

Fig.3 First derivative NIR spectra of acetaminophen and phenacetin on filter paper at various concentrations (0–30mg/0.3mL)

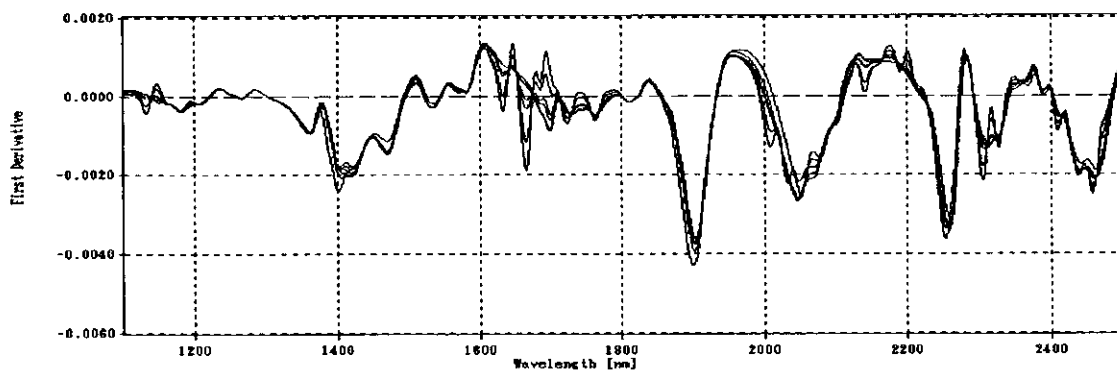
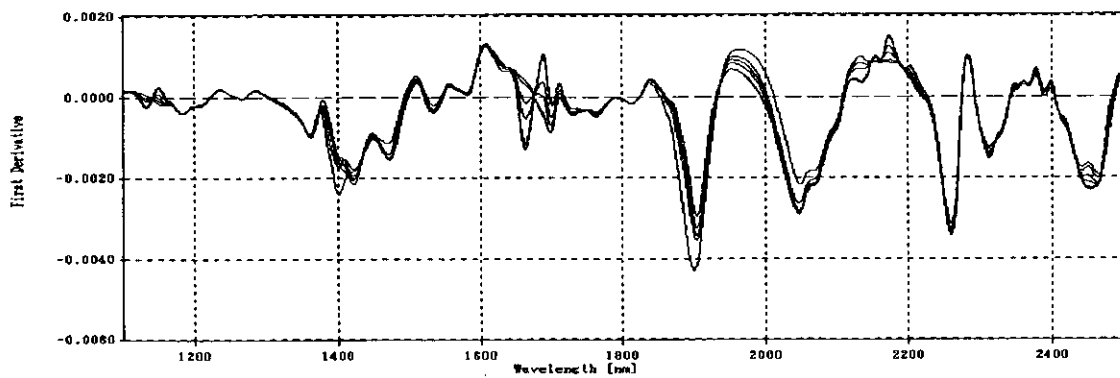


Fig.4 First derivative NIR spectra of phenol and acetanilide on filter paper at various concentrations (0–30mg/0.3mL)

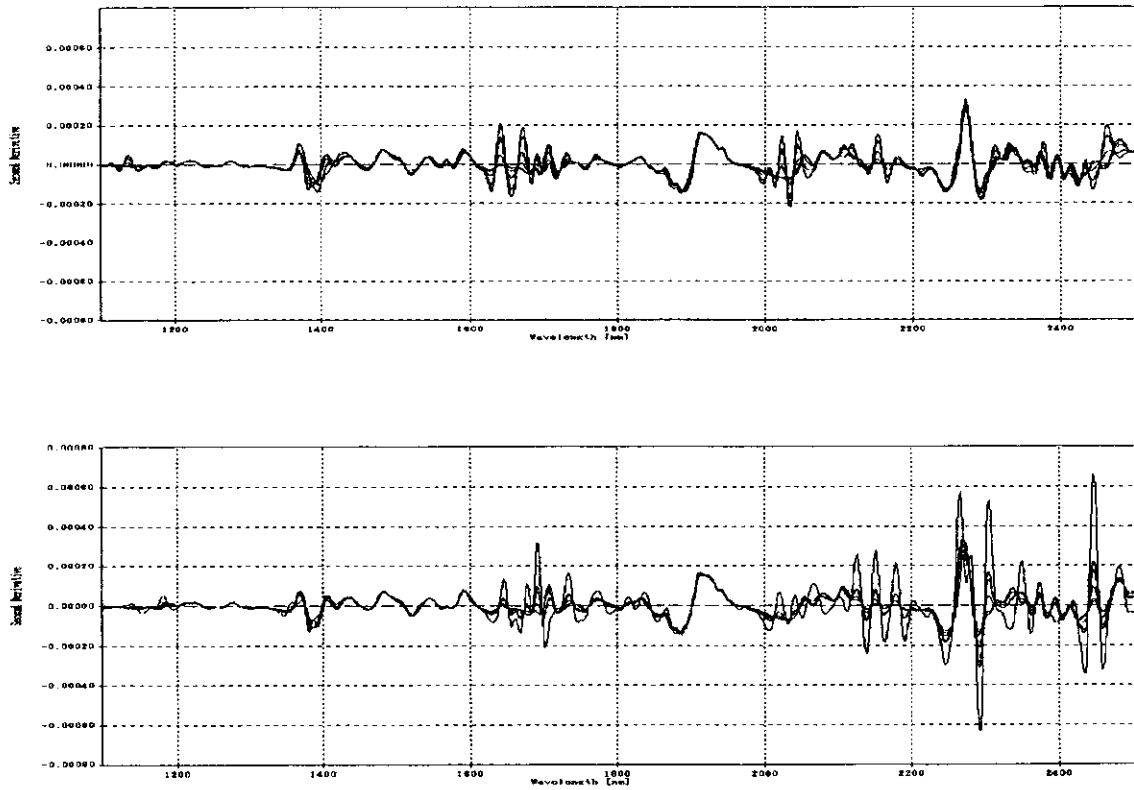


Fig.5 Second derivative NIR spectra of acetaminophen and phenacetin on filter paper at various concentrations (0–30mg/0.3mL)

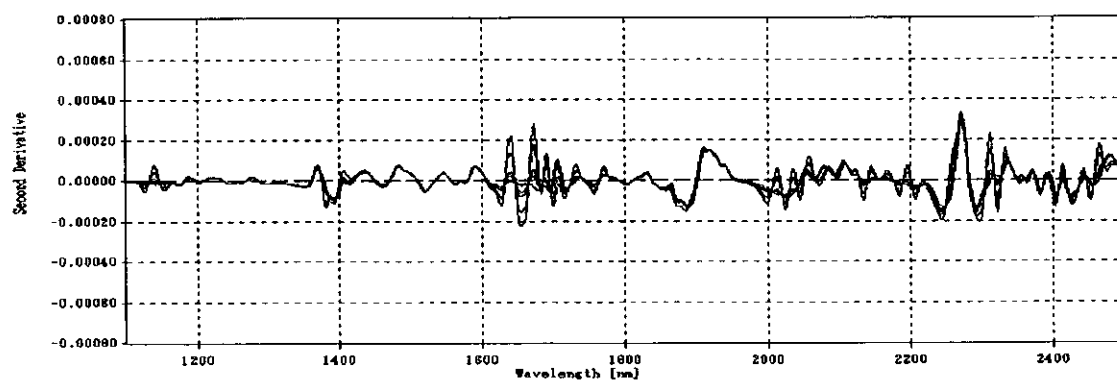
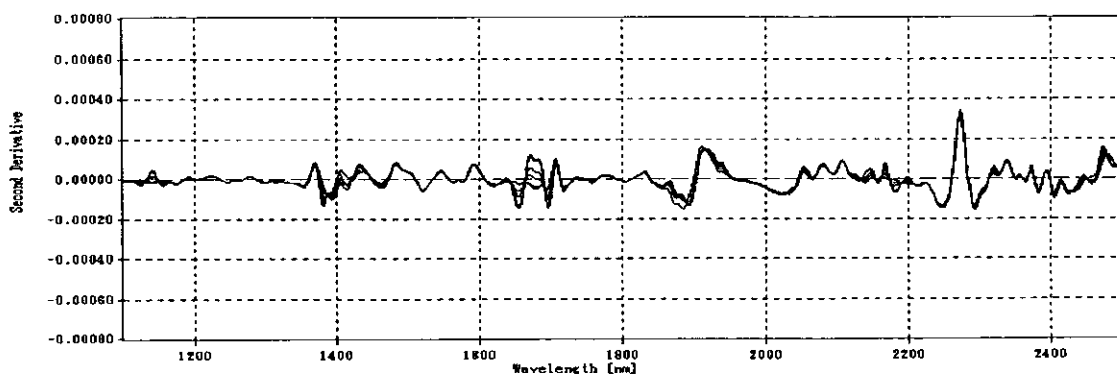


Fig.6 Second derivative NIR spectra of phenol and acetanilide on filter paper at various concentrations (0–30mg/0.3mL)

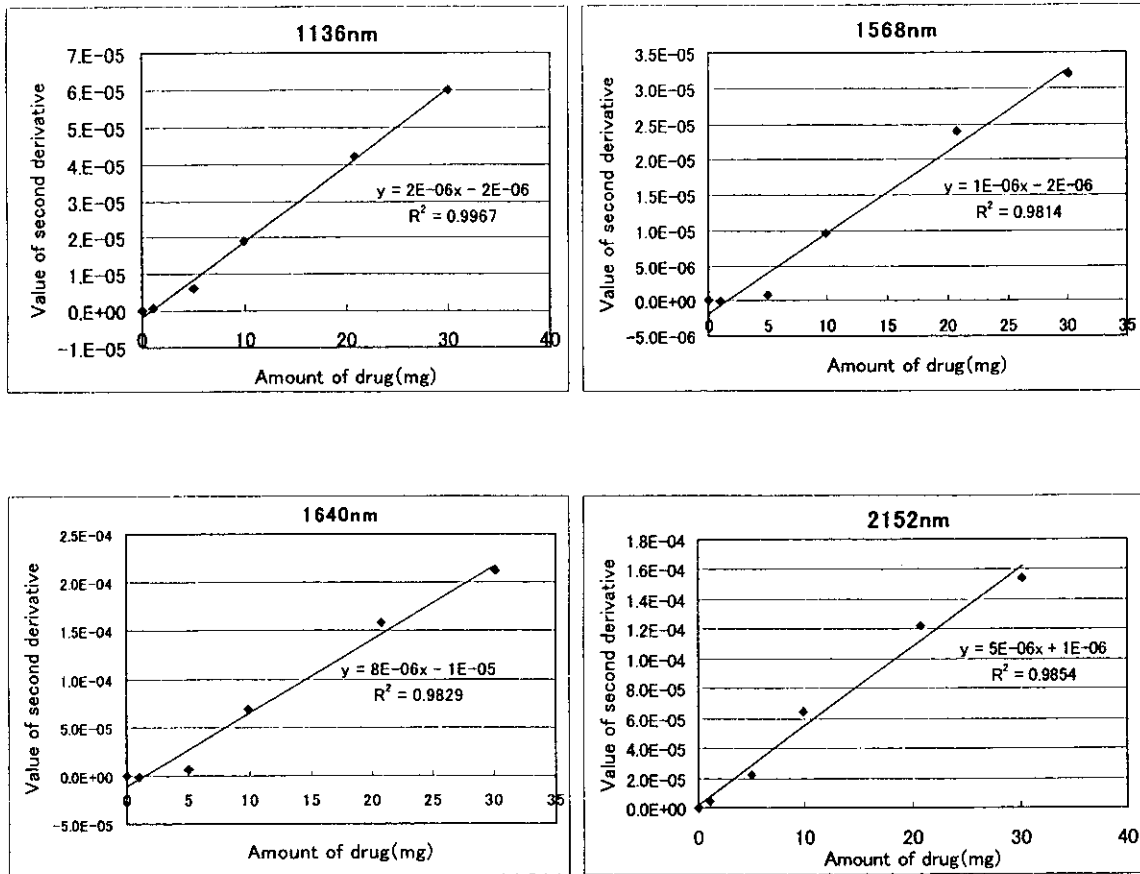


Fig.7 Calibration curves for acetaminophen at various wavelengths

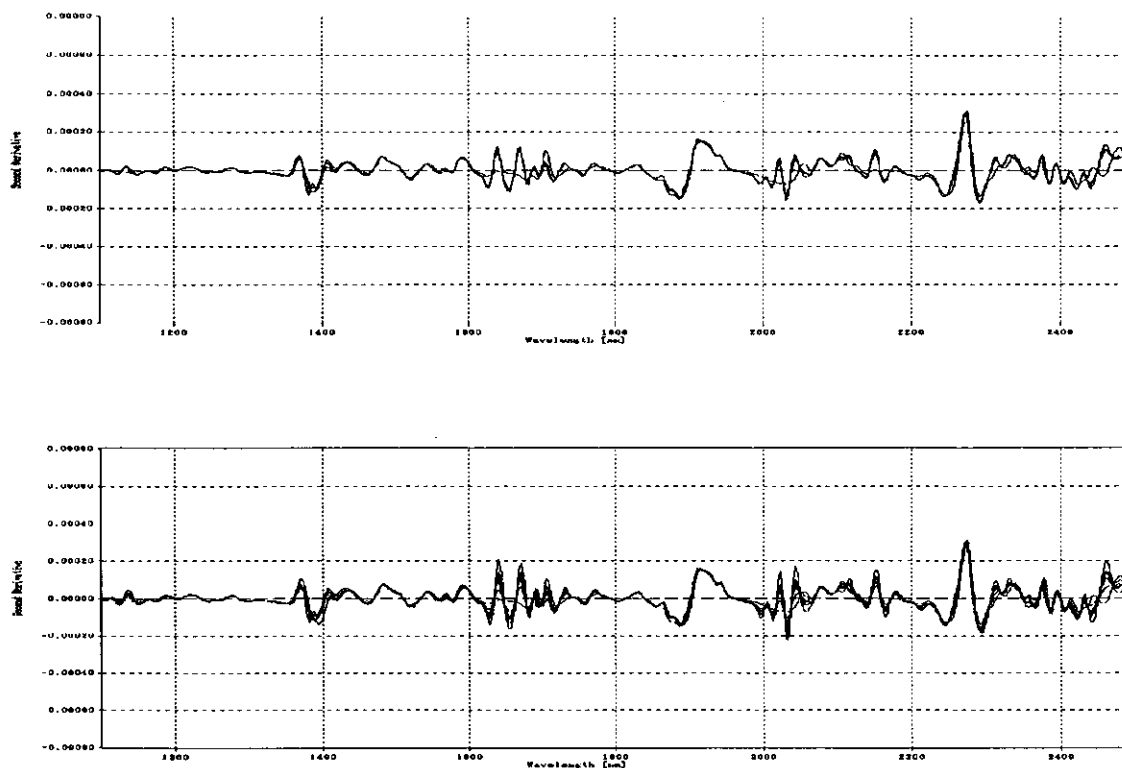


Fig.8 Second derivative NIR spectra of sample X and acetaminophen on filter paper at various concentrations (0–30mg/0.3mL)

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

物性試験法及の改正と国際調和に関する研究

分担研究者 松田芳久 神戸薬科大学教授

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

物性試験法の改正と国際調和に関する研究

分担研究者 松田芳久 神戸薬科大学製剤学 教授

研究要旨 粉末状原薬及び添加剤の粉体物性の評価方法を確立するために、各種の試験法が USP 及び EP から提案されている。日本薬局方でもこれらの動向を踏まえて国際調和のための新しい試験法を可及的速やかに収載すべく検討を重ねてきた。多岐にわたるこれらの物性の中で、粒子径と粒度分布は製剤工程の円滑化と製剤（特に経口固形製剤）のバイオアベイラビリティに直接に関係するため、これらの物性をあらかじめ的確に把握しておくことは、製剤開発の原点において必須の要件である。

粒子径測定については USP から既に国際調和案として、これまでにふるい分け法と光学顕微鏡法が提案され、日局においても物性試験法委員会これらの内容を十分に審議・検討してきた。その結果、前者については日局13第1追補（1997）に一般試験法として収載し、さらに後者についても日局13第2追補（1999）に収載することができたが、今後、他の粒子径測定法も提案されることを予想して、両者を「粉体粒度測定法」として統一することとし、この中で第1法：光学顕微鏡法、第2法：ふるい分け法として取り扱うこととして現在に至っている。なお、これらの測定法の調和案は現在、いずれもSTAGE 4 まで進捗している。

これらの測定法とは別に、最近 EP から新たにレーザー回折法による粒子径測定法が提案された。これを受けて日局理化学試験法委員会／物性試験法分科会においても本案の審議を開始したが、この測定法を局方に収載するにあたっては、まず、問題点を洗い出す必要性が認められたため、本研究において実用粉体試料を用いて測定結果の再現性を検討することとした。

A. 研究の背景と目的

医薬品原薬や製剤用添加剤の大多数は固体状であるが、これらの粉体物性（粒子径、粒度分布、比表面積、粒子密度、流動性、充てん性、圧縮性など）が最終剤形の製剤特性に密接に関係し、ひいては製剤のバイオアベイラビリティにも著しい影響を及ぼすことはよく知られている。これらの事実を踏まえて、USP や EP においては既にいくつかの粉体物性測定法が収載されているが、同時に合理的で科学的妥当性に基づいた一般試験法の国際調和の必要性が PDG（薬局方検討会議）において認識されつつあり、活発な調和作業が進められている。

このような状況の中で、日局においても検討の緊要性を要する測定法として、これらの測定法の中で粒度分布測定法^{1, 2)}、比表面積測定法³⁾、かさ密度及びタツプ

密度測定法⁴⁾を選択し、一般試験法として収載してきた。

粉体物性は、個々の粒子に関係する1次物性と、これらの粒子集合体に関係する2次物性に分けられるが、前者に含まれる物性の中で最も基本的で重要なものは、粒子径と粒度分布である。すなわち、これらの物性のいかなる2次物性である流動性や充てん性に著しい影響を及ぼすからである。粉体工学の分野ではこれまで多数の粒子径測定法が用いられてきたが、光学顕微鏡法は粒子の形状や表面状態を直接に観察できるので、工業分野を問わず広範囲に利用されているが、個々の粒子の観察には適していても、この方法によって粒度分布を測定する場合には測定粒子数とデータの信頼性の関係等、多くの難点を有していることは否めない。最近では画像処理装置を利用した測定法が用いられているが、粒度分布測

定法としての利用には限度があると考えられる。これに対して、ふるい分け法は、比較的大きい粒子又は顆粒の粒度分布を簡便に測定する方法として製薬企業においても汎用されているが、本法においても凝集性粒子の取扱いや測定法としての正確さにおいていくつかの問題点がある。

これらの測定法に対して、最近、レーザー回折法を利用した粒子径測定法が汎用されており、局方の国際調和の場においても EP から「レーザー回折法による粒子径測定法」が提案され、現在 Stage 3 の段階にある。本法は、単色性と干渉性に優れたレーザー光源を利用した粒子の光散乱現象に基づく測定法である。高性能なパーソナルコンピュータや最適に設計された高感度センサーの利用と相まって、容易な操作で、迅速に再現性の高い粒子径測定が行える種々の装置が市販され、汎用されている。しかし、本法は測定原理面では確かに十分に確立されてはいるものの、ハードウェアについては各社独自の設計に基づいたブラックボックスの状態にあるため、装置を正しく使ったり、測定結果を正確に判断するにあたっては必要な注意事項があることも指摘されている。

ところで、これまで医薬品粉体を対象として、異なった装置から得られた結果の比較については、過去に 1 例 [芦澤一英ら：物理的測定法の研究 (1) レーザー散乱回折法による粒子径及び粒度分布測定法, 医薬品研究, 27, 68-76 (1996)] があるのみであり、未だ十分な検討がなされているとは言いがたい。また、装置の性能に関しても当時の調査時点から約 10 年経過しており、この間にかかなり向上している面もある。したがって、本法については EP 案を審議・検討するにあたって、まずこれらの問題点を明らかにしておくことが必要と考え、以下のような比較評価の研究を行うこととした。なお、前記の文献では、装置のユーザーである製薬メーカーの担当者による測定であったが、今回は一層の厳密さを求めるため、装置の特性を十分に把握している装置メーカーの技術者による測定結果を期待した。

B. 研究方法

1. 関連資料の検索と内容の調査

EP 案の大部分は、ISO standard 13320-1 (1999) Particle size analysis-Laser diffraction methods に基づいていることが記載されており、EP 独自の考え方は EP 案の中にはほとんど盛り込まれていない。また、JIS においても ISO の内容が取り込まれており、JIS Z8825-1 (2001) 粒子径解析—レーザー回折法—として制定されているが、その内容は上記 ISO を翻訳し、技術的内容及び様式を変更することなく作成したものであることが記載されている。このような状況に鑑みると、これから日局一般試験法案を審議するにあたって、基本的な取扱いは ISO の考え方を十分に参考にする必要があると考えられる。

2. 試料

試料は、A. の文献中で用いられたものと同一ではないが、参考比較とするために、他社品で以下の同じ添加剤を測定用試料として用いた。

- a. 局方タルク (日興製薬株式会社, Lot No. 532260)
- b. 局方沈降炭酸カルシウム (小西利七商店, Lot No. 120205)

3. 試料の前処理法

(社) 日本粉体工業技術協会計装測定分科会 検定用粒子検討小委員会との共同研究により、測定時における以下の標準的な試料前処理法を設定した。

[タルク]

1. 分散液

① 分散媒液：蒸留水

② 分散剤：ヘキサメタリン酸ナトリウム

上記の蒸留水に分散剤を 0.2wt% の濃度となるように溶解させた水溶液を分散剤として使用する。

2. 母液の調製法

① 50-100mL のビーカーに約 1g の試料を入れ、こ

れに家庭用中性洗剤3滴と極少量（試料粉体全体が濡れる程度）の調製済分散液を加えて、全体をよくなじませる。

- ②これに、さらに上記の分散液約 50mL を加え、母液とする。
- ③スパチュラ又はガラス棒で2～3分かき混ぜ、粒子を液になじませる。かき混ぜの際には、粒子を破壊しないように注意する
- ④母液は常にスパチュラ又はガラス棒で攪拌しながら、超音波を照射する。超音波の出力は約100W、照射時間は3分とする。

3. 測定装置への試料の投入

- ①暖気運転、ブランク測定は1. の分散液を使用して行っておく。
- ②ブランク測定の後、測定装置の分散槽に使用した測定装置の適正濃度になるまで母液を注入する。
- ③この場合、母液を攪拌しながら操作し、偏析が起らないように注意する。
なお、測定操作はそれぞれの装置で定められた方法による。

[参考]

・Handbook of Pharmaceutical Excipient によると、この試料の屈折率は 1.54-1.59（ナトリウムD線）、粒子密度は 2.7-2.8g/cm³ である。

[沈降炭酸カルシウム]

1. 分散液

- ①分散媒液：蒸留水
- ②分散剤：ヘキサメタリン酸ナトリウム
上記の蒸留水に分散剤を 0.2wt% の濃度となるように溶解させた水溶液を分散剤として使用する。

2. 母液の調製法

- ①50-100mLのビーカーに約 1.5g の試料を入れ、これに分散液約 50mL を加え、母液とする。

- ②スパチュラ又はガラス棒で2～3分かき混ぜ、粒子を液になじませる。かき混ぜの際には、粒子を破壊しないように注意する。
- ③母液は常にスパチュラ又はガラス棒で攪拌しながら、超音波を照射する。超音波の出力は約100W、照射時間は3分とする。

3. 測定装置への試料の投入

- ①暖気運転、ブランク測定は分散媒液のみを使用して行っておく。
- ②ブランク測定の後、測定装置の分散槽（分散媒液が満たされている）に、使用した測定装置の適正濃度になるまで母液を注入する。
- ③この場合、母液を攪拌しながら操作し、偏析が起らないように注意する。
なお、測定操作はそれぞれの装置で定められた方法による。

[参考]

・Handbook of Pharmaceutical Excipientによると、この試料の屈折率は 1.59、粒子密度は 2.7g/cm³ である。

4. 測定

上記の試料を、協力を表明されたレーザー回折・散乱法粒子径分布測定装置メーカー8社に送付し、同一の前処理法による測定を依頼した。なお、これらのメーカー以外に2～3のメーカーがあるが、国内で使用されている装置の90%以上はこれら8社で占められている。また、参加機種はいずれも現在使用されている最新の機種である。Table 1 にこれらのメーカー名と装置名を、さらにTable 2 に各社の測定条件を示す。なお、次項での測定結果の比較においては、公正を期するためにメーカー名は付さずにA社からH社とした。さらに今回の測定は湿式法によって行ったが、この方法はレーザー回折法による粒子径測定法としては最も一般的な方法である。

C. 研究結果

タルク及び沈降炭酸カルシウムに関して得られた粒度分布曲線を、それぞれ Fig. 1及び Fig. 2にまとめ、さらにこの曲線から得られた積算 10%, 50% 及び 90%径の値を Table 3 に示す。

D. 考察

a. タルク

D社及びE社の結果を除けば概ね良好であり、機種間のばらつきは少ないといえる。特に、Undersize 30% 以上ではこの傾向は顕著である。このことは 100 μm 付近の粒子も滞留することなく検出部に送られていることを示唆しており、検出系及び懸濁液循環系を含めたシステム全体が良好に作動しているといえる。ただし、今回の粒子密度は 3.0 g/cm^3 以下であり、比較的送りやすい状況であったことも結果に影響したものと思われる。

一方、Undersize 30% 以下の微粒子側で、特に屈折率の影響を考慮しなければならない 10 μm 以下の領域ではややばらつきが大きくなるが、これは機種による粒子屈折率の取扱いの違いによるものと思われる。

D社についてはいずれの試料も他機種より小粒子側に偏った粒子径分布を示した。この原因としては、試料の分散法や循環法などによるのではなく、測定条件の設定の誤り、あるいは装置の設計パラメータと試料物性が合っていないことも考えられる。また、E社のデータについては、粒子屈折率の取扱いの問題とデータ処理にも問題があったのではないと思われる。

b. 沈降炭酸カルシウム

Undersize 30% 以上では、D社の結果を除けば、機種間のばらつき範囲は許容できるものであった。タルクの場合と同様にシステム全体が良好に作動しているとみなしてよい。しかし、Undersize 30% 以下では、ばらつきは大きくなった。本試料の場合、タルクに比べて微粒子が多かったことが測定時に観察されており、各社の屈折率取扱いの際の差異がより顕著に現れたものと思われる。

c. 粒子径分布曲線の形状

上記D社及びE社の問題を除くと、機種間のばらつきは少ないといえるが、その反面、分布曲線の形状は機種間で微妙な相違が認められた。これは回折・散乱光から粒度分布を計算する際のソフトウェアの違い、使用されたレーザー光線の波長、回折・散乱光センサーの数、感度、配置及び形状などのハードウェアの違いに起因しているものと考えられる。機種間やメーカー間でこれらを統一することは難しいので、得られた粒度分布曲線の形状の差異、すなわち粒子径分布の差はある程度許容しなければならぬと思われる。

d. 粒子屈折率の取扱い

粒子屈折率の取扱いについては、メーカー間で大きな違いが認められた。今回の共通測定においては、前述のようにあらかじめ各メーカーに参考値として Handbook of Pharmaceutical Excipient に記載されている数値を提示した。結果的にはこの値をそのまま使用したメーカーと、独自に適正屈折率を設定したメーカーがあった。この参考値はあくまでも純粋に屈折率を測定したものであるから、粒子形状や使用したレーザー光の波長は考慮されていない。したがって、本来この屈折率を使用することには問題があるはずであるが、試験結果ではメーカー間の大きな相違はなかった。この理由の一つには、今回の試料は比較的粒子屈折率の影響を受けにくい領域 (>10 μm) の粒子を多く含んでいたことが挙げられる。さらに参考値をそのまま使用した機種のデータは、屈折率にあまり敏感に反応しなかったことも考えられる。逆に言えば、独自の屈折率を使用した機種は、データに屈折率の影響が出やすいことも考えられる。このことは、前者は安定したデータが得られるものの、粒度分布の微妙な差は検出できない恐れがあることを示唆している。一方、後者は屈折率の影響を受けやすいので、測定条件の設定等においてある程度の知識や慣れが必要であることを示している。

E. 結論

今回の共通試料を用いた測定結果では、一部において試料の前処理法の違いによる差異が出ている可能性もあるが、熟練者が測定すると機種間のばらつきは予想以上に小さかった。したがって、今回の試験で得られた機種間のデータの差は、これら装置の通常の使用状態で認められる差といってよい。

F. 研究発表

- 1) 松田芳久：第十三改正日本薬局方第一追補について－物性試験法委員会に関連する薬局方改正について－，医薬品研究，29，486-494（1998）。
- 2) 松田芳久，綿野 哲：平成12年度「日本薬局方の試

験法に関する研究」研究報告－粉体粒度測定法 第1法 光学顕微鏡法におけるデータ処理に関する研究－，医薬品研究，33，231-238（2002）。

- 3) 松田芳久：第十四改正日本薬局方特集，粉体物性に関連する試験法の改正点，薬局，52，1567-1569（2001）。
- 4) 松田芳久：平成10年度「日本薬局方の試験法に関する研究」研究報告－かさ密度及びタップ密度測定法の規格化に向けての予備的検討－，医薬品研究，30，559-562（1999）。

F. 知的所有権の取得状況

なし

Table 1 参加企業と測定に用いた装置名

会社名	装置名
シスメックス（株）	マスターサイザー2000
（株）島津製作所	SALD-2100
（株）セイシン企業	LMS-300
日機装（株）	Microtrac MT3300
（株）日本レーザー	HELOS & RODOS（分散ユニット：QUIXEL）
（株）ニューラルズ インド ケミカルズ コーポレーション	CILAS 1064 Liquid
ベックマン・コールター（株）	LS 13 320
（株）堀場製作所	LA-920

Table 2 各社の測定条件

会社記号	タルク			炭酸カルシウム		
	分散溶液 (特記事項)	分散方法	粒子屈折率	分散溶液 (特記事項)	分散方法	粒子屈折率
A		超音波バス 150W/3分	$1.67 - 0.1i$		超音波バス 150W/3分	$1.67 - 0.1i$
B		超音波バス 90W (3分), 内蔵超音波 40W (1分)	$1.56 - 0.1i$		超音波バス 90W (3分), 内蔵超音波 40W (1分)	$1.59 - 0.1i$
C		超音波バス 170W (3分)	$1.59 - 0.1i$		超音波バス 170W (3分)	$1.59 - 0.1i$
D	+ 家庭用中性洗剤 3滴 / 50mL	超音波バス 100W/3分	$1.59 - 0.1i$		超音波バス 100W/3分	$1.59 - 0.1i$
E		超音波バス 80W (3分)	$1.54 - 0.1i$	表面活性剤 1滴	内蔵超音波 (1分)	$1.59 - 0.1i$
F	+ 家庭用中性洗剤	超音波バス 100W (3分), スプーンによる手攪拌	$1.70 - 0.05i$		超音波バス 100W (3分), スプーンによる手攪拌	$1.70 - 0.05i$
G	極微量の界面活性剤	内蔵超音波 40W (3分)	$1.54 - 0.1i$		内蔵超音波 40W (3分)	$1.59 - 0.1i$
H		超音波バス 100W/3分	$1.60 - 0.1i$		超音波バス 100W/3分	$1.60 - 0.1i$

Table 3 積算ふるい下 10%, 50%, 90%径

会社記号	タルク			炭酸カルシウム		
	10%径 [μm]	50%径 [μm]	90%径 [μm]	10%径 [μm]	50%径 [μm]	90%径 [μm]
A	5.3	20.7	52.8	4.4	17.9	37.2
B	5.0	19.9	48.7	2.7	17.2	34.4
C	6.1	21.1	50.2	6.5	17.8	37.0
D	5.1	19.1	48.7	7.4	18.0	34.4
E	8.3	22.1	60.7	9.7	19.6	34.7
F	5.8	23.8	61.7	6.2	20.7	40.1
G	7.3	25.0	53.5	5.2	20.5	37.8
H	4.8	22.0	52.9	1.5	17.5	40.2

タルク

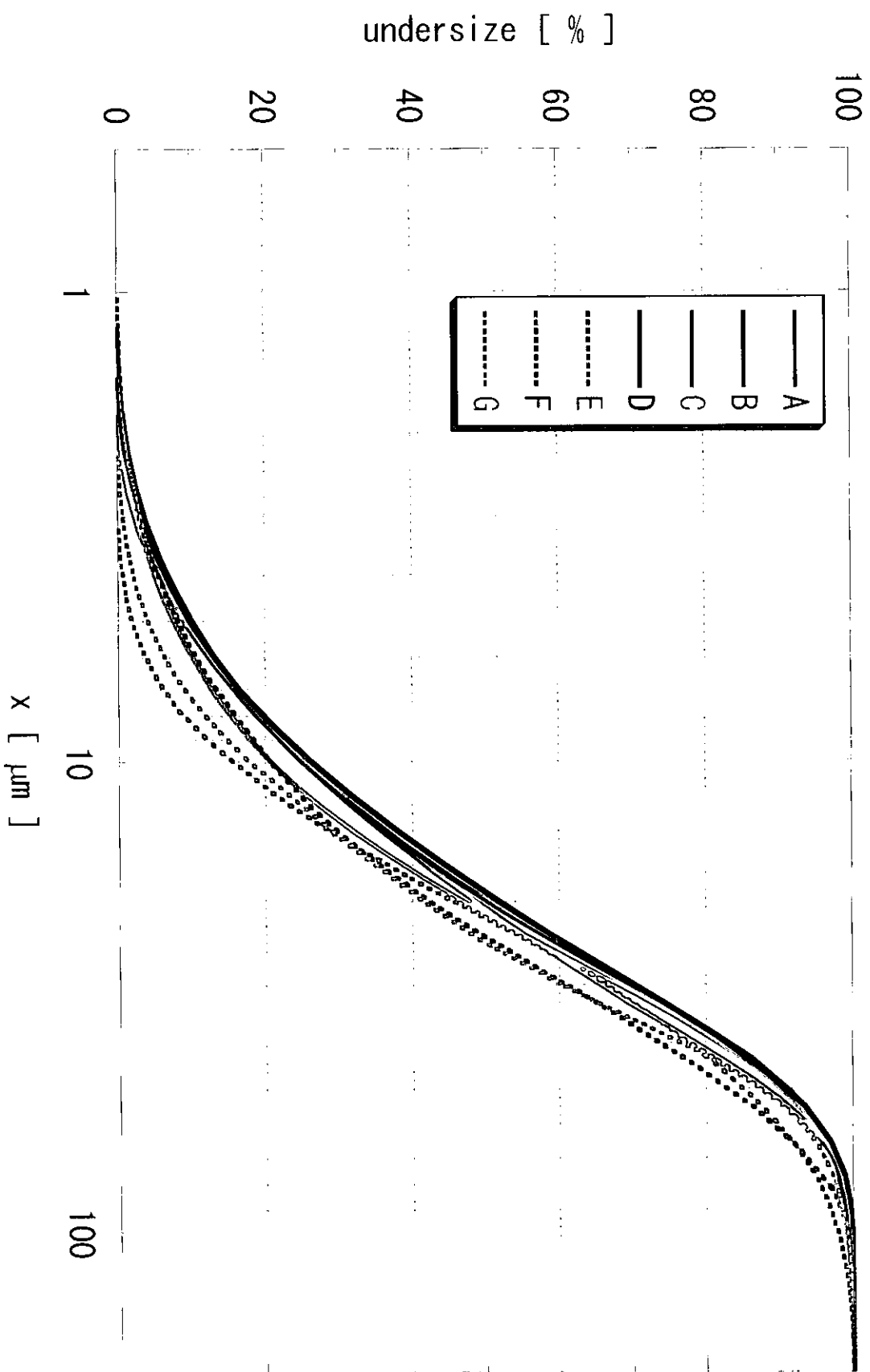


Fig. 1 タルクの積算ふるい下分布曲線

炭酸カルシウム

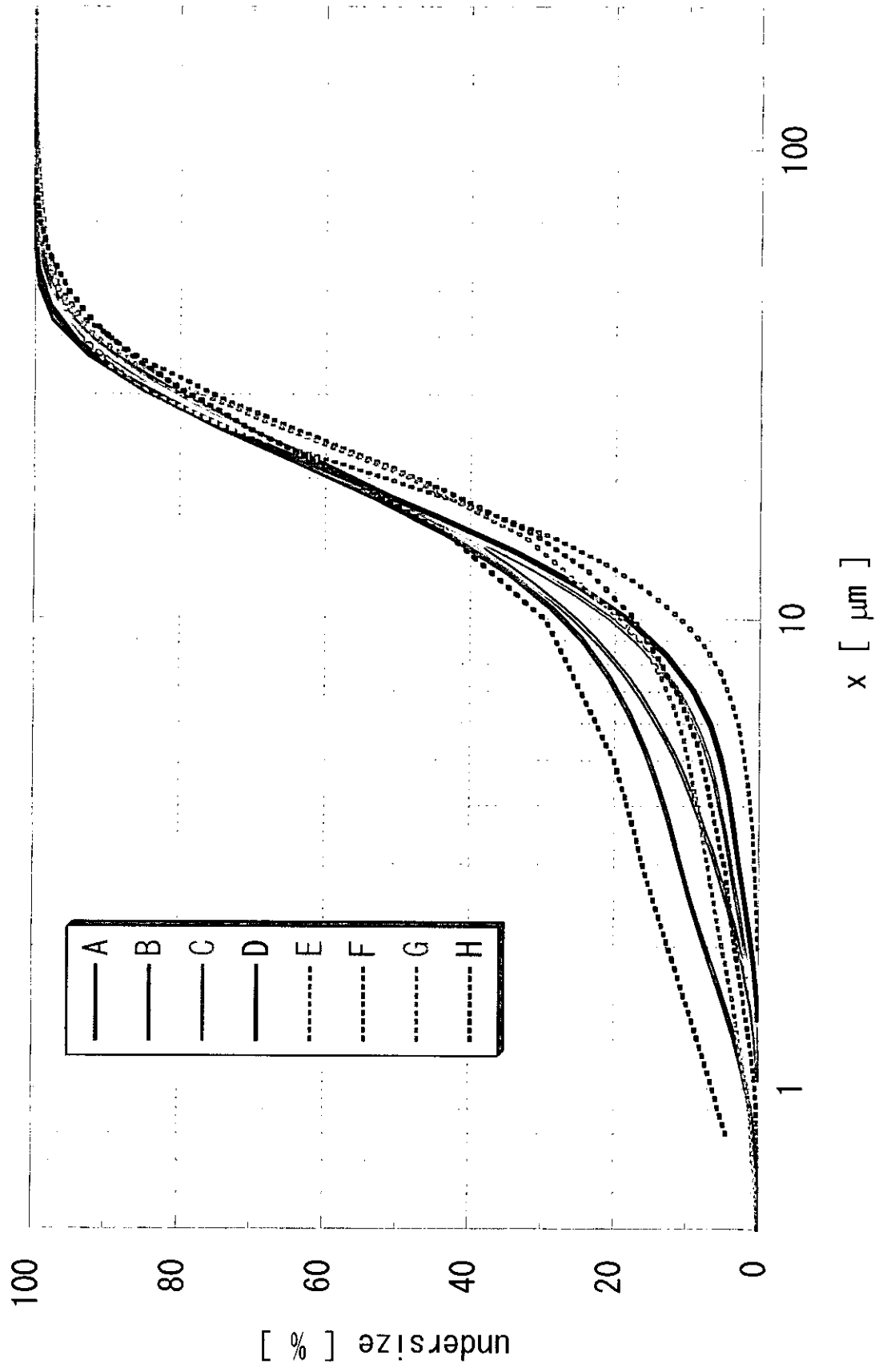
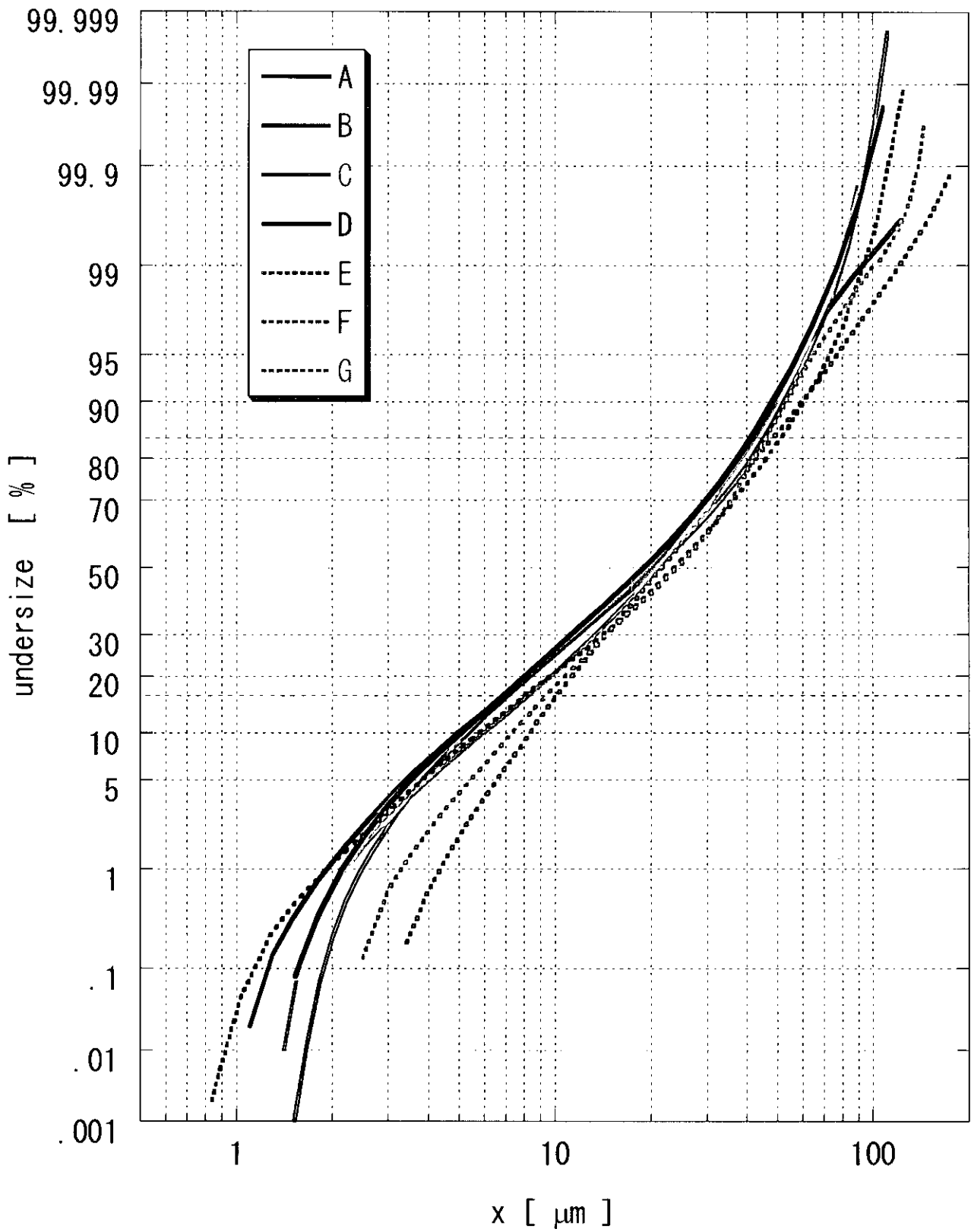
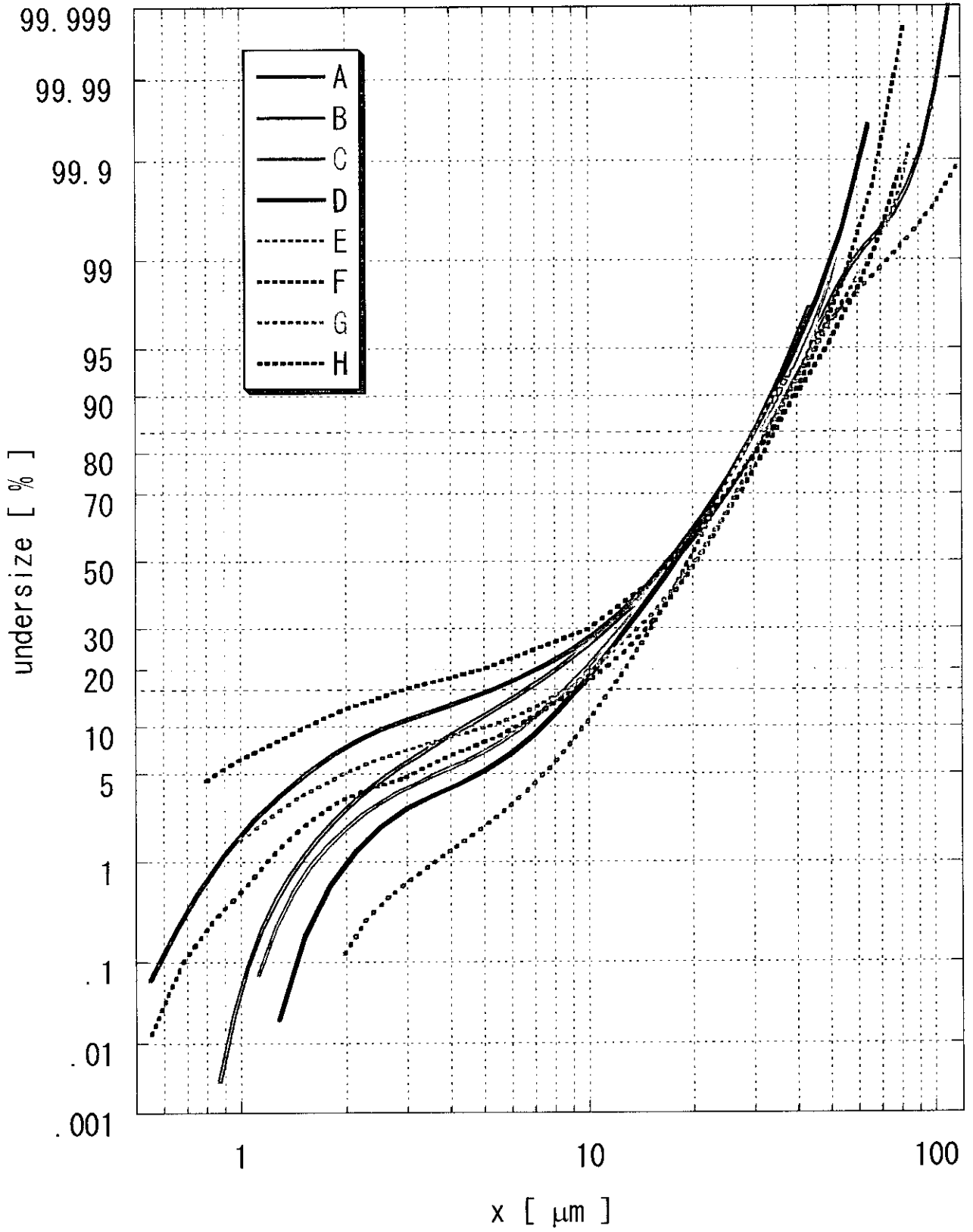


Fig. 2 沈降炭酸カルシウムの積算ふるい下分布曲線

タルク (対数正規分布)



炭酸カルシウム（対数正規分布）



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

国際調和に配慮した日局製剤総則の

改正に関する究

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

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

国際調和に配慮した日局製剤総則の改正に関する研究

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 含量均一性試験等の製剤試験法の国際調和が進展しつつあるが、それを円滑に進展させるには、薬局方間の製剤に関する規定をできるだけ統一することが大切である。本研究では、日局と欧米局方間の製剤の分類、種類、定義を比較し、国際調和の観点から日局製剤総則の改正すべき点について検討を行った。その結果、欧米の局方に比べ日局は製剤の細分類が不十分で製剤の種類が少ないこと、一部製剤の定義が不明瞭で未定義の製剤が多いことが明らかとなった。製剤総則で製剤を分類、定義する目的は、各種製剤を承認申請上の製剤区分（新剤形、新投与経路、剤形追加）で適切に分類できるようにすること、製剤技術の進歩に伴い次々と登場する新製剤に対し、分類、名称に混乱を生じないよう整理を行うこと、そして各製剤に必要なとされる製剤試験法を示すことにあると思われる。この点、現行の日局製剤総則は不備が多く、欧米局方を参考に製剤を細分類し、製剤の種類を増やすと同時に、各製剤を形状、製法、適用部位、機能性等から適切に定義する必要がある。また、製剤技術の進歩の即応し、新しい機能性製剤を取り込んでいくことが大切と思われる。

製剤総則における製剤の分類、記載の方法は、欧米局方を参考の上、簡潔にすることが大切で、例えば、腸溶性、徐放性などの機能性を賦与した錠剤、カプセル、顆粒は、機能に共通性があるので、製剤通則に腸溶性、徐放性を規定し、各製剤の下に名称（徐放錠、腸溶顆粒など）のみを記載するのが、簡潔な記載案の一つとして考えられる。また、医薬品各条における製剤の名称でも機能性に配慮し、USP で記載されているように、〇〇錠、〇〇腸溶錠、〇〇徐放錠と分けて記載する必要がある。

A. 研究目的

現在、含量均一性試験、質量偏差試験等の製剤試験法の国際調和が進展しつつあるが、試験の対象となる製剤が日局製剤総則に記載されてなかったり（例えば、経皮吸収製剤）、製剤の定義が日局と USP, EP 間で違う場合（例えば、液剤）、製剤試験法の国際調和に支障を来すおそれがある。製剤試験法の国際調和を円滑に進めるには、各薬局方の製剤の種類、定義をできるだけ統一することが望ましい。日局の製剤総則は、各製剤は互いに重ならないように分類し、定義するという規則に縛られてきたため、製剤の分類、定義が硬直的で、新しい製剤の導入に対応するのが難しいという難点を有している。このため、欧米の局方で記載されている徐放性製剤、経皮吸収製剤などの重要な機能性製剤が日局には未だ記載されていない。製剤総

則も国際調和、製剤技術の進展に配慮し、近代的なものに改めることが必要で、本研究では、製剤の種類、分類体系、定義に関し、欧米局方と日局を比較し、製剤総則の改訂すべき点、改訂の方向性について検討を行った。

B. 研究方法

欧米の局方に記載されていて日局に記載されていない製剤、日米欧間の製剤の定義の違いを明らかにすべく、EP2001、USP24（2000）と日局14の製剤の分類体系、種類、定義を調査し、比較した。その検討結果を基に、日局製剤総則の改訂の方向性について検討した。

（倫理面への配慮）
特になし。