

## 資料

# 医薬品の溶出試験及び定量試験の結果（2016年度及び2017年度）

中西加奈子・新谷依子・堀就英・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入手した医薬品の検査を実施した。2016年度にカンデサルタンシレキセチル錠15製品及びメロキシカム錠20製品、2017年度にグリメピリド錠27製品及びグリメピリドOD錠16製品の計78製品について溶出試験を実施した。また、2017年度にスクラルファート内用液3製品について定量試験を実施した。その結果、検査対象の81製品はすべて公的溶出規格に適合していた。

[キーワード：後発医薬品、溶出試験、カンデサルタンシレキセチル、メロキシカム、グリメピリド、スクラルファート]

## 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。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期待されている。厚生労働省の集計によると、2017年9月時点の我が国における後発医薬品の数量シェアは65.8%である。今後2020年9月までに80%を達成する目標が定められ、使用が促進されている。後発医薬品のさらなる普及のためには、品質や安全性に関する情報を医師・薬剤師等の医療現場や県民に広く提供・周知していくことが必要である。福岡県では、医薬品等一斉監視指導実施要領に基づき、後発医薬品品質確保対策の一環として医薬品の検査を実施している。今回は、2016年度及び2017年度に実施した溶出試験及び定量試験の検査結果について報告する。

## 2 方法

### 2・1 試験製剤

2016年度及び2017年度に福岡県内の卸売販売業者等から入手した医薬品81製品を試験対象とした。

2016年度は持続性アンジオテンシンII受容体拮抗剤であるカンデサルタンシレキセチル錠2mgの15製品（先発医薬品1製品を含む）及び非ステロイド性消炎・鎮痛剤であるメロキシカム錠10mgの20製品（先発医薬品1製品を含む）について溶出試験を行った。

2017年度はスルホニルウレア系経口血糖降下剤であるグリメピリド錠0.5mgの27製品、OD錠0.5mgの8製品及びOD錠3mgの8製品（先発医薬品1製品ずつを含む）につい

て溶出試験を行った。また、胃炎・消化性潰瘍治療剤であるスクラルファート内用液10%の3製品（先発医薬品1製品を含む）について定量試験を行った。

### 2・2 標準品

カンデサルタンシレキセチル標準品は、シグマアルドリッチ製の欧州薬局方（EP）標準品を使用した。メロキシカム標準品は、先発医薬品メーカーより供与されたものを使用した。グリメピリド標準品及びショ糖オクタ硫酸エステル定量に用いたショ糖オクタ硫酸エステルカリウム標準品は、（一財）医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団製の日本薬局方（JP）標準品を使用した。

### 2・3 試薬・試液

溶出試験の試験液として、崩壊試験第2液はナカライテスク製の崩壊試験第2液（pH6.8、10倍濃度）を10倍希釈して使用した。pH7.5のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液はナカライテスク製の薄めたMellvaine緩衝液（pH7.5、10倍濃度）を10倍希釈して使用した。ポリソルベート20は関東化学製の医薬品試験用を用いた。

酢酸及び硫酸アンモニウムは和光純薬製の試薬特級、アンモニア水(28)、リン酸二水素ナトリウム二水和物及びジチゾン(100)及びエタノール(95)は関東化学製の特級（医薬品試験用）、0.05 mol/Lエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム液及び0.1 mol/L水酸化ナトリウム液は関東化学製の医薬品試験用、リン酸二水素カリウムは和光純薬製の医薬品試験用、1 mol/L水酸化ナトリウム溶液は和光純薬製の容量分析用、0.05 mol/L酢酸亜鉛液は関東化学製の容量分

析用滴定液、リン酸は和光純薬製のHPLC用、アセトニトリルは関東化学製のLCMS用及び和光純薬製の局方LC用を使用した。

試液は日本薬局方<sup>2)</sup>の試薬・試液<9.41>に従って調製した。

## 2・4 装置

溶出試験装置は大日本精機製 RT-3、高速液体クロマトグラフは島津製作所製 LC10ADvp 及びアジレント・テクノロジー製 1290LC Infinity、紫外分光光度計は島津製作所製 UV-1700 を使用した。純水製造装置はメルク製 Milli-Q Advantage、pH メーターは堀場製作所製 F-52 を使用した。

## 2・5 各種試験法（日本薬局方準拠）

いずれの製剤も日本薬局方<sup>2)</sup>・一般試験法の溶出試験法<6.10>、液体クロマトグラフィー<2.01>及び滴定終点検出法<2.50>にそれぞれ従って試験した。すなわち溶出試験の操作は第2法（パドル法）で実施し、各製品の溶出規格に対する適合性は、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、適合と判定した。

また、「カンデサルタンシレキセチル錠」及び「グリメピリド錠」は日本薬局方・医薬品各条に準じ、試験条件及び溶出規格を表1に示した。

## 2・6 メロキシカム錠の溶出試験法

メロキシカム錠は「モービック錠 10mg」の承認書法に準じ、試料1個につき崩壊試験第2液 900 mL を用い、パドル法により、毎分 100 回転で試験を行った。溶出試験開始 30 分後に溶出液をとり、孔径 0.45 μm のメンブランフィルターでろ過し、ろ液を試料溶液とした。別にメロキシカム標準品約 10 mg を精密に量り、水約 10 mL 及びアンモ

ニア水(28)1滴を加えて溶かした後、水を加えて正確に 50 mL とした。この液 10 mL を正確に量り、試験液を加えて正確に 200 mL とし、標準溶液とした。試料溶液及び標準溶液を、波長 362 nm で紫外可視吸光度測定法により測定した。

なお、B-3、B-10、B-13 及び B-18 の製品については、それぞれの承認書法に準じ、試料溶液及び標準溶液を表2の条件で液体クロマトグラフィーにより測定した。試験条件及び溶出規格は表1に示した。

表2 メロキシカムの HPLC 条件

検出器：紫外吸光度計（測定波長：350nm）
カラム：InertSustainSwift C18（5μm,4.6×150mm）
カラム温度：35℃
移動相：リン酸二水素カリウム1gを水1000mLに溶かし、 水酸化ナトリウム試液でpH6.0に調整する。 この液1000mLにメタノール1000mLを加える。
流量：メロキシカムの保持時間約6分に調整
注入量：10μL
システム適合性
システムの性能：理論段数3000段以上、 シンメリー係数2.0以下
システムの再現性：繰り返し6回の相対標準偏差2.0%以下

## 2・7 グリメピリドOD錠の溶出試験法

グリメピリドOD錠 0.5mg は「アマリール OD錠 0.5mg」、グリメピリド OD錠 3mg は「アマリール OD錠 3mg」の承認書法に準拠した。いずれの溶出試験法も日本薬局方・医薬品各条「グリメピリド錠」と同様の試験法であったが、OD錠 3mg はろ液を試験液で3倍希釈して試料溶液とし、2倍濃度の溶液を標準溶液とした。試験条件及び溶出規格を表1に示した。

## 2・8 スクラルファート内用液の定量法

スクラルファートとは、別名ショ糖硫酸エステルアルミニウム塩である。スクラルファート内用液は「アルサルミン内用液10%」の承認書法に準じ、下記2・8・1の方法でアルミニウムを、2・8・2の方法でショ糖オクタ硫酸エステルを定量した。試験条件及び含量規格を表3に示した。

表1 各製剤の試験条件及び溶出規格

成分名	番号	製剤種別	試験条件		溶出規格
			試験液	パドル回転数	溶出時間/溶出率
カンデサルタンシレキセチル	A-1-A-15	2mg錠	水+PS20* 1%	50	45分/75%以上
メロキシカム	B-1-B-20	10mg錠	崩壊試験第2液	100	30分/75%以上
グリメピリド	C-1-C-27	0.5mg錠	薄めたMcllvaine緩衝液(pH7.5)	50	15分/75%以上
	C-28-C-35	OD錠0.5mg	薄めたMcllvaine緩衝液(pH7.5)	50	15分/75%以上
	C-36-C-43	OD錠3mg	薄めたMcllvaine緩衝液(pH7.5)	50	30分/70%以上

\*ポリソルベート 20

表3 スクラルファートの試験条件及び含量規格

成分名	番号	製剤種別	試験条件		含量規格
			試験項目	定量方法	
スクラルファート	D-1-D-3	内用液10%	(1) アルミニウム	滴定（指示薬法）	(1) 17.0-21.0%
			(2) ショ糖オクタ硫酸エステル	HPLC（示差屈折計）	(2) 34.0-43.0%

## 2・8・1 アルミニウムの定量法

試料1個をよく振り混ぜた後、その約2g（スクラルファート水和物約0.2gに対応する量）を精密に量り、希塩酸5mLを加え、水浴上で10分間振り混ぜながら加温し、冷後、水を加えて正確に50mLとした。この液25mLを正確に量り、0.05mol/Lエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム液25mLを正確に加え、pH4.5の酢酸・酢酸アンモニウム緩衝液20mLを加えた後、5分間煮沸し、冷後、エタノール50mLを加え、過量のエチレンジアミン四酢酸二ナトリウムを0.05mol/L酢酸亜鉛液で滴定した（指示薬：ジチゾン試液3mL）。滴定の終点は液の緑紫色が紫色を経て赤色に変わったときとした。あらかじめ比重を測定しておき、同様の方法で空試験を行った。

## 2・8・2 ショ糖オクタ硫酸エステルの定量法

試料1個をよく振り混ぜた後、その約3g（スクラルファート水和物約0.3gに対応する量）を精密に量り、硫酸・水酸化ナトリウム試液8mLを正確に加え、激しく振り混ぜた後、30℃以下に保ちながら5分間超音波を照射した。次に0.1mol/L水酸化ナトリウム液を加えて正確に25mLとし、遠心分離した。上清を0.45μmのフィルターを用いてろ過し、ろ液を試料溶液とした。別に、ショ糖オクタ硫酸エステルカリウム標準品約0.25gを精密に量り、移動相を加えて正確に50mLとし、標準溶液とした。試料溶液及び標準溶液は速やかに調製し、直ちに表4の条件で液体クロマトグラフィーにより測定した。

表4 ショ糖オクタ硫酸エステルのHPLC条件

検出器：示差屈折計
カラム：InertSustain NH <sub>2</sub> （5μm,4.6×150mm）
カラム温度：35℃
移動相：硫酸アンモニウム適量（26g-132g）を水1000mLに溶かし、リン酸を用いてpHを3.5に調整する。 硫酸アンモニウムの量は、ショ糖オクタ硫酸エステルカリウム標準品の希塩酸溶液（1→100）を60℃で10分間放置し、冷後、直ちに試験を行うとき、ショ糖オクタ硫酸エステルのピークに対する相対保持時間約0.7の類縁物質のピークが、ほぼベースラインに戻り、かつ、ショ糖オクタ硫酸エステルのピークが最も早く溶出する量とする。
流量：ショ糖オクタ硫酸エステルの保持時間6分-11分に調整 注入量：50μL
カラムの選定：ショ糖オクタ硫酸エステルカリウム標準品の希塩酸溶液（1→100）を60℃で10分間放置し、冷後、直ちにこの液50μLにつき、上記の条件で操作するとき、ショ糖オクタ硫酸エステルに対する相対保持時間約0.7の類縁物質の分離度が1.5以上のものを用いる。
試験の再現性：繰り返し6回の相対標準偏差2.0%以下

## 3 結果

カンデサルタンシレキセチル錠15製品の溶出試験結果を表5に、メロキシカム錠20製品の溶出試験結果を表6に、グリメピリド錠及びグリメピリドOD錠43製品の溶出試験結果を表7に、スクラルファート内用液3製品の定量試験結果を表8にそれぞれ示した。

カンデサルタンシレキセチル錠の溶出規格は溶出開始から45分経過時の溶出率が75%以上、メロキシカム錠の溶出規格は溶出開始から30分経過時の溶出率が75%以上、グリメピリド錠0.5mg及びOD錠0.5mgの溶出規格は溶出開始から15分経過時の溶出率が75%以上、グリメピリドOD錠3mgの溶出規格は溶出開始から30分経過時の溶出率が70%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。なお、グリメピリドのC-16の製品については、6個のうち1個の溶出率が規格値を外れたが（74.4%）、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ていたため適合と判定した。

スクラルファート内用液の含量規格はアルミニウムが17.0%から21.0%、ショ糖オクタ硫酸エステルが34.0%から43.0%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、含量規格に適合と判定された。

以上の結果、今回検査対象とした81製品はすべて公的溶出規格に適合していた。

## 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又は承認書法に準拠した溶出試験法及び定量法を用いて医薬品の品質検査を行った。その結果、先発医薬品6製品を含む81製品はすべて公的溶出規格に適合した。また、後発医薬品の中に、先発医薬品と著しく品質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：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/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/iryuu/kouhatu-iyaku/](http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuu/kouhatu-iyaku/)
- 2) 厚生労働省：第十七改正日本薬局方,平成28年

表5 カンデサルタンシレキセチルの試験結果

番号	溶出率(%)		判定結果
	平均値	(最小値 - 最大値)	
A-1*	94.5	(93.2 - 96.2)	適合
A-2	91.8	(90.6 - 93.4)	適合
A-3	79.4	(78.8 - 79.8)	適合
A-4	88.8	(87.7 - 89.9)	適合
A-5	92.3	(90.1 - 95.3)	適合
A-6	87.3	(86.8 - 88.4)	適合
A-7	90.5	(90.1 - 91.2)	適合
A-8	92.5	(89.6 - 95.7)	適合
A-9	86.2	(85.0 - 86.8)	適合
A-10	92.7	(90.2 - 95.4)	適合
A-11	89.0	(86.6 - 92.8)	適合
A-12	88.9	(86.4 - 91.6)	適合
A-13	92.5	(90.3 - 93.5)	適合
A-14	87.5	(85.3 - 90.8)	適合
A-15	93.3	(92.4 - 94.9)	適合

\*先発医薬品

表6 メロキシカムの試験結果

番号	溶出率(%)		判定結果
	平均値	(最小値 - 最大値)	
B-1*	99.4	(97.3 - 100.9)	適合
B-2	85.6	(84.3 - 86.5)	適合
B-3	87.9	(87.0 - 88.6)	適合
B-4	88.2	(86.6 - 89.8)	適合
B-5	79.5	(77.7 - 82.1)	適合
B-6	88.7	(85.1 - 91.5)	適合
B-7	91.0	(88.8 - 94.4)	適合
B-8	88.4	(86.8 - 89.3)	適合
B-9	84.0	(82.7 - 85.4)	適合
B-10	87.1	(86.0 - 88.2)	適合
B-11	77.7	(76.2 - 79.0)	適合
B-12	84.7	(83.7 - 86.6)	適合
B-13	87.8	(87.1 - 88.4)	適合
B-14	87.5	(86.8 - 88.3)	適合
B-15	82.7	(80.9 - 84.2)	適合
B-16	81.3	(80.0 - 82.0)	適合
B-17	81.4	(80.7 - 81.9)	適合
B-18	88.2	(86.2 - 90.0)	適合
B-19	80.4	(79.5 - 81.0)	適合
B-20	87.0	(85.1 - 87.5)	適合

\*先発医薬品

表8 スクラルファートの試験結果

番号	含量(%)		判定結果
	(1) アルミニウム	(2) ショ糖オクタ硫酸エステル	
D-1*	(1)	19.9	(1) 適合
	(2)	42.4	(2) 適合
D-2	(1)	20.3	(1) 適合
	(2)	38.1	(2) 適合
D-3	(1)	19.9	(1) 適合
	(2)	36.9	(2) 適合

\*先発医薬品

表7 グリメピリドの試験結果

番号	溶出率(%)		判定結果
	平均値	(最小値 - 最大値)	
C-1*	84.2	(82.3 - 85.3)	適合
C-2	82.5	(79.3 - 84.6)	適合
C-3	82.5	(78.8 - 85.1)	適合
C-4	79.7	(78.1 - 81.1)	適合
C-5	83.1	(82.1 - 84.1)	適合
C-6	82.3	(80.1 - 83.7)	適合
C-7	88.4	(87.7 - 89.6)	適合
C-8	86.0	(85.1 - 87.5)	適合
C-9	83.0	(80.8 - 85.8)	適合
C-10	85.2	(83.5 - 86.8)	適合
C-11	82.5	(81.4 - 83.6)	適合
C-12	83.9	(82.2 - 85.4)	適合
C-13	84.8	(82.7 - 88.0)	適合
C-14	82.6	(80.3 - 84.3)	適合
C-15	87.1	(85.6 - 88.4)	適合
C-16**	79.6	(74.4 - 85.4)	適合
C-17	83.8	(82.1 - 84.9)	適合
C-18	85.3	(82.6 - 86.9)	適合
C-19	82.8	(81.5 - 84.1)	適合
C-20	78.6	(76.9 - 79.6)	適合
C-21	84.5	(80.9 - 86.9)	適合
C-22	81.0	(78.6 - 82.4)	適合
C-23	83.2	(82.0 - 84.4)	適合
C-24	82.2	(80.8 - 83.3)	適合
C-25	81.3	(80.5 - 82.9)	適合
C-26	82.9	(80.4 - 84.5)	適合
C-27	84.0	(81.3 - 85.5)	適合
C-28*	82.2	(80.9 - 83.7)	適合
C-29	78.4	(75.6 - 81.7)	適合
C-30	80.3	(79.5 - 81.9)	適合
C-31	83.4	(82.0 - 84.5)	適合
C-32	82.9	(81.7 - 84.3)	適合
C-33	83.4	(82.9 - 83.7)	適合
C-34	89.3	(88.6 - 90.1)	適合
C-35	81.1	(79.9 - 83.2)	適合
C-36*	87.4	(85.5 - 88.8)	適合
C-37	92.6	(91.5 - 94.4)	適合
C-38	80.9	(79.5 - 83.1)	適合
C-39	76.1	(73.3 - 78.0)	適合
C-40	90.8	(89.7 - 91.7)	適合
C-41	92.3	(91.8 - 93.3)	適合
C-42	90.6	(89.5 - 92.0)	適合
C-43	72.9	(70.6 - 73.9)	適合

\*先発医薬品

\*\*12錠の試験結果