

Table 2. m/z of peaks obtained from several biological pharmaceuticals using a matrix premixed with macromolecules

Proprietary Name	Active Ingredient	Control		Transferrin		Poly-lysine	
		MEAN	± SD	MEAN	± SD	MEAN	± SD
HANP 1000	carperitide	3077	± 1	3078	± 1	3078	± 1
Glucagon G Novo	glucagon	3480	± 1	3482	± 1	3480	± 1
Humulin R U-100	human insulin	5806	± 1	5806	± 2	5805	± 1
NovoRapid 300	insulin aspart	5824	± 2	5824	± 1	5824	± 2
Somazon 10mg	somatomedin C	7646	± 2	7645	± 1	7647	± 1
Celeuk 40	celmoleukin	15379	± 1	15377	± 1	15377	± 1
Imunace 35	teceleukin	15507	± 1	15508	± 1	15510	± 2
Intron A 1000	interferon (IFN)-alpha-2b	19227	± 4	19223	± 3	19225	± 1
Advaferon 1200	IFN-alphacon-1	19453	± 23	19542	± 25	19545	± 21
Biogamma 200	IFN-gamma-1a	17184	± 8	17171	± 7	17174	± 4
Genotropin 5.3mg	human growth hormone	22074	± 5	22072	± 3	22071	± 5
Pegintron 150	PEG IFN	32030	± 500	32024	± 253	32263	± 547
Solinase 2,600,000	pamiteplase	54652	± 342	54325	± 21	54474	± 211
Activacin 6,000,000	alteplase	66286	± 618	65666	± 384	65600	± 294
Remicade 100	infliximab	149380	± 208	149194	± 56	149192	± 70

Each entry is the average of the m/z values from eight diluted samples (x1, x2, ...x128).

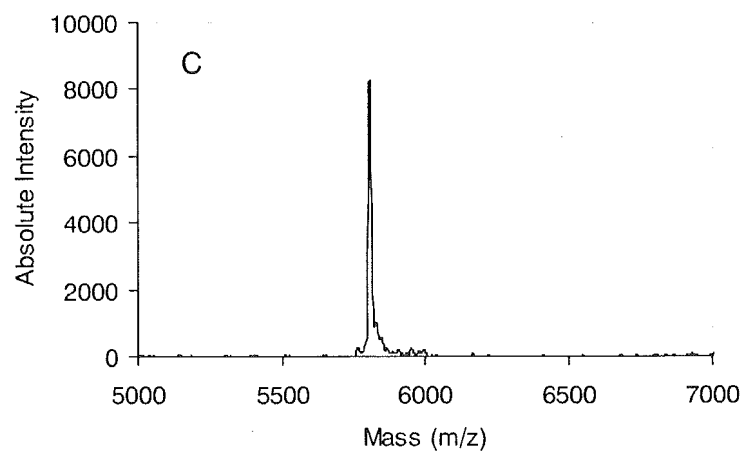
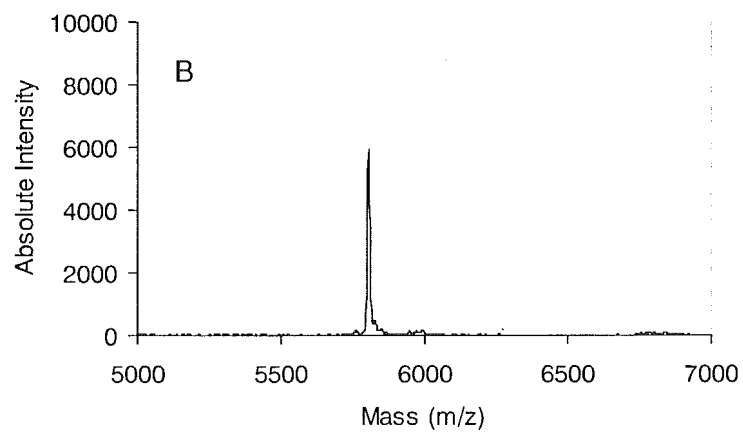
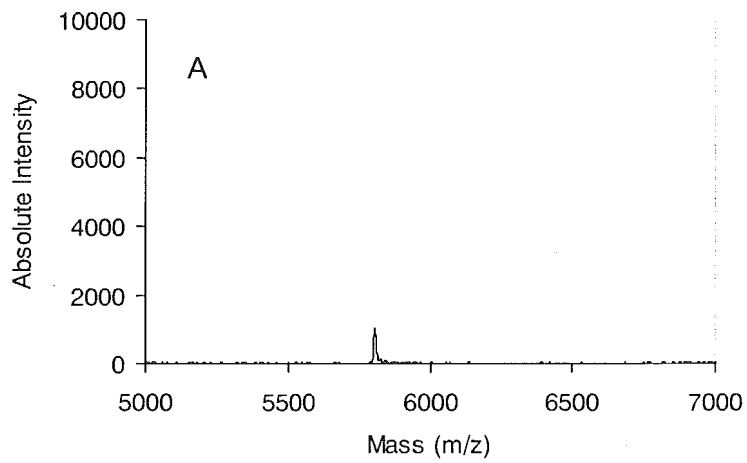


Figure 1. MALDI mass spectra produced from insulin. (A) Control CHCA, (B) BSA (0.1 mg/mL)-mixed CHCA, and (C)

poly-lysine (MW 150,000-300,000; 0.5 mg/mL)-mixed CHCA was used as the matrix.

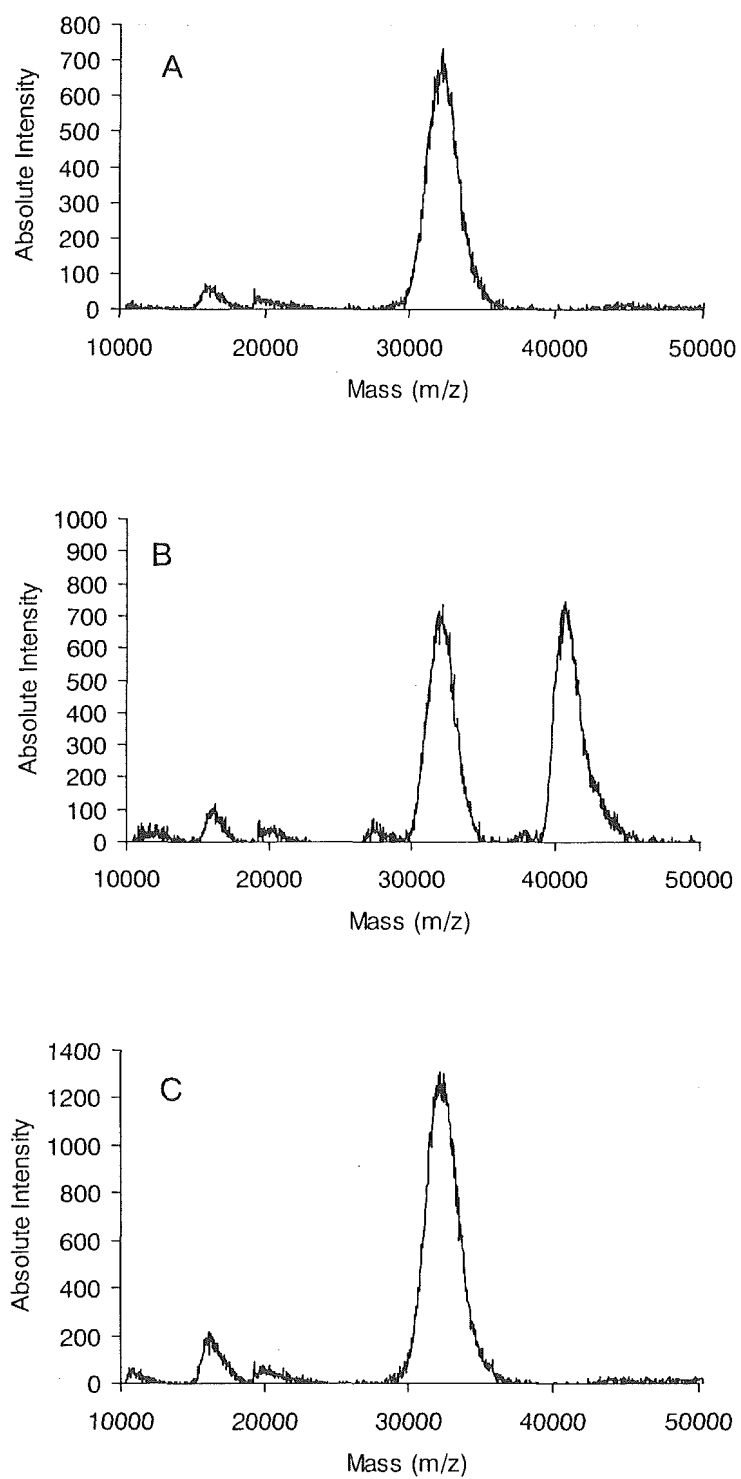


Figure 2. MALDI mass spectra produced from PEG-IFN. (A) Control sinapinic acid, (B) Tf (1 mg/mL)-mixed sinapinic acid, and (C) poly-lysine (1 mg/mL)-mixed sinapinic acid was used as the matrix.

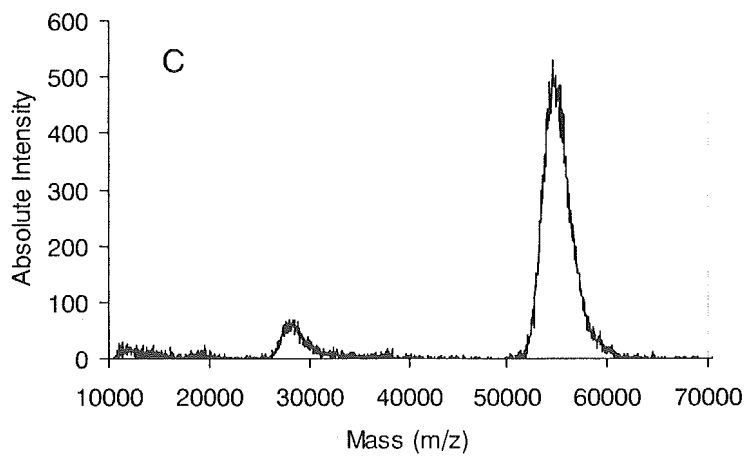
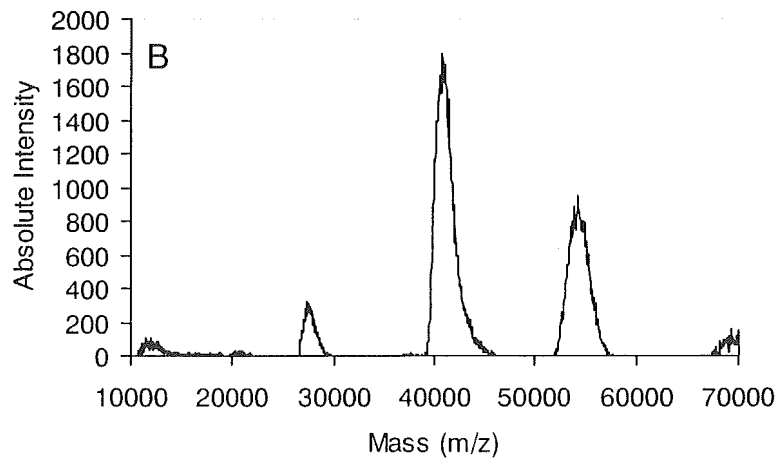
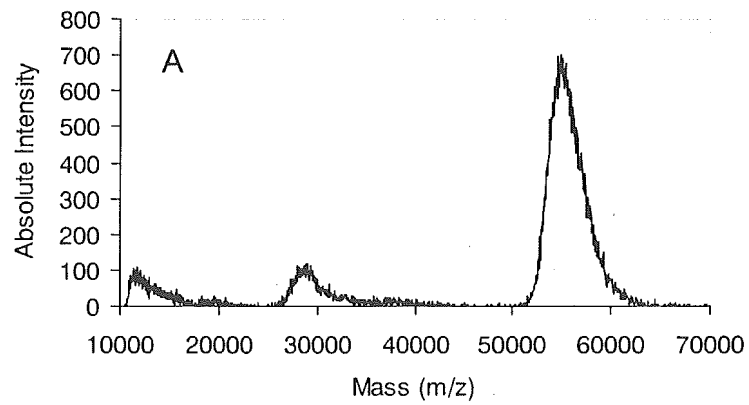


Figure 3. MALDI mass spectra produced from changed t-PA. (A) Control sinapinic acid, (B) Tf (1 mg/mL)-mixed sinapinic acid, and (C) poly-lysine (1 mg/mL)-mixed sinapinic acid was used as the matrix.

日本薬局方等医薬品基準の国際ハーモナイゼーションに関する研究
分担研究報告書

「生薬に関する試験方法ならびに各条の改正と国際調和に関する研究」

分担研究者 関田節子 徳島文理大学香川薬学部

研究要旨 日本薬局方(JP)は第14改正第二追補に「ブシ」「ブシ末」を収載したことから、基原植物が共通あるいは近似である生薬製剤の利用国で構成した FHH 会議において紹介した。中国、韓国、ヴェトナムの薬局方では「調製加工ブシ」は既収載品目であるが JP に比して試験法は未整備な点があったため協力を求められて詳細な情報交換を行い、中国における調製加工法を調査した。

A. 研究目的

附子はアコニチン系アルカロイド、強心アルカロイド等活性の強い成分を含んでいて、それらの新陳代謝機能促進、強心、利尿、鎮痛、止瀉など多彩な活性を示す重要生薬である。また、Aconitine はヨーロッパではホメオパシー薬として長い歴史を持っている。基原植物の *Aconitum* 属植物は種類が多くアルカロイド含量に差があること、毒性軽減の調製加工法が様々であること等々の要因により慎重に調査を進めてきたが、詳細な検討の結果、各試験法が整い必要な規格値を設定することが可能となり、調製加工した「ブシ」(PROCESSI ACONITI RADIX)、「ブシ末」(PROCESSI ACONITI RADIX PULVERATA)を第14改正第二追補に収載した。

中国薬典(CP)、韓国薬局方(KP)、ヴェトナム薬局方(VP)ではいずれも ACONITI LATERALIS RADIX PREPARATA として収載されている。JP「ブシ」「ブシ末」は性状、乾燥減量、灰分、酸不溶性灰分の他に、確認試験法、純度試験、定量法を収載し規格値を設けている。この試験法について既収載国から自国での検討に協力を求められ試験法の検討、データの検討、特に中国での調製加工法について調査した。

B. 研究方法

JP, CP, KP, VP について収載内容を比較した。

JP 収載の確認試験、純度試験、定量法について、CP 委員、KP 委員と情報交換し、データ作成方法、中国における調製加工法について情報を交換し

た。

C. 研究結果

1. 確認試験

JP における「ブシ」「ブシ末」の確認試験

本品の粉末 3 g を共栓遠心沈殿管に入れ、ジエチルエーテル 20 mL 及びアンモニア試液 2 mL を加え、10 分間振り混ぜた後、遠心分離し、上澄液を分取する。この上澄液を蒸発乾固し、残留物をジエチルエーテル 1 mL に溶かし、試料溶液とする。別に薄層クロマトグラフ用塩酸ベンゾイルメサコニン 1 mg をエタノール (99.5) 10 mL に溶かし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液及び標準溶液 10 μ L ずつを、薄層クロマトグラフ用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次に酢酸エチル/エタノール (99.5) /アンモニア水 (28) 混液 (40:3:2) を展開溶媒として約 10 cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに噴霧用ドラーゲンドルフ試液を均等に噴霧し、風乾後、亜硝酸ナトリウム試液を均等に噴霧するとき、試料溶液から得た数個のスポットのうち 1 個のスポットは、標準溶液から得た黄褐色のスポットと色調及び R_f 値が等しい。

CP, KP, VP いずれも確認試験を設けていない。そこで、JP の確認試験を紹介し、特に呈色試薬として噴霧用ド

ラーゲンドルフ試液を噴霧し、風乾後に亜硝酸ナトリウム試液を噴霧することにより検出感度が約 10 倍向上することを知らせた。

2. 純度試験

JP における「ブシ」「ブシ末」の純度試験

ブシジエステルアルカロイド (アコニチン, ジェサコニチン, ヒパコニチン及びメサコニチン) 本品の粉末約 0.5 g を精密に量り、共栓遠心沈殿管に入れ、水 3.0 mL を加えてよく振り混ぜた後、アンモニア試液 1.0 mL 及びジエチルエーテル 20 mL を加えて 30 分間振り混ぜ、遠心分離し、上澄液を分取する。残留物はアンモニア試液 1.0 mL 及びジエチルエーテル 20 mL を用いて、更にこの操作を 2 回行う。全抽出液を合わせ 40°C 以下で溶媒を減圧留去した後、残留物にブシ用リン酸塩緩衝液/アセトニトリル混液 (1:1) 10 mL を正確に加えて溶かし、この液を遠心分離し、上澄液を試料溶液とする。試料溶液及び純度試験用ブシジエステルアルカロイド混合標準溶液 20 μ L につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液及び純度試験用ブシジエステルアルカロイド混合標準溶液のアコニチン, ジェサコニチン, ヒパコニチン及びメサコニチンに対応する各ピーク高さ, H_{TA} 及び H_{SA} , H_{TJ} 及び H_{SJ} , H_{TH} 及び H_{SH} , H_{TW} 及び H_{SW} を測定し、次式により換算した生薬の乾燥物 1 g に対し、アコニ

チン、ジェサコニチン、ヒパコニチン及びメサコニチンの量を求めるとき、それぞれ 60 μg 以下、60 μg 以下、280 μg 以下及び 140 μg 以下で、更にこれら 4 成分の総量は 450 μg 以下である。

アコニチン ($\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{NO}_{11}$) の量 (μg)

$$= \frac{C_{SA}}{W} \times \frac{HTA}{C_{SA}} \times 10$$

ジェサコニチン ($\text{C}_{35}\text{H}_{49}\text{NO}_{12}$) の量 (μg)

$$= \frac{C_{SJ}}{W} \times \frac{HTAJ}{C_{SJ}} \times 10$$

ヒパコニチン ($\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{NO}_{10}$) の量 (μg)

$$= \frac{C_{SH}}{W} \times \frac{HTH}{C_{SH}} \times 10$$

メサコニチン ($\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{NO}_{11}$) の量 (μg)

$$= \frac{C_{SM}}{W} \times \frac{HTM}{C_{SM}} \times 10$$

C_{SA} : 純度試験用ブシジエステルアルカロイド混合標準溶液中の純度試験用アコニチンの濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

C_{SJ} : 純度試験用ブシジエステルアルカロイド混合標準溶液中の純度試験用ジェサコニチンの濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

C_{SH} : 純度試験用ブシジエステルアルカロイド混合標準溶液中の純度試験用ヒパコニチンの濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

C_{SM} : 純度試験用ブシジエステルアルカロイド混合標準溶液中の純度試験用メサコニチンの濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

W : 乾燥物に換算した本品の秤取量 (g)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : アコニチン、ヒパコニチン及びメサコニチンは 231 nm, ジェサコニチンは 254 nm)

カラム : 内径 4.6 mm, 長さ 15 cm のステンレス管に 5 μm の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度 : 40 $^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度
移動相 : ブシ用リン酸塩緩衝液/テトラヒドロフラン混液 (183 : 17)

流量 : メサコニチンの保持時間が約 31 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能 : 純度試験用ブシジエステルアルカロイド混合標準溶液 20 μL につき、検出器の測定波長を 254 nm とし、上記の条件で操作するとき、メサコニチン、ヒパコニチン、アコニチン、ジェサコニチンの順に溶出し、それぞれの分離度は 1.5 以上である。

システムの再現性：純度試験用ブシジエステルアルカロイド混合標準溶液 1 mL をとり、ブシ用リン酸塩緩衝液/アセトニトリル混液 (1:1) を加えて 10 mL とする。この液 20 μ L につき、検出器の測定波長を 231 nm とし、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、メサコニチンのピーク高さの相対標準偏差は 1.5% 以下である。

CP, KP, VP は紫外可視分光光度法によりアコニチンを 520nm で測定し含有量を 0.15 % 以下としている。ACONITI LATERALIS RADIX PREPARATA は、葯典収載生薬である *Aconitum carmochaeli* Debx. を水浸後、4-6 時間水煮沸あるいは 6-8 時間蒸気処理し、口に含んだ時僅かに舌が麻痺したものを取り出して切片にした後乾燥すると規定している。JP は基原植物は *Aconitum carmochaeli* Debxaux 及び *Aconitum japonicum* Thunberg とし、加工法を下記の 3 通りに規定し、ジエステルアルカロイドであるアコニチン、ジェサコニチン、ヒパコニチン、メサコニチンの量を HPLC 法で測定し加工法別に純度を規定した。

- 1 高圧蒸気処理により加工する。
- 2 食塩、岩塩又は塩化カルシウムの水溶液に浸せきした後、加熱又は高圧蒸気処理により加工する。
- 3 食塩の水溶液に浸せきした後、

石灰を塗布することにより加工する。

韓国、香港の委員から経時的な含有量の推移を測定したいとの連絡を受け相互にデータを作成中である。

3. 定量法

JP における「ブシ」「ブシ末」の定量法 本品の粉末約 2 g を精密に量り、共栓遠心沈殿管に入れ、アンモニア試液 1.6 mL 及びジエチルエーテル 20 mL を加えて 30 分間振り混ぜ、遠心分離し、上澄液を分取する。残留物は、アンモニア試液 0.8 mL 及びジエチルエーテル 20 mL を用いて、更にこの操作を 3 回行う。全抽出液を合わせ、減圧で蒸発乾固する。残留物をエタノール (99.5) 5 mL に溶かし、新たに煮沸し冷却した水 30 mL を加え、0.01 mol/L 塩酸で滴定する (指示薬：メチルレッド・メチレンブルー試液 3 滴)。ただし、滴定の終点は液の緑色が青緑色を経て、灰青色に変わるときとする。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.01 mol/L 塩酸 1 mL = 6.037 mg 総アルカロイド [ベンゾイルアコニン ($C_{32}H_{45}NO_{10}$: 603.70) として]

JP, CP, KP, VP いずれも滴定法で行っている。試料採取量、抽出溶媒、指示薬などが異なる。含量は JP が 1,2,3 の 3 通りの加工法によりそれぞれ]ベンゾイルアコニンとして 0.7 ~ 1.5%, 0.1 ~ 0.6% 及び 0.5 ~ 0.9% を含む、と

しているのに対して、CP, KP, VPは加工法に関わりなくアコニチンとして0.2%以上としている。

生薬・生薬製剤の各国の用い方には独自性がある。従って医薬品としての規格値の統一はあり得ないことであるが基原植物を共通とする生薬の試験法については相互の理解を深め可能な限り改良点を利用するよう試みている。

附子のアコニット系アルカロイドは活性が強く用い方によっては強力な毒性を発揮することから古来様々な減毒法が工夫されている。現代に至り、減毒法に関する化学的な判定が可能になり、JP では第14改正第二追補に「ブシ」「ブシ末」の規格を収載した。

JPより以前に規格化していたCP, KP, VP及びFHH加盟国からの反響が大きくなりそれぞれの国のデータ作成に協力すると共に加工法についてのより詳細な情報の作成を行っている。

E. 結論

JP 第 14 改正第二追補収載の「ブシ」「ブシ末」を FHH 会議において紹介した。FHH 加盟国から試験法実施に関する協力を求められてデータ作成の情報交換を行うと共に中国における調製加工法を調査した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

D. 考察

1. 論文発表
2. 学会発表

Setsuko Sekita: Official Monographs of Processed Aconite Root and Powdered Processed Aconite Root In Japanese Pharmacopoeia, FHH 3rd Standing Committee Meeting, June 29-July 1, 2005, Tokyo

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

日本薬局方等医薬品基準の国際ハーモナイゼーションに関する研究

－医薬品添加剤の試験法及び各条規格の改正と国際調和に関する研究－

分担研究者 吉岡澄江 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第二室室長

日本薬局方(JP)の各条規格において、医薬品添加剤の品質保持および機能性保全のために不可避である添加物(抗酸化剤、保存剤、分散剤等)の添加を認める記載についての考え方を確立することを目的として、欧州薬局方(EP)及び米国薬局方(USP)をはじめ関係各方面の現状を調査・解析し、JPの今後の方針について提言をまとめた。すなわち、①JPは必要に応じて各条に添加物の添加を認めるべきである。その場合には、添加する物質名と量をラベル表示することを義務付ける必要がある。②同時に、「各条に添加物の添加を規定する場合を除き添加物を認めない」ことを明示する通則の追加が必須である。③さらに、現在製剤総則にある製剤中の添加剤の規定を、通則にまとめるかどうかの検討を行なうべきである。

A 研究目的

1989年以來、薬局方の国際調和がPDG(Pharmacopoeial Discussion Group)を中心に継続的に進められているが、各条規格に関しては医薬品添加剤(Excipients、以下添加剤)の調和がもっとも優先順位が高いと認識され、現在まで、各条規格の国際調和は添加剤についてのみ行なわれている。

各条規格の国際調和が進むにつれて、日米欧3局間の表記や規格設定方針の差による問題点が表面化することが多い。添加剤中に添加された微量成分(ここではこれらの成分を『添加物』と呼び、上記『添加剤』と区別する)についての規格設定はその典型的な例である。具体的には高分子添加剤の酸化変性を防止するために加えられる安定化剤(抗酸化剤)についての規格上の取り扱いに関する問題がある。

本年度は、この問題の現状を解析し、3局間での不調和の原因を検討したうえで、実情に即した合理的な対策を提案することを目的とした。

B 研究方法

実態調査、文献調査および国内外の関係諸団体から公表された見解等の調査を行い、問題点の整理と国際調和に向けての最善の対応策を検討した。USPおよびEPの記載内容の精査の

ほか、高分子添加剤のユーザー、メーカーおよび、日、米、欧の医薬品添加剤協会関係者からの意見聴取等の協力を得た。

C 研究結果と考察**1. 3局間の差の現状**

たとえば現在PDGで各条の国際調和を協議中のマクロゴール(Polyethylene glycol)についていえば、現段階では、USPとEPでは各条の基原(definition)に、『適当な安定化剤を加えることができる』と記載している。そしてその場合には、添加された物質名と量をラベル表示することを義務付けている。

JPではマクロゴールの各条にはその旨の記載は無い。そしてこれまでの一般的な解釈では、マクロゴールに安定化剤を添加することは許されていないと考えられている。この解釈が誤解である可能性については後述する。

2. 3局間の対応の差

ところが、マクロゴールに抗酸化剤を添加しなければ、共存するホルムアルデヒドの量が経時的に増大しマクロゴールの酸化変性が起こることは良く知られており、古くから製造時および保存時に安定化剤の添加が行われていたと思われる。この現実に対して、欧米は各条規格で添加物の添加を許容し、その代わりに、添

加した物質名と量をラベルに明示して使用者に知らせる方法を選択している。添加物の存在が製剤の処方の中で不都合な作用を及ぼさないかどうかを使用者が予め確認することができるようにしてある。

これに対してわが国では、添加剤の製造技術が高いということもあり、ホルムアルデヒド含量の少ない、分子量分布幅の狭い（低分子部分を少なくした）マクロゴールを製造し、安定化剤の添加無しで一定期間の品質の安定性を保証できる製品が供給されている。たとえばマクロゴール 400 に対するマクロゴール 400R と呼ばれる製品である。これは、化粧品のように特にホルムアルデヒドを嫌う製品に用いられているが、製品の信頼性を重視する企業では油性医薬品についてもこれを使用するようになっているという。

わが国では、安定化剤の含まれたマクロゴールは JP 規格に反するという考えが支配的であるので、メーカーはマクロゴール 400 に抗酸化剤が添加されているとは明言していないが、もし抗酸化剤のないマクロゴール 400 を油性製剤に処方してゼラチンカプセルに用いると、空気酸化によりホルムアルデヒドの含量が増加し、ゼラチンの架橋によって溶解性が落ちることが観察される。

現段階でマクロゴールに添加剤が含まれた場合には JP 不適であるという観念は、次項以下に述べるように通則の解釈により微妙でありむしろ誤解といえる。

3. 3局間の通則の差

薬局方各条に記載されている医薬品について、その適否を各条規格項目の何に基づいて判断するかは、いずれの局方でも通則に規定されている。

そして、各条に記載された規格の中の、適否判断に適用される項目（mandatory な項目）に適合するかどうかで判断することとされている。

ところで、USP では「通則」に「添加物質（Added Substance）」と言う項目がある。そこには、『有効成分（製剤ではなく原薬）には、各条に記載されていない限りいかなる添加物質も含んではならない。各条で添加物の添加を認める記載がある場合には、添加される物質名と量をラベル表示しなければならない。製剤には、とくに指定しない限り抗菌剤、基剤、賦

形剤、被服剤、色素、香料、防腐剤、安定剤等を、製剤の安定性、有用性、外観を高めあるいは製剤化を助けるために加えることができる。ただしそれらの物質は、無害な量であり、添加の目的を達成する最少量を超えず、製剤のバイオアベイラビリティ、治療効果、安全性を損なうことがなく、規格試験の障害にならないものでなければ認められない』という記載がある。

EP では 1999 年 12 月の PHARMEUROPA の Technical Guide で各条（EP には製剤の各条はなく、すべて原薬および添加剤である）中の添加物について USP と同様の見解が示されている。すでにいくつかの各条では Definition に「appropriate anti-oxidant (or preservative, anti-caking agent.....) may be used. Nature and quantity should be indicated on the label」との記載がある。通則としてはまだ取り上げられていない。

USP および EP では、したがって、各条に添加物の添加を許容することの記載がない限り、一切の添加物の添加は許されていない（原薬、添加剤に共通である）。添加物が許される品目には、ラベル表示を前提に添加物の添加を認める旨の記載がなされる。

JP では、上記 USP の記載の後半、すなわち製剤の中の添加物についての考え方は、製剤総則の 1、製剤通則の（2）に、全く同様の趣旨で記載されている。すなわち、15 局では、『添加剤は製剤に含まれる有効成分以外の物質で、医薬品の有用性を高める、製剤化を容易にする、品質の安定化を図る、または外観を浴するためなどの目的で用いられるものである。必要に応じて賦形剤、安定剤、保存剤、緩衝剤、矯味剤、懸濁化剤、乳化剤、着香剤、溶解補助剤、着色剤、粘稠剤などの適切な添加剤を加えることができる。ただし、使用される添加剤はその製剤の投与量において薬理作用を示さず、無害でなければならない。また、添加剤は有効成分の治療効果を妨げ、又は試験に支障をきたすものであってはならない』との記載となる。

しかし、USP の記載内容の前半部、すなわち原薬（添加剤を含む）についての各条品目の添加物に関する規定は JP には見当たらない。通則の第 3 項に『日本薬局方の医薬品とは、医薬品各条に規定するものをいう』とのみ記されている。

4. JPの通則の記載と解釈は不明確である

このJPの通則第3項を、現段階では大方の人が「各条に記載されていない成分は含んではならない」と解釈しているが、厳密に解釈すれば、各条に規定する含量、確認試験、純度試験等すべての項目に適合すれば局方適であり、各条に規定されていないものについての縛りは、他の法規に触れるもの以外ありえないこととなる。

元来、品質規格における純度試験は、原料由来、製造の助剤の残留、製造時の副産物、分解生成物等を対象にして定められている。全く意図していない成分について規格の中に純度試験として規定することは不可能である。したがって、「各条に記載されていない成分は含んではならない」と明確に規定されていない現状では、含量や他の試験に抵触しない限り微量成分の共存は見逃されているという解釈が成り立つ。

したがってJPでは、含量規格がたとえば97～101%であった場合、規格項目に取り上げられていない添加物や混入物が1%程度存在しても規格試験によっては検知されないため、含量その他の規格値がすべて適合であればJP適合品といえることになる。したがって、マクロゴールに抗酸化剤が0.1%程度添加されていてもJP不適にはならないことになる。

微量といっても、安全性から見て問題のあるものが検出されれば、別の観点から医薬品として不適といえるが、医薬品あるいは食品の添加物として許可されている成分に関しては、上記のような解釈が成立するために、これまでJPではあまり厳密に議論されてこなかったものと思われる。

5. JPも運用上はUSPと同じ解釈

JP通則には「各条に記載されていない成分は含んではならない」という規定はないとしても、運用上はそのような考え方が生かされてきたと考えられる。その証拠として、「ビタミンA油」には『本品には適当な抗酸化剤を加えることができる』という記載があり、「軽質流動パラフィン」には『本品は安定剤として適当な型のトコフェロール0.001%以下を加えることができる』という記載がある。

「ビタミンA油」については「加えることができる」という表現であるにもかかわらず、加えたかどうか、あるいは何を加えたか、どのく

らい加えたかについてのラベル表示の義務付けが欠けている。また「軽質流動パラフィン」に関しては、逆に物質や量までも各条に直接規定しており、他のよりよい方法をとりたい場合には不便である。

とはいうものの、各条規格の中に、添加物の添加を許容する文言を記載することに関しては立派に前例が存在することとなる。そして、このことは、このような記載がない限り、添加物の添加は許容されていないという意味にも解釈できることから、わが国のマクロゴールには安定化剤が含まれていないはずであるという主張が生まれている。

しかし、もしそうであれば、添加物の添加を許容する旨が各条に記載されていない場合には、添加物の添加は一切許容されないという原則を、通則に明記しておくべきであり、両者が相俟って正確な解釈がなされることとなろう。

6. 添加剤への不可欠な添加物使用の例

歴史的にあいまいな解釈のもとで、添加剤への微量の添加物の使用がなされてきたことはUSPやEPにおいても同様であった。最近の国際調和の推進により、製品の国際的な流通と、添加剤品質の明確化が進むにつれて、これまで表面化していなかった添加物の使用が正式に認知される必要が生じてきたといえる。特に、「各条に記載された成分以外は含有してはならない」と明記した通則を持つUSPでいち早く表面化したといえる。

例として挙げたマクロゴールをはじめ、次のような添加剤に関して当面の問題が提起されている。

- ①マクロゴール：抗酸化剤および製造工程での助剤としてのBHT
- ②ヒドロキシプロピルセルロース：固着防止と流動性向上のためのシリカ添加物
- ③エチルセルロース：製造時と保存中の酸化分解防止のための抗酸化剤（BHT）
- ④二酸化チタン：分散性と成形性向上のためのアルミナやシリカ添加物

これらについて、添加剤のメーカーおよびユーザーの企業団体より、USPに対して、各条規格の中に添加物の使用を認める記載を加えるよう要望がなされ、USPも基本的にはその要望に応じる姿勢を示している。

8. 国際調和の原則から見たJPの対応策

これまでの調査結果と考察をもとに、国際調和という最終目標を念頭に置きながら、今後のJPの対応を考察し若干の提案をしたい。

①通則の追加が必須

そもそも、薬局方各条の品質規格では、含量規格は主成分について設定され、純度試験の限度値は製造原料や製造工程に起因する不純物、有害物、副産物を対象として設定されるから、何が入るか分からないものの限度規格を予め設定することなど不可能である。その上、含量規格は、製造、サンプリング、定量分析等の誤差を念頭に入れば100%とすることはできない。したがって、純度試験の対象になっていない微量の添加物や夾雑物の存在を許容することとなる。

それを防ぐためには、予測できない不都合な成分は「含んではならない」とはっきりと規定すべきであり、意図的に加えるものについては、各条にそれを認める記載が必要である。この点についての規定を通則に加えることが第一に必要となる。

記載は、USPに倣って「医薬品各条に示す品目には、別に規定するもののほか、いかなる添加物質も含んではならない」とし、それに続いて、「各条で添加物の添加を認める規定がある場合には、添加された物質名と量をラベル表示しなければならない」とすることを提案したい。

②各条には必要な添加物の添加を認める方向へ

通則で原則を規定した上で、添加剤の国際的流通を考慮すれば、添加剤の品質保持あるいは機能性向上に不可欠な添加物の添加は許容し、それを添加剤各条に明確に記載する必要がある。その際、添加される物質の名称および量を、各条に直接に規定するのではなく、製品のラベル表示として明示することを義務付ける必要がある。

わが国の製品は添加剤を使用していないとしても、国際調和の原則が、世界における既存の流通品はなるべくすべてを含むような調和案とする原則であることから考えて、添加物の添加を認める記載が望ましい。

③添加物の添加を認める利害得失の判断

現状のまま、添加剤に抗酸化剤等の添加物が含まれていた場合、これを局方不適として流通を禁止することはおそらく現通則の解釈上不

可能と思われる。それであれば、添加物の存否をはっきりと表示させるほうがあらゆる点で利益がある。

添加剤は多くの種類の有効成分の製剤に処方されるので、含有する添加物が有効成分と相互作用などを起こす恐れがあるという理由で、添加剤への他成分の添加を嫌う考え方もあった。しかし、その場合も添加物の種類と量が明示されていれば相互作用について十分検討ができるから、記載がなくて含まれる恐れのある状態よりははるかに便利であることは明らかである。

添加剤の品質保持あるいは機能性確保のために添加物を加えるのは、質の低い添加物を許容することとなるという意見もある。しかし、添加物の含有を必要としないような高品質の添加剤であれば、その旨を広告することにより高品質品として差別化を行なうこともできる。またそのような技術開発によって、添加剤製造技術の発展を促す効果も期待される。

④現行の製剤総則中の添加剤に関する記述の取り扱い

①に述べたような通則を新たに設けた場合、現在製剤総則中にある製剤通則(2)の記述内容をそのまま残すと、添加物に関する規定が通則と製剤通則とに分かれることとなる。それでも特に問題はないと思われるが、USPのように一箇所にまとめるかどうか、しかるべき委員会において十分に検討すべきであろう。

D 結論

JPの現状は、医薬品添加剤の品質保持や機能性保全のために不可欠な抗酸化剤、保存剤、分散剤等の微量に添加される添加物の存在が許されるかどうかの解釈が極めてあいまいのままになっている。各条に添加物の共存を認めるという記載のない限り許されていないという解釈が一般的であるが、そのことは通則をはじめどこにも規定されていない。そのために、国際調和の上で支障を来たすことが考えられる。

国際調和を推進するという観点、およびJPの記載をより合理的に改定するという方針に沿いこの点を解析検討した結果次のように提言したい。

添加剤に限らず製剤を除く各条規格の中に特に規定するもののほか、「各条品目には添加

物を含んではならない」ということを、通則ではっきりと示すべきであり、その旨の通則の追加を急ぐべきである。

その上で、添加剤の品質保持に必要な安定化剤等の添加物の添加を各条で認めるべきである。添加物の添加を認めた場合には、添加される物質の名称および量を、各条に直接に規定するのではなく、製品のラベル表示として明示することを義務付ける必要がある。

このことにより、製剤処方において添加剤と有効成分との相互作用による不都合の生じることを予め防止することができる。

また、製造技術によって品質を高めることにより、抗酸化剤や分散剤のような添加物を使用せずに必要な安定性や機能性を有する優れた添加剤を他のものと差別化することができる。

さらに、添加物の必要性を減らすための技術改革を通じて、医薬品添加剤の製造技術の進歩を促すことにもなると期待される。

現行の製剤通則（2）にある製剤中の添加剤についての記載を、通則に移行させて原薬・添

加剤とまとめて記載するか、現行のまま別に記載するかについて専門委員会での検討が必要である。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

理化学試験法の改正と国際調和に関する研究
— 近赤外分光法によるシリカゲルの表面構造解析 —

分担研究者 中村 洋 東京理科大学薬学部教授

研究要旨 近赤外分光法(NIRS)による製薬原料粉体の品質管理のモデルとして、シリカゲル(多孔性シリカゲル、無孔性シリカゲル)とモノメリック ODS の NIR スペクトルを解析した。その結果、乾燥シリカゲルの吸湿過程をシリカゲル表面に存在するシラノール基への水分子の水素結合の過程として捉えることができた。次に、多孔性シリカゲルと無孔性シリカゲルをそれぞれ吸湿させ、それらの乾燥過程を NIRS で解析することにより、表面シラノール基と細孔内シラノール基を識別することができた。最後に、シリカゲルとそれを基材に合成したモノメリック ODS の NIR スペクトルを詳細に検討した結果、シリカゲルの比表面積と C18 化学修飾されたモノメリック ODS の炭素含量から、基材シリカゲル表面のシラノール基の密度を推定することが可能であった。

A. 研究目的

シリカゲルの吸湿は表面シラノール基と水との水素結合によるものと考えられ、シリカゲルの吸着活性を著しく低下させることから、その解析は重要な課題である。本研究では水素結合状態がスペクトルに反映される近赤外分光法を用い、シリカゲル表面に存在するシラノール基と水との相互作用について解析を行った。即ち、乾燥シリカゲルの吸湿過程と吸湿シリカゲルの乾燥過程を NIRS で詳細に解析し、NIR ピークの帰属を行った。また、シリカゲルとモノメリック ODS のスペクトルの比較に基づき、表面シラノール基密度や炭素含量の推定法について考察した。

B. 研究方法

1. 試薬類・装置

試薬:シリカゲル 60(球状)は関東化学株式会社から、また多孔性シリカゲル (Develosil 60-15/30)と無孔性シリカゲル(NP-200)はそれぞれ野村化学株式会社より購入した。それぞれの性状は Table 1 と Table 2 に示す通りである。また、シリカゲルとこれを基材として合成したモノメリック ODS の比較実験においては、前者に Develosil 100-15/30 silica gel、後者に Develosil ODS-15/30-NE を使用した(何れも野村化学株式会社製)。両者の物性値を Table 3 に示す。

Table 1 Properties of Silica Gel 60 (spherical, Kanto)

Parameter	Value
Particle size	
less than 40 μm	max. 8 %
40~100 μm	min. 82 %
more than 100 μm	
Specific surface area	650—750 m^2/g
Pore size	5.5—7.5 nm
Pore volume	1.05—1.25 ml/g
Resistivity	min. 50000 $\Omega\cdot\text{cm}$
Bulk density	0.35—0.45 g/ml
Water	max. 15.0%
pH (10% aq. suspension)	5.0—7.0

Table 2 Properties of Porous and Non-Porous Silica Gels

Parameter	Porous silica gel (Develosil 60-15/30)	Non-porous silica gel (NP-200)
Particle size	15-30 μm	-
mean particle size	20.2 μm	21.9 μm
Specific surface area	359 m^2/g	109 m^2/g
Pore size	5.11 nm	-
Pore volume	0.59 ml/g	0.2 ml/g

Table 3 Characteristics of Develosil 100-15/30 silica gel and Develosil ODS-15/30-NE

Parameter	Develosil 100-15/30	Develosil ODS-15/30-NE
Particle size	15-30 μm	15-30 μm
Mean particle size	19.9 μm	19.9 μm
Specific surface area	344 m^2/g	344 m^2/g
Pore size	11.8 nm	11.8 nm
Pore volume	1.13 ml/g	1.13 ml/g
Carbon contents	-	19.5 %

装置:NIRS 装置には UV/VIS NIR Spectrophotometer V-570 (JASCO)を用い、バンド幅:5.0 nm、近赤外バンド幅:20.0 nm、測定範囲:1000-2500 nm、データ取込間隔:2 nm、走査速度:400 nm/min の条件で使用した。乾燥機には TS-TYPE OVEN (東洋製作所)、湿度計には ASSMANN 通風湿度計(いすゞ製作所)をそれぞれ使用した。

2. 乾燥シリカゲルの吸湿過程で観察される NIR ピークの帰属

下記の操作を用いてシリカゲルを乾燥させ、その後の吸湿過程を NIRS で測定し、ピークを帰属する。

- ① 粉体試料として、シリカゲル「シリカゲル 60(球状)(関東化学株式会社)」を用意する。
- ② シリカゲルをシャーレに入れて乾燥機で 110 °C、1 時間乾燥させる。
- ③ 乾燥させたシリカゲルをブルーシリカゲルの入った容器に入れて乾燥状態を保ちながら、冷ます。
- ④ 粉体用セルに移す。
- ⑤ NIR スペクトルを測定する。(約 5 分間)
- ⑥ 測定後、セルのふたを開けその場に約 10 分間放置する。
(⑤⑥はストップウォッチを用いて正確な時間を保つ。)
- ⑦ ⑤⑥を繰り返す。

3. 吸湿シリカゲルの乾燥過程で観察される NIR ピークの帰属

以下の手順で吸水させたシリカゲルを自然乾燥あるいは加熱乾燥し、適宜 NIR スペクトルを測定した。

- ① 粉体試料として、シリカゲルを用意する。
- ② シリカゲルを吸引ろ過装置に入れてミリ Q 水で浸し吸引ろ過し、余分な水分をろ紙で吸い取る。
- ③ 湿った状態のシリカゲルを粉体用セルに移す。このとき、電子分析天秤で質量を量り取る。(約 400 mg)
- ④ NIR スペクトルを測定する。
- ⑤ 測定後、セルのふたを開けその場に放置する。
(④⑤はストップウォッチを用いて正確な時間を保つ。)
- ⑥ ④⑤を 0,20,40,60,80,100,120,1440,2880,4320 min で行う。
- ⑦ シリカゲルが外気と平衡状態に至った後、シリカゲルを乾燥機に入れて 110 °C で 1 時間加熱し、NIR スペクトルの測定を行う。

4. シリカゲルとこれを基材としたモノメリック ODS における NIR スペクトルの比較検討 操作手順は以下の通りである。

- ① 基材のシリカゲルを電子分析天秤で精確に 0.3000 g 量りとり、NIR スペクトルを測定する。
- ② ODS 修飾されたシリカゲルを電子分析天秤で精確に 0.3000 g 量りとり、NIR スペクトルを測定する。
- ③ ODS 修飾されたシリカゲルを電子分析天秤で精確に 0.3756 g 量りとり、NIR スペクトルを測定する。

C. 結果および考察

1. 乾燥シリカゲルの吸湿過程で観察される NIR ピークの帰属

乾燥シリカゲルを測定室に48時間放置し、その間適宜 NIR スペクトルを測定した結果を Fig.1 に、またその1次微分スペクトルを Fig.2 に示す。Fig.3 は Fig.2 の 1364 nm 付近を拡大したものである。なお、Fig.1 においてピーク1、ピーク2、ピーク5は時間と共に減少し、ピーク3とピーク4は時間経過に伴って増加した。

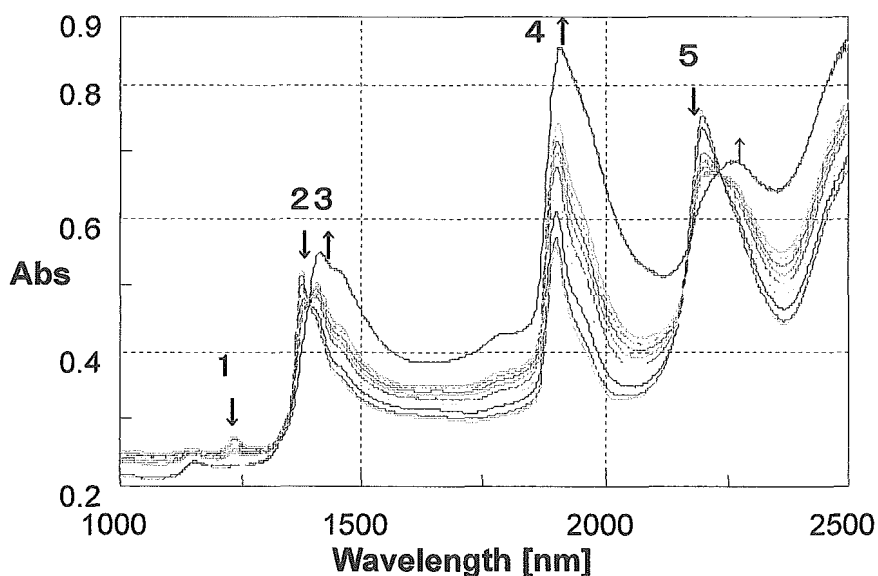


Fig.1 Change in NIR Spectra of Silica Gel 60 (spherical, Kanto) accompanied by Moisturing

(At 1898 nm: From top 2880,1440,120,105,90,75,60,45,30,15,0 min)

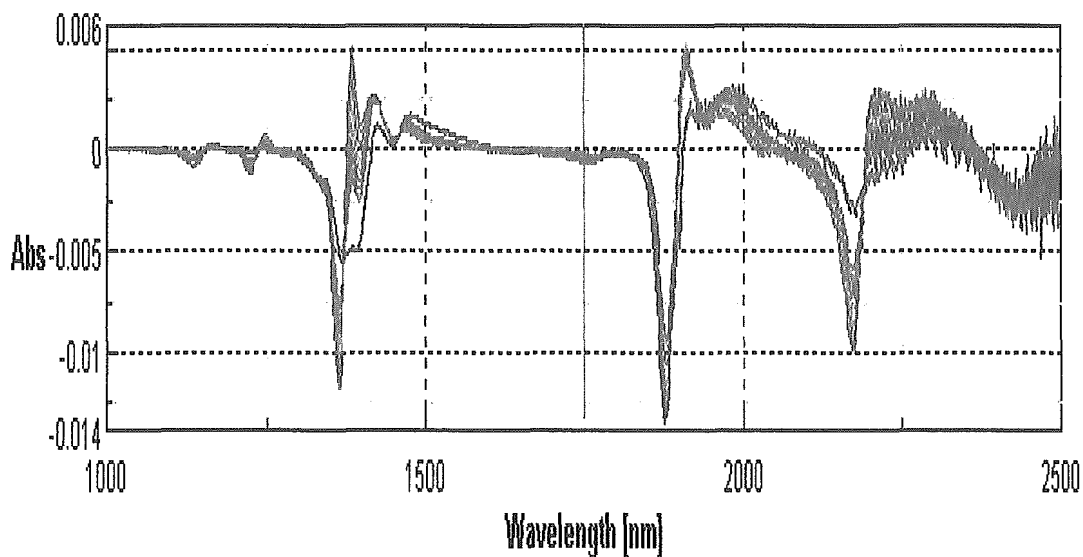


Fig.2 Change in 1st Derivative NIR Spectra of Silica Gel 60 (spherical, Kanto) accompanied by Moisturing
(At 1364 nm: From top 2880,1440,120,105,90,75,60,45,30,15,0 min)

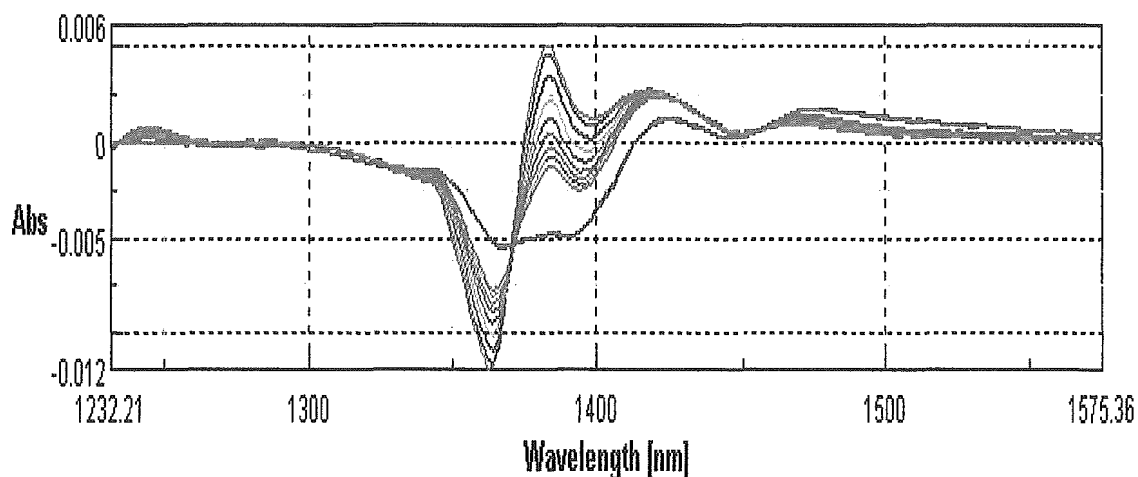


Fig.3 Change in 1st Derivative NIR Spectra of Silica Gel 60 (spherical, Kanto) accompanied by Moisturing (enlarged)
(At 1364 nm: From top 2880,1440,120,105,90,75,60,45,30,15,0 min)

Table 4 は Fig.1 上のピーク1～ピーク5 (NIR スペクトル) の時間経過に伴う吸光度変化をまとめたものである。この表の数字を用いて各ピークの吸光度が時間経過でどのように変化するかを図示したものが Fig.4～Fig.8 である。また、Table 5 は Fig.3 上の 1234-1238 nm と 1382-1384 nm に対応する二つの 1 次微分 NIR ピークの時間変化をまとめたものであり、これを視覚化したものが Fig.9 と Fig.10 である。

Table 4 Change in Absorbance of NIR Peaks Depending on Moisturing Time

Wavelength (nm)	Peak 1 1234–1238	Peak 2 1374–1382	Peak 3 1402–1414	Peak 4 1896–1906	Peak 5 2194–2202
Time (min)	Absorbance	Absorbance	Absorbance	Absorbance	Absorbance
0	0.0198713	0.257761	0	0.241799	0.380782
15	0.0180289	0.251766	0	0.250477	0.369782
30	0.0151155	0.237554	0	0.276658	0.337114
45	0.0127060	0.223416	0.204010	0.302967	0.299816
60	0.0106854	0.212721	0.211074	0.321597	0.268804
75	0.00899604	0.204546	0.216300	0.333241	0.242381
90	0.00790616	0	0.220968	0.339864	0.223173
105	0.00681000	0	0.225306	0.346651	0.204483
120	0.00592199	0	0.229475	0.352557	0.193115
1440	0.00124818	0	0.267245	0.400116	0
2880	0.00120001	0	0.269008	0.401005	0

Table 5 Change in Absorbance of 1st Derivative NIR Peaks Depending on Moisturing Time

Wavelength (nm)	1234–1238	1382–1384
Time (min)	Absorbance	Absorbance
0	-0.0117850	0.00505500
15	-0.0115775	0.00459000
30	-0.0108975	0.00341500
45	-0.0101275	0.00223750
60	-0.00943250	0.00125001
75	-0.00890250	0.000447500
90	-0.00847000	-0.000245000
105	-0.00803750	-0.000812500
120	-0.00771000	-0.00128499
1440	-0.00544250	-0.00474500
2880	-0.00546000	-0.00480001