

## 理化学試験法の改正に関する研究

研究分担者 四方田千佳子 (独) 医薬品医療機器総合機構

第 16 改正日本薬局方第一追補で、一般試験法として 2.63 誘導結合プラズマ発光分光分析法及び誘導結合プラズマ質量分析法を収載し、ICHQ3D 金属不純物のガイドラインの調和に向けた準備を整えた。今後、ICHQ3D の調和が進むと、金属の測定法のための基本的な一般試験法を 3 薬局方で調和する予定となっている。そこで、昨年度は、USP に既に収載されている〈233〉金属不純物—操作を検討することとし、記載されている方法に従って、我が国の市販医薬品テプレノン細粒、エダラボン注射剤、および添加剤から日本薬局方バレイショデンプンを取り上げて、鉛、水銀、ヒ素、鉛の含有量評価及び添加回収試験を実施し、問題なく実施可能であることを確認した。

本年度は、昨年度に分析を試みた 4 種の金属について、デンプンを試料として添加回収試験全体を通した定量限界を求め、含有量の有効桁数がどの程度であることを明らかにすることとした。また、金属不純物の測定法として、原子吸光光度法の複数の方法の適用を、個別金属のための規格試験法としての可能性を検討した。

### 研究協力者

中田裕二 日本食品分析センター 千歳研究所

### A. 研究目的

USP では、医薬品や添加剤に含まれる元素の不純物を規定する一般試験法が、2012 年の USP36—NF31 Second Supplement において〈233〉Elemental Impurities-Procedures が収載された。すなわち USP〈232〉Elemental Impurities-Limits では不純物となる元素の 1 日許容摂取量 (PDE) を規定し、USP〈233〉では試料の前処理を含め、分析法を規定している。

その後、USP は 2013 年 6 月に、この二つの一般試験法を取り下げて、ICHQ3D の動向に合わせた一般試験法の改訂版を出す予定であると発表した。2014 年 12 月にはさらなる改訂版を HP 上に公開し、USP Forum に掲載予定としている。現時点で ICHQ3D のステップ 3 での規制すべき金属の許容一日摂取量を表 1 に示した。新たな USP から提案された規制値の値は、一部異なっており、特に大容量注射剤の規制値は、各成分中含有量に対する規制という規格設定を前回から踏襲したままとなっており、今後の ICH の議論を複雑にしている。

個別金属(元素)分析の PDG における調和の動きは、これらの動きと関連して開始のめどは立っていないが、昨年度に検討した操作の内容から特に本質的な変更は行われていない。

そこで、今年度は昨年度に実施した金属分析の全操作を実施した場合の定量限界を求め、どこまでの値が信頼できる精度を有するかを明らかに

することを試みた。

また、ICP のみに頼ること無く金属の分析を実施可能か検討するために、原子吸光光度法によるいくつかの分析を試みた。

### B. 方法

医薬品添加剤中の金属不純物分析法として、以下 3 法のヒ素、カドミウム、鉛及び水銀の検出下限及び定量下限を算出した。算出は無添加試料及び無添加試料に一定量添加した試料を各 6 回測定し、添加試料から無添加試料の値を差し引いた 6 回の測定値の標準偏差(SD)について、以下の式から求めた。

検出下限 =  $t \times SD$  ( $t = 4.03$ )

定量下限 =  $10 \times SD$

なお、試料あたりの各金属の許容濃度は、1 日摂取量を 10g とした場合、ヒ素 1.5  $\mu\text{g/g}$ 、カドミウム 0.5  $\mu\text{g/g}$ 、鉛 0.5  $\mu\text{g/g}$ 、水銀 4  $\mu\text{g/g}$  である。

#### 1) ICP 質量分析法

##### ① 試料溶液の調製

試料としてバレイショデンプンを用い、仮定摂取量を 10g とした。

試料 0.5 g をマイクロ波分解容器に量りとり、硝酸 5 mL 及び過酸化水素水 1 mL を加え、分解した。分解後、放冷し、デジチューブ (SCP SCIENCE 製) に移し、内標準溶液を 500  $\mu\text{L}$  加え、水で正確に 50 mL としたものを試料溶液(ヒ素、カドミウム及び鉛)とした。試料に下表に示した濃度になるようヒ素、カドミウム、鉛及び水銀を添加し、同様に処理したものを添加試料溶液(ヒ素、カドミウム及び鉛)とした。

表 各元素の添加量

ヒ素	カドミウム	鉛	水銀
0.1J	0.1J	0.1J	0.2J

さらに、試料溶液または添加試料溶液 2 mL をデジチューブにとり、硝酸 5 mL、塩酸 0.25 mL 及び内標準溶液 480 µL を加え、水で正確に 50 mL としたものを試料溶液(水銀)及び添加試料溶液(水銀)とした。

② 内標準溶液の調製

デジチューブにビスマス標準液 500 µL、テルル標準液及びタリウム標準液 50 µL を量りとり、水で正確に 50 mL としたものを内標準溶液(1 µg/mL)とした。

③ 標準溶液の調製

標準溶液濃度を下表に示した。許容濃度を J としたときの 0J(BL), 0.5J 及び 2J 相当濃度になるように調製を行った。

表 標準溶液濃度(µg/L)

標準溶液	ヒ素	カドミウム	鉛	水銀
0J	0	0	0	0
0.5J	7.5	2.5	2.5	1
2J	30	10	10	4

デジチューブにヒ素標準液、カドミウム標準液及び鉛標準液を量りとり、硝酸 5 mL 及び内標準溶液 500 µL を加えて水で正確に 50 mL としたものを標準溶液(ヒ素、カドミウム及び鉛)とした。

デジチューブに水銀標準液を量りとり、硝酸 5 mL、塩酸 0.25 mL 及び内標準溶液 500 µL を加えて水で正確に 50 mL としたものを標準溶液(水銀)とした。

④ 測定

標準溶液及び試料溶液を ICP 質量分析装置に導入し、内標準元素に対する各元素のイオンカウント数比を Y 軸に、各元素の濃度を X 軸にとり、得られた検量線から試料溶液中の濃度を求め、試料中の各元素濃度を算出した。内標準元素を下表に示した。

表 内標準元素

測定元素	ヒ素	カドミウム	鉛	水銀
内標準元素	テルル	タリウム	ビスマス	タリウム

ICP 質量分析装置操作条件

ICP 質量分析装置：パーキンエルマー社製 NexION 300D

プラズマ条件：高周波出力；1.6 kW

補助ガス：1.20 L/min(アルゴン)

プラズマガス：18.00 L/min(アルゴン)

ネブライザガス：1.06 L/min(アルゴン)

測定質量数：75(ヒ素)、114(カドミウム)、208(鉛)及び 202(水銀)

内標準限度：130(テルル)、205(タリウム)及び 209(ビスマス)

2) 原子吸光光度法による限度分析

2-1) 日局一般試験法 7.02 プラスチック製医薬品容器試験法の鉛の試験法第一法に準じる方法

デンプンを試料として、以下のように、鉛及びカドミニウムの測定を試みた。

① 試料溶液の調製

デンプン 5 g を磁製るつぼに量りとり、硫酸 2 mL で潤し、徐々に加熱して炭化させた後、500°C で強熱し灰化した。冷後、残留物を水で潤し、塩酸 2 mL を加えて蒸発乾固し、さらに塩酸 1 mL を加えて加温溶解した。クエン酸一水和物溶液(1→2)/塩酸混液(1:1)1 mL 及び加温した酢酸アンモニウム溶液(2→5)1 mL を加えた後、磁製るつぼの内容物を分液ロートに移した。分液ロートにクエン酸水素二アンモニウム溶液(1→4)10 mL 及びプロモチモールブルー試液 2 滴を加え、アンモニア試液で中和した。硫酸アンモニウム溶液(2→5)10 mL を加え、水で液量を約 100 mL とした後、N,N-ジエチルジチオカルバミン酸ナトリウム三水和物溶液(1→20)20 mL を加え、混和後 5 分間放置した。4-メチル-2-ペンタノン(正確に 10 mL 加えて 5 分間振とうし、4-メチル-2-ペンタノン層を分取し、試料溶液(カドミウム及び鉛)とした。試料と共に、カドミウム 0.1J 及び鉛 0.5J を添加し、同様に処理したものを添加試料溶液(カドミウム及び鉛)とした。

なお、参考に添加回収試験を行った。

② 標準溶液の調製

標準溶液濃度を下表に示した。許容濃度を J としたときの 0J(BL), 0.5J, 1J 及び 2J 相当濃度になるように調製を行った。

分液ロートにカドミウム標準液及び鉛標準液を量りとり、クエン酸水素二アンモニウム溶液(1→4)10 mL 及びプロモチモールブルー試液 2 滴を加え、以下試料溶液と同様に処理したものを標準溶液とした。

表 標準溶液濃度(µg/mL)

標準溶液	カドミウム	鉛
0J	0	0
0.5J	0.125	0.125
1J	0.25	0.25
2J	0.5	0.5

③ 測定

標準溶液及び試料溶液を原子吸光光度計で測定した。各元素の吸光度を Y 軸に、各元素の濃度を X 軸にとり、得られた検量線から試料溶液中の濃度を求め、試料中の各元素濃度を算出した。

原子吸光光度計操作条件

機種: 日立ハイテクノロジーズ社製 Z-2310  
 光源ランプ: カドミウム中空陰極ランプ及び鉛中空陰極ランプ  
 分析線波長: 228.8 nm(カドミウム)及び 283.3 nm(鉛)  
 支燃性ガス: 空気  
 可燃性ガス: アセチレン

2-2) 原子吸光光度法(電気加熱方式または冷蒸気方式)による方法

① 電気加熱方式(ヒ素, カドミウム及び鉛)

ICP 質量分析法で調製した試料溶液を用い、標準溶液は、許容濃度を J としたときの 0J(BL), 0.5J, 1J 及び 2J 相当濃度になるように調製した。

標準溶液	ヒ素	カドミウム	鉛
0J	0	0	0
0.5J	7.5	0.5	2.5
1J	15	1	5
2J	30	2	10

標準溶液及び試料溶液を原子吸光光度計で測定した。各元素の吸光度を Y 軸に、各元素の濃度を X 軸にとり、得られた検量線から試料溶液中の濃度を求め、試料中の各元素濃度を算出した。なお、参考として添加回収試験を行った。添加試料溶液は測定時に試料溶液に下表の濃度となるよう各元素を添加したものをを用いた。

ヒ素	カドミウム	鉛
0.5J	0.5J	0.5J

原子吸光光度計操作条件

機種: アジレントテクノロジー社製 240FS AA  
 光源ランプ: ヒ素中空陰極ランプ, カドミウム中空陰極ランプ及び鉛中空陰極ランプ  
 分析線波長: 193.7 nm(ヒ素), 228.8 nm(カドミウム)及び 283.3 nm(鉛)  
 乾燥温度: 120℃(ヒ素), 120℃(カドミウム)及び 110℃(鉛)

灰化温度: 1400℃(ヒ素), 250℃(カドミウム)及び 600℃(鉛)

原子化温度: 2600℃(ヒ素), 1800℃(カドミウム)及び 2100℃(鉛)

③ 冷蒸気方式(水銀)

ICP 質量分析法で調製した試料溶液(水銀), 添加試料溶液(水銀)及び標準溶液を用いた。標準溶液濃度を下表に示した。許容濃度を J としたときの 0J(BL), 0.5J, 1J 及び 2J 相当濃度になるように調製を行った。

標準溶液	水銀
0J	0
0.5J	1
1J	2
2J	4

標準溶液及び試料溶液各 5 mL に塩化スズ(Ⅱ)・硫酸溶液を 0.5 mL を加え、還元気化水銀測定装置で測定した。吸光度を Y 軸に、濃度を X 軸にとり、得られた検量線から試料溶液中の濃度を求め、試料中の各元素濃度を算出した。なお、参考として添加回収試験を行った。

還元気化水銀測定装置操作条件

原子吸光光度計: 日本インスツルメント社製マーカー/RA-3320  
 光源ランプ: 低圧水銀ランプ  
 分析線波長: 253.7 nm

C. 結果

1) ICP 質量分析法

各元素の検出下限及び定量下限推定値を表 2 及び 3 に示した。また、各元素の実測値を表 4～表 7 に示した。

2) 原子吸光光度法による元素分析

2-1) 日局一般試験法 7.02 プラスチック製医薬品容器試験法の鉛の試験法第一法に準じる方法

各元素の検出下限及び定量下限推定値を表 8 及び表 9 に示した。また、各元素の実測値を表 10 及び 11 に、添加回収率を表 12 に示した。

2-2) 日局一般試験法原子吸光光度法(電気加熱方式または冷蒸気方式)による方法

① 電気加熱方式(ヒ素, カドミウム及び鉛)

各元素の検出下限及び定量下限推定値を表 13 及び 14 に示した。また、各元素の実測値を表 15～17 に、添加回収率を表 18 に示した。

② 冷蒸気方式(水銀)

検出下限及び定量下限推定値を表19及び20に示した。また、実測値を表21に、添加回収率を表22に示した。

#### D. 考察

USP<233>に準拠したICP質量分析法の全分析操作を通じての定量下限推定値はヒ素 0.05 µg/g、カドミウム 0.01 µg/g、鉛 0.06 µg/g、水銀 0.22 µg/g と許容濃度 J に対して 0.02J~0.12J 相当濃度であり、十分な感度があることが確認された。検出下限値は、ICP 質量分析法でしばしば言われている値よりかなり大きな値であるが、これは全操作を通じての検出下限であるため、より現実に近い値である。

別にカドミウム及び鉛について、日本薬局方一般試験法収載の「プラスチック製医薬品容器試験法」に準拠した溶媒抽出法を用いて原子吸光光度計により定量下限の推定を行ったところ、カドミウム 0.02 µg/g、鉛 0.13 µg/g と許容濃度 J に対して 0.04J~0.26J 相当濃度であった。なお、添加回収率の平均値はカドミウム 104 %、鉛 117 % と良好な結果が得られた。溶媒抽法を伴う特殊な方法ではあるが、通常原子吸光光度計でも、規格試験に適用可能であることが示差された。

また、ICP 質量分析法において調製した試料溶液について、日本薬局方一般試験法収載の「原子吸光光度法(電気加熱方式または冷蒸気方式)」検量線法で測定を行ったところ、ヒ素 0.28 µg/g、カドミウム 0.02 µg/g、鉛 0.14 µg/g、水銀 0.20 µg/g と許容濃度 J に対して 0.04~0.28J 相当濃度の結果が得られ、ICP 質量分析法と同様に有効な方法であることが確認された。なお、電気加熱方式の添加回収率はヒ素 76 %、カドミウム 78 %、鉛 94 % であった。ヒ素及びカドミウムの回収率が若干低めの傾向であったが、これは、検量線法を用いて測定したことが原因であると考えられた。電気加熱方式はマトリックスの影響を受けやすいため、標準添加法で測定することで改善されると予想される。水銀の添加回収率は 99 % と良好な結果が得られた。

昨年度からの検討により、USP<233>に準拠した ICP 質量分析法は問題なく実施可能であり、一日摂取量を 10g とした場合の規制値に対する測定は、原子吸光光度計を含む、検討したいずれの分析法でも可能であることが明らかとなった。

現在国際調和が予定されている一般試験法は、ごく基本的な一般原則を示すもので、実際の測定操作の事例を示すものではない。そのため、個別の規格試験法に記載する分析操作法の事例を示

して欲しいという要望もあり、今後、汎用されると考えられる試験法を参考情報等に記載することも必要であり、さらに、試験操作法の一般化の検討を行う必要があると考えられる。

#### E. 健康危険情報

該当する情報なし

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 知的所有権の取得状況
2. 実用新案登録  
なし

表1. ICHQ3Dステップ3現在の金属不純物のPDE値と金属分類

金属	PDE(μg/day)			金属	PDE(μg/day)			
	経口製	注射	吸入		経口製剤	注射剤	吸入剤	
クラス1	As	15	15	1.9	Pd	100	10	1.0
	Cd	5.0	6.0	3.4	Pt	1000	10	1.4
	Hg	40	4.0	1.2	クラス2B Rh	1000	10	1.4
	Pb	5.0	5.0	5.0	Ru	1000	10	1.4
クラス2A	Co	50	5.0	2.9	Tl	8.0	8.0	69
	Mo	180	180	7.6	Ba	13000	1300	340
	Se	170	85	140	Cr	11000	1100	2.9
	V	120	12	1.2	Cu	1300	130	13
クラス2B	Ag	170	35	6.9	クラス3 Li	780	390	25
	Au	130	130	1.3	Ni	600	60	6.0
	Ir	1000	10	1.4	Sb	1200	600	22
	Os	1000	10	1.4	Sn	6400	640	64

表2 検出下限推定値(μg/g)

ヒ素	カドミウム	鉛	水銀
0.021	0.005	0.025	0.089
(0.02J相当)	(0.01J相当)	(0.05J相当)	(0.02J相当)

表3 定量下限推定値(μg/g)

ヒ素	カドミウム	鉛	水銀
0.05	0.01	0.06	0.22
(0.04J相当)	(0.02J相当)	(0.12J相当)	(0.05J相当)

表4 ICP 質量分析法と素試験結果

試験回数	無添加試料				添加試料			(SP)-(SmAv) (μg/g)
	濃度 (μg/L)	採取量 (g)	含量 (μg/g)	濃度平均 (SmAv)	濃度 (μg/L)	採取量 (g)	含量 (SP) (μg/g)	
1	0.021	0.5030	0.002	0.000	1.708	0.5043	0.169	0.169
2	0.012	0.5011	0.001		1.760	0.5047	0.174	0.174
3	0.009	0.5025	0.000		1.759	0.5017	0.175	0.175
4	0.011	0.5020	0.001		1.772	0.5007	0.176	0.176
5	0.006	0.5017	0.000		1.780	0.5016	0.177	0.177
6	0.010	0.5042	0.000		1.860	0.5048	0.184	0.184
SD	0.006	—	0.001	—	0.050	—	0.005	0.005
SD*4.03	—	—	—	—	—	—	—	0.021
SD*10	—	—	—	—	—	—	—	0.05

表5 ICP質量分析法カドミウム試験結果

試験回数	無添加試料				添加試料			(SP)-(SmAv) ( $\mu\text{g/g}$ )
	濃度 ( $\mu\text{g/L}$ )	採取量 (g)	含量 ( $\mu\text{g/g}$ )	平均 (SmAv)	濃度 ( $\mu\text{g/L}$ )	採取量 (g)	含量 (SP) ( $\mu\text{g/g}$ )	
1	0.020	0.5030	0.001	0.001	0.512	0.5043	0.050	0.049
2	0.020	0.5011	0.001		0.510	0.5047	0.050	0.049
3	0.019	0.5025	0.001		0.492	0.5017	0.049	0.048
4	0.019	0.5020	0.001		0.496	0.5007	0.049	0.048
5	0.019	0.5017	0.001		0.502	0.5016	0.050	0.049
6	0.021	0.5042	0.002		0.503	0.5048	0.049	0.048
SD	0.001	—	0.001	—	0.008	—	0.001	0.001
SD*4.03	—	—	—	—	—	—	—	0.005
SD*10	—	—	—	—	—	—	—	0.01

表6 ICP質量分析法鉛試験結果

試験回数	無添加試料				添加試料			(SP)-(SmAv) ( $\mu\text{g/g}$ )
	濃度 ( $\mu\text{g/L}$ )	採取量 (g)	含量 ( $\mu\text{g/g}$ )	平均 (SmAv)	濃度 ( $\mu\text{g/L}$ )	採取量 (g)	含量 (SP) ( $\mu\text{g/g}$ )	
1	0.018	0.5030	0.001	0.003	0.520	0.5043	0.051	0.048
2	0.019	0.5011	0.001		0.535	0.5047	0.053	0.050
3	0.021	0.5025	0.002		0.524	0.5017	0.052	0.049
4	0.020	0.5020	0.001		0.522	0.5007	0.052	0.049
5	0.014	0.5017	0.001		0.665	0.5016	0.066	0.063
6	0.166	0.5042	0.016		0.530	0.5048	0.052	0.049
SD	0.061	—	0.007	—	0.057	—	0.006	0.006
SD*4.03	—	—	—	—	—	—	—	0.025
SD*10	—	—	—	—	—	—	—	0.06

表7 ICP 質量分析法水銀測定結果

試験回数	無添加試料				添加試料			(SP)-(SmAv) ( $\mu\text{g/g}$ )
	濃度 ( $\mu\text{g/L}$ )	採取量 (g)	含量 ( $\mu\text{g/g}$ )	平均 (SmAv)	濃度 ( $\mu\text{g/L}$ )	採取量 (g)	含量 (SP) ( $\mu\text{g/g}$ )	
1	0.015	0.5030	0.037	0.012	0.380	0.5043	0.941	0.929
2	0.007	0.5011	0.017		0.391	0.5044	0.968	0.956
3	0.003	0.5025	0.007		0.401	0.5029	0.996	0.984
4	0.002	0.5020	0.004		0.399	0.5014	0.994	0.982
5	0.002	0.5017	0.004		0.399	0.5018	0.993	0.981
6	0.002	0.5042	0.004		0.393	0.5035	0.975	0.963
SD	0.006	—	0.014	—	0.008	—	0.022	0.022
SD*4.03	—	—	—	—	—	—	—	0.089
SD*10	—	—	—	—	—	—	—	0.22

表8 検出下限推定値( $\mu\text{g/g}$ )

カドミウム	鉛
0.006	0.05
(0.02J相当)	(0.10J相当)

表9 定量下限推定値( $\mu\text{g/g}$ )

カドミウム	鉛
0.02	0.13
(0.04J相当)	(0.26J相当)

表10 原子吸光光度法（プラスチック製医薬品容器試験法）カドミウム試験結果

試験回数	無添加試料				添加試料			(SP)-(SmAv) ( $\mu\text{g/g}$ )
	濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	採取量 (g)	含量 ( $\mu\text{g/g}$ )	平均 (SmAv)	濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	採取量 (g)	含量 (SP) ( $\mu\text{g/g}$ )	
1	0.0021	5.0001	0.0041	0.0035	0.0273	5.0008	0.0545	0.0510
2	0.0017	5.0003	0.0033		0.0277	5.0045	0.0553	0.0518
3	0.0022	5.0026	0.0043		0.0282	5.0085	0.0563	0.0528
4	0.0018	5.0092	0.0035		0.0288	5.0032	0.0575	0.0540
5	0.0017	5.0004	0.0033		0.0281	5.0048	0.0561	0.0526
6	0.0014	5.0048	0.0027		0.0271	5.0023	0.0541	0.0506
SD	0.0003	—	0.0006	—	0.0007	—	0.0013	0.0013
SD*4.03	—	—	—	—	—	—	—	0.006
SD*10	—	—	—	—	—	—	—	0.02

表11 原子吸光光度法（プラスチック製医薬品容器試験法）鉛試験結果

試験回数	無添加試料				添加試料			(SP)-(SmAv) (µg/g)
	濃度 (µg/mL)	採取量 (g)	含量 (µg/g)	濃度平均 (SmAv)	濃度 (µg/mL)	採取量 (g)	含量(SP) (µg/g)	
1	-0.0008	5.0012	0	0.0015	0.1462	5.0004	0.2923	0.2908
2	0.0012	5.0000	0.0024		0.1442	5.0020	0.2882	0.2867
3	0.0012	5.0011	0.0023		0.1442	5.0019	0.2882	0.2867
4	0.0012	5.0016	0.0023		0.1383	5.0005	0.2765	0.2750
5	-0.0008	5.0020	0		0.1502	5.0008	0.3003	0.2988
6	0.0012	5.0030	0.0023		0.1562	5.0001	0.3123	0.3108
SD	0.0011	—	0.0013	—	0.0061	—	0.0123	0.0123
SD*4.03	—	—	—	—	—	—	—	0.050
SD*10	—	—	—	—	—	—	—	0.13

表12 原子吸光光度法（プラスチック製医薬品容器試験法）添加回収率(%)

試験回数	カドミウム	鉛
1	102	116
2	104	115
3	106	115
4	108	110
5	105	120
6	101	124
平均	104	117

表13 検出下限推定値(µg/g)

ヒ素	カドミウム	鉛
0.111	0.005	0.053
(0.08J相当)	(0.01J相当)	(0.11J相当)

表14 定量下限推定値(µg/g)

ヒ素	カドミウム	鉛
0.28	0.02	0.14
(0.19J相当)	(0.04J相当)	(0.28J相当)

医薬品の名称、化学名及び構造式の改正に関する研究

研究分担者 栗原正明 国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部長

研究要旨

本研究は、日本薬局方（JP）収載医薬品など、我が国で承認されている医薬品の名称（日本名、英名、別名）、構造式、分子式、分子量、化学名、ケミカル・アブストラクト・サービス(CAS)登録番号、および、基原の項に含まれる構造情報などの医薬品の本質を規定する項目（以上を、名称関連事項と略す）について、医薬品の構造・品質管理の高度化と国際化に対応するために必要な検討事項を抽出し、今後のJPの改正作業に資することを目的とする。今年度は化学合成医薬品原薬中に存在する不純物の記載方法について検討した。

A. 研究目的

日本薬局方(JP)には我が国で使用されている主要な医薬品が収載され、法律すなわち規格書としての役割を果たしている。加えてJPは、我が国の医薬品の規範書としての役割も負っている。JP収載医薬品の医薬品各条は、医薬品の情報記載の規範を示しておりその波及効果は大きい。このような観点から、JPの記載内容は（1）科学的に正しいこと、（2）整合性があること、（3）国際的に調和していること、（4）情報の電子化に対応していることなどが必要条件である。今年度は国際的調和の観点から化学合成医薬品原薬中に存在する不純物の記載方法について検討することを目的とした。

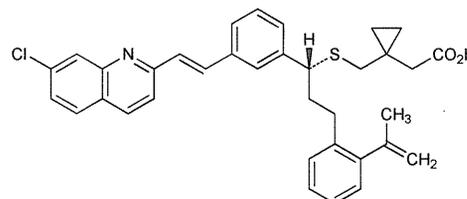
B. 研究方法

他局（EP, USP）の記載方法を調査し、日局の表記方法を検討した。例として、すでにEPおよびUSPで国際調和品目として収載されているモンテルカストナトリウム中の純度試験で規定されている不純物について検討した。EP、USPの記載例を図1、図2に記載した。

C. 研究結果

モンテルカストナトリウムの不純物を例として、化学合成医薬品原薬中不純物の構造式および化学名を検討した。日局は各種試験中に化学名を記載する際にはカタカナ表記を行っているため、化学名英名及び日本名を検討した。以下に示す。

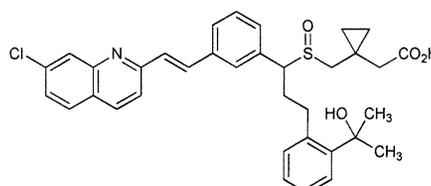
methylstyrene impurity



(1-(((1*R*)-1-{3-[(1*E*)-2-(7-Chloroquinolin-2-yl)ethenyl]phenyl}-3-[2-(1-methylethenyl)phenyl]propyl)sulfanyl)methyl)cyclopropyl)acetic acid

(1-(((1*R*)-1-{3-[(1*E*)-2-(7-クロロキノリン-2-イル)エテニル]フェニル}-3-[2-(1-メチルエテニル)フェニル]プロピル)スルファニル)メチル}シクロプロピル)酢酸

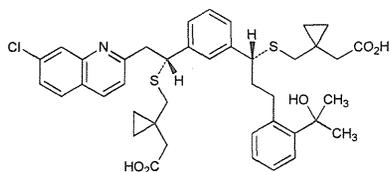
sulfoxide impurity



(1-{{(1-{{3-{{(1*E*)-2-(7-Chloroquinolin-2-yl)ethenyl}}phenyl}}-3-{{2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl}}propyl}}sulfinyl}}methyl}}cyclopropyl}}acetic acid

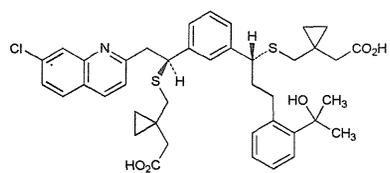
(1-{{(1-{{3-{{(1*E*)-2-(7-クロロキノリン-2-イル)エテニル}}フェニル}}-3-{{2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェニル}}プロピル}}スルフィニル}}メチル}}シクロプロピル}}酢酸

michael adducts



(1-{{(((1*R*)-1-{{3-{{(1*R*)-1-{{[1-(Carboxymethyl)cyclopropyl}}methyl}}sulfanyl}}-2-(7-chloroquinolin-2-yl)ethyl}}phenyl}}-3-{{2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl}}propyl}}sulfinyl}}methyl}}cyclopropyl}}acetic acid

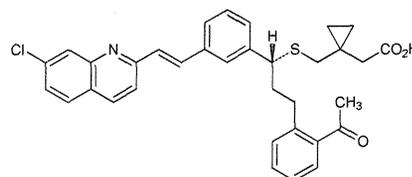
(1-{{(((1*R*)-1-{{3-{{(1*R*)-1-{{[1-(カルボキシメチル)シクロプロピル}}メチル}}スルファニル}}-2-(7-クロロキノリン-2-イル)エチル}}フェニル}}-3-{{2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェニル}}プロピル}}スルファニル}}メチル}}シクロプロピル}}酢酸



(1-{{(((1*R*)-1-{{3-{{(1*S*)-1-{{[1-(Carboxymethyl)cyclopropyl}}methyl}}sulfanyl}}-2-(7-chloroquinolin-2-yl)ethyl}}phenyl}}-3-{{2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl}}propyl}}sulfinyl}}methyl}}cyclopropyl}}acetic acid

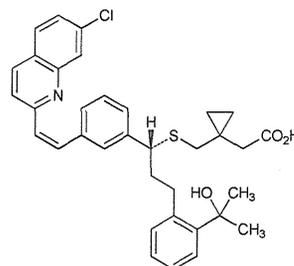
(1-{{(((1*R*)-1-{{3-{{(1*S*)-1-{{[1-(カルボキシメチル)シクロプロピル}}メチル}}スルファニル}}-2-(7-クロロキノリン-2-イル)エチル}}フェニル}}-3-{{2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェニル}}プロピル}}スルファニル}}メチル}}シクロプロピル}}酢酸

methylketon impurity



(1-{{(((1*R*)-3-(2-acetylphenyl)-1-{{3-{{(1*E*)-2-(7-chloroquinolin-2-yl)ethenyl}}phenyl}}propyl}}sulfinyl}}methyl}}cyclopropyl}}acetic acid  
(1-{{(((1*R*)-3-(2-アセチルフェニル)-1-{{3-{{(1*E*)-2-(7-クロロキノリン-2-イル)エテニル}}フェニル}}プロピル}}スルファニル}}メチル}}シクロプロピル}}酢酸

cis-isomer



(1-{{(((1*R*)-1-{{3-{{(1*Z*)-2-(7-Chloroquinolin-2-yl)ethenyl}}phenyl}}-3-{{2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl}}propyl}}sulfinyl}}methyl}}cyclopropyl}}acetic acid

(1-{{(((1*R*)-1-{{3-{{(1*Z*)-2-(7-クロロキノリン-2-イル)エテニル}}フェニル}}-3-{{2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェニル}}プロピル}}スルファニル}}メチル}}シクロプロピル}}酢酸

#### D. 考察

日局では、原薬中の不純物（工程由来不純物、分解物）に HPLC を用いた純度試験を設定する際には、原薬に対する相対保持比を用いて、不純物を示してきた。一方、USP や EP では個々の不純物の構造式および／あるいは化学名を記載して、不純物を特定している。今後、化学合成医薬品の純度試験に関して国際的な整合を図る際には、不純物の構

造式等の記載を考慮することは重要であることから、日局における不純物の表記方法に関して検討した。日局は各種試験中に化学名を記載する際にはカタカナ表記を行っているため、化学名日本名も併せて検討した。

#### E. 結論

化学合成医薬品原薬の不純物を局方に記載する際の構造式等の記載方法を検討した。日局の通例に従い、化学名日本名も併せて検討した。

#### G. 研究発表

なし

#### 【参考】

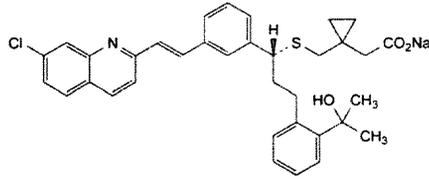
第十六改正日本薬局方名称データベース (JPDB) <http://jpdb.nihs.go.jp/jp/>  
医薬品一般名称データベース (JANDB) <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/>

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

# MONTELUKAST SODIUM

## Montelukastum natricum



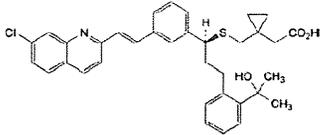
$C_{35}H_{35}ClNaO_3S$   
[151767-02-1]

$M_r$  608

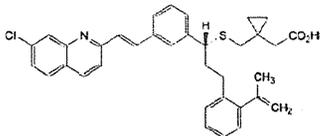
### IMPURITIES

Specified impurities: A, B, C, D, E, F, G.

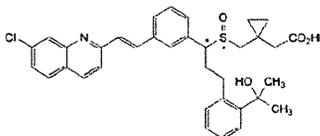
Other detectable impurities (the following substances would, if present at a sufficient level, be detected by one or other of the tests in the monograph. They are limited by the general acceptance criterion for other, unspecified impurities and, or by the general monograph *Substances for pharmaceutical use* (2034). It is therefore not necessary to identify these impurities for demonstration of compliance. See also 5.10. *Control of impurities in substances for pharmaceutical use*): H, I.



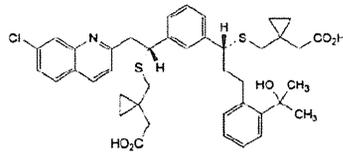
A. 1-[[[(1S)-1-[3-[(E)-2-(7-chloroquinolin-2-yl)ethenyl]phenyl]-3-[2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]propyl]sulfanyl]methyl]cyclopropyl]acetic acid.



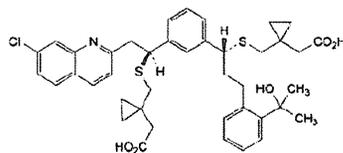
B. 1-[[[(1R)-1-[3-[(E)-2-(7-chloroquinolin-2-yl)ethenyl]phenyl]-3-[2-(1-methylethenyl)phenyl]propyl]sulfanyl]methyl]cyclopropyl]acetic acid.



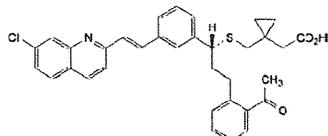
C. 1-[[[1-[3-[(E)-2-(7-chloroquinolin-2-yl)ethenyl]phenyl]-3-[2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]propyl]sulfanyl]methyl]cyclopropyl]acetic acid.



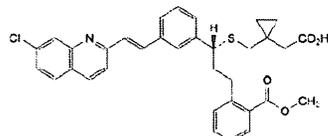
D. 1-[[[(1R)-1-[3-[(1R)-1-[[[1-(carboxymethyl)cyclopropyl]methyl]sulfanyl]-2-(7-chloroquinolin-2-yl)ethenyl]phenyl]-3-[2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]propyl]sulfanyl]methyl]cyclopropyl]acetic acid.



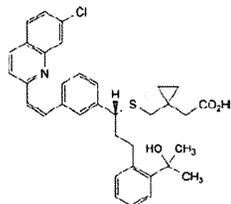
E. 1-[[[(1R)-1-[3-[(1S)-1-[[[1-(carboxymethyl)cyclopropyl]methyl]sulfanyl]-2-(7-chloroquinolin-2-yl)ethenyl]phenyl]-3-[2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]propyl]sulfanyl]methyl]cyclopropyl]acetic acid.



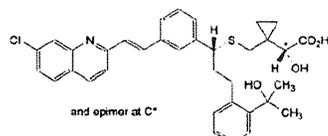
F. 1-[[[(1R)-3-(2-acetylphenyl)-1-[3-[(E)-2-(7-chloroquinolin-2-yl)ethenyl]phenyl]propyl]sulfanyl]methyl]cyclopropyl]acetic acid.



H. 1-[[[(1R)-1-[3-[(E)-2-(7-chloroquinolin-2-yl)ethenyl]phenyl]-3-[2-(methoxycarbonyl)phenyl]propyl]sulfanyl]methyl]cyclopropyl]acetic acid.



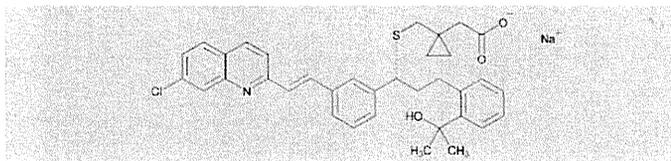
G. 1-[[[(1R)-1-[3-[(Z)-2-(7-chloroquinolin-2-yl)ethenyl]phenyl]-3-[2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]propyl]sulfanyl]methyl]cyclopropyl]acetic acid.



I. (2RS)-1-[[[(1R)-1-[3-[(E)-2-(7-chloroquinolin-2-yl)ethenyl]phenyl]-3-[2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]propyl]sulfanyl]methyl]cyclopropyl]acetic acid.

図 1 EP の記載例

## Montelukast Sodium



C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>ClNaO<sub>3</sub>S 608.17

Cyclopropaneacetic acid, 1-[[[1-[3-[2-(7-chloro-2-quinolyl)ethenyl]phenyl]-3-[2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]propyl]thio]methyl]-, sodium salt, [*R*, (*E*)];

Sodium 1-[[[(*R*)-*m*-(*E*)-2-(7-chloro-2-quinolyl)vinyl]- $\alpha$ -[*o*-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenethyl]benzyl]thio]-methyl]cyclopropaneacetate [151767-02-1].

C<sub>35</sub>H<sub>36</sub>ClNO<sub>3</sub>S 586.18

Montelukast [158966-92-8].

**Table 2**

Name	Relative Retention Time	Acceptance Criteria, NMT (%)
Sulfoxide impurity <sup>a</sup>	0.4	0.2
<i>Cis</i> -isomer <sup>b</sup>	0.8	0.15
Michael Adducts 1 <sup>c</sup> and 2 <sup>d</sup>	0.9	0.15*
Montelukast	1.0	—
Methylketone impurity <sup>e</sup>	1.2	0.15
Methylstyrene impurity <sup>f</sup>	1.9	0.3
Any other individual impurity	—	0.10
Total impurities	—	0.6

\* These two impurities are not resolved by the method and need to be integrated together to determine conformance.

<sup>a</sup> [1-[[[1-[3-[(*E*)-2-(7-Chloroquinolin-2-yl)ethenyl]phenyl]-3-[2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]propyl]sulfanyl]methyl]cyclopropyl]acetic acid.

<sup>b</sup> [1-[[[(1*R*)-1-[3-[(*Z*)-2-(7-Chloroquinolin-2-yl)ethenyl]phenyl]-3-[2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]propyl]sulfanyl]methyl]cyclopropyl]acetic acid.

<sup>c</sup> 1-[[[(1*R*)-1-[3-[(1*R*)-1-[[[1-(Carboxymethyl)cyclopropyl]methyl]sulfanyl]-2-(7-chloroquinolin-2-yl)ethyl]phenyl]-3-[2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]propyl]sulfanyl]methyl]cyclopropyl]acetic acid.

<sup>d</sup> 1-[[[(1*R*)-1-[3-[(1*S*)-1-[[[1-(Carboxymethyl)cyclopropyl]methyl]sulfanyl]-2-(7-chloroquinolin-2-yl)ethyl]phenyl]-3-[2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]propyl]sulfanyl]methyl]cyclopropyl]acetic acid.

<sup>e</sup> [1-[[[(1*R*)-3-(2-Acetylphenyl)-1-[3-[(*E*)-2-(7-chloroquinolin-2-yl)ethenyl]phenyl]propyl]sulfanyl]methyl]cyclopropyl]acetic acid.

<sup>f</sup> [1-[[[(1*R*)-1-[3-[(*E*)-2-(7-Chloroquinolin-2-yl)ethenyl]phenyl]-3-[2-(1-methylethenyl)phenyl]propyl]sulfanyl]methyl]cyclopropyl]acetic acid.

図2 USP の記載例

## 別紙4

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
奥田晴宏	有効性と安全性の基盤となる品質特性 1 および2	豊島 聡 黒川達夫	医薬品のレギュラトリーサイエンス	南山堂	東京	2014	15-24

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Harazono A, Hashii N, Kuribayashi R, Nakazawa S, Kawasaki N.	Mass spectrometric glycoform profiling of the innovator and biosimilar erythropoietin and dargepoetin by LC/ESI-MS.	J. Pharm. Biomed. Anal.	83,	65-74	2013
川崎ナナ, 宮田直樹	一般名がわかるSTEMの知識 ②生物薬品	日本薬剤師会雑誌,	65	133-136	2013
Kumeta Y., Maruyama T. Asama H., Yamamoto Y., Hakamatsuka T., Goda Y.	Species identification of <i>Asini Corii Collas</i> (donkey glue) by PCR amplification of cytochrome b gene	J. Nat. Med.	68	181-185	2014

# I 有効性と安全性の基盤となる品質特性

## 1 すべての医薬品に共通する品質特性評価項目

解析対象となる品質特性は医薬品の本質(化学合成医薬品,高分子量タンパク質,混合物)や製造方法(化学合成,天然物抽出,遺伝子組換え技術)の違いにより異なるとともに,品質特性の管理の手法も異なる。化学合成医薬品では有効な解析手法も,高分子であるタンパク質医薬品には適用できないケースもあり,またバイオテクノロジー応用医薬品にはウイルス安全性など,化学合成医薬品にはない評価が必要になるからである。

一方で,医薬品は大量生産される先端的工業製品であり,品質を評価する上での基本的な考え方は化学合成医薬品でもバイオテクノロジー応用医薬品でも共通である。いずれのケースも有効性(効き目)と安全性(副作用)は研究開発ステージで臨床試験や安全性試験を通して確かめられる。生命に直結する工業製品であるが,いったん認可されると有効性がロットごとに出荷試験されることはなく,安全性も特殊な試験を除けば試験されることは通常はない。したがって,医薬品の有効性および安全性を保証する方法は,開発時に徹底した品質評価を行い,さらに間違いのない製造プロセスを構築して,製品と製法の両面から医薬品の物質としての特性(品質)を保証する以外にない。開発時に評価された品質項目は,製造プロセスを精密化することに役立つとともに,最終製品の品質を管理するための規格設定に際して重要な情報となる。

ここでは,医薬品開発時に多くの医薬品で共通して評価される品質特性に関して解説する。

### A 安定性評価

医薬品の有効性および安全性を保障するためには,使用される期間にわたって医薬品の品質が保持される必要がある。一般的に医薬品は3年の安定性が求められ,製剤処方の方の工夫や保存条件の最適化の実験などを実施することにより,安定性が評価される。

医薬品の安定性は,原薬および製剤の両面から評価する必要がある。原薬の安定性評価は,その原薬が製剤の製造に用いることのできる期間を評価するためであり,おもに物理的・化学的特性からの評価が中心となる。また,製剤処方開発時の製剤の安定性を検討する上での重要な資料となる。一方,製剤の安定性評価は臨床現場で使用可能な期間を設定するための評価であり,物理的・化学的特性以外に,溶出性などの機能的な特性評価が実施される。

医薬品規制の国際調和を目的とする日米 EU 医薬品規制調和国際会議(ICH)により安定性試験ガイドラインが作成されている。製薬企業はこのガイドラインに定められた条件に従って製品を試験し,安定性を評価している(表2-1)。

医薬品の安定性は,想定する貯蔵条件における長期間にわたる長期保存試験と,医

表 2-1 ● 安定性評価に用いられる試験の種類と条件

一般的な医薬品(原薬および製剤)に課せられる安定性試験

試験の種類	保存条件	申請時点での最小試験期間*
長期保存試験*	25°C±2°C / 60% RH ±5% RH または 30°C±2°C / 65% RH ±5% RH	12 ヶ月
中間的試験	30°C±2°C / 65% RH ±5% RH	6 ヶ月
加速試験	40°C±2°C / 75% RH ±5% RH	6 ヶ月

\*申請者は、長期保存試験として25°C±2°C / 60% RH ±5% RH または30°C±2°C / 65% RH どちらの条件で行うかを決定する。

冷蔵保存される医薬品(原薬および製剤)に課せられる安定性試験

試験の種類	保存条件	申請時点での最小試験期間
長期保存試験	5°C±3°C	12 ヶ月
加速試験	25°C±2°C / 60% RH ±5% RH	6 ヶ月

冷凍保存される医薬品(原薬および製剤)に課せられる安定性試験\*\*

試験の種類	保存条件	申請時点での最小試験期間
長期保存試験	-20°C±5°C	12 ヶ月

\*\* -20°C以下で保存される原薬は、個別に妥当な保存条件の下で試験を実施する。

薬品の化学的あるいは物理的な品質変化を効率的に検出するための加速試験により評価される。医薬品は、輸送中や患者への処方後に通常定められた保存方法よりも厳しい条件にさらされることがある。このような輸送中あるいは臨床現場での保存条件の短期的な逸脱の影響を評価しておくことは有用である。そのために、高温・高湿の条件で実施される加速試験の成績を評価することが重要である。さらに加速試験よりも厳しい条件、例えば強酸性、強アルカリ性条件のもとに置き、本質的な安定性を評価し分解物の本質が調べられる。また製剤を苛酷条件に置き、その影響を評価するためにも苛酷試験が実施される。

化学合成医薬品とバイオテクノロジー応用医薬品との間で試験の目的に関する本質的な違いはないが、温度設定の考え方が異なっている。安定性試験は承認審査に用いられるため、化学合成医薬品では保存条件が国際的に統一されている。すなわち、化学合成医薬品は長期保存試験や加速試験に一般的な保存条件(長期保存試験：25°C、相対湿度60%；加速試験：40°C、相対湿度75%)が推奨されているのに対して、バイオテクノロジー応用医薬品では保存条件を厳密に規定する必要があるため、想定する保存条件(申請する保存条件)で長期試験を実施することが必要である(一般的な保存条件は設定されていない)。

医薬品の安定性は製造方法やスケールによって異なる可能性があるため、試験ロットの品質は、実生産スケールで製造されるものの品質を反映している必要がある。また、検体の容器・包装によって安定性が異なるため、包装容器は申請するものと同一か、またはそれに準ずるものである必要がある。

化学合成医薬品原薬は製剤とは異なり、リテスト期間(定められた条件の下で保存された場合に、その品質が規格内にとどまると想定される期間であり、当該原薬が製剤の製造に使用できる期間)を設定できる。この期間を超えて保存された原薬のロットを製剤の製造に使用する場合は、規格への適合性を再試験した上で使用することができる。一方で、不安定であることが知られているほとんどのバイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来製品の原薬に関しては、リテスト期間より有効期間を設定するほうが適切であると考えられている。

## B 容器・包装

有効性や安全性を保証する品質としては「容器・包装(容器施栓系とも呼ばれる)」の品質特性も含まれる。

容器・包装の品質は2つの角度から評価する。1つ目は、医薬品を水分、光、酸素、微生物などから守り、医薬品の安定性を保証するために必要な特性が備わっているか否かということであり、2つ目は、容器・包装が医薬品に悪影響を与えることがないかどうかである。キット製剤など、容器自身が注射器あるいは定量性噴霧器としての機能を有する包装容器の場合には、それらの機能も別途評価すべき対象となる。

1つ目の医薬品の安定性を保証するための特性に関して、日本薬局方(以下、局方)では密閉容器、気密容器、密封容器および遮光容器に区分して、求められる品質を設定している。錠剤の包装容器として汎用される PTP 包装(表面がポリ塩化ビニル、裏面がアルミ箔で成形されており、表面を押すことにより容易に錠剤を裏面から押し出すことができる容器)は気密包装容器である。一方、ガラスバイアルなどの密封容器は、気体が侵入しない容器であり、無菌性が要求される医薬品に使用される。

2つ目の容器・包装自身の安全性は、注射剤に用いられる容器では特に重要な項目であり、構成する材料と投与剤形との適合性(容器への吸着や容器からの溶出を含む)、構成する材料の安全性などが評価される。局方では容器・包装材料試験法として、注射剤用ガラス容器試験法、プラスチック製医薬品容器試験法および輸液用ゴム栓試験法が設定されている。

なお、容器・包装は医薬品が直接接する1次包装と直接接しない2次包装に区別される。例えば、錠剤の PTP 包装は1次包装であり、アルミピロー包装は2次包装に相当する。2次包装でもアルミピロー包装のように遮光機能や防湿機能が求められている場合には、評価が必要である。

容器・包装の不完全性がもたらした副作用事例としてはエポエチンのケースが知られている。1998年以降、ヨーロッパでエリスロポエチン製剤を使用した患者に、赤芽球癆という一種の再生不良性貧血を発症する人が目立つようになった。狂牛病(BSE)による感染を避けるために、添加剤として含まれていたヒト血清成分をポリソルベート80に変更し、さらに容器も変えた直後のことであった。その原因は、ポリソルベート80により溶出したプラスチックの栓由来の物質がアジュバンドとして作用し、免疫系

を活性化してエリスロポエチンに対する抗体を作らせ、患者が本来もっていた造血ホルモンであるエリスロポエチンまで不活化し、赤血球産生が抑制されたためであったことがその後の調査により明らかになった。容器・包装の評価が結果として不十分であったことが招いた事故である。

## ㉓ 微生物学的特性

製剤の微生物学的観点から見た品質特性には、下記3つの要素が含まれる。

- ① 非無菌製剤について微生物学的特性を評価する。非無菌性医薬品であっても、医薬品の微生物学的な汚染の程度を評価する必要がある。生菌数と特定微生物(黄色ブドウ球菌、大腸菌、サルモネラ菌、緑膿菌など)が評価の対象となる。原薬あるいは保存剤が抗菌性か否か、乾燥製剤か否か、微生物の繁殖を抑える作用があるか否かなども考慮に加える必要がある。その評価次第で、微生物限度試験が設定される。
- ② 抗菌性保存剤を含有する製品について、保存剤の選択理由とその有効性、あるいは本来抗菌性である製品についてはその抗菌有効性を評価する。また、抗菌性保存剤の規格下限濃度における微生物の繁殖抑制を評価する必要がある。
- ③ 無菌製剤については、無菌性を評価しなければならない。局方の無菌試験法の検出力はそれほど高いものではなく、最終製品が無菌性を示したとしても、実はその試験で調べた限りにおいて汚染微生物が検出されなかったことを示しているのみで、その医薬品が無菌であることを保証したことにはならない。製造工程の微生物学的な管理や微生物汚染防止に関する容器および施栓系の完全性を評価することが重要である。

## 2 低分子・化学物質を有効性の源とする医薬品に求められる品質特性

最終的な目標は臨床で使用される製剤の品質を管理するために、品質特性を評価することである。原薬、添加剤および製剤の各段階で品質評価が行われる。ここでは汎用される化学合成医薬品に関して解析が必要な品質特性を解説する。

### ㉔ 原薬

化学合成原薬の場合、確認試験、純度、生物活性や安定性に影響を及ぼす性質または特徴が、解析の必要な特性となる。そのために、構造情報、物理的・化学的特性、微生物学的特性および不純物に関する情報が求められる。

#### 1. 構造情報・物理的・化学的特性

構造特性に関する情報はもっとも基本的な情報である。通常の有機化合物の構造解析と同様に、元素分析、NMR、IR、UV および質量スペクトルなどが測定、解析され、ここで得られた知見をもとに確認試験が設定される。医薬品の場合、非常に類似した構造を有する化合物から識別できることが必要であり、IR 試験が確認試験として設定され、品質管理に用いられることが多い。

光学活性化合物の場合は不斉性に関する構造特性情報が必須であり、X線結晶構造解析が実施され、キラリティーが決定される。ただし、光学活性体のキラリティーを決定するために必ずX線結晶構造解析を要するわけではなく、光学活性な糖類を出発原料として合成され、かつ立体構造が保持されることが明らかな場合には、X線結晶構造解析を実施せず、製造工程とNMRなどの構造確認手段から立体構造を決定する場合もある。

製剤を開発し、製造管理するためには原薬の溶解度、分配率、水分含量、粒子径、結晶多形、膜透過性を評価しておくことが重要である。これらは特に経口固形製剤の溶出特性を支配する因子であり、経口固形製剤を設計するための基礎的情報となる。

結晶多形は医薬品の安定性および溶出性(経口固形製剤の場合)を支配する大きな要因となるので、経口固形製剤に使用する場合には十分な評価が必要である。通常各種条件で再結晶を実施し、IRスペクトル、粉末X線結晶回折、融点、熱重量測定(TGA)および示差走査熱量測定(DSC)などを検討し、結晶多形の有無を検討する。結晶多形が生じることが判明した場合には、製剤に用いる原薬の結晶多形を選択し、これを管理する方法を設定しておく必要がある。

原薬中の水分子も安定性や含量に影響するのであらかじめ評価する。原薬中の水分子が結晶水か、あるいは単に結晶表面に付着しているだけなのかを明らかにしておくことは重要である。

## 2. 不純物

医薬品中に含まれる不純物情報は、安全性確保のためにきわめて重要である。

不純物には有機不純物、無機不純物、残留溶媒が含まれる。有機不純物は、新原薬の製造工程中や保存中に生じるものであり、出発原料、副生成物、中間体、分解生成物、有機試薬などが相当する。無機不純物は、無機試薬、配位子および触媒、重金属または他の残留金属などが相当する。残留溶媒は、原薬の合成の際に用いられる溶媒である。

### a) 有機不純物

有機不純物の生成および除去は、原薬開発過程で最も重要視される場所であり、個々の反応を十分に検討し、不純物の生成を最小とするプロセスを開発し、また、必要に応じて適切な精製工程を組み込まなければならない。有機不純物に関しては新原薬の合成過程あるいは保存中に実際に生成するか生成する可能性が高い不純物について評価する。不純物の種類と量は製造方法とスケールに依存するので、商業生産で用いられる製造方法で製造された医薬品の不純物のプロファイルを明らかにしておくことが必要である。また保存中に生じる可能性のある不純物を明らかにするために、原薬を強酸性条件下などに曝露し(苛酷試験)、生じる分解物をあらかじめ想定しておくことも有効である。

不純物プロファイルを十分に理解しておくことが、医薬品原薬の定量法を設定する上で必須である。医薬品の定量法は、分解生成物などの類縁物質によって妨害されない特異的な分析法である必要があるからである。

表2-2 ● 不純物に関する報告などが必要な閾値

1日最大投与量 <sup>*1</sup>	報告の必要な閾値 <sup>*2,3</sup>	構造決定の必要な閾値 <sup>*3</sup>	安全性確認の必要な閾値 <sup>*3</sup>
≤2g/日	0.05%	0.10%または 1日摂取量1.0 mg (どちらか低い方)	0.15%または 1日摂取量1.0 mg (どちらか低い方)
>2g/日	0.03%	0.05%	0.05%

\*1 1日当たりの原薬の摂取量

\*2 これより高い閾値を用いる場合は、科学的妥当性を示すこと。

\*3 毒性の非常に強い不純物については、これよりも低い閾値が適当な場合もある。

不純物の構造を特定し、またその不純物の安全性を評価し、一定のレベル以下に抑えるために許容基準を設定するなどの管理が求められる。ごく微量の不純物はリスクが低いとみなし、一定量以上存在する不純物が対象となる。医薬品規制の国際調和を取り扱うICHでは、その閾値は患者の1日最大投与量を考慮して決め、一定量以上の不純物に関して、規制当局に対する報告、構造決定、安全性の確認を求めている(表2-2)。なお、ICHでは変異原性不純物に関するガイドラインが議論され、より低い閾値の管理が必要とされることが予定されている。

光学活性な医薬品の場合、対掌体も不純物として評価される。

#### b) 無機不純物

無機不純物としては、ヒ素や重金属が該当する。日本薬局方の重金属試験法では金属元素の種類は問わず、鉛換算でその量を評価していたが、ICP発光分析による複数の金属の同時分析による金属元素ごとの評価管理が可能となり、品質評価に導入されつつある。医薬品の管理では、パラジウム触媒など意図的に用いられた金属に由来するケースだけでなく、意図せずに工程に混入する重金属や無機物についても評価し、管理することが必要である。重金属の混入はそれ自体により安全性に懸念を生じるほか、原薬の安定性にも影響しうるからである。

#### c) 残留溶媒

残留溶媒は原薬の製造や精製に用いられた溶媒であり、その種類を特定し、残存量を評価する必要がある。残留溶媒はその安全性に対するリスクから次の3種類に分類され、管理される。

- ① クラス1の溶媒(医薬品の製造において使用を避けるべき溶媒)：ヒトにおける発がん性が知られている溶媒、ヒトにおける発がん性が強く疑われる溶媒および環境に有害な影響を及ぼす溶媒……ベンゼン、四塩化炭素など
- ② クラス2の溶媒(医薬品中の残留量を規制すべき溶媒)：遺伝毒性は示さないが動物実験で発がん性を示した溶媒、神経毒性や催奇形性など発がん性以外の不可逆的な毒性を示した溶媒およびその他の重大ではあるが可逆的な毒性が疑われる溶媒……アセトニトリル、ヘキサンなど
- ③ クラス3の溶媒(低毒性の溶媒)：ヒトに対して低毒性と考えられる溶媒(健康上の理由からは曝露限度値の設定は必要ない)……酢酸、エタノールなど