

後発医薬品の品質確保対策に係る医薬品溶出試験について

伊藤純子 河野裕子 竹村悦子 斎藤和男
理化学課

要 旨

厚生労働省が毎年度実施している医薬品等一斉監視指導の一環として、現に流通している後発医薬品の検査を行うこととなった。当県ではロキソプロフェンナトリウムを有効成分として含有する製品を対象とする溶出試験を担当した。

溶出試験は、第十五改正日本薬局方及び日本薬局方外医薬品規格第三部に従って実施した。先発医薬品を含む細粒剤（100mg/g）7 製品及び錠剤（60mg）24 製品、合計 31 製品について溶出試験を行った。31 製品全て溶出規格に適合であった。

キーワード：後発医薬品、溶出試験、溶出率、ロキソプロフェンナトリウム

はじめに

後発医薬品とは、先発医薬品と同一の有効成分を同一量含む同一剤形の製剤で、さらに、原則、用法用量も等しく、先発医薬品と治療学的に同等であるとして厚生労働大臣が承認したものである。後発医薬品は一般的に開発費用が安く抑えられることから、先発医薬品に比べて薬価が安い。このため、後発医薬品の普及は、患者負担の軽減、医療保険財政の改善に資するものと考えられている。

しかしながら、日本における 2006 年度の後発医薬品の数量シェアは 16.9 %と低い値に止まっている。その原因の一つとして、後発医薬品の品質に対する医療関係者等の信頼が必ずしも高いものではないことが挙げられている¹⁾。

このような状況を踏まえ、厚生労働省では 2012 年度までに後発医薬品の数量シェアを 30 %（現状より倍増）以上にするという目標を掲げ、後発医薬品の使用促進策に取り組んでいる²⁾。

今般、2008 年度の医薬品等一斉監視指導において、患者及び医療関係者が安心して後発医薬品を使用することができるよう、その信頼性を高め、一層の品質確保を図ることを目的として、後発医薬品の流通製品の検査を行うこととなった³⁾。

当県ではロキソプロフェンナトリウム

($C_{15}H_{17}NaO_3$) を有効成分として含有する先発医薬品及び同規格の後発医薬品を対象とする溶出試験を担当したので報告する。

方 法

1 試験法

溶出試験に係る装置、操作、判定については、「第十五改正日本薬局方 一般試験法 6. 製剤試験法 6.10 溶出試験法のパドル法（以下“局方”とする）」に従った。

ロキソプロフェンナトリウムを有効成分とする内用固形製剤は、品質再評価を経て公的溶出試験が設定されており、「日本薬局方外医薬品規格第三部（製剤の溶出性）（以下“局外規”とする）」に「ロキソプロフェンナトリウム細粒」及び「ロキソプロフェンナトリウム錠」として試験法が記載されている。その各条に従い溶出試験を行った。各条に記載されている溶出規格を表 1 に示す。

表 1 溶出規格

	表示量	規定時間	溶出率
ロキソプロフェンナトリウム細粒	100mg/g	15 分	85 %以上
ロキソプロフェンナトリウム錠	60mg	30 分	85 %以上

2 試料

ロキソプロフェンナトリウムを有効成分として含有する先発医薬品及び同規格の後発医薬品について、保健福祉部薬務課の調整により、県内外の医薬品卸売一般販売業者から任意で提供を受けた細粒剤 7 製品及び錠剤 24 製品、合計 31 製品を試料とした。

当該製剤は即放性製剤で、鎮痛・抗炎症・解熱作用を有する。製剤中の含有成分はロキソプロフェンナトリウム水和物 (C₁₅H₁₇NaO₃・2H₂O) である。

3 試薬

1) 試験液

局外規の規定に従い、水 900mL を試験液とした。

水はヤマト科学株式会社製の純水製造装置 WG-260 で精製した蒸留水を用いた。

試験液に溶存している気体は気泡の原因となり、溶出試験結果に影響を及ぼすことがあるため、局方で例示された方法に準じて試験液を脱気してから使用した。試験液加温タンクで試験液を攪拌しながら約 45℃ に加温し、ホットプレートスターラーで攪拌しながら孔径 0.45µm 以下のメンブランフィルターを用いて減圧ろ過し、37℃ 以下にならないようにホットプレートスターラーで攪拌しながら減圧下で 5 分間脱気した。

2) 標準溶液

ロキソプロフェンナトリウム標準品は、第一三共プロファーマ株式会社から提供されたものを用いた。この標準品も水和物であり、定量するとき、換算した脱水物に対し、ロキソプロフェンナトリウム (C₁₅H₁₇NaO₃) 99.0 % 以上を含む。

標準溶液は、ロキソプロフェンナトリウム標準品を脱水物に換算して 0.067g を 250mL の水に溶かし、この液 5mL に水を加えて 100mL として調製した。

4 装置

1) 溶出試験器

富山産業株式会社製の NTR-6100A (六連式) を使用した。パドル法による溶出試験装置に係る局方の規定を表 2 に示す。

表 2 パドル法の装置条件

恒温水槽	試験中の容器内温度が 37 ± 0.5℃ となるように調整
回転数	規定された回転数の ± 4% の範囲で回転するよう調節
回転軸位置	容器の垂直方向の中心軸からの隔たりは 2mm 以内
攪拌翼位置	容器の内底と攪拌翼の下端との距離は 25 ± 2mm に固定

局方では溶出試験装置の性能を定期的に判定するよう求めており⁴⁾、本試験に先立ち、米国薬局方 (USP) の稼働性能確認試験 (Performance Verification Test) に準じて判定を行った。崩壊型製剤の標準錠剤 (Reference Standard Tablet) である USP プレドニゾン標準錠剤を試料として表 3 により溶出試験 (パドル法) を行った。溶出率は当該標準錠剤のロットに係る USP 証明書に記載された規定範囲内にあり、適合と判定した。稼働性能確認試験における溶出率の結果を表 4 に示す。

表 3 稼働性能確認試験 (パドル法)

標準品	USP プレドニゾン標準品 (Lot P0E203)
試験液	水 (脱気水) 500mL
試験液温度	37℃
溶出時間	30分
回転速度	毎分 50 回転
吸光度測定波長	242nm

表 4 稼働性能確認試験結果

No.	溶出率	溶出率規定範囲
1	32.8 %	30 ~ 57 %
2	32.1 %	
3	32.5 %	
4	30.7 %	
5	30.3 %	
6	32.7 %	

2) 試験液加温タンク

富山産業株式会社製 TS-200 を使用した。

3) 分光光度計

株式会社日立製作所製 U-3000 を使用した。

5 試験方法

1) 試料溶液の調製

細粒剤の場合はロキソプロフェンナトリウム (C₁₅H₁₇NaO₃) 60mg に対応する量、錠剤の場合は 1 錠をとり、試験液としてあらかじめ脱気した水 900mL を用い、溶出試験法のパドル法により毎分 50 回転で試験を行った。溶出試験を開始し、細粒剤の場合は 15 分後、また、錠剤の場合は 30 分後に溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.8μm 以下のメンブランフィルターでろ過した。初めのろ液 10mL を除き、次のろ液 10mL に水を加えて 50mL とし試料溶液とした。この操作を 6 並行で行い、それぞれの試料溶液を調製した。

2) 溶出試験法 (パドル法) の操作条件

局方及び局外規の規定によるロキソプロフェンナトリウム細粒剤 (100mg/g) 及び同錠剤 (60mg) の溶出試験に係る操作条件を表 5 に示す。

表 5 溶出試験操作条件

試験液容量	900mL ± 1% (891 ~ 909mL)
試験液温度	37 ± 0.5 °C (36.5 ~ 37.5 °C)
試験液採取	試験液上面と攪拌翼上面との 中間で容器壁から 10mm 以 上離れた位置から採取
試験時間	細粒剤 : 15 分 ± 2% (14.7 ~ 15.3 分) 錠剤 : 30 分 ± 2% (29.4 ~ 30.6 分)

3) 吸光度測定

試料溶液及び標準溶液について、紫外可視吸光度測定法により波長 223nm における吸光度並びに波長 340nm における吸光度を測定し、表示量に対する溶出率を求めた。

4) 判定

局方による即放性製剤の判定法 2 に従い、判定した。判定法 2 では、試料 6 個について試験を行い、個々の試料からの溶出率が全て溶出規格を満たすときは適合と判定する。溶出規格から外れた試料が 1 個又は 2 個あるときは、新たに試料 6 個をとって試験を繰り返す。12 個中 10 個以上の試料の個々の溶出率が溶出規格を満たすときは適合と判定する。

結果

ロキソプロフェンナトリウム細粒剤 (100mg/g) 及び同錠剤 (60mg) を対象に、1 製品につき 6 並行で溶出試験を行った。その結果、全ての製品が溶出規格 (表 1) を満たしており、適合と判定した。各製品の平均溶出率を表 6 に示す。参考情報として、試料に用いた 6 錠の平均重量を表 6 に併記する。

表 6 溶出試験結果

No.	剤形	平均溶出率 (%)	平均重量 (mg)
* 1	細粒剤	99.7	—
2	細粒剤	106.8	—
3	細粒剤	105.1	—
4	細粒剤	104.4	—
5	細粒剤	97.0	—
6	細粒剤	100.1	—
7	細粒剤	97.7	—
* 8	錠剤	101.9	250.8
9	錠剤	102.7	299.7
10	錠剤	103.9	129.9
11	錠剤	101.9	255.7
12	錠剤	99.0	251.7
13	錠剤	99.3	179.3
14	錠剤	96.8	251.0
15	錠剤	100.0	201.1
16	錠剤	101.8	250.5
17	錠剤	98.0	275.7
18	錠剤	106.6	250.1
19	錠剤	101.3	200.4
20	錠剤	100.2	280.0
21	錠剤	103.2	253.8
22	錠剤	102.8	250.5
23	錠剤	98.3	239.8
24	錠剤	101.0	170.4
25	錠剤	102.1	248.4
26	錠剤	100.2	249.5
27	錠剤	100.6	179.5
28	錠剤	98.4	298.6
29	錠剤	101.8	189.6
30	錠剤	104.0	251.6
31	錠剤	98.0	249.9

* 先発医薬品

考 察

今回の溶出試験では、局方及び局外規の規定に従い、規定時間における溶出率により溶出規格への適合性を判定し、全て適合であった。溶出性に関しては承認事項の規定を満たしており、いずれの製品も流通上問題がないものと認められる。

後発医薬品の有効成分の含量は、先発医薬品と同一でなければならない。しかし有効成分以外の添加物の種類や含量については規格がないため、錠剤の平均重量に 129.9 ～ 299.7mg の差異があった。規定時間までの試料の崩壊状態を観察した結果、錠剤については崩壊の程度が様々であり、規定時間に達してもなお固形物が残る錠剤があった。このような錠剤は、溶出規格を満たすものの、溶出率が低い値となる傾向を認めた。

今回は実施していないが、先発医薬品と後発医薬品それぞれの経時的な溶出率の変化を測定し、その溶出曲線を比較すれば、両者の溶出挙動の類似性についても評価ができると考える。

医療用医薬品の内用固形製剤に溶出試験規格を設定し、品質を一定の水準に確保することを目的として、1998年に品質の再評価が開始された⁵⁾。ロキソプロフェンナトリウムは、再評価を受けるべき成分として同年指定され、翌1999年には再評価判定が終了し、溶出試験規格が承認事項として規定されるとともに、公的溶出試験として公表された。

今回試料とした31製品のうち、28製品は品質再評価を受審した製品であり、その際に公的溶出試験への適合性が確認されている。残り3製品は品質再評価指定以降に承認となった製品である。流通製品を対象に実施した今回の溶出試験は、品質再評価後もしくは承認後の後発医薬品の品質を再確認する意味でも重要な役割を果たしたと考える。

引用文献

1)、2)厚生労働省ホームページ「後発医薬品の使用促進について」

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/iryoku/kouhatu-iyaku/index.html> 2009/2/19

3)厚生労働省医薬食品局長通知薬食発第

0707001号。平成20年度医薬品等一斉監視指導の実施について。平成20年7月7日

4)第十五改正日本薬局方解説書。東京：廣川書店、2006；B-589，B-601

5)厚生省医薬安全局長通知医薬発第634号。医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について。平成10年7月15日