

論 文

先発医薬品・後発医薬品（錠剤）の溶出挙動の比較と評価

¹成橋 和正 ²芝田 信人¹同志社女子大学・薬学部・医療薬学科・准教授²同志社女子大学・薬学部・医療薬学科・教授

Comparison and evaluation of elution behavior of original brand and generic pharmaceutical tablets

¹Kazumasa Naruhashi ²Nobuhito Shibata¹Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Doshisha Women's College of Liberal Arts, Associate professor²Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Doshisha Women's College of Liberal Arts, Professor

Abstract

Dissolution test is mandatory to guarantee the quality of the generic pharmaceutical tablets, and generic pharmaceutical tablets must comply with this dissolution test to be approved. However, in this test, it is not clear what type of elution behavior to take, only by specifying the dissolution rate at a fixed time. In this study, we aimed to clarify elution behavior of loxoprofen sodium 60 mg tablet (24 items) and nitrendipine 5 mg tablet (15 items) by measuring dissolution rate with time according to dissolution test of the Japanese Pharmacopeia with some modification. Both drug showed good dissolution. The original brand loxoprofen tablets had comparatively small variation among tablets in elution behavior. For generic loxoprofen tablets, some of the dissolution rates were faster or slower. In some generic items, variations in elution behaviors were observed within the same item. In the original brand nitrendipine tablets, elution behavior showed slowly until 5 minutes, and then fast elution, and there was variation between the tablets by 15 minutes. Many of generic nitrendipine tablets showed variations in 5 to 15 minutes in elution behavior within the same item, but some showed little variations between tablets within the same item.

【要旨】

後発医薬品の製剤品質を保証するために溶出試験が義務づけられており、後発医薬品が承認を受ける上ではこの溶出試験に適合していなければならない。しかし、この試験では、定時間における溶出率を規定するのみで、どのような溶出挙動をとるかについては明らかではない。

本研究ではロキソプロフェンナトリウム 60 mg 錠（24 品目）とニトレンジピン 5 mg 錠（15 品目）について、日本薬局方の溶出試験法に準じた方法で経時的な溶出率を測定し、溶出挙動を明らかにすることを目的とした。両薬剤とも、溶出性については問題はなかった。ロキソプロフェン錠は先発医薬品では錠剤間でのばらつきが比較的小さかった。後発医薬品では、溶出速

度は速いものも遅いものもあったが、同一品目内での錠剤間のばらつきが若干見られるものもあった。ニトレンジピンは先発医薬品で5分まではゆっくり、その後速い溶出を示し、15分までで錠剤間でのばらつきも見られた。後発医薬品では5~15分まででばらつきを示すものが多かったが、同一品目内での錠剤間のばらつきが小さいものもあった。

【緒言】

新規有効成分や新しい効能・効果等を有することが臨床試験等により確認され承認された先発医薬品に対し、特許が切れた後に、その先発医薬品と同一の有効成分を同一量含み、同一投与経路の製剤であり、効能・効果、用法・用量も原則的に同一の医薬品が後発医薬品である。後発医薬品の研究開発費は非常に低く抑えられるため、先発医薬品に比べて薬価が安く、後発医薬品を普及させることは医療費の削減につながる。

厚生労働省の調査によると、日本における新指標での数量ベースの普及率（「後発医薬品のある先発医薬品」及び「後発医薬品」を分母とした「後発医薬品」の数量シェア）は2005年で32.5%、2015年で56.2%、2017年9月の薬価調査の速報値で65.8%と上昇してきている。さらに、厚生労働省は2020年9月での後発医薬品の数量シェア目標値を80%とし、できる限り早期に達成できるよう更なる使用促進策を検討しており、後発医薬品の使用は増加する見込みである^{1,2)}。

後発医薬品は先発医薬品と同等であるとはいえ、臨床現場での使用においては、様々な要因により、全く同じように使用できるわけではない。

我々はこれまでに、次の2点について、先発医薬品と後発医薬品との差異を客観的に評価してきた。

1つは、医薬品メーカーが供出する情報についてである。医薬品会社が提供する情報としての公定文書である添付文書であっても内容の充

実度に差があったり、ホームページへのアクセス、会社への資料請求に対する対応が異なっていることが明らかとなった³⁾。

2つめは、臨床現場における、実際の使用感についてである。簡易懸濁法への適用時において、操作性に関する客観的評価法を策定し各品目の評価を行ったところ、品目間で差があることを明らかにした⁴⁾。

後発医薬品の製剤品質については、1995年4月より、承認審査で生物学的同等性の確認が必要とされているが、製剤の生物学的同等性評価の示唆を与えるものとして溶出試験が義務づけられている。これ以前に承認された医薬品製剤については、経口固形製剤を対象に溶出試験による品質再評価が進められてきた⁵⁾。これは、医療用医薬品品質情報集、いわゆるオレンジブック⁶⁾上で試験条件（公的溶出規格）とともに公開されている。

しかし、溶出性の規定は非常にシンプルなものであり、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン⁵⁾」に従って行われた溶出試験に適合した製剤であっても、オレンジブック上では「適合」と表記されるのみである。経時的な溶出挙動については、ロキソプロフェンナトリウム錠については先発医薬品と後発医薬品1品目での臨床効果や安全性について比較検討された報告がある⁷⁾。また、最近では、その他の医薬品についても後発医薬品1品目ごとの論文報告が見られるようになり^{8,9)}、まれに後発医薬品メーカーがインターネットで情報を公開している。しかし、総合的な報告は非常に限られている¹⁰⁾。

我々の後発医薬品の簡易懸濁法への適合性の研究においては、錠剤の崩壊・溶出が簡易懸濁法の操作性にも大きく影響していることを明らかにしており³⁾、溶出挙動について一連に比較することには意義がある。

そこで、本研究では、本邦での使用歴が長く、後発医薬品が多く上市されているロキソプロフェンナトリウム60mg錠とニトレンジピンの5mg錠について、先発医薬品と後発医薬品の

溶出挙動について比較検討した。

【方法】

対象医薬品

対象は本邦で販売されているロキソプロフェンナトリウム 60 mg 錠（以下、ロキソプロフェン錠）とニトレンジピン 5 mg 錠（以下、ニトレンジピン錠）を対象とした。

ロキソプロフェン錠は先発医薬品のロキソニン 60 mg 錠を含む 24 品目を対象とし、ロキソニンを L1、ロキソプロフェン錠の後発医薬品を L2～L24 とした。ニトレンジピン錠は先発医薬品のパイロテンシン 5 mg 錠を含む 15 品目を対象とし、先発医薬品のパイロテンシン 5

mg 錠を N1、ニトレンジピン錠の後発医薬品を N2～N15 とした。（表 1）

溶出試験

溶出試験は第十七改正日本薬局方（以下、局方）の「6.10 溶出試験法¹¹⁾」ならびに、医薬品各条のロキソプロフェンナトリウム錠¹²⁾、ニトレンジピン錠¹³⁾の各項における「溶出性」に記載された方法に準じ、表 2 に示す条件で行った。溶出試験には溶出試験器（NTR-6200A、富山産業株式会社）を使用した。

局方における溶出率の判定は、ロキソプロフェン錠では 30 分、ニトレンジピン錠では 45 分、サンプリング容量はそれぞれ 20 mL と規

表 1 溶出挙動の試験に用いた医薬品の品目一覧

ロキソプロフェンナトリウム (60 mg) 錠						ニトレンジピン (5 mg) 錠			
品目	製造番号	品目	製造番号	品目	製造番号	品目	製造番号	品目	製造番号
L1	THA2458	L9	801	L17	8H12	N1	P264	N9	KG09
L2	M003BP4	L10	7N075	L18	LD796	N2	112K	N10	CD15A1
L3	28714	L11	YCB-1	L19	TAO11	N3	FH300K	N11	17DM2
L4	A354	L12	HB130K	L20	F06L	N4	T8DA01	N12	7E13
L5	8301	L13	822081	L21	8002	N5	HK25C	N13	585201
L6	T8DC03	L14	TD042	L22	TEDY	N6	B001	N14	07Y01
L7	04F8	L15	707203	L23	LG25	N7	SI012	N15	06H016
L8	8A010	L16	85B12S	L24	BU2001	N8	7001		

表 2 溶出試験に準じた溶出挙動試験の条件

対象	ロキソプロフェンナトリウム錠	ニトレンジピン錠
剤形・含量	錠剤・60 mg/錠	錠剤・5 mg/錠
測定数	各 5 錠	各 5 錠
試験液	精製水 900 mL	ポリソルベート 80 (Tween 80) 0.54g /900mL
試験法	第 2 法 (パドル法)	第 2 法 (パドル法)
試験水温度	37℃	37℃
パドル回転速度	50 rpm	100 rpm
サンプリング時間	5, 10, 15, 20, 25, 30 分 溶出時間 30 分において 目視で崩壊が完全でない場合、 崩壊が完全と確認できるまで 5 分おきにサンプリングを続行	5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 分
サンプリング方法	ピペットにより 10 mL ずつサンプリングし、 サンプリング後には同量の試験液を補充	ピペットにより 10 mL ずつサンプリングし、 サンプリング後には同量の試験液を補充

定されているが、溶出挙動を見るために、サンプリングは5分おきに10 mLの容量で行い、サンプリング後には等量の試験溶液を加えた。目視で崩壊が完全であると判断できた時間を崩壊時間としたが、ロキソプロフェン錠については、規定の30分において目視で崩壊が完全でないと判断できた場合は、崩壊が完全と確認できるまで5分おきにサンプリングを続行した。

サンプリング溶液中の薬物含量の測定

サンプリング溶液を孔径0.45 μmのメンブレンフィルター(コスモナイスフィルター、ナカライテスク株式会社)により濾過した濾液中の薬物濃度を適宜希釈し測定した。

ロキソプロフェンの定量は吸光度(223.0 nm, 340.0 nm)をマルチラベルプレートリーダー(Wallac 1420 ARVO MX, PerkinElmer

Inc.)により測定した。

ニトレンジピンの定量は高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により行った。HPLCシステム(Shimadzu LC 20A series, 解析ソフト: LabSolution LC Solution ver. 1.21, 島津製作所)を用いた。分析カラムはCosmosil 5C₁₈-MS(150 × 4.6 mm, I.D., ナカライテスク株式会社)を用いた。移動相は、水/テトラヒドロフラン/アセトニトリル(14:6:5)を用い、流速は0.8 mL/minとし、検出波長は254 nm、カラム温度は室温とした。

サンプリング溶液中の薬物含量(mg)は、式1により算出し、ロキソプロフェン錠では60(mg)、ニトレンジピン錠では5(mg)で除し、100を乗じたものを溶出率(%)とした。

$$(\text{溶出した薬物量 } mg) = (\text{薬物濃度 } mg/L) \times (\text{検体の希釈率}) \times 0.900 L + (\text{その時間までにサンプリングにより採取された薬物量 } mg) \dots (\text{式 } 1)$$

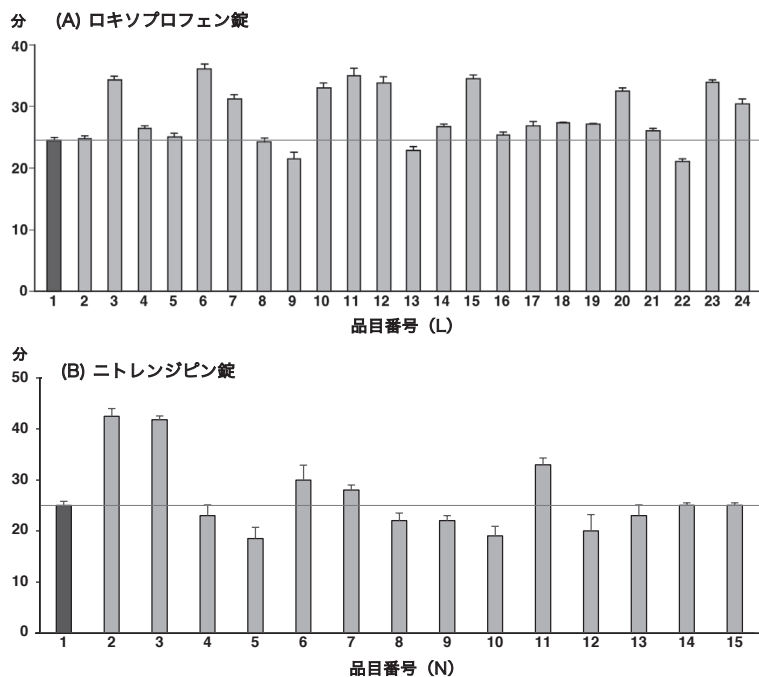


図1 ロキソプロフェン錠 (A) ならびにニトレンジピン錠 (B) の崩壊時間
溶出試験器内で目視により崩壊が確認できた時間
各データは平均±平均誤差 (n=5)

【結果】

ロキソプロフェン錠の崩壊と溶出挙動

目視による崩壊時間は、先発医薬品の平均が24.5分であった。後発医薬品では、先発医薬品より短いものが2品目(L9, L22)、同程度のものが5品目(L2, L5, L8, L13, L16)、長いものが16品目(L3, L4, L6, L7, L10, L11, L12, L14, L15, L17, L18, L19, L20, L21, L23, L24)であった。品目間での崩壊時間は、L22が最短で21.0分、L6が36.2分で1.72倍の幅を持っていた。(図1A)

溶出挙動は、先発医薬品が20分まで直線的に溶出していった。後発医薬品でも、直線的なものや、扇状曲線的なものがほとんどであったが、L13でははじめの5分ではゆっくりと、その後直線的な挙動を示すものもあった。先発医薬品は錠剤間での溶出挙動のばらつきは比較的小さかった。後発医薬品では、L7, L8, L9, L10, L12, L15, L24で溶出挙動に若干のばらつきが見られた。このうち、L12, L15は実験終了時の溶出率がばらついており、製剤含量がばらついていたことに起因したものであった。(図2)

ニトレンジピン錠の崩壊と溶出挙動

目視による崩壊時間は、先発医薬品の平均が24.9分であった。後発医薬品では、先発医薬品より短いものが5品目(N5, N8, N9, N10, N12)、同程度のものが4品目(N4, N13, N14, N15)、長いものが5品目(N2, N3, N6, N7, N11)であった。錠剤間の崩壊時間は、N5が最短で18.5分、N2が42.5分で2.30倍の幅を持っていた。(図1B)

溶出挙動は、先発医薬品では、はじめの5分まではゆっくり、その後速い溶出を示し、15分までで錠剤間でのばらつきも見られた。後発医薬品では5~15分まででばらつきを示すものが多かったが、N2のように曲線的で錠剤間でばらつきの少ないもの、N9, N15のように、はじめの5~10分で速い溶出を示しばらつき

の少ないものもあった。(図3)

【考察】

後発医薬品の製剤品質は、現在の規定では生物学的同等性の確認が必要とされ、製剤の生物学的同等性評価として溶出試験が義務づけられており、現在の規定より前に承認を受けている経口固形製剤の後発医薬品は品質再評価として溶出試験が行われている⁵⁾。「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って試験が行われているが、オレンジブック⁶⁾では「適合」と表記されるに留まっており、後発医薬品としての品質は保証されているものの、溶出性の詳細、すなわち、溶出挙動が経時的に示されているわけではない。メーカーが個別に溶出挙動に関する情報を公開している場合もあるが限定的であり、ましてや、一医薬品の先発医薬品・後発医薬品全てを一連に比較はされていない。

我々はこれまでに、古くから経口固形錠剤として使用されており、多くの後発医薬品が上市されているロキソプロフェン錠、ニトレンジピン錠を対象に、先発医薬品・後発医薬品の品質の比較を行ってきている。

医薬品の品質の一部として考えられる情報の内容やその入手のしやすさについてニトレンジピン錠で比較し、先発医薬品-後発医薬品間で、さらに、後発医薬品間でも差があることを示した³⁾。

また、使用・利用の観点から、ロキソプロフェン錠ならびにニトレンジピン錠の先発医薬品・後発医薬品を簡易懸濁法に供した場合について比較検討したが、両薬剤の全てで簡易懸濁法に適用できるものの操作性に差が生じることを示し、この操作性の差は錠剤の崩壊性や懸濁性に起因している可能性を示してきた⁴⁾。

そこで、本研究では、ロキソプロフェン錠ならびにニトレンジピン錠について、局方で規定されている溶出試験¹¹⁾に準じた方法で、経時的な溶出挙動について検討した。

局方において、ロキソプロフェン錠の溶出性

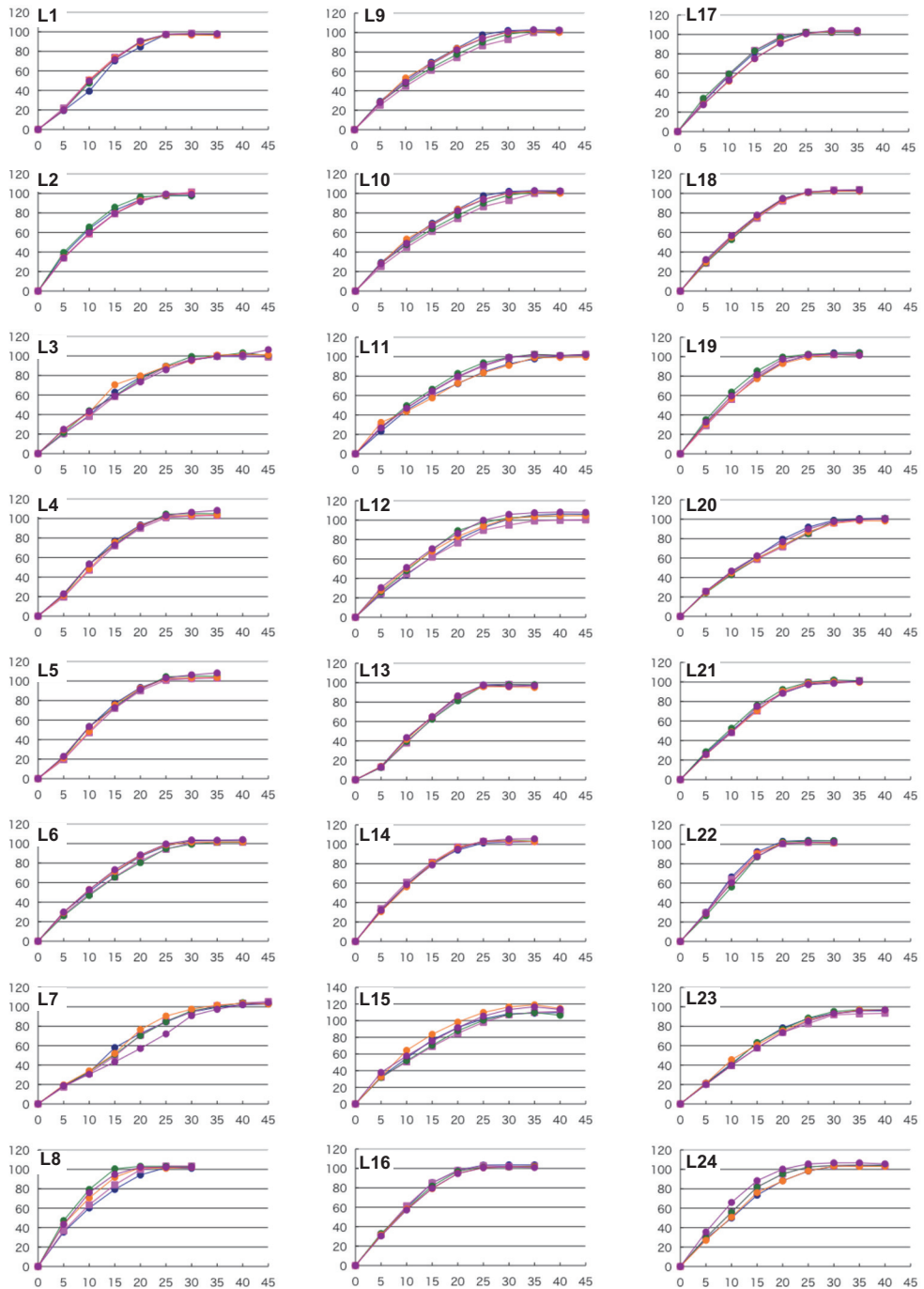


図2 ロキソプロフェン錠の溶出挙動の時間推移
 横軸：時間（分），縦軸：溶出率（%）
 各グラフ左上に品目番号を示す（n=5）

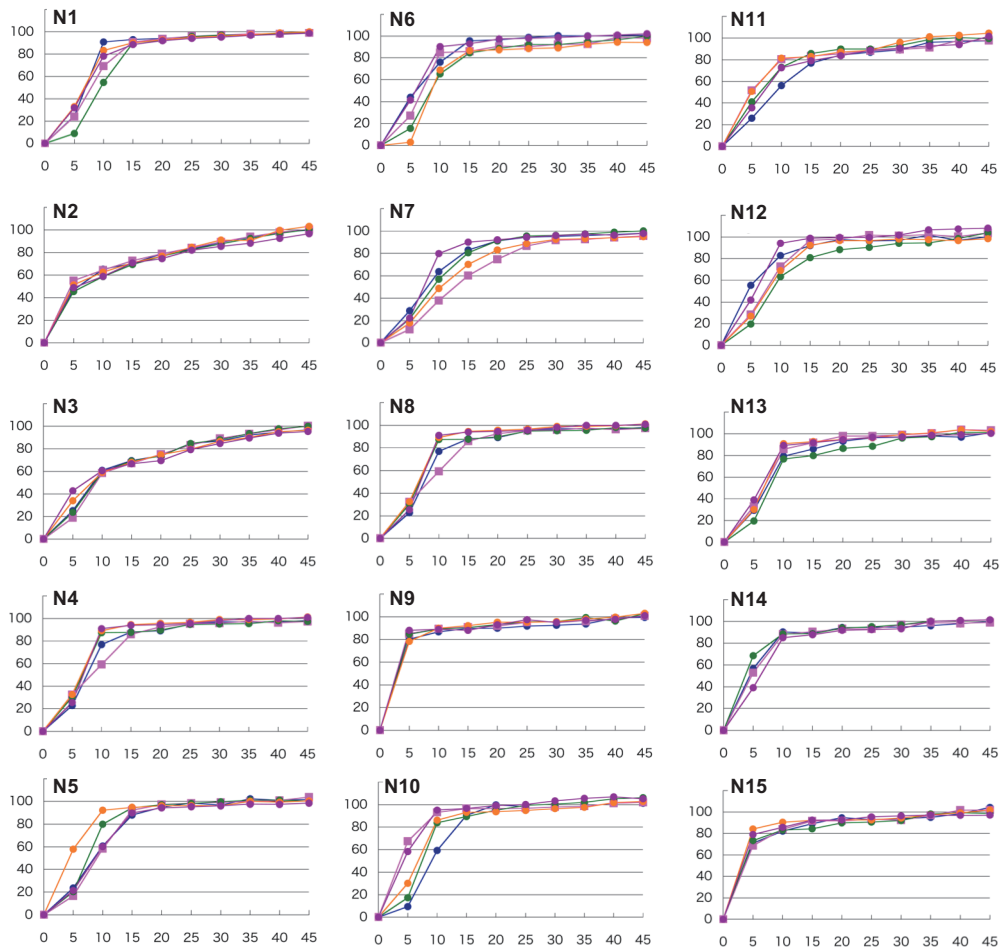


図3 ニトレンジピジン錠の溶出挙動の時間推移

横軸：時間（分），縦軸：溶出率（%）

各グラフ左上に品目番号を示す（ $n=5$ ）

は「水 900 mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行うとき、本品の 30 分間の溶出率は 85% 以上である。」と規定されている¹²⁾。本研究での試験法はこの規定に準じて行ったが、溶出挙動を比較することを目的としており、この規定の 30 分で目視により崩壊が完全でないと判断した場合には試験時間を延長して試験を行った。完全崩壊が 30 分より長かったものが 10 品目あったが、これら 10 品目全てにおいて 30 分での溶出率は 85% 以上であり、局方の規定に適合していた。ニトレンジピン錠は「試験液 900 mL を用い、パドル法により、毎分 100 回転で試験を行うとき、本品の 45 分間の溶出率は 70% 以上である。」と規定されている¹³⁾が、この方法に準じた本研究では、45 分において全てで局方の規定に適合していた。

ロキソプロフェン錠とニトレンジピン錠の溶出挙動を比較すると、ロキソプロフェン錠の方がニトレンジピン錠に比較して、溶出速度がゆっくりで、同一品目の錠剤間でばらつきが少なかった。ロキソプロフェン錠はいずれの品目も硬度の高い錠剤である。よって、どの品目も錠剤表面が少しずつ崩壊し溶出していると考えられる。一方、ニトレンジピン錠はフィルムコーティング錠として製品化されている。ニトレンジピン錠は、このコーティングフィルムが破壊するとそれに続く崩壊は比較的スムーズに進み溶出率が上がっていったと考えられた。なお、ニトレンジピン錠の溶出試験の試験液はポリソルベート 80 の 0.06% 水溶液である。ポリソルベート 80 の Hydrophilic-Lipophilic Balance は 15 で水に溶解し¹³⁾、水溶性の低いニトレンジピンの水への溶解性を高めている。よって、ニトレンジピンは溶出後に速やかに試験液に溶解していると考えられ、HPLC での測定において希釈以外の前処理は行っていない。

ロキソプロフェン錠を先発医薬品・後発医薬品の品目間で比較すると、溶出挙動のばらつきが小さいものが先発医薬品を含む 18 品目、溶出挙動にはややばらつきがあるものの最終溶出

率に差がないものが 4 品目、溶出にばらつきがあり最終溶出率にもばらつきがあるものが 2 品目あった。ロキソプロフェン錠は鎮痛消炎剤として頻繁に使用されている。頓用としての処方も少なくなく、患者の立場に立てば、服用後、なるべく速く効果を現すのが好ましい。このことから、崩壊・溶出・溶解時間の差が効果発現までの時間に少なからず影響を及ぼす可能性が考えられる。

ニトレンジピン錠を先発医薬品・後発医薬品の品目間で比較すると、溶解速度が大きく異なっていた。先発医薬品を含む多くの後発医薬品では 5~15 分までの同一品目の錠剤間のばらつきが大きかった。この錠剤間のばらつきはコーティングフィルムの崩壊の差異によって生じていると考えられる。ばらつきの小さいもの、特に N9 や N15 は、最初の 5 分の溶出が他よりも速くコーティングフィルムの崩壊が非常に速やかであると考えられた。ニトレンジピン錠は慢性疾患に対する投与が一般的であり、後発医薬品も、当然、日本薬局方の溶出試験をクリアしているため、臨床上の問題は起こりにくいと考えられる。しかし一方で、我々は、簡易懸濁法に供した場合の操作性が錠剤の崩壊性に起因する可能性を報告しており、操作性の悪かった品目は、本研究の溶出試験における、はじめの溶出速度が遅く溶出挙動にばらつきが大きい品目とも一致しており、こういった点は、後発医薬品の選択時の評価の指標になると思われる。

本研究により、ロキソプロフェン錠、ニトレンジピン錠の先発医薬品・後発医薬品の溶出挙動を一連に示し比較することができた。いずれも、溶出性自体に問題はなかったが、溶出挙動としては差異があることが明らかとなった。これらのデータは臨床上の使用感と関連する部分もあることが明らかとなった。

【引用文献】

- 1) 後発医薬品の市場シェア【新目標】 <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800>

- 000-Iseikyoku/0000114903.pdf (2018年2月28日現在)
- 2) 後発医薬品(ジェネリック医薬品)の使用促進について http://www.mhlw.go.jp/stf/seisaku_nitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuu/kouhatu-iyaku/index.html (2018年2月28日現在)
 - 3) 成橋和正. 先発品・後発品情報の内容、利用可能度、入手難易度の比較と評価～ニトレンジピン錠～. 同志社女子大学総合文化研究所紀要(2012) **29**: 132-142
 - 4) 成橋和正, 齋藤綾子, 辻林麻衣子, 中西弘和, 芝田信人. 先発後発医薬品の簡易懸濁法への適合性と操作性に関する評価. 同志社女子大学総合文化研究所紀要(2017) **34**: 65-76
 - 5) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン, 平成24年2月29日付 薬食審査発0229第10号, 別紙1
 - 6) オレンジブック総合版ホームページ <http://www.jp-orangebook.gr.jp/> (2018年2月28日現在)
 - 7) Kaneshige S, Kobayashi M, Matsunaga N, Koyanagi S, Ohdo S, Kamimura H. Pharmaceutical and Therapeutic Equivalence Study of the Generic Medicine Containing Loxoprofen Sodium. *Jpn Pharmacol Ther* (2012) **40**: 1081-1088
 - 8) 竹内謙, 南 眞司, 渡邊鉄太郎, 佐賀幸治, 杉崎瑞穂, 砂田真智子, 乗安浩克. アリピプラゾール OD 錠 3 mg「杏林」、アリピプラゾール OD 錠 6 mg「杏林」、アリピプラゾール OD 錠 12 mg「杏林」およびアリピプラゾール OD 錠 24 mg「杏林」の生物学的同等性試験. 医学と薬学 (2017) **74**: 679-696
 - 9) 松木俊二, 香川由佳, 高橋かや乃. 健康成人男性におけるホリナート錠 25 mg「オーハラ」の生物学的同等性試験. 臨床医薬 (2017) **33**: 371-381
 - 10) 宮本悦子, 川口文子, 濱口直美, 大嶋耐之, 毎田千恵子, 齊藤和幸, 脇屋義文, 武藤浩司, 金森和夫. 経口後発医薬品の溶出試験と簡易懸濁法の適否に関する検討. 医療薬学 (2007) **33**: 942-947
 - 11) 一般試験法, 製剤試験法, 溶出試験法. 第十七改正日本薬局方. (2016) pp. 141-144
 - 12) 医薬品各条, 化学薬品, ラ行, ロキソプロフェンナトリウム錠. 第十七改正日本薬局方. (2016) p. 1718
 - 13) 医薬品各条, 化学薬品, ナ行, ニトレンジピン錠. 第十七改正日本薬局方. (2016) pp. 1202-1203
 - 14) ポリソルベート 20、ポリソルベート 60、ポリソルベート 65 及びポリソルベート 80 の食品添加物の指定に関する添加物部会報告書 www.mhlw.go.jp/shingi/2007/08/dl/s0809-5c_0001.pdf (2018年2月28日現在)