

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（2009年度）

伊藤純子 竹村悦子 大野金男
理化学課

要 旨

昨年度に続き、厚生労働省が実施する医薬品等一斉監視指導の一環として、後発医薬品の溶出試験を行った。2009年度はアムロジピンベシル酸塩を有効成分として含有する製品を担当した。先発医薬品を含む39製品のうち、36製品について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溶出試験を実施した。残りの3製品は口腔内崩壊錠であり、各々の医薬品製造販売承認書の規定に従って溶出試験を実施した。

結果は、39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、アムロジピンベシル酸塩

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。

厚生労働省は、2007年10月15日に「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム」を策定した。2012年度までに後発医薬品の数量シェアを30%以上にするという目標の達成に向け、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、国や後発医薬品メーカー等が行うべき取組を示したものである¹⁾。

プログラムの意向を受け、当県においても2008年度に福島県後発医薬品安心使用促進協議会が発足し、県民の後発医薬品に対する理解の向上と使用促進のための環境整備についての検討が行われている。

後発医薬品の一層の品質確保対策を図るため、一斉監視指導における検査指定品目の拡充や検査結果の積極的な公表を行うことについても国が行うべき取組としてプログラムに示されている。2008年度に当県が担当した

溶出試験の結果についても2009年8月18日に公表されている²⁾。

昨年度に続き、2009年度の医薬品等一斉監視指導においても、後発医薬品の流通製品の検査を行うこととなった³⁾。当県ではアムロジピンベシル酸塩（ $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$ ）を有効成分として含有する先発医薬品及び後発医薬品のうち、アムロジピン（ $C_{20}H_{25}ClN_2O_5$ ）の表示量が5mgの錠剤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。

アムロジピンベシル酸塩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）」に記載されている。局外規の「アムロジピンベシル酸塩錠」の試験法には、溶出性 a と溶出性 b の二種類の試験法があり、試薬、装置、試験方法はどちらも同じであるが、溶出規格がそれぞれ異なる。溶出性 a 及び溶出性 b で規定されている溶出規格を表 1 に示す。オレンジブック総合版ホームページ

ジ⁴⁾には、適合する公的溶出試験の種類が製品ごとに掲載されており、参考とした。

対象とする製品のうち、口腔内崩壊錠については公的溶出試験の設定がないため、各々の医薬品製造販売承認書の規定に従って溶出試験を行った。

表 1 溶出規格

| | 表示量 | 規定時間 | 溶出率 |
|-------|-----|------|--------|
| 溶出性 a | 5mg | 30 分 | 75 %以上 |
| 溶出性 b | 5mg | 45 分 | 70 %以上 |

2 試料

アムロジピンベシル酸塩を有効成分として含有する先発医薬品及び後発医薬品のうち、アムロジピンの表示量が 5mg の普通錠 36 製品及び口腔内崩壊錠 3 製品、合計 39 製品を試料とした。これらの試料は、保健福祉部薬務課の調整により、県内の医薬品卸売販売業者から任意で提供を受けた。

当該製剤は持続性のカルシウム拮抗作用を有し、高血圧症や狭心症の治療薬として用いられている。普通錠は白色のフィルムコーティング錠、口腔内崩壊錠は淡黄色の素錠であり、ともに即放性製剤である。

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）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

アムロジピンベシル酸塩標準品は、(財)日本公定書協会から日本薬局方標準品を入手して使用した。

標準溶液は、アムロジピンベシル酸塩標準品を 105℃ で 2 時間乾燥し、その約 19mg をメタノールに溶かして 100mL とし、この液 2mL に水を加えて 100mL とし、さらにこの液 2mL に移動相 2mL を加えて調製した。

3) 市販試薬

トリエチルアミンはサーモフィッシャーサイエンティフィック（株）製を、リン酸、メタノール、アセトニトリルは和光純薬工業（株）製を使用した。

4) 口腔内崩壊錠に係る試薬

医薬品製造販売承認書で規定する試験液を 1) と同様に脱気してから使用した。標準溶液は 2) と同様の標準品を使用し医薬品製造販売承認書で規定する方法により調製した。

4 装置

1) 溶出試験器

富山産業（株）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⁵⁾、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 | 31.3 % | 30 ~ 57 % |
| 2 | 32.6 % | |
| 3 | 35.4 % | |
| 4 | 35.4 % | |
| 5 | 34.6 % | |
| 6 | 31.4 % | |

2) 試験液加温タンク

富山産業（株）製 TS-200 を使用した。

3) 高速液体クロマトグラフ

Waters2695 Separations Module を使用した。

4) 検出器（紫外吸光光度計）

Waters2487 Dual λ Absorbance Detector を使用した。

5 試験方法

1) 試料溶液の調製

試料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 75 回転で試験を行った。溶出試験を開始し、溶出性 a の場合は 30 分後、また、溶出性 b の場合は 45 分後に溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.45μm 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 20mL とし、この液 2mL に移動相 2mL を加えて試料溶液とした。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アムロジピン

ベシル酸塩錠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 | 溶出性 a : 30 分 ± 2 % (29.4 ~ 30.6 分) 溶出性 b : 45 分 ± 2 % (44.1 ~ 45.9 分) |

3) 液体クロマトグラフィー試験

試料溶液及び標準溶液 50μL ずつをとり、液体クロマトグラフィーにより試験を行い、アムロジピンのピーク面積を測定し、表示量に対する溶出率を求めた。局外規の規定によるアムロジピンベシル酸塩錠の液体クロマトグラフィーの試験条件を表6に示す。

表6 液体クロマトグラフィー試験条件

| | |
|-------|---|
| 検出器 | 紫外吸光光度計(波長 237nm) |
| カラム | 内径 4.6mm, 長さ 15cm のス テンレス管に 5μm の液体クロマ トグラフィー用オクタデシルシ リル化シリカゲルを充填する |
| カラム温度 | 35 °C 付近の一定温度 |
| 移動相 | トリエチルアミン 7mL に水を 加えて 1000mL とした液にリン 酸を加えて pH3.0 に調整し、こ の液 500mL にメタノール 300mL 及びアセトニトリル 200mL を加 える |
| 流量 | アムロジピンの保持時間が約 9分になるように調整する |

上記の条件を満たすように、カラムはジーエルサイエンス（株）製 InertsilODS-3 を使用し、カラム温度を 35 °C、流量を 1.0mL/min に設定して試験を行った。

システム適合性は、クロマトグラフィーを用いた試験法には不可欠の項目であり、医薬品の試験に使用するシステムが、当該の試験

を行うのに適切な性能で稼働していることを一連の品質試験ごとに確かめることを目的としている⁶⁾。システム適合性については、液体クロマトグラフィー試験の都度、「システムの性能」及び「システムの再現性」により評価した。局外規で規定するシステム適合性の試験方法と適合要件を表7に示す。

表7 システム適合性

| | 試験方法 | 適合要件 |
|----------|------------------------------|-----------------------------------|
| システムの性能 | 標準溶液 50μLにつき、表6の条件で操作 | ピークの理論段数 3000 段以上、シンメトリー係数 2.0 以下 |
| システムの再現性 | 標準溶液 50μLにつき、表6の条件で試験を6回繰り返す | ピーク面積の相對標準偏差 2.0 %以下 |

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し、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。

5) 口腔内崩壊錠に係る試験方法

1) から3) については、医薬品製造販売承認書で規定する方法に従った。

判定については、4) と同様に局方の判定法に従った。

結果

アムロジピンの表示量が5mgのアムロジピンベシル酸塩錠を対象に、1製品につき6並行で溶出試験を行った。その結果、普通錠36製品については、全ての製品が表1の溶出規格を満たしており、適合と判定した。口腔内崩壊錠3製品についても、各々の医薬品製造販売承認書に規定する溶出規格を満たしており、適合と判定した。製品の平均溶出率を表8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8に併記する。

表8 溶出試験結果

| No. | 種類 | 試験法 | 平均溶出率 (%) | 平均重量 (mg) |
|-----|-----|---------|-----------|-----------|
| 1 | 普通錠 | 局外規 (a) | 88.6 | 207.8 |
| 2 | 普通錠 | 局外規 (b) | 85.1 | 207.2 |
| 3 | 普通錠 | 局外規 (b) | 105.5 | 187.8 |
| 4 | 普通錠 | 局外規 (b) | 101.5 | 188.2 |
| 5 | 普通錠 | 局外規 (b) | 80.1 | 216.3 |
| 6 | 普通錠 | 局外規 (b) | 93.3 | 205.3 |
| 7 | 普通錠 | 局外規 (b) | 92.3 | 206.0 |
| 8 | 普通錠 | 局外規 (b) | 98.4 | 207.7 |
| 9 | 普通錠 | 局外規 (b) | 102.4 | 170.7 |
| 10 | 普通錠 | 局外規 (b) | 95.9 | 205.4 |
| 11 | 普通錠 | 局外規 (b) | 99.3 | 189.5 |
| 12 | 普通錠 | 局外規 (b) | 103.8 | 206.5 |
| 13 | 普通錠 | 局外規 (b) | 91.2 | 205.5 |
| 14 | 普通錠 | 局外規 (b) | 88.1 | 203.7 |
| 15 | 普通錠 | 局外規 (b) | 88.1 | 169.8 |
| 16 | 普通錠 | 局外規 (b) | 88.8 | 158.9 |
| 17 | 普通錠 | 局外規 (b) | 94.7 | 204.9 |
| 18 | 普通錠 | 局外規 (b) | 84.9 | 209.4 |
| 19 | 普通錠 | 局外規 (b) | 84.6 | 210.0 |
| 20 | 普通錠 | 局外規 (b) | 96.9 | 208.7 |
| 21 | 普通錠 | 局外規 (b) | 96.4 | 171.2 |
| 22 | 普通錠 | 局外規 (b) | 90.9 | 210.3 |
| 23 | 普通錠 | 局外規 (b) | 102.7 | 206.0 |
| 24 | 普通錠 | 局外規 (b) | 87.9 | 207.1 |
| 25 | 普通錠 | 局外規 (b) | 96.7 | 207.7 |
| 26 | 普通錠 | 局外規 (b) | 93.8 | 205.3 |
| 27 | 普通錠 | 局外規 (b) | 89.6 | 210.6 |
| 28 | 普通錠 | 局外規 (b) | 88.2 | 208.5 |
| 29 | 普通錠 | 局外規 (b) | 99.4 | 177.2 |
| 30 | 普通錠 | 局外規 (b) | 98.7 | 206.0 |
| 31 | 普通錠 | 局外規 (b) | 96.8 | 208.4 |
| 32 | 普通錠 | 局外規 (b) | 92.0 | 203.2 |
| 33 | 普通錠 | 局外規 (b) | 87.2 | 209.2 |
| 34 | 普通錠 | 局外規 (b) | 97.9 | 204.9 |
| 35 | 普通錠 | 局外規 (b) | 102.2 | 209.2 |
| 36 | 普通錠 | 局外規 (b) | 98.5 | 205.9 |
| 37 | OD錠 | 承認書 | 92.9 | 119.7 |
| 38 | OD錠 | 承認書 | 99.7 | 119.7 |
| 39 | OD錠 | 承認書 | 80.5 | 203.9 |

(a)…溶出性 a (b)…溶出性 b

OD錠…口腔内崩壊錠

液体クロマトグラフィー試験において確認したシステム適合性については、全て適合要件を満たす結果であった。

考 察

今回の溶出試験では、局方及び局外規並びに医薬品製造販売承認書の規定に従い、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、全て適合との結果を得た。溶出性に関しては、いずれの製品も承認事項の規定を満たしており、流通上問題がないものと認められる。

アムロジピンベシル酸塩は、品質再評価を受けるべき成分として2004年に指定され、2006年に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。

試料とした普通錠36製品のうち、品質再評価を受審した製品は、先発医薬品である2製品のみである。残り34製品は、品質再評価終了以後、公的溶出試験への適合性を確認した上で承認を受けた後発医薬品である。2008年7月、薬価基準⁷⁾の一部改正⁸⁾により当該後発医薬品が同時に追加収載となり、一斉に発売された。2005年9月以降に承認申請された後発医薬品には、類似名による医療事故防止のため、販売名を統一することになっており、当該後発医薬品の販売名は全て『アムロジピン錠5mg「会社名(略称)」』であった。

口の中で素早く溶け、水がなくても服用可能な口腔内崩壊錠(OD錠; Oral Disintegrant)は、高齢者や嚥下困難な患者向けに開発された剤形であり、近年増えつつある。今回の溶出試験では、2009年4月の時点で薬価基準に収載されていた口腔内崩壊錠3製品を対象にした。公的溶出試験が設定されていないため、厚生労働省の指示により、医薬品製造販売承認書に規定する試験方法に従って溶出試験を行った。3製品全て適合との結果であったが、試験方法も溶出規格も3製品それぞれ異なっており、溶出率の数値を互いに比較することはできない。2009年11月に薬価基準

が一部改正⁹⁾され、19製品もの同規格の口腔内崩壊錠が追加収載となり、既に流通している。さらに増加するであろう後発医薬品たる口腔内崩壊錠についても、その品質確保を図るためには、同一の溶出試験による評価が必要である。

1990年前後に大型新薬を開発した製薬メーカーが多く、2010年前後にその特許が一斉に切れる。それらの後発医薬品が多数発売されると、先発医薬品メーカーの収益に大きな打撃を与えることから、医薬品業界では「2010年問題」と呼ばれている。ここ数年で市場に多くの新しい後発医薬品が登場することは必至の状況である。

医療関係者等の信頼を損なわずに後発医薬品の数量シェアを上げるためには、品質確保対策としての溶出試験を今後も継続する必要があると考える。

引用文献

- 1) 厚生労働省：2007/10/15.
- 2) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課。平成20年度「後発医薬品品質確保対策事業」検査結果報告書：2009/8/18.
- 3) 薬食発第0731002号 厚生労働省医薬食品局長通知：2009/7/31.
- 4) オレンジブック総合版ホームページ <http://www.jp-orangebook.gr.jp/index.html> 2009/7/30.
- 5) 第十五改正日本薬局方解説書。東京：廣川書店，2006；B-589，B-60。1
- 6) 第十五改正日本薬局方第二追補：厚生労働省，2009；7.
- 7) 厚生労働省告示第60号：2008/3/5.
- 8) 厚生労働省告示第370号：2008/7/4.
- 9) 厚生労働省告示第477号：2009/11/13.