

ミコフェノール酸モフェチルカプセルの溶出試験結果報告

ジェネリック医薬品品質情報検討会
製剤試験 WG

免疫抑制剤のミコフェノール酸製剤は、その有効性・安全性の確保に血中濃度管理の重要性が高い医薬品である。第 18 回検討会の文献調査(資料 18-3)において同製剤の使用時における課題が審議されたことから、溶出試験を実施したので結果を報告する。

なお、本品目の先発品から後発品への切り替えに関する国内外の取り扱いの状況は、第 20 回検討会で報告している(資料 20-7)。

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 3 製剤で表 1 に示した。ミコフェノール酸モフェチルカプセル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、先発製剤の溶出曲線と比較した。

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。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。

表1. ミコフェノール酸モフェチルカプセル製剤リスト

製剤No	製品名	製造販売元	ロット番号	使用期限	実施した試験液
No.1	セルセプトカプセル250mg	中外製薬㈱	16J010D	2019.10	pH1.2, 4.0, 5.0, 6.8, 水
No.2	ミコフェノール酸モフェチルカプセル250mg「テバ」	武田テバファーマ㈱	CT0073	2019.11	pH1.2, 4.0, 6.8, 水
No.3	ミコフェノール酸モフェチルカプセル250mg「ファイザー」	マイラン製薬㈱	S63252	2020.02	pH1.2, 5.0, 6.8, 水

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。製剤 No.1 が先発品である。

溶出速度は pH 依存性を示し、いずれの製剤も低 pH 領域では十分な溶出を示したものの、pH6.8 および水では、360 分までの溶出率は、30%程度であった。ミコフェノールモフェチルの溶解度は pH 依存性が大きいことが報告されており、製剤での溶出率の pH 依存性は原薬の特性によるものと考えられた。

溶出挙動の比較では、pH1.2、pH6.8 および水において、いずれの後発品も先発品と類似の範囲にあった。これに対し、pH4.0 および pH5.0 においては、後発品は先発品よりも溶出が速い傾向にあり、pH5.0 で製剤 No.3 が類似の範囲になかった。製剤 No.3 の溶出挙動について、インタビューフォーム(IF)に記載された開発時の溶出挙動と比較したところ、大きな差はなかった。評価対象と

した流通製剤では、症例が報告(第 18 回検討会 資料 18-3)された先発品からの製剤変更時における血中濃度の変動との相関は確認されなかった。

製剤 No.1(先発品)の溶出性が変動している可能性について、メーカーに問い合わせを行なった。その結果、ミコフェノール酸モフェチルの溶解性は pH に大きく依存すること、pH5.0 ではカプセル剤皮の崩壊時間が影響を受け内容物の放出を遅らせる可能性があること、さらに、原薬の溶解性が低い環境であることから溶解速度が遅く、溶出試験の条件・環境の差が溶出プロファイルへ影響を及ぼす可能性があるとの回答があった。また今回の結果と提出された開発時の溶出挙動に差が認められたものの、明らかに異常であるとは考えていないとのことであった。

製剤試験 WG では、酸性領域で速やかに溶出する医薬品について、溶解度が大きく変動する pH 領域における溶出性の製剤間の差異が、一般的な患者におけるバイオアベイラビリティに与える影響は限定されると考察した。溶出規格は酸性溶液(0.1mol/L 塩酸試液)で設定されているが、幅広い患者層(低胃酸など)における有効性と安全性を医薬品ライフサイクルにわたり確保する観点から、弱酸性領域における溶出挙動を指標とした管理の活用が、今後の重要な課題と考えられた。

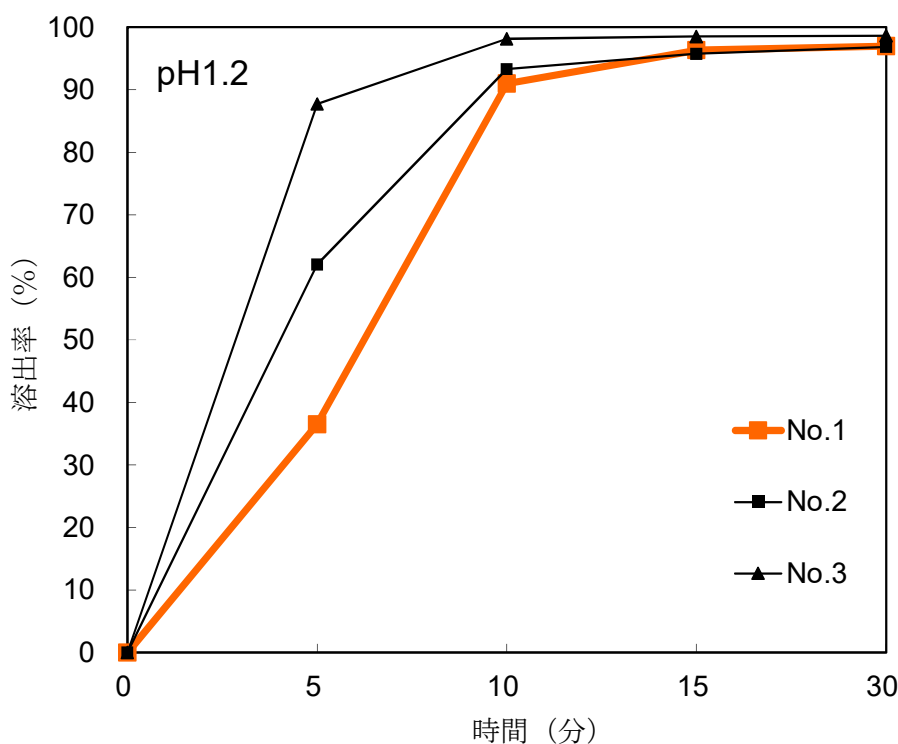


図 1. ミコフェノール酸モフェチルカプセルの pH1.2 における溶出挙動

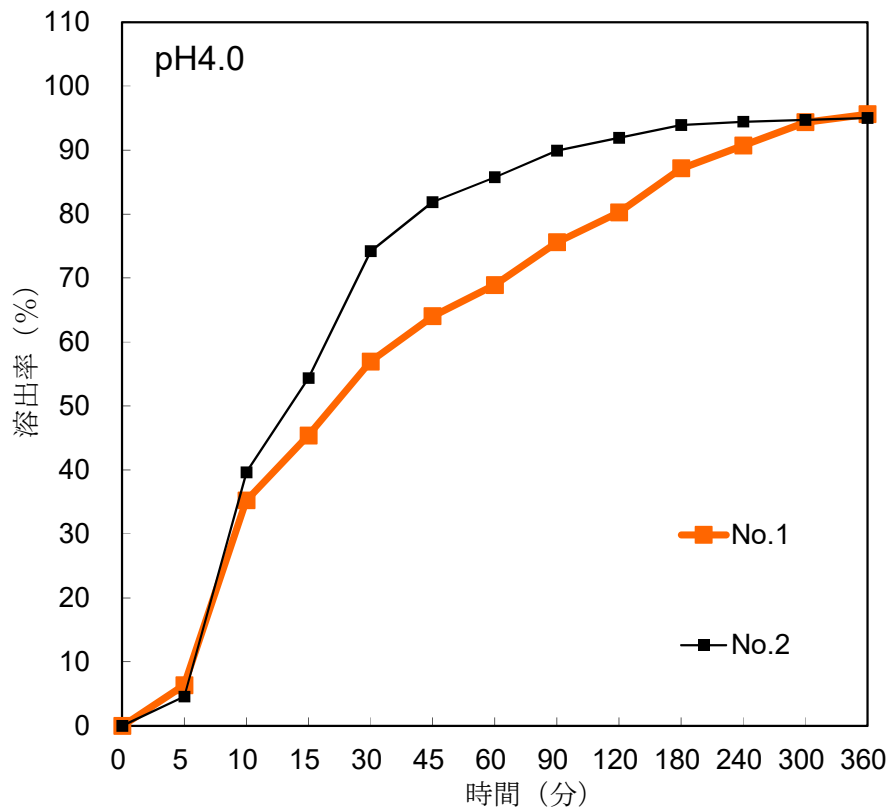


図 2. ミコフェノール酸モフェチルカプセルの pH4.0 における溶出挙動

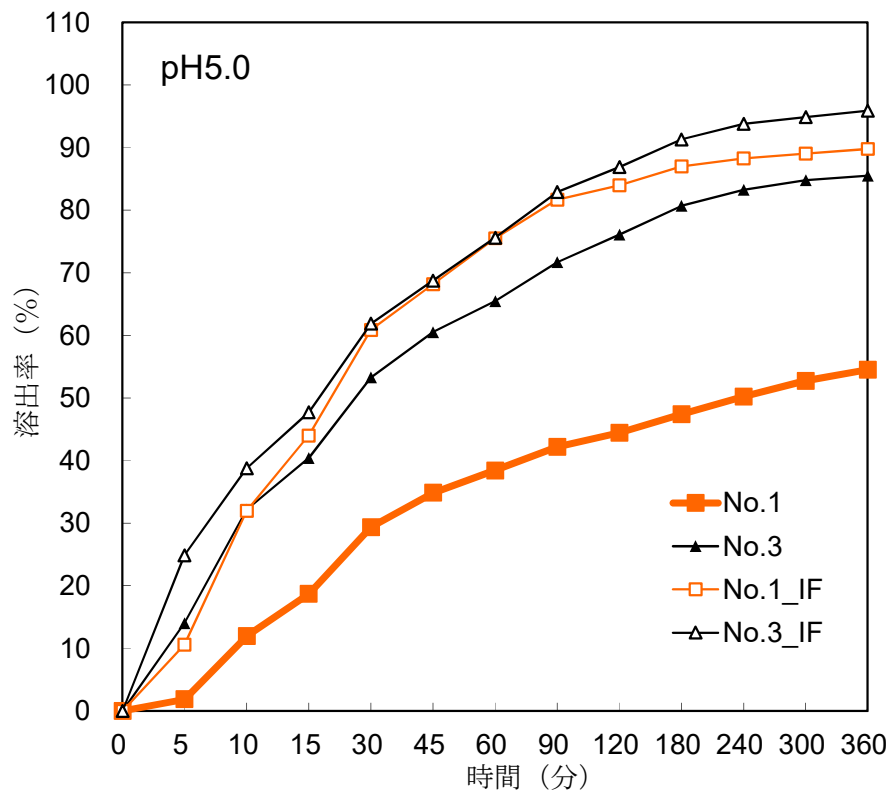


図 3. ミコフェノール酸モフェチルカプセルの pH5.0 における溶出挙動

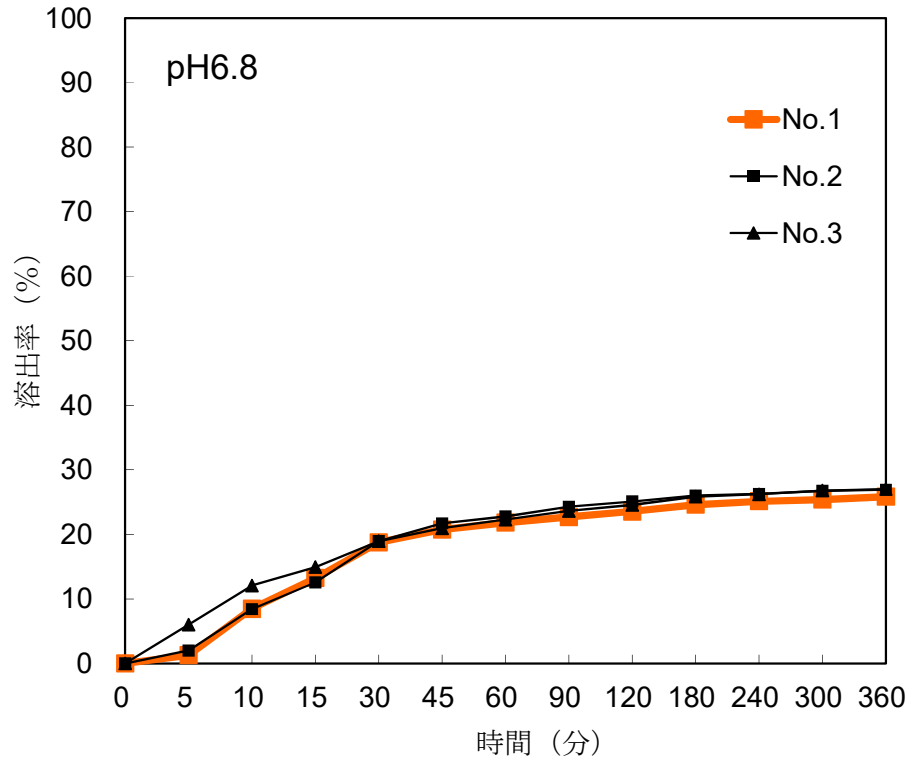


図 4. ミコフェノール酸モフェチルカプセルの pH6.8 における溶出挙動

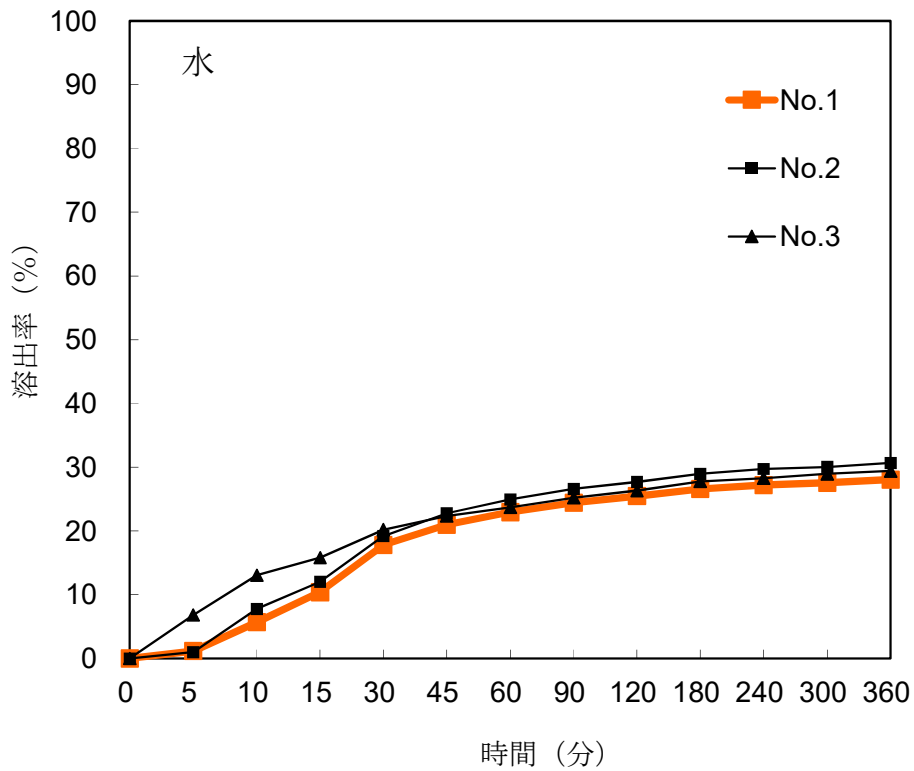


図 5. ミコフェノール酸モフェチルカプセルの水における溶出挙動