

## 資料

# 医薬品の溶出試験結果（平成21年度及び22年度）

堀就英・中川礼子・黒川陽一・梶原淳睦

後発医薬品の品質確保を主たる目的として、福岡県内の卸売販売業者等から受領した医薬品の溶出試験を実施した。平成21年度に塩酸シプロフロキサシン錠の13製品（先発医薬品2製品を含む）およびテオフィリン徐放製剤の25製品（先発医薬品3製品を含む）、平成22年度に塩酸メキシレチンカプセルの18製品（先発医薬品2製品を含む）の計3品目56製品について溶出試験を実施した。その結果、検査対象の56製剤はすべて公的溶出規格または製造承認時の溶出基準に適合していた。

[キーワード：後発医薬品、ジェネリック、品質試験、溶出性]

## 1 はじめに

特許切れの医薬品（先発医薬品）を別メーカーが製造する後発医薬品はジェネリック医薬品（GE）とも呼ばれ、一般的に先発医薬品に比べ薬価が低く設定されている。厚生労働省の集計によると、我が国における後発医薬品の普及率（数量シェア）は20.2%（平成21年9月）<sup>1)</sup>である。後発医薬品の普及によって医療保険財政の改善や患者負担の軽減が見込まれている。同省は、平成24年度までに後発医薬品のシェアを30%以上にする目標を掲げ、普及を促進している。また福岡県も平成20年4月に策定した「福岡県医療費適正化計画」の中で後発医薬品の普及率の数値目標を30%以上としている。後発医薬品のさらなる普及のためには、それらの品質や安全性に関する情報を医療現場（医師、薬剤師等）や市民に広く提供・周知していくことが必要である。

ここでは、当県が平成21年度および22年度の福岡県医薬品等一斉監視実施要領に基づき、後発医薬品品質確保対策の一環として当研究所で実施した溶出試験検査結果を報告する。

## 2 方法

### 2・1 試料及び試薬

平成21年度及び22年度に福岡県内の福岡県内の卸売販売業者等から受領した医薬品56製剤を試験対象とした。

平成21年度は塩酸シプロフロキサシン錠の13品目（先発医薬品2製品を含む）とテオフィリン徐放製剤の25品目（先発医薬品3製品を含む）について溶出試験を行った。前者の内訳は、100mg錠が4品目、200mg錠が9品目であった。後

者の内訳は、20%顆粒剤が2品目、50mg錠が2品目、100mg錠が10品目、200mg錠が11品目であった。

平成22年度は塩酸メキシレチンカプセルの18品目（先発医薬品2製品を含む）について溶出試験を行った。内訳は50mg製剤と100mg製剤の各9品目ずつであった。

溶出率測定用の標準品は、すべて先発医薬品メーカーより供与されたものを使用した。pH6.8の試験液は、ナカライテスク（株）製のリン酸塩緩衝液（pH6.8、10倍濃度）を希釈して使用した。

### 2・2 試験法

溶出試験は日本薬局方<sup>2)</sup>に記載されている一般試験法「溶出試験法」に準じ、3製剤とも第2法（パドル法）で実施した。

日本薬局方外医薬品規格第三部に記載されている各製剤の溶出条件ならびに溶出規格を表1～3に示した。表中に示すように、テオフィリン徐放製剤の一部の医薬品には、メーカーの製造・販売承認時の独自規格が設定されている。

各製品の溶出規格に対する適合性は、一般試験法「溶出試験法」の判定基準に従って判定した。すなわち各製剤試料6個について溶出試験を行い、①すべての個々の溶出率が溶出規格を満たす場合、②1個又は2個の試料が規格値から外れたとき、新たに6個をとって試験を行い、合計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場合を溶出基準に適合と判定した。

### 2・3 装置

溶出試験装置：大日本精機（株）製 RT-3

高速液体クロマトグラフ：（株）島津製作所製 LC10

紫外分光光度計：（株）島津製作所製 UV-1700

純水製造装置：日本ミリポア（株）製 Elix 5

pHメータ：（株）堀場製作所製 F-52

### 3 結果

塩酸シプロフロキサシン錠の13品目の溶出試験結果を表4に、塩酸メキシレチンカプセル18品目の試験結果を表5に、テオフィリン徐放製剤25品目の試験結果を表6にそれぞれ示した。

塩酸シプロフロキサシン錠の溶出規格は溶出開始から15分経過時の溶出率(%)が100mg錠においては85%以上、200mg錠においては80%以上と規定されている。試験対象とした製剤はすべてこの条件を満たしており、溶出規格に適合と判定された。

塩酸メキシレチンカプセルの溶出規格は50mg製剤と100mg製剤ともに溶出開始から15分経過時の溶出率(%)が80%以上と規定されている。試験対象とした製剤はすべてこの条件を満たしており、溶出規格に適合と判定された。

表3に示すように市販のテオフィリン徐放製剤は、含量や剤形が同一でも溶出特性が異なるため、各々に適用される溶出条件に従って規格適合性を調べた。その結果、試験対象の全ての徐放製剤は各々の溶出規格に適合と判定された(表6)。なお200mg錠の製品T-18は、6個を用いた溶出試験で1個の溶出率が規格値を外れたが(6時間、69.1%)、

新たに6個について試験を実施したところ、全12個中11個の溶出率が規格を満たしたため適合と判定した。

以上の結果、今回検査対象とした56製剤はすべて公的溶出規格または製造承認時の溶出基準に適合していた。

### 4 まとめ

後発医薬品の品質確保を主たる目的として日本薬局方に準拠する溶出試験を行った。その結果、先発医薬品7製剤を含む56製剤はすべて溶出基準に適合した。後発医薬品の中に、先発医薬品と著しく溶出性が異なるものは認められなかった。今後、後発医薬品の品質に関する科学的情報を適切に周知することで、当該医薬品のさらなる品質の向上や普及率の増大に寄与すると考えられる。なお本試験検査は、厚生労働省の後発医薬品品質確保対策事業の一環として実施された。

### 文献

- 1) 厚生労働省 (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/iryou/kouhatsu-iyaku/>)
- 2) 第十五改正日本薬局方、平成18年、厚生労働省

表1 塩酸シプロフロキサシン錠の試験条件

製品整理番号	製剤種別	試験条件及び溶出規格		
		試験液	回転数	溶出時間/溶出率
C-1~C-4	100mg錠	水	50	15分/85%以上
C-5~C-13	200mg錠	水	50	15分/80%以上

表2 塩酸メキシレチンカプセルの試験条件

製品整理番号	製剤種別	試験条件及び溶出規格		
		試験液	回転数	溶出時間/溶出率
M-1~M-9	50mgカプセル	水	50	15分/80%以上
M-10~M-18	100mgカプセル	水	50	15分/80%以上

表3 テオフィリン徐放製剤の試験条件

製品整理番号	製剤種別	試験条件及び溶出規格		
		試験液	回転数	溶出時間/溶出率
T-1	20mg顆粒	pH6.8	50	30分/20~50%, 1時間/40~70%, 4時間/75%以上 <sup>1)</sup>
T-2	20mg顆粒	pH6.8	50	1.5時間/15~45%, 3時間/35~65%, 10時間/75%以上 <sup>2)</sup>
T-3	50mg錠	pH6.8	50	1時間/15~45%, 3時間/35~65%, 12時間/80%以上 <sup>1)</sup>
T-4	50mg錠	pH6.8	50	1時間/15~45%, 3時間/35~65%, 12時間/70%以上 <sup>1)</sup>
T-5	100mg錠	pH6.8	50	1.5時間/15~45%, 6時間/35~65%, 24時間/85%以上 <sup>1)</sup>
T-6	100mg錠	pH6.8	50	2時間/15~45%, 4時間/35~65%, 10時間/75%以上 <sup>1)</sup>
T-7	100mg錠	pH6.8	50	1.5時間/15~45%, 6時間/35~65%, 24時間/85%以上 <sup>1)</sup>
T-8	100mg錠	pH6.8	50	2時間/15~45%, 4時間/35~65%, 10時間/75%以上 <sup>1)</sup>
T-9~T-12	100mg錠	pH6.8	50	1.5時間/15~45%, 6時間/35~65%, 24時間/85%以上 <sup>1)</sup>
T-13, T-14	100mg錠	水	100	4時間/15~45%, 8時間/35~65%, 24時間/70%以上 <sup>1)</sup>
T-15	200mg錠	pH6.8	50	3時間/11~41%, 6時間/20~70% <sup>2)</sup>
T-16	200mg錠	pH6.8	50	2時間/10~40%, 5時間/40~70%, 10時間/70%以上 <sup>1)</sup>
T-17~T-19	200mg錠	pH6.8	50	3時間/10~40%, 6時間/30~60%, 24時間/85%以上 <sup>1)</sup>
T-20~T-22	200mg錠	水	100	4時間/15~45%, 8時間/35~65%, 24時間/70%以上 <sup>1)</sup>
T-23~T-25	400mg錠	水	100	8時間/15~45%, 16時間/30~60%, 24時間/45~75% <sup>1)</sup>

1) 日本薬局方外医薬品規格第三部の溶出規格 2) 製造・販売承認時のメーカー独自規格

表4 塩酸シプロフロキサシン錠の試験結果

製品整理 番号	溶出率(%)		判定結果
	溶出時間、平均溶出率、溶出率範囲		
C-1	15分:100.8(98.5~102.8)		適合
C-2	15分:101.9(97.8~104.0)		適合
C-3	15分:99.8(91.8~104.2)		適合
C-4	15分:100.5(96.2~103.2)		適合
C-5	15分:97.5(93.1~101.4)		適合
C-6	15分:99.8(97.8~101.9)		適合
C-7	15分:98.1(94.6~102.5)		適合
C-8	15分:101.2(98.2~103.8)		適合
C-9	15分:100.7(98.9~102.1)		適合
C-10	15分:97.3(95.6~99.8)		適合
C-11	15分:97.0(92.2~101.5)		適合
C-12	15分:98.4(91.2~101.9)		適合
C-13	15分:96.8(93.6~99.7)		適合

表5 塩酸メキシレチンカプセルの試験結果

製品整理 番号	溶出率(%)		判定結果
	溶出時間、平均溶出率、溶出率範囲		
M-1	15分:96.1(92.2~98.1)		適合
M-2	15分:96.3(90.4~101.2)		適合
M-3	15分:94.8(93.1~96.9)		適合
M-4	15分:103.0(101.4~104.9)		適合
M-5	15分:102.7(100.0~104.1)		適合
M-6	15分:102.3(101.3~103.7)		適合
M-7	15分:100.4(96.5~104.6)		適合
M-8	15分:96.2(93.0~99.0)		適合
M-9	15分:100.3(98.7~102.8)		適合
M-10	15分:99.0(94.6~102.5)		適合
M-11	15分:99.3(96.3~102.0)		適合
M-12	15分:101.1(94.6~103.7)		適合
M-13	15分:98.5(93.6~103.8)		適合
M-14	15分:102.5(100.1~104.4)		適合
M-15	15分:99.5(95.1~102.7)		適合
M-16	15分:96.1(93.4~98.8)		適合
M-17	15分:101.9(101.2~102.8)		適合
M-18	15分:99.9(97.1~102.5)		適合

表6 テオフィリン徐放製剤の試験結果

製品整理 番号	溶出率(%)				判定結果
	溶出時間、平均溶出率、溶出率範囲				
T-1	30分:30.4(29.0~31.6)	1時間:47.5(45.9~48.9)	4時間:94.1(92.4~95.1)		適合
T-2	1.5時間:26.2(25.3~27.2)	3時間:48.4(47.2~49.2)	10時間:101.1(100.1~102.0)		適合
T-3	1時間:29.8(28.3~32.1)	3時間:51.5(50.0~52.9)	12時間:98.2(96.0~100.0)		適合
T-4	2時間:27.0(25.3~29.9)	4時間:47.5(43.9~51.2)	8時間:80.3(77.0~82.9)		適合
T-5	1.5時間:27.9(23.9~32.8)	6時間:48.3(40.4~56.0)	24時間:104.1(98.5~108.0)		適合
T-6	2時間:27.1(24.8~29.3)	4時間:46.5(43.8~49.6)	10時間:87.5(81.6~92.1)		適合
T-7	1.5時間:20.2(18.1~21.9)	6時間:56.7(48.5~63.4)	24時間:102.8(99.4~104.2)		適合
T-8	2時間:39.9(36.1~42.3)	4時間:57.1(51.6~61.7)	10時間:84.0(79.7~88.5)		適合
T-9	1.5時間:29.1(23.1~31.3)	6時間:56.9(44.8~63.3)	24時間:103.3(98.4~106.5)		適合
T-10	1.5時間:17.2(16.7~17.8)	6時間:40.8(40.3~42.3)	24時間:99.7(98.3~103.1)		適合
T-11	1.5時間:16.6(15.3~18.4)	6時間:40.6(39.6~42.4)	24時間:100.9(98.3~104.8)		適合
T-12	1.5時間:28.1(27.7~28.5)	6時間:59.2(58.7~59.8)	24時間:101.2(100.0~102.0)		適合
T-13	4時間:31.8(30.2~33.2)	8時間:48.4(46.9~49.8)	24時間:90.2(88.5~91.5)		適合
T-14	4時間:31.1(30.2~31.9)	8時間:47.9(46.3~49.0)	24時間:90.7(89.8~93.1)		適合
T-15	3時間:25.8(24.9~27.8)	6時間:42.5(37.2~55.2)	-		適合
T-16	2時間:27.4(25.9~29.4)	5時間:54.9(51.7~57.1)	10時間:87.8(82.4~90.5)		適合
T-17	3時間:21.9(21.0~22.8)	6時間:39.8(36.4~42.6)	24時間:101.5(100.3~102.6)		適合
T-18*	3時間:22.6(21.9~23.4)	6時間:55.2(45.7~69.1)	24時間:108.5(105.3~113.8)		適合
T-19	3時間:35.6(34.5~37.8)	6時間:53.6(51.7~56.0)	24時間:102.9(99.3~106.5)		適合
T-20	4時間:28.1(26.7~29.0)	10時間:50.8(48.5~54.1)	24時間:87.6(82.8~93.1)		適合
T-21	4時間:26.1(25.1~27.9)	10時間:47.3(45.2~50.1)	24時間:80.5(78.8~82.3)		適合
T-22	4時間:28.1(27.0~29.3)	10時間:48.5(45.0~49.6)	24時間:78.4(76.7~79.2)		適合
T-23	8時間:28.1(26.1~29.9)	16時間:43.0(39.6~47.2)	24時間:54.0(50.3~60.7)		適合
T-24	8時間:31.0(28.6~33.1)	16時間:48.0(43.4~51.6)	24時間:62.0(56.3~64.9)		適合
T-25	8時間:30.2(27.0~32.1)	16時間:44.2(39.6~46.0)	24時間:55.3(48.3~57.0)		適合

\*12錠の試験結果。