

ジェネリック医薬品品質情報検討会で取り上げた検討課題の試験結果報告

ジェネリック医薬品品質情報検討会
製剤試験 WG

第4回ジェネリック医薬品品質情報検討会（平成22年1月）及び第5回ジェネリック医薬品品質情報検討会（平成22年9月）において、日本ジェネリック製薬協会がJAPIC 医薬品情報データベースにより検索した文献情報を精査し、特に品質に問題のあると考えられるものはなかったものの、検討会として品質の確認のために合計3種の経口固形製剤（グリクラジド錠、ニトレンジピン錠、プレドニゾロン錠）を取り上げることとなった。また第5回ジェネリック医薬品品質情報検討会において、溶出規格逸脱による2製剤（メシル酸ブロモクリプチン錠、テオフィリン徐放錠）の自主回収が報告され、検討会において評価することとなった。さらに第5回ジェネリック医薬品品質情報検討会にて提案された治療濃度域の狭い医薬品の検討について、第6回ジェネリック医薬品品質情報検討会（平成23年2月）にて8製剤（カルバマゼピン錠、グリベンクラミド錠、ジソピラミドカプセル、リン酸ジソピラミド徐放錠、テオフィリン徐放錠、バルプロ酸ナトリウム錠、バルプロ酸ナトリウム徐放錠、プラゾシン錠）が検討対象品目として承認された。

以上、合計12製剤について溶出挙動の検討を行った。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て、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。プレドニゾロン錠では溶出挙動の比較は承認申請書の記載を確認して実施し、規格試法は局方に従った。その他の製剤では全てオレンジブックの方法に従った。

今回の検討では、溶出試験としてはプロファイルを求める試験のみを実施し、溶出規格への適否の判断は、溶出曲線上で判断した。

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、先発製剤の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。

表1 第4回、第5回及び第6回ジェネリック医薬品品質情報検討会で取り上げられた検討課題

第4回検討会

溶出試験 1製剤

対象品目	含量の種類	試験製剤	製剤数	溶出試験法	
				収載先	試験法
グリクラジド錠	40mg	40mg	7	オレンジブック	UV
	20mg	20mg	3	承認申請書	UV

第5回検討会

溶出試験 4製剤

対象品目	含量の種類	試験製剤	製剤数	溶出試験法	
				収載先	試験法
ニトレンジピン錠	5mg, 10mg	10mg	15	オレンジブック	HPLC(UV)
プレドニゾロン錠	1mg, 2.5mg, 5mg	5mg	10	その他	UV
メシル酸プロモクリプテン錠	2.5mg	2.5mg	11	オレンジブック	蛍光
テオフィリン徐放錠	50mg, 100mg, 200mg, 400mg	100mg (a, b, c)	2, 4, 3	オレンジブック	UV

第6回検討会

溶出試験 8製剤

対象品目	含量の種類	試験製剤	製剤数	溶出試験法	
				収載先	試験法
カルバマゼピン錠	100mg, 200mg	100mg, 200mg	3, 4	オレンジブック	UV
グリベンクラミド錠	1.25mg, 2.5mg	2.5mg (a, b)	8, 2	オレンジブック	HPLC(UV)
ジソピラミドカプセル	50mg, 100mg	100mg	8	オレンジブック	UV
リン酸ジソピラミド徐放錠	150mg	150mg	7	オレンジブック	UV
テオフィリン徐放錠	50mg, 100mg, 200mg, 400mg	100mg (a, b, c)	2, 4, 3	オレンジブック	UV
バルプロ酸ナトリウム錠	100mg, 200mg	100mg, 200mg	3, 6	オレンジブック	HPLC(UV)
バルプロ酸ナトリウム徐放錠	100mg, 200mg	200mg	3	オレンジブック	HPLC(UV)
プラゾシン錠	0.5mg, 1mg	0.5mg, 1mg	2, 2	オレンジブック	HPLC(UV)

3. 溶出試験結果

3-1. グリクラジド錠

グリクラジド錠の 20mg 錠、40mg 錠につき、溶出試験を実施した。

(1) 試験製剤

試験に用いたグリクラジド 40mg 錠は 7 製剤（先発 1 製剤及びジェネリック医薬品 6 製剤）、20mg 錠は 3 製剤（先発 1 製剤及びジェネリック医薬品 2 製剤）で、製剤一覧を表 2 に示した。いずれも、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 40mg 錠の溶出曲線を図 1～4 に、20mg 錠の溶出曲線を図 5～10 に示した。以後の全ての図中で同様であるが、No.1 は先発品、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。

40mg 錠の溶出規格は、pH6.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液を試験液として、毎分 50 回転で試験を行なうとき、5 分間及び 45 分間の溶出率が、それぞれ 55%以下及び 75%以上であり、No.2 の製剤では、45 分時点で 75%に満たない製剤が 6 個中 1 個認められたが、その他の製剤は規格に適合していた。製剤 No.2 のメーカーに問い合わせたところ、自社での規格試験では、規格に適合したと回答があり、溶出試験結果が規格値付近で推移していると思われた。類似性の判定では、全ての製剤で類似性が示された。

20mg 錠は、40mg 錠の含量違い製品であり「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、40mg 錠の標準製剤 1 錠に対して、20mg 錠の試験製剤 2 錠を用いて溶出試験・生物学的同等性試験が実施され、承認されている。そのため、図 5～8 中のオレンジブック及び標準となる先発製剤の 40mg 錠のデータは、図 1～4 と同じものであり、類似性の判定はこれらの溶出曲線と比較した。オレンジブックの 4 液性以外で、承認申請時の溶出の類似性のために実施された pH3.0 (製剤 No.1, No.2, No.3) 及び pH5.0 (製剤 No.1, No.3) における溶出曲線を図 9 及び図 10 に示した。この二つの図では、オレンジブックの曲線はないため、先発製剤とのみ比較した。その結果、いずれの試験液でも製剤 No.2 が、類似性の範囲から逸脱していた。製剤 2 は、品質管理上、溶出挙動の変化が捉えられていなかったが、崩壊性の確認により品質管理がなされていた。

3-2. ニトレンジピン錠

ニトレンジピン錠 10mg につき、溶出試験を実施した。

(1) 試験製剤

試験に用いたニトレンジピン錠は 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 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 11～14 に示した。ニトレンジピン錠 10mg の公的溶出規格は、0.15%ポリソルベート 80 溶液 (水) を用い、毎分 100 回転で試験を行なうとき、45 分で 70%以上であり、製剤 No.7 は、6 個のデータ中 2 個で溶出規格の 45 分で 70%をぎりぎり下回るものがあつたが、他の製剤は規格に適合した。製剤 No.7 のメーカーに問い合わせたところ、自社での規格試験では、規格に適合したと回答があり、溶出試験結果が規格値付近で推移していると思われた。

全ての試験液において、オレンジブック、先発製剤ともに 規定時間以内に 85%以上溶出する場合に該当し、40%及び 85%付近の 2 時点において比較判定するとき、類似性が認められた。

3-3. プレドニゾロン錠

プレドニゾロン錠 5mg につき、溶出試験を実施した。

(1) 試験製剤

試験に用いたプレドニゾロン錠は 10 製剤（全てジェネリック医薬品）で、製剤一覧を表 4 に示した。

(2) 溶出試験結果

各試験液における溶出曲線を図 15～18 に示した。日本薬局方プレドニゾロン錠の溶出規格は、水を試験液として、毎分 100 回転で試験を行なうとき、20 分で 70%以上であり、全ての製剤が規格に適合した。

プレドニゾロン錠は局方品であるため、先発品にあたる製剤は明らかでないが、最も古くに承認されているプレドニン錠 5mg（塩野義製薬株式会社）を標準製剤として用いた（製剤 No.1）。いずれの試験液においても、標準製剤の平均溶出率は 15 分以内に 85%以上となり、全ての製剤において標準製剤との類似性が認められた。

3-4. メシル酸ブロモクリプチン錠

メシル酸ブロモクリプチン錠 2.5mg につき、溶出試験を実施した。

(1) 試験製剤

試験に用いたメシル酸ブロモクリプチン錠は 11 製剤（先発 1 製剤及びジェネリック医薬品 10 製剤）で、製剤一覧を表 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 19～22 に示した。公的溶出規格は、試験液に pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を試験液として、毎分 50 回転で試験を行なうとき、15 分後の溶出率が 85%以上であり、全ての製剤が規格に適合した。

pH1.2 及び pH4.0 では、全ての製剤が 15 分以内に 85%以上溶出し、類似の範囲内であった。また、pH6.8 では、製剤間で大きな差が生じており、オレンジブックの曲線でも 60 分をピークに溶出率が減少していた。pH6.8 の試験液では、フィルターだけでなくガラス等への吸着も著しく、同一製剤であっても試験を繰り返すたびに異なる溶出挙動を示したことから、pH6.8 での判定はできないと判断し、判定から除外した。水においては、製剤 No.9 の溶出挙動がやや異なるが、ラグ補正により溶出率の類似性が示された。

3-5. カルバマゼピン錠

カルバマゼピン錠の 100mg 錠及び 200mg 錠につき、溶出試験を実施した。

(1) 試験製剤

試験に用いたカルバマゼピン 100mg 錠は 3 製剤（先発 1 製剤及びジェネリック医薬品 2 製剤）、200mg 錠は 4 製剤（先発 1 製剤及びジェネリック医薬品 3 製剤）で、製剤

一覧を表 6 に示した。いずれも、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 100mg 錠の溶出曲線を図 23～26 に、200mg 錠の溶出曲線を図 27～30 に示した。公的溶出規格は、水を試験液として、毎分 75 回転で試験を行なうとき、100mg 錠では 5 分で 55%以下、30 分で 70 %以上、200mg 錠では 5 分で 55%以下、45 分で 70 %以上であり、全ての製剤で規格に適合した。

100mg 錠の場合には、いずれの試験液においても、オレンジブックまたは先発製剤と比較した際に、全ての製剤で類似性が確認された。

200mg 錠の場合においても、全ての試験液において、製剤 No.4 の溶出が遅い傾向にあるものの、オレンジブックまたは先発製剤との比較において、全ての製剤で類似性が確認された。

3-6. グリベンクラミド錠

グリベンクラミド錠 2.5mg につき、溶出試験を実施した。

(1) 試験製剤

試験に用いたグリベンクラミド錠は先発品が 2 製剤あり、オレンジブックではそれぞれ a、b グループに分類されている。a グループは 8 製剤（先発 1 製剤及びジェネリック医薬品 7 製剤）、b グループは 2 製剤（先発 1 製剤及びジェネリック医薬品 1 製剤）で、製剤一覧を表 7 に示した。いずれも、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 a グループの溶出曲線を図 31～34 に、b グループの溶出曲線を図 35～38 に示した。なお、今回の溶出試験の実施にあたり、グリベンクラミドのフィルター吸着が認められたため、複数種のフィルターを検討した上で、フィルター吸着をほぼ無視できると考えられた親水性 PTFE を使用した。

公的溶出規格は、pH7.8 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液を試験液として、毎分 50 回転で試験を行なうとき、5 分で 50%以下、60 分で 75 %以上であり、全ての製剤で規格に適合した。

a グループの場合、オレンジブックと比較したとき、pH6.8 において、いくつかの製剤が類似性の範囲になかったが、先発品と比較した場合、全てのジェネリック医薬品において類似性が認められた。先発製剤の溶出挙動の変化が大きい傾向があったが、類似性の範囲内であった。

b グループの場合、オレンジブックと比較したとき、pH6.8 において、先発品である製剤 No.1 が類似性の範囲になかった。メーカーに問い合わせたところ、品質再評価時に一変を行っており、オレンジブックより溶出がやや速くなっているものの、メーカーでの試験では全体として 10%程度溶出が遅く、オレンジブックの曲線と類似性が担保されているとのことであった。試験時に使用したフィルターの材質が異なるため、吸着

程度の差が試験結果に影響している可能性が考えられた。

3-7. ジソピラミドカプセル

ジソピラミドカプセル 100mg につき、溶出試験を実施した。

(1) 試験製剤

試験に用いたジソピラミドカプセルは 8 製剤（先発 1 製剤及びジェネリック医薬品 7 製剤）で、製剤一覧を表 8 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 39～42 に示した。公的溶出規格は、薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液を試験液として、毎分 50 回転で試験を行なうとき、30 分で 75%以上であり、全ての製剤で規格に適合した。

pH1.2 及び pH6.8 では、オレンジブックまたは先発製剤と比較したときに、全ての製剤で類似性が認められた。しかし、pH4.0 においては、製剤 No.8 がオレンジブックとも先発品とも類似性が認められなかった。また、水を試験液とした場合、いくつかの製剤ではオレンジブックとの類似性を認められなかったが、先発品とは類似の範囲内であった。

No.8 の製剤に関しては、メーカーに確認したところ、品質再評価時の一変において、pH4.0 における溶出挙動が異なる状態で、生物学的同等性試験を実施しており、溶出挙動の差が、有効性に影響を及ぼさない程度であると考えられた。

3-8 リン酸ジソピラミド徐放錠

リン酸ジソピラミド徐放錠 150mg につき、溶出試験を実施した。

(1) 試験製剤

試験に用いたリン酸ジソピラミド徐放錠は 7 製剤（先発 1 製剤及びジェネリック医薬品 6 製剤）で、製剤一覧を表 9 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 43～46 に示した。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、60 分、3 時間及び 10 時間の溶出率が、それぞれ 15～45%、35～65%、70%以上であり、全ての製剤で規格に適合した。

いずれの試験液においても、オレンジブックまたは先発製剤と比較した際に、全ての製剤で類似性が確認された。

3-9. テオフィリン徐放錠

テオフィリン徐放錠 100mg につき、溶出試験を実施した。

(1) 試験製剤

試験に用いたテオフィリン徐放錠は、オレンジブックでは a、b、c グループに分類さ

れている。a グループは2 製剤（ジェネリック医薬品 2 製剤）、b グループは4 製剤（先発 1 製剤及びジェネリック医薬品 3 製剤）及び c グループは3 製剤（先発 2 製剤及びジェネリック医薬品 1 製剤）で、製剤一覧を表 10 に示した。各グループとも、製剤 No.1 が品質再評価時の標準製剤である。

(2) 溶出試験結果

各試験液における a グループの溶出曲線を図 47～50 に、b グループの溶出曲線を図 51～54 に、また c グループの溶出曲線を図 55～58 に示した。公的溶出規格は、a グループは、薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液を試験液として毎分 50 回転で試験を行なうとき、2 時間、4 時間及び 10 時間の溶出率が、それぞれ 15～45%、35～65%、75%以上で、b グループは、薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液を試験液として毎分 50 回転で試験を行なうとき、1.5 時間、6 時間及び 24 時間の溶出率が、それぞれ 15～45%、35～65%、85%以上、さらに c グループは、水を試験液として毎分 100 回転で試験を行なうとき、4 時間、8 時間及び 24 時間の溶出率が、それぞれ 15～45%、35～65%、70%以上であり、全ての製剤で規格に適合した。

a グループの場合、いずれの試験液においても、オレンジブックまたは品質再評価時の標準製剤と比較した際に、全ての製剤で類似性が確認された。

b グループにおいて、オレンジブックと比較した場合、全ての試験液において、類似性が認められた。水においては先発品の溶出がやや遅くなっている傾向があった。

c グループの場合、いずれの試験液においても、オレンジブックまたは先発製剤と比較した際に、全ての製剤で類似性が確認された。

3-10. バルプロ酸ナトリウム錠

バルプロ酸ナトリウム錠の 100mg 錠、200mg 錠につき、溶出試験を実施した。

(1) 試験製剤

試験に用いたバルプロ酸ナトリウム 100mg 錠は3 製剤（先発 1 製剤及びジェネリック医薬品 2 製剤）、200mg 錠は6 製剤（先発 1 製剤及びジェネリック医薬品 5 製剤）で、製剤一覧を表 11 に示した。いずれも、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 100mg 錠の溶出曲線を図 59～62 に、200mg 錠の溶出曲線を図 63～66 に示した。公的溶出規格は、100mg 錠、200mg 錠ともに、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 85%以上であり、全ての製剤で規格に適合した。

100mg 錠では、オレンジブックと比較した場合、全ての試験液において、類似性が認められた。

200mg 錠では、pH1.2 において、先発品も含め各製剤で個々のバラつきが認められた。オレンジブックの個々のデータにおいても、90 分、120 分、180 分時点のサンプルで著しいバラつきが確認されており、pH1.2 においては、バラつきの出やすい製剤であると

考えられ、今回の試験では類似性の判定を行わないこととした。その他 3 種の試験液においては、オレンジブックと先発品は非常に類似した溶出挙動を示しており、ラグ補正後の比較から、製剤 No.2 が、オレンジブック及び先発品と類似性の範囲を逸脱していた。

3-11. バルプロ酸ナトリウム徐放錠

バルプロ酸ナトリウム徐放錠 200mg につき、溶出試験を実施した。

(1) 試験製剤

試験に用いたバルプロ酸ナトリウム徐放錠は 3 製剤（先発 1 製剤及びジェネリック医薬品 2 製剤）で、製剤一覧を表 12 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 67～70 に示した。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、4 時間、6 時間、12 時間の溶出率が、それぞれ 15～45%、35～65%、75 以上であり、全ての製剤で規格に適合した。

いずれの試験液においても、オレンジブックまたは先発製剤と比較した際に、全ての製剤で類似性が確認された。

3-12. プラゾシン錠

プラゾシン錠の 0.5mg 錠、1mg 錠につき、溶出試験を実施した。

(1) 試験製剤

試験に用いたプラゾシン 0.5mg 錠は 2 製剤（先発 1 製剤及びジェネリック医薬品 1 製剤）、1mg 錠は 2 製剤（先発 1 製剤及びジェネリック医薬品 1 製剤）で、製剤一覧を表 13 に示した。いずれも、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 0.5mg 錠の溶出曲線を図 71～74 に、1mg 錠の溶出曲線を図 75～78 に示した。公的溶出規格は、pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を試験液として、毎分 75 回転で試験を行なうとき、60 分での溶出率が、0.5mg 錠では 85%以上、1mg 錠では 80%以上であり、全ての製剤で規格に適合した。

0.5mg 錠、1mg 錠ともに、製剤 No.2 の溶出がやや早い傾向にあるが、全ての試験液において、全製剤が類似の範囲内であった。