

平成22年9月15日

## イトラコナゾール製剤に関する検討状況

イトラコナゾール製剤の品質問題に関しては、ジェネリック医薬品品質情報検討会（以下、「検討会」という。）において設置されたワーキンググループ（以下、「WG」という。）において検討されている。

別紙1のとおり、平成20年12月17日第2回検討会において、イトラコナゾール製剤の特殊性も鑑み、生物学的同等性試験を同一プロトコールにより確認することが信頼性の確保の観点から必要であるとして、WG等において以下の検討がなされた。

- 平成21年3月 生物学的同等性試験の基本的計画を設定（別紙2）
  - ・試験に用いる標準製剤の選定方法
  - ・先発品のロット間生物学的同等性試験（以下、「先発品ヒトBE試験」という。）の実施方法
  - ・後発品と先発品との生物学的同等性試験（以下、「後発品ヒトBE試験」という。）における試験製剤の選定方法
- 同年 4月 先発企業及び後発企業に対し、基本的計画を説明  
各社共同でプロトコールを作成することに決定
- 同年 5月 先発品ヒトBE試験用製剤のロット選定のために、新しい4ロット、及び標準製剤の選定のために古い製剤4ロットの溶出試験を国立医薬品食品衛生研究所（以下、「国衛研」という）にて実施し、試験製剤と標準製剤を決定
- 同年 7月 各社共同で、先発品ヒトBE試験のプロトコール（骨子）、試験実施施設を決定
- 同年 8月 後発品ヒトBE試験の参加企業の確認、標準製剤の選定方法を検討
- 同年10月 後発品の試験製剤の選定のため新しい3ロット及び標準製剤として適当と考えられた先発製剤1ロットの溶出試験を国衛研にて実施
- 同年11月 先発品ヒトBE試験のプロトコール等が確認され、同試験開始  
後発品ヒトBE試験の標準製剤を選定
- 平成22年9月 先発品ヒトBE試験の結果を検討会に報告  
先発品のロット間で生物学的同等性に統計的有意差がみられた

現在、先発企業に対して、ロット間の同等性のばらつきを是正する検討を行うよう求めているところであり、今後引き続きその検討状況をフォローアップしていく。

(別紙1)

平成20年12月17日

### イトラコナゾール製剤に関する今後の対応について

ジェネリック医薬品品質情報検討会WGでの検討の結果、イトラコナゾール製剤については、種々の文献で指摘されている内容については疑問もあるものの、この製剤の特殊性も鑑み、生物学的同等性試験を同一プロトコールにより確認することが、信頼性の確保の観点から必要と考える。

#### 1. 生物学的同等性試験等の実施

WGにおいて、生物学的同等性試験に用いる標準製剤のロットの選定等、生物学的同等性試験の実施に関する基本的計画を設定する。

なお、ロットの選定等に関しては、国立医薬品食品衛生研究所を中心として、溶出試験等を実施して検討することとする。

#### 2. 試験の実施及び結果の報告等について

先発企業を含む各社共同で、基本的計画をもとに、詳細なプロトコールを作成し、WGの確認を得た後、生物学的同等性試験を実施し、解析を行う。

解析データ及び結果については、WGに提出し、WGにおいて評価を行うこととする。また、生物学的同等性試験のデータを利用して、国立医薬品食品衛生研究所を中心として、品質管理に適切な試験規格の検討を行う。

(別紙2)

平成21年3月30日

## イトラコナゾールの生物学的同等性試験の基本的計画について

### 1. 目的

イトラコナゾール製剤については、種々の文献で指摘されている内容については疑問があるものの、この製剤の特殊性も鑑み、信頼性の確保の観点から、下記の内容を踏まえた同一プロトコールによる生物学的同等性試験によって生物学的同等性を確認することとする。

### 2. 標準製剤の選定方法等

#### (1) 標準製剤の選定

国立医薬品食品衛生研究所(以下、「国衛研」という。)が指定する先発医薬品の4ロットについて、先発企業は製造日を明記の上、各200カプセル送付すること。

国衛研は、局外規第三部のイトラコナゾールカプセルの溶出試験を実施し、イトラコナゾールのオレンジブックデータに最も近い溶出プロフィールを示すロットの製剤を標準製剤とする。

#### (2) 先発医薬品のロット間の生物学的同等性試験の実施

生物学的同等性試験実施に関係する企業において、後発医薬品全体の生物学的同等性試験を実施する前に、先発医薬品のロット間の溶出挙動の差と、生物学的同等性との関連を明らかにする目的で、溶出試験を実施した4ロットの中から最も速い溶出を示す製剤及び最も遅い溶出を示す製剤を試験製剤として選択し、生物学的に同等であることを確認すること。

但し、生物学的同等性試験の実施に関しては、原則として、生物学的同等性ガイドラインに基づき、必要例数及び体液採取間隔を含む適切な試験方法を定め、その内容について、ジェネリック医薬品品質情報検討会WGの了解を得ること。

#### (3) 後発医薬品の試験製剤の選定

後発医薬品の試験製剤については、可能な限り3ロットについて、標

準製剤の選定と同様に試験を行い、イトラコナゾールのオレンジブックデータに最も近い溶出プロファイルを示すロットを選定する。

ロットの選定に係る溶出試験は国衛研にて実施することから、提出を求められた後に、速やかに、可能な限り新しい3ロットの製剤を、製造日を明記の上、各200錠あるいは200カプセル送付すること。

また、現在製造販売している製剤に加えて、処方変更中又は処方変更予定の製剤についても生物学的同等性試験の実施を希望する場合には、製造日を明記の上、各200錠あるいは200カプセル送付すること。

### 3. 生物学的同等性試験について

原則として、生物学的同等性ガイドラインに基づき、必要例数及び体液採取間隔を含む適切な試験方法を定め、その根拠を明らかにした上で、平成21年〇月〇日までに実施計画を提出すること。

投与時期は、食後投与とし、試験及びデータ解析の実施機関は、生物学的同等性試験実施に関係する企業間で選定すること。特に、データ解析の実施機関については、全てのデータを一つの機関で行うようにすること。

### 4. その他

生物学的同等性試験の詳細の検討等については、参加企業間で適切に調整すること。特にデータ解析の実施機関については、2.(2)及び3.について、全てのデータを一つの機関で行うようにすること。

また、疑問等については、審査管理課に照会すること。