

解 説

熱分析法による医薬品の品質評価

岡田敏史

(受取日：2000年9月18日，受理日：2000年10月14日)

Quality Evaluation of Drug Substances by Thermal Analysis

Satoshi Okada

(Received September 18, 2000; Accepted October 14, 2000)

In the Supplement II to the Japanese Pharmacopoeia 13th (1999), "Thermal Analysis" has been newly adopted as a General tests and Methods. Thus in this text, summary of the method was explained, and then it was considered how the method can be applied to the quality evaluation of materials such as starting materials, intermediates and active pharmaceutical ingredients.

The quality of drug substance can be specified by various physico-chemical tests and methods. Among many test items, the method can be applied to test items such as "Description", "Loss on Drying" or "Water Content" and "Purity Test for Related Substances". In the respective test item it was explained what is the meaning of each test item for the quality evaluation of drug substance and what types of application can be envisaged with, based on appropriate experimental examples.

Furthermore it was also considered how the thermal analysis method is treated in the US Pharmacopoeia (USP) and/or European Pharmacopoeia (EP).

第十三改正日本薬局方第二追補が99年12月に公布され、その中で「熱分析法」が新規の一般試験法として採用された。本試験法の日本薬局方一般試験法への採用は、薬局方調査会としても長年の懸案事項であったことから、とりあえずの責任を果たせたことを素直に喜びたい。この機会に、医薬品の品質評価試験への熱分析法の応用について、筆者が日頃考えていることをまとめてみる。

医薬品の品質はどのように規定され、管理されるべきかについては、主として規制する側（行政サイド）とされる側（製造メーカー）との間での真剣な議論の積み重ねの歴史があって、現在までにはほぼ一定のスタイルができあがってきており、それが日本薬局方の中に集約されている。この医薬品の品質規格のスタイルは国内的だけでなく、国際的にも共通のものとなりつつあり、90年代当初より始まっ

ている医薬品規制の国際調和（ICH）の動きの中で、加速されつつある。

ここでは、「熱分析法」という理化学分析の一手法が、全体としての医薬品の品質評価または品質規格の中で、どのような意味をもち得るのか、またはどのような利用のされ方が可能なのかについて考えてみたい。はじめに、日本薬局方一般試験法としての「熱分析法」の概要を記し、次にその応用の具体例として「性状」、「乾燥減量又は水分」および「純度試験」への応用について考えてみる。

1. 日局一般試験法「熱分析法」の採用

日本薬局方（JP: Japanese Pharmacopoeia または日局と略称）¹⁾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、日局に収載される医薬品（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、熱分析法が一般試験法として規定された場合、日局収載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『日局「熱分析法」により試験を行う』と記載し、別に実際に必要な分析条件を規定するだけでよく、装置および試験法の詳細を記載する必要はない。

日局「熱分析法」は、日局13第二追補（1999）において、新規に収載された一般試験法であり、²⁾ その概要は以下のとおりである。

本試験法では、日局収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ようにしたのは、米国薬局方（USP）³⁾に準じたものであり、医薬品の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。一方、ヨーロッパ薬局方（EP）⁴⁾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。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対する試験、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。

『装置』に関する規定は、JISの熱分析法通則⁵⁾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、日局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』として第1法（DTA及びDSC）では、温度校正と熱量校正を規定し、第2法では温度校正と別に『目盛り校正と確認』の項を規定した。ここでは、標準分銅を用いた第一次校正とシュウ酸カルシウム一水和物標準品を用いた第二次校正を規定した。このような校正法は、EPに準じたものであり、日常的な質量スケールの校正は標準分銅でなく、水分含量の保証値が与えられた標準品を用いて校正できるようにした。

なお、シュウ酸カルシウム一水和物標準品の水分決定にあたっては、熱分析装置メーカー4社、製薬会社3社、試薬会社1社および国立医薬品食品衛生研究所の計9機関による共同実験を行った。⁶⁾ Fig.1には、シュウ酸カルシウム一水和物の典型的なTG曲線を、Table 1には、TG法およびカルフィッシャー水分測定（KF）法により求められた候補標準品中の水分含量の分析値を示した。Labo. AのTG法の分析値は、平均値からのズレが大きく、分析精度も悪いた

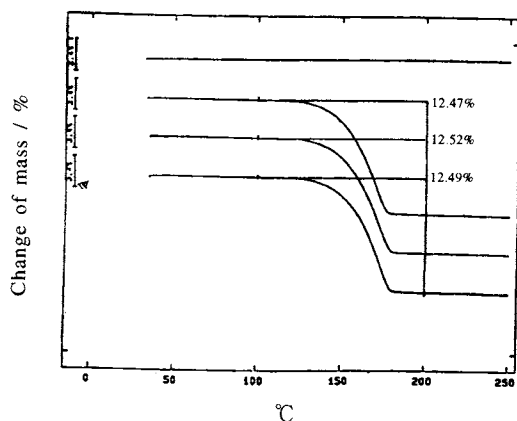


Fig.1 Typical TG curves for the calcium oxalate monohydrate JP reference standard.⁶⁾

Table 1 Water content of calcium oxalate monohydrate reference standard.^{*)6)}

	Thermogravimetry (TG)	Water content by KF method
Labo. A	13.01 ± 0.12 **	12.68 ± 0.42 %
Labo. B	12.51 ± 0.04	13.15 ± 0.37
Labo. C	12.49 ± 0.03	—
Labo. D	—	12.46 ± 0.39
Labo. E	12.56 ± 0.04	—
Labo. F	12.61 ± 0.03	—
Labo. G	12.36 ± 0.01	—
Labo. H	12.30 ± 0.02	—
Labo. I	12.59 ± 0.02	12.33 ± 0.36
Aver. ± SD	12.49 ± 0.12 %	12.66 ± 0.36 %

* Theoretical water content: 12.3 %.

** This value was omitted due to large deviation of the average value and relatively large standard deviation, compared with other analytical values.

め除外することとした。KF法による水分測定は、シュウ酸カルシウム一水和物のKF溶媒に対する溶解性が極端に悪いいため、水分気化装置を用いた水分気化法（約140℃）により行った。

この結果、平均値12.66 ± 0.36 % とほぼTG法での分析値（12.49 ± 0.12 %）に匹敵する値が得られたが、分析精度が十分でないことから、水分保証値としてはTG法による分析値12.5 % を与えることとした。試験法の中では、「標準的な測定条件下で、シュウ酸カルシウム一水和物標準品の水分を測定するとき、測定値と標準品の水分保証値のズレが0.3 % 未満であるとき、装置の正常な稼働が確認されたものとする」と規定されている。この標準品は、国立医薬品食品衛生研究所より有償で配布されている。

試験法の最後に、『操作条件の記載事項』の項を設けたの

Table 2 Quality specification of drug substances and drug products.⁸⁾

No.	Item	No.	Item
1	Name	10	Purity test
2	Structural formula or Empirical formula	11	Loss on drying or Water content
3	Molecular formula and Molecular weight	12	Loss on ignition
4	Origin	13	Residue on ignition, Total ash, and/or Acid insoluble ash
5	Content	14	Special tests
6	Method of preparation	15	Tests for preparations
7	Description	16	Assay
8	Identification test		
9	Specific physico-chemical values		

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。したがって、日局医薬品各条等で熱分析法を規定する場合、単に第1法または第2法を適用したというだけでなく、そのときの具体的な分析条件を記載する必要がある。

2. 医薬品の品質規格

日本薬局方、通則第3項に「日本薬局方の医薬品の適否は、その医薬品各条の規定、通則、生薬総則、製剤総則及び一般試験法の規定によって判定する。」ことが規定されている。では、『医薬品各条の規定』とは何かについては、日局収載医薬品については日本薬局方原案作成要領で、⁷⁾ 新開発医薬品については医薬品製造指針で、⁸⁾ それぞれ規定されている。表現に若干の差異はあるが、基本的な考え方は変わらない。例えば、医薬品製造指針では、「成分及び分量又は本質欄に記載すべき各組成分の規格及び試験方法並びに規格及び試験方法欄に記載すべき項目は原則として次表に示す16項目とする」ことが規定されている。⁸⁾ **Table 2**にその内容を示した。

通常の化学合成により製造される医薬品原薬については、6（製造方法）、12（強熱減量）および15（製剤試験）は記載する必要がなく、4（基原）および14（特殊性能試験）は、必要に応じて記載することとされている。

別な言い方をすれば、それぞれの有効成分に対してこれらの項目を規定することにより、全体として医薬品の品質が規定されることを示している。すなわち、このような品質規格を規定することにより、品質の一定性を確保するとともに、その有効性および安全性を保証しようとする考え方が示されている。これらの項目うち、熱分析法の適用が可能と想定される3項目（性状、純度試験及び乾燥減量ま

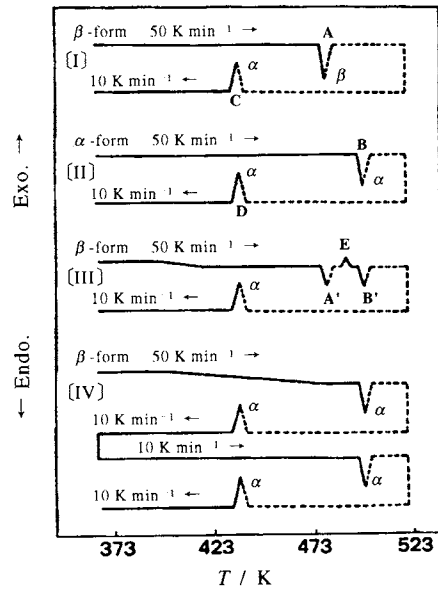


Fig.2 DSC curves for methosorbinil having different crystal forms of α and β .⁹⁾ Crystalline forms (α or β) of methosorbinil and heating and/or cooling rate for the respective measurement, [I]~[IV], are as indicated.

たは水分) について、以下に概説する。

3. 医薬品原薬の「性状」規定

『医薬品の「性状」は、使用者の識別および取扱上の参考とし、当該医薬品の物理的、化学的性質および形態を記載するものである』とされており、原薬の性状については、『必要に応じて、色、形状、におい、味、溶解性、液性、安定性（吸湿性、光による変化など）、示性値（適否の判定基準としないもの）の順に記載する』こととされている。⁸⁾

このうち、熱分析法の適用対象となりうる性状規定は「形状」に関するものである。通常、原薬の形状は、「結晶」、「結晶性の粉末」または「粉末」に区別して記載されるが、この項は参考情報でなく、適否の判定基準となるので、それぞれの識別について慎重に判断すべきである。肉眼またはルーペによる外観観察で容易に判断できる場合もあれば、光学顕微鏡法または粉末X線回折測定法等、他の機器分析法による観察結果と合わせて、総合的に判断することもある。これらに加えて、今後、熱分析法による分析結果を判断材料の一つに加えることができる。

熱分析法（DTAまたはDSC）を用いて原薬の結晶性を評価することの利点は、融解ピークの有無により結晶性か否か判断できるだけでなく、結晶多形の可能性、水和物の脱着挙動、結晶化度の推定等、原薬の物理的・化学的性質

に関する情報を同時に得ることができることにある。このことの重要性は、医薬品の品質規格を規定するいくつかの試験項目は、互いに密接に関連しており、物質としての物理的・化学的性質を十分に検討・把握した後、それらの実験データを基にして、規格試験法の全体が組み立てられることを考えれば、容易に理解することができる。その意味で、単に「結晶性であるか否か」が判別できるだけでなく、物質としての物理的・化学的性質を解明する有力な武器として利用できることから、熱分析法の日報掲載が強く求められていたものと考えている。

Fig.2に2種の結晶多形（安定相 α 形と準安定相 β 形）をもつ糖尿病合併症緩和剤として開発された薬物 Methosorbinil のDSC 曲線を示す。⁹⁾ [I] では、準安定な β 形結晶を比較的早い速度で昇温すると β 形の融解ピークを示し、これをゆっくり冷却することにより α 形結晶の生成が認められ、[II] では、 α 形結晶の昇温→冷却に伴って α 形の融解および結晶化ピークが観察されること、[III] では、 β 形結晶のゆるやかな昇温により β 形の融解ピークが現れた後、 α 形への結晶転移と α 形の融解ピークが現れること、[IV] では、 β 形結晶の極端にゆるやかな昇温により $\beta \rightarrow \alpha$ への結晶転移が徐々に進み、 α 形結晶の融解ピークのみが認められることを示している。

Fig.3には、Methosorbinil の赤外吸収スペクトルを示している。[I] は β 形の、[II] は α 形の、[III] は β 形結晶を50℃から100℃まで加熱処理したもの、[IV] は α 形/ β 形の等モル混合物のIR スペクトルを示す。この結果、ヒダントイン環の二つのアミノ基および二つのカルボニル基の吸収挙動の差が、顕著に観察される。 α 形結晶 [II] では3250 cm^{-1} 付近に1本のブロードなNH伸縮振動が観察されるのに対し、 β 形結晶 [I] ではNH伸縮振動が、3425 cm^{-1} の鋭い吸収と3150 cm^{-1} 付近のブロードな吸収に分裂している。カルボニル基による吸収変化は、この図では必ずしも明確に示されていないが、 α 形では1750と1700 cm^{-1} に吸収が観察されるのに対し、 β 形では1710と1700 cm^{-1} に観察されるという。⁹⁾ したがって、 β 形結晶でのX線解析データと合わせて考察すると、 α 形結晶ではすべてのアミノ基とカルボニル基が水素結合しているのに対し、 β 形結晶では1対のアミノ基とカルボニル基が水素結合しているが、もう1対はフリーな状態にあることが示された。スペクトル [III] は、100℃以下の加熱処理によっても β 形構造が保持されることを、[IV] では α 形/ β 形の等モル混合により中間的なスペクトルが得られることを示している。

Methosorbinil に関する上記の実験は、熱分析法 (DSC)、赤外吸収スペクトル測定法およびX線回折法（粉末X線回折を含む）を組み合わせ、結晶多形の存在とそれらの熱的挙動および結晶構造と構造上の差異をもたす分子間力

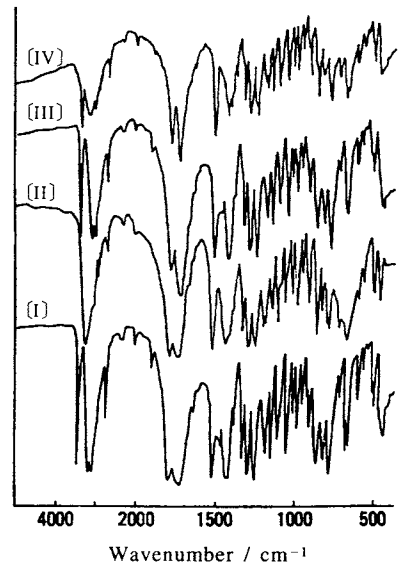


Fig.3 Infrared absorption spectra for α and β form crystals of methosorbinil.⁹⁾ [I]: β form, [II]: α form, [III]: β form, preheated from 323 to 373 K, [IV]: equimolar mixture of α and β form.

の本質を明らかにしたものである。このような実験事実により、単に品質規格としての「性状」規定ができるだけでなく、この薬物の物理化学的性質のかなりの部分が解明されたことで、原薬としていずれの結晶形を選択するか、赤外吸収スペクトルを用いての確認試験においてどのような吸収波数を選択する必要があるか、融点は示性値として定められるかなど、品質規格を設定する上で不可欠な或いは極めて重要な情報がもたらされることがわかる。

4. 乾燥減量または水分

品質規格としての「乾燥減量」は、規定された乾燥条件の下で試料を乾燥するとき、失われる原薬中の水分、結晶水の全部または一部および揮発性物質などの量を規定しており、通常、「〇〇%以下」で表される。また、「水分」は、医薬品に含まれる水分含量を水分測定法（カールフィッシャー法）により測定し、通常「〇〇～××%」と一定の幅で規定される。これらの試験は、有効成分の含量を決定するにあたり、試料の乾燥処理または乾燥物換算を行うか、水分の場合には脱水物換算を行う必要があることから大部分の原薬で、いずれかの試験が規定されている。

日報「熱分析法」においては、『TGは、乾燥減量試験法又は水分測定法の別法として用いることができる』と規定されており、適切なバリデーションが行われてその妥当性が検証されるなら、TG法による乾燥減量または水分評価が

Table 3 Mass losses estimated by TG and LOD methods, and water contents determined by KF aquametry.

No. ^{a)}	Drugs	Mass Loss (%) by		Water Content by KF (%)
		TG	LOD Average $\pm$ S. D. (n=3)	
1	Betamethasone Sodium Phosphate	13.10 $\pm$ 0.24	nd	13.37 $\pm$ 0.06
2	Cyanocobalamin	8.63 $\pm$ 0.09	nd	8.79 $\pm$ 0.09
2'		11.71 $\pm$ 0.05	nd	11.69 $\pm$ 0.15
2''		nd	13.17 $\pm$ 0.10	13.96 $\pm$ 0.18
3	Deslanoside	3.75 $\pm$ 0.12	nd	4.42 $\pm$ 0.12
3'		7.84 $\pm$ 0.05	6.69 $\pm$ 0.34	7.44 $\pm$ 0.15
4	Dexamethason <i>m</i> -Sulfobenzoate	3.17 $\pm$ 0.07	nd	3.14 $\pm$ 0.12
5	Disodium Edetate	9.83 $\pm$ 0.04	nd	dif
5'		9.81 $\pm$ 0.06	10.10 $\pm$ 0.05	dif
6	Folic Acid	7.57 $\pm$ 0.03	nd	7.65 $\pm$ 0.10
7	Glycyrrhizinic Acid	7.06 $\pm$ 0.12	nd	6.33 $\pm$ 0.12
8	G-Strophanthin	4.35 $\pm$ 0.07	nd	4.55 $\pm$ 0.30
9	Hydrocortisone Sodium Phosphate	7.44 $\pm$ 0.02	nd	7.28 $\pm$ 0.04
10	Lanatoside C	7.25 $\pm$ 0.12	nd	7.02 $\pm$ 0.02
11	Lysozyme	5.72 $\pm$ 0.13	4.37 $\pm$ 0.06	dif
12	Methotrexate	6.61 $\pm$ 0.27	nd	5.83 $\pm$ 0.06
13	Sodium Tartrate	15.40 $\pm$ 0.10 ^{b)}	nd	14.15 ^{c)}
14	Thiamine Hydrochloride	2.99 $\pm$ 0.07	nd	3.27 $\pm$ 0.03
15	Vinblastine Sulfate	12.28 $\pm$ 0.38	nd	4.70 $\pm$ 0.15

a) One or two primes, on the numerals in the cell shows the individual measurements. b) Average from eight runs (n=8). c) Average from two runs (n=2). nd, Not done and dif, difficult to measure.

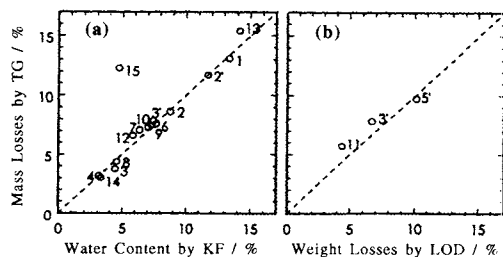


Fig.4 Correlation of TG data for various drug substances with data by different analytical methods.¹⁰⁾ (a) Comparison with "water content" by Karl-Fisher method. (b) Comparison with "mass loss" by loss on drying test.

可能であることが明記されている。**Table 3**には、ビタミン、ステロイド、強心配糖体など15種類の医薬品原体について、TGによる減量率の測定結果を示した。¹⁰⁾ 別に、乾燥減量試験 (LOD) およびカールフィッシャー法による水分測定 (KF) の結果を合わせて示した。また、**Fig.4**には**Table 3**での分析結果に基づき、TG/KFおよびTG/LOD、それぞれの相関図を示した。点線で示した対角線上に分布する医薬品原体の場合、いずれの測定法を用いてもほぼ同一の結果が得られることから、乾燥減量試験法による現行規定をTG法へ切り替えてもデータの差し支えないこ

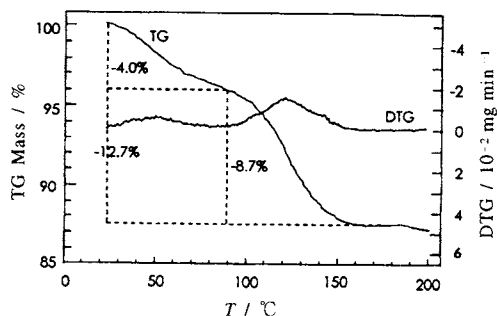


Fig.5 Typical TG and DTG curves for "vinbrastine sulfate".¹¹⁾ TG curve is separated by two steps and DTG curve indicates two peaks, the 1st at about 50 °C and the 2nd at about 120 °C, respectively.

とを示している。

ただし、試験対象物質中、硫酸ビンブラスチン (No.15) のみが、TGとKF法による分析値間に相関性が認められていないが、これは硫酸ビンブラスチンの場合、揮発性物質として水分だけでなく、相当量のエタノールを含むことによることが、別の実験から明らかになっている (**Fig.5**)。¹¹⁾

Table 4には、「硫酸ビンブラスチン」について、原薬製造メーカーにおいて行われた3ロットでの乾燥減量試験

Table 4 Test results of "Loss on drying" for vinbrastine sulfate.¹²⁾

Lot No.	Exp. No.	LOD by JP13 (%)*	LOD by TG (%)
A	1	12.15	
	2	12.48	11.6
	3	12.19	
	Aver. $\pm$ SD	12.27 $\pm$ 0.18	
B	1	12.72	
	2	12.81	12.0
	3	12.55	
	Aver. $\pm$ SD	12.69 $\pm$ 0.13	
C	1	12.41	
	2	12.65	12.1
	3	12.34	
	Aver. $\pm$ SD	12.47 $\pm$ 0.16	

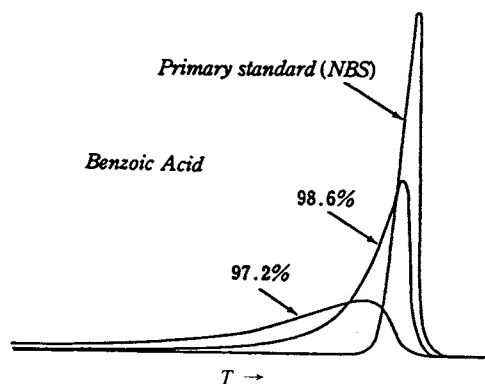
* Conditions: 50 mg, 105 °C, 2hr under reduced pressure.

(LODおよびTG)の結果を示している。¹²⁾ **Table 4**によれば、TG法による分析値がLOD値に比較してやや小さな印象を与えているが、これは二つの方法の本来的な分析精度の差というよりも、この原薬特有の強い吸湿性に起因するものと推定している。**Table 4**にはTG法での繰り返し精度は示されていないが、LODでのバラツキに比べてやや大きいようであり、別の3ロットを用いての繰り返し試験によれば、相対標準偏差0.19～1.00%の値が報告されている。¹²⁾ 前述のように、シュウ酸カルシウム一水和物標準品を設定したときの7機関での繰り返し精度(室内再現精度)は、いずれも0.05%以下であり、空間再現精度が0.12%であったことを考慮すると(**Table 1**)、⁶⁾ このバラツキはTG法それ自身によるものではなく、「硫酸ビンブラスチン」の吸湿性が非常に強く、秤量から装置へのセッティングおよび減量を記録できるまでの過程での吸湿または脱水の影響が避けられないことによるものと推定される。

上記のようにこの薬物のTG法による乾燥減量試験は必ずしも再現性の高いものではないが、この薬物が非常に高価なため微量分析が必要とされることおよび短時間での分析が可能なことから、USP、EPともTG法での乾燥減量試験を採用しており、現在、日局においてもTG法への改正を検討している。

5. 純度試験への応用

原薬の品質評価において、純度試験は極めて重要な役割を果たしており、合成医薬品の場合、製造工程由来の不純物(未反応原料、中間体、副反応物、触媒、残留溶媒)、保存中に生成する分解物、その他(重金属、ヒ素等)の不純物の混在の可能性があることから、想定される不純物につ

**Fig.6** Superimposed thermograms illustrating the effect of impurities on DSC melting shape.³⁾

いて限度規定をすることが求められている。合成医薬品の多くには『類縁物質(Related substances)』試験が規定されており、通常、薄層クロマトグラフ法または液体クロマトグラフ法などを用いて試験が行われる。これらの分離分析法を用いた試験によれば、個々の不純物含量とそれらの総量を定量的または半定量的に検出できることから、これらの方法が頻繁に用いられてきた。これらの試験法では、極微量の不純物の種類を明らかにして、それぞれの不純物に対して限度規定するという考え方でなく、安全性に問題がなければ、不純物の種類は問わず、類縁物質として一括し、個々の不純物限度とそれらの総量について限度規定しておけばよいという考え方である。特に、元々高純度な標準品または標準物質の品質規格を考える場合、このような考え方は有用であり、クロマト的な分析手法と合わせて、より合理的な規格設定が可能となる。¹³⁾ その意味で、DSCを用いた純度解析法は興味深い。日局『熱分析法』の中では、DSC法について純度解析への応用が可能であることを明記してはいない。一方、USPの熱分析法においては、純度解析法(Eutectic Purity Analysis)の項を別に設け、DSCが純度測定に应用可能であることを原理的なことを含めて規定している。³⁾

DSC法の純度測定への応用は、不純物の混在による融点降下現象を利用したものであり、個々の不純物量を問題とするのではなく、主成分に対する不純物の総量をVan't Hoff式を用いて解析しようとする方法である。不純物総量1モル%前後の高純度原薬または標準物質の純度解析などへの応用が期待できる。**Fig.6**は、USPの一般試験法<891> Thermal Analysisに掲載されている図であるが、³⁾ DSC法による安息香酸の融解ピークが不純物の混在によりどのような影響を受けるかを示したものである。一次標準物質(NBS)による鋭い融解ピークが、不純物の増加につれてブ

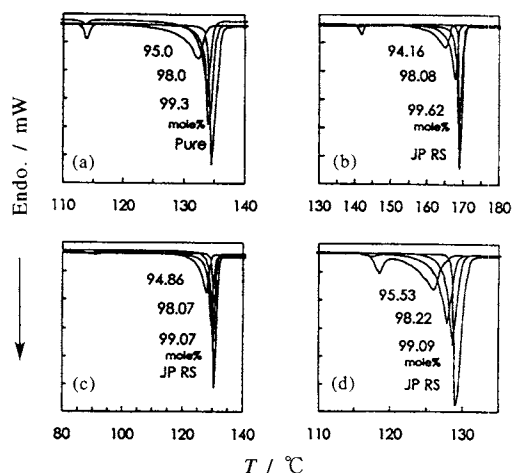


Fig.7 DSC curves of phenacetin and three model drugs, doped with related substances.¹⁰⁾ (a): Phenacetin (thermal analysis purity set by NIST), (b): Acetaminophen, (c): Nicotinamide, (d): Ethenzamide. Concerning three kinds of model drugs, the JPRSs are used as pure substances, respectively.

ロードな融解ピークとなり、ピーク融解温度が低温側へシフトしていることがわかる。このDSC融解ピークを解析し、Van't Hoff式

$$T_f = T_0 - [X_2 RT_0^2 / \Delta H_f] (1/F)$$

を適用して不純物総量 X_2 を求める。すなわち、融解ピーク上のある点における試料温度 T_f とその温度における融解分率 F を求め、 T_f vs. $1/F$ の関係をプロットして得られる直線の勾配より、不純物総量 X_2 を求めようとする方法である。ここで、 ΔH_f は純物質のモル融解エンタルピーを、 T_0 は純物質の融点を示す。

Fig.7および**Fig.8**に純度標準物質 (A: フェナセチン) および3種のモデル薬物 (B: アセトアミノフェン, C: ニコチン酸アミド, D: エテンザミド) についてのDSC曲線およびそれぞれについての解析結果を示している。¹³⁾ **Fig.8**の縦軸は実測された純度を、横軸は保証値または期待値を示している。また、○および□は、二つの異なるDSC測定装置およびソフトを用いての解析結果を示している。各データが波線で示した対角線上に載れば、DSC法により不純物含量を正しく評価し得ることを示している。不純物量の増加に伴って、期待値からのズレは大きくなり、ズレの方向は不純物量を過小評価する傾向のあることがわかる。これは、Van't Hoff式が理想希薄溶液を前提としているのに対し、不純物の増加に伴い、不純物間または不純物-主成分間の相互作用が避けられなくなること起因しているものと推定される。いずれにしても、不純物総量2モル%付近が一

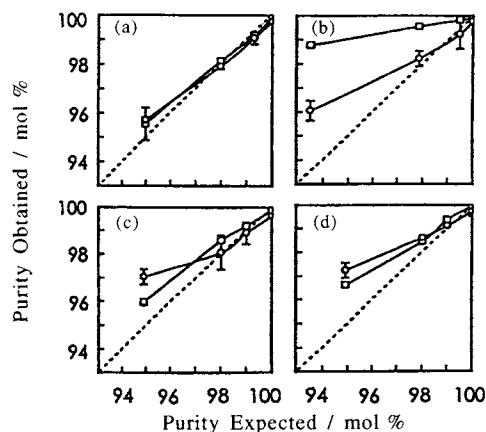


Fig.8 Relationship between the purity obtained and the purity expected for phenacetin and three model drugs, doped with related substances.¹⁰⁾ See explanations in Fig.7.

つの限界点になるものと考えられ、それ以上の不純物を含むと予想される試料への適用はかなりのリスクを伴うことを覚悟する必要がある。

日本薬局方と別に「日本薬局方外医薬品規格 (局外規)」という公定の医薬品規格書がある。¹⁴⁾ ここに収載される催眠鎮静剤「トリアゾラム」の定量法として、トリアゾラム標準品を用いたHPLC法が規定され、別にトリアゾラム標準品の品質規格が示されている。この中で、含量「99.0%以上」であることが規定されているが、その定量法としてDSC法により不純物含量 X_2 を求め、これを全体から差し引くことで主成分の含量(%)を求めることが規定されている。¹⁴⁾ DSC法による不純物解析法を定量法として規定することには問題はあるが、こうした方法が公定規格書に規定されたことのもつ意味は大きい。特に、標準物質の場合、含量を相対的に評価する方法が基本的に存在しないため、純度の定量的な評価ということが、とりわけ重要な課題となる。したがって、HPLC、TLCなどによるクロマト的な純度評価に加えて、DSC法による純度評価ができれば、それぞれの試験結果に対する信頼性もそれだけ高くなるといえる。¹³⁾

なお、EPの熱分析法は、現在のところTG法に限定されているが、DSC法および熱顕微鏡法 (Thermomicroscopy) を新たに加え、名称も「Thermal Analysis」として面目を一新しようとしている。¹⁵⁾ また、DSC法についてはUSPと同様に、純度解析への応用が可能であることを具体的に示していることから、日局としても早期な対応が必要となるかも知れない。

6. おわりに

以上、医薬品原薬の品質評価にあたって、熱分析法がどのように利用され得るか具体的に考えてみたが、別に原薬の安定性評価、¹⁶⁾ 結晶化度および溶解速度の予測¹⁷⁾などにも応用可能であることが示されている。これらの応用は未だ基礎的研究段階にあり、医薬品原薬に対する品質規格を規定するという段階にはないと思われるが、原薬の物理化学的性質を多方面から明らかにするという意味で興味深いアプローチと思われる。また、原薬としての評価が定まれば、次の開発段階として製剤設計ということになるが、原薬と医薬品添加剤の相互作用などプレフォーミュレーション段階で考察せねばならないいくつかの問題につき、熱分析法が有力な手段として用いられており、これらの問題については別に優れた解説がなされているので、それらを参考にしていただきたい。¹⁸⁾

なお、本解説は第45回熱測定講習会（近畿大学、2000年8月）において行った講義内容に加筆訂正を行ったものである。

文 献

- 1) 厚生省、第十三改正日本薬局方 (1996).
- 2) 厚生省、第十三改正日本薬局方第二追補 (1999).
- 3) *US Pharmacopeia* **23**, p.1615 (1995).
- 4) *European Pharmacopoeia 3rd Ed.*, p.37 (1997).
- 5) 日本工業規格、熱分析法通則、JIS K 0129 (1994).
- 6) 岡田敏史ほか、未発表（シュウ酸カルシウム一水和物標準品の水分含量決定のための共同実験）.
- 7) 日本薬局方フォーラム **5**[4], 125 (1996).
- 8) 厚生省医薬安全局審査研究会監修、医薬品製造指針 1997, p.87, 薬業時報社 (1997).
- 9) 芦澤一英、熱測定 **25**, 97 (1998).
- 10) 岡田敏史、小松裕明、吉井公彦、医薬品研究 **26**, 598 (1995); **27**, 169 (1996).
- 11) H. Komatsu, K. Yoshii, and S. Okada, *Chem. Pharm. Bull.* **42**, 1631 (1994).
- 12) ある製薬メーカーからの私信.
- 13) 岡田敏史、吉井公彦、小松裕明、医薬品研究 **27**, 632 (1996).

- 14) 厚生省薬務局審査課、日本薬局方外医薬品規格 1997 (1997).
- 15) *Pharmaceuticals* **11**[1], 181 (1999).
- 16) a) 吉岡澄江、熱測定 **25**, 86 (1998); b) 三村尚志、北村 智、幸田繁孝、熱測定 **25**, 92 (1998).
- 17) 寺田勝英、吉橋泰生、熱測定 **25**, 105 (1998).
- 18) a) 鈴木郁生編、医薬品の開発14 (医薬品の品質管理及び試験法)、廣川書店, pp.244-261 (1990); b) 米持悦生、山本恵司、熱測定 **25**, 111 (1998).

要 旨

第十三改正日本薬局方第二追補 (1999) の一般試験法として「熱分析法」が新規に採用された。日局「熱分析法」の概要を紹介するとともに、医薬品（出発物質、中間体、活性医薬品成分）の品質評価試験にどのように応用可能であるかにつき考察した。

医薬品原薬の品質は各種の物理化学的試験によって規定されるが、熱分析法が適用可能な試験項目としては、「性状」、「乾燥減量又は水分」および「純度試験（類縁物質）」がある。それぞれの試験項目がもつ医薬品原薬の品質評価上の意義およびどのような応用が可能であるかにつき、具体的実験例を示して解説した。

また、米国薬局方 (USP) およびヨーロッパ薬局方 (EP) で熱分析法がどのように取り扱われているかについても比較考察を行った。



岡田敏史 Satoshi Okada
国立医薬品食品衛生研究所 大阪支所,
National Institute of Health Sciences,
Osaka Branch, TEL. 06-6941-1533, FAX.
06-6942-0716, e-mail: okada@nihs.go.jp
研究テーマ：分散系製剤の品質評価技術
の開発

趣味：囲碁、歴史小説