

イトラコナゾール製剤の溶出性の確認状況について

ジェネリック医薬品品質情報検討会
事務局

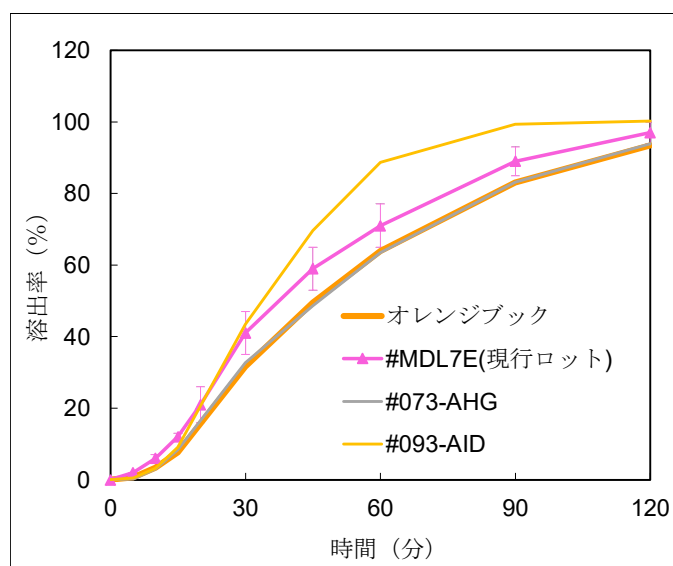
1. はじめに

第28回ジェネリック検討会（令和4年2月）において、先発品の溶出挙動のばらつきを抑える対応が完了したことを報告した。今回、先発品の近年のロットについて、品質再評価時の溶出曲線（オレンジブック曲線）に相当するロット（#073-AHG）と比較して同等の溶出挙動を示すか、先発企業が実施した溶出試験の結果より確認した。また、後発品についても各社に状況を照会した。以下、各社から提出された報告書よりグラフ等を抜粋して結果を報告する。なお、イトラコナゾール製剤は溶出試験第1液（pH 1.2）以外の試験液には溶解しないため、溶出試験は溶出試験第1液のみ実施されている。

2. 溶出挙動の確認

2-1. 先発品（イトリゾールカプセル 50: ヤンセンファーマ(株)）

国内流通ロット（ロット#: MDL7E）の溶出試験結果が報告された（下図）。流通ロットは、BE試験で生物学的同等性が確認できなかったロット#093-AIDの製剤と比べて30分以降の溶出が抑制されており、オレンジブックおよびロット#073-AHGの製剤と比較して溶出曲線の f_2 は50を超えていた。このことから、現在流通している先発品の溶出性は、品質再評価時の製剤と同等の範囲にあると考えられた。



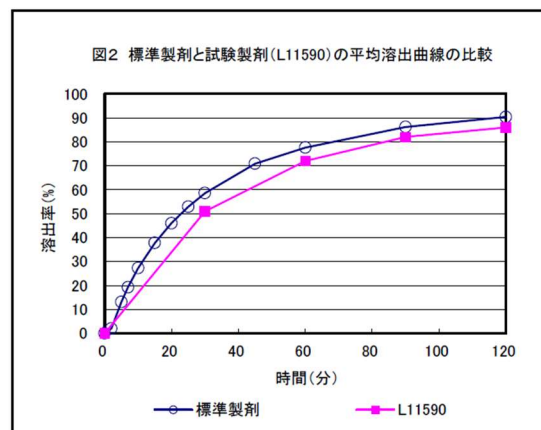
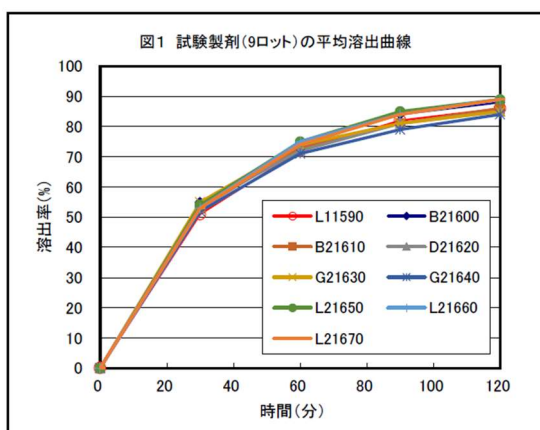
2-2. 後発品

イトラコナゾール製剤の後発品は以下の 4 製品で、品質再評価品目はカプセルのみである。

1. イトラコナゾール錠 50 mg 「科研」 科研製薬(株)
2. イトラコナゾール錠 50 mg 「日医工」 日医工(株)
3. イトラコナゾール錠 100 mg 「日医工」 日医工(株)
4. イトラコナゾールカプセル 50 mg 「SW」 沢井製薬(株)

2-2-1. イトラコナゾール錠 50 mg 「科研」

当該製品は、先発品と異なる剤形であるため、承認書においてはオレンジブックの試験法ではなく、個別の溶出試験が設定されている。当該企業より、2022 年 1 月以降に市場出荷された全 9 ロットのデータが示され（左図）、開発時の自社製品を標準製剤として溶出曲線を比較したところ、全てのロットが同等の範囲にあることが確認された ($f_2 > 50$)（右図にロット#L11590 との比較のみ示す）。



左図：9 ロットの溶出曲線、右図：ロット#L11590 と開発時製剤の溶出曲線

2-2-2. イトラコナゾール錠 50 mg 「日医工」、イトラコナゾール錠 100 mg 「日医工」

各含量につき、現行品の 3 ロットから中間の溶出を示すロットを選択し、それぞれ開発時の自社製品を標準製剤として溶出挙動が比較された。

50mg 錠 (#LN2701) は、開発時ロット (#ITR06) と比べて 45 分以降の溶出が速い傾向にあるものの $f_2=42$ であり、類似の範囲にあると判断された。

100mg 錠 (#II0301) は、開発時ロット (#ITB12) と比較して溶出が遅く、類似の範囲になかった ($f_2=25$)。溶出規格には適合していた。今後、過去に溶出に影響を及ぼすような変更の確認調査を行い、溶出率が低い原因を究明し、溶出挙動が類似の範囲となるように改善検討するとの報告があった。

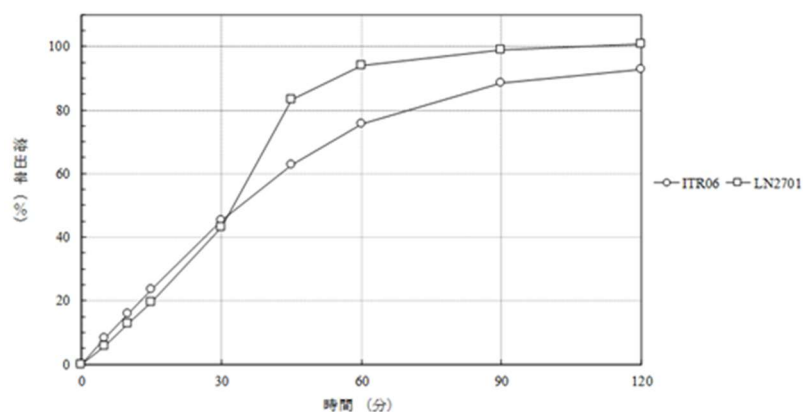


図 50mg錠の現行ロット (# LN2701) と開発時ロット (# ITR06) の溶出曲線

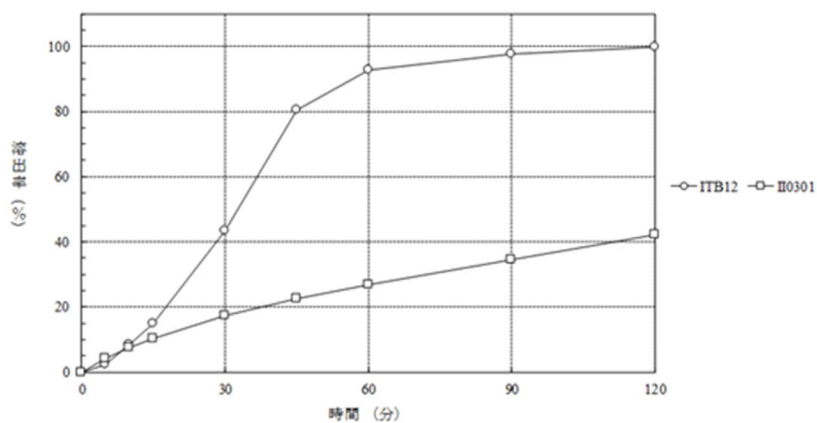
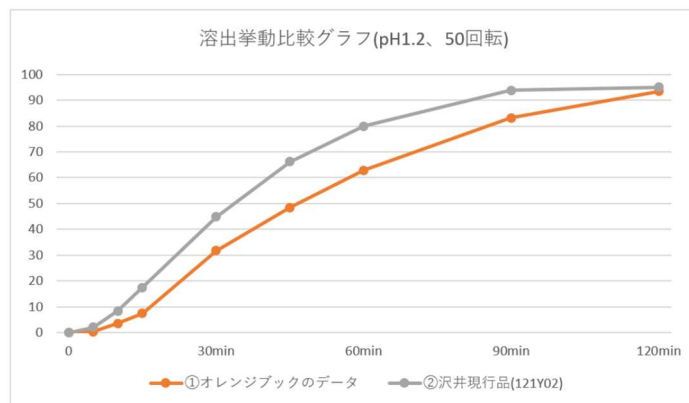


図 100mg錠の現行ロット (# II0301) と開発時ロット (# ITB12) の溶出曲線

2-2-3. イトラコナゾールカプセル 50 mg 「SW」

現行品とオレンジブック曲線を比較し、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、オレンジブック曲線の平均溶出率が 40%付近 (30 分)、及び 85%付近 (90 分) の 2 時点で比較するとき、両者の平均溶出率は±15%以内にあり、類似の範囲にあることが確認された。



3. まとめ

先発品の現行ロットは、品質再評価時の溶出挙動と同等の範囲で管理されていることが確認された。また後発品は、一部を除き、開発時もしくは品質再評価時の溶出性を維持していた。溶出変動が確認された製剤については、溶出規格に適合していることから、ただちに有効性・安全性に影響が出るとは考えにくいものの、当該企業により溶出性変動の原因究明と改善が行われることとなった。