

## 2. 試験方法

溶出試験機は各機関で通常使用しているもので、マニュアルで試料溶液を採取するものから、全自動溶出試験機まで、数種のメーカーのものが使用された。

通常の溶出試験方法は、それぞれの局外規の方法に従った。その他、技能試験実施要項に示した方法で試験を実施した。

## 3. 結果の解析

各機関からの試験結果は、国立医薬品食品衛生研究所にメールあるいは文書で送付され、結果を集計解析した。

## C. 研究結果および考察

### 1. 塩酸カルテオロール錠の場合

塩酸カルテオロール錠の溶出率の地方衛生研究所 27 機関による報告値では、ベッセル間の溶出率のばらつきが大きかった 1 機関が Cochran の検定で 1% の危険率で異常値とされ、平均値では 1 機関の 2 回の測定値が異常値として棄却された。異常値棄却後の平均値は  $98.84 \pm 1.63\%$  であった。また、錠剤の代わりにあらかじめ配付した溶液をベッセルに添加した実験では、ベッセル間のばらつきでは 2 機関の 1 回ずつの値が棄却され、平均値では 1 機関の 2 回の測定値が異常値と見なされた。配付溶液の溶出試験では、異常値棄却後の平均値は  $74.28 \pm 1.31\%$  であった。

溶出試験操作の変動要因として、採取溶出液のろ過に用いるメンブランフィルターの種類と溶出率の関係を図示したところ、再生セルロース膜を用いていた 1 機関で特異的に小さな溶出率を報告していることが明らかとなった。この機関の報告値は、錠剤の溶出率、配付溶液の溶出率い

れの場合も異常値として棄却されていた。この再生セルロース膜には、塩酸カルテオロールが吸着することが確認され、この場合にはフィルター吸着は明らかな変動要因であった。

また、溶出液の脱気方法と溶出率の間には相関は認められず、脱気の影響は少ないと思われた。

配付溶液の溶出における試験液の吸光度と、錠剤の溶出試験における試験液の吸光度を比較すると、明らかな相関が認められた。これは、吸光度の変動が、錠剤の崩壊や溶出といったベッセル内要因ではなく、ベッセル以後の吸光度測定部分に起因していることを強く示唆するものであった。

### 2. マレイン酸イルソグラジン錠の場合

マレイン酸イルソグラジン錠における、地方衛生研究所 25 機関の溶出率の報告値では、ベッセル間のばらつきで異常値と見なされた値はなかったが、平均値では 1 機関が Grubbs の検定で 1% の危険率で異常値と判断された。異常値棄却後の平均値は、 $90.35 \pm 7.93\%$  であり、塩酸カルテオロール錠の場合に比べて、機関間のばらつきが大きかった。異常値と判断された 1 機関では、配付したカフェインの標準溶液の吸光度が異常に小さく、溶出試験液の吸光度は正常範囲であったので、標準溶液測定時のトラブルと考えられる。

溶出試験の変動要因として、使用したメンブランフィルター、脱気方法、溶出試験液の採取方法を考慮したが、溶出率の変動との関連性は認められなかった。

また、各機関の 4 回の溶出試験における試験液の吸光度測定値は、同一機関内での

再現性が良好であり、溶出率のばらつきの原因が錠剤の含量不均一性によるとは考えられない。何らかの機関ごとのシステム的な誤差があると思われた。

また、溶出試験の技能試験と平行して、溶出試験条件と類似の、水抽出、フィルター過、吸光度測定による定量試験を技能試験として実施した。溶出試験と定量のどちらの技能試験にも参加していた16機関のデータから、いずれの試験でも異常値と判断された1機関を除くと、溶出試験の2回では  $91.70 \pm 4.53\%$ 、 $91.10 \pm 4.65\%$ であったが、分析の技能試験では  $92.74 \pm 4.43\%$ であった。溶出率と定量値のばらつきは同程度であり、溶出率のばらつきが錠剤の崩壊や溶出という溶出試験固有のばらつきにのみに起因するとは考えにくい。マレイン酸イルソグラジン錠が疎水性の強い医薬品であるために、溶媒として水を用いることによる溶解のばらつき、測定系への吸着など、一連の測定操作の要因が影響しているのではないかと推測された。

#### D. 結論

溶出試験の技能試験の設計および試験結果の解析より、溶出試験の機関によるばらつきは、必ずしも溶出試験器特有の錠剤の崩壊や溶出というものによるものではなく、溶出試験器以後の定量操作部分に起因する可能性が示唆された。また、難溶性の医薬品においても、溶出試験液が水であることも一因ではないかと考えられた。

#### F. 研究発表

なし。

## 資料 3

平成 13 年度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」

—溶出試験の技能試験における変動要因（塩酸カルテオロール錠）—

分担研究員

四方田千佳子

国立医薬品食品衛生研究所食品添加物第一室長

塩酸カルテオロール錠の溶出試験の実施方法を Appendix A に、オレンジブックの抜粋を Appendix B に示した。塩酸カルテオロール錠は、裸錠であるため、その重量と含有量に相関があり、重量のばらつきは溶出率に直接影響する変動要因の一つと考えられる。そこで、一錠ずつの重量を測定し、個々の錠剤の溶出率を求めると、6錠の錠剤重量と個々のベッセルの溶出率には相関が見られた。最も重量の小さな一錠を除くと、溶出率に平均重量/個々の重量を乗じると溶出率の差はかなり補正され、ばらつきは小さくなることが示された。従って、技能試験実施にあたっては、錠剤重量のばらつきをできるだけ除去することを目的として、錠剤 10錠の個々の重量を測定して、重量が中間の6錠を試験に用いることとした。さらに、通常の溶出試験の他に、錠剤からの溶出部分のばらつきを無くした系として、配付塩酸カルテオロール水溶液をベッセル内に注入し、溶出操作を行う試験を加えた。

### 1. 溶出率の報告値

溶出試験の技能試験に参加した 27 地方衛生研究所の配布溶液の溶出率の平均値、塩酸カルテオロール錠の溶出率の平均値を図 1 および図 2 にそれぞれ図示した。いずれの場合にも機関 No.27 は他機関に較べて特異的に小さな値となっていた。図 3, 図 4 に各ベッセル間の溶出率の標準偏差を示した。

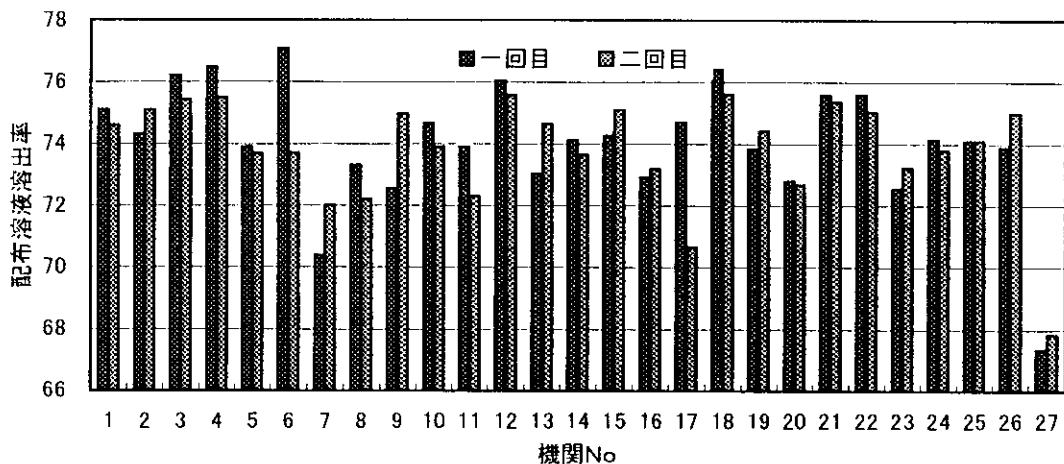


図 1 各機関の配布溶液の溶出率

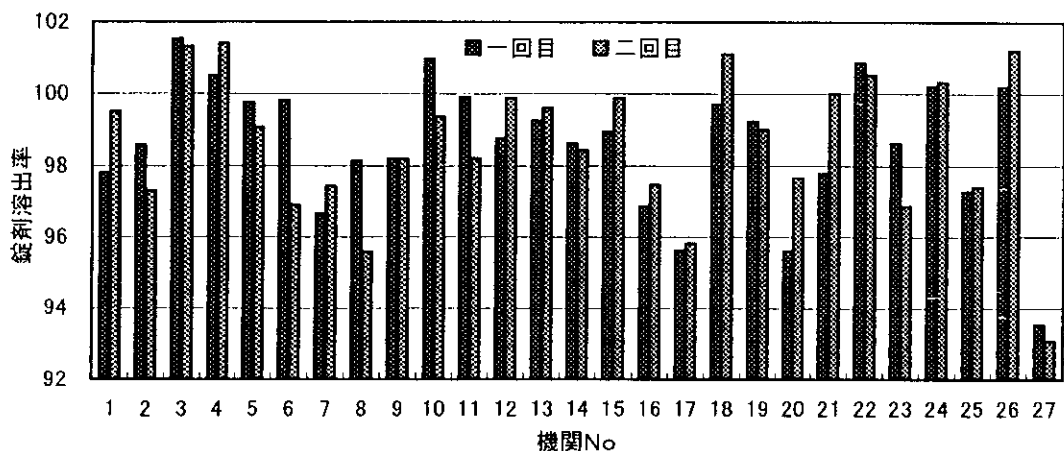


図 2 各機関の錠剤の溶出率

測定値の異常値の検出のため、全機関の二回の測定値 54 個すべてについて、Cochran の検定、Grubbs

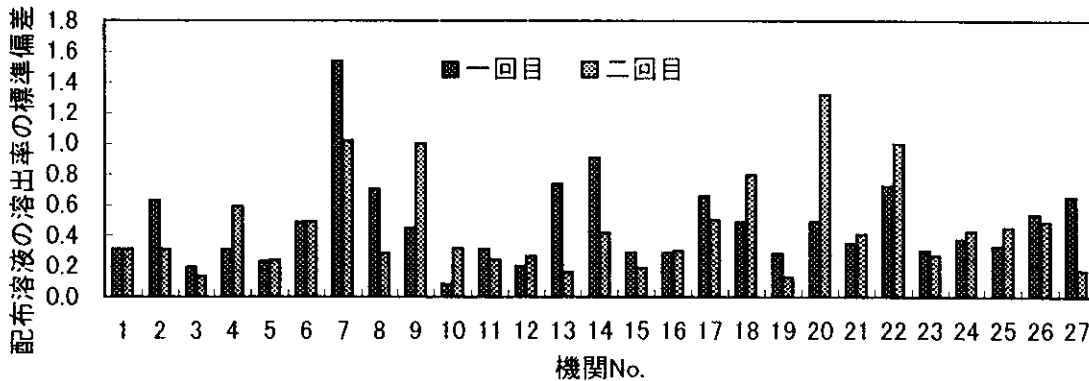


図3 配付溶液の溶出率のベッセル間標準偏差

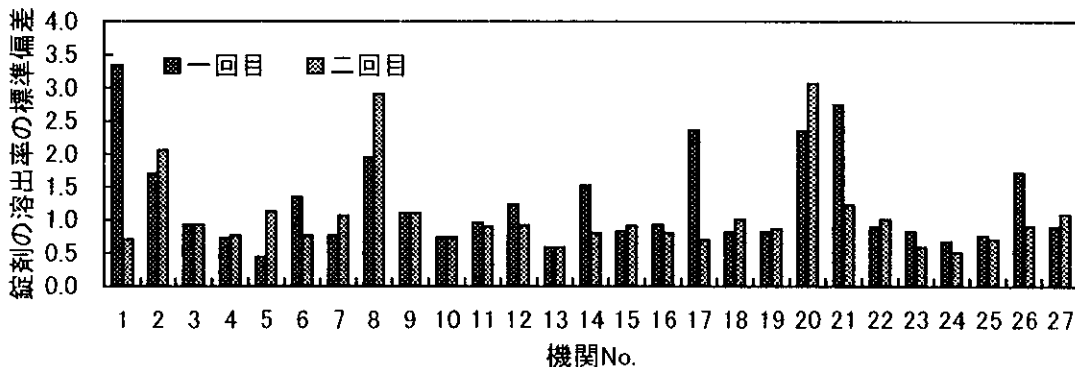


図4 錠剤の溶出率のベッセル間標準偏差

の検定を行った。Cochran 検定によりベッセル間のばらつきの一様性を比較すると、配布溶液の溶出率では機関 No.7 の一回目、機関 No.20 の二回目の測定値が、錠剤の溶出率では機関 No.1 の一回目の測定値が、いずれも危険率 1% で棄却された。ついで、Grubbs の検定による平均値の比較では、配布溶液の溶出率では、機関 No.7 の一回目、機関 No.27 の一回目、機関 No.27 の二回目の順に、1% の危険率で異常値と判断された。同様に錠剤の溶出率の Grubbs 検定では、機関 No.27 の二回目、機関 No.27 の一回目が異常値として棄却された。

それぞれの異常値棄却後の平均値および標準偏差は配布溶液の溶出率では  $74.28 \pm 1.31\%$ 、錠剤の溶出率では、 $98.84 \pm 1.63\%$  であった。

配布溶液の溶出率では、水溶液をベッセルに入れて攪拌後吸光度を測定するという極単純な操作にも関わらず、機関間にかかなりのばらつきが認められた。以下に溶出率のばらつきに関わる要因の解析を試みた。

## 2. 溶出試験に及ぼす錠剤重量の影響

技能試験に参加した 27 地方衛生研究所で実際に溶出試験に使用した錠剤の重量の標準偏差と、初めに測定した 10 錠すべての標準偏差をそれぞれ図 5、図 6 に示した。標準偏差は、10 錠から中間の 6 錠を選ぶことにより、平均 50-60% 程度小さくなっていた。さらに、得られた溶出試験結果が、ど

の程度錠剤重量のばらつきの影響を受けているかを見るために、錠剤の溶出率の標準偏差を、錠剤重

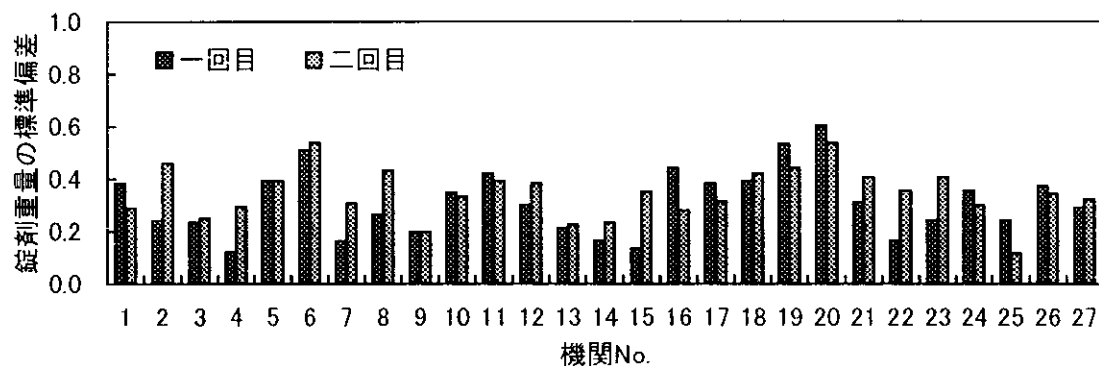


図5 錠剤重量の標準

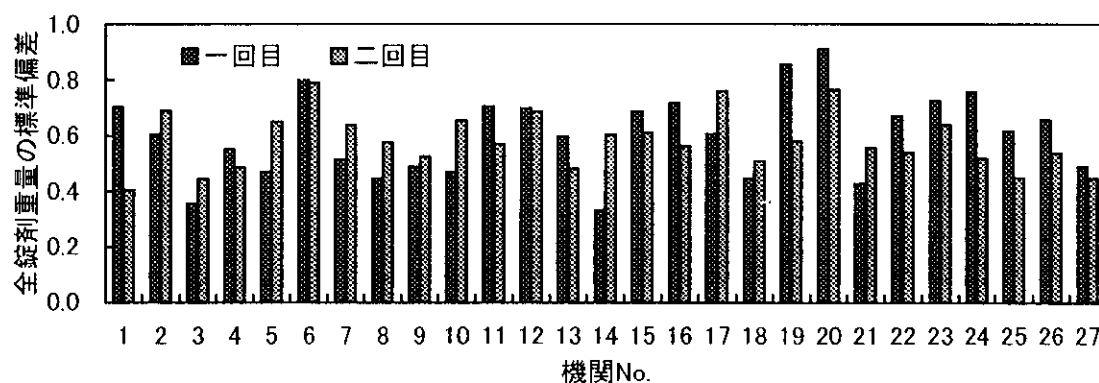


図6 全錠剤重量の標準

量の標準偏差に対して図示し、図7に示した。機関No.20については、二回とも錠剤重量の標準偏差が最も大きく、溶出率の標準偏差も大きかった。しかし、機関No.6の二回はその次に錠剤重量の標準偏差が大きくなっているが、溶出率の標準偏差は必ずしも大きくはない。このデータのみからでは、必ずしも錠剤重量のばらつきが溶出率の変動に大きく関与しているとは言えない。

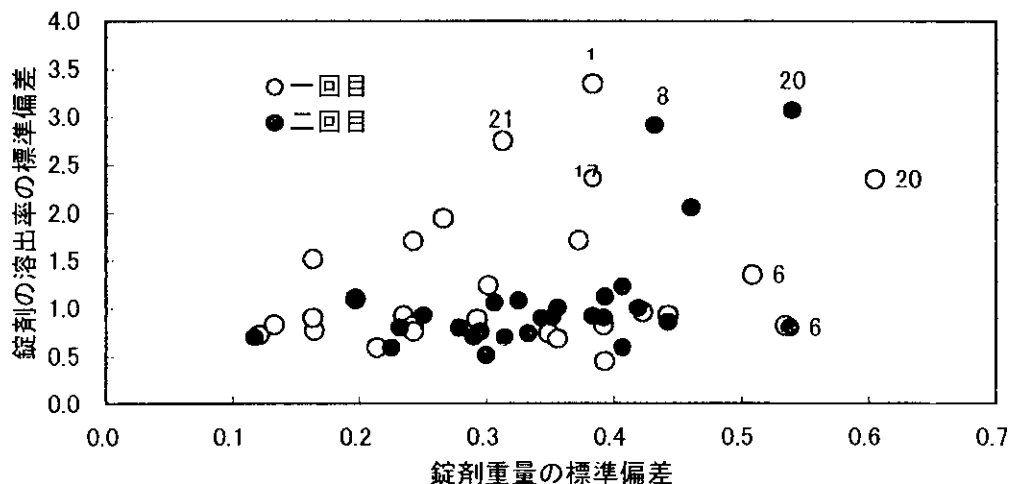


図7 錠剤重量の標準偏差と溶出率の標準偏差

### 3. 試験液のろ過フィルターへの医薬品の吸着

測定精度が不十分と判断される機関 No.27 では、二回の測定値がいずれも特異的に小さな結果を与えていた。配布溶液でも低い値が報告されたことから、試料の濾過に使用されたフィルターへの吸着

が疑われた。そこで、使用されたフィルターを入手検討したところ、明らかな医薬品吸着を確認した。機関 No.17 でも錠剤の溶出率が低い傾向が見られたが、使用したフィルターへの吸着は認められなかった。溶出試験実施前には、標準溶液を用いてフィルター吸着の有無を確認することが不可欠と思われた。

27 機関で使用されたフィルターは、セルロースアセテート、ポリエーテルスルホン、親水性テトラフル

オロエチレン等が多かったが、他の膜も散見され、全部で7種類に及んだ。吸着が起こっていたのは、再生セルロース膜で1機関のみが使用していた。図8に使用された膜の種類ごとに溶出率をまとめて

比較を試みたが、明らかな傾向は認められなかった。

### 3. 脱気方法の影響

溶出試験において各機関で採用された脱気方法と溶出率の関係を図9に示した。NIHS 法の一番小さな溶出率は異常値である No.27 による値であり、大日本精機の方法 (160mmHG 数分減圧) ではやや値が小さくなるようにも見えるが、明確な脱気の影響は無いと思われた。

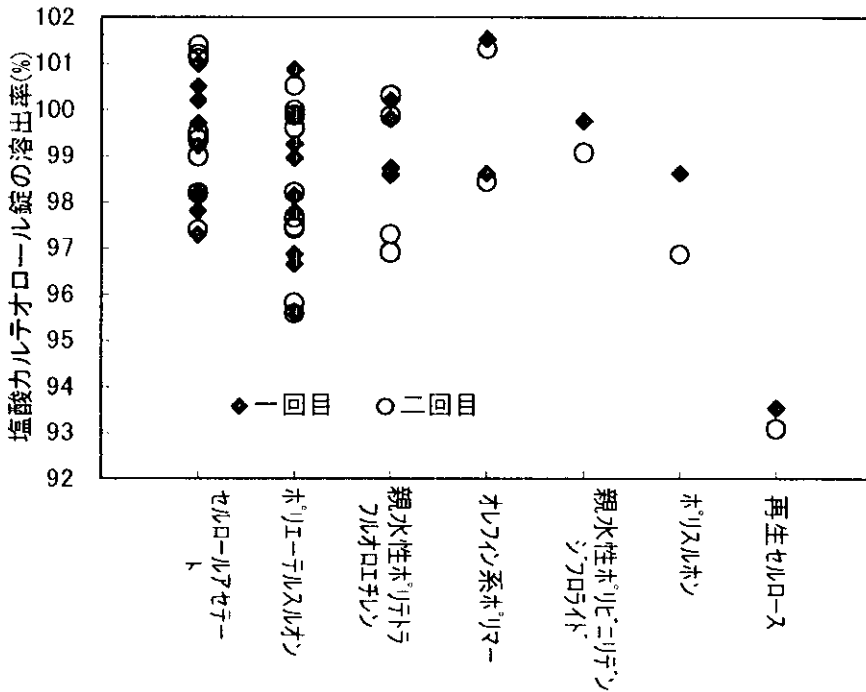


図8 フィルターの種類と錠剤の溶出率

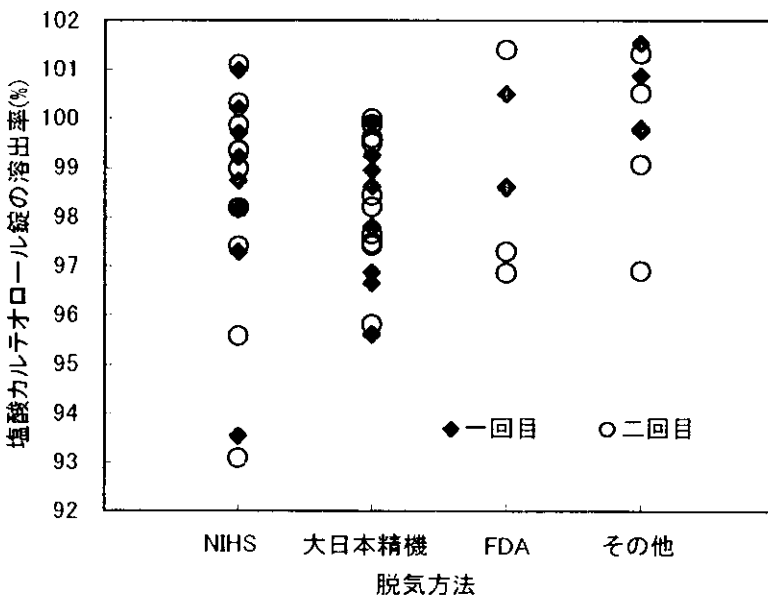


図9 脱気方法と溶出率と錠剤の溶出率

#### 4. 吸光度測定における変動要因の検討

あらかじめ調製して送付された塩酸カルテオロールの配布溶液を一定量ベッセルに添加して通常

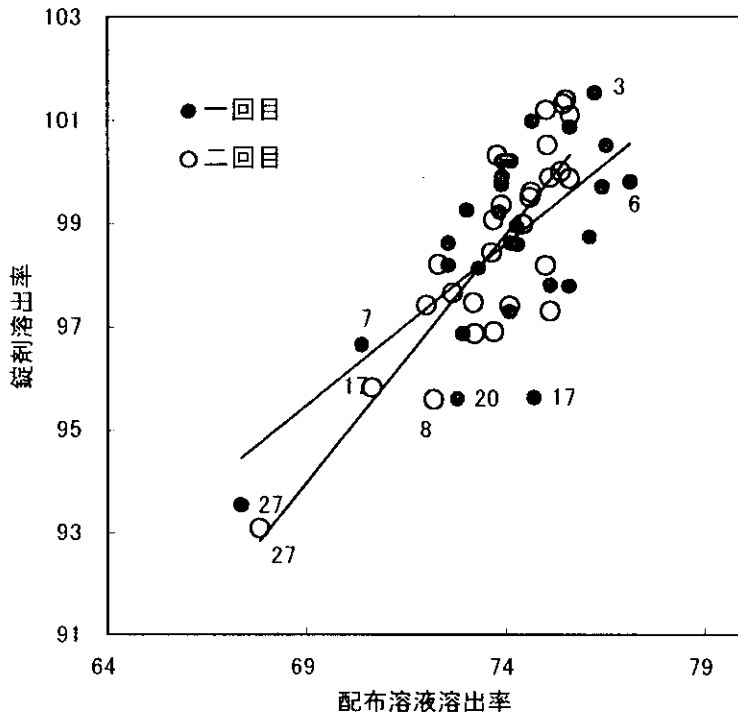


図10 配布溶液の溶出率と錠剤の溶出率

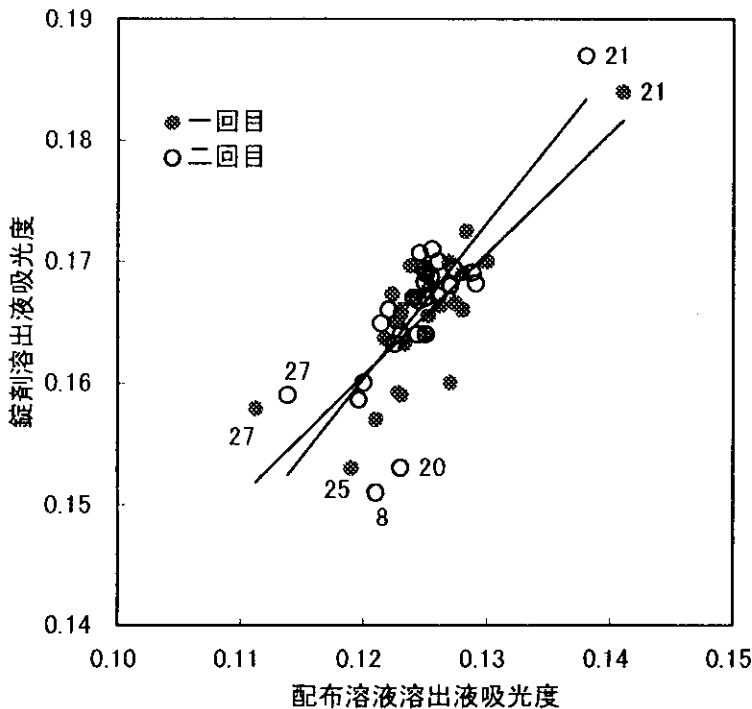


図11 配布溶液の溶出液の吸光度と錠剤の溶出率

の溶出試験と同様の操作により得られる配布溶液の溶出率は、均一な溶液を測定するために錠剤の重量のばらつきや、錠剤からの溶出速度に関わらず、溶出試験器からの試料溶液の採取、分光光度計による吸光度測定までの一連の測定操作に起因するばらつきのみと考えられる。各機関の錠剤の平均溶出率を、配布溶液の平均溶出率に対して図示したところ（図10）、相関が見られた。水溶液を添加した場合と錠剤からの溶出の相関が見られるということは、錠剤の溶出率のばらつきが、錠剤からの医薬品の溶出のばらつきよりは、溶出試験器以後の測定のばらつきに依存していることを意味する。また、図11には、各機関で調製した標準溶液の吸光度と配布溶液の溶出操作時の吸光度の関係を図示した。機関 No.21 は他機関より特異的に吸光度が大きいが、標準溶液も同じように大きく出ているため溶出率としては目立たない値となっている。分光光度計の指示値のずれが考えられる。No.27 はフィルター吸着の認められた機関で、いずれの測定値

も小さな値となった。



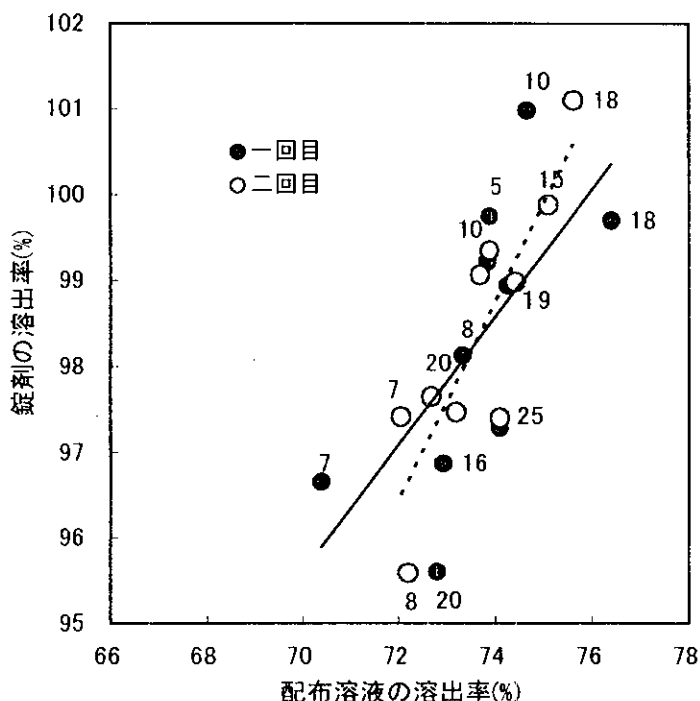


図12 同一メーカーの全自動溶出試験器を使用していた10機関のデータ

さらに、溶出試験器の差をなくすため、参加 27 機関のうち同一メーカーの全自動溶出試験器を使用していた 10 機関における結果を図 12 に図示した。ただし、10 機関のうち 5 機関は自動サンプリング後、手動で吸光度を測定していた。また、9 機関はフィルターとしてポリエーテルスルホンを使用し、1 機関がポリスルホンを使用していた。従って、試料採取後、フィルターろ過までの間には装置の差はほとんどなく、ばらつきの要因はほぼ吸光度測定部分に特定されるところと考えられる。図 12 から明らかなように、溶出試験装置の差を無くしても、溶出試験結果は配付溶液を使用した場合

と錠剤の場合で相関が認められ、ばらつきの程度も異常値を除いた全体の結果と同程度であった。

### 5.まとめ

ここで取り上げた塩酸カルテオロールのような水溶性が高い、比較的溶出の容易な試料の場合には、錠剤からの溶出時の要因よりは、溶出後の分析部分に起因する変動が大きく影響すると思われた。

分析部分の変動要因としては、試料採取時間のずれ、吸光度測定時の標準溶液の調製による標準吸光度の差、測定経路への試料の吸着、分光光度計のブランク補正の不適切などが考えられる。塩酸カルテオロール錠の溶出試験の吸光度は 0.15 程度と小さく、通常の吸光度測定による定量の吸光度範囲の 0.3-0.7 にはなく、吸光度の測定誤差が大きく定量値に影響を及ぼす条件となっている。これまでの溶出試験における変動要因では、測定操作の差はあまり考慮されておらず、専ら溶出試験器のベッセル内での問題として議論されてきた。今回の技能試験の結果から、明らかに測定操作部分の変動要因が大きな影響を及ぼす場合があることが示された。

## Appendix A

### 1. 溶液の採取量のばらつきの試験（予備試験）

溶液の採取誤差を少なくする目的で、各試験室で調製する塩酸カルテオロール標準溶液の原液 2mL をホールピペットまたはマイクロピペットを用いて秤量瓶等に採取し、天秤で重量を測定する。6 回繰り返し測定し、平均値、相対標準偏差を計算する。同様の操作を数回行い、なるべくばらつきが少なくなるように試みた後、結果を結果記入用紙に記載する。

以下の 2, 3 の試験は続けて同一の日に試験を行う。一連の試験を異なる週にもう一度実施する。

### 2. 配布塩酸カルテオロール溶液による試験

オレンジブックに記載された塩酸カルテオロール錠の溶出試験法に従って、錠剤の代わりに配布溶液の 2mL をベッセルに注入して同様に試験を行い、溶出率を計算する。ただし、溶出液をとる時間は、溶液注入後 15 分以上とし、特に正確に合わせる必要はない。配布溶液を用いて 6 回の溶出率、平均値、標準偏差を計算する。ここで測定した塩酸カルテオロール標準溶液の吸光度は次の錠剤の溶出試験でもそのまま使用する。

### 3. 塩酸カルテオロール錠の溶出試験

まず、塩酸カルテオロール錠の 1 シート分の錠剤の重量を 1 錠ずつ測定し、で重量の大きい方から 2 錠、小さい方から 2 錠を除いた残りの 6 錠を溶出試験に用いる。各試験用いる錠剤の重量は各ベッセルと対比させて明らかにしておく。

オレンジブックの方法に従って溶出試験を行う。

### 試験の構成（一回目、二回目とも）

標準溶液の測定 ⇨ 配布溶液による溶出試験 ⇨ 錠剤の溶出試験

## Appendix B (オレンジブック抜粋)

### 塩酸カルテオロール錠

#### Carteolol Hydrochloride Tablets

#### 溶出試験

本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、溶出試験法第2法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.45 $\mu$ m以下のメンブランフィルターでろ過する。始めのろ液10mLを除き、つぎのろ液を試料溶液とする。別に塩酸カルテオロール標準品を105℃で3時間乾燥し、表示量の5倍量を精密に量り、水に溶かし、正確に100mLとする。この液2mLを正確に量り、水を加えて正確に100mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、吸光度測定法により試験を行い、波長252nmにおける吸光度 $A_{T1}$ 及び $A_{S1}$ 並びに325nmにおける吸光度 $A_{T2}$ 及び $A_{S2}$ を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

塩酸カルテオロール ( $C_{16}H_{24}N_2O_3 \cdot HCl$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_{T1} - A_{T2}}{A_{S1} - A_{S2}} \times \frac{1}{C} \times 18$$

$W_S$  : 塩酸カルテオロール標準品の量 (mg)

$C$  : 1錠中の塩酸カルテオロール ( $C_{16}H_{24}N_2O_3 \cdot HCl$ ) の表示量 (mg)

#### 溶出規格

表示量 : 5mg

規定時間 : 15分

溶出率 : 85%以上

## 資料 4

平成 13 年度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」

—溶出試験の技能試験における変動要因（マレイン酸イルソグラジン錠）—

分担研究員

四方田千佳子

国立医薬品食品衛生研究所食品添加物第一室長

マレイン酸イルソグラジン錠の溶出試験の実施方法を Appendix C に示した。

実施方法の検討過程で、マレイン酸イルソグラジン水溶液の吸光度が経時的に減少する傾向が認められたため、標準溶液の配付が困難と判断された。技能試験では錠剤の溶出試験の規格値との比較が目的ではないため、配付標準溶液として安定なカフェイン水溶液を使用することとし、オレンジブック記載のマレイン酸イルソグラジン標準溶液よりも吸光度がやや大きなカフェイン水溶液を配付することとした。

マレイン酸イルソグラジン錠は裸錠であるため、錠剤重量のばらつきの影響をあらかじめ軽減することを目的として、10 錠の錠剤の重量を測定し、その中間の重量の 6 錠を選んで、溶出試験に使用することとした。

さらに、溶出試験は A、B の二種類をそれぞれ二回ずつ実施することとした。溶出試験 A は通常の各機関での実施方法で実施し、溶出試験 B は 900ml の試験液を重量で 900g として採取することとして、メスシリンダーでの計量誤差による影響を検討した。

### 1. 各機関の溶出率の報告値

溶出試験の技能試験に参加した 25 機関の、溶出試験 A、溶出試験 B のそれぞれの溶出率を図 1、図 2 に示した。いずれの試験においても、溶出率の高い機関は 4 回の試験すべてにおいて安定して高い値を報告し、低い機関はすべてに低い値を報告する傾向が見られ、機関ごとの値のばらつきは偶然誤差ではなく、四回に共通する何らかのシステム的なもの

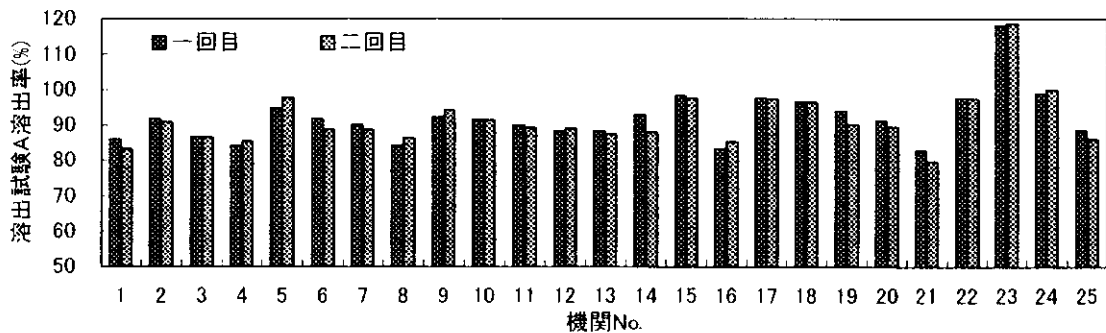


図1 溶出試験Aの溶出率

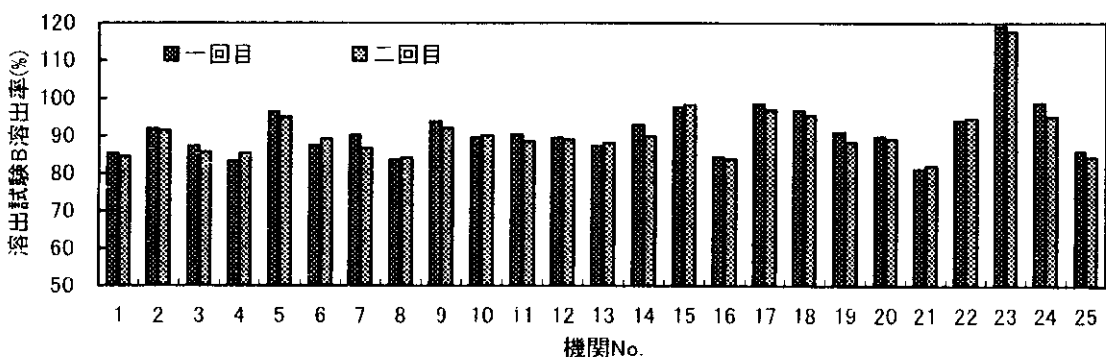


図2 溶出試験Bの溶出率

と考えられる。

## 2. 溶出試験に及ぼす錠剤重量の影響

マレイン酸イルソグラジン錠は、裸錠であるため、その重量と含有量に相関があり、重量のばらつきは溶出率に直接影響する変動要因のひとつと考えられる。そこで、前年度に引き続き、まず錠剤側の変動要因を減らすことを目的として、10錠について錠剤の1個ずつの重量を測定し、重い方から2錠、軽い方からの2錠を除いて、中間の6錠につき溶出試験を実施することとした。技能試験参加25機関における、マレイン酸イルソグラジン錠の10錠の重量の標準偏差、実際に溶出試験に用いた6錠の重量の標準偏差を、それぞれ図3、図4に示した。

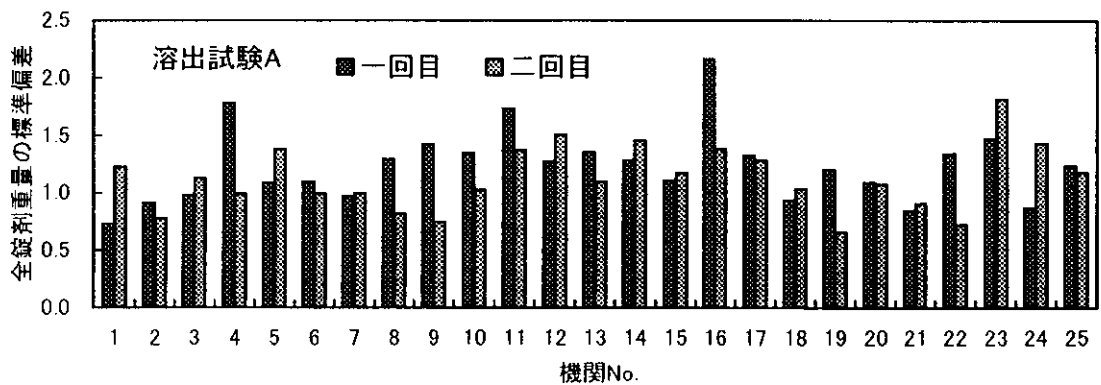


図3 全錠剤重量の標準偏差

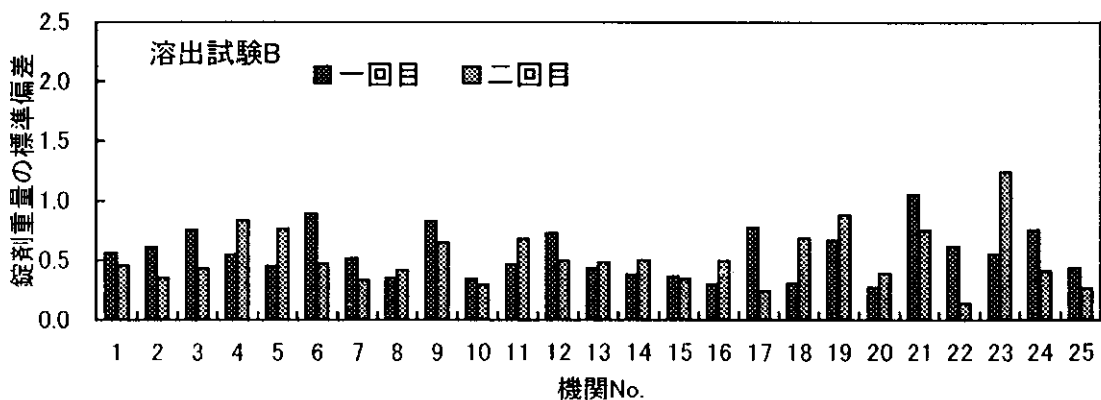


図4 使用した錠剤重量の標準偏差

全体として錠剤の重量の標準偏差は  $1/2$  以下となり、溶出試験に及ぼす錠剤重量の影響はかなり小さくなったと考えられる。実際に、使用した錠剤の重量の標準偏差と溶出率の標準偏差の関係を図5に示した。近似直線はほぼ横軸と平行となり、溶出率の標準偏差は錠剤重量のばらつきには依存しなくなっていると考えられた。

## 2. 試験液の採取方法の影響

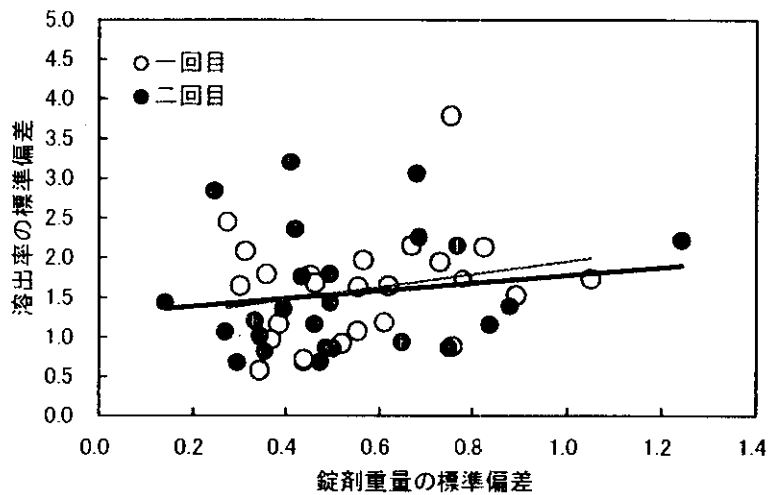


図5 使用溶剤の重量の標準偏差と、溶出率の関係

溶出試験 A 及び溶出試験 B における、溶出率のベッセル間の標準偏差をそれぞれ、図6、図7に示した。一見して、溶出試験 A と溶出試験 B との間には差は認められず、むしろ機関によりいずれもばらつきが大きな所と、小さなところがあると思えた。また、機関 No.14 では溶出試験 B でばらつきが減少したが、機関

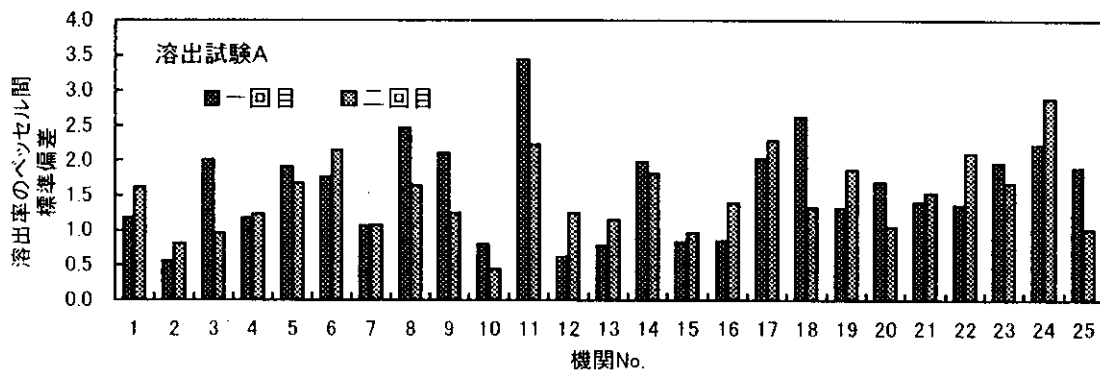


図6 溶出試験Aにおける溶出率のベッセル間標準偏差

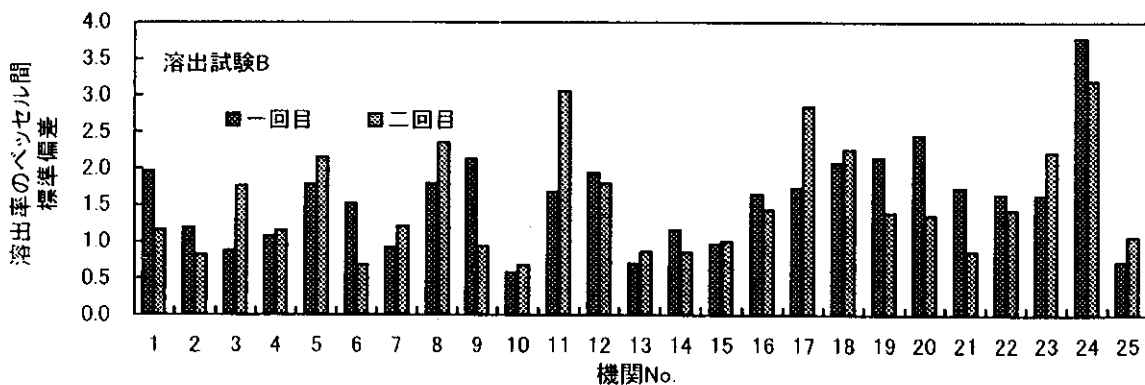


図7 溶出試験Bにおける溶出率のベッセル間標準偏差

No.24 や 17 では、むしろ溶出試験 B で標準偏差が大きくなっている。機関によっては、日常と異なる慣れない操作により、かえってばらつきが大きくなる場合があると思われた。図6に、溶出試験 A によるベッセル間標準偏差の平均に対して、溶出試験 B によるベッセル間標準偏差の平均をプロットした。溶出試験 A の標準偏差の方が大きい場合も半数近くあり、今回の結果では、ベッセルへの試験液の採取方法がメスシリンダーによる場合と重

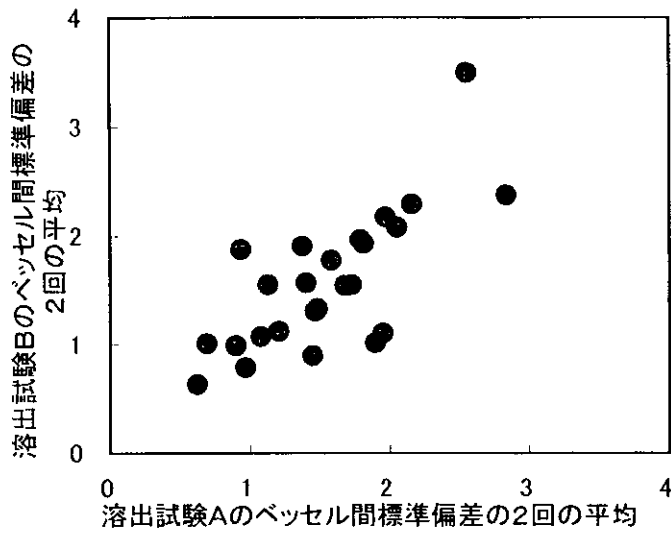


図8 ベッセル間標準偏差の溶出試験Aと溶出試験Bの比

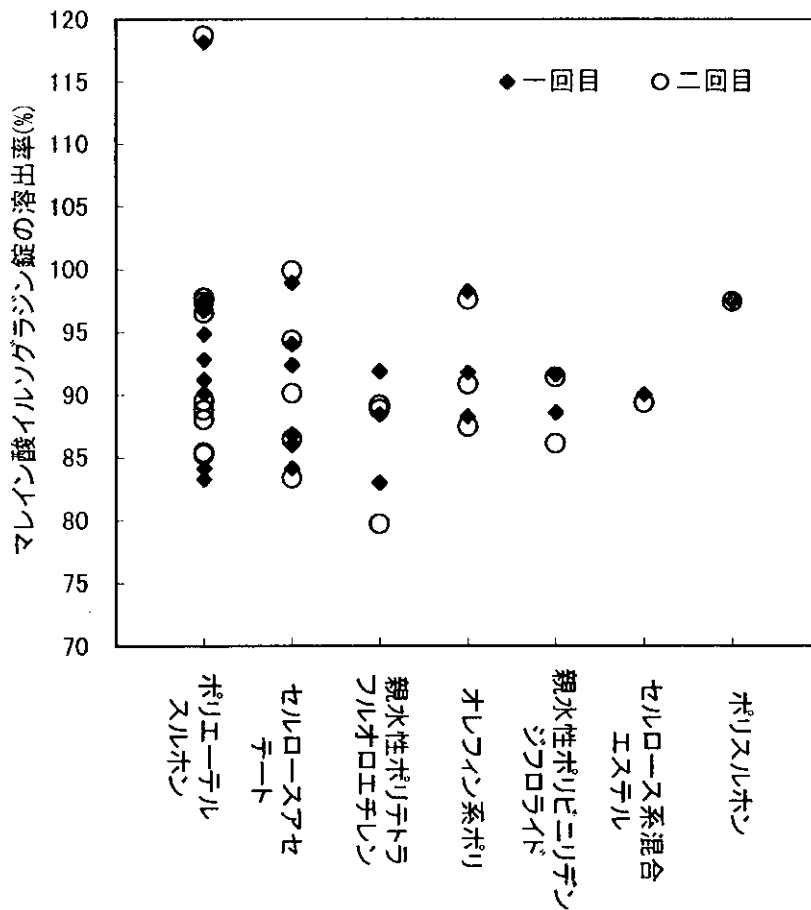


図9 フィルター種と溶出率の関係

く、機関 No.21 では大きくなっており、これらの機関では、溶出部分からフィルターろ過までの部分で他機関と異なる変動要因があると思われる。

量測定による場合とで溶出率のばらつきに差があるとは言えなかった。

### 3. フィルター種による影響

技能試験において試験液のろ過に使用されたフィルターは数種類あり、それらの影響を調べるため、フィルターと溶出率の関係を図9に示した。7種類のフィルター間で顕著な傾向を示すものは見いだされなかった。

### 4. 吸光度測定部分における要因

吸光度測定の測定の溶出率との関連を検討するため、各機関の標準溶液と試料溶液の吸光度の報告値を図10、図11に図示した。図から明らかのように、4回の吸光度測定値の再現性が見られる。機関No.24では、他機関に比べ全体的に吸光度が大きく、逆に機関No.23では小さい。また、標準溶液と試料溶液間での値の差をみると、機関No.5, No.15, No.17, No.18, No.22, No.24とでは他機関より小さ



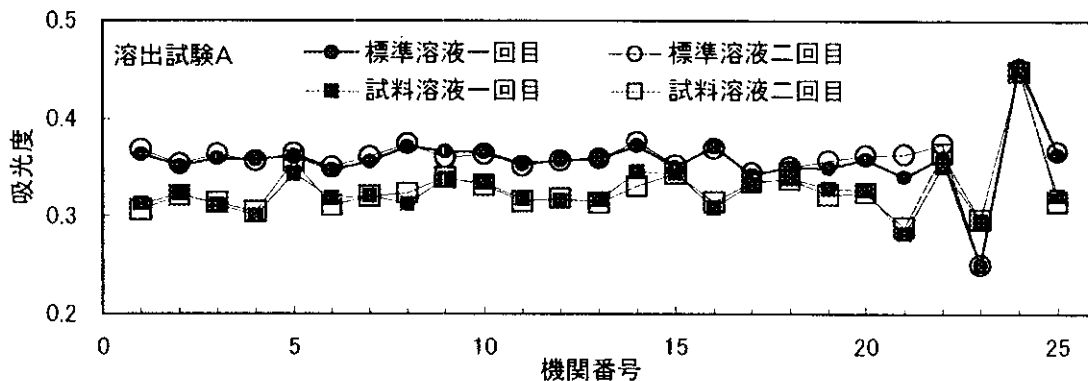


図10 全参加機関の溶出試験Aにおける標準溶液と試料溶液の吸光度

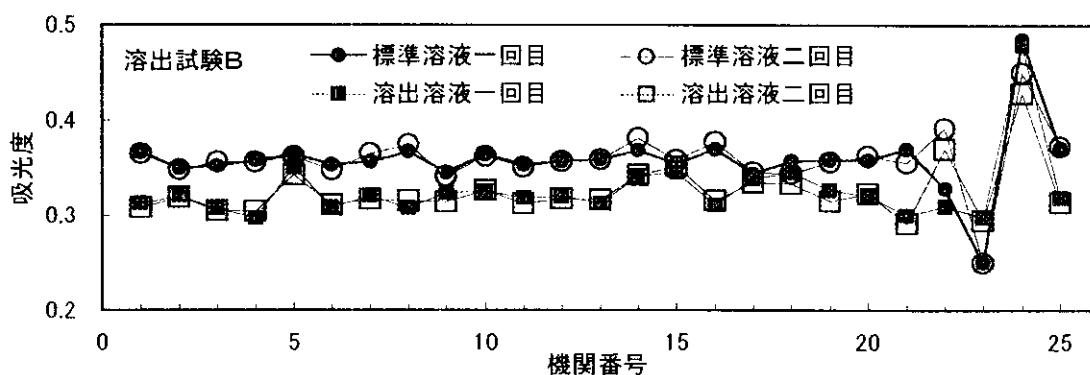


図11 全参加機関の溶出試験Bにおける標準溶液と試料溶液の吸光度

機関 No.22, No.23, No.24 の得意な値を除いた後、標準溶液の吸光度と、試料溶液の吸光度の標準偏差で F 検定を行うと、溶出試験 A, B いずれも一回目の測定では 5% の有意差

で試料溶液のばらつきが標準溶液に比べて大きいという結果となった。標準溶液はあらかじめ配付されているので、ばらつきは単純に分光光度計の測定操作のみに依存する。試料溶液の吸光度のばらつきはさらに溶出試験器部分での、錠剤からの溶出、試料溶液の採取、ろ過等に起因するものが若干加わったものとなる。

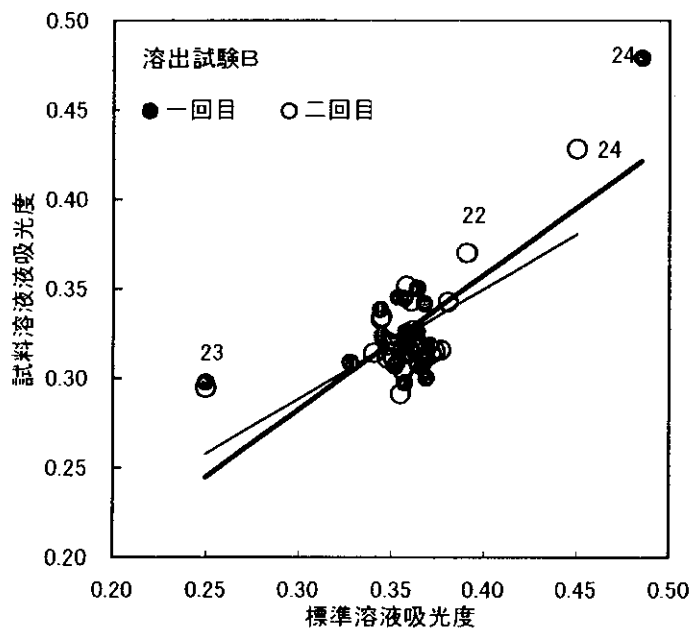


図12 溶出試験Bの標準溶液の吸光度と試料溶液の吸光度

図 12 には溶出試験 B における各吸光度をグラフで示し、図 13 には標準溶液の吸光度と溶出率の関係を図示した。中央の

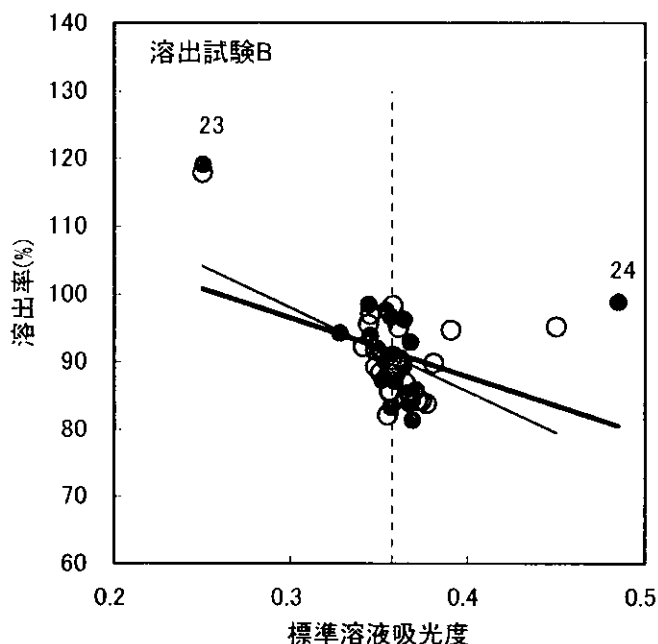


図13 溶出試験Bにおける標準溶液の吸光度と溶出

プロットの多い部分では必ずしも明らかではないが、全体として相関が見られ、分光光度計の測定値にかなりの幅があった。大きく外れる値を報告した機関でも、溶出率とした場合に相殺されて他機関の値に近づく場合もあるが、溶出率に大きな影響を残す場合が認められた。

### 3.3 異常値の検出と溶出率のばらつき

全機関の溶出試験 A, 溶出試験 B の二回の測定値 50 個を一つにまとめて Cochran の検定、

Grubbs の検定を行った。Cochran 検定によりベッセル間のばらつきの一様性を比較すると、いずれも危険率 1% で棄却された機関はなかった。ついで、錠剤の溶出率の Grubbs 検定では、溶出試験 A, 溶出試験 B いずれの場合にも機関 No.23 の二回の測定値が異常値として棄却された。それぞれの異常値棄却後の平均値および標準偏差は溶出試験 A では  $90.57 \pm 5.03\%$ 、溶出試験 B では  $89.84 \pm 4.78\%$  であった。溶出率のばらつきは大きく、異常値棄却後も最大値と最小値間では、20% の差が見られた。

## 4 考察

錠剤重量を測定することにより裸錠の含量のばらつきを軽減したにも関わらず、得られた溶出試験結果は、最大値と最小値で 20% ものばらつきがあった。

今回の技能試験では、溶出試験の技能試験と平行して、マレイン酸イルソグラジン錠の吸光度測定による定量法を試験項目として、地方衛生研究所 28 機関を対象に医薬品分析の技能試験を実施した。医薬品分析の技能試験の実施方法を Appendix D に示した。この試験に参加した 28 機関中の 16 機関は溶出試験の技能試験にも参加していた。そこでこれらの結果の比較を試みた。両方に参加している 16 機関のみのデータを取り出して、平均と標準偏差を求めたところ、溶出試験 A の二回の試験ではそれぞれ、 $93.35 \pm 7.93\%$ 、 $92.83 \pm 8.22\%$  であり、分析の技能試験では、 $94.54 \pm 8.37\%$  であった。溶出試験の溶出率で異常値と判断された機関 No.23 では、同じ傾向で分析の技能試験でも定量値として異常値を報告していた (図 14)。そこで、この異常値を除くと、溶出試験 A では、 $91.70 \pm 4.53\%$ 、 $91.10 \pm 4.65\%$ 、分析値では  $92.74 \pm 4.43\%$  となった。単なる分析操作による値と、溶出試験による値の間で、機関によるばらつきに差は認められない。従って、溶出試験での機関によるばらつきは、

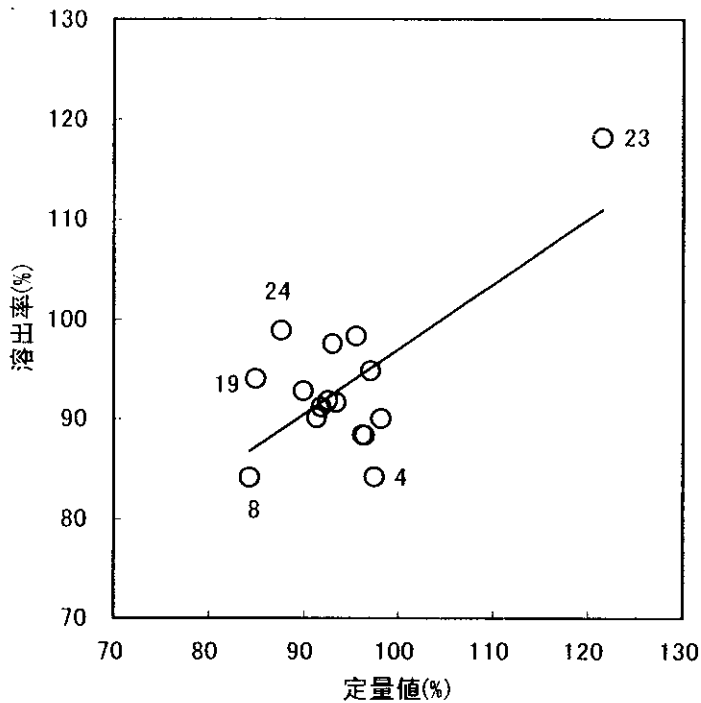


図14 16機関における吸光度測定による  
定量値と溶出率の関係

溶出試験特有の溶出ベッセル内での、錠剤からの溶出性等のみに起因するものではない。

マレイン酸イルソグラジンは疎水性が強く、オクタノール-水間の分配係数LogPは1.97である。溶出試験で試験液として水を使用しており、それと対比させて、分析の技能試験においても大半の溶媒を水とした。特異的な異常値を除くと、容器等への吸着、フィルター吸着などにより、測定値のばらつきが生じて

いると推測された。

以上の結果より、マレイン酸イルソグラジン錠の溶出試験におけるやや大きな溶出率のばらつきは、主としてマレイン酸イルソグラジンの吸光度測定の定量操作部分に由来するものと推測された。

## Appendix C

### マレイン酸イルソグラジン錠の溶出試験実施方法

#### 溶出試験 A

マレイン酸イルソグラジン錠10錠の重量を一錠ずつ測定し、重量の大きな方から2錠、小さな方から2錠を除いた残りの6錠について下記の要領に従い、通常の方法で溶出試験を実施し、溶出率、試料溶液及び標準溶液の吸光度を記載報告する。さらに、試験日を変え、同様の方法で溶出試験を実施し、報告値を記載する。

#### 溶出試験 B

マレイン酸イルソグラジン錠10錠の重量を一錠ずつ測定し、重量の大きな方から2錠、小さな方から2錠を除いた残りの6錠について下記の要領に従い溶出試験を実施し、溶出率、試料溶液及び標準溶液の吸光度を記載報告する。ただし、試験液の量は容量ではなく、重量で正確に900gとし、試験を実施する。さらに、試験日を変え、同様の方法で溶出試験を実施し、報告値を記載する。

#### 溶出試験要領

マレイン酸イルソグラジン錠1個をとり、試験液に水900mLを用い、溶出試験法第2法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始30分後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.5 μ m以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別に配布されたマレイン酸イルソグラジン錠用標準溶液を標準溶液としてそのまま使用する。試料溶液及び標準溶液につき、吸光度測定法により試験を行い、波長210nmにおける吸光度 $A_T$ 及び $A_S$ を測定する。

マレイン酸イルソグラジン( $C_9H_7Cl_2N_5 \cdot C_4H_4O_4$ )の表示量に対する溶出率(%)

$$= A_T / A_S \times 100$$