

## 後発医薬品から先発医薬品へ戻った事例：ロキソプロフェンナトリウム錠

著者	永崎 一樹, 藤田 今日子, 矢敷 潤, 大串 彩, 岡元 みなみ, 河野 吉昭, 田代 泰理, 原田 将吾, 福田 淳, 水町 隆平, 香月 信一郎, 木戸 宏幸, 湯川 栄二
雑誌名	第一薬科大学研究年報
号	30
ページ	27-36
発行年	2014-03-31
URL	<a href="http://id.nii.ac.jp/1154/00000022/">http://id.nii.ac.jp/1154/00000022/</a>

## 原著

### 後発医薬品から先発医薬品へ戻った事例—ロキソプロフェンナトリウム錠—

永崎 一樹<sup>a)</sup>, 藤田 今日子<sup>b)</sup>, 矢敷 潤<sup>c)</sup>, 大串 彩<sup>d)</sup>, 岡元 みなみ<sup>d)</sup>, 河野 吉昭<sup>d)</sup>,  
田代 泰理<sup>d)</sup>, 原田 将吾<sup>d)</sup>, 福田 淳<sup>d)</sup>, 水町 隆平<sup>d)</sup>, 香月 信一郎<sup>e)</sup>,  
木戸 宏幸<sup>e)</sup>, 湯川 栄二<sup>f)</sup>

潜竜調剤薬局<sup>a)</sup>, あずま薬局<sup>b)</sup>, なごみ薬局<sup>c)</sup>, ゆうゆう薬局<sup>d)</sup>,  
ケミスト アンド ファーマシスト<sup>e)</sup>, 第一薬科大学<sup>f)</sup>

### Cases returned from generic medicine to original medicine

Kazuki NAGASAKI<sup>a)</sup>, Kyoko FUJITA<sup>b)</sup>, Jun YASHIKI<sup>b)</sup>, Aya OHGUSHI<sup>d)</sup>,  
Minami OKAMOTO<sup>d)</sup>, Yoshiaki KOHNO<sup>d)</sup>, Yasumasa TASHIRO<sup>d)</sup>, Shogo HARADA<sup>d)</sup>,  
Jun FUKUDA<sup>d)</sup>, Ryuhei MIZUMACHI<sup>d)</sup>, Shinichiro KATSUKI<sup>e)</sup>, Hiroyuki KIDO<sup>e)</sup>,  
Eiji YUKAWA<sup>f)</sup>

Senryu Pharmacy<sup>a)</sup>, Azuma Pharmacy<sup>b)</sup>, Nagomi Pharmacy<sup>b)</sup>, Yuyu Pharmacy<sup>d)</sup>,  
Chemist and Pharmacist<sup>e)</sup>, Daiichi University of Pharmacy<sup>f)</sup>

## 1. はじめに

患者負担の軽減や医療財政の赤字対策のためにも薬剤師は後発医薬品を普及させる必要がある。後発医薬品の認知度の向上、そして一般名処方への普及もあり、変更する患者が増えてきたが効果に十分な満足を得られない等の理由で先発医薬品へ戻す事例が見受けられた。特に、当局では後発医薬品 A 錠から先発医薬品のロキソニン錠へ戻す事例が目立ち、A 錠とロキソニン錠との同等性に疑問が生じたが、A 錠のインタビューフォームで公開されている水における溶出試験結果<sup>1)</sup>では、ロキソニン錠と概ね同等であった。(図 1)

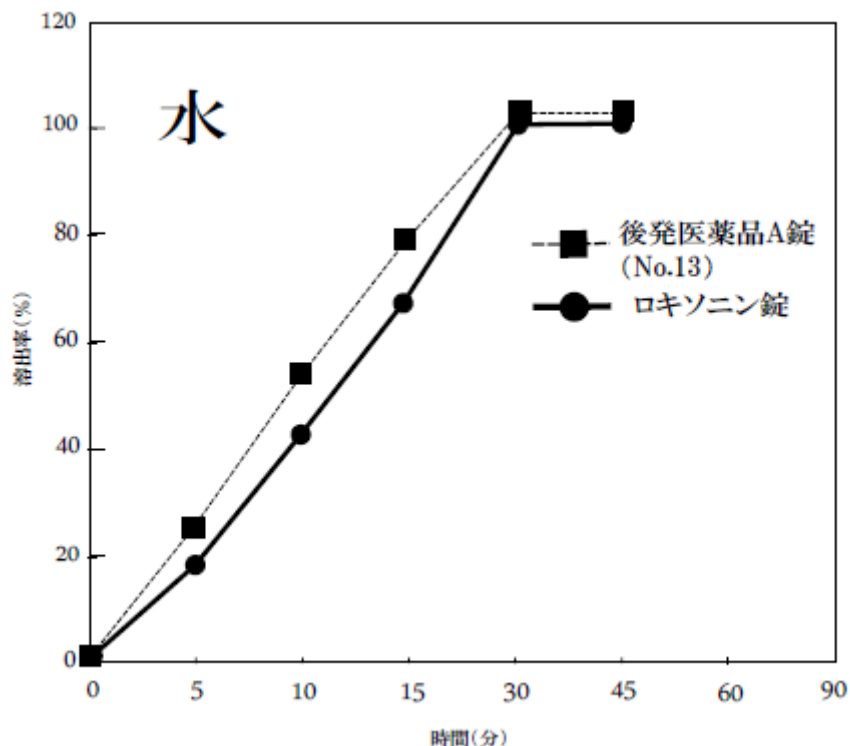


図1 水における後発医薬品 A 錠の製薬会社報告の溶出挙動

そこで、我々は、第三者機関が作成している水以外での溶出挙動、溶出率等を比較した文献を入手し、それを用いて2剤の違いを薬学的観点から分析し、今後の後発医薬品の継続使用に役立てることにした。

## 2. 方法

平成24年4月～平成24年11月を調査期間としてロキソニン錠から後発医薬品 A 錠に変更した後、なんらかの理由でロキソニン錠へ戻った事例を調べた。後発医薬品へ変更した患者数は24人、ロキソニン錠へ戻った患者数は4人であった。

薬学的観点の指標としては、文献検索から得られたロキソニン錠と23種類の後発医薬品の3段階のpH(1.2、4.0、6.8)における溶出挙動と水における溶出挙動を測定した文献(ジェネリック医薬品品質情報検討会-製剤試験ワーキンググループ試験結果報告)<sup>2)</sup>を参考にした。尚、当局にて採用している後発医薬品 A 錠は、同文献内ではNo.13である。また、後発医薬品 A 錠 (No.13) からロキソニン錠へ戻した4人の患者より調査協力の同意を得て理由を聴取し、年齢、併用薬、溶出挙動、溶出率等から検証した。

### 3. 結果

調査期間中にロキソニン錠から後発医薬品 A 錠 (No.13) へ変更した患者の年齢分布を図 2 に示した。

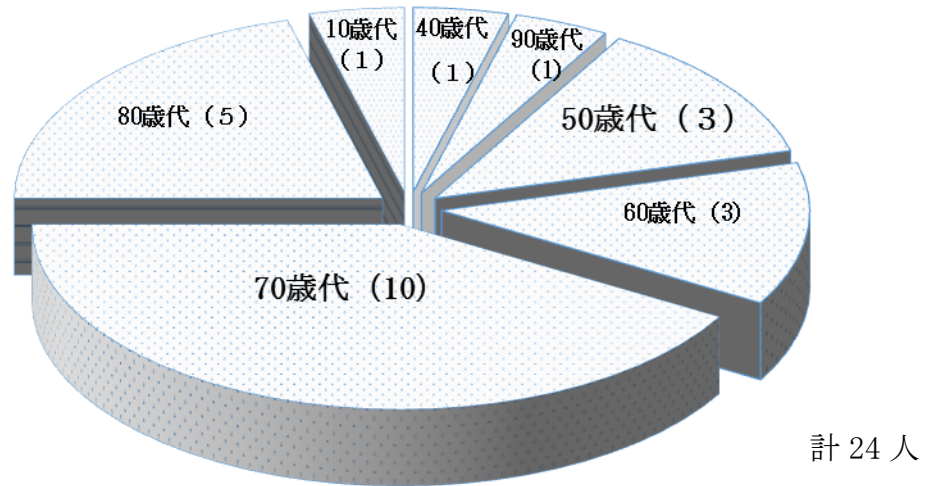


図 2 ロキソニン錠→A 錠(No.13)へ変更した患者の年齢分布

後発医薬品 A 錠 (No.13) へ変更した患者のうち、ロキソニン錠へ戻した患者の事例の内訳を図 3 に示した。

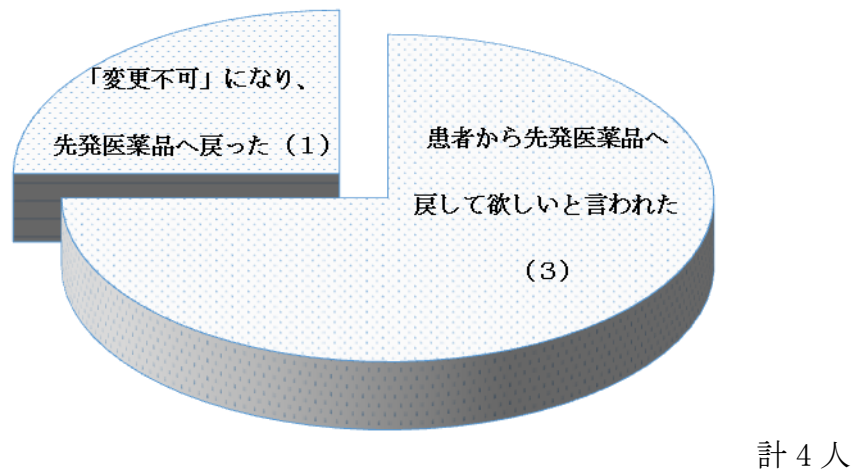


図 3 A 錠(No.13)→ロキソニン錠へ戻した患者の事例

後発医薬品 A 錠 (No.13) へ変更した患者のうち、ロキソニン錠へ戻した患者の理由を図 4 に示した。

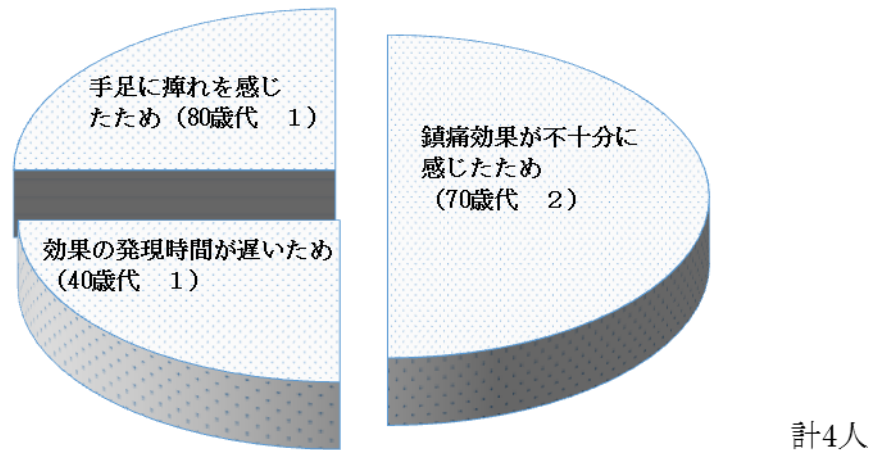


図4 A錠(No.13)の中止の理由

次に、ロキソニン錠→A錠(No.13)へ変更した患者4名の症例を理由別に記載する。

1)効果が不十分に感じたため...2名

症例①

70歳代(女) (膝の痛みにて服用)

○ロキソニン錠処方日・用量・用法

院内処方のため、平成24年3月以前

○後発医薬品変更日・用法・用量・処方日数(ロキソニン錠のみ後発医薬品へ変更)

平成24年7月30日 3錠3×毎食後 7日分、平成24年8月6日 3錠3×毎食後 14日分

○先発医薬品変更日・用法・用量・処方日数

平成24年8月20日 3錠3×毎食後 14日分

有害事象内容

- ・A錠(No.13)を服用して、明らかに鎮痛効果が不十分に感じる。
- ・以前服用していたロキソニン錠へ変更して欲しいとの申し出があったため、8月20日にロキソニン錠にて調剤・交付する。
- ・ロキソニン錠→効果は30分以内で現れ、1日3回の服用で1日効果は持続する。
- ・A錠(No.13)→1日3回の服用で効果を実感出来ない。

併用薬

- ・ジャヌビア錠 50mg 1錠1×朝食後
- ・ファモスタジンD錠 10mg 2錠2×朝夕食後
- ・マイバスタン錠 10mg (現プラバスタチンNa錠 10mg「トーワ」) 1錠1×夕食後
- ・ノルバスクOD錠 5mg 1錠1×朝食後
- ・ブロプレス錠 4mg 1錠1×朝食後

## 症例②

70 歳代（男）（腰・右股関節の痛みにて服用）

○ロキソニン錠処方日・用量・用法

平成 24 年 4 月 26 日（3 錠 3×毎食後 28 日分）

○後発医薬品変更日・用法・用量・処方日数（ロキソニン錠、ムコスタ錠を後発医薬品へ変更）

平成 24 年 6 月 6 日 3 錠 3×毎食後 28 日分

○先発医薬品変更日・用法・用量・処方日数（後発医薬品→ロキソニン錠、ムコスタ錠へ変更）

平成 24 年 7 月 4 日 3 錠 3×毎食後 28 日分

有害事象内容

- ・鎮痛効果を不十分に感じる。以前服用していたロキソニン錠、ムコスタ錠へ変更して欲しいと申し出があったため、7 月 4 日にロキソニン錠にて調剤・交付する。
- ・ロキソニン錠→効果は 30 分ほどで現れ、1 日 3 回の服用で 1 日中効果は持続する。
- ・A 錠(No.13)→1 日 3 回の服用で、効果を実感出来ない。

併用薬

血圧降下剤 2 種類（薬品名不明）

2)効果の発現時間が遅いため...1 名

## 症例③

40 歳代（女）（頭痛にて服用）

○ロキソニン錠処方日・用量・用法

平成 24 年 5 月 1 日（3 錠 3×毎食後 14 日分）

○後発医薬品変更日・用法・用量・処方日数（ロキソニン錠、ムコスタ錠を後発医薬品へ変更）

平成 24 年 6 月 28 日 3 錠 3×毎食後 14 日分

平成 24 年 8 月 2 日 3 錠 3×毎食後 14 日分

平成 24 年 9 月 26 日 3 錠 3×毎食後 14 日分

○先発医薬品変更日・用法・用量・処方日数（後発医薬品→ロキソニン錠、ムコスタ錠へ変更） 平成 24 年 10 月 29 日 3 錠 3×毎食後 14 日分

有害事象内容

- ・お手持ちの、以前処方されていたロキソニン錠を服用した際に 10～15 分程度で効果が現れ、A 錠(No.13)と比較して即効性を感じるのでロキソニン錠へ変更して欲しいとの申し出があったため、10 月 29 日にロキソニン錠、ムコスタ錠にて調剤・交付する。
- ・症状があるときのみ、食事に関係なく服用している。
- ・服用しても 1 日 1 回まで。
- ・ロキソニン錠→15～30 分で効果が発現する。

- ・ A錠(No.13)→効果の発現に30分以上を要する気がする。
  - ・ 作用時間や効果の強さは変わりなし。
- 併用薬 なし

3)手足に痺れを感じたため...1名

症例④

80歳代(男) (首痛にて服用)

○ロキソニン錠処方日・用量・用法

- 平成24年4月6日 (3錠 3×毎食後 14日分)、
- 平成24年4月20日 (3錠 3×毎食後 28日分)
- 平成24年9月13日 (2錠 2×朝夕食後 7日分)
- 平成24年10月4日 (1錠 1×朝食後 14日分)

○後発医薬品変更日・用法・用量・処方日数(ロキソニン錠、マーズレンS配合顆粒、ザイロリック錠、タケプロンOD錠、リピトール錠を後発医薬品へ変更)

- 平成24年10月18日 1錠 1×朝食後 14日分

○先発医薬品変更日・用法・用量・処方日数(後発医薬品→ロキソニン錠、マーズレンS配合顆粒、ザイロリック錠、タケプロンOD錠、リピトール錠へ変更)

- 平成24年11月1日 1錠 1×朝食後 14日分

有害事象内容

- ・ 11月1日定期受診日に、10月18日にA錠(No.13)へ変更して以来手足の痺れを感じた(毎日ではない)と処方医へ相談をし、ロキソニン錠を含めた5剤が先発医薬品へ変更となる。
- ・ ロキソニン錠へ変更後は有害事象はなし。
- ・ ロキソニン錠とA錠(No.13)は共に痛みがひどいときのみ食後に服用していて、効果に違いは感じなかった。

併用薬

- ・ セララ錠 50mg 0.5錠 1×朝食後
- ・ バイアスピリン錠 100mg 1錠 1×朝食後
- ・ ザイロリック錠 100mg 1錠 1×朝食後
- ・ タケプロンOD錠 15mg 1錠 1×朝食後
- ・ ラシックス錠 40mg 1.5錠 2×朝夕食後(朝食後1錠、夕食後0.5錠)
- ・ アーチスト錠 2.5mg 3錠 2×朝夕食後
- ・ アストミン錠 10mg 2錠 2×朝夕食後
- ・ マーズレンS配合顆粒 1.5g 3×毎食後
- ・ 酸化マグネシウム原末「マルイシ」 2.1g 3×毎食後
- ・ ロヒプノール錠 2mg 1錠 1×就寝前
- ・ アローゼン顆粒 0.5g 1×就寝前
- ・ リピトール錠 10mg 1錠 1×夕食後

- ・ホクナリンテープ 2mg 1日1回 1回1枚(夕)貼付
- ・ニトロダーム TTS25mg 1日1回 1回1枚(夕)貼付

薬学的観点の指標として各 pH (1.2、4.0、6.8、水) における溶出挙動の結果を図 5～図 8 に示す(文献 2) から後発医薬品 A錠 (No.13)、No.16、No.18、No.20 の溶出挙動のみ掲載)。

ロキソニン錠と A錠 (No.13) の間には、pH1.2 における溶出挙動(図 5) に大きな差異が見受けられた。また、A錠 (No.13) は溶出曲線がかなり緩やかであり、15分で溶出率が 30%程度、30分を経過した時点での溶出率が 75%程度とロキソニン錠に比べて劣っている。また、pH4.0、pH6.8 および水においても緩やかであった。

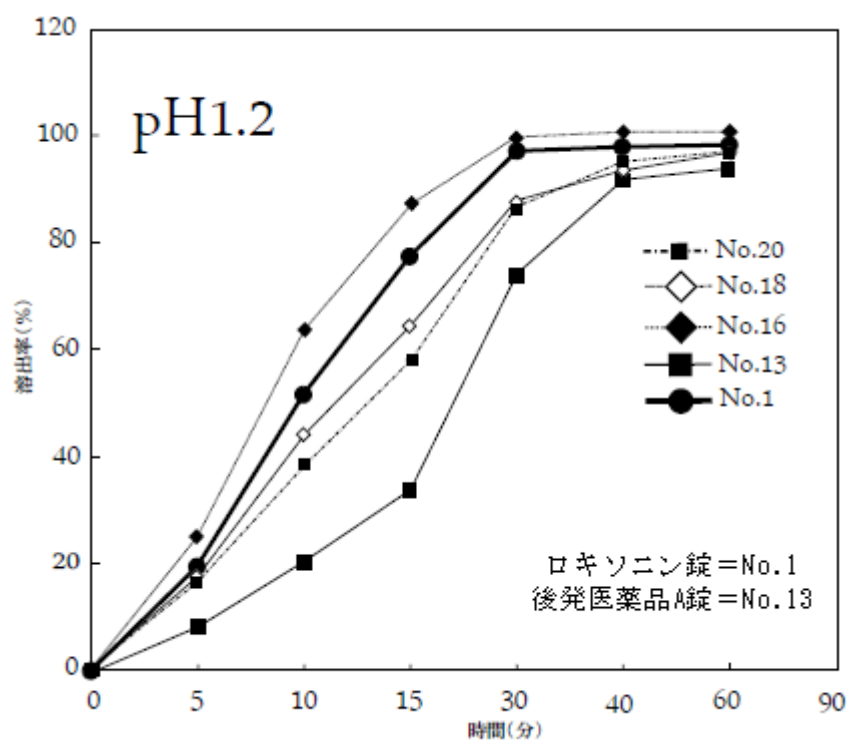


図 5 pH1.2 におけるロキソニン錠と後発医薬品群の溶出挙動



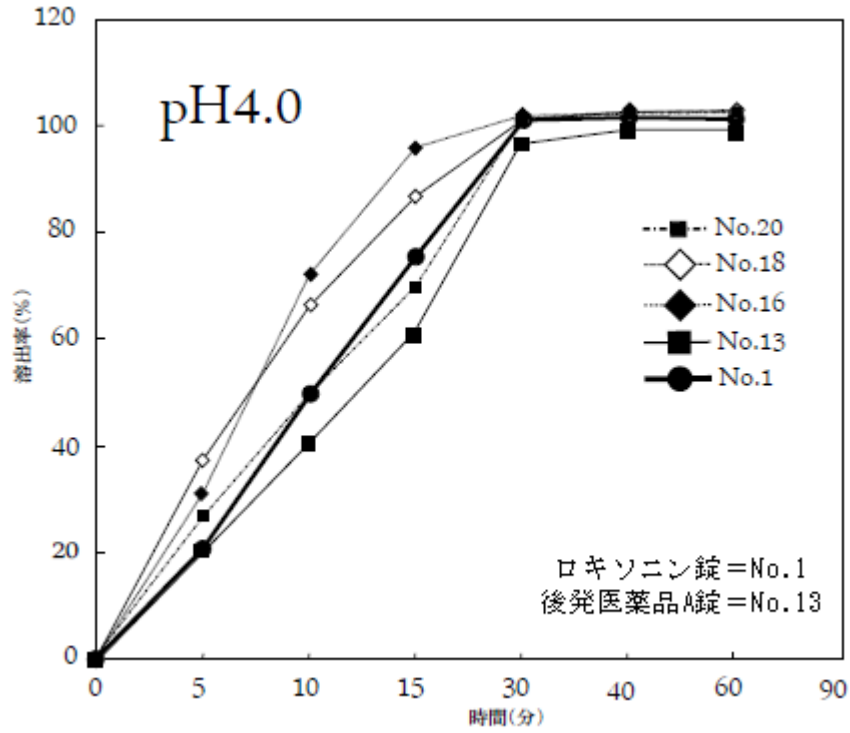


図6 pH4.0におけるロキソニン錠と後発医薬品群の溶出挙動

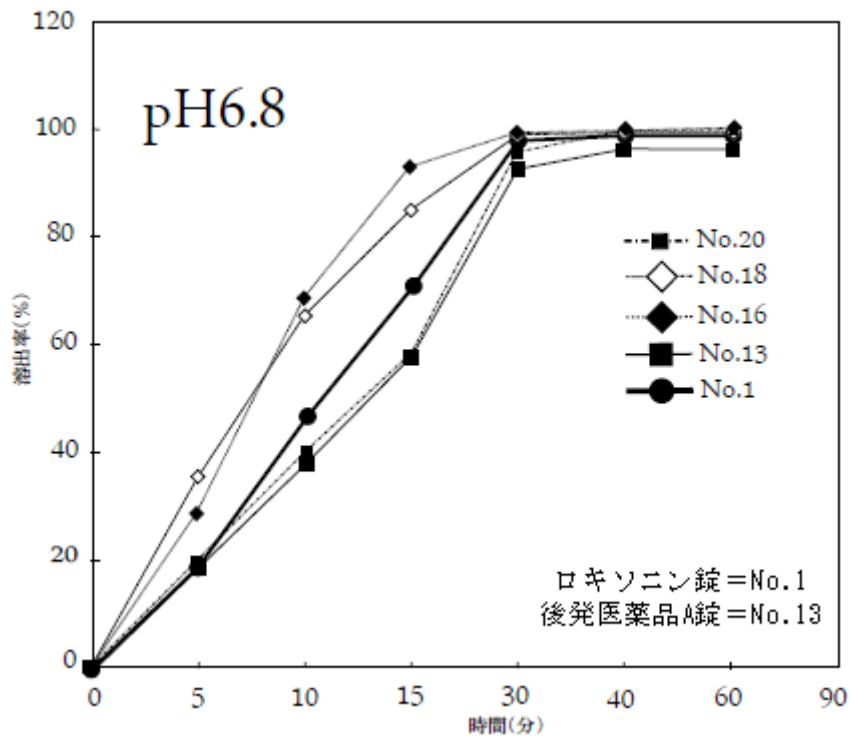


図7 pH6.8におけるロキソニン錠と後発医薬品群の溶出挙動

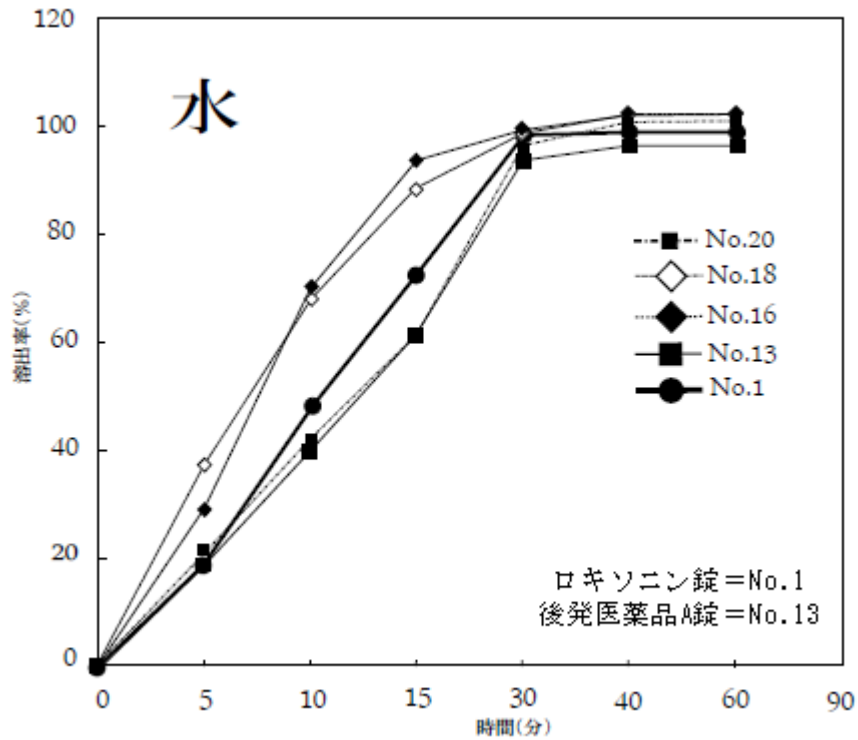


図8 水におけるロキソニン錠と後発医薬品群の溶出挙動

ロキソニン錠と後発医薬品の添加物について調べたところ A 錠(No.13)にはヒドロキシプロピルセルロースが含まれていた(表1)。そこで、ヒドロキシプロピルセルロースを含むその他の後発医薬品を表2に示した。しかし、ヒドロキシプロピルセルロースを含む後発医薬品の溶出挙動はロキソニン錠と概ね同等であった(図5~図8)。

表1 ロキソニン錠と後発医薬品の添加物の違い

薬品名	有効成分	添加物
ロキソニン錠60mg	ロキソプロフェン錠水和物(日局) 68.1mg (無水物として60mg)	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、三二酸化鉄、乳糖水和物、ステアリン酸Mg
後発医薬品A錠(No.13)	ロキソプロフェン錠水和物(日局) 68.1mg (無水物として60mg)	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、三二酸化鉄、乳糖水和物、ステアリン酸Mg、ヒドロキシプロピルセルロース

表2 ヒドロキシプロピルセルロースを含むその他の後発医薬品

薬品名	有効成分	添加物
後発医薬品 (No.16)	ロキソプロフェン錠水和物(日局) 68.1mg (無水物として60mg)	乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸Mg、二酸化ケイ素、三酸化鉄
後発医薬品 (No.18)	ロキソプロフェン錠水和物(日局) 68.1mg (無水物として60mg)	乳糖水和物、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸Mg、三酸化鉄
後発医薬品 (No.20)	ロキソプロフェン錠水和物(日局) 68.1mg (無水物として60mg)	軽質無水ケイ酸、ステアリン酸Mg、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、三酸化鉄

#### 4. 考察

後発医薬品 A 錠へ変更した患者 24 人のうち、ロキソニン錠に戻った患者数は 4 人であった。主な理由としては、鎮痛効果が不十分あるいは発現時間が遅いであった。後発医薬品 A 錠の溶出挙動は、ロキソニン錠に比べて pH1.2 ではかなり緩やかであり、pH4.0、pH6.8 および水においても緩やかであった(図 5～図 8)。これらの違いが鎮痛効果への不十分さに繋がったものと考えられる。

そこで、溶出挙動の違いに関する原因としてロキソニン錠および後発医薬品 A 錠の添加物による影響を考えてみた(表 1 および表 2)。しかし、ロキソニン錠に含まれないヒドロキシプロピルセルロースは、他の後発医薬品(No.16、No.18 および No.20)にも添加されており、それらの溶出挙動は、ロキソニン錠と比較して A 錠(No.13)のような差が見られないため、添加物の違いが A 錠(No.13)の溶出挙動の違いに影響を与えたとは考え難い。

後発医薬品へ変更後、手足に痺れを感じた 80 歳代の患者(症例④)はロキソニン錠以外にも変更した薬剤があるために特定の薬剤との因果関係の実証は困難である。また、鎮痛効果を不十分に感じた患者には高齢者も含まれており、更に胃酸分泌抑制薬を併用している等、胃内 pH が低いとは考え難いケースも存在する。A 錠 (No.13) が溶出を開始して 30 分を経過した時点での溶出率はロキソニン錠とほぼ同等であるため、これらの患者が訴えた鎮痛効果の差異に関しては、今後のさらなる検討が必要である。

#### 参考文献

- 1)後発医薬品 A 錠 (No.13) のインタビューフォーム.
- 2)第4回ジェネリック医薬品品質情報検討会, 資料4-1-1 製剤試験ワーキンググループ 試験結果報告, 2010.