

富山産業製溶出試験器の稼働性能

溶出試験は、経口製剤について、その品質の均一性を担保するために行われますが、生物学的非同等性を防ぐことを目的とした試験とも位置づけられています。どちらの場合においても試験の再現性が重要になるのはいうまでもなく、薬局方では国際調和に基づき装置や操作を細かく規定しています。

弊社は溶出試験器のトップメーカーとして1連式から8連式までの溶出試験器を製造販売していますが、ここでは、そのうちの6連式溶出試験器 NTR-6100A およびその後継モデル NTR-6200A/AC、ならびに8連式の NTR-8000AC を対象に、パドル法(装置2)での稼働性能を評価した結果についてご紹介します。

1. NTR-6100A の稼働性能

8 台の NTR-6100A を用い、試験器を除く同一試験条件下で USP プレドニゾン標準錠剤 O0C056 の溶出率を測定した結果を表 1 に、また、このデータから一元配置分散分析により 6 ベッセルの平均溶出率、試験器の変動、併行精度および室内再現精度を推定した結果を表 2 に示します。

試験は USP プレドニゾン標準錠剤の証明書に記載された手順に従いました。また、サンプリングは用手操作により行いました。なお、別の実験によりベッセル間に有意差がないことが確認されましたので、データはベッセルを併行条件とみなして解析しています。

表 1 複数の NTR-6100A による USP プレドニゾン標準錠剤 O0C056 の溶出率(%)

Serial No.	NTR-6100A No. 1	NTR-6100A No. 2	NTR-6100A No. 3	NTR-6100A No. 4	NTR-6100A No. 5	NTR-6100A No. 6	NTR-6100A No. 7	NTR-6100A No. 8
Vessel 1	26.3	26.6	26.5	30.3	29.3	29.6	31.8	29.5
Vessel 2	26.7	26.9	26.6	29.0	28.9	26.7	27.5	30.8
Vessel 3	26.5	26.3	26.6	29.3	28.6	28.1	30.5	27.4
Vessel 4	26.5	26.1	26.1	26.8	28.4	28.5	29.2	28.2
Vessel 5	26.4	28.4	26.6	26.8	28.8	27.2	29.3	26.6
Vessel 6	26.5	28.2	27.6	27.0	29.3	26.2	26.7	28.0

表 2 分散分析表

要因	平方和	自由度	平均平方	F 値	F 境界値
試験器	42.686	7	6.098	4.407	2.249
残差	55.348	40	1.384		
合計	98.035	47			

6 ベッセルの平均	: 27.83 %	95 %信頼区間 [26.98 %, 28.67 %]
試験器による変動	: 相対標準偏差 3.19 %	95 %信頼区間 [2.11 %, 6.48 %]
併行精度	: 相対標準偏差 4.23 %	95 %信頼区間 [3.47 %, 5.41 %]
室内再現精度	: 相対標準偏差 5.29 %	95 %信頼区間 [4.17 %, 7.25 %]
※ 自由度(近似)	: 26	

上記のように、NTR-6100A のみを変動要因とした試験の精度は相対標準偏差(RSD) 5.29 %であり、このうちの 3.19 %に相当する変動が NTR-6100A の機差によるもの

でした。併行精度は RSD 4.23 %ですので、偶然誤差から分離できない誤差、例えば、操作や標準錠剤などの要因が無視できないことがわかります。

2. NTR-6100A による試験の室間再現精度

別の8台のNTR-6100Aを用い、試験室、試験器、試験者および測定治具を変動因子とした室間再現条件下で同様に USP プレドニゾン標準錠剤 O0C056 の溶出率を測定

した結果と、そのデータから一元配置分散分析により6ベッセルの平均溶出率、併行精度および室間再現精度を推定した結果を、表 3 および表 4 に示します。

表 3 NTR-6100A による室間再現条件下での USP プレドニゾン標準錠剤 O0C056 の溶出率(%)

Serial No.	NTR-6100A No. 11	NTR-6100A No. 12	NTR-6100A No. 13	NTR-6100A No. 14	NTR-6100A No. 15	NTR-6100A No. 16	NTR-6100A No. 17	NTR-6100A No. 18
Vessel 1	27.6	29.6	26.6	31.7	30.4	28.9	26.9	28.4
Vessel 2	28.4	29.4	28.8	33.3	29.2	28.7	28.0	27.8
Vessel 3	28.0	27.9	28.7	35.2	28.6	26.0	29.1	30.4
Vessel 4	28.5	29.0	28.8	36.3	28.9	29.1	29.4	30.4
Vessel 5	30.2	29.0	28.1	31.4	29.5	27.9	30.0	26.3
Vessel 6	29.4	29.1	27.6	33.1	32.1	26.1	28.6	28.3

表 4 分散分析表

要因	平方和	自由度	平均平方	F 値	F 境界値
室間再現条件	137.607	7	19.658	11.947	2.249
残差	65.816	40	1.645		
合計	203.423	47			

6 ベッセルの平均 : 29.26 % 95 %信頼区間 [27.75 %, 30.78 %]

併行精度 : 相対標準偏差 4.38 % 95 %信頼区間 [3.60 %, 5.61 %]

室間再現精度 : 相対標準偏差 7.37 % 95 %信頼区間 [5.39 %, 11.62 %]

※ 自由度(近似) : 14

上記の結果は、NTR-6100A で USP プレドニゾン標準錠剤 O0C056 を試験したとき、標準的な溶出率の測定結果は 6 ベッセルのいずれにおいても 95 %の確率で 29.26 % ± 2.51 % (2.51=1.96×29.26×0.0438) の範囲にあることを意

味します。また、すべての試験室において測定される溶出率は 95 % の確率で 29.26 % ± 4.23 %の範囲にあることとなります。なお、USP プレドニゾン標準錠剤 O0C056 のパドル法での溶出率規定範囲は 26 % - 47 %です。

3. 試験器機種間の有意性

3 台の溶出試験器 NTR-6200A および NTR-8000AC を用いて室間再現条件下で USP プレドニゾン標準錠剤 O0C056 の溶出率を各々 1 度測定し、一元配置分散分析により NTR-6200A では 6 ベッセル、NTR-8000AC では 8

ベッセルの平均溶出率および室間再現精度を推定した結果を以下に示します。試験は NTR-6100A のときと同様に USP プレドニゾン標準錠剤の証明書に記載された手順に従い、用手操作によりサンプリングしました。

表 5 NTR-6200A による USP プレドニゾン標準錠剤 O0C056 の溶出率(%)

Serial No.	NTR-6200A No. 1	NTR-6200A No. 2	NTR-6200A No. 3
Vessel 1	30.7	28.4	28.4
Vessel 2	29.7	30.4	29.3
Vessel 3	30.4	28.4	28.2
Vessel 4	30.6	30.9	29.7
Vessel 5	30.1	32.3	27.6
Vessel 6	29.8	27.5	28.6

表 6 分散分析表

要因	平方和	自由度	平均平方	F 値	F 境界値
室間再現条件	7.694	2	3.847	2.866	3.682
残差	20.135	15	1.342		
合計	27.829	17			

6 ベッセルの平均 : 29.49 % 95 %信頼区間 [27.51 %, 31.48 %]

室間再現精度 : 相対標準偏差 4.50 % 95 %信頼区間 [3.19 %, 7.64 %]

※ 自由度(近似) : 11

表 7 NTR-8000AC による USP ブレドニゾン標準錠剤 O0C056 の溶出率(%)

Serial No.	NTR-8000AC No. 1	NTR-8000AC No. 2	NTR-8000AC No. 3
Vessel 1	26.2	29.9	29.6
Vessel 2	26.4	31.5	29.1
Vessel 3	29.9	29.0	29.2
Vessel 4	29.6	28.4	28.8
Vessel 5	29.7	27.5	26.3
Vessel 6	26.8	29.4	26.7
Vessel 7	28.7	29.7	28.3
Vessel 8	28.0	31.0	32.0

表 8 分散分析表

要因	平方和	自由度	平均平方	F 値	F 境界値
室間再現条件	7.564	2	3.782	1.577	3.467
残差	50.347	21	2.397		
合計	57.911	23			

8 ベッセルの平均 : 28.81 % 95 %信頼区間 [27.10 %, 30.52 %]
 室間再現精度 : 相対標準偏差 5.57 % 95 %信頼区間 [4.28 %, 7.95 %]
 ※ 自由度(近似) : 21

上記の結果と第 1 項の NTR-6100A の結果を 2 標本検定の(平均の差および分散の比の検定)として試験器機種間の有意性を評価したところ、以下のようになりました。

表 9 2 標本検定

NTR-6200A(対 NTR-6100A)			
平均の差	: t 値 0.213	t 境界値 [-2.447, 2.447]	自由度(近似): 6
分散の比	: F 値 0.611	F 境界値 [0.298, 3.095]	
NTR-8000AC(対 NTR-6100A)			
平均の差	: t 値 -0.379	t 境界値 [-2.571, 2.571]	自由度(近似): 5
分散の比	: F 値 0.755	F 境界値 [0.390, 2.828]	

この 2 標本検定により、NTR-6100A と NTR-6200A、NTR-6100AとNTR-8000AC の、どちらの間にも平均溶出率および室間再現精度に有意差は認められませんでした。NTR-6200A および NTR-8000AC は改良された新し

いモデルですが、駆動機構は基本的に NTR-6100A と同じであり、ベッセルも同一規格のものを使用していますので、試験結果に大きな違いが生じることはありません。

(2007 年 7 月 21 日)

富山産業株式会社



〒531-0072 大阪市北区豊崎4丁目 3-6
 TEL 06-6371-2637
 FAX 06-6372-0843

<http://www.toyamas.co.jp/>