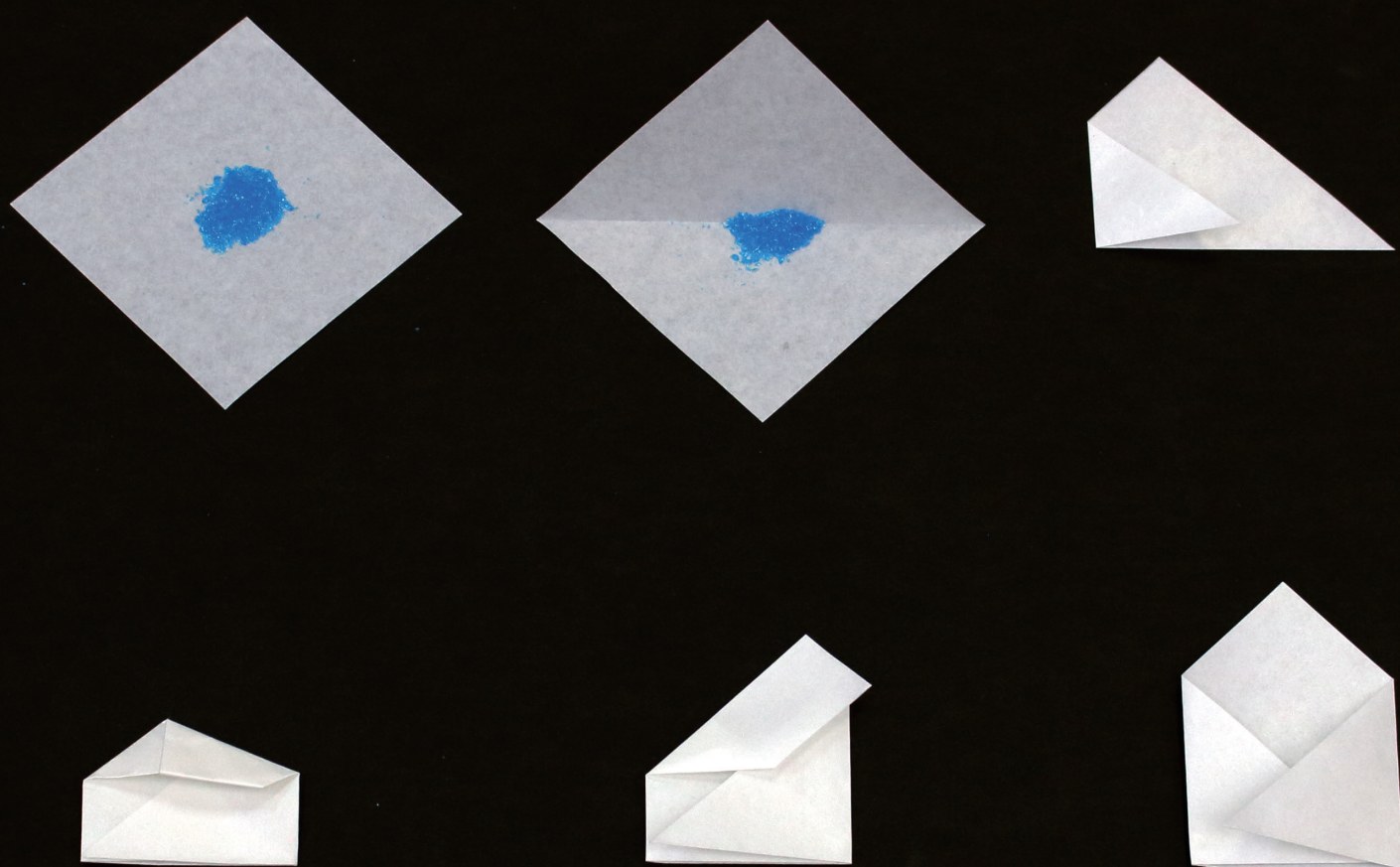


TECHNORIDGE

2021 327



薬包紙の折り方

特集 薬業振興部の紹介

TECHNORIDGE

2021 327



目次

巻頭言	2
正しく「量る」には ～基準と器具～	3
重金属試験法	4
有機体炭素試験法	6
新人紹介・機器紹介	8

医薬品、医薬部外品、化粧品の 「安全・安心」をサポート！

編集担当
藤原 麻紀子

工業技術センター（以下、当センター）の薬業振興部（以下、当部）は、『薬業』という名のとおり、主に医薬品、医薬部外品、化粧品（以下、医薬品など）に関連する試験・研究を担当しています。

当部の起源は、昭和37年3月に県内製薬関係業界の要望により、医薬品などの生産振興と業界の指導・育成を図る機関として県庁舎内に設置された「和歌山県薬事指導所」になります。ここでは、主に日本薬局方（以下、日局）、医薬部外品原料規格（以下、外原規）などによる規格試験・製品の品質管理などの試験分析・研究を行ってきました。その後、庁舎移転を経て、平成14年4月1日、当センターに統合され、現在に至ります。ちなみに、医薬品などを担当する部署が鉱工業系の公設試験研究機関に属しているのは、全国的にも非常にまれで当センターの特徴の一つとなっています。

当センターに統合されてからは、医薬品などの製造販売承認申請支援の拡充をはじめ、全有機体炭素定量装置、微量水分測定装置、ヘッドスペースガスクロマトグラフなどの機器を整備し、新たな試験法に対応するなど業界を取り巻く環境の変化に即応してまいりました。また、サンショウ、ビワ、テンダイウヤクなど地域資源を利用したものづくりに関する研究などにも取り組むとともに、AIを用いた虫よけ植物の探索に関する研究など独自の研究にも注力しております。

本号では、日本における医薬品の性状や品質の適正を図るために必要な規格や基準、標準的な試験法などが収載された公的な医薬品の規格基準書である日局に焦点を合わせ、日局で使用される文言の定義や収載されている試験法について幾つか紹介いたします。

当部では、今後とも医薬品などの適正な品質を確保するため、試験分析・技術支援により関係企業の皆様をサポートするとともに、地域資源を利用した研究にも努めてまいりますので、関連分野で何かお手伝いできることがございましたら、お気軽にご連絡ください。

薬業振興部長 宮井 一行

〔参考文献〕
和歌山県工業技術センター 創立100周年記念誌
テクノリッジ296号
テクノリッジ312号

正しく「量る」には ～基準と器具～

薬業振興部 藤原 麻紀子

はじめに

何かを“はかる”ことは、誰でも 1 度は経験しているでしょう。“はかる”とは、何かの性質又は量を「数値」という目に見える形で表すことです。分析等においても“はかる”ことは基本的かつ重要な工程です。今回は、その中でも「量る」に関連した日局の通則項目と適切な器具使用について説明します。

「精密に」、「正確に」量る

各種試験の規格には「量る」という単語がよく出てきますが、その単語の前に「精密に」もしくは「正確に」という文言が付随していることがあります。一見、似ている言葉のように見えますが、日局においては、下記のように明確に違いが定義されています。

質量を「精密に量る」とは、量るべき最小位を考慮し、0.1mg, 10 μ g, 1 μ g 又は 0.1 μ g まで量ることを意味し、また、質量を「正確に量る」とは、指示された数値の質量をその桁数まで量ることを意味する。
＜日本薬局方 通則第 24 項＞

これだけでは何のことか分からないかと思います。これをわかりやすく言い換えると、「精密に」とは、「量りたい質量の 1000 分の 1 の桁までの読取限度を持つはかりを用いて、その桁まで読み取る」となります。例えば、「0.1g を精密に量る」という場合には、「読取限度が『0.1g の 1000 分の 1 の桁である 0.1mg』以下のはかり」を用いて、読取限度の桁まで読み取る、ということになります。一方「正確に」とは、規格等に記載されている最小の位の「次の桁の数値を四捨五入した時に、指示された数値になるよう量る」ことを意味します。例えば、「2.000g を正確に量る」とは、1.9995 ～ 2.0004g の間に入るように量ることですし、「5g を正確に量る」とは、4.5 ～ 5.4g の間に入るように量ることになります。

「約」はどのくらい？

「約」という言葉は日常でもよく使われています。そ

して、その示す範囲は人によって異なることもあります。日局においては、この「約」の範囲も明確に定義されています。

定量に供する試料の採取量に「約」を付けたものは、記載された量の $\pm 10\%$ の範囲をいう。
＜日本薬局方 通則第 39 項より抜粋＞

例えば、「約 10mg を量る」とは、9 ～ 11mg の範囲で量ることになります。

適切な器具の選び方

これまでは、日局における適切な量り方とその基準についてお話ししてきました。今度は、使用する器具の適切な選び方について説明します。

まず、はかりについてですが、精密に量る必要がある場合は「試料量の 0.1% 以下の誤差で量り取れる機種を選択すること」とされていますので、該当するはかりを選ぶことになります。一方、精密に量る必要がない場合は調剤はかりを使用してもかまいません（表 1）。

また、液体試料で「正確に」量ると記載されている場合には、全量ピペット（ホールピペット）や全量フラスコ（メスフラスコ）を用いることになります。また、記載されていない場合には、メスピペットや駒込ピペット、メスシリンダーなどを必要に応じて使い分けます。

おわりに

一口に“はかる”と言っても、様々な基準や器具があります。それらを理解した上で分析を行うことにより、より正確な結果を得ることができます。当部では、年に 2 回、実習形式の日本薬局方講習会を開催しています。基準や器具の使用方法などについてもう少し学びたい方や興味のある方は、是非ともご参加ください。

[参考文献]
図解入門 よくわかる 最新分析化学の基本と仕組み
第十七改正 日本薬局方解説書
第十八改正 日本薬局方

表 1 化学分析用はかり

	最大秤量 (g)	読取限度 (mg)
化学はかり	100 ～ 200	0.1
セミマイクロ化学はかり	10 ～ 50	0.01
マイクロ化学はかり	10 ～ 20	0.001
調剤はかり	50 ～ 200	1

重金属試験法

薬業振興部 藤原 麻紀子

はじめに

医薬品等への不純物の混入は、その安全性と製造企業への信頼を損なうことにつながるので、防がなくてはなりません。そのため、日局では製造工程や原料由来などによる不純物を確認するため、純度試験^{*1}が設定されています。その一つに、有害性のある重金属を対象とした「重金属試験法」があります。

試験法の概要

この重金属試験法とは、鉛やビスマス、銅、カドミウム、アンチモン、スズ、水銀などが酸性の水溶液中で硫化ナトリウムと反応し、黄色から褐黒色の不溶性硫化物を生成する性質を利用したものです。

具体的には、試料（医薬品）ごとに設定されている量の鉛標準液を加えた比較液と、試料から調製した検液に硫化ナトリウム試液を1滴ずつ添加し、5分後の色を比較することで、その試料中の重金属の量が限度値以下であるか否かを確認します。

上記のように、この試験を実施するためには、まず試料を水に溶かす必要があります。しかしながら、試料の物理的・化学的特性は様々であり、単に水に溶け

なかったり、溶けたとしても、溶液の判定に影響を与えるような着色があったり、沈殿物が発生したりすることもあります。そのため、日局においては、試料を調製する4つの方法が記載されています。今回は、その調製方法などについて説明します。

検液の調製方法と特徴

第1法（図1）では、水に溶ける性質をもっていて、希酢酸を加えても沈殿を生じるなどの変化が起こらず、添加回収試験^{*2}での回収率が良い試料が対象となります。しかし、試料が水に溶けない、検液に色がついている、試料が重金属に干渉してしまうなどといった場合、第2～4法（図2～4）のうちで回収率が良い方法が選ばれます。

第2～4法は、使用している試薬や手順が一部異なりますが、加熱して炭化した後に、強熱し、試料中の有機化合物を灰化するのは同じです。試料を灰化することで、水溶液にしやすくなります。

第2法（図2）は、日局収載品のうち有機系医薬品の多くで用いられています。第2法で回収率が悪い場合には、第4法が用いられます。

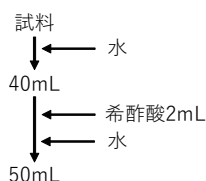


図1 第1法

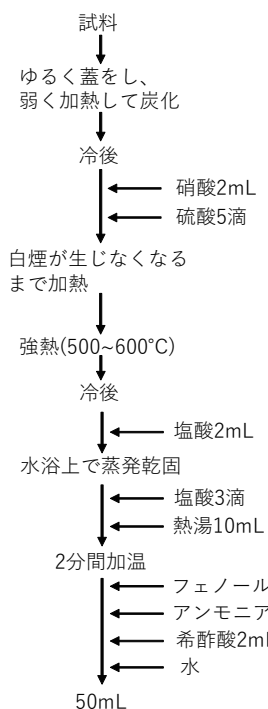


図2 第2法

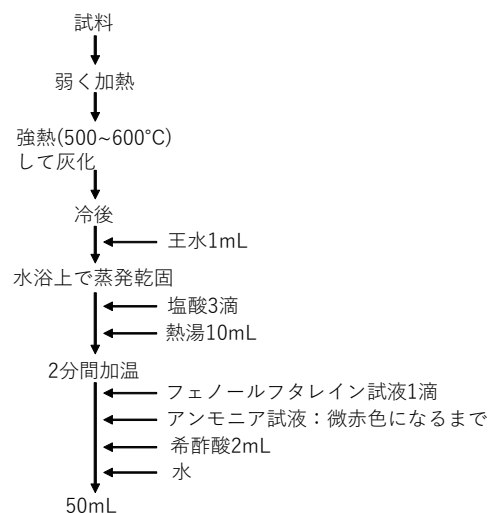


図3 第3法

第4法(図4)は灰化補助剤である硝酸マグネシウム六水和物のエタノール溶液を用い、灰化の際の酸化を促進させます。灰化補助剤として硝酸マグネシウムが利用されるのは、強熱時の飛散や重金属の揮散が比較的少ないためです。

第3法(図3)の特徴は、灰化後に王水を用いる点です。試料灰化時に銅などの還元性金属又は不溶性金属酸化物が生じると、第2法と第4法で用いられる塩酸では十分に溶けないため、王水を用いてこれらの残留物を溶かし、検液を調製します。

試験方法が定まっていない試料では、これらの特徴と試料の特性を考慮した上で、回収率が良い検液の調製方法を検討していきます。また、試料によっては、別に定められた方法で試験を行うことがあります。例えば、日局収載品の「硫酸亜鉛水和物」では、シアン化カリウム試液を加えて、亜鉛イオンと硫化ナトリウムが反応しないようにした後に試験を行います。

おわりに

通常、有機化合物の灰化には、高温での加熱による乾式灰化又は酸化力のある酸や混酸を用いた湿式分解が用いられます。今回、日局における重金属試験法について説明しましたが、医薬品以外(外原規、食品添加物公定書)でも重金属試験法は定められており、幅

広く用いられている純度試験の1つです。しかし、灰化の操作が煩雑な部分もあるため、試験分析が上手くいかない場合もあります。もし、灰化の操作等でお困りのことがありましたら、当部までお気軽にご相談ください。

※1 純度試験とは

医薬品中に混在する不純物の含有量などを規定する試験で、日局試験における重要なものの一つです。医薬品には、人体にとって有害となる物質、不要な物質などの混入は可能ながざり排除されることが望ましいですが、完全に排除することは困難です。そこで安全性を考慮し、これらの不純物について限度を設け、試験方法が設定されています。

※2 添加回収試験とは

試料に分析対象物質の標準物質(重金属試験法では、鉛)を既知量加え、添加した量が正確に測定結果に反映されているかどうかを確認する試験です。試験方法が適切であるかを判定するために使用されます。

[参考文献]

第十七改正 日本薬局方解説書
第十七改正 日本薬局方 技術情報 JPTI2016
クリスチャン分析化学 原書7版 I. 基礎編
テクノリッジ 298号

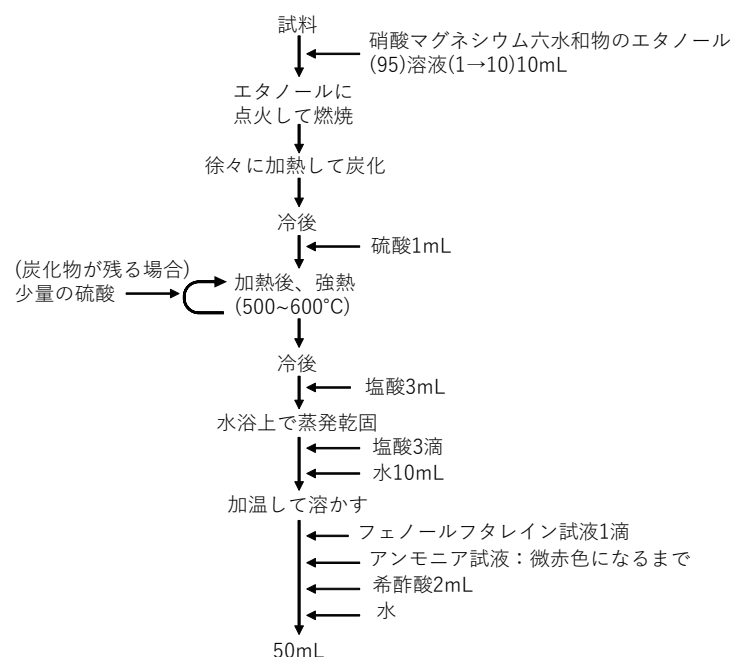


図4 第4法

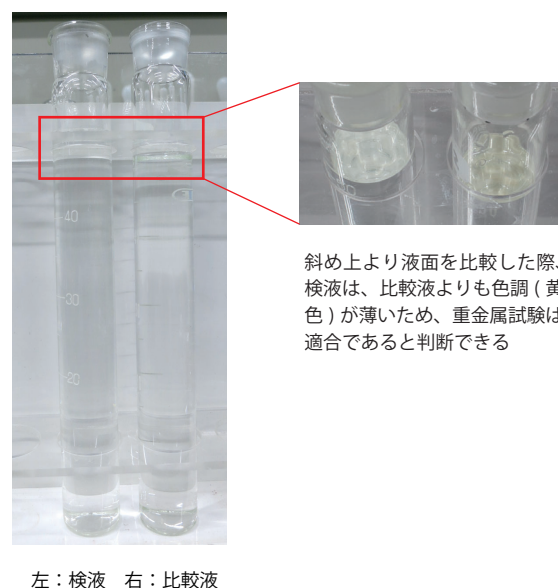


図5 検液と比較液

有機体炭素試験法

薬業振興部 森 めぐみ

はじめに

医薬品の製造工程に用いられる水は、「製薬用水」と呼ばれています。その用途は、医薬品原料の溶解や造粒時の添加、製造設備の洗浄など様々であり、医薬品の製造工程において、この水は必要不可欠なものです。製薬用水は、最終的に液剤や注射剤などの製品そのものに含まれる場合も多く、医薬品の安全性や品質に深く関係し、高度な品質管理が求められています。そのため、日局では製薬用水に関連する基準が定められ、その基準に対して「適合する」ことが要求されています。

また、この基準の中には、いくつかの指標が利用されています。その指標の一つである全有機体炭素 (Total Organic Carbon: TOC) は、有機物による水質汚染の度合いを示すものとして用いられています。水の汚染物質には、糖類、タンパク質、油脂、これらの分解物など多様な有機物が含まれますが、TOC は、これらの有機物の総量を「炭素の量」として表すことができます。そのため、TOC を指標とした水質管理は、製薬用水の品質管理に有効であり、日局では「有機体炭素試験法」として収載されています。今回は、この試験法について、ご紹介します。

常水、精製水の TOC 基準値

日局では、製薬用水は「常水」、「精製水」、「滅菌精製水」、「注射用水」等に分類されています。その中で「常水」、「精製水」、「注射用水」については、TOC の基準値が規定され、これに対して適合することが求められています。当部では、主に「常水」、「精製水」について、この試験を行っています。

日局において、「常水」は、下記のように定義されています。

本品は、水道法第 4 条に基づく水質基準 (平成 15 年厚生労働省令第 101 号) に適合する。なお、本品を井水、工業用水等から各施設において製造する場合は、当該基準によるほか、次の試験に適合する水とする。

純度試験 アンモニウム <1.02> 本品 30 mL を検液とし、試験を行う。比較液はアンモニウム標準液 0.15 mL にアンモニウム試験用水を加えて 30 mL とする (0.05 mg/L 以下)。

<日本薬局方 医薬品各条 「常水」>

このように、常水には水道法が適用されるため、TOC の基準値は「3 mg/L 以下」と規定されています。

また、「精製水」は下記のように定義されています。

本品は、イオン交換、蒸留、逆浸透又は限外ろ過などを単独あるいは組み合わせたシステムにより、「常水」より製したものである。本品は、製造後、速やかに用いる。ただし、微生物の増殖抑制が図られる場合、一時的にこれを保存することができる。

性状 本品は無色澄明の液で、においはない。

純度試験 有機体炭素 <2.59> 試験を行うとき、0.50 mg/L 以下である。

導電率 <2.51> 次の方法により試験を行うとき、本品の導電率 (25℃) は $2.1 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ 以下である。

<日本薬局方 医薬品各条 「精製水」より抜粋>

TOC を測定する

TOC の量、すなわち水中の有機物の総量を表す「炭素の量」は、どのように測定されるのでしょうか。

日局において「有機体炭素試験法」は、下記のように定義されています。

有機体炭素試験法は、水中に存在する有機物を構成する炭素 (有機体炭素) の量を測定する方法である。通例、有機物を燃焼により分解する乾式分解法や、有機物を紫外線照射又は酸化剤を添加することにより分解する湿式分解法で二酸化炭素に分解した後、赤外線分析法、電気伝導率測定法又は比抵抗測定法などの適当な方法で二酸化炭素の量を定量し、その値から水中に存在する有機体炭素の量を求める方法である。

水中に存在する炭素には有機体の炭素と無機体の炭素があり、測定に際しては水中の総炭素量を測定した後、無機体の炭素の量を差し引くか、あらかじめ水中の無機体の炭素を除去した後、残った有機体炭素の量を測定する。

<日本薬局方 一般試験法 2.59 「有機体炭素試験法」より抜粋>

水中のすべての炭素は TC (総炭素) として、TOC と IC (無機体炭素) から構成されています (図 1)。

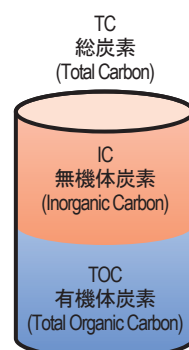


図 1 水中の炭素の分類

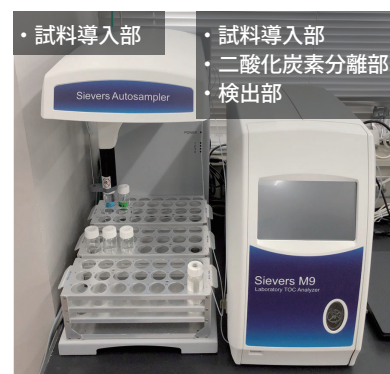


図 2 全有機体炭素定量装置の構成

TOC の量は、試料に応じて日局に記載された方法を選択することにより、測定することができます。なお、当センターにおいて令和 2 年度に更新した全有機体炭素定量装置は、湿式分解法と電気伝導率測定法（ガス透過膜導電率測定）を採用しています（図 2）。

環境からの汚染が TOC 測定に与える影響

日局では、前述の測定方法とともに、有機体炭素試験法「4. 操作法」において、さらに下記のように記載されています。

試料を容器に採取した後、測定を行うとき、試料採取及び測定は有機溶媒及びこれと同様に本試験の結果に影響を与える物質の使用を禁止した、できるだけ清浄な環境のもとで行い、できるだけ大きい容器に大量の試料を採取して行うことが望ましい。また、測定は試料採取後できるだけ速やかに行うことが望ましい。

＜日本薬局方 一般試験法 2.59「有機体炭素試験法」より抜粋＞

では、なぜ試料採取時や測定時には、このような注意が必要なのでしょう。

水は空気に触れると、空気中の二酸化炭素や微量の有機物などを吸収するため、少しずつ変質していきます。水が環境からどの程度、影響を受けるのかについて、不純物を限りなく除去した高純度の水である超純水を例に見てみましょう。

図 3 では、超純水を清浄な実験室で放置した場合、採水時の比抵抗（ $18.2\text{M}\Omega\cdot\text{cm}$ ）は、時間の経過とともに 60 分後には約 $4\text{M}\Omega\cdot\text{cm}$ まで低下しています。この結果から、超純水は清浄な実験室で放置した場合でも、微量の空気中の不純物（炭酸などの無機イオン）が溶け込んでいくことが示唆され、試料採取後はできるだけ速やかに測定を行うことが望ましいことがわかります。一方、揮発性有機溶媒濃度（VOC 濃度）が高い環境にある実験室に超純水を放置した場合は、清浄

な実験室で放置した場合に比べて、TOC の数値が著しく高くなる傾向にあります。例えば、図 4 に示すように、VOC の一つであるジクロロメタンの各室での濃度を見ると、溶媒保管実験室では VOC 濃度が高くなっており、ジクロロメタンよりも水に混じりにくいクロロホルムにおいても、同様の結果が得られています。これらの結果から、試料を採取・保管する際の環境によって、TOC の値にも影響を及ぼすことが示唆されました。

このように、TOC の測定では、試料の採取から測定までの環境によっては基準の適否に影響を与える場合もあるため、環境からの汚染には注意が必要ながわかります。

試料採取から測定までの注意点

試料を容器に採取した後、TOC を測定する場合、試料への環境からの汚染を防ぐためには、どのような注意が求められるでしょうか。

例えば、試料の採取時は、有機溶剤など使用していない清浄な環境の下、数分間、排水した後、清浄な採取容器に採水を行う必要があります。また、採水時に汚染に気づかない場合もありますが、手指や器具などが採水容器へ入ってしまったなど不注意による汚染も、TOC の値に影響を与えてしまうため、注意が必要な点の一つです。この他にも試料採水のための採水口が汚れていないか、あるいは採水容器が汚染されていないかなどにも注意が必要です。さらに、試料採取後は、できるだけ速やかに測定を行う必要があります。

おわりに

今回は、日局における有機体炭素試験法をご紹介しましたが、TOC は、米国、欧州など国内外の水質に関する様々な基準にも採用されています。TOC を指標とした水質管理では、例えば、装置の部品交換など製薬用水の製造に関わる環境の一部を変更した場合に、

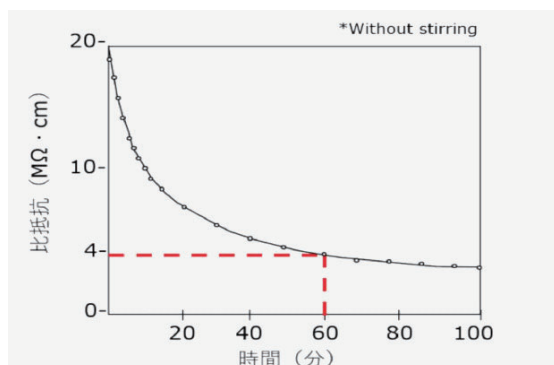


図 3 採水後の超純水の水質変化

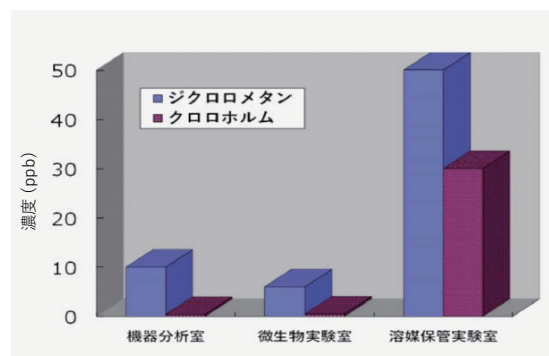


図 4 1 時間静置後の超純水中の VOC 濃度

有機体炭素試験法

TOC の数値にも変動が見られる場合があります。この試験法による継続的な水質管理は、製薬用水等の品質を恒常的に確保するための手立てとなりますので、お困りのことがございましたら、ご相談ください。

謝辞

本稿の一部資料（図3、4）については、令和2年度第1回和歌山県日本薬局方講習会（和歌山県工業技術センター、和歌山県薬務課、和歌山県製薬協会共催）資料に掲載され

たものであり、メルク株式会社様、セントラル科学株式会社様からご提供いただきました。厚く御礼申し上げます。

[参考文献]

厚生労働省 水質基準項目と基準値（51項目）
第十八改正日本薬局方
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 製薬用水の品質管理
令和2年度第1回和歌山県日本薬局方講習会資料



新人紹介

令和3年4月

農業試験場

食品開発部

氏名（職名）：小川 大輔（主査研究員）

専門分野：遺伝子工学、分子生物学

抱 負：農業分野で勤務してきた経験や培った知識を活かし、県内食品産業の発展に寄与できるよう努めてまいります。

新規採用

化学技術部

氏名（職名）：芳井 朝美（研究員）

専門分野：有機化学、材料化学

抱 負：これまで得た知識・経験を活かして、和歌山県産業の力になれるよう邁進したいと思います。

機器紹介

事業名：地域産業活性化促進事業

機器名：全有機体炭素定量装置

●この設備の仕様は？

○Sievers M9 ラボ型（セントラル科学株式会社）

○仕様

測定項目：TOC（全有機体炭素）、IC（無機体炭素）、TC（総炭素）

測定方式：湿式紫外線酸化法 + ガス透過膜式導電率測定方式

●この設備の特徴・用途は？

○特徴

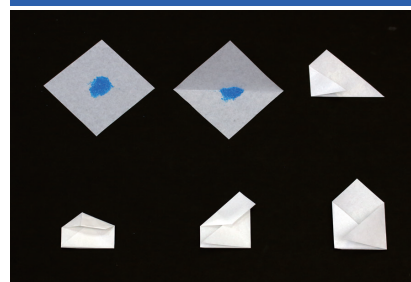
三薬局方（日本薬局方一般試験法 2.59 有機体炭素試験法、米国薬局方<643>Total Organic Carbon、欧州薬局方<2.2.44> Total Organic Carbon in water for pharmaceutical use）に適合しています。また、「水質基準に関する省令の規定に基づき厚生労働大臣が定める方法（平成15年7月22日厚生労働省告示第261号）」の全有機炭素計測定法による測定も可能です。

○用途

医薬品等製造業者で使用する精製水、医薬品等の試験に用いる水、常水（水道法第4条に基づく水質基準（平成15年厚生労働省令第101号）に適合する水）等に含まれる「全有機体炭素の量」の測定。



表紙の写真について



試薬等を量る時に用いる薬包紙ですが、表紙のように折りたたむことで、粉薬等をこぼさず持ち運ぶことができます。

技術情報誌
編集・発行／テクノリッジ
和歌山県工業技術センター
和歌山市小倉60番地

発行日／2021年7月30日
TEL／073-4777-2880
FAX／073-4777-01

印刷／有限会社 隆文社印刷所
住所／御坊市園5-12-1
TEL／073-822-0115