

小	委	員	会	報	告
---	---	---	---	---	---

市販製剤品質比較試験法の基準の作成

第1小委員会 委員長 ○神代 昭

(委員) 石本 敬三・黒田 健・従二 和彦

龍原 徹・中野 真汎・山路 昭

前年度は内外における品質比較試験の文献調査を行ったが、調査した範囲において、国内では試験銘柄の85%が内服剤であり、その75%は錠剤及びカプセル剤であった。また内服剤は他剤形よりも公定書などに確立された試験法が多いことから、委員会は内服剤を主な対象とし、第2年度は錠剤及びカプセル剤に絞って行うこととした。そこで、昨年度調査した内外の品質比較試験報告のうち、錠剤及びカプセル剤に関する本邦分99報告、海外分27報告を対象に、試験項目、測定に用いる試料数及び試験方法を調査した。

(1) 試験項目

Table 1 に示したように、本邦文献では試験数 330 の

うち、含量及び含量均一性を合して77 (23.3%) と最も多く、ついで溶出 68 (20.6%)、崩壊 65(19.7%)、重量偏差 58(17.6%)、硬度 27(8.2%)、安定性 12(3.6%)、体液濃度 11(3.3%)、摩損度 2(0.6%) の順であった。

海外文献では試験数 61 のうち、溶出 17(27.9%)、含量 14(23.0%) の順で、体液濃度は 10(16.4%) とわが国に比べ高率であった (Table 2)。

内外を通じ、含量に関係する試験がほぼ半数を占めていることと、公定書に記載されている試験項目を重視して品質比較試験に取り上げる項目を選択すると、重量偏差、含量及び含量均一性、崩壊度及び溶出の各試験が重点項目としてあげられ、体液濃度、硬度(摩損度)などは必要に応じて行うことが望ましいと考えられた。

Table 1. 本邦文献99誌に発表された錠、カプセル剤の試験項目数

文 献 名	No.	重量 偏差	含量	含量 均一性	硬度	摩損度	崩壊	溶出	その他 ¹⁾	体液 濃度	安定性	計
薬 剤 学	8	4	5	0	1	0	5	5	2	1	0	23
薬 誌	5	1	3	0	1	1	3	4	0	4	0	17
Chem. Pharm. Bull.	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	3
病院薬学	46	29	35	3	9	1	28	29	6	2	7	149
九州薬学会会報	15	11	3	9	11	0	13	14	0	0	0	61
JJHPA	6	4	5	0	2	0	4	2	0	0	0	17
医薬ジャーナル	3	1	1	0	1	0	1	3	0	1	1	9
薬事新報	7	3	4	0	2	0	6	4	1	0	0	20
臨床薬理	1	1	1	0	0	0	1	1	0	1	0	5
基礎と臨床	7	4	5	3	0	0	3	5	1	1	4	26
計	99	58	62	15	27	2	65	68	10	11	12	330

1) 結晶多形、直径厚さ、粘施光度、外観、官能

Table 2. 海外文献27誌に発表された錠, カプセル剤の試験項目数

文 献 名	No.	重量 偏差	含 量	含 量 均一性	硬 度	摩 損 度	崩 壊	溶 出	そ の 他	体 液 濃 度	安 定 性	計
J. Pharm. Sci.	20	3	12	3	3	0	5	11	3	7	1	48
Int. J. Pharmac.	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	2
Eur. J. Clin. Pharmacol.	3	0	0	0	0	0	0	3	0	3	0	6
Arzneim. Forsch.	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	2
Amer. J. Hosp. Pharm.	2	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	3
計	27	3	14	3	3	0	5	17	4	10	2	61

1) 膜透過, 純度, 厚さ, 外観

(2) 試料数 (Sample size)

各試験項目ごとの試料数を同じく文献から調査したところ, 内外を通じ報告中に試料数を記載していないものが多く, 本邦文献の場合特に含量試験では, 29/62(46.8%), 崩壊試験では27/63(42.9%), 溶出試験では 34/68(50.0%) とほぼ半数に記載がなかった。

記載されている試験数を本邦文献から拾うと Table 3 のように, 重量偏差及び含量均一性試験では 20~29 が最も多く, 硬度 20~24, 含量及び崩壊度 5~9, 溶出 3~4 が最も多かった。

試験数が多いほど精度は高く, 銘柄間の差は検出しやすくなるが, 測定のための労力, 時間, 費用を考えると 30が限度のように考えられる。前記の重量偏差, 含量均

一性及び崩壊度における試料数は局方に準じたものと思われるが, 溶出は局方の 6 より少ない。

(3) 試験方法

Table 4 に試験方法の調査結果を示した。

各試験ともに公定書に収載の試験はこれに準ずるものが多かった。本邦文献の重量偏差, 崩壊度では方法の記載がない報告が多くみられたが, 後者の場合は J P 法を意味していると思われる。溶出では 2 種またはそれ以上 (その他) を用いた報告が 25% にみられたが, 方法による溶出の相違を考慮したものと考えられる。

次に以下に示す各項ごとに検討を行った。

1. 試験基準の性格

公平で第 3 者の評価にたえる測定結果を得るものでな

Table 3. 各試験ごとの試料数

重 量 偏 差			含 量			含 量 均 一 性			硬 度			崩 壊			溶 出		
n ¹⁾	本邦文献	海外文献	n	本邦文献	海外文献	n	本邦文献	海外文献	n	本邦文献	海外文献	n	本邦文献	海外文献	n	本邦文献	海外文献
1-	2	0	1-	6	4	1-	0	0	1-	0	0	1-	4	1	1-	0	1
10-	2	1	5-	14	1	10-	6	1	5-	3	2	5-	17	3	2-	1	0
20-	35	2	10-	7	0	20-	9	0	10-	2	0	10-	2	0	3-	16	1
30-	1	0	15-	0	0	30-	0	0	15-	0	0	15-	3	0	4-	0	1
40-	4	0	20-	5	0				20-	11	0	20-	0	0	5-	6	0
50-	2	0	25-	0	0				25-	0	0	25-	0	0	6-	10	3
60-	0	0	30-	1	2				30-	0	0	30-	1	0	7-	1	0
70-	9	0							35-	9	0	35-	9	0			
80-	0	0							40-	1	0	40-	0	0			
記載 無し	3	0		29	7		0	2		1	1		27	1		34	11
計	58	3		62	14		15	3		27	3		63	5		68	17

1) 試料数

Table 4. 錠, カプセル剤の試験方法

重量偏差			硬 度		崩 壊		溶 出	
本邦文献 海外文献			本邦文献 海外文献		本邦文献 海外文献		本邦文献 海外文献	
JP法	26		モンサント	22	JP法	41	USP法(RB, PD)	30 14
USP法	1	1	エルペーカ	4	USP法	4	JP崩壊試験装置法	15
BP法	1	1			その他	2	JPX溶出試験法	3
							ザルトリウス法	2
							USP法 + JP崩壊試験装置法	4
							USP法 + ザルトリウス法	1
							USP法 + 静止バスケット法	1
							ビーカー法	2
							その他	7 1
記載なし	30	1	1	3	22	1	3	2
計	58	3	27	3	65	5	63	17

ければならないことから、測定値の統計学的処理を前提とした基準を作成する必要がある。しかし個々の試験法を微細に規定することは現実的でないため、原則を示すにとどめる。

2. 試験製剤の入手

市販製剤を購入する。比較する全銘柄についてなるべく製造年月の近接したロットを選ぶ。いわゆる試供品包装は避けることが望ましい。

3. 試験製剤の保管（入手後試験終了まで）

湿度、温度及び光に注意し、品質の変化をきたさない通常の条件で保管する。試験報告には保管条件を記載する。

試料の保管についても同じ。

4. 試料の採取

ランダムサンプリングにより必要個数の2倍量を採取し、3.により保存する。

5. 測定順序

個々の試験項目における試料の測定順序については、従来あまり考慮が払われていなかったようである。しかし順序による測定値の偏りは当然予想されるので、測定順序はランダム化する必要がある。

6. 測定項目

(1) 重量偏差

錠剤は服用量の正確さを期するに最適の剤形であるから本試験はその良否を判定するのに重要である。局方ではコーティング錠は均一なコーティング技術が得られて

いないとして、剤皮を施した錠剤には適用されないが、本基準ではすべての錠剤について行うことに意見が一致した。試料数は20、測定値の表示は平均値、SD、SE、CVを併記する。平均重量が小さくなるとバラツキは急激に大きくなるので、平均重量が著しく異なったり、剤皮のある場合はこれらを含めての評価が必要である。カプセル剤については局方と同様、硬カプセル剤は全重量偏差、軟カプセル剤は内容物重量偏差試験でよいとした。

(2) 含量及び含量均一性

従来行われている含有主薬の定量法は、一定数（多くは20）をとり、粉碎混和した後、定量して平均含量を求める方法であるため含量の均一性を保証するのに十分とはいえなかった。これに対し含量均一性試験は製剤1個中の含有主薬量を測定して平均含量を求めるので、その含量の均一性を明らかにできる。局方では錠剤のなかから、①主薬の含量が少なく作用の激しいもの（1剤中主薬含量1mg以下）、②主薬の分散性の悪いもの、③定量法が微量分析に適しているものの11品目が選定されている。USP XXでは錠剤、カプセル剤から懸濁注射剤、添加剤を含む用時溶解注射剤にまで拡大して適用されており、局方においても適用品目の拡大が望まれる。品質比較の観点から、含量は均一性試験によるのが望ましいことは明らかである。また、試料数については20との意見が多かった。しかし、本試験は1個中の少ない含量を定量して含量のバラツキをみるので、感度及び精度のよい定量法でなくてはならず、また多数の定量を行う

ので、労力、時間の点からも定量操作が簡単であることが望まれる。実際には吸光度法がよく用いられるが、適当な定量法のない場合には従来の含量試験を行う。

(3) 溶出

「Bioavailability の劣っている場合には必ず溶出が不良がある。」また「溶出速度が速いにもかかわらず bioavailability が不良であった例はない。」という事実からも溶出と bioavailability との間に 関連のあることはよく知られている。しかし、溶出試験の結果を全面的に bioavailability と直接結びつけるにはまだ検討が不十分である。現段階では溶出試験は「bioavailability との関連を目標として、内服固形製剤に含まれる主薬の溶出性を理化学的に試験する方法」という局方製剤部会の解釈が妥当と考えられる。

製剤の溶出試験の測定値は、主薬自体の溶解速度に影響する因子（溶解度、表面積、結晶状態、結晶多形、溶媒和など）と製剤側の因子（剤形、製剤処方、製剤条件）の影響が合算されて表現される。固形製剤中の主薬が吸収されるためには、まず消化管液に溶解しなければならないことから、本試験は錠剤、カプセル剤の理化学試験として最も注目すべきであり、特に難溶性薬物の場合は重要である。

溶出試験の測定結果に影響する試験方法側の因子としては、試験液の組成、pH、攪拌強度、攪拌器、操作など多くが知られている。したがって装置、溶媒、測定条件などの選択によって溶出試験結果が変わりうることは認識しておく必要がある。一方、本試験が日常的に広く活用されるためには、操作が簡単で低価格の装置が望ましい。Table 4 にあげた溶出試験方法の調査において、回転バスケット法、パドル法及び崩壊試験器法が圧倒的に多いことは、これらの装置が公定書に収載されているために入手しやすく、また操作しやすいことによると思われる。

溶出試験法に対する USP の方針は「再現性があり、処方、製法の変化を識別でき、主薬の性質により適当に条件を変えることが可能であり、日常の試験においても十分信頼しうる方法が適当である。」と表現されており、回転バスケット法及びパドル法はこの方針に沿うものとして USP XX で採用されている。

本委員会はこれらの事実をふまえて、局方の溶出試験法を品質比較試験基準の溶出における標準的な方法と考えることに意見の一致をみた。

溶出試験にはこの他、崩壊試験器法、シングルバスケット法、ザルトリウス法、三頸コルベンやビーカーを用いる方法など、溶媒の組成、pH、攪拌を含めて夥しい方

法があるが、比較試験に適当と判断されればこれらを使用することに差し支えはない。また複数の方法を併用することも興味ある結果を得る可能性がある。

溶媒の組成、pHなどを主薬の性状、製剤の剤形により適宜局方組成から変化させることも必要になってくる。

試料数は、測定の労力を考えて5～6が適当と思われる。

(4) 崩壊

崩壊は溶出の前段階として、内服用固形製剤が一定時間内にはほぼ均等に崩壊し、初期の薬効を発揮するための目安をうる点に意味があるとはいえ、溶出試験を同時に行う場合には崩壊試験は専ら製剤工程の技術的な面を観察する品質管理としての意義のみが残されるに過ぎない。しかし、製剤ロット間、同一ロット内の崩壊ができるだけ均質で劣化の少ない製剤を製造する上での品質管理や、製剤設備、製造行程の改善における崩壊試験の意義についてはなお十分に評価する価値がある。崩壊は一定時間内にほぼ均等に崩壊することが重要であって、崩壊時間の多少の長短をもって優劣を論ずることは適当でない。

崩壊試験法は局方規定をほとんど準用することに決定した。ただし試料数は20。問題は補助板使用の可否である。

補助板の使用はコーティング錠に使用すると生理的条件下に一層一致するとの報告により USP XV 追補に導入され、わが国では試料の網目への粘着、軟化後の崩壊の遅延、試験結果のパラツキの減少などの利点があるとして JP VIII から採用された。

その後の検討で試験中にかえって補助板に付着するなど判定に不都合な場合もみられたので、判定の困難な場合は JP IX 以後は腸溶錠の第1液中の抵抗試験を除いてその使用を省くことができるよう改正された。補助板使用時の問題点を示した有名な例は、地中海熱病患者に投与されたプレドニゾン錠の有効無効錠の判定であった。神代の実験では、Table 5 に示したように、崩壊時間の短いものについては補助板の有無は影響を認めなかったが、崩壊時間の長いものについては、補助板のない場合は著しく崩壊が遅延した。また、崩壊時間のパラツキについては補助板のない方が小さかった。補助板への製剤の粘着は剤形中の添加剤（たとえばアラビアゴム、ゼラチンらの結合剤）によると考えられるが、補助板の有無で結果が変わることも考慮すべきである。

市販の崩壊自動検出装置を使って比較したところ、ほぼ目による観測と同様の結果を得ることがわかった (Table 6)。崩壊時間の終点は液が混濁した場合には確

Table 5. 崩壊時間に影響を及ぼす Disk の有無

	銘 柄	Diskあり		Diskなし	
		Mean(分)	CV(%)	Mean(分)	CV(%)
Diazepam Tab. (5 mg)	A	2.0	19.1	1.5	11.5
	B	1.5	24.8	2.0	18.1
	C	0.5	24.8	0.4	8.8
	D	1.3	11.7	1.0	6.1
	E	3.5	14.4	4.0	7.5
Furosemide Tab. (40mg)	F	2.9	39.1	1.6	10.0
	G	24.4	13.1	40.9	9.4
	H	1.5	13.4	1.9	13.5
	I	1.6	12.7	1.6	16.6
	J	1.9	25.1	1.9	16.2

n=36

Table 6. 崩壊時間の観測者の目による判定と終了自動検出装置による判定

	銘 柄	観測者の目		自動検出装置 (富山産業)	
		Mean(分)	CV(%)	Mean(分)	CV(%)
Nicomol Tab. (200mg)	A	0.4	18.9	0.2	32.2
	B	18.9	5.6	19.2	10.1
	C	0.4	36.1	0.4	32.5
	D	5.2	33.5	2.8	33.9
	E	11.2	13.5	12.7	13.8

n=36

Table 7. 崩壊試験器の機種差

機器名	往復/分	振幅(mm)	液量(ml)	下の網面とビーカーの 底との距離 (mm)
A	31	60	840	25
B	30	55	900	25
C	30	55	900	25
D	30	54	920	25
E	30	50	850	25
F	32	51	805	25
G	29	57	785	25
H	25	74	950	25
JPX	29~32	53~57	—	25

認し難いことがしばしばあるのでこの装置は有用であろう。

崩壊試験器に限らないが、測定器の規格、性能は結果に影響を与えることが大きい。局方崩壊試験器と称して市販されるもののなかには局方に不適のものや、長く使用する間に規格を満足しなくなるものがある。また、滑らかな上下運動を行わないものも珍しくない。これらのことに注意し、点検を怠らないことが大切である。

Table 7 は山口県病薬で調査した結果である。

(5) Bioavailability

ヒトによる bioavailability の測定は品質比較のためには望ましいが、すべての試験において実施することは困難であり、問題も大きい。その上適当な体液濃度測定法の確立されていることが必要である。ここで FDA の bioavailability 試験についての見解は参考となりうる。すなわち「ヒトによる試験は臨床上問題となることが明らかに判明している場合、すなわち剤形による治療上の不都合が証明されている場合、治療量と副作用を発現する投与量とが接近している場合、有効血中濃度と副作用発現濃度が近似していて用量の決定や症状の観察を厳密に行わねばならない場合などに限られるべきである。」としている。そして「bioavailability が劣っている場合には必ず溶出が不良である。血中濃度に有意差が認められた場合には溶出速度にも必ず有意差があった。溶出速度が速いのにかかわらず、bioavailability が不良であった例はない。」との見解から溶出試験を bioavailability 試験の一つとして採用することを主張している。

本委員会における bioavailability 試験についての考え方は FDA の見解に近いものであった。

(6) 硬度、摩損度

いずれも錠剤についての試験である。

調剤指針注解によれば、硬度は破断面における平均粒子数、接触点の結合力、空隙率、粉体粒子の硬さなどによって支配され、成型圧力、粒度、圧縮速度、結合剤の種類などが関係する。したがって硬度の変化によっては崩壊、溶出に影響を与えることも予想される。

摩損度試験器で測定すると、硬度と摩損度の間には関連性のあることが認められる。

本試験は市販錠剤については、輸送途上における振動や病院薬局内での取り扱い、服薬までの患者の取り扱いなどの諸種のストレスに耐える目安として考えられてきた。最近次第に自動錠剤分包機が導入されるに及び、錠剤の落下過程におけるショックによる破損が多く観察され、本試験項目がやや注目されてきた。

硬度計には簡単なモンサント硬度計が多用されているが、測定法を精密に規定しないと測定による誤差が大きくなると思われる。また機種による差も大きいように思われる。同じ錠剤について違ったモンサント硬度計を用い、2施設で測定した山口県病薬共同研究班のデータと電動式の測定器とによる石本委員によるデータを Table 8 に示した。モンサント硬度計の測定については A, B 2施設ともに錠剤を固定後、回転ノズルの目盛を2目盛(0.2kg)ずつスムーズに回転させた。このとき回転スピードは一定に、かつ1回転を約3秒で行った。Table 8 では試料数36であるが、基準としては20でよいと考えている。

しかし、(1)~(5)に比べて本試験の重要性は低い。

7. その他

(1) 予試験

測定手技に習熟しておくことはもちろん、試験製剤の各測定値について予め認識を持っておくことは、正確な品質比較試験を行うために有用である。したがって事前

Table 8. 硬度計による測定値の相違

銘 柄	モンサント硬度計				錠剤破壊強度測定器 (TH-203cp 富山産業)	
	A 施設		B 施設		Mean (kg)	CV (%)
	Mean (kg)	CV (%)	Mean (kg)	CV (%)	Mean (kg)	CV (%)
Propranolol HCl Tab. (10mg)	5.5	11.6	4.2	9.5	6.0	8.8
Tiaramide HCl Tab. (100mg)	4.9	12.0	6.4	6.8	6.2	6.5
Nicomol Tab. (200mg)	9.5	25.4	6.4	13.2	7.6	13.2

n = 36

の予試験は必ず行うべきである。

また、本基準では官能試験を取り上げていないが、錠剤、カプセル剤の変色、破損など明らかに本試験を行う必要のない場合もこの予試験で判定する。

(2) 苛酷試験

経時的安定性を予測する上で有用な試験であり、特に湿度、温度、光に不安定な製剤については必要である。

包装の有無の場合についても検討が望ましい。

(3) ロット間の比較

製剤の品質の均一性をみるに有用である。

(2)及び(3)については必要に応じ行うこととし、品質比較試験基準のなかにこれらを含ませることは本委員会としては消極的であった。

(4) 製剤意図実現に対する評価

本試験基準作成は良質の市販製剤を選択することを目的としているが、市販製剤の品質の向上を望む意図が含まれていることはいうまでもない。そこで市販製剤の製剤意図をそれぞれの製薬会社に照会し、それが製剤にいかん反映されているかを判定することも一つの品質評価

であろうとの意見があった。

8. 判 定

有意差を生じた場合は各測定項目ごとに優劣の判定を行う。複数の測定項目の有意差については、品質比較試験の目的に対する測定項目の重要性を優先させる。

統計処理を行っていない場合は、測定値が異なっても優劣の判定には慎重を要する。

参 考 文 献

- 日本公定書協会：“JPX 解説書,” 広川書店, 東京, 1981.
- USP XX, NF XV 1980.
- BP 1980.
- 永瀬一郎監修：“調剤指針注解,” 第4版, 薬事日報社, 東京, 1982.
- 梅沢修：“臨床薬学講座 I,” 斎藤太郎編, 地人書館, 東京, 1979.
- 中島栄一：薬局, 28, 861, 975, 1289 (1977).
- 中島栄一, 梅沢修：薬局, 30, 365 (1979).

外科領域のプロスタグランジン

■術後の腸管蠕動亢進に
■麻痺性イレウスに



プロスタグランジンF_{2α}製剤

ポスタルモンF 注射液1000

適応症

I 静脈内注射投与

1. 妊娠末期における陣痛誘発・陣痛促進・分娩促進
2. 下記における腸管蠕動亢進
 - 胃腸管の手術における術後腸管麻痺の回復遅延の場合
 - 麻痺性イレウスにおいて他の保存的治療で効果が認められない場合

II 卵膜外投与

治療の流産

使用上の注意：使用上の注意は添付文書を御参照ください。

◎適応症により〔用法・用量〕、及び〔使用上の注意〕が異なりますのでご注意ください。



小野薬品工業株式会社

大阪市東区道修町2丁目14