

## 第13改正日本薬局方含量均一性試験および重量偏差試験の 適用例および in-process tests としての可能性

香取 典子<sup>#</sup>・青柳 伸男・小嶋 茂雄

### Exceptional Application of Content Uniformity Test and Weight Variation Test in the Japanese Pharmacopoeia 13 revision and Usage of these Tests for In-process Tests

Noriko Katori<sup>#</sup>, Nobuo Aoyagi and Sigeo Kojima

The criteria of Content Uniformity test and Weight Variation test in JP 13 were greatly changed to reduce consumer's risk. The new criteria were set to keep the rate of defectives in lots passing the tests less than the acceptable rate. However, in some cases, the new criteria can not directly be applied to some formulations and several modifications are needed in the criteria. In this report, the several resolution of this problem are represented. The applicability of these tests for in-process tests is also discussed

**Keywords :** Japanese Pharmacopoeia, Content Uniformity Test, Weight Variation Test  
(Received May 30, 1997)

含量均一性試験及び重量偏差試験は、第13改正日本薬局方 (JP13) で大きく変更された<sup>1)</sup>。もっとも大きな変更は、これらの試験法の目的が、消費者 (患者) に対し治療の質を保証する事であることをはっきりと示し、単にバラツキを規定するだけではなく、表示量からの偏差も規定するように変更されたことである<sup>2,3)</sup>。また、JP12までは個数で判定を行う、いわゆる計数型の試験であったが、JP13からは、サンプルから得られた平均値と標準偏差及び判定係数から判定値を求める計量型の試験に改められた。

日局13の含量均一性試験及び重量偏差試験の適否の判定は、判定値  $|M - \bar{X}| + ks$  が15.0を超えるか否かによって決まる。Mは表示量、 $\bar{X}$ は平均値、sは標準偏差である。数値は全て表示量に対する%に換算されてから計算され、Mは通常100.0となる。このときの判定係数kは試験個数 (サンプルサイズ) によって異なり、10個のときは2.2、30個のときは1.9である。

#### 1. 規格をそのまま適用するのが難しい場合の対応

しかしながら、このような変更に伴い、JP13の規格をそのまま適用するのが難しいケースが出て来た。例えば、主薬含量が表示量から大きく偏るか、または表示量に相当する値が決められない場合 (例: 生薬製剤、増量仕込みを行う製剤)、定量値が非常にばらつきやすい場合 (例: 酵素

製剤、ホルモン製剤、その他のバイオ医薬品) などである。このようなケースをまとめると

- A. 製剤の平均含量が表示量を大きく超える場合
  - B. 含量が範囲で規定されていて、その範囲が広いもの
  - C. 本質的に含量のバラツキの大きい製剤
  - D. 定量誤差が大きい場合
  - E. その他の場合
- に分類される。

#### 1) 平均値が表示量と大きく異なる可能性がある場合

前述の A および B のように製剤の平均含量と表示量の差が大きい場合、例えば増量仕込み、生薬製剤などのケースでは次のような対応が考えられる。

- ① 限度値を緩くする (15.0 → 他の値)
- ② 表示量からの偏差を無視し、標準偏差のみを規定する。 ( $ks \leq 15.0$ )
- ③ USP の「含量規格の中心値が表示量の100%を越す場合」に準ずる

①のような対応を行う場合、どこまで限度値を大きくするかは個々の例によって異なる。しかし、25.0%にしてもまだ適合が困難な場合には、もはや含量均一性試験を行う意義がないと考えられる。このような場合には、②のようにバラツキだけを規定するか、主薬が均一に分散しているものと仮定して、重量偏差試験を適用すべきであろう。しかし、医薬品として確実な治療効果が要求されるような薬物に関しては、増量仕込みといえども無制限に上側のはみ出しが許容されるわけではないので、③のような USP の判定法すなわち、「試験して得られた試料平均が含量規格の

<sup>#</sup> To whom correspondence should be addressed: Noriko Katori; kami-yoga 1-18-1, Setagaya-ku, Tokyo 158, Japan (Tel: 03-3700-8486, Fax: 03-3707-6950, E. mail: katori@nins.go.jp)

本ステートメントは、日本薬学会第117回レギュラトリーサイエンス討論会 (1997.4, 東京) にて発表した内容をまとめたものである。

中心値を越すときは含量規格の中心値を、含量規格の中心値より小さくかつ表示量より大きいときは試料平均を、表示量より小さいときは表示量を偏差の基準値とする。」という方法を適用すべきと考えられる。

## 2) 個々の含量のバラツキが大きい場合

CおよびDのケースは、判定値  $|M - \bar{X}| + ks$  の中で  $s$  すなわち標準偏差が非常に大きくなる場合である。例えば、酵素、バイオ医薬品、定量誤差が非常に大などのようなケースが考えられる。このような場合には規格の限度値(15.0%)を適当な値に変える必要があると考えられる。どこまで限度値を大きくするかは個々の例によって異なるが、25.0%にしてもまだ適合が困難な場合にはもはや含量均一性試験を行う意義がないと考えられる。このような場合には、主薬が均一に分散しているものと仮定して、重量偏差試験を適用すべきである。判定計数  $k$  を小さくすることにより試験を緩くする方法は勧められない。なぜなら、試験によって保証される医薬品の品質(管理限界)自体が違ってしまふからである。

Eに該当するその他の疑問点としては、

- ・カプセルや糖衣錠をそのまま重量偏差試験してもよいか
  - ・多成分の製剤の場合はどうするか
  - ・使用期限ぎりぎりの製品の含量均一性試験
  - ・含量規格は、90~110%というように整数なのに、含量均一性試験および重量偏差試験では、なぜ限度値や  $M$  は100.0%と小数点以下第一位まで記載されているか
- などがあるが、日本薬局方フォーラム<sup>9)</sup>に詳しいQ&Aが掲載されているので参考にされたい。

## 2. 含量均一性および重量偏差試験の in-process tests としての可能性

日本ではこれらの試験を含む薬局方の試験法を最終試験として位置づけているが、GMPの推進に伴い製造工程での in-process tests としての位置づけも重要になっており、国際的にも承認の段階から in-process control を取り入れる方向にある。ICHのドラフト4.0, Q6Aでは「Uniformity of dosage units: ...If appropriate, these tests may be performed as in-process controls; the acceptance criteria should be included in the specification ....」の様に述べられており、新薬の承認申請書に記載する試験として、出荷試験だけでなく製造過程における試験(in-process tests)も認め、最終試験の負担を軽くする方向で議論が進められている。

例えば重量偏差試験を例にあげると、糖衣錠はコーティングを行う前の段階で重量偏差試験を行った方が、最終製品について行うより試験も簡便であり、また、精度よく試験できると考えられ。このような場合には、最終試験ではなく工程管理として行う in-process tests として位置づけた方がより合理的であると考えられる。

重量偏差試験の場合はどの製造段階で試験を行うかによってその性格付けが異なってくる。製造途中で工程試験として行った場合は製造状態のチェックとして性格づけられる。この場合は12局まで規格のような錠剤重量により限度値を変える、いわゆる従量規格を用いることが可能である。また、場合によっては重量を含量に換算する必要もないであろう。しかし、出荷(最終)試験あるいは製品の受入試験として重量偏差試験を行う場合は、重量偏差試験は含量均一性試験の代替法として位置づけられるため、重量が含量と関連することが前提となり、また、消費者危険を考慮した試験規格(サンプルサイズ、限度値)を採用する必要がある。また、一般に工程試験、出荷試験の場合には事前にロットについての情報がある程度蓄積されているため、全くの未知サンプルを試験する場合に比べてサンプルサイズを小さくできるが、現在のGMPでは、受入試験として位置づけられる局方の試験規格をそのまま出荷試験として用いている。これは推計学的な見地からいっても合理的とはいえない。状況の異なる場合にはそれに応じた試験規格を新たに考慮するのが妥当ではないかと考えられる。あるいは、薬局方の試験法にも、GMPに対応した試験(in-process test)を収載し、最終試験とは別に扱うことで、工程中の品質チェックを最終試験の代わりに用いることができれば無用な試験の手順を減らすことが可能になり、また試験の信頼性も向上すると考えられる。

## 文 献

- (1) 香取典子：第十三改正日本薬局方の改正点—含量均一性試験および重量偏差試験，薬局，47(5)，721(1996)
- (2) 香取典子，青柳伸男，小嶋茂雄：含量均一性試験・重量偏差試験法の改正案についての考察，日本薬局方フォーラム，4(2)，71-81(1995)
- (3) 厚生省薬務局研究開発振興課監修，「日本薬局方技術情報 1996」，薬業時報社，東京(1996)，p.76,99
- (4) 日局13含量均一性試験および重量偏差試験法の適用について—規格をそのまま適用するのが難しいケース—，日本薬局方フォーラム，6(1)，49-50(1997)