

人工汗を用いた放出試験による先発パップ剤と 後発パップ剤の比較

平船寛彦¹, 島村剛史¹, 上田秀雄¹, 沼尻幸彦¹, 小林大介¹, 森本雍憲^{*1,2}

城西大学薬学部病院薬剤学講座¹

TTS 技術研究所²

Comparison of Drug Release Characteristics between Brand Name and Generic Cataplasms Using Artificial Sweat as Testing Medium

Tomohiko Tairabune¹, Takeshi Shimamura¹, Hideo Ueda¹, Sachihiko Numajiri¹,

Daisuke Kobayashi¹ and Yasunori Morimoto^{*1,2}

Department of Hospital Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University¹

Research Institute of TTS Technology²

〔 Received April 30, 2004
Accepted September 9, 2004 〕

The drug release and swelling characteristics of cataplasms may be evaluated using artificial sweat. In our study, these characteristics were compared among brand name and generic cataplasms containing nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs; indomethacin (IM) (8 products), ketoprofen (KP) (7 products) and flurbiprofen (FP) (4 products)) using artificial sweat and the apparatus described in JP 14 Dissolution Test Method 2. For cataplasms containing IM and FP, the degree of swelling of generic products was less than that of brand name products but there was no significant difference in release rate. On the other hand, for KP-containing cataplasms, disintegration of the base material was observed for three of the four generic products tested, and all four had higher release rates than the brand name products. Thus, the drug release testing method used in the present study showed that the release and swelling characteristics differed between brand name and generic cataplasms and we felt that it was a useful way of evaluating their quality.

Key words — generic, release test, cataplasm, artificial sweat, swelling

緒 言

パップ剤は外用剤の中でも繁用性が高く、広く医療現場で使用されている。現在、65品目が薬価基準に収載されており¹⁾、このうちサリチル酸メチルやメントールを主成分とする、いわゆる第一世代のパップ剤は29品目、NSAIDs(Nonsteroidal anti-inflammatory drugs)を含有するパップ剤は4成分36品目である。後者は同一成分多品目であり、後発品が多い。

一方、医療費抑制の流れから、後発品の使用が推進されており、使用による保険点数の加算も認められるようになった。内用剤に関しては、これら製剤の同等性について、溶出試験結果が日本版オレンジブックに逐次公表されている。しかし、外用剤では、同等性を評価するた

めの情報が少なく²⁾、「局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン」が通知されたもの³⁾、試験操作の難しさもあってか、比較試験結果は今のところ報告がない。

著者らは既報において、人工汗(artificial sweat: AS)を利用したパップ剤の放出試験法を構築し、これにより、パップ剤の放出試験において問題となっていた膨潤を回避することに成功した⁴⁾。本試験法は、生物学的同等性を評価するものではないが、操作が簡便であり、パップ剤の膨潤性と放出性を同時に評価でき、添加剤や製造工程の変更による品質変化を敏感に捉えることができる。そこで、本研究はこの放出試験を用いて、NSAIDs含有の先発および後発パップ剤を、膨潤性と放出性の両面から比較評価し、後発品使用の一助となる情報を提供することとした。

^{1,2} 埼玉県坂戸市けやき台1-1; 1-1, Keyakidai, Sakado-shi, Saitama, 350-0295 Japan

実験方法

1. 試験製剤

薬価基準収載のNSAIDs含有パップ剤を用いた。インドメタシン(IM)製剤8種(先発品A, B, C, D, 後発品I, II, III, IV), ケトプロフェン(KP)製剤7種(先発品E, F, 後発品V, VI, VII, VIII, IX), フルルビプロフェン(FP)製剤4種(先発品G, H, I, 後発品X)の合計19製剤を評価した(Table 1)。

2. 人工汗(AS)の調製

ヒト汗に含まれる陽イオンおよび陰イオンの主要な成分からなる塩を用い⁵⁾, それらを組み合わせて調製した(Table 2)。AS(3)の陽イオン濃度とpHはヒト汗の中央値とした。一方, AS(3)以外は, Ca^{2+} 濃度の増加によりパップ剤の膨潤抑制を目的として調製するASであり^{6,7)}, Ca^{2+} 以外の濃度はヒト汗の上限値, pHは下限値である。なお, Ca^{2+} 濃度(ミリ当量数:mEq/L)を括弧内に示した。

3. 膨潤比の測定

放出試験を行うにあたり, 膨潤を抑制できる放出液を検討するために, 膨潤比を測定した。すべての製剤で, 直径3cmのパップ剤の重量を測定後, 放出試験(次項参照)と同様の装置を用いてAS中に浸漬した。試験開始から12時間後, パップ剤を取り出し, 表面の水分を軽く拭き取り, 重量を測定することにより膨潤比を算出した。膨潤抑制に要する Ca^{2+} 濃度は, 製剤ごとに異なることが予想されることから, 便宜的に膨潤比が0.9~1になる最も Ca^{2+} 濃度の低いASをAS(S)と呼ぶことにし, 放出試験の放出液として用いた。

$$\text{膨潤比} = \frac{\text{浸漬後のパップ剤の重量}}{\text{浸漬前のパップ剤の重量}}$$

4. 放出試験

放出試験装置はUSP27に準拠し⁸⁾, JP14の溶出試験装置と同一規格であり, 国内で普及している装置5(Paddle over Disk, 第14改正日本薬局方では第2法に相当する)を使用した。放出試験装置に1000 mL容量のベッセルを装着し, 外套の恒温槽に水を満たした。前提として, 溶解律速を回避するためにUSPに記載されている「薬物全量が放出されたときの放出液中薬物濃度が溶解度の1/3以下になる」ことを確認した後, 試験を行った⁹⁾。ベッセルに脱気した放出液(AS(3)またはAS(S))700 mLまたは1000 mLを入れ, 32°Cに保った。パップ剤を直径3cm(KPおよびFP製剤)あるいは1cm(IM製剤)の円形に切り, ライナーを丁寧にはがした後, ホルダー(Fig. 1)の底板の上にシリコンO-リングを重ね, その内側に貼付面を上にして収まるように乗せ, 上板を被せて固定した。なお, このホルダーは, 放出面以外の水分出納を防ぐことができる⁴⁾。IM製剤は, 溶解律速を回避するために, 放出面積を小さくしたホルダーを選択した(Fig. 1)。パップ剤をマウントしたホルダーをベッセルの中央に沈め, 放出面から3cm上方にパドルの回転翼の先端面が位置するようにセットした。パドルは100 rpmで回転させ, 試験開始0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12時間後に放出液500 μL を採取し, 採取した後は同容量の新鮮な放出液を補充し, 容量を一定に保った。

5. 定量

IM, KPおよびFPはすべてHPLC(送液ユニット:LC-10AS, 検出器:SPD-10A, システムコントローラー:

Table 2. 人工汗の組成の例

	AS(3)	AS(30)	AS(240)
NaCl	2.92	5.49	5.49
CaCl ₂	0.166(3)	1.66(30)	13.28(240)
MgSO ₄	0.12	0.24	0.24
KH ₂ PO ₄	1.02	1.36	1.36
pH	5.4	4.5	4.5

単位:g/L ()内: Ca^{2+} のミリ当量数

Table 1. 試験製剤の規格

先発品				後発品			
	大きさ	主薬含量	膏体重量		大きさ	主薬含量	膏体重量
A	10cm × 14cm	70mg*	14g	I	10cm × 14cm	70mg*	14g
B	10cm × 14cm	70mg*	14g	II	10cm × 14cm	70mg*	14g
C	10cm × 14cm	70mg*	14g	III	10cm × 14cm	70mg*	14g
D	10cm × 14cm	70mg*	14g	IV	10cm × 14cm	70mg*	14g
E	10cm × 14cm	30mg**	10g	V	10cm × 14cm	30mg**	10g
F	10cm × 14cm	30mg**	10g	VI	10cm × 14cm	30mg**	10g
G	10cm × 14cm	40mg***	12g	VII	10cm × 14cm	30mg**	10g
H	10cm × 14cm	40mg***	12g	VIII	10cm × 14cm	30mg**	10g
I	10cm × 14cm	40mg***	12g	IX	10cm × 14cm	30mg**	10g
				X	10cm × 14cm	40mg***	12g

*:インドメタシン含量, **:ケトプロフェン含量, ***:フルルビプロフェン含量

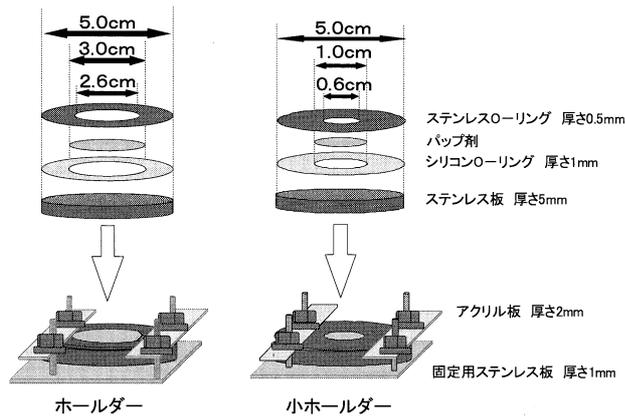


Fig. 1. ホルダー(左)と小ホルダー(右)

SCL-10A, オートインジェクター: SIL-10A_{XL}, クロマトパック: C-R 5 A, カラムオープン: CTO-10A, (株)島津製作所, 京都)を使用した。カラムは Inertsil C 8 (4.6 × 250mm, 5 μm, ジェールサイエンス(株), 東京)を用

Table 3. HPLC の定量条件

薬物	移動相 0.1%リン酸:アセトニトリル	検出波長	内部標準物質
IM	45:55	265nm	—*
KP	60:40	259nm	4-Hydroxybenzoic acid n-amyl ester
FP	55:45	259nm	4-Hydroxybenzoic acid n-hexyl ester

*:絶対検量線法

Table 4. AS 浸漬前後の膨潤比と AS(S) の設定

放出液	インドメタシン製剤								ケトプロフェン製剤						フルルビプロフェン製剤				
	先発品				後発品				先発品			後発品			先発品		後発品		
	A	B	C	D	I	II	III	IV	E	F	V	VI	VII	VIII	IX	G	H	I	X
AS(3)	3.51	3.02	2.68	4.69	3.60	3.26	3.50	3.55	3.90	3.18	崩壊	3.57	3.19	崩壊	崩壊	崩壊	5.78	5.74	3.43
AS(30)	2.25	1.34	1.40	—	1.25	1.24	1.13	1.34	1.44	1.13	1.52	1.42	0.97	—	1.34	1.62	1.18	—	1.63
AS(35)	—	—	—	—	0.99	0.93	0.99	0.99	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
AS(40)	1.26	0.98	1.11	—	—	—	—	—	1.05	0.95	1.33	0.93	—	—	—	0.95	1.35	—	1.16
AS(45)	—	—	—	—	—	—	—	—	0.96	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
AS(50)	1.02	—	1.01	—	—	—	—	—	—	—	1.13	—	—	—	—	—	1.23	—	0.93
AS(60)	0.96	—	0.90	1.32	—	—	—	—	—	—	0.94	—	—	1.05	1.19	—	1.11	—	—
AS(70)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.93	—	—	—	—	—
AS(80)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.97	1.20	—
AS(120)	—	—	—	1.16	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1.02	—	—	1.07	—
AS(140)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.98	—	—	—	—	—
AS(150)	—	—	—	1.05	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
AS(170)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.99	—
AS(240)	—	—	—	1.00	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

AS(S): 膨潤比が0.9~1の放出液

い, いずれの製剤も温度60°C, 流速1.5 mL/min で定量した。その他の定量条件は Table 3 に示した。

6. 検定

放出試験における先発および後発パップ剤の放出率の比較に際しては t 検定を用いた。

結 果

1. 膨潤比の測定

膨潤比の測定結果と AS(S) を Table 4 に示す。製剤により膨潤性は異なり, AS(S) も異なった。19製剤中9製剤は, Ca²⁺濃度が30~40 mEq/L の AS で膨潤は抑制された。最も高濃度の Ca²⁺を必要としたのは製剤 D であり, AS(240)であった。IM 後発パップ剤は, AS(35)がすべての製剤の AS(S)となり, 先発パップ剤と比べて膨潤性は低かった。KP 製剤の後発品は, AS(3)で基剤崩壊するものがあり(製剤 V, VIII, IX)(Fig. 2 左), 先発パップ剤と比べて膨潤性は高い傾向にあった。FP 製剤の先発品では AS(3)で基剤崩壊するものがあり(製剤 G)(Fig. 2 右), 後発パップ剤の方が膨潤性は低かった。

2. 放出試験

放出試験結果を Fig. 3, 4 および 5 に示す。IM, KP および FP 間では12時間後の放出率は大きく異なり, AS(S)使用時の IM 製剤では約10%, KP 製剤では約90%お

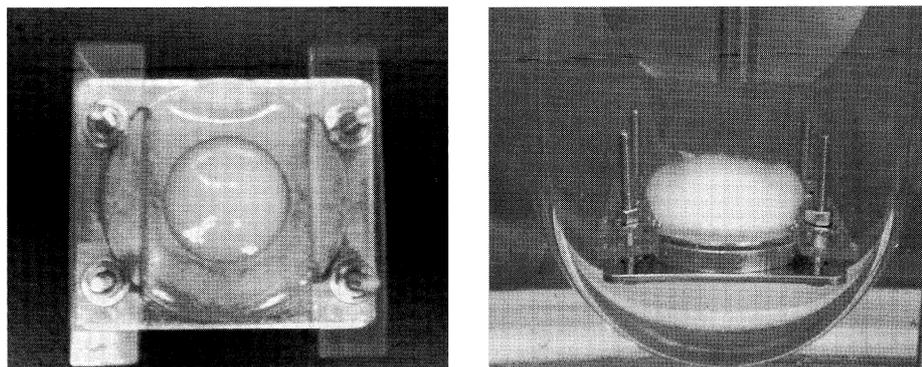


Fig. 2. 基剤崩壊したパップ剤(左：製剤V, VIII, IX 右：製剤G)

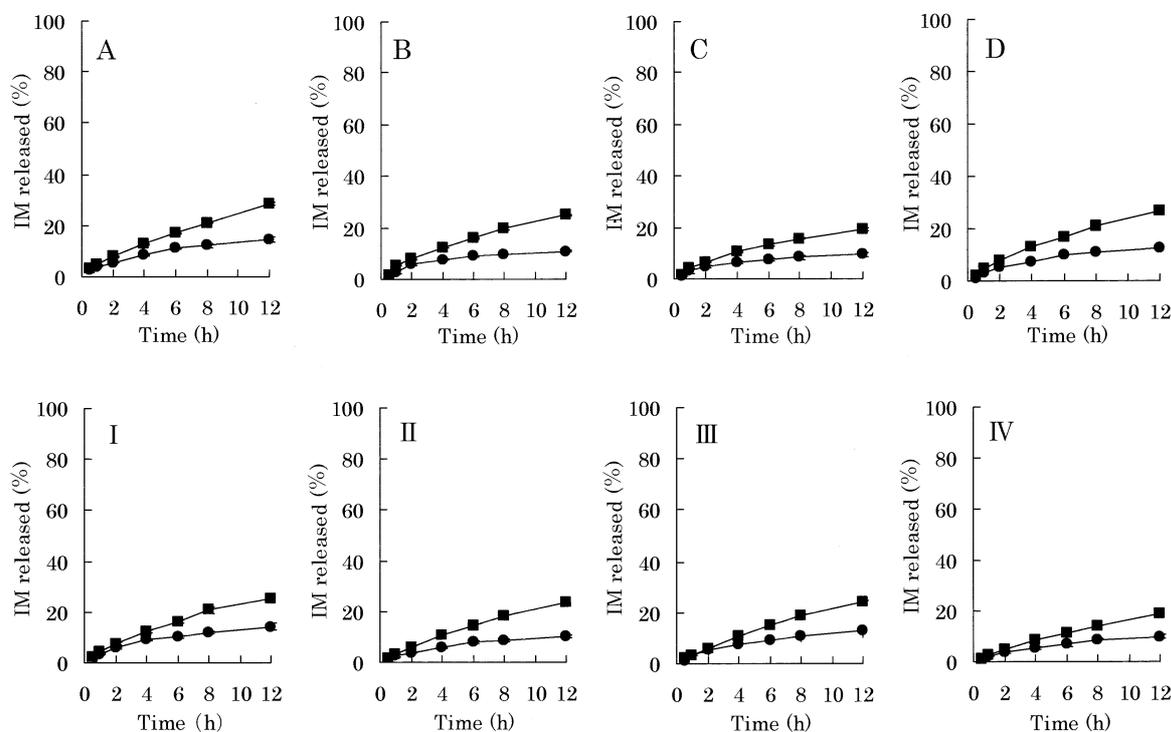


Fig. 3. インドメタシン製剤の放出プロフィール(実施回数：3回, 平均値±標準偏差)

■：AS(3) ●：AS(S)
先発パップ剤：A, B, C, D
後発パップ剤：I, II, III, IV

よびFP製剤では約50%であった。IM製剤は先発パップ剤と後発パップ剤とで12時間後の放出率に有意な差は認められなかった(Fig. 6左)。KP製剤では、先発パップ剤はAS(3)で基剤崩壊せず、AS(3)ではほぼ100%、AS(S)では約80%の薬物が放出した。一方、後発パップ剤ではAS(3)で基剤崩壊した後発パップ剤の放出率はほぼ100%(製剤V, VIII, IX)、AS(S)での放出率は約90%となり、12時間後の放出率は5製剤中4製剤の後発パップ剤が先発パップ剤よりも有意に高かった(Fig. 6中)。FP製剤では、AS(S)で40~60%の放出率であり、製剤間に1.5倍程度の差があった。後発パップ剤は約60%の

放出率を示し、先発パップ剤Gと同様の放出率を示した(Fig. 6右)。

考 察

本研究では、以前に報告した人工汗を用いた放出試験法により、先発および後発パップ剤の膨潤性と放出性を比較し、品質評価した。それぞれの主薬成分別の製剤について、12時間の放出率が最も高い値を示した先発パップ剤の95%信頼限界の上限値と最も低い値を示した後発パップ剤の95%信頼限界の下限値の範囲に入るとき、後

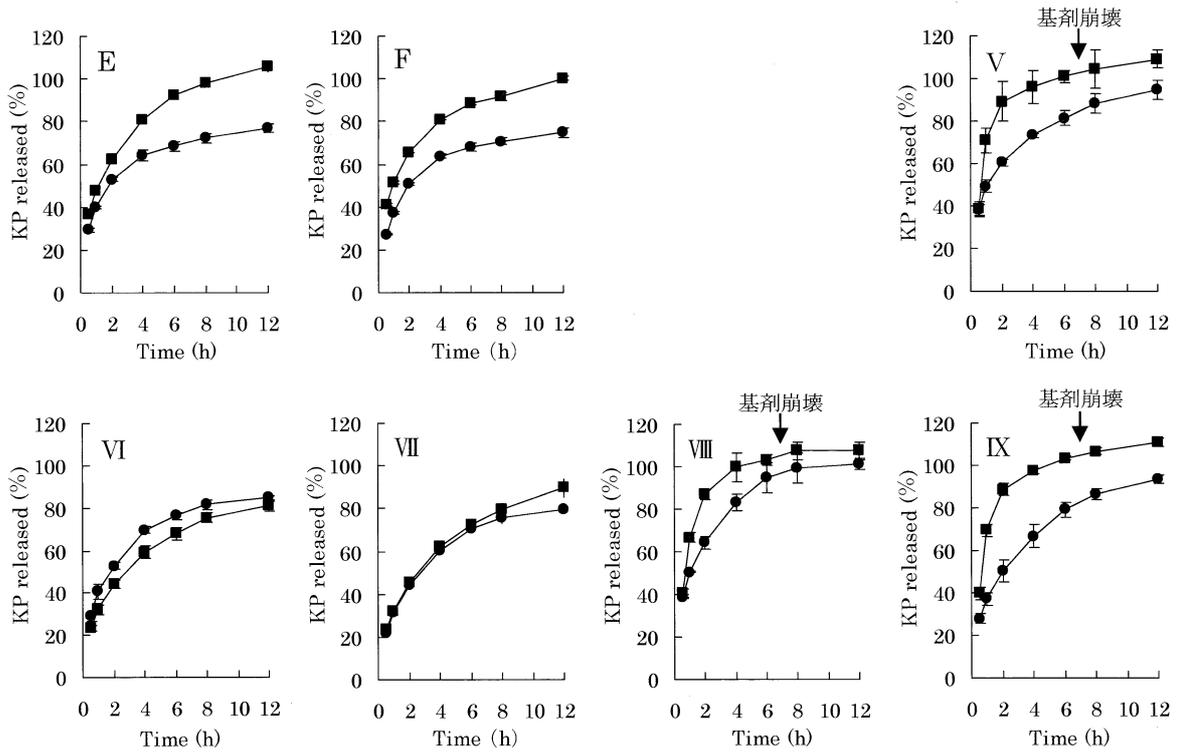


Fig. 4. ケトプロフェン製剤の放出プロファイル(実施回数：3回, 平均値±標準偏差)

■：AS(3) ●：AS(S)
 先発パップ剤：E, F
 後発パップ剤：V, VI, VII, VIII, IX

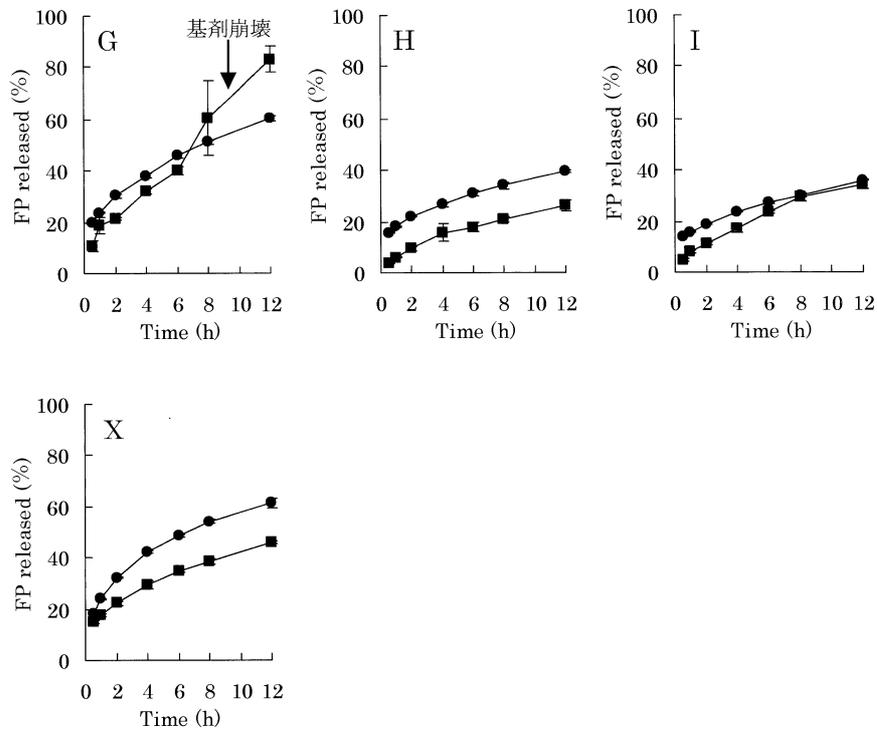


Fig. 5. フルルビプロフェン製剤の放出プロファイル

(実施回数：3回, 平均値±標準偏差)
 ■：AS(3) ●：AS(S)
 先発パップ剤：G, H, I
 後発パップ剤：X

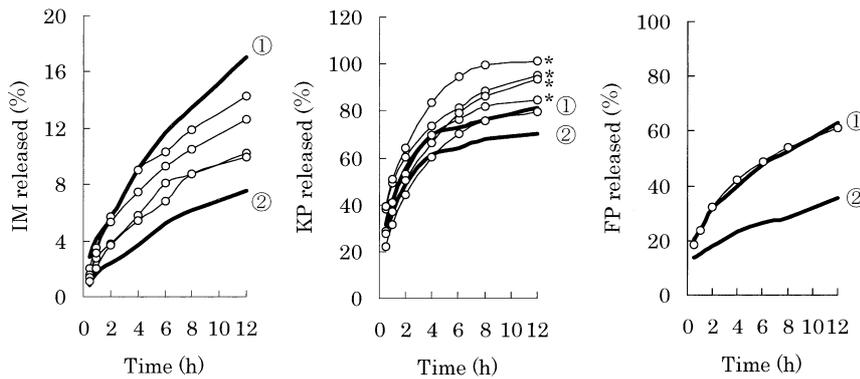


Fig. 6. 先発および後発パップ剤の放出率の比較

左：インドメタシン製剤 中：ケトプロフェン製剤 右：フルルビプロフェン製剤

①：最も高い放出性を示した先発パップ剤の95%信頼限界の上限值 (IM：A製剤, KP：E製剤, FP：G製剤)

②：最も低い放出性を示した先発パップ剤の95%信頼限界の下限值 (IM：D製剤, KP：F製剤, FP：I製剤)

○：後発パップ剤の放出率

*：P<0.05

発パップ剤と先発パップ剤の放出率に有意な差はないと判定した。

IM製剤の後発パップ剤(I, II, III, IV)の膨潤比はほぼ等しく, AS(3)での放出率は約20~30%, AS(S)ではいずれも約10%の放出率を示したことから, 今回試験したIM後発パップ剤は製剤的に類似したものであると推定され, 放出率については先発パップ剤と有意な差はない. さらに, IMのAS中濃度は常に溶解度の3分の1以下であり, シンク条件は保たれていたことから, 溶解律速によって放出がコントロールされたものでないと考えられる. したがって, IM含有後発パップ剤は先発代替製剤として使用できる可能性は高いと考えられた.

KP製剤ではAS(3)を放出液として用いた場合, 放出率がほぼ100%であった製剤については, 膨潤による表面積の増加, 基剤中での薬物拡散性の上昇さらには基剤崩壊が原因で, 高い放出性が観察されたものと考えられた. このように, KP後発パップ剤の中には, 吸水して基剤崩壊しやすいものがあり(製剤V, VIII, IX), これらは他の製剤と基剤の性質が異なることを示唆している. 基剤の性質の違いは薬物の皮膚透過に影響することが考えられ, KP製剤を先発パップ剤から後発パップ剤へと切り替える際には注意が必要であると思われた.

FP製剤の後発品は1製剤のみであるが, 先発パップ剤3製剤中の1製剤と同様の放出率を示した. AS(3)での放出性はバラツキが小さく, 膨潤性は先発製剤より低いことから, 先発製剤と遜色のない品質であると考えられた. また, FP製剤の試験初期における放出速度は,

約 2.5×10^{-4} (cm/sec)であり, FPのヒト皮膚に対する透過係数(1.3×10^{-4} (cm/sec))とほぼ同じ値を示したことから¹⁰⁾, 適用条件によっては(皮膚透過性の高い患者など), FP製剤は放出律速となる可能性が示唆された. 放出試験は, 生物学的同等性を評価するものではないが, 仮に放出律速となる条件でFP製剤を貼付すると, パップ剤からの薬物放出速度が皮膚透過速度を支配することが予想され, FP製剤間での約1.5倍の放出率の差は薬効の違いとして反映される可能性がある.

本試験法は, 製剤の組成やパップ基剤の架橋方法あるいは製造工程が異なることによる, 種々ASに対する膨潤性および放出性の違いを敏感に感知する. そのため, 放出試験の結果から, 膨潤性と放出性に差がなければ, それらの製剤は極めて類似性が高いといえるであろう. 本試験は後発品の選択・使用促進には必須の情報である放出性について, 少なからず有用な情報を与えられるものと確信している.

謝辞 試験用製剤をご提供いただいた製薬企業, ならびに研究費の補助をしていただいた外用製剤協議会に深謝いたします.

引用文献

- 1) 薬業研究会編, “薬効別薬価基準保険薬辞典”, じほう, 東京, 2002, pp.549-556.
- 2) 田中秀和, 佐藤哲, 前田昌子, ジェネリック医薬品による代替調剤に関する開業医師の意識調査とその

- 解析, 医療薬学, **28**, 294-300 (2002).
- 3) 厚生労働省医薬食品局, 局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドラインについて, 薬食審査発第0707001号 (2003).
 - 4) T. Shimamura, T. Tairabune, T. Kogo, H. Ueda, S. Numajiri, D. Kobayashi, Y. Morimoto, Investigation of the release test method for the topical of pharmaceutical preparations: Release test of cataplasm including non-steroidal anti-inflammatory drugs using artificial sweat, *Chem. Pharm. Bull.*, **52**, 167-171 (2004).
 - 5) 脊山洋右, “生化学データブック [I]”, 日本生化学会編, 東京化学同人, 東京, 1979, pp.1573-1575.
 - 6) 戸嶋直樹, 遠藤剛, 山本隆一, “機能高分子材料の化学”, 日本化学会編, 朝倉書店, 東京, 1996, pp.93-105.
 - 7) 増田房義, “高吸水性ポリマー”, 高分子学会編, 共立出版, 東京, 1987, pp.79-80.
 - 8) UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION, INC., “The United States Pharmacopeia”, **27**, 2004, pp. 2309-2310.
 - 9) UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION, INC., “The United States Pharmacopeia”, **27**, 2004, pp. 2513-2514.
 - 10) Y. Morimoto, T. Hatanaka, K. Sugibayashi, H. Omiya, Prediction of skin permeability of drugs: Comparison of human and hairless rat skin, *J. Pharm. Pharmacol.*, **44**, 634-639 (1992).