

製剤試験 WG の検討対象となっ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進められた（第 10 回検討会資料 10-2）。今回、メーカーより改善の完了が報告された 3 品目（ロキソプロフェンナトリウム錠、ベニジピン塩酸塩錠、ファモチジン口腔内崩壊（OD）錠）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、原則として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、参照試験法の一覧を表 1 に示した。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 再試験を実施した製剤リスト

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
第4回	ロキソプロフェン ナトリウム錠	ウナスチン錠60mg	マイラン製薬(株)	pH1.2で非類似	オレンジブック、 日局
		ロゼオール錠60mg	辰巳化学(株)	pH4.0, pH6.8, 水 で非類似	
第9回	ベニジピン塩酸塩錠	ベニジピン塩酸塩錠4mg 「アメル」	共和薬品工業(株)	水で非類似	オレンジブック
		ベニジピン塩酸塩錠4 「TCK」	辰巳化学(株)	水で非類似	
第12回	ファモチジンOD錠	ファモチジンD錠20mg 「MED」	メディサ新薬(株)	pH5.0, pH6.8, 水 で非類似	承認申請書

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つたものを、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つたものを、類似性が示せなかつた製剤と記載した。

3. 溶出試験結果

3-1. ロキソプロフェンナトリウム錠

ロキソプロフェンナトリウム錠 60mg につき、溶出試験を実施した。

(1) 第4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、先発品を含めた3製剤を表2に示した。製剤 No.1 が先発品である。なお、ウナスチン錠 60mg の製造販売元は、マイラン製薬(株)からファイザー(株)に変更されている。

(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。

ロキソプロフェンナトリウム錠 60mg 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)。

pH1.2 を試験液としたとき、製剤 No.2 においてベッセル底部に固形の残留物が認められ、溶出が遅延する傾向にあったが、オレンジブック曲線とは類似の範囲内であった。

その他、いずれの後発品も先発品またはオレンジブック溶出曲線と類似の範囲にあり、溶出性の改善がなされていることが確認された。

3-2. ベニジピン塩酸塩錠

ベニジピン塩酸塩錠 4mg 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2製剤であり、先発品を含めた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。なお、pH6.8 や水を試験液としたときは、見かけ上溶出率が減少していたため、極大までの推移で溶出挙動を比較した。

ベニジピン塩酸塩錠 4mg の公的溶出規格は、pH1.2 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5)。

pH1.2, 4.0, 6.8 を試験液としたとき、いずれの後発品もオレンジブックおよび先発製剤の溶出挙動と類似の範囲にあった。

また、前回の報告時に類似性が確認できなかつた水を試験液としたとき、規定に従いオレンジブックは極大値となる60分時点まで、先発製剤は90分時点までで類似性の判定を行なったところ、いずれの製剤もオレンジブックもしくは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。

3-3. 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。第 12 回検討会で溶出挙動の課題が報告されたファモチジン D 錠 20mg「MED」は、その後販売が中止されている。今回はその共同開発品であるファモチジン D 錠 20mg「サワイ」を試験対象とした。なお、前回の評価時にファモチジン D 錠 20mg「サワイ」の溶出挙動は、全ての試験液において類似の範囲内にあり、本検討は継続的に品質が確保されていることを確認する目的で行なったものである。

(1) 試験製剤

先発品を含めた 2 製剤を表 4 に示した。製剤 No.1 が先発品（OD 錠）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。ファモチジン OD 錠 20mg の規格試験に用いる試験液は pH4.0 であり、類似性の比較に用いる試験液とは異なるため、今回は規格適合の判断を行っていない。

先発製剤はいずれの試験液においても 15 分時点で 85%以上溶出したため、類似性の判定は 15 分時点の溶出率で行なった。第 12 回検討会の報告で溶出挙動が遅い傾向にあった pH5.0、pH6.8、水も含め、全ての試験液において No.2 は先発製剤と類似の範囲内にあることが確認された。

表2 ロキソプロフェンナトリウム錠製剤リスト

製剤No	製品名	製造販売元	ロット番号	使用期限
No.1	ロキソニン錠	第一三共(株)	THA6076	2018.10
No.2	ウナスチン錠60mg	マイラン製薬(株)	J42727	2017.03
No.3	ロゼオール錠60mg	辰巳化学(株)	ZJDK	2017.10

表3 ベニジピン塩酸塩錠製剤リスト

製剤No	製品名	製造販売元	ロット番号	使用期限
No.1	コニール錠4	協和発酵キリン(株)	805ADA	2017.01
No.2	ベニジピン塩酸塩錠4mg「アメル」	共和薬品工業(株)	1301	2016.05
No.3	ベニジピン塩酸塩錠4「TCK」	辰巳化学(株)	ZDDD	2017.04

表4 ファモチジンOD錠製剤リスト

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)	L533R01	2017.11
No.2	ファモチジンD錠20mg「サワイ」	沢井製薬(株)	14Z10	2017.12

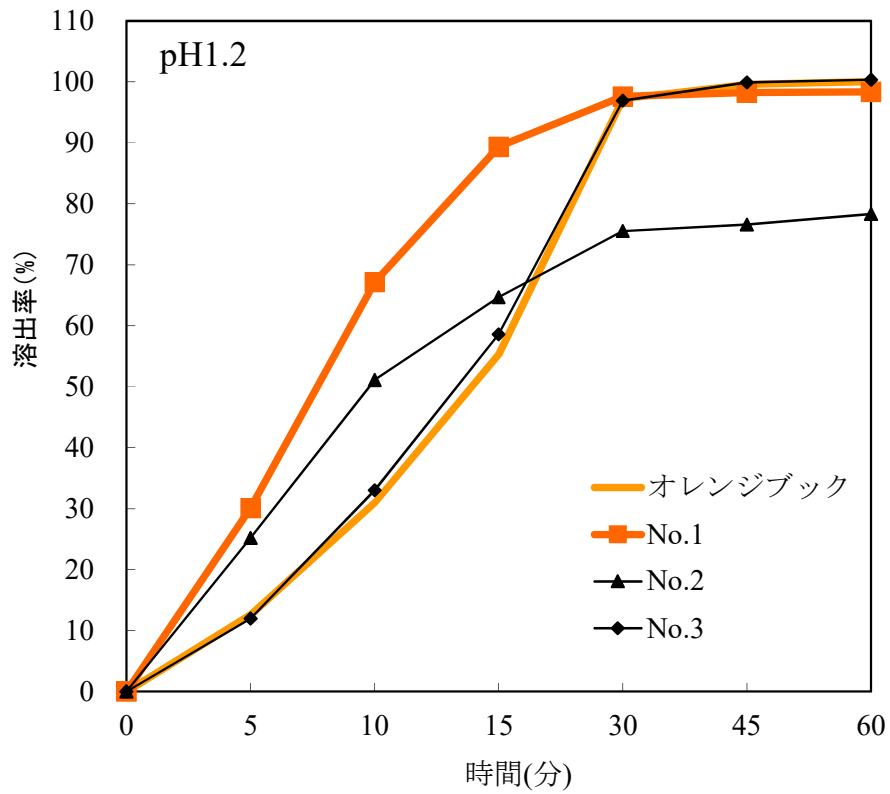


図1 ロキソプロフェンナトリウム錠の pH1.2 における溶出挙動

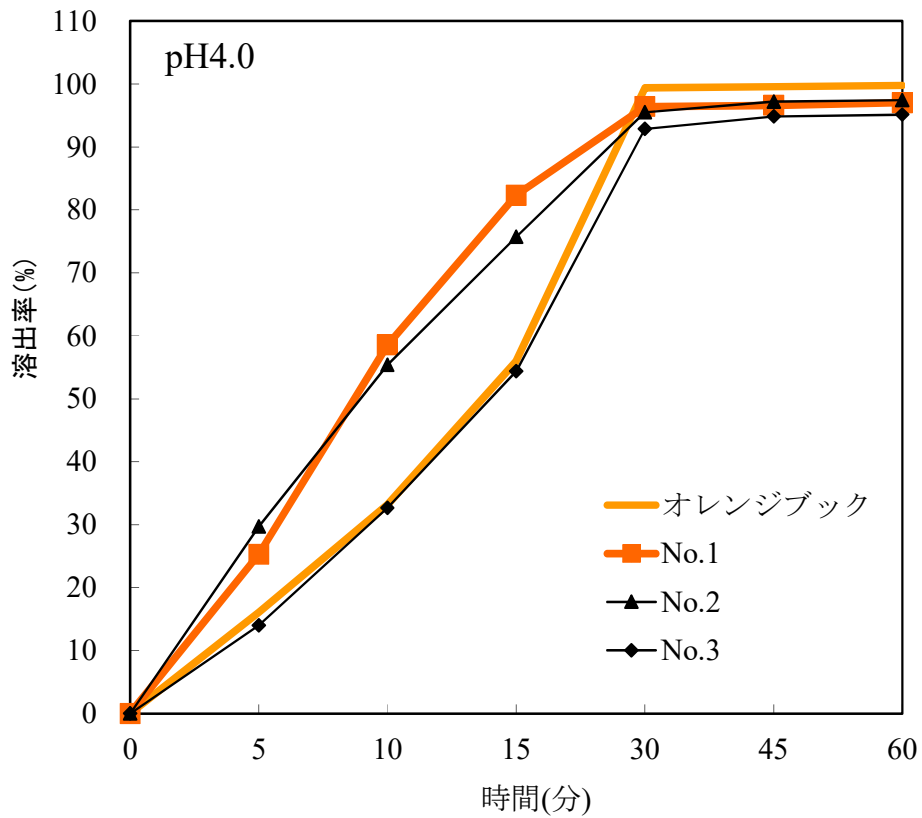


図2 ロキソプロフェンナトリウム錠の pH4.0 における溶出挙動

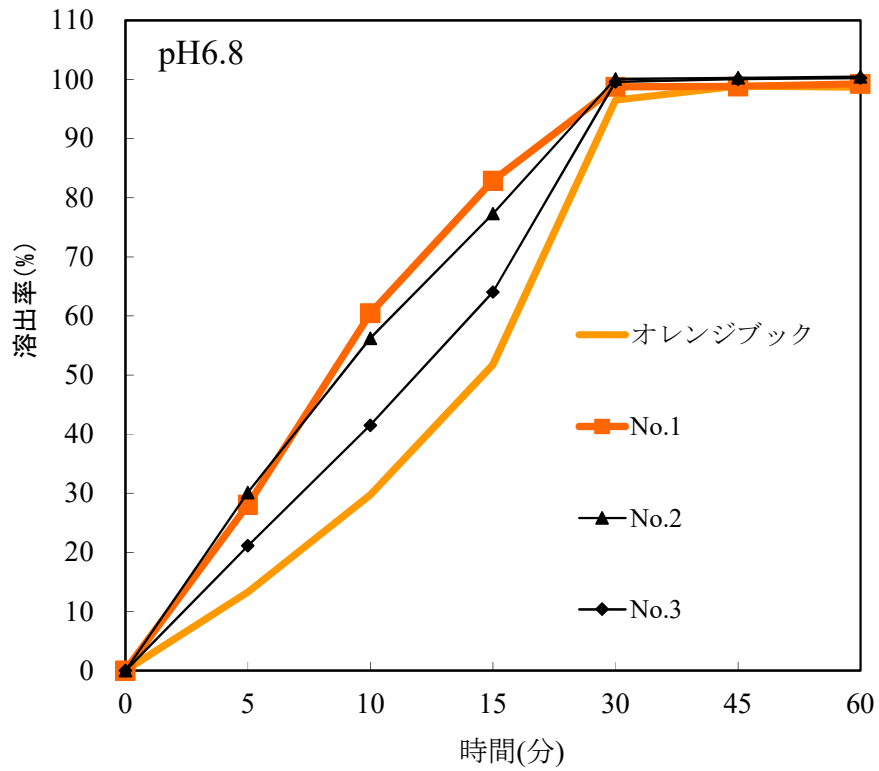


図3 ロキソプロフェンナトリウム錠の pH6.8 における溶出挙動

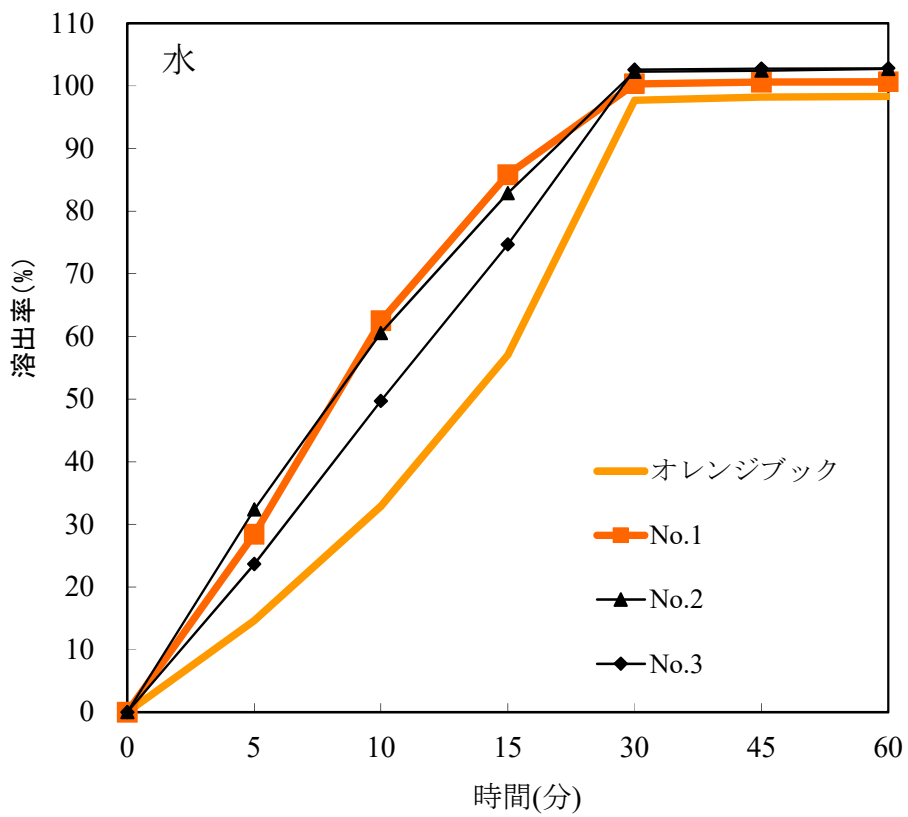


図4 ロキソプロフェンナトリウム錠の水における溶出挙動

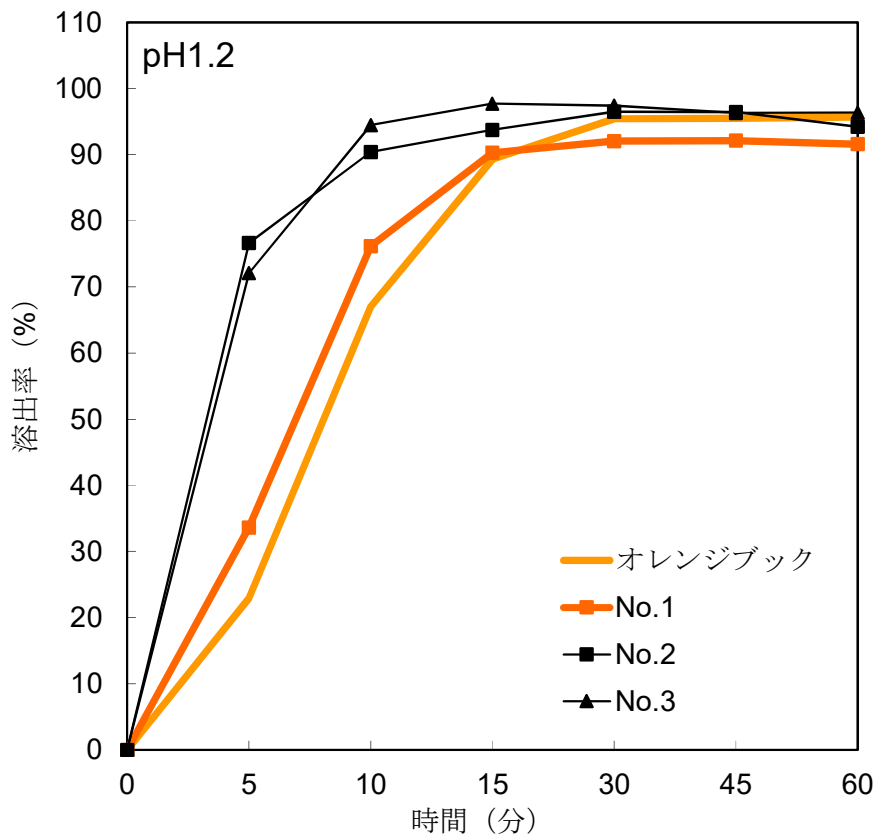


図5 ベンジピン塩酸塩錠の pH1.2 における溶出挙動

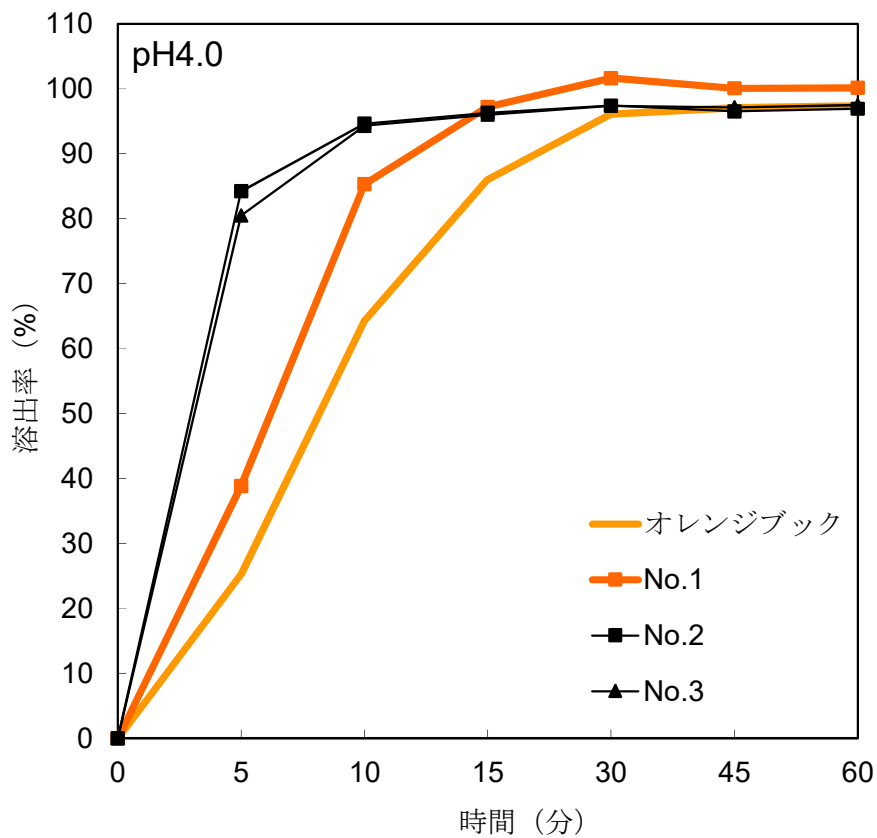


図6 ベンジピン塩酸塩錠の pH4.0 における溶出挙動

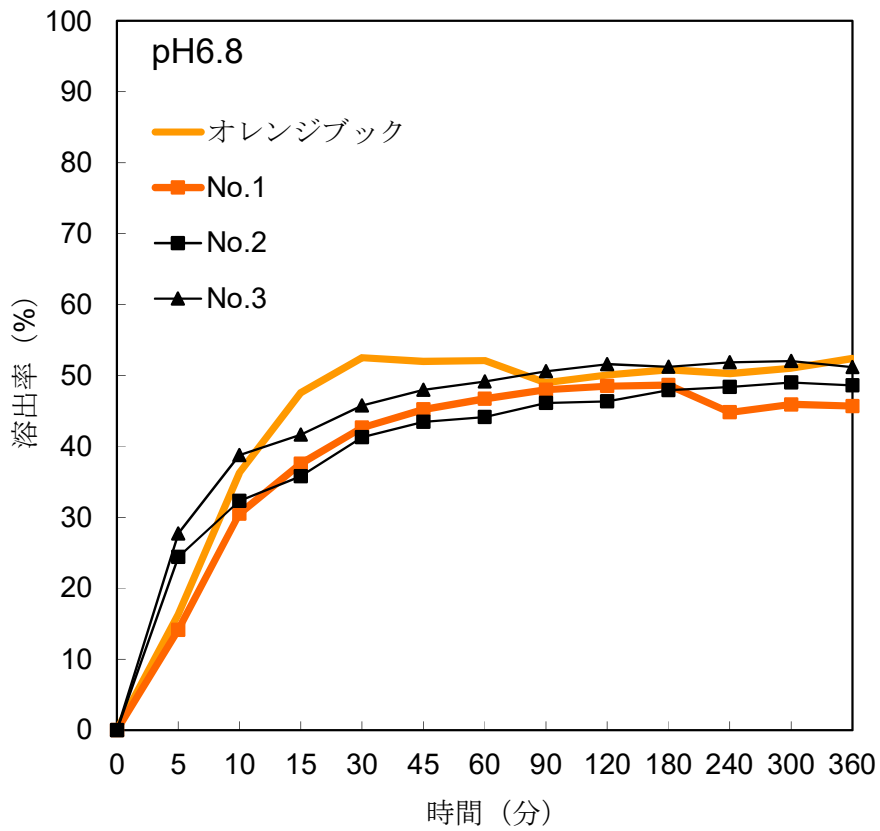


図7 ベンジピン塩酸塩錠の pH6.8 における溶出挙動

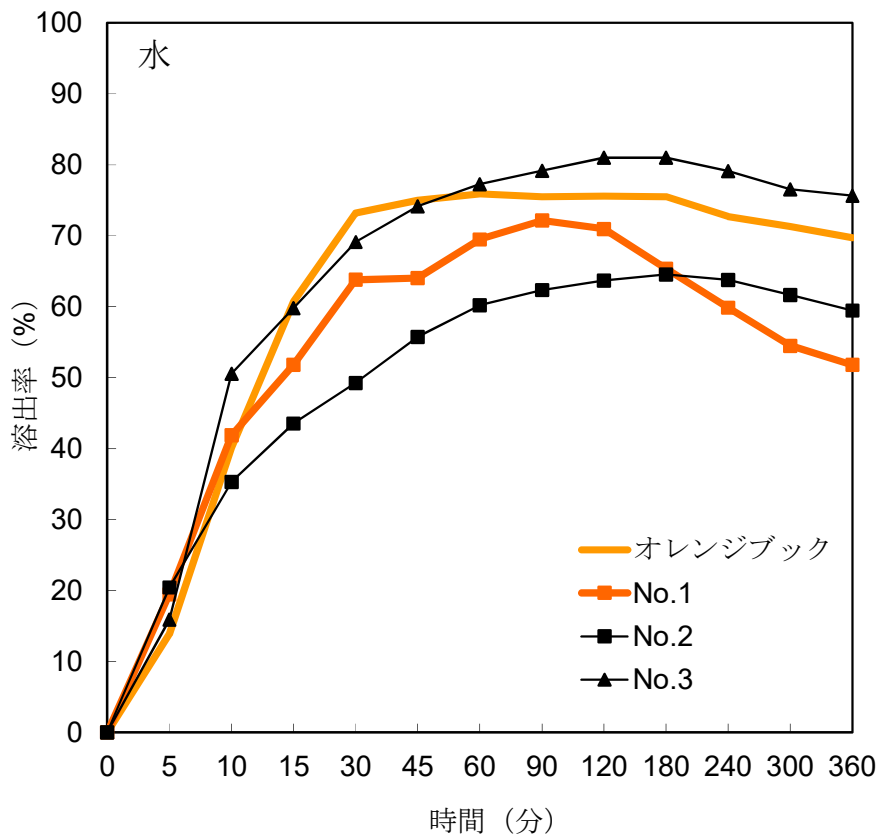


図8 ベンジピン塩酸塩錠の水における溶出挙動

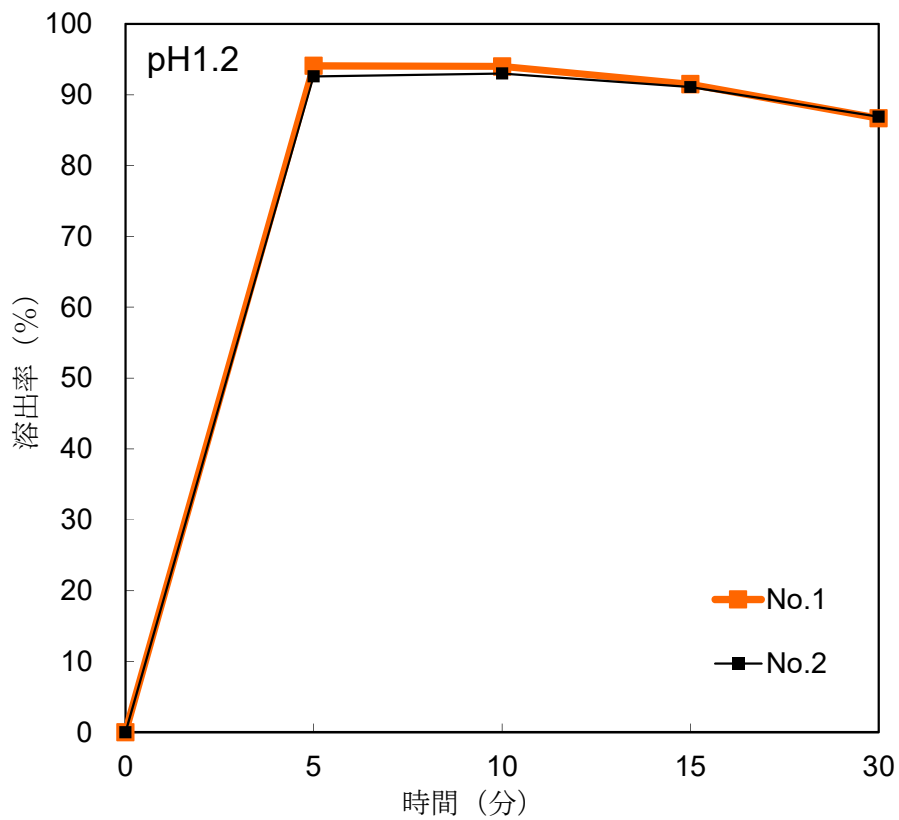


図9 ファモチジン OD 錠の pH1.2 における溶出挙動

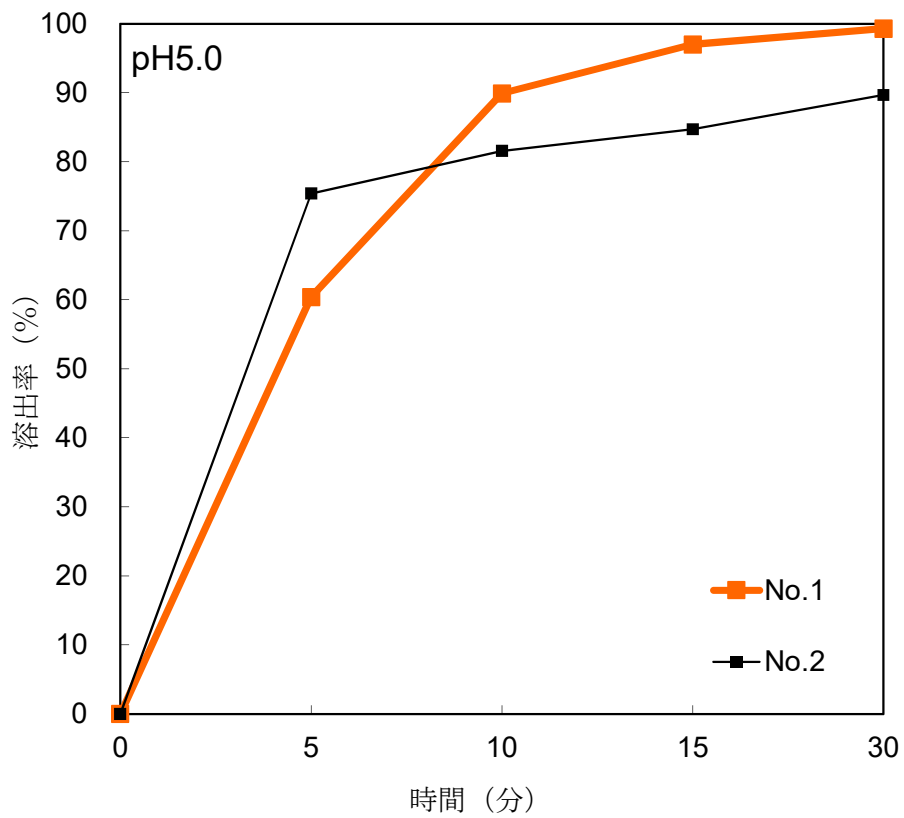


図10 ファモチジン OD 錠の pH5.0 における溶出挙動

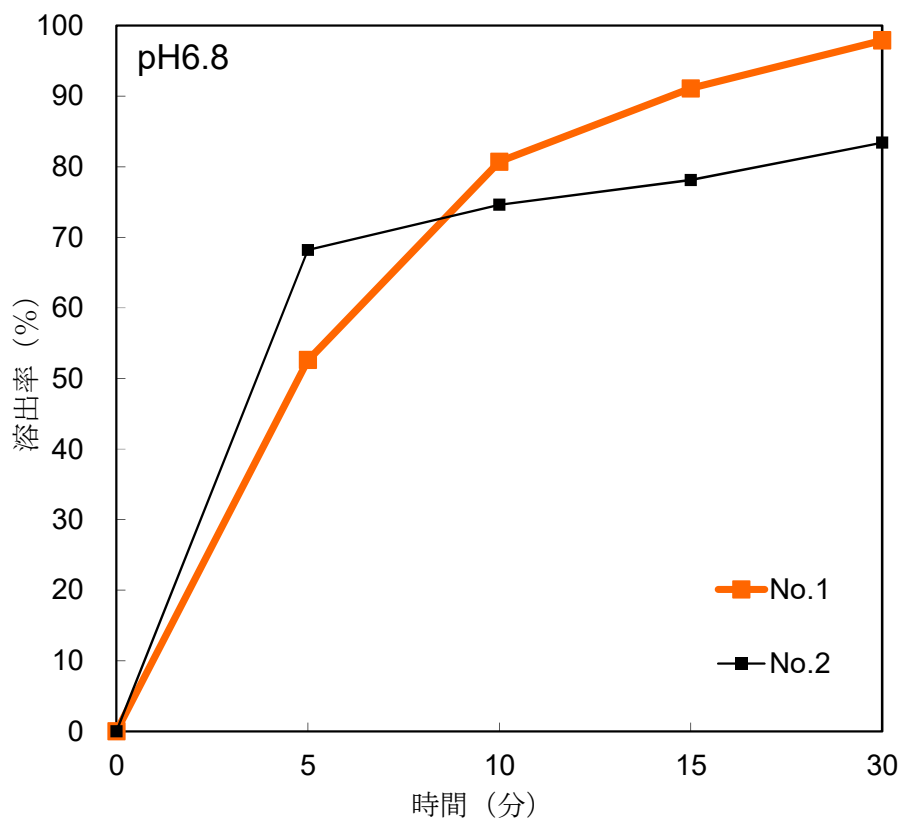


図 11 ファモチジン OD 錠の pH6.8 における溶出挙動

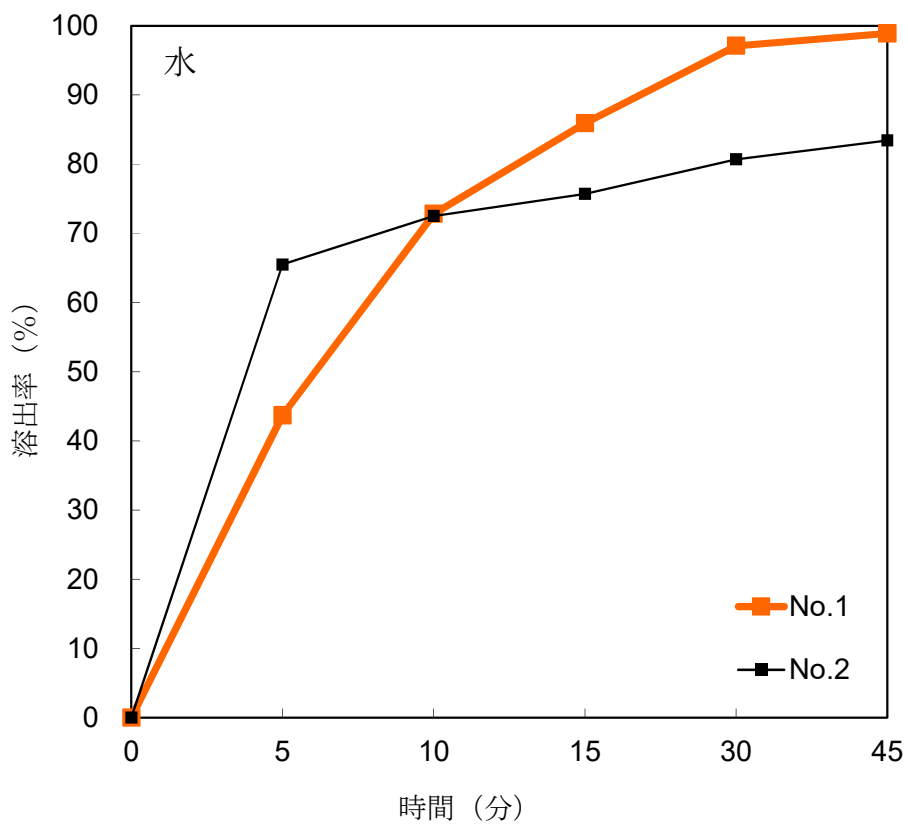


図 12 ファモチジン OD 錠の水における溶出挙動