

国立医薬品食品衛生研究所へパリンナトリウム標準品 (Control 991)

斎藤博幸・岩田美保・前川京子・谷本 剛[#]・岡田敏史

Heparin Sodium Reference Standard (Control 991) of National Institute of Health Sciences

Hiroyuki Saito, Miho Iwata, Keiko Maekawa, Tsuyoshi Tanimoto[#] and Satoshi Okada

The National Institute of Health Sciences Reference Standard for Heparin Sodium (Control 991) was prepared. The potency of heparin sodium for the candidate reference standard was assayed against "Heparin Sodium Reference Standard (Control 871)" by JP Method in collaboration with 4 laboratories, and estimated as $1,453 \pm 25$ units per ampoule. The filling amounts of heparin sodium in ampoule was estimated as 7.46 ± 0.15 mg per ampoule, and the precision of filling into ampoule was about 2.0% as C.V.

Based on the above results, the candidate was defined as 1450 units per ampoule, and was authorized as the Heparin Sodium Reference Standard (Control 991) of the National Institute of Health Sciences.

Keywords: heparin sodium, reference standard, potency

日本薬局方「ヘパリンナトリウム」の定量法に用いられる国立医薬品食品衛生研究所「ヘパリンナトリウム標準品」は、前回製造後10数年を経過し、在庫量も減少したことから、今回、本標準品のロットを更新することとし、国立医薬品食品衛生研究所「ヘパリンナトリウム標準品 (Control 991)」(日本薬局方標準品)を製造したのでその結果を報告する。

1. 標準品原料

本標準品用原料としてのヘパリンナトリウムは清水製薬株式会社より入手した。本原料の供給元の特性値は次の通りである。比活性：203.7単位/mg(湿重量)，乾燥減量：6.65%，窒素含量：2.13%，ナトリウム含量：12.52%。

2. 標準品候補品の製造

標準品用原料(ヘパリンナトリウム)21gを注射用水3000mlに溶かし、メンブランフィルター(0.45 μ m)を用いてろ過する。ろ液1.0mlを正確に量り、バイアル瓶(容量：3ml，無色，ガラス製)に入れ、凍結乾燥した。凍結乾燥条件は次の通りとした。予備凍結：-20 $^{\circ}$ C，4時間，一次乾燥：-10 $^{\circ}$ C，96時間，10~13 Pa，二次乾燥：+30 $^{\circ}$ C，15時間，6~7 Pa。凍結乾燥後、バイアル瓶にゴム

栓及びアルミキャップを施し、密封した。

3. 試験方法

1) 力価測定

日本薬局方ヘパリンナトリウムの定量法に従って力価を測定した。力価を測定する際の標準品には前回ヘパリンナトリウム標準品(1,515単位/アンプル；Control 871)¹⁾を用いた。

2) 充てん量偏差試験

日本薬局方重量偏差試験法の「注射剤(用時溶解又は懸濁して用いる注射剤)」の操作法を準用して内容物の重量を測定した。

4. 試験結果

1) 力価

力価測定は4機関で行い、それぞれ14~24回の測定を行った(Table 1)。各機関での測定値の平均値はよく一致しており、測定値の変動係数(C.V.)も1.0~2.0%の範囲にあった。このことから、全測定値の単純平均値から標準品候補品の1バイアル中の力価を求めることとした。その結果、1バイアル中のヘパリンナトリウムの含有力価は $1,453 \pm 25$ 単位であった。

2) 充てん量の均一性

標準品候補品84バイアルについて、その充てん内容量の重量を測定し、充てんの均一性を検討した。Table 2に示すように、内容重量は 7.46 ± 0.15 mg ($n = 84$)，変動係数(C.V.)は2.0%であり、充てんの精度は十分に管理されて

[#] To whom correspondence should be addressed:
Tsuyoshi Tanimoto; 1-1-43 Hoenzaka, Chuo-ku, Osaka 540-0006, Japan; Tel: 06-6941-1533; Fax: 06-6942-0716;
E-mail: tanimoto@nihs.go.jp

いたと判断された。

結 論

へパリンナトリウム標準品の原料としてのへパリンナトリウムを入手し、これを溶解、分注、凍結乾燥することによって、標準品候補品を製造した。この標準品候補品の1バイアル当たりの内容物重量は $7.46 \pm 0.15\text{mg}$ (C.V.: 2.0%)であったことから、バイアルへの充てん精度はよく管理されたものと判断し、この標準品候補品の1バイアル当たりの含有力価を4機関の共同検定で試験した。試験の結果、1バイアル当たり $1,453 \pm 25$ 単位のへパリンナトリウムを含有するものと推定されたことから、本候補品は1バイアル中に1,450単位のへパリンナトリウムを含有するものと認定し、これを国立医薬品食品衛生研究所へパリンナトリウム標準品 (日本薬局方標準品), Control 991として配布をすることとした。

文 献

- 1) Yomota, C., Hasegawa, R., Komuro, T., Okada, S. and Kimura, T.: *Bull. Natl. Inst. Health Sci.*, **107**, 148 (1989)

Table 1 Results of collaborative assay for candidate Heparin Sodium Reference Standard

Exp. No.	Potency(unit)/vial			
	Lab. A	Lab. B	Lab. C	Lab. D
1	1,438	1,463	1,495	1,479
2	1,502	1,472	1,504	1,442
3	1,426	1,473	1,490	1,452
4	1,439	1,465	1,502	1,457
5	1,403	1,427	1,454	1,461
6	1,433	1,459	1,460	1,433
7	1,424	1,480	1,421	1,464
8	1,408	1,462	1,450	1,475
9	1,399	1,457	1,432	1,430
10	1,458	1,465	1,471	1,465
11	1,432	1,428	1,475	1,472
12	1,416	1,446	1,435	1,452
13	1,434	1,428	1,429	1,441
14	1,458	1,440	1,381	1,407
15		1,453	1,440	1,465
16		1,456	1,486	1,480
17		1,465	1,471	1,442
18		1,451	1,472	1,470
19		1,446	1,459	1,439
20		1,450	1,485	1,451
21		1,451	1,464	
22		1,450	1,489	
23		1,436	1,496	
24		1,434	1,479	
Mean	1,434	1,452	1,464	1,454
±S.D.	±27	±15	±30	±19
C.V.(%)	1.9	1.0	2.0	1.3
Total Mean	1,453±25			
±S.D.				

Table 2 Variation of filling amounts in vial of candidate Heparin Sodium Reference Standard

	Heparin sodium contents in vial (mg/vial)						n=84
7.30	7.54	7.64	7.23	7.34	7.49	7.28	
7.42	7.47	7.45	7.39	7.62	7.25	7.37	
7.34	7.13	7.46	7.34	7.18	7.34	7.47	
7.40	7.48	7.59	7.73	7.56	7.54	7.54	
7.65	7.41	7.29	7.79	7.52	7.42	7.11	
7.19	7.14	7.62	7.72	7.56	7.60	7.34	
7.53	7.33	7.35	7.42	7.40	7.75	7.42	
7.41	7.65	7.26	7.58	7.66	7.15	7.81	
7.35	7.44	7.80	7.39	7.25	7.41	7.78	
7.66	7.28	7.69	7.65	7.26	7.83	7.46	
7.75	7.54	7.38	7.36	7.51	7.36	7.33	
7.36	7.74	7.52	7.19	7.43	7.29	7.61	
Mean±S.D.:	7.46±0.15,					C.V.:	2.0%