

ラベプラゾールナトリウム錠の溶出試験結果

ジェネリック医薬品品質情報検討会
製剤試験 WG

第25回検討会の文献調査（資料 25-3）において、特定の pH（pH4.5 - 5.5）の試験液におけるラベプラゾール Na 錠の溶出挙動に先発品と後発品で大きな違いがあり、治療効果の違いと関連するのではないかとする学会発表について報告された。他の後発品も含め詳細な情報を得るため、製剤試験 WG で溶出試験を実施したので結果を報告する。

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。

試験を実施した製剤は 22 製剤で表 1 に示した。製剤 No. 1 が先発品である。試験液は、文献調査の情報を元に pH4.5、pH5.0、pH5.5、pH6.0、pH 6.8 選択した。pH4.5、pH5.0 については、単独または共同開発品の中からそれぞれ 1 製剤を選択して実施した。

ラベプラゾール Na 錠は品質再評価対象外品目であるため、各メーカーの承認書を参考に試験を実施し、先発品の溶出曲線と比較した。なお、後発品の承認時には、いずれの後発品も pH1.2、pH6.0、pH6.8 で溶出試験を実施しており、先発品との類似性が確認されていた。

表1. ラベプラゾールNa錠の試験製剤リスト

製剤No	製品名	製造販売元	ロット番号	使用期限	pH4.5	pH5.0	pH5.5	pH6.0*	pH6.8*
No.1	バリエット錠10mg	エーザイ(株)	05A12P	2023.03	○	○	○	○	○
No.2	ラベプラゾールナトリウム錠10mg「AA」	あすか製薬(株)	P313A	2023.05	○	○	○	○	○
No.3	ラベプラゾールナトリウム錠10mg「JG」	日本ジェネリック(株)	GCD-3	2023.03			○	○	○
No.4	ラベプラゾールナトリウム錠10mg「ニプロ」	ニプロESファーマ(株)	19R012	2022.10			○	○	○
No.5	ラベプラゾールナトリウム錠10mg「ファイザー」	ファイザー(株)	PCF-2	2023.05			○	○	○
No.6	ラベプラゾールナトリウム錠10mg「日新」	日新製薬(株)	00021A	2022.12			○	○	○
No.7	ラベプラゾール錠10mg「杏林」	キョーリンメディオ(株)	95FD	2023.03			○	○	○
No.8	ラベプラゾール錠10mg「武田テバ」	武田テバ薬品(株)	FD011	2023.03			○	○	○
No.9	ラベプラゾール錠10mg「Y D」	(株)陽進堂	YCE-8	2023.04	○	○	○	○	○
No.10	ラベプラゾール錠10mg「T C K」	辰巳化学(株)	FDYE	2023.03			○	○	○
No.11	ラベプラゾールナトリウム錠10mg「NPI」	日本薬品工業(株)	63801	2021.11			○	○	○
No.12	ラベプラゾールナトリウム錠10mg「ケミファ」	日本ケミファ(株)	0370	2023.05	○	○	○	○	○
No.13	ラベプラゾール錠10mg「サンド」	サンド(株)	0060	2023.02			○	○	○
No.14	ラベプラゾール錠10mg「ゼリア」	ゼリア新薬工業(株)	E07	2023.04			○	○	○
No.15	ラベプラゾールナトリウム錠10mg「科研」	科研製薬(株)	1690202	2023.01			○	○	○
No.16	ラベプラゾールナトリウム錠10mg「タイヨー」	大興製薬(株)	JS01	2023.05	○	○	○	○	○
No.17	ラベプラゾールナトリウム錠10mg「NP」	ニプロ(株)	20F012	2023.01			○	○	○
No.18	ラベプラゾール錠10mg「日医工」	日医工(株)	F01200	2023.01	○	○	○	○	○
No.19	ラベプラゾールナトリウム錠10mg「オーハラ」	大原薬品工業(株)	MB08	2022.12			○	○	○
No.20	ラベプラゾール錠10mg「明治」	MeijiSeikaファルマ(株)	00650	2023.02	○	○	○	○	○
No.21	ラベプラゾールナトリウム錠10mg「サワイ」	沢井製薬(株)	720304	2023.03	○	○	○	○	○
No.22	ラベプラゾール錠10mg「トーワ」	東和薬品(株)	A0077	2023.04	○	○	○	○	○

○：本検討において溶出試験を実施
*：開発時に溶出類似性が確認されている試験液

pH5.5 以下の試験液では、同じ製剤でもベッセル間の溶出率のばらつきが大きかったことから類似性の判定は行わず（図 1-3）、pH6.0 と pH6.8 のみ類似性の判定を行った。

類似性の判定は、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。

2. 溶出試験結果

各試験液における溶出曲線を図 1~5 に示す。pH により程度の差はあるものの、全ての試験液で、同じ製剤でも個々のベッセル間で溶出率にばらつきが認められた。

pH4.5 および pH5.0 の試験液では、いずれの製剤も 240 分までほとんど溶出しなかった。その後、一部の製剤で溶出が認められたが、いずれもベッセル間でばらつきが大きく、全く溶出しないベッセルもあった。

pH5.5 の試験液では、製剤 No.1 は 120 分時点から溶出が認められ、180 分時点で溶出率が 85%以上に達した。120-180 分の個々の溶出率のばらつきは大きく、類似の範囲内ではあるものの 2 回実施時 (No.1-1, No.1-2) で、平均溶出率に差が認められた。

後発品は製剤間でラグ時間が大きく異なり、先発品とも大きな差異が認められた。またラグ時間を経て溶出開始後、60-90 分間経過後に多くの製剤が十分な溶出を示す一方で、製剤 No.6 などの一部の製剤では、溶出速度が遅いものも認められた。製剤 No.21 は、300 分時点でも溶出しなかった。

pH6.0 の試験液では、製剤 No.1 は 30 分時点から溶出が認められ、60 分時点でほぼ 100%溶出した。後発品は、製剤 No.21 を除き、30 分または 45 分時点から溶出が認められたが、全体として先発品より溶出が遅く、製剤 No.3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 16, 17, 18, 20, 22 が類似の範囲内になかった。製剤 No.21 は、ラグ時間が他の製剤よりも長く、先発品との類似性を確認できなかった。

pH6.8 の試験液では、いずれの後発品も 15-30 分のラグ時間が認められた。溶出挙動に製剤間で差があり、製剤 No.10, 19, 20, 21 が先発品と類似の範囲になかった。

pH6.0 または pH6.8 で溶出が非類似であった製剤 No.3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 について、メーカーへ問い合わせを行なった。製剤 No.16, 19, 20 を除き、申請時の標準製剤もしくは自社製剤の溶出挙動と類似に範囲にあるとの回答があった。製剤 No.19, 20 は、当該ロットの参考品による溶出試験結果は示されなかったものの、工程管理で実施されている同ロットの溶出試験のデータが示され、周辺ロットも含めいずれも規格を満たしており、またロット間で溶出変動がないことが確認されたことから、当該ロットにも問題ないと考えられた。製剤 No.16 については、既に販売を中止しており、2022 年 3 月に薬価削除されるとの回答があった。

また複数の後発品メーカーから、後発品申請時と比較して先発品の溶出が変動しているとの指摘があった。先発品メーカーへの照会に対する回答は、次回以降に報告する。

3. 考察

文献調査 (資料 25-3) で報告されたように、pH5.5 以下の試験液を用いた場合、先発品と比較して溶出が速くなる製剤が認められた。ただし文献調査で報告された結果 (pH4.5-5.5 において先発品は全く溶出しなかったが、後発品は pH5.5 では 20 分、pH4.5-5.0 では 40 分以降に溶出し、120 分後にほぼ 100%溶出した。) と比べると、全体的に溶出が遅く、先後発品間のラグ時間の差は学会報告のものよりも小さかった。またベッセル間で溶出率のばらつきも大きかった。その原因として、試験機器や試験機関の違いのほか、試料溶液採取後の分析方法の差異も影響すると考えられたが、原因は特定できなかった。

ラベプラゾール Na 錠は、胃酸などの低 pH 環境下で分解することから、胃内での分解を防ぐことを目的として腸溶性コーティングが施されている。そのため、先発品が溶出しないような低 pH 領域

で溶出してしまうと、ラベプラゾールが吸収される前に分解されてしまい、十分な血中濃度を得られない可能性がある。今回の結果から、腸溶性コーティングはいずれの製剤のも pH5.0 で 4 時間以上、pH5.5 でも 60 分以上の保持が示され、一般的な患者の胃内における溶出と分解のリスクは低いと考えられた。なお一般に 6.0 以上⁽¹⁾ とされる小腸上部の pH が、疾患や食事の影響により低い場合には、溶出量に差が生じる可能性を否定できないため、製剤の切り替え時の注意が望ましいと考えられる。

1. Pentafragka C, Symillides M, McAllister M, Dressman J, Vertzoni M, Reppas C. The impact of food intake on the luminal environment and performance of oral drug products with a view to in vitro and in silico simulations: a PEARRL review. *J Pharm Pharmacol.* 2019;71:557-80. doi: 10.1111/jphp.12999.

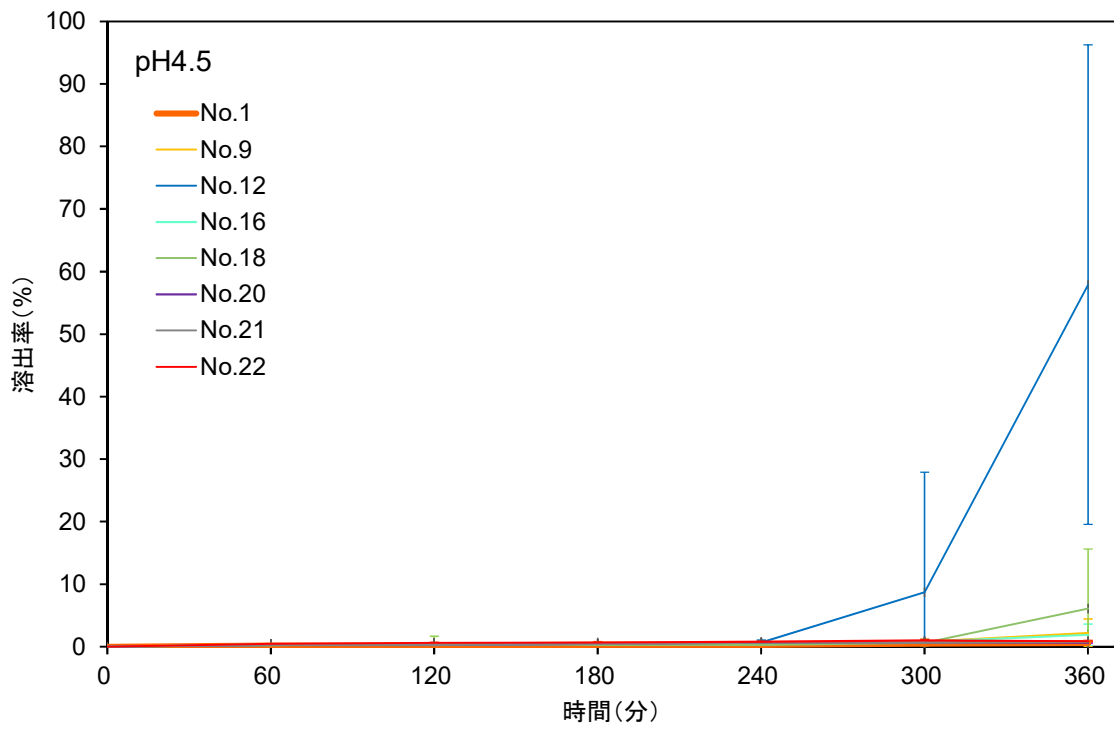


図 1. ラベプラゾール Na 錠の pH 4.5 における溶出挙動

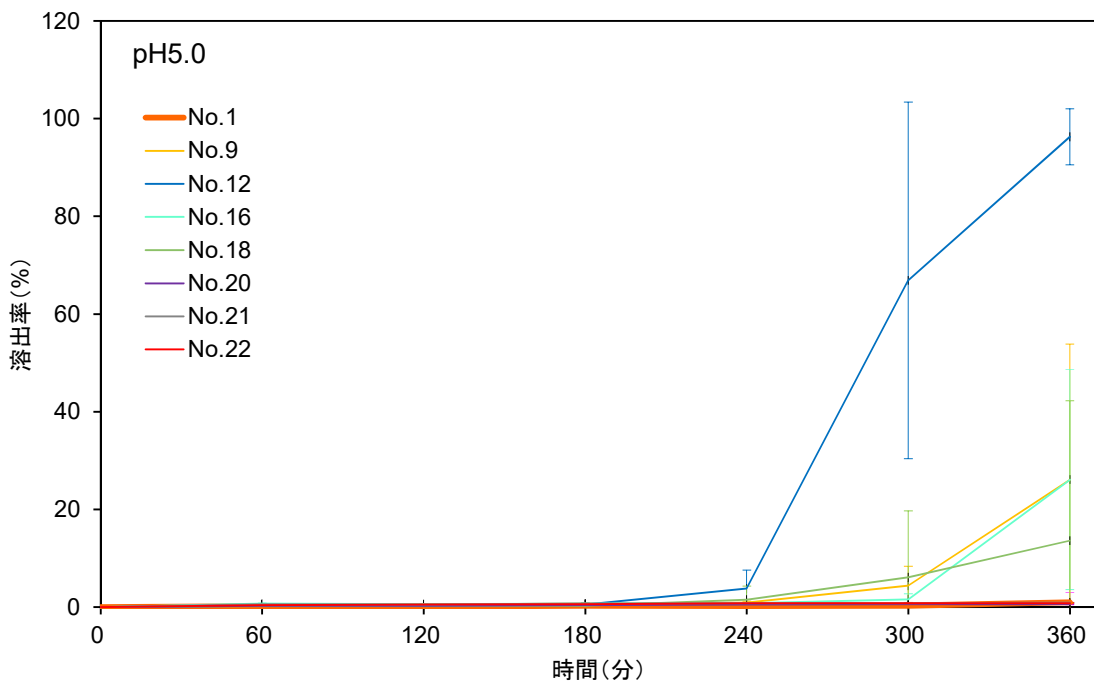


図 2. ラベプラゾール Na 錠の pH 5.0 における溶出挙動

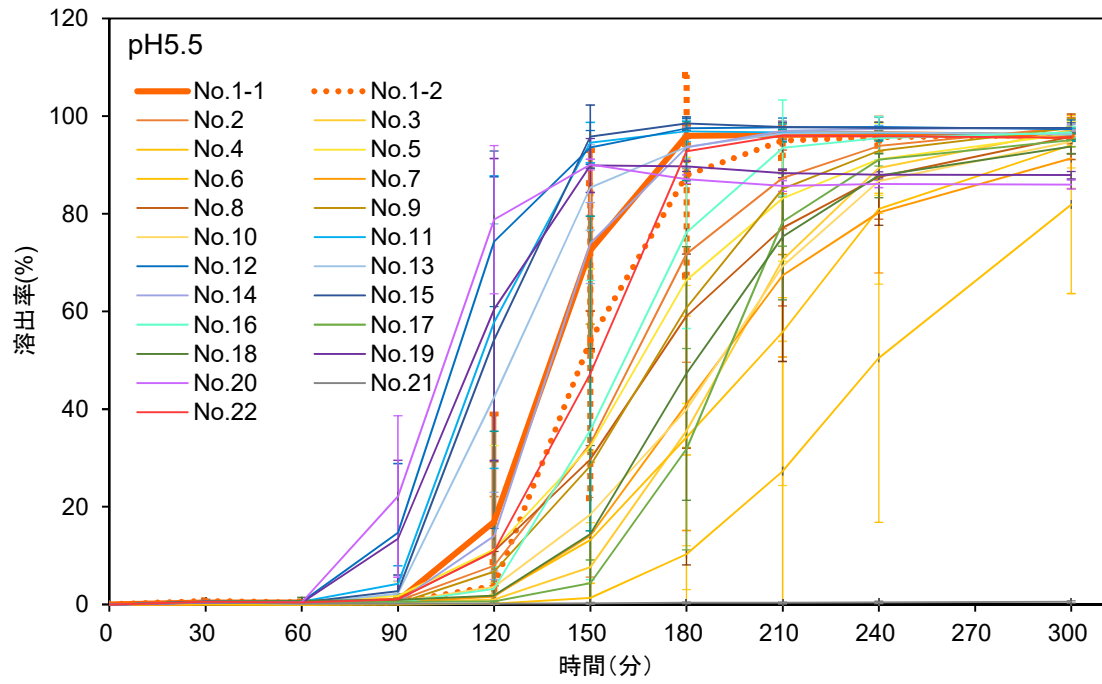


図 3. ラベプラゾール Na 錠の pH 5.5 における溶出挙動

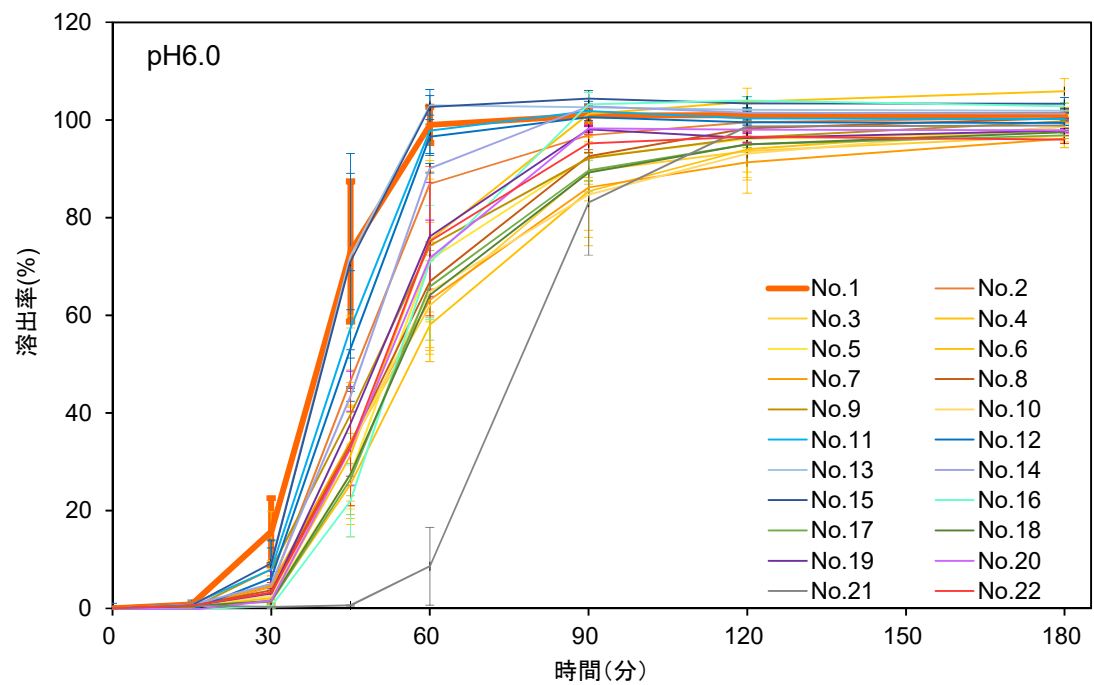


図 4. ラベプラゾール Na 錠の pH 6.0 における溶出挙動

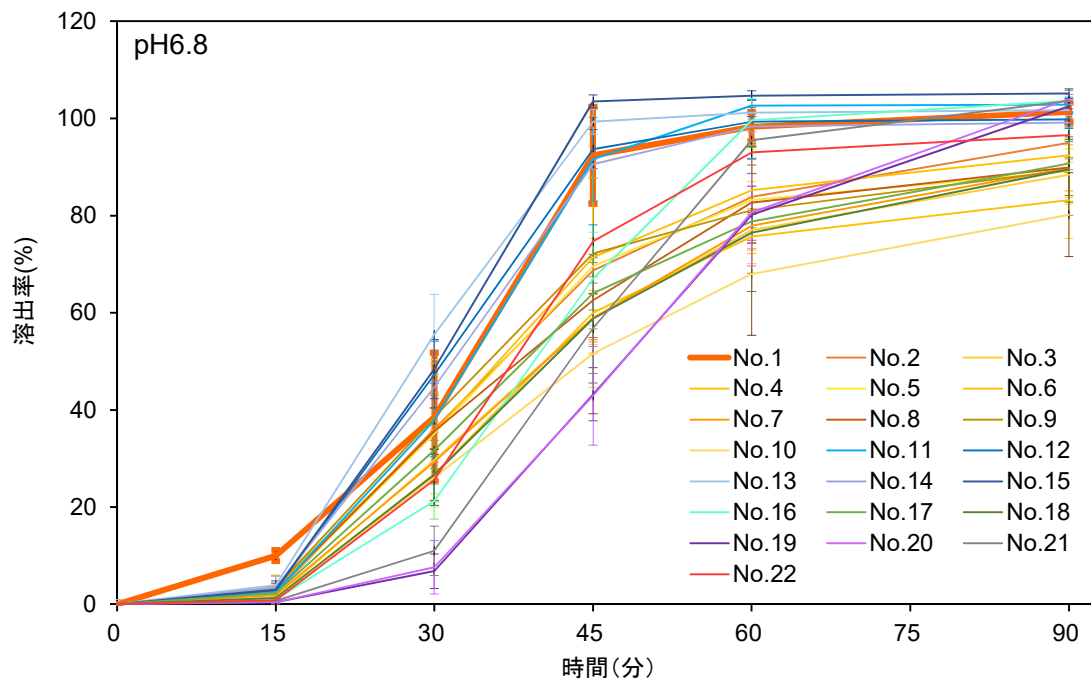


図 5. ラベプラゾール Na 錠の pH 6.8 における溶出挙動