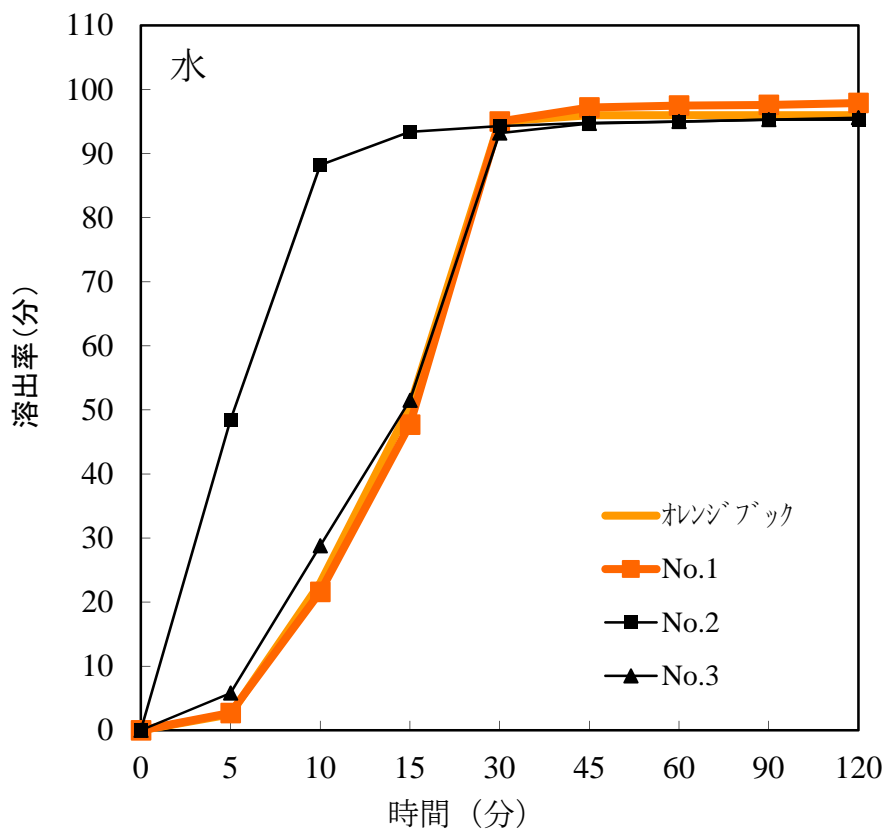


図8 チクロピジン塩酸塩錠の水における溶出挙動

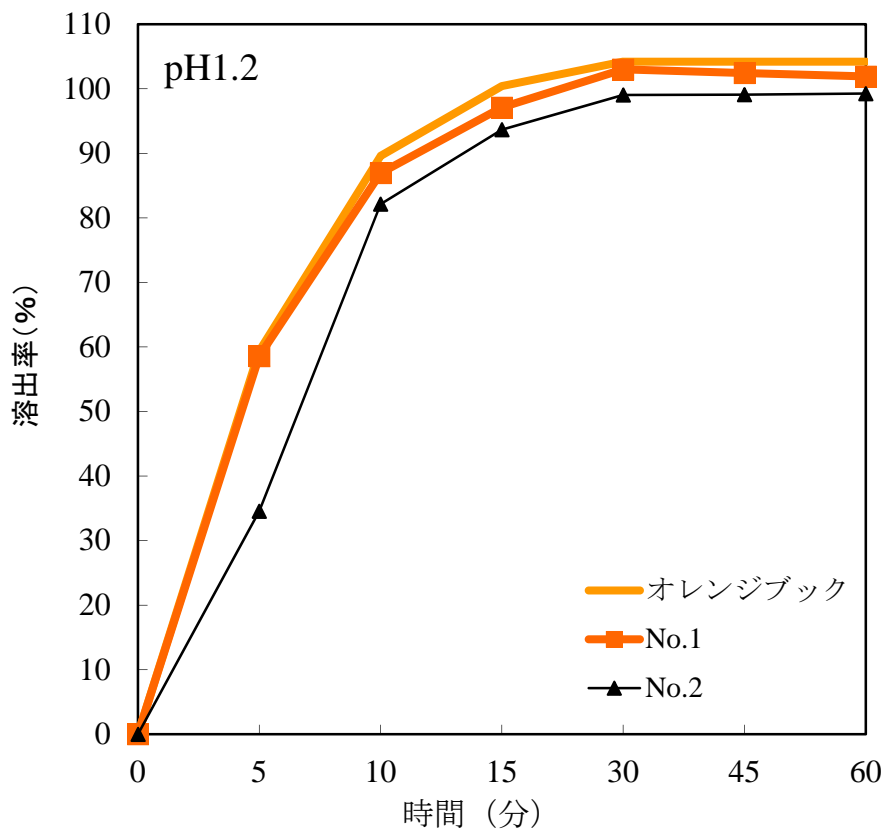


図9 シメチジン錠の pH1.2 における溶出挙動

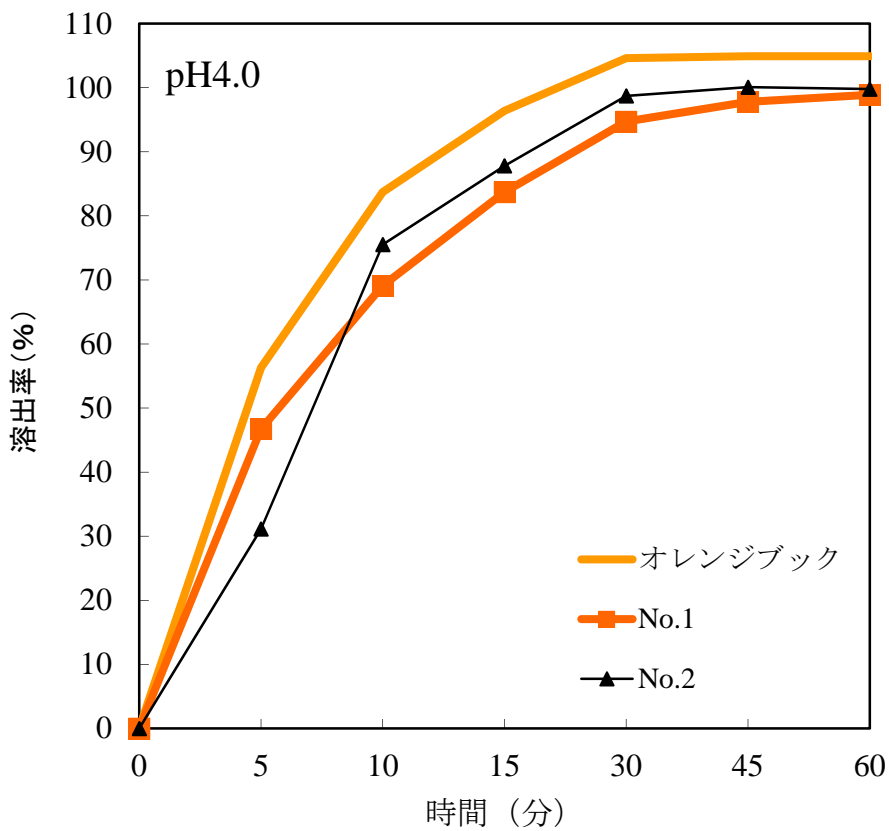


図10 シメチジン錠の pH4.0 における溶出挙動

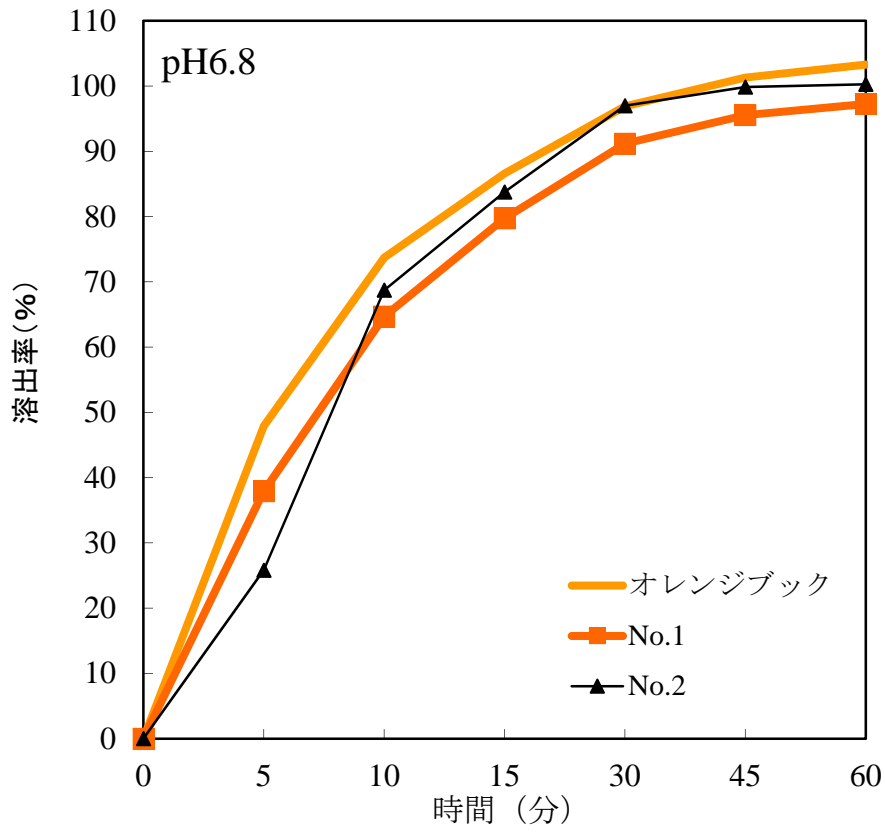


図 11 シメチジン錠の pH6.8 における溶出挙動

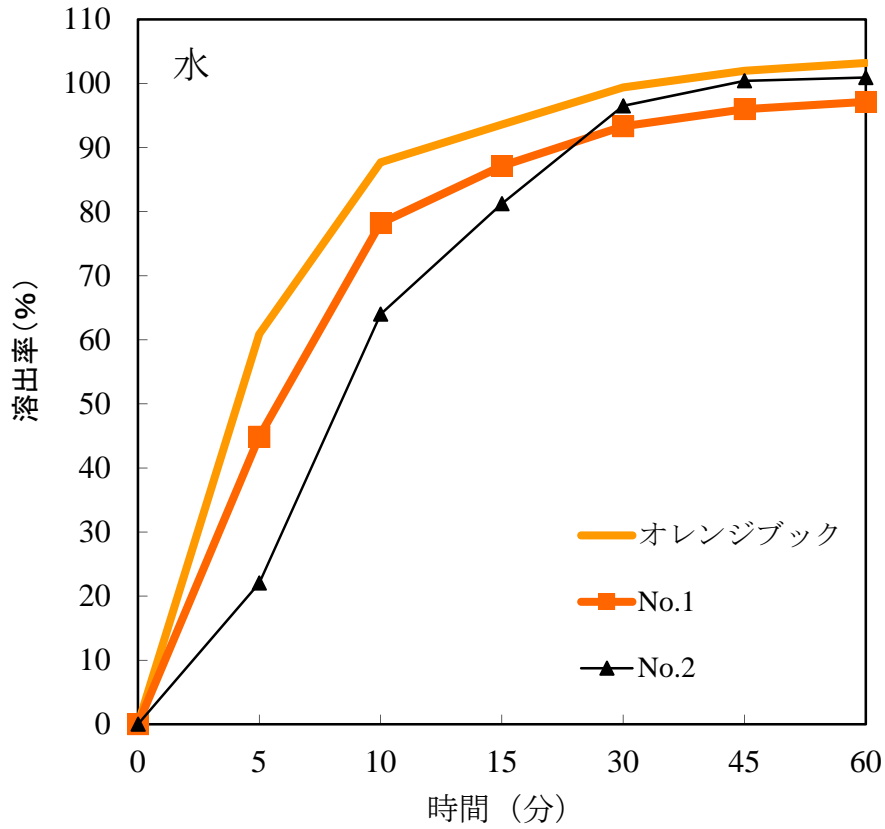


図 12 シメチジン錠の水における溶出挙動

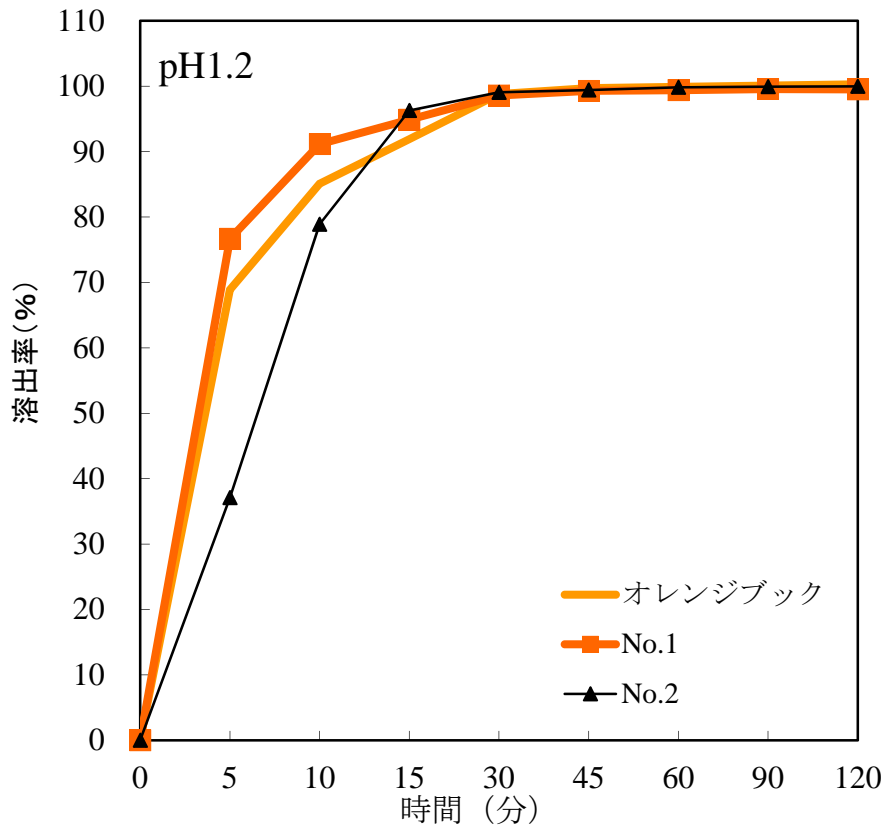


図 13 アテノロール錠の pH1.2 における溶出挙動

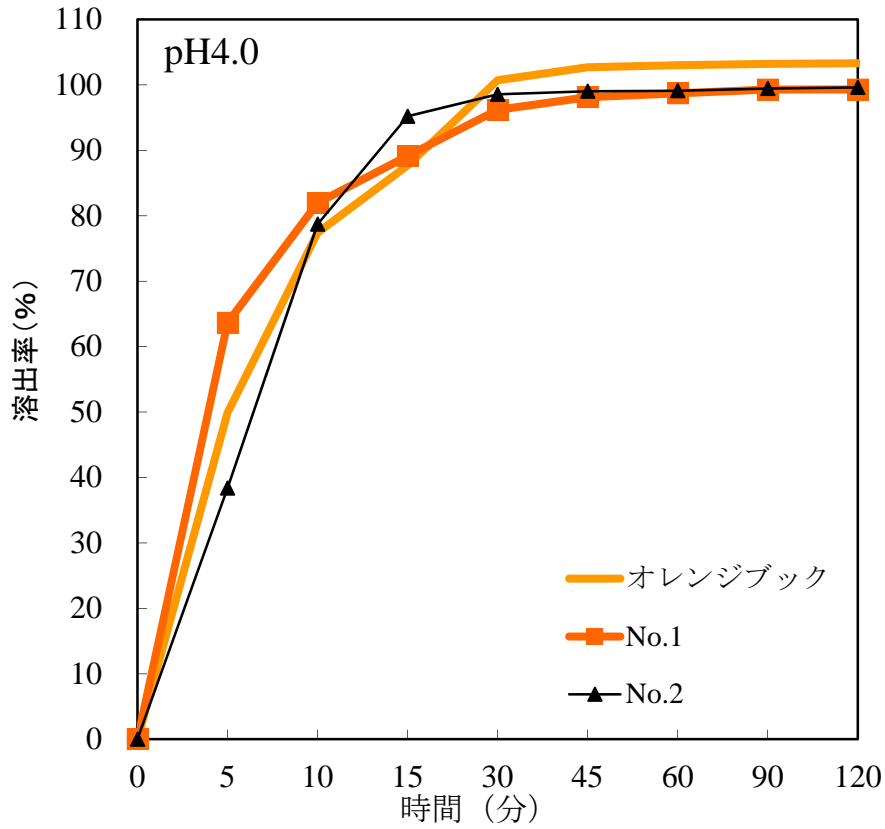


図 14 アテノロール錠の pH4.0 における溶出挙動

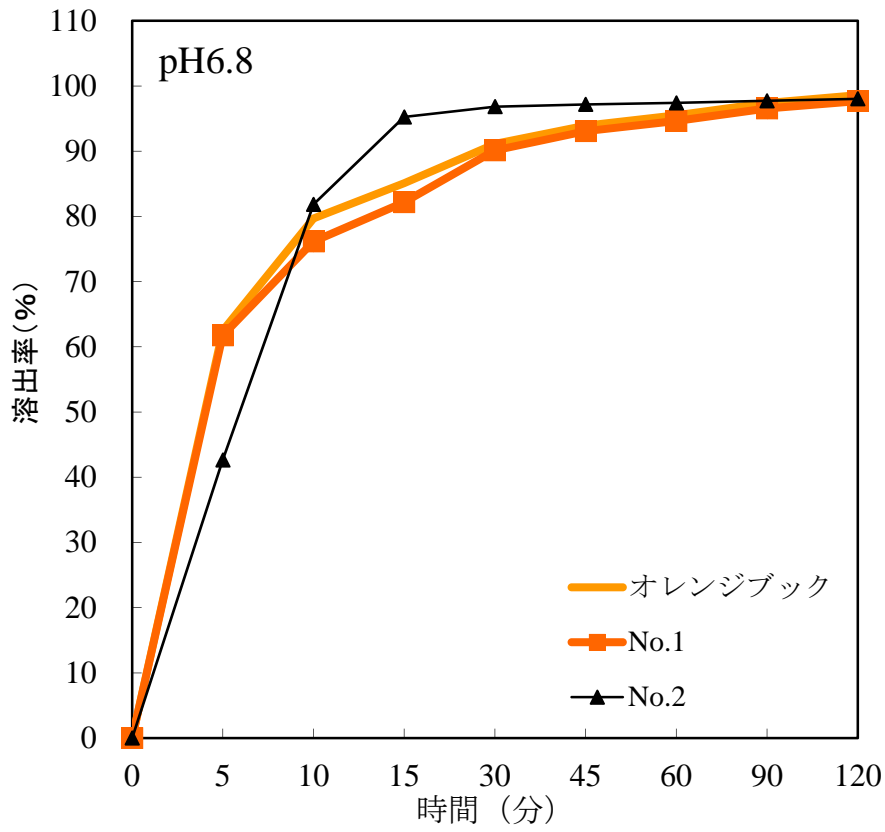


図 15 アテノロール錠の pH6.8 における溶出挙動

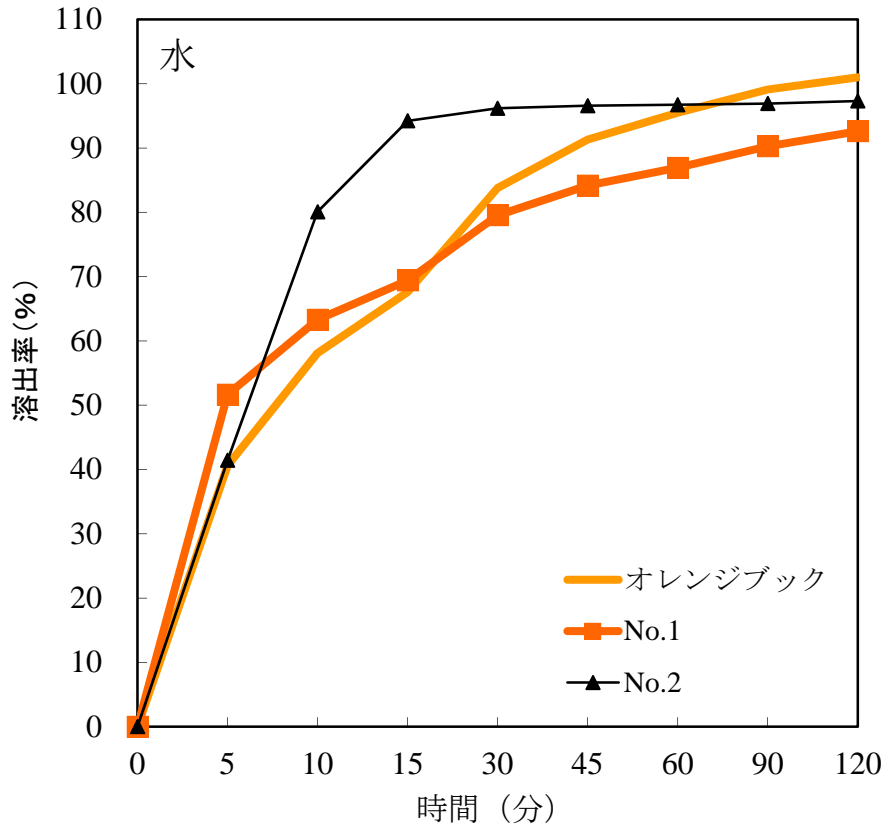


図 16 アテノロール錠の水における溶出挙動

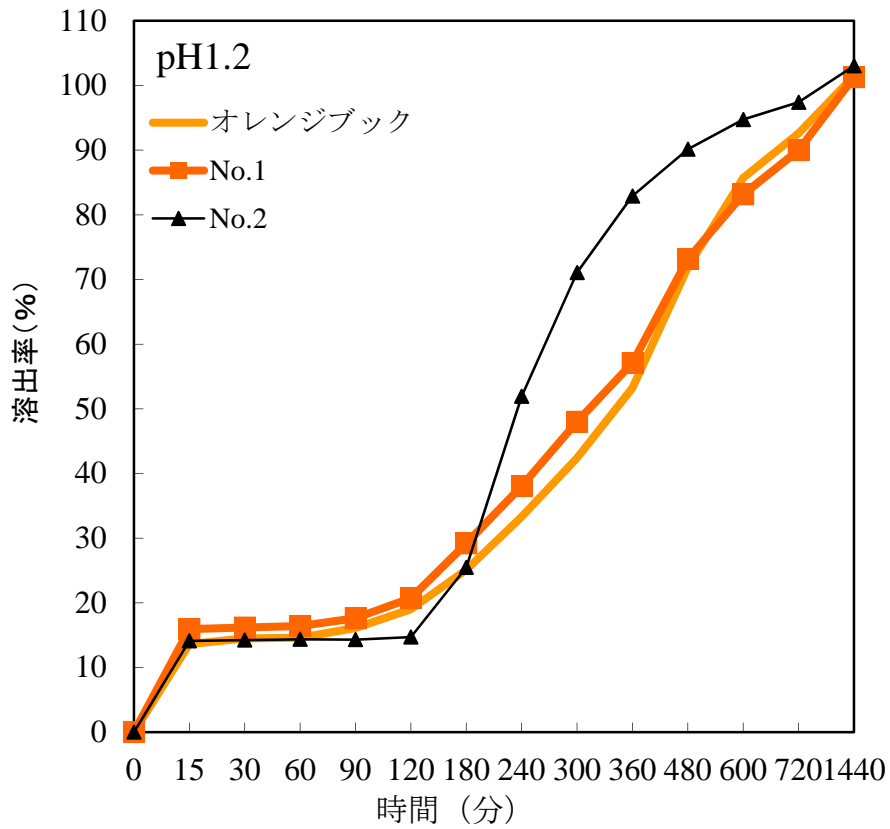


図 17 ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセルの pH1.2 における溶出挙動

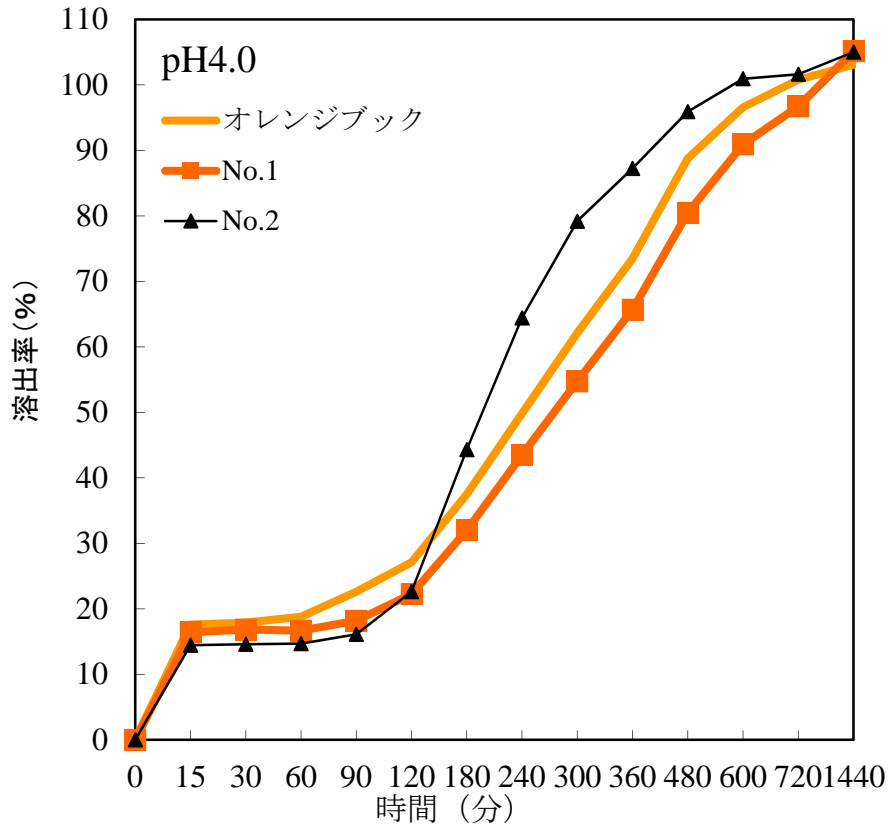


図 18 ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセルの pH4.0 における溶出挙動

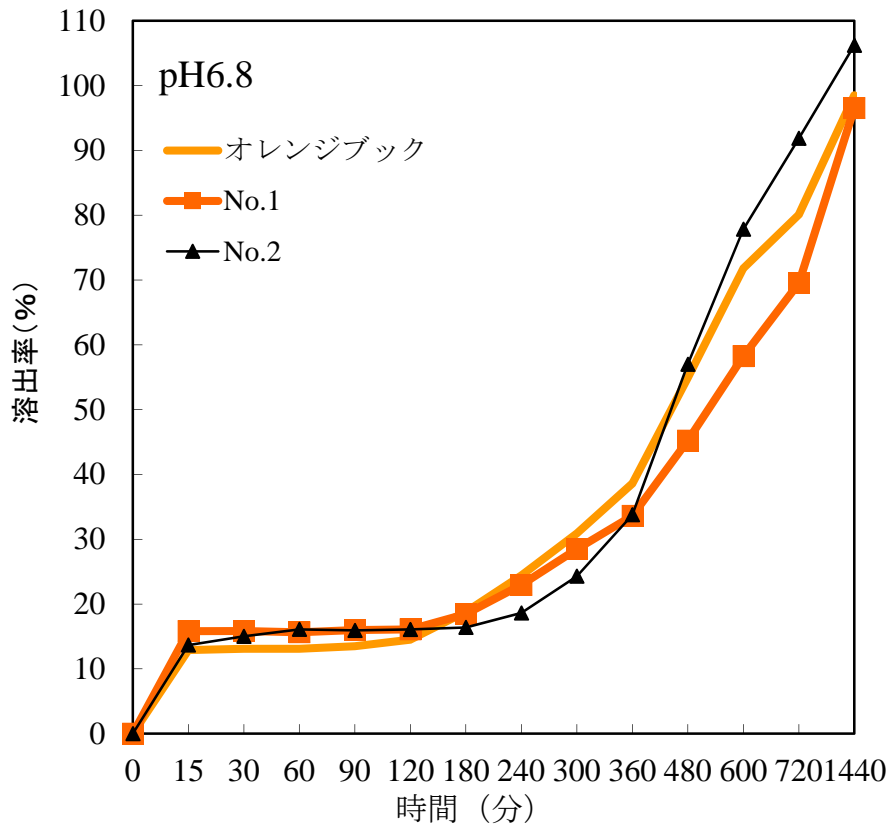


図 19 ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセルの pH6.8 における溶出挙動

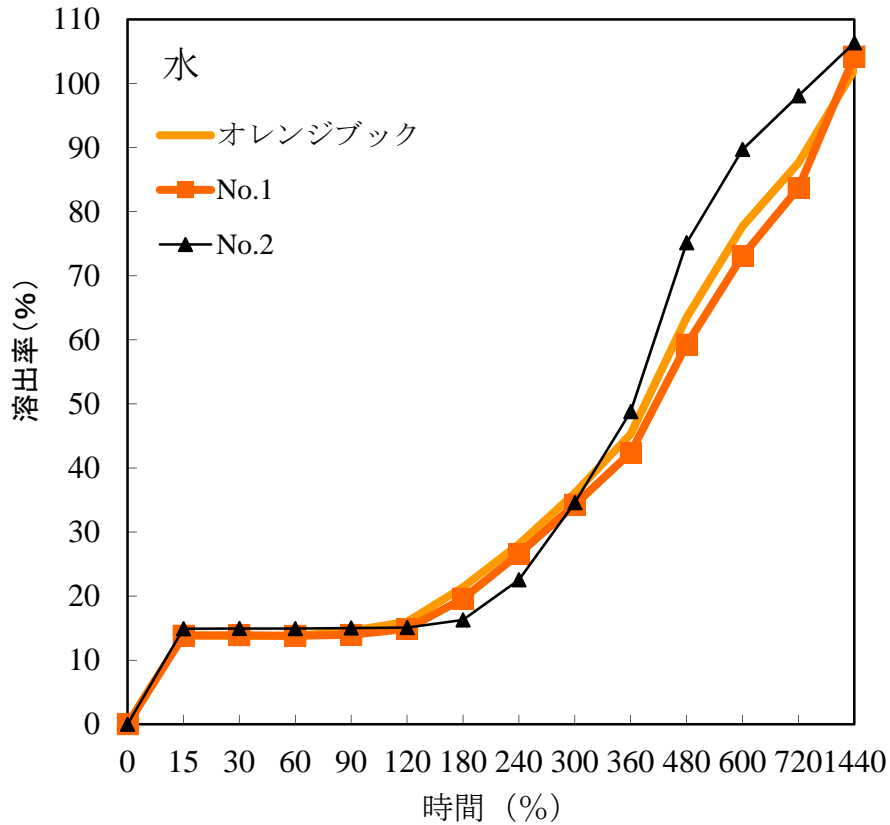


図 20 ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセルの水における溶出挙動