

先発企業のイトラコナゾール製剤においてロット間の生物学的同等性が認められなかったことに対するジェネリック医薬品品質情報検討会の見解

平成22年10月6日

難溶性のイトラコナゾールは通常の結晶状態では消化管液に溶けにくいいため、吸収性は低い。そのため、消化管液に溶けやすくして吸収性を改善するよう、先発医薬品、後発医薬品において、ともに、アモルファス化という特別な製剤工夫がなされている。ジェネリック医薬品品質情報検討会においては、この特殊な製剤特性^{*}を有するイトラコナゾール製剤間の血中濃度の違いが認められたとの学会発表を受け、それらの品質について、平成20年の第一回検討会にて検討対象として取り上げ、以降、ワーキンググループによる検討を行っているところである。

その検討過程において、先発製剤のロット間で溶出プロファイルのばらつきが大きいのではないかと指摘が後発企業からなされたため、まずは先発企業において、先発製剤のロット間の生物学的同等性試験（健康成人における薬物血中濃度の比較試験）を行うこととし、品質再評価における標準製剤とほぼ同じ溶出プロファイルを示すロットの製剤を標準製剤とし、市販製剤の数ロットの中で最も速いロットの製剤を試験製剤として実施された。

その結果、両ロットの製剤については、当該試験の指標となる最高血中濃度(C_{max})及び血中濃度-時間曲線下の面積(AUC)のいずれにおいても、生物学的に同等であると判定することができないということであった。ただし、いずれのロットの製剤も承認規格には適合しており、薬事法上の問題はない。

イトラコナゾール製剤のように水に溶けにくく、良好な吸収性を確保するために特別な製剤加工を必要とする医薬品においては、製剤技術上、均一な品質を有する製剤を製造することが難しいことが多く、そのため、品質の維持管理には、特に、注意が必要であることが知られている。

今回の試験結果を受けて、過去の溶出試験結果の推移を見ると、ロット間差はあるものの、2006年頃より溶出が速くなったことが認められた。したがって、この頃から血中濃度が高くなる製剤へ変化した可能性が否めない。

ここで、溶出が速いために血中濃度がより高めになった先発製剤について、企業よりその有効性及び安全性に関して説明を求めたところ、イトラコナゾール抗菌活性の特性から有効性への影響はないとみられること、また、安全性については、副作用報告やパルス療法特定使用成績調査結果において副作用である肝障害等の報告に増加傾向がみられていないことから、今回みられたロット間のばらつきによる製品の有効性及び安全性への影響はないと考えたとの見解であり、本検討会はこの説明を了承した。

ただし、医療現場においてこうした本剤の特性を理解して使用されることは医療上有益であることから、先発企業においては、今回の結果を各医療機関に情報提供するとともに、

安全性について入念的に今後も肝障害等の副作用の発生状況等に留意することが適当と考える。

また、先発企業においては、当該製品について生物学的同等性が得られなかった原因の検討を行い、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速やかに行う必要があると考える。

一方、後発医薬品のイトラコナゾール製剤はすべて通常の承認に基づいて販売された製剤であるため、承認時の生物学的同等性試験において、市販されている先発製剤の3ロットから溶出性の中間のものを標準製剤として選択し（特異的に高い又は低い溶出性のものは標準製剤として選択されないため）、承認当時に市販されている平均的な先発医薬品製剤との生物学的同等性が確保されている。したがって、先発製剤と同様に有効性及び安全性への影響はないものとする。

ただし、ジェネリック製剤についても、先発製剤と同様、安全性について入念的に今後も肝障害等の副作用の発生状況等に留意することが適当と考える。

なお、イトラコナゾール製剤以外に同様の製剤加工がなされている製剤は少ないが、水に溶けにくい薬物において同様の問題がないか引き続き検証していく必要がある。

また、今後、水に溶けにくい薬物に特殊な製剤加工が加えられた製剤が増えていくことが予想されるため、その製剤開発に当たっては、安定的に同一品質の製剤が製造される製法が検討されること、また、安定した製品供給を保证するための品質評価法を確立するための検討が重要である。

* イトラコナゾール製剤の特殊な製剤特性：試験規格の設定のためには、通常、pHの範囲等を広く検討し、品質の変化を高感度に検出できる試験法が設定される。しかし、本製剤はpH1.2にしか溶解しないため、品質管理のための溶出試験はこの条件で行われている。本検討会においては、この条件での溶出試験規格が品質管理のためには不適切であったことを認識し、この点を改善するため、例えば、ポリソルベート80溶液を用いた溶出試験液の検討など、更に、検討を進めることが提案されたところである。