

## 後発医薬品の品質確保

### －溶出試験を中心とした品質試験結果－

岸本 清子, 蓑輪 佳子, 門井 秀郎, 守安 貴子, 鈴木 仁, 長嶋 真知子,  
高橋 美佐子, 瀬戸 隆子, 中嶋 順一, 森 謙一郎, 荻野 周三

### Quality Securing of Generic Medicines

#### - Results of Quality Examination (Dissolution Test, etc.) -

Kiyoko KISHIMOTO, Keiko MINOWA, Hideo KADOI, Takako MORIYASU, Jin SUZUKI,  
Machiko NAGASHIMA, Misako TAKAHASHI, Takako SETO, Jun'ichi NAKAJIMA,  
Ken'ichiro MORI and Shuzo OGINO

## 後発医薬品の品質確保

## — 溶出試験を中心とした品質試験結果 —

岸本清子\*, 蓑輪佳子\*, 門井秀郎\*, 守安貴子\*, 鈴木 仁\*, 長嶋真知子\*,  
高橋美佐子\*, 瀬戸隆子\*, 中嶋順一\*, 森謙一郎\*, 荻野周三\*

後発医薬品の品質確保を目的として、医療用内用固形製剤のうちファモチジン錠、プラバスタチンナトリウム錠、ロキソプロフェンナトリウム錠、ドキサゾシンメシル酸塩錠、メキタジン錠、ニカルジピン塩酸塩錠、プロピペリン塩酸塩錠の7品目103製剤について先発医薬品と後発医薬品の品質確認を行った。

承認規格試験を実施した結果、後発医薬品1製剤を除き全て適合し、品質が確保されていることが分かった。しかし、規格試験に適合した製剤でも値のバラツキがあるものが認められた。また、6品目の製剤について、溶出性の規格条件により溶出曲線を作成した結果、先発医薬品の標準製剤との溶出挙動が異なると思われる製剤が認められた。

**キーワード**：後発医薬品，先発医薬品，内用固形製剤，品質，承認規格試験，溶出挙動

## はじめに

厚生労働省は、医療費の患者負担の軽減や医療保健財政の観点から、後発医薬品（以下後発品と略す）の使用促進を図っている<sup>1)</sup>。

後発品は、生物学的同等性試験結果等に基づき、品質、有効性及び安全性が先発医薬品（以下先発品と略す）と非同等でないことを確認した上で、製造販売承認されたものである。しかし、医療現場における先発品との品質格差・安全情報提供体制・安定供給等への懸念から、未だ後発品の使用に慎重或いは懐疑的な意見が多く、欧米諸国と比較すると普及が進んでいないのが現状で、厚生労働省から使用促進に関する通知が出されている<sup>2)</sup>。

東京都としてもこれらの不安を解消するための対策として、平成18年度より先発品と後発品の溶出試験を中心とした規格試験を実施し、品質を確認する事業を行ってきた<sup>3)</sup>。

これらの結果に基づき、必要な業者に対しては製剤技術向上への支援を行うとともに、後発品の製造販売業者に対して安全情報提供体制や製品供給体制を調査指導することによって、後発品の信頼性確保と普及促進を図ることとしている。

今回、7品目の医療用内用固形製剤について承認規格試験を実施した。また、規格試験結果だけでは読み取れない製剤的な品質を確認するため、溶出曲線を作成し、先発品と後発品との溶出挙動の類似性について検討した結果を報告する。

## 実験方法

## 1. 対象品目

医療用内用固形製剤で近年特許切れした市場性の高い製剤の中から、後発品の多い品目を選定した。平成18年度か

表1. 対象品目一覧

一般名	分類	入手数		主な試験項目
		先発品	後発品	
A ファモチジン錠 20mg	消化性潰瘍治療薬	1	16	定量, 確認(UV), 製剤均一性, 溶出性
B プラバスタチンナトリウム錠 10mg	高脂血症治療薬	1	19	定量, 確認(呈色等), 純度試験, 製剤均一性, 溶出性
C ロキソプロフェンナトリウム錠 60mg	非ステロイド抗炎症薬	1	19	定量, 確認(UV), 製剤均一性, 溶出性
D ドキサゾシンメシル酸塩錠 2mg	降圧薬(α遮断薬)	1	12	定量, 確認(呈色, UV), 製剤均一性, 崩壊試験
E メキタジン錠 3mg	抗アレルギー薬	2	6	定量, 確認(UV), 製剤均一性, 溶出性
F ニカルジピン塩酸塩錠 20mg	降圧薬(Ca拮抗薬)	2	6	定量, 確認(UV), 溶出性
G プロピペリン塩酸塩錠 10mg	頻尿等治療薬	1	16	定量, 確認(TLC等), 純度試験, 製剤均一性, 溶出性
合計		9	94	

\* 東京都健康安全研究センター医薬品部医薬品研究科 169-0073 東京都新宿区百人町 3-24-1

ら平成19年度にかけて、卸売一般販売業者から7品目103製剤（先発品：9製剤，後発品：94製剤）を入手した。表1に対象品目一覧を示した。

## 2. 装置

溶出試験装置：（株）大日本精機製RT-3Std

分光光度計：（株）島津製作所製UV-1600

HPLC：日本分光（株）製GULLIVERシリーズ

崩壊試験器：富山産業（株）製NT-20HS

## 3. 試験方法

### 1) 承認規格

各製剤の製造販売承認申請書記載の規格及び試験方法に従って実施した。主な試験項目を表1に示した。

このうち溶出性は、試料6個について試験を行い、規定する値から外れた試料が1個又は2個のときは、新たに試料6個をとって試験を繰り返す。12個中、10個以上の試料が規定する値のとき適合となる。また、製剤均一性は30個のうち初めの試料10個について判定値を計算し、15%を超えないときは適合となる。

### 2) 溶出曲線

プロピペリン塩酸塩錠を除く6品目について溶出曲線を作成した。日本薬局方外医薬品規格第三部（以下局外規第三部と略す）収載製剤はその試験法を準用した。また局外規第三部に収載されていない製剤は先発医薬品の試験法を準用して溶出試験を実施した。試験条件を表2に示す。すなわち規格試験の溶出性に用いられている試験液900mLを用い、パドル法により毎分50又は75回転で試験した。必要に応じて5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180分時点での溶出率を測定し、溶出曲線を作成した。

先発医薬品との類似性の判定は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」<sup>4)</sup>（以下ガイドラインと略す）に従った。判定に必要な標準製剤の溶出率は医療用医薬品品質情報集（以下オレンジブックと略す）の溶出曲線測定例より求めた値を使用した。

## 結果及び考察

### 1. 承認規格

7品目の先発品9製剤，後発品94製剤について承認規格試験を行った。規格試験のうち有効成分の定量値（緑●）と溶出性の実測値（青◆，規定値外：赤◆）及び製剤均一性（含量均一性または質量偏差）の判定値を図1のA～Gに示した。

その結果、先発品は全製剤が全ての試験項目において規格に適合した。後発品は、ニカルジピン塩酸塩錠1製剤（図1, F-8）の溶出性が規格に適合しなかったが、その他の製剤は全て規格に適合し、品質は確保されていることが分かった。

また、後発品中の不純物を懸念する報告<sup>5)</sup>もあるが、今回試験した中で純度試験が設定されている製剤は全てその項目に適合した。

しかし、規格範囲内ではあるが、溶出率のバラツキが大きいものや、製剤均一性等の判定値が10%を超えるもの（図1：黄色箇所）が見られるなど、製剤によって品質に差があることが示唆された。このように、規格適否の結果だけでは製剤の詳細な品質は判断できない。

なお、不適の1製剤については、今回の結果を受け、その後自主回収され、製造販売業者の原因究明により、製剤設計に問題があったことが分かった。

### 2. 溶出曲線

#### 1) 作成方法および判定法の検討

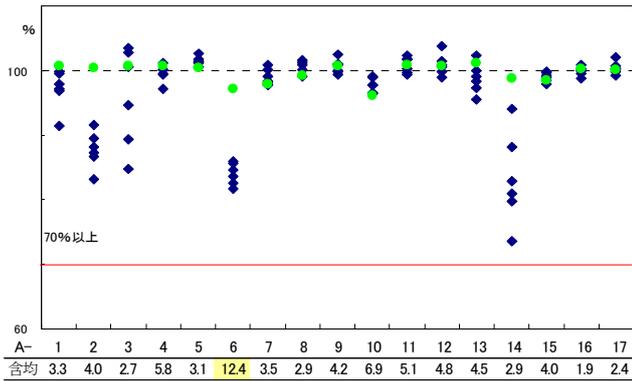
先発品と後発品の品質の同等性を検証する方法のひとつとして、溶出曲線の比較がある。その結果により、溶出挙動の類似性が認められた医薬品であれば、生物学的同等性を示す可能性が高いとされている。

ガイドラインでは、製剤により複数の条件（4液性等）が規定されており、1条件につき12ベッセル以上で試験を行うことになっている。また、溶出挙動の類似性の判定は、試験製剤の平均溶出率を標準製剤のそれと比較し、すべての条件において適合するとき類似性が認められると規定されている。しかし、すべての条件で試験を実施するには長時

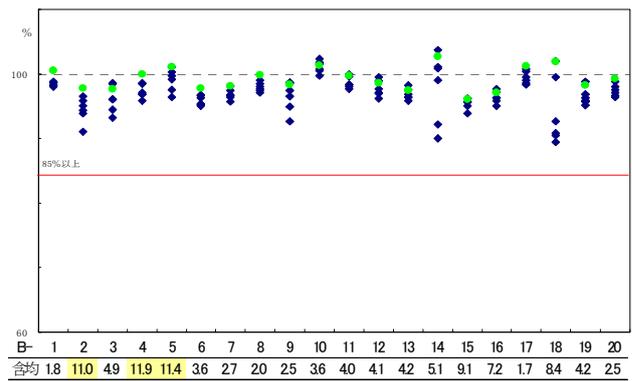
表2. 溶出性の規格試験条件

一般名	試験液	回転数	規格
A ファモチジン錠 20mg	pH4.0	50 回転	60 分後 70%以上
B プラバスタチンナトリウム錠 10mg	水	50 回転	30 分後 85%以上
C ロキソプロフェンナトリウム錠 60mg	水	50 回転	30 分後 85%以上
D ドキサゾシンメシル酸塩錠 2mg	pH4.0	75 回転	15 分後 75%以上
E メキタジン錠 3mg	pH6.8	50 回転	45 分後 70%以上
F ニカルジピン塩酸塩錠 20mg	pH4.0	50 回転	90 分後 70%以上
G プロピペリン塩酸塩錠 10mg	水	50 回転	45 分後 75%以上

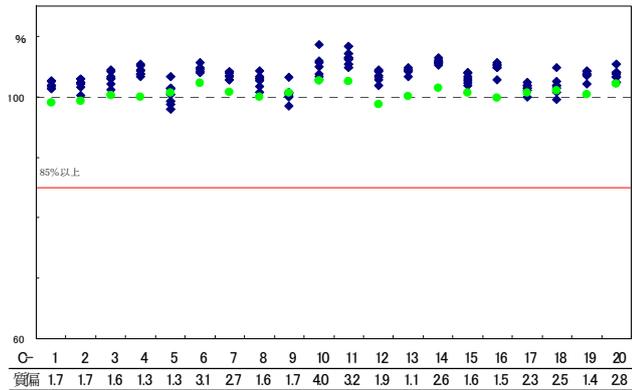
A ファモチジン錠



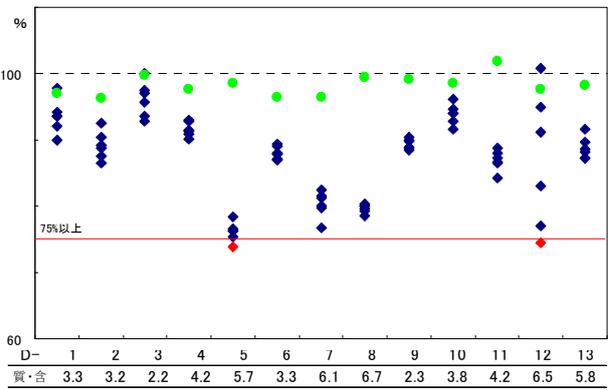
B プラバスタチンナトリウム錠



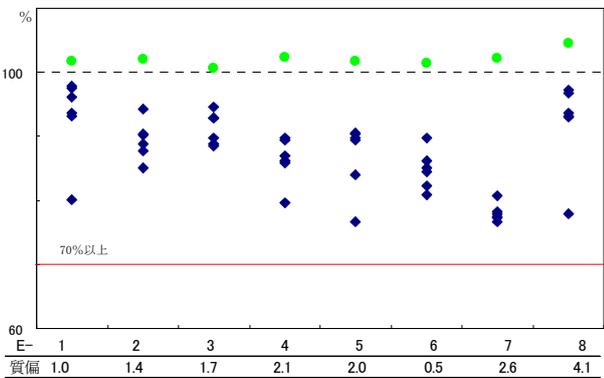
C ロキソプロフェンナトリウム錠



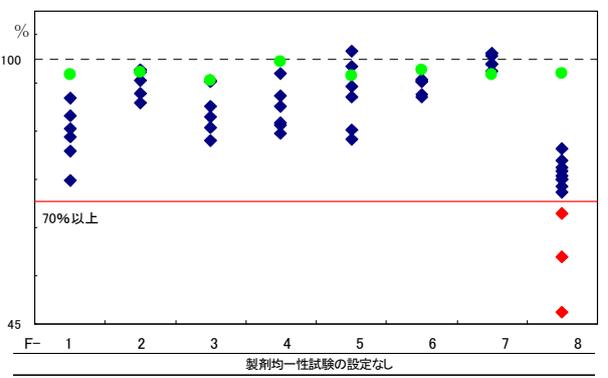
D ドキサゾンメシル酸塩錠



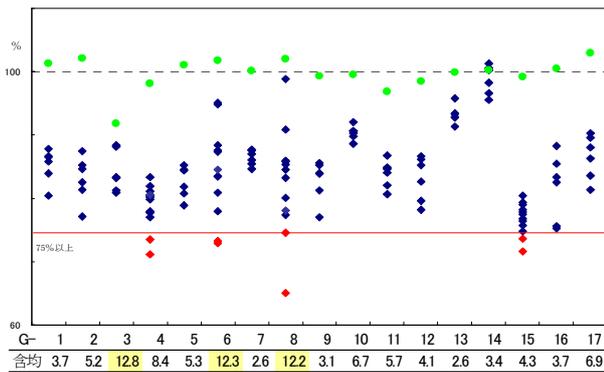
E メキタジン錠



F ニカルジピン塩酸塩錠



G プロピペリン塩酸塩錠



● : 定量値 (表示量に対する%)  
 ◆ : 溶出率 (%)  
 ◆ : 溶出率 (%) ; 基準値未満  
 — : 溶出率規格値

製剤均一性

含均 : 含量均一性

質偏 : 質量偏差

質・含 : 含量均一性又は質量偏差

■ : 判定値10%以上 (規格は15%以内)

図1. 定量値と溶出率及び製剤均一性結果

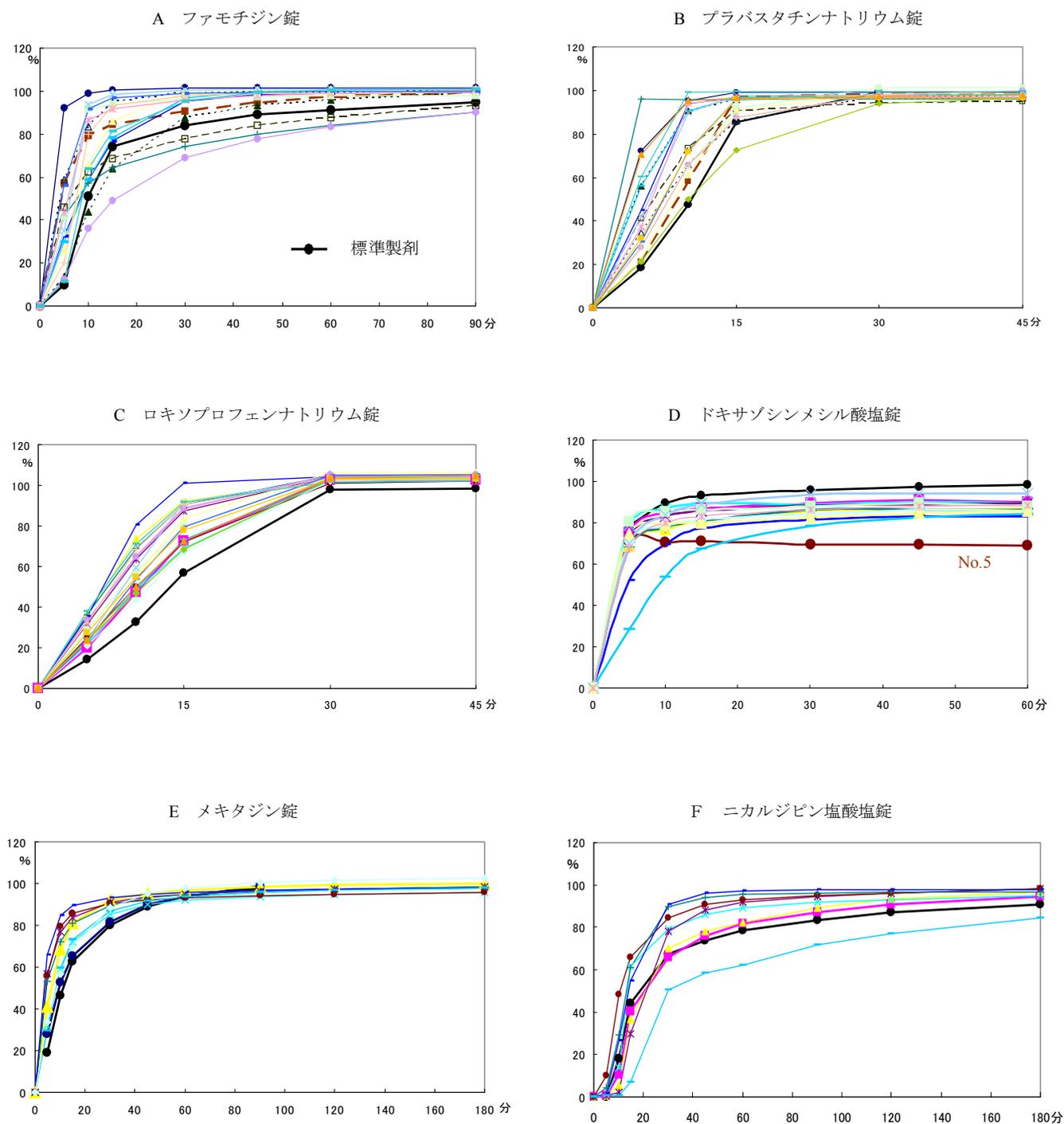


図2. 溶出曲線

間を要するため、今回は、製剤間の差が検出されやすい条件が選択されている溶出性の規格条件を準用し、一条件による溶出曲線を作成することとした。

また、同一条件下で試験した場合、6ベッセルの平均値により作成した曲線と12ベッセルによる曲線では顕著な差は認められず、6ベッセルのデータでも製剤の品質確認に用いることが可能であったため<sup>6)</sup>、6ベッセルにより試験することとした。

この溶出曲線を用いて、ガイドラインに記載されている

先発品の標準製剤を基準にした溶出挙動の類似性の判定を試みた。規定された判定時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤と比較して許容範囲にあるか、又は $f_2$ 関数が基準値以上になる場合、類似性が認められる。

しかし、ガイドラインは標準製剤と後発品を自社内で比較する際の基準であるため、厚生労働省の後発医薬品品質情報検討会では、ガイドラインで±15%とされているものを±20%に、 $f_2$ 関数は42以上とされているものを35以上に変更し、これに適合するものを類似性の「許容範囲内」と

判断することになっている。

そこで今回は、両者の判定法を適用することとした。

## 2) 結果

先発品の試験製剤を含めた各製剤の溶出曲線を、品目ごとに図2のA～Fに示した。

### A ファモチジン錠

オレンジブックの標準製剤測定例(以下標準製剤と略す)と溶出曲線を比較した。判定時間を10分及び30分(f2関数の比較時点: 10, 15, 30, 45分)とした場合、17製剤中8製剤が基準を満たし、類似性が認められた。また17製剤中10製剤は類似性の許容範囲内であった。

### B プラバスタチンナトリウム錠

標準製剤と比較した結果、判定時間15分で、1製剤が基準を満たさず、許容範囲内にもなかった。しかし、その他の製剤はいずれも類似性が認められた。

### C ロキソプロフェンナトリウム錠

標準製剤と比較した結果、全ての製剤が標準製剤に比べ溶出が早い傾向が見られ、判定時間を15分及び30分(f2関数: 15, 30, 45分)とした場合、20製剤中6製剤は類似性が認められた。また、8製剤が許容範囲内であった。

### D ドキサゾシンメシル酸塩錠

標準製剤と比較した結果、判定時間15分で、13製剤中5製剤に類似性が認められ、10製剤が許容範囲内であった。

No.5の製剤は試験開始5分後に溶出率は最大となり、以後若干減少した。定量値はほぼ100%を担保しているが、溶出性に問題のある製剤であると思われる。

### E メキタジン錠

本製剤は標準製剤がaとbの2種類ある。pH6.8の試験液による溶出曲線はaとbで大きく変わらないが、標準製剤aと比較した結果、判定時間を10分及び45分(f2関数: 10, 15, 30, 45分)とした場合、8製剤中3製剤に類似性が認められ、6製剤が許容範囲内であった。また、標準製剤bと比較した結果は、判定時間を10分及び30分(f2関数: 10, 15, 30, 45分)とした場合、5製剤に類似性が認められ、7製剤が許容範囲内であった。

### F ニカルジピン塩酸塩錠

標準製剤と比較した結果、判定時間15分及び90分(f2関数: 15, 45, 60, 90分)で、8製剤中5製剤に類似性が認められ、7製剤が許容範囲内であった。

以上、1液性かつ1回測定の実験結果ではあるが、局外規収載の標準製剤測定例と溶出挙動を比較した結果、溶出挙動の類似性を担保していないと思われる製剤が散見された。また、標準製剤と先発品の試験製剤の溶出挙動が異なる場合もあることが分かった。

溶出試験は、製剤のバラツキに加え変動要因が多く、室内再現精度や室間再現精度を保つのも難しい。状況によっては溶出率が数%異なる場合もある。日を替えて複数回実施して判断することになる場合もある。

また、類似性を評価するためには、本来は標準製剤と比較すべきであるが、実際には標準製剤を入手することは

できず、同時期・同条件で試験することは不可能である。また、判定時間の選び方によって結果は必ずしも一致しないことがある。このような理由から、溶出挙動の類似性判定結果等の取扱いには注意が必要である。どこまでを許容範囲とすべきかは個別に精査し、対応しなければならない。

後発品の承認申請時には先発品と非同等でないことが確認されているはずであるが、その後のロットの違いや保管条件など、何らかの要因による品質の変化も危惧される。また、品質再評価後に先発品が処方変更された可能性もある。或いは、薬物動態試験により生物学的同等性を担保している場合など、必ずしも類似性が必要とされていない場合もある。

しかし、溶出試験は経時変化や製造工程の変動が反映される試験方法であるため、これらの溶出曲線データは先発品との同等性の検証や医薬品の使用段階における品質確認に有用であり、製造販売業者への査察時に活用できると考える。

## まとめ

後発医薬品の品質確保を目的として、医療用内用固形製剤7品目について先発品と後発品の品質確認を行った。

承認規格試験を実施した結果、後発品1製剤を除き全て適合し、品質が確保されていることが分かった。また、先発品及び後発品と標準製剤との溶出挙動の類似性について、溶出性の試験条件による溶出曲線を作成した結果、標準製剤との類似性が疑われる製剤が認められた。規格試験に適合した製剤でも値のバラツキがあるものもあり、品質管理上の問題点が示唆された。

これらの結果に基づき、査察時に試験データを確認すると共に、必要な業者に対しては製剤技術向上への支援を行うこととなった。また、後発品の製造販売業者に対して安全情報提供体制や製品供給体制を調査指導することによって、後発品の信頼性確保と普及促進を図ることとした。

## 文献

- 1) 厚生労働省医政局経済課: 後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム 平成19年10月15日策定
- 2) 厚生労働省保険局医療課長: 保医発第0701第1号, 後発医薬品に係わる保険医療機関及び保険薬局に対する周知徹底等について, 2009.
- 3) 渡邊りつ子, 小澤康子, 星野仁, 他: 東京都福祉保健学会誌, 43-44, 2008.
- 4) 後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン 平成9年12月22日 医薬審第487号 平成18年11月24日改正
- 5) 市原絵美, 奥村学, 吉田史, 他: 医療薬学, 34, 366-373, 2008.
- 6) 岸本清子, 蓑輪佳子, 門井秀郎, 他: 第44回全国薬事指導協議会総会資料, 89-90, 2007.

**Quality Securing of Generic Medicines**  
**- Results of Quality Examination (Dissolution Test, etc.) -**

Kiyoko KISHIMOTO\*, Keiko MINOWA\*, Hideo KADOI\*, Takako MORIYASU\*, Jin SUZUKI\*,  
Machiko NAGASHIMA\*, Misako TAKAHASHI\*, Takako SETO\*, Jun'ichi NAKAJIMA\*,  
Ken'ichiro MORI\* and Shuzo OGINO\*

We examined seven types of internal medicine (Famotidine Tablets, Pravastatin Sodium Tablets, Loxoprofen Sodium Tablets, Doxazosin Mesilate Tablets, Mequitazine Tablets, Nicardipine Hydrochloride Tablets, and Propiverine Hydrochloride Tablets). One hundred and three products (both original and generic) underwent quality examinations. The results of the approval standard examination indicated that, with the exception of one generic product, all products were acceptable. However, some generic tablets showed small differences in dissolution profile from the original reference products.

**Keywords:** generic medicine, original medicine, internal medicine, quality examination, approval standard examination, dissolution profile

---

\* Tokyo Metropolitan Institute of Public Health  
3-24-1, Hyakunin-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 169-0073 Japan