

体を扱う工業分野や研究機関で広範囲に汎用されており、局方の国際調和の場においてもEPから「レーザー回折法による粒子径測定法」が提案され、現在STAGE 5Aの段階にある。本法は単色性と干渉性に優れたレーザー光源を利用した粒子の光散乱現象に基づく測定法である。高性能なパーソナルコンピュータや最適に設計された高感度センサーの利用と相まって、操作が容易で、迅速に再現性の高い粒子径測定が行える種々の装置が市販され、汎用されている。しかし一方では、これらの特徴のためにともすれば測定結果を十分に吟味せずに受け入れてしまうことがあり、時として誤った結果がまかり通るといった現実が指摘されている。また、本法は測定原理は確かに確立されているものの、ハードウェアについては各社独自の設計に基づいたブラックボックスの状態にあるため、装置を正しく使用したり、測定結果を正確に判断するにあたっては必要な注意事項があることも指摘されている。ところが、これまで医薬品粉体を対象とした本測定法に関しては、異なる機種の間での測定結果の比較・評価が過去に1例の報告⁶⁾としてなされているのみであり、未だ十分な検討がなされているとは言いがたい。したがって、本測定法についてはEP案を審議・検討するにあたって、まずこれらの問題点を明らかにしておくことが必要と考え、共通試料（沈降炭酸カルシウム及びタルク）を用いて平成14年度厚生科学研究補助金（医薬安全総合研究事業）分担研究として湿式分散法による測定結果の比較・評価を行った。これに引続き、平成18年度厚生労働科学研究補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）においても補足的検討を加えた。なお、これらの結果については現在投稿中¹²⁾である。

これらの実験において、用いた試料（沈降炭酸カルシウム）がたとえ難溶性であって

も、装置への投入に先立って行われる前処理（湿式分散）条件のいかんによっては粒子が分散媒に一部溶解するため、これに伴って10 μm より小さい粒子径範囲においてデータが変化するという現象が確認された。このような結果は、少しでも溶解性を示す試料を湿式法で分散する場合には、測定結果を評価する際に決定的な難点となり得ることを示唆している。したがって、このような粉体試料の場合には試料をなるべく乾式で分散させて装置へ投入するのが望ましく、またこれによって前処理の手間と時間を省けることにも繋がると考えられる。

そこで、本研究ではレーザー回折・散乱法を粒子径測定法の一つとして十分に活用するための基礎的資料を提供することを目的として、乾式法における測定の場合の問題点について検討した。

B. 研究方法

1. 関連資料の検索と内容の調査

EP案の大部分は、ISO Standard 13320-1 (1999) Particle size analysis-Laser diffraction methods に基づいていることが記載されており、EP独自の考え方はEP案の中にはほとんど盛り込まれていない。また、JISにおいてもISOの内容が取り込まれており、JIS Z 8825-1(2001) 粒子径解析—レーザー回折法—として制定されているが、その内容は上記ISOを翻訳し、技術的内容及び様式を変更することなく作成したものであることが記載されている。このような状況に鑑みると、これから日局一般試験法案を審議するにあたって、基本的な取扱いはISOの考え方を十分に参考にする必要がありと考えられる。

一方、レーザー回折法については、専門分野の学術雑誌における文献^{7,8,9,10,11)}についても参考とした。

2. 装置

島津レーザー回折式粒度分布測定装置 (SALD-2200, 島津製作所) 及び乾式測定ユニット (SALD-DS21) を用いた。装置の基本的な仕様は以下のとおりである。

- ・測定原理：レーザー回折・散乱法
- ・測定範囲：0.03 - 1000 μm
- ・使用光源：半導体レーザー (680 nm)

また、システムの概略図をFig. 1に示す。

3. 測定手順

測定の概略手順は以下のとおりである。

- 1) 試料粉体を装置のターンテーブル上に円周に沿って環状に作られた溝の中に投入する。
- 2) 集塵機を運転した状態でブランク測定を行い、光強度のベースライン設定を行う。
- 3) PCソフトウェアを「測定待ち」の状態にして、ターンテーブルを回転させながらエアバルブを開き、試料を測定部に噴射する。
- 4) 測定結果がPCのディスプレイ上に表示される。

4. 試料

試料として、前2回の研究 (平成14年度及び平成18年度) で用いた、以下の粉体を使用した。

- ・日本薬局方沈降炭酸カルシウム (吡小西利七商店, Lot No. 120205) を用いた。
- ・日本薬局方タルク (日興製薬株式会社, Lot No. 532260)

C. 研究結果と考察

乾式分散法において粒子径分布に影響を及ぼすと考えられる因子は、①試料の分散圧力及び②試料濃度である。2種類の試料について、以下にこれら2つの因子の影響を検討した。

[沈降炭酸カルシウム]

1) 分散圧力の影響

噴射式乾式測定においては、分散圧力が試料の分散状態を決定する主たるパラメータである。通常、圧力が高くなるほど良好な分散状態が得られる。そこで、分散圧力を3水準に変化させて測定結果に及ぼす影響を以下の測定条件で検討した。

- ・分散圧力：0.2, 0.3, 0.5 MPa
- ・ターンテーブル回転速度：「2」
- ・粒子屈折率：1.75-0.01i (沈降炭酸カルシウムの粒子屈折率ということではなく、湿式分散法による測定結果 (平成18年度厚生労働科学研究補助金において、JFCC法で最適値として決定した数値である。)

Fig. 2に分散圧力を3水準に変化させて測定した場合の粒子径分布曲線の結果を示す。測定は各分散圧力毎に3回ずつ行った。図中で1.-3. が0.2 MPa, 4.-6 が0.3 MPa, 7.-9. が0.5 MPaの場合のデータである。なお、いずれの圧力水準についても積算頻度分布曲線 (逆S字型) と微分型頻度分布曲線が示されている。分散圧力が比較的低压 (0.2 及び 0.3 MPa) の場合にはデータの再現性は概ね良好といえるが、高压 (0.5 MPa) になるとデータはばらつきがやや大きくなる傾向が認められた。これは比較的粗粒子を含む試料を測定するときに、噴射圧力を高くした時にみられる一般的傾向である。この原因は不明であるが、噴射圧力が高くなるほどノズルの先端から噴射される試料粒子 (一種のエアロゾル) の均一性が悪くなるためではないかと推測される。圧力が0.2 及び 0.3 MPaの場合には、両条件下での測定結果の間には有意であると考えられるほどの乖離はない。したがって、条件的にはいずれの圧力を採用しても問題はないと

考えられる。

2) 試料濃度の影響

噴射式乾式測定における試料濃度を決定するパラメータである、ターンテーブルの回転速度を1, 2, 3 (ターンテーブル速度調整用ボリュームの目盛) に変化させて測定結果に及ぼす影響を検討した。ここで、回転速度が大きくなるほど、試料濃度は増加する。なお、この場合、分散圧力は0.3 MPaに固定し、粒子屈折率は1) の場合と同じである。

Fig. 3に沈降炭酸カルシウムの粒子径分布曲線を示す。また、Fig. 4にそのときの光強度分布の結果を示す。測定は各回転速度毎に3回ずつ行った。図中でファイル番号1.-3. は回転速度「1」、4.-6 は「2」、7.-9. は「3」である。Fig. 3より回転速度が同一の3つのデータ間にはばらつきは認められず、さらに異なる回転速度間での測定結果の間でも有意な数値の差は認められなかった。なお、9つのデータから得られたメジアン径の平均値 ($21.6 \mu\text{m}$) は、湿式分散法¹²⁾ において8社の装置を用いて行った際の平均値 ($18.7 \mu\text{m}$) と極めて近似しており、メジアン径に関しては湿式法と乾式法の間には有意な相違はないといえる。これらに対して、Fig. 4に示した光強度分布曲線は回転速度に応じて相違が認められた。すなわち、回転速度が高くなるほど散乱光強度は増加しており、測定室内での試料濃度が增大していることがわかる。一般的傾向として、試料濃度が高くなるほど、多重散乱の影響により粒子径分布曲線はやや微粒子側へシフトする。しかし、本試料については、この濃度範囲内ではデータに対する悪影響は認められなかった。

そこでFig. 5で各データの光強度分布曲線を最大強度においてノルマライズした。レーザー回折・散乱法においては、光強度分布曲線の形状によって粒子径分布が決定されるので、最大強度でノルマライズした光強度分

布曲線が同じ分布を示せば、粒子径分布としても同一になる。この図からも明らかなように、9つのデータ間には大きな差異は認められず、これらの結果からターンテーブルの回転速度、すなわち、試料濃度がデータに及ぼす影響は微小であることが判明した。

[タルク]

タルクについても以下の条件で試料濃度が粒子径分布に及ぼす影響を検討した。

- ・分散圧力：0.3 MPa
- ・粒子屈折率：1.50-0.01i (タルクの粒子屈折率ということではなく、湿式分散法による測定結果において、JFC法で最適値として決定した数値である。したがって、前回実験(平成18年度厚生労働科学研究補助金)における湿式測定値と同一である。)

Fig. 6に回転速度を「2」及び「4」に変化させて測定したタルクの粒子径分布曲線(積算頻度分布及び微分型頻度分布)の結果を示す。また、Fig. 7にそのときの光強度分布曲線を示す。図中でファイル番号1~3は回転速度「2」の結果であり、4~6は「4」における結果である。これらの曲線より、「2」による結果の方が「4」による結果よりも、ばらつきが大きくなった。これはFig. 7から推測できるように「2」のときには光強度分布曲線が低く、結果的にS/N比が悪くなってしまったことに起因していると考えられる。これに対して、「4」の場合の方が当然のことながら光強度は大きく出ており、データのばらつきも小さかった。

Fig. 8は光強度分布曲線を最大強度においてノルマライズしたものである。沈降炭酸カルシウムの場合と同様に、6つのデータ間にはばらつきはあるものの、何らかの傾向をも

った差異は認められなかった。この点からも、ターンテーブルの回転速度、すなわち、試料濃度がデータに及ぼす影響は小さいことが判明した。

D. 結論

炭酸カルシウムとタルクを試料として乾式分散法における操作因子（噴射圧力及び試料濃度）が測定データ（粒子径分布及び光強度分布）に及ぼす影響を検討した結果、以下の結論を得た。

1. 比較的低圧の噴射圧力では、圧力変化が粒子径分布に有意な影響を及ぼすことはなかった。
2. 試料濃度についても、濃度変化は粒子径分布曲線には有意な影響を与えなかった。
3. 上記の結果を踏まえると、乾式試料分散法は操作変数の許容範囲が比較的広く、かつ操作も簡単で試料の処理時間も短いので、医薬品粉体のように少しでも溶解性を示す試料に対しては湿式分散法より優れているといえる。

E. 健康危険情報

該当事項なし。

F. 参考文献

- 1) 松田芳久：第十三改正日本薬局方第一追補について—物性試験法委員会に関連する薬局方改正について—, 医薬品研究, 29, 486-494 (1998).
- 2) 松田芳久, 綿野 哲：平成12年度「日本薬局方の試験法に関する研究」研究報告—粉体粒度測定法 第1法 光学顕微鏡法におけるデータ処理に関する研究—, 医薬品研究, 33, 231-238 (2002).
- 3) 松田芳久：第十四改正日本薬局方特集,

粉体物性に関連する試験法の改正点, 薬局, 52, 1567-1569(2001).

- 4) 松田芳久：平成10年度「日本薬局方の試験法に関する研究」研究報告—かさ密度及びタップ密度測定法の規格化に向けての予備的検討—, 医薬品研究, 30, 559-562 (1999).
- 5) 松田芳久：第十五改正日本薬局方特集, 粉体物性に関連する試験法, 薬局, 52, 2147-2150(2006).
- 6) 芦澤一英ら：物理的測定法の研究 (1) レーザー散乱回折法による粒子径及び粒度分布測定法, 医薬品研究, 27, 68-76 (1996).
- 7) 稲葉敬三, 松本幹治：電気的検知帯法およびレーザー回折法による粒度分布測定に及ぼす粒子形状の影響, 粉体工学会誌, 32, 722-730(1995).
- 8) 稲葉敬三, 松本幹治：レーザー回折式粒径分布測定器を用いた粒子濃度の測定法, 粉体工学会誌, 34, 490-498(1997).
- 9) 山下憲一, 河田憲男：JIS Z 8901 試験用粉体及び試験用粒子に定める試験用粉体1の粒径分布測定, 粉体工学会誌, 34, 528-535(1997).
- 10) 早川 修, 椿 淳一郎：レーザー回折・散乱法, 光子相関法, 粉体工学会誌, 35, 866-875(1998).
- 11) 木下 健：レーザー回折・散乱法における最適屈折率パラメータの決定法, 粉体工学会誌, 37, 354 - 351(2000).
- 12) 松田芳久, 木下 健, 森 康維, 芦澤一英, 柘植英哉, 寺岡麗子：医薬品研究, 投稿中.

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

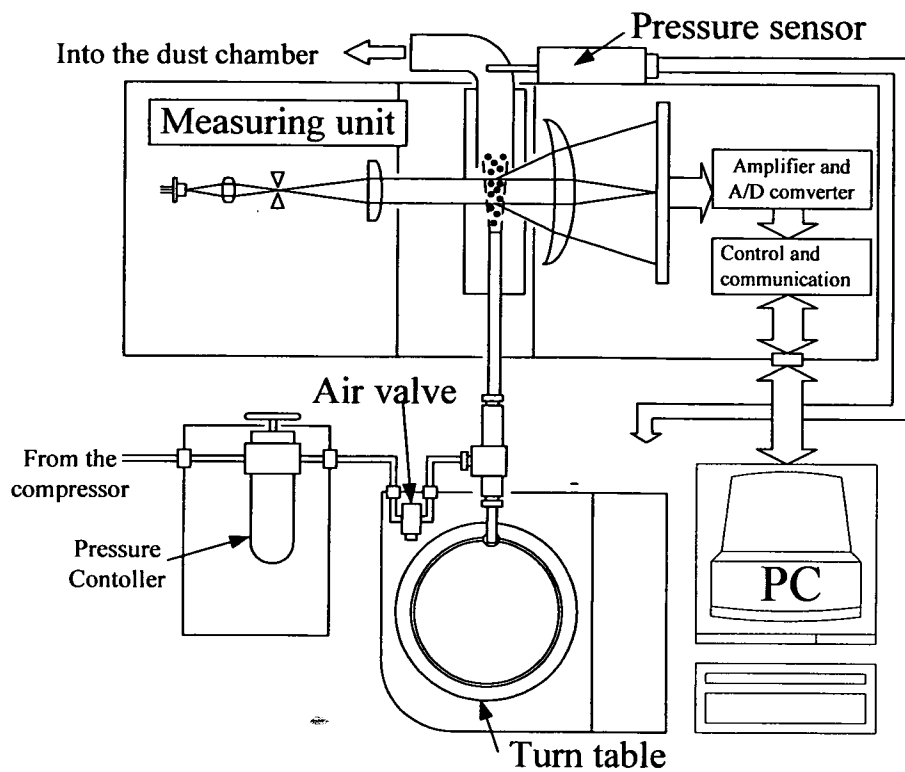


Fig.1 測定システムの概略図

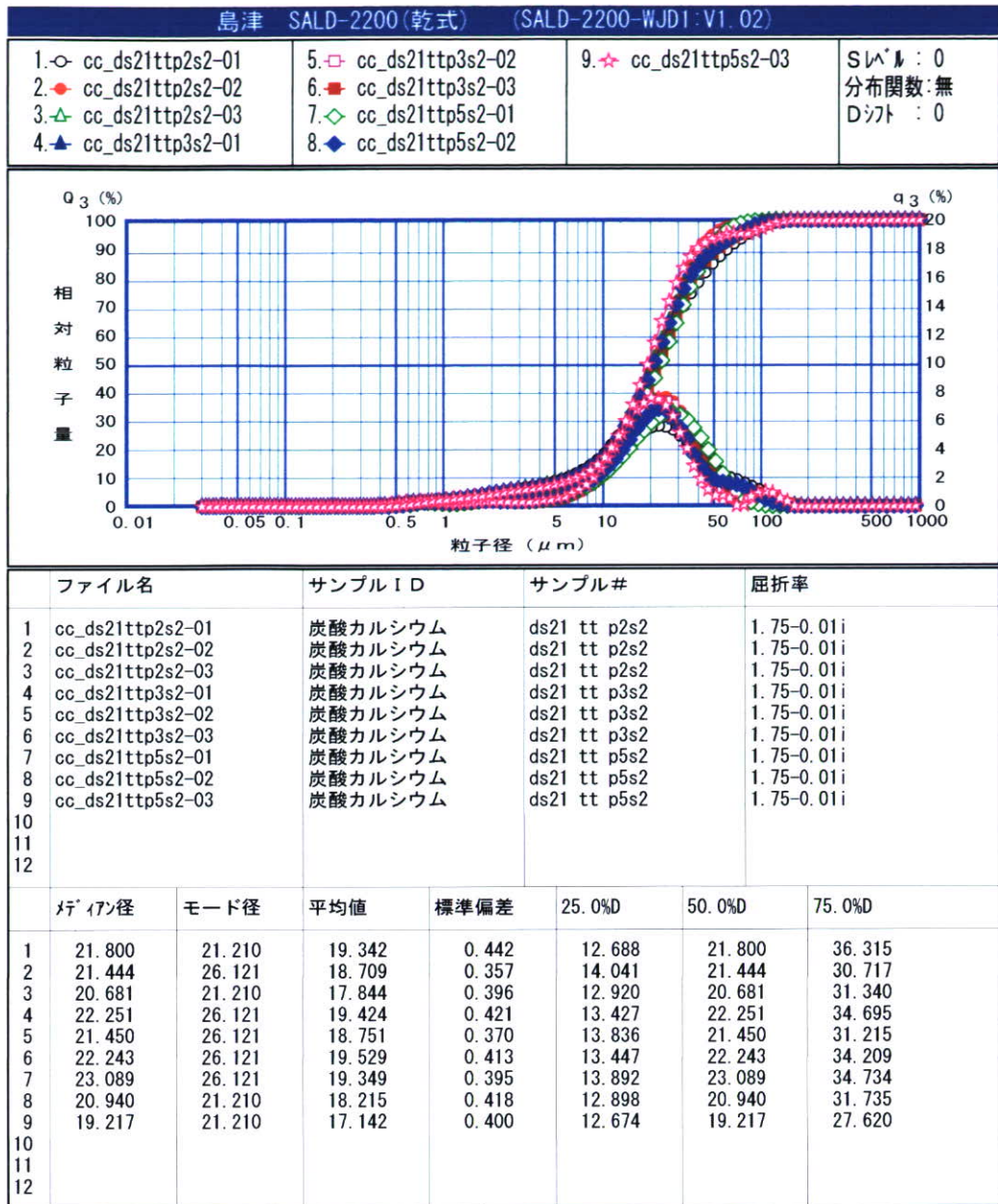


Fig. 2 分散圧力を変化させたときの炭酸カルシウムの粒度分布測定結果

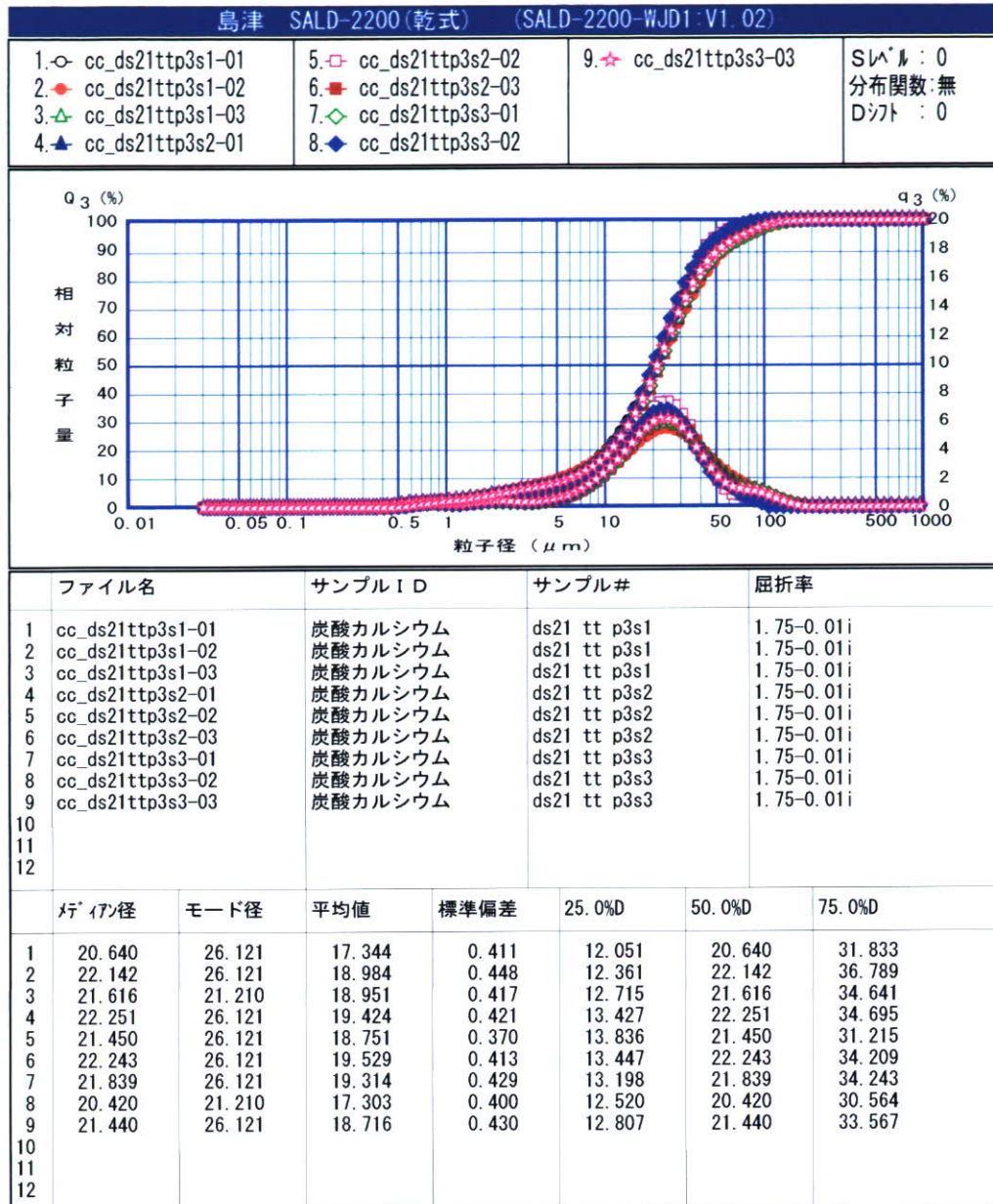


Fig. 3 ターンテーブル回転速度を変化させたときの炭酸カルシウムの粒度分布測定結果

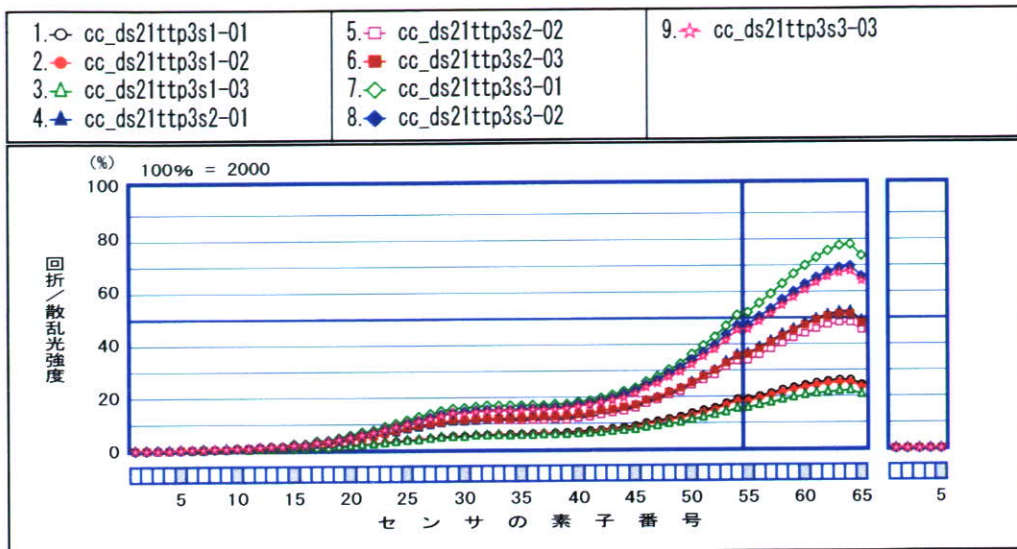


Fig. 4 ターンテーブル回転速度を変化させたときの炭酸カルシウムの光強度分布測定結果 (原強度)

正規化された光強度分布の比較

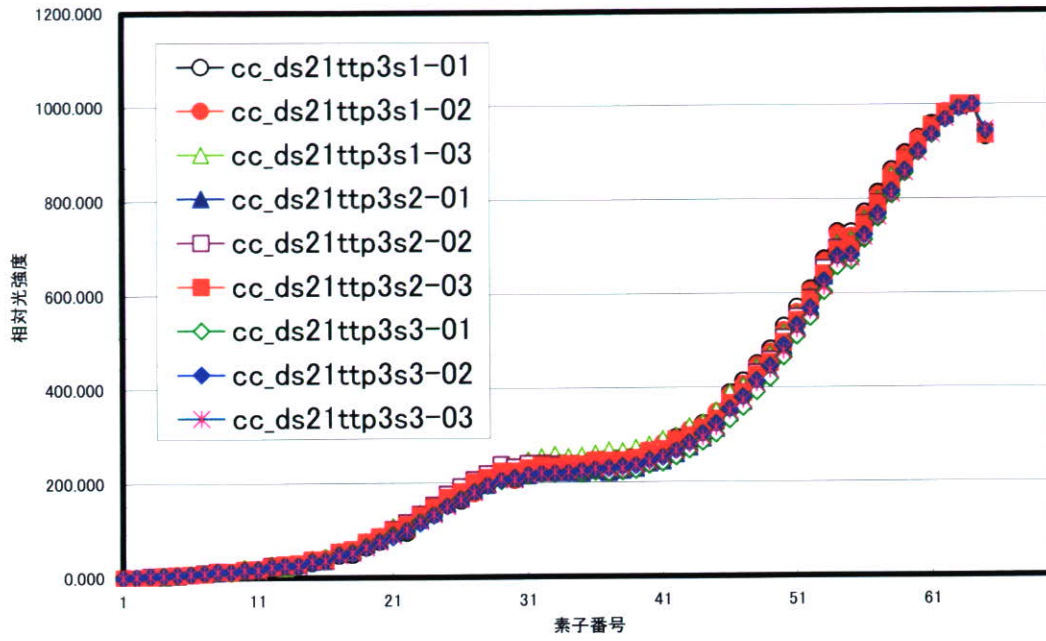


Fig. 5 ターンテーブル回転速度を変化させたときの炭酸カルシウム の光強度分布測定結果 (最大強度でノルマライズ)

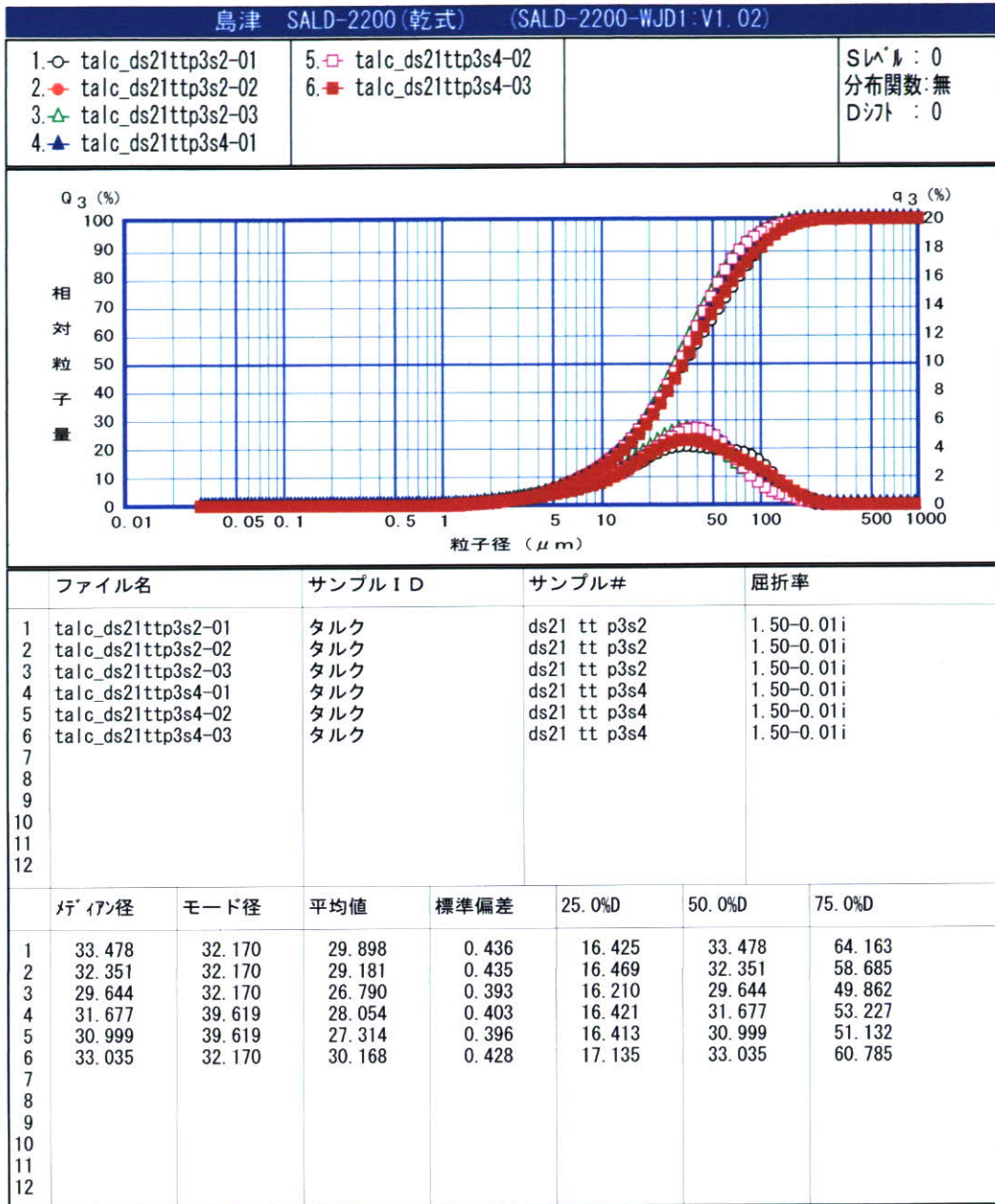


Fig. 6 ターンテーブル回転速度を変化させたときのタルクの粒度分布測定結果

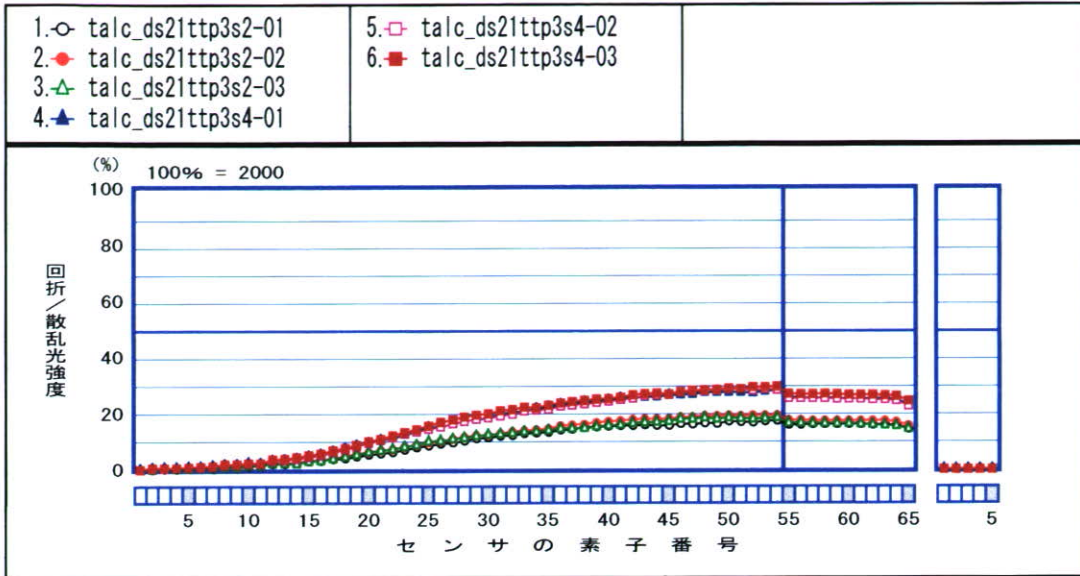


Fig. 7 ターンテーブル回転速度を変化させたときのタルクの光強度分布測定結果（原強度）

正規化された光強度分布の比較

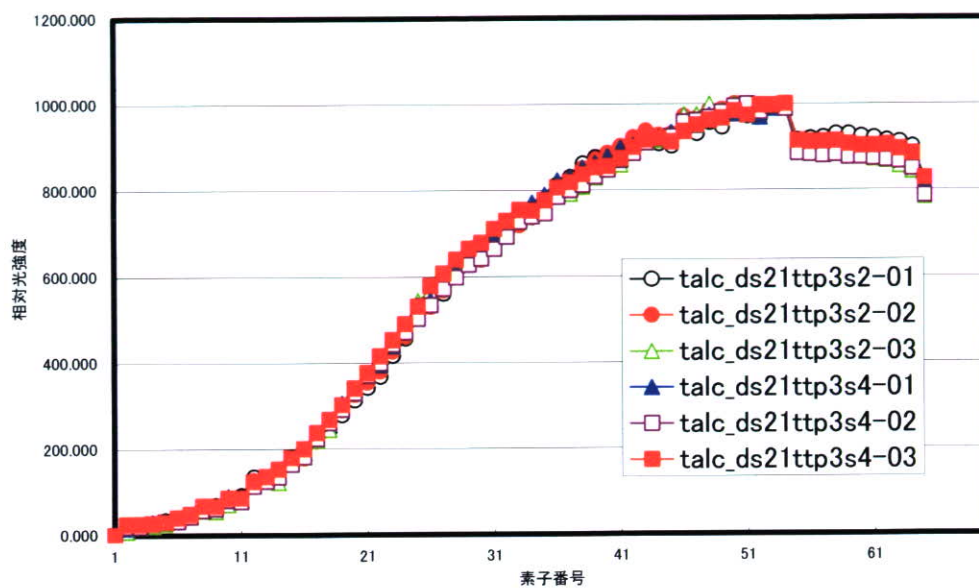


Fig. 8 ターンテーブル回転速度を変化させたときのタルクの光強度分布測定結果 (原強度)

厚生労働科学研究費補助金（医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
 分担研究報告書
 製剤試験法の改正に関する研究

分担研究者 四方田千佳子 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第一室長

研究要旨

製剤試験法である溶出試験は第 15 改正日本薬局方で国際調和文書を取り込み、一応の節目を向かえたが、問題が全て解決された訳ではない。一つにはQ値を用い3段階の試験で適否を決める判定法で、統計的に、また生物学的同等性を確保する上で欠陥を有していると考えられるため、日局としては現在改正案の提出を予定している。

もう一つの残された問題点は、溶出試験装置の適格性評価の手法がある。国際調和の場において、装置の適格性試験のために、USP は USP カリブレーターの使用を取り込むよう提案したが、JP と EP が反対し、機械的な校正で良いという方向性が示された。しかし、我が国では、現在も USP のカリブレーターが、機械的な校正と共に使用されており、二重の校正を実施している例が多い。しかし、USP カリブレーターの規格値の範囲が広く設定されており、実際の校正ツールとして有効性が疑われることも少なくない。そこで、一昨年大きく錠剤の特性が変わり、更に昨年その判定値が大きく変更されることとなったカリブレータのプレドニゾン錠 (Lot.P) を用いて、その判定値の妥当性を検討した。

さらに、昨年 10 月には、FDA から溶出試験器の機械的校正の手法のためのガイドライン案が提案された。そこで、このドラフト案につき、我が国での機器校正の実情を踏まえながら妥当性を検討した。

研究協力者 保立仁美、香取典子 (国立医薬品食品衛生研究所薬品部)

A. 研究目的

溶出試験は経口固形製剤の品質評価手法としてますますその重要性を増し、適切な試験方法の確立と、評価手法の妥当性は、医薬品の有効性の確保に極めて重要である。製剤試験法の国際調和は、ICHQ6A でもその重要性が示されており、すでに、崩壊試験法、溶出試験法が国際調和に達し、今後、さらなる調和が目指されていくと思われる。しかし、調和が取り込まれた製剤試験法においても、残された問題は多く、今後も更なる改訂を目指す必要があると思われる。

溶出試験法では、装置、操作、判定に関しては既に調和されたが、完全な調和には至っていない。問題の一つはQ値であり、3段階の判定法では、Q+5%を目指す第1段階と平均値と計量試験からなる第2段階ではOC曲線が著しく異なるという大きな問題を有しており、生物学的同等性を確保する上で不都合を生じる可能性がある。そこで、現在、日局では、改訂の提案を進めることとしている。

さらに、国際調和の場では、溶出試験装置の適格性の評価手法として、USP は USP カリブレータの使用を提案したものの、JP、EP は国際調和の手法としては相応しくないとして、機械的な校正手法が適当であるとされた。現在、我が国では、各機器メーカーは独自に機械的校正の規格を設定し、溶出試験器の校正にあたっては、機械的な校正の後に、USP カリブレータ (プレドニゾン錠) による校正を実施している場合が多い。また、我が国の経口固形製剤の品質再評価の実施に当たっても、プレドニゾン錠を使用する溶出試験の妥当性の確認が推奨されてきた経緯も存在する。

USPカリブレータのプレドニゾン錠は、2006年に8月にLot.Pが出されたことで、大きく製剤の特性が変わった。さらに、2006年10月には、これまで装置適合性試験 (Apparatus Suitability Test) と呼ばれていた試験の名称が、「稼働性能確認試験 (Performance Verification Test)」に改められ、同時に、これまでのカリブレータ (Calibrator) 錠は、「標準錠剤 (Reference

Standard Tablet)」に改称された。ただし、本報告では、便宜上、従来の「カリブレター錠」を使用するが、遠からず標準錠剤という用語に変更していく必要がある。さらに2007年には、その許容範囲が、パドル法では37-70%であったのが、30-57%へ大きく変更となるなど、カリブレター錠に対する信頼が大きく揺らぐ状況となっている。

そこで、2006年に出されたプレドニゾン錠のLot. Pを用い、変動要因を脱気とした場合に、どのようにその変化を検出できるかを検討し、カリブレター錠としての位置付けを明らかにすることを試みた。

他方、FDAは昨年10月に、溶出試験器の機械的校正のためのガイダンス案を提示し、パブリックコメントを求めた。それによると、FDA、CDERの医薬品分析部(DPA)は、1999年以後に出されたプレドニゾン錠の安定性等に懸念を示した上で、機械的校正を推奨するとし、DPAによって作られている溶出試験器のパドル法と回転バスケット法に対して作成された機械的校正の手順書を引用している(別添1:FDAガイダンス原文、別添2:同和訳)。DPAの溶出試験器の機械的校正の手順書は、機器校正の方法と、測定項目の許容差を明記し、半年に一度の機械的校正が望ましいとしている。これらについては、我が国の各機器メーカーの機械的校正の実情を踏まえて考察する(別添3:手順書英文、別添4:同和訳)。

B. 研究方法

1) USPカリブレター、プレドニゾン錠の溶出性に対する脱気の影響

1-1. 溶出試験方法

USPプレドニゾン錠 10 mg (Lot. P) の溶出試験法: 試験液に水 500mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行うとき、本品の 6 個の 30 分間の溶出率は、いずれも 30-57% の範囲内にある。規定時間後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.45 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 5mL をとり、試験液とする。別に、プレドニゾン標準品約 10mg を精密に量り、エタノール 10mL を加えて溶かし、水で正確に 500mL とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 242 nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定し、溶出率を計算する。

溶出試験器は、プレドニゾン錠 Lot. P については、日本分光製 DT-810 を使用した。なお、プレドニゾン錠 Lot. M の試験には、富山産業製 NTR-3000、Vankel 社製 VK7000、大日本精機製 RT-3 が使用された。

1-2. 試験液の脱気方法:

脱気には、以下の方法を用いた。

- ・無加温 2 時間攪拌: 試験液を加温せずに 2 時間攪拌した。
- ・一定温度に加熱し、2 時間攪拌した。(NIHS 方式では 45°C に加熱)
- ・USP 方式: 試験液を攪拌しながら 41°C に加温し、直ちに吸引下攪拌しながら 0.45 μ m 以下のフィルターを用いてろ過し、さらに 5 分間減圧下で攪拌する。(ここでは、USP 法に準拠した脱気装置として、富山産業(株)製、試験液脱気装置 MDG-TS2 を使用した。)

1-3. 溶存酸素の測定

ORION 社製センサーリンク PCM800 に酸素電極を接続し、水 900mL を試験液として、37°C、パドル法 50rpm で溶存酸素の測定を行った。各方法で脱気した試験液をベッセルに静かに注ぎ、カリブレーションをすませたセンサーリンク PCM800 を取り付け、37 \pm 0.5°C に達した時点で測定を開始し、30 秒毎にデータ収集しながら 1 時間測定を行った。各脱気法につき同様の測定を 2 回ずつ行って、平均値をとった。

C. 研究結果

1. プレドニゾン錠 (Lot. P) の各脱気法における溶出率

蒸留水を各脱気法に従って脱気後、プレドニゾン錠 (Lot. P) の溶出試験を実施した。試験結果を Fig.1 に示した。30 分前後の縦のラインは、左側が新しく 2007 年 7 月に変更された許容範囲、右側のラインが 2006 年 8 月に設定されていた許容範囲の規格値を示している。今回の溶出試験では、いずれの脱気法による試験も新しい規格には適合したが、改正前の規格範囲では、USP 法による場合には、下限ぎりぎりの溶出率となった。

Fig.2 には、30 分後の各脱気法における溶出率と標準偏差を図示した。脱気が弱いほど、溶出率のばらつきは大きいものの、無加温で 2 時間攪拌して、より空気を混合した状態でも、6 個の全ての溶出率が許容範囲内にあり、装置の状態が良ければ、Lot. P による試験では、脱気状態が悪くとも、検出できないこと

が明らかとなった。

2. 脱気方法と溶存酸素の関係

脱気効率をより客観的に捉える手段として、試験液中の溶存酸素を測定した。Fig.3に、脱気後、ベッセルに入れ、37℃になってからの試験液中の酸素飽和度を経時的に示した。初期の酸素飽和度の高い試験液では、経時的に飽和度は減少し、脱気により酸素飽和度の低下していた試験液では、経時的に酸素飽和度は増加した。

従来から、我が国では45℃で2時間加温攪拌する脱気法が推奨されてきたが、37℃に下がるのに時間を要するため、加熱温度が、機関によってはやや低く設定されることがある。そこで、さらに、2時間攪拌するときの温度を変化させ、酸素飽和度の変化を測定した(Fig.4)。酸素飽和度の初期値は、加熱温度の上昇と共にほぼ直線的に減少することが明らかとなった。従って、Fig.2の結果からも、加熱温度はできるだけ高くした方が脱気効果は高く、特に閾値は存在しないと思われた。

3. プレドニゾン錠の Lot. P と Lot. M における脱気の溶出率に及ぼす影響と規格幅の関係

平成13年度の厚生労働科学研究で実施したプレドニゾン錠の Lot. M に対する類似の試験結果と、今回の Lot. P における試験結果を比較し、Fig.5 に図示した。いずれのロットでも、試験液中の酸素飽和度が高くなると、プレドニゾン錠の溶出率は高くなり、両方の Lot における溶出率変化は10%程度であるが、許容される規格の幅が Lot. P ではるかに広いため、脱気が悪い状態でも、Lot. P での検出の可能性がより低いことが示された。

4. FDA の機械的校正のガイダンス案

2007年10月に、FDA は資料1に示すように、溶出試験器の機械的校正に対するドラフトガイダンスを公開し、90日以内にパブリックコメントを求めた。資料2として、和訳を添付した。

ガイダンス(資料1、2)では、まず溶出試験器の校正の歴史的流れを述べている。溶出試験装置を校正する方法として、化学的な方

法と機械的な方法が使用されていたが、1978年に、50mg のプレドニゾン錠(Upjohn 製)と300mg のサリチル酸錠が、それぞれ崩壊型、非崩壊型のカリブレーター錠として USP 標準品に設定され、これ以後、化学的校正が主流となっていた。他方、1979年に、CDER の医薬品分析部(DPA)は、パドル法(装置2)で試験液中の溶存ガスとベッセルの中心度に極めて鋭敏な市販の10mg のプレドニゾン錠を見出し、DPA では、およそ20年間、この錠剤を内部カリブレーター錠として使用していた。50mg のプレドニゾン錠の供給中止のため、1999年に、USP は50mg のプレドニゾン錠を、DPA のものと処方が類似している10mg のプレドニゾン錠と切り替えた。

DPA の10mg のプレドニゾン錠と違い、新しい USP 10mg 錠は時間とともにパドル法では低い溶出結果を、バスケット法では高い溶出結果を出す傾向がある。プレドニゾン錠標準品(10mg)の許容限度の規格値は、多くの試験室による共同検定に基づいており、多くの試験室から提出されたデータの広範囲をカバーするように設定されているが、さらに、安定性の問題のため、USP は限度値を変更せざるを得なかった。ガイダンス中には、最新の Lot(P0E203)では、装置2で37~70%、装置1で47~82%の広範囲となっていると記載されているが、前述のようにこの規格値もその後変更された。

このように、USP カリブレーター錠の変遷により、溶出試験装置の評価が困難になったとして、FDA は代替えのアプローチとして、機械的校正のガイダンスを提案した。ガイダンスの中では、機械的校正の手順書の例として、CDER の DPA で適用されている方法が挙げられ、カリブレーター錠の代わりに機械的校正を適用しても、十分に有効であると結論している。

5. DPA の機械的校正の手順書

DPA の機械的校正の手順書は、1. 目的、2. 範囲・方針、3. 責任、4. 背景、5. 参照、6. 手順、7. 記録、8. 用語集、9. 添付書類 の項目からなる。ここでは6.手順について概略を記載する。
5-1 装置のセットアップ 装置の設置時、又は部品交換後、以下の寸法を確認する、ただし、分析証明書(COA)または適合証明書(COC)を、測定文書として良いこととされている。規格に適合しない部品は廃棄する。容器、バスケット、パドル寸

法の寸法は局方に合致していなければならない。

5-2 メンテナンス メーカー推奨の保守及びメンテナンススケジュールに従う。

5-3 機械的較正 各装置の機械的較正を定められた手順に従って実施する。大幅な調整が必要になった場合は、繰り返しが必要である。これらの試験は6カ月毎に、修理や移動を行った後などに実施する。もし、装置が日常的に使用されていないときは、機械的較正を6ヶ月間隔の後、最初の溶出試験を行う前に実行しても良い。

(1) **回転軸の偏心率** 容器板の上にダイヤルゲージを置き、ゲージの測定子がパドルの攪拌翼またはバスケットの約2cm上で回転軸に触れるように駆動部を設置する。測定子が回転する回転軸に軽く押し付けられるようにダイヤルゲージを設置する。規格は総偏心率 $\leq 1.0\text{mm}$ とする。

(2) **パドル及びバスケットの回転軸の垂直度**

駆動部を実際の溶出試験時と同じ場所へ下げ、正確な気泡水準器を回転軸の手前の端にあてる。気泡は水準器の基準線内に入らなければならない。水準器を回転軸の側面に接するように90度回転する。このときも、気泡は水準器の基準線内に入らなければならない。回転軸の垂直度の測定では、デジタル式の水準装置を使用する場合、回転軸は垂直から $\leq 0.5^\circ$ でなければならない。

(3) **バスケット偏心率** 容器板の上にダイヤルゲージを置き、ゲージの測定子がバスケット底部の端に触れるように駆動部を設置する。ゲージを測定子が回転する回転軸に軽く押し付けられるように設置する。規格は総偏心率 $\leq 1.0\text{mm}$ とする。

(4) **容器の中心度** 装置の容器板に歪みやたわみがあったり、容器の縁や心だし環の縁が完全に一致していないと、回転軸が垂直で容器板が水平であっても、容器の壁は垂直ではない。心だし治具を使用して容器内の中心度を測定する。パドル法では、一つの心だし治具の底部をパドルの回転翼の上部から2mm上に取り付け、二つ目の心だし治具の底を回転翼の上部80mmにクランプで止め、両方の測定子が容器の壁に対して同一方向となるようにする。パドルの回転翼が容器の底より約2.5cm上になるように、注意深く回転軸と心だし治具を容器の中へ下げる。回転軸をゆっくり手動で回して、両方の中心度をチェックする。もし、容器がいずれかの高さで中心度が出せない場合、容器を調整してセンターに持ってくる。両方が中心線から1.0mm以内となるまで、この操作を繰り返し行う。

(5) **容器の垂直度** 容器の垂直度は、中心度測定器と2点間の高さの違いを使用して計算する

ことができる。垂直度は 90° 離れた2点で測定されなければならない。容器の垂直度 $\leq 1.0^\circ$ とする。

(6) **バスケット及びパドルの深さ**

容器の内底とバスケット又はパドルの底部までの実際の距離を測定する。デプスゲージを25mmに設定し、容器の底に置く。駆動ユニットを操作位置に下ろし、パドル又はバスケットが、デプスゲージに触れるところで止める。回転軸はこの高さでロックする。これを各回転軸で繰り返す。規格は $25\text{mm} \pm 2\text{mm}$ とする。

(7) **回転スピード**

パドルやバスケットの回転スピードをタコメーターで測定する。回転軸は目標値の $\pm 2\text{rpm}$ でスムーズに回転しなければならない。

5-4 操作 溶出試験の前に以下のチェックを要する。バスケット: 錆、腐食、バスケットからのワイヤーの突出、メッシュの目詰まり、メッシュの歪み等の欠陥がないか目視する。パドル: 錆、腐食、パドル上の塗装の剥離等の欠陥がないか目視する。容器: ひっかき傷、ひび割れ、くぼみ、付着物があってはならない。容器の温度: 規格は目標温度の $\pm 0.5^\circ\text{C}$ である。目標温度は通常、 37°C である。振動: 装置のいかなる部分も、滑らかな回転運動を妨げるような、大きな動き、動揺または振動がないこと。

5-5 その他の変動要因

バスケットの回転軸: 局方の回転バスケット部分の図にはバスケットの回転軸はバスケットを保持する止め金が付いている。ある種のバスケットの回転軸では、止め金の代わりにバスケットを保持するOリングを備えている。止め金が引き起こす試験液の流体力学的変化は、ある種の製剤でわずかに高い溶出結果を与える。特に試験法に記載されない限り、止め金付きのバスケット回転軸または取り外し可能なバスケット用止め金を使用しなければならない。

シンカー: パドル法で、カプセルが浮く場合にシンカーが必要である。市販のシンカーでは、あまりにも多くのコイルを有するために、シンカーの内部にカプセル素材をトラップしてしまうものがある。DPAはUSPによって推奨されるシンカーを使用する。シンカーの作り方の詳細な手順はUSP<1092>溶出手順: 開発とバリデーションに示されている。もし試験法に、特別な市販のシンカーの使用が記載されていれば、指定されたシンカーを使用しなければならない。

D. 考察

USPのプレドニゾンカリブレーター錠に

ついて、脱気の変動を捉えうるかどうか検討したところ、劣悪な脱気条件での試験でも、カリブレーター錠の規格範囲内に収まり、規格範囲が広すぎるために、装置校正用の標準として適切でない可能性が示唆された。FDAは、溶出試験の機械的校正のガイダンスの中で、USPの溶出試験用カリブレーター錠が適切に機能していないと指摘し、機械的校正への移行を推奨した。今後、我が国においても、溶出試験器の機械的校正手法について妥当な方法を確立する必要がある。

E. 結論

溶出試験法の三局における国際調和時にも、溶出試験器では機械的校正が望ましいとされたことから、今後、我が国でも、溶出試験器の機械的校正手法に対するガイドライン作成が必要であると思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) C. Yomota, Y. Onishi, N. Determination of biotin following derivatization with 2-nitrophenylhydrazine by high-performance liquid chromatography with on-line UV detection and electrospray-ionization mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*, 1142,231-235(2007)
- 2) K. Izutsu, C. Yomota, N. Aoyagi. Inhibition of mannitol crystallization in frozen solutions by sodium phosphates and citrates. *Chem. Pharm. Bull.*, 55: 565-570 (2007)
- 3) N. Sugimoto, R. Koike, N. Furusho, M. Tanno, C. Yomota, K. Sato, T. Yamazaki, K. Tanamoto, Quantitative nuclear magnetic resonance spectroscopy determination of the oxyethylene group contents of polysorbates, *Food Add. Contam.*, 24,799-806(2007)
- 4) 四方田千佳子、保立仁美、伊豆津健一、青柳伸男、皮膚適用製剤の溶出試験に関する研究、*医薬品研究*、38、235-241(2007)
- 5) 四方田千佳子、ジェネリック医薬品とは、*ファルマシア* 43、757-762(2007)
- 6) 四方田千佳子、経口固形製剤の品質を巡る諸問題、*医薬品研究*、38、195-213(2007)
- 7) 四方田千佳子、製剤変更時における生物学的同等性試験、生物学的同等性試験、生物学的同等性試験、pp.193-202(2007)情報機構、東京

2. 学会発表

- 1) 皮膚適用製剤の溶出試験における膜利用法の提案、四方田千佳子、保立仁美、伊豆津健一、川西徹、日本薬剤学会 2007年5月 埼玉
- 2) リポ GE1 製剤の製剤品質評価に関する検討、柴田寛子、保立仁美、四方田千佳子、川西徹、日本薬学会第128年会 2008年4月 横浜
- 3) リトドリン塩酸塩注射剤の純度試験、四方田千佳子、保立仁美、柴田寛子、川西徹、日本薬学会第128年会 2008年4月 横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

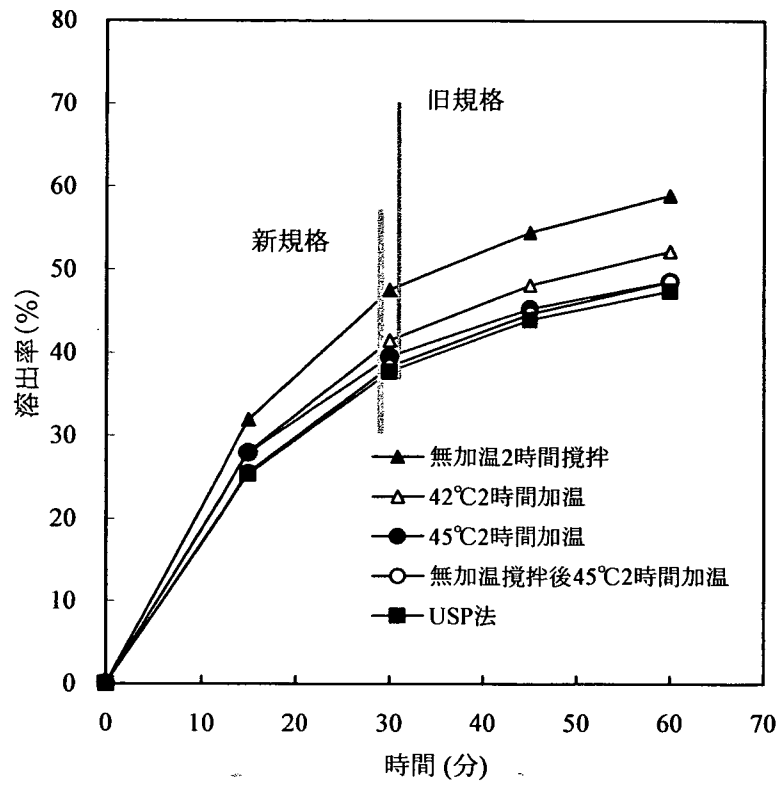


Fig.1 プレドニゾン錠の溶出性に及ぼす脱気法の影響

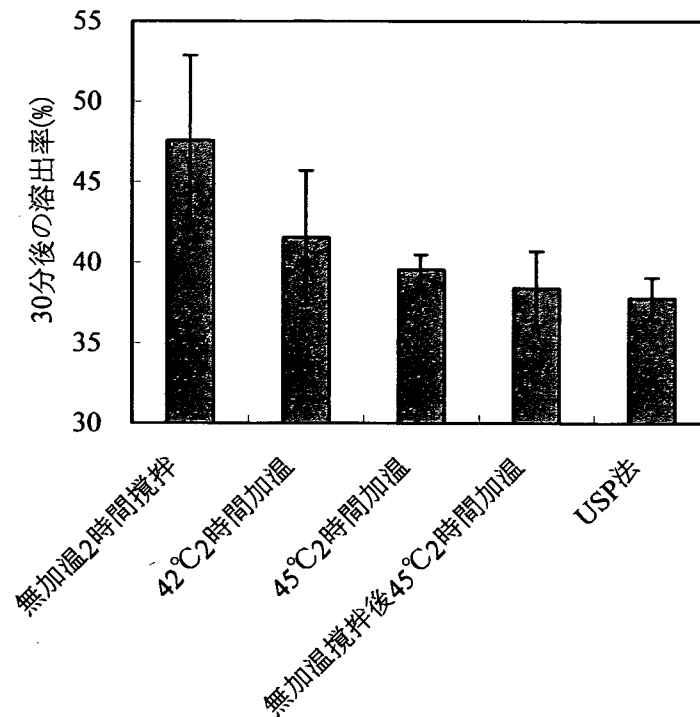


Fig.2 プレドニゾン錠の30分後の溶出率と脱気法の関係

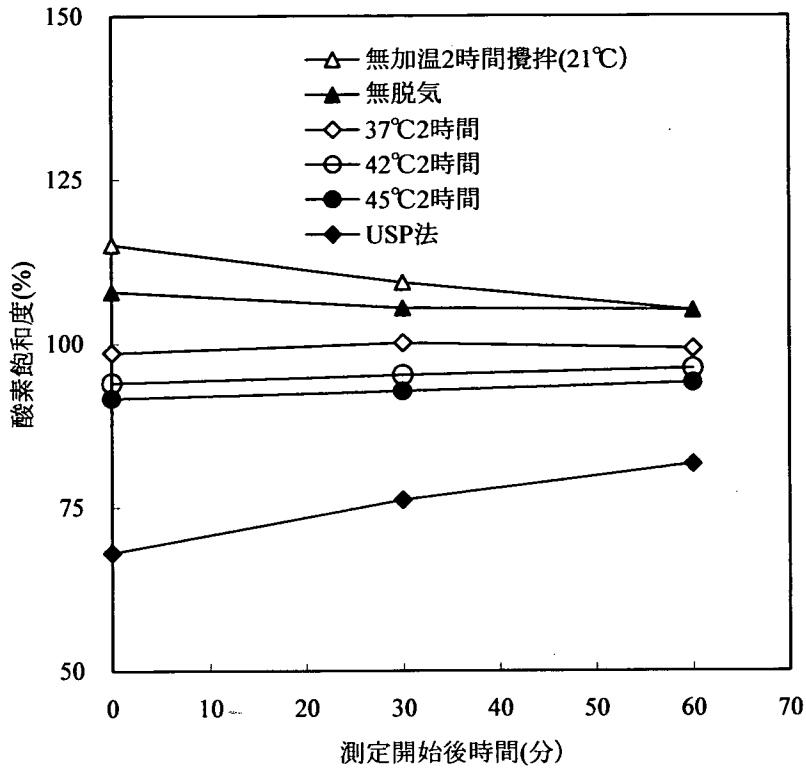


Fig.3 試験液の脱気法と酸素飽和度の経時変化

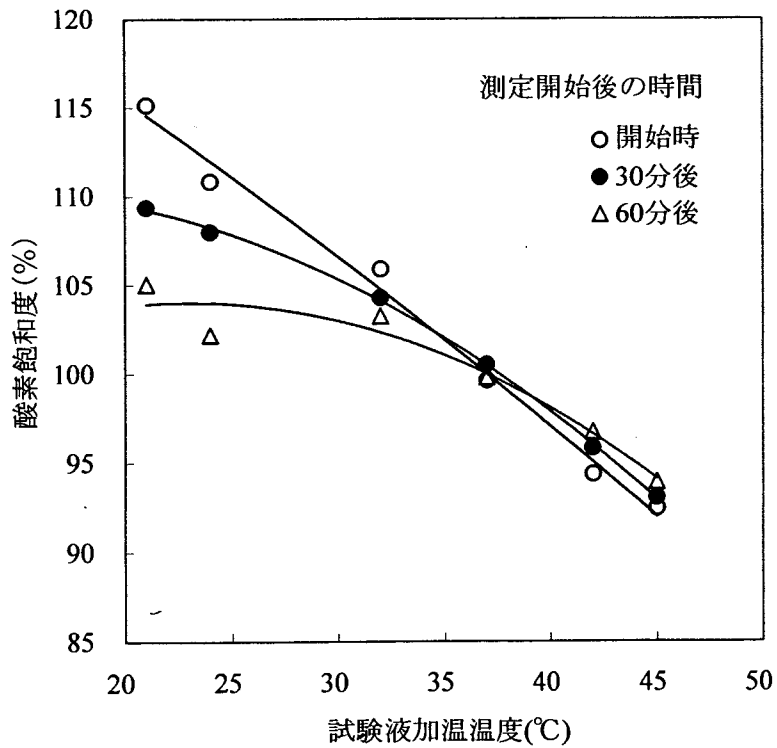


Fig.4 試験液の加温温度と酸素飽和度の関係

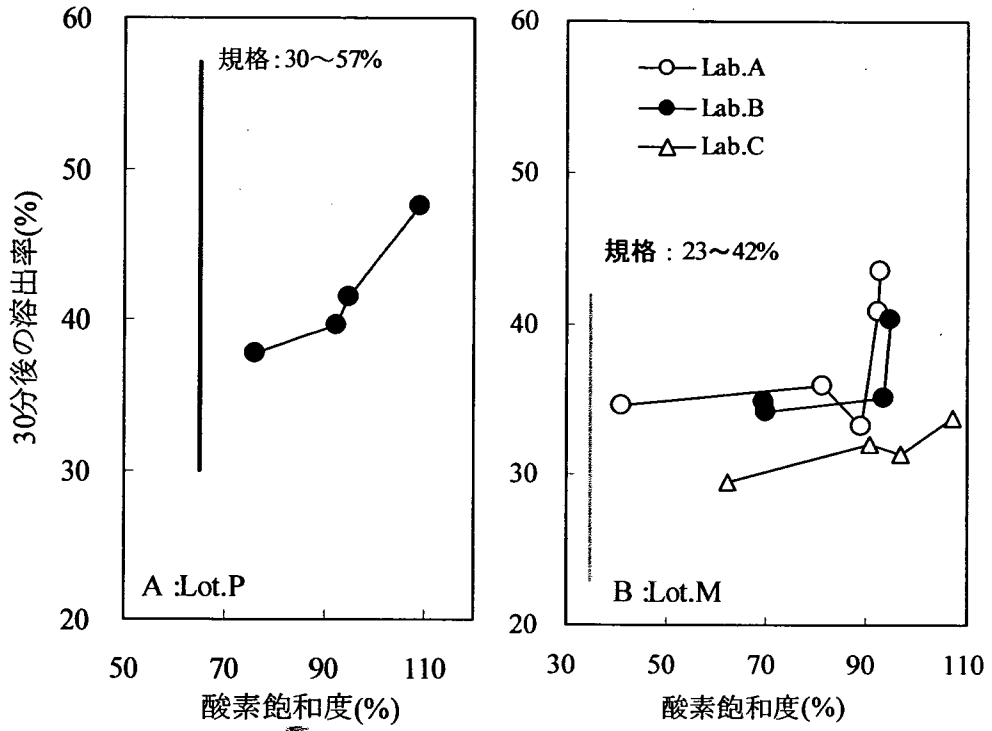


Fig.5 プレドニゾン錠 (Lot. P, Lot. M) の溶出率と酸素飽和度の関係
 それぞれの縦の実線は Lot. P, Lot. M における許容範囲を示す。