

第6回ジェネリック医薬品品質情報検討会で検討課題となった
アスピリン腸溶剤の試験結果報告

国立医薬品食品衛生研究所
薬品部

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）において、日本ジェネリック製薬協会による文献調査結果から、検討会として品質の確認のためにアスピリン腸溶錠を検討課題として取り上げた。文献調査で報告された学会発表では、ニチアスピリン錠100mgからバイアスピリン錠100mgに切り替えを行った10日後に、全身の皮下出血及び鼻血症状が発現したという事例が報告され、両剤の pH1.2及び6.8における経時的な溶出率と、ラットを用いた血小板凝集能に差が認められたため品質の差が原因であるとされていた。

そこで、市販アスピリン腸溶錠の溶出挙動を比較検討した。

1. 試験製剤と試験方法

アスピリン腸溶錠市場流通品は、卸業者を通じて国立医薬品食品衛生研究所で購入した。アスピリン腸溶錠 100mg の製剤のリストを表 1 に示した。No.1 はジェネリック医薬品であるが標準製剤で、その他のジェネリック医薬品は 6 製剤であった。アスピリン腸溶錠は、品質再評価対象製剤ではないため、溶出挙動の比較は承認申請書の記載を確認して実施した。

表1 アスピリン腸溶錠 製品リスト

製剤No	製品名	製造販売元	ロット番号	使用期限
No.1	バイアスピリン	バイエル薬品株式会社	JPR0795	2014.01
No.2	アスピリン腸溶錠100mg「タイヨー」	大洋薬品工業株式会社	871155	2012.04
No.3	アスピリン錠100mg「トーワ」	東和薬品株式会社	B007	2013.04
No.4	アスピリン錠100「KN」	小林化工株式会社	T1EK05	2014.04
No.5	ゼンアスピリン錠100	全星薬品工業株式会社	231M	2012.07
No.6	ニチアスピリン錠100	日医工株式会社	GT2301	2013.07
No.7	アスピリン腸溶錠100mg「マイラン」	マイラン製薬株式会社	004A0K	2013.02

なお、溶出試験としては、プロファイルの類似性を検討するための試験のみを実施した。従って、溶出性の規格試験法は、いずれの場合もパドル法 75 回転で規定されているため、ここでは適否の判断はできなかった。

標準製剤との溶出挙動の類似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。

2. 溶出試験結果

腸溶性製剤において同等性試験ガイドラインに示されている試験条件、pH1.2、pH6.0、pH6.8 での溶出曲線を図 1～3 に示した。ただし、pH6.8 の試験液は承認申請書に従い、崩壊試験第 2 液とした。

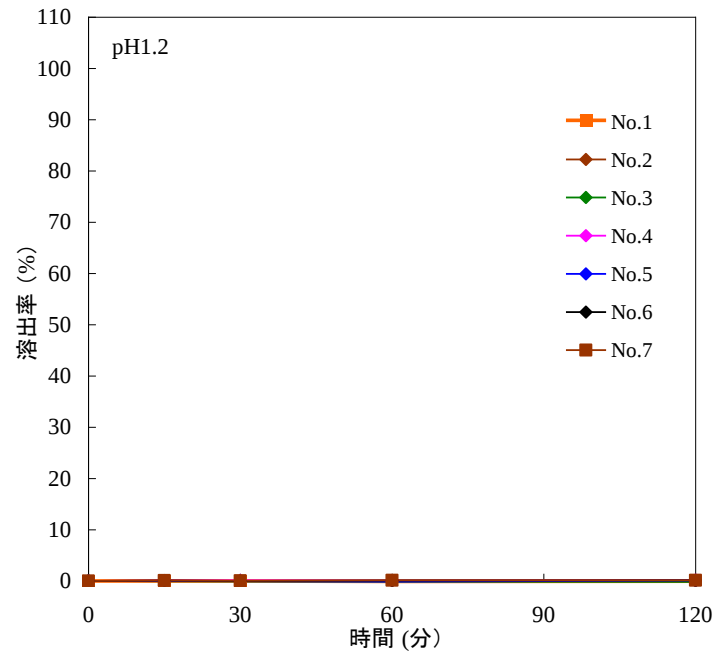


図 1 アスピリン腸溶錠の pH1.2 における溶出挙動

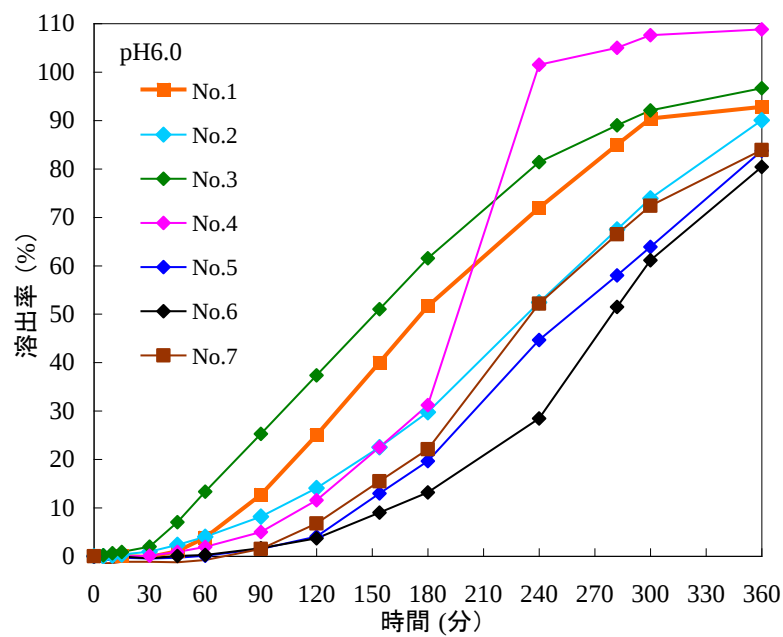


図 2 アスピリン腸溶錠の pH6.0 における溶出挙動

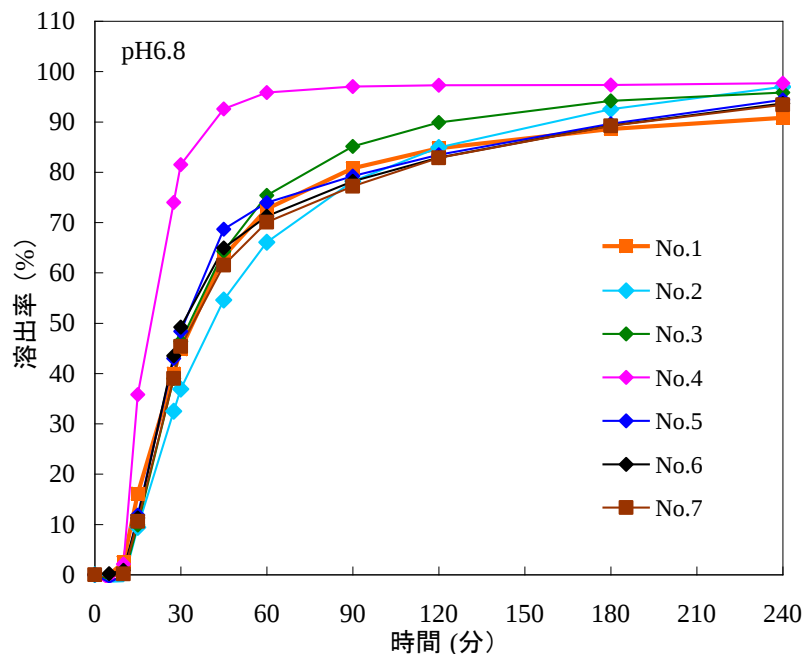


図3 アスピリン腸溶錠の pH6.8 における溶出挙動

pH1.2 においては、いずれの製剤もほとんど溶出しなかった。

pH6.0 においては、製剤 No.5、No.6 が標準製剤よりも溶出が遅い傾向が認められた。これらの製剤では、pH6.0 における個々の錠剤間での溶出性のばらつきも大きく、腸溶性皮膜の制御が難しいためと思われた。メーカーに問い合わせたところ、すでに 2011 年 7 月に製法変更の一部変更届け出を承認されており、溶出性が速くなり改善されているとの回答があった。今後、さらに製法変更後の新たな製剤について溶出挙動を検討し、確認することとしたい。

pH6.8 における溶出挙動では、製剤 No.4 でやや溶出が速い傾向が認められた。製剤 No.4 のメーカーに問い合わせたところ、比較に用いた標準製剤のロットが異なるため、問題のない試験結果が得られたとの回答であったが、当初の承認申請時のプロファイルと比較すると溶出性が速く、今後製法のコントロールが検討される予定となっている。

以上の結果では、アスピリン腸溶錠では、全ての製剤で同じメタクリル酸コポリマーの腸溶性フィルムコーティングが施されており、ロット間でのばらつきも大きいことから、類似性の判定は困難であると思われ、類似の判定は記載しなかった。

検討の発端となった学会発表で取り上げられていたジェネリック医薬品は、No.1 と No.6 であり、これらの製剤の pH6.0 における溶出挙動はやや異なっていた。これらの製剤の pH6.8 における溶出挙動には差が認められないことから、有効性に大きな影響は無いと思われるが、生物学的同等性試験ガイドラインに従って製造したバイオバッチの品質維持の観点から、今後も引き続き、製法の維持管理が望ましい。