

Table 13 参考情報「システム適合性」(案)の記載

まえがき

「試験結果の信頼性を確保するためには、日本薬局方などに記載されている試験法を含め、既存の試験法を医薬品の品質試験に適用する際に、試験を行う施設の分析システムを使って当該試験法が目的に適う試験結果を与えることをあらかじめ検証することが肝要であり、そうした検証を行った上で分析システムの稼働状態を日常的に確認する試験としてシステム適合性の試験を行う必要がある。」

(試験法適用時の検証)

- 分析に携わる者の常識
- USPにおける記載

1. システム適合性の意義

「「システム適合性」とは、試験法の適用時に目的に適う試験結果を与えることが検証された分析システムが、実際に品質試験を行う際にも適切な状態を維持していることを確認するための試験方法と適合要件について規定したものであり、

- 通常、一連の品質試験ごとに適合性を確認するための試験が行われる。
- システム適合性の試験方法及び適合要件は、医薬品の品質規格に記載される試験方法の中で規定する。
- 規定されたシステム適合性の適合要件が満たされない場合には、その分析システムを用いて行った品質試験の結果を採用してはならない。」

2. システム適合性設定時の留意事項

「規格試験法中に設定すべきシステム適合性の項目は、試験の目的と用いられる分析法のタイプに依存している。

- システム適合性の試験は、日常的に行う試験であることから、使用する分析システムが目的とする品質試験を行うのに適切な状態を維持していることを確認するのに必要な項目を選び、迅速かつ簡便に行えるような試験として設定することが望ましい。
- 例えば、液体クロマトグラフィーやガスクロマトグラフィーを用いた定量的な純度試験の場合には、システムの性能（試験対象物質を特異的に分析しうることを確認）、システムの再現性（繰り返し注入におけるばらつき程度の確認）、検出の確認（限度値レベルでのレスポンスの数値的信頼性の確認）などの項目について設定する。

(1) 許容限度値の設定

(2) システムの再現性の試験の質を落とさずに繰り返し注入の回数を減らす方法

3. 分析システム変更時の考え方（分析システム変更時の管理）

「目的に適う試験結果を与えることが検証された試験法と分析システムが基本的に変更されずに、品質試験が日常的に繰り返される場合には、システム適合性で規定された適合要件を満たしていることを確認すればよい。」

「しかしながら、当該の品質試験が長期にわたって続けられる間には、試験法や分析システムにも種々の変更が必要となる状況も起こり得る。

- これらの変更は、製造方法の変更の場合のように製品の品質に直接影響を与えるものではないが、品質を評価する際の尺度に影響を与えるものであり、変更の結果、評価の尺度に狂いが生じれば、適切でない品質のものを許容したり、逆に適切な品質のものを排除したりすることも起こり得る。
- そのため、試験法や分析システムの変更時には当該の変更が適切なことを確認して、評価の尺度に狂いが生じないように管理する必要がある。」

「試験法を変更する場合には、変更の内容に応じた適切なバリデーションを行う。

一方、例えば、同じ試験室において液体クロマトグラフィーの装置やカラムの更新、試験者の交替などを行う場合には、上述の変更時の管理の一環として、変更した分析システムにより少なくともシステム適合性の試験を行って、変更前と同等の結果が得られることを確認する。

- 同等な結果が得られないとき、例えば、液体クロマトグラフィーのカラムを交換したとき、新しいカラムによって試験の対象成分と分離確認用物質との溶出順が逆転するなどの溶出パターンの変化がもたらされるような場合には、特異性などが担保されているかが懸念されるため、そのカラムを当該品質試験に用いても目的に適う試験結果が得られることを再検証する必要がある。」

Table 14 USP31の<1225> Validation of
Compensatory Procedures の記載

"According to these regulations*, users of analytical methods described in the USP-NF are not required to validate accuracy and reliability of these methods, but merely verify their suitability under actual conditions of use".
(*: the Current Good Manufacturing Practice regulations)

[cGMPでは、USPやNFに収載の分析法を医薬品の試験に用いる場合には、その方法の正確さや信頼性について再確認する必要はなく、その方法が実際に使う条件の下で試験の目的に適合することを確かめておけばよいとされている。]

の適合要件が満たされない場合は、その分析システムを用いて行った品質試験の結果を採用してはならないとされています。

13.3 システム適合性設定時の留意事項

規格試験法の中に設定すべきシステム適合性の項目は、試験の目的と用いられる分析法のタイプに依存しています。

HPLC/GC法のシステム適合性の規定も、参考情報のシステム適合性の一般的規定も、主に定量的な試験を念頭に置いた記載がなされているため、例えば、限度試験についてはあまり触れられていません。限度試験の分析法バリデーションでは、特異性

と検出限界の評価が求められていますので、システム適合性においても、それに対応した項目を選べばよいわけですが、品質試験を行おうとする方が、当該の試験の場合には、どのような項目の評価が必要かを考えて、適切に設定する必要があります。

以下、HPLC/GC法のシステム適合性の規定を補完する事項として、HPLC法におけるシステムの再現性の許容限度値設定の目安、並びに品質試験の質を落とさずにシステムの再現性の試験の繰り返し回数を減らす方法について説明します。

13.3.1 HPLC法におけるシステムの再現性の許容限度値設定の目安 (Table 15)

システムの再現性の試験の繰り返し注入の回数は6回を基本とし、6回の繰り返し注入における許容限度値を参考情報の記載 (Table 15) を参考に設定します。ただし、日局収載の医薬品各条に記載された試験法を用いる場合には、各条の規定に従います。

原薬の定量法については、含量規格が98.0~102.0%の場合のように、規格の幅が5%以下の場合には「1.0%以下」を目安として適切に設定することとしています。これは、今までいついかなる場合にも適用しうるもののように運用されており、厳しすぎるとの声が強かった $n=6$, $RSD \leq 1.0\%$ の原則が適用される範囲を限定することをねらいとし

Table 15 設定すべき許容限度値の目安

「許容限度値の設定

(略) 6回繰り返し注入における許容限度値を下記の記載を参考に設定する。なお、日本薬局方収載の医薬品各条に規定された試験法により試験を行う場合には、当該各条に規定された許容限度値に従う。

原薬の定量法 (原薬の含量がほぼ100%,あるいはそれに近い場合): 分析システムが、製品中の有効成分含量のばらつきの評価に適切な精度で稼働していることを確認できるレベルに設定する。例えば、含量規格の幅が、液体クロマトグラフィーを用いた定量法において含量規格として設定されることの多い98.0~102.0%の場合のように、5%以下の場合には「1.0%以下」を目安として、適切に設定する。

製剤の定量法: 製剤の含量規格の幅、並びに原薬の定量法におけるシステム再現性の規定 (原薬と製剤に同様の試験法が用いられている場合) を考慮に入れて、適切に設定する。

類縁物質試験: 標準溶液やシステム適合性試験用溶液等、システム再現性の試験に用いる溶液中の有効成分濃度を考慮して、適切に設定する。試料溶液を希釈し、0.5~1.0%の有効成分濃度の溶液を調製して、システム再現性の試験に用いる場合には、通例、「2.0%以下」を目安として、適切に設定する。

なお、上記の目安は、ガスクロマトグラフィーの場合には適用しない。」

たものともいえます。

また、類縁物質試験については、日局化学薬品委員会において設定の原則としている「2.0%以下」を目安として適切に設定することとしました。

13.3.2 繰り返し注入の回数を減らす方法

グラジエント法を用いる場合や試料中に溶出の遅い成分が混在する場合など、1回の分析に時間がかかる場合に、システムの再現性の試験の質を落とさずに繰り返し注入の回数を減らす方法 (Table 16) を記載しました。

この方法により、必要な場合には、繰り返し注入の回数を減らして設定することができるし、日常の品質試験の中でも同様な考えに基づいて運用することもできます。

しかしながら、繰り返し注入の回数を減らすことは、システムの再現性を確認する上で1回の試験の重みが増すということであり、試験者に対する教育訓練及び装置の適切な維持管理がより重要になるこ

とに留意する必要があります。

Table 16は、システムの再現性の試験の質を繰り返し回数が6回 ($n=6$) の試験と同等に保つために、 $n=3-5$ の試験で達成すべきバラツキの許容限度値を示したものです。この表から、例えば、許容限度値が $n=6$ で1%の場合には、 $n=4$ の試験では0.72%の許容限度値を設定すればよいことがわかります。

この方法の設定根拠となるOC曲線を Fig. 4に示しました。分析システムの性能が10.45%のところすべてのOC曲線が1点に集まっており、排除すべき性能の分析システムがシステムの再現性の試験に合格してしまう確率が一定 (5%) となっていることが確認できます。

13.4 分析システムの変更時の考え方

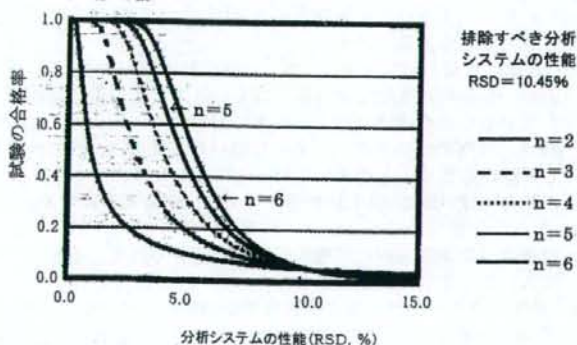
(Table 16)

分析システムを変更した場合には、変更した条件で変更前と同等の試験結果が得られることを確認す

Table 16 繰り返し回数を減らしたときの許容限度値の目安

		許容限度値 (RSD) *					
		1%	2%	3%	4%	5%	10%
達成すべき バラツキの 許容限度値	$n=5$	0.88%	1.76%	2.64%	3.52%	4.40%	8.81%
	$n=4$	0.72%	1.43%	2.15%	2.86%	3.58%	7.16%
	$n=3$	0.47%	0.95%	1.42%	1.89%	2.37%	4.73%

* 排除すべき性能の分析システムがシステム適合性の試験に合格する確率を5%とした。



各繰り返し数の試験における許容値 (RSD, %): $n=2$: 0.65, $n=3$: 2.36, $n=4$: 3.57, $n=5$: 4.40, $n=6$: 10.45

Fig. 4 システム適合性試験において排除すべき分析システムの性能を一定にした場合のOC曲線

る必要があります。

分析システムに変更がない場合には、システム適合性で規定された適合要件を満たしていることを確認すればよいわけです。

しかしながら、当該の品質試験が長期にわたって続けられる場合、試験法や分析システムにも種々の変更が必要となる状況も起こり得ます。これらの変更は、製造方法の変更の場合のように、品質に直接影響を与えるものではありませんが、品質を評価する際の尺度に影響を与え得るものです。変更の結果、評価の尺度が狂えば、適切でない品質のものを許容したり、逆に適切な品質のものを排除するようなことが起こり得るため、試験法や分析システムの変更時には、当該の変更が適切なことを確認して、評価の尺度に狂いが生じないように管理する必要があります。

試験法を変更する場合は、変更の内容に応じて適切なバリデーションを行う必要があります。一方、同じ試験室において、HPLCの装置やカラムの変更、試験者の交替などを行う場合は、上述の変更時の管理の一環として、変更したシステムによって、システム適合性の試験を（他に必要と考えられる試験があれば、その試験も）行い、変更前と同等の結果が得られることを確認します。同等な結果が得られれば、そのまま品質試験を続ければよいわけですが、同等な結果が得られない場合、例えば、前述し

たようなカラムの交換によって溶出パターンの大きな変化が生じた場合などには、そのカラムを当該の品質試験に用いて目的に合う試験結果が得られることを再検証する必要があります。

13.5 品質試験結果の信頼性確保のためのフロー (Fig.5)

Fig.5に示すように、新規の試験法を開発したときには、「分析法バリデーション」を行う必要があります。これに対して、既存の試験法を自分のところで新しく適用する場合には、まえがきに記載された「試験法適用時の検証」が求められます。

実際に品質試験を始めてから分析システムを変更することなく試験を継続している場合は、「システム適合性試験」を実施して、システムの性能が維持されていることを確認していればよいわけです。しかしながら、分離能が低下するなど、カラムの劣化が明らかとなった場合は、その原因を検討し、カラムを交換するなどの措置を取る必要が出てきます。カラムの交換など、分析システムに変更を加えた場合には、変更した条件でシステム適合性の試験を行い、変更前と同等の結果が得られることを確認します。同等の結果が得られれば、そのまま品質試験を継続し、同等といえない結果が得られた場合には、適切な再バリデーションを行うことになります（「分析システム変更時の管理」）。

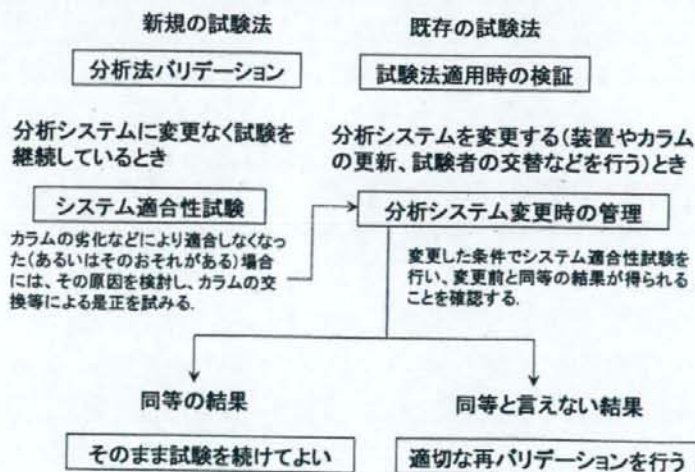


Fig.5 品質試験結果の信頼性確保のためのフロー

14. おわりに

USPでは、USP31 1st Supplementで“Qualification of Analytical Instruments”（分析装置の適格性評価）が新しく収載されており、その中で、USPの試験結果の信頼性確保の考え方の全体像を示しています。「分析装置の適格性評価」を土台として、その上に「分析法バリデーション」、「システ

ムの適合性」、「品質管理試料の分析」などを重層的に積み上げて、試験結果の信頼性を確保していくといった考え方であり、概ね妥当なもののように思われます。

日局でも、これらを参考にして、品質試験結果の信頼性確保のため規定を更に整備していきたいと考えています。

ヘパリン純度試験に関する研究 (第4報)

合成過硫酸化コンドロイチン硫酸の日局標準品としての適用性の評価

川崎 ナナ^{*1}, 橋井 則貴^{*1}, 杉本 直樹^{*2}, 高倉 大輔^{*1},
 秦 艶^{*1}, 細山 沙織^{*3}, 戸井田敏彦^{*3}, 山口 照英^{*1}

(受付:平成20年9月8日, 受理:平成20年10月27日)

Studies on the Heparin Purity Test (Part 4)

Evaluation of Synthesized Over-sulfated
Chondroitin Sulfate for JP Standard

Nana KAWASAKI^{*1}, Noritaka HASHII^{*1}, Naoki SUGIMOTO^{*2},
 Daisuke TAKAKURA^{*1}, Yan QIN^{*1}, Saori HOSOYAMA^{*3},
 Tosihiko TOIDA^{*3} and Teruhide YAMAGUCHI^{*1}

緒 言

過硫酸化コンドロイチン硫酸 (Over-sulfated chondroitin sulfate; OSCS) は, すべての水酸基が硫酸エステル化されたコンドロイチン硫酸エステルであり (Fig. 1), 米国やドイツにおいて急激な血圧低下やアナフィラキシー反応を引き起こしたヘパリンナトリウム製剤に含まれていた異物の本体として特定されている¹⁻³⁾. 米国等で発生した有害事象を受けて, 我が国でも緊急対応として, 日本薬局方 (日局) 各条ヘパリンナトリウム及び日本薬局方外医薬品規格 2002 各条ヘパリンカルシウムを一部改正し, 純度試験に ¹H-核磁気共鳴 (NMR) スペク

トル測定法を用いた OSCS の限度試験を追加することとなった^{4,5)}. これらの試験は約 0.5% の OSCS を限度値とする限度試験であり, システム適合性において, 検出限界相当の OSCS 標準品を含むヘパリン溶液の ¹H-NMR スペクトルを測定することにより, 分析システムの特異性と検出感度を確認することとされている. したがって, システム適合性確認のための日局 OSCS 標準品の確立は急務である.

国立医薬品食品衛生研究所では, OSCS 混入ヘパリンナトリウムから OSCS を精製し (OSCS-NIHS), FDA から入手した OSCS との構造特性の類似性を確認した上で, OSCS 限度試験設定のための OSCS 標準物質として用いてきた. しかし, OSCS が混入

^{*1} 国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部 東京都世田谷区上用賀 1-18-1 (〒158-8501)
 Division of Biological Chemistry & Biologicals, National Institute of Health Sciences, 1-18-1
 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan

^{*2} 国立医薬品食品衛生研究所環境衛生化学部 同上
 Division of Environmental Chemistry

^{*3} 千葉大学大学院薬学研究科 千葉市稲毛区弥生町 1-33 (〒263-8522)
 Graduate school of Pharmaceutical Sciences & Faculty of Pharmaceutical Sciences, 1-33, Yayoi-cho,
 Inage-ku, Chiba 263-8522, Japan

Corresponding author: Nana Kawasaki, Division of Biological Chemistry and Biologicals, National Institute of Health Sciences, 1-18-1, Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan
 E-mail: nana@nihs.go.jp

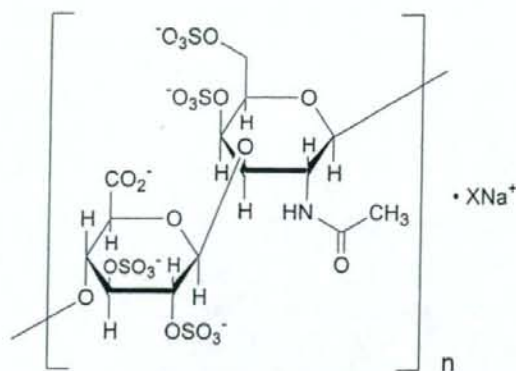


Fig. 1 OCSの構造

したヘパリンナトリウムの供給には限りがあり、OCS-NIHSを日局OCS標準品として提供することは困難であることから、日局OCS標準品を安定的に供給するための対策が不可欠となった。戸井田ら⁶⁾は、トリブチルアミン及び三酸化イオウピリジニウム錯体を用いてウシ気管軟骨由来コンドロイチン硫酸エステルを更に硫酸エステル化することにより、すべての水酸基が硫酸エステル化されたコンドロイチン硫酸エステル(OCS-T)を得ることに成功している。このOCS-TとOCS-NIHSの品質特性、すなわち、構造特性、純度、及びヘパリンナトリウム及びヘパリンカルシウム限度試験条件下での分析結果に類似性が確認できれば、OCS-Tを日局OCS標準品として利用できる可能性が高い。本研究は、OCS-Tの日局OCS標準品としての適用可能性を明らかにすることを目的として、OCS-NIHS及びOCS-Tの品質特性を比較したものである。

実験方法

1. 試料

OCS混入ヘパリンナトリウムは日本バルク薬品㈱より供与された。ウシ気管軟骨由来コンドロイチン硫酸エステルはNew Zealand Pharmaceuticals (Palmerston, ニュージーランド)より購入した。ヘパリンナトリウムは、ニプロファーマ㈱より供与された。ヘパリンカルシウムは味の素㈱及び沢井製薬㈱から供与された。3-トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム-d₄ (TSP, 重水素化率98%)は、アルドリッチ社から購入した。重水(重水素化率

99.9%)はアイソテック社より購入した。

2. OCS-NIHSの精製

400 mgのOCS混入ヘパリンナトリウムを1.0 mLの20 mM Tris-HCl (pH 8.0)に溶解した液につき、陰イオン交換HPLCを行った⁷⁾。HPLC装置は、HITACHI Model D-7000(日立ハイテクノロジー)を用いた。カラムは、ジエチルアミノエチル(DEAE)基を結合させた多孔性親水ポリマーゲル(粒子径10 μm)を充てんしたTSKgel DEAE-5PW(21.5 mm I. D.×15 cm, 東ソー)を用いた。溶離液には、20 mM Tris-HCl (pH 8.0)(A溶媒)と、20 mM Tris-HCl (pH 8.0), 2 M NaCl(B溶媒)を用いた。流速は4 mL/min, またカラム温度は40℃に設定した。サンプル注入前及び注入後1分間はA溶媒を送液した。次に、39分かけてB溶媒を100%まで直線的に上昇させた。検出波長は230 nmとした。OCSのピーク画分を分取し(Fig. 2A), 最終濃度70% (v/v)になるよう冷エタノールを加え、激しく攪拌した。水上で30分静置した後、遠心分離(4℃, 9,000×g, 15分間)によりOCSを回収した。OCSの沈澱を遠心濃縮装置で乾燥した後、1.0 mLの20 mM Tris-HCl (pH 8.0)に溶解した。更に、同様に再度HPLCを行った。得られたOCSのピークを分取し、エタノール沈澱によりOCSを回収した後、沈澱を適量の超純水に溶解し、凍結乾燥してOCS-NIHSとした。

3. OCS-Tの合成

平均分子量約15 kDaのウシ気管軟骨由来コンドロイチン硫酸エステルナトリウムから、陽イオン交換カラムを用いてナトリウムを除去し、トリブチルアミン塩に交換した。凍結乾燥後、コンドロイチン硫酸エステルトリブチルアミン塩100 mgを20 mLジメチルスルホキシドに溶解し、500 mgの三酸化イオウピリジニウム錯体を加えた後、40℃にて6時間反応させた。反応終了後、水20 mLを加えて分子量10 kDaカットの透析チューブに移し、水に対して24時間透析して試薬を除去した後、凍結乾燥し、OCS-Tとした。

構成は、1. 序文、2. 原理、3. 装置、4. 測定法の展開、5. 測定、6. 結果の記録、7. 装置性能の管理からなり、4. では、サンプリング、試料分散法の評価、湿式法および気相法における試料分散の最適化、濃度範囲および測定時間の決定、適切な光学モデルの選択、バリデーションについて簡潔に解説されており、また5. においては、注意事項、分散試料の光散乱の測定、散乱パターンからの粒子径分布への変換、繰り返し測定について述べられている。なお、装置の応答性については、少なくとも3回の独立した測定から得られた x_{50} の平均値が保証された参照物質の値の保証範囲から3%以上逸脱しないという条件に適合するものとされる。また、 x_{10} および x_{90} の平均値は保証範囲からの逸脱が5%以下である。ただし $10\mu\text{m}$ 以下の粒子については、これらの値は2倍となる。

本法は測定原理は確かにほぼ確立されているものの、装置構成や内部演算アルゴリズムが異なると、同一の試料であっても測定結果が異なることがある。筆者らは現在国内で汎用されている8社の装置を用いて共通試料について粒子径分布を測定し、データを機種間で比較した結果、熟練者が測定すると機種間のばらつきは予想

上に小さく、機種間のデータの差異は、これら装置の通常の使用状態で許容される範囲内であったことを確認している。したがって、適切な試料分散が行われていれば、本測定法の信頼性は今後より一層高まることが期待される。

おわりに

粉末状の原薬や添加剤は、複雑かつ多岐にわたる1次物性をもつ個々の粒子の不均一系集合体であるので、一般試験法によってこれらの品質特性を評価する場合には、再現性を十分に確認するとともに、測定条件を明記することによってデータの信頼性を明らかにしておくことが重要である。

参考文献

- 1) 小嶋茂雄: JP Forum, 3(4), 48-51(1994)
- 2) 松田芳久: JP Forum, 2(4), 38-53(1993)
- 3) 松田芳久: JP Forum, 3(1), 61-68(1994)
- 4) 松田芳久: PHARM TECH JAPAN, 13(10), 1479-1486(1997)
- 5) 松田芳久, 加藤史忠, 寺岡麗子: 医薬品研究, 39(8), 488-496(2008)
- 6) 松田芳久, 木下健, 森康雄, 芦澤一英, 柘植英哉, 寺岡麗子: 医薬品研究, 39(8), 475-487(2008)



最新の製造設備で

開発から製造まで

注射剤のことなら富士薬品におまかせ下さい!!

Medical Innovator
APPLIED SCIENTIFIC
SOLUTIONS COMPANY

注射剤(液剤・凍結乾燥製剤)

医薬品・治験薬

受託製造

- 小量スケールから実生産規模大量スケールまで対応可能
- 治験薬製造 EU-GMPに対応!
- 製剤設計から安定性試験受託

医薬品製造業・無菌医薬品区分



お問い合わせは...



株式会社 富士薬品
富山第二工場

〒939-2721 富山県富山市婦中町板倉750番地
TEL: 076-465-3242 FAX: 076-465-5450
E-mail: jyutaku-info@fujiyakuhin.co.jp

DM資料請求カードNo.94

り適切な製品特性を保証するためには、粉末状の医薬品や添加剤の流動性および充てん性を的確に評価し、これらの物性を所定の管理範囲内に収めておくことが極めて重要である。しかし、前述のかさ密度及びタップ密度は測定条件を比較的規格化しやすいのに対して、流動性は関係する因子が多岐に及ぶため、規格の設定は極めて困難であり、得られた測定値の評価についても信頼性・有用性や再現性の面においてかなりの問題点が残る。また、前述のように、粉体は多数の粒子からなる離散的集合体であるため、液体や気体のように、粘性係数のような物理量で一義的に流動性を評価することはできない。したがって、国内でもJISにおける流動性測定法の規格化は一部の工業用粉体に限られているのが実情である。

本測定法では、異なった原理または粉体の流動現象に関係する、①安息角測定法、②圧縮度およびHausner比測定法、③オリフィスからの流出速度測定法、④せん断セル法が流動性の評価パラメータとしてあげられている。これら4種類の測定法について、基本的測定法、推奨される測定手順、測定に関して留意すべき注意点が述べられているが、いずれもガイドライン的な内容にとどまっており、当然、数値的な測定条件や判定基準などは明示されていない。これらの測定法のうちで、②はかさ密度及びタップ密度測定法中でも触れられており、簡便な測定により流動性に関する信頼性のかなり高い情報が得られることを筆者らも確認している²⁾。一方、④は粉体力学理論に基づいた測定法であり、基本的測定法として、①円筒型せん断セル、②環状型せん断セル、③平板型せん断セルがあげられている。

測定法の利点として、①粉体の流動性をより完全かつ正確に評価できる、②広範囲な粉体に適用できる、③せん断応力-せん断ひずみの関係を表す破壊包絡線から種々の粉体力学的特性値(内部摩擦角、引っ張り強度、フローファクター、流動性指数など)が得られる、④実験的に条件を制御しやすいなどがある。なお、本法の有用性評価については、筆者らの報告²⁾を参照されたい。

②粉体の細かさの表示法

溶解性を示す用語はこれまで3極薬局方の通則中でいずれも共通的な取扱いで7つのカテゴリーに分類して規定されてきたが、粉体の細かさの表示については国際的に統一された用語が用いられていなかったため、今回の調和に至ったものである。したがって、物性試験法という意味をもつものではない。定量的表示法と定性的表示法からなり、前者は図1のように、3つの代表的粒子径

1. 定量的表示法

x_{90} : 積算ふるい下分布90%に相当する粒子径
 x_{50} : メジアン径(50%の粒子がこの値より小さく、50%の粒子がこの値より大きい。)
 x_{10} : ふるい下分布10%に相当する粒子径

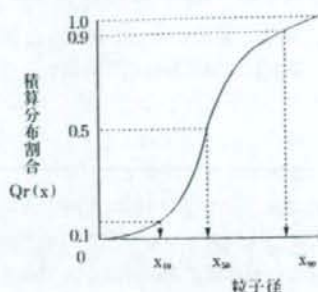


図1 粉体の細かさの表示法(1)

表8 粉体の細かさの表示法(2)

2. 定性的表示法

用語	細かさによる粉体の分類	
	x_{50} (μm)	体積基準積算分布割合 $Q_3(x)$
粗い	>355	$Q_3(355) < 0.5$
やや細かい	$180 \sim 355$	$Q_3(180) < 0.50, Q_3(355) \geq 0.50$
細かい	$125 \sim 180$	$Q_3(125) < 0.50, Q_3(180) \geq 0.50$
極めて細かい	≤ 125	$Q_3(125) \geq 0.50$

(x_{10} , x_{50} , x_{90})を提示すれば、これらの数値に基づいて描かれる積算ふるい下分布曲線の全体的パターンからおおよその粒子径分布範囲と分布のシャープさを確認することができる。これに対して、後者(表8)ではレーザー回折法等により得られる体積基準積算分布割合と x_{50} 値によって、細かさを4つのカテゴリーに分類して表示するものである。

③レーザー回折法による粉体粒度測定

本試験法はISO standards 13320-1(1999)および9276-1(1998)に準拠したものである。

レーザー回折法による粉体粒度測定はEPによって調和原案が作成されたが、調和作業の進行を睨みながら日局でも審議・検討した結果、本法も「粉体の流動性」と同様に内容的には日局の一般試験法スタイルにはなじまないとの判断から、ひとまず15局において「参考情報」として新収載された。その後、2008年11月に調和に達したので、今後、調和文書が16局に取り込まれる予定である。標題中では粉体粒度測定とされているが、粉体粒度測定用標準粒子を用いて装置の校正が適切に行われていれば、エマルションの粒子径測定も可能である。

以下のとおりである。

- ・BET吸着等温式中の吸着平衡圧および測定温度における吸着気体の蒸気圧の単位が、国際調和により、いずれもkPaからPaに改められた。
- ・液体窒素の沸点(-196℃)が-195.8℃に改められた。
- ・BET多点法と一点法について詳細な記述がなされ、多点法では直線回帰における統計的厳密性が要求されている。

②ふるい分け法

本試験法は2006年4月に調和文書が日局15に取り込まれ、粉体物性測定法中で「3.04 粒度測定法第2法 ふるい分け法」として規定されたが、その後、調和文書の表中で標準ふるいの目開き寸法に関する記載ミスが判明したため、Rev.1として再度調和が行われた。

③粉体の粒子密度測定法

本試験法は、気体置換型ピクノメーター法を用いて粉体により置換される気体の体積を測定することによって質量既知のその粉体の体積を測定するもので、質量と体積から粒子密度を正確に求めることができる。なお、試験用気体としてヘリウムを用いる。本試験法では、測定原理上、気体の侵入が可能な開孔部のある空隙は粉体の体積に含まれないが、閉じた空隙または気体が侵入できないような空隙は粉体の体積として評価される。

④かさ密度及びタップ密度測定法

本試験法は、粉体の充てん性に関する物性値として最も重要なものである。かさ密度及びタップ密度測定法は、それぞれ粉末状医薬品の疎充てん時およびタップ充てん時におけるみかけの密度を測定する方法である。これらのかさ密度は、粉体層内に形成される空隙部分も固体または粉体の体積として評価した場合のみかけ密度である。ここで疎充てんとは、容器中に粉体を圧密せずゆるやかに充てんすることであり、タップ充てんとは、粉体を充てんした容器を一定高さより一定速度で機械的に繰り返し落下させ、容器中の粉体のかさ体積がほぼ一定となるまで密に充てんすることと定義されている。

本試験法は調和に至るまで長時間の審議を要し、紆余曲折の結果、最終的には日米欧の3薬局方でこれまでに記載(ただし、日局では記載の実績はない)されてきた測定法を第1法(メスシリンダーを用いる方法:EP)、第2法(ポリュメーターを用いる方法:USP)、第3法(容器を用いる方法:日局提案)として併記することで調和されたが、文書中では第1法および第3法を用いるのが望ましいと記載されている。以下に概略を示す。

[かさ密度]

- ・第1法 ふるいを通してメスシリンダーに注入した既知質量の粉体試料のかさ体積を測定する(定質量法)。
- ・第2法 ポリュメーター(ASTM 32990)を通して一定容積の容器内に注入した粉体の質量を測定する(定容積法)。
- ・第3法 ふるいを通して補助円筒を装着した一定容積の容器内に注入した粉体の質量を測定する(定容積法)。

[タップ密度]

- ・第1法
タップ速度および高さ:250±15回/分, 3±0.2mm
または300±15回/分, 14±2mm
タップ回数:10, 500, 1250, (2500), (3750), ...
- ・第2法
タップ速度および高さ:250回/分, 3±0.2mm(固定)
タップ回数:第1法と同じ。
- ・第3法
タップ速度および高さ:50~60回/分
タップ回数:200, 400, (600), (800), ...

ところで、粉体のかさ特性に影響する粒子間相互作用は粉体の流動性を妨げる相互作用でもあるので、かさ密度とタップ密度を比較することは、ある特定の粉体におけるこれらの相互作用の相対的重要性を示す1つの尺度となり得る。一般に、粉体の流動性と充てん性の間には密接な関係が成立することが認められている。このような観点から粉体の流動性の指標として、次式によって計算される圧縮性指数とHausner比が紹介されているが、これらの実用的意義は高い。なお、これらのパラメータは「粉体の流動性」(参考情報)においても測定項目としてあげられている(後述)。

$$\text{圧縮性指数} = 100(V_0 - V_1)/V_0$$

$$\text{Hausner比} = V_0/V_1$$

V_0 : みかけゆるみ体積

V_1 : 最終タップ体積

(2) 参考情報

①粉体の流動性

本測定法は15局から取り込まれたものであるが、内容的に日局の一般試験法にはなじまないとの判断から、局方中では[参考情報]として取り扱うこととされた。冒頭でも述べたように、固形製剤の製造工程の円滑化を図

表5 粉体物性が関係する医薬品(USP 31)

- 比表面積(比表面積測定法)
- ・ Fexofenadine Hydrochloride(25-5.0m²/g)
 - ・ Griseofulvin(Permeability diameter: 1.3-1.7m²/g)
 - ・ Nitrofurantoin(0.045-0.20m²/g)
 - ・ Zileuton(0.9-3.1m²/g)
 - ・ Magnesium Stearate

表6 粉体物性が関係する医薬品(USP 31)

- 粉体の細かさ(Powder fineness)
- ・ Activated Attapulgite
 - ・ Colloidal Attapulgite
 - ・ Narasin Granular
 - ・ Sulfamethazine Granulated
 - ・ Tylosin Granulated
 - ・ Bentonite

間が規定され、21版から測定法の詳細が記載されるようになった²⁾。USP 32(2009)では5品目が対象となっている(表5)が、測定はGriseofulvinのみモノグラフ中で空気力学的原理に基づく空気透過法(一般試験法としては収載されていないが、EPでは収載されている)によって測定することが記載されており、その他の品目は比表面積測定法の中で規定されているガス吸着法に基づいて測定することとされている。

③粒子径

粒子径または粒子径分布として数値的に直接明記されているわけではないが、微細な添加剤や一部の造粒医薬品(表6)を対象として湿式または乾式によるふるい分けを行い、日局における「製剤の粒度の試験法」に類似した方法で所定のふるいを全通または残留する質量基準百分率により、ふるいの目開きに基づく大まかな粒子径範囲の上限および下限を規定している。なお、表中におけるAttapulgiteでは粒度が吸着能や吸湿性に直接に関係する。一方、EPにおける結晶セルロースについては、本品を結合剤、賦形剤または崩壊剤として用いる際の機能性に関係する粉体物性として、Crystallinity(前述)のほかに粒子径分布と流動性(後述)があげられている。またUSPにおいても、本品に粒子径分布の表示がなされている場合には、ふるい分け法による粒子径分布を測定することとされている。

④かさ比容積

かさ比容積とは、単位質量の粉体が示すかさ体積と定義されており、この数値は粉体を取り扱う際のかさ高さを評価する際に極めて有用である。EPでは軽質および重質炭酸マグネシウムのモノグラフ中で、両者の区別・確認法の1つとして記載されている。また日局において

も軽質無水ケイ酸において同様の容積試験が規定されている。

⑤かさ密度

かさ密度はかさ比容積の逆数であり、後述する一般試験法中の「かさ密度及びタップ密度測定法」において詳細に記述されているが、日局およびUSPにおける結晶セルロースについては、各条またはモノグラフ中で別途かさ密度の測定法が記載されている。

2. 一般試験法に係わる国際調和の 現況

物性試験法委員会で審議してきた調和項目(11項目)のうち、2008年12月現在での調和と日局への取込み状況は表7のとおりであるが、今後の取込みについては15局第二追補および16局が予定されている。以下に主な試験法について概略を述べる。

(1)一般試験法

①比表面積測定法

本試験法は日局では13局第二追補において初めて収載されたが、その後、EPによって提案された国際調和案が3極間で審議された結果、2003年11月に合意に達し、3者によって調和文書に調印された。これに基づいて、日局15では本試験法は調和文書の内容がそのまま収載されている。測定法として、第1法:動的流動法と第2法:容量法がある。調和文書の取込みによる主な変更点は、

表7 一般試験法の国際調和と日局への取込み状況

Harmonization Item	Sign-off	Regional Implementation (JP)
Specific Surface Area	2003.11	2006.4
Optical Microscopy	2001.6	2006.4
Analytical Sieving (Rev. 1)	2004.6 2007.5	2006.4 2009.10
Powder Flow	2001.6	2006.4
Gas Pycnometric Density of Solids	2007.5	2009.10
Bulk and Tapped Density of Solids (Rev. 1)	2007.5 2008.6	2009.10
Powder Fineness	2007.5	2009.10
X-ray Powder diffraction	2007.10	2011.4
Laser Diffraction Measurement of Particle Size	2008.11	2011.4
Thermal Analysis	(3.2)	
Gravimetric Water Sorption of Powders	(5A)	

()内は審議ステージ

表3 粉体物性が関係する医薬品(USP 31)

結晶性(粉末X線回折測定法)

- ・ Amifostine
- ・ Carbamazepine
- ・ Chloramphenicol Palmitate Oral Suspension
(Limit of Polymorph A: 10%)
- ・ Erythromycin Ethylsuccinate
- ・ Indomethacin
- ・ Magaldrate
- ・ Protriptyline Hydrochloride
- ・ Ranitidine Hydrochloride

表4 粉体物性が関係する医薬品(EP 6.0)

結晶性(粉末X線回折測定法)


- | | |
|--------------------------------|-------------------------------|
| ・ Carbamazepine | ・ Mefenamic Acid |
| ・ Chloramphenicol
Palmitate | ・ Piretanide |
| ・ Cimetidine | ・ Piroxicam |
| ・ Estradiol Benzoate | ・ Prednisolone |
| ・ Famotidine | ・ Ranitidine
Hydrochloride |
| ・ Hydrocortisone | ・ Ritonavir |
| ・ Lansoprazole | ・ Sulindac |
| ・ Lorazepam | |
| ・ Omeprazole | |
- その他76品目

る医薬品が多数あげられている。USP(表3)では8品目、
またEP(表4)には表中の16品目を含めて合計92品目が
収載されているが、これらについてはいずれも粉末X線

回折法によって結晶形を同定・確認することが規定されて
いる。表中でも明らかなように、粉末X線回折法によ
って結晶形の確認を必要とする原薬が次第に増加してい
るのは、FDAがNDAの申請の際における指導力を強化
しているのとあわせて今後の動向を探るうえで興味深い。
これらのほかに、USPではすべての抗生物質を対象とし
て、一般試験法であるCrystallinity(結晶性)を適用し、
偏光顕微鏡下での複屈折による干渉色の有無によって原
薬が非晶質であるか否かを視認することが規定されてい
る。さらにEPでは、モノグラフ中の【性状】の項にお
いて、“非晶質である”または“結晶性又は非晶質であ
る”と記述されている原薬および添加剤は30品目に上る。
なお、USPでは【性状】の項は設定されていないので、
条文だけでは非晶質であるか否かは不明である。

②比表面積


比表面積は単位質量の粉体をもつ全表面積として定義
されるが、疎水的表面をもつ医薬品や難溶性で体内での
吸収速度の律速段階が溶解過程にある医薬品については、
比表面積が吸収特性と密接に関係することが知られてお
り、本物性値は原薬や一部の添加剤においては重要な管
理項目である。これらの事実を踏まえて、USPでは20版
(1980)において初めてGriseofulvinの比表面積の規格範



Stability Testing Center

安定性試験リスクマネジメントのナガノサイエンスです。

トータルサポートで品質システム構築を支援します。



千葉ライフサイエンスセンター17F

見積り即答サイト!
www.chamberdesign.com

- エコナスシリーズ
- 10万通り以上の見積もり提示
- カスタマイズ対応
- ベストチャンパーをデザイン

検体管理システム Part11対応

▶ RIBS Manager
検体管理における残留リスク低減策の切り札
「検体管理における“ミステイクプルーフ”」の追求

モニタリングシステム Part11対応

▶ Naster System
安定性試験を支える確かな実績

恒温恒湿槽 恒温槽

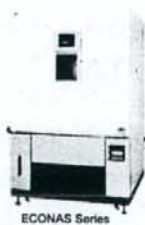
▶ ECONAS series (エコナスシリーズ)
10・00・PQフルサポート

医薬品光安定性試験装置

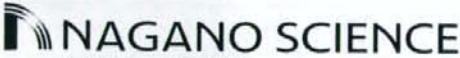
▶ LT series
20年に及ぶ国内トップシェア商品

医薬品検体保存サービス

▶ 社内に専用施設を完備



ECONAS Series



ナガノサイエンス株式会社
医薬品安定性試験技術開発センター (STC)

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1-4-2 千里ライフサイエンスセンタービル17F
TEL:06-6836-2650 FAX:06-6836-2654
URL:<http://www.naganoscience.co.jp>

DM資料請求カードNo.46

物性試験法に係わる薬局方の国際調和における
最近の動向

表1 固形製剤のプレフォーミュレーションにおける原薬および添加剤のキャラクタリゼーション

吟味のスケール	関係する物性
分子	1) 分子特性 2) 固体の状態 3) 結晶学的特性
↓	<ul style="list-style-type: none"> ● 分子構造 ● 相解析 ● 結晶性 <ul style="list-style-type: none"> 結晶多形、結晶化度、溶解和 ● 機械的特性 <ul style="list-style-type: none"> 破砕強度、応力緩和など
↓	-----
微細結晶	粉体物性(1次)
↓	<ul style="list-style-type: none"> ● 粒子径(粒度分布) ● 粒子形状 ● 粒子密度 ● 比表面積 ● 表面特性(親・疎水性) <ul style="list-style-type: none"> 吸湿性、吸着性、溶解速度
↓	-----
粒子	粉体物性(2次)
↓	<ul style="list-style-type: none"> ● 充填性 ● 流動性 ● 圧縮成形性
↓	
粒子集合体	
↓	
バルク粉体	

とになり、原薬物性の影響を受けやすくなる。例えば、同一条件で製造した製剤であっても、ロットによって性状や製剤特性に著しい差異を生じることがあるが、これは原薬や添加剤の製造条件のわずかな違いに基づく結晶特性や粉体物性の変化が影響しているためである。これらの状況を踏まえると、粉末状の医薬品および添加剤については、科学的妥当性を踏まえた適切な物性評価法を確立することによってこれらの粉体物性を的確に把握するとともに、物性を一定の規格範囲内に管理しておくことが極めて重要であり、効率的な製剤開発と製剤の品質確保・保証のために不可欠である。

(2) プレフォーミュレーション段階における原薬および添加剤のキャラクタリゼーション

製剤設計の初期段階におけるプレフォーミュレーションの重要性に対する認識がますます深まっているが、これは“分子レベルから結晶、粉体レベルに至るまでのあらゆる品質パラメータを定性的かつ定量的に特性評価して解明しておくこと”とされている。これらの定義に基づいて、固形製剤のプレフォーミュレーション過程における原薬および添加剤のキャラクタリゼーションに係わる物理化学的特性をまとめると表1のようになる。これらの中で、粉体物性は粒子の最小単位(1次粒子)に関係する1次物性と、これら個々の粒子の集合状態に関係する2次物性に分けられるが、2次物性は1次物性が複雑に集積したものであるため、1次物性をできるだけ詳細に測定・管理しておくことが重要である。また、表2は

表2 吟味のスケールからみた粉体物性試験法の分類

1. 結晶レベルでの測定法
 - ・粉末X線回折測定法
 - ・熱分析法
2. 粒子レベルでの測定法
 - ・比表面積測定法
 - ・粒度測定法(第1法 光学顕微鏡法、第2法 ふるい分け法)
 - ・レーザー回折法による粉体粒度測定 [参考情報]
 - ・粉体の粒子密度測定法
 - ・固体又は粉体の密度 [参考情報]
 - ・粉体の細かさの表示法 [参考情報]
3. 粉体レベルでの測定法
 - ・粉体の流動性 [参考情報]
 - ・かさ密度及びタップ密度測定法
 - ・吸着等温線及び水分活性性の測定 [参考情報]

表1の吟味のスケールに基づいて、後述する国際調和済または現在審査中の物性試験法を整理したものである。

(3) 薬局方における結晶および粉体物性の意義付け

欧米の薬局方(EPおよびUSP)においては以前から結晶および粉体物性の重要性が認識されており、これらの物性についてモノグラフ(医薬品各条)中で記載されるか、または一般試験法として記載されてきている。主な物性について以下に述べる。

① 結晶性

新規に開発された医薬品の分子量の増大や化学構造の複雑化に伴って、多形現象を示したり非晶質状態にある医薬品が増加しているが、局方においてもこのような状況を背景として、結晶性を検討することが明記されてい



物性試験法に係わる 薬局方の国際調和における最近の動向

Recent Trend in International Harmonization of Pharmacopoeias concerning with
Physical Test Methods

神戸薬科大学

松田芳久

YOSHIHISA MATSUDA

Kobe Pharmaceutical University

はじめに

日米欧3極薬局方の国際調和を目指した薬局方調和検討会議(Pharmacopoeia Discussion Group Meeting, PDG)が1989年に初めて開催されて以来、今日に至るまではほぼ20年が経過した。この間に多岐にわたる多数の既存および新規一般試験法が審議され、調和が完了した試験法から順次各極の薬局方に取り込まれている。これらの動きの中で特記すべきものの1つが、固体状の医薬品原体および添加剤を対象とした物性試験法である。すなわち、日局では物性試験法が新たに審議の組上に載せられるまでは、これらの物理的性質を評価するための公的な試験法はまったくなく、原薬や添加剤メーカーおよびこれらのユーザーは必要に応じて種々の方法を設定して対応してきたのが実情であった。しかしながら、これらの体制の不備が指摘されるとともに物理的試験法の整備・確立と国際調和が重要であることが認識されるようになってきたため、1996年6月に当時の中央薬事審議会日本薬局方調査会総合委員会において、本調査会にそれまで設置されていた一般試験法委員会から独立して、医薬品製剤の機能的均一性を保証するために、粉体物性を専門的に審議する「物性試験法委員会」を新たに設けるべきであるとの方針が確認された。この方針を踏まえて、同年9月には早速に物性試験法委員会(準備会)が開催され、日局でも粉体物性の測定法と評価法の制定に向けた本格的審議がスタートすることとなった。その後、現在に至るまで本委員会が所管する多数の調和項目について

審議は順調に進展している(後述)が、委員会が設立されて以来、筆者は継続して審議に携わってきたので、最近の物性試験法の国際調和の現状について主な試験法を中心に概説したい。なお、委員会の設立に至るまでの経緯については、小嶋による報告¹⁾があるのでご参照いただきたい。

1. 薬局方における物性試験法の役割

(1) 粉体物性に関する試験法や規格がなぜ必要なのか

液状の医薬品や添加剤の物性については、これらは連続体であるのでその規格化および管理は比較的容易であり、これまでの薬局方においても普遍かつ合理的な試験法が確立されている。ところが、医薬品原体や添加剤の大多数は、最終剤形のいかに問わず結晶または粉末状態で製造されているのが実情である。これらの製品が固体状態であるということは、安定性の確保という点だけに限定すれば液状の医薬品や添加剤の場合よりはるかに有利であるが、その反面では、粉末状医薬品や添加剤は不規則な粒子形状と粒子径分布をもつ不均一系集合体であるので、これらの物理化学的特性や処理法のいかに製剤工程における取扱い性や円滑性(流動性、充てん性など)および、最終製剤の品質(質量偏差、含量均一性、溶出性など)、さらには投与後のバイオアベイラビリティや生物学的同等性にも深く影響を及ぼす場合がある。一方、最近の医療用医薬品製剤は小型化が望まれているが、この場合には必然的に有効成分の含量が増大するこ

ることになる。このように、 γ -CDの水和物形成においては、水の吸着過程と脱着過程についてはヒステリシスが存在する。このことは、 γ -CDの水和結晶においては、低水和水和物（低水和水和度型）と高水和水和物（高水和水和度型）の水和結晶間において、水和水の吸着より、水和水の脱着の方がより高いエネルギーを必要とするものと考えられた。

結 論

異なる2つの施設において、同一製造装置会社の異なる機種の測定装置を用いて、5種類の試料について同一の実験条件で、水分吸着脱着による重量変化について、試料雰囲気としての相対湿度変化に対するプロファイルを測定した。2社の施設の測定結果は、試験総時間について若干の違いはあるものの概ね良い一致を示した。また、試験総時間については目的とした水分吸着脱着試験において、全く問題とならない結果となった。

今回の試験においては、異なる施設間で、同一装置メーカーの異なる機種間での測定データの差異について評価することができた。予備的な調査の位置付けではあるが、少なくとも上記のような測定条件を取り決めて試験を行えば、異なる施設間で、同一装置メーカーの異なる機種の全自動水分吸着脱着装置においてもほぼ同一の結果が得られることが確認された。また、結果は、異なる試験施設間でのサイトバリデーションなどを実施する際に参考となる試験データだと思われた。

今後、同一試料を用いて、異なる製造装置会社の異なる機種の測定装置を用いて、可能な限り試験条件などを合わせることで、機種間、施設間及び製造装置会社の異なる装置間でも同一の結果が得られることを調査検討することが必要であると考えられた。また、DVS社のマイクロバランス式の全自動水分吸着脱着装置も、重量法のほぼ同一の方法であり、同一の結果が得られるものと推察された。また、測定原理の異なる容量法との比較についても今後の課題と思われた。

文 献

1) 第15改正日本薬局方, 厚生労働省 (2006).

- 2) USP31, The United States Pharmacopeia, The United States Pharmacopeial Convention (2007).
- 3) EP提案ドラフト-Stage 3 (2005), EP提案ドラフト-Stage 4 (2007).
- 4) Ashizawa, K., Uchikawa, K., Hattori, T., Ishibashi, Y., Sato, T. and Miyake, Y.: *J. Pharm. Sci.*, **78**, 893-899 (1989).
- 5) 米持悦生, 山本恵司: *Pharm Tech Japan*, **12**, 1235-1241 (1996).
- 6) 芦澤一英: *Pharm Tech Japan*, **13**, 2165-2178 (2002).
- 7) 芦澤一英: 結晶多形現象と晶析の科学, 丸善 (2002).
- 8) 直野博光, 白曼雅子, 塩野忠利: *Pharm Tech Japan*, **12**, 235-244 (1996).
- 9) 直野博光: 粉体工学会誌, **28**, 34-39 (1991).
- 10) Nyqvist, H.: *Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr.*, **4**(2), 47-48 (1983).
- 11) Jowitt, R. and Wagstaffe, P. J.: Community Bureau of Reference, EUR 12429EN.
- 12) Stokes, R. H. and Robinson, R. A.: *Ind. Eng. Chem.*, **41**(1949), 2013.
- 13) 材料と水分ハンドブック, 高分子学会, 共立出版, p. 240-258 (1968).
- 14) 芦澤一英: *Pharm Tech Japan*, **18**, 716 (2002).
- 15) 芦澤一英: 第10回固形製剤処方研究会シンポジウム講演要旨集, 東京, 千代田区公会堂, 11月28日, p. 17-50 (2000).
- 16) Brittain, H. G. editor, *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, Marcel Dekker: New York (1999).
- 17) Braimer, D. D., editor, *Towards Better Safety of Drugs and Pharmaceutical Products*.
- 18) Elsevier/North-Holland Biomedical Press (1980).
- 19) Office of the Federal Register. Q6A-Specifications. Test procedures and acceptance criteria for new drug substances and drug products: Chemical substances. Federal Register, Vol. 62. Washington, DC: Office of the Federal Register (1997), 62889-62910.
- 20) Khankari, R. K., Chen, L., Grant, D. J. W.: *J. Pharm. Sci.* **87**(1998), 1052-1071.
- 21) Saleki-Gerhardt, A., Zografi, G.: *Pharm. Res.* **11**(1994), 1166-1173.
- 22) Buckton, G., Darcy, P.: *International Journal of Pharmaceutics*, **179**(1999), 265-275.

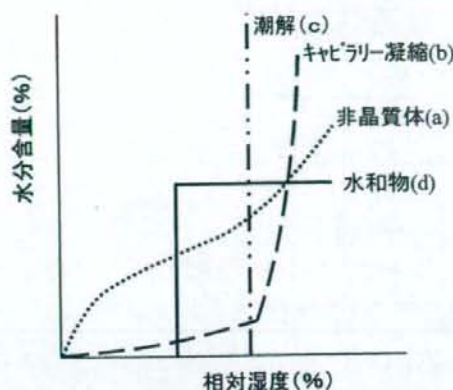


Fig. 6 4種の水分吸着等温線 (a) 非結晶体, (b) キャピラリー凝縮, (c) 潮解, (d) 水和物の例

て吸着する4つのタイプの吸着等温線を示した。

Fig. 6-aは、有機化合物や高分子の非晶質体において相対湿度変化に伴って、空気中の水蒸気が固相内部へ浸透しながら吸着して行く例である。Fig. 6-bは、キャピラリー状の細孔構造を有する粉体試料に、相対湿度の上昇にしたがって空気中の水蒸気がキャピラリー状の細孔中に凝集し水の吸着量が急激に増加する例である。Fig. 6-dは、無水物が相対湿度の増加にしたがって階段状に水蒸気吸着量が増加することによって、水和物結晶を生成する例である。Fig. 6-cは、無機塩のような水溶性物質が相対湿度の上昇に伴って空気中の水蒸気により潮解を示す例である。医薬粉体の吸湿性は、粉体表面の親水性によって異なっており、水溶性物質の場合には、Fig. 6の潮解パターンが示すように、一定湿度において特定の相対湿度以上になると急激に吸湿が進行して最終的には潮解する。吸湿が急激に起こって潮解する湿度を臨界相対湿度と呼び、固体が溶けて固体表面の蒸気圧が空気中の蒸気圧と等しくなる。蛇足であるが、飽和塩溶液によって作り出される各種の相対湿度雰囲気は、このような飽和塩表面の水蒸気圧と空気中の蒸気圧が等しくなることを利用して作り出された方法である。したがって、デシケータ中の水量を多くしすぎて飽和塩になっていない場合には、相対湿度は純水の相対湿度に近づく方向に変化し、所望する一定の相対湿度得ることができなくなる場合もある。一方、水不溶性の物質、すなわち医薬品粉体のような有機化合物においては、Fig. 6の潮解

以外のパターンを示し、粉体の固体表面に対する水分子の吸着は、相対湿度変化にしたがって、吸湿し吸着等温線が得られる。この吸着等温線は、吸湿平衡曲線と呼ばれている。また、相対湿度を増加させた場合と減少させた場合で、吸湿による固体表面状態の変化により、水分の吸・脱着量が異なりヒステリシスを示すような場合もある¹³⁾。

(2) 結晶水を持つ試料についての水分吸着脱着測定事例^{7,16-22)}

本稿の緒言で、薬局方に記載されている、水和物について言及しながら試料選択の際に水和物の試料は選択しなかった。水和物結晶試料は、水分子が結晶構造中に規則正しく存在し、結晶格子エネルギーにより、結合力がある程度高いエネルギー状態で結合しているため、水和物結晶試料は、大気圧下での相対湿度変化においては、水分の吸着脱着を示さない例も多い。Fig. 7は、 γ -CDについて、大気圧下で全自動水分吸着脱着を測定した例である。

γ -CDは、RH 10%以下の低湿度下では、保有している水分を脱着する。この乾燥している状態から、自動吸着測定装置において相対湿度を上昇させていくと、相対湿度の上昇にしたがって、約4%の水分量が増加し、RH 10からRH 65%においては低水和度の水和物を形成する。更に相対湿度を上げていくと、RH 80%においては更に高水和度の水和物が形成されている。このように形成された高水和型の水和物結晶は、RH 40%まで湿度が下がっても高水和度の水和物は物理的に安定化しており、もはや水和水の脱離は起こらない。しかし、RH 35%まで相対湿度が下がった場合には、低水和度の水和物に移行し、RH 10%までは低水和度の水和物構造を保持す

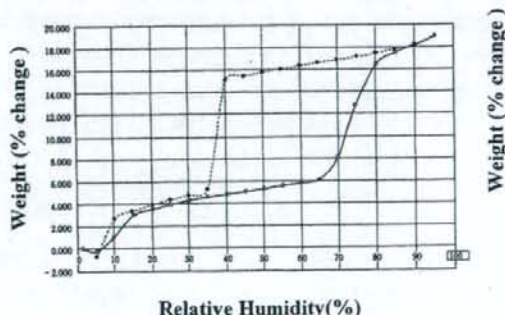


Fig. 7 γ -CD 大気圧下での測定

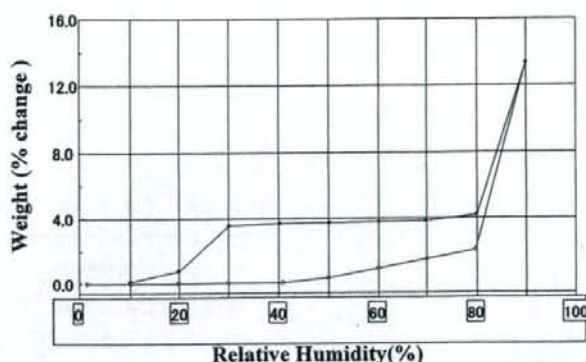


Fig. 5 安息香酸ナトリウムの相対湿度変化に対する重量変化推移

ないので差異の原因を明らかにすることはできなかった。しかし測定時間が異なる以外の結果については、大きな相違は認められなかった。

5) *p*-ヒドロキシ安息香酸エチルの測定条件

下記の試験条件で測定を実施した

秤取量：A社 13.89 mg, B社 12.28 mg

試料温度：A社 25.10℃, B社 25.20℃

試験時間：A社 387.0分, B社 966.0分

p-ヒドロキシ安息香酸エチルを 10 mg 程秤取し、相対湿度を 10% から 90% まで 10% ステップで増加させ、その後、相対湿度 10% まで 10% ステップで減少させた、結果を Table 6 に示した。相対湿度を変化させても重量増減は観測されなかった。

試験総時間は、試験時間：A社 387.0分 で B社 966.0分 となり、B社の測定時間はA社測定の2倍以上になった。試験総時間が増加した理由は、水分の吸着及び脱着が起こらなかったために平衡時間計測に差生じた可能性もあるが、機種と施設間以外違いはないので差異の原因を明らかにすることはできなかった。また、B社の結果については天秤部のドリフトと思われる重量変化幅が若干高めではあったが、測定時間が長めだったことが原因であった可能性もある。しかし測定時間が異なる以外、結果についての相違は認められなかった。

考 察

本試験では、マイクロバランス式の全自動水分吸着脱着装置を使用した水分吸脱着量の機種間差などについて検討した。調査に関連し、試料選択の際には、あらゆる全ての水分吸着脱着パターンの試料に

Table 6 *p*-ヒドロキシ安息香酸エチルの相対湿度変化に対する重量変化推移

設定相対湿度 (RH%)	実測相対湿度 (RH%)		重量変化 (%)	
	A社	B社	A社	B社
10	10.17	9.84	0.007	-0.013
20	19.96	19.85	0.012	-0.008
30	29.82	29.76	0.019	-0.005
40	39.88	39.78	0.024	-0.005
50	49.81	49.95	0.031	-0.004
60	59.90	61.21	0.037	0.005
70	69.87	69.87	0.040	0.136
80	79.62	79.61	0.013	0.164
90	89.51	89.81	0.019	0.202
80	80.25	80.04	0.020	0.184
70	70.13	70.12	0.019	0.183
60	60.02	60.11	0.013	0.182
50	50.15	50.15	0.015	0.173
40	40.07	40.05	0.014	0.170
30	29.74	30.06	0.009	0.170
20	20.13	20.17	0.009	0.170
10	10.22	9.87	0.012	0.169

よる試験を行うことはできなかった。水分の吸着脱着パターンの種類や若干の応用事例を示し、本試験についての考察とした。

(1) 吸湿性について

空气中に存在する水分が粉体に吸着する現象は吸湿と呼ばれるが、吸湿の程度は吸湿性によって評価される¹¹⁾。すなわち、一般的に吸湿性が高いとは、粉体に対する吸湿量が多くて吸湿速度が速いことを意味し、吸湿性が低いとはこの逆を意味している。従前は、飽和塩溶液をデシケータ内に入れ一定温度にて各種の相対湿度雰囲気を作り出し、保存中の粉体の安定性試験が行われている¹²⁾。Fig. 6に、医薬粉体などに空気中の水蒸気が各種の相対湿度におい

Table 4 ポリビニルピロリドン K90 の相対湿度変化に対する重量変化推移

設定相対湿度 (RH%)	実側相対湿度 (RH%)		重量変化(%)	
	A社	B社	A社	B社
10	9.90	14.60	3.419	0.433
20	20.22	20.11	6.813	4.212
30	29.98	30.10	10.740	8.596
40	39.76	40.00	15.294	13.104
50	50.26	49.90	20.321	19.190
60	59.81	60.03	25.610	24.299
70	70.07	69.86	33.165	31.280
80	79.67	79.75	44.680	42.380
70	70.13	69.87	33.069	31.303
60	60.24	59.97	25.841	24.403
50	50.24	49.87	22.502	21.139
40	40.22	39.96	18.629	17.419
30	30.21	29.91	14.250	13.355
20	20.33	19.97	10.210	9.290
10	10.12	9.87	5.725	4.949

影響して、ヒステリシスが生じたと考えられた。両社の測定値は各相対湿度で若干の差が認められ、B社における総吸着量が2%程度(全体42%)少なめではあったが概ね良い一致を示した。試験総時間については、A社2085.9分でB社2204.5分であり、全般的な結果についても大きな相違は認められなかった。

4) 安息香酸ナトリウムの測定条件

下記の試験条件で測定を実施した

秤取量：A社14.53mg, B社15.48mg

試料温度：A社25.06℃, B社25.26℃

試験時間：A社736.6分, B社1423.4分

安息香酸ナトリウムを15mg程秤取し、相対湿度を10%から90%までを10%ステップで増加させ

た。相対湿度の上昇に伴って徐々に吸湿し、90%にて約13%強の重量増加を示した。その後、相対湿度10%までを10%ステップで減少させた。結果をTable 5とFig. 5に示した。相対湿度を増加させた場合と減少させた場合で、吸湿による固体表面状態の変化により、水分の吸・脱着量が異なりヒステリシスが認められた。吸着過程と脱着過程において若干のヒステリシスが認められたが、両社の測定値は非常に良い一致を示した。試験総時間は、A社736.6分でB社1423.4分となり、B社の測定時間はA社測定の2倍になった。試験総時間が増加した理由は、水分の吸着及び脱着の平衡時間に差があったことも考えられるが、機種と施設間以外違いは

Table 5 安息香酸ナトリウムの相対湿度変化に対する重量変化推移

設定相対湿度 (RH%)	実側相対湿度 (RH%)		重量変化(%)	
	A社	B社	A社	B社
10	9.79	10.05	0.004	-0.012
20	19.75	19.77	0.030	0.005
30	29.86	29.94	0.060	0.029
40	39.84	40.90	0.140	0.052
50	49.81	50.01	0.466	0.317
60	59.90	60.03	0.896	0.899
70	69.81	70.10	1.416	1.484
80	79.53	79.75	1.970	2.008
90	89.81	89.91	13.354	13.338
80	80.13	80.04	4.116	4.196
70	70.07	69.89	3.726	3.806
60	59.91	60.16	3.663	3.744
50	49.95	50.10	3.630	3.709
40	40.14	40.18	3.596	3.672
30	30.03	30.08	3.465	3.568
20	20.10	19.87	0.817	0.787
10	10.18	9.91	0.103	0.120

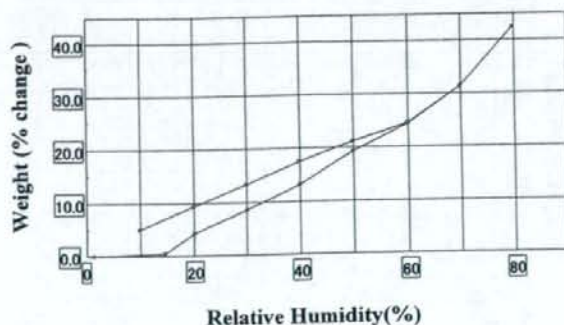


Fig. 4 ポリビニルピロリドン K90 の相対湿度変化に対する重量変化推移

2) 結晶セルロースの相対湿度変化に対する重量変化

下記の試験条件で測定を実施した。

秤取量：A社 11.25 mg, B社 11.36 mg

試料温度：A社 25.06℃, B社 25.23℃

試験時間：A社 271.1分, B社 228.6分

結晶セルロースを約 10 mg 秤取し、相対湿度を 10% から 90% まで 10% ステップで増加させた。相対湿度の上昇に伴って徐々に吸湿し、90% にて約 13% 強の重量増加を示した。その後、相対湿度 10% まで 10% ステップで減少させた。結果を Table 3 及び Fig. 3 に示した。相対湿度を増加させた場合

Table 3 結晶セルロースの相対湿度変化に対する重量変化推移

設定相対湿度 (RH%)	実測相対湿度 (RH%)		重量変化 (%)	
	A社	B社	A社	B社
10	10.13	9.93	1.823	1.893
20	19.72	19.76	2.995	2.973
30	30.25	30.09	3.954	3.917
40	39.79	39.83	4.733	4.718
50	49.86	49.91	5.601	5.561
60	60.02	59.91	6.682	6.645
70	69.86	69.91	8.115	8.058
80	79.85	79.78	10.032	9.919
90	89.87	89.88	13.341	13.184
80	79.77	80.10	11.510	11.541
70	70.21	70.03	9.787	9.721
60	60.22	60.12	8.271	8.300
50	50.05	49.93	7.001	7.049
40	40.04	40.15	5.913	5.998
30	30.09	29.92	4.873	4.930
20	20.25	19.72	3.840	3.849
10	10.26	9.83	2.646	2.644

と減少させた場合で、吸湿による固体表面状態の変化により、水分の吸・脱着量が異なりヒステリシスが認められた。

結晶セルロースは相対湿度の上昇にしたがって、水分吸着による重量増加が徐々に認められ相対湿度 90% にて初期重量に対し 13% 以上の重量増加を示した。また相対湿度の減少にしたがい水分の脱着によるゆっくりとした重量減少が確認され相対湿度 10% では初期重量に対し 2% 台まで減量した。吸着過程と脱着過程において若干のヒステリシスが認められたが、両社の測定値は非常に良い一致を示した。試験総時間は、A社 271.1 分で B社 228.6 分となったが結果に相違は認められなかった。

3) ポリビニルピロリドン K90 の測定条件

下記の試験条件で測定を実施した

秤取量：A社 4.15 mg, B社 3.77 mg

試料温度：A社 25.06℃, B社 25.23℃

試験時間：A社 2085.9分, B社 2204.5分

ポリビニルピロリドン K90 を 4 mg 程秤取し、相対湿度を 10% から 80% までを 10% ステップで増加させた。相対湿度の上昇に伴って徐々に吸湿し、80% にて約 40% 強の重量増加を示した。その後、相対湿度 10% までを 10% ステップで減少させた。結果を Table 4 と Fig. 4 に示した。相対湿度を増加させた場合と減少させた場合で、吸湿による固体表面状態の変化により、水分の吸・脱着量が異なりヒステリシスが認められた。吸着過程における相対湿度 10% (設定値) で、B社の実測の相対湿度は 14.6% となっており、低湿度の相対湿度制御の差が

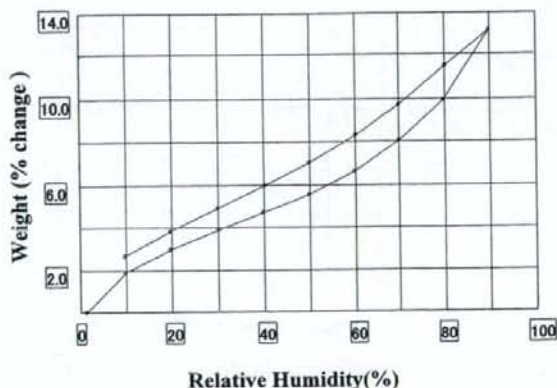


Fig. 3 結晶セルロースの相対湿度変化に対する重量変化推移

3.3 ポリビニルピロリドン K90 の測定条件

- ・乾燥温度 60℃
- 平衡時間 0.0000 wt%/5分
- ・乾燥速度 5℃/分
- ・最大乾燥時間 60分
- 平衡時間 0.0010 wt%/5分
- ・試料温度 25℃
- ・最大平衡時間 150分
- ・測定範囲とRH (%) ステップ 10~80~10

3.4 安息香酸ナトリウムの測定条件

- ・乾燥温度 60℃
- 平衡時間 0.0000 wt%/5分
- ・乾燥速度 5℃/分
- ・最大乾燥時間 60分
- 平衡時間 0.0200 wt%/5分
- ・試料温度 25℃
- ・最大平衡時間 150分
- ・測定範囲とRH (%) ステップ 10~90~10

3.5 *α*-ヒドロキシ安息香酸エチルの測定条件

- ・乾燥温度 60℃
- 平衡時間 0.0000 wt%/5分
- ・乾燥速度 5℃/分
- ・最大乾燥時間 60分
- 平衡時間 0.0200 wt%/5分
- ・試料温度 25℃
- ・最大平衡時間 150分
- ・測定範囲とRH (%) ステップ 10~90~10

結果及び考察

同一製造装置会社の異なる機種を用いて、異なる

2つの施設で5種類の試料を用いて同一の実験条件で、試料雰囲気中の相対湿度変化に対する水分吸着脱着による重量変化のプロファイルを測定した結果を下記に示した。

1) 塩化ナトリウムの相対湿度変化に対する重量変化 (潮解湿度)

下記の試験条件で測定を実施した。

秤取量：A社 23.98 mg, B社 20.22 mg

試料温度：A社 25.06℃, B社 25.23℃

試験時間：A社 271.1分, B社 228.6分

塩化ナトリウムを20 mg程秤取し、相対湿度を73%から1%ステップで増加させていったところ、74%までは重量増加が認められなかったが、相対湿度の上昇に伴って Table 2 及び Fig. 2 に示すように、75%から重量増加が認められた (潮解パターン)。

両社ともに、RH 74%までは重量変化が認められず、75%から水分の吸着に基づく重量増加が確認され、いずれの装置も正確に校正されていることが確認された。

Table 2 塩化ナトリウムの相対湿度変化に対する重量変化推移

設定相対湿度 (RH%)	実測相対湿度 (RH%)		重量変化 (%)	
	A社	B社	A社	B社
73	72.85	72.79	0.020	0.003
74	73.67	74.03	0.020	0.005
75	74.86	74.55	0.023	0.019
76	75.64	75.68	0.468	0.676
77	76.82	77.46	1.863	2.100

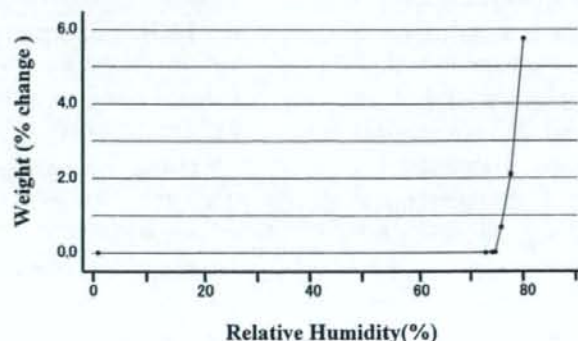


Fig. 2 塩化ナトリウムの相対湿度変化に対する重量変化推移