

膜厚ではほぼ完全な保護効果を示すことが判明した。また、照射60分後の錠剤面の色差は裸錠の場合と比較して著しく改善され、過酷照射条件下においても2%の添加で視覚的に着色はまったく認められなかった。Fig. 3は一例として紫外線吸収剤を0.5%含有した種々の膜厚のフィルムの透過率曲線を示す。図から明らかなように、低濃度であっても膜厚が35 μ mであれば、着色に関する紫外線をほぼ完全に遮断しており、錠剤のフィルムコーティングは光感受性のある医薬品に対して有効な製剤手法であることが判明した。

(2) フィルムコーティングによるニフェジピンの定量的光安定化設計

光安定性に極めて乏しいニフェジピンが錠剤として製剤化されることを想定して、フィルムコーティングにおける処方因子およびフィルムの光透過特性が安定性に及ぼす効果を定量的に比較評価した⁹⁾。ニフェジピンの光安定性に関する基礎データ^{6, 7)}に基づけば、この医薬品は紫外部から可視部にわたる広範囲な波長の光に対して強い感受性を示し、分子構造に起因して380nm付近で最大の分解率を示す。したがって、この医薬品について合理的な安定化を図るためには、フィルムの光透過特性において450nm以下の波長の光をできるだけ遮断する必要がある。

Fig. 4は、フィルム基剤として用いたHPMCに黄色色素であるタートラジンと、白色顔料である酸化チタンをいずれも単独(0.5%)または両者を等量(0.5%ずつ)添加し調製したフリーフィルムの透過率曲線を示す。いずれの処方においても、フィルムの透過率は全波長範囲にわたって膜厚の増加に伴って一様に低下した。タートラジンを添加したフィルム(a)はタートラジンの光吸収特性(λ_{max} : 428nm)に対応して370~480nmの光を効果的に遮断したが、逆に370nm以下の紫外部領域の光がかなり透過しており、この波長領域においては満足すべき遮光効果は期待できないことが示唆された。これとは対照的に、酸化チタン含有フィルム(b)は380nm以下の紫外部領域では良好な遮光特性を示したが、可視部領域では透過率は高い値を示し、この領域での遮光効果はあまり期待できないことが判明した。以上の結果から、タートラジンまたは酸化チタンのみの添加では遮光効果は狭い波長範囲に限定され、遮光剤としての機能を十分に発揮し得ないことが推測された。したがって、より広範囲(290~450nm)の光に対して安定化効果を発揮させるために

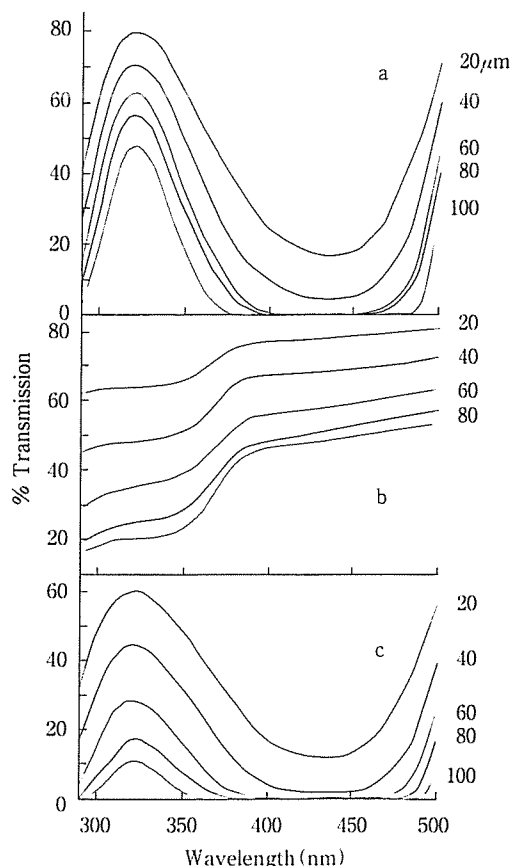


Fig. 4 Light transmission curves of films containing 0.5% of tartrazine(a), titanium dioxide(b), and each 0.5% of these colourants(c).

は、これらの添加剤を併用することによって遮光性の不十分な波長領域を互いに補完することが期待できる。実際に、これらの添加剤を等量添加したフィルム(c)の透過率を単独処方における同じ膜厚のフィルムと比較すると、透過率は全波長範囲にわたって(a), (b)いずれの場合よりもかなり低下し、特に紫外部において遮光性が顕著に改善された。この図から推測すると、混合処方では膜厚60 μ mのフィルムをコーティングすれば、ニフェジピンの光分解に対して十分に満足すべき分解抑制効果が得られることになる。

ところでFig. 1の実験系において、水銀ランプ(400W)照射下で測定したニフェジピンの光分解は見かけ上1次反応過程に従って進行したが、前述したように混合処方系では膜厚100 μ mの場合には8分間の過酷照射条件下でも残存率はなお95%以上を維持しており、この結果から推測すると通常の照射条件下ではほぼ完全に安定化されているといえる⁹⁾。本フィルムコーティング系では、

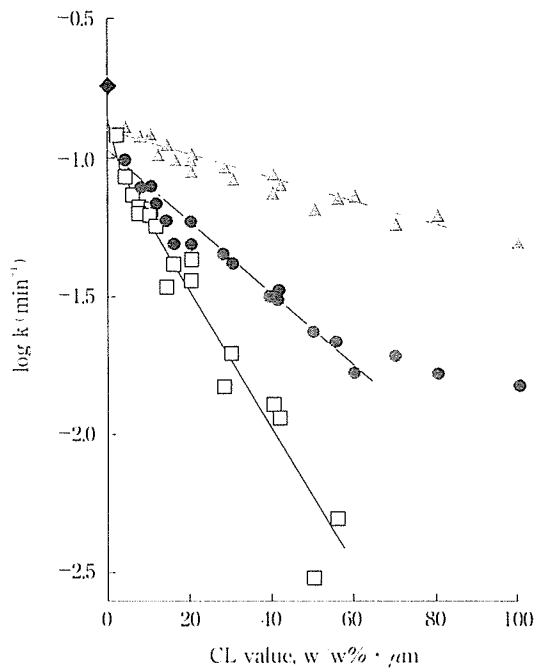


Fig. 5 Relationship between degradation rate constant of nifedipine and CL value of film in three formulation systems. Key: (◆), without film; (●), tartrazine system; (△), titanium dioxide system; (□), binary mixture system

これらの残存率曲線の傾きから得られる分解速度定数は添加剤濃度(C)と膜厚(L)の関数となるが、この場合、フィルムの単位面積当たりには含有される添加剤量が等しい場合、すなわち、同一のCL値($C \times L$)をもつフィルムは、同等の分解抑制効果を示すはずである。そこで、総合的パラメータとしてCL値を用いてフィルムの遮光効果を直接的に評価した。各処方フィルムについて、CL値を算出し分解速度定数との関係をプロットしたところ、膜厚のいかんに関わらず、いずれの処方系についても両者の間には片対数紙上で良好な直線関係が成立した(Fig. 5)。

すなわち酸化チタン系では、CL値が増加しても分解速度定数の減少は極めて緩慢であり、添加濃度や膜厚を増加させても安定化効果はあまり向上しない。これに対して、タートラジン系と混合系ではCL値の増加に伴って分解速度定数は急激に減少し、この傾向は混合系において特に顕著であった。このように、CL値が増大するほど酸化チタン系に比べてタートラジン系と混合系の優位性がより明確になり、混合処方の場合に最も高い安定化効果を示すことが明らかとなった。このようにCL値と分解速度定数との間に良好な関数関係が認められたこ

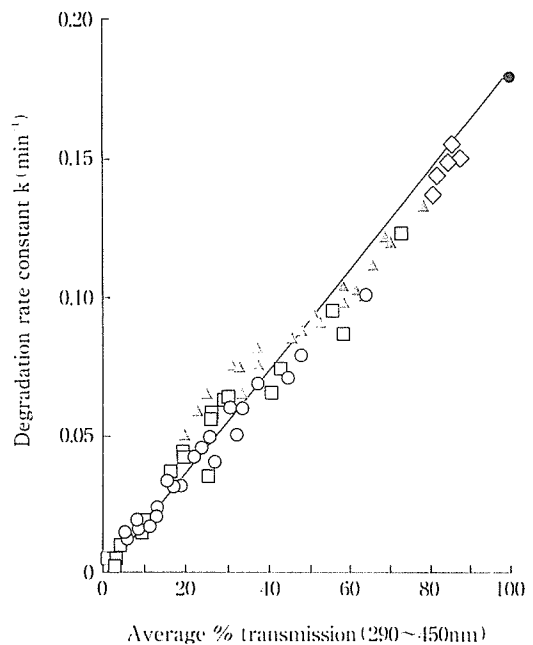


Fig. 6 Relationship between degradation rate constant of nifedipine and average percent transmission of film in three formulation systems. Key: (●), without film; (○), tartrazine system; (△), titanium dioxide system; (□), binary mixture system; (◇), without colourant

とから、同一の処方系では同じCL値をもつフィルムであれば同じ平均透過率を示すはずであると推測された。そこで、すべての処方についてニフェジピンの分解に関係する波長範囲(290~450nm)における平均透過率に対して分解速度定数をプロットした(Fig. 6)。この結果、フィルムコーティングされていない対照データ(●)を含めて、すべてのデータ($n=66$)は原点と対照データを結ぶ直線上付近に分布することが判明した。このことは、ニフェジピンの光安定性は、原体単独の場合における分解速度定数を測定しておけば、処方のいかんにかかわらずフィルムの平均透過率のみによって容易に推測できることを明確に示している。なお、このような結果は、ゼラチンカプセル剤のモデル実験⁹⁾における、インドメタシンの着色速度定数に及ぼすゼラチン皮膜厚と添加剤濃度の測定結果から、着色速度はカプセル殻の平均透過率によってのみ支配されたこととよく符合している。以上のことから、フィルムの平均透過率は、フィルムコーティングされた医薬品の光安定性を定量的に評価する際に重要かつ有用なパラメータとなることが判明した。

2. マイクロカプセル化による光安定化

(1) ユビデカレノンの光安定化

ユビデカレノンは固体状態でも光に対して極めて不安定であり、その安定性は照射波長および照射強度によって著しく影響を受ける⁹⁾。この医薬品は脂溶性であるが、融点が低いので製剤の輸送中や保存期間中に融解し、外観変化(錠剤表面のシミ)をきたす場合がある。そこで、新規な光安定化法として、この医薬品と同様に脂溶性でかつ光に不安定なビタミン類(フィトナジオン、酢酸トコフェロール、 α -トコフェロール)を添加剤とし、噴霧乾燥法によりマイクロカプセル化することによって安定化することを試みた¹⁰⁾。すなわち、これらのビタミン類は自動酸化における抗酸化剤のように、光分解において拮抗剤または光安定化剤として有効に作用するのではないかと期待した。ユビデカレノンに対するビタミン類の安定化効果を比較検討するに先立って、これらのビタミンまたはユビデカレノンを単独含有するマイクロカプセルを調製

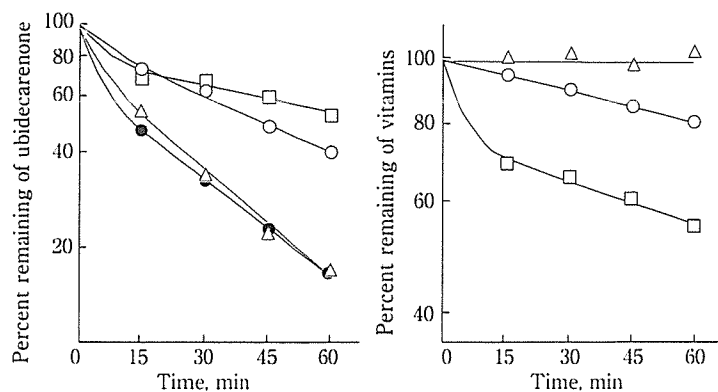
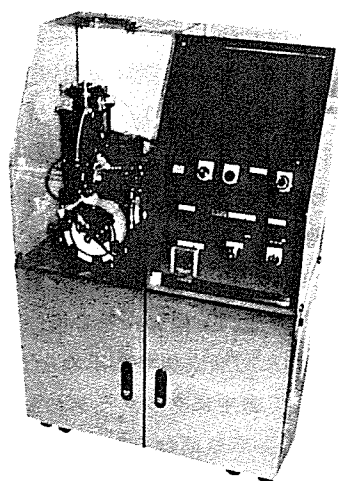


Fig. 7 Photostability of ubidecarenone and vitamins incorporated in a molar ratio of 20 : 1 in microcapsules : □, phytonadione ; ○, tocopherol ; △, tocopherol acetate ; ●, without vitamins

し光安定性を比較したところ、これら4種の試料中でフィトナジオンが最も速く分解し、ユビデカレノンより不安定であることが明らかとなった。そこでFig. 7にユビデカレノンに対してこれらのビタミンを20倍のモル比で添加して調製した2成分系マイクロカプセルについて、同時定量によって求めたカプセル中のユビデカレノン(左図)とビタミン(右図)の残存率の経時変化を示す。ユビデカレノンの分解は、フィトナジオンまたはトコフェ

ELS-P1

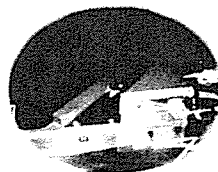
外部滑沢噴霧システム



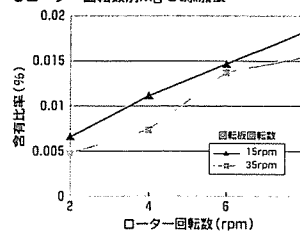
錠剤を生産するためには、主薬、賦形剤に加え、打錠障害の抑制のために予め少量の滑沢剤を混合させておく必要が有りますが、反面、その滑沢剤が錠剤の硬度や崩壊性に悪影響を及ぼすことが知られています。本システムは、微量の滑沢剤を上下杵、臼へ直接噴霧し、滑沢剤の皮膜を粉末の接触面に形成することにより、内部に滑沢剤を含まない錠剤の生産を可能にしました。また帯電装置を使用しますとより良い皮膜形成を行うことができます。既存機にも改造取付が可能です。

「外部滑沢法による効果」

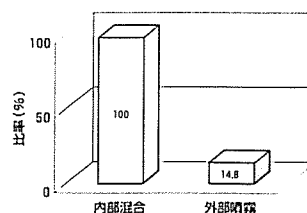
- 成形性の向上
- 速崩壊性
- 打錠障害の抑制
- 生産コストの削減
- 新製剤への可能性



●ローター回転数別Mg-St添加量



●投入量比較



株式会社 菊水製作所

本社工場 〒604-8483 京都市中京区西ノ京南上合町104番地
東京営業所 〒101-0044 東京都千代田区鍛冶町二丁目2番3第三棟ビル3階

TEL.075-841-6326 (代) FAX.075-803-2077
TEL.03-3252-5966 (代) FAX.03-5295-8095

錠剤機/フェライト成型機/セラミック成型機/樹脂成型機/カーボンブラシ成型機/造粒機/混合 練合機/真空造粒コーティング機/その他製薬化学工業用機械

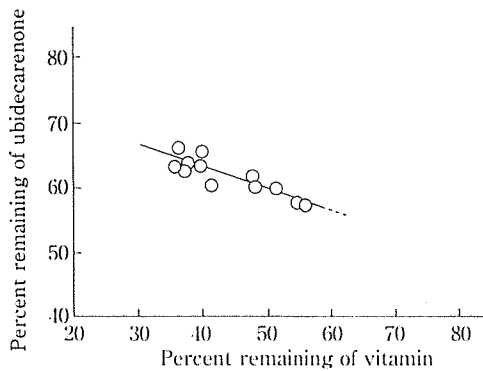


Fig. 8 Relationships between percent remaining of ubidecarenone and that of phytonadione in microcapsules irradiated under the same intensity at different wavelengths

ロールを添加した場合には効果的に抑制された。ユビデカレノンの光分解に対してフィトナジオンが安定化効果を示した原因は、以下のように推察できる。すなわち、入射光のエネルギー総量は、ユビデカレノンとフィトナジオンの両分子に吸収されるが、入射光の総量は変化しないので、フィトナジオン分子に吸収されるエネルギー量はその添加量が増すにつれて増大する。このため、ユビデカレノン分子に吸収されるエネルギー量が相対的に低下し、その結果、光分解が抑制されるという“身代わり効果”によるものと考えられる。前図において、安定化効果が最も優れていたフィトナジオンが逆に最も著しい残存率低下を示したことは、この推論を裏付けている。

ところで、前述のようにユビデカレノンの光安定性は波長依存性を示すので、マイクロカプセル中のユビデカレノンの光安定性は、添加剤であるビタミンの光吸収特性に依存して変化すると推測される。このため一定強度の単色光を波長ごとに照射した実験では、照射後に得られたマイクロカプセル中のこれら2成分の残存率曲線は互いに逆の傾向を示し、フィトナジオンの極大吸収波長(330nm)に対応する波長領域で最も良好な安定化効果が得られた。そこで、これらのデータに基づいて各波長における両者の残存率の関係をプロットしたところ、Fig. 8のように両者は照射波長のいかんに関わらず直線関係を示し、フィトナジオンの残存率が低下するにつれて逆にユビデカレノンの安定性が高まるという、前述の“身代わり効果”を支持する結果が得られた。なお、これら脂溶性ビタミン類の添加による安定化効果は、前述のように十分に満足すべき効果を期待するためにはかなりの添加量を必要とするので、今回のデータに限って言えば実

用化には難点を残しているといえる。しかし、今後、これらの化合物と同様の安定化機構に基づいたより一層効果的な添加剤が探索できれば、マイクロカプセル化は低融点医薬品や液状医薬品の粉末化による取り扱い性の改善に加えて、光安定化の面からも合理的な製剤設計法の1つとして利用価値があると考えられる。

(2) トレチノイントコフェロールの光安定化

トレチノイントコフェロール(TT)はレチノイン酸と α -トコフェロールのエステル体で、褥瘡・皮膚潰瘍治療薬として皮膚科領域での適用拡大が期待されている。しかし、TTは松ヤニ状の物質であるため取り扱い性が極めて悪く、光および熱に対して不安定であることが確認されており¹³⁾、固形または半固形製剤化する際には種々の難点を伴う薬物である。そこで、この医薬品の徐放性経皮吸収製剤への応用を想定して、この医薬品を内容液であるナタネ油に溶解して噴霧乾燥法によりマイクロカプセルを調製し、D65ランプ(照度:3500 lx)下で照射した¹²⁾。この結果、TTの分解は見かけ上2次反応過程で進行したが、照射1時間後には残存率は46%まで低下し、原薬のみでは単にマイクロカプセル化するだけでは依然として極めて不安定であることが判明した。

ところで、すでに述べてきたように、処方設計の観点からの光安定化は筆者らの一連の研究以外にはThomaら¹³⁾およびTakeuchiら¹⁴⁾の報告等があるにすぎない。そこで、筆者らは皮膚に塗布された際の薄膜状態での光および熱に対する安定化設計を試みた。この場合、この医薬品の光分解は酸素の影響を若干受けることが判明したので、抗酸化剤として使用されていて、なおかつ光分解の抑制も期待できると思われる一連の添加剤(クルクミン、タートラジン、セサモール、L-アスコルビン酸二バルミチン酸エステル(以下、アスコルビン酸誘導体)、 α -トコフェロール、BHAおよび没食子酸n-プロピル)を選択し、これらを内容液に添加することによりマトリックス型マイクロカプセル中での安定化機能を比較・評価した。Fig. 9はこれらの添加剤を用いた場合に、2次反応過程に基づいて得られた回帰直線から求めたTTの半減期を示す。その結果、処方中にクルクミンおよびタートラジンを添加した場合、半減期はそれぞれ約2.5時間および約1.8時間となり、無添加の場合(約0.7時間)に比べてそれぞれほぼ3.5および2.6倍の時間延長が認められた。ところでThomaら¹³⁾は300~450nmの波長領域に吸収を示すニフェジピンに同じ波長範囲に吸収スペクト

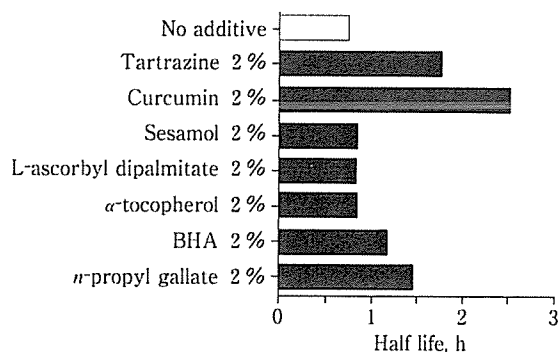


Fig. 9 Effect of kind of various additives on the half-life of microencapsulated tretinoin tocoferil under the irradiation by D65 lamp (3500 lx)

ルをもつクルクミンを添加することによって、光安定性が改善されたことを報告している。今回、クルクミンやタートラジンに優れた光安定化効果が認められたのは、この報告と同様に、これらの添加剤がTTの光分解を最も受けやすい420nm付近の光に対して高い光吸収特性を示したためであると推察された。これらに対して、紫外部に吸収特性を示したほかの添加剤は、TTの光分解が可視部光線の影響を最も強く受けているため、十分な安定化効果が得られなかったものと推察された。なお、紫外部におけるクルクミンの光安定化機能を補完するために、同濃度(2%)のアスコルビン酸誘導体を併用すると、半減期は5.1時間まで延長され、安定性のより一層の改善を図ることができた。

3. メナテトレノン含有ソフトカプセル剤の光安定化設計

メナテトレノン(ビタミンK₂)は血液凝固に関係する因子として見出され、広く医薬品として供されている。これまでに医療現場における注射剤や輸液中のメナテトレノンについては品質保証の観点から検討した結果がいくつか報告されており、顕著な光分解を起こすことが確認されている。しかし、注射剤中に添加されている可溶化剤によると思われるアナフィラキシーショックにより患者が死亡するという事故が発生して以来、注射剤に替わる経口投与製剤の開発が開始された。この場合、この医薬品は融点が低く(34~38℃)、脂溶性であることから、ソフトカプセル剤が最も適切な剤形であると考えられる。そこで、筆者らはまずソフトカプセル化による光安定化設計を合理的に行うに先立って、この医薬品の光安定性に及ぼす内容液(ナタネ油)中での薬物濃度、温度、照度、

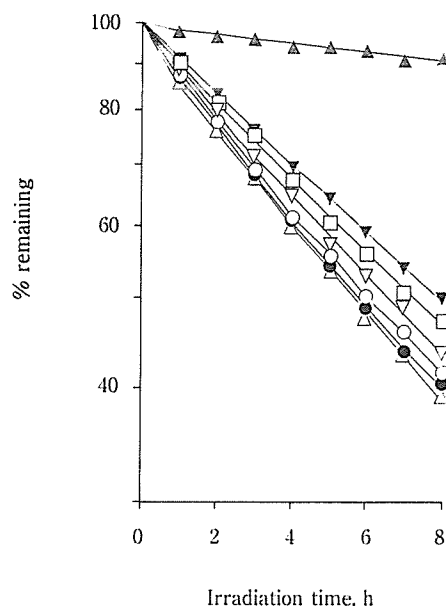


Fig.10 Effect of various additives on the photostability of menatetrenone in rape seed oil (additive ratio to menatetrenone : 0.09) under the irradiation by fluorescent lamp (2000 lx).

Additives : (○), no additive ; (△), β-carotene ; (▽), ubiquinol ; (□), phenyl salicylate ; (◇), retinyl acetate ; (●), dl-α-tocopherol ; (▲), propyl gallate

カプセルの幾何学的形状や大きさの影響について基礎データを集積した¹⁵⁾。この結果、480nm以下の光により残存率の著しい低下がみられ、430nm近辺で残存率は極小値を示すことが明らかとなった。これらの知見に基づいてソフトカプセル剤の光安定化を図るために、抗酸化剤(α-トコフェロール、没食子酸プロピル)および紫外線吸収剤(サリチル酸フェニル)、光に対して不安定な脂溶性ビタミン類(α-トコフェロール、レチニルアセテート、ユビデカレノン)、一重項酸素消去剤(β-カロテン)を選択し、安定化効果を比較検討した。その結果、蛍光灯照射(2000 lx)下におけるメナテトレノンの残存率曲線(Fig.10)から明らかなように、β-カロテンはほかの添加剤とは際立った、画期的な安定化効果を示した。すなわち、分解速度定数と半減期(Fig.11)はα-トコフェロールと没食子酸プロピルの場合は原薬のみの場合とほぼ同じ値を示し、また、レチニルアセテート、ユビデカレノンおよびサリチル酸フェニルのいずれを添加しても安定性はほとんど改善されなかった。これらに対してβ-カロテンの場合には分解速度定数は原薬の場合の約1/10まで減少し、半減期も原薬と比較して約62時間も延長さ

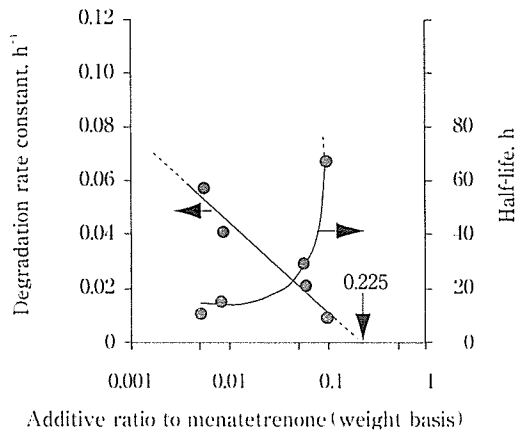


Fig.11 Effect of additive ratios of β -carotene on the degradation rate constant and half-life of menatetrenone irradiated by fluorescent lamp (2000 lx)

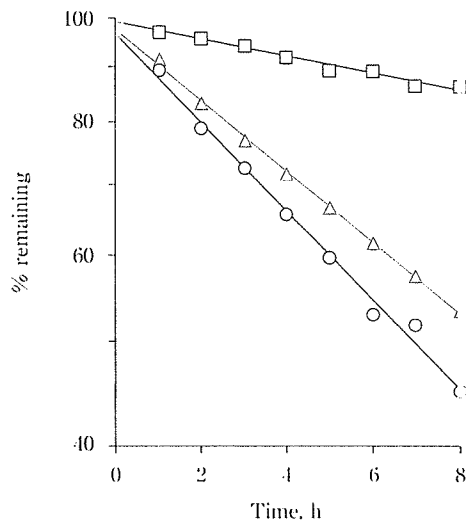


Fig.12 Effect of concentration of β -carotene on the photostability of menatetrenone in seamless soft gelatin capsule (6 mm ϕ) under irradiation by fluorescent lamp (2000 lx)
Additive ratio (weight basis): \circ , no additive; \triangle , 0.004; \square , 0.009

れた。さらに、添加濃度の影響についてはほかの添加剤では安定化効果の向上がまったく認められなかったのに対して、 β -カロテンはさらに低い濃度でも十分な効果が認められた。そこで、 β -カロテンを内容液に添加して実用カプセル剤における有用性を検討した。Fig.12は同心二重ノズル方式による滴下法によって製造したシームレスカプセル(直径: 6 mm, 膜厚: 180 μ m) に光照射した場合のメナテトレノンの残存率の経時的変化を示す。 β -カロテン無添加のカプセル剤では速やかに分解

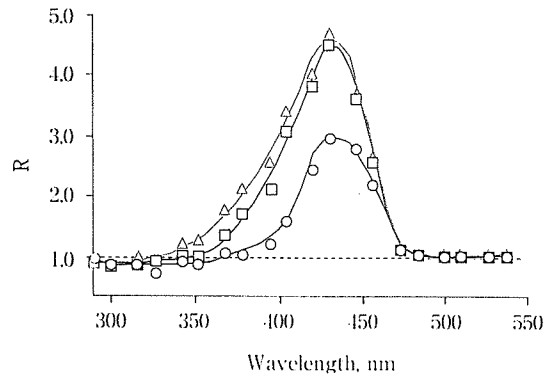


Fig.13 Effect of additive concentration of β -carotene on the degree of stabilization of menatetrenone
Additive ratio (weight basis): \circ , 0.008; \square , 0.055; \triangle , 0.092

したが、添加重量比が1:0.009でもカプセル剤中のメナテトレノンの安定性は著しく向上し、 β -カロテンは実用的にも新規で優れた光安定化剤として十分に利用可能であることが証明された¹⁶⁾。

そこで、 β -カロテンによる安定化機構を解明するために、これをナタネ油中に溶解させた溶液に一定強度の単色光を波長ごとに照射したところ、これ自体は290~550nmの波長範囲の光ではまったく分解せず極めて安定であるという興味深い結果が得られた。また、 β -カロテンを種々の添加比でメナテトレノンの油溶液中に添加し、上記と同じ強度の単色光を波長ごとに照射し、メナテトレノンの残存率に及ぼす照射波長の影響を検討したところ、メナテトレノンの分解が最も起こりやすい波長範囲(350~480nm)で残存率の増加が認められ、分解が効果的に抑制された。この効果は添加濃度が増すにつれて400~500nmの波長範囲で特に顕著に現れた。そこで、安定化度 R を P_A/P_0 (P_A および P_0 はそれぞれ β -カロテン添加および無添加の場合の残存率) として定義し、各波長ごとに R を求めた (Fig.13)。この定義によれば $R=1$ の場合には安定化効果はまったくなく、1より大きくなるほど効果は高くなる。この結果、350nm以下の波長領域では R はほぼ1となり、この領域での効果は認められなかったが、350~470nmの範囲では、特にメナテトレノンの最も分解を受けやすい430nm付近に符合するような状態で最大値を示したことから、安定化が最も効果的に行われたことが定量的に確認できた。なお、 β -カロテンはメナテトレノン以外のビタミン類に対しても優れた光安定化剤となり得ることが判明している。

4. 光安定化における酸化チタンの利用に関する問題点

酸化チタンは白色度が高く光遮蔽性に優れているために、添加物に関する2, 3の資料^{17, 18)}によれば、固形製剤における用途としてコーティング剤および着色剤などが記載されており、錠剤やカプセル剤においては糖衣・フィルムコート層やカプセル基剤中に添加されている。一方、これらの資料中では賦形剤としての使用実績もあることが示されているが、この場合には製剤処方中に添加されるので、有効成分粒子との直接的な接触頻度は飛躍的に増大することになる。ところが、酸化チタンは光エネルギーを吸収することにより励起状態となり、粒子表面上で酸化還元反応が誘起される。この結果、酸化チタンは強力な光触媒としての機能を果たすことになり、しかもルチル形とアナターゼ形でその機能が異なることが知られている。

これらのことから有効成分が光に対して不安定な場合には、製剤処方中へ酸化チタンを添加すると、光触媒活性によって医薬品の光安定性が影響を受ける可能性がある。筆者らは一連の実験によって、単独では光に対して安定なファモチジン錠が酸化チタンの添加によって光照射と湿度により著しく着色し、その程度や分解物量は2つの結晶形間で有意に異なること¹⁹⁾、ニソルジピンの光分解は酸化チタンの添加によって有意に促進され、同一の結晶形であっても酸化チタンの光触媒活性が製品間で著しく異なり、また活性は相対結晶化度と密接な関係を示すこと²⁰⁾、さらにメキタジンの光分解においても結晶形間で分解の程度が異なり、添加と無添加の場合で光分解機構が異なること²¹⁾など、種々の興味深い現象を明らかにしてきた。これらの新しい知見はいずれも、酸化チタンを処方中で利用する場合には、これらが光安定化の面においては“負の効果”を示すことになるので、利用にあたっては試料の結晶および粉体物性を十分に把握した上で適切な選択をする必要があることを示唆している。なお、これらの詳細については誌面の都合上、別稿として紹介したい。

おわりに

医療機関で交付された製剤が患者によって適切に使用されるまでの品質確保を考えた場合、固形製剤の光安定化設計については、製剤レベルと処方レベルの両面において合理的に行う必要があることを筆者らのいくつかの

研究例に基づいて述べてきた。この分野における安定性評価の重要性に対する理解と関心は確かに次第に深まりつつあるものの、製剤の安定性確保は包装設計によってほとんどが解決できるという認識に加えて、光分解が典型的な不均一系現象であるため、これまで必ずしも十分に定量的で信頼性のある評価がなされてきたとは言いがたい。製剤研究の中では地味な分野ではあっても、今後、研究の進展によって製剤特性の一層の向上が図られることを期待したい。

参考文献

- 1) 松田芳久: Pharm Tech Japan, 10, 739-749(1994)
- 2) 松田芳久, 寺岡麗子: Pharm Tech Japan, 22, 1049-1057(2006)
- 3) Tonnensen, H.H.ed.: Photostability of Drugs and Drug Formulations, 2nd Ed., p.365, CRC Press, New York(2004)
- 4) Matsuda, Y., Inoue, H., Nakanishi, R.: J. Pharm. Sci., 67, 196-201(1978)
- 5) Teraoka, R., Matsuda, Y., Sugimoto, I.: J. Pharm. Pharmacol., 41, 293-297(1988)
- 6) Matsuda, Y., Teraoka, R., Sugimoto, I.: Int. J. Pharm., 54, 211-221(1989)
- 7) 杉本 功, 松田芳久, 寺岡麗子: 薬誌, 101, 1149-1153(1981)
- 8) Matsuda, Y., Itooka, T., Mitsuhashi, Y.: Chem. Pharm. Bull., 28, 2665-2671(1980)
- 9) Matsuda, Y., Masahara, R.: J. Pharm. Sci., 72, 1198-1203(1983)
- 10) Matsuda, Y., Teraoka, R.: Int. J. Pharm., 26, 289-301(1985)
- 11) Teraoka, R., Konishi, Y., Matsuda, Y.: Chem. Pharm. Bull., 49, 368-372(2001)
- 12) 小西康行: 神戸薬科大学修士論文(2000)
- 13) Thoma, K., Klimek, R.: Int. J. Pharm., 67, 169-175(1991)
- 14) Takeuchi, H., Sasaki, T., Niwa, T., Hino, T., Kawashima, Y., Uesugi, K., Ozawa, H.: Int. J. Pharm., 86, 25-33(1992)
- 15) Teraoka, R., Matsuda, Y.: Int. J. Pharm., 93, 85-90(1993)
- 16) Matsuda, Y., Teraoka, R., Tanaka, Y., Abe, H.: US Patent, 5,180,747(1993)ほか
- 17) Kibbe, A.H., ed.: Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd. Ed., pp. 563-567, Amer. Pharm. Assoc., Washington, 2000.
- 18) 日本医薬品添加剤協会 編: 医薬品添加物事典, p.59, 薬事日報社, 1994.
- 19) Kakinoki, K., Yamane, K., Teraoka, R., Otsuka, M., Matsuda, Y.: J. Pharm. Sci., 93, 582-589(2004).
- 20) Kakinoki, K., Yamane, K., Igarashi, M., Yamamoto, M., Teraoka, R., Matsuda, Y.: Chem. Pharm. Bull., 53, 811-815(2005).
- 21) Kakinoki, K., Yamane, K., Yamamoto, M., Teraoka, R., Sugimoto, I., Matsuda, Y.: Chem. Pharm. Bull., 53, 1092-1096(2005).

固形医薬品の光安定性の評価と 2, 3 の安定化設計

松 田 芳 久 Yoshihisa Matsuda

神戸薬科大学製剤学研究室

1. は じ め に

近年, 新薬の化学構造が複雑になるに伴って, 光に対して不安定な医薬品が増加している. このような医薬品の固形製剤については, これまでメーカー側による安定化と品質保証は, 主として包装設計によってなされてきたといえる. ところが, 医療機関における最近の調剤システムでは元封が開封された後, 製剤は1包化包装として再構成される場合が多く, この場合, 簡易的な包装形態や素材では満足すべき光遮蔽効果は期待できないことが以前から指摘されている. 製品の品質に対する患者や医療スタッフからの苦情の大多数が元封開封後に発生したものに集中しているという現状に鑑みると, このような医薬品については製剤の開発過程におけるプレフォーミュレーションの段階で光安定性をまず的確に評価し, これに基づいた合理的な処方設計を含む製剤設計によって, よりの確で十分な安定化を図ることがきわめて重要である. 本稿ではこのような観点から, 筆者の研究室で展開してきた固形医薬品の光安定性評価に関する一連の研究と, これに基づいたいくつかの製剤設計について基礎的観点から得られた成果の一部を紹介する.

2. 光安定性の評価における問題点

溶液系における光安定性の評価とは異なって, 固形医薬品(製剤)の安定性評価は関係する因子が複雑に絡むため, 普遍的な取扱いは極めて行いにくい. ICHにおいて光安定性試験法のガイドライン策定のための最終合意がなされるまでは, 製薬企業で行われてきた光安定性評価のための実験条件につ

いては, 会社間で十分な整合性が確認されてきたとはいえないのが実情であろう. これは, 固体医薬品の光安定性に以下の難点に関わっており, これらの問題点が安定性研究の体系化をより困難にしているためである. すなわち, ①光による医薬品の物性変化は, 粒子表面又はその近傍に局限されたトポケミカルな不均一系反応である, ②試料の大きさがみかけの安定性に影響し, 常に「スケール効果」が関係する, ③光源や照射条件によって照射強度や分光放射エネルギーが異なる, ④医薬品においても分子構造に関連して光感受性において波長依存性を示す, などである.

これらの問題点に基づいて, 光安定性を評価する際に考慮すべき実験条件として, ①光源の種類, ②光源の強度及びエネルギー分布, ③照射波長, ④積算照射強度, ⑤試料の形状と大きさ(粒子径), 充填密度, 表面状態, ⑥容器の組成, 色などが挙げられる.

3. 光安定性の評価

3.1 物理的安定性

固体医薬品の安定性評価に際して直接的に利用できる指標は外観変化(着色, 変色など)であるが, この変化は化学的な内部変化と何らかの関係を有する場合が少なくない. しかし, その評価基準や表示法については未だ公的な見解が出されるには至っていない. 局方中での性状の項で光安定性に関する記述を見ると, 極めて不統一な取扱いがなされている. このような外観変化を定量的に整理するためには照射前後の試料表面の色差を測定するのが適切である. この場合, 色差 ΔE の経時変化が速度論的に

(1) 式に従うとし、これを積分すると (2) 式の関係が得られる。(2) 式は両対数紙上で ΔE と時間 t の間に直線関係が成立することを示している。

$$d(\Delta E)/dt = k(\Delta E)^n \quad (k \text{ 及び } n \text{ は定数}) \quad (1)$$

$$\log(\Delta E) = [1/(1-n)] \log t + [1/(1-n)] \log [(1-n)k] \quad (n \neq 1) \quad (2)$$

筆者らはこれまで多くの医薬品の着色現象において (2) 式が広く適用できることを確認してきた。この結果、局方の性状の記述には必ずしも十分に信頼性を確認することができない医薬品もあることが判明した。

ところで、温度に関する加速試験とは異なって、光安定性の場合には照射強度の大きい光源を用いた加速実験の結果から、蛍光灯などによる通常の照射条件下での安定性を薬品間で比較・評価することは一般には困難であるといえる。しかし、同一の医薬品（例えば、ニフェシピン）であれば、たとえ光源が異なってもその医薬品の着色又は分解に与える波長範囲内での総照射エネルギー量が同じであれば、(2) 式に従って 2 つの光源下で得られた直線はよく一致し、ほぼ同一水準まで着色する¹⁾。このような関係が成立する場合には、加速照射実験によって、通常の光源下における長時間照射後の着色状態を概略的に推測することが可能となる。また、(2) 式のもう一つの応用性は、比較的短時間の照射によって得られた数点のデータから直線部の外挿によって規定の照射時間後における着色度を容易に推測できることである。

3.2 多形現象を示す医薬品の光安定性評価

光に対して不安定な医薬品で、かつこれが多形現象を示す場合には、結晶間で結晶格子に関するパラメータが異なるので、光に対する挙動に相違を生じることが予想される。“光によって徐々に着色する”と表示されているフロセミドには 4 種類の多形のほかに、無晶形および 2 種類の溶媒和物が存在する。これらのうち、安定形は過酷照射条件下でもほとんど着色せず外観的には安定であったが、他の結晶形や溶媒和物は著しく着色し、かつ結晶間で有意な相違が認められた²⁾。また、カルバマゼピンには 3 種類の結晶形が確認されているが、光照射によって少なくとも 2 種類の分解物を生成することが判明した。そこで、これらの結晶をペレットに成形した試料について FT-IR 正反射スペクトルを測定し、光分

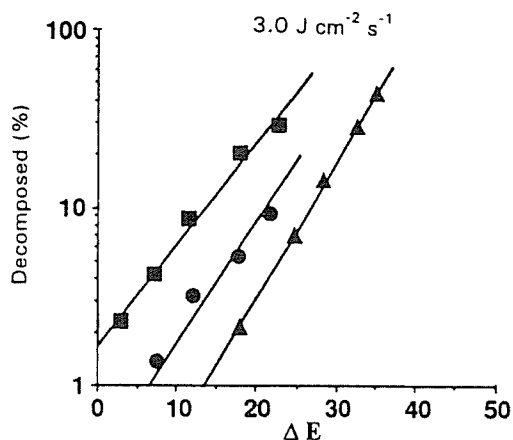


Fig. 1. Relationship between Colour Difference (ΔE) and Percent Decomposition of Carbamazepine Polymorphs. ●, I; ▲, II; ■, III.

解に関係した特定の波数におけるピーク強度の変化に着目して得られた 2 次元残存率はみかけ上 1 次反応に従って減少し、Fig. 1 のように各時点における残存率の対数値と色差の間には結晶形毎に着色度が異なり、いずれも明確な相関関係が得られた³⁾。このことは、表面色の変化を測定することによって非破壊的に 2 次元残存率を推測できることを示唆している。

3.3 化学的安定性

信頼性の高い安定性データを得るためには、粒子をできるだけ微細化し、かつ均一に分散させた状態で曝光させる必要がある。筆者らは試料を有機溶媒に溶解し、希薄な溶液をガラス板上に滴下した後、溶媒を蒸発させ、再結晶化した極めて微細な試料に照射することにより、再現性の高いデータを得ることができた。このような試料に回折格子型照射分光器によって同一強度の光を波長毎に照射すると、医薬品の分解における波長依存性を把握することができる。ニフェシピン¹⁾では分解による残存率は分子中のニトロ基とジヒドロピリジン環による特徴的な吸収帯に極めて近接した 380 nm 付近で極小値を示したが、500 nm 付近の可視部光線によっても分解することが判明した (Fig. 2)。ところで、光分解における温度依存性については、ユビデカレノン⁴⁾、トレチノイントコフェロール⁵⁾及びメナテトレノン⁶⁾の場合、活性化エネルギーは 2.5 ~ 27.9 kJ/mol 程度であった。これらのことから光分解の温度依存性は一般に極めて低いといえる。

既に述べたように、多形現象を示す医薬品については結晶間で光安定性に相違を生じることが確認されたが、結晶性と光安定性の関係についても明らかにする必要がある。塩酸ニカルジピンには α 形と β 形の2種類の結晶形が存在するが、振動ボールミルによって粉砕するといずれも150分後にはほぼ非晶質化した⁷⁾。これらをFT-IR正反射スペクトル法によって測定すると、両者の光安定性の差異は粉砕により一層拡大され、 β 形の安定性はより顕著に低下した (Fig. 3)。この相違は熱力学的データによって

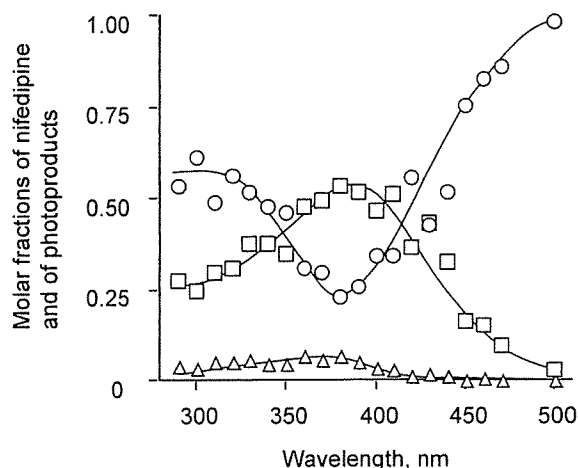


Fig. 2. The Effect of Wavelength on the Photodegradation of Nifedipine after Exposure to Light Intensity of $5 \times 10^4 \text{ J/m}^2$.
○, nifedipine; □, nitroso-derivative; △, nitro-derivative.

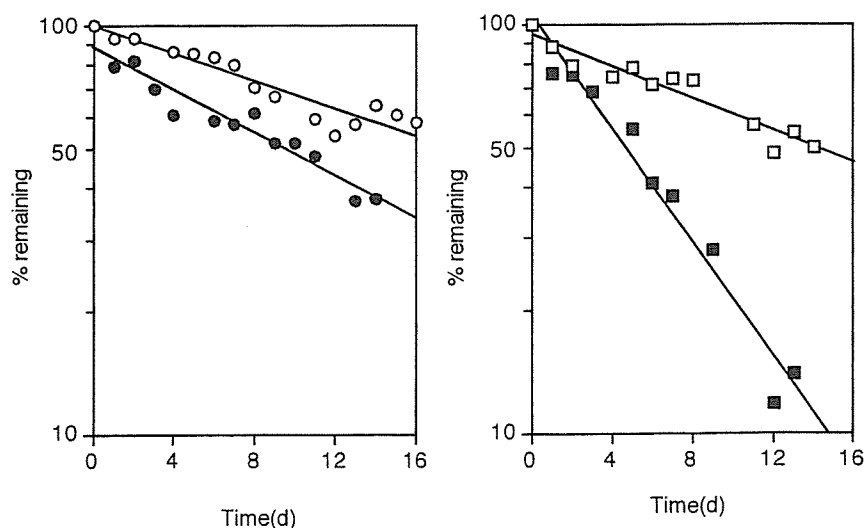


Fig. 3. Effect of Grinding on the Solid-State Photostability of α - and β -Forms of Nicardipine Hydrochloride.
(○, ●), α -form; (□, ■), β -form. The open and closed symbols represent intact and ground powder for 150 min, respectively.

も説明することができる。さらに、粒子径の影響についても種々の粒子径をもつニフェジピンを対象として同様の方法で2次元分解速度定数を測定したところ、粒子状試料の場合には粒子径の影響は明白であり、粒子径が増大するほど、みかけ上、より安定化する傾向を示した。これに対してペレットにした場合には表面が平滑であるため粒子径の影響は完全に消去され、粒子径のいかんにかかわらず速度定数は一定となった⁸⁾ (Fig. 4)。したがって、光安定性を評価する際には、粒子レベルおよび剤形レベルのいずれにおいても、どのような実験系を設定するかによって結果が大きく異なってくることに十分に注意する必要がある。

4. 光安定化のための製剤設計

前項までに得られた知見に基づいて、適切な光安定化をはかるために基礎的観点からいくつかの製剤設計を試みてきた。以下にその一部を紹介する。

4.1 モデルフィルムコーティング系における光安定化

ニフェジピンが錠剤として製剤化されることを想定して、フィルムコーティングにおける処方因子及びフィルムの光透過性が安定性に及ぼす影響を定量的に比較・評価した。この場合、種々の膜厚で調製したフリーフィルムを裸錠の表面に固定し、このフィルムを通して錠剤に光照射するという、モデル

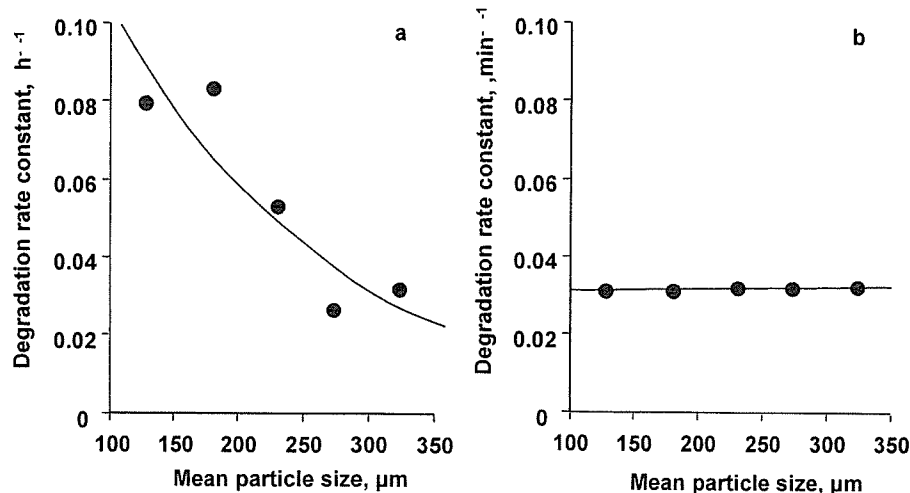


Fig. 4. Effect of Particle Size on the Photodegradation Rate Constant of Nifedipine Powder and Its Tablet. a, powder; b, tablet.

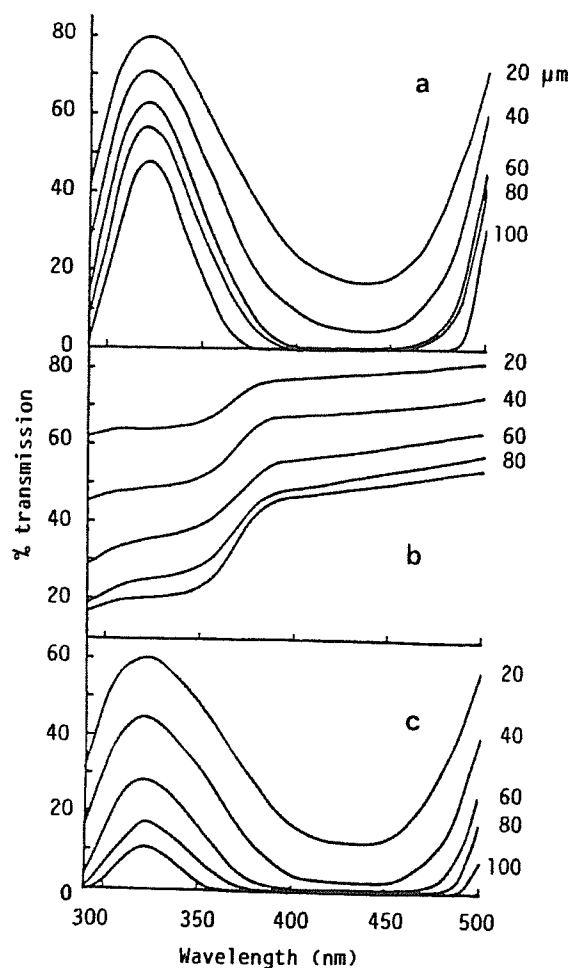
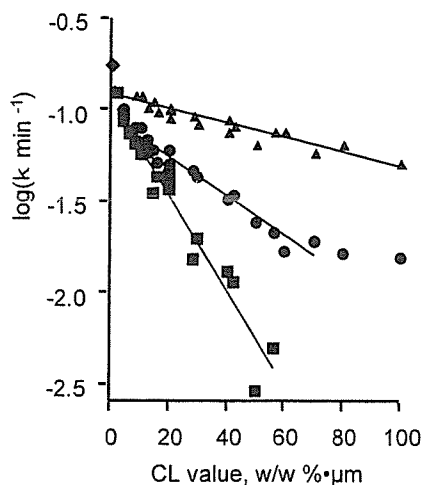


Fig. 5. Light Transmission Curves of Films Containing 0.5% of Tartrazine (a), Titanium Dioxide (b), and Each 0.5% of These Colorants (c).

コーティング系を設定した。Fig. 5 はフィルム基料として用いた HPMC に黄色色素であるタートラジンと白色顔料である酸化チタンをいずれも単独 (0.5%) 又は両者を等量 (0.5% ずつ) 添加して調製したフリーフィルムの透過率曲線を示す。ニフェジピンの光分解に関する波長範囲が 290 ~ 450 nm であったという結果を踏まえると、これらを単独で使用する場合には可視部又は紫外部のいずれかにおいて遮光効果が不十分であることが分かる。したがって、各々の不完全領域を補完するために両者を併用したフィルム (c) の透過率は全波長範囲にわたって (a) 及び (b) のいずれの場合よりかなり低下し、特に紫外部における遮光性が顕著に改善された⁸⁾。

このよう実験系におけるニフェジピンの光分解はみかけ上 1 次反応過程に従って進行した。ところで、これらの片対数紙上における残存率曲線の傾きから得られる分解速度定数は添加剤濃度 (C) と膜厚 (L) の関数となるが、この場合、フィルムの単位面積当たりには含有される添加剤量が等しい場合、すなわち、同一の CL 値 ($C \times L$) をもつフィルムは同等の分解抑制効果を示すはずである。そこで、総括パラメータとして CL 値を用いてフィルムの遮光効果を直接的に評価した。各処方フィルムについて CL 値を算出し分解速度定数との関係をプロットしたところ、膜厚及び添加濃度のいかににかかわらずいずれの処方系についても両者の間には片対数紙上で良好な直線関係が成立した (Fig. 6)。酸化チタン系では CL 値が増加しても分解速度定数の減少



(◆), without film; (●), tartrazine system;
 (▲), titanium dioxide system;
 (■), binary mixture system.

Fig. 6. Relationship between Degradation Rate Constant of Nifedipine and CL Value of Film in Three Formulation Systems.

は極めて緩慢であり、添加濃度や膜厚を増加させても安定化効果はあまり改善されない。これに対して、タートラジン系と混合系ではCL値の増加に伴って分解速度定数は急激に減少し、この傾向は混合系において特に顕著であった。このように、CL値が増大するほど酸化チタン系に比べてタートラジン系と混合系の優位性がより明確になり、混合処方の場合に最も高い安定化効果を示すことが明らかとなった。

4.2 マイクロカプセル化による光安定化

ユビデカレノンに対する新規な光安定化法として、この医薬品と同様に脂溶性でかつ光に不安定なビタミン類(フィトナジオン、酢酸トコフェロール、 α -トコフェロール)を添加し、噴霧乾燥法によりマイクロカプセルの調製を試みた⁹⁾。ユビデカレノンに対するビタミン類の安定化効果を比較・検討するに先立って、これらのビタミン又はユビデカレノン単独で含有するマイクロカプセルを調製し光安定性を比較したところ、これら4種の試料中でフィトナジオンが最も速く分解し、ユビデカレノンより不安定であることが判明した。また、ユビデカレノンに対してこれらのビタミンを添加して調製した2成分系マイクロカプセル中のユビデカレノン残存率の経時変化を比較したところ、ユビデカレノンの分解はフィトナジオン又はトコフェロールを添加した場

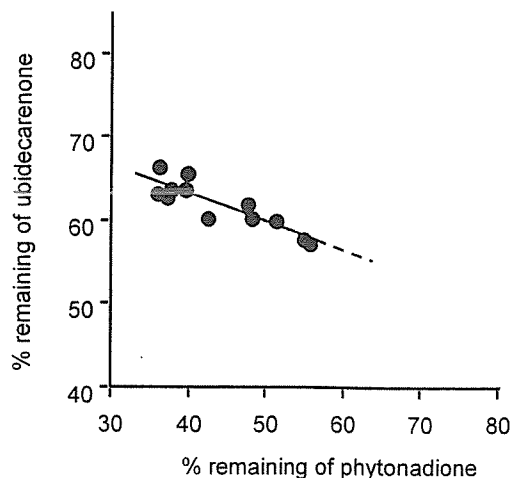


Fig. 7. Relationships between Percent Remaining of Ubidecarenone and That of Phytonadione in Microcapsules Irradiated under the Same Intensity at Different Wavelengths.

合には効果的に抑制された。

ところで、ユビデカレノンの光安定性は波長依存性を示すので、マイクロカプセル中のユビデカレノンの光安定性は添加剤であるビタミンの光吸収特性に依存して変化すると推測される。このため一定強度の単色光を波長毎に照射した実験では、照射後に得られたマイクロカプセル中のこれら2成分の残存率曲線は互いに逆の傾向を示し、フィトナジオンの場合、その極大吸収波長(330 nm)に対応する波長領域で最も良好な安定化効果が得られた。そこで、これらのデータに基づいて各波長における両者の残存率の関係をプロットしたところ、Fig. 7のように両者は照射波長のいかんにかかわらず直線関係を示し、フィトナジオンの残存率が低下するにつれて逆にユビデカレノンの安定性が高まるという、抗酸化剤のように“身代わり効果”が期待される結果が得られた。

5. おわりに

医療機関で交付された製剤がエンドユーザーである患者によって適切に使用されるまでの品質確保を考えた場合、固形製剤の光安定化設計については製剤レベルと処方レベルの両面において合理的に行う必要があることを強調した。冒頭で述べたように、固体状態における光安定性の研究はその重要性が認識されておりながら、実験系の設定根拠が曖昧なために極めて報告数も少なく、散発的な研究を十分に

体系化するところまでには至っていない。製剤研究の中では地味な分野ではあっても、今後、研究の進展によって製剤特性の一層の向上が図られることを期待したい。

引用文献

- 1) Y. Matsuda, R. Teraoka, I. Sugimoto, Comparative evaluation of photostability of solid-state nifedipine under ordinary and intensive light irradiation conditions, *Int. J. Pharm.*, **54**, 211–221 (1989).
- 2) Y. Matsuda, E. Tatsumi, Physicochemical characterization of furosemide modifications, *Int. J. Pharm.*, **60**, 11–26 (1990).
- 3) Y. Matsuda, R. Akazawa, R. Teraoka, M. Otsuka, Pharmaceutical evaluation of carbamazepine modifications: Comparative study for photostability of carbamazepine polymorphs by using Fourier-transformed reflection-absorption infrared spectroscopy and colorimetric measurement, *J. Pharm. Pharmacol.*, **46**, 162–167 (1994).
- 4) Y. Matsuda, R. Masahara, Photostability of solid-state ubidecarenone at ordinary and elevated temperatures under exaggerated UV irradiation, *J. Pharm. Sci.*, **72**, 1198–1203 (1983).
- 5) R. Teraoka, Y. Konishi, Y. Matsuda, Photochemical and oxidative degradation of solid-state tretinoin tocoferil, *Chem. Pharm. Bull.*, **49**, 368–372 (2001).
- 6) Y. Matsuda, R. Teraoka, Stabilization-oriented preformulation study of photolabile menatetrenone (vitamin K₂), *Int. J. Pharm.*, **93**, 85–90 (1993).
- 7) R. Teraoka, M. Otsuka, Y. Matsuda, Evaluation of photostability of solid-state nifedipine hydrochloride polymorphs by using Fourier-transformed reflection-absorption infrared spectroscopy-effect of grinding on the photostability of crystal form, *Int. J. Pharm.*, **286**, 1–8 (2004).
- 8) R. Teraoka, Y. Matsuda, I. Sugimoto, Quantitative design for photostabilization of nifedipine by using titanium dioxide and/or tartrazine as colourants in model film coating systems, *J. Pharm. Pharmacol.*, **41**, 293–297 (1988).
- 9) Y. Matsuda, R. Teraoka, Improvement of the photostability of ubidecarenone microcapsules by incorporating fat-soluble vitamins, *Int. J. Pharm.*, **26**, 289–301 (1985).

第十五改正日本薬局方

—医薬品の名称・構造式・化学名の改正について—**

宮田 直樹*

1. はじめに

本稿では、第十五改正日本薬局方における医薬品の名称、構造式、化学名の改正について説明します。

第十五改正日本薬局方において大きく変わった点は、従来の第一部、第二部が廃止され、全体が一つにまとまると同時に生薬の部分が区分けされたことと、収載されている医薬品のうち 435 品目の日本名が変わったことです。そしてその結果、局方に収載されている医薬品の順番が従来と非常に大きく変わりました。

2. 医薬品名称委員会

筆者が座長を務めている日本薬局方原案審議委員会の医薬品名称委員会では、Table 1 に示すように局方に収載される医薬品の日本名、英名、日本名別名、構造式、分子式と分子量、化学名、CAS 登録番号等について審議しています。

医薬品名称委員会では、審議に際して Table 2 に示すような四つの理念に基づいて内容を検討しています。

一つ目は、当然のことですが、科学的に正しくなければいけません。少なくとも誤解や混乱を招くような表現、特に局方のことを良く知っている人だけが理解できるような特別なルールは極力廃止したいと考えて作業を進めています。

二つ目は、局方は一つの基準書でもありますので、できる限り統一した指針や考え方に基づいて作成し、整合性のあるものにしなければなりません。したがって、例外的な表現や表示を極力避けることとしています。

三つ目は、国際調和を尊重することです。現在は国際化の時代ですから、USP や EP など諸外国の局方とも調和させることが必要ですし、WHO や IUPAC 等の指針にもなるべく従うように審議を進めています。

四つ目は、情報の電子化の流れに対応させて電子的な発信がしやすいようなシステムを作成することを心がけています。

3. 日本薬局方収載医薬品の日本名 (JPname) の命名に関する基本方針

日本薬局方の原案作成要領で述べられているように、局方収載時の日本名 (JPname) は、我が国における医薬品の一般的名称 (JAN) と WHO が定める国際一般名称 (INN) を参考にして検討しています。

4. 日本薬局方 (JP14) 収載医薬品の分類

JP14 収載医薬品は、Table 3 に示すような三つに分類することができます。

一つ目は、医薬品原体が医薬品の場合です。INN は医薬品の原体に対して命名されるため、INN がそのまま JAN になり、JP に収載されます。すなわち JPname が JAN と INN と同じになります。例として「アザチオプリン」、「アズトレオナム」等があります。

二つ目は、INN が命名された医薬品原体が誘導体化されたり水和物となった医薬品の場合です。JAN が命名された後 JP に収載されるため、JPname は JAN と等しくなりますが、INN とは異なる

* 名古屋市立大学大学院薬学研究科 愛知県名古屋市瑞穂区田辺通 3-1 (〒467-8603)

** 当協会主催の「第十五改正日本薬局方について」(平成 18 年 5 月 19 日: 東京, 5 月 29 日: 大阪) における講演による。

Table 1 日本薬局方原案審議委員会
医薬品名称委員会審議事項

1. 日本名, 英名, 日本名別名
2. 構造式
3. 分子式と分子量
4. 化学名
5. CAS 登録番号

Table 2 基本方針

1. 科学的に正しい 少なくとも誤解や混乱を招くような表現を避ける。
2. 全体を統一的なルールに基づいて作成する。 例外的な表現や表示を, 極力避ける。
3. 国際調和を尊重する。 国際的な諸機関 (WHO, IUPAC など) や, 諸外国の局方 (USP, EP など) の動向に従う。
4. 情報の電子化の流れに対応させる。

Table 3 日本薬局方 (JP14) 収載医薬品の分類

1. INN が命名された医薬品原体がそのまま JAN となり JP に収載されているもの (JPname=JAN=INN) 例: アザチオプリン, アズトレオナム, など
2. INN が命名された医薬品原体の誘導体や水和物に JAN が命名され, それが JP に収載されているもの (JPname=JAN, no INN) 例: 塩酸アクラルピシン, 塩化アンベノニウムアモキシシリン, など
3. JAN が命名された医薬品の製剤が JP に収載されているもの (JPname, no JAN, no INN) 例: アザチオプリン錠, イソニアジド注射液, など

ります。例として「塩酸アクラルピシン」, 「塩化アンベノニウム」, 「アモキシシリン (の水相物)」等があります。

三つ目は, 局方に収載されている製剤の名称が INN でも JAN でも定められていない場合, その JPname は新たに検討されます。例として「アザチオプリン錠」, 「イソニアジド注射液」等があります。

これら三つに分類される医薬品の中で, 二つ目のグループ, すなわち, 医薬品原体の誘導体や水和物に JAN が命名され, それが JP に収載されている医薬品の命名ルールが JP15 では変更になりました。

5. 塩, エステル, 水和物などの日本名の命名ルールの変更

日本名の命名ルールの変更の基となる通知は, 平成 14 年 12 月 27 日付の審査管理課からの事務連絡「第十五改正日本薬局方原案作成要領」¹⁾で, その中に今回の改正の要点が記載されています。また, 2004 年の日本薬局方フォーラムにも「第十五改正日本薬局方収載品目の日本名の変更について」²⁾が掲載されています。これらに記載されている日本名の命名ルールの変更に基づいて, 第十五改正日本薬局方収載医薬品の名称が変更されました。

5.1 アミン誘導体の無機酸塩又は有機酸塩 (Table 4)

アミン誘導体の無機酸塩や有機酸塩である医薬品の場合, 本体の名前の後に「塩」を付けて命名します。例えば, 従来「塩酸アクラルピシン」と称した医薬品は, アクラルピシンの塩酸塩ですから, JP15 では「アクラルピシン塩酸塩」という名称となり, JP14 までは「塩酸」の「エ」に収載されていましたが, JP15 では「アクラルピシン」の「ア」に収載されています。

同様のルールで硫酸塩, クエン酸塩等についても本体の名称が前に来た命名となっています。

5.2 四級アンモニウム塩 (Table 5)

活性本体が四級アンモニウムで, その無機塩が医薬品のものにはハロゲン化塩が多く, 例えば「塩化アンベノニウム」はアンベノニウムという四級アンモニウムの塩化物ですから, JP15 では「アンベノニウム塩化物」という新しいルールに従った名称に

Table 4 アミン誘導体の無機酸塩又は有機酸塩

- 医薬品のアミン誘導体の無機酸塩, 又は有機酸塩の場合:

「○○○***塩」と命名。

<例>

アクラルピシン塩酸塩 (塩酸アクラルピシン)
アストロマイシン硫酸塩 (硫酸アストロマイシン)
クロミフェンクエン酸塩 (クエン酸クロミフェン)
アリメマジン酒石酸塩 (酒石酸アリメマジン)
エルゴメトリンマレイン酸塩 (マレイン酸エルゴメトリン)

注: () 内は, JP14 での日本名

Table 5 四級アンモニウムの無機塩

- 医薬品の活性本体が四級アンモニウムであり、その無機塩が医薬品の場合：
「○○○***化物」と命名。
<例>
アンベニウム塩化物（塩化アンベニウム）
エコチオパートヨウ化物（ヨウ化エコチオパート）
ジスチグミン臭化物（臭化ジスチグミン）
パンクロニウム臭化物（臭化パンクロニウム）
ベタネコール塩化物（塩化ベタネコール）

注：（ ）内は、JP14での日本名

変更されました。ヨウ化物、臭化物等も同様に変更しています。

5.3 アルコール類のエステル誘導体 (Table 6)

医薬品の活性本体がアルコール誘導体で、そのエステル誘導体が原薬であるプロドラッグの場合、原薬の部分はINNで定められていますが、エステルの部分はINNで定められていません。例えば「酪酸ヒドロコルチゾン」は、化合物であるヒドロコルチゾンの水酸基が酪酸エステルになっているもので、従来は「酪酸ヒドロコルチゾン」と命名してきましたが、JP15からはヒドロコルチゾンが前に出て、その酪酸エステルであることが分かるように「ヒドロコルチゾン酪酸エステル」という名称に変更となりました。安息香酸、リン酸等に関しても全く同様に変更しています。

5.4 カルボン酸類のエステル誘導体 (Table 7)

医薬品の活性本体がカルボン酸であるプロドラッグの場合、そのエステル誘導体が原薬であり、エステル置換基の短縮名がINNで定められているもの

Table 6 アルコール類のエステル誘導体

- 医薬品の活性本体がアルコール誘導体であり、そのエステル誘導体が原薬である場合：
「○○○***エステル」と命名。
<例>
ヒドロコルチゾン酪酸エステル（酪酸ヒドロコルチゾン）
エストラジオール安息香酸エステル（安息香酸エストラジオール）
クリンダマイシンリン酸エステル（リン酸クリンダマイシン）

注：（ ）内は、JP14での日本名

Table 7 カルボン酸類のエステル誘導体

- 医薬品の活性本体がカルボン酸であり、そのエステル誘導体が原薬であり、加えて；エステル置換基の短縮名がINNで定められている場合：
カルボン酸誘導体の名称「○○○」とエステル置換基の名称「△△△」を用い、スペース付きの二語式表記「○○○ △△△」と命名。
<例>

セフロキシム アキセチル（セフロキシムアキセチル）
セフテラム ピボキシル（セフテラムピボキシル）
セフポドキシム プロキセチル（セフポドキシムプロキセチル）

注：（ ）内は、JP14での日本名

は、カルボン酸誘導体の名称とエステル置換基の名称の両方を使って二語式表記で、命名します。

このルールが適用されているのは基本的には抗生物質です。セフロキシム、セフテラム、セフポドキシム等はそれぞれ活性本体がカルボン酸ですが、原薬であるセフロキシムのアセトキシエチルエステル誘導体は、INN委員会が定めたアセトキシエチル基の短縮形である「アキセチル」を用い、「セフロキシム アキセチル」とスペースを入れた二語式表記で命名します。

5.5 水和物

医薬品が水和物の場合は、「○○○水和物」と命名するルールに変更となりました。先ほどから述べていますように、INNは医薬品の活性本体に対してのみ命名されますので、水和物や塩などはmodified INN (mINN) と呼び、これらの医薬品の名称については、INN委員会では特に審議してきませんでした。しかし平成17年4月に開催されたINN委員会で決まったmINNに関する指針の中で、水和物にはきちんと「水和物」を付けることが述べられています。したがって、Table 8に示すように「アンピシリン」は水和物ですから、「アンピシリン水和物」と変更になりました。

また、原体が水和物である製剤の場合の対応をどうするかについて検討した結果、製剤の場合は原体に水和物を使用していても、水和物と表記しないことに決まりました。具体的な例としては、JP15に収載されている「診断用クエン酸ナトリウム液」の

Table 8 水和物

<ul style="list-style-type: none"> • 医薬品が水和物の場合： 「○○○水和物」と命名。 但し、水和物の数は表記しない。 <p><例> アンピシリン水和物（アンピシリン） アジスロマイシン水和物（アジスロマイシン） アモキシシリン水和物（アモキシシリン） エノキサシン水和物（エノキサシン） ピペミド酸水和物（ピペミド酸三水和物） • 製剤の日本名の場合：原体が水和物であっても「水和物」を表記しない。 <p><例> 診断用クエン酸ナトリウム液 [クエン酸ナトリウム水和物] スキサメトニウム塩化物注射液 [スキサメトニウム塩化物水和物] コデインリン酸塩散 1% [コデインリン酸塩水和物]</p> </p>
--

注：（ ）内は、JP14での日本名，[]内は、製剤に用いられている原体の日本名

原体は「クエン酸ナトリウム水和物」ですので、厳密にはこの製剤名は「診断用クエン酸ナトリウム水和物液」となります。しかし、製剤としての剤形は液体、注射液あるいは散剤ですので、原薬の水和物を付けなくても良いとの理由により、この名称が採用されました。

5.6 無水物の場合

JP15にはTable 9に示すように無水アンピシリン、無水カフェイン、無水クエン酸、無水乳糖の4品目の無水物が収載されています。これらは、それぞれ水和物も局方に収載されており、JP14では例えばアンピシリンの水和物である「アンピシリン」

Table 9 無水物

<ul style="list-style-type: none"> • 医薬品が無水物の場合：「無水」を表記しない。但し、以下に示す4品目については、JP15では、例外的に「無水」を付けた日本名とする。 <p><例> 無水アンピシリン（無水アンピシリン） 無水カフェイン（無水カフェイン） 無水クエン酸（無水クエン酸） 無水乳糖（無水乳糖）</p>
--

注：（ ）内は、JP14での日本名

と「無水アンピシリン」が収載されていました。命名のルールでは医薬品が無水物の場合は「無水」を表記しないことになっていますが、「無水アンピシリン」の場合、「無水」を取って「アンピシリン」とすると、「アンピシリン」が、JP15では無水物を、JP14まででは水和物を表すことになり、混乱が生じることになります。したがって、無水物の4品目についてJP15では無水を付けた日本名をそのまま用いることとしました。

5.7 包接体

包接体が原薬である場合は、ゲストである活性本体の名称と、ホスト化合物の名称をスペースで繋いだ二語式表記とします。例えばTable 10に示す「アルプロスタジル アルファデクス」の「アルファデクス」は、 β -シクロデキストリンに対してINN委員会が命名したもので、この原薬がアルプロスタジルというプロスタグランジン系の化合物の β -シクロデキストリン包接化合物であることを表します。

5.8 日本名の変更点のまとめ (Table 11)

JP15では、今まで慣れ親しんできた医薬品の日本名が変わってしまい、非常にやっかいと感じる方もいらっしゃると思います。INN委員会の指針では、薬の名称は活性本体を一番最初にもってくるのが基本ルールですが、日本の医薬品については日本語の特殊性もあり、今までこのルールに合っていないものでした。しかし、今回の改正でアミンの塩、四級アンモニウム塩、プロドラッグ、水和物、包接体について、活性本体が名称の前に出ることによって、その医薬品が何であるかがはっきりわかるように系統的な名称に変更されましたので、今後は新名称に慣れ親しんで欲しいと思います。

Table 10 包接体

<ul style="list-style-type: none"> • 包接体が原薬である場合は、ゲストである活性本体の名称「○○○」とホスト化合物の名称「△△△」を用い、スペース付きの二語式表記「○○○ △△△」と命名する。 <p><例> アルプロスタジル アルファデクス（アルプロスタジルアルファデクス） リマプロスト アルファデクス（リマプロストアルファデクス）</p>
--

注：（ ）内は、JP14での日本名

Table 11 日本名変更点のまとめ

- アミンの塩
アクラルピシン塩酸塩 (塩酸アクラルピシン)
- 4級アンモニウム塩
アンベノニウム塩化物 (塩化アンベノニウム)
- プロドラッグ (エステル)
ヒドロコルチゾン酪酸エステル (酪酸ヒドロコルチゾン)
セフロキシム アキセチル (セフロキシムアキセチル)
- 水和物
アンピシリン水和物 (アンピシリン)
- 包接体
アルプロスタジル アルファデクス (アルプロスタジルアルファデクス)

注：() 内は、JP14での日本名

5.9 その他の日本名の変更 (Table 12)

セルロース類は、INN 委員会で全体的な見直しが行なわれた結果、国際調和の観点から「セラセフェート」など数品目の名称が変わりました。

アドレナリン類は、従来「エピネフリン」と呼んでいましたが、高峰謙吉博士が名付けた日本固有の名称である「アドレナリン」を使用した方が良いとの指摘を受けて、今回、「アドレナリン」という名称に戻りました。なお、「ノルアドレナリン」についても同様の理由で変更しています。

絨毛性性腺刺激ホルモン類については、従来「胎盤性性腺刺激ホルモン」と呼んでいましたが、科学的に繁用性の高い用語である「絨毛性」という表現に変えました。更にヒト由来であることをはっきりさせるために、「ヒト」という表現が入りました。

その他にも「ワレリル」や「プロム」についても化学的に正しい表現である「バレリル」、「プロモ」に修正しました。

以上、日本名の変更についてまとめますと、Table 13 のようになりますので、ご確認下さい。

6. 英名の変更

英名につきましては、日本名の変更に伴い 103 品目の変更となりました。

6.1 水和物

変更された品目の大部分は水和物です。日本語の正名に水和物が付きましたので、それに合わせて英

Table 12 その他の日本名の変更

1. セルロース類
 - セラセフェート (酢酸フタル酸セルロース)
 - ヒプロメロース
(ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2208)
(ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2906)
(ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910)
の三品目がファミリーモノグラフ化
 - ヒプロメロースフタル酸エステル
(ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート)
2. アドレナリン類
 - アドレナリン (エピネフリン)
 - アドレナリン液 (エピネフリン液)
 - アドレナリン注射液 (エピネフリン注射液)
3. 絨毛性性腺刺激ホルモン類
 - ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン (胎盤性性腺刺激ホルモン)
 - 注射用ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン (注射用胎盤性性腺刺激ホルモン)
4. その他
 - プロモバレリル尿素 (プロムワレリル尿素)
 - ジフェンヒドラミン・バレリル尿素散 (ジフェンヒドラミン・ワレリル尿素散)

注：() 内は、JP14での日本名

名にも「Hydrate」を付けました。Table 14 に示すように例えば「Azithromycin」は JP15 では「Azithromycin Hydrate」といった表記に変更されています。

6.2 その他の英名の変更 (Table 15)

セルロース類については、5.9 でも述べましたように、国際調和の観点から名称の付け方のルールが変わりました。それに基づき「Cellacefate」、「Hypromellose」、「Hypromellose Phthalate」といった英名に変更となっています。

アドレナリン類についても英名が「Epinephrine」から「Adrenaline」に変更になりました。

絨毛性性腺刺激ホルモン類については英語名は既に変更されていましたが、今回新たに「Human」が付きしました。

以上のように変更された品目のリストを Table 16 に示します。ほとんどが「Hydrate」の付加です。

7. 日本名別名の追加

日本名が JP15 になって変更されたことによって起きる混乱を避けるため、JP15 で日本名が変更さ

Table 13 第15改正日本薬局方日本名変更品目 新旧対照表

No	JP15日本名	JP14日本名	変更理由						
			アミン の酸塩	四級ア ンモニ ウム塩	アル コール のエステ ル誘 導体	カルボ ン酸の エステ ル誘 導体	水和物	その他	
1	アクラルピシン塩酸塩	塩酸アクラルピシン	○						
2	アクリノール水和物	アクリノール						○	
3	アストロマイシン硫酸塩	硫酸アストロマイシン	○						
4	アスポキシリン水和物	アスポキシリン						○	
5	注射用アセチルコリン塩化物	注射用塩化アセチルコリン		○					
6	アセプトロール塩酸塩	塩酸アセプトロール	○						
7	アドレナリン	エビネフリン							○
8	アドレナリン液	エビネフリン液							○
9	アドレナリン注射液	エビネフリン注射液							○
10	アトロピン硫酸塩水和物	硫酸アトロピン						○	
11	アトロピン硫酸塩注射液	硫酸アトロピン注射液	○						
12	アヘンアルカロイド塩酸塩	塩酸アヘンアルカロイド	○						
13	アヘンアルカロイド塩酸塩注射液	塩酸アヘンアルカロイド注射液	○						
14	アマンタジン塩酸塩	塩酸アマンタジン	○						
15	アミカシン硫酸塩	硫酸アミカシン	○						
16	アミトリプチリン塩酸塩	塩酸アミトリプチリン	○						
17	アミトリプチリン塩酸塩錠	塩酸アミトリプチリン錠	○						
18	アミノフィリン水和物	アミノフィリン						○	
19	アモキシシリン水和物	アモキシシリン						○	
20	アルプロスタジル アルファデクス	アルプロスタジルアルファデクス							○
21	アリメマジン酒石酸塩	酒石酸アリメマジン	○						
22	L-アルギニン塩酸塩	塩酸L-アルギニン	○						
23	L-アルギニン塩酸塩注射液	塩酸L-アルギニン注射液	○						
24	アルプレノロール塩酸塩	塩酸アルプレノロール	○						
25	アルベカシン硫酸塩	硫酸アルベカシン	○						
26	アルベカシン硫酸塩注射液	新収載	○						
27	アロチノロール塩酸塩	塩酸アロチノロール	○						
28	アンピシリン水和物	アンピシリン						○	
29	アンベノニウム塩化物	塩化アンベノニウム		○					
30	イセバマイシン硫酸塩	硫酸イセバマイシン	○						
31	L-イソプレナリン塩酸塩	L-塩酸イソプレナリン	○						
32	イダルピシン塩酸塩	塩酸イダルピシン	○						
33	注射用イダルピシン塩酸塩	新収載	○						
34	イフェンプロジル酒石酸塩	酒石酸イフェンプロジル	○						
35	イプラトロピウム臭化物水和物	臭化イプラトロピウム		○				○	
36	イミプラミン塩酸塩	塩酸イミプラミン	○						
37	イミプラミン塩酸塩錠	塩酸イミプラミン錠	○						
38	イミベネム水和物	イミベネム						○	
39	インデノロール塩酸塩	塩酸インデノロール	○						
40	エコチオパートヨウ化物	ヨウ化エコチオパート		○					
41	エストラジオール安息香酸エステル	安息香酸エストラジオール			○				
42	エストラジオール安息香酸エステル注射液	安息香酸エストラジオール注射液			○				
43	エストラジオール安息香酸エステル水性懸濁注射液	安息香酸エストラジオール水性懸濁注射液			○				
44	エタンプトール塩酸塩	塩酸エタンプトール	○						
45	L-エチルシステイン塩酸塩	塩酸L-エチルシステイン	○						
46	エチルモルヒネ塩酸塩水和物	塩酸エチルモルヒネ	○					○	
47	エチレフリン塩酸塩	塩酸エチレフリン	○						
48	エチレフリン塩酸塩錠	塩酸エチレフリン錠	○						
49	エドト酸ナトリウム水和物	エドト酸ナトリウム						○	
50	エドロホニウム塩化物	塩化エドロホニウム		○					
51	エドロホニウム塩化物注射液	塩化エドロホニウム注射液		○					
52	エノキサシン水和物	エノキサシン						○	

Table 13 つづき

No	JP15日本名	JP14日本名	変更理由					
			アミン の酸塩	四級ア ンモニ ウム塩	アル コール のエステ ル誘 導体	カルボ ン酸の エステル 誘導 体	水和物	その他
53	エビルピシン塩酸塩	塩酸エビルピシン	○					
54	エフェドリン塩酸塩	塩酸エフェドリン	○					
55	エフェドリン塩酸塩散10%	塩酸エフェドリン散10%	○					
56	エフェドリン塩酸塩錠	塩酸エフェドリン錠	○					
57	エフェドリン塩酸塩注射液	塩酸エフェドリン注射液	○					
58	エペリゾン塩酸塩	塩酸エペリゾン	○					
59	エリスロマイシンエチルコハク酸 エステル	エチルコハク酸エリスロマイシン			○			
60	エリスロマイシステアリン酸塩	ステアリン酸エリスロマイシン	○					
61	エリスロマイシンラクトビオン酸 塩	ラクトビオン酸エリスロマイシン	○					
62	エルゴタミン酒石酸塩	酒石酸エルゴタミン	○					
63	エルゴメトリンマレイン酸塩	マレイン酸エルゴメトリン	○					
64	エルゴメトリンマレイン酸塩錠	マレイン酸エルゴメトリン錠	○					
65	エルゴメトリンマレイン酸塩注射 液	マレイン酸エルゴメトリン注射液	○					
66	塩化カルシウム水和物	塩化カルシウム					○	
67	エンピオマイシン硫酸塩	硫酸エンピオマイシン	○					
68	オキサビウムヨウ化物	ヨウ化オキサビウム		○				
69	オキシコドン塩酸塩水和物	塩酸オキシコドン	○				○	
70	オキシテトラサイクリン塩酸塩	塩酸オキシテトラサイクリン	○					
71	オキシプロカイン塩酸塩	塩酸オキシプロカイン	○					
72	オクスプレノロール塩酸塩	塩酸オクスプレノロール	○					
73	オルシブレナリン硫酸塩	硫酸オルシブレナリン	○					
74	カイニン酸水和物	カイニン酸					○	
75	カナマイシン一硫酸塩	一硫酸カナマイシン	○					
76	カナマイシン硫酸塩	硫酸カナマイシン	○					
77	カフェイン水和物	カフェイン					○	
78	ガベキサートメシル酸塩	メシル酸ガベキサート	○					
79	カモスタットメシル酸塩	メシル酸カモスタット	○					
80	カルテオロール塩酸塩	塩酸カルテオロール	○					
81	カルバゾクロムスルホン酸ナトリ ウム水和物	カルバゾクロムスルホン酸ナトリ ウム					○	
82	カルビドパ水和物	カルビドパ					○	
83	キタサマイシン酢酸エステル	アセチルキタサマイシン			○			
84	キタサマイシン酒石酸塩	酒石酸キタサマイシン	○					
85	キニジン硫酸塩水和物	硫酸キニジン	○				○	
86	キニーネエチル炭酸エステル	エチル炭酸キニーネ			○			
87	キニーネ塩酸塩水和物	塩酸キニーネ	○				○	
88	キニーネ硫酸塩水和物	硫酸キニーネ	○				○	
89	グアナベンズ酢酸塩	酢酸グアナベンズ	○					
90	グアナネチジン硫酸塩	硫酸グアナネチジン	○					
91	クエン酸水和物	クエン酸					○	
92	クエン酸ナトリウム水和物	クエン酸ナトリウム					○	
93	クリンダマイシン塩酸塩	塩酸クリンダマイシン	○					
94	クリンダマイシン塩酸塩カプセル	新収載	○					
95	クリンダマイシンリン酸エステル	リン酸クリンダマイシン			○			
96	グルコン酸カルシウム水和物	グルコン酸カルシウム					○	
97	クレマスチンフマル酸塩	フマル酸クレマスチン	○					
98	クロカブラミン塩酸塩水和物	塩酸クロカブラミン	○				○	
99	クロキサシリンナトリウム水和物	クロキサシリンナトリウム					○	
100	クロコナゾール塩酸塩	塩酸クロコナゾール	○					
101	クロニジン塩酸塩	塩酸クロニジン	○					
102	クロフェダノール塩酸塩	塩酸クロフェダノール	○					
103	クロベラスチン塩酸塩	塩酸クロベラスチン	○					
104	クロミフェンクエン酸塩	クエン酸クロミフェン	○					