

生物学的同等性試験におけるイトリゾール®カプセル 50 のロット間で認められた統計学的有意差が本剤の安全性に及ぼす影響に関する会社見解に、イトラコナゾールパルス療法特定使用成績調査の結果を含めた背景について

品質再評価時を含む 2004 年から 2009 年のイトリゾール®カプセル 50 の溶出試験成績を図 1 に示す。2004 年から 2006 年の溶出率は、承認申請時の規格（パドル法（シンカーを用いる）、100 回転で、60 分後が 50%以上、120 分後が 75%以上）で測定されており、2007 年以降の溶出率は、品質再評価時の規格（パドル法（シンカーなし）、50 回転で、90 分後が 70%以上）で測定されている。その為、2004 年から 2006 年の溶出率を 2007 年以降と直接比較することはできなかった。しかしながら、承認申請時の規格で測定している 2006 年の 60 分後の溶出率が、2004 年及び 2005 年と比べ高くなる傾向が認められた。よって、イトリゾール®カプセル 50 の安全性について、パルス療法特定使用成績調査の結果も踏まえ評価することとした。

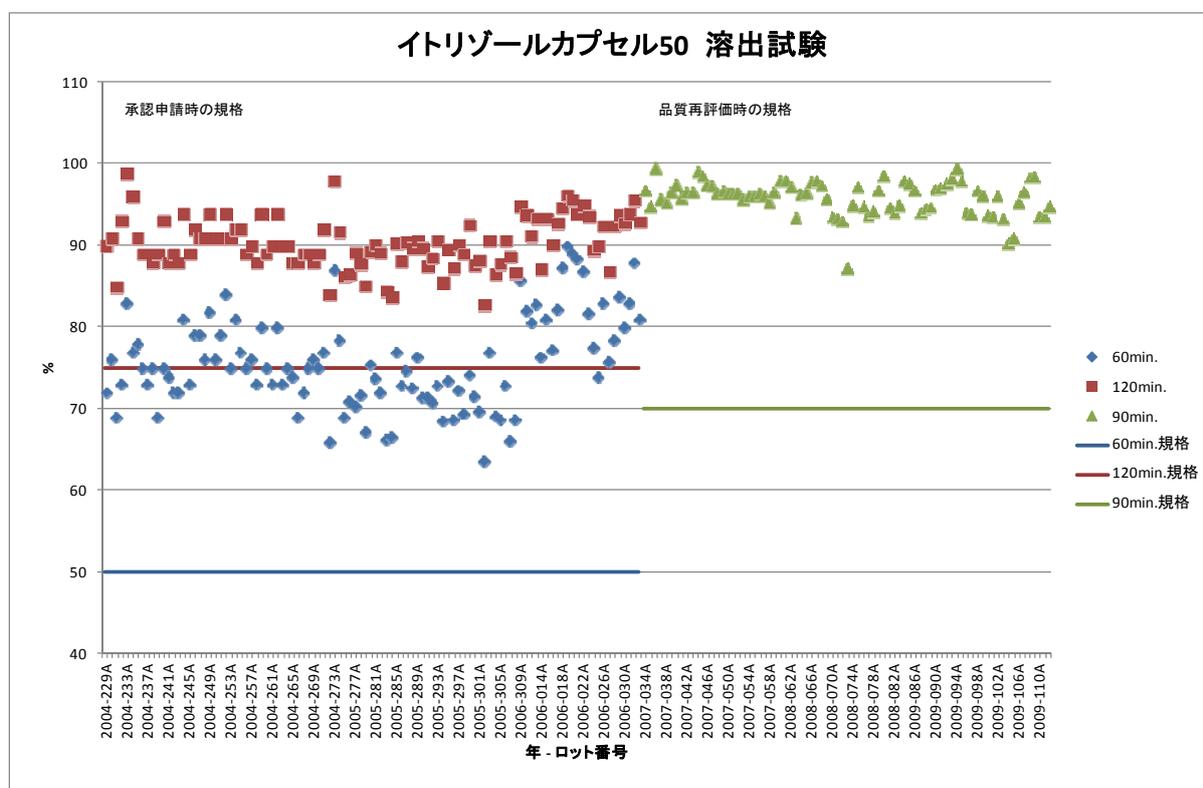


図 1 2004 年から 2009 年のイトリゾール®カプセル 50 の溶出率

承認申請時の規格（100 回転で、60 分後で 50%以上、120 分で 75%以上）

品質再評価時の規格（50 回転で、90 分後で 70%以上）

また、品質再評価時の規格で測定した溶出率（50 回転で 90 分後の溶出率）が、承認申請時の規格で測定した溶出率（100 回転で 120 分値）と比べ高値を示す傾向にあったが、その要因を以下に考察する。

品質再評価時の規格では、承認申請時の規格で使用していたシンカーを使用しなくなっている。これは、品質再評価時にシンカーを使用しなくても溶出率の測定が可能であるならば、シンカーを使用しないという方針に基づき検討した結果、シンカーを使用しなくても本剤の溶出率を測定

することができる判断したことによる。

シンカーを使用した場合、まずカプセル剤皮が溶解し、カプセル中のペレットがシンカーの下側に滞留する。シンカーの下側では、パドルの回転による水流が極めて弱くなっているため、溶出が遅くなったものと考えられる。一方、シンカーを使用しない場合、カプセルは試験液上部に浮遊するものの、すぐにカプセル剤皮が溶解し穴を生じる。そこからイトリゾールのペレットが放出され、ベッセル底部に溜まるが、パドルの水流が直接あたるため溶出しやすくなっていると考えられる。

以上より、品質再評価時の規格で測定した溶出率（50回転で90分後の溶出率）が、承認申請時の規格で測定した溶出率（100回転で120分後の溶出率）と比べ高値を示す傾向にあったのは、溶出試験において、シンカーを使用しなくなったためと考える。