

Fig. 2 Dissolution patterns of nifedipine from three different preparations by paddle method at various rotation per minute in pH 6.8 buffered solution containing 0.1%

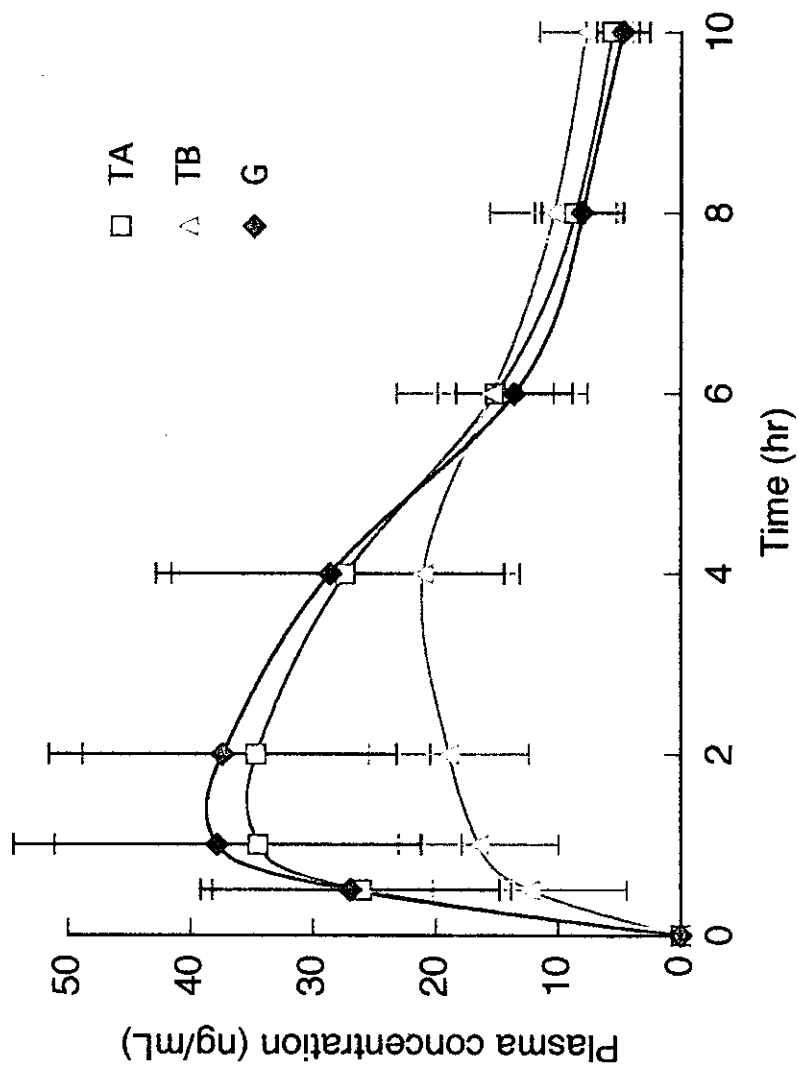


Fig. 3 Mean plasma concentration of nifedipine  
(Mean  $\pm$  SD, n=21)

Table 1 Composition of three different preparations

	Granule		Tablets	
	G	TA	TA	TB
Nifedipine	10	10	10	10
White Soft Sugar	435			
Microcrystalline Cellulose		269	269	263.2
Amino alkylmetacrylate copolymer (RS)	0.2			2.3
HPMC (2910)	20		20	20
HPC	0.1			0.6
Calcium stearate	20.2		40	42.9
Silicate dioxide	4.5			
Carmellose Calcium			18	18
Magnesium stearate			3	3
Total	490	360	360	360

(mg)

Table 2 C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub> and AUC of three different nifedipine preparations used in this study

	Granule		Tablets	
	G	TA	TA	TB
C <sub>max</sub> (ng/ml)	45.24±15.74	42.50±13.60	23.64±6.72	
t <sub>max</sub> (h)	1.98±1.15	1.88±1.38	3.15±1.27	
AUC <sub>24h</sub> (h · ng/ml)	236.4±77.4	241.3±76.1	214.5±80.7	
AUC <sub>∞</sub> (h · ng/ml)	223.3±71.0	235.9±71.4	245.0±108.1	

Mean±SD (n=21)

Table 3 The mean relative difference and 90% confidence interval (C.I.)

	G – TA	G – TB	TB – TA
$C_{max}$			
Difference (%)	-5.332	-46.56	- 43.55
90% C.I.	- 19.40~11.19	-54.50~-37.23	- 51.94~-33.70
$AUC_{24h}$			
Difference (%)	2.644	-9.991	- 12.30
90% C.I.	- 6.993~13.28	-18.44~-0.663	- 20.54~-3.222

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業分）  
分担研究報告書

流通段階における医療用医薬品の品質確保に関する研究

分担研究者 高橋 則行 （社）日本薬剤師会

研究要旨 厚生省においては溶出試験を用いた医療用医薬品の品質再評価を平成9年度より進めているが、実際に患者が服用する医薬品の品質を確保するためには、併せて流通・使用段階にある医薬品の品質検査を恒常的に行う必要がある。本研究では、薬局・病院等における医薬品の保管状態を調査するとともに、苛酷条件下で保管した医薬品の品質を溶出試験等を用いて確認し、保管条件と医薬品の品質劣化についての研究を行うこととした。その結果、薬局等では一時的にはあるが30℃以上の温度になる場合があることや、開封した医薬品を医療機関に比べて長期間保存している実態が明らかになるとともに、苛酷試験においては多くの製剤で高温・高湿度の保管後に溶出挙動に変化が見られた。これらから①薬局では医薬品の保管管理により一層留意する必要があること、②流通・使用段階にある医薬品の品質についても品質再評価後に設定される公的溶出試験を用いてモニターすることが望ましいこと、③但し、公的溶出試験規格では最終溶出時間における溶出率を以て適否を判定するように規格が設定されていることが一般的であり、公的溶出試験を流通・使用段階における医薬品の品質モニターとして適用させるには、最終溶出時間の溶出率だけではなく溶出曲線全体を用いる必要があること一等が示唆された。

A. 研究目的

後発品の品質確保の観点から、厚生省は溶出試験規格のない医療用医薬品（550成分・約5000品目）について、平成9年度より溶出試験規格の設定と品質再評価等を開始し、同一成分製剤のメーカー間の製剤学的同等性等について研究を行っている。

しかし、実際に患者が服用する医薬品の品質を確保するためには、後発品の品質確保を目的とした厚生省のこれらの取組みを保管し、①溶出試験規格を設定した際の製剤と実際に工場生産され出荷されている

ものが同質であることを確認するためにロット間格差を検証するとともに、②流通・使用段階での医薬品の品質確保のために、薬局等における保管条件（温度、湿度、光照射、容器開封の有無等）や容器包装の材質の差異等に注目した品質検査を恒常的に行う必要がある。

近年医薬分業が急速に進展し、平成9年12月の分業率は全国平均29.6%にまで達している。医療機関が直接患者に投薬する場合には、医療機関はある程度計画的に医薬品を購入し、また在庫品を使い切ってから

処方を変更すること等が可能であるが、患者が広域に分散する面分業では、各薬局は多様な処方に対応するため少量多品目の医薬品を備蓄する必要がある。薬価基準に収載される医療用医薬品は1万4千品目にもなるため、薬剤師会が備蓄センターを設け、薬局への小分け、分譲を行っている地域が多いが、これら備蓄センターや薬局では、開封された状態の医薬品を医療機関に比べ長期に保管せざるを得ない。薬局等では、温度や湿度、光照射等に配慮した在庫管理を行っているが、エアコンを止めた真夏の休日・夜間等、医薬品の品質管理上問題となる状態は少なからず生じていると考えられ、メーカーの安定性試験だけでは品質が確保されないことが危惧される。

こうした状況等を踏まえ、本研究では、薬局等における医薬品の適切な管理を支援することを目的に、①薬局等における医薬品の保管状態を調査するとともに、②苛酷条件下で保存した医薬品の品質を溶出試験及び定量試験を用いて確認し、薬局等の保管条件により医薬品の品質にどのような変化が生じるかを経時的に確認することとした。この試験結果により、公的溶出試験規格が流通・使用段階の医薬品の品質モニターとして適用可能かどうかなどを研究・検討することなどを目的とする。

## B. 研究方法

### 1. 医薬品の保管管理に関するアンケート調査

都道府県薬剤師会を通じて、①全国の薬局（無作為抽出、約1000軒）、②薬剤師会備蓄・管理センター（備蓄機能を持つ会営薬局を含む、原則全施設を対象）、③その他（病院・診療所の調剤所、一般販売業）を対象に、医薬品の保管管理に関するアンケート調査を行った。調査項目は、①温度、湿度、遮光の管理、②空調の稼働状況、③使用期限の管理、④直接の被包開封後の保

管期間、⑤保有する各種設備の種類、⑥施設内の最も苛酷な状況（温度・湿度）等である。

### 2. 医薬品の保管条件と品質劣化についての研究

医薬品の苛酷条件下における品質劣化を研究する観点から、薬局の調剤室等における保管状態のうち最も苛酷と考えられる保管条件（内径20cm透明デシケータ、40℃、湿度75%（NaCl飽和溶液））を設定し、PTP等の包装を外した錠剤を開封したシャーレ上に広げ、0、30、90、180、360日間保管した上で、溶出試験（公的溶出試験法を採用）及び、重量の測定を行った。

試験実施機関は、秋田県薬剤師会試験検査センター、千葉県薬剤師会検査センター、静岡県生活科学検査センター、岐阜大学医学部附属病院薬剤部、慶応義塾大学病院薬剤部の5カ所である。

試験対象品目は、アロプリノール錠（先発品1品目、後発品13品目）、ジクロフェナクナトリウム錠（先発品1品目、後発品9品目）、テオフィリン徐放錠（先発品1品目、後発品2品目）である。試験法、操作手順等の機関及び個人差に起因する試験結果の誤差を最小限にとどめるため、保存方法、保存条件、測定日時及び試験方法等の操作手順についてはSOP（Standard Operating Procedure）を設定し、精度の高い安定した試験結果が得られるよう努めた。

## C. 試験結果

1. 医薬品の保管管理に関する調査においては、「最高温度が30℃以上になる場合がある」と回答している施設が薬局、病院、備蓄センターともに見られた。また、薬局においては医薬品の保管期間が病院と比較して長く、「最終使用期限まで医薬品が保管されることがある」と答えた施設が多数を占めた。さらに、温度及び湿度管理の実

施率については、病院、備蓄センター、薬局の順で高かった。その他、医薬品の備蓄に占める廃棄率について薬局が病院に比べ顕著に高い傾向が見られた。

2. 溶出試験を用いた苛酷試験では、各製剤とも360日の苛酷条件保管後においても公的溶出試験規格に定められた最終溶出時間の溶出率に適合していたが、その溶出挙動が保存前のものと異なる製剤が多数見られた。その溶出挙動は次のように大別される。

①苛酷条件保存前と変化しない。

②保存期間の延長に伴い、溶出試験途中時間の溶出率の低下が見られる。

③保存期間の早い時期（30日保管後等）に溶出試験途中時間の溶出率の低下が起こり、その後は溶出挙動に変化がない。

④保存期間の早い時期（30日保管後等）に溶出試験途中時間の溶出率の上昇が起こり、その後は溶出挙動に変化がない。

⑤保存期間の経過とともに溶出率が上がり、その後低下してくる。

⑥溶出率が一定せず上下する。

過去の多くの文献から明らかのように、苛酷試験におけるこうした溶出挙動の変化は、主に①剤皮、②賦形剤、結合剤、崩壊剤及びそれらの配合及び組成、③打錠圧、④打錠の早さ、⑤その他製剤上の特殊な技術等に起因するものと考えられ、今回の研究においてもこうした要因と溶出性の相関が各製剤で認められた。なお、苛酷条件保管後の重量については、各製剤との大きな変化は見られなかった。

#### D. 考察

1. 医薬品の保管管理に関する調査結果から、医薬分業の進展に伴い、薬局では開封した状態の医薬品を長期にわたり保管しなければならない実態が明確になり、薬局においては今後より一層、医薬品の保管管理上、温度、湿度、遮光、・使用期限・有効

期間等に留意しなければならないことが示唆された。

2. 苛酷試験においては、各製剤とも最終溶出時間の溶出率は公的溶出試験規格に適合し、品質上特に大きな問題となる製剤はなかったものの、溶出挙動が保存前と変化した製剤が多数見られた。徐放性製剤のように溶出挙動そのものが重要な意味を持つ製剤も存在し、医薬品の有効性、安全性を確保する上では規定溶出時間における最終的な溶出率が規格に適合していればよいというものではない。そうした意味で、今回の研究結果からは、苛酷条件保存後の検体について、溶出性の観点から問題となるものが存在することが明らかになった。

#### E. 結論

今回の試験結果だけでは明らかではないが、今後こうした溶出試験を用いた苛酷試験の試験結果を集積することで、流通・使用段階の医薬品に対する公的溶出試験の適用が可能かどうかを判断できるものと考えられる。そうした意味で、流通・使用段階にある医薬品の品質を公的溶出試験を用いてモニターすることは意義あることと考えられた。

ただし、公的溶出試験規格では一定時間における溶出率が規格として定められるケースが多く、その規定時間の溶出率を以て適否を判断することになっている。しかし、今回の試験結果では、溶出挙動が異なっても、規定時間終了時の溶出率が同一であるような製剤が多数見られた。すなわち、規定時間終了時の溶出率を定めた公的溶出規格では製剤の劣化や溶出性の同等性の変化を判断することはできない場合が多く、溶出曲線を基準として判断することの必要性が示唆された。

現在、日本版オレンジブックには溶出曲線測定例が収載されており、将来的に溶出曲線による製剤学的同等性、生物学的同等



性が評価の対象となることが予想される。今回の研究結果においても、溶出曲線を比較すると苛酷条件保存後に明らかな変化が見られる製剤があり、保存条件によっては同等性に変化をきたす可能性があることが指摘された。

今後も引き続き、品質再評価後の公的溶出試験法に則り流通・使用段階の医薬品の溶出試験を実施し、日本版オレンジブックに記載された溶出曲線と比較することで溶出挙動の同等性を検討することが望ましい。その実施及び試験結果の集積により、日本

版オレンジブック（溶出曲線測定例等）が流通・使用段階の医薬品の品質モニターとして適用可能かどうかや、医薬品間の同等性や優劣を評価することにも適用可能かどうかを判断できるものと思われる。

F. 研究発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

なし