

[原著論文]

## フロセミド錠の先発医薬品および後発医薬品の溶出性比較試験

鶴留 優也、船木 智陽、堀口 道子、牛島 健太郎

山陽小野田市立山口東京理科大学 薬学部

### Comparative dissolution study of original and generic furosemide tablets

Yuya TSURUDOME, Tomoharu FUNAKI, Michiko HORIGUCHI, and Kentaro USHIJIMA

Division of Pharmaceutics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Sanyo-Onoda City University

#### Abstract

Furosemide is one of the most used loop diuretics. While several generic versions of furosemide tablets are available in clinical situation, similarities in dissolution property of these tablets have not been reported. Hence, we compared the differences of dissolution property of furosemide 40 mg tablets between the original and generic A in dissolution and disintegration tests.

Simple suspension of the generic A tablets showed a greater particle dispersion than that of the original product. The furosemide dissolution rate of generic A in the dissolution test showed a significant small compared to the original product during from 2 to 4 minutes after the beginning, but it became higher, in turn, at 30 minutes after. In the disintegration test, the generic A tablet had a longer disintegration time of 1-2 minutes than the original product. The generic A tablet contained specific additives of coating agents such as titanium dioxide, Hypromellose, and PEG6000. The presence of insoluble titanium dioxide causes white cloudiness in simple suspension of the generic A tablet. Both Hypromellose and PEG6000 were supposed to increase the dispersibility of furosemide, which could lead to the increased dissolution rate of the generic A tablet. These findings of this study on furosemide tablet are considered to provide helpful information for an alternative use with generic agents.

**Key words:** Dissolution test, Disintegration test, branded generic drug

キーワード: 溶出試験, 崩壊試験, 後発医薬品

## 1. 緒言

医療費削減の手段として、多くの医療機関では後発医薬品の採用が推進されている。我が国の後発医薬品の普及率は令和3年度調査時に80%を超え、山口県においては85%となっている<sup>1)</sup>。しかし近年、小林化工株式会社や日工株式会社で見られた医薬品製造企業における製造・品質管理の問題が相次いで発覚している<sup>2,3)</sup>。このように製造工程で問題や事件が発生すると後発医薬品に対する不安を助長させるだけでなく、後発医薬品の普及にも悪影響を与えうる<sup>4)</sup>。

後発医薬品の品質評価を継続的に行うためには、国や企業だけでなく大学や研究機関の参画が重要とされている<sup>5)</sup>。後発医薬品への切り替えが加速した2010年には、先発医薬品と後発医薬品の品質に関する論文が多く報告されている<sup>6)</sup>。しかし、後発医薬品の普及に伴ってこれらの報告数は減少し、2018-2021年で発表された品質評価に関する報告は、2008-2012年の四分の1程度にまで減少した。後発医薬品の品質管理が近年に問題視されていることを考慮すると、大学等の第三者による後発医薬品の品質評価や情報提供は重要な取組みである。

フロセミドはループ利尿降圧薬の1つであり、急性および慢性心不全患者に多く使用されている<sup>7)</sup>。複数の後発医薬品が発売されているものの、第三者による溶出比較試験を実施した報告はない。簡易懸濁法を用いた予備的検討において、フロセミド錠の後発医薬品Aは簡易懸濁法を行うと先発医薬品と比較して顕著に白濁し、白い粒子が分散することを発見した。

他の医薬品について、簡易懸濁法で先発医薬品と後発医薬品の懸濁崩壊性に差異が認められた場合に、製剤間で溶出率が異なることが報告されている<sup>8)</sup>。また、薬剤の分散性は主薬の溶出挙動に影響を与えるため<sup>9,10)</sup>、経口投与後の血中濃度推移が先発医薬品と後発医薬品で異なる可能性がある。そこで本研究では、フロセミド錠40mgの先発医薬品と白濁が顕著であった後発医薬品Aを用いて溶出試験および崩壊試験を実施し、白濁が生じた場合の溶出挙動の違いや白濁が生じる要因を明らかにすることを目的とする。

## 2. 方法

### 2.1. 使用薬剤

フロセミド錠40mgの先発医薬品(サノフィ、Lot:8J174B)および後発医薬品A(Lot:EJ0725)を使用した。

### 2.2. 簡易懸濁法による分散性観察

一般的な簡易懸濁法を用いた<sup>11)</sup>。50mL遠沈管に55°Cの精製水40mLを入れ、ここに各製剤を1錠投入して室温にて10分間放置した後、15回往復転倒攪拌した。懸濁液を観察した後、0.22 $\mu$ mフィルターでろ過し、Infinite® 200 PRO plate reader (Tecan Group Ltd.)を用いて、測定波長254nmで吸光度を測定した。各製剤6回ずつ試験を行い、検量線を用いて得られた吸光度から溶出率を算出した。

### 2.3. 溶出試験

溶出試験は、溶出試験機NTR-6600(富山産業株式会社)を使用し、第18改正日本薬局方の溶出試験法第二法(パドル法)に準じて実施した。先発医薬品および後発医薬品Aについて、両薬剤の溶出性を日本薬局方外医薬品規格第三部「フロセミド錠の溶出試験」に従って測定した。試験液は、日本薬局方に記載されているpH1.2、pH4.0、pH6.8の各種溶出試験液および水を使用した。試験条件は、パドル回転数50rpm、試験液温度37 $\pm$ 0.5°C、試験液量900mLとした。製剤を投入後、2分、4分、10分、15分、30分に1000 $\mu$ L試験液を回収し、0.22 $\mu$ mフィルターでろ過した。その後、Infinite® 200 PRO plate reader (Tecan Group Ltd.)を用いて、測定波長254nmで吸光度を測定した。検量線を用いて得られた吸光度から溶出率を算出した。フロセミド錠40mgの先発医薬品および後発医薬品Aについて各製剤8回ずつ試験を行い、その平均溶出率を算出した。判定基準は「試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm$ 15%の範囲にある」時に同等であると判定するものとした。

### 2.4. 崩壊試験

崩壊試験は、崩壊試験機NT-210(富山産業株式会社)を使用し、第18改正日本薬局方の一般試験法の崩壊試験に基づいて実施した。試験条件は、試験液を水とし、30回/1分の振盪、試験液温度37 $\pm$ 1.0°C、試験液量900mLとした。フロセミド錠40mgの先発医薬品および後発医薬品Aを用いて各製剤6回ずつ試験を行い、その平均崩壊時間を算出した。

### 2.5. 統計解析

統計解析ソフトとしてGraphPad Prism 8.0を使用した。2群比較検定にはunpaired t-testを用いた。溶出挙動の製剤間比較にはtwo-way ANOVAおよびTukeyの多重比較検定を用いた。有意水準は5%未満とした。

### 3. 結果

#### 3.1. フロセミド錠後発医薬品Aの簡易懸濁法における溶出率

簡易懸濁法を用いてフロセミド錠先発医薬品と後発医薬品Aを懸濁させ、主薬の溶出率を測定した。両製剤とも懸濁液となったが、後発医薬品Aの方がより白濁しており、肉眼で確認できる白い粒子が分散していた(図1右)。

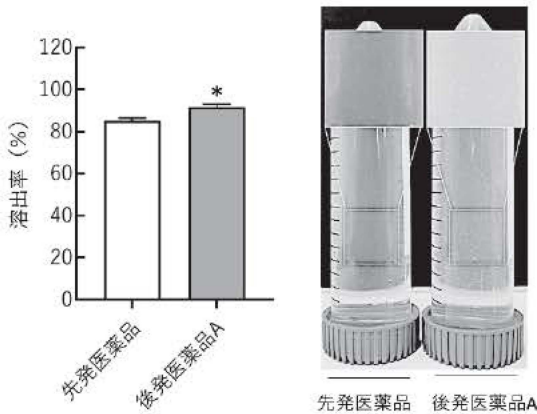


図1: フロセミド錠先発医薬品および後発医薬品の簡易懸濁法の外見とその溶出率  
n=6, 平均±標準偏差, \*P<0.05 (unpaired t-test)

一方で、フロセミドの溶出率は後発医薬品Aの方が先発医薬品よりも有意に高値を示した。

#### 3.2. フロセミド錠後発医薬品Aにおける溶出挙動

3.1の検討において、後発医薬品Aは先発医薬品よりも分散性が高かったことから、主薬の溶出挙動も異なる可能性がある。そこで溶出試験を実施して、フロセミド錠先発医薬品および後発医薬品Aの溶出挙動を評価した。pH1.2条件下では、試験開始10分後および15分後において後発医薬品Aの溶出率は先発医薬品の溶出率と比較して有意に低値を示した(図2)。しかし、両製剤とも30分後における溶出率は20%以下であり、十分な溶出は認められなかった。pH4.0の試験液および水では、試験開始2分後および4分後の溶出率は、先発医薬品と比較して後発医薬品Aでは有意に低値であったが、試験開始30分後の溶出率は、先発医薬品と比較して後発医薬品Aの方が有意に高値であった。

一方で、pH6.8条件下では他の試験液よりも溶出が早く、先発医薬品と後発医薬品Aの間に有意な差は認められず、類似した溶出挙動を示した。フロセミド錠後発医薬品Aは、溶出挙動が試験開始初期と後期で異なるが、判定基準の「15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある」を満たしていた。こ

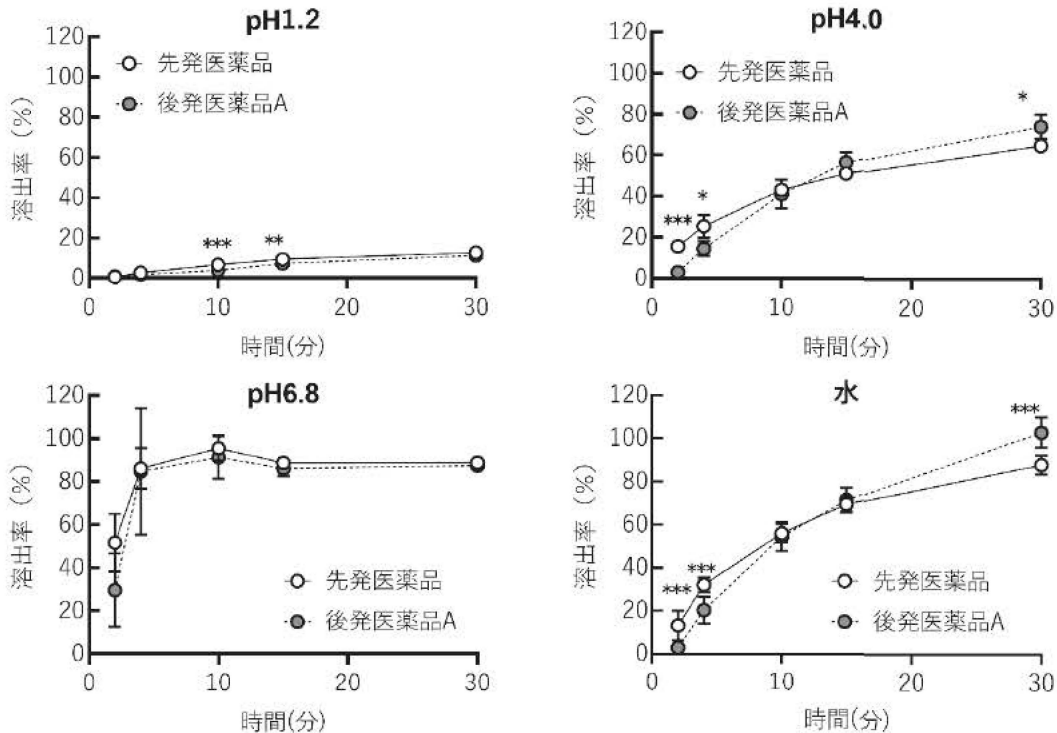


図2: フロセミド錠先発医薬品および後発医薬品Aにおける溶出挙動の比較  
(左上:pH1.2、右上:pH4.0、左下:pH6.8、右下:水)n=8, 平均±標準偏差,  
\*P<0.05, \*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001 (two-way ANOVA, Tukey's post-hoc test)

のことから、後発医薬品Aの溶出は先発医薬品と同等であると判定した。また、溶出試験後の試験液を観察すると、先発医薬品では無色の液体であり、沈殿物が多く認められた。しかしながら後発医薬品Aでは試験液全体が白濁しており、沈殿物はわずかであった(図3)。

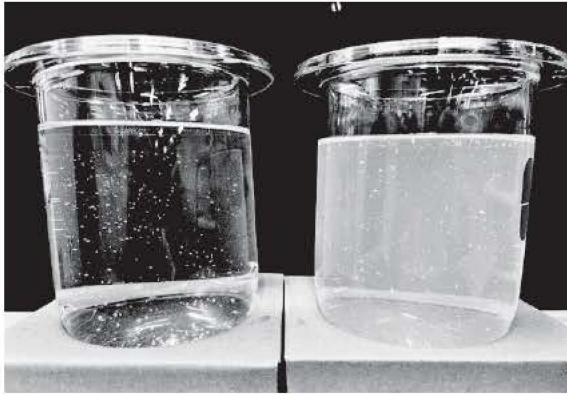


図3: フロセミド錠先発医薬品(左)および後発医薬品(右)の溶出試験後のベッセル

### 3.3. フロセミド錠後発医薬品Aにおける崩壊試験

後発医薬品Aでは、溶出試験の溶出初期における溶出率が低かったため、先発医薬品と比較して崩壊に要する時間が長いと想定される。そこで、先発医薬品と後発医薬品Aを用いて崩壊試験を行った結果、いずれの製剤も規定時間内に崩壊した。一方で、後発医薬品Aの崩壊時間は、先発医薬品と比較して1~2分長かった(図4)。

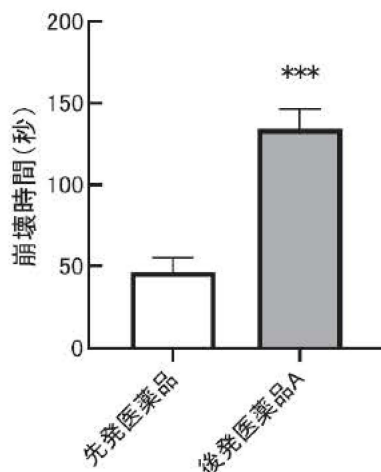


図4: フロセミド錠先発医薬品および後発医薬品Aにおける崩壊試験の比較  
n=6, 平均±標準偏差, \*\*\*P<0.001 (unpaired t-test)

### 3.4. フロセミド錠後発医薬品Aに含まれる添加物の影響

前述3.1.の溶出試験結果から、製剤の分散性が先発医薬品と後発医薬品Aで異なる様子であった。また、簡易懸濁法および溶出試験ともに、後発医薬品Aでは試験液の

白濁を認めた。これらの原因を明らかとするため、先発医薬品と後発医薬品Aに含まれている添加物を比較した。

それぞれのインタビューフォームを調査した結果を表1にまとめた。後発医薬品Aには、コーティング剤として使用されるカルナウバロウ、ヒプロメロース、マクロゴール6000が含まれていた。これらの添加物は、粒子の分散性を改善する目的としても使用される。また、遮光および着色を目的として使用される水に不溶の酸化チタンも含まれていた。

以上のことから、溶出挙動の差異や崩壊時間の延長、簡易懸濁時の強い白濁は、後発医薬品Aにのみ含まれる添加物が引き起こしていると考えられた。

表1: フロセミド錠先発医薬品と後発医薬品Aに含まれる添加物  
下線は後発医薬品Aのみに含まれるもの

フロセミド錠 40mg (先発医薬品)	フロセミド錠 40mg (後発医薬品 A)
乳糖水和物	アルファー化デンプン
トウモロコシデンプン	<u>カルナウバロウ</u>
部分アルファー化デンプン	軽質無水ケイ酸
タルク	<u>結晶セルロース</u>
ステアリン酸マグネシウム	<u>酸化チタン</u>
軽質無水ケイ酸	ステアリン酸マグネシウム
	トウモロコシデンプン
	乳糖水和物
	部分アルファー化デンプン
	<u>ヒプロメロース</u>
	<u>マクロゴール 6000</u>

## 4. 考察・結論

本研究では、フロセミド錠の先発医薬品および後発医薬品Aの溶出挙動の同等性について評価を行った。その結果、フロセミド錠の先発医薬品と後発医薬品Aでは、溶解後の分散性や溶出初期の溶出率に違いが認められた。しかし、経口投与後の吸収に要する時間を考慮すると、臨床使用で血中濃度推移に差が生じるほどの差ではないといえる。

本試験において、フロセミド製剤はpH1.2溶液を用いた溶出試験で十分な溶出を示さなかった。フロセミドは酸性医薬品であるために、pH1.2試験液中の溶出性は小さく、反対にpH6.8試験液中では速やかに溶出したと考えられる。pH6.8の試験液は腸液を模したものであり、本研究ではpH6.8条件下における両製剤の溶出挙動に差異が認め

られなかった。このことから、今回試験した2つの製剤間に著しい生物学的非同等性はないと判断される。

後発医薬品Aで試験液が白濁し、分散性が上昇した理由は、先発医薬品に使用されていない添加物が含まれるためと考えられる。酸化チタンは水に不溶な添加物であり、その混合溶液は白濁する。また、ヒプロメロースやマクロゴール6000は固体分散体キャリアとして使用され、薬物の分散性を改善することが知られている<sup>12,13)</sup>。したがって、後発医薬品Aではこれらの添加剤が含まれるために懸濁液の分散性が安定して結果、先発医薬品よりも沈殿物が少なくなったと考えられる。

医薬品製剤の分散性と溶出性には関連があり、分散性を改善する添加物を混合することで主薬の溶出率が上昇することが報告されている<sup>9,14)</sup>。後発医薬品Aにも分散性を改善する添加物が含まれており、このためにフロセミドの溶出率が増加したと考えられる。後発医薬品Aにのみ添加されている添加物のうち、分散性を改善する目的でないものとしてカルナウバロウと結晶セルロースが挙げられる。

後発医薬品Aに含まれているが先発医薬品に含まれていないこれらの添加物は、錠剤のコーティングに使用されていると考えられる。素錠である先発医薬品と異なり、後発医薬品Aはフィルムコーティング錠である。特に、カルナウバロウ、ヒプロメロース、マクロゴール6000はコーティング形成の代表的な添加物である。また、フロセミドは光安定性が低いため、酸化チタンは光分解の抑制を目的に使用されていると考えられる。

本研究のフロセミド錠後発医薬品Aに関する製剤試験の結果は、フロセミド錠後発医薬品への代替時に有用な情報であると考えられる。

## 謝辞

本研究は、山陽小野田市立山口東京理科大学研究推進機構の助成を受けたものである。

## 引用文献

- 1) 健康保険組合連合会 政策部 調査分析グループ「後発医薬品の普及状況(数量ベース)」令和3年1月診療分
- 2) 中田雄一郎, 勢力麻維. 医薬品の自主回収の状況. レギュラトリーサイエンス学会誌. 12 (2), 153-160, 2022.
- 3) 飛田勇輝, 山本剛, 工藤俊明, 湯本貴文. 近年の医薬品製造所における不正事案と再発防止策. 保険医療科学. 71 (2), 140-146, 2022.
- 4) 竹内裕紀, 本間真人. 臓器移植における免疫抑制薬の後発医薬品(ジェネリック医薬品)の現状. *Organ Biology* 30 (1), 28-35, 2023.
- 5) 原賢太郎. PIC/SにおけるGMP基準の国際調和の現状及びPMDA医薬品品質管理が目指すGMP適合性調査. *PDA Journal of GMP and Validation in Japan*. 24 (2) 45-56, 2022.
- 6) 吉田寛幸, 阿部康弘, 伊豆津健一後発医薬品の継続的な品質改善に向けたジェネリック医薬品品質情報検討会の取り組み. *医療薬学*. 48 (10), 431-422, 2022.
- 7) 猪又孝元. 慢性心不全の治療薬. *日本内科学会雑誌*. 111 (2), 235-240, 2022.
- 8) 矢野勝子, 五十嵐信智, 伊藤清美, 折井孝男, 倉田なおみ, 飯田純一, 杉山清. 簡易懸濁法におけるプラバスタチン製剤の先発医薬品と後発医薬品の比較検討. *医療薬学*. 34 (7), 699-704, 2008.
- 9) 岡田祥恵, 嶽本絵理, 石坂敏彦, 内田享弘. クラリスロマイシンドライシロップの先発品および後発品の品質評価. *医療薬学*. 33 (11), 905-912, 2007.
- 10) 福田誠人, 綿野哲. 固体分散体の溶出改善に対するマンニトールの添加効果. *粉体工学会誌*. 59 (7) 331-337, 2022.
- 11) 小林道也, 高倉みなみ, 野田久美子, 櫻田渉, 唯野貢司. 難水溶性薬物の簡易懸濁法施行時における先発品と後発品の溶解性の比較. *医療薬学*. 74 (1), 93-98, 2014.
- 12) 丹野史枝 固体分散体キャリアとしての添加物HPMCASの物性に関する考察. *薬剤学*. 73(4), 214-222, 2013.
- 13) 花輪剛久, 生駒利恵子, 渡辺敦, 杉原正泰, 小口敏夫, 山本恵司. フローライト®, アセトアミノフェン, ポリエチレングリコール混合粉碎物および錠剤からのアセトアミノフェンの溶解性. *病院薬学*. 21 (1), 1-8, 1995.
- 14) 大島 孝雄, 藪田 良一, 大熊 盛之, 砂田 久一. 難溶性薬物イトラコナゾールの固体分散体による溶出性改善. *薬剤学*. 67 (5), 356-364, 2007.