

小	委	員	会	報	告
---	---	---	---	---	---

市販製剤品質比較試験法の基準の作成

第1小委員会 委員長 ○神代 昭

(委員) 石本 敬三・黒田 健・従二 和彦

龍原 徹・中野 真汎・山路 昭

昨年度、本委員会では錠剤及びカプセル剤の品質比較試験の基準について検討したが、最終年度にあたる1984年は、錠剤及びカプセル剤に次いでわが国で多く報告されている散剤形態の内用固形剤（散剤、細粒剤、顆粒剤及びいわゆるドライシロップ剤）と注射剤について検討を行った。いわゆるドライシロップ剤は、初年度の調査¹⁾ではシロップ剤に分類したが、本剤形は散剤の形態で調剤し、そのまま、または服用時に液剤とする方法が推奨されるところから、今回の検討に加えた。初年度の文献調査によれば以上にあげた剤形だけで、品質比較試験報告の89.4%を占めている。

散剤形態の内用固形剤（以下散剤等）は、1982年までの海外文献でわずかに5.9%を占めるに過ぎないのに対し、わが国では17.6%、ドライシロップ剤を含めると24.4%に達し、国内外における使用剤形の相違を反映していた。今回、1984年6月までの文献を加えると、Table 1に示したように、この2年たらずの間に特に細粒剤と顆粒剤の報告が著しく増加していた。

一方、注射剤については初年度の調査で8.8%を占めており、今回海外文献に新たに2報を追加したが、国内

では報告がみられなかった。

次に試験項目、測定に用いた試料数及び試験方法の調査を、初年度の文献調査の結果にもとづいて行った。

(1) 試験項目

まず散剤等の試験項目については Table 2 に示したように10項目に分類される。本邦文献では試験数101のうち、安全性に関する試験24(23.4%)と最も多く、次いで含量及び含量均一性18(17.8%)、物理的特性17(16.8%)、溶出11(10.9%)、純度、体液濃度、その他共に6(5.9%)、崩壊、官能検査共に5(5.0%)、重量偏差3(3.0%)の順であった。崩壊は顆粒剤についてのみ行われていたもので、みかけ上は少ないが、顆粒剤だけで算出すると25.0%にも達している。海外文献はわずか3報でそのすべてが含量試験であった。

一方、注射剤の試験項目数は Table 3 に示すように10に分類される。内用固形剤と違って際立って多い試験項目は見あたらず、本邦文献では試験数42のうち含量、安定性、その他（溶解時間、起泡性、溶血性など）が共に7(16.7%)で最も多く、次いで実容量と体液濃度が4(9.5%)、pH、浸透圧、微粒子、純度がそれぞれ3(9.5%)、重量偏差（粉末注射剤）1(2.4%)の順であった。海外文献では試験数も7と少なく、含量と純度各2(28.6%)の他は pH、微粒子、体液濃度それぞれ1(14.3%)であった。

(2) 試料数 (Sample size)

各試験項目ごとの試料数、すなわち試験のくり返し回数 n を文献から調査したところ、散剤等では崩壊や重量偏差のように局方に試料数の記載されている項目を除き、内外共に記載のない報告が多く、本邦では全103報

Table 1. 品質比較試験の剤形別報告数

		本邦文献		海外文献	
		1973~ 1982	1983~ 1984.6	1978~ 1982	1983~ 1984.6
散	剤	17	5	3	0
細	粒 剤	10	10		
顆	粒 剤	9	11	1	0
ドライシロップ		4	1		
注	射 剤	19	0	5	2

Table 2. 文献に発表された散, 細粒, 顆粒剤, ドライシロップ剤の試験項目数

文 献 名	No.	物理的 特性	官能	重量 偏差	合 量 均一性	純度	崩壊	溶出	安定性	体液 濃度	その他
薬 剤 学	6	1			3		1		3		
薬 学 雑 誌	2				2						
国 病 院 薬 学	32	11	4	2	11	5	2	6	18	1	5
九 州 薬 学 会 会 報	3	1	1					2			
内 J J H P A	1	1						1		1	1
誌 医 薬 ジャーナル	2	2				1	2		1		
薬 事 新 報	1	1			1			1	1		
臨 床 薬 理	1									1	
基 礎 と 臨 床	6			1	1			1	1	3	
計	54	17	5	3	18	6	5	11	24	6	6
海外誌 J. Pharm. Sci.	3				3						
計	3				3						

Table 3. 文献に発表された注射剤の試験項目数

文 献 名	No.	pH及び 浸透圧	重量 偏差	実容量	含量	純度	微粒子 の測定	安定性	体液 濃度	その他
薬 剤 学	2	1	1		1	1		1		1
国 病 院 薬 学	8	2		2	3	2	2	5		3
内 J J H P A	1				1					
誌 薬 事 新 報	2			2	2					1
基 礎 と 臨 床	6						1	1	4	2
計	19	3	1	4	7	3	3	7	4	7
海 J. Pharm. Sci.	1				1					
外 Int. J. Pharmac.	1					1				
誌 Eur. J. Clin. Pharmacol.	1								1	
Amer. J. Hosp. Pharm.	4	1			1	1	1			
計	7	1			2	2	1		1	

告中記載されていたのは7項目, 23報告 (22.3%) で, うち物理的特性4/17 (23.5%), 含量6/18 (33.3%), 溶出3/11 (27.3%) に過ぎなかった。

一方, 注射剤では本邦文献では6項目, 13/25 (52.0%) と比較的良好に記載されており, 特に実容量3/4 (75.0%), 含量5/7 (71.4%), 微粒子3/3 (100%) と良好であった。

次に試験方法に関する委員会の検討結果を述べるが, 前年度に行った錠剤及びカプセル剤の試験基準案と重複する個所については, 前報²⁾通りとして記載を省略した。

I 散剤, 細粒剤, 顆粒剤及びいわゆるドライシロップ剤の品質比較試験法の基準の検討

1. 試験基準の性格

2. 試験製剤の入手

3. 試験製剤の保管 (入手後試験終了まで)

1. ~ 3. については剤形に共通で前報²⁾と同じ。

4. 試料の採取

分包されている製剤は錠剤・カプセル剤と同様に, ランダムサンプリングにより必要個数の2倍を採取し, 3.により保管する。

分包されていない容器入りの製剤は, 容器の各所から

まんべんなく試料を採取する。たとえば、容器を上中下三層に分け、各層の各部より必要量の2倍の試料を必要回採取し、適当な小容器（秤量瓶、ビニール袋等）に入れ、3.により保管する。試料の採取は新しい試験項目に着手の都度行う。

5. 測定順序

4.で採取した試料のそれぞれに番号を付し、試験項目ごとに測定順序をランダム化する。

6. 測定項目

(1) 物理的特性

散剤形態の内用剤にあっては、秤量、混合、充填、分包など調剤及び製剤における各単位操作の容易さ、また薬包紙への残留や飛散など服用時の容易さが要求されるので、これらに係る付着性、飛散性、流動性、集合性及び混合性などの諸特性は十分に評価することが望ましい。

物理的特性を数値として表現できる試験方法として、安息角（流動性）、逃避率（転逃性と飛散性）、みかけ密度、集合率などの測定法が考案され、測定機器も市販されている。青木⁶⁾は調剤用細粒の規格試案のなかで、逃避率は30%より小さいこと、みかけ密度は0.50より大きいことを規定し、また福田⁷⁾は安息角30~45°、集合率10%以下と規定している。これらの数値はそれぞれ官能検査の結果と比較して設立されたものであり、その後の研究報告においてもおおむね妥当な値として認められている。

Carr⁸⁾は安息角、圧縮度、スパチュラ角、均一度などを指数化し、それらの合計を流動性指数として流動性を、また流動性、崩壊角、差角及び分散度の各指数を加算し、噴流性指数として噴流性をそれぞれ表現し得るとし、一定範囲の数値を示して流動性の良否、噴流性の強弱を評価している。なお、これらの数値を測定できるパウダーテスターが市販されている。

一方、付着性、混合性や粒強度などの測定もよく行われているが、再現性のよい測定装置はまだ市販されていない。

本項で取り上げた調剤、製剤及び服薬の容易さ、すなわち取り扱いやすさに関する物理的特性のなかで、局方に収載されている試験は粒度試験ただ一つである。粒度試験を品質比較試験として採用することに委員会として異議はなかったが、これのみで散剤等の取り扱いやすさを評価するには不十分と考え、安息角、逃避率、みかけ密度、集合率など測定装置が市販されていて実験の再現性の高い試験を適宜加えることが望ましいということに意見の一致をみた。

しかし、ここにあげた試験結果の判定はいずれも限度内か否かによるため、比較する製剤が限度内の場合に、数値の大小をもって優劣を判定することには困難が伴う。また、安息角測定のように多量の試料を要する試験のくり返し回数にも問題がある。したがって、ここではくり返し数 n は数回を限度とすることが適当と考える。

(2) 官能検査

(1)で述べた物理的特性試験のなかで、付着性、混合性などには簡便で再現性のよい試験法がまだ見あたらない。また、ドライシロップ剤のように矯味・矯臭の成否が高く評価されることもある。したがって現状では散剤等の取り扱いやすさの判定には官能検査を活用するのが望ましいと考えられる。

青木⁶⁾は散剤の取り扱いやすさを判定する官能検査として、Table 4に示すような検査項目と格付け基準を提案した。これは多くの研究者によって用いられており、本委員会もこの方式で官能検査を行うこととした。検査を実施する時にはパネル（検査員）の資格、人数、手順及び判定などについて、官能検査の一般的な方法を忠実に守らねばならない。参考文献として西谷⁹⁾の「官能検査の理論と手法」をあげておく。

(3) 重量偏差

1回量ずつ分包して市販されているものについて、軟カプセル剤と同様の内容物重量偏差試験を行う。試料数及び測定値の表示は前報²⁾と同じ。局方適の場合は平均値の比較を行う。

(4) 含量及び含量均一性

前報²⁾の考え方にに基づき、一回量分包の製品については含量均一性試験を行う。試料数は10~20が適当と考える。均一性試験に適した定量法のない場合は含量試験を行う。非分包の容器入りの製品については含量試験を行う。製剤時の混合や充填の不均一、また輸送途上の振動によって同一容器内における含量のかたよりが推測されるので、4.の試料採取の項で述べたように、各所からまんべんなくサンプリングすることが必要である。

また、散剤、細粒剤、顆粒剤は各種の造粒法によって製造されるので、製法によっては粒度による含量偏析を起しやすく、特に最近広く採用されている流動造粒法にはこの傾向が大きい。そこで粒度別含量偏析試験を行い、粒度に関係なく含量の一定な製品を優位に置く。実際に行うには粒度試験における各ふるい上及び受け皿上の残留物の含量を測定して粒度間の含量を比較する。

(5) 溶出

散剤等に関する溶出報告は、前述のように本邦文献中10.9%を占めるに過ぎず、錠剤・カプセル剤の20.6%のほ

Table 4. 青木ら⁹⁾による散剤の官能検査項目及び判定基準

検 査 項 目	判 定*
I. 装置瓶への充てんのとき	
a 原料薬品 500 g がポリエチレン袋に入ったものから、装置瓶に入れるとき	
① うまく流れ込むか	
② 微粉がまい上がらないか	
II. ひょう量のとき	
a ピンを傾斜したとき、飛び出さないか	
b サジですくいとるとき、すくいやすいか	
c ひょう量紙の上にのせるとき	
① サジからうまく落ちるか	
② うまく紙の上にのるか (飛び散らないか)	
d ひょう量紙にのせすぎたものをピンに戻すため、サジでとるとき、とりやすいか	
e 乳鉢または混合容器に移すとき、ひょう量紙に付着して残らないか	
f 乳鉢に移すとき、外まで飛び出さないか	
III. 混合のとき	
a 飛散して困らないか	
b 集合体を作っていて、乳鉢中でまぜるとき、塊りが逃げて混合できない恐れがないか	
c 混合機器に付着しないか	
① 乳鉢のとき	
② ステンレス製混合容器のとき	
IV. 分割する場合	
a 薬包紙へ分割するとき、しやすいか	
b 包装機の場合、分割しやすいか	
V. 包装 (1 包中 1 g 包装したとき)	
a 手分包の場合、包みやすいか	
b 包装機の場合、障害が起こらないか	
VI. 服用するとき	
a うまく口に入るか	
b 包装紙に残らないか	
① 紙	
② ポリエチレン	

* 判定 (格付け) の基準

まったくよい	++	悪	い	-
よ	い	+	ひどく悪	--

ば 1/2 とややなおざりにされている観がある。これは、一つには薬物放出までの過程が錠剤に比べて少ないことから、錠剤よりも溶出が容易であってわざわざ溶出試験を行うまでもないという誤った考え方が存在することと、二つには溶出試験器が錠剤・カプセル剤に都合よく作られているため、特に濡れの悪い製剤の場合などに測定に困難を伴うことが原因ではないかと思われる。しかし、最近わが国でも問題となったように、フェニトイン製剤が剤形によって bioavailability や溶出に差が認められたこと、特に原末や散剤が錠剤に劣ったという事実からも、

散剤等の溶出試験の重要性は認識されねばならない。本委員会では、難溶性医薬品にあっては bioavailability 良否の予測と製剤の品質管理上の観点から、また易溶性医薬品にあっては後者の観点から、*in vitro* の品質比較試験のなかで溶出試験を最も重要と考えている。

試験装置としては前報²⁾ にあげた各種のものを適宜利用すればよいが、そのほかにマグネチックスターラーを用いるビーカー法が便利との意見があった。ただし、スターラーは回転数を正確にコントロールできるものを用いなければならない。

(6) 崩壊

局方では顆粒剤にのみ適用されている。すなわち、12号 (1410 μ) 及び32号 (500 μ) ふるい上の残留物をまぜ合わせ、この合計が全量の5%以上のものについて適用される。委員会もこれに従うことに異論はなかった。ただし、試料数は20とする。

(7) Bioavailability

前報⁹⁾に同じ。

(8) 安定性

外界の環境の影響を受けやすく、調剤・製剤上の取り扱いや薬効など薬剤側の問題だけでなく、外観変化など患者側に対して問題を生じる場合もある。本邦文献の調査においても、錠剤・カプセル剤では安定性試験の実施率が3.6%に過ぎないのに対し、散剤等では44.4%に達しており、本試験の必要性が認められている。

安定性に影響を与える因子として、一般に温度、湿度及び光があげられるが、pHがこれに加えられることがある。一定条件で一定期間放置し、経時的に力価、外観、溶出、含水率などを観測する方法が用いられている。

温度と湿度及び期間については、久保ら⁸⁾による日薬調剤技術委員会案 (37°, RH92%; 20°, RH75%; 5°, RH52%で14日間) が最も多く用いられている。本条件は散剤の配合変化試験のための条件として提案されたものである。しかし近年、試験結果の再現性についての問題、医薬品添加物、製剤技術、包装材料の進歩と病院薬局の温湿度条件の改善並びに薬剤保管上の指示の徹底などの状況の変化から、試験条件の再検討が梅沢ら⁹⁾による日本薬学会薬剤学委員会で行われた。この結果、25°±1°, RH75%±5%を中心とし、より低湿度を要する場合は温度は25°に固定する方が妥当であること、及び期間は14日間とし必要に応じて延長することが提案された。しかし、再現性や判定基準にはなお多くの問題点があるので、経験者による討議を経た後に新たに別の委員会を設け成案を得たいとのことで上記委員会は解散している。

さて、本委員会では、配合変化試験を品質比較試験基準に取り入れる考えを持っていない。配合変化は必ずしも品質に関係しないからである。しかし、安定性試験という点で同じ目的を持つことから、しかるべき委員会で提案された安定性試験の条件は、当然尊重しなければならないと考える。

他に参考とすべき実験条件に斎藤ら¹⁰⁾による同じく薬剤学委員会 (病院診療所における医薬品品質確保のあり方の検討) の答申がある。ここでは元封開封後の耐光及び耐湿試験法を Table 5 のように示している。この方

法では容器のまま耐光試験を行い、また瓶包装の耐湿試験を除外している。このことは品質確保の観点からは妥当であるが、容器包装の評価をも行う品質比較の観点からは若干不満である。そこで委員会は試験に供する試料の形態を次のように提案する。

分包して市販され、そのまま投薬される製剤は分包のまま試験に供する。容器入りか、または包装を開いて他剤と配合する薬剤は、自院使用の分包紙に再分包して試験に供する。同時に非包装の試料についても試験すれば、薬剤そのものの安定性と共に、容器、包装の評価が可能である。

安定性試験の保存条件は久保ら⁸⁾、梅沢ら⁹⁾及び斎藤ら¹⁰⁾の条件を適宜用いる。また、吸湿の判定には重量増加率による岡田らの方法¹¹⁾及び吸湿曲線による島川らの方法¹²⁾があり、いずれも有用である。

試験数(n)についてはそれぞれの試験項目と同数にする。

(9) その他

i) 予試験: 前報⁹⁾に同じ。

ii) 微生物試験

内用剤は無菌製剤でないから GMP 体制下でも製造行程中に特別な滅菌操作を加えることは規定されていない。合成医薬品では製造途中に酸、アルカリによる処理や加熱等の反応を経て製造されるので、微生物の付着はほとんどないといってよいが、天然品にはもともと微生物が付着しており、海外ではこれが原因の感染症の発生がしばしば報告されている。

内用固形剤のうちで散剤等に限って微生物の付着が認められる訳ではないが、本剤形には酵素剤、甲状腺末、漢方製剤など天然品を原料とする製剤が多いので、これら天然由来のものについては微生物試験を課すことが望まれる。

このように微生物試験は、原料への微生物汚染の状況が明らかにされるだけでなく、製造時の微生物環境や製造工程中の衛生状態を評価する上に重要な意義がある。したがって、剤形に関係なく非無菌製剤には広く適用を望みたい試験であるが、実際に行うに当たっては微生物取扱いに十分習熟している必要があるもので、一般的な試験項目としては取り上げなかった。

判定の基準は、内用液剤及びX線造影剤の菌数の限度及び試験法 (昭和51年4月、薬発第297号) による。すなわち、菌数限度は1gまたは1ml当り10³個以下、特定菌として大腸菌群、緑膿菌群、黄色ブドウ球菌を検出せず、真菌は同じく10³個以下である。

iii) 純度

Table 5. 斎藤ら¹⁰⁾による元封開封後の耐光及び耐湿試験法

1. 元封開封の耐光試験

(1) 保存条件

直接容器, 包装, (例: SP, PTP, アンブルバイアル, ビンなど) の形態で蛍光灯 (白色光又は昼食光) 下で保存する.

但し温度は室温 (1~30°) とする.

(2) 検討項目

下記の各ステップ<100,000 lx, hr>^{a)}ごとに, 医薬品の諸特性値を測定する. 累計 600,000 lx, hr まで行なう.

ステップ	容器包装	保存条件	期 間	注
1	直接容器, 包装	蛍光灯下	100,000lx, hr	通常の保存 1 カ月に相当
2	"	累計	200,000 "	" 2 カ月 "
...	...	...	...	...
6	直接容器, 包装	蛍光灯下	累計600,000lx, hr	通常の保存 6 カ月に相当

(注) a) 省略

2. 元封開封後の耐湿試験

(1) 保存条件

直接容器, 包装 (例: SP, PTP など. 但しビン入りは除く) の形態およびそれらをアルミ箔加工紙 (例, セロファン/ポリエチレン/アルミ/ポリエチレン) でヒートシールした形態などを, 下記の各ステップに応じた条件下で保存する.

ステップ	容器包装	保存条件	期間	注
1	(SP, STP などの直接容器, 包装)	25°, 83% RH ^{b)}	28日	梅雨期 1 カ月の保存に相当
2	(上記包装を経た SP や PTP をアルミ箔加工紙でヒートシールする)	^{c), d)} 30°	"	(梅雨期を経てさらに夏期) 1 カ月(延 2 カ月)に相当
3	"	"	"	梅雨期と夏期 2 カ月 (延 3 カ月) 保存に相当
4	"	"	"	梅雨期, 夏期 2 カ月を経てさらに秋期 3 カ月 (延 6 カ月) 保存に相当

(2) 検討項目

各ステップごとに医薬品の諸特性値を測定する.

(注) b) ビン包装品は, キャップが短時間に行なわれ, またキャップが適正に締められる限り, 透湿度が僅少なため一般に問題は生じないと考えられるので, 耐湿試験は除外する.

c) 医薬品が吸湿も放湿もしないように施すための方法であるので, できるだけピッタリと行なう.

d) このステップだけを取り出して行なうことは出来ない. かならずステップ 1 を終えてから実施する必要がある. また, このステップ以降は加湿しない.

分析技術の進歩と機器の開発により、微量成分の分離定量が容易となり、不純物や添加剤の検出及び定量など品質比較への利用の道が広がった。液体クロマトグラフなど適当な分析機器が設置されている施設では、純度試験による品質評価を行うことが望ましい。

7. 判定 前報²⁾と同じ。

II 注射剤品質比較試験法の基準の検討

1. 試料の採取

アンプル、バイアルなど1本を単位とし、ランダムサンプリングにより必要個数の2倍を採取する。

2. 測定順序

I-5. と同じ。

3. 測定項目

(1) 重量偏差

用時溶解の注射剤について行う。局方によって行うが、試料数は10~20で、局方適の場合は平均値の比較を行う。測定値記載は前報²⁾に同じ。

(2) 実容量

注射剤は容器より注射筒に吸引して使用されるので、注入量の正確を期するため若干の過量を充填することに定められているが、過量過ぎてはならない。局方では流動性液体と粘稠性液体についてそれぞれ限度が規定され、10個の平均容量について判定を行うことになっている。品質比較試験としては局方に従って行うが、試料数は10~20とし、局方適の場合は平均値の比較を行う。測定値記載は(1)に同じ。

(3) 含量

含量試験を行う。試料数は6~10が望ましい。

(4) 異物及び微粒子

不溶性異物、微粒子の混入は、よく整備された設備や環境下に製造された注射剤であっても避けることができない。異物の健康上への被害は明らかではないが、混入の少ない方が望ましいことはいうまでもない。また、異物検査は患者に対する安全性のほかに、製造工程環境をチェックする指標として大きい意味を持っている。品質比較試験に必要な項目である試験方法は局方によるのがよいが、微粒子カウンターによる方法やすべて肉眼検査による方法でもよいとした。試料数は肉眼検査の場合20、機器及びメンブランフィルターによる場合は6~10とする。

ところでUSP XXI (1985)では従来からの大容量注射液の異物検査に加えて、新たに小容量の検査を光しゃ蔽方式の機器により行うことを規定しているが、この方式を用いることも可能である。

(5) Bioavailability

考え方については前報²⁾と同じである。筋肉内及び皮下注の場合において本試験における比較が可能であるが、内用剤に比べて必要性は少ない。

(6) 安定性

光や熱によって分解する医薬品、溶液状態で経時すると、次第に失活する医薬品などを成分とする注射剤の品質を比較する場合、本試験の意義は大きい。

試料はアンプルまたはバイアルのまま、また用時溶解する粉末注射剤は容器のままか、または溶解し、一定条件下に一定期間放置し、経時的に含量(力価)、純度、スペクトル、pH、外観などの変化を観測し、製剤間の安定性の差を包装の評価を含めて判定する。

(7) その他

i) 無菌試験、発熱性物質試験、注射用ガラス容器試験、輸液用プラスチック容器試験、輸液用ゴムせん試験

局方にはこれらの試験法が収載されているが、品質比較を行う場合にこれらの試験が必要となることはほとんどないと思われる。したがって必要なときには随時局方に従い行うこととし、基準には取り上げなかった。

ii) pH 及び浸透圧

筋肉内及び皮下に注射する注射剤では局所の疼痛や刺激を緩和し、組織の破壊を防止しなければならない。静脈内投与の注射剤では溶血や赤血球の萎縮を防ぐ必要がある。このため注射剤は体液との等張化をはかり、pHを7.4に近付けることが望ましいとされる。一方、pHは主薬成分の安定性や溶解度に密接に関係しているので、必ずしも体液pHに近いのが最善とはいえない。また、等張溶液でも溶血を起こしたり、高張でも安全なものもある。市販の製剤ではこれらの事情の反映か、pHは6~7が最も多いが1~12に広く分布し、浸透圧比は0.9~2に63.1%が集中しているという調査結果がある。

pH 及び浸透圧比は安全性の見地から添付文書に記載されているが、pHについては1.5程度の幅のあるのが通例であり、他剤との配合性にも大きい影響を与える。品質比較の上では優劣を判定し難いので両者ともに重要性は小さいとはいえず全く無視することもできない。製剤の基本的な特性値として測定しておくことが望ましいが、添付文書の数値を代用してもよい。

iii) 予試験

前報²⁾と同様、測定手技の習熟、試験製剤の測定値への認識を得るため、事前の予試験は必要である。アンプル、バイアルの表示や包装の汚染、破損などのみられる製剤は本試験に至るまでもなく失格である。

iv) ロット間比較

注射剤の場合は液剤であるので、銘柄の均一性を判定する試験としての有用性は高く、実施の必要に迫られる機会は固形剤よりかなり多いと思われる。

v) 純度

I-6.(9), iii)と同じ。

4. 判定

前報²⁾と同じ。

III ま と め

本委員会は市販製剤の品質比較試験法の基準を作成する意図をもって発足した。良質の医薬品を選定して医療の場へ供給する責務を持つ病院薬剤師にとって、市販製剤の品質比較は重要な業務である。しかし品質比較試験の結果は学問分野にのみとどまらず、広く国内の医療機関や製薬会社に及ぶ可能性が大きく、経済的問題を無視することができない。したがって、病院薬剤師の行う品質比較試験は、公正な第三者的立場において、正確な実験を再現性のある実験方法をもって実施し、可能な限り統計学的手法を駆使して、比較する製剤間の品質の差を検出できる客観性に富んだ内容が要求されるものと考えられる。

問題の重要性に鑑み、まず初年度においては従来の品質比較試験報告の調査を行い、検討すべき方向と剤形決定の資料を得んとした。過去10年の本邦15誌、過去5年の海外8誌に取り上げられた剤形、データの統計処理の有無及び試験項目等について調査した。この結果内外合わせて全銘柄数の85.0%が内用剤によって占められ、国内ではその75%が錠剤・カプセル剤であることから、第2年度にはこれらを取り上げ、次いで第3年度には残りの散剤形態の内用剤と、内用剤に次いで多かった注射剤の品質比較試験法について検討した。

試験基準の性格、試験製剤の入手、保管、試料の採取、測定順序のランダム化は剤形に関係なく共通のものであり、第2年度の報告²⁾にまとめて述べた。

測定項目について考慮した点は、① その剤形に関して major test であるか minor test であるか、② authorize された試験法があるか(公定書収載を優先)、③再現性を保証する測定装置が市販されているか、④

官能検査の位置づけ、などである。

本委員会では、詳細な実験結果にもとづいて個々の品質試験法を立案するというよりも、試験を行うに際しての考え方、あり方に主眼を置いて検討を行ってきた。したがって、得られた結果はむしろ市販製剤品質比較試験のための指針と称する方が適当と思われる内容のものとなった。

十分に意をつくさない報告に終ったが、3年間にわたる委員会の検討結果を述べ、各位の御教示を得たい。

文 献

- 1) 神代昭, 石本敬三, 黒田健, 従二和彦, 龍原徹, 中野真汎, 山路昭: 病院薬学, 9, 75 (1983).
- 2) 神代昭, 石本敬三, 黒田健, 従二和彦, 龍原徹, 中野真汎, 山路昭: 病院薬学, 10, 61 (1984).
- 3) 青木大, 福田友昭, 石田定広: 薬剤学, 27, 293 (1967).
- 4) 福田友昭: 第27回日本薬学会近畿支部総会講演要旨集 (1977).
- 5) R. L. Carr: Chem. Engineer., Jan. 18, 163 (1965).
- 6) 青木大, 福田友昭, 笠原伸元, 石田定広: 薬剤学, 27, 267 (1967).
- 7) 西谷篤彦, 岩崎由雄: 月刊薬事, 24, 723(1982); 同, 27 (1984) 連載中.
- 8) 久保文苗, 上野高正, 堀岡正義, 幸保文治, 仲井由宣, 石原利: 薬剤学, 19, 276 (1959).
- 9) 梅沢修, 杉原正泰, 中島繁美: 病院薬学, 8, 41 (1982).
- 10) 斎藤太郎, 有田隆一, 幸保文治, 里村高次, 中川富士雄, 中島繁美, 平岡栄一, 堀岡正義, 渡辺敬一: 薬剤学, 36, 別冊付録3 (1976).
- 11) 岡田寿太郎, 北沢式文, 伊藤洋子: 薬剤学, 35, 1 (1975).
- 12) 島川治巳, 小野彪, 小原邦子, 本城由美子: 病院薬学, 6, 276 (1981).

その他の参考書

- 永瀬一郎監修: “調剤指針注解,” 第4版, 薬事日報社, 東京, 1982.
- 井口定男監修: “新総合薬剤学,” II, 医歯薬出版, 東京, 1982.
- 津田恭介, 野上 寿: “医薬品開発基礎講座,” XI, 地人書館, 東京, 1971.
- 紀氏汎恵: “医薬品の試験の実際,” 医薬ジャーナル社, 大阪, 1978.