


 解説

日本薬局方一般試験法への熱分析法の採用について

(受取日：1998年6月8日，受理日：1998年9月14日)

岡田敏史

On the Adoption of Thermal Analysis Method as a General Test for the Japanese Pharmacopoeia XIII

Satoshi Okada

(Received June 8, 1998, Accepted September 14, 1998)

1. はじめに

日本薬局方一般試験法として熱分析法が採用されることになり，その内容が日本薬局方フォーラムにおいて公表された（1997年10月）。これは，日本薬局方一般試験法「熱分析法（案）」として内示されたものであり，期間を限って国内外より広く意見を求め，必要ならば，手直しをしますという手続きの段階に相当し，確定されたものではない。内示期間中に出示された意見につき，薬局方調査会（理化学試験法委員会）において慎重審議され，採用の可否が決定される。採用された場合，字句の修正等の軽微なものであれば，改めて意見を求めることはしないが，試験法の本質に係わるような改正がある場合，改正部分につき，改めて内示がなされることになる。

本内示案については，『装置の校正』部分の記載の一部につき，疑問が提示され，妥当な指摘であると判断されたため，一部改正の形で，改めて内示される予定である。しかしながら，試験法の大枠に係わるような意見は出されていないため，骨格は内示案どおりで，『装置の校正』部分につき，一部改正された形で確定されるものと思われる。したがって，順調にゆけば，13局第二追補に一般試験法として収載されることになる。ただし，第二追補の公布時期は未定であり，99年秋以降と予想される。

2. 改正の経緯

熱分析法を日本薬局方（JP：Japanese Pharmacopoeia）の一般試験法として採用して欲しいとの要望は，JP13（1996）へ向けての準備段階（1991）において，東京医薬品工業会および大阪医薬品協会より出されていたものであるが，JP13では具体化されないうまま，JP14（2001）へ向けての懸案事項として引き継がれることとなった。従来，JP一般試験法は，薬局方調査会一般試験法委員会において，理化学的なものから生物学的なものまで，一括して同委員会で審議されてきたが，審議効率を高め，国際調和へ向けての急速な動きに対応するために，4つの委員会（理化学試験法委員会，物性試験法委員会，生物試験法委員会，生物薬品委員会）で個別に対応することとなった。ただし，製剤機能に係わる試験法を製剤委員会で，生薬（漢方薬原料と製剤）に係わる特異な試験法は生薬委員会で審議されるため，実質的に6つの委員会が，JP一般試験法の制定に関与している。薬局方調査会の新体制の下で，熱分析法の制定は理化学試験法委員会が担当することとなり，具体化の準備が進められた。

熱分析法をJP一般試験法として規定する場合，測定原理，装置，操作条件，装置の校正（キャリブレーション法）について規定する必要があるため，測定装置に関する専門家

* 国立医薬品食品衛生研究所大阪支所：〒540-0006 大阪市中央区法円坂 1-1-43

** JP熱分析法検討会座長

* National Institute of Health Sciences, Osaka : Hoenzaka 1-1-43, Chuo-ku, Osaka 540-0006, Japan

およびキャリブレーション法を規定するため、実験を分担してもらった医薬品品質管理の専門家の協力が不可欠であったことから、装置メーカー 4 社、医薬品メーカー 3 社および試薬メーカー 1 社から、専門家各 1 名に参加いただいて、JP 熱分析法検討会を組織し、原案作成段階より協力していただいた。この検討会で議論していただいた原案を上記の理化学試験法委員会に提示し、そこでの審議内容を検討会に戻して、再度議論するというやりとりを数回重ねた末、最終的に内示案がまとめられた。

3. JP 熱分析法の概要

日本薬局方 (JP) は、薬事法第 41 条で規定される医薬品の品質規格書であり、JP に記載される医薬品 (医薬品各条) の品質を保証するだけでなく、国内で流通する医薬品に求められる品質の水準を示すとともに、品質評価のためのコンセプトとその手法を規定している。したがって、熱分析法が JP 一般試験法として規定された場合、JP 記載の医薬品の品質試験法として利用できるだけでなく、新たに製造承認を得ようとする新開発医薬品の品質規格を設定しようとする場合にも、例えば、乾燥減量試験について『JP 熱分析法により試験を行う』と一行記載するだけで利用できることになる。

本試験法では、JP 記載医薬品の品質試験に利用しやすいように、DTA および DSC を第 1 法とし、TG を第 2 法として規定した。熱分析法における代表的な 3 種の手法のいずれも利用できるにしたのは、米国薬局方 (USP) に準じたものであり、²⁾ 医薬品品質管理の場で広くこれらの手法を利用できるように配慮した結果である。ヨーロッパ薬局方 (EP) は、熱分析法としての規定ではなく、“Thermogravimetry” として TG のみを規定している。³⁾ 医薬品各条に対する規格試験だけを考えれば、EP に準じて TG のみを規定すれば事足りるとも考えられるが、結晶性または結晶多形に関する試験、融点、沸点、凝固点、ガラス転移など相転移を伴う物理的变化に関する試験、純度試験として類縁物質の総量を求めるなどの試験は、DSC または DTA が規定されていないと利用できないことになる。

『装置』に関する規定は、JIS 熱分析法通則にできるだけ整合させるように配慮した。『操作法』に関する規定は、JP 一般試験法での共通のスタイルとなっているので、標準的な操作法を規定したものである。次に、『装置の校正』(キャリブレーション法) として第 1 法 (DTA, DSC) では、温度校正と熱量校正を規定し、第 2 法 (TG) では、温度校正と別に『目盛り校正と確認』の項を規定した。この項で

は、標準分銅を用いた質量スケールの校正を第一次校正とし、『装置の立ち上げまたは定期点検に際してこれを行う』こととし、日常的な TG 装置の校正には、シュウ酸カルシウム・一水和物標準品 (水分値の保証値が与えられる) を用いて、『目盛りの校正と確認』を行うこととされ、これを第二次校正と規定している。これは EP に準じた規定であり、EP においてもシュウ酸カルシウム・一水和物が標準品として用いられている。一方、USP にはこの規定はなく、標準分銅による質量校正のみが規定されている。

最後に『操作条件の記載事項』の項を設けた。これは、熱分析法による試験結果は、分析条件への依存度が高いことから、記録すべき操作条件を規定しておく必要があるとの考え方によるものである。この規定は、熱分析法を GMP に適合した品質管理に応用してゆく場合、役立つものと思われる。

なお、JP では規定しなかったが、USP の熱分析法では、DSC を用いた『純度解析法』を別途規定している。ここで規定される純度解析法は、理論的には明快であり、個々の不純物でなくそれらの総量を計測できるという点で魅力的である。この方法が容易に応用可能であるならば、医薬品の品質管理上、重要な手法になり得るものと思われる。ただし、現状では、純度標準品を用意する必要があること、再現精度、装置間での一致性など、解決すべき問題がいくつかあると考えられ、JP での規定を見合わせたのが、将来的な検討に値するものと考えている。⁴⁾

最後に、JP 熱分析法原案の作成にあたり、下記の方々のご協力をいただいたので、ここに記し、謝意を表する。

- | | |
|------------------------|-------|
| ・田辺製薬 (株) 製品開発センター | 松尾賢明 |
| ・塩野義製薬 (株) 製造本部申請規格部 | 吉川一正 |
| ・藤沢薬品工業 (株) 物性研究所 | 北村 智 |
| ・(株) 島津製作所 試験計測事業部 | 沖野孝之 |
| ・セイコーインスツルメンツ (株) | 大久保信明 |
| ・(株) パーキンエルマー ジャパン大阪支社 | 辻井哲也 |
| ・(株) リガク 熱分析営業部 | 森山 博 |
| ・日本ケムテック (株) | 木村英晴 |

文 献

- 1) 日本薬局方フォーラム 6(4), 1 (1997).
- 2) *US Pharmacopoeia* 23, p.1837 (1995).
- 3) *European Pharmacopoeia* 1997, p.37 (1997).
- 4) 岡田敏史, 吉井公彦, 小松裕明, 医薬品研究 27, 169-176 (1996).