

たはプラスの影響を受けることがある」ことから、ユーザーに対して「測定対象の製薬用水の純度や装置の不具合発生時の汚染リスクに応じて適切な装置を選択する」との注意喚起を行っている。

水関連の各条の見直し

日局15には、従来と同様、「常水」、「精製水」、「滅菌精製水」および「注射用水」の4種の水が各条に収載されている。上記の参考情報の検討の過程で、これらの水関連の各条の見直しに関しても議論されてきているが、日局15においては、「常水」以外は規格の内容にまで踏み込んだ改正は行われなかった。

(1) 常水

日局15では、「常水」については、水道水質基準(水道法第4条)⁴⁾に適合するほか、アンモニウム「0.05mg/L以下」に適合するとの規格に改められた。これは、USPおよびEPが製薬用の原水を「飲料水として使用できる品質の水」と定めていることを考慮して、「常水」の規格を国際的整合性のあるものとすべく見直したためである。また、日局14までの「常水」規格の項目の1つである「アンモニウム」が日局15の規格にも残されたのは、「常水」を井水もしくは工業用水から製造する場合には原水がアンモニア汚染されているおそれがあるためである。

製薬用の原水は、適切な処理と管理により「常水」規格に適合させる必要がある。水道水を原水として用いる場合には、水道局により適切な処理と管理が行われた水が提供されることになるので、製造者はこれを前提とした管理をすればよく、試験データとしても水道局の試験結果を利用することが可能と考えられる。一方、井水、河川水、地下水などを原水として用いる場合には、製造者自らが管理することが基本となるので、注意深い対応が求められる。この場合、各製造者は原水の特長、汚染状況、処理方法、測定実績等に基づいて日常的に管理すべき項目、定期的に管理する項目ならびにその試験頻度を決め、これに基づいて自ら製造する「常水」の品質管理を行う必要がある。

なお、製薬用水委員会での検討の過程では、常水の「製薬用の原水」としての位置づけに着目して、各条から削除し、日局15で新しく採用される一般試験法のカテゴリー分けにおける8. その他の製薬用原水の項に移す

TOYOBO

治験薬 医薬品

品質検査の受託

豊富な受注実績と自社製品開発の経験を生かし、治験薬の基礎から申請まであらゆるご要望にお答え致します。(ICH対応)

安定性予試験

安定性担保試験

長期安定性試験

加速試験

苛酷試験

配合変化試験

バイオ関連試験

電気泳動・純度試験

ペプチド分析

アミノ酸分析

糖分析

一次構造解析

各種試験法の確立



お見積りは無料にて承ります。

東洋紡グループでは次のような受託もお受け致します。

- バイオ医薬品(細胞培養、精製)の開発・製造
- 注射剤(バイアル、プレフィルド製剤)の開発・製造
- 固形剤の開発・製造

受託に関するホームページを開設しております。(大薬協DY-NETにリンク)

<http://www.toyobo.co.jp/seihin/ku/>

東洋紡績株式会社

医薬事業総括部

〒530-8230 大阪市北区堂島浜2丁目2番8号
TEL.06-6348-3690 FAX.06-6348-3696

DM資料請求カードNo.144



こととされて、その案が内示された。しかしながら、この案に対して、日局の医薬品各条の中には「常水」を用いて製造する旨を規定したものがあり、各条から削除することは適切でないとの意見や1.(2)②項で述べた生薬由来の経口製剤の製造には「常水」を用いることではないかとの意見が寄せられたことから、再検討が行われた結果、規格の内容を上記のように改めた上で、「常水」の規格を各条に残すこととされた。

(2) 精製水、滅菌精製水および注射用水

日局15では、「精製水」、「滅菌精製水」および「注射用水」については、基原や保存条件の記載が参考情報の内容との関連で一部改められたが、規格及び試験方法に係わる部分については、日局16に向けての検討課題とされて変更は行われなかった。

「精製水」および「注射用水」の各条規格については、各社の製薬用水製造システムで製造されて医薬品の製造に供されるバルク水と市販品として流通する容器入りの水とが区別されず、あたかも同じ規格で扱っているものであるかのような印象を与えているところに問題があると思われる。これをバルク水と容器入りの水の2つに分けて、規格を整理することにより、バルクの精製水や注射用水の品質管理に、USPやEPと同様の導電率およびTOCによるモニタリングを導入することが容易になるものと期待される。

(3) 膜法による水

「注射用水」の国際調和に関しては、超ろ過法(膜法)(逆浸透膜、限外ろ過膜またはこれらの膜を組み合わせた製造システム)により製した水の扱いの問題がある。日局では、日局12から膜法による水を注射用水として認

める方針を取っているが、表1に示したように、EPは蒸留法による水のみを注射用水として認めている。一方、USPは蒸留法による水、あるいはそれと同等の品質をもつ水を注射用水として認めるとしている。このように膜法による水については3薬局方で扱いが異なっている。これは膜法による水への信頼性が確立されていないためと考えられる。

こうした現状に鑑み、平成16-17年度の厚生労働科学研究⁵⁾で、限外ろ過膜や逆浸透膜を用いて注射用水を製造している事業所を中心に、全国の10工場を直接訪問・調査して、膜法による製薬用水製造システムの運用データを過去数年間にわたって精査し、注射用水として信頼できる水が安定して供給されているかどうかを検証する研究が行われた。訪問調査において得られたデータを評価した結果、調査の対象となったいずれの工場においても、単に膜法による水処理装置のみによるのではなく、前処理システムを含む製薬用水製造システム全体により製造される水の品質を確保するように設計・管理されており、注射用水として信頼できる水が安定して製造されているとの結論が得られた。今後の国際調和や国内での検討の基礎となるデータと考えられる。

■参考文献

- 1) USP28, <1231> Water for Pharmaceutical Purposes
- 2) EMEA/CVMP/115/01 Revision, May 2002
Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use
- 3) 平成14年度厚生労働科学研究「日本薬局方「製薬用水」の在り方に関する研究」(主任研究者: 棚元憲一, 国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長)報告書
- 4) 水道法第4条(平成15年厚生労働省令第101号告示: 平成15年5月30日)
- 5) 平成16-17年度厚生労働科学研究「日本薬局方等医薬品基準の国際ハーモナイゼーションに関する研究」(主任研究者: 川西徹, 国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部長)分担研究「膜法により製した水の信頼性に関する検討」(分担研究者: 小嶋茂雄, 医薬品医療機器総合機構顧問)報告書

第十五改正日本薬局方 —製薬用水関連の改正点—**

小 嶋 茂 雄*

第十五改正日本薬局方（日局 15）において、参考情報に「製薬用水の品質管理」が新たに収載された。この参考情報は、製薬用水の水質を恒常的に確保していくための考え方を示した規定であり、その設定が待たれていたものである。これに伴って、常水の各条規格が改められるとともに、精製水及び注射用水の各条についても若干手直しが行われた。

本稿では、この参考情報を中心に、日局 15 における製薬用水関連の改正点について解説する。

1. 参考情報「製薬用水の品質管理」（新収載）

水は、医薬品の製造、容器や設備などの洗浄、製品の用時溶解などに広く使用される。医薬品の製造、容器や設備の洗浄などに使用される水を製薬用水と称する。

製薬用水に要求される品質を明確にし、その品質を恒常的に確保することは、医薬品の品質確保に欠かせないものである。製薬用水の水質を恒常的に確保するためには、要求される品質の水が供給されることを適切なバリデーションで検証するとともに、日常の水質管理によりそれを保証することが重要である。

1.1 参考情報収載までの経緯

日局には、これまで製薬用水の水質確保に関する考え方をまとまった形で示した規定がなく、各製薬会社は USP<1231> Water for Pharmaceutical Purposes の規定等^{1,2)}を参考にして、自社で使う製薬用水の管理を行ってきたのが実情であった。この状況がかなり長く続いてきたことが、製薬用水を管理する際には USP の規定を見ていればよいとの

考え方を生んできたように思われる。この考え方もつ人がかなりいることは、日局 15 に向けて製薬用水の水質確保に関する規定を参考情報に設けるべく検討した段階や日局収載案を内示した段階で、国際調和のためにこの参考情報の規定を USP の規定と整合したものにして欲しいといった要望が出されたことから窺える。

しかしながら、まとまった形で示されていなかったとはいえ、日局に製薬用水に関する考え方がまったく示されていなかったわけではなく、「精製水」及び「注射用水」などの各条中にはポイントとなる考え方が示されていた。製薬用水に関する考え方を巡っては、有機体炭素（TOC）試験法の装置適合性試験の規定や膜法（超ろ過法）による水の扱いなど、日局と USP や EP との間で大きく異なるところがあり、医薬品分野で国際化が進展する中でこうした考え方の違いが問題となるケースも増えてきている。

こうした状況を踏まえて、平成 14 年度に厚生労働科学研究「日本薬局方「製薬用水」の在り方に関する研究³⁾」が行われ、日局参考情報に「製薬用水の製造管理と品質管理」の規定を導入すべきことが提言された。この報告を承けて、平成 15 年 10 月には薬事食品衛生審議会日本薬局方調査会に製薬用水委員会が設けられ、参考情報に製薬用水の管理に関する規定を設けるとともに、医薬品各条の水の規格を見直す作業が進められてきた。

製薬用水委員会における審議は、上記の厚生労働科学研究により提案された参考情報案「製薬用水の製造管理と品質管理の考え方」をたたき台として開

* 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 東京都千代田区霞が関 3-3-2（〒100-0013）

** 当協会主催の「第十五改正日本薬局方について」（平成 18 年 5 月 19 日：東京、5 月 29 日：大阪）の研修会では演題として取り上げなかった内容を解説として掲載するものである。

始されたが、審議においては、このたたき台の案には製薬用水の製造管理といったGMP的色彩の濃い内容が含まれていたことが問題とされた。そうしたGMP的な内容を日本薬局方に取り込むことは適切でないとの意見が出される一方で、製薬用水に関する基本的な考え方、製薬用水の区分、品質管理に用いられる試験法などの内容については、是非とも参考情報に収載して積極的な活用を図るべきであるとの意見も出された。

このため、このたたき台の案を、日局参考情報で対応すべき部分とGMPで対応すべき部分に切り分け、製薬用水委員会においては前者に絞って議論を進めることになった。その後の審議を経て、日局15の参考情報に「製薬用水の品質管理」に関する規定が新しく収載されるとともに、水の各条についてもこれと関連する改正が行われた。なお、GMPで対応すべきとされた製薬用水の製造管理に関する部分については、2006年7月4日付けで厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課から発出された「無菌操作法指針」のA2「製造用水」の項に収載されている。

日局の参考情報に製薬用水の水質確保に関する考え方をまとめた形で示した規定が設けられることによって、日局として製薬用水に関する国際調和を促進するための足掛かりを築くことができたと考えられる。また、この参考情報の議論の過程で、国際調和の上でどのような点が障害となっているかを明

確に認識できたことは、これからの国際調和の促進に資するものと思われる。

1.2 参考情報の内容

製薬用水の選択基準、並びにモニタリングによる日常管理及び定期的管理を中心とした製薬用水の品質管理について記載されている。日常管理としては、導電率とTOCのモニタリングが必須であり、定期的管理としては、製薬用水の使用目的によって、上記に加えて、いくつかの化学物質、生菌数、エンドトキシン、微粒子数などのモニタリングを行うことが推奨されている。

1.2.1 製薬用水の種類

日局15の各条に収載されている「常水」、「精製水」、「滅菌精製水」及び「注射用水」の4種類の水が製薬用水として挙げられている。Table 1に、日局/USP/EPに収載されている水の種類を対比して示した。なお、USPおよびEPには、日局の「常水」に相当する水は収載されていない。

1.2.2 製薬用水の選択基準

使用の目的に応じて適正な品質の製薬用水を選択することが、製造した医薬品の品質を維持することにつながる。仕込み水の選択基準が表として示されている (Table 2)。なお、この表に示した選択基準は基本的な考え方を例示したものであり、ケースバイケースでこれと異なる水の選択も可能である。

1) 製剤の製造には、基本的に精製水以上の品

Table 1 日米欧3薬局方に収載された水の比較

日局 15	USP28	EP5.0
▶ 常水	(Drinking Water 相当;各条には収載されていない)	(Drinking Water 相当;各条には収載されていない)
▶ 精製水 ▶ 滅菌精製水	▶ Purified Water ▶ Sterile Purified Water ● Water for Hemodialysis (透析水)	▶ Purified Water in bulk ▶ Purified Water in containers ● Highly Purified Water (超ろ過法による水)
▶ 注射用水 (蒸留法及び超ろ過法による水) 〔製薬用のバルク水と容器入の水が1つの規格で扱われている〕	▶ Water for Injection (蒸留法による水、及びそれと同等な品質の水) ▶ Sterile Water for Injection ● Bacteriostatic Water for Injection ● Sterile Water for Irrigation (灌流水) ● Sterile Water for Inhalation	▶ Water for Injections in bulk (蒸留法による水) ▶ Sterilised Water for Injections

質の水を用いる。

- 2) 原薬の製造に用いる水は、常水以上の化学物質や微生物が管理された品質の水とするが、最終精製工程では精製水以上の品質の水を用いる。
- 3) 医薬品に直接的に接する設備表面や容器の最終リンス水には、仕込み水と同じ品質の水を用いる。

製薬企業における製薬用水の使用実態調査の結果から、製薬用水の運用実態には改善を要する点があると判断されたため、上記1)~3)の考え方を示して製薬企業の自覚を喚起したものであるが、この選択基準に対しては、内示段階で種々の意見が出された。

例えば、生薬由来の経口製剤（浸剤・煎剤、エキス等）の製造においては、生薬の基原や製剤の用途を考えれば、必ずしも精製水を使う必要はなく、飲料水レベルの水（常水）でよいのではないかとの意見が寄せられた。この意見は妥当なものと考えられたが、この意見を採用してTable 2を修正してしまうと、製剤総則の記載「浸剤及び煎剤は、い

れも生薬を、通例、精製水で浸出して製した液状の製剤である。」（日局 15 製剤総則 17 浸剤・煎剤）と矛盾することになってしまうため、この修正は当面保留とされた。日局 16 に向けて、製剤総則や医薬品各条においてどのレベルの水を用いるべきかを明確にし、それを踏まえて製剤総則、医薬品各条、並びに参考情報の記載を整合したものとすることで、その他の問題点とともに解決すべき課題と考えられる。

1.2.3 製薬用水の品質管理

製薬用水の品質を恒常的に確保するためには、製造された製薬用水が日局各条の規格に適合する品質の水となっていることを最終段階で確認するだけでなく、製薬用水製造システムを日常的並びに定期的にモニタリングすることによって適正な品質の水を製造できる状態が維持されていることを確認すること、また、水質が悪化する傾向が認められた場合には、直ちに是正措置を講じて正常な状態への復帰を図ることが重要である。

日常管理には、導電率及び TOC のモニタリングが必須であり、定期的管理には、微生物のモニタリングが重要と位置づけられている。モニタリングを行う項目は、製薬用水の使用目的によって選択し、

Table 2 製薬用水の選択基準（仕込み水）

区分	製薬用水区分	適用区分	備考
製剤	注射用水	注射剤，点眼剤，眼軟膏剤	
	精製水	点眼剤，眼軟膏剤	微生物汚染に注意する必要がある点眼剤，眼軟膏剤については、滅菌又は超ろ過などの処理によって微生物を管理した精製水を用いること。
エアゾール剤，液剤，エキス剤，エリキシル剤，カプセル剤，顆粒剤，丸剤，懸濁剤・乳剤，坐剤，散剤，酒精剤，錠剤，シロップ剤，浸剤・煎剤，貼付剤，チンキ剤，トローチ剤，軟膏剤，パップ剤，芳香水剤，リニメント剤，リモナーデ剤，流エキス剤，ローション剤，経皮吸収型製剤		微生物汚染に注意すべき液剤，軟膏剤，懸濁剤，乳剤，エアゾール剤などは、微生物学的に適切な管理を行った精製水を用いること。	
原薬	注射用水	無菌原薬，製剤工程で無菌化する原薬	
	精製水	一般原薬，製剤工程で無菌化する原薬，原薬中間体	製剤工程で無菌化する原薬の製造において、後工程で脱エンドトキシン処理がない場合は、エンドトキシンを管理した低エンドトキシンの精製水を用いること。
	常水	原薬中間体	

その測定頻度は水質の安定性を考慮して設定する。

① サンプルング

製薬用水製造システムが良好な管理下にあり、要求される品質の水を連続的に製造できていることを保証するのに十分な頻度でモニタリングを行う。サンプルは、製造システムの稼働状況を反映するような箇所（通常は実際に採水する口がこれに相当する）から採取する。製造システムのバリデーションデータに基づいてサンプルング頻度を確立する。

② 警報基準値（アラートレベル）及び処置基準値（アクションレベル）

モニタリングによる品質管理を有効に機能させるためには、各製薬用水製造システムにおいて適切な警報基準値及び処置基準値を設定しておく必要がある。これらの基準値は、適否の判定のためのものではなく、プロセス制御のためのものである。

警報基準値は、この値を超えたときには、プロセスがその正常な運転状態から逸脱するおそれがあることを示すものである。警報基準値は警告を与えるものであり、その値を超えても是正措置は必ずしも必要としない。一方、処置基準値は、この値を超えたときには、プロセスがその正常な運転範囲内から逸脱したことを示すものである。処置基準値を超えたときは、正常な運転範囲内へ引き戻すための是正措置を講じなければならない。

③ 微生物モニタリング

微生物モニタリングの主な目的は、製造した水の微生物汚染を事前に予知し、製品への汚染を防止することにある。したがって、存在する微生物のすべてを検出する必要はないが、成長の遅い微生物を含めて、できるだけ広範囲の菌を検出できるような手法を採用する必要がある。そこで、この参考情報では、貧栄養菌の増殖に優れた R2A カンテン培地を用いる方法を、水中の微生物の有力な検出手法として採用し、標準カンテン培地を用いる方法とともに記載している。

下記の処置基準値が製薬用水製造システムにおいて一般的に適正なものとして示されている。なお、精製水と注射用水に対する値は、R2A カンテン培地を用いたときの値である。バリデーション及び日常管理において、これらの処置基準値を超えた場合には、検出された分離菌の性状検査を行い、システムの殺菌・消毒を施す必要がある。

常水：100 cfu/mL（水道法の基準による）

精製水：100 cfu/mL

注射用水：10 cfu/100 mL

④ 理化学的モニタリング

理化学的なモニタリングは、通例、導電率および TOC を指標として行われる。導電率のモニタリングによれば、混在する無機塩類の総量の概略を知ることができ、TOC のモニタリングによれば、混在する有機物の総量を評価することができる。

これらの理化学的モニタリングは、基本的に日局一般試験法の導電率測定法及び有機体炭素試験法を準用して行う。各製薬用水製造システムにおいて、導電率及び TOC を指標とするモニタリングを行う場合には、それぞれについて適切な警報基準値及び処置基準値を設定し、不測の事態に対する対応手順を定めておく必要がある。

1) 導電率を指標とするモニタリング

モニタリング用の導電率測定は、通例、インラインで連続的に行われるが、製薬用水システムの適切な場所からサンプルングして行うこともできる。製薬用水製造システムが適切に稼働しているかどうかを導電率モニタリングの結果に基づいて判断するための指針が示されている。

2) TOC を指標とするモニタリング

「注射用水」の規格では、超ろ過法（膜法）で製造される注射用水の TOC の限度値は 500 ppb 以下とされているが、各製薬用水製造システムにおいては、別途、警報基準値と処置基準値を定めて TOC モニタリングを行うことが望ましい。その場合の処置基準値として、インラインでは ≤ 300 ppb、オフラインでは ≤ 400 ppb が推奨されている。

また、水道水質基準⁴⁾では、TOC の許容基準値は 5 ppm 以下とされているが、常水についても、各製薬用水製造システムにおいて、上記の管理基準値を参考にして適切な警報基準値と処置基準値を設けて、TOC モニタリングによる水質管理を実施することが望ましい。

参考情報には、次のような記載がある：

日本薬局方では有機体炭素試験法を定めており、通例、これに適合する装置を用いて TOC の測定を行うが、高純度の水を原水として用いる場合に限り、米国薬局方 (USP28, 2005) の

General Chapter <643> TOTAL ORGANIC CARBON 又は欧州薬局方 (EP 5.0, 2005) の Methods of Analysis 2.2.44. TOTAL ORGANIC CARBON IN WATER FOR PHARMACEUTICAL USE に定める装置適合性試験に適合する装置を製薬用水システムの TOC モニタリング用装置として用いることもできる。

ただし、二酸化炭素を試料水から分離せずに測定した有機物の分解前後の導電率の差から有機体炭素量を求める方式の装置は、試料水中にイオン性の有機物質が含まれている場合、若しくは窒素、イオウ又は塩素等のハロゲン原子を含む有機物が含まれている場合には、マイナス又はプラスの影響を受けることがあるので、測定対象の製薬用水の純度や装置の不具合発生時の汚染リスクに応じて適切な装置を選択する。

この記載が参考情報に盛り込まれたのは、次のような理由からである。

TOC の測定に関しては、日局の試験法と USP や EP の試験法との間に装置適合性試験を巡って大きな食い違いがあり、当面、その調和が困難な状況にある。TOC モニタリングに関して、日局の試験法に適合しない装置についても、高純度の水を原水として用いる場合に限って、USP や EP の試験法に適合する装置を製薬用水システムの TOC モニタリング用の装置として用いることができるとしたのは、原水がきれいな場合には、そうした装置を用いても特に問題がないと考えられたこと、また、試験法の調和が困難な状況にあるとしても、問題がない限りにおいては、できるだけ USP や EP との国際調和に配慮した扱いをするのが適切と考えられたことによるものである。

しかしながら、こういったタイプの装置が日局に適合せず、USP や EP に適合する装置なのかを説明しておかないと、日局として何故このような特別措置を取ったかについての説明責任が果たせないことから、ただし書きにおいて、問題となる装置は「二酸化炭素を試料水から分離せずに測定した有機物の分解前後の導電率の差から有機体炭素量を求める方式の装置」であり、そうした装置では、「試料水中にイオン性の有機物質が含まれている場合、若しくは窒素、イオウ又は塩素等のハロゲン原子を含

む有機物が含まれている場合には、マイナス又はプラスの影響を受けることがある」ことから、ユーザーに対して「測定対象の製薬用水の純度や装置の不具合発生時の汚染リスクに応じて適切な装置を選択する。」との注意喚起を行っている。

2. 水関連の各条の見直し

日局 15 には、従来と同様、「常水」、「精製水」、「滅菌精製水」及び「注射用水」の 4 種の水が各条に収載されている。上記の参考情報の検討の過程で、これらの水関連の各条の見直しに関しても議論されてきているが、日局 15 においては、「常水」以外は規格の内容にまで踏み込んだ改正は行われなかった。

2.1 常水

日局 15 では、「常水」については、水道水質基準 (水道法第 4 条)⁴⁾ に適合するほか、アンモニウム「0.05 mg/L 以下」に適合すると規格に改められた。これは、USP 及び EP が製薬用の原水を「飲料水として使用できる品質の水」と定めていることを考慮して、「常水」の規格を国際的整合性のあるものとすべく見直したためである。また、日局 14 までの「常水」規格の項目の一つである「アンモニウム」が日局 15 の規格にも残されたのは、「常水」を井水若しくは工業用水から製造する場合には原水がアンモニア汚染されているおそれがあるためである。

製薬用の原水は、適切な処理と管理により「常水」規格に適合させる必要がある。水道水を原水として用いる場合には、水道局により適切な処理と管理が行われた水が提供されることになるので、製造者はこれを前提とした管理をすればよく、試験データとしても水道局の試験結果を利用することが可能と考えられる。一方、井水、河川水、地下水などを原水として用いる場合には、製造者自らが管理することが基本となるので、注意深い対応が求められる。この場合、各製造者は原水の特長、汚染状況、処理方法、測定実績等に基づいて日常的に管理すべき項目、定期的に管理する項目並びにその試験頻度を決め、これに基づいて自ら製造する「常水」の品質管理を行う必要がある。

なお、製薬用水委員会での検討の過程では、常水の『製薬用の原水』としての位置づけに着目して、各条から削除し、日局 15 で新しく採用される一般試験法のカテゴリー分けにおける 8. その他の製薬

用原水の項に移すこととされて、その案が内示された。しかしながら、この案に対して、日局の医薬品各条の中には常水を用いて製造する旨を規定したものが、各条から削除することは適切でないとの意見や1.2.2項で述べた生薬由来の経口製剤の製造には「常水」を用いることでよいのではないかとの意見が寄せられたことから、再検討が行われた結果、規格の内容を上記のように改めた上で、「常水」の規格を各条に残すこととされた。

2.2 精製水、滅菌精製水及び注射用水

日局15では、「精製水」、「滅菌精製水」及び「注射用水」については、基原や保存条件の記載が参考情報の内容との関連で一部改められたが、規格及び試験方法に係わる部分については、日局16に向けての検討課題とされて変更は行われなかった。

「精製水」及び「注射用水」の各条規格については、各社の製薬用水製造システムで製造されて医薬品の製造に供されるバルク水と市販品として流通する容器入りの水とが区別されず、あたかも同じ規格で扱っているものであるかのような印象を与えているところに問題があると思われる。これをバルク水と容器入りの水の2つに分けて、規格を整理することにより、バルクの精製水や注射水の品質管理に、USPやEPと同様の導電率及びTOCによるモニタリングを導入することが容易になるものと期待される。

3. 膜法（超ろ過法）による水

3.1 膜法により製した水の扱いを巡る意見の相違

膜法により製した水の扱い（注射用水として認めるかどうか）については、Table 1に示したように、日局では、日局12から膜法による水も注射用水として認める方針を採っているが、EPは、蒸留法による水のみを注射用水として認める方針である。一方、USPは、蒸留法による水、あるいはそれと同等の品質をもつ水を注射用水として認めるとしている。このように、膜法による水の扱いについては、3薬局方で大きな違いがあるのが現状である。これは、国内においても、膜法で製した水については微生物汚染の可能性について懸念があるとする意見が聞かれるように、膜法による水への信頼性が確立されていないことによるものと考えられる。

日本薬局方調査会の製薬用水委員会では、製剤総

則17.注射剤の項の(2)にある「超ろ過で製した注射用水は、あらかじめ加熱により滅菌して用いる。ただし、本剤及び本剤に添付する溶剤を加熱法により滅菌する場合は、この限りではない。」との記載について、超ろ過法（膜法）により製した水のみを対象にこうした要求を行うのは、膜法により製した水を注射用水として用いてもよいとする方針と矛盾するのではないかと、また、「あらかじめ加熱」は「滅菌」と同義ではなく、注射用水の製造後に菌の増殖を抑えるための80℃以上での加熱循環を意味するのではないかなどの点を指摘して、製剤委員会に再検討を依頼しているところである。

しかしながら、膜法により製した水には、加熱操作が加えられておらず、微生物汚染の可能性がないとは言えないので、この規定を削除するには躊躇せざるを得ないとの意見があり、国際的にも、国内的にも、膜法による水への信頼性を確立して、この懸念を払拭することが求められている。

3.2 平成16～17年度厚生労働科学研究「膜法により製した水の信頼性に関する検討」研究班（小嶋班）の研究成果⁵⁾

1) 研究の目的

この研究の目的は、わが国における膜法による製薬用水製造システムの長期にわたる運用の実績をとりまとめて評価するとともに、製薬用水の製造に用いられる高分子膜が蒸留法により製した水と同等の品質をもつ水を長期にわたって製造するのに適した性能をもつことを示す情報を集め、膜法による水への信頼性の確立を目指すことであった。

膜法は蒸留法と比較してエネルギー消費量が低い優れた水の精製方法であるが、注射用水の製法に関しては日米欧3薬局方で考え方が異なっており、膜法により製した水を注射剤の仕込み水に使用することを直接的に認めているのは日局のみである。製薬業界で実際の使用状況について調査した結果によれば、米国においては膜法で製した水を注射用水に使用している企業はない。一方、日本国内では、製薬用水を多量に使用する大手血液製剤メーカー2社が膜法により製した水を注射剤の仕込み水に使用していることが分かっている。

この2社以外の製薬会社が膜法により製した水を注射剤の仕込み水に採用してこなかったのは、膜の堅牢性に対する不安が大きいためと思われる。しか

しながら、この2社において、限外ろ過 (Ultra Filtration=UF) 膜あるいは逆浸透 (Reverse Osmosis=RO) 膜を用いた製薬用水製造システムはまったく問題なく長期間にわたり運用されていることから、これら2社を含む数社の製薬用水製造システムの長期にわたる運用実績並びに管理手法を精査することにより、有用な情報が得られるものと考えられた。

2) 訪問調査した工場の製薬用水製造システム

平成17年度に、限外ろ過膜や逆浸透膜を用いて注射用水を製造している事業所を中心に、全国の10工場を直接訪問・調査して、膜法による製薬用水製造システムの運用データを過去数年間にわたって精査し、注射用水として信頼できる水が安定して供給されているかどうかを検証する研究が行われた。

訪問調査した全国10工場の製薬用水製造システムの概略を Table 3 に示す。

3) 訪問調査の結果

① 膜の管理

膜の管理は、基本的に膜法で処理した水の水質を定期的に試験することにより行われている。すなわち、生菌数、エンドトキシン、純度試験、TOC、導電率、不溶性微粒子などを水質管理項目とし、それぞれについて管理目標値、工程管理値を設定して、膜法による水処理装置の入口側、出口側の水を定期

的にサンプリングして試験を行い、試験結果に異常が認められないことを確認する。

計器によるインライン管理として、膜法による水処理装置の出口側に導電率計 (10社中9社) および TOC 計 (10社中8社) を設置して、連続モニタリングが行われている。その他、膜法による水処理装置の入口側に圧力計 (透過水・濃縮水の圧力を管理する) や流量計 (透過水・濃縮水の流量変動を確認する) が設置されていた。調査対象の多くでは、これらの計器を現場運転員が毎日観察・記録することによってデータを蓄積し、膜の管理に役立っている。

UF 膜の場合、透明のハウジングを採用していることから、日常点検において目視で外観チェックを行って膜が破断していないかを確認している。また、3箇月～1年に1度、膜の完全性確認のためにエアリーク試験を実施しているところが多い。

こうした水質分析による日常管理、計器によるモニタリング、外観検査、エアリーク試験に併せて、UF 膜は交換後に、RO 膜は運用中に、使用した膜の劣化の度合いを診断して、膜交換の指標としているところもかなりあった。UF 膜については、それまで使っていた膜の解析を膜メーカーに依頼し、膜の引張り強度、リークの有無や程度、透過水量などを測定して、膜の性能の低下の度合いを把握し、膜

Table 3 訪問調査した全国10工場の製薬用水製造システムの概略

訪問先	前処理システム		膜法による水処理装置		処理量 m ³ /hr
	濁質除去	イオン除去	エンドトキシン・菌除去	膜の殺菌	
A社a工場		脱炭酸塔 + RO + CEDI	UF (熱水採水)	蒸気滅菌	6
B社b工場	凝集沈殿ろ過 + MF	RO + イオン交換樹脂塔	UF (常温採水)	熱水殺菌	15 × 2系列
C社c工場		RO + CEDI	UF (常温採水)	熱水殺菌	7.2 × 2系列
D社d工場	砂ろ過	イオン交換樹脂塔	RO + RO (常温採水)	次亜塩素酸殺菌	5.6
E社e工場	砂ろ過	イオン交換樹脂塔	RO + RO (常温採水)	次亜塩素酸殺菌	3.3
F社f工場		イオン交換樹脂塔	UF + UF (常温採水)	熱水殺菌	5
G社g工場		RO + イオン交換樹脂塔 / CEDI	UF + RO (常温採水)	UF : 熱水殺菌 RO : ホルマリン殺菌	4.2 × 3系列
H社h工場	MF	イオン交換樹脂塔	UF (熱水採水)	NaOH殺菌	10
I社i工場	砂ろ過	イオン交換樹脂塔	UF (常温採水)	熱水殺菌	12
J社j工場		軟水器 + RO + 脱気膜 + CEDI	UF (常温採水)	熱水殺菌	1.7

メーカーが推奨する交換時期を考慮に入れて、次回に膜交換を行うべき時期を判断していた。また、RO膜については、3～6箇月ごとに膜の脱塩性能試験を実施して、膜交換の指標としていた。

水質分析（エンドトキシンの分析）により膜の破断を検出した例も報告されている。その一方で、前処理システムが十分に働き、膜法による水処理装置に水質の良い水が供給されていたため、膜モジュールに異常があっても処理された水の品質に異常がなく、結果として膜モジュールの破断が検出されなかったケースも存在した。

② 膜法により製した水の信頼性

I) 水質に関しては、すべての調査対象で健全であった

膜法による製薬用水製造システムには前処理システムが置かれているため、そこで菌・エンドトキシンが除去されて、膜法による水処理装置に供給される給水には存在しないことが多い。その場合には、当然、膜法による水処理装置の処理水にも菌・エンドトキシンは存在しない。

一方、前処理システムが他の系列と共用になっている場合などに、菌・エンドトキシンが存在する水が膜法による水処理装置に供給されることもあったが、そうした場合にも膜処理を行うことで十分な水質が得られていることが確認された。一例として、H社における例を次に示す：

H社の製薬用水製造システムはFig. 1のようになっているが、2004年10月6日～12月6日にかけて、イオン除去のための混床型イオン交換装置(IEX)の処理水中にエンドトキシンが検出されたことがあった(Fig. 2)。このときにも、UF膜で処

理された水にはエンドトキシンは検出されず(Fig. 3)、ユースポイントにおいて生菌が検出されることはなかった(Fig. 4)。

膜モジュールの破断による微生物汚染の懸念を更に払拭するためには、連続的に微生物をモニタリングすることにより、膜の破断を検出する手法の確立が望まれる。

II) 膜の管理についても問題がないことが分かった

膜法による水処理装置の管理においては、1) 膜法により処理した水の水質を定期的に分析する、2) 膜の交換時期を、膜メーカーの推奨する時期を参考に、定期的交換を基本として、これまでの運転実績を踏まえて設定するなどによって対応が図られており、現在各社が採用している管理手法についても、特に問題はないことが分かった。

4) 結論

訪問調査において得られたデータを評価した結果、調査の対象となった何れの工場においても、単に膜法による水処理装置のみに依るのではなく、前処理システムを含む製薬用水製造システム全体により製造される水の水質を確保するように設計・管理されており、注射用水として信頼できる水が安定して製造されているとの結論が得られた⁹⁾。

今後の国際調和の推進や国内で製薬用水に関する検討を行う上で基礎となり得るデータと考えられる。

文 献

- 1) USP28, <1231> Water for Pharmaceutical Purposes
- 2) EMEA/CVMP/115/01 Revision, May 2002,

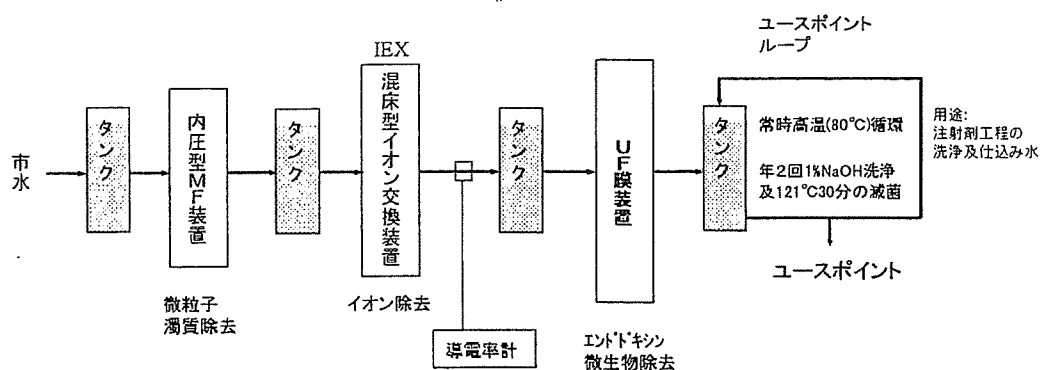


Fig. 1 H社h工場の製薬用水製造システム

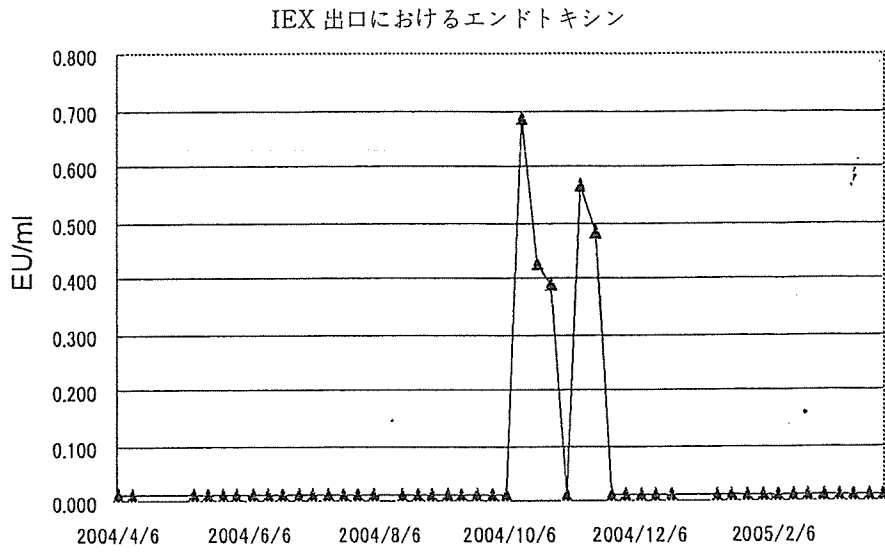


Fig. 2 H 社における運転データ (1)

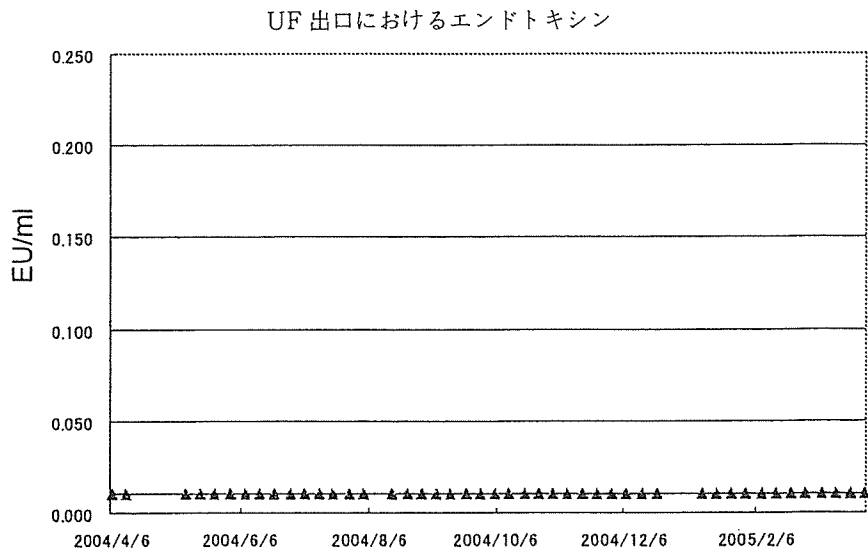


Fig. 3 H 社における運転データ (2)

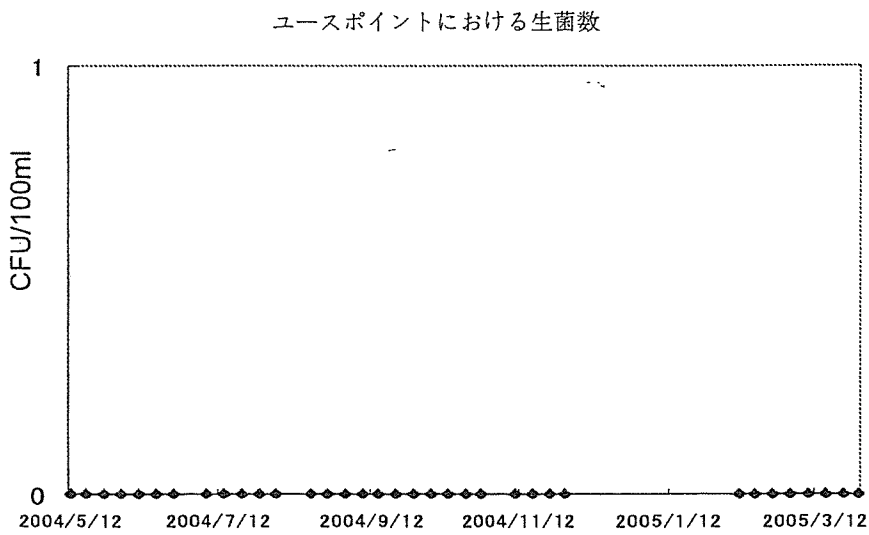


Fig. 4 H 社における運転データ (3)

Note for Guidance on Quality of Water for
Pharmaceutical Use

- 3) 平成 14 年度厚生労働科学研究「日本薬局方「製薬用水」の在り方に関する研究」（主任研究者：棚元憲一 国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長）報告書。
- 4) 水道法第 4 条（平成 15 年厚生労働省令第 101 号告示：平成 15 年 5 月 30 日）。
- 5) 平成 16～17 年度厚生労働科学研究「日本薬局方等医薬品基準の国際ハーモナイゼーションに関する研究」（主任研究者：川西 徹 国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部長）分担研究「膜法により製した水の信頼性に関する検討」（分担研究者：小嶋茂雄 医薬品医療機器総合機構顧問）報告書。

平成 14 年度「日本薬局方の試験法に関する研究」研究報告**

—医薬品粉体の流動性評価法に関する比較研究—

松田 芳久, 加藤 史恵*

Comparative Evaluation of The Methods for Characterizing
Flow Properties of Pharmaceutical Powders

Yoshihisa MATSUDA* and Fumie KATO*

緒 言

原薬及び添加剤の大多数は結晶又は粉末状であるが、これらの粉体物性を的確に把握しておくことは、その後の製剤工程における単位操作の円滑化をはかり、更に製剤の物理的及び物理化学的品質を確保・保証する上において、極めて重要である。これらの物性の中でも流動性については、錠剤やカプセル剤、顆粒剤などの製造工程における錠剤機の臼中やカプセル内への処方粉体の充てん精度が製剤の質量偏差に直接に関係し、ひいては主薬の含量均一性にも影響を及ぼすので、安定した流動性の確保は生産現場においては必須の課題である。

このような状況の中で、最近、薬局方の国際調和の場においても粉体の流動性測定法の重要性に対する認識が深まっている。すなわち、現在、USP で作成された国際調和案が各極間で検討の俎上に載せられるとともに、調和作業が進められている。しかしながら、粉体は不規則な形状と粒子径をもつ多数の粒子の集合体であるので、気体や液体のような連続体としての挙動を示しにくいという難点をもつ。このため、粉体の場合には、液体における粘度のように流動性を普遍的かつ一義的に定義することは不可能である。また、流動性は粉体のもつ種々の物理化学的、力学的性質や雰囲気条件が統合された結

果として現れるもので、これらの因子が複雑に関係するため理論的に解析するのは困難であるのが現状である。したがって、たとえ測定法や測定条件を厳密に規定したとしても、先述の理由によって、得られた測定値には依然として測定誤差以上のばらつきを伴うという、宿命的な問題点を抱えている。

このような問題点を前提にして、日本薬局方調査会理化学試験法委員会では USP から提案された Powder Flow STAGE 4 DRAFT¹⁾ の内容が慎重に検討されてきた。しかしながら、本原案は単なるガイドライン的な内容に止まっており、具体的な測定条件や判定基準は明示されていない。また、測定法としての意義が必ずしも十分に認めにくい方法も一部提案されている。更に、流動性は測定法に大きく依存するので一般的指標を得にくいことにも鑑みて、同委員会では本原案は日局一般試験法には馴染まないと判断し、早期の段階で USP に対して日局は国際調和には参加せず、局方中では [参考情報] として取り扱う方針である旨の表明がなされた。このような方針のもとに、現在、本原案を参考にして日局 [参考情報] 案の作成作業が開始されている。

ところで、粉体の流動性測定法については、各工業分野ごとに、関係する粉体の物性に適応した独自の測定法や規格が設定されている。このため、あらゆる粉体に普遍的に適用できる測定装置は未だ開発

* 神戸薬科大学 神戸市東灘区本山北町 4-19-1 (〒658-8558)

Kobe Pharmaceutical University, Department of Pharmaceutical Technology, Motoyamakitamachi, Higashinada, Kobe 658-8558, Japan.

** 本研究は(財)日本公定書協会の「日本薬局方の試験法に関する研究」により行ったものである。

されていないが、USPのDRAFT中に示された参考文献に基づいて製造された、実用的見地から流動性を総合的に評価する同種の装置が現在、国内では2社で市販されている。これらの装置には理論的背景はないが、工業分野を問わず各種企業で汎用されており、日局[参考情報]中でUSP案に準じた測定法の一つとして記載された場合には、その利用範囲は一層拡大することが予想される。したがって、これらの装置によって測定された物性値の間に互換性が成立するかどうかを確認しておくことは、流動性を的確に評価するとともに測定法としての信頼性を確保する上において重要である。そこで本研究では、4種類の粉体試料を用いて問題点を検証した。

実験方法

1. 試料

乳糖 (Pharmatose 200M, Lot 10064365, DMV),
噴霧乾燥乳糖 (Pharmatose DCL 11, Lot 10089741,

DMV), タルク (Lot M2F3917, ナカライテスク(株)), 酸化マグネシウム (Lot map2025, 和光純薬工業(株)) の4種類を用いた。Fig.1及びTable 1にこれらの試料の走査型電子顕微鏡写真と気体吸着法によって求めた比表面積及び、この値から算出した比表面積径を示す。

2. 安息角及び圧縮度の測定

Carr²⁾によって提案された流動性評価法に基づいて製造された、2種類の測定装置 [パウダーテスター (RT-R型, ホソカワミクロン(株)) 及びマルチテスター (MT-1001型, セイシン企業(株))] を用いた。これらの装置はいずれも粉体の流動性に関する安息角や圧縮性など7種類の特性値を測定し、これらの数値を総合して流動性を定量的に評価するものである。なお、Carrの方法は約3,000種類の粉体を対象として現象面から経験的な手法によって考案されたものであり、理論的な裏付けには欠けるきらいはあ

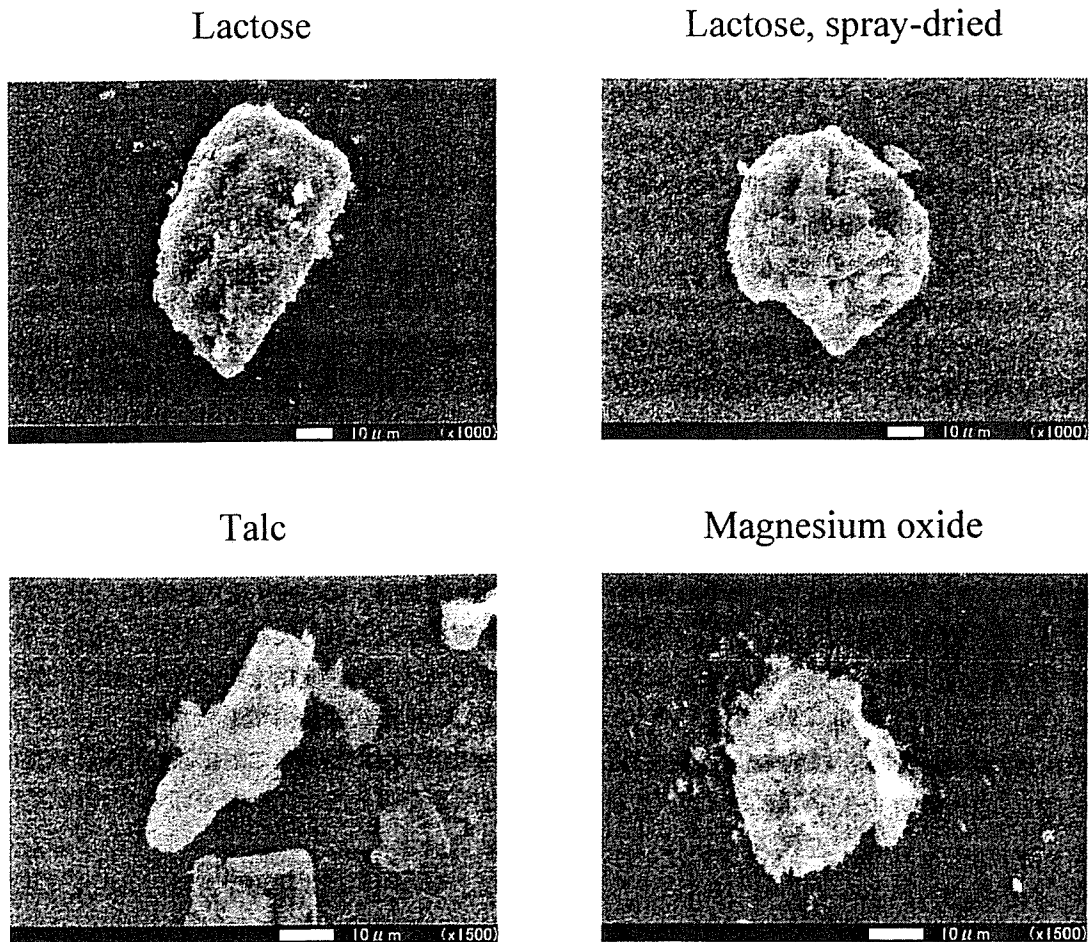


Fig. 1 SEM Photomicrographs of Sample Powders

Table 1 Specific Surface Area and Specific Surface Diameter of Sample Powders

Sample	Specific surface area (m ² /g)	Specific surface diameter (μm)
Lactose	0.547	7.1
Lactose, spray-dried	0.278	13.9
Talc	4.02	0.55
Magnesium oxide	31.0	0.05

るものの、多くの因子を総合的に考慮している点と流動性の程度を点数で評価する点に特徴がある。

[パウダーテスター]

a. 安息角

ふるい上に試料をセットし、フィーダーを振動させて、試料を安息角測定用テーブル（直径8 cm）に落下させる。このとき形成された円錐状堆積体の自由斜面と水平面のなす角度を変位センサーによる角度計算方式（レーザー方式）によって自動計測した。

b. 圧縮度

ふるいに試料をセットし、フィーダーを振動させてみかけ比重測定カップ（直径及び高さはいずれも5 cm, 容積100 mL）中に充てんした。すり切り板を用いて過剰の試料をすり切った後、試料質量を測定し、かさ密度 ρ_B (g/cm³)を求めた。かさ密度の測定後、カップの上部にセルキャップを取り付け、更に試料を充てんして180回タップを行い、タップ後のかさ体積からタップ密度 ρ_T (g/cm³)を求めた。なお、本測定法はかさ密度及びタップ密度に関する国際調和案³⁾中で日本案から提案して採用された第3法に合致している。圧縮度（Compression Index, C.I. (%)）は次式により計算した。

$$C.I. = (\rho_T - \rho_B) / \rho_B \times 100 \quad (1)$$

[マルチテスター]

a. 安息角

ふるい上に試料をセットし、フィーダーを振動させて、試料を安息角測定用テーブル（直径8 cm）に落下させた。このとき形成された円錐状堆積体の自由斜面と水平面のなす角度を角度測定ユニットを用いて目測により測定した。

b. 圧縮度

パウダーテスターと同様の方法と条件により、かさ密度とタップ密度を測定した。

3. オリフィスからの流出速度の測定

USP原案にも記載されているオリフィスからの流出速度については、吊下・電磁振動式疎充てんかさ密度測定器（MVD-86型、筒井理化学器械株式会社）を用いて測定した。試料を装置のふるい（目開き500 μm）上にセットし、電磁振動により各種のロート（内径：4, 6, 8, 10 cm）から排出したとき、10 gの試料が流出する時間を測定した。

結果と考察

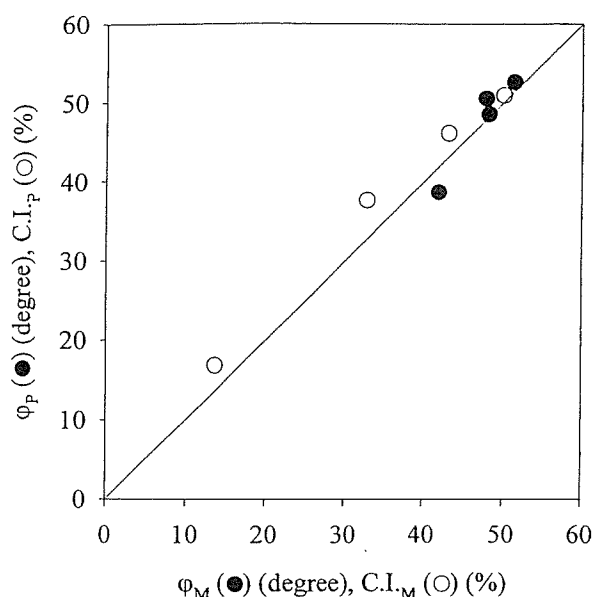
1. 安息角

USP原案では粉体の流動性を試験するために汎用されている方法として、(1)安息角、(2)圧縮度又はHausner比、(3)オリフィスからの流出速度、(4)剪断試験を挙げている。そこで、本研究では(1)~(3)について検討した。なお、パウダーテスターとマルチテスターを用いるといずれも上記(1)及び(2)が測定できる。

Table 2に2種の測定装置によって得られた安息角と圧縮度の測定結果、またFig. 2にこれらの測定値を相互比較した結果を示す。乳糖と噴霧乾燥乳糖についての感覚的な流動性を比較した場合、後者の方が前者より良好であったが、Table 2における安息角の測定結果もこれによく対応しており、後者は前者よりかなり低い値を示し、4種の試料中で安息角は最も低かった。これはFig. 1からも明らかのように噴霧乾燥乳糖は乳糖に比較して粒子形状が球形に近く、従来品の流動性の改善を目的として開発された直打用賦形剤であることを考えると、当然

Table 2 Angle of Repose and Compressibility Index measured with Two Apparatus

Sample	Powder tester [®]		Multi tester [®]	
	ϕ (°)	C.I. (%)	ϕ (°)	C.I. (%)
Lactose	52.6	46.2	51.4	43.2
Lactose, spray-dried	38.8	16.9	42.0	13.7
Talc	50.6	51.0	47.8	50.1
Magnesium oxide	48.5	37.7	48.2	32.8

**Fig. 2** Comparison of The Results of Angle of Repose and Compressibility Index Measured with Two Apparatuses

● : Angle of repose ○ : Compressibility index

M : Multi tester[®] P : Powder tester[®]

の結果といえる。一方、滑沢剤として利用されるタルクは酸化マグネシウムと同様に極めて微細な粒子であり (Fig. 1 及び Table 1), それ自体は流動性に乏しく、乳糖や酸化マグネシウムとほぼ同程度の値を示した。酸化マグネシウムが微粒子であるにもかかわらず比較的安息角が低かったのは、凝集によってより大きい粒子径の二次粒子として挙動したためであると思われる。なお、Fig. 2 において2種の

装置による安息角の測定結果は、いずれの試料についても傾き1の直線に近接して分布しており、平均値で評価する限り、装置間の顕著な偏りや相違は認められなかった。

ところで、USP 原案中では安息角に影響を及ぼす因子として、①テーブル面への粉体の流下法 (ロートの内径等)、②ロートの先端と堆積体の上端との距離、③粉体の流下速度、④テーブルの直径、⑤安息角の定義法が挙げられている。これらの因子の中で、テーブルの直径については、一般に直径が小さくなると安息角は増大する傾向にあることが指摘されている⁴⁾。したがって、安定した堆積体を形成させ、再現性のあるデータを得るためにはテーブル径はできるだけ大きい方がよい。今回用いた2種の装置のテーブル径 (いずれも 8 cm) は、比較的安価で多量を用いることができる添加剤試料には妥当と思われる。しかし、高価で微量の原薬の流動性を同一の条件で測定するにはかなりの無理があり、条件変更又は代替法の検討が必要と考えられる。

一方、かさ密度及びタップ密度の値から求められた圧縮度については、すべての試料についてパウダーテスターで得られた値の方がマルチテスターで得られた値より大きく評価される傾向を示した。両者の比は、安息角が最も小さく流動性が良好であった噴霧乾燥乳糖の場合に 1.23 となり、最大の乖離を示した。しかし、圧縮度の乖離の程度と安息角の間には明確な関係は存在しなかった。なお、Carr の文献中の圧縮度スケールと流動性との関係 (USP 原案中の附表) に基づけば、前者の装置では乳糖とタルクはハンドリングの面でいずれも “very,

very poor”, 酸化マグネシウムは “very poor”, 噴霧乾燥乳糖は “fair” と評価され、後者の装置でも乳糖、タルク及び酸化マグネシウムの評価は前者と一致したのに対して、噴霧乾燥乳糖は “fair” より更に良好な “good” として評価されることになり、試料の流動性によっては装置間で若干の相違が認められた。

そこで、各試料の安息角について5回の測定値から変動係数を求め、両装置についてバラツキを比較した (Fig. 3)。パウダーテスターの場合には変動係数は試料間でかなり異なり、かつマルチテスターで得られた値より大きい値を示した。これに対してマルチテスターで得られた変動係数は安息角の値によらず概ね2%程度であり、同一の測定者が測定した場合には比較的安定した再現性を示した。安息角の測定法においてマルチテスターでは円錐体が形成された後、テーブルを回転させ、分度器を用いて自由形成斜面の形状にかかわらず3箇所以上でテーブル端と堆積体の最上部との間の角度を読み取り、これらの平均値を安息角とする方式であるのに対して、パウダーテスターでは前述したようにレーザー光線を堆積体の上部からスパイラル状に複雑な斜面に照射し、その状態を精査するものである。したがって、後者の場合、この方式が却って複雑な斜面を形成する粉体に対してはバラツキを増大させる原因となっ

たのではないかと考えられる。

一方、一般に安息角の計測においては個人差が生じやすく、特に付着性の強い粉体については明確な定義に基づく角度の読み取りが困難な場合が多いため、測定者によって計測した角度にバラツキが生じる場合が多い。パウダーテスターはこのような問題点を解消するために上述のような自動計測方式を導入することによって個人誤差を回避できるように設計されている。数種類の粉体に関する再現性の結果では個人差は生じず、 $\pm 1\%$ 程度の範囲で計測が行われることが示されている⁹⁾。このような結果から推察すると、パウダーテスターは異なった測定機関や測定者間のデータの互換性が期待される。

ところで、一般に流動性と充てん性の間には密接な関係があることが認められている⁶⁾。そこで、Fig. 4にTable 2における安息角と圧縮度の関係をプロットした。USP原案によれば、安息角は測定方法がどのように異なっても形成される堆積体が円錐状であると仮定した際に一定となる3次元的角度とされており、この値は再現性に欠け、流動性に関する他の尺度と必ずしも相関はないという、厳しい見方がなされている。しかし本研究においても両者の間には装置のいかんによらず高度な相関関係が成立し、流動性の良好な(安息角が小さい)粉

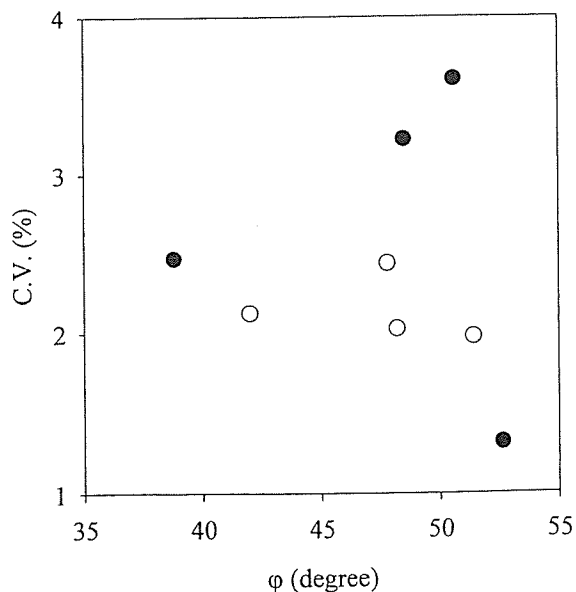


Fig. 3 Reproducibility of Angle of Repose Measured with Two Apparatuses

● : Powder tester® ○ : Multi tester®

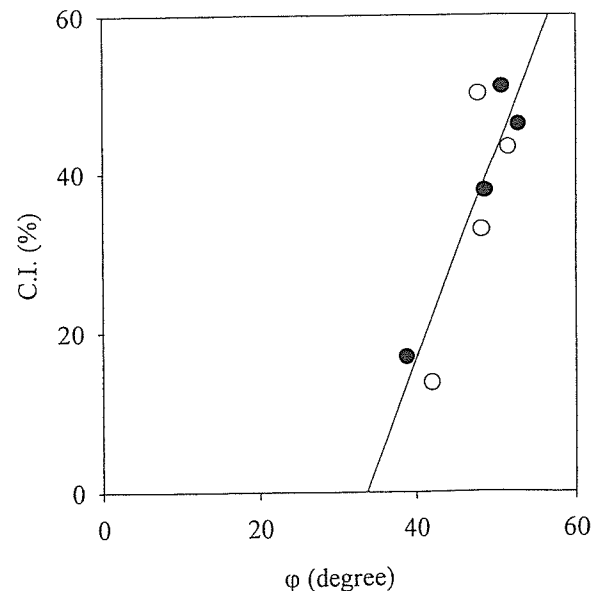


Fig. 4 Relationship between Angle of Repose and C.I.

● : Powder tester® ○ : Multi tester®

体ほど、圧縮度が低くなることが確認された。すなわち、流動性の良い粉体は、初期充てんにおいて既にかなり良好な充てん性を示していることになる。

2. かさ密度及びタップ密度

Fig. 5 に両装置によって測定された各試料のかさ密度 (ρ_B) とタップ密度 (ρ_T) の測定結果を対比した。いずれの場合も測定値は傾き 1 の直線上にほぼ分布しており、両者の間には極めて良好な一致が認められた。したがって、充てん性の面からは測定条件が同じであれば装置間で有意差はないといえる。USP 原案ではかさ密度及びタップ密度の測定に影響を及ぼす因子として、かさ密度については①容器の内径及び深さ、②容器の形状、③試料量、④充てん方法(定質量法、定容量法)を、また、タップ密度については①容器の落下高さ、②容器の落下速度、③容器のタップ回数を挙げている。これらの因子はいずれも 1 定結果に少なからぬ影響を及ぼすことが認められている⁷⁾ので、条件設定は厳密になされるべきである。測定条件は国際調和案³⁾において既に規定されており、また、日局 14 第一追補における「かさ密度及びタップ密度測定法」においても調和案に準じた測定条件が明示されている。

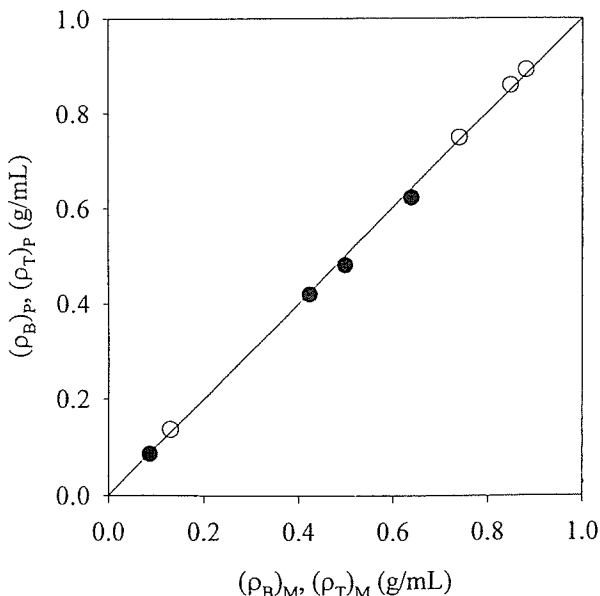


Fig. 5 Comparison of Bulk and Tapped Densities Measured by Powder Tester® with Those Measured by Multi Tester®

○ : ρ_T ● : ρ_B

3. オリフィスからの流出速度

粉体の流動性に関する動的測定法の一つとしてオリフィスからの流出速度の測定があるが、国内では一部の工業分野で JIS として規格化されている以外に、専用試験装置は市販されていない。そこで今回は前述の測定器のかさ密度測定用セットを用いて流出速度を測定した。その結果を Fig. 6 に示す。医薬品粉体の流出速度の表示については、錠剤機の臼中への流入やカプセルへの充てん、更に製剤の質量偏差試験等に鑑みると、質量基準速度で取り扱うのが妥当である。Fig. 6(a) に示すように、いずれの粉体についても流出速度は片対数紙上でオリフィス径に対して直線関係を示し、オリフィス径が増大するにつれて流出速度も増加したが、直線の傾きは安息角が最も低い噴霧乾燥乳糖が他の 3 者に比較して顕著に大きかった。しかし、他の 3 者については安息角から評価された流動性の良否と Fig. 6(a) における流出速度との間には明確な対応関係は成立しなかった。これらの結果に加えて、今回用いた 4 種類の粉体の粒子密度が異なっていることを考慮すると、オリフィスからの流出速度は、同じ粒子密度をもちながら粒子径・粒度分布や粒子形状、表面特性の異なる試料の流動性評価には利用できても、粒子密度が大きく異なる粉体や、付着・凝集性の強い微粒子を対象とする場合には、必ずしも適切な流動性評価法とはなり得ないことを示唆している。なお、USP 案でもオリフィスからの流出速度の測定は、自由流動性のある試料についてのみ有用であることを指摘しており、また測定方法に極めて大きく依存するので、圧縮度スケールと流動性との間のような関係²⁾は利用できないとしている。

一方、Fig. 6(b) に示すように流出速度を体積基準で整理した場合においても、安息角と流出速度の間には概ね直線関係が成立したが、試料間の流出速度の相違は質量基準の場合より拡大された。安息角が最も大きく流動性が乏しかった酸化マグネシウムを基準にして、流動性の最も良好な噴霧乾燥乳糖の流出速度を比較すると、両者の比はオリフィス径によって 270 (4 cm) ~ 420 倍 (10 cm) となった。したがって、容器中に体積基準で充てんされる製剤の場合には、この結果に注目する必要があると思われる。

なお、USP 原案中ではオリフィスからの流出速

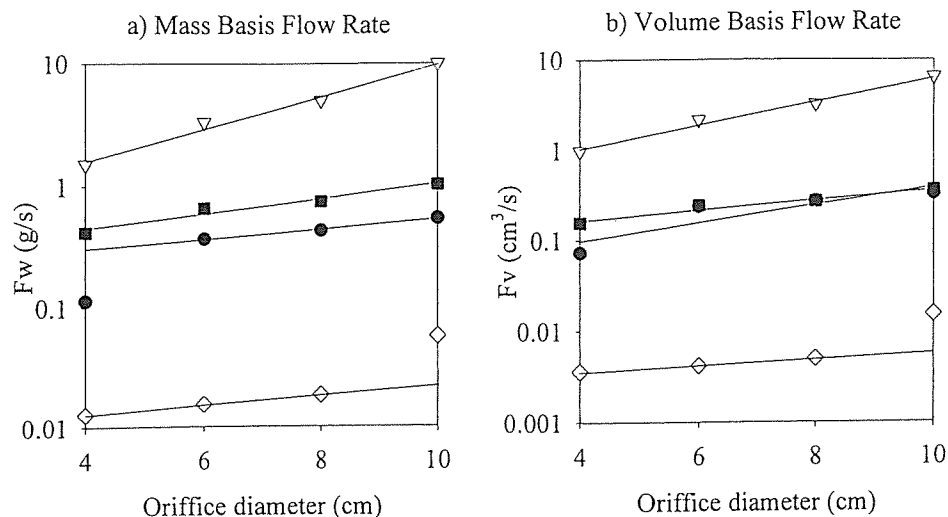


Fig. 6 Relationship between Flow Rate and Orifice Diameter

● : Lactose ▽ : Lactose spray-dried ■ : Talc ◇ : Magnesium oxid

度に影響を及ぼす因子として、①オリフィス径、②オリフィスの形状、③容器の材質、④容器内の直径と粉体層の高さの関係などが挙げられている。

結 論

1. 流動性の異なる4種類の粉体試料を用いて、流動性の指標である安息角及び圧縮度を測定できる2種の市販装置から得られた測定結果の互換性を検討した結果、いずれのパラメータについても両者の間には概ね良好な一致が認められ、問題となるほどの差違は認められなかった。
2. オリフィスからの流出速度は、医薬品のように微細で付着・凝集性のために流動性の乏しい粉体には必ずしも有効な流動性測定法とはなり得ないことが示唆された。

文 献

- 1) Powder Flow.OFFICIAL INQUIRY STAGE

4 DRAFT, *JP Forum*, **11**, 363-367 (2002).

- 2) Carr, R.L.: Evaluating flow properties of solids. *Chem. Eng.*, **72**, 163-168 (1965).
- 3) Bulk Density and Tapped Density. Proposal Stage 3 Draft. *JP Forum*, **11**, 519-522 (2002).
- 4) 砂田久一：固形医薬品及び添加剤の物理化学的特性と物性評価法の規格化に向けて(その2)：流動性の評価法. *JP Forum*, **3**, 68-77 (1994).
- 5) ホソカワミクロン(株)技術本部・粉体工学研究所：パウダテストPT-R型, 粉砕, **41**, 71-74 (1997).
- 6) 佐藤文雄, 井上速男, 宮田 稔, 佐々木八千夫：Carrの流動特性評価に関する実験的検討, 粉体工学会誌, **9**, 90-97 (1997).
- 7) 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).

速効型インスリンから超速効型インスリンへの変更時における 糖尿病療養指導士としての薬剤師の取り組み

宮崎智子^{*1}, 有本智佳¹, 田原保宏², 北山貴美子³,
寺岡麗子⁴, 大塚 誠⁴, 松田芳久⁴
明舞中央病院薬剤部¹, 同内科², 同栄養課³
神戸薬科大学製剤学研究室⁴

Medication Counseling and Monitoring by the Pharmacist/ Certified Diabetes Educator in a Change from Regular Insulin to Rapid-acting Human Insulin Analogues

Tomoko Miyazaki^{*1}, Chika Arimoto¹, Yasuhiro Tahara², Kimiko Kitayama³,
Reiko Teraoka⁴, Makoto Otsuka⁴ and Yoshihisa Matsuda⁴
Department of Pharmacy¹ and Department of Internal Medicine²,
Department of Nutrition Division³ Meimai Central Hospital, Kobe Pharmaceutical University⁴

{ Received August 6, 2003 }
{ Accepted April 18, 2004 }

Thirteen patients under an intensified regimen in which regular insulin was being administered 3~4-times a day were selected for our study. In order to improve both postprandial glucose control and QOL for these patients, the regular insulin was changed to rapid-acting human insulin analogues.

Self-monitoring of blood glucose (SMBG) was conducted and glycosylated hemoglobin A(1 C) (HbA_{1c}), rate of hypoglycemic episodes, and body mass index were also monitored. In our role of pharmacist/Certified Diabetes Educator, we adjusted the doses in accordance with patient symptoms under the guidance of their doctors.

Patients' comments were obtained and from them, their sense of unease before and after the change was investigated. Pharmaceutical care, nutrition control, and counseling were carried out on the basis of the results in order to keep the patients in an appropriate state in accordance with their symptoms. Regardless of variation in insulin doses, their QOL improved and incidence of hypoglycemia decreased. Patient autonomy and compliance were also enhanced.

Key words — Certified Diabetes Educator, Japan, rapid-acting human insulin, regular insulin, compliance

緒 言

医療の高度化・多様化に伴って、薬物投与においても豊富な知識と経験が必要となってきたため、高度な専門性を有する薬剤師が求められている。日本糖尿病療養指導士認定機構では、糖尿病とその療養指導全般に関する正しい知識を有し、医師の指示の下で患者に熟練した療養指導を行うことのできる医療従事者に対し、日本糖尿病療養指導士の資格を認定している。したがって、この認定を受けた医療従事者は糖尿病の臨床における生活指導のエキスパートであるといえる。

ところで、インスリン療法を行っている糖尿病患者に対しては、この治療法を正しく理解させるとともに、前向きに取り組むよう指導を行うことが大切である。すなわち、血糖コントロールによってできるだけ早く適切な生理的状态に近づけ、合併症の発症を防ぐことが治療の目的であることを理解させるとともに、自己血糖測定、低血糖の際の処置のしかた、シックデイの場合のインスリンの調節など、患者自身が主体的に取り組むべきことについて、食事療法や運動療法などの基本的治療を抑えながら、指導を行う必要がある¹⁾。インスリン依存状態にある1型糖尿病患者では、速効型インスリンまたは超速効型インスリンの1日3回注射と、中間型インスリン

¹⁻³ 兵庫県明石市松が丘4-1-32; 4-1-32, Matsugaoka Akashi-shi, Hyogo, 673-0862 Japan

⁴ 兵庫県神戸市東灘区本山北町4-19-1; 4-19-1, Motoyama-kitamachi, Higashi-nada-ku, Kobe-shi, Hyogo, 658-8558 Japan