

日本薬局方崩壊試験法の条件に対する一考察  
— 特に腸溶性製剤について —小 藤 恭 子\*, 山 田 豊\*, 毎 田 千恵子\*,  
村 田 慶 史\*, 宮 本 悦 子\*, 河 島 進\*The consideration to the Disintegration Test  
in Japanese Pharmacopeia for Enteric-coated Dosage FormsKyoko Kofuji \*, Yutaka Yamada \*, Chieko Maida \*,  
Yoshifumi Murata \*, Etsuko Miyamoto \*, Susumu Kawashima

Received October 31, 1997

## はじめに

内用固形製剤では薬物の生物学的利用率は薬効に大きく反映し、特に消化管内での主薬の放出、溶解が重要な因子となる。このような製剤の評価方法としては主薬の溶解速度を測定する溶出試験が主流となりつつあるが、崩壊が安定していない製剤では間違いなく生物学的利用率に影響を与え、薬効も不安定なものになることは十分に予測される。製剤の製造工程における品質管理を目的に崩壊試験法は1921年(4局)に最初に記載、1955年(6局)に腸溶性製剤試験法として採用された、7局からは内用固形製剤全般に適用されるに至った。何度かの改定を経て、記載方法には違いがあるものの米国、英国、ヨーロッパなどとほぼ同じ規格の装置で試験が実施され現在に至っている<sup>1)</sup>。このような状況下、平成6年12月15日に公布の日本薬局方第十二改正第二追補(厚生省告示第384号)において腸溶性製剤に対する崩壊試験法の一部が改正<sup>2)</sup>された。この狙いは近年、加齢による生理機能の変化や疾患による胃液減少症などが報告<sup>3)</sup>されていることから、無胃酸症の傾向にある人への投与を配慮したものである。これまで腸溶性の製剤の崩壊試験では、崩壊試験法第1液(pH約1.2:人工胃液)による試験を行った試料を、引き続き第2液(pH約6.8:人工腸液)で試験する方法をとっていたが、第1液による前処理の有無に関係なく第2液で製剤が崩壊できることを重要視し、第1液、第2液について別々の試料で試験を行う方法に変更されたものである。腸溶性製剤は医薬品の胃液における安定性などを配慮し、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどのコーティング剤を用い、製剤に耐酸性の性質を付加している。しかしながら、製剤のなかには複数の性質を改善するように工程を組んでいる場合もある。改正、約半年後<sup>4)</sup>に、数種の腸溶性の製剤(表1)

---

\*薬学部  
Faculty of Pharmaceutical Sciences

## 2 小藤 恭子, 山田 豊, 毎田千恵子, 村田慶史, 宮本悦子, 河島 進

を購入, 崩壊試験を実施し, 市販製剤への対応状況及び, 製剤化の目的, 試験方法のあり方について検討を行った。

表 1

商品名	含有成分	コーティングの種類	製剤化の目的
アデホスコーク腸溶錠 <sup>20)</sup>	アデノシン三リン酸二ナトリウム	フィルム	胃での不活性化防止
E.A.C錠 <sup>2)</sup>	アスピリン、アスコルビン酸	糖衣	胃障害防止
ウロナミン腸溶錠 <sup>3)</sup>	マンデル酸ヘキサミン	フィルム	胃障害防止、胃酸による分解防止
エラスチーム錠 <sup>4)</sup>	エラステルゼ	フィルム	胃酸による分解防止
K.C.L.腸溶錠 <sup>5)</sup>	塩化カリウム	糖衣	胃障害等軽減
サークレチンS錠 <sup>6)</sup>	カリジノゲナーゼ	フィルム	胃での不活性化防止
ダーゼン錠 <sup>7)</sup>	セラペプターゼ	フィルム	胃での不活性化防止
ドバストンSE錠 <sup>8)</sup>	レボドパ	フィルム	胃腸障害軽減、腸管内酵素による分解防止
トリノシン腸溶錠20mg <sup>9)</sup>	アデノシン三リン酸二ナトリウム	フィルム	胃での不活性化防止
トレンタール錠 <sup>10)</sup>	ペントキシフィリン	糖衣	胃障害防止
NAPP(ナップ)錠 <sup>11)</sup>	プロトボルフィリン二ナトリウム	フィルム	胃壁への膠着、胃酸による分解防止
ハリドール腸溶錠50 <sup>12)</sup>	フマル酸ベンシクラン	糖衣	胃酸による分解防止
ピンプロン錠 <sup>13)</sup>	プロトボルフィリン二ナトリウム	糖衣	胃壁への膠着、胃酸による分解防止
フラジオ腸溶錠-250 <sup>14)</sup>	硫酸フラジオマイシン	フィルム	薬物送達
プロルモン錠 <sup>15)</sup>	プロトボルフィリン二ナトリウム	糖衣	胃壁への膠着、胃酸による分解防止

製造元：<sup>1)</sup> 興和, <sup>2)</sup> 富山化学工業, <sup>3)</sup> 住友製薬, <sup>4)</sup> エーザイ, <sup>5)</sup> 丸石製薬, <sup>6)</sup> 帝国臓器製薬, <sup>7)</sup> 武田薬品工業,

<sup>8)</sup> 三共, <sup>9)</sup> トーアエイヨー, <sup>10)</sup> ヘキストジャパン, <sup>11)</sup> ミドリ十字, <sup>12)</sup> 住友製薬, <sup>13)</sup> 日研化学, <sup>14)</sup> 日本化薬,

<sup>15)</sup> 東京田辺製薬

## 方 法

1. 使用機器：崩壊試験器；富山産業 NT-20HS

2. 崩壊試験法：日本薬局方第十二改正<sup>5)</sup>に従い, 従来法及び第二追補による方法により行った。第1液, 第2液の調製には全て特級試薬を用いた。

3. モデル薬物

顆粒剤及び顆粒状の形で充填したカプセル剤以外の腸溶性の製剤でメーカーの異なる15種(糖衣錠6種, フィルムコーティング錠9種)を無作為に選択した。なお, 腸溶性製剤のうち, 特殊な剤皮を用いた場合や酵素製剤の一部など, 第1液による試験を行った後, 引き続いて第2液により試験を行う必要のある製剤は別に医薬品各条に記載されるが, 用いた15種はいずれも該当しないものを選択した。

## 結果・考察

検討した腸溶性の製剤15種のうち, ウロナミン腸溶錠(住友製薬)1種が第二追補での第2液における試験に適合しない結果となった(表2)。

表 2

商品名	従来法	第2 追補による方法	
		第1液	第2液
アデホスコーク腸溶錠20	○	○	○
E.AC錠	○	○	○
ウロナミン腸溶錠	○	○	×
エラスチーム錠	○	○	○
K.C.L.腸溶錠	○	○	○
サークレチンS錠	○	○	○
ダーゼン錠	○	○	○
ドパストンSE錠	○	○	○
トリノシン腸溶錠20mg	○	○	○
トレンタール錠	○	○	○
NAPP(ナップ)錠	○	○	○
ハリドール腸溶錠50	○	○	○
ピンプロン錠	○	○	○
フラジオ腸溶錠-250	○	○	○
プロルモン錠	○	○	○

○は適合、×は不適合

この錠剤は、主成分(マンデル酸ヘキサミン)が極めて吸湿性であるため、品質の安定性を目的に、最外層に物理的及び化学的に安定でかつ水蒸気透過性が小さく、pH5.8以下で溶解する防水性皮膜が施されている<sup>※2</sup>ためと判断される。このように製剤化の過程で本来の腸溶性を目的とした耐酸性の性質以外に製剤の品質を配慮した処置(皮膜)が施されている製剤では第2液のみでは崩壊しない可能性があり、患者によっては十分な薬効が期待できないことが示唆された。

近年、高齢者における薬物療法では複数疾患による多剤併用による副作用に加えて、その生理機能の変化、特に臓器機能の低下が問題視されている<sup>3)</sup>。そのうち、胃腸機能に見られる変化として加齢に伴い、胃酸の分泌の減少、胃液pHの上昇、胃内容物排出時間の延長などがある。また、萎縮性胃炎、胃癌、胃の手術、WDHA症候群や胃潰瘍などの疾患<sup>4)</sup>による胃酸分泌の低下が見られる低酸症、胃液減少症、分泌の全く認められない無酸症などが知られている。胃液のpHの正常値は1.5~2.0で、1.5以下は過酸、2.4~4.0は減酸症、4.0以上は無胃酸症とされる。緒方<sup>6~8)</sup>は、健常人中の低酸(低酸及び無酸)症の比率の年齢分布を示し、低酸症の人は10代ではほとんど見受けられないが、20代では約10%、30代では約20%、40代では約40%、50代では約60%の人が該当すると報告している。また健常人の食事摂取後の酸分泌と胃内pHを測定し、食事摂取後は胃酸の分泌にも関わらず、食物中の蛋白質による緩衝作用のためpHはやや中性に傾くと報告している。したがって医薬品の性質上、製剤化の方法によっては健常人に用いる場合にあっても服用時間などを考慮した場合、崩壊しない危険性を有していることになる。今回の改正では腸溶性製剤以外のコーティング剤においても無胃酸症の人を考慮し、試験液を第1液から水に変更して実施し、改善を図っているが、先に述べたように薬物送達システムの導入により、通例の試験法では評価の難しい製剤も開発されてきている。現在、医療用医薬品集<sup>9)</sup>には20品目の腸溶性製剤が収載されているが、この中には胃溶、腸溶を兼ねた持続性の複合製

4 小藤 恭子, 山田 豊, 毎田千恵子, 村田慶史, 宮本悦子, 河島 進

剤なども含まれており, 製剤個々の対応が必要である。以上から, 臨床の場での医薬品の適正使用の重要性が示唆される。

#### 引用文献

- 1) 第13改正日本薬局方解説書(廣川書店)
  - 2) 第12改正日本薬局方第二追補解説書(廣川書店)
  - 3) 上田 慶二, “患者の病態・生理と薬物投与”, 日本薬剤師研修センター監修, 薬業時報社, 1997, 23-31.
  - 4) 山口 健, “最新薬物療法manual—投薬の基本と治療プログラム—”, 下巻, 日本臨床社, 1991, 823-825.
  - 5) 第12改正日本薬局方解説書(廣川書店)
  - 6) Ogata, H. et al., *J. Pharm. Dyn.*, 7, 656-664 (1984).
  - 7) 緒方宏康, “最近の製剤技術とその応用1”, 医薬ジャーナル, 東京, 1983, 145-149.
  - 8) 緒方宏康, “最近の製剤技術とその応用4”, 医薬ジャーナル, 東京, 1987, 59-64.
  - 9) 医療用日本医薬品集(1996年度10月版), 薬業時報社, 1996.
- 注1:平成8年6月14日までは従前の基準を用いることができる。  
注2:コメント(住友製薬事業部)