

第10回医薬品品質フォーラムシンポジウム  
生物学的同等性試験ガイドラインの改訂に向けて  
- 医薬品品質フォーラム溶出試験WG での議論から -

# 規格試験としての溶出試験

製薬協 製剤研究部会

アステラス製薬 製剤研究所

高橋 豊

## はじめに

### 【議論に至った背景】

- 溶出試験の規格試験設定については、各社が個別に当局と相談して設定しているが、レビューアにより対応が異なるケースがある。
- BEガイドラインに関する議論から派生した課題も含めて、規格設定の考え方、データのとり方について議論した。

### 【医薬品品質フォーラム溶出試験WGでの議論項目】

- 崩壊試験設定の可能性
- 溶出試験条件の設定
- 溶出試験液の選定
- 溶出試験機のキャリブレーション

## 崩壊試験設定の可能性

### 【現状の課題点】

新医薬品の規格設定のガイドライン（Q6A）のフローチャート7（1）では、一定条件を満たすものについては、溶出試験に代わって崩壊試験を設定できるとあるが、実際許可されているケースは少ないと思われる。

### 【産からの要望】

ガイドラインの条件を満たせば、崩壊試験を設定できることを確認したい。

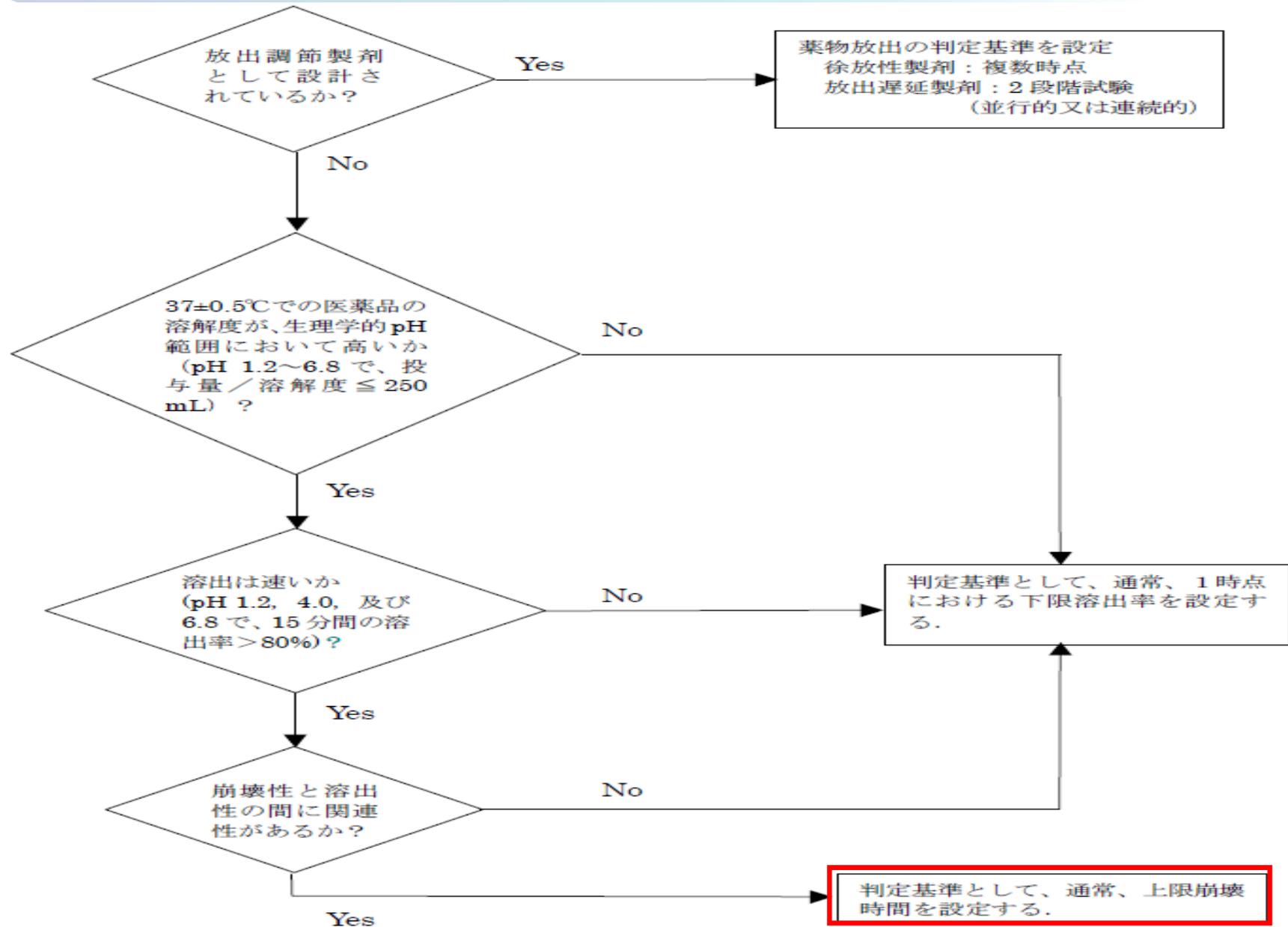
### 【議論の経緯】

- 崩壊と溶出の相関を示すことは難しい。溶出が速い製剤では崩壊と溶出の相関を示すことはできないだろう。
- 溶出が非常に速い製剤では、規格試験（承認規格）は溶出試験とし、日常的な管理は崩壊試験で行うことは可能かもしれない。Release testは崩壊試験、shelf life specificationは溶出試験ということである。

### 【合意内容】

Q6Aに従って崩壊試験を設定することはできる。ただし、崩壊と溶出の関連性を示す必要があり、ハードルは高い。規格試験は溶出試験とし、日常は代替法として崩壊試験で管理するという方法はある。

# ICH Q6A, フローチャート # 7 : 製剤の溶出試験の判定基準の設定



## 溶出試験条件の設定

### 【現状の課題点】

ベッセルへの付着や堆積が起こりやすい製剤や落下場所により溶出バラツキが発生しやすい製剤の場合には、パドル法 50 rpm、900 mLの試験条件では適切な規格を設定できないことがある。

### 【産からの要望】

妥当な理由があれば柔軟に試験条件が設定できることを確認したい。

### 【議論の経緯】

- 企業側は、製品個々の特性に合わせて適切な規格試験条件を設定している。  
(事例参照)
- 現状、溶出がBAに影響するかというデータがなく、品質管理の観点で、実測値を基に設定されているケースが多いが、将来的にはICHガイドラインに近づきたい。

### 【合意内容】

ベッセルへの付着や堆積が起こりやすい製剤や落下場所により溶出バラツキが発生しやすい製剤では、妥当なデータが提出されれば、パドル法50 rpm、900 mL以外の試験条件についても設定可能である。

# 溶出試験条件の設定

## －事例－

事例1	50 rpm以外のパドル回転数の選択(マウントによりばらつくため、回転数を上げて承認を取得した)事例
事例2	堆積の影響によりシンカーを使用した規格試験法を設定した事例。ヒトBE試験でin vitroで認められた差がヒトではないことを確認済(即放性製剤)。
事例3	900 mL以外の試験液量の選択事例
事例4	含量追加申請において、実測値を基に、既承認含量製剤とは異なる溶出規格を設定した事例

## 事例1 パドル法 50 rpm以外の溶出試験設定

### マウントにより、パドル法（50 rpm）以外を採用した事例

#### 背景

剤形追加：錠剤（＋細粒）



溶出試験：

錠剤ではパドル法50rpm設定

細粒では（pHにかかわらず）

添加剤堆積による溶出遅延発生

→いずれの条件においても

溶出挙動は非類似

#### 対策

ヒトBE試験で剤形間の同等性を確認



堆積による溶出遅延がヒトBAに影響しないことを確認

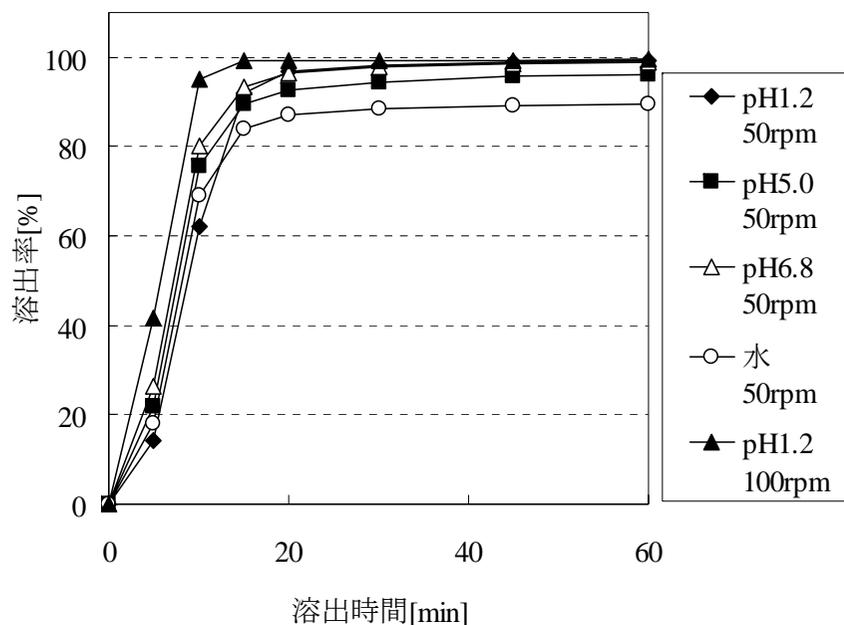


規格試験法には、一定時間内に試験が終了できる回転数、試料量、時間を設定

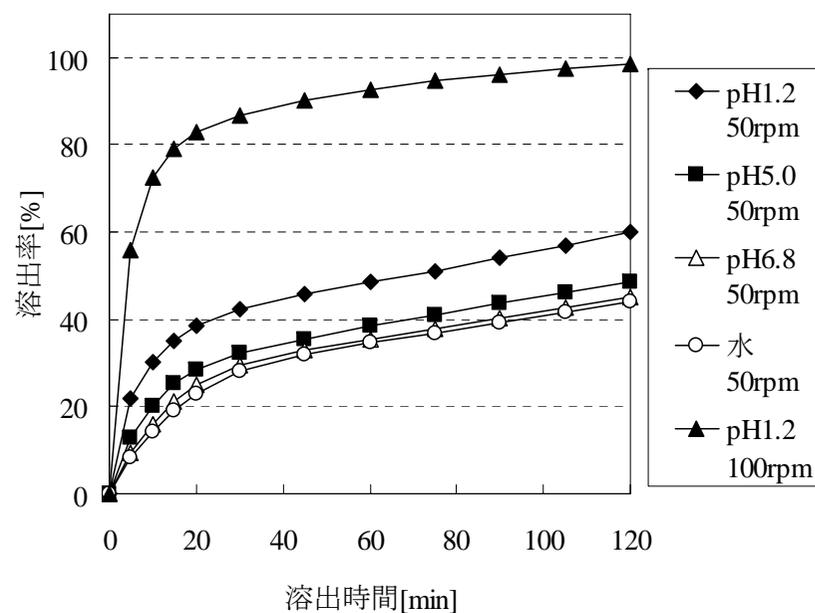
⇒ 承認

## 剤形間（錠剤、細粒）の溶出挙動の比較

### 錠剤の溶出挙動



### 細粒の溶出挙動



ヒトにおけるBE試験： 両剤形は、生物学的に同等  
(細粒/錠剤比：Cmax=1.03, AUC=1.02)

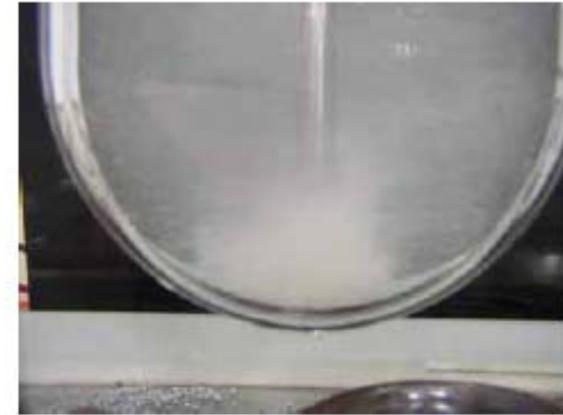
## 細粒剤のベッセル内部での様子



(a) パドル回転数50 rpm



(b) パドル回転数75 rpm



(c) パドル回転数100 rpm

ベッセル底部  
に堆積



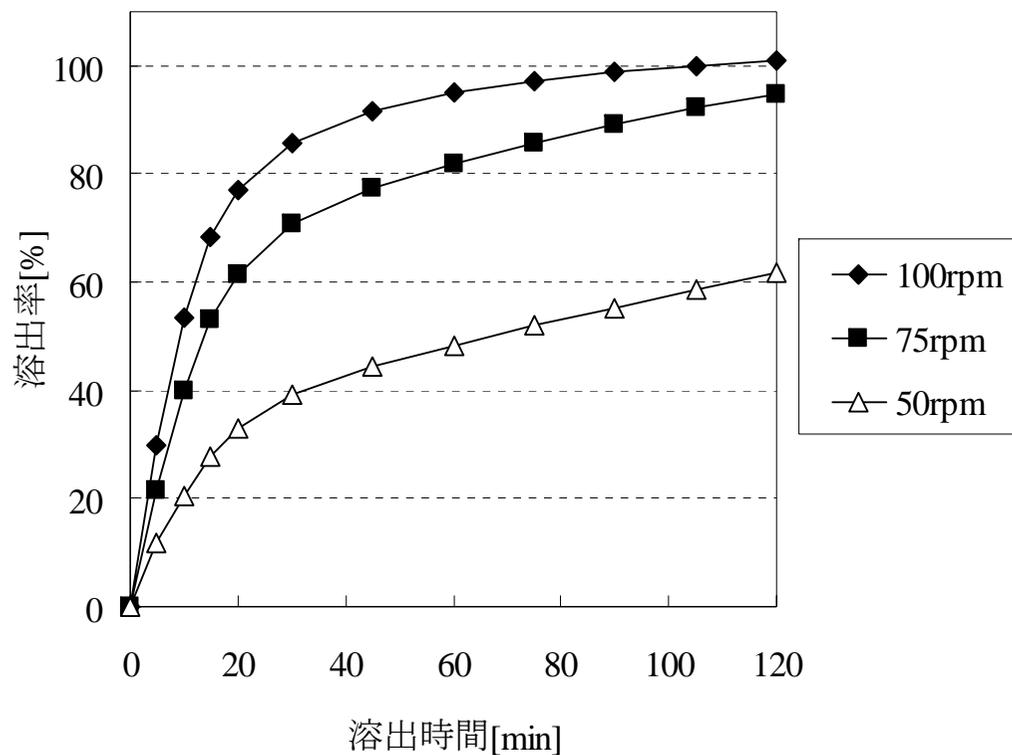
堆積は  
ほとんどない

**細粒剤においても、吸収性良好（錠剤と生物学的に同等）**



製剤は、消化管内を移動するため、定常的な堆積は起きない  
消化管内では、十分、分散され、溶解、吸収されると推定

# 事例1 パドル法 50 rpm以外の溶出試験設定 cont'd



**パドル回転数75 rpm、試験時間90分を採用**

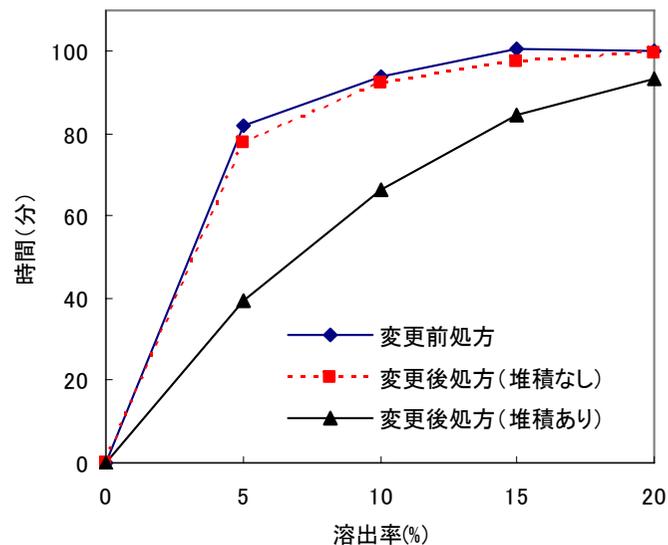
## 事例2 シンカーを使用した錠剤溶出試験設定

### 背景

分割性がよい割線錠へ一変申請  
処方変更はE水準



崩壊した製剤成分の堆積による  
溶出遅延が発生



変更前後処方のパドル法 (50 rpm) の結果

### 対策

ヒトBE試験で変更前後の製剤の同等性を確認

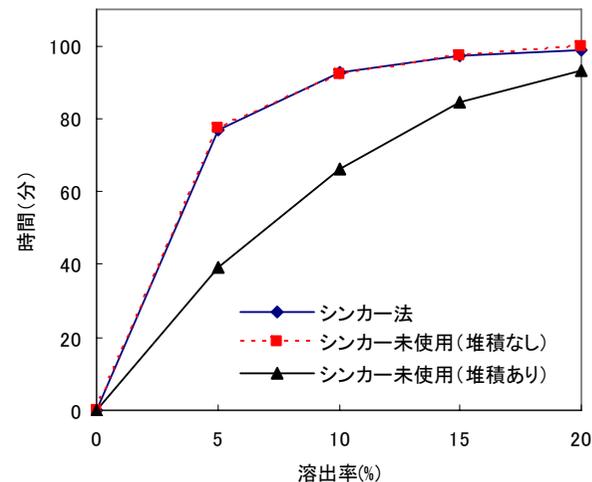


堆積による溶出遅延がヒトBAに影響しないことを確認



規格試験法にはシンカー法を適用

⇒ 崩壊した製剤成分を適度に分散し、堆積しないときのプロファイルに一致することを説明し、承認された



変更後処方のパドル法 (50 rpm) の結果

### 事例3 900 mL以外の試験液量の選択事例

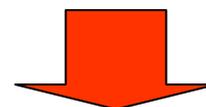
#### 規格試験液量に900 mL以外が採用されている事例

##### 背景

薬物濃度が薄すぎたことにより  
900 mLでは検出感度が低下した

##### 対策

試験液量を500 mLとし、濃度を高めた



試験液量500 mLを選択した

## 事例4 含量違いで承認規格が異なる事例

### 含量追加申請において、実測値を基に既承認含量製剤とは異なる規格を申請し承認を得た事例

既承認の含量製剤：E錠X mg      含量追加製剤：E錠Y mg

規格値： X mg錠 85%以上（15分） Y mg錠 80%以上（15分）

#### X mg錠溶出結果

検体	溶出率 (%)	平均値 (%)	3Lot平均値 (%)
1	99.5, 103.6, 97.4, 98.8, 95.9, 98.4	98.9	98.0
2	97.3, 94.8, 98.4, 95.9, 96.9, 95.0	96.4	
3	98.9, 96.4, 98.9, 100.3, 96.3, 101.2	98.7	

#### Y mg錠溶出結果

検体	溶出率 (%)	平均値 (%)	3Lot平均値 (%)
1	90.5, 95.2, 93.7, 94.5, 95.9, 94.3	94.0	93.3
2	94.6, 98.1, 97.4, 96.8, 96.2, 86.1	94.9	
3	94.1, 88.5, 89.4, 83.4, 94.8, 95.2	90.9	

X mg錠及びY mg錠各3Lotの平均値の差（約5%）から  
Y mg錠は5%低い規格値を設定

## 溶出試験液の選定

### 【現状の課題点】

試験液と有効成分、添加剤との間に相互作用が認められる場合には、BEガイドラインに記載された試験液では適切な規格試験条件を設定できないことがある。

### 【産からの要望】

妥当な理由があれば柔軟に試験液(界面活性剤の添加量と種類、緩衝液のイオン種)が選定できることを確認したい。

### 【議論の経緯】

- イオン種に関して、例えば、日局崩壊試験液(溶出試験液ではなく)第2液や弱酸性のpHのMcIlvaineの代わりにUSP試験液を使うことは問題ない。
- 界面活性剤に関して、BEガイドラインで規定した種類、濃度であれば説明しやすいが、それ以外はヒトBAがないと説明し難い。

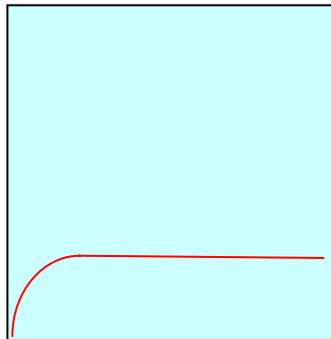
### 【合意内容】

ヒトにおけるBAと関連するデータがあれば、界面活性剤の添加量と種類については、BEガイドラインに記載された以外の試験液条件設定は可能である。なお、緩衝液のイオン種のように、薬物の特性からの説明でBEガイドラインに記載された試験液以外の条件を設定できる場合もある。

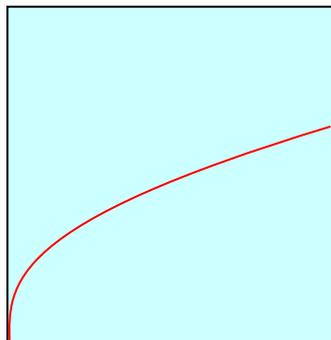
## 溶出試験液の選定 ー 想定事例 ー

### ① 界面活性剤の添加量と種類

試験液で規定時間（pH1.2：2時間、その他：6時間）以内に85%以上溶出しない



溶出が頭打ちになる事例で  
 溶解度から妥当である/試験時間を長くする/  
 試験終了後に250rpm試験/  
 で溶出しない場合は、界面活性剤の添加が妥当と  
 考えられる。



溶出速度が遅い事例では  
 （試験時間を長くする、回転数を上げる、界面活性剤添加）の  
 いずれかが奏効する可能性がある。



試験時間を長くする、回転数を上げる、界面活性剤添加のい  
 ずれかの結果若しくは全てを示し妥当性を証明する。

## 溶出試験液の選定 ー想定事例ー

### ②緩衝液のイオン種の選択について

例)

- SLSとカリウム塩を含む緩衝液の相互作用回避
- 有効成分と緩衝液イオン種の相互作用回避  
(ゲル化、分解)
- 添加剤のクロスカルメロースNaと水  
→塩の添加等

## 溶出試験機のキャリブレーション

### 【現状の課題点】

USPではメカニカルキャリブレーション+USPプレドニゾンキャリブレター錠、FDA、ASTMではメカニカルキャリブレーションのみが推奨されているが、日本における考え方が不明である。

### 【産からの要望】

溶出試験機のキャリブレーションについては、企業が適切に考える方法で実施することでよいことを確認したい。

### 【議論の経緯】

- 公式には日局記載の方法がある。
- 方法を統一化することは難しい。各製剤の特性に応じて必要な項目を適切に判断できれば、企業の判断で実施してよい。

### 【合意内容】

溶出試験機のキャリブレーションは、企業が適切と考える方法で実施してよい。