

- 11) 伊豆津 健一, 吉田 寛幸, 柴田 寛子, 合田 幸広, 凍結乾燥製剤の結晶性制御に向けた研究: 凍結濃縮相の混合性情報の活用, 日本薬学会第 134 年会 (2014.3)
- 12) 于 照コン, 合田 幸広, 伊豆津 健一, 米持 悦生, 吉橋 泰生, 寺田 勝英, 凍結乾燥製剤の賦形剤の結晶多形形成に及ぼす処方と工程因子, 日本薬学会第 134 年会 (2014.3)
- 13) 藤井 香穂梨, 伊豆津 健一, 久米 美汀, 吉野 建史, 岸 證, 吉橋 泰生, 寺田 勝英, 凍結乾燥医薬品新規賦形剤としての meso-erythritol の物性評価, 日本薬学会第 134 年会 (2014.3)
- 14) 吉田 寛幸, 伊豆津 健一, 柴田 寛子, 桑名 明美, 合田 幸広, プロカテロール塩酸塩水和物の粉末吸入剤における振とう操作と薬物排出量に関する検討, 日本薬学会第 134 年会 (2014.3)

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

図・表

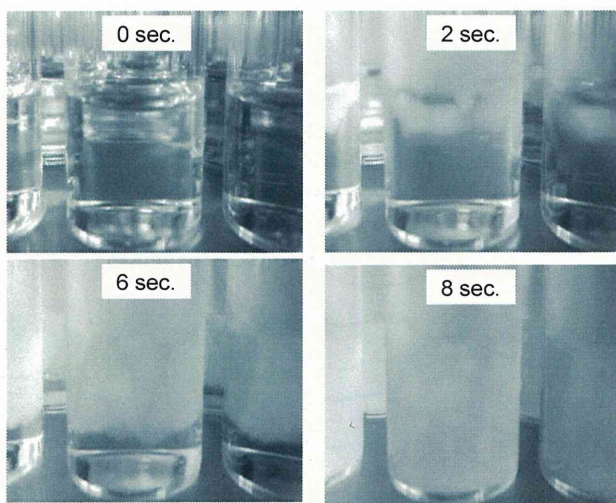


図 1 減圧解除法による氷晶核形成誘導時における凍結進行 (100 mg/mL ショ糖)

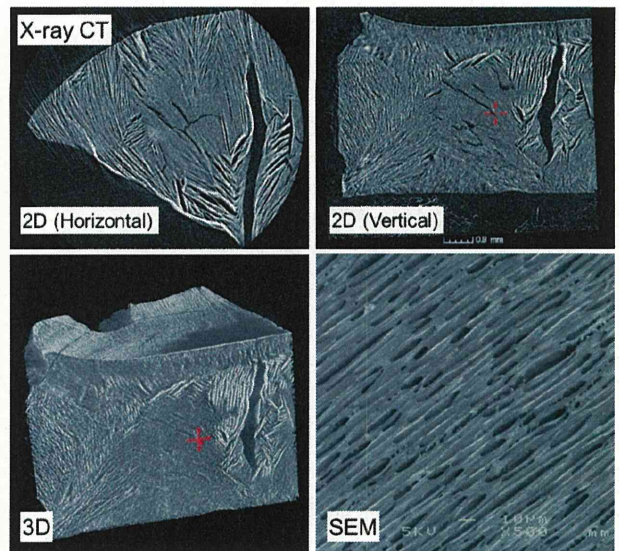


図 2 アルブミン・トレハロース混合溶液を液体窒素を用いて凍結後に乾燥した固体の 2 次元および 3 次元 X 線顕微 CT スキャン像

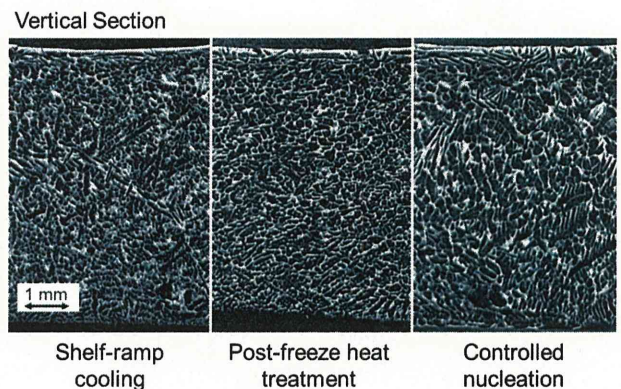
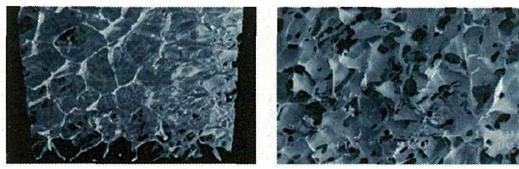


図 3 アルブミン・トレハロース混合溶液を棚上凍結、凍結後熱処理および氷晶核形成誘導後に乾燥した固体の 2 次元 X 線顕微 CT スキャン像 (側面)



Controlled nucleation

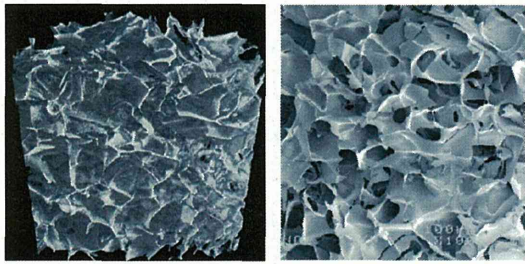


図 4 アルブミン・トレハロース混合溶液を棚上凍結、凍結後熱処理および氷晶核形成誘導後に乾燥した固体の3次元X線顕微CTスキャン像とSEM写真

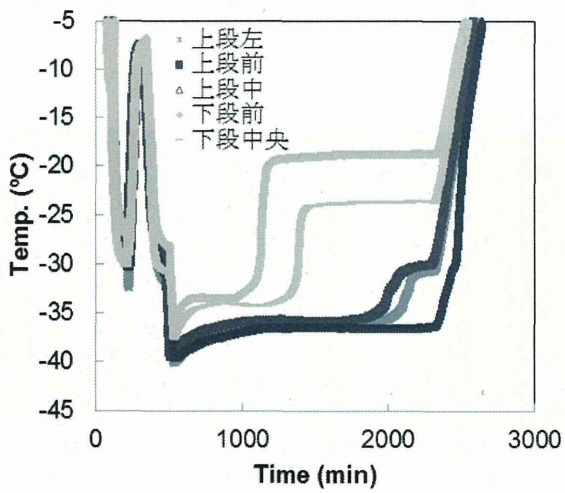


図 5 棚上の異なる位置に設置したバイアル内温度(品温)の凍結乾燥過程における推移

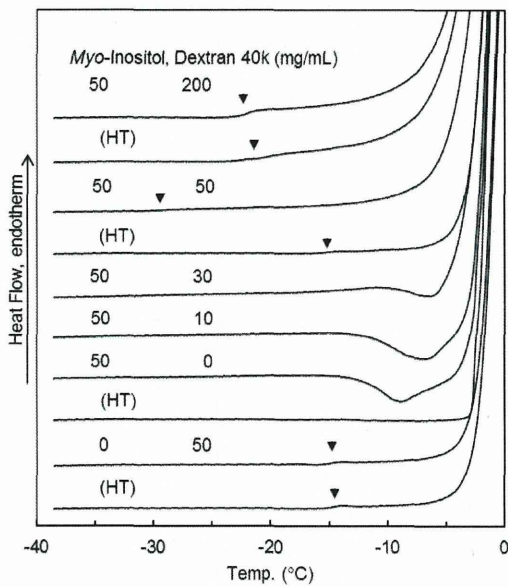


図 7 *Myo*-イノシトールとデキストランを含む凍結水溶液の昇温 DSC 曲線

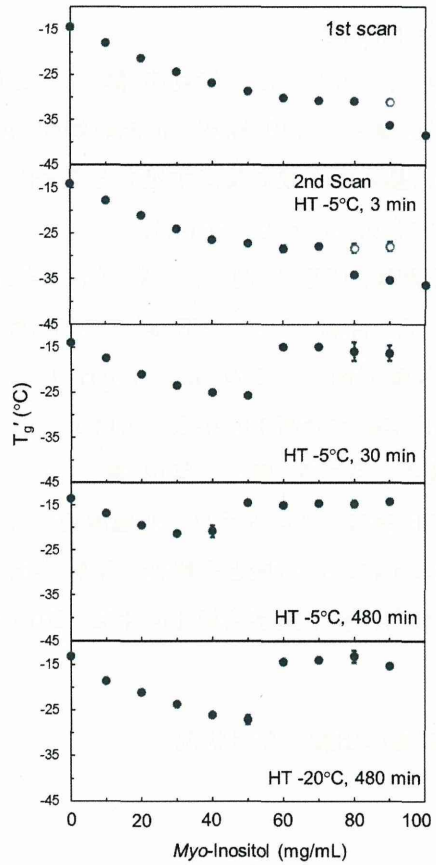


図 6 *Myo*-イノシトールとデキストランを含む凍結溶液の T_g に対する熱処理の影響 (計 100 mg/mL)

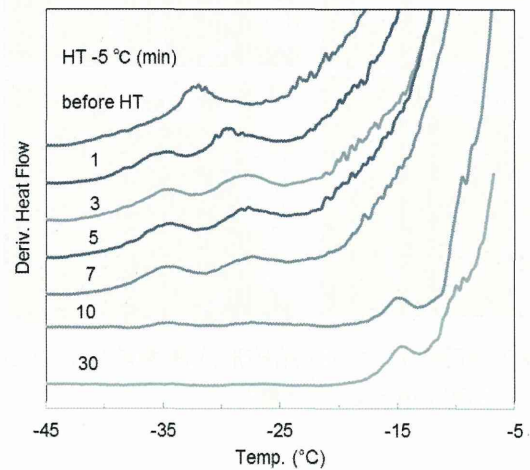


図 8 *Myo*-イノシトール(60 mg/mL)とデキストラ

ン(40 mg/mL)を含む凍結水溶液の微分 DSC 曲線に対する熱処理時間の影響 (-5°C)

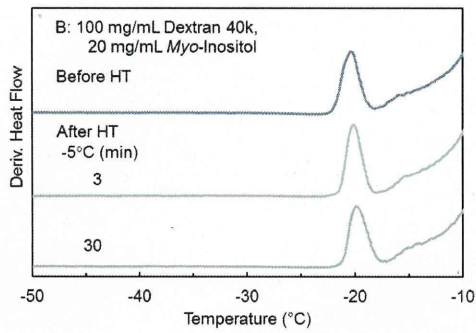


図 9 *Myo*イノシトール(60 mg/mL)とデキストラン(40 mg/mL)を含む凍結水溶液の微分 DSC 曲線に対する熱処理時間の影響 (-5°C)

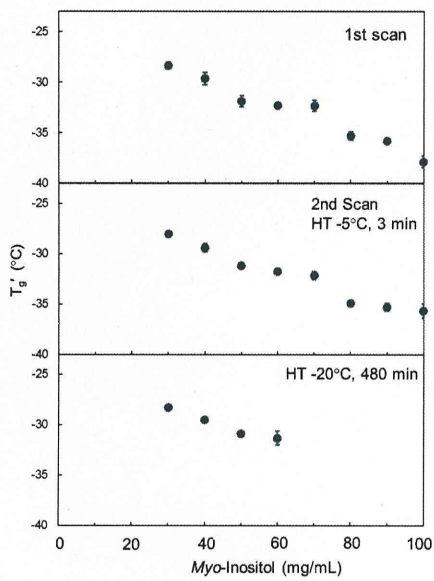


図 10 *Myo*イノシトールとアルブミンを含む凍結水溶液の T_g' に対する熱処理の影響 (計 100 mg/mL)

研究要旨 現在登録試験検査機関の外部精度管理は実施されているものの、登録要件となっていない溶出試験の精度は保証されていない。我が国でも一時、溶出試験の技能試験を実施した経緯があるが、近年、EDQM では溶出試験の精度確保のための活動開始を報告しており、我が国でも溶出試験の精度確保の取り組みが必要と思われる。昨年度は、地方衛生研究所薬事関連機関を中心に、試験結果の精度向上に資するため、溶出試験器の USP のプレドニゾン標準錠剤の有用性確認の共同共同結果を解析し、メカニカルキャリブレーションによる機器再校正を実施することにより、装置の調整が一因であることを示した。今年度は、17 局に新たに収載される予定の皮膚適用性剤の放出試験法のうち、パドルオーバーディスク法を取り上げ、試験法の共同検定を試みた。

研究協力者：

吉田寛幸：国立医薬品食品衛生研究所
西條雅明 千葉県衛生研究所
岸本清子 東京都健康安全研究センター
熊坂謙一 神奈川県衛生研究所
渡辺陽子 静岡県環境衛生科学研究所
竹林憲司 富山県薬事研究所
竹内 浩 三重県保健環境研究所
川口正美 大阪府立公衆衛生研究所
抜井啓二 奈良県薬事研究センター

A. 研究目的

溶出試験の精度確保のためには、統一した試験法に従った多機関での共同検定の実施が望ましい。本年度は、17 改正日本薬局方に収載することとした、皮膚適用剤の放出試験法の中から、最も一般的なパドルオーバーディスク法を取り上げ、テープ剤の試験を実施することにより、試験法の妥当性の確認と共に、測定上の留意点を明らかにすることを試みた。

B. 研究方法

（倫理面への配慮）

特になし。

放出試験には、ツロブテロール 2mg テープ（ホクナリンテープ 2mg を用いた）。放出試験の実施方法はパドルオーバーディスク法とし、

添付文書 1 に示した方法に従った。

地方衛生研究機関 8 機関と国立医薬品食品衛生研究所の計 9 機関による共同検定は、添付文書 2 の共同検定実施要領に従って実施した。

添付文書 3 には、17 改正日本薬局方収載予定の一般試験法 6.12 皮膚に適用する製剤の放出試験法の掲載予定案を示した。

C. 研究結果／考察

9 機関で実施要領に従って行った放出試験の結果をまとめ、一回目の結果を表 1 に二回目の結果を表 2 に示した。総じて、一回目よりも二回目の方が 6 ベッセルの測定値のばらつきが小さく、測定の慣れが大きく影響しているものと思われる。また、経口固形製剤では製剤の崩壊過程を伴うため、試験時間が長くなるほど溶出率のばらつきは小さくなるが、今回のテープ剤の放出試験においても、試験時間が長くなると、放出率の標準偏差は小さくなる傾向が見られた。これは、今回用いた試験法が、UV 測定によるもので、その吸光度が必ずしも大きくないため、測定上のばらつきが大きい。そのため、時間が長くなって測定値が大きくなったことで標準偏差が小さくなったものと推測される。

図 1 にそれぞれの測定結果の放出曲線を示した。3 時間では 26.4～33.6%、7 時間では 44.0～52.3%、24 時間では 86.4～101.1%の範囲にあった。平均値の範囲は規格設定においても問題となるものではなかった。

二回の測定値をあわせて18個とし、Grubbsの方法に従って平均値の検定を行ったところ、3点の測定時間における放出率はいずれも異常値を認めなかった(表3)。

次に、測定値のばらつきの一様性を、Cochranの検定により検討した。各機関内の6階測定値は、3時間の測定点では、放出率は機関によって大きくばらつき、最終的に、3時間における一回目の測定値では機関A、機関B、機関E、機関Hが二回目の測定値では、機関Aと機関Bが室内精度が悪いと判断され、7時間後の測定値では、一回目が機関A、機関B、機関E、機関H、二回目が機関B、機関Eで機関内のばらつきが大きかった。24時間後の値では、室内再現性も全体のばらつきと差が少なくなり、機関Cの一回目のみが一様でないと判断された。

テープ剤では、経口固形製剤のように製剤の崩壊状態の差が出るわけではないため、測定時間が早く、吸光度の値が0.5~0.75と小さい時には測定値のばらつきが大きく、24時間後の1.5程度の吸光度での測定で、ばらつきが小さくなったものと推測された。

D. 結論/まとめ

17改正で収載予定の6.12 皮膚に適用する製剤の放出試験法のうち、我が国で汎用されるパドルオーバーディスク法の共同検討を9機関で行った。

9機関での放出試験結果の平均値は、Grubbsの検定で異常値は認められず、いずれも妥当な放出率が得られていた。しかし、Cochranによる測定値の一様性の検定では、測定時間が早い場合ほど機関内での分散が大きいと判断されるものが散見された。

今回の検定で取りあげた製剤は吸光度測定による放出試験であり、その吸光度は100%放出した場合でも0.15と小さく、分析精度の点でやや問題が認められた。今回の測定では、放出試験の定量部分に由来する測定率のばらつきが大きいと考えられ、今後さらに測定条件にばらツキの要因の小さな製剤を選定して検討することが望まれる。

最終的に、共同検定に参加した9機関による試験では、機関内でのばらつきが大きな機関は

あったものの、得られる放出率は一定範囲内にあり、規格試験の実施では十分な結果を与えるものと考えられた。

E. 健康被害情報

なし

F. 研究発表

なし

G. 知的財産件の出願・登録状況

なし

添付資料

添付資料1：ツロブテロール2mgテープの溶出試験方法

添付資料2：パドルオーバーディスク法によるテープ剤の放出試験の共同検定実施要領

添付資料3：6.12 皮膚に適用する製剤の放出試験法(17改正日局収載案)

表1 9機関におけるツロブテロールテープ剤の放出試験結果(一回目)

測定機関	A	B	C	D	E	F	G	H	I
3時間後放出率(%)									
1	29.4	30.1	26.9	31.4	30.1	30.2	27.1	30.7	35.0
2	28.7	30.1	26.3	32.5	39.6	30.0	27.7	38.0	30.9
3	28.9	29.6	26.5	31.2	36.0	30.1	27.4	28.8	31.8
4	30.9	29.4	26.1	31.3	30.2	29.2	27.9	32.1	33.5
5	27.4	30.9	26.2	31.6	30.1	29.7	27.7	31.2	31.1
6	36.4	36.5	26.6	32.4	30.4	28.5	27.9	29.2	32.1
平均	30.3	31.1	26.4	31.7	32.8	29.6	27.6	31.7	32.4
標準偏差	3.2	2.7	0.3	0.6	4.1	0.7	0.3	3.3	1.5
7時間後放出率(%)									
1	47.5	52.6	46.3	50.5	49.7	50.0	46.3	46.8	50.7
2	50.7	50.1	45.9	50.0	53.9	49.2	47.3	47.4	50.4
3	47.5	49.6	45.3	50.4	60.1	50.2	46.5	52.1	49.5
4	48.5	52.5	44.6	49.6	55.6	48.7	47.0	52.4	50.1
5	46.2	55.1	45.7	50.5	54.1	49.6	46.6	51.7	51.0
6	52.6	54.6	46.1	50.5	49.5	48.2	47.2	48.7	51.2
平均	48.9	52.4	45.7	50.3	53.8	49.3	46.8	49.8	50.5
標準偏差	2.4	2.3	0.6	0.4	4.0	0.8	0.4	2.5	0.6
24時間後放出率(%)									
1	94.9	99.5	101.2	93.5	104.0	98.0	92.5	94.9	95.3
2	89.1	98.2	98.8	92.3	101.6	97.4	93.7	97.2	97.6
3	92.2	98.5	90.7	91.6	97.7	97.7	97.8	95.6	97.2
4	90.7	97.3	95.4	91.6	101.4	95.8	93.5	97.2	96.1
5	90.3	98.1	99.7	92.3	100.1	96.3	93.8	97.2	97.0
6	92.1	99.4	95.8	92.7	102.0	94.6	93.1	95.3	97.2
平均	91.5	98.5	96.9	92.4	101.1	96.6	94.1	96.2	96.8
標準偏差	2.0	0.8	3.8	0.7	2.1	0.0	1.9	1.1	0.8

表2 9機関におけるツロブテロールテープ剤の放出試験結果(二回目)

測定機関	A	B	C	D	E	F	G	H	I
3時間後放出率(%)									
1	27.1	30.8	27.7	29.7	29.4	29.9	28.6	34.3	32.2
2	26.7	31.6	27.4	29.5	30.0	30.2	29.1	33.5	32.8
3	27.5	29.5	27.6	29.8	29.8	30.7	28.5	33.8	31.6
4	27.2	32.6	26.5	29.7	32.3	29.3	28.4	33.1	32.3
5	27.2	31.6	26.9	28.9	32.5	30.8	28.9	33.6	35.1
6	26.9	36.4	26.7	31.3	28.9	30.6	28.9	33.4	32.4
平均	27.1	32.1	27.1	29.8	30.5	30.2	28.7	33.6	32.8
標準偏差	0.3	2.4	0.5	0.8	1.5	0.6	0.3	0.4	1.1
7時間後放出率(%)									
1	43.1	54.5	47.2	48.2	48.7	49.9	48.5	52.6	49.8
2	43.5	53.5	46.6	48.4	49.5	50.5	49.6	52.6	52.6
3	43.9	55.9	46.8	49.3	49.9	49.9	48.5	54.2	50.2
4	44.3	53.4	46.0	48.6	49.7	49.2	48.3	52.8	49.8
5	44.6	56.2	46.2	48.5	56.6	50.3	49.1	53.7	51.0
6	44.7	52.1	46.4	49.2	50.3	50.1	49.2	52.3	50.4
平均	44.0	54.3	46.5	48.7	50.8	50.0	48.9	53.0	50.6
標準偏差	0.6	1.6	0.4	0.4	2.9	0.5	0.5	0.8	1.0
24時間後放出率(%)									
1	85.6	100.5	105.4	92.2	94.4	97.6	94.1	100.2	95.4
2	86.2	99.9	98.8	91.9	95.7	98.0	97.1	99.3	96.0
3	86.8	98.2	94.5	91.8	98.9	98.3	96.2	95.7	96.3
4	86.5	99.1	95.3	91.9	100.1	97.9	94.1	99.5	98.8
5	86.9	99.9	102.5	91.9	100.5	97.4	94.9	97.6	95.7
6	86.1	103.5	105.9	92.1	94.4	98.2	96.0	96.5	97.4
平均	86.4	100.2	100.4	92.0	97.3	97.9	95.4	98.1	96.6
標準偏差	0.5	1.8	4.9	0.1	2.9	0.3	1.2	1.8	1.2

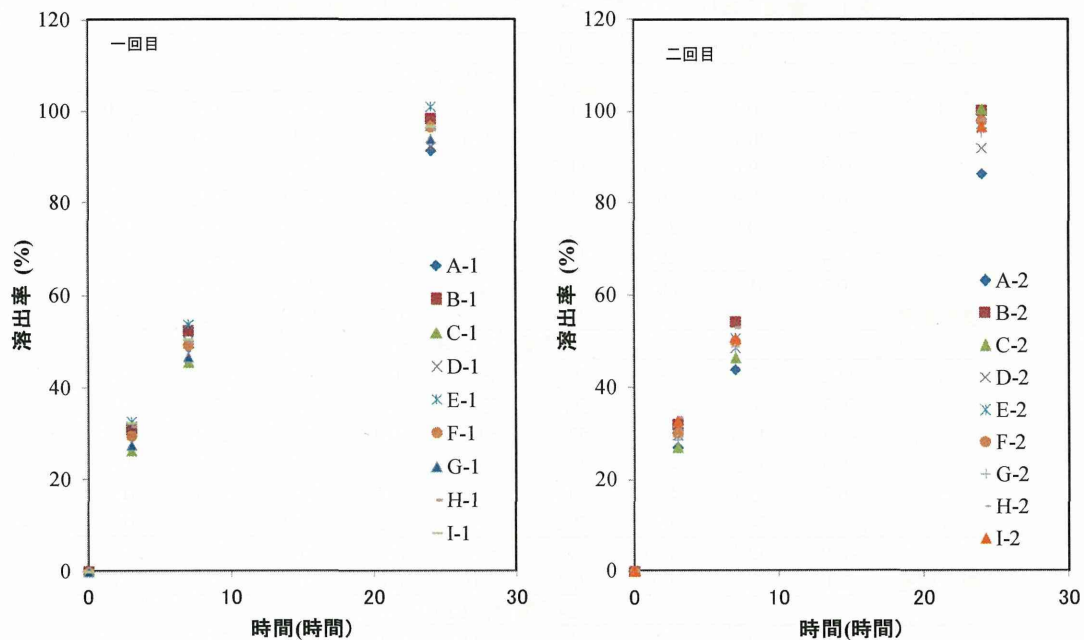


図1 ツロブテロール製剤の9機関における放出試験結果

表3 ツロブテロール剤の放出試験の結果のGrubbs検定

3時間	平均放出率(%)	7時間	平均放出率(%)	24時間	平均放出率(%)
A-1	30.3	A-1	48.9	A-1	91.5
B-1	31.1	B-1	52.4	B-1	98.5
C-1	26.4	C-1	45.7	C-1	96.9
D-1	31.7	D-1	50.3	D-1	92.4
E-1	32.8	E-1	53.8	E-1	101.1
F-1	29.6	F-1	49.3	F-1	96.6
G-1	27.6	G-1	46.8	G-1	94.1
H-1	31.7	H-1	49.8	H-1	96.2
I-1	32.4	I-1	50.5	I-1	96.8
<hr/>					
A-2	27.1	A-2	44.0	A-2	86.4
B-2	32.1	B-2	54.3	B-2	100.2
C-2	27.1	C-2	46.5	C-2	92.0
D-2	29.8	D-2	48.7	D-2	92.0
E-2	30.5	E-2	50.8	E-2	97.3
F-2	30.2	F-2	50.0	F-2	97.9
G-2	28.7	G-2	48.9	G-2	95.4
H-2	33.6	H-2	53.0	H-2	98.1
I-2	32.8	I-2	50.6	I-2	96.6
<hr/>					
AVE	30.31	AVE	49.68	AVE	95.56
Var	6.67	Var	9.94	Var	15.90
MAX	33.61	MAX	54.27	MAX	101.13
MIN	26.44	MIN	44.01	MIN	86.36
<hr/>					
Grubbsの棄却検定		Grubbsの棄却検定		Grubbsの棄却検定	
AVE	30.31	AVE	49.68	AVE	95.56
Var	6.67	Var	9.94	Var	15.90
MAX	33.61	MAX	54.27	MAX	101.13
MIN	26.44	MIN	44.01	MIN	86.36
<hr/>					
最大値の検定	1.2766	最大値の検定	1.4568	最大値の検定	1.3980
最小値の検定	1.4993	最小値の検定	1.8001	最小値の検定	2.3053
T>2.821(18;0.01)		T>2.821(18;0.01)		T>2.821(18;0.01)	
1%の危険率で棄却なし		1%の危険率で棄却なし		1%の危険率で棄却なし	

表4 ツロブテロール剤の放出試験の結果のCochran検定

3時間後の放出率(%)													
機関	1	2	3	4	5	6	平均	分散	分散	分散	分散	分散	平均
A-1	29.43	28.72	28.92	30.85	27.37	36.41	30.28	10.264	10.264	10.264	omit	omit	-
B-1	30.05	30.12	29.62	29.36	30.93	36.45	31.09	7.195	7.195	7.195	7.195	omit	-
C-1	26.91	26.28	26.54	26.06	26.24	26.58	26.44	0.092	0.092	0.092	0.092	0.092	26.44
D-1	31.41	32.49	31.15	31.28	31.60	32.36	31.72	0.328	0.328	0.328	0.328	0.328	31.72
E-1	30.12	39.64	36.04	30.25	30.05	30.44	32.75	16.823	omit	omit	omit	omit	-
F-1	30.16	29.96	30.10	29.25	29.70	28.46	29.61	0.424	0.424	0.424	0.424	0.424	29.61
G-1	27.13	27.66	27.37	27.85	27.73	27.91	27.61	0.090	0.090	0.090	0.090	0.090	27.61
H-1	30.74	38.01	28.82	32.08	31.25	29.21	31.68	11.107	11.107	omit	omit	omit	-
I-1	35.05	30.88	31.76	33.53	31.13	32.14	32.42	2.536	2.536	2.536	2.536	2.536	32.42
A-2	27.05	26.74	27.50	27.25	27.18	26.93	27.11	0.071	0.071	0.071	omit	omit	-
B-2	30.81	31.58	29.46	32.60	31.64	36.44	32.09	5.646	5.646	5.646	omit	omit	-
C-2	27.68	27.42	27.60	26.50	26.90	26.66	27.13	0.253	0.253	0.253	0.253	0.253	27.13
D-2	29.73	29.47	29.79	29.66	28.90	31.32	29.81	0.652	0.652	0.652	0.652	0.652	29.81
E-2	29.39	29.96	29.77	32.33	32.52	28.94	30.48	2.389	2.389	2.389	2.389	2.389	30.48
F-2	29.90	30.17	30.69	29.31	30.76	30.63	30.24	0.323	0.323	0.323	0.323	0.323	30.24
G-2	28.62	29.06	28.49	28.42	28.94	28.88	28.73	0.068	0.068	0.068	0.068	0.068	28.73
H-2	34.28	33.46	33.77	33.08	33.65	33.39	33.61	0.168	0.168	0.168	0.168	0.168	33.61
I-2	32.25	32.84	31.60	32.31	35.06	32.45	32.75	1.444	1.444	1.444	1.444	1.444	32.75
AVE							30.31	3.326	2.532	1.996	1.445	0.731	30.05
MAX							33.61	16.823	11.107	10.264	7.195	2.536	33.61
MIN							26.44	0.068	0.068	0.068	0.068	0.068	26.44
分散の和								59.872	43.050	31.943	21.680	8.768	
分散のMAX/分散の和								0.281	0.258	0.321	0.332	0.289	
棄却限界値								0.223	0.234	0.245	0.259	0.290	

7時間後の放出率(%)													
機関	1	2	3	4	5	6	平均	分散	分散	分散	分散	分散	平均
A-1	47.5	50.7	47.5	48.5	46.2	52.6	48.85	5.673	5.673	5.673	5.673	omit	-
B-1	52.6	50.1	49.6	52.5	55.1	54.6	52.43	5.128	5.128	5.128	5.128	omit	-
C-1	46.3	45.9	45.3	44.6	45.7	46.1	45.66	0.392	0.392	0.392	0.392	0.392	45.66
D-1	50.55	49.99	50.41	49.59	50.49	50.50	50.26	0.148	0.148	0.148	0.148	0.148	50.26
E-1	49.70	53.88	60.12	55.63	54.08	49.45	53.81	15.804	omit	omit	omit	omit	-
F-1	50.04	49.25	50.17	48.70	49.63	48.21	49.33	0.592	0.592	0.592	0.592	0.592	49.33
G-1	46.26	47.31	46.49	46.97	46.58	47.19	46.80	0.175	0.175	0.175	0.175	0.175	46.80
H-1	46.80	47.39	52.05	52.37	51.66	48.66	49.82	6.257	6.257	6.257	omit	omit	-
I-1	50.65	50.44	49.51	50.11	51.01	51.22	50.49	0.388	0.388	0.388	0.388	0.388	50.49
A-2	43.1	43.5	43.9	44.3	44.6	44.7	44.01	0.420	0.420	0.420	0.420	0.420	44.01
B-2	54.5	53.5	55.9	53.4	56.2	52.1	54.27	2.503	2.503	2.503	2.503	omit	-
C-2	47.2	46.6	46.8	46.0	46.2	46.4	46.53	0.183	0.183	0.183	0.183	0.183	46.53
D-2	48.25	48.37	49.27	48.57	48.55	49.24	48.71	0.193	0.193	0.193	0.193	0.193	48.71
E-2	48.73	49.51	49.89	49.69	56.61	50.26	50.78	8.398	8.398	omit	omit	omit	-
F-2	49.91	50.51	49.94	49.16	50.27	50.14	49.99	0.215	0.215	0.215	0.215	0.215	49.99
G-2	48.47	49.58	48.53	48.28	49.11	49.16	48.85	0.255	0.255	0.255	0.255	0.255	48.85
H-2	52.60	52.58	54.19	52.83	53.74	52.26	53.03	0.572	0.572	0.572	0.572	0.572	53.03
I-2	49.77	52.60	50.22	49.77	51.01	50.43	50.63	1.138	1.138	1.138	1.138	1.138	50.63
AVE							49.68	2.691	1.919	1.515	1.198	0.389	48.69
MAX							54.27	15.804	8.398	6.257	5.673	1.138	53.03
MIN							44.01	0.148	0.148	0.148	0.148	0.148	44.01
分散の和								48.435	32.631	24.233	17.976	4.671	
分散のMAX/分散の和								0.326	0.257	0.258	0.316	0.244	
棄却限界値								0.223	0.234	0.245	0.259	0.290	

24時間後の放出率(%)										
機関	1	2	3	4	5	6	平均	分散	分散	平均
A-1	94.9	89.1	92.2	90.7	90.3	92.1	91.55	3.980	3.980	91.55
B-1	99.5	98.2	98.5	97.3	98.1	99.4	98.47	0.677	0.677	98.47
C-1	101.2	98.8	90.7	95.4	99.7	95.8	96.95	14.366	omit	-
D-1	93.55	92.35	91.56	91.61	92.34	92.74	92.36	0.550	0.550	92.36
E-1	104.03	101.60	97.66	101.45	100.06	101.97	101.13	4.522	4.522	101.13
F-1	97.95	97.39	97.69	95.84	96.35	94.61	96.64	1.644	1.644	96.64
G-1	92.46	93.66	97.80	93.50	93.80	93.11	94.05	3.596	3.596	94.05
H-1	94.87	97.18	95.57	97.23	97.20	95.32	96.23	1.189	1.189	96.23
I-1	95.35	97.60	97.22	96.13	97.05	97.20	96.76	0.716	0.716	96.76
A-2	85.6	86.2	86.8	86.5	86.9	86.1	86.36	0.252	0.252	86.36
B-2	100.5	99.9	98.2	99.1	99.9	103.5	100.19	3.343	3.343	100.19
C-2	92.20	91.94	91.84	91.88	91.87	92.12	91.97	0.022	0.022	91.97
D-2	92.20	91.94	91.84	91.88	91.87	92.12	91.97	0.022	0.022	91.97
E-2	94.38	95.69	98.89	100.09	100.49	94.40	97.33	8.003	8.003	97.33
F-2	97.60	98.03	98.29	97.88	97.45	98.23	97.91	0.114	0.114	97.91
G-2	94.11	97.11	96.16	94.07	94.88	95.95	95.38	1.502	1.502	95.38
H-2	100.19	99.27	95.71	99.53	97.63	96.50	98.14	3.263	3.263	98.14
I-2	95.37	96.02	96.34	98.83	95.71	97.41	96.61	1.673	1.673	96.61
AVE							95.56	2.746	2.063	95.47
MAX							101.13	14.366	8.003	101.13
MIN							86.36	0.022	0.022	86.36
分散の和								49.435	35.069	
分散のMAX/分散の和								0.291	0.228	
棄却限界値								0.223	0.234	

ツロブテロール 2mg テープの放出試験方法

(使用製剤：ホクナリンテープ 2mg)

放出試験 試験液に $32 \pm 0.5^\circ\text{C}$ の水 500mL を用い、溶出試験法〈6.10〉のパドル法により、毎分 50 回転で試験を行うとき、本品の 3 時間、7 時間及び 24 時間の放出率はそれぞれ $\circ \sim \circ\%$ 、 $\circ \sim \circ\%$ 及び $\circ\%$ 以上である。ただし、本試験に用いる水はあらかじめ同条件で十分にかき混ぜたものを用いるものとする。

本品 1 枚をとり、シリコン粘着剤を用いて本品の支持体面を図 1 に示した形状のシンカーにはり付けて固定する。このとき本品の粘着面が上向きになるように保つ。試験を開始し、規定された時間にそれぞれ放出液 10mL を正確にとり、直ちに $32 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に加温した試験液 10mL を正確に注意して補う。放出液を試料溶液とする。別に定量用ツロブテロール約 8mg を精密に量り、水に溶かし、正確に 1000mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、試験液を対照とし、紫外可視吸光度測定法〈2.24〉により試験を行い、波長 211nm におけるそれぞれの吸光度 $A_{T(n)}$ 及び A_S を測定する。

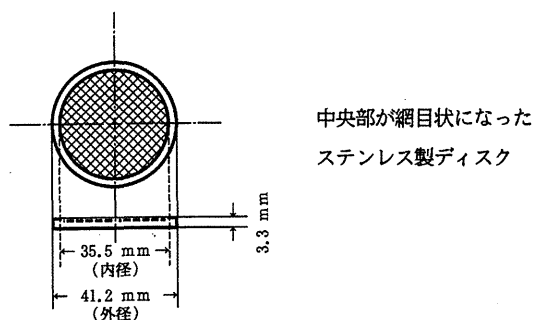
n 回目の放出液採取時におけるツロブテロール ($\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ClNO}$) の表示量に対する放出率 (%) ($n=1,2,3$)

$$= M_S \times \left\{ \frac{A_{T(n)}}{A_S} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_{T(i)}}{A_S} \times \frac{1}{50} \right) \right\} \times \frac{1}{C} \times 50$$

M_S : 定量用ツロブテロールの秤取量 (mg)

C : 1 枚中のツロブテロール ($\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ClNO}$) の表示量 (mg)

図 1 シンカー形状



添付資料 2

パドルオーバーディスク法によるテープ剤の放出試験の共同検定実施要領

I. 目的

日本薬局方に収載を予定している貼付剤の放出試験法(参考1)について, ツロブテロールテープ剤をモデル製剤として, 地方衛生研究所による共同検定を実施し, 放出試験法の試験所間の結果を比較確認し, 試験法の妥当性を確認すると主に, 試験実施に当たって留意する事項を抽出することを目的とする.

II. 実施試験項目及び試験方法

ツロブテロールテープ剤: 放出試験 (パドルオーバーディスク法、別紙1)

III. 試験対象品目及び試料の配布量

ツロブテロールテープ (2mg)	30 枚
定量用ツロブテロール	200mg

IV. 試験実施の流れ

テープ剤 6 枚をとり, 放出試験 (別紙1) を行い, 試料溶液及び標準溶液の吸光度、溶出率を求め、6 製剤についての平均値と標準偏差を求める。
(一連の操作を日を改め 2 回繰り返す)

V. 報告書作成の留意点

報告書様式に記入する。

吸光度を手動で測定した場合は、標準溶液の吸光度は容器番号 1 番の一カ所のみ
に記入しても結構です。

VI. 報告書の提出期限

平成 25 年 3 月末日

VII. 報告書提出先

メールにより 以下のアドレスにお送り下さい。
yomota-chikako@pmda.go.jp

VIII. 本調査実施に関する問い合わせ先

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
規格基準部医薬品基準課

四方田千佳子

〒100-0013

東京都千代田区霞が関 3-3-2

新霞が関ビル 3F

TEL:03-3506-9431 (直通)

FAX:03-3506-9440

E-mail: yomota-chikako@pmda.go.jp

1 6.12 皮膚に適用する製剤の放出試験法

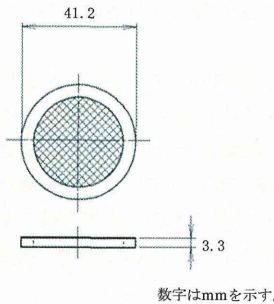
2 本試験法は、皮膚に適用する製剤からの医薬品の放出性を測
3 定する方法を示し、放出試験規格に適合しているかどうかを判
4 定するために使われるものである。これらの製剤では、医薬品
5 の有効性と放出性の関係は個々の製剤特性に依存するため、本
6 試験法は、製剤ごとの品質管理に有効な試験法である。特に、
7 経皮吸収型製剤等では、有効成分の放出挙動の適切な維持管理
8 が必要である。

9 1. パドルオーバーディスク法

10 1.1 装置

11 装置は、溶出試験法〈6.10〉のパドル法の装置を用い、パド
12 ルと容器の他に、試料を容器の底に沈めるために、通例、図
13 6.12-1に示すようなステンレス製(SUS316)の125 μmの目開き
14 の網でできたディスクを使用する。必要に応じて、図6.12-1に
15 類似の異なるサイズのものや、その他の形状のものも使用す
16 ることができる。化学的に不活性で、分析を妨害しないもので
17 あれば、ディスクの代わりに、その他の適切な部品を用いてもよ
18 い。試料を貼り付けたディスクは、パドルの攪拌翼の底部と平
19 行に設置する。パドルの攪拌翼の底部とディスクの表面の距離
20 は、別に規定するもののほか、25±2 mmとする(図6.12-2)。

21 その他、装置の適合性や試験液の取扱い等に関しては、原則
22 として溶出試験法〈6.10〉に従う。



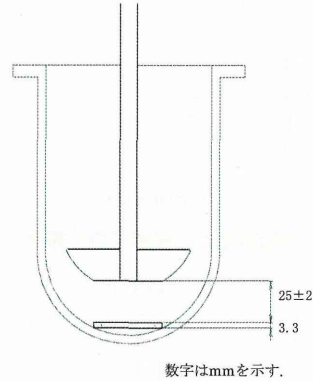
23 図6.12-1 パドルオーバーディスクの仕様例

26 1.2 操作

27 ディスクを入れない状態で、規定された容量の試験液を容器
28 に入れ、試験液の温度が32±0.5℃になるまで待つ。試料を
29 できるだけ平らになるように、両面テープ等を用いた適切な方法
30 で放出面が上になるようにディスクに固定する。試料は、裁断
31 することにより試料の機能が損なわれない場合には、適切な大
32 きさに正確に計って切った試料を、放出試験に使用してもよい。
33 必要に応じて、製剤の形状変化を抑えるために多孔性の膜を放
34 出面に貼り付けることができる。使用した膜に関しては、試験
35 法に、疎水性、親水性の別や孔径等を明記する。膜を使用する
36 場合には、膜と放出面の間に気泡が入らないように注意する。
37 容器の底部に、ディスクを試料の放出面が上になるように、
38 パドル翼の底部や試験液面と平行に設置する。設置後速やかに、
39 規定された回転数でパドルを回し、規定された間隔で又は規定
40 された時間に、試験液の上面とパドルの攪拌翼の上面との中間
41 で容器壁から10 mm以上離れた位置から、試験液を採取する
42 (注：複数回の試験液の採取が規定されている試験では、採取
43 された量と等しい容量の32℃の試験液を補充するか又は試験
44 液の補充が必要ない場合には計算するときに容量変化を補正す

45 る。試験中、容器には蓋をし、適度な間隔で容器内の試験液の
46 温度を確認する)。規定された分析法を用いて放出した有効成
47 分量を測定する。

48 試料を沈めるための部品の形状や素材が図6.12-2と異なるも
49 のを使用し、ほぼ同様の操作を行う場合には、パドルオーバ
50 ディスク法とみなせるが、使用する部品に関する情報を明記す
51 る。



52 図6.12-2 パドルと容器の状態

55 2. シリンダー法

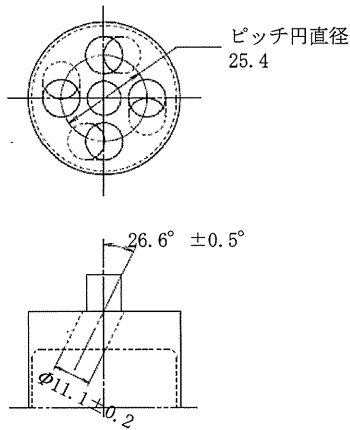
56 2.1 装置

57 装置は、溶出試験法〈6.10〉のパドル法の装置のうち、容器
58 はそのまま使用し、パドルは図6.12-3-1及び図6.12-3-2に示す
59 ようなシリンダー回転部品に置き換えて試験を行う。シリンダ
60 ーは、化学的に不活性なステンレス(SUS316)等を用い、表面
61 を電解研磨する。図6.12-3-2 (A)に円筒形の追加部品を取り付
62 けて図6.12-3-2 (B)と同じサイズになるようにしたものを用い
63 ることができる。容器底部とシリンダー下部の距離は、25±2
64 mmとする。その他、装置の適合性や試験液の取扱い等に関し
65 ては、溶出試験法〈6.10〉に従う。

66 2.2 操作

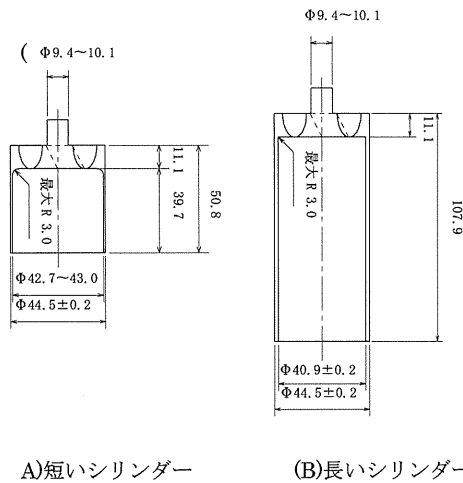
67 規定された容量の試験液を容器に入れ、試験液の温度が32
68 ±0.5℃になるまで待つ。試料から保護シートを取り除き、両
69 面テープ等を用いた適切な方法で、放出面が外側を向くように
70 シリンダーに試料を固定する。必要に応じて、多孔性の膜を放
71 出面に貼り付けることができる。使用した膜に関しては、試験
72 法に疎水性、親水性の別や孔径等を明記する必要がある。

73 シリンダーを溶出試験装置に取り付け、速やかに、規定され
74 た回転数でシリンダーを回転させる。規定された間隔で又は規
75 定された時間に、試験液の上面とシリンダーの底部との中間で
76 容器壁から10 mm以上離れた位置から、試験液を採取する
77 (注：複数回の試験液の採取が規定されている試験では、採取
78 された量と等しい容量の32℃の試験液を補充するか又は試験
79 液の補充が必要ない場合には計算するときに容量変化を補正す
80 る。試験中、容器には蓋をし、適度な間隔で容器内の試験液の
81 温度を確認する)。規定された分析法を用いて放出した有効成
82 分量を測定する。



数字はmmを示す.

図6.12-3-1 シリンダー回転部品の上端構造の仕様例



数字はmmを示す.

図6.12-3-2 シリンダー回転部品の仕様例

3. 縦型拡散セル法

3.1 装置

装置は、二つのチャンバーに分かれた縦型の拡散セルから成

り、二つのチャンバーはクランプによって固定されている。縦型拡散セルの例を図6.12-4に示す。これらのセルは、ガラス、プラスチック等の化学的に不活性で分析を妨害しない材質を使用する。

3.2 操作

規定された容量の試験液をあらかじめ回転子を入れたレセプターチャンバーに入れ、試験液の温度を 32 ± 1.0 °Cに保つ。必要に応じて多孔性の膜を放出面に貼り付けることができる。使用した膜に関しては、疎水性、親水性の別や孔径等を明記する必要がある。試料をドナー側に均一に設置し、速やかに一定の回転数でマグネチックスターラーにより回転子を回転させる。規定された間隔で又は規定された時間に、試験液を採取する。サンプリング時には試験液内に泡が入らないようにする。規定された分析法を用いて試験液中に放出した有効成分量を測定する。その他の試料についても同様の操作を行う。

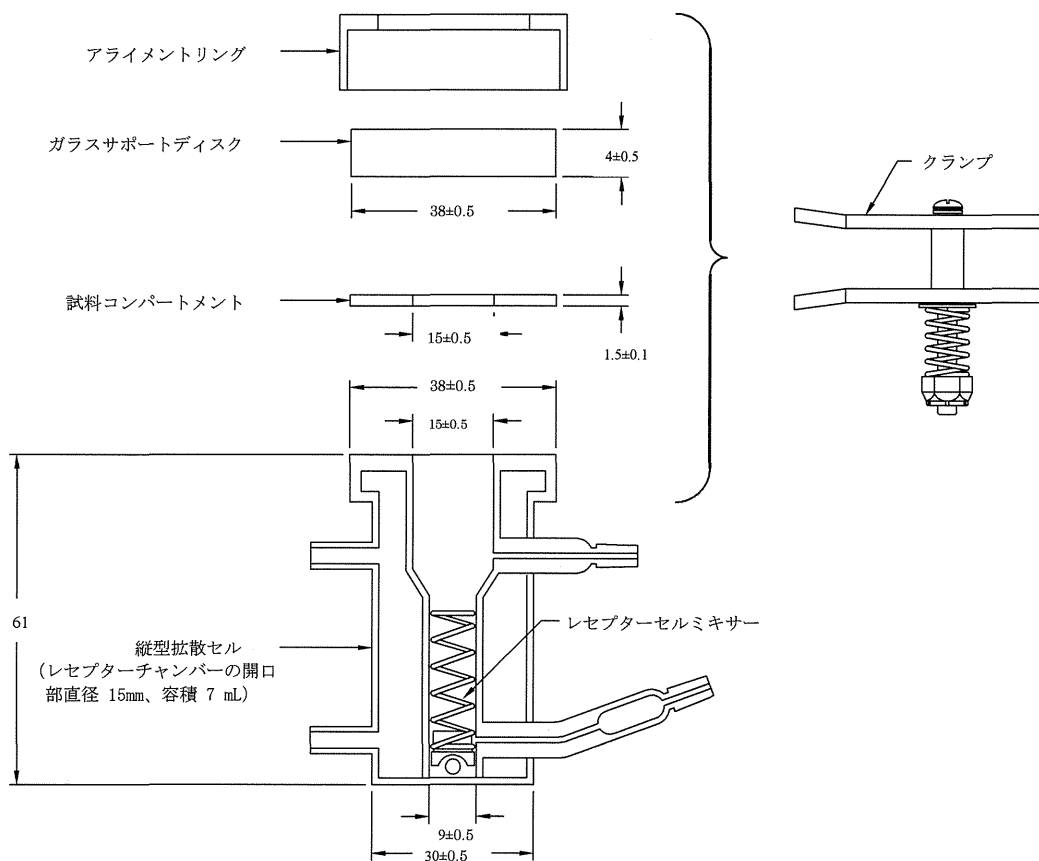
4. 試験液

試験液には、通常、pH 5~7の範囲における任意の緩衝液(イオン強度0.05程度)を用いる。必要に応じて、界面活性剤の添加、pHの変更、イオン強度の変更を行っても良い。試料の形状に影響を及ぼさなければ、水-アルコール混液、有機溶媒等を用いることができる。液量は、200 mL, 500 mL, 900 mLとするが、200 mLとする場合には特別な容器とミニパドル等を使用する。

5. 判定法

医薬品各条には、試験液採取時間における試料からの放出率の規格幅を記載する。

別に規定するもののほか、試料からの有効成分の放出率が表6.12-1の判定基準を満たすときに適合とする。L₁又はL₂を満たさない場合には、L₃まで試験を行う。各時点の放出率の限度は、表示量に対する百分率で表されている。限度値は、規定された各試験液採取時間でのそれぞれの放出率の値である。複数の範囲が示されている場合は、それぞれの範囲で判定基準を適用する。



数字はmmを示す。

図6.12-4 縦型拡散セルの例

表6.12-1 判定基準

水準	試験個数	判定基準
L ₁	6	全ての個々の放出率が、規定範囲内(限度値も含む)である。
L ₂	6	12個(L ₁ +L ₂)の試料の平均放出率が規定された範囲内(限度値も含む)であり、かつ、個々の試料からの放出率は規定された範囲から表示量の±10%を超えて外れるものがない。
L ₃	12	24個(L ₁ +L ₂ +L ₃)の試料の平均放出率が規定された範囲内(限度値も含む)であり、かつ、規定された範囲から表示量の±10%を超えて外れるものが、24個のうち2個以下であり、更に、規定された範囲から表示量の20%を超えて外れるものがない。

1

別紙4

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト (参考)

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
特になし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
特になし					

