

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)各条規格において、吸湿性等の水分関連の物理的性状は、医薬品添加剤にとっては重要な記載事項であり、国際調和の上でも論議の焦点になることが多いが、これまでその定義や記載要領に関して公式な見解が示されていない。本研究は、各種高分子添加剤について相対湿度と水分吸着能の関連を調べ、吸湿性の定義づけとそれを判定するための最適な試験法を検討し、水分関連の物性表示に必要な記載内容についての考え方を確立した。さらに、欧州薬局方及び米国薬局方における関連事項を調査し、それに基づき JP としての今後の局方原案の取り扱いに関して、①吸湿性は、物質の有する水分吸着能を示すものではなく、規格適合品を通常の室内条件に置いたときの吸湿傾向と定義すべきであること、②その判定方法としては、従来慣用されている一条件下における重量変化測定法ではなく、乾燥減量あるいは水分の規格を考慮した試験条件と、吸着等温線の勾配を利用する方法が有用であることを提言した。

A 研究目的

医薬品添加剤は、生理活性物質を投与可能な医薬品製剤とする役割を全面的に担っている。そして、製剤の評価が、単なる含量から生物学的利用性へと変化しさらに特徴ある薬物送達システムの開発が進むにつれて、医薬品添加剤の持つ特異的な物性（機能性関連物性、functionality related characteristics）と、それを利用した製剤の高度な機能性への注目が高まっている。

また医薬品添加剤は、全世界で多くの医薬品に共通に使われ、流通が極めて国際的であることから、先進諸国の薬局方に添加剤の品質に関する情報を、規格として収載する意義は極めて大きく、また国際調和が強く望まれている。

本研究ではこれまで、薬局方の各条規格において医薬品添加剤のみに特異的な問題として、平成16年度は機能性関連物性について、平成17年度は添加剤中の添加物について調査研究を行ったが、本年度はさらに大きい基本的な問題を含む水分関連の諸課題について検討した。

元来、薬局方における各条規格は、各条品目の有する物理的、化学的特性や純度について、使用者に必要な情報を提供し、望ましい品質水

準を示すために設定される。必要な情報は、確認や含量の試験法および特筆すべき性質であり、望ましい水準は、生理活性成分ではその有効性と安全性を念頭において設定され、医薬品添加剤については安全性とともにその機能性関連物性を考慮して設定される。

水分関連の規格項目には、性状としての吸湿性、潮解性、風解性等の記載および乾燥減量と水分の規格がある。これらは有効成分の品目としてはあまり問題にならない項目と考えられているが、医薬品添加剤の品目としてはきわめて重要な意味を有している。なぜならば、医薬品添加剤は製剤中に占める量が極めて大きい。うえに、水分によりかなり大きく変化する物性があるために、試験操作や製剤の製造工程において吸湿性や水分吸着能等の性状が重要な要因になることが多いからである。

ところが、これまで、水分関連の規格項目については各条の記載基準がほとんど示されていない。「原案作成要領」に列挙された性状のうち、色、形状、におい、味、溶解性、液性については記載根拠が示されているが、吸湿性に関しては何を根拠にどのように記載するか、まったく示されていない。医薬品添加剤に関して

の薬局方情報としては大きな欠落であるとい
うことが出来る。

本年度は、局方収載医薬品添加剤の中で、水分
関連の規格が重要な意味を持つ品目を対象
として、欧州薬局方 (EP)、米国薬局方 (USP)
および日本薬局方 (JP) 間における、規格およ
び試験法の比較を手始めに、医薬品添加剤にと
って重要な情報となる吸湿性 (あるいは水分吸
着能) の表示基準を考察し、水分と関連する物
性についての国際調和の議論を加速させるた
めの科学的基盤を整備することを目的とした。

B 研究方法

局方収載添加剤の中で、品質保証に水分が影
響を与える可能性のある品目、吸湿性の高い品
目、吸着速度の高い品目、結晶水を含有する品
目について、①「吸湿性」記載、②水分規格か
乾燥減量規格か、③水分 (乾燥減量) の規格値、
④容器、⑤乾燥試料による試験か乾燥物換算評
価か等の各点について3局間の比較を行い、相
違点を明らかにした。

著者らがすでに報告した (医薬品研究 2007)
真空水分吸脱着測定装置によって測定した水分
吸着等温線等の実測データを基にして、上記
の5点における最も妥当な記載の根拠を考察
して、規格および試験法に関する提言を行った。

C 研究結果と考察

性状に記載される「吸湿性/潮解性/風解性」
等の水分関連物性情報と水分規格/乾燥減量規
格とは、互いに関連性を有している。すなわち、
水分規格/乾燥減量規格は、品質を保証するた
めに必要な水分の限度を規定しているのに対
して、吸湿性等の性状記載は、主として実験室
や製剤工程での試験や製剤操作中に、水分をさ
らに吸着して規格を外れる恐れのある品目に対
する取扱い上の注意のための情報であると漠
然と考えられてきた。

今回それらの解釈を明確にし、それを前提と
した上で、性状記載の判断根拠とそれに必要な
データ等について考察して、今後の JP におけ
る医薬品添加剤の規格設定と国際調和の方向
の提案を試みた。

水に関する規格および試験法の EP、USP お
よび JP 間の比較を Table 1 および 2 に示す。

1. 吸湿性について

1.1. 「吸湿性」の定義について

JP と EP には性状(character)の項に、吸湿性
(hygroscopic)や風解性(efflorescent)などの記
載によって、水に対する物理的性質の情報を示
している。USP にはこの種の記載がない。JP
や EP においても判定基準項目ではないために
国際調和においても非調和項目とされている
が、物理化学的性質としては重要である。

「吸湿性」を文字通り解釈すれば、乾燥状態
からの水分吸着能と定義される。しかし、JP収
載品目については、流通している規格適合品を
出発点として、試験操作や製剤工程でさらに水分
を吸着して規格を外れる恐れのあるものにつ
いて、取扱い上の注意事項として、性状に「吸
湿性」という表現を用いることが自然である。

すなわち、薬局方で言う「吸湿性」は、物質
本来の水分吸着能を意味するのではなく、薬局
方適合品について、各種の操作中の水分吸着を
念頭に置いた記載であることを、通則あるいは
原案作成要領の中で明らかにしておくべきで
あろう。

このことは、有効成分の各条規格では特に解
釈上の問題を起ささないが、医薬品添加剤、特
に高分子添加剤についてははっきりと確認し
ておく必要がある。

たとえば、トウモロコシデンプンは元来水分
吸着能が高い。乾燥状態のトウモロコシデンプ
ンを40~60%相対湿度 (RH) 条件におけばほ
ぼ11~14%まで吸湿性を示すが、80%RHにお
いても19%程度の吸湿でありRHが高くなって
もそれ以上著しく吸湿するという事は無い。
規格値は乾燥減量が15%以下であり、15%ま
では局方適合品であるからこのようなものを「吸
湿性」とは言わない。仮にトウモロコシデンプ
ンに「吸湿性」と記載した場合には、実際には
操作中に目立って水分が増えないので事実上
反する記載となる。逆にカルメロースナトリウ
ムは規格値として乾燥減量が10%以下である
が、25%RHでほぼ10%、40%RHで13%、60%
RHで20%、80%RHで37%と水分吸着が進む。
ポビドンは、規格値が水分5%以下であり、40%
RHで15%、60%RHで25%、80%RHで40%の
水分吸着を示す。このような物質は明らかに「吸
湿性」である。

1.2. 「吸湿性」記載の国際比較

性状は国際調和では非調和項目であり、「吸

湿性」の記載は JP、EP 間で多くの差異がみられる。JP と EP に共通して吸湿性の記載がある品目には、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、グリセリン、プロピレングリコール、ポビドン、クロスポビドン、コポビドン、マクロゴール 400、乾燥炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどがある。ここで、グリセリンは JP では濃グリセリンに相当し、「吸湿性」とされているが、EP では「very hygroscopic」とされている。また、マクロゴール 400 は EP の「hygroscopic」に対し、JP では「やや吸湿性」となっている。

「吸湿性」が JP に記載されているが、EP には記載がない品目には、カルメロース、デキストラン 40、デキストラン 70、果糖、D-ソルビトールなどがある。反対に EP に記載されているが、JP には記載がない品目には、ヒプロメロース、セラセフェートがある。これらの相違は「吸湿性」の判断基準が EP と JP で異なることに起因すると思われる。

国際調和後のヒプロメロース、セラセフェートの EP 各条では、吸湿性の記載に「乾燥物は吸湿性である」という表現をとっているが、単なる「吸湿性」との差異が明確ではない。

1.3. 「吸湿性」の記載基準

JP では「本品は吸湿性である」と記載するか否かの基準は公式には明確にはされていないが、「乾燥減量あるいは水分の規格に適合する検体を、25℃、75%RH の条件に 7 日間保存したときに観察される水分の増加量が 3.0%以上かそれ未満か」を判定基準とすることが、企業から研究報告として提案されている。

一方、EP では、25±1℃、80±2%RH の条件に 24 時間保存したときに観察される水分増加量が、①0.2%以上、2.0%未満であれば「slightly hygroscopic」、② 2%以上、15%未満であれば、「hygroscopic」、③ 15%以上であれば「very hygroscopic」と記載される。JP および EP 間で湿度条件が異なり、判断基準の数値も異なるが、いずれも一条件下での重量変化測定に基づく判定である。

このように温度/湿度の一条件で行なわれる JP、EP の判定基準による「吸湿性」の評価は、ほとんどの有効成分各条については大きな問題なく適用できると考えられるが、医薬品添加剤の中には多様な水分吸着等温線を示す品目があ

り、安易には適用が難しい。

たとえば、先に述べたように、トウモロコシデンプンは、低湿度条件で比較的高い吸着量を示すが湿度上昇による吸湿量の増加が小さく、Brunauer-Emmett-Teller (BET) の分類による II 型に近い吸着等温線を示す。それに対して、ポビドンやヒプロメロースは、低湿度条件で比較的低い吸着量を示すが湿度上昇とともに吸湿量が急激に増加する III 型に近い吸着等温線を示す。III 型のように、0%RH~60%RH の湿度領域で、RH によって吸着量が大きく変化する品目では、一湿度条件における重量変化のデータのみに基づく評価では正しい吸湿性を判断できない。すなわち、試験に用いた検体の容器包装形態や試験前におかれていた湿度条件など、検体の履歴によって、見かけ上の吸湿能が大きく変わり、誤った評価結果を得ることとなるという問題がある。

1.4. 「吸湿性」の判定方法

上記の点を考慮して、医薬品添加剤の中の特定の品目についての「吸湿性」の判定方法として、次のような基準を提案したい。

① 先ず品質保証の観点から、望ましい乾燥減量または水分の規格値を定め、次いで、実験室あるいは製剤製造工程の湿度条件は高くても 60%RH 程度であると考えて、60%RH における水分吸着量を測定し、それが品質規格値（乾燥減量や水分）より大きいときに「本品は吸湿性である」と記載するのが合理的である。

② あるいは、吸着等温線の 60%RH における勾配（湿度が 10%上昇するときの水分増加量）がある一定値以上のときには、実験室湿度の影響を受けやすいことを意味するので「本品は吸湿性である」の記載を行うことも考えられる。ここで、勾配を測定するには複数の湿度条件における吸着量を測定し、吸着等温線を得ることが必要であるが、真空水分吸脱着装置を用いれば簡便に測定することができる。吸着等温線が得られれば、先に「吸湿性の定義」において述べたように、「物質自体が有する水分吸着能」と、操作中の水分吸着性とを明らかに区別して「吸湿性」の評価を行うことができる。

①あるいは②のいずれの判定方法も、基準の具体的な数値（試験すべき湿度条件、重量変化の基準値、吸着等温線勾配の基準値）についてはさらに多くの実験的考察を要する。

2. 水分規格か乾燥減量規格か

水分を含有する品目には通常、水分規格か乾燥減量規格、あるいは両規格が設定されるが、どの規格にするかの判断が曖昧な場合もあり、国際調和においても時々、議論になっている。

「原案作成要領」には、結晶水などとして水を本来含有すべき品目や、乾燥条件で分解する恐れのある品目では水分規格が設定されるとの記載がある。水以外の溶媒等も含有する可能性のある品目や水分測定が難しい品目では乾燥減量規格が適用される。その他、歴史的には、水分に比べて乾燥減量の方が測定が簡便であることから、JP では乾燥減量を第一選択としることが多いと思われる。

ヒドロキシプロピルメチルセルロースフラレート、セラセフェート、ポビドンなどの品目では水分が規定されているが、加熱による分解の可能性や、乾燥に長時間要する等が理由と考えられる。グリセリン、プロピレングリコール、モノステアリン酸グリセリン、ポリソルベート 80、ラウリル硫酸ナトリウム、ソルビタンセスキオレイン酸エステル、マクロゴールなどでは、液体で加熱に適さないために、乾燥減量ではなく、水分が規定されている。さらに、サッカリンナトリウム水和物、クエン酸水和物、無水クエン酸など結晶水を含有する品目およびそれに対応する無水物については、水分が規定されている。

Table 1 に示すように、水分規格か乾燥減量規格かについて日米欧 3 局で対応が異なる品目としては、果糖、D-マンニトール、D-ソルビトールなどがある。果糖と D-マンニトールは、JP と USP が乾燥減量規格であるのに対して、EP は水分規格（滴定法）である。一方、D-ソルビトールは、JP が乾燥減量であるが、USP と EP は水分規格を採用している。これらの差異は歴史的な考え方の差によるのではないと思われる。

炭酸ナトリウム水和物および乾燥炭酸ナトリウムは、JP では乾燥減量規格であるのに対し、USP では同様に乾燥量を測定する方法で試験されるが、水分の規格値として規定されている。ブドウ糖については、EP および USP では無水物と水和物が収載されており、水分（滴定法）が規定されているのに対して、JP では水和物は収載されていない関係から乾燥減量

規格になっている。また、マルトース水和物は、USP では水分規格であるが、JP では乾燥減量規格である。これらのように、水和物としても存在できる品目については、水分として規定する方が適切ではないかと考える。

無水乳糖は完全に調和されており、Table 2 に示すように、3 局とも水分含量と乾燥減量が規定されている。乾燥減量では結晶水の測定はできないため、水分の規定も必要であると考えられた。一方、乳糖水和物では国際調和案が水分規格のみであるのに対して、JP では乾燥減量も規定されている。乳糖水和物は非晶質状態になって結晶水を失う可能性もあり、特に JP のみが収載している造粒物では水分の変動が大きいことから、水分の規定は必要であり、さらに、結晶水と付着水を区別するためには乾燥減量規格も必要であると考えられる。現在、USP も水分規格を加える方向で考察されている。

このように、乾燥減量規格か水分規格かの選択に関しては、ほぼ判断基準が確立されてきているといえる。

3. 水分（乾燥減量）の規格値

水分あるいは乾燥減量の規格が日米欧 3 局で異なっている品目もある。グリセリンの水分規格値は、JP および EP では 2.0% 以下、USP では 5.0% 以下であり、大きく異なっている。また、プロピレングリコールでも、USP と EP では 0.2%、JP では 0.5% であり、水分規格値に差異がある。これらの品目は、3 局間の国際調和品目としてリストされており、今後調和の議論が続けられることになっている。それぞれ局方品目として許容される水分含量をどの程度の限度にすべきか、各局の考え方を調整する必要がある。

4. 容器

吸湿性や潮解性、風解性などが高い品目については、通常、気密容器(EP: airtight, USP: tight container)が指定されているが、容器は現段階では非調和の取扱いとなっており、3 局で異なる場合が多い。

JP のみ気密容器になっている品目には、クロスカルメロースナトリウム、果糖、D-ソルビトール、マルトース水和物などがある。反対に、EP あるいは USP が気密容器なのに JP では密

閉容器になっている品目として、コメデンプン、乳糖水和物がある。これらの相違は、吸湿性とみなす判断基準が異なるためと考えられる。

5. 乾燥試料による試験か乾燥物換算評価か

定量などの試験を行うときに、まず試料を乾燥し、乾燥試料を用いて試験を行う場合と、水分を含有した試料をそのまま用いて試験を行い、水分量を換算して試験結果を評価する場合がある。品目によっていずれかの方法が規定されているが、3局間で対応が異なることがある。マンニトールおよびソルビトールでは、EP および USP が乾燥物換算評価であるのに対して、JP は乾燥試料を用いて含量試験が行われる。また、マルトース水和物では、USP が乾燥物換算評価であるのに対して、JP は乾燥試料を用いることになっている。湿度が比較的高い日本においては、乾燥減量（水分含量）試験と定量試験を別々に行った場合に生じる誤差を考慮して、乾燥試料を用いる方が有利だと考えられたのかもしれないが、医薬品添加剤については水分含量を同時に別途試験して乾燥物換算で定量値等を得れば問題はないと考えられる。有効成分の品目では、厳密な定量値が要求されることから乾燥試料を用いるべきである場合もあるが、添加剤については乾燥物換算の方が合理的であると考えられる。

D 結論

日本薬局方各条規格において、吸湿性等の水分関連の物理的性状は、医薬品添加剤にとっては重要な意味のある記載事項であり、国際調和の上でも論議の焦点になることが多いが、これまでその定義や記載要領に関して公式な見解が示されていない。

本研究は、各種高分子添加剤について相対湿度と水分吸着能の関連を調べ、吸湿性の定義づけとそれを判定するための最適な試験法を検討し、水分関連の物性表示に必要な記載内容についての考え方を確立した。同時に、EP 及び USP における関連事項を調査し、それに基づき JP としての今後の局方原案の取り扱いに関して合理的な提言を行った。すなわち、

①「吸湿性」は、物質が本来有している水分吸着能を示すものではなく、規格適合品を用いて通常の室内条件で、試験あるいは製剤化操作を行なったときの吸湿傾向であり、それにより規格を外れる恐れのある場合に注意を喚起するために性状として記載するもの、と定義すべきである。

②この定義に基づけば、「吸湿性」の判定方法としては、従来慣用されている一つの温度/湿度条件下における重量変化測定法ではなく、規定された乾燥減量規格あるいは水分規格適合品を、標準の室内環境（たとえば 25℃、60% RH）においたときの重量変化に加えて、その条件における吸着等温線の勾配を利用して判断する方法が有用である。

③容器の選択に関する国際的不適合を避けるためにも、「吸湿性」の定義を国際調和すべきであろう。

④乾燥減量を第一選択とし、それが適切でない場合に水分規格とする原則はこのまま踏襲すべきである。

⑤乾燥試料を用いる試験に比べ、乾燥物換算評価による試験法の方がより合理的と考えられる。

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

Table 1. JP、EPおよびUSPにおける水分関連規格

	乾燥減量			水分						貯法			性状	
	JP	EP	USP	JP	EP	USP	JP	EP	USP	JP	EP	USP	JP	EP
エチルセルロース	2.0%以下(1g 105°C 1hr)	--	3.0%以下(105°C 2hr)	--	--	--	密閉容器	--	well-closed			well-closed		EP
ヒドロキシエチルセルロース	10.0%以下(1g 105°C 2hr)	10.0%以下(1g 100-105°C 3hr)	10.0%以下(105°C 3hr)	--	--	--	気密容器	--	well-closed	吸湿性		well-closed	吸湿性	
ヒドロキシブプロピルセルロース	5.0%以下(1g 105°C 4hr)	7.0%以下(100-105°C)	5.0%以下(105°C 3hr)	--	--	--	密閉容器	--	well-closed			well-closed		
低置換度ヒドロキシブプロピルセルロース	6.0%以下(1g 105°C 1hr)		5.0%以下(105°C 1hr)	--	--	--	気密容器	--	tight				tight	
ヒドロキシブプロピルメチルセルロースアタレート	--	--	--	5.0%以下	5.0%以下	5.0%以下	気密容器	airtight	tight			tight		
カルメロース	8.0%以下(1g 105°C 4hr)	/	/	--	/	/	気密容器	/	/	吸湿性		/	吸湿性	
カルメロースナトリウム	10.0%以下(1g 105°C 4hr)	10.0%以下(1g 105°C)	10.0%以下(105°C 3hr)	--	--	--	気密容器	--	tight	吸湿性		tight	吸湿性	hygroscopic after drying
コメデンプン	15.0%以下(60°C以下 6hr)	15.0%以下(1g 100-105°C)	/	--	--	/	--	airtight	/			/		
カルボキシメチルスターチナトリウム	10.0%以下(1g 105°C 4hr)	/	10.0%以下(130°C 90min)	--	/	--	気密容器	/	well-closed	吸湿性		well-closed	吸湿性	
アルファ化デンプン	13.0%以下(1g 105°C 3hr)	15.0%以下(1g 130°C 90min)	14.0%以下(120°C 4hr)	--	--	--	気密容器	--	well-closed			well-closed		
寒天	22.0%以下(60°C以下 6hr)	20.0%以下(1g 100-105°C)	--	--	--	20.0%以下	--	--	--			--		
デキストリン	10%以下(0.5g 105°C 4hr)	13.0%以下(1g 130-135°C)	13.0%以下(120°C 100mmHg以下 4hr)	--	--	--	密閉容器	--	well-closed			well-closed		
デキストラン40	5.0%以下(1g 105°C 6hr)	7.0%以下(0.2g 105°C 5hr)	7.0%以下(105°C 5hr)	--	--	--	気密容器	--	well-closed	吸湿性		well-closed	吸湿性	
デキストラン70	5.0%以下(1g 105°C 6hr)	7.0%以下(0.2g 105°C 5hr)	7.0%以下(105°C 5hr)	--	--	--	気密容器	--	well-closed	吸湿性		well-closed	吸湿性	

	乾燥減量				水分				貯法			性状	
	JP15	EP	USP		JP15	EP	USP		JP15	EP	USP	JP15	EP
D-マンニトール	0.30%以下(1g 105°C 4hr)	—	0.30%以下(1g 105°C 4hr)	—	—	0.5%以下	—	—	密閉容器	—	well-closed	—	—
ブドウ糖	1.0%以下(1g 105°C 6hr)	—	—	—	—	1.0%以下	0.5%以下	—	気密容器	—	well-closed	—	—
精製白糖	0.1%以下(2g 105°C 3hr)	0.1%以下(2g, 105°C, 3時間)	—	—	—	—	—	—	密閉容器	—	well-closed	—	—
果糖	0.5%以下(1g 減圧 シリカゲル 3hr)	—	0.5%以下(1g 減圧 70C 4hr)	—	—	0.5%以下	—	—	気密容器	—	well-closed	吸湿性	—
D-ソルビトール	2.0%以下(0.5g 減圧 五酸化リン 80°C 3hr)	—	—	—	—	1.5%以下	1.5%以下	—	気密容器	—	well-closed	吸湿性	—
マルトース水和物	0.5%以下(1g 80°C 4hr)	—	—	—	—	—	5.0-6.5%	—	気密容器	—	well-closed	—	—
濃グリセリン	—	—	—	—	2.0%以下	2.0%以下	5.0%以下	—	気密容器	airtight	tight	吸湿性	very hygroscopic
プロピレングリコール	—	—	—	—	0.5%以下	0.2%以下	0.2%以下	—	気密容器	airtight	tight	吸湿性	hygroscopic
モンスチアリン酸グリセリン	—	—	—	—	—	1.0%以下	—	—	気密容器	—	tight, light-resistant	—	—
ポリソルベート80	—	—	—	—	3.0%以下	3.0%以下	3.0%以下	—	気密容器	airtight	tight container	—	—
ラウリル硫酸ナトリウム	—	—	—	—	5.0%以下	—	—	—	密閉容器	—	well-closed	—	—
ソルビタンセスキオレイン酸エステル	—	—	—	—	3.0%以下	1.5%以下	1.0%以下	—	気密容器	protected from light	tight	—	—
エデト酸カルシウム 二ナトリウム	—	—	—	—	13.0%以下	—	—	—	気密容器	—	—	—	—
エデト酸ナトリウム水和物	—	—	—	—	—	—	—	—	密閉容器	—	—	—	—

	乾燥減量				水分				貯法				性状	
	JP15	EP	USP		JP15	EP	USP		JP15	EP	USP		JP15	EP
ゼラチン	15.0%以下	15.0%以下(1g 100-105°C)	-	-	-	-	-	-	-	気密容器	protect from heat and moisture	well-closed		
ポビドン	-	-	-	-	5.0%以下	5.0%以下	5.0%以下	5.0%以下	5.0%以下	気密容器	airtight	tight	吸湿性	hygroscopic
クロスボドン	-	5.0%以下(0.5g 105°C)	-	-	5.0%以下	5.0%以下	5.0%以下	5.0%以下	5.0%以下	気密容器	airtight	tight	吸湿性	hygroscopic
コボドン	5.0%以下(1g 105°C 3hr)	5.0%以下(0.5g 105°C)	5.0%以下(105°C 3hr)	-	-	-	-	-	-	気密容器	airtight	tight	吸湿性	hygroscopic
マクロゴール400	-	-	-	-	1.0%以下	2.0%以下	-	-	-	気密容器	airtight	tight	やや吸湿性	hygroscopic
マクロゴール1500	-	-	-	-	1.0%以下	1.0%以下	-	-	-	気密容器	airtight	tight		
マクロゴール4000	-	-	-	-	1.0%以下	(2g)	-	-	-	密閉容器	airtight	tight		
マクロゴール6000	-	-	-	-	1.0%以下	1.0%以下	-	-	-	密閉容器	airtight	tight		
マクロゴール20000	-	-	-	-	1.0%以下	1.0%以下	-	-	-	密閉容器	airtight	tight		
ステアリン酸	-	-	-	-	-	-	-	-	-	密閉容器	-	well-closed		
ステアリン酸マグネシウム	6.0%以下(2g 105°C)	6.0%以下(1g 105°C)	6.0%以下(105°C)	-	-	-	-	-	-	気密容器	-	tight		
ステアリン酸カルシウム	4.0%以下(2g 105°C 3hr)	6.0%以下(1g 100-105°C)	4.0%以下(105°C)	-	-	-	-	-	-	密閉容器	-	well-closed		
乳酸カルシウム水和物	25.0~30.0%(1g 80°C 1hr 120°C 4hr)	22.0~27.0%(0.5g 125°C)	22.0-27.0%(1-2g 120°C 4hr)	-	-	-	-	-	-	気密容器	-	tight	風解性	efflorescent
炭酸ナトリウム水和物	61.0~63.0%(1g 105°C 4hr)	-	-	-	-	-	-	-	-	気密容器	airtight	/	風解	efflorescent
乾燥炭酸ナトリウム	2.0%以下(2g 105°C 4hr)	-	-	-	-	-	0.5%以下	-	-	気密容器	airtight	well-closed	吸湿性	hygroscopic
沈降炭酸カルシウム	1.0%以下(1g 180°C 4hr)	2.0%以下(41g °C)	2.0%以下(200°C 4hr)	-	-	-	-	-	-	気密容器	-	well-closed		
炭酸カリウム	1.0%以下(3g 180°C 4hr)	5.0%以下(0.3g 120-125°C 3hr)	0.5%以下(180°C 4hr)	-	-	-	-	-	-	気密容器	airtight	well-closed	吸湿性	hygroscopic

	乾燥減量				水分				貯法			性状	
	JP15	EP	USP	USP	JP15	EP	USP	USP	JP15	EP	USP	JP15	EP
リン酸水素ナトリウム水和物	57.0~61.0%(40°C 3hr 105°C 5hr)	—	55.0~64.0%(130°C)	—	—	57.0~61.0%	—	—	気密容器	—	tight	風解	efflorescent
無水リン酸水素カルシウム	1.0%以下(1g 200°C 3hr)	2.0%以下(1g 150°C 2hr)	—	—	—	—	—	—	密閉容器	—	well-closed		
リン酸水素カルシウム水和物	19.5~22.0%(1g 200°C 3hr)	—	—	—	—	—	—	—	密閉容器	—	well-closed		
硫酸亜鉛水和物	—	—	—	—	—	—	—	—	気密容器	non-metallic airtight	tight	風解性	efflorescent
硫酸鉄水和物	—	—	—	—	—	—	—	—	気密容器	airtight	tight	風解性	efflorescent
酸化チタン	0.5%以下(1g 105°C 3hr)	—	0.5%以下(105°C 3hr)	—	—	—	—	—	密閉容器	—	well-closed		
軽質無水ケイ酸	7.0%以下(1g 105°C 4hr)	—	2.5%以下(105°C 2hr)	—	—	—	—	—	気密容器	—	well-closed		

Table 2. 国際調和品目の水分関連規格

	乾燥減量			水分			貯法			性状	
	JP	EP	USP	JP	EP	USP	JP	EP	USP	JP	EP
結晶セルロース		7.0%以下(1g 105°C 3hr)			—		気密容器	—	tight		
粉末セルロース		6.5%以下(1g 105°C 3hr)		—			気密容器	—	tight		
メチルセルロース		5.0%以下(1g 105°C 1hr)		—			密閉容器	—	well-closed		
ヒプロメロース		5.0%以下(1g 105°C 1hr)		—			密閉容器	—	well-closed		hygroscopic after drying
セラセフェート		—		5.0%以下			気密容器	airtight	tight		hygroscopic after drying
カルメロースカルジウム		10.0%以下(1g 105°C 4hr)		—			気密容器	airtight	tight	吸湿性	hygroscopic after drying
クロスカルメロースナトリウム		10.0%以下(1g 105°C 6hr)		—			気密容器	—	well-closed	吸湿性	hygroscopic after drying
トウモロコシデンプン		15.0%以下(1g 130°C 90 min)		—			密閉容器	—	well-closed		
バレイショデンプン		20.0%以下(1g 130°C 90 min)		—			密閉容器	—	well-closed		
コムギデンプン		15.0%以下(1g 130°C 90 min)		—			密閉容器	—	well-closed		
乳糖水和物	0.5%以下(1g 80°C 2hr)(造粒した粉末は1.0%以下)	0.5%以下(1g 80°C 2hr)	0.5%以下(1g 80°C 2hr)	4.5%~5.5% (造粒した粉末は4.0%~5.5%)	4.5%~5.5%	4.5%~5.5%	密閉容器	—	tight		
無水乳糖		0.5%以下(1g 80°C 2hr)		1.0%以下			密閉容器	—	—		
サッカリン		1.0%以下(1g 105°C 2hr)		—			密閉容器	—	well-closed		
サッカリンナトリウム水和物		—		15.0%以下			密閉容器	airtight	well-closed	風解性	efflorescent in dry air
クエン酸水和物		—		7.5%~9.0%			気密容器	airtight	tight	風解性	efflorescent
無水クエン酸		—		1.0%以下			気密容器	—	tight		

厚生労働科学研究費補助金
(分担) 研究年度終了報告書

近赤外分光法による糖(アルコール)類・アスパルテーム混合物の吸湿性に関する研究

分担研究者 中村 洋 東京理科大学薬学部

研究要旨 最近の一般用医薬品には、医薬品添加物としての糖(アルコール)類に加えて、味の改善を目的に、アスパルテームが繁用されている。アスパルテームは、極性の高い官能基を有し、水素結合能が高いので、混合した場合の糖(アルコール)類の吸湿性を変化させることが考えられる。本研究では、アスパルテームが糖(アルコール)類に及ぼす影響について近赤外分光法による水素結合状態の変化より解析することを試みた。湿度40～50%では、アスパルテームの存在がキシリトール、ソルビトール、フルクトースにおいて、遊離・OH基に基づく2050～2200 nmのスペクトル及び、会合性・OH基に基づく1450～1600 nmで各々ピーク強度に変化を与え、アスパルテームとの水素結合により、吸湿性が低下することが考えられた。湿度76%の環境で保存した試料について、同様の実験を行った結果、アスパルテーム自体も吸湿性を示し、それぞれの吸湿様式は、吸着等温線に帰属できることが分かった。吸着等温線に帰属した結果、アスパルテームとの混合で、それぞれの糖(アルコール)類の吸湿様式は4タイプに分類できた。さらに、4タイプの吸湿様式に基づいて、糖(アルコール)類とアスパルテーム混合物の吸湿性を検討した結果、1)アスパルテームとの混合により、キシリトール、ソルビトールの吸湿性を低下させることができる、2)水和水を含む糖類(マルトース、ラクトース、トレハロース)との混合では、糖類によりアスパルテームの吸湿性を抑えることができる、3)吸湿性をほとんど示さない糖(アルコール)類(スクロース、グルコースエリスリトール、マンニトール)はアスパルテームと相互作用を示さなかった、4)フルクトースはアスパルテームと混合しても、吸湿性を低下させることはできない、などの知見が得られた。このように、近赤外分光法により、糖(アルコール)類の吸湿性の時間変化は、吸着等温線に帰属でき、そこから、水分子の吸着様式を解析することができる。こうした知見は、他の医薬品添加剤や、主薬との相互作用の解析にも応用できるのではないかと期待される。

A. 研究目的

医薬品添加物は薬に不可欠であり、添加剤の性質が薬の有効性を大きく変える。一般に添加剤は、以下のような条件を満たさなければならない。

①添加剤それ自身薬理作用をもたないこと

さらにまた吸収等の薬の有効性に与える影響があきらかにされる必要がある。添加剤

の存在によって、製剤工程中で薬品の分子状態が変化し、安定性あるいは膜透過に影響することがありうるのでその予測が検討されなければならない。

②物理的・化学的に安定であること

物理的安定性は固形剤で特に重要である。たとえば、局方乳糖は α 型の1水和物であるが、これを乾燥し、非結晶とすると圧縮特性は著しく向上する。しかし、この非晶質乳糖は吸湿すると再び結晶に戻るため非容積変化をおこし錠剤は非常にもろくなる。

③主薬との相互作用がないか、あるいは相互作用がある場合には、それが明確にされていること。

④品質が保証されること

添加剤の内容は多岐にわたるであろうが、とくに水分含量の調節が高分子物質などで大切である。

今回、注目したいのは②の物理化学的安定性である。添加剤、特に賦形剤の含水量あるいは吸湿性が共存する薬品の安定性に強く影響する。一般に固体薬品は、光学反応を除いて、溶解すると反応の大きさは数十倍あるいは数百倍の大きさになる。したがって製剤中の固形薬品はその表面に存在する水の量が安定性と密接な関係をもつ。吸湿性の添加剤が共存するときは、高湿度下では全体として含水量が大きくなり、不安定となる。

以上のことから、吸湿性のある医薬品添加物の測定・定量は、錠剤の安定性を考える上で、重要になってくると思われる。

ところで、最近の一般用医薬品には、医薬品添加物としての糖(アルコール)類に加えて、味の改善を目的に、アスパルテーム (Fig.1) が繁用されている。アスパルテームは、極性の高い官能基を有し、水素結合能が高いので、混合した場合の糖(アルコール)類の吸湿性を変化させることが考えられる。本研究では、アスパルテームが糖(アルコール)類に及ぼす影響について近赤外分光法による水素結合状態の変化より解析することを試みた。

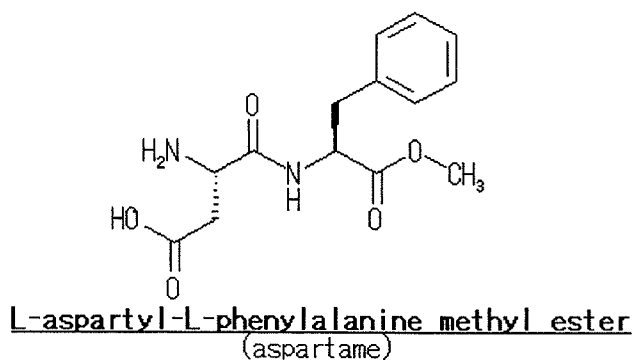


Fig.1 Structure of aspartame

B. 研究方法

測定装置: UV/VIS NIR Spectrophotometer V-570(JASCO)。測定波長; 800~2500 nm。試料の保存環境; 室温 22 °C、湿度 40~50 %の恒温室。乾燥した糖アルコール、糖類及びアスパルテーム各 1 mmol についてスペクトルの経時変化を測定した。同時に、糖類 1mmol とアスパルテーム 1 mmol を、シャーレ内でよく混合したのち、スペクトルの経時変化を測定した。質量の保存環境; 室温 22 °C、湿度 76 %のデシケーター内で保存し、同様にスペクトルの経時変化を測定した。

C. 研究結果

アスパルテームとフルクトースの各 NIR スペクトルを Fig. 2 と Fig.3 に示す。

また、それらの混合物のスペクトルを Fig.4 に示す。さらに、上記3つのスペクトル変化に関して、遊離 OH ピーク(1450~1550nm)、会合 OH ピーク(2000~2100nm)の変化を経時的に表したグラフを Fig.5 に示す。さらに、この変化をすべての糖(アルコール)類について解析した結果を Fig.6 に示す。

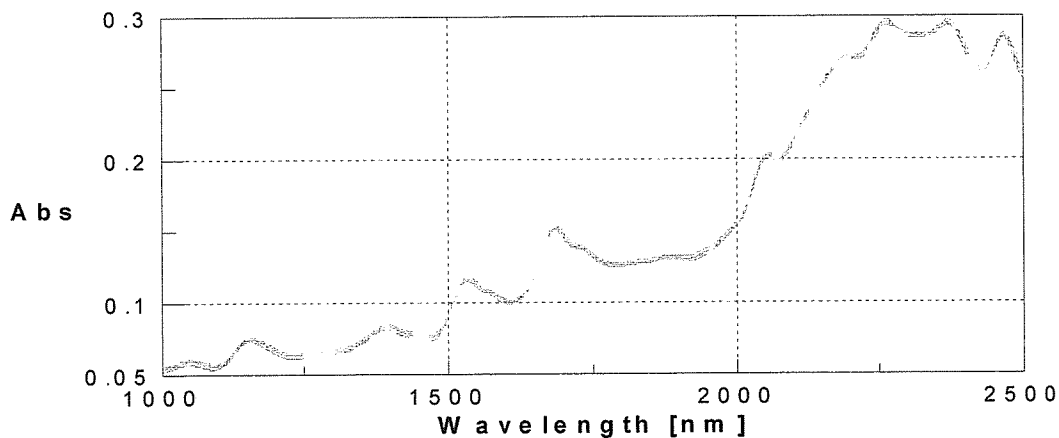


Fig.2 NIR Spectra of aspartame (at 1472 nm ;up to bottom 360,180,60 and 0min after starting the NIR measurements)

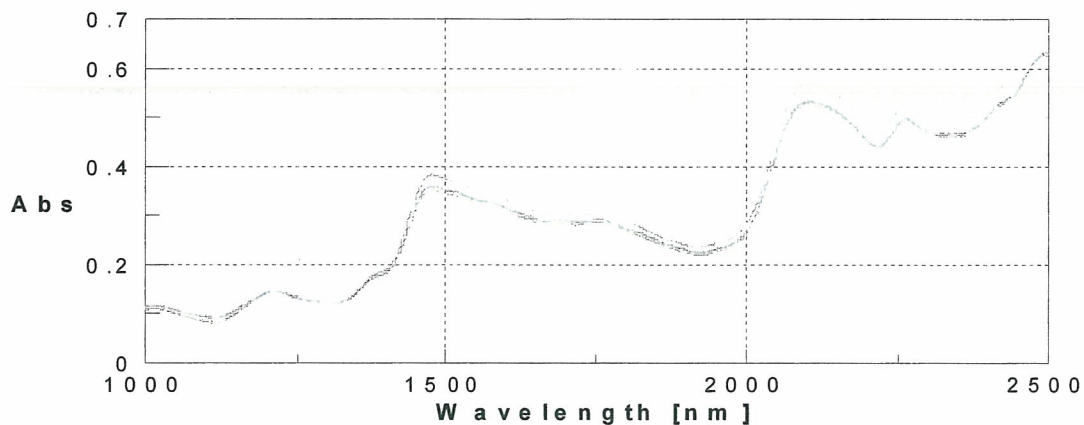


Fig.3 NIR Spectra of fructose (at 2090 nm ;up to bottom 0,60,180 and 360 min)

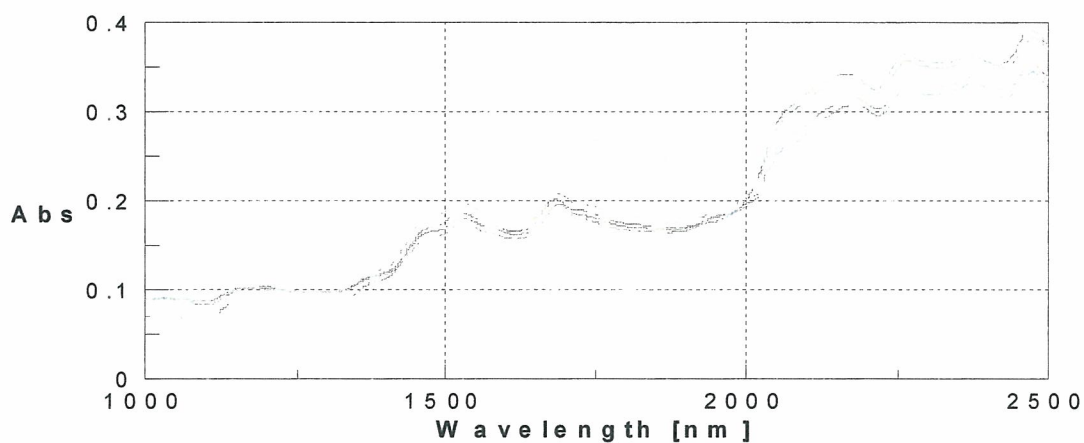


Fig.4 NIR Spectra of a mixture of aspartame and fructose(at 2140 nm ; up to bottom 0,60,180 and 360min)

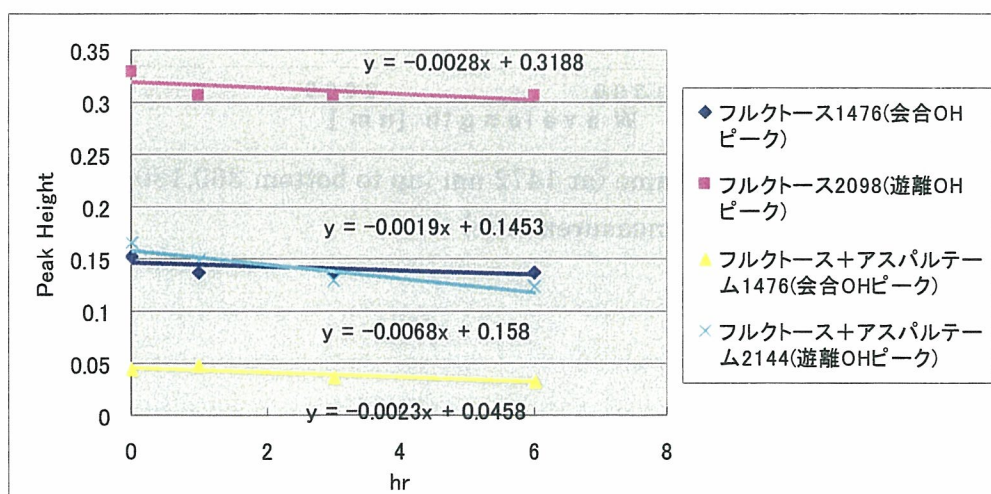
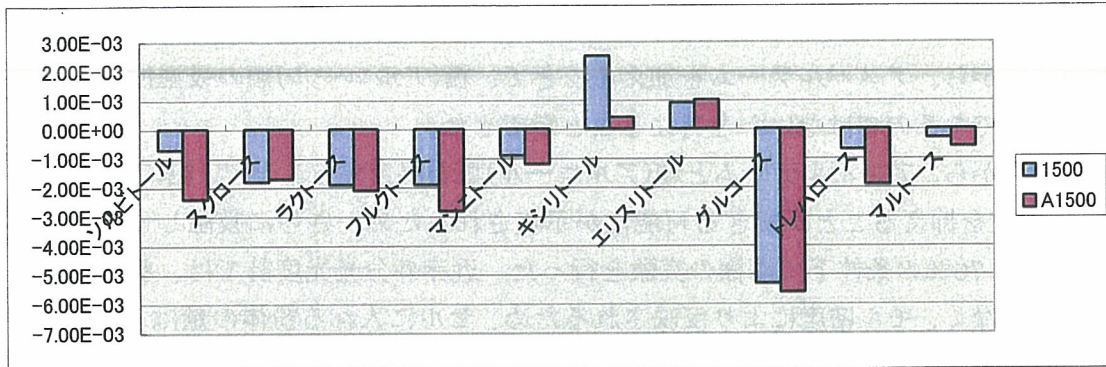
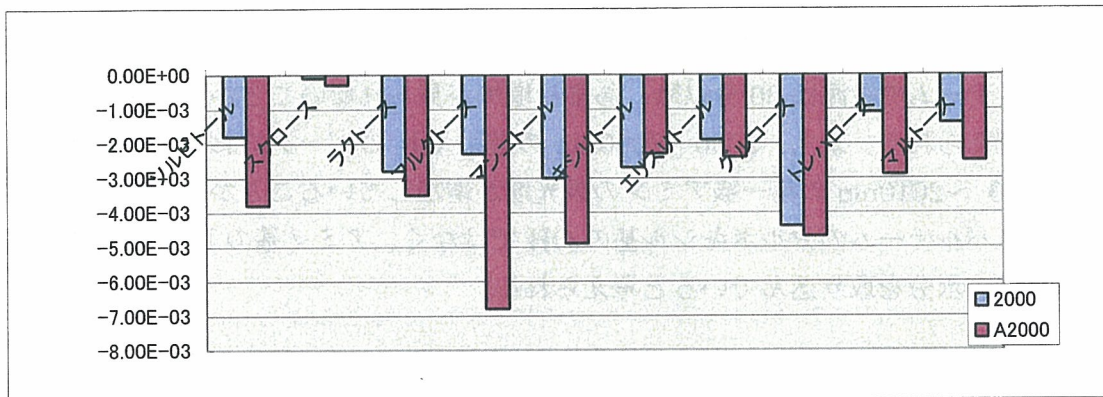


Fig.5 Change in peak height at 1450-1500 nm (intermolecular hydrogen-bonded-OH group) and at 2000-2100 nm (free-OH group)



(a) Intermolecular hydrogen-bonded OH group



(b) Free-OH group

Fig.6 Slopes calculated from the curves of time-dependency of absorbance

Sugar or sugar alcohol alone
 Mixture with aspartame

糖(アルコール)類又は、アスパルテーム自体、及びそれらの混合物については、いずれも 1900-2000 nmのピークは検出されず、吸湿していないことが分かった。また、アスパルテーム自体が、水和していたため、混合物での吸湿性を見ることはできなかった。

一方、糖(アルコール)類標品とアスパルテームの混合物では、2000-2100 nmにおける遊離 OH ピークの減少、1450-1550 nmにおける会合 OH ピークにおける変化に差がみられることから、両者を混合することにより、糖(アルコール)類の OH と、アスパルテームの極性基との間になんらかの相互作用が働くと予測された。例えば、Fig.5 のフルクトースにおける遊離 OH ピーク(標品：2098 nm、混合物：2144 nm)の傾きを比べると、遊離 OH に関しては、純品の傾きより、アスパルテームと混合したときの傾きが大きくなっており、分子内水素結合のピーク(標品、混合物、ともに 1476 nm)の減少具合も大きくなっていることから、アスパルテームとの結合性の可能性がうかがえる。

その他、純品と混合物における遊離 OH ピーク、会合 OH ピークにそれぞれ大きな差が見られるソルビトール、フルクトース、トレハロース、会合 OH ピークに大きな変

化が見られるキシリトールについて、アスパルテームとの水素結合を形成する可能性がうかがえた。

以上のことから、アスパルテームを加えることで、糖(アルコール)類の吸湿性を低下させることができるのではないかと考えることができた。

上記の知見から、アスパルテームと糖(アルコール)類を混合することで、糖(アルコール)類の吸湿性を抑えることができる可能性が示唆されたため、さらに吸湿しやすい環境として湿度 76%の条件下で同様の実験を行った。近赤外分光光度計では、吸光度がモル濃度ではなく、モル密度により反映されるため、セルに入れる粉体の量は、体積を一定にする必要があったが、体積は各粉体によって違うため、質量を一定にし、また、さらに細かく吸湿様式を見るため、測定間隔を狭めてスペクトルの経時変化を測定した。

アスパルテームのスペクトル変化を Fig.7 に示す。湿度 76%の環境では、1930～1950nm のピークが増加していることから、アスパルテームも吸湿性を示すことがわかる。アスパルテームの吸湿は 30 分以降、あまり増加が見られないことから、飽和に達していると考えられる。また、2060～2090nm の遊離 OH のピークにおける変化がないこと、1970～2010nm の第一級アミンの吸光度が増加していることから、空気中の水分は、アスパルテームのカルボキシル基の OH ではなく、アミノ基の NH₂ と水素結合を形成して、水分を取り込んでいると考えられる。

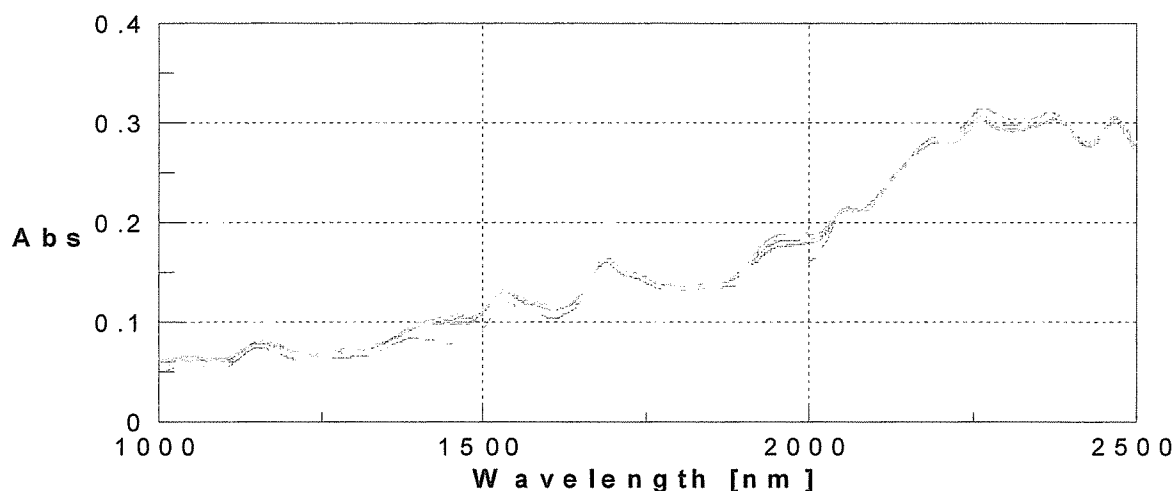


Fig.7 NIR Spectra of aspartame (at 1950 to bottom 360,270,180,120,60,30 and 0 min after starting NIR measurements)

各糖(アルコール)類のアスパルテームとの混合による吸湿様式を以下に示す。

始めに、フルクトース標品のスペクトルを Fig.8 に示す。フルクトースも湿度 76%の環境では、吸湿性を示すことがわかります。フルクトースは、時間がたつに連れて、吸湿性を増していくことが分かる。

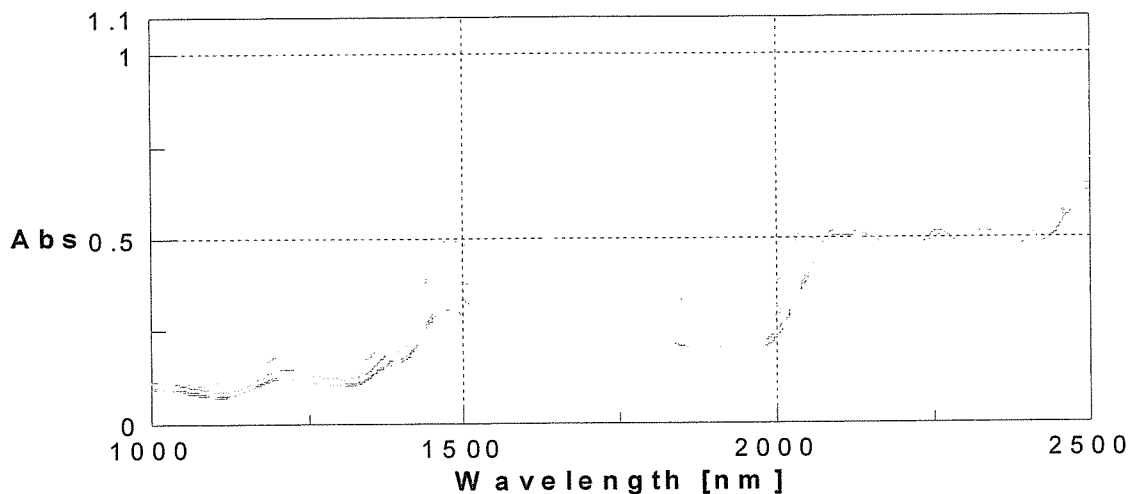


Fig.8 NIR Spectra of fructose (at 1950 nm to bottom 360,270,180,120,60,30 and 0 min after starting NIR measurements)

次に、フルクトースとアスパルテームの等モル混合物のスペクトルを Fig.9 に示す。等モル混合しているが、アスパルテームのほうの方が体積が大きいので、スペクトルはアスパルテームによく似ている。混合物の吸湿性は、はじめアスパルテームに似ているが、時間が経つにつれて、フルクトースの吸湿様式になることが分かる。

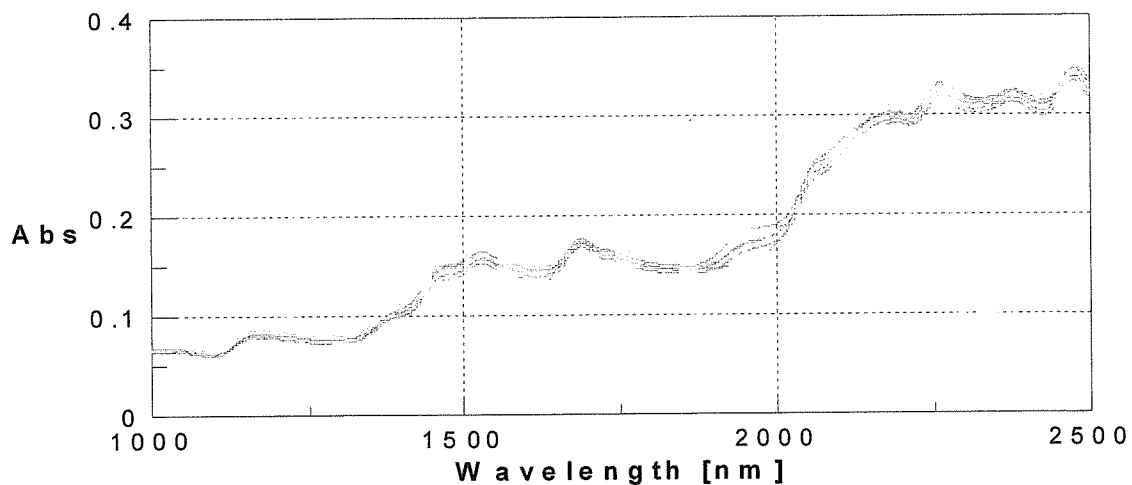


Fig.9 NIR Spectra of a mixture of fructose and aspartame (at 1950 nm:up to bottom 360,270,180,120,60,30 and 0 min after starting the NIR measurements)

さらに、アスパルテーム(以下、グラフではAとする)、フルクトース標品、アスパルテーム(A)とフルクトースの混合物の吸湿を表すピーク(1900 nm~2000 nm)のピーク高さを時間ごとにプロットしたグラフを Fig.10 に示す。

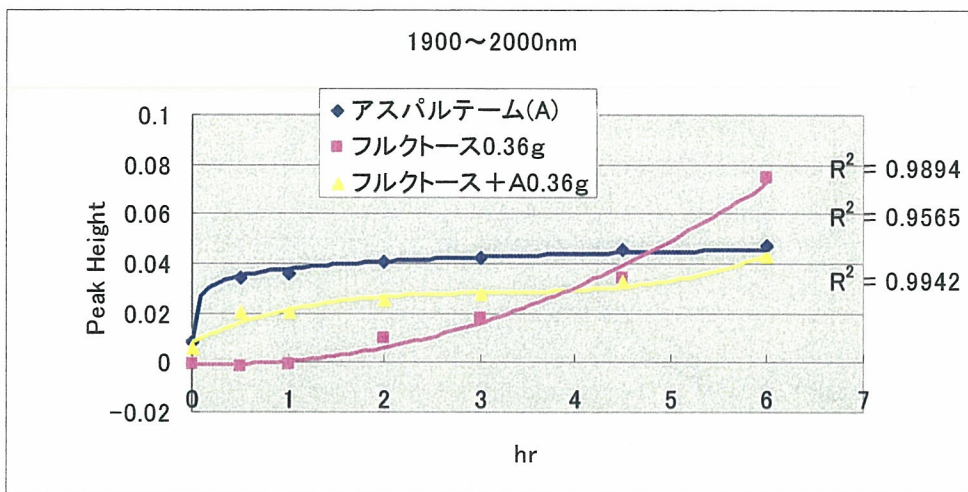


Fig.10 Change in peak height at 1900-2000 nm(fructose)

次に、キシリトールのスペクトルを Fig. 11 に示す。キシリトールはフルクトースと同様に高い吸湿性を示す。そのため、スペクトルの吸光度が、かなり大きく変化していく。ところが、混合物では、スペクトルの変化がほとんど見られない。キシリトールとアスパルテームの混合物のスペクトル変化を Fig. 12 に示す。ほぼ、アスパルテームと同様のスペクトル変化である。

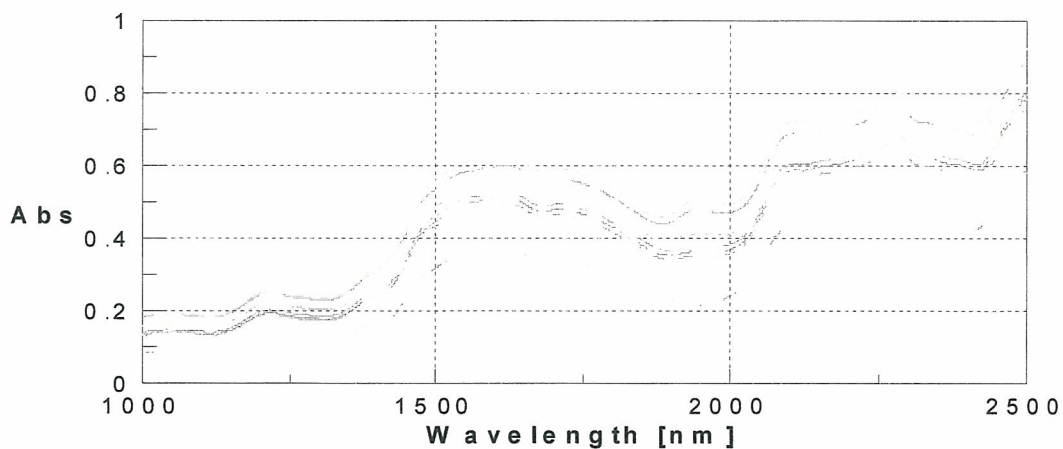


Fig.11 NIR Spectra of xylitol (at 1950 nm:up to bottom 360 ,270 ,180 ,120, 60,30 and 0 min after starting the NIR measurements)

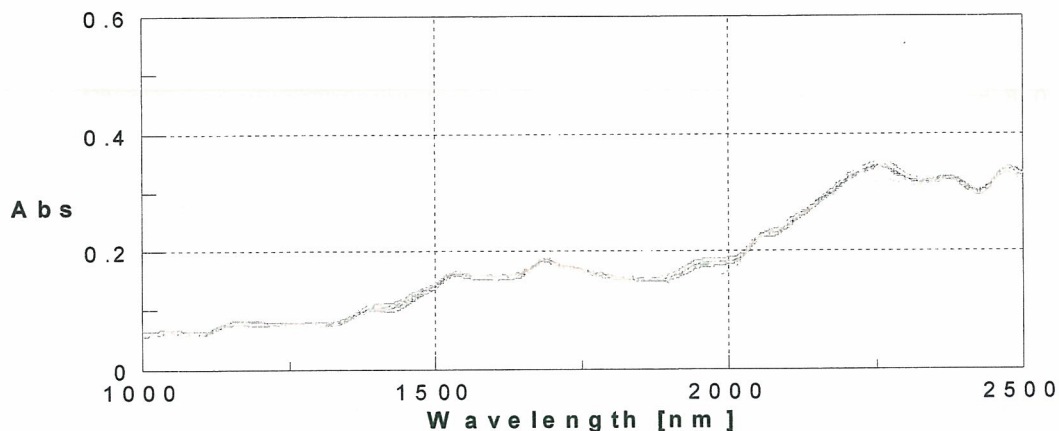


Fig.12 NIR Spectra of a mixture of xylitol and aspartame (at 1950 nm up to bottom 270, 360, 180, 120, 60, 30 and 0 min after starting the NIR measurements)

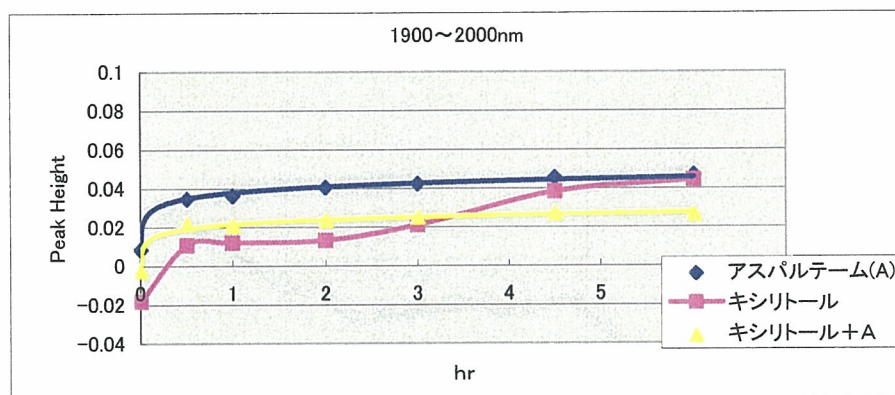


Fig.13 Change in peak height at 1900-2000 nm (xylitol)

さらに、アスパルテーム(A)、キシリトール標品、アスパルテーム(A)とキシリトールの混合物の吸湿を表すピーク(1900 nm～2000 nm)のピーク高さを時間ごとにプロットしたグラフを Fig.13 に示す。キシリトール標品は、30分で飽和に達したように見えたが、3時間後から再び吸湿を開始した。混合物は、アスパルテームと同様の吸湿性を示した。

次に、ラクトース標品のスペクトルを Fig.14 に示す。さらに、ラクトースとアスパルテームの混合物のスペクトルを Fig.15 に示し、吸湿性の変化を Fig.16 に示す。

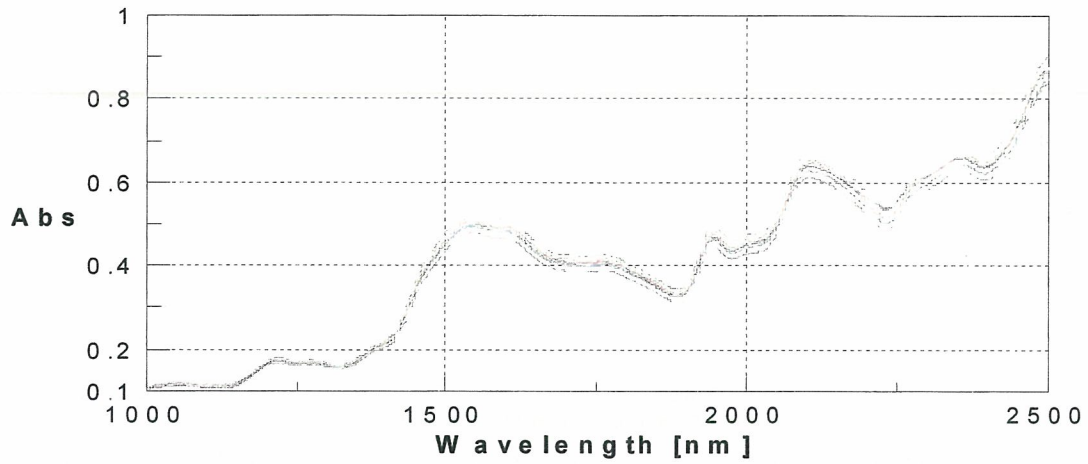


Fig.14 NIR Spectra of lactose (at 2130 nm:up to bottom 30,360 ,270 ,180 ,120, 60, and 0 min after starting the NIR measurements)

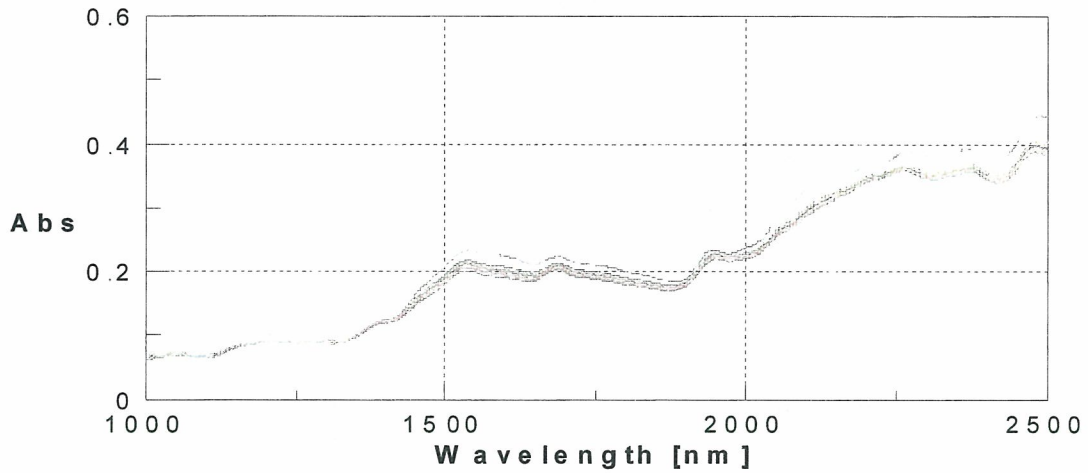


Fig.15 NIR Spectra of a mixture of lactose and aspartame (at 1550 nm:up to bottom 0,30 ,60 ,120,270,360, and 180 min after starting the NIR measurements)

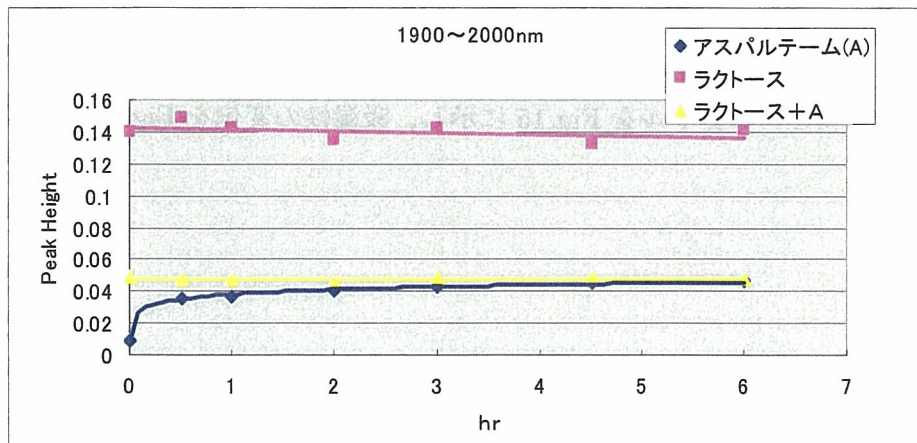


Fig.16 Change in peak height at 1900-2000 nm (lactose)