

医薬品の分析と日本薬局方

中央薬事審議会 内 山 充
日本薬局方部会長

日本薬局方の性格など

日本薬局方は、医療上の重要さの高い医薬品の品質規格を定めた公定書である。そこには、原薬あるいはそれらの代表的な製剤の性状、含量、不純物などに関する規格（値）が示されている。というより規格に適合するかどうかを試験する方法が収載されているといったほうがよい。品質規格は医薬品の ID であるわけだが、われわれの持っている ID カードが単にわれわれの姓名や住所を証明するだけでなく生活状況の保証にも役立つように、医薬品の規格も、品質のほかにその有効性と安全性を同時に保証するという意味を持っている。それは、市場流通後の医薬品の有効性と安全性を実証するものは動物実験でも臨床実験でもなく規格試験のみであるからである。

分析化学とのかかわり：薬局方に記された試験法は、そこに収載されている医薬品の試験のみならずすべての医薬品の試験に準用される。いわば医薬品の規格分析の具備条件や水準を判断する標準という役割を持っている。それゆえ薬局方は分析化学の進歩と密接に共役していなければならない。逆に分析化学者（特に医薬品関連の）は、薬局方を決して無縁のものと考えず、各人が主体的かつ積極的にこれに関与して、内容をより合目的に改善するために研究成果を生かすようお願いしたい。

規格分析の特徴：規格分析法では感度よりも精度を重視する。ということは検出下限が低いことよりも回収率の高いことが求められる。更に、相互対比性を得るために再現性のよいことが必要である。これは、回収率よりも感度を求めることの多い食品、環境や生体試料中の残留分析と比べて特徴的である。いいかえれば、不存在の証明に大きなウェイトが置かれることの多い残留分析と、ある限度値の上か下かの厳密な判定を必要とする規格分析の差である。

薬局方と承認申請書：同じ規格試験法でもこの両者は目的範囲が異なる。薬局方の試験法は多種類の商品に共通して適用されるものなので、精度と感度が十分であればなるべく実施しやすい操作条件を備えた汎用性の高い方法を優先的に採用する。一方、医薬品の製造（輸入）承認申請に付ける試験法には、当該医薬品の特色を見分け保証するという目的も加味される。従って、原則的には薬局方に準じるが特殊な手法や条件を活用して、当該医薬品の特色を実証するという目的を達成するよう考慮すべきである。

第 11 改正日本薬局方のねらい

現行の第 10 改正日本薬局方は、5 年ごとの改訂期に当たり本年 4 月 1 日に第 11 改正薬局方が公布される。改正に際しての方針は、上記規格書としての特徴をより具体化することにつぎるが、それ

はとりもなおさず医薬品分析の基礎にも通じるものである。改正の考え方のうち分析操作に関連した幾つかの例を次に示す。

操作法はできるだけ合理的に簡便化し過度の正確さは求めない：測容操作に全量ピペットやメスフラスコを用いなければならないケースを正しく理解する。例えば、内標準物質を用いた定量法ではどのステップを正確に行えば結果が正確になるかを正しく表現し操作を簡便にする。又、相対比較（含量均一性試験など）には定量値を用いずとも測定値（シグナルの大きさ）でよい。更に、溶状や pH の測定にはメスフラスコで試料溶液を作る必要はない。

定量分析には回収率、定性分析には空試験の確認が基本である：回収率が低いために規格に適合している（限度値以下である）と見誤まれることを避けるため、純度試験のほぼ全項目にわたり回収率の検討を実験的に行い、多くの医薬品について前処理条件を変更した。それに伴い重金属の試料溶液の調製法として、硝酸マグネシウムのエタノール溶液（1→10）を加えて燃焼後硫酸で強熱灰化する方法が新たに第 4 法として一般試験法に加えられた。確認試験はブランクが陰性であることを注意して検討した。

常に感度の検証を行うことが必要である：検出感度が常に一定であることは限度試験には必須である。定量法や純度試験における HPLC や GC の操作条件には感度の試験法を明示した。又 TLC による純度試験には、検出感度の検証のため試料溶液と並べて標準溶液（限度値に相当する）をスポットし、不純物のスポットをそれと比較する方法を全面的に採用した。

検知能力の高い簡易な操作法を大幅に利用する：純度試験としての溶状は、含量やスペクトル変化よりも鋭敏であり良い指標である。TLC を用いる類縁物質の試験は不純物の全ぼうを知るのに便利である。この際の TLC の発色には原薬の化学構造に特異的な試薬よりも、UV やヨウ素のような非特異的で感度の高い方法を用いる。

普及度の高い新技術の導入：今や HPLC は医薬品の分析には広く普及しているが、薬局方では標準品のないものには相対的定量法は適用できないので、残念ながら今回も幾つかのステロイドと脂溶性ビタミンに HPLC による定量法が導入されたにとどまった。しかし製剤の定量法としては今後多くのものに導入していくことになるだろう。

クリーンアナリシスへの指向：ヒ素の装置 A は全部装置 B に変え実験的検討を終えた。マイヤー試薬、ネスラー試薬、ベンゼン、シアン化合物、カドミウム、ナトリウムメトキシドなどを用いる試験法も大部分クリーンアナリシスへと変更された。

おわりに：薬局方は日本の薬品分析の技術基盤を示すものである。上記改訂のねらいに合う優れた研究成果を中央薬事審議会日本薬局方部会（事務局：厚生省薬務局安全課）にお寄せ願ひ次の改正に反映させていただきたいと願うものである。