

〔一般論文〕

メトホルミン塩酸塩フィルムコーティング製剤の品質試験 Quality Test for Metformin Hydrochloride Film-coated Preparations

福本 恭子, 上野 和行*

KYOKO FUKUMOTO, KAZUYUKI UENO*

新潟薬科大学薬学部

〔 Received June 18, 2009
Accepted September 14, 2009 〕

Summary : To evaluate the quality of marketed metformin hydrochloride film-coated tablets (preparations A and B are the original products and preparations C, D and E are generic products), the dissolution test and bitter taste test of the preparations were studied. The following results were obtained: pH had no effect on the dissolution behavior of all preparations tested. For each of preparations A, C, D and E, the time required for 100% dissolution was within 15 min. However, for preparation B, it was about 90 min. With the taste test, the bitter taste of preparations A, B, C, and E was sufficiently masked just after administration, however, it was not for preparation D. The bitter taste of preparation C was especially sufficiently masked, not only just after administration, but also at 15 seconds after administration. These results suggest that the outcome of these tests is useful to select metformin hydrochloride film-coated tablets.

Key words : metformin hydrochloride, dissolution, bitter taste test, generic product, film-coated tablet

要旨 : 市販メトホルミン塩酸塩フィルムコーティング錠（製剤 A と B が先発医薬品、製剤 C, D, E は後発医薬品）の品質を評価する目的で溶出試験および味覚試験を実施し、以下の結果が得られた。5 製剤共に溶出挙動には pH の影響は認められなかった。製剤 A, C, D, E の 100% 溶出の所要時間は 15 分以内であったが、製剤 B では約 90 分であった。味覚試験では、製剤 A, B, C, E では服用直後の苦味は十分マスクできていたが、製剤 D では不十分であった。特に製剤 C では服用直後だけでなく服用 15 秒後でも十分苦味がマスクできていた。これらの結果はメトホルミン塩酸塩フィルムコーティング製剤選択の有用な情報であると考えられる。

キーワード : メトホルミン, 品質試験, ジェネリック医薬品, フィルムコーティング製剤

はじめに

近年医療費削減の一環として、ジェネリック医薬品の使用が推進されている。その結果医療現場では、医薬品の適正使用としてジェネリック医薬品の

選択とその責任が問われるようになってきた。ジェネリック医薬品は先発医薬品の製剤的な特徴を考慮して製剤化ができるため、中には先発医薬品よりも品質として付加価値の高い医薬品もあり、その客観的な評価が有用であるとともに、その評価が医薬品の選択に大きく影響する。ジェネリック医薬品推進に関する提言¹⁻⁵⁾やジェネリック医薬品をはじめとした種々の品質試験などに関しては多くの報告があ

* 〒 956-8603 新潟市秋葉区東島 265-1
TEL・FAX : 0250-25-5278
E-mail: uenok@nupals.ac.jp

り⁶⁻⁸⁾、著者らもこれまで幾つかの医薬品の品質試験結果を報告してきた⁹⁻¹¹⁾。

ビグアナイド系経口血糖降下剤メトホルミンは糖尿病治療薬として頻用されている薬剤の一つである。メトホルミン原薬は塩味に近い苦味が非常に強いことが知られている。メトホルミン塩酸塩製剤としては現在先発医薬品として2社から、同ジェネリック医薬品として数社から市販されている。そしてこれら製剤は原薬の苦味をマスクすることを目的としてフィルムコーティングされている。しかしこれらフィルムコーティング製剤の品質試験の評価として、溶出挙動や苦味マスクなどに関する比較した情報が公開されていない。そこでメトホルミン塩酸塩フィルムコーティング製剤の品質試験の一環として、製剤からの溶出挙動および苦味マスクの評価などを検討したので報告する。

方 法

1. 試料・試薬類

本研究で用いたメトホルミン塩酸塩製剤先発品2製剤（製剤AとB）とジェネリック医薬品3製剤をTable 1に示した。メトホルミン原薬は和光純薬製、その他の試薬は試薬特級品（和光純薬製）を用いた。味覚試験では砂糖は市販品および日本薬局方に収載されているデンプンを用いた。

2. 測定機器

溶出試験器は富山産業（TMB-81）、分光光度計は島津製作所（UV mini 1240）、遠心分離器はKUBOTA（5420）を用いた。重量はエー・アンド・ディ社の電子天秤（HR-202）にて測定した。

3. 溶出試験法

第15改正日本薬局方の溶出試験法の第2法（パドル法）に準じて行った。試験液には第1液（pH 1.2）、

Table 1 試料

製剤	商品名	Lot No.
A	グリコラン錠	303001
B	メルビン錠	7012C
C	メデット錠	HA447
D	メトリオン錠	WN01
E	メトホルミン塩酸塩錠トーフ	B001

および第2液（pH 6.8）を用いた。試験液を900 mL容器に入れて、超音波にて5分間脱気後、恒温槽にて $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に保った。パドルを底から2.5 cmに固定後回転させ、被試験錠1錠を容器に入れ、その時間をスタートとした。パドルの回転数は50 rpmとした。サンプリングの時間は5～10分毎とした。サンプリング量は1回3 mLとし、パドルの上辺2 cmで採取した。なお採取後直ちに試験液を3 mL補充した。採取した試験液を $0.45 \mu\text{m}$ のメンブランフィルターでろ過（ADVANTECTM、東洋ろ紙KK）後、上清を分光光度計にて、233 nmにおける吸光度を測定した。

4. 味覚試験

評定尺度法のStructured尺度¹²⁾を用いて、味の好ましさの測定を行った（Table 2）。本研究内容を十分に説明後、承諾が得られたボランティアを対象として味覚試験を実施し、目盛りと言葉を対応させて該当する位置に印をつけさせた。対象の年齢は 22.8 ± 1.3 歳（ $N = 33$ ）であった。砂糖を+3、デンプンを賦形剤としてメトホルミン原薬が20%（苦味試験末）になるように調整した試料を-3として実施した。試験方法は被験者の舌中央部上にスパーテルで試料（約0.04 g）をのせ、味覚の判定を行った。最初に砂糖を、次に苦味試験末の味覚試験を実施し、その後試験する製剤をランダムに被験者に与えた。評価判定は試料を含んだ直後と、15秒後の2回の評価を行った。味覚試験後は直ちに試料を吐き出し、水で十分によくうがいをさせた。各試料の味覚試験の間隔は5分とした。なお本研究は当大学倫

Table 2 味覚試験における Structured 尺度

-3	-2	-1	0	1	2	3
非常に苦い	かなり苦い	やや苦い	言えない	やや甘い	かなり甘い	非常に甘い
↑ メトホルミン 20% 末						↑ 砂糖

理委員会にて承認を得た。

結 果

5. 統計

実験結果はすべて平均値±標準偏差で示し、味覚スコア値の有意差の検定には分散分析法、製剤間での比較では Mann-Whitney's U test 法、直後と 15 秒後の味覚スコア値の比較では Wilcoxon signed-ranks test 法を用いた。P < 0.05 を有意差ありとした。

また被権者数に関しては統計的な有意差として検出できる数を設定するために N = 30 を予定して被権者数を設定した。

Fig.1 メトホルミンフィルムコーティング錠の溶出挙動 (pH1.2)

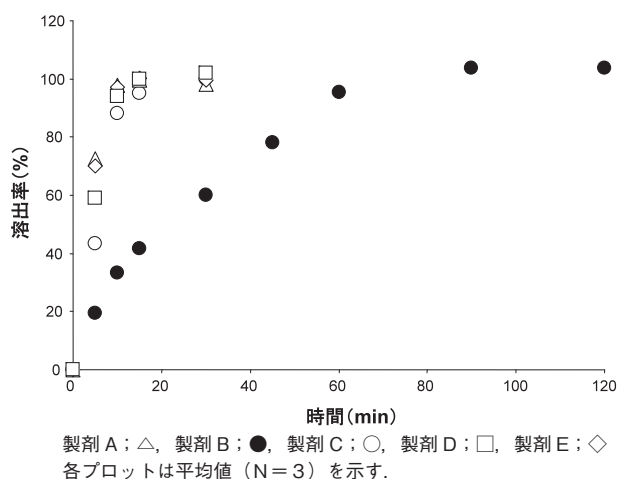
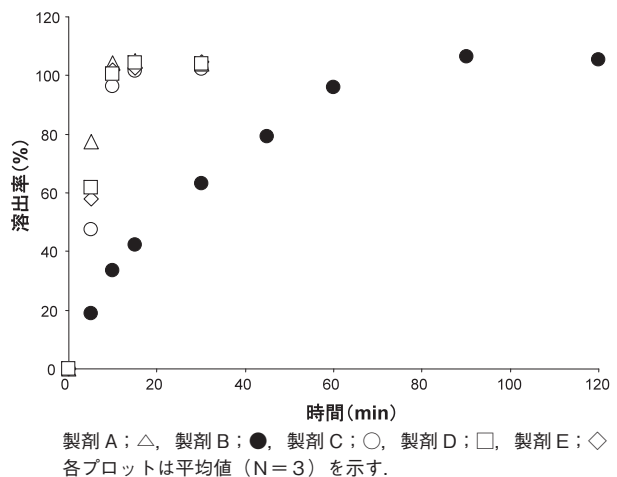


Fig.2 メトホルミンフィルムコーティング錠の溶出挙動 (pH6.8)



第 1 および第 2 液における溶出試験結果を Fig.1, 2 に示した。第 1 液および第 2 液ともに各製剤ほぼ同様の溶出挙動を示した。すなわち全ての製剤共に溶出挙動に及ぼす pH の影響は認められなかった。第 1 液における溶出試験 15 分間における溶出率の比較を Table 3 に示した。製剤 B 以外は全て 15 分以内にほぼ 100% の溶出が認められた。製剤 B の 30, 45, 60, 90 分での溶出率は、それぞれ 59.9 ± 6.4 , 78.2 ± 2.9 , 95.5 ± 6.3 , $103.6 \pm 4.1\%$ であった。本研究で用いた溶出試験方法は一部規格の方法と異なる。サンプリング位置は、規格ではパドルと水面の間である。サンプリング位置による溶出率の違いには差が認められなかった。

味覚試験結果を Table 4 に示した。直後と 15 秒後の味覚の変化に関しては、製剤 C 以外では 15 秒後の味覚は直後の味覚より有意に味覚スコア値が低下することが認められた。製剤間の比較においては、製剤間においては直後 (P < 0.01) だけでなく、15 秒後 (P < 0.01) においても製剤間に味覚スコアの

Table 3 第 1 液における 15 分間での溶出率の比較

製剤	溶出率 (%)		
	5分	10分	15分
A	79.9 ± 6.5	97.8 ± 1.4	99.7 ± 1.1
B	19.3 ± 0.4	33.2 ± 0.8	41.7 ± 1.7
C	43.4 ± 3.3	68.1 ± 4.3	100.0 ± 0.1
D	70.1 ± 10.5	97.2 ± 0.8	100.3 ± 0.9
E	59.0 ± 10.3	94.1 ± 6.0	99.8 ± 0.8

N=3, 平均±標準偏差

Table 4 味覚試験結果

製剤	味覚指数 [#]		P値
	服用直後	服用15秒後	
A	0.0 ± 0.25	-0.67 ± 0.65	<0.01
B	0.0 ± 0.25	-0.73 ± 0.72	
C	-0.15 ± 0.36	-0.27 ± 0.52	NS
D	-0.30 ± 0.53	-1.78 ± 1.02	<0.01
E	-0.09 ± 0.29	-1.27 ± 0.84	

[#]: 非常に苦い(-3)から非常に甘い(+3)の指標で味覚試験を実施した苦味スコア値

*: 製剤Aとの比較, P値: 服用直後と15秒後で検定, N=33, 平均値±標準偏差

違いがあることが認められた。特に製剤 D は製剤 A と比較して、直後および 15 秒後の味覚スコア値が共に低いことが認められた。しかし製剤 D 以外は直後および 15 秒後の味覚スコア値には製剤間には有意差が認められなかった。

考 察

メトホルミン塩酸塩フィルムコーティング製剤はメトホルミン原薬の持つ苦味をマスクする目的で製剤としてフィルムコーティングされた製剤である。従ってフィルムからの主薬の溶出挙動あるいは、苦味マスクの強度に関して製剤間の違いを評価することは重要である。

本研究結果より、溶出試験において、製剤 B 以外は 15 分以内にほぼ 100% の溶出が認められ、溶出性は非常に早いことが認められた。製剤 A および B は先発医薬品である。製剤 C, D, E はジェネリック医薬品である。従って、ジェネリック医薬品はすべて製剤 A を標準として製剤化されたと考えられる。メトホルミン塩酸塩錠の公的溶出試験規格として溶出試験 a および b の規格がある。溶出試験 b においては 15 分以内で溶出率が 80% 以上と記載¹³⁾されているが、製剤 A, C, D, E はすべて本規格を満足していることが認められた。かつジェネリック医薬品の溶出挙動としては先発医薬品 A と同等であることが示唆される。またこの 4 製剤間では製剤 A, D, E は 10 分以内に 100% の溶出が認められ、製剤 C は他の 3 製剤に比較して、やや遅いことが示唆された。一方、製剤 B は他の製剤と比較して、非常に溶出が遅く、100% 溶出には 1 時間以上要することが認められた。従って溶出挙動に関して、製剤 B は溶出試験規格 a を満足するが、他製剤と異なると考えられる。製剤 A および B のインタビューホームの薬物動態の項における記載では最高血中濃度 (Cmax) および Cmax 到達時間 (Tmax) はそれぞれ、A では $997 \pm 255 \text{ ng/mL}$, $2.36 \pm 0.96 \text{ hr}$, B では $913 \pm 267 \text{ ng/mL}$, $2.4 \pm 0.9 \text{ hr}$ と記載されている。すなわち先発医薬品 A および B では薬物動態では差がないことが示唆される。また先発 2 製剤は臨床試験で有効性、安全性が検証されており、また薬理的性質から考えれば、Tmax の違いにより、血糖降下に及ぼす影響は顕著には現れない可能性も考

えられる。以上より先発製剤よりジェネリック医薬品への切り替え時においては製剤 B からでの切り替え時においても大きな問題がない可能性が示唆される。

味覚試験結果においては製剤間に大きな差が認められた。製剤 D を除けば服用直後および 15 秒後においては、苦味スコア値に関しては製剤間に有意差が認められなかった。しかし製剤 D は製剤 A に比べて有意に苦味スコア値が低いこと、すなわち苦味が強いことが示唆された。また、15 秒間の苦味スコア値の変化に関しては製剤 C 以外では時間経過により、有意に苦味スコア値が低下することが示唆された。製剤 C は 15 秒後においても苦味スコア値が低下せず、苦味マスクが十分満足できる製剤であることが示唆された。15 秒後の味覚スコアに関しては直後の味覚の効果が持ち越される可能性が考えられる。しかし直後の味覚はほとんどの被試験者においてスコアが 0 であったことを考えれば、15 秒後の評価は直後の評価が持ち越された可能性が低いのではと考える。従ってフィルムコーティングによる原薬のもつ苦味マスクという製剤化の目的を考えれば、製剤 C は苦味マスクに関しては十分満足できる製剤であると考えられる。製剤の味は患者にとっては服用時の大きな問題であり、服用コンプライアンスに与える影響は大きいと考えられる。従って飲みやすさという観点から考えれば、製剤 C が最も有用であると考えられる。

以上、メトホルミン塩酸塩製剤の品質試験として、溶出試験と味覚試験を実施した結果、製剤間に大きな差があることが認められた。また製剤 A および B が先発医薬品で、製剤 C, D, E がジェネリック医薬品であることを考えれば、ジェネリック医薬品である製剤 C が製剤学的に最も有用である可能性が示唆される。

医薬品の選択の大きな理由の一つとして、患者のニーズに答えられる製剤であるかという点が挙げられる。特に、薬剤師が臨床現場で患者のニーズに答えるためには、製剤の品質などに対する客観的な評価が求められる。その観点から、本研究結果はメトホルミン塩酸塩製剤を選択する際の一つの基準となると考える。

文 献

- 1) 楠本正明. ジェネリック医薬品への提言—GEプロジェクト. 薬局. 2002;53:2791-804
- 2) 武藤正樹. ジェネリック医薬品 ユーザーの立場からジェネリック医薬品を考える (1)—一般病院の立場から. 医学のあゆみ. 2004;210:129-32
- 3) 増原慶壮. DPCと薬剤. 病院. 2004;63:67-470
- 4) 吉田逸郎. 後発品メーカー団体「医薬品工業協議会(医薬協)」としての立場から. 医薬ジャーナル. 203;39:2995-9
- 5) 五十嵐信智, 勝田朋子, 伊藤清美, 杉山清. 後発医薬品の普及を阻む問題点に関する実態調査. 医療薬学. 2005;31:906-13
- 6) 増原慶壮. ジェネリック医薬品普及への薬剤師の役割. ジェネリック研究. 2008;1:5-14
- 7) 小原拓, 高橋将喜, 高橋則男, 高橋武, 小林寛子, 猪狩有紀恵, 菊池大輔, 村井華代, 田中宏治, 大久保孝義, 斎藤真一郎, 今井潤. II型糖尿病患者におけるボグリボースの先発医薬品(ベイスン)と後発医薬品(ボグリダーゼ)の臨床的評価. ジェネリック研究. 2008;1:85-91
- 8) 松浦克彦, 林秀樹, 杉山正, 片桐義博. 後発医薬品採用のための品質試験—マレイン酸エナラプリル錠における検討—. 医療薬学. 2006;32:306-13
- 9) 鹿島亜沙美, 矢吹宏美, 諸橋朱美, 福本恭子, 上野和行. テオフィリン徐放性ドライシロップ剤の先発品と後発品の品質比較評価に関する研究. 医療薬学. 2006;32:1088-93
- 10) 鹿島亜沙美, 小林貴志, 小林真理子, 田中絵里子, 福本恭子, 上野和行. ファモチジン口腔内崩壊錠の品質評価. 医療薬学. 2006;32:511-6
- 11) 上野和行. 市販プラバスタチンナトリウム製剤の品質比較試験. 新薬と臨床. 2004;53:1084-91
- 12) 山口静子. “官能検査入門”5. 官能テスト, 佐藤信編, 日科技連, 東京, 1986. pp.61-75.
- 13) 日本公定書協会編: 医療用医薬品品質情報(オレンジブック)(No.15), 東京, 薬事日報社, 平成15年3月, p.120