

イトラコナゾールカプセルの経過と今後の方針について

ジェネリック医薬品品質情報検討会
事務局

1. これまでの経緯

第 1 回ジェネリック検討会（平成 20 年 7 月）の文献等でイトラコナゾール製剤の後発品の品質に関する疑義が報告されたことを受けてイトラコナゾールワーキンググループ（WG）が設置され、検証が開始された。製剤の特殊性を鑑み、生物学的同等性（BE）試験を同一プロトコールで実施することとなった。（第 2 回検討会）

BE 試験に用いる標準製剤（先発品：イトリゾールカプセル）のロット選定に先立ち、先発品の新旧各 4 ロットの溶出試験を実施したところ、ロット間の溶出の差異が明らかとなった。そこで、溶出が異なる 2 ロット（ $f_2 < 42$ ）の生物学的同等性試験を実施したところ、ロット間で統計的な有意差が認められた。本結果を受け、まず先発企業において、生物学的同等性が得られなかった原因の検討を行うとともに、ロット間のばらつきを最小化する製造管理方法の検討と確立を行うこととなった（第 5 回検討会）

2. その後の先発企業の対応

2012 年 12 月 『イトリゾールカプセル 50 の溶出プロファイルのバラツキに関する調査について』が提出された。添加剤として使用されているヒプロメロースの粘度が溶出性に強い相関があることが報告された。

2015 年 3 月 厚労省、国衛研、先発企業の面談が実施された。溶出規格である 90 分時点に加え、社内規格として 60 分時点も設定していると説明があった。ヒプロメロースの粘度については、ヒプロメロースのろ過のしやすさと、望ましい溶出を得るためのヒプロメロースの品質（粘度）が相反しており、ろ過工程の検討（工程を無くす、または軽減する）が必要と説明された。

2016 年 3 月 厚労省、国衛研、先発企業の面談が実施された。ヒプロメロースのメトキシ基とヒドロキシプロポキシ基の置換度が溶出性に影響することが明らかとなったことから、2014 年 10 月以降、置換度をコントロールしたヒプロメロースを用いて製造していること、および 60 分時点の溶出率のばらつきが置換度コントロール開始後に改善していることが説明された。

2016 年 5 月 ここまでの検討事項をまとめた『イトリゾールカプセル 50 の溶出プロファイルのバラツキに関する調査』が提出された。

- HPMC の粘度と溶出性の相関が示されたため、粘度の社内規格を変更する（狭める）是正措置を実施。

- 溶出のバラツキを制御するために、2012年9月より、イトリゾールカプセル 50 の製造に用いるバルクビーズの出荷規格に、溶出試験の社内規格（60分時点の溶出率）を追加設定。
- ヒプロメロースのヒドロキシプロポキシ基の置換度が低いほど溶出が早くなるとの結果を得たことから、2014年4Qより、適切なヒドロキシプロポキシ基置換度のヒプロメロースを使用し、ロット間の溶出のばらつきを低減。

3. 今後の方針について

先発品について、品質再評価時の溶出速度に相当するロット（#073-AHG）と近年のロットを比較し同等の溶出速度を示すことを、先発企業による溶出試験で確認する。

イトラコナゾール製剤リスト（2022年1月時点）

1. イトリゾールカプセル 50	ヤンセンファーマ(株)
2. イトラコナゾール錠 50mg 「科研」	科研製薬(株)
3. イトラコナゾール錠 50mg 「日医工」	日医工(株)
4. イトラコナゾール錠 100mg 「日医工」	日医工(株)
5. イトラコナゾールカプセル 50mg 「SW」	沢井製薬(株)
イトラコナゾール錠 50 「MEEK」	小林化工(株)（経過措置 2022.3 末）
イトラコナゾール錠 100 「MEEK」	小林化工(株)（経過措置 2022.3 末）
イトラコナゾール錠 200 「MEEK」	小林化工(株)（経過措置 2022.3 末）