

【資 料】

従来型及び全自動溶出試験器を用いた内用固形製剤の溶出試験における 検査結果の差異について

肥塚加奈江, 武 志保, 山辺真一, 山本 淳, 今中雅章, 小寺正樹^{*1}, 大森宏真^{*1},
祭原ゆかり^{*2}, 三橋隆夫^{*2} (衛生化学科)

※1: 岡山県保健福祉部医薬安全課, ※2: 兵庫県立健康環境科学研究センター

[キーワード: 溶出試験]

1 はじめに

医療用医薬品の内用固形製剤について, その品質を確保するため, 平成10年度から溶出性が適当であるかどうか確認すると共に, 適当と認められた医薬品については, 溶出試験規格を承認事項として設定する品質再評価制度が開始された。また, 平成14年3月の診療報酬改定により「後発医薬品調剤加算」が設定され, 同年6月には厚生労働省より「国立病院・療養所に対する後発医薬品の採用要請」の通知が出されるなど, 拡大する医療費の縮小のため後発医薬品に注目が集まっている¹⁾。

なお先発品と後発品の生物学的な同等性の指標として溶出試験データが用いられている。

平成16年4月東京都より岡山県内の事業所で製造した錠剤(A)についての溶出試験結果が規格に適合しなかったとの連絡が本庁医薬安全課にはいり, 当所に確認分析実施の依頼があった。そこで, 全自動溶出試験器を用いて溶出試験を実施し, 若干の知見を得たのでその概要を報告する。

2 試料及び方法

2.1 試 料

製造業者にて保管されていた同一ロットの錠剤(A)

痛風治療薬 (有効成分100mgを含む)

剤形・形状: 1錠310mgの白色～淡黄色の素錠

添加物: 乳糖, バレイシヨデンブン, 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

2.2 試 験 法

日本薬局方²⁾並びに平成11年10月7日医薬発第1182

号厚生省医薬安全局長通知にしたがって行った。水はイオン交換水を用いた。試験液の脱気, 試験液注入, 試験液の温度管理, 検体投入, パドルの回転数管理までを自動で行い, 規定時間経過後の溶出液サンプリング, 溶出液のろ過, 分光光度計での測定は手動で行った。溶出率が規定値以上の製品を合格とした。

使用機器: 大日本精機社製全自動溶出試験器

RT-3 Std

(兵庫県立健康環境科学研究センター所有)

試験液: 水 (イオン交換水)

溶出試験法: 第2法パドル法

パドル回転数: 50回転/分

溶出規定時間: 30分

溶出率規定値: 80%以上

標準品: 和光純薬工業製

2.3 規格適否の判定

試料6個について試験を行い, 個々の試料から溶出率が全て医薬品各条に規定する値のとき適合とする。規定する値から外れた試料が1個または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個以上の試料の個々の溶出率が規定する値のとき適合とする。なお, 上記以外の場合は, 不適合とする²⁾。

3 結果及び考察

当センターは溶出試験器を所有しないため, 以下の方法により検討を行った。①東京都に対する検査結果の提供依頼。②製造事業所に対する出荷時点での検査結果の提供依頼。③当センターでの溶出試験の実施 (当センター職員を兵庫県健康環境科学研究センターへ派遣し, 同一ロットの錠剤による溶出試験を実施)。

表1 東京都の収去検査溶出試験結果と製造事業所の出荷時試験結果

	溶出率 (%)						
東京都の収去検査試験結果	73.1	64.7	64.9	67.0	68.1	75.3	不適合
	70.5	77.9	78.9	82.1	76.5	78.2	
製造事業所の出荷時試験結果	95.8	100.6	99.3	97.3	96.1	95.6	適合

既定値 (80%) 未満

表2 溶出試験結果

	溶出率 (%)					
1回目	85.1	87.1	85.5	89.4	87.9	87.1
2回目	85.8	76.8	89.9	83.5	84.7	84.5
3回目	85.0	83.2	87.6	85.5	89.1	79.5
平均85.4% 標準偏差3.305						

既定値 (80%) 未満

3. 1 東京都及び錠剤製造事業所で実施された溶出試験結果の差異について

表1に東京都の収去試験結果と製造事業所の出荷時試験結果を示した。この薬剤の溶出率規定値は80%以上であるので、東京都の試験結果は不適合であり、一方製造事業所での出荷時試験結果は適合であり再検討の必要があった。

3. 2 全自動溶出試験器を用いて実施した溶出試験結果について

表2に今回行った溶出試験結果を示す。試験法は2.2のとおりであり、2.3にしたがって判定し適合であった。

3. 3 製造事業所による追跡調査について

溶出試験結果に影響を与える因子としては、溶出試験溶媒³⁾⁴⁾、脱気状態⁵⁾、溶出試験器のベッセルやパドルの形の差異⁶⁾、溶出液をろ過するフィルターの種類⁷⁾⁸⁾、溶出後の分析操作⁸⁾、試験開始までの対象薬剤の状態、また異なる錠剤を比較する場合には、錠剤の形、大きさ、賦形剤の種類⁹⁾などがある。

表3に製造事業所で行われた自主追跡調査での全自動溶出試験器と従来型溶出試験器での溶出試験比較結果をしめす。ここで、従来型溶出試験器とは日本薬局方にとって溶出試験が行える機器であって、パドルの回転数と水温調節が行えるがそれ以外は手動で行う従来からある溶出試験器のことである。これらの試

表3 製造事業所での追跡調査

		溶出率 (%)					
全自動溶出試験器	1回目	89.4	88.7	85.2	83.4	86.3	83.2
		平均86.0%		標準偏差2.614			
全自動溶出試験器	2回目	86.9	85.8	85.5	72.5	76.0	72.1
		平均79.8%		標準偏差7.013			
従来型溶出試験器	1回目	99.0	100.1	99.8	99.8	99.7	100.9
		平均99.9%		標準偏差0.620			

既定値 (80%) 未満

験はどちらも脱気を十分行った蒸留水を使用し、溶出液をろ過するフィルターも同じであった。全自動溶出試験器の1回目と2回目は日を変えて行ったものである。

表3に示すとおり全自動溶出試験器での試験結果は、従来型の溶出試験器による試験結果に比較して、溶出率の平均は低く、標準偏差も大きくなっている。

先に述べたとおり、これらの試験は同等の溶出液を使用し、溶出液のろ過フィルターも同じ種類のものを使用しているなどのことから、この全自動溶出試験器と従来型溶出試験器の結果の違いは試験器の構造の相違から来ているのではないかと推測された。

今回対象となった薬剤は、もともと主成分が溶解しにくいものであったうえに、比較的大きな錠剤で賦形剤も重いもの(1錠310mg)であった。また、従来型溶出試験器は試験液採取用のチューブが常時試験液に浸かっている様式であり、水流が乱れやすい構造となっていた。これに対して、全自動溶出試験器は水流の乱れが少なくベッセルの底に崩れた錠剤の堆積物の山ができ、水と薬剤が十分に接触することができず溶出率が低くなったものと考えられた⁹⁾。

表2の試験時に使用した機器と表3の試験で使用した全自動溶出試験器は同一メーカーの同一機種であるが、t検定を行った結果有意水準90%で2つの試験結果に有意の差は認められなかった。このことも機器の差が溶出試験結果を大きく左右するとの推察を裏付けている。

製造事業所で比較した従来性溶出試験器と全自動溶出試験器がいずれも日本薬局方の規格に合致しているにもかかわらず、大きな差異が認められることから、溶出試験の結果データの取扱については、今後も十分な注意が必要と思われる。

3. 4 今後の対応について

今後岡山県としては、次のように対応していくこととした。

- 溶出試験データは先発品と後発品の同等性を示すデータとして活用されているが、機器によって結果が異なり適否の判定に違いが生じる場合もあることを厚生労働省に報告し、この製剤についての溶出規格の見直しを提言する。
- 製造事業所側に対しては溶出率の基準に安定的に適合する製剤の開発を行うよう指導する。

謝 辞

データを提供いただいた製造事業所検査担当者ならびに東京都健康安全研究センターの担当者の方々に深謝致します。

文 献

- 1) '04オレンジブック総合版
- 2) 第十四改正日本薬局方, 101~104
- 3) 馬淵博, 堀池あずさ, 小和田和宏, 佐野智子, 永野隆夫, 森川馨: 医薬品溶出試験の規格等に関する検討(第一報)―問題点の把握とその対応―, 静岡県環境衛生科学研究所報告, 42, 69-72, 1999
- 4) 小和田和宏, 堀池あずさ, 植田敦子, 藤原厚子, 山口善三郎, 浮島美之, 馬淵博: 医薬品溶出試験の信頼性に関する研究(第2報)―溶出試験の変

動要因に関する検討―, 静岡県環境衛生科学研究所報告, 44, 27-30, 2001

- 5) 鹿庭なほ子: 溶出試験の変動要因に関する研究, 厚生科学研究費補助金医薬安全総合研究事業 溶出試験の変動要因の解明及びその制御に関する研究 平成13年度総括研究報告書, 主任研究者: 四方田千佳子, 6-27, 2002
- 6) 小和田和宏, 堀池あずさ, 植田敦子, 藤原厚子, 山口善三郎, 浮島美之, 馬淵博: 医薬品溶出試験の信頼性に関する研究(第3報)―試料の堆積と試料溶液の液性―, 静岡県環境衛生科学研究所報告, 44, 31-34, 2001
- 7) 梶村計志: 溶出試験の変動要因に関する研究, 厚生科学研究費補助金医薬安全総合研究事業 溶出試験の変動要因の解明及びその制御に関する研究 平成13年度総括研究報告書, 主任研究者: 四方田千佳子, 45-57, 2002
- 8) 四方田千佳子: 溶出試験の変動要因に関する研究, 厚生科学研究費補助金医薬安全総合研究事業 溶出試験の変動要因の解明及びその制御に関する研究 平成13年度総括研究報告書, 主任研究者: 四方田千佳子, 78-99, 2002
- 9) 馬淵博, 堀池あずさ, 小和田和宏, 山口善三郎, 永野隆夫: 医薬品溶出試験の信頼性に関する研究―医薬品の処方, 製剤設計の評価―, 静岡県環境衛生科学研究所報告, 43, 29-31, 2000