

日本薬局方等医薬品基準の規格・試験方法に関する研究
厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

国立医薬品食品衛生研究所
小嶋 茂雄

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）
総括研究報告書

日本薬局方等医薬品基準の規格・試験方法に関する研究

主任研究者 小嶋茂雄 国立医薬品食品衛生研究所薬品部長

研究要旨 我が国における医薬品の品質に関する基準書である日本薬局方をその時点での科学技術の水準に見合ったものにしていくための改正作業、GMPによる製造工程のバリデーションに基づいて医薬品の品質保証を行うことが定着しつつある中で薬局方はどうあるべきかの検討作業、ICHやPDG（薬局方検討会議）における薬局方の国際調和の推進に対応する作業などの薬局方に係る多岐にわたる作業へのサポート体制を構築する端緒をつくり、その下で日本薬局方の改正や国際調和の作業を積極的に行い、国民の福祉の向上に資することを旨とする。平成11年度には、個別の検討課題について下記のような研究を行い、多くの成果を挙げた：

- ・ 通則等関連では、ICHのQ6Aにおいて提起された「日米欧三薬局方間で試験法の調和が達成された場合、各薬局方の試験法とその判定基準が同等であり、interchangeableであることを如何にしてユーザーに分かるように示すか？」について検討し、日本薬局方の場合、こうした国際調和に関する事項を本文中に直接記載することは難しいが、参考情報欄の活用によって日本薬局方中に記載可能であるとの結論が得られた。
 - ・ 製剤試験法関連では、含量均一性試験の代わりに重量偏差試験を適用できる閾値の国際調和案として提示されている25mg/25%の妥当性を検証すべく、市販製剤について含量均一性試験および重量偏差試験を行い、主薬含量、主薬濃度と混合のばらつきとの関係を検討した。
 - ・ 理化学試験法関連では、第十三改正日本薬局方第二追補において新規収載の熱分析法と残留溶媒試験法の2つの試験法および一部改正の試験法、ならびに第十四改正で改正予定の試験法について、改正に向けての検討内容を報告した。
 - ・ 生物医薬品関連では、NIBSCより依頼を受けて、ソマトロピンの第2次国際標準品を設定するための国際共同検定に参加した。その結果、第2次国際標準品の候補品は、含量および比活性が現行標準品と同等であり、純度は現行標準品よりも高いものであったので、標準品として十分な品質を有するものと判断した。
 - ・ 化学合成医薬品関連では、日局の医薬品各条においてHPLC法又はGC法を用いる際の分析システムに対する適切な要求水準について研究を行い、これに基づいて医薬品各条における操作条件の表記をどのように行うかを検討した。
 - ・ 生薬関連では、中国国家薬典委員会および中国薬品生物制品検定所との間で、日本薬局方および中国薬典の生薬に関する規格の調和を目指して、共通のテーマを設定して研究を進めた後、両国の担当研究者、生薬関連企業や大学の研究者を交えて、北京と東京で2回のシンポジウムを開催し、品質規格ならびに安全性に関して討議した。
 - ・ 日抗基関連では、規格試験法設定の根拠となる一般試験法について、日局と日抗基の相違点を明らかにし、日局に収載される抗生物質医薬品の品質試験の実施に支障が生じないように対策を講じることを目的に検討を行った。
 - ・ 名称関連では、日本薬局方収載医薬品の化学名ならびに構造式の国際調和に関して、本年度は、昨年5年ぶりに改正されたBAN-1999（British Approved Names 1999）を参考資料として、英国の動向調査を中心に調査研究を行った。
- ・ 本研究の目的の一つとしているサポート体制の構築に関しては、各分担研究者の下で現在整備中である。

主任研究者

小嶋茂雄 国立医薬品食品衛生研究所
薬品部長

分担研究者

青柳伸男 国立医薬品食品衛生研究所
薬品部第一室長

岡田敏史 国立医薬品食品衛生研究所
大阪支所長

早川堯夫 国立医薬品食品衛生研究所
生物薬品部長

石橋無味雄 国立医薬品食品衛生研究所
薬品部第三室長

佐竹元吉 国立医薬品食品衛生研究所
生薬部長

谷本 剛 国立医薬品食品衛生研究所
大阪支所薬品試験部
第二室長

宮田直樹 国立医薬品食品衛生研究所
有機化学部長

A. 研究目的

日本薬局方は、我が国における医薬品の品質に関する基準書と位置付けられており、これをその時点での科学技術の水準に見合ったものにしていくための作業は、昨今の科学技術の目覚ましい発展を考えると、かなりのエネルギーが必要であり、本来なら、米国薬局方（USP）や欧州薬局方（EP）などのように、専任のスタッフが研究部門の支援の下で行うべき作業である。また、GMPによる製造工程のバリデーションに基づいて医薬品の品質保証を行うことが定着しつつある中で、薬局方はどうあるべきか見直しが必要であるといった声も聞かれており、この面からの検討も必要とされている。さらに、PDGにおいて薬局方の医薬品添加物の規格、一般試験法、バイオテクノロジー応用医薬品関連の試験法の調和が進められるとともに、ICHにおいても規格及び試験方法のガイドラインの検討の中で企業側から三薬局方間における一般試験法の調和が強く要望されている。こうした状況の下で、国際調和に対応するための作業量は膨大なものとなっており、現在の体制のままでは不十分な対応しかできず、かつ時間もかかるため、他の薬局方から常に改善を求められている状況にある。

本研究は、日本薬局方に現在求められてい

る改正や国際調和に関する膨大な作業をスムーズに遂行していくためのサポート体制を構築する端緒とするとともに、その支援の下で日本薬局方を現時点での科学技術の水準に見合うとともに、国際的な整合性をもったものにするための検討を積極的に進めることを目的とするものである。

B. 研究結果

平成11年度には、下記のような研究を行い、多くの成果を挙げた。

1. 通則等関連（主任研究者 小嶋茂雄 研究報告書参照）

ICHの化学合成医薬品の規格及び試験方法のガイドライン（Q6A）において提起された「日米欧三薬局方間で試験法の調和が達成された場合、各薬局方の試験法とその判定基準が同等であり、interchangeableである（いずれを用いてもよい）ことを如何にしてユーザーに分かるように示すか？」の課題について検討し、日本薬局方の場合、こうした国際調和に関する事項を通則、製剤総則、一般試験法あるいは医薬品各条などの本文中に直接記載することは難しいが、第十三改正日本薬局方で設けられた参考情報欄を活用することによって日本薬局方中に記載可能であるとの結論が得られた。参考情報欄は、日本薬局方の本文と一体になっているものの、「付録」の扱いであり、医薬品の品質確保に必要な事項や参考となる事項であるにも拘わらず、本文には記載が難しい事項は、この欄に記載可能と考えられる。

参考情報欄に『国際調和項目』と題した項目を設けて、調和を達成した試験法や各条を一覧表にまとめて収載すると日本薬局方の方針は、ICHの専門家会議におけるこの課題の検討の中でも了承され、PDGにおける調和のプロセスの案にも、「USPとEPは、調和した一般試験法の中にそうした文言を記載するとともに、通則や general policy statement にも記載する考えである。一方、日本薬局方は、どの試験法が調和の達成されたものであるかを、参考情報欄に表形式で記載する考えである。」のように反映されている。

2. 製剤試験法関連（分担研究者 青柳伸男 研究報告書参照）

含量均一性試験法および重量偏差試験法の

国際調和に関して検討を行った。含量均一性試験の代わりに重量偏差試験を適用できる閾値として、25mg/25%が国際調和案として提示されている。その妥当性を検証すべく、市販製剤について含量均一性試験および重量偏差試験を行い、主薬含量、主薬濃度と混合のばらつきとの関係を検討した。混合のばらつきは、同じ主薬含量、濃度の製剤であっても、製品によって著しく異なり、製造法によって著しく影響を受けることが明らかとなった。したがって、重量偏差試験の適用の可否は、基本的には個々の製品の混合のばらつきを基に決定すべきである。しかしながら、25mg以上の製剤では、例外的なケースを除いて、混合のばらつきが小さいことから、25mgを重量偏差試験適用の閾値とすることは可能と判断される。主薬濃度に関しては、混合のばらつきとの間に明確な関係を見出せず、25%を重量偏差試験適用の閾値とすることを合理的に説明するのは難しいことが分かった。

3. 理化学試験法関連 (分担研究者 岡田敏史 研究報告書参照)

第十三改正日本薬局方第二追加が平成11年12月に公布され、理化学試験法関連では、熱分析法と残留溶媒試験法の2つの試験法が新たに収載されることになった。また、これらの試験法の新規収載とともに、既収載の試験法の見直しが進められた結果、オスモル濃度測定法(これまでの浸透圧測定法の名称を変更したもの)、原子吸光光度法、その他の試験法(水分測定法、ヒ素試験法および窒素定量法)の一部改正が行われた。引き続き、第十四改正へ向けて、吸光度測定法、赤外吸収スペクトル測定法、粘度測定法、pH測定法および電気滴定法の改正が予定されている。

新規試験法の収載ならびに一部改正の行われた試験法の改正に向けて検討した内容について報告するとともに、第十四改正で改正が予定されている試験法についても、改正に向けて検討を行っている内容を報告する。

4. 生物医薬品関連 (分担研究者 早川堯夫 研究報告書参照)

NIBSCより依頼を受けて、ソマトロピンの第2次国際標準品を設定するための国際共同検定に参加した。第1次国際標準品を基

準にして、SE-HPLC法による含量測定およびtibia法による生物活性試験を行った。また、SE-HPLC法、RP-HPLC法および等電点電気泳動法による純度試験ならびにペプチドマップによる同等性の検討を行った。

その結果、新規国際標準品の候補品の含量は、SE-HPLC法を用いた測定により、2.0mg/ampouleと検定され、現行標準品と同じであった。tibia法を用いた生物活性試験の結果より求めた比活性は、3.0mg/mgと計算され、現行標準品と同等の生物活性であることが明らかになった。SE-HPLC法、RP-HPLC法および等電点電気泳動法による純度試験の結果から、重合体や類縁タンパク質および荷電の異なる不純物の含量は、新規国際標準品の候補品の方がはるかに低いことが示された。すなわち、新規国際標準品の候補品は現行標準品よりも純度が高いと結論された。トリプシンによるペプチドマップより、現行国際標準品と新規国際標準品の候補品との同等性が示された。

以上より、第2次国際標準品の候補品は、含量および比活性が現行標準品(第1次国際標準品)と同等で、純度が現行標準品よりも高いものであり、SE-HPLC法による含量測定や生物活性測定の標準品として十分な品質を有することが分かったため、この結果をNIBSCに報告した。

5. 化学合成医薬品関連 (分担研究者 石橋無味雄 研究報告書参照)

日本薬局方(日局)の医薬品各条における類縁物質の試験には、医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議(ICH)において合意された原薬の不純物に関するガイドラインに基づいて、0.1%のレベルの類縁物質が精度よく定量できる試験法が必要となりつつある。0.1%のレベルの類縁物質の分析を行うためには、従来、類縁物質の試験に多用された薄層クロマトグラフ法(TLC法)ではなく、液体クロマトグラフ法(HPLC法)およびガスクロマトグラフ法(GC法)を整備して活用することが重要となる。そこで、日局の医薬品各条においてHPLC法又はGC法を用いる際の分析システムに対する適切な要求水準について研究を行い、これに基づいて医薬品各条における操作条件の表記をどのように行うかを検討した。これらの検討により、操作条件の記載が整理されるとともに、「検出

の確認」や「システムの再現性」などのシステム適合性試験に関する項目の内容が整備されて、医薬品各条における類縁物質試験の真度や精度を向上させることができる、現在の科学水準に見合った規格および試験方法の設定が可能となった。

6. 生薬関連 (分担研究者 佐竹元吉 研究報告書参照)

我が国において漢方製剤に用いられている生薬は約80%が中国から輸入されている。それらの生薬の医薬品としての品質を確保するとともに、その安定確保を図るためには、日中両国間において医薬品として繁用されている生薬の品質規格に関する認識が共通となることが重要である。そこで、これらの生薬の起源植物を解明し、両国薬局方の生薬に関する品質規格の調和を検討した。

本年度は、中国国家薬典委員会および中国薬品生物制品検定所との間で、日本薬局方および中国薬典の生薬に関する規格の調和を目指して、共通のテーマを設定して研究を進めた後、両国の担当研究者、生薬関連企業や大学の研究者を交えて、第2回のシンポジウムを北京で、第3回のシンポジウムを東京で開催し、品質規格ならびに安全性に関して討議した。第2回シンポジウムでは品質を中心に検討し、第3回シンポジウムでは安全性を中心に検討し、両国の独自性を尊重しながら、共通点については、今後、両国において薬局方の追補を作成する際に記載の統一を図ることとした。

7. 日抗基関連 (分担研究者 谷本 剛 研究報告書参照)

日本抗生物質医薬品基準(日抗基)を廃止して、抗生物質医薬品の品質基準は日本薬局方(日局)に規定するとの厚生省の行政判断を受けて、本研究では、昨年度から、日抗基収載の抗生物質医薬品各条を日局に取り込む際の問題点について調査研究を行っている。昨年度は、日局と日抗基の規格設定の差異について検討し、日局における抗生物質医薬品の品質規格のあり方を明確にした。

本年度は、規格試験法設定の根拠となる一般試験法について、日局と日抗基の相違点を明らかにし、日局に収載される抗生物質医薬品の品質試験の実施に支障が生じないように対策を講じることを目的に研究を行った。日抗基には36種の一般試験法が設定されて

いるが、その中の23種の試験法は日局の一般試験法を準用しており、特に問題はない。一方、アセチル基定量法、グラジエントクロマトグラフ法、結晶性試験法、バイオオートグラフ法、ヒスタミン試験法および力価試験法の6つの試験法は、日抗基独自の試験法であり、また、乾燥減量試験法、水分測定法、注射剤の不溶性異物検査法、発熱性物質試験法、pH測定法、プラスチック製医薬品容器試験法および無菌試験法の7つの試験法は、原則的には日局の一般試験法を準用しているが、抗生物質製剤固有の試験条件に対応するための記述が追加されている。これらの試験法の内容を詳細に検討したところ、日局に取り込まれた抗生物質医薬品各条の規格試験に支障を来さないようにするには、少なくとも抗生物質の力価試験法を日局に新たに規定する必要のあることが明らかになった。また、日局一般試験法としての抗生物質力価試験法においては、微生物学的力価試験法を中心とした試験法とすることが適当であると考えられた。

8. 名称関連 (分担研究者 宮田直樹 研究報告書参照)

日本薬局方収載医薬品の化学名ならびに構造式の国際調和に関して、本年度は、昨年5年ぶりに改正されたBAN-1999(British Approved Names 1999)を参考資料として、英国の動向調査を中心に調査研究を行った。BAN-1999には2859品目の医薬品が収載されているが、この版では旧版の構造式が全て書き換えられ、医薬品規格集として整合性のとれたものとなっている。化学名も、"A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds: Recommendations 1993"に従っていくつか変更されている。それ以上に大きな変更は、収載されている約350品目の医薬品名が国際調和の観点から変更されたことである。このように、構造式を含む医薬品データをコンピュータ処理に適したデータベース化する動きが各国で進んでおり、それをベースとして、コンピュータを利用した医薬品情報の国際調和作業が急速に展開されると予想される。

日本における医薬品の化学名の命名法ならびに構造式の表記法の基準である日本薬局方収載医薬品の化学名ならびに構造式に、IUPACやWHOの指針に沿った表記法を採用し、世界の趨勢に合致したものとすることが改めて確認された。

なお、本研究の目的の一つとしているサポート体制の構築に関しては、各分担研究者の下で現在整備中である。

C. 考察

研究結果の概要の項に記載したように、8人の分担研究者は、それぞれが担当する分野における日本薬局方の改正やその国際調和の課題に精力的に取り組んできている。

しかしながら、我が国における医薬品の承認審査や監視指導は、ICHによる国際調和の動きが加速し、GMPが国内的に広く普及する中で、そのあり方が大きく変わろうとしており、日本薬局方にも検討すべき課題が次から次へと提起されてきている状況である。

例えば、ICHの化学合成医薬品の規格及び試験方法のガイドライン(Q6A)については、平成11年10月のICH専門家会議において最終合意に達したが、日米欧三薬局方の一般試験法の調和については、Q6Aの最終合意後も、ICHの場で行政当局、企業側および薬局方が協力して試験法の調和の作業を進めることとされており、日本薬局方にもこれに対応して試験法の調和を積極的に進めることが求められている。平成12年2月のICH専門家会議では、日本側の積極的な提案に基づいて、これまで調和が困難とされてきた含量均一性試験法、重量偏差試験法、溶出試験法および崩壊試験法の4つの試験法の判定基準について三局間で合意が成立したが、今後も日本側がこのような積極的提案を行い、調和に貢献することが求められている。

欧米では、国民の福祉の確保と向上のために、薬局方の改正作業とその基礎となる研究は政府の援助の下で行われている。一方、我が国では、日本薬局方の改正作業とそれを支える試験研究に多数の専門家が多大の時間を割いているにも拘わらず、そのほとんどは手弁当的な状態で行われており、こうした専門家の活動を促進し、その負担を軽減するための措置が国の手で十分に講じられているとは言い難い状態にある。日本薬局方が、USPやEPに伍して国際調和に主体的に係わっていくためには、欧米に比べていかにも貧弱な事務局体制を充実・強化することが必須と考えられる。この事務局体制の充実・強化が専門家の過大な負担を軽減する上での最大の眼目であり、現在の体制のままでは不十分な対

応しかできず、かつ時間もかかるため、他の薬局方から常に改善を求められている状況にある。しかしながら、この事務局体制の拡充・強化がいつ実現するか見通しが立たないことから、本研究では、専門家の過大な負担を調和文書やコメントの英文への翻訳や文書のコピー、送信などを行ってくれるサポート体制を整備することによって少しでも軽減し、それをベースとして種々の検討課題について日本薬局方を現時点での科学技術の水準に見合うとともに、国際的な整合性をもったものに改正するための検討を積極的に進めることを試みた。

平成11年度には、そうしたサポート体制の整備を行いつつ、種々の検討課題の検討を積極的に進め、上述のような成果を挙げることができた。今後、更にサポート体制の整備を進め、多くの課題について検討できるようにしていきたいと考える。

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業） 分担研究報告書

日本薬局方通則等の改正と国際調和に関する研究

主任研究者 小嶋茂雄 国立医薬品食品衛生研究所薬品部長

研究要旨 ICHの化学合成医薬品の規格及び試験方法並びに判定基準のガイドライン（Q6A）において提起された「日米欧三薬局方間で試験法の調和が達成された場合、各薬局方の試験法とその判定基準が同等であり、interchangeableである（いずれを用いてもよい）ことを如何にしてユーザーに分かるように示すか？」の課題について検討し、日本薬局方の場合、こうした国際調和に関する事項を通則、製剤総則、一般試験法あるいは医薬品各条などの本文中に直接記載することは難しいが、第十三改正日本薬局方で設けられた参考情報欄を活用することによって日本薬局方中に記載可能であるとの結論が得られた。参考情報欄は、日本薬局方の本文と一体になっているものの、「付録」の扱いであり、医薬品の品質確保に必要な事項や参考となる事項であるにも拘わらず、本文には記載が難しい事項は、この欄に記載可能と考えられる。

参考情報欄に『国際調和項目』と題した項目を設けて、調和を達成した試験法や各条を一覧表にまとめて収載するとの日本薬局方の方針は、ICHの専門家会議におけるこの課題の検討の中でも了承され、PDGにおける調和のプロセスの案にも、「USPとEPは、調和した一般試験法の中にそうした文言を記載するとともに、通則や general policy statement にも記載する考えである。一方、日本薬局方は、どの試験法が調和の達成されたものであるかを、参考情報欄に表形式で記載する考えである。」のように反映されている。

A. 研究目的

本研究は、ICH（医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議）やPDG（薬局方調和会議）における国際調和の活動の中から提起される課題や日本薬局方の抱える種々の課題のうちで、薬局方全体に関わる課題を取り上げて検討を行い、通則等の改正に資することを目的とする。

昨年度の本研究では、ICHの化学合成医薬品の規格及び試験方法並びに判定基準のガイドライン（Q6Aガイドライン）を我が国で実施する上で最も問題となる我が国の現行の医薬品承認・許可制度にないスキップ試験／定期的試験、工程内試験、パラメトリックリリースなどの考え方を取り上げ、これらの考え方に基づく品質保証を可能とするための法的根拠の整備について検討を行った。これに基づいて、平成11年12月に公布された第十三改正日本薬局方第二追補において、医薬品の適否の判定基準を定めた通則4項が改正され、上記の考え方を許容する規定が盛り込

まれた。

今年度は、Q6Aガイドラインの最終合意に達する上で不可欠とされた薬局方一般試験法の調和に関する検討の中で提起された『日米欧三薬局方間で試験法の調和が達成された場合、各薬局方の試験法とその判定基準が同等であり、interchangeableである（いずれを用いてもよい）ことを如何にしてユーザーに分かるように示すか？』に関する課題について検討を行う。

B. 研究方法

日本薬局方の通則、製剤総則、一般試験法あるいは医薬品各条などの本文中に直接記載することが難しいとされる国際調和に関する事項を日本薬局方に記載するための方策として、第十三改正日本薬局方において設けられた参考情報欄の活用を検討した。参考情報欄は、日本薬局方の本文と一体になっているものの、付録の扱いとされているため、医薬品の品質確保に必要な事項や参考となる事項で

あるにも拘わらず、本文には記載が難しいものを、この欄に取り込むことは可能と考えられたためである。

C. 研究結果

1. ICHのQ6A専門家会議における薬局方一般試験法の調和の問題の取扱いの経緯について

1-1) ステップ2文書における記載

Q6Aガイドラインは、平成9年7月のブリュッセルでのICH4の際の専門家会議において、薬局方一般試験法の調和に関する問題を棚上げすることにより、ステップ2の合意に漕ぎ着けたが、ステップ2文書には、

1) 日米欧の薬局方の試験法に違いがあると、試験を繰り返さなければならず、せっかくQ6Aガイドラインにより規格に設定すべき項目についての調和が達成されても、企業側にとってメリットが少ないことから、下記の12の試験法について、違いを解消して調和した方法とする必要がある。

2) 上記のうち、判定基準の絡まない不溶性微粒子試験法、注射剤の排出可能容量試験法、強熱残分試験法、着色度および澄明度試験法、無菌試験法およびエンドトキシン試験法の6つの試験法については、三薬局方間で調和することが可能である。

3) 一方、判定基準の絡む含量均一性試験法、重量偏差試験法、溶出試験法、崩壊試験法、微生物限度試験法および保存効力試験法の6つの試験法については、三薬局方だけでは調和の達成が難しいので、ICHの場で行政当局、企業側、薬局方が協力して調和を達成する必要がある。

旨が記載され、本ガイドラインの最終合意には、薬局方試験法の調和の達成が不可欠であるとされていた。

1-2) タスクフォースの形成

平成10年8月に東京で開催された専門家

会議では、判定基準の絡む含量均一性試験法、重量偏差試験法、溶出試験法、崩壊試験法、微生物限度試験法および保存効力試験法の6つの試験法について、ICHの場で行政当局、企業側、薬局方が協力して調和を達成するための枠組みを作る必要があるとの日本側からの提案に基づいて、日米欧がそれぞれ下記の試験法を担当すること、各極の行政当局、企業側、薬局方でタスクフォースをつくり、判定基準に関する調和案を作成して、各極に送付し、それを専門家会議で検討することより調和の作業を進めることで合意された。

担当：	日本	含量均一性試験法
		重量偏差試験法
	EU	溶出試験法
		崩壊試験法
	米国	微生物限度試験法
		保存効力試験法

なお、保存効力試験法については、その後、ICHの場で調和すべき項目から外され、三薬局方間での調和に委ねることとされた。

1-3) Q6Aガイドラインのステップ4サインオフ

平成11年3月のブリュッセルでの会議を経て、平成11年10月にワシントンで専門家会議が開催された時点においては、Q6Aガイドラインの最終合意の上で、日米欧三薬局方の試験法の調和の問題が解決すべき唯一の問題として残されていたので、この問題に集中して検討が行われた。

まず、PDG側から、試験法の調和の進捗状況について報告され、これまでの努力の成果として、エンドトキシン試験法の調和が完了し、これに続いて、強熱残分試験法などが調和の作業を終えようとしていることが説明された。

含量均一性試験法
重量偏差試験法
溶出試験法
崩壊試験法
微生物限度試験法
保存効力試験法

不溶性微粒子試験法
注射剤の排出可能容量試験法
強熱残分試験法
着色度および澄明度試験法
無菌試験法
エンドトキシン試験法

表1 薬局方一般試験法の調和の進捗状況

試験法	ICH Task Force	担当薬局方	Stage
含量均一性試験法	日本	USP	2
重量偏差試験法	日本	USP	2
溶出試験法	EU	USP	3
崩壊試験法	EU	USP	3
微生物限度試験法	米国	EP	2
不溶性微粒子試験法	—	EP	4
注射剤の排出可能容量試験法	—	EP	4
着色度および澄明度試験法	—	EP	2
無菌試験法	—	EP	4
エンドトキシン試験法	—	JP	5B → 6
強熱残分試験法	—	JP	5A → 5B

注) ICH Task Force は判定基準の調和を、担当薬局方は試験法の調和をそれぞれ担当する。

これを踏まえて議論が行われた結果、今後
もさらにPDGにおいて試験法の調和に努めること、また、タスクフォースのつくられた含量均一性試験法、重量偏差試験法、溶出試験法、崩壊試験法および微生物限度試験法の5つの試験法の判定基準については、Q6Aガイドラインの調和達成後も、ICHの場に extra working group を設けて調和の作業を続けることで合意に達した。これを受けて、ガイドライン本体について最終合意（ステップ4）文書が作成され、日米欧三極の行政当局によるサインオフがなされた。

1-4) 薬局方一般試験法の調和の進捗状況

ワシントンでの専門家会議において、PDG側から報告のあった薬局方一般試験法の調和の進捗状況は表1の通りである。

それぞれの薬局方の立場の違いや歴史的な経緯も絡んで、薬局方の調和作業は一般試験法に関してもあまり進んでいるとは言えない状況にあるが、日本薬局方が担当しているエンドトキシン試験法と強熱残分試験法の2つ試験法については、他の薬局方が担当している試験法に比べて調和が進んでおり、それぞれ5B → 6（サインオフが進行中で、調和の完了間近かの段階）と5A → 5B（合意間近かで、サインオフの一步手前の段階）の段階にあることが分かる。

2. 試験法の調和が達成された場合、各薬局方の試験法とその判定基準が同等であり、**iinterchangeable** である（いずれを用いてもよい）ことを如何にしてユーザーに分かるように示すか？

2-1) ステップ2文書における記載とその問題点

ステップ2文書の「2.8. 薬局方の一般試験法とその判定基準」の項には、『これらの属性に関する一般試験法の調和が達成されたことを示すためには、各薬局方は、日米欧の三薬局方に収載されたこれらの試験方法とその判定基準は同等であり、interchangeable である（いずれを用いてもよい）旨の文言をこれらの一般試験法の条文中に取り入れるものとする。調和が達成された一般試験法とその判定基準を用いることが適切な形で示されている場合には、三極のいずれにおいても適切なものと認められるであろう。例えば、日本薬局方の無菌試験法を用いて測定されたデータは、日本薬局方の無菌試験法それ自体およびその判定基準と同様に、三極のいずれにおいても承認申請に適切なものとして受け入れられるであろう。調和が達成されていることを示すには、JP/Ph.Eur/USP といった形で表現するのが適切であろう。』と記載されていた。

USPならびにEPは、『日米欧の三薬局方に収載された試験法とその判定基準は同等であり、interchangeable である（いずれを用いてもよい）』旨の文章、あるいはJP/P

h.Eur/USP といった形の表示を一般試験法の条文中に直接記載しても問題がないとの立場を取っており、既に、USPの強熱残分試験法の条文中には、1995年刊行のUSP23以降、"Sulphated Ash tests found in the British and European Pharmacopoeias are considered equivalent to this test, except where noted." (英国および欧州薬局方中の Sulphated Ash test は、特に記載がある場合を除いて、本方法と同等と見なす。)との記載が認められる。

一方、日本の場合、日本薬局方を統括する立場にある厚生省は、国際調和した項目であることを示す文言や表示を日本薬局方の通則、製剤総則、一般試験法あるいは医薬品各条中に直接記載することは困難であるとの態度を取っており、ステップ4に向けての検討作業の中で、下線の文章を日本の実状に合ったものに改めていくことが求められた。

2-2) 平成 11 年 10 月のワシントンでの専門家会議までの厚生省の対応

そこで、平成 11 年 3 月のブリュッセルでの専門家会議に向けて、「日本では、日本薬局方の条文中にこのような文言を記載することは許されていないが、厚生省は、妥当性が示されるならば、USPやEPの方法も原薬および製剤の承認申請の際に用いてもよいとの立場を取っている。」とのコメントを提出し、こうした厚生省の立場が分かるように、このパラグラフを改めることを求めた。

これを受けて、ラポターの Dr. Sheinin は、"To signify the harmonized status of these general methods, the pharmacopoeias Ph.Eur and the USP (MHW) will include a statement in the text, which indicates that the methods and acceptance criteria from all three pharmacopoeias are considered equivalent and are, therefore, interchangeable. **In Japan, the MHW will accept reference to either the Ph.Eur or the USP. (MHW)**" のように、問題の個所をUSPとEPの立場を示す文章と厚生省の立場を示す文章の2つに分ける案を示し、専門家会議で議論すべきものとした。

この案によって、厚生省のUSPやEPの試験法を許容する立場は明確になったが、それと裏腹に、日本薬局方の立場が見えなくなってしまうという問題が生じた。試験法の調和が達成された場合に、USPやEPは国際調和したものであることを示す文言を一般試験法の条文中に記載することは分かるが、日

本薬局方が一体どうするのか、何らかの文言を薬局方に記載するのか否かがこの案では明らかでない。

このため、この案に対しては、EFPIA (欧州製薬協) から、"… which indicates that the methods and acceptance criteria from ~~all three two~~ (EFPIA) pharmacopoeias are considered equivalent and are, therefore, interchangeable." のように、国際調和したものであることを示す文言を薬局方の一般試験法の条文中に記載できるUSPとEPについてだけ、その試験法と判定基準は同等であり、interchangeable であると修正すべきであるとのコメントが出されるなど、日本薬局方の対応に関して誤解を生むことになった。

2-3) 日本薬局方にどう表示するかーその 1

そこで、ワシントンでの会議に向けて、日本薬局方では、一般試験法の調和が達成された場合、各薬局方の試験法とその判定基準が同等であり、そのいずれを用いてもよいことをにどのようにしてユーザーに分かるように示すかについて、改めて検討を行った。

その結果、国際調和に関する事項を通則、製剤総則、一般試験法あるいは医薬品各条などの日本薬局方の本文中に直接記載することは難しいが、第十三改正日本薬局方で設けられた参考情報欄を活用することによって日本薬局方中に記載可能であるとの結論が得られた。参考情報欄は、日本薬局方の本文と一体になっているものの、付録の扱いであり、医薬品の品質確保に必要な事項や参考となる事項であるにも拘わらず、本文には記載が難しい事項は、この欄に記載可能と考えられる。

そこで、厚生省審査管理課と協議の上、ワシントンでの会議に向けて、"In Japan, the MHW will accept reference to either the Ph.Eur. or the USP." の記載を "The JP will include a list of harmonized methods in the General Information Section of the JP, which shows that the methods and acceptance criteria of three pharmacopoeias are considered equivalent." (日本薬局方は、参考情報欄に調和が達成された試験法の一覧表を収載し、この一覧表にリストアップされた試験法については、三薬局方の試験法とその判定基準は同等であり、interchangeable である。) に改めるように提案を行った。

2-4) Q 6 A ガイドライン最終合意文書における薬局方に関する記載

ワシントンでの会議では、この提案に対して、E F P I A から「厚生省は USP や EP の方法も承認申請に用いてよいとの立場を変更したのか？」との質問があり、「厚生省の立場に変更はないが、2.8 項には、試験法の調和が達成された場合、各薬局方の試験法とその判定基準が同等であり、interchangeable である（いずれを用いてもよい）ことをユーザーに分かるように示すことに関する日米欧各薬局方の立場を記載すべきであり、USP や EP と並んで日本薬局方の立場を示す方がよい。」との回答が行われ、日本薬局方の参考情報欄に調和した試験法の一覧表を収載するとの立場に理解が得られた。

PDG 側から提案のあった "To signify the harmonized status of these procedures, the pharmacopoeias have agreed to include a statement **in their respective text** which indicates that the procedures and acceptance criteria from all three pharmacopoeias are considered equivalent and are, therefore, interchangeable." の文言は、薬局方の中であればどこに記載するかは問わないものであることが確認されたため、この文言を 2.8 項に記載することで合意がなされた。

Q 6 A ガイドラインのステップ 4 文書における薬局方に関する記載の訳文を次に示す：

『2.8. 薬局方の一般試験法とその判定基準 (Pharmacopoeial tests and acceptance criteria)』

日米欧の薬局方には、種々の試験法（一般試験法）が収載されている。適切なものがあれば、新医薬品の承認申請においても薬局方の一般試験法を利用すべきである。日米欧の薬局方の間には、規定されている試験方法やその判定基準に違いがあるため、承認申請書に記載された試験方法とその判定基準を三極の行政当局がいずれも受け入れる場合にだけ、調和した規格となる。

本ガイドラインが十分に活用されるものとなるかどうかは、新原薬あるいは新製剤の規格に設定されることの多いいくつかの属性に関連する薬局方の一般試験法の調和がうまく行くかどうかにかかっている。欧州薬局方 (EP)、日本薬局方 (JP) ならびに米国薬局方 (USP) の三者から構成される薬局方調和会議 (PDG) は、時宜に合った形で試験法の調和を成し遂げることを公約した。

調和が達成された一般試験法とその判定基準については、それを用いることを適切な形で示すことにより、三極のいずれにおいても受け入れられるであろう。例えば、無菌試験法の調和が達成された後には、日本薬局方の方法を用いて得られたデータは、日本薬局方の方法それ自体およびその判定基準と同様に、三極のいずれにおける承認申請においても受け入れられるであろう。これらの一般試験法の調和が達成されたことを示すため、各薬局方は、日米欧の三薬局方に収載されたこれらの試験方法とその判定基準は同等であり、したがって、そのいずれを用いてもよい旨の記載をそれぞれの薬局方に適切な形で取り入れることに合意した。

本ガイドラインの全体としての価値は、日米欧三薬局方の分析法や判定基準の調和の度合いと結びついたものであるため、Q 6 A の専門家会議のメンバーは、三薬局方のいずれであろうとも調和が達成された各条や試験法を勝手に変更すべきでないとするので合意した。調和の達成された各条ならびに試験法の改定に関する薬局方調和会議 (PDG) の取り決めにおいても、「調和した旨の署名がなされた後、あるいは調和した各条や試験法が公布された後には、いかなる薬局方も各条や試験法を勝手に変更してはならない」とされている。(本訳文は仮訳の段階のものであり、Q 6 A ガイドラインが通知される段階では、若干変更される可能性がある。)

2-5) 日本薬局方にどう表示するか—その 2

Q 6 A ガイドラインの合意を踏まえて、E F P I A からは、試験法が interchangeable なものであるかどうかを示すための文言を統一して欲しいとの要望があったため、平成 12 年 2 月の東京での専門家会議に向けて、日本薬局方の立場を再度明確にするため、厚生省審査管理課と協議し、下記のコメントを専門家会議のメンバーに送付した：

《 試験法等の調和した項目の局方での表示について 》

1999 年 10 月 4 日から 7 日にワシントンで開催された専門家会議で、Q 6 A ガイドラインの 2.8 項に、薬局方の国際調和で調和した試験法等について、調和したことを薬局方中に明記することが合意された。

この会議で、厚生省は、日本薬局方の一般試験法あるいは医薬品各条中に調和したことを直接記載することは困難であるので、参考情報欄に記載することで対応したいとの考えを説明し、このような対応が許容されることが読みとれるような表現とすること案を提案した。

しかしながら、ステップ4文書の該当する文言は、薬局方の中にどの試験法や各条が調和したものが明示されていればよく、調和した試験法や各条中に直接記載することだけを求めるものではないことが確認されたため、この文言を含むステップ4文書の採択に合意した。

日本薬局方では、最近公布された第十三改正日本薬局方第二追補において参考情報欄に新しく収載された「医薬品の残留溶媒ガイドライン、留溶媒試験法および医薬品各条記載例」の中に「国際調和」の項目を設けて、ヨーロッパ薬局方(E P)および米国薬局方(U S P)に収載されている残留溶媒試験法(E P: Residual solvents, U S P: Organic volatile impurities)を用いて試験を行うことができる。」と記載したところであるが、今後は、参考情報欄に『国際調和項目』を設けて、調和を達成した試験法や各条を一覧表にまとめて収載する予定である。

この項目には、「本項目に示されている試験法あるいは各条はE PおよびU S Pと同等である。」旨を記載し、表中に、各試験法あるいは各条の中で、三極で完全に一致している部分、日本薬局方とE Pが一致している部分、日本薬局方とU S Pが一致している部分を示す方向で検討している。

2-6) 東京での会議の成果

平成12年2月28日から3月2日にかけて東京のお台場で開催された専門家会議においては、Q6Aガイドラインの最終合意の際に宿題とされた上記の5つの薬局方試験法の判定基準の調和、ならびにE F P I Aから提起された試験法が interchangeable なものであるかどうかを示すための文言を統一して欲しいとの要望について検討が行われた。

この会議では、I C Hタスクフォースの課題とされた5つの試験法の判定基準の調和の課題について、含量均一性試験法、重量偏差試験法、溶出試験法および崩壊試験法の4つの試験法の判定基準が3極間で合意に達するという非常に大きな成果を得ることができ

た。

これらの困難とされてきた調和の課題について大きな成果を挙げることができた背景には、①担当した含量均一性試験法と重量偏差試験法について、会議までに数次にわたって調和案を作成して問題の解決に当たるとともに、②溶出試験法について、当面U S PのQ値の採用を提案し、調和への流れをつくるのに寄与した日本側の努力があることに触れておきたいと思う。今後は、今回合意に達した4つの試験法の判定基準案がP D G側に伝えられ、この成果を速やかに日米欧3薬局方に取り込む方向で作業が進められることになるものと考えられる。なお、残された課題である微生物限度試験法については、平成12年7月のブリュッセルで会議において検討される予定になっている。

また、試験法が *interchangeable* なものであることをどのように表示するかについても議論が行われ、かなりの前進が見られた。

P D G側がI C H運営委員会に提示したP D Gにおける調和のプロセスの案を次に示した：

《 P D Gにおける調和のプロセスの案 》

1. P D Gプロセス(Stage 5A)が終わると、3薬局方は合意文書(consensus document)に署名を行う(Stage 5B)。
2. 各薬局方は、それぞれに固有の手続きを執って、合意文書の採用を決める。各薬局方は、合意文書を取り込むために関連する一般試験法を改正する。
3. 各薬局方は、改正した一般試験法の試験方法と判定基準が3薬局方間で調和されたものであり、そのいずれを用いてもよいとの文言を合意文書と関連づけて記載する。
4. このことは、他の薬局方の一般試験法が同じように合意文書を取り込んだものとなっていることを直ちに意味するものではない。用いようとしている試験法が合意文書を取り込んで interchangeable なものとなっているかどうかについては、ユーザーが他の薬局方にも当たって確かめる必要がある。
5. interchangeability に影響しないようなものなら、文章表現などに違いはあっても問題としない。
6. 調和されて interchangeable な文書であることを示す文言の文章表現や記載個所につ

いては、3薬局方間で違っていてもよい。USPとEPは、調和した一般試験法の中にそうした文言を記載するとともに、通則や general policy statement にも記載する考えである。一方、日本薬局方は、どの試験法が調和の達成されたものであるかを、参考情報欄に表形式で記載する考えである。

7. いずれの薬局方も、調和が達成されて interchangeable となった文書を、勝手に改定してはならない。

上記の4項および5項は、薬局方間で大改正のタイミングや追補発行の間隔が異なるために、調和した一般試験法が取り込まれる時期が違ってくことに配慮したものである。追補発行の間隔は、日本薬局方が最も長いいため、調和したものの取り込みが遅れがちとなり、これまでに他の薬局方から改善を要望されてきた。

例えば、合意文書をUSPとEPが取り込んでおり、日本薬局方がまだ取り込んでいないときには、interchangeableなのはUSPとEPの間だけで、日本薬局方とUSPの間、および日本薬局方とEPの間は interchangeable ではないことになる。合意文書を3薬局方がすべて取り込んだときに初めて、真の意味で interchangeable となるわけである。

ある薬局方に、「改正した一般試験法の試験方法と判定基準は、3薬局方間で調和されたものであり、interchangeable である。」との文言が記載されると、まだ他の薬局方の一般試験法が合意文書を取り込んだものとはなっていないにもかかわらず interchangeable なものとなったとの誤解が生ずるおそれがある。そこで、そうした誤解を避けるため、ユーザー自身が各薬局方収載の試験方法を合意文書と比較して、合意文書を取り込んだものとなっているかどうかを確認するよう求めたものである。

D. 考察

平成12年2月末の東京での会議の際にPDG側がICH運営委員会に提示した前述のPDGにおける調和のプロセスの案については、4月にワシントンで開催される予定のPDG会議において再度確認され、内容が深められるものと思われる。東京での会議では、含量均一性試験法、重量偏差試験法、溶出試験法および崩壊試験法の4つの試験法の判定基準の調和が達成されたが、ICHとPDGが協調して調和の課題に当たることにより、

薬局方の調和がさらに促進されるものと思われる。

『参考情報欄に「国際調和項目」と題した項目を設けて、調和を達成した試験法や各条を一覧表にまとめて収載する予定である。この項目には、「本項目に示されている試験法あるいは各条は、EPおよびUSPと同等である。」旨を記載し、表中に、各々の試験法あるいは各条において、三極で完全に一致している部分、日本薬局方とEPが一致している部分、日本薬局方とUSPが一致している部分を示す方向で検討している。』との日本薬局方の方針については、さらに具体化を図る必要がある。調和が達成されたエンドトキシン試験法をモデルとして、実際に一覧表を作成してみる必要がある。

E. 結論

ICHのQ6Aガイドラインの調和作業の中で提起された「日米欧三薬局方間で試験法の調和が達成された場合、各薬局方の試験法とその判定基準が同等であり、interchangeableであることを如何にしてユーザーに分かるように示すか？」の課題について検討し、日本薬局方の場合、こうした国際調和に関する事項を通則、製剤総則、一般試験法あるいは医薬品各条などの本文中に直接記載することは難しいが、第十三改正日本薬局方で設けられた参考情報欄を活用することによって日本薬局方中に記載可能であるとの結論が得られた。

参考情報欄に「国際調和項目」を設けて、調和を達成した試験法や各条を一覧表にまとめて収載するとの日本薬局方の方針は、ICHの専門家会議においても了承され、PDGにおける調和のプロセスの案にも、『USPとEPは、調和した一般試験法の中にそうした文言を記載するとともに、通則や general policy statement にも記載する考えである。一方、日本薬局方は、どの試験法が調和の達成されたものであるかを、参考情報欄に表形式で記載する考えである。』と反映されている。

F. 研究発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

なし

厚生科学研究費補助金(医薬安全総合研究事業)
分担研究報告書

含量均一性試験法および重量偏差試験法の国際調和に関する研究

分担研究者 青柳伸男 国立医薬品食品衛生研究所薬品部第一室長

研究要旨 含量均一性試験の代わりに重量偏差試験を適用できる閾値として、25mg/25%が国際調和案として提示されている。その妥当性を検証すべく市販製剤について含量均一性試験および重量偏差試験を行い、主薬含量、主薬濃度と混合のばらつきとの関係を検討した。混合のばらつきは、同じ主薬含量、濃度の製剤であっても製品によって著しく異なり、製造法によって著しく影響を受けることが明らかとなった。したがって、重量偏差試験は、基本的には個々の製品の混合のばらつきを基に適用の可否を決定すべきである。しかしながら、25mg以上の製剤では例外的なケースを除いて、混合のばらつきが小さいことから、25mgを重量偏差試験の閾値とすることは可能と判断される。主薬濃度に関しては、混合のばらつきとの間に明確な関係を見出せず、25%を重量偏差試験適用の閾値とすることを合理的に説明するのは難しいことが分かった。

A. 研究目的

薬局方の含量均一性試験法および重量偏差試験法は判定基準が関与するため、国際調和が非常に難しい試験法である。国際調和の試験法案は、日局 13 の試験法を基に作成することで合意が得られているが、判定基準に関しては異論が多く合意に達していない。また、重量偏差試験は含量均一性試験の代替試験として位置づけられ、含量と製剤重量が比例できる場合に適用可能となるが、重量偏差試験を適用できる1錠中の主薬含量および主薬濃度(製剤総重量に対する主薬量の割合)の閾値についても異論が多い。米国医薬品工業協会は、2項分布に基づいて 25mg, 25%を閾値として提案しているが、その妥当性は確認されていない。両試験法の国際調和を進めるためには、重量偏差試験を適用できる主薬含量、主薬濃度の閾値を明らかにする必要がある。そこで、本研究では、市販製剤について含量均一性試験および重量偏差試験を実施し、重量偏差試験を適用できる閾値について検討した。

B. 研究方法

薬物含量の母相対標準偏差を RSD_D とすると、 RSD_D は以下の式で現される。

$$RSD_D^2 = RSD_W^2 + RSD_C^2$$

RSD_W と RSD_C はそれぞれ製剤重量および薬物濃度の母相対標準偏差であり、 RSD_C が十分小さい

場合、含量と重量の偏差は等しくなり、含量均一性試験の代わりに重量偏差試験が適用できる。この理論を基に、素錠、フィルムコーティング錠を含む市販の錠剤 495 ロット (165 銘柄の各 3 ロット)、カプセル 36 ロット (12 銘柄の各 3 ロット) について、日局 13 の含量均一性試験と重量偏差試験を実施し、 RSD_D と RSD_W を算出した。これらより RSD_C (混合 RSD とも云う) を算出し、重量偏差試験が適用可能な閾値について検討した。

C. 研究結果

1. 主薬含量と混合のばらつきとの関係

1 錠または 1 カプセル中の主薬含量と混合 RSD との関係を図 1 に示した。主薬含量が同じであっても混合 RSD は製品によって異なり、混合のばらつきは含量以上に製法への依存度が大きいことが判明した。その結果、含量と混合 RSD との間に良好な相関性はみられなかった。しかしながら、混合 RSD は含量が少ない製剤で比較的大きく、25mg 以上の製剤で混合 RSD が 2% を超える製剤は少なかった。したがって、25mg を閾値に設定することも可能と思われる。

2. 主薬濃度と含量のばらつきとの関係

製剤に対する主薬濃度と混合 RSD との関係

を Fig. 2 に示した。この場合も、混合 RSD は主薬濃度が同じであっても、製品によって著しく異なり、混合のばらつきは製造法への依存度が大きいことが明らかとなった。主薬濃度と混合 RSD との間に関連性は見出されず、理論的に含量が変動しにくいと考えられている主薬濃度 25%以上の製剤においても混合 RSD の大きい製剤がみられた。

D. 考察

混合 RSD は製品によって異なり、製造法の相違が混合のばらつきに大きく影響していることが分かった。したがって、重量偏差試験は、基本的には個々の製剤の混合 RSD を明らかにし、その値が十分小さいことを確認してから適用すべきと思われる。しかしながら、含量均一性試験の負担を軽減するには、重量偏差試験が適用可能な閾値を示した方がよい。USP では 50mg/50%、EP は 2mg を閾値としてきており、両者の値には大きな差がある。米国医薬品工業協会が提案した主薬含量 25mg の閾値は、それ以上の含量の製剤で混合 RSD が 2% を超える製剤が少なかったことからみて、閾値として受入可能と思われる。主薬濃度に関しては、混合 RSD との関係は明確でなく、25% を重量偏差試験適用の閾値とすることを合理的に説明するのは難しいことが分かった。

E. 結論

1. 混合のばらつきは、同じ主薬量、主薬濃度であっても製品によって著しく異なり、製造法によって異なることが明らかとなった。

2. 混合のばらつきと含量との間に良好な相関性はみられなかった。しかしながら、25mg 以上の製剤では例外的なケースを除いて、混合のばらつきが小さいことから、25mg を重量偏差試験の閾値としても問題はないと思われる。

3. 主薬濃度に関しては、混合のばらつきとの間に明確な関係を見出せず、25% を重量偏差試験適用の閾値とすることを合理的に説明するのは難しいことが分かった。

F. 研究発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

なし

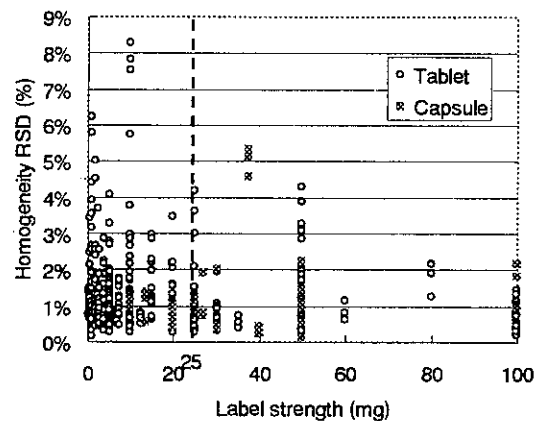
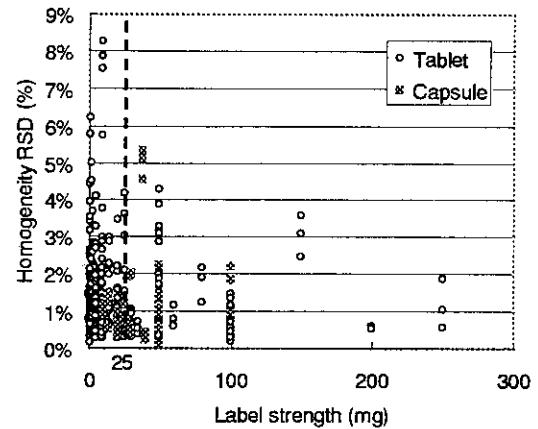


Fig.1b. Relation between label strength (0-100mg) and RSD of content uniformity

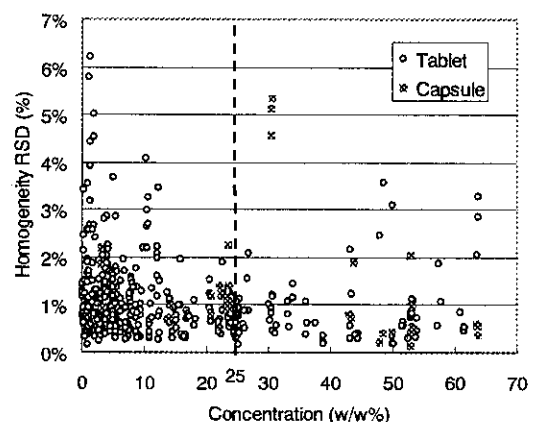


Fig.2 Relation between homogeneity RSD and drug concentration (w/w%)

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業） 分担研究報告書

日局一般試験法（理化学的試験法）の改正に関する研究

分担研究者 岡田敏史 国立医薬品食品衛生研究所大阪支所長

研究要旨 平成 11 年 12 月、日局 13 第 2 追補が公布され、理化学試験法委員会に関わる試験法として 2 つの試験法：(1) 熱分析法、(2) 残留溶媒試験法が、新に収載されることとなった。また、一般試験法の新規設定と同時に、現行試験法の見直し作業も行われてきており、オスモル濃度測定法（浸透圧測定法）、原子吸光光度法、その他の理化学的試験法（水分測定法、ヒ素試験法、窒素定量法）などの一部改正が行われた。

引き続き、日局 14 の大改正へ向けての審議が行われており、吸光度測定法、赤外吸収スペクトル測定法、粘度測定法、pH 測定法及び電気滴定法の改正が検討されている。

以下には、新収載試験法の概要及び一部改正試験法の改正の要点を概説するとともに、日局 14 での一部改正が予定されている試験法につき、改正の要点を記す。

分担研究者 岡田敏史
国立医薬品食品衛生研究所
大阪支所 支所長
協力研究者 奥田秀毅
大阪医薬品協会
技術研究委員会委員長
協力研究者 中西昭雄
東京医薬品工業協会
技術委員会委員長

A. 研究目的

日局一般試験法のうち、理化学的試験法の新規設定及び既存の試験法の整備・見直し及び国際的整合を図り、現在の技術水準に見合った内容のものとする事により、医薬品の品質確保及び新医薬品の開発促進に寄与することを目的とする。

B. 研究方法

実験的検討が必要ないくつかの試験法（熱分析法、浸透圧測定法、電気滴定法等）につき、大阪医薬品協会技術研究委員会及び東京医薬品工業協会技術委員会の協力を得て共同実験を行った。実験プロトコールは、主として国立衛研・大阪支所において作成した。

C. 研究結果及び考察

I. 新収載試験法

I-1. 熱分析法

熱分析法の新規設定に当たっては、大阪医薬品協会技術研究委員会及び熱分析装置メーカー 4 社（島津製作所、セイコー電子、パーキンエルマー、理学電機）の協力を得て、試験法案の作成及び標準品設定にあたってのデータ取り等を行った。

熱分析法のスタイルとしては USP に近い形で示差熱分析法（DTA）、示差走査熱量測定法（DSC）、熱重量測定法（TG）の三つの方法が、何れも使えるような形とした。さしあたって、医薬品各条の中で使われる方法としては TG が主体になっていくことと思われる。

TG の医薬品各条への応用としては、乾燥減量試験法もしくは水分測定法の別法として利用できることを試験法の中で規定しており、各条への応用が期待される。現在、「硫酸ビンプラスチン」及び「硫酸ピンクリスチン」の乾燥減量を TG で規定するための準備が進められている。

DTA 及び DSC は、原薬の融点、結晶形などの検討に応用可能であるが、規格試験法としての利用には少し距離がある。ただ

し、日局一般試験法として記載されており、局方品の規格試験法だけでなく、新薬申請等にも利用できることから、積極的な活用が期待される。

別に、USP では不純物含量を決定する手法として熱分析法 (DSC) を使う方法が規定されている。当初、そこまで含めて規定することを考えていたが、実際には相当使いにくいこと及び再現性に乏しいことから、応用性が低いものと判断され、純度試験への応用は断念することとした。このような判断をしたもう一つの根拠として、EP 及び BP とも熱分析法に関しては TG だけを規定していたということがある。ところが、最近の Pharmeuropa によれば、USP と同様に純度試験への DSC の応用を新たに加えた形で熱分析法の改正が行われようとしていることから、将来的には USP、EP の熱分析法を整合させる必要があるものと思われる。

I-2. 残留溶媒試験法

残留溶媒試験法は、ICH における国際調和課題として当初から取り上げられてきたものであり、ようやく 3 薬局方調和の試験法として日の目を見ることになったものである。日局のスタイルに合わせるために、試験法としては極めてシンプルな形で規定している。即ち、試験法としての規定は、装置と操作法及び試験方法はガスクロマトグラフ法によるという数行の文章と実際の測定にあたって必要となる最低限の事項及び標準品も含めた試料の採取量、試料溶液及び標準溶液の調製方法及び GC の操作条件などについては医薬品各条の中で規定することが示されている。

各条の中でどのように記載するかについては、国際調和された試験法ということから、USP および EP に記載の試験条件を、各条記載例としてできるだけ参考情報に記載することとされた。また、各溶媒の安全性の観点からの許容限度値については、「医薬品の残留溶媒ガイドライン」の中に記載されている。したがって、一般試験法、参考情報及びガイドラインをワンセットとして、本試験法の国際調和に対応したということになる。

II. 既存試験法の一部改正

II-1. オスモル濃度測定法 (浸透圧測定

法)

浸透圧測定法の改正は、当初日局 13 へ向けての審議の中で提案され、何回かの審議が行われたが、最終的な合意を得ることができないまま日局 14 への宿題事項として残された。この測定法で求められる物理量は、浸透圧ではなく分子状に分散した粒子濃度であることを論理として理解することは容易であるにも拘わらず、浸透圧測定法として日局 11 追補 (1988) 以来、10 年余り慣れ親しんできたためか、現実がそれに合わせて回転してきているという事実の重みが大変であり、日局 13 での改正を断念せざるを得なかった。日局 13 以降、なぜ改正する必要があるかの解説が繰り返されたこともあり (1,2)、ようやく改正へ向けての機運が醸成されたとの判断から、審議が再開された。議論としてはほぼ尽くされていたこともあり、どのようにソフトランディングさせるかに意を用いた結果、当面、試験法名称としては浸透圧測定法のままとし、将来的に「オスモル濃度測定法」に切り替えるという意味合いから、新名称を括弧付きで示すことで合意が得られた。その他の主な改正点としては、

- ①標準液の設定を 0 ~ 1000 mOsm の範囲としたこと
- ② 1000 mOsm を越える試料の測定は希釈測定により行うこととし、この場合、示性値として規定しないこと
- ③装置適合性試験を新たに規定したこと
- ④浸透圧比測定用標準液を削除し、生理食塩液のオスモル濃度に、定数 (286 mOsm) を与えたこと

などがある。

この試験法の改正にあたっては、装置適合性試験の規定及び生理食塩液のオスモル濃度に定数を与えることにつき、東西の医薬品工業会技術委員会に協力していただき、実験的検証を行うことができた。

II-2. 原子吸光光度法

第二化学薬品委員会から「プレドニゾロン」、「ジクロフェナミド」及び「チアマゾール」の各条中、セレンの純度試験を 2,3-ジアミノナフタレンを用いて吸光度測定法での分析法が規定されているが、この試薬については動物実験で発ガン性が確認されていることから、原子吸光光度法に改めた

いと提案があった。

セレンは重金属であることから、原子吸光光度法で容易に分析できるが、この金属に対する原子吸光分析は、揮発性の高い水素化物にして分析する手法が一般的となっているにも拘わらず、現行の原子吸光光度法はそうした特殊な分析法への対応ができていないことが問題となった。

そこで、装置に関する規定を改め、「水素化物発生装置及び加熱吸収セル」を用いることができるよう改正を行った。この方法は、当面、セレンの分析に限定されることになるが、ヒ素の分析法としても有力な手段であることから、将来的にはヒ素の純度試験への応用が期待される。

Ⅱ-3. その他の試験法の一部改正

(1) 水分測定法

水分測定法については、有害試薬であるメチルセロソルブがカールフィッシャー試液の調製法の中で使われており、これを別の溶媒に置き換えるための検討が行われた。その結果、炭酸プロピレンに置き換えることが可能であることが明らかとなったことから、炭酸プロピレンへの置き換えを行った。

また、水分測定用試液の調製法でも一部変更を行ったが、これも有害試薬のクロロホルムをジエチレングリコールモノエチルエーテルに変更するという改正であった。

(2) ヒ素試験法

ヒ素試験法では、検液の調製法にジメチルホルムアミドを溶解溶媒として使う調製法を追加して欲しいとの要望があり、検討の結果、第5法として *N,N*-ジメチルホルムアミドを溶解溶媒に使う検液調製法を新たに規定した。

(3) 粉末X線回折測定法

粉末X線回折測定法は、日局13で初めて設定された試験法である。これにより、結晶形の同一性が判定できることとなったが、その判定基準に問題のあることが指摘された。すなわち、回折角と回折ピークの相対強度で同一性を判定することが規定されているが、回折角を判定基準とすることに問題はないが、回折ピークの相対強度が20%以内の差で一致する必要があるとの判定基

準は試料によっては満足されないことがあるとの指摘であった。

当初、相対強度も含めて判定基準に考えたのは、USPに準拠することを考慮してのことであったが、最近になってUSPは相対強度で判定することには問題があるとして、この規定を削除したことが明らかとなり、日局としても早急な対応が必要とされた。審議の結果、判定基準のうちの相対強度の部分を削除して、単に回折角が $\pm 0.2^\circ$ 以内で一致すれば、相互の結晶形の同一性は同等とみなすことができるとの判定基準に改めることとされた。

(4) 窒素定量法

窒素定量法については、定量法中の加熱をどこで止めるかという判定を、現在、青色澄明という色で判断する規定になっているが、実際には青色でなく、青色から緑色に変わる点を終点とする必要があることが指摘されており、実験的裏付けに基づく指摘であることから、この意見を採用して加熱を止める点の色調に関する表現を改めた。

Ⅲ. 第14改正へ向けての理化学的一般試験法の一部改正

以上が日局13第2追補に新規収載されたもの及び一部改正された理化学的試験法の概要であるが、第14改正へ向けて引き続き審議が行われている。以下には、第14改正において改められる予定となっている理化学試験法について、それぞれの改正の要点を記す。

Ⅲ-1. 吸光度測定法

吸光度測定法については、日局14の大改正に合わせてUV参照スペクトル法を全面的に採用するとの基本方針を受けて、現行の規定のままでは対応しきれない部分に対する手直しを行うということで、改正作業に着手した。

現行の吸光度測定法は、ずいぶん古い時代に規定されたままであり、波長を一点に定めてその波長位置での吸光度を測定する方法として規定されており、広い波長範囲をスキャンニングし、スペクトルの全体像を描かせるとの視点が欠落していることから、そこに手を入れることを最重点においた。

試験法の名称もこの観点から見直され、適用される波長域を明示して「紫外可視吸光度測定法」改められる予定である。全体の構成も改め、序文、装置及び及び調整法、操作法を記載した後、医薬品各条への応用としてどのような利用のされ方をするのかを意識して、比吸光度、確認試験、定量法での適用が主たるものであることを明確にした。また、確認試験への応用としては、①参照スペクトルによる確認、②標準品による確認、③吸収波長による確認、④特定の二つ以上の波長における吸光度の比による確認と、4種の確認法があることを明記したことで、医薬品各条との関係が明確にされた。

Ⅲ-2. 赤外吸収スペクトル測定法

赤外吸収スペクトル測定法は、日局 12 第 1 追補(1993)において大きく改正され、装置としてフーリエ変換形赤外分光光度計 (FT-IR) が利用できるように改められるとともに、医薬品各条において赤外参照スペクトルを確認試験法として利用できるよう、一般試験法としての整備が行われた。今回の改正は、本法を用いての確認試験法として、①参照スペクトルによる確認と②標準品による確認のみが規定され、従来から行われてきた「波数による確認法」が欠落してしまっていることに対する手直しが、主な改正点となる。

その他、試料調製法のうち錠剤法については、臭化カリウム錠剤法のみが規定されているが、塩化カリウム錠剤も利用できるよう改めること、固体試料についての再測定の規定は、例外的な取扱いであることが明確になるように表現を整備することなどを考えている。

Ⅲ-3. 粘度測定法

粘度測定法は、日局 13 で大きな改正が行われ、従来、毛細管粘度計だけしか利用できなかったのに対し、新たに回転粘度計も利用できるよう改められた。この際、必ずしも科学的に厳密な記載がされていないのではないかという指摘があり、これを受けてのマイナーチェンジを行う予定である。合わせて、表現上の問題、例えば同じ試験法の中で試料（通常各条の中では、試料溶液という言い方をすることが多い）、試料溶

液、液体あるいは試料液体などの用語が、しばしば用いられているにも拘わらず、それらがどのように使い分けられているのかわからず、整合性に欠ける記述となっているため、これらの用語を整理し、整合性を確保することで、全体としてすっきりとした表現に改めようと考えている。

また、この試験法には毛細管粘度計の規格（粘度定数、毛細管の内径、バルブ球の容量など）が、付表としてまとめられているが、JIS の規格に整合していないとの指摘を日局 13 改正時点で受けていた。13 局においては、従来の日局規格と JIS 規格の毛細管粘度計のいずれもが利用できるよう措置がとられたが、日局 13 以降、5 年経過していることを考慮し、毛細管粘度計規格は全面的に JIS に整合させる予定である。

Ⅲ-4. pH 測定法

pH 測定法も、長い間見直されることなく、放置されてきた機器分析法の一つであり、自動化された pH 測定装置が広く普及してきている現状に合わなくなってきている。操作法に関する規定を全面的に改め、装置のキャリブレーション法につき、USP、EP 及び JIS への整合を図る予定である。また、何をもってキャリブレーションの完了を判断するか明確にされていないため、標準液の pH が、 ± 0.05 pH 単位以内で再現性が確保されていれば、キャリブレーションの終了を判断できることを明示するなど、従来、曖昧であった部分を GMP 的な医薬品の製造及び品質管理に役立つような記載に改めようと考えている。

本測定法に関する医薬品製造現場からの意見としては、自動校正機能を備えた装置が普及している状況を踏まえて、それらの装置及び機能が使えるような規定を盛り込んで欲しいとの要望があり、これに応えられるような規定を考えている。ただし、無条件でというわけにはゆかないため、何らかの再現性規定を満足することを確認した後、自動校正も可能であることを記載するというような対応になるものと考えている。

また、pH 標準液の保存期間について、現在、「酸性標準液については 3 箇月以内、塩基性標準液については 1 箇月以内」と規定がされているが、もう少し長くできないか

というご意見が強くあった。保存液等を加えた標準液も中にあるので、保存期間の延長を考えて欲しいとの要望である。これについては、日局本文中に標準液の保存期間を規定しておくほうがいいのかどうか、即ち、規定しておくことでかえって不都合が生じていないか。USP、EP、JISとも標準液の保存期間は一切定めていないこともあり、規定すること自身に問題があるように思われる。どれだけの期間利用できるかは、それぞれの使う条件あるいは使う頻度等に大きく依存することから、むしろ、GMPの中でそれぞれ規定すべき問題のように思われる。

Ⅲ-5. 電気滴定法

従来、電気滴定法として規定されてきたこの試験法については、試験法の名称も含めて大幅な改正を考えている。電位差滴定法及び電流滴定法を合わせて電気滴定法として規定されているが、医薬品各条及び容量分析用標準液の項では、指示薬を終点検出法として用いた滴定法が多数採用されており、一般試験法中に「滴定法」が規定されていないのはおかしいとの意見は、以前より強くあった。電気滴定法と通称されているが、化学反応に伴う電位差又は電流変化を追跡して滴定における終点検出の手段として、それらの電気的信号が用いられていることを考慮すると、現行の電気滴定法は指示薬法と並列に考える必要があるということから、試験法の名称は「滴定終点検出法（電気滴定法）」に改め、指示薬法を含めて記載することを考えている。

合わせて、容量分析用標準液の標定についても、指示薬法だけでなく電位差滴定法も併用できるよう改めようと考えている。ただし、この場合、現行の指示薬法と電位差滴定法とは、終点検出法が異なるだけで、同一の試験結果を与えることを実験的に確認しておく必要があるため、東西の医薬品工業会技術研究委員会の協力を得て、実験的な検証を行うことを計画している。

その他、有害試薬としての水銀を含む飽和カロメル電極の削除、滴定曲線より終点を決める方法としての「作図法」についての表現の整備なども合わせて行うことを考えている。

D. 研究発表

- (1) 岡田敏史：日局一般試験法「浸透圧測定法」の改正に向けて、医薬品研究，27，639-643(1996)。
- (2) 奥田秀毅，松尾賢明，外岡弘道，岡田敏史：一般試験法浸透圧測定法の改正に関する検討。医薬品研究，29，904-912(1998)。
- (3) 岡田敏史：東西合同技術（研究）常任委員会，大阪医薬品協会会報，第 602 号，95-104(2000)。