厚生労働行政推進調査事業費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

医薬部外品原料規格の整備に関する試験法の開発研究（24KC2009）

令和７年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　内山　奈穂子

令和８（２０２６）年　３月

目　　次

Ⅰ．総括研究報告

医薬部外品原料規格の整備に関する試験法の開発研究1 ---------- 1

内山 奈穂子

（資料1）医薬部外品原料規格改正検討項目リスト ---------- 7

（資料2）有害試薬の使用 医薬部外品原料規格

「ジヘプタデシルケトン」確認試験の改正検討 ---------- 11

（資料3）有害試薬の使用 医薬部外品原料規格

「酢酸d-α-トコフェロール」純度試験の改正検討 ---------- 21

（資料4）医薬部外品原料規格「d-カンフル」及び「dl-カンフル」の

キャピラリーガスクロマトグラフィーGCを用いた定量法の検討 ---------- 27

II．分担研究報告

１．医薬部外品原料規格「セージ油」と「セージ水」のGC-FID確認試験法の

改良について---------- 37

内山 奈穂子，吉冨 太一

２．医薬部外品原料規格「カンゾウ抽出末」の定量法の改良検討 ---------- 57

内山 奈穂子，岩橋孝祐，田中優樹

３．天然由来品目における試験法開発 ---------- 81

大嶋 直浩

４．微量元素不純物を対象とした高度分析機器による試験法導入・改正の

ための検討---------- 95

久保田 領志

III．研究成果の刊行に関する一覧表 ---------- 113

厚生労働行政推進調査事業費(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
総括研究報告書

医薬部外品原料規格の整備に関する試験法の開発研究

研究代表者 内山 奈穂子 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 部長

研究要旨

医薬部外品の品質を原料レベルで確保する医薬部外品原料規格（外原規）は，厚生労働省医薬局長通知として発出されており，化成品や天然由来品目など種々の品目が収載されている．外原規は旧化粧品原料基準等複数の規格集を統合して 2600 超の品目を含む規格として成立した背景から，その後の数次の改正を経てもなお個々の各条規格の間で差が大きく，必要な項目が設定されていない品目が多い．また，正確性精密性に劣る旧来の試験法が多く残っている．令和 3 年 3 月 25 日に，15 年ぶりの大改正として外原規 2021（薬生発 0325 第 1 号）が発出されたが，現時点においても，改正が必要な項目が 1000 項目以上ある．しかし，これらの根本的解決を目的とした検討は遅れている．またこれまで，年 3 回程度開催される厚生労働省・外原規検討連絡会議のみで改正を審議することから，改正される項目数も限定されていた．今後も，隔年ごとに外原規の大改正及び一部改正が予定されていることから，本研究では，外原規の迅速かつ効率的な改正を目的として，ウエット研究として各試験法等の検討を行い，さらに，外原規の改正素案を作成する．

令和 7 年度は，引き続き外原規研究班を組織し，計 9 機関参画のもと以下の検討を実施した．

（１）外原規改正検討項目：昨年度から引き続き改正検討リストへの追加・更新を行い，検討項目の選定を行った．検討候補項目について，優先順位が高く検討可能な品目から，担当機関を設定し，検討を行った．

（２）: 化成品の品目として，ジヘプタデシルケトンについては現行の有害試薬ジオキサンを用いた確認試験から，酢酸ｄ－α－トコフェロールについては現行の有害試薬トルエンを用いた純度試験から，赤外吸収スペクトル測定法又は代替溶媒を用いた代替試験法の検討を行い，改正法案を設定した．

（３）: 天然由来品目のうち，有害試薬の使用や煩雑な操作を伴う試験法が規定されているヒノキチオールの定量法について，代替試験法として開発した HPLC-UV による定量法の多機関分析バリデーションを実施し，良好な結果を得た．これにより，試験法改正案を設定した．

（４）: 同じく天然由来品目として，セージ油及びセージ水の確認試験について，現行のパックドカラム (PC) からキャピラリーカラム (CC) を用いた GC-FID による試験法改正案を設定した．d-カンフル, dl-カンフルの定量法についても，現行の PC から CC を用いた GC-FID による試験法改正案を設定した．

（５）: カンゾウ抽出末の定量法について，日局に準拠した定量法，さらに相対モル感度 (RMS) を用いた定量法への改正の検討を行った．両定量法はいずれも外原規「カンゾウ抽出末」の試験法として適用可能であることが示された．

（６）: 引き続きエネルギー分散型蛍光 X 線分析法 (EDXRF) の純度試験法への適用可能性を検

討した．今年度は，EDXRF の定量法について，ファンダメンタルパラメーター法に加えて検量線法による検討を行い，無機物系原料の個々の鉛及びヒ素の限度値判定の可否や，マイクロ波酸分解-ICP-MS 法による定量値と EDXRF の定量値との比較による定量値の妥当性を評価した．
（7）：本研究班ではこれまでに 38 項目について検討を行っており，このうち 12 項目（令和 7 年度は 8 項目）については改正試験法が確立され，このうち 7 項目（確認試験：ジヘプタデシルケトン，セージ油及びセージ水，純度試験：酢酸ｄ－α－トコフェロール，定量法：ヒノキチオール，d-カンフル及び dl-カンフル）について外原規改正素案を作成した．さらにこれら改正素案は，外原規 WG に提案済み若しくは提案予定である．

研究分担者
久保田　領志：国立医薬品食品衛生研究所・生活衛生化学部・第二室長
大嶋　直浩：国立医薬品食品衛生研究所・生活衛生化学部・主任研究官

A. 研究目的

医薬部外品の品質を原料レベルで確保する医薬部外品原料規格（外原規）は，厚生労働省医薬局長通知として発出されており，化成品や天然由来品目など種々の品目が収載されている[1-4]．外原規は旧化粧品原料基準等複数の規格集を統合して 2600 超の品目を含む規格として成立した背景から，その後の数次の改正を経てもなお個々の各条規格の間で差が大きく，必要な項目が設定されていない品目が多い．また，正確性精密性に劣る旧来の試験法が多く残っている．令和 3 年 3 月 25 日に，15 年ぶりの大改正として外原規 2021（薬生発 0325 第 1 号）[1]が発出され，その後，2 回の一部改正（令和 5 年 3 月 27 日（薬生発 0327 第 1 号），令和 7 年 3 月 21 日（医薬発 0321 第 1 号）が発出されたが[2,3]，現時点においても，改正が必要な項目が 1000 項目以上ある．しかし，これらの根本的解決を目的とした検討は遅れている．またこれまで，年 3 回程度開催される厚生労働省・外原規検討連絡会議のみで改正を審議することから，改正される項目数も限定されていた．今後も，隔年ごとに外原規の大改正及び一部改正が予定されていることから，本研究では，外原規の迅速かつ効率的な改正を目的として，ウエット研究として各試験法等の検討を行い，外原規の改正素案を作成する．さらに，本研究成果として得られた改正素案は，令和 6 年度に発足した外原規作成ワーキンググループ（WG）に提案し，原案作成に活用された後，厚生労働省・外原規検討連絡会議に提案するという一連の外原規の改正に係る体制につなげるものである．

B. 研究方法

【研究項目】

本研究は，以下の項目について検討する．

[1] 外原規改正検討項目（品目）のリストアップ，検討項目の選定

[2] 外原規収載品目のうち，化成品について試験の対象となる成分の定性・定量法の開発

[3] 外原規収載品目のうち，天然由来品目において試験の対象となりうる成分の調査，定性・定量法の開発

[4] 有害試薬からの代替試験法への改正に向けた検討

[5] 定量 NMR を用いた試薬の規格設定に向けた検討

[6] 相対モル感度（RMS）を用いた定量法の適

用に向けた検討
[7] 微量元素不純物を対象とした高度分析機器による試験法導入・改正のための検討
[8] 各検討項目（品目）について改正素案を作成し，外原規作成 WG に随時提案する．
【研究体制】
本研究は，研究機関及び業界団体の参画のもと，以下の研究体制にて実施する．
（研究代表機関）
・国立医薬品食品衛生研究所・生活衛生化学部
（研究協力機関）
・東京都健康安全研究センター
・大阪健康安全基盤研究所
・神奈川県衛生研究所
・埼玉県衛生研究所
・奈良県薬事研究センター
・日本食品分析センター
・日本化粧品工業会（粧工会）
・日本試薬協会
上記研究体制における各機関の関係者参加のもと，年 3 回程度の研究班会議を開催する．班会議において各項目の検討結果を共有し，外原規改正素案を作成する．

C. 研究結果及び考察
令和 7 年度も引き続き「外原規研究班」を組織し，研究班会議を開催した．班会議には，研究代表機関（国立衛研）及び上記研究協力機関（8 機関）の担当者が参加した．令和 7 年度は研究班会議を 3 回開催した（第 1 回研究班会議：2025 年 7 月 7 日，第 2 回研究班会議：2025 年 11 月 18 日，第 3 回研究班会議：2026 年 3 月 19 日）．研究班会議において，各項目の検討結果を報告，共有し，本成果をもとに，外原規改正素案を作成した．
令和 7 年度は，以下の検討を実施した．
（１）外原規改正検討項目については，昨年度から引き続き改正検討リストへの追加・更新を行い，検討項目の選定を行った．検討候補項目（約 200 項目）について，優先順位が高く検討可能な品目から，担当機関を設定し，検討を行った．（資料 1「医薬部外品原料規格改正検討項目リスト」参照）．資料 1 -Table 1 には外原規改正検討項目とその数を示した．合計 212 項目であった．内訳として，①各条（確認試験，定量法）他の改正：15，②ジオキサン（有害試薬）の代替試験法への改正：6（一部抜粋：資料 1 -Table 2），③フッ化水素酸（有害試薬）の代替試験法への改正：9（一部抜粋：資料 1 -Table 3），④GC におけるパックドカラムからキャピラリーカラムへの改正（各条）：130（一部抜粋：資料 1 -Table 4），⑤その他各条，一般試験法，試薬の改正：8，⑥GC におけるパックドカラムからキャピラリーカラムへの改正（一般試験法の反映）：44（④と重複あり）である．
この検討項目リストのうち，①については，ジヘプタデシルケトン（確認試験），酢酸 d-α-トコフェロール（純度試験），d-カンフル及び dl-カンフル（定量法），セージ油及びセージ水（確認試験），カンゾウ抽出末（定量法）ヒノキチオール（定量法），微量元素不純物試験法の改正として，無機原料を対象に検討を行った．②については，ジヘプタデシルケトン（確認試験）が①と重複するが，他に 3 項目の検討を開始した（資料 1 -Table 2）．さらに，③フッ化水素酸（有害試薬）の代替試験法への改正については，2 各条（3 項目）の検討を開始した（資料 1 -Table 3）．また，④については，d-カンフル及び dl-カンフル（定量法），セージ油及びセージ水（確認試験）が①と重複するが，他に精油成分などの 4 項目及び脂肪酸試験法についても，現行の PC から CC を用いた試験法の検討を開始した（資料 1 -Table 4）．
以下（2）～（7）にその概要を示す．
（２）化成品品目では，ジヘプタデシルケトンについては現行の有害試薬ジオキサンを用いた確認試験から，酢酸ｄ－α－トコフェロールについては現行の有害試薬トルエンを用いた

純度試験から，赤外吸収スペクトル測定法又は代替溶媒を用いた代替試験法の検討を行い，改正法案を設定した．（資料 2「有害試薬の使用「ジヘプタデシルケトン」確認試験の改正検討」，資料 3「酢酸 d-α-トコフェロール」純度試験の改正検討」参照）

（３）天然由来品目のうち，有害試薬の使用や煩雑な操作を伴う試験法が規定されているヒノキチオールの定量法について，代替試験法として開発した HPLC-UV による定量法の多機関分析バリデーションを実施し，良好な結果を得た．これにより，試験法改正案を設定した．（令和 7 年度分担報告 3「天然由来品目における試験法開発」：大嶋 直浩参照）．

（４）同じく天然由来品目として，セージ油及びセージ水の確認試験について，現行のパックドカラム（PC）からキャピラリーカラム（CC）を用いた GC-FID による試験法改正案を設定した．（令和 7 年度分担報告 1「医薬部外品原料規格「セージ油」と「セージ水」の GC-FID 確認試験法の改良について」：内山 奈穂子，吉冨 太一参照）．

（５）d-カンフル，dl-カンフルの定量法についても，現行の PC から CC を用いた GC-FID による試験法改正案を設定した．（資料 4「医薬部外品原料規格「d-カンフル」及び「dl-カンフル」のキャピラリーガスクロマトグラフィーGC を用いた定量法の検討」参照）．

（６）カンゾウ抽出末の定量法について，日局に準拠した定量法，さらに相対モル感度（RMS）を用いた定量法への改正の検討を行った．両定量法はいずれも外原規「カンゾウ抽出末」の試験法として適用可能であることが示された．

（令和 7 年度分担報告 2「医薬部外品原料規格「カンゾウ抽出末」の定量法の改良検討」：内山 奈穂子，岩橋孝祐，田中優樹参照）．

（７）微量元素不純物試験法導入・改正のための検討については，EDXRF の定量法について，ファンダメンタルパラメーター法に加えて検量線法による検討を行い，無機物系原料の個々の鉛及びヒ素の限度値判定の可否や，マイクロ波酸分解-ICP-MS 法による定量値と EDXRF の定量値との比較による定量値の妥当性を評価した．その結果，EDXRF の検量線法は無機原料中のヒ素及び鉛の定量に対して概ね良好な一致性を示し，適用可能な分析手法であることが示された．一方で、ヒ素の定量においてはマトリックス効果による過小評価の可能性に留意する必要があることが示された．（令和 7 年度分担報告 4「微量元素不純物を対象とした高度分析機器による試験法導入・改正のための検討」：久保田 領志参照）．

（８）本研究班ではこれまで 12 項目（令和 7 年度は 8 項目）について改正試験法が確立され，このうち 7 項目（確認試験：ジヘプタデシルケトン，セージ油及びセージ水，純度試験：酢酸ｄ－α－トコフェロール，定量法：ヒノキチオール，d-カンフル及び dl-カンフル）について外原規改正素案を作成した．

D. 結論

本研究では，外原規の迅速かつ効率的な改正を目的として，各試験法のウエット研究を行うとともに，外原規改正素案の作成を進めた．令和 7 年度は，9 機関が参画する外原規研究班を 3 回開催し，各種検討を実施した．まず，改正検討リストの追加・更新を行い，優先度の高い検討項目について担当機関を定めて試験法改正の検討を行った．化成品では，ジヘプタデシルケトンの確認試験について有害試薬ジオキサンを用いる現行法に代わる赤外吸収スペクトル測定法を，酢酸 d-α-トコフェロールの純度試験についてトルエン代替溶媒を用いる改正法案を設定した．天然由来品目では，ヒノキチオール定量法について HPLC-UV 法による多機関バリデーションを実施し，良好な結果を得て改正案を設定した．また，セージ油及びセージ水の確認試験，ならびに d-カンフル及び dl-

カンフルの定量法について, パックドカラムからキャピラリーカラムを用いた GC-FID 法への改正案を設定した．さらに，カンゾウ抽出末については，日局準拠法および相対モル感度（RMS）を用いた定量法の適用可能性を確認した．加えて，EDXRF による純度試験法への適用性を検討し，ICP-MS 法との比較により定量値の妥当性を評価した. 本研究班ではこれまで 38 項目を検討しており，うち 12 項目（令和 7 年度は 8 項目）で改正試験法を確立した。このうち 7 項目について改正素案を作成し, 外原規 WG へ提案済み又は提案予定である。外原規作成 WG への提案により，原案作成に活用された後，厚生労働省・外原規検討連絡会議における改正原案資料としての活用を予定している．

E. 研究発表

1. 学会発表

1) 山本 賀世, 伊藤 遼, 御所窪 誠, 久保田 領志, 内山 奈穂子 : 医薬部外品原料規格における脂肪酸試験法のキャピラリーカラム化に向けた検討．日本薬学会第 146 年会（2026.3.27，大阪）
2) 稲葉 涼太, 中村 絢, 立川 孟, 成瀬 敦子, 橋本 秀樹, 寺岡 大輔, 鈴木 俊也, 猪又 明子, 内山 奈穂子 : 医薬部外品原料規格 d-カンフル及び dl-カンフルのキャピラリーガスクロマトグラフィーGC を用いた定量法の検討．日本薬学会第 146 年会（2026.3.28，大阪）
3) 久保田 領志, 東阪 嘉子, 田中 優樹, 内山 奈穂子 : エネルギー分散型蛍光 X 線分析法による医薬部外品原料規格の元素不純物試験法に関する検討．日本薬学会第 146 年会（2026.3.27，大阪）
4) 田中優樹, 細江潤子, 東阪嘉子, 大嶋直浩, 岩橋孝祐，桑原千雅子，久保田領志，内山奈穂子 : 医薬部外品原料規格「カンゾウ抽出末」の相対モル感度を利用した定量法の開発．日本薬学会第 146 年会（2026.3.27，大阪）
5) 岩橋孝祐，桑原千雅子，細江潤子，田中優樹，内山奈穂子医薬部外品原料規格「カンゾウ抽出末」の定量法の検討．日本薬学会第 146 年会（2026.3.27，大阪）
6) 吉冨太一， 西以和貴, 岩橋孝祐, 内山奈穂子．医薬部外品原料規格「セージ水」における GC-FID 確認試験法の改良．日本薬学会第 146 年会（2026.3.27，大阪）
7) 吉冨太一, 西 以和貴, 岩橋孝祐, 石渡さゆり，内山奈穂子 : 医薬部外品原料規格ローズ水の GC-FID 確認試験法の改良について．第 62 回全国衛生化学技術協議会年会（2025/11/7，群馬）
8) 岩橋孝祐，桑原千雅子，内山奈穂子 : 医薬部外品原料規格「カンゾウ抽出末」の定量法の改良について．第 62 回全国衛生化学技術協議会年会（2025/11/7，群馬）
9) 武田章弘，内山奈穂子 : 医薬部外品原料規格「ジヘプタデシルケトン」の確認試験について．第 62 回全国衛生化学技術協議会年会（2025/11/7，群馬）
10) 吉冨太一，西以和貴，岩橋孝祐，内山奈穂子 : 医薬部外品原料規格「蒸留ハッカ水」における GC-FID 確認試験法の改良について．第 11 回 次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム（2025/9/13）
11) 大嶋直浩，細江潤子，内山奈穂子 : 医薬部外品原料規格「ヒノキチオール」の試験法開発．第 50 回日本香粧品学会（2025.7.4，東京）
12) 久保田領志，東阪嘉子，内山奈穂子 : 医薬部外品原料規格における金属不純物試験法に関する検討 : マイクロ波分解－誘導結合プラズマ質量分析法とエネルギー分散型蛍光 X 線分析法の比較．第 50 回日本香

粧品学会（2025.7.4，東京）

13) 吉冨太一，西以和貴，羽田千香子，内山奈穂子：医薬部外品原料規格収載の精油類におけるガスクロマトグラフ水素炎イオン化検出器（GC-FID）を用いた確認試験法の最適化に関する研究．第 50 回日本香粧品学会（2025.7.5，東京）

2. 誌上発表

1) Yoshitomi T., Ando T., Uchida Y., Iwahashi T., Hada C., Uchiyama N.: Development of a novel TLC identification test for “Rosemary Oil” and “Rosemary Water” in the Japanese standards of quasi-drug ingredients. Chem. Pharm. Bull., 73, 843–851 (2025).

F. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し

G. 参考文献

1. 厚生労働省「医薬部外品原料規格 2021 について」（薬生発 0325 第 1 号．厚生労働省医薬・生活衛生局長通知．令和 3 年 3 月 25 日）
<https://www.mhlw.go.jp/content/000839905.pdf>
2. 厚生労働省「医薬部外品原料規格 2021」の一部改正について（薬生発 0327 第 1 号．厚生労働省医薬・生活衛生局長通知．令和 5 年 3 月 27 日）
<https://www.mhlw.go.jp/content/001077015.pdf>
3. 厚生労働省「医薬部外品原料規格 2021」の一部改正について（医薬発 0321 第 1 号．厚生労働省医薬局長通知．令和 7 年 3 月 21 日）
<https://www.mhlw.go.jp/content/001455242.pdf>,
4. 厚生労働省「医薬部外品原料規格 2021」
<https://www.mhlw.go.jp/content/001455270.pdf>

厚生労働行政推進調査事業費
（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業）
総括研究報告書

医薬部外品原料規格の整備に関する試験法の開発研究
研究代表者　内山　奈穂子　国立医薬品食品衛生研究所　生活衛生化学部　部長

【資料 1】医薬部外品原料規格（外原規）改正検討項目リスト

Table 1 外原規改正検討項目数

通し番号	改正内容	該当各条ほか	項目数
1～15	① 各条（確認試験，定量法）他の改正	● ジヘプタデシルケトン（確認試験）（資料 2） ● 酢酸 d-α-トコフェロール（純度試験）（資料 3） ● d-カンフル及び dl-カンフル（定量法）（資料 4） ● セージ油及びセージ水（確認試験）（分担研究 1） ● カンゾウ抽出末（定量法）（分担研究 2） ● ヒノキチオール（定量法）（分担研究 3） ● 微量元素不純物試験法の改正（分担研究 4） 他	15
16-21	② ジオキサン（有害試薬）の代替試験法への改正	● ジヘプタデシルケトン（確認試験）（資料 2）* 一部検討中（Table 2 参照）	6
22-30	③ フッ化水素酸（有害試薬）の代替試験法への改正	一部検討中（Table 3 参照）	9
31-160	④ GC におけるパックドカラムからキャピラリーカラムへの改正（各条）	● d-カンフル及び dl-カンフル（定量法）（資料 4）* ● セージ油及びセージ水（確認試験）（分担研究 1）* その他の品目も検討中 （Table 4 参照）	130
161-168	⑤ 各条，一般試験法，試薬の改正	ー	8
169-212	⑥ GC におけるパックドカラムからキャピラリーカラムへの改正（一般試験法の反映）	ー	44（④と重複あり）

*①と重複

Table 2 有害試薬ジオキサンを用いる各条及び改正検討項目（抜粋）

通し番号	共通・関連テーマ	対象分類	品目名等	項目等	外原規 2021（現行法）	新規収載又は改正案
18	改正 有害試薬	各条	エストラジオール	旋光度	旋光度 ［α］ :+76～+83°（乾燥後，0.1g，ジオキサン，10mL）	有害試薬を用いる試験法の改正（溶媒をジオキサン以外のものに代替）
19	改正 有害試薬	各条	エストロン	旋光度	旋光度 ［α］ :+155～+166°（乾燥後，0.1g，ジオキサン，10mL）	有害試薬を用いる試験法の改正（溶媒をジオキサン以外のものに代替）
20	改正 有害試薬	各条	コレステロール	旋光度	旋光度 ［α］ :−34～−38°（乾燥後 0.2g，ジオキサン，10mL）	有害試薬を用いる試験法の改正（溶媒をジオキサン以外のものに代替）

21	改正 有害試薬	各条	ジヘプタデシルケトン#	確認試験 （1）	本品 0.1g にジオキサン5mL を加えて溶かし，これを試料溶液とする．試料溶液1mL に水酸化ナトリウム試液1mL を加え，水浴上でわずかに加温し，0.5moL/L ヨウ素試液2～ 3滴を滴加するとき，直ちに黄色の沈殿を生じる．	有害試薬を用いる試験法の改正（溶媒をジオキサン以外のものに代替）

Table 3 有害試薬フッ化水素酸を用いる各条及び改正検討項目

通し番号	共通・関連テーマ	対象分類	品目名等	項目等	外原規 2021（現行法）	新規収載又は改正案
23	改正 有害試薬	各条	酸化チタンゾル	定量法	本品約5g を精密に白金皿に量り，薄めた硫酸（1→2）10mL とフッ化水素酸 20mL を 加え，水浴上で硫酸の白煙が生じるまで加熱する．	有害試薬を用いる試験法の改正（溶媒をフッ化水素酸以外のものに代替もしくは試験法の変更）
29	改正 有害試薬	各条	メチルシロキサン網状重合体	純度試験 （1） 重金属	本品 1.0g を白金るつぼにとり，薄めた硫酸（1→2）0.5mL 及びフッ化水素酸 5mL を加え，・・・	有害試薬を用いる試験法の改正（溶媒をフッ化水素酸以外のものに代替もしくは試験法の変更）
30	改正 有害試薬	各条	メチルシロキサン網状重合体	純度試験 （2） ヒ素	本品 1.0g を白金るつぼにとり，硝酸5mL，フッ化水素酸 10mL 及び硫酸3mL を加え，ゆるくふたをして砂浴上で加熱し，溶解，分解した後，白煙が生じなくなるまで注 意して加熱する．必要ならば，冷後，硝酸5mL，フッ化水素酸 10mL を加え，再度加熱し， 白煙が生じなくなるまで注意して加熱する．	有害試薬を用いる試験法の改正（溶媒をフッ化水素酸以外のものに代替もしくは試験法の変更）

Table 4 パックドカラムを用いる各条及び改正検討項目（抜粋）

現在ではガスクロマトグラフィー（GC）のカラムはキャピラリーカラムが主流であるため，現行法のパックドカラムからキャピラリーカラムによる試験法の変更を検討する．それに伴い，ガス流量なども変更を行う．さらに，キャリヤーガスにヘリウムや水素を追加することについても検討を行う．

通し番号	対象分類	品目名等	項目等	外原規 2021（現行法）
35	一般試験法	脂肪酸試験法	操作法 第2法	カラム：内径3mm，長さ2～3m の管にジエチレングリコールサクシネート（DEGS）を 180～250μm のガスクロマトグラフィー用ケイソウ土に 10～20%の割合で被覆したものを充填する． キャリヤーガス及び流量：窒素，毎分 60mL 付近の一定量
58	各条	オレンジ油	確認試験 リモネン	カラム：内径3mm，長さ1m のガラス管にシラン処理した 180～250μm のガスクロマト グラフィー用ケイソウ土にガスクロマトグラフィー用ポリエチレングリコール 20M を 10%の割合で被覆させたものを充填する． キャリヤーガス：窒素

60	各条	d－カンフル#	定量法	カラム：内径3mm，長さ3m のガラス管に，ガスクロマトグラフィー用ポリエチレングリ コール 20M をシラン処理した 180～250μm のガスクロマトグラフィー用ケイソウ土に 10%の割合で被覆したものを充填する． キャリヤーガス：窒素
61	各条	dl－カンフル#	定量法	カラム：内径3mm，長さ3m のガラス管に，ガスクロマトグラフィー用ポリエチレングリ コール 20M をシラン処理した 180～250μm のガスクロマトグラフィー用ケイソウ土に 10%の割合で被覆したものを充填する． キャリヤーガス：窒素
88	各条	セージ水#	確認試験 セージエキス	カラム：内径約3mm，長さ約2m のガラス管に，ガスクロマトグラフィー用ポリメチル シロキサンを 180～250μm のガスクロマトグラフィー用シリカゲルに3%の割合で被覆 したものを充填する． キャリヤーガス及び流量：窒素，毎分 30mL 付近の一定量
89	各条	セージ油#	確認試験 dl－カンファー，ツヨン， α－ピネン	カラム：内径3mm，長さ2m の管にガスクロマトグラフィー用遊離脂肪酸ポリエステル を，酸で洗いジメチルシランで処理した 150～180μm のガスクロマトグラフィー用ケ イソウ土に5%の割合で被覆したものを充填する． キャリヤーガス及び流量：窒素，毎分 50mL 付近の一定量
97	各条	テレビン油	確認試験 リモネン テルピノーレン β-カリオフィレン	カラム：内径3mm，長さ 2.1m の管にガスクロマトグラフィー用テレフタル酸修飾架 橋型ポリエチレングリコールを 150～180μm の酸処理及びシリコーン処理したガス クロマトグラフィー用ケイソウ土に5%の割合で被覆したものを充填する． キャリヤーガス及び流量：ヘリウム，毎分 24mL 付近の一定量
99	各条	トウヒ油	定量法 d－リモネン	カラム：内径3mm，長さ 2.25m の管にガスクロマトグラフィー用遊離脂肪酸ポリエステ ル（FFAP）を酸で洗い，ジメチルクロロシラン処理した 150～180μm のガスクロマト グラフィー用ケイソウ土に5%の割合で被覆したものを充填する． キャリヤーガス及び流量：ヘリウム，毎分 22.5mL 付近の一定量
101	各条	ノバラ油	確認試験 ゲラニオール シトロネロール	カラム：内径3mm，長さ 2.1m の管にガスクロマトグラフィー用テレフタル酸修飾架橋 型ポリエチレングリコールを 150～180μm の酸処理及びシリコーン処理したガスクロ マトグラフィー用ケイソウ土に5%の割合で被覆したものを充填する． キャリヤーガス及び流量：ヘリウム，毎分 24mL 付近の一定量
160	各条	ローズ水	確認試験 2－フェニルエタノール ゲラニオール	カラム：内径3mm，長さ2m のガラス管にガスクロマトグラフィー用ポリエチレングリ コールニトロテレフタル酸エステルを，酸で洗った 150～180μm のガスクロマトグラ フィー用ケイソウ土に5%の割合で被覆したものを充填する． キャリヤーガス及び流量：窒素，毎分 50mL 付近の一定量

#令和 7 年度厚労科研報告書にて報告

厚生労働行政推進調査事業費(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
総括研究報告書

医薬部外品原料規格の整備に関する試験法の開発研究

研究代表者 内山 奈穂子 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 部長

【資料 2】有害試薬の使用 医薬部外品原料規格「ジヘプタデシルケトン」確認試験の改正検討

研究協力者：
【確認試験検討-1】武田章弘（(地独) 大阪健康安全基盤研究所),
【確認試験検討-2】稲葉涼太，立川 孟,成瀬敦子，中村 絢，橋本秀樹，鈴木俊也（東京都健康安全研究センター 薬事環境科学部医薬品研究科）

[目的]

本研究では，外原規 2021（現行法）における「ジヘプタデシルケトン」(Fig. 1）の確認試験について，クリーンアナリシスの観点から，有害試薬であるジオキサンを用いない代替試験法の検討を行った.

【確認試験検討-1】として，有害試薬の代替溶媒を用いた試験法の検討,【確認試験検討-2】として，赤外吸収スペクトル測定法を用いた代替試験法の検討を行った.

【確認試験検討-1】

[方法-1]

1. 試薬

全て富士フイルム和光純薬株式会社製を用いた．ジオキサン，酢酸ブチル，クロロホルム，水酸化ナトリウム，ヨウ素，ヨウ化カリウム，サリチルアルデヒド，エタノール(95)（いずれも試薬特級)，テトラヒドロフラン（THF，高速液体クロマトグラフ用)，メタノール（LC/MS 用）

2. 試料

ジヘプタデシルケトン（A 社製，純度：>95.0%)

3. ジヘプタデシルケトンの各種有機溶媒への溶解性の確認

ジヘプタデシルケトン 0.1 g に対し，以下の有機溶媒 5 mL を加えた.

使用した有機溶媒：ジオキサン，酢酸ブチル，クロロホルム，テトラヒドロフラン，メタノール

4. 外原規のジヘプタデシルケトンの確認試験の実施

現行の外原規 2021 のジヘプタデシルケトンの確認試験は以下のとおりである [1].

(1) 本品 0.1 g にジオキサン 5 mL を加えて溶かし，これを試料溶液とする．試料溶液 1 mL に水酸化ナトリウム試液 1 mL を加え，水浴上でわずかに加温し，0.5 mol/L ヨウ素試液 2～3 滴を滴加するとき，直ちに黄色の沈殿を生じる.

(2) (1)の試料溶液 1 mL にサリチルアルデヒド・エタノール(95)溶液(1→5)2 滴及び水酸化ナトリウム溶液(1→2)1 mL を加え，水浴上で加熱するとき，液は，赤色を呈する.

[結果-1]

1. ジヘプタデシルケトンの各種有機溶媒への溶解性の確認（Fig. 2-1)）

ジヘプタデシルケトンに各種溶媒を加えて溶解させようとしたところ,外原規の確認試験で設定されているジオキサンを含め,ジヘプタデシルケトンを溶解させることができなかった.

水浴で 70℃に加温したところ，メタノールを除いて,ジヘプタデシルケトンを溶解するこ

とができた.

2. 外原規のジヘプタデシルケトンの確認試験(1)の実施（Fig. 2-2) , 2-3))

有機溶媒としてジオキサン，酢酸ブチル，クロロホルム，THF を用いて，外原規のジヘプタデシルケトンの確認試験(1)を実施した．溶液は試液を加える度に水浴で 70℃に加温した.

水酸化ナトリウム試液を添加すると，THF を除いて白色の固形物が析出した. 有機溶媒にジオキサン，クロロホルムを用いた場合，70℃に加温しても，この固形物は溶解しなかった.

0.5 mol/L ヨウ素試液を添加しても，いずれの有機溶媒を用いた溶液でも黄色の沈殿は生じず，70℃に加温しても変化はなかった.

3. 外原規のジヘプタデシルケトンの確認試験(2)の実施

有機溶媒としてジオキサン，酢酸ブチル，クロロホルム，THF を用いて，外原規のジヘプタデシルケトンの確認試験(2)を実施した（Fig. 3).

サリチルアルデヒド･エタノール(95)溶液(1→5)を滴加すると，全ての有機溶媒を用いた溶液で沈殿を生じた.

水酸化ナトリウム溶液(1→2)を加えても，同様に全ての有機溶媒を用いた溶液で沈殿を生じた.

この溶液を水浴上で加熱すると，液は赤色ではなく黄色を呈した.

[考察-1]

確認試験(1)はヨードホルム反応によると考えられる. この反応は分子内のアセチル基または酸化されるとアセチル基を生じる構造を有する物質が塩基性条件下でヨウ素と反応し，ヨードホルムを生じる反応である. しかしながら，ジヘプタデシルケトンは分子内にアセチル基または酸化されるとアセチル基を生じる構造を有していない．したがって，ヨードホルム反応を示さず，確認試験(1)を遂行できなかったと考えられる.

確認試験(2)と同様の確認試験が日本薬局方の「イソプロパノール」の確認試験に収載されている．この確認試験では，イソプロパノールが酸性で二クロム酸カリウムにより酸化されて生成したアセトンはサリチルアルデヒドと強アルカリ性で反応し赤色～赤褐色を呈する[2)]．ジヘプタデシルケトンはアセトンを生成せず，サリチルアルデヒドとは反応しないため，確認試験(2)ができなかったと考えられる.

[まとめ-1]

外原規に収載されているジヘプタデシルケトンの確認試験で有害試薬であるジオキサンを用いない代替試験法を検討したが，ジオキサンを含め検討した有機溶媒でジヘプタデシルケトンを溶解させることができなかった.

水浴上で 70℃に加温すると，メタノールを除いた各種有機溶媒にジヘプタデシルケトンが溶解したので，外原規に収載されている確認試験(1)及び(2)を実施したが，いずれの確認試験も遂行することができなかった.

外原規に収載されているジヘプタデシルケトンの確認試験は化学的にできないと考えられる.

今回，外原規 2021 で試験法の不備と推測される項目が確認された．今後，これらを含めて，外原規の改正を検討する必要があると考えられる.

［参考文献］

1) 医薬部外品原料規格 2021
2) 株式会社廣川書店(2022) 第十八改正日本薬局方解説書

【確認試験検討-2】

次に，代替試験法として，赤外吸収スペクトル測定法による確認試験を検討した.

[方法-2]

外原規 2021 の一般試験法：赤外吸収スペクトル測定法における確認方法では，「各条に記

載された波数を確認する」又は，「参照スペクトルと比較するか」のいずれかで確認することになっている．今回，外原規の条件に従い，以下の条件で測定を行った．また，試験に用いたジヘプタデシルケトンは，メーカー３社から購入した試薬を用いた．前処理は，臭化カリウム錠剤法及び臭化カリウム薄膜法で行った．

【測定装置】

IRTracer-100（島津製作所）

アポダイズ関数：Happ-Genzel

積算回数：32 回

分解能：4 cm^{-1}

波数範囲 4000～400 cm^{-1}

解析：大気補正

光源：セラミックス光源

校正：ポリスチレン 0.04mm 膜

【測定したジヘプタデシルケトン】

異なるメーカー3 社の試薬を測定．

試料Ａ：純度＞98.9%

試料Ｂ：純度＞96.9%

試料Ｃ：純度＞98.8%

１）臭化カリウム錠剤法

光学結晶 粒状結晶 KBr（ジーエルサイエンス製）

２）臭化カリウム薄膜法

クリスタル IR カード（ICL 製）

トルエン分光分析用（富士フイルム和光純薬製）

［結果-2］

１）臭化カリウム錠剤法

ジヘプタデシルケトン 3 試料の赤外吸収スペクトルを Fig. 4 に示した．主要なピークとして，730 cm^{-1} 付近（720・730 cm^{-1}），1470 cm^{-1} 付近（1460・1470 cm^{-1}），1700 cm^{-1} 付近（1700・1705 cm^{-1}）に２本の近接したピークが確認され，2900 cm^{-1} 付近（2850・2920・2950 cm^{-1}）に 3 本の近接したピークが確認された．

錠剤法では，微小ピークが多かったため，ノイズとジヘプタデシルケトン由来の吸収を確認するために，次に薄膜法による測定を行った．

２）臭化カリウム薄膜法

薄膜法の試料作製にあたり，まず選択する溶媒を検討した（Table 1）．0.1g のジヘプタデシルケトンに対して 10mL の溶媒を加え，40℃で加温し溶解を確認したのち，滴下する操作に要する時間を想定して 5 分後の溶解状態を確認した．40℃の加温により，トルエン，シクロヘキサン/酢酸エチル混液(3:1)，テトラヒドロフランでは，完全溶解することができたが，シクロヘキサン，ヘキサン，酢酸エチル，アセトンでは，溶解しなかった．テトラヒドロフランでは，5 分放冷後に析出し，実際にピペットで溶液を吸い上げるとピペッター内で凝固してゲル状化した．

本検討においては，ジヘプタデシルケトンに由来する吸収を確認することに主眼を置いていたことから，溶媒が確実に除去できていることをスペクトルにより確認可能な，フェニル基由来の吸収を持つトルエンを採用することとした．なお，シクロヘキサン/酢酸エチル混液(3:1)又はテトラヒドロフランでも溶解は可能であることから，適用可能と考えられた．

薄膜法による赤外吸収スペクトルを Fig. 5 に示した．試料は，ジヘプタデシルケトンをトルエンに溶解し，臭化カリウムの窓板に滴下しドライヤーでトルエンを除去して測定した．錠剤法の結果と比べ，全体的に右肩上がりにドリフトしているが，微小なピークは少ない結果となった．

次に，薄膜法によるスペクトルのベースラインを補正した結果を Fig.6 に示した．錠剤法で認めた主要なピークが同様に確認でき，微小なピークがほとんど現れなかったため，先ほど錠剤法によるスペクトルで観測された 730 cm^{-1} 付近（720・730 cm^{-1}），1470 cm^{-1} 付近（1460・1470 cm^{-1}），1700 cm^{-1} 付近（1700・1705 cm^{-1}）の２本の近接したピーク，2900 cm^{-1} 付近（2850・2920・2950 cm^{-1}）の 3 本の近接したピークが，

ジヘプタデシルケトン由来のシグナルであることが示唆された.

３）赤外吸収スペクトル解析と波数

次に，赤外吸収スペクトル解析ソフト（KnowItAll, Wiley 製）を用いて，構造からスペクトル予測を行った（Fig. 7）. 1700 cm^{-1} 付近（1700・1705 cm^{-1}）の２本の近接したピークがケトン由来であり, このほかはアルカン由来と推測された.

さらに, 実測データからジヘプタデシルケトンの吸収と考えられる波数をまとめた（Table 2）. 3 つのいずれの試料（A～C）でも同様の波数で同様の吸収を認め, 錠剤法による測定及びトルエン溶解後の薄膜法での測定において, いずれの方法でもジヘプタデシルケトンの主要な吸収を確認することが可能であった.

［まとめ-2］

錠剤法，薄膜法，どちらの方法においても，同様の波数でジヘプタデシルケトン由来の赤外吸収を測定することが可能であった（波数 : 2950 cm^{-1}, 2920 cm^{-1}, 2850 cm^{-1}, 1705 cm^{-1}, 1700 cm^{-1}, 1470 cm^{-1}, 1460 cm^{-1}, 730 cm^{-1}, 720 cm^{-1}）（注 : 外原規から抜粋. 波数 2000 cm^{-1} 以上では 10 cm^{-1}，波数 2000 cm^{-1} 未満では 5 cm^{-1} 単位で波数をまるめ，末尾に「付近」の語句を付ける）.

錠剤法では, 臭化カリウム結晶と固体のジヘプタデシルケトンでは, 硬さや加圧時の延び広がり方などの物理的な性質が異なるため均一に混ざりにくく, 混和操作を行う際に留意する必要があり. また，十分に混和を行い，散乱によるノイズを低減する必要があることが示された.

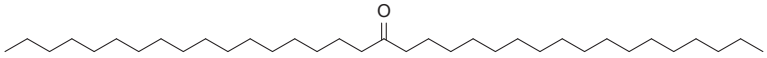
薄膜法では, ノイズが少ない良好なスペクトルが得られた. 検討では，溶解性及びスペクトルから溶媒の除去が確認できるトルエンを用いたが，シクロヘキサン/酢酸エチル混液(3:1)及びテトラヒドロフラン等でも溶解することはできるため，応用が可能と考えられた.

【ジヘプタデシルケトンの定性に使用できると考えられる波数】2950 cm^{-1}, 2920 cm^{-1}, 2850 cm^{-1}, 1705 cm^{-1}, 1700 cm^{-1}, 1470 cm^{-1}, 1460 cm^{-1}, 730 cm^{-1}, 720 cm^{-1} 付近.

［結論］

本研究では，外原規「ジヘプタデシルケトン」の確認試験改正を目的として，１）有害試薬の代替溶媒を用いた試験法の検討及び，２）赤外吸収スペクトル測定法を用いた代替試験法の検討を行った. その結果，１）では，現行法での確認試験が実施できず，試験法の不備と推測された. 次に，２）赤外吸収スペクトル測定法を用いた場合，定性可能であることが示された.

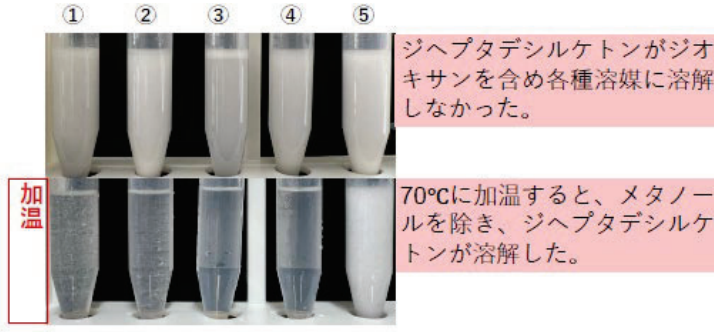
以上の結果から, ジヘプタデシルケトンの代替試験法として, 赤外吸収スペクトル測定法による確認試験が設定可能であることが示された.



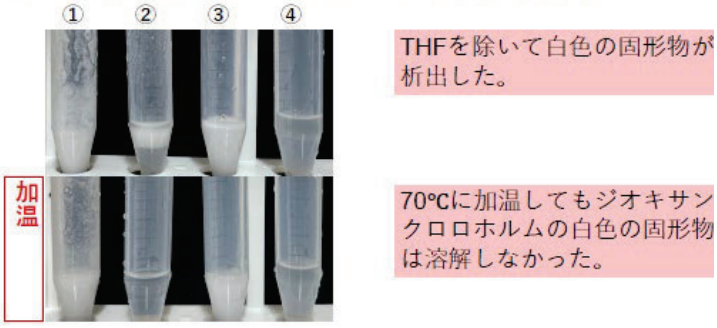
Chemical Formula: $C_{35}H_{70}O$
Molecular Weight: 506.9

Fig. 1 ジヘプタデシルケトンの構造式

1) ジヘプタデシルケトンを５種の溶媒を添加



2) 1) の試料溶液1 mLに水酸化ナトリウム試液1 mL添加



3) 0.5 mol/Lヨウ素試液2~3滴を滴加

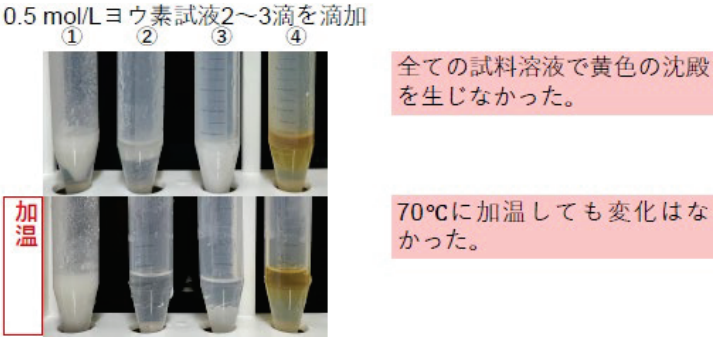


Fig. 2 現行法「ジヘプタデシルケトン」確認試験（1）の結果
有機溶媒：①ジオキサン，②酢酸ブチル，③クロロホルム，④THF，⑤メタノール

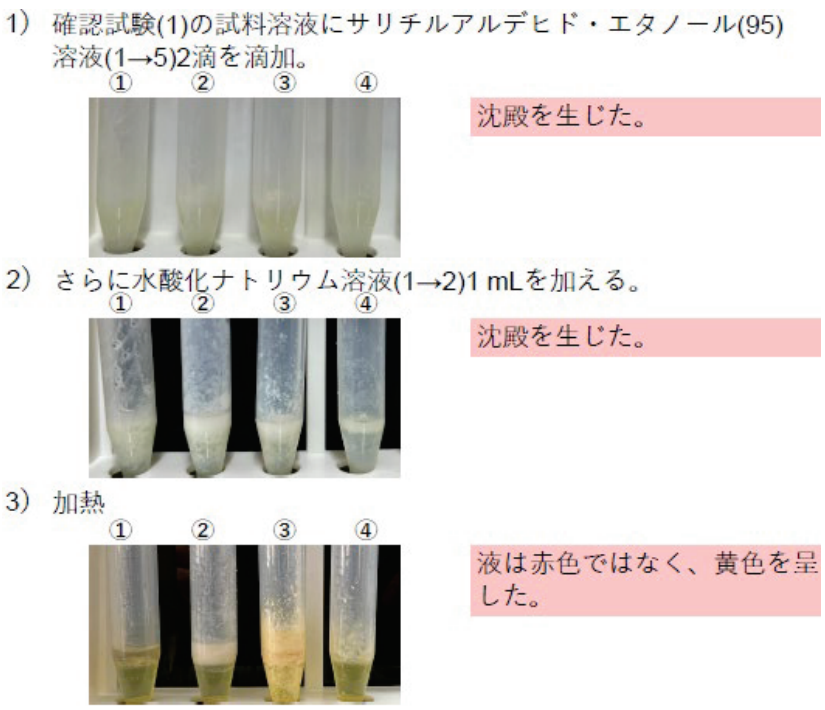
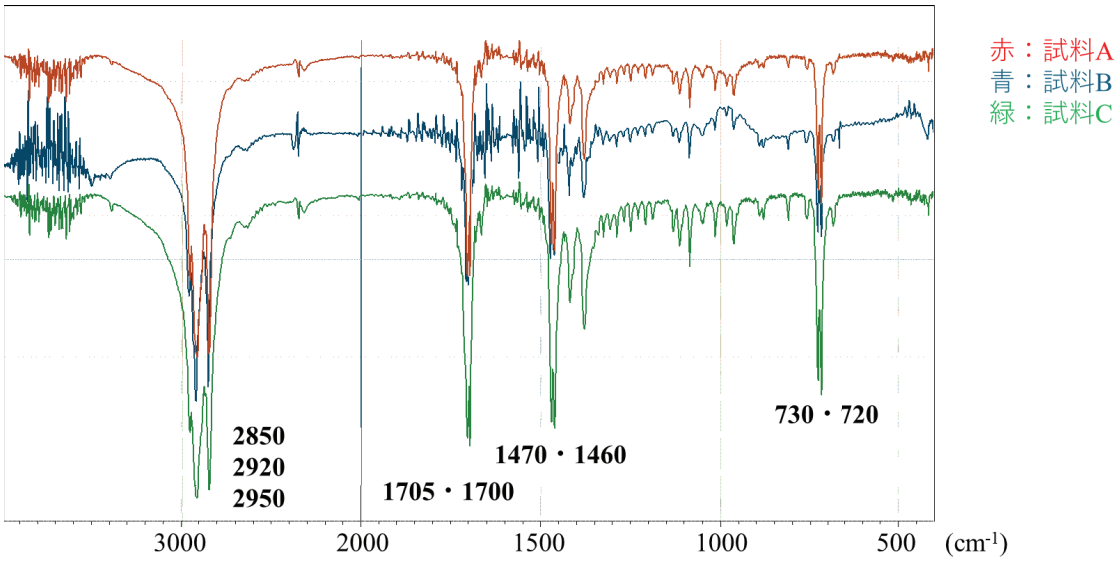


Fig. 3 現行法「ジヘプタデシルケトン」確認試験（2）の結果
有機溶媒：①ジオキサン，②酢酸ブチル，③クロロホルム，④THF



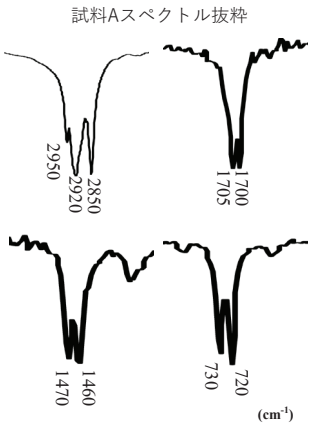


Fig. 4 臭化カリウム錠剤法によるジヘプタデシルケトン試料の赤外吸収スペクトル

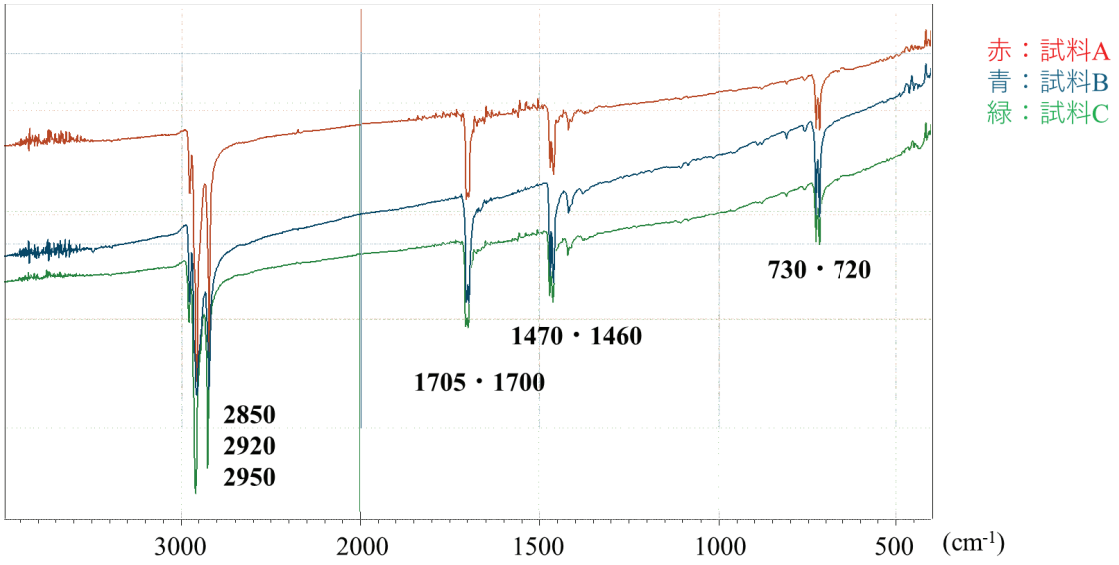


Fig. 5 臭化カリウム薄膜法によるジヘプタデシルケトン試料の赤外吸収スペクトル

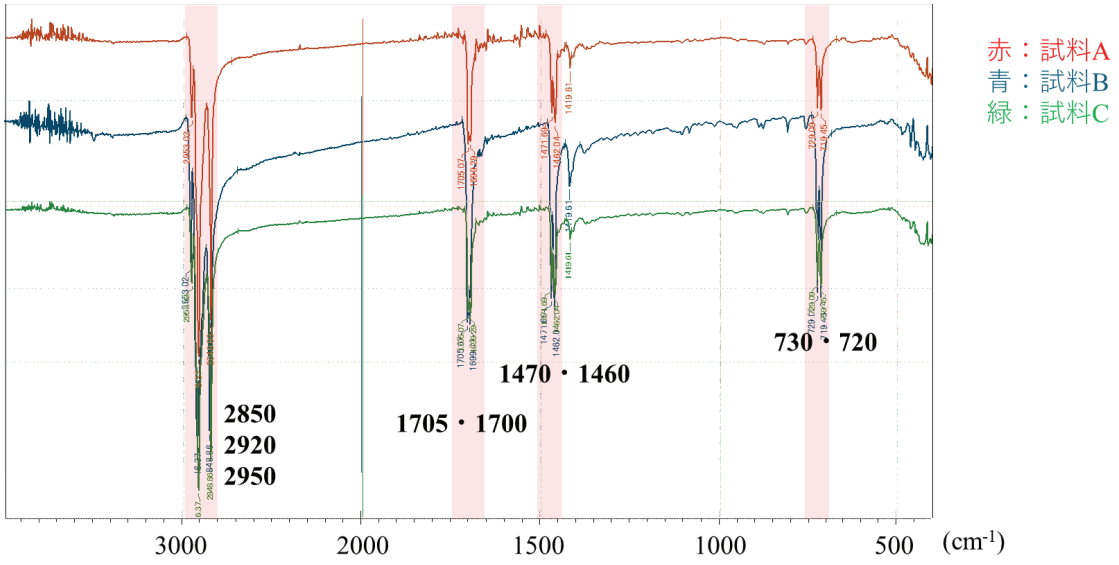


Fig. 6 臭化カリウム薄膜法によるジヘプタデシルケトン試料の赤外吸収スペクトル（ベースライン補正）

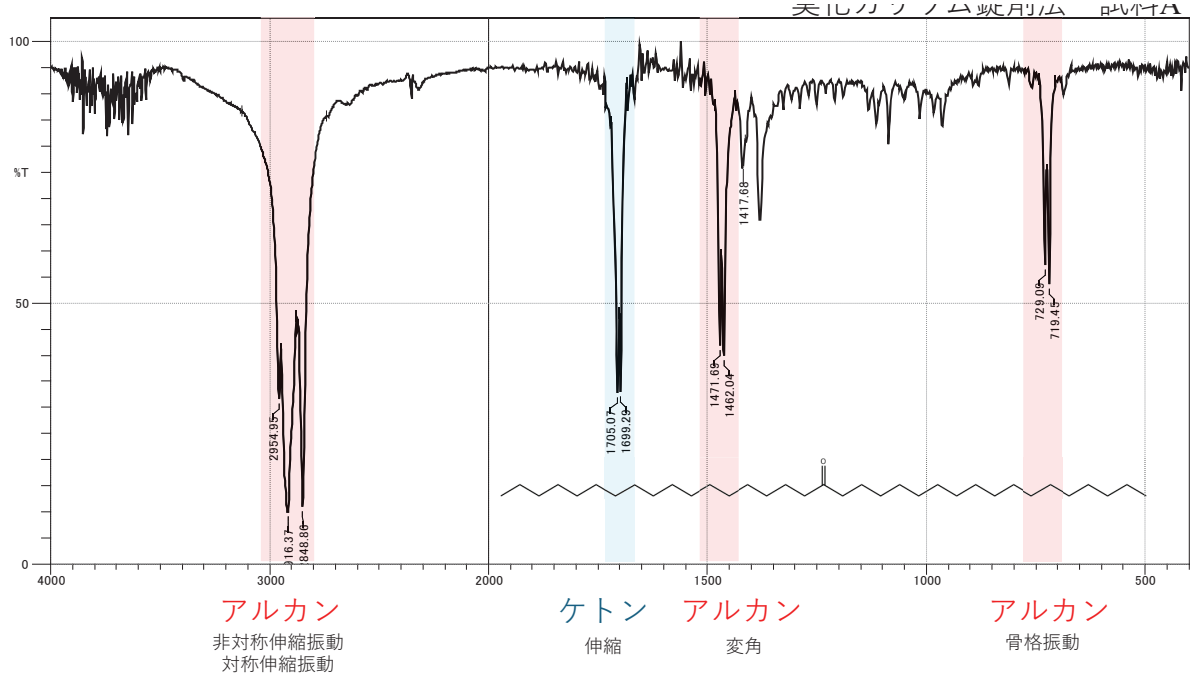


Fig. 7 臭化カリウム錠剤法によるジヘプタデシルケトン試料のスペクトル解析
実測赤外吸収スペクトル及び構造から推定されるシグナル（ハイライト箇所）

Table 1 ジヘプタデシルケトンの薄膜法での試料作製にあたり使用する溶媒の検討

No	溶媒	40℃, 10分 加温後	常温 5分放冷	薄膜作製
①	トルエン	○	○	溶解しやすく薄膜作製が可能 フェニル基由来の吸収で残存を確認可能
②	シクロヘキサン/ 酢酸エチル混液(3:1)	○	○	溶解しやすく薄膜作製が可能 赤外吸収がジヘプタデシルケトンと類似
③	テトラヒドロフラン	○	△	ピペットで採取する際に、ピペット内で冷却 され飽和しやすい
④	シクロヘキサン	×	×	一部溶解するが、完全溶解しない
⑤	ヘキサン	×	×	一部溶解するが、完全溶解しない
⑥	酢酸エチル	×	×	溶解しない
⑦	アセトン	×	×	溶解しない

Table 2 ジヘプタデシルケトンの実測値，及び定性に使用可能と考えられる波数

試料	測定法	2950 (cm^{-1})	2920 (cm^{-1})	2850 (cm^{-1})	1705 (cm^{-1})	1700 (cm^{-1})	1470 (cm^{-1})	1460 (cm^{-1})	730 (cm^{-1})	720 (cm^{-1})
試料A	錠剤法	2954.9	2916.3	2848.8	1705.0	1701.2	1473.6	1462.0	729.0	719.4
	薄膜法	2953.0	2916.3	2848.8	1705.0	1699.2	1471.6	1462.0	729.0	719.4
試料B	錠剤法	2954.9	2916.3	2848.8	1705.0	1699.2	1471.6	1462.0	729.0	719.4
	薄膜法	2953.0	2916.3	2848.8	1705.0	1699.2	1471.6	1462.0	729.0	719.4
試料C	錠剤法	2954.9	2918.3	2848.8	1705.0	1699.2	1471.6	1462.0	729.0	719.4
	薄膜法	2953.0	2916.3	2848.8	1705.0	1699.2	1471.6	1462.0	729.0	719.4
関連が推測される分子構造		アルカン			ケトン		アルカン			

厚生労働行政推進調査事業費（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業）
総括研究報告書

医薬部外品原料規格の整備に関する試験法の開発研究

研究代表者　内山　奈穂子　国立医薬品食品衛生研究所　生活衛生化学部　部長

【資料 3】有害試薬の使用　医薬部外品原料規格「酢酸 d-α-トコフェロール」純度試験の改正検討

研究協力者：武田章弘（大阪健康安全基盤研究所　衛生化学部医薬品課）

[目的]

外原規収載「酢酸 d-α-トコフェロール」について，現行の有害試薬トルエンを用いた純度試験から，代替溶媒を用いた代替試験法の検討を行い，改正法案を設定した．

外原規 2021（現行法）における「酢酸 d-α-トコフェロール」純度試験（3）α-トコフェロールは，以下の通りであり，有害試薬トルエンを用いる試験法である．本研究では，クリーンアナリシスの観点から，有害試薬の代替溶媒を用いた試験法の検討を行った．

【外原規現行法】「酢酸 d-α-トコフェロール」
純度試験（3）α-トコフェロール

本品 0.10g をとり，ヘキサン 10mL を正確に加えて溶かし，試料溶液とする．別にトコフェロール標準品 0.050g をとり，ヘキサンに溶かし正確に 100mL とする．この液 1 mL を正確に量り，ヘキサンを加えて正確に 10mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液 10 μL につき，**トルエンと酢酸（100）の混液（19：1）**を展開溶媒として薄層クロマトグラフィーにより試験を行う．薄層板を風乾した後，これに塩化鉄（Ⅲ）六水和物のエタノール（99.5）溶液（１→500）を均等に噴霧した後，更に２，２′－ビピリジルのエタノール（99.5）溶液（1→200）を均等に噴霧して２～３分間放置するとき，標準溶液から得たスポットに対応する位置の試料溶液から得たスポットは，標準溶液のスポットより大きくなく，かつ濃くない．

[方法]

外原規「α-ナフトール」確認試験（3）「酢酸 d-α-トコフェロール」の純度試験（3）（α-トコフェロール）の規定に準じて，市販のα-トコフェロールを用いて検討を行った．薄層版は TLC ガラスプレートシリカゲル 60（Merck Millipore）（20×20 cm）を用いた．

市販の酢酸 d-α-トコフェロール及びα-トコフェロールは，それぞれ 1 社の試薬を用いた．

酢酸 d-α-トコフェロール

A 社製品：　純度>96.0%

α-トコフェロール

B 社製品：　含量 98.0%以上（HPLC）

[結果]

まず，現行の試験法（展開溶媒：トルエンと酢酸（100）の混液（19：1））にて，市販の酢酸 d-α-トコフェロール（A 社製品）を用いて試料溶液を調製し，純度試験の対象成分として市販のα-トコフェロール（B 社製品）を用いて標準溶液（0.05 mg/mL）を調製し，純度試験を実施した（Fig. 1）．また 3 濃度のα-トコフェロール溶液（5，0.5，0.05 mg/mL）を調製し，同時に比較した．その結果，α-トコフェロール 3 溶液いずれも Rf 値：0.46 付近に淡赤色のスポットを認めた（Fig. 1）．また，現行の純度試験（標準溶液から得たスポットに対応する位置の試料溶液から得たスポットは，標準溶液のスポットより大きくなく，かつ濃くない）が実施できることを確認した．

次に，展開溶媒をヘキサン/酢酸エチル/酢酸（100）混液に変更し，溶媒比率をそれぞれ 9 条件

①ヘキサン/酢酸エチル/酢酸（0：19：1）
②ヘキサン/酢酸エチル/酢酸（4.75：14.25：1）
③ヘキサン/酢酸エチル/酢酸（9.5：9.5：1）
④ヘキサン/酢酸エチル/酢酸（14.25：4.75：1）
⑤ヘキサン/酢酸エチル/酢酸（19：0：1）
⑥ヘキサン/酢酸エチル/酢酸（15：4：1）
⑦ヘキサン/酢酸エチル/酢酸（16：3：1）
⑧ヘキサン/酢酸エチル/酢酸（17：2：1）
⑨ヘキサン/酢酸エチル/酢酸（18：1：1）

として，市販のα-トコフェロールを用いて確認試験を行った. その結果, Rf 値はそれぞれ① 1.00，②1.00，③0.97，④0.74，⑤0.07，⑥0.73，⑦0.60，⑧0.55，⑨0.35 であり，いずれも赤色の同色調のスポットを認めた（Fig. 2）. この結果から，溶媒比率を⑧ヘキサン/酢酸エチル/酢酸（17：2：1）に設定し，市販の酢酸 d-α-トコフェロールを用いて試料溶液を調製し, 市販のα-トコフェロールを用いて標準溶液（0.05 mg/mL）を調製し，再度確認試験を行った. また 3 濃度のα-トコフェロール溶液（5，0.5，0.05 mg/mL）を用いて同時に比較した. その結果，Rf 値は 0.41 付近であり，また，α-トコフェロール 3 溶液いずれも Rf 値：0.41 付近に赤色の同色調のスポットを認めたことから, 試験としての再現性を確認した（Fig. 3）. また，現行法と改正案法での TLC 結果を比較したところ, 現行法よりスポットの色はより鮮明な赤色を呈したことから, 改正案法により視認性が向上した（Fig. 4）.

以上の結果から，「酢酸 d-α-トコフェロール」純度試験（3）α-トコフェロールにおいて用いる展開溶媒とその比率は，【現行】トルエンと酢酸（100）の混液（19：1）から，有害試薬を排除した【改正案】ヘキサン/酢酸エチル/酢酸（17：2：1）とすることが可能であることが示された.

以下に改正案を示す.

【改正案】「酢酸 d-α-トコフェロール」
純度試験（3）α-トコフェロール

本品 0.10g をとり, ヘキサン 10mL を正確に加えて溶かし，試料溶液とする. 別にトコフェロール標準品 0.050g をとり，ヘキサンに溶かし正確に 100mL とする. この液 1 mL を正確に量り, ヘキサンを加えて正確に 10mL とし，標準溶液とする. 試料溶液及び標準溶液 10μL につき，**ヘキサン/酢酸エチル/酢酸（100）混液（17：2：1）**を展開溶媒として薄層クロマトグラフィーにより試験を行う. 薄層板を風乾した後，これに塩化鉄（Ⅲ）六水和物のエタノール（99.5）溶液（1→500）を均等に噴霧した後，更に 2,2′－ビピリジルのエタノール（99.5）溶液（1→200）を均等に噴霧して 2～3 分間放置するとき, 標準溶液から得たスポットに対応する位置の試料溶液から得たスポットは, 標準溶液のスポットより大きくなく, かつ濃くない.

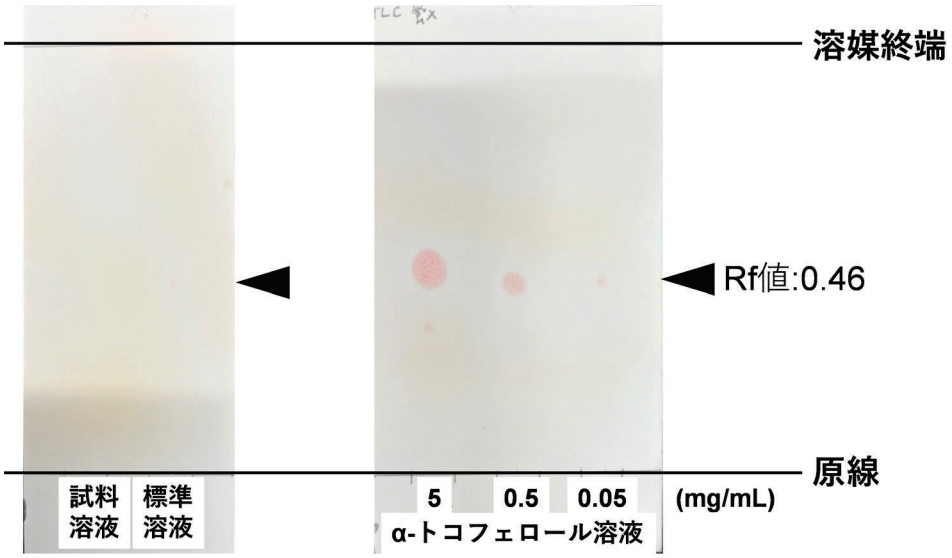
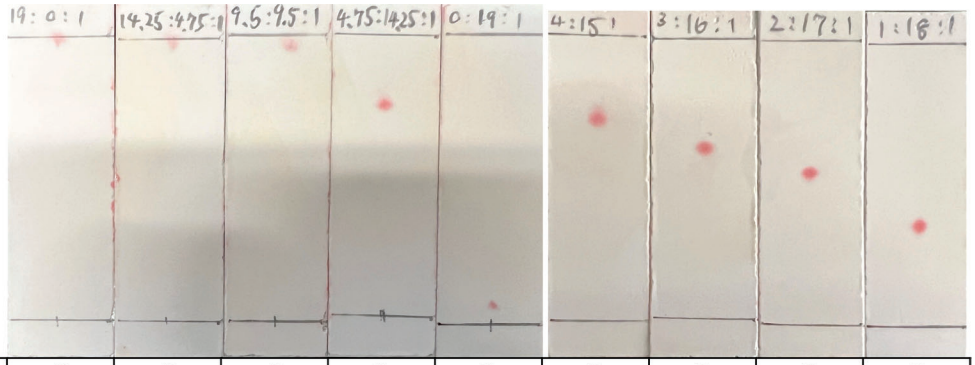


Fig. 1 酢酸 d-α-トコフェロール（試料溶液），α-トコフェロール（標準溶液：0.05 mg/mL），α-トコフェロール溶液（5，0.5，0.05 mg/mL）の TLC 分析
展開溶媒（現行法）：トルエン／酢酸（100）混液（19：1）



展開溶媒条件	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
酢酸エチル	19	14.25	9.5	4.75	0	4	3	2	1
ヘキサン	0	4.75	9.5	14.25	19	15	16	17	18
酢酸(100)	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Rf値	1.00	1.00	0.97	0.74	0.07	0.73	0.60	0.55	0.35

Fig. 2　α-トコフェロールの TLC 分析

α-トコフェロール（0.5 mg/mL）

展開溶媒：

①ヘキサン/酢酸エチル/酢酸（0：19：1）

②ヘキサン/酢酸エチル/酢酸（4.75：14.25：1）

③ヘキサン/酢酸エチル/酢酸（9.5：9.5：1）

④ヘキサン/酢酸エチル/酢酸（14.25：4.75：1）

⑤ヘキサン/酢酸エチル/酢酸（19：0：1）

⑥ヘキサン/酢酸エチル/酢酸（15：4：1）

⑦ヘキサン/酢酸エチル/酢酸（16：3：1）

⑧ヘキサン/酢酸エチル/酢酸（17：2：1）

⑨ヘキサン/酢酸エチル/酢酸（18：1：1）

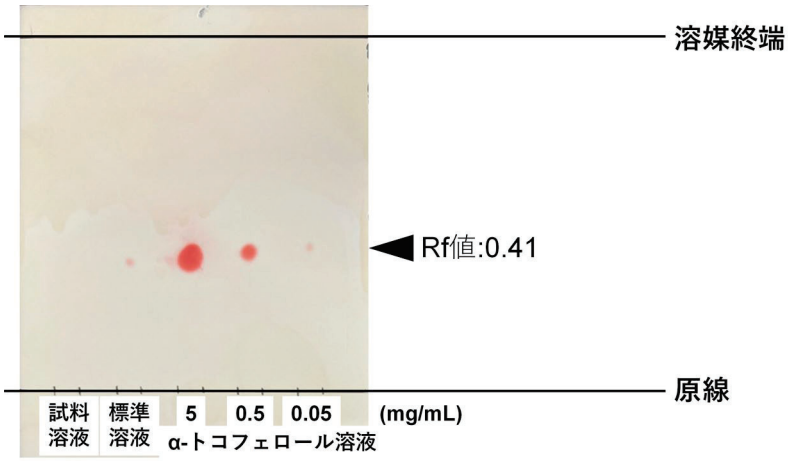


Fig. 3 酢酸 d-α-トコフェロール（試料溶液），α-トコフェロール（標準溶液：0.5 mg/mL），α-トコフェロール溶液（5，0.5，0.05 mg/mL）の TLC 分析
展開溶媒： ヘキサン/酢酸エチル/酢酸（17：2：1）

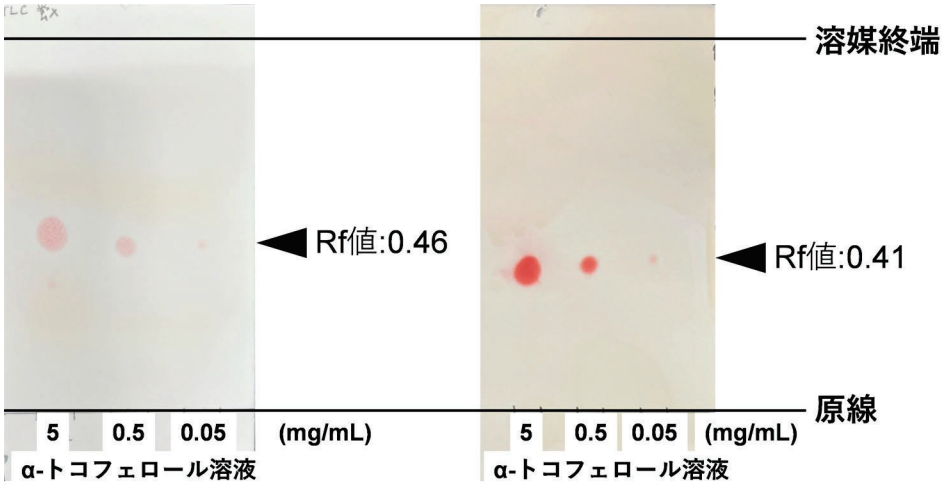


Fig. 4 α-トコフェロール溶液（5，0.5，0.05 mg/mL）の TLC 比較
A）展開溶媒（現行法）： トルエン／酢酸（100）混液（19：1）
B）展開溶媒（改正案法）：ヘキサン/酢酸エチル/酢酸（17：2：1）

厚生労働行政推進調査事業費(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
総括研究報告書

医薬部外品原料規格の整備に関する試験法の開発研究

研究代表者 内山 奈穂子 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 部長

【資料 4】医薬部外品原料規格「*d*-カンフル」及び「*dl*-カンフル」のキャピラリーガスクロマトグラフィーを用いた定量法の検討

研究協力者：
【分析法検討】稲葉 涼太，中村 絢，立川 孟，成瀬 敦子，橋本 秀樹，鈴木 俊也（東京都健康安全研究センター 薬事環境科学部医薬品研究科）
【室間精度の確認】吉冨 太一（神奈川県衛生研究所）

[目的]

医薬部外品原料規格（通称：外原規）は，医薬部外品等の安全性・有効性を確保するために，医薬部外品等に配合できる原料（成分）について，その品質や性状，純度，試験方法などを厚生労働省が定めた規格である．この外原規に収載されている「*d*-カンフル」及び「*dl*-カンフル」の定量法には，パックドカラムによるガスクロマトグラフィー（GC）が採用されている（図 1，表 1）．近年ではキャピラリーカラムが主流となっていることに加え，パックドカラムに使用する充填剤の供給量が減少していることから，キャピラリーカラムを用いた定量法について検討を行った．

【分析法検討】

［方法-1］

使用試薬等及び機器を，表 2 に示す．
現行条件のシステム適合性を基にポリエチレングリコール系カラム（DB-WAX）について，He 及び N_2 の 2 種類のキャリヤーガスで分析条件を探索し，キャピラリーカラムを用いた定量法の設定が可能かを検討した．参考試料として，外原規の規格（95.0%以上）に適合する試薬又は原料を *d*-及び *dl*-カンフルそれぞれ供給元の異なる 3 製品を選定し，不純物との分離，定量結果の妥当性等を検討した．

［結果-1］

1. 条件検討結果

キャピラリーカラムへ変更するにあたり，DB-WAX カラムを用いて，He 及び N_2 の 2 種類のキャリヤーガスで，現行条件をもとにシステムの性能及びシステムの再現性を満たす条件を探索した．

検討の結果，表 3，図 2 に示す分析条件を確立した．現行条件に従い，オーブン温度 160℃で，保持時間を 6 分に調整したところ，システムの性能を満たすことが分かった．キャリヤーガスについては，He，N_2 どちらも同等の結果が得られ，良好なシステムの性能，再現性，直線性が得られた．

2. 試料の定量結果

確立した分析法を用いて，*d*-及び *dl*-カンフルの複数の参考試料を 2 種類のキャリヤーガスで分析した．分析証明書に記載の純度に対する含量（%）を求めたところ，すべての試料，すべての条件において良好な結果が得られた（図 3）．

3.　参考試料に含有している不純物の分離

次に，キャリヤーガスを He として，参考試料に含まれる不純物との分離を確認した．分析を妨害するピークは認められなかった（図 4）．

4.　試験液の安定性

調製した溶液（標準溶液）を数日放置したところ，内標準物質であるサリチル酸メチルの後に微小ピークが生じることが分かった．この溶液を，室温保管（20～25℃）又は冷蔵保管（4℃）し，溶液調製日から 14 日目までの微小ピークの挙動について調べた．室温保管では 3 日目から微小なピークが生じ，時間経過とともに増加することが分かった（図 5）．この微小ピークの同定については今後の課題である．

温度により経時的に微小ピークが増加することから，用時調製し，冷所で保管する必要があると考えられる．

【室間精度の確認】

［方法-2］

確立した分析条件の妥当性を調べるため，日本化粧品工業会から提供された *d*-カンフル 3 ロット（*d*-X，*d*-Y，*d*-Z）及び日本薬局方 *dl*-カンフル 3 ロット（*dl*-X，*dl*-Y，*dl*-Z）を用い，東京都健康安全研究センター（機関①）及び神奈川県衛生研究所（機関②）による室間精度の確認を実施した．機関①では 7890B（Agilent，USA），機関②では GC-2030（島津製作所）を用い試験を行った．各機関の試験条件を表 4 に示す．キャリヤーガスは N_2 のみ実施した．

［結果-2］

提供試料を用い，2 機関で室間精度の確認を行った結果を以下に示す．

両機関で同等のクロマトグラムが得られた（図 6）．システム適合性は，両機関ともにシステムの性能（分離度 7 以上）及びシステムの再現性（RSD% 1.0%以下）を満たすことを確認した（表 5）．分離度は，機関①で *d*-カンフル 22.4，*dl*-カンフル 21.2，機関②で *d*-カンフル 16.5，*dl*-カンフル 18.6 であり，システムの性能を満たした．面積比の RSD%（n=6）は，最大で 0.07%以下といずれの結果も良好であった．

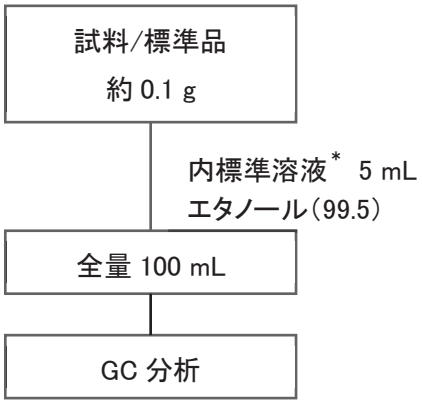
定量結果は，機関①で *d*-カンフル 97.19%～97.87%，*dl*-カンフル 97.24%～97.99%，機関②で *d*-カンフル 98.80%～99.34%，*dl*-カンフル 98.11%～98.49%であり，すべての試料で外原規が規定する純度（95.0%）を上回る結果が得られた（図 7）．室間差（絶対値）は，*d*-カンフルで 1.30～1.61%，*dl*-カンフルで 0.12～1.25%であった．装置メーカーが異なる 2 機関において大きな差は認められず，比較的良好な室間再現性が得られた．

［考察・まとめ］

外原規の *d*-及び *dl*-カンフルについて，パックドカラムによる現行条件をもとに，ポリエチレングリコール系のキャピラリーカラムについて検討したところ，良好な定量結果が得られた．キャピラリーカラムによる測定条件を確立することができたことから，現行のパックドカラムによる試験法からキャピラリーカラムへの変更は可能であると考えられる．

調製した溶液は，温度により経時的に変質すると推察されるため，用時調製し，冷蔵保管が必要である．

さらに，日本化粧品工業会から提供された *d*-及び *dl*-カンフル各 3 ロットについて 2 機関で室間精度の確認を実施したところ，すべての試料で外原規の規格に適合し，機関間の定量値に大きな差は認められなかった．異なる装置メーカーの GC を用いた場合でも良好な再現性が得られたことから，キャピラリーカラムを用いた分析法の頑健性が示唆された．



＊内標準溶液:サリチル酸メチルの
エタノール(99.5)溶液(1→25)

図 1 .「医薬部外品原料規格 2021」における *d*-及び *dl*-カンフルの分析の定量法の試料溶液及び標準溶液の調製方法

表 1 .「医薬部外品原料規格 2021」における *d*-及び *dl*-カンフルの分析の試験条件等

項目		条件
試験条件	検出器	水素炎イオン化検出器
	カラム	内径 3 mm, 長さ 3 m のガラス管に, ガスクロマトグラフィー用ポリエチレングリコール 20M をシラン処理した 180～250 μm のガスクロマトグラフィー用ケイソウ土に 10%の割合で被覆したものを充塡する.
	カラム温度	160℃付近の一定温度
	キャリヤーガス	窒素
	流量	*d*-又は *dl*-カンフルの保持時間が約 6 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	標準溶液 2 μL につき, 上記の条件で操作するとき, *d*-カンフル/*dl*-カンフル, 内標準物質の順に流出し, その分離度は7以上である.
	システムの再現性	標準溶液 2 μL につき, 上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき, 内標準物質のピーク面積に対する *d*-又は *dl*-カンフルのピーク面積の比の相対標準偏差は 1.0%以下である.
規格		95.0%以上

表 2. 使用試薬及び機器

項目	参考試料等	情報
d-カンフルの検討	*d*-A（試薬）	純度：99.4% (GC)
	d-B（試薬）	純度：99.7%
	d-C（試薬）	純度：99.9%
	標準品	日本薬局方 *d*-カンフル標準品(PMRJ, Japan)
	内標準物質	サリチル酸メチル(TCI, Japan)
dl-カンフルの検討	*dl*-A（外原規適合品）	純度：99.2%
	dl-B（試薬）	純度：98.6% (GC)
	dl-C（試薬）	純度：96.1% (GC AREA%)
	標準品	日本薬局方 *dl*-カンフル標準品(PMRJ, Japan)
	内標準物質	サリチル酸メチル(TCI, Japan)
機器	機器条件	
	GC	7890B（Agilent, USA) , FID 検出器付
	キャリヤーガス	He　又は　N_2
	分析カラム	DB-WAX　φ0.25 mm, 30 m, 0.25 μm

表 3. 確立した分析条件と現行条件の対比表

項目		確立した分析条件		現行条件
カラム		DB-WAX カラム φ0.25 mm, 30 m, 0.25 μm		10%PEG 被覆 シラン処理ケイソウ土 φ3 mm, 3 m, 180 ~ 250 μm
キャリヤーガス		He	N_2	N_2
注入量		1 μL	1 μL	2 μL
注入モード（Split 比）		Split 1:20	Split 1:20	-
カラム流量（mL/min）		0.42	0.42	保持時間を 6 分に調整
線速度（cm/sec）		15.7	15.8	-
オーブン温度		160℃	160℃	160℃
分離度	*d*-カンフル	21.3	22.4	システムの性能：7 以上
	dl-カンフル	21.7	21.2	
面積値 RSD%(n=6)	*d*-カンフル	0.33%	1.36%	-
	dl-カンフル	1.37%	2.33%	
面積比 RSD%(n=6)	*d*-カンフル	0.07%	0.14%	システムの再現性：1.0%以下
	dl-カンフル	0.01%	0.44%	
直線性 500 μg/mL 1,000 μg/mL 2,000 μg/mL	*d*-カンフル *dl*-カンフル	0.9999 0.9999	0.9999 0.9999	-

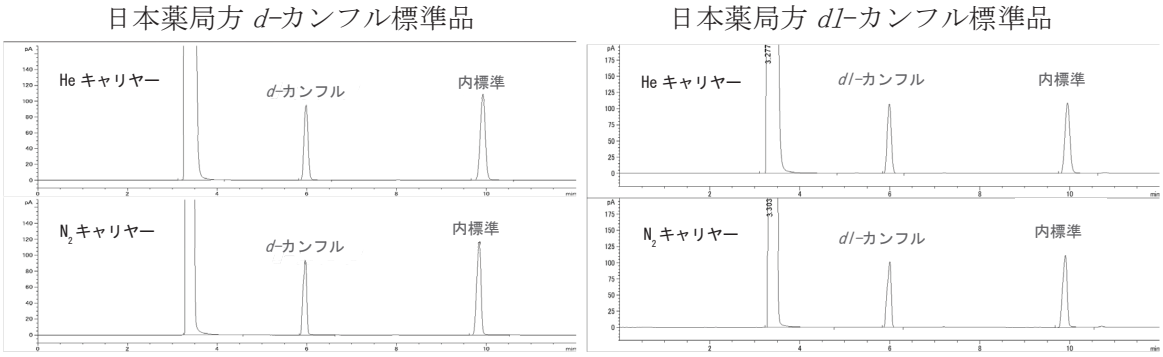


図 2. 確立した *d*-及び *dl*-カンフルの分析条件での各キャリヤーガス（He 及び N_2）における標準品の GC-FID クロマトグラム

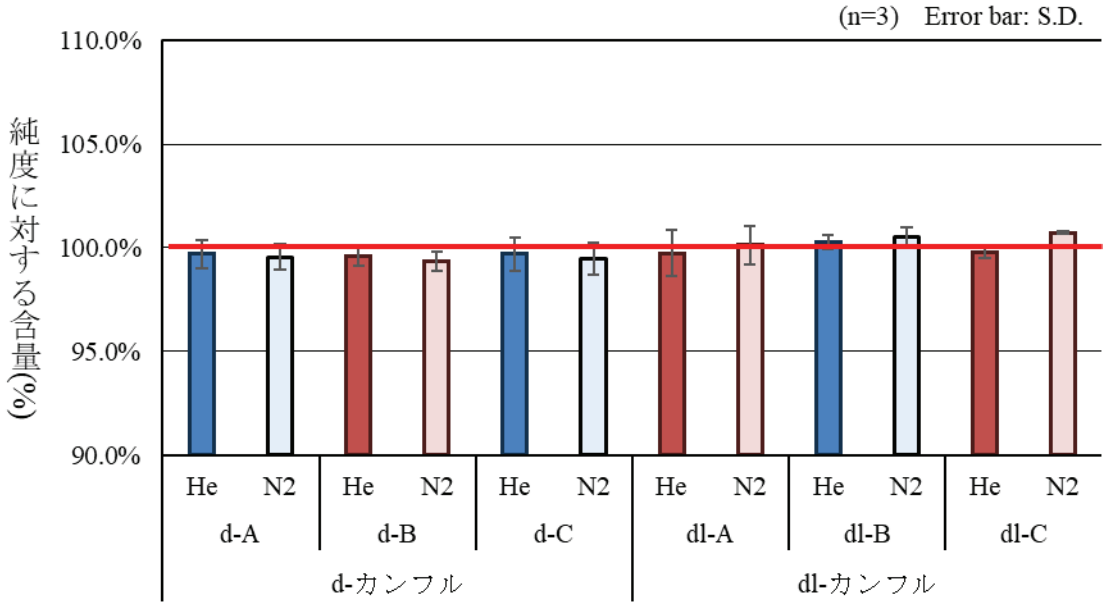


図 3. 確立した *d*-及び *dl*-*カンフル*の分析条件での各キャリヤーガス（He 及び N_2）による参考試料の定量結果

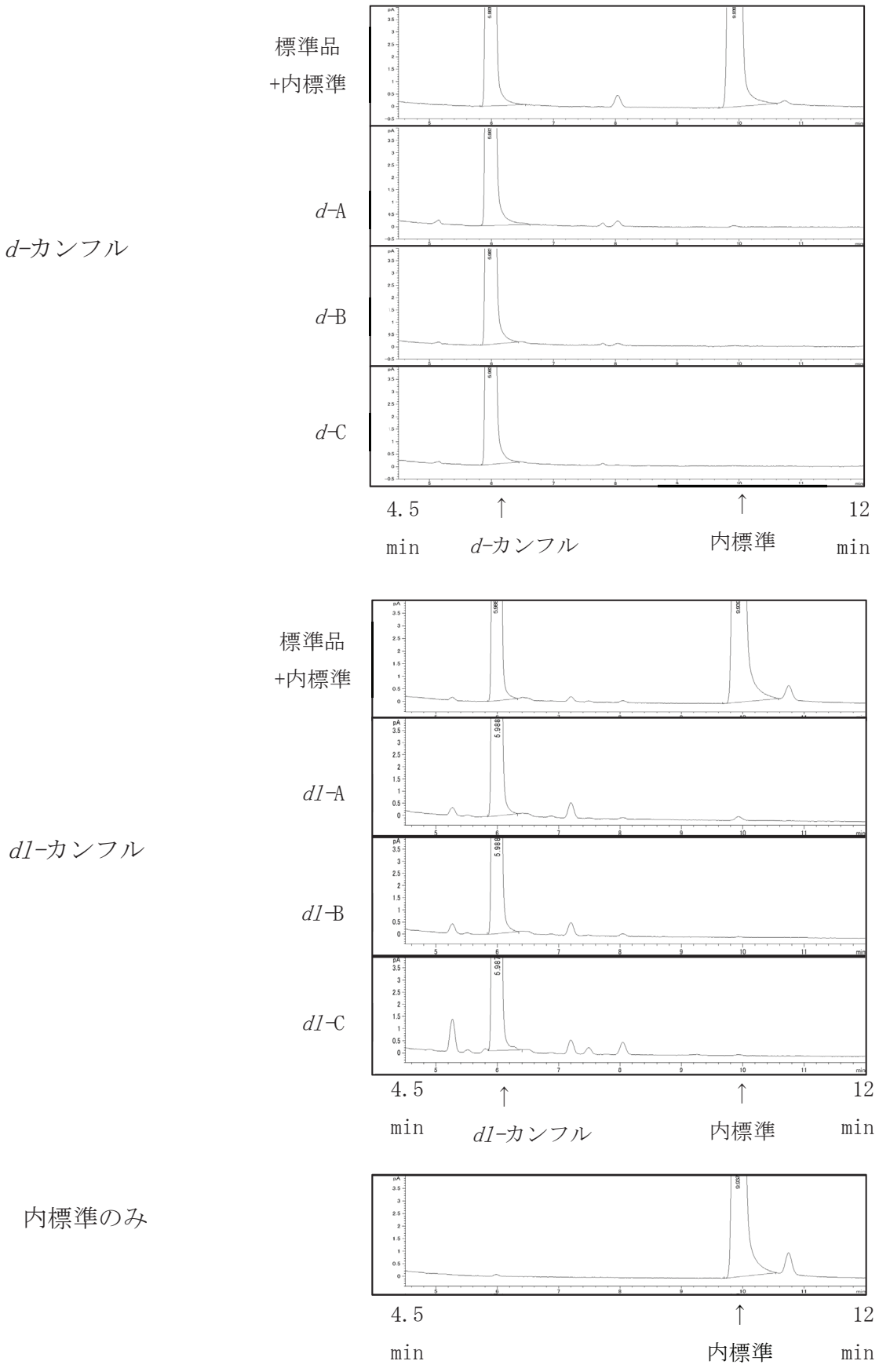


図 4. 確立した *d-*及び *dl-カンフル*の分析条件による参考試料の GC-FID クロマトグラム（拡大）（キャリヤーガス N_2）

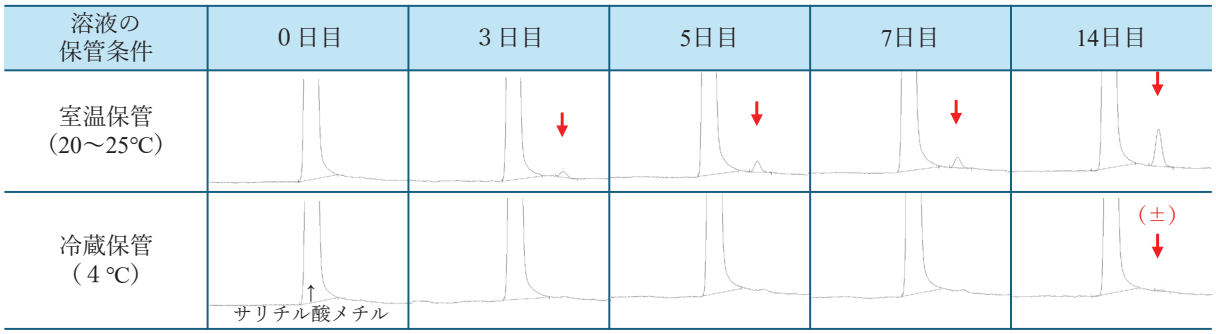


図 5. 微小ピークの経時変化（内標準：サリチル酸メチル付近を拡大）
確立した *d*-及び *dl*-カンフルの分析条件における標準溶液の GC-FID クロマトグラム（キャリヤーガス He）

表 4. 確立した分析条件の室間精度の確認における試験条件

試験条件	**機関①**	**機関②**
カラム	DB-WAX 0.25 mm, 30 m, 0.25 µm	DB-WAX 0.25 mm, 30 m, 0.25 µm
キャリヤーガス	N_2	N_2
注入量	1 µL	1 µL
注入モード	スプリット	スプリット
スプリット比	1:20	1:20
注入口温度	250℃	250℃
カラム流量	0.42 mL/min	0.42 mL/min
オーブン温度	160℃	160℃
検出器	FID	FID
装置	7890B（Agilent, USA）	GC-2030（島津製作所）

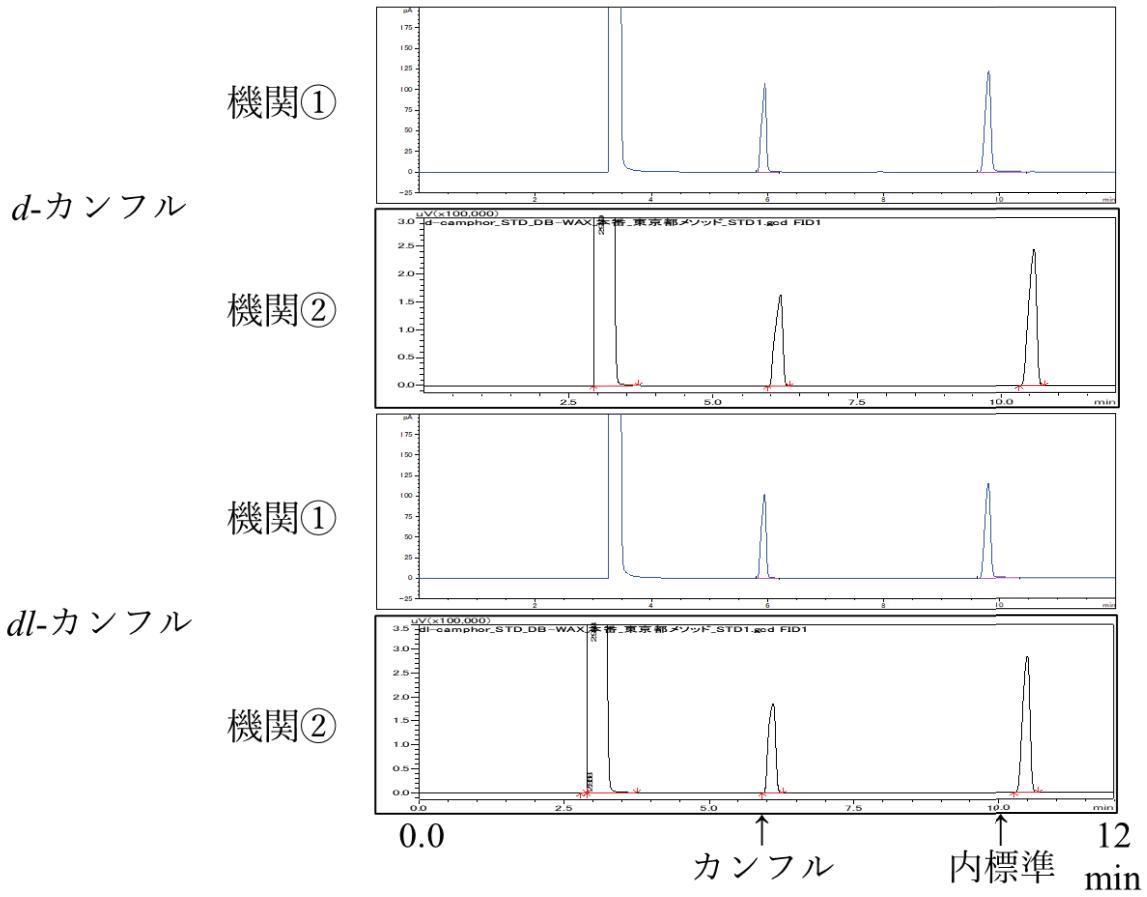


図 6.確立した *d*-及び *dl*-カンフルの分析条件による各機関の標準溶液の GC-FID クロマトグラム（キャリヤーガス N_2）

表 5. 室間精度の確認におけるシステム適合性

システム適合性		**機関①**	**機関②**
システムの性能（分離度）	*d*-カンフル	22.4	16.5
	dl-カンフル	21.2	18.6
システムの再現性（RSD% ：n=6）	*d*-カンフル	0.05%	0.07%
	dl-カンフル	0.06%	0.03%

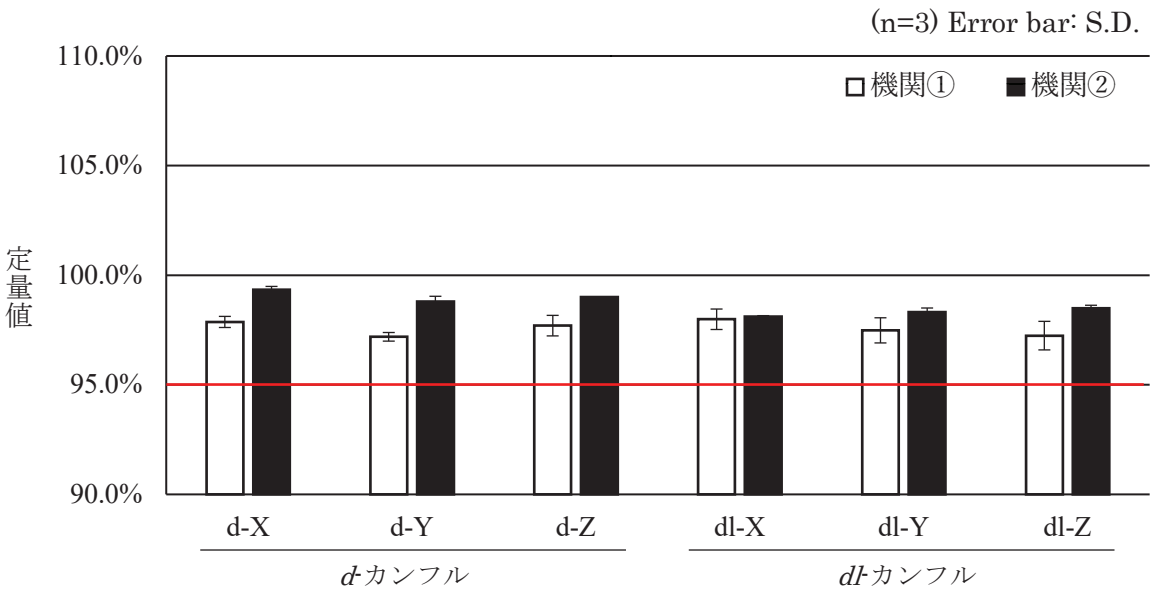


図 7. 各機関における提供された *d*-及び *dl*-カンフル試料の定量結果の比較

厚生労働行政推進調査事業費（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業）
研 究 報 告 書

研究課題　医薬部外品原料規格の整備に関する試験法の開発研究

研究代表者 内山 奈穂子 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 部長

医薬部外品原料規格「セージ油」と「セージ水」の GC-FID 確認試験法の改良について

研究協力者　吉冨太一　神奈川県衛生研究所　理化学部　主任研究員

研究要旨　医薬部外品原料規格に収載されているセージ油(Sage Oil: SO)およびセージ水(Sage Water: SW)には，ガスクロマトグラフ水素炎イオン化検出器(GC‐FID)による確認試験が設定されている．現行法では，いずれもパックドカラム(PC)を用いて試験が行われ，分析時間が長く，分離能にも限界がある．さらに，SW の確認試験では，外原規セージエキス(Sage Extract: SE)が標準試料として設定され，その主要成分は十分に特定されていない．また，水系試料を直接 GC に導入するため，カラムの劣化や検出器汚染のリスクも懸念される．近年の GC 分析では，キャピラリーカラム(CC)が主流であり，SO および SW においても PC から CC への変更が望ましいと考えられる．本研究では，外原規 SO および SW を対象に，CC を用いた確認試験法の改良を試みた．

A．研究目的

医薬部外品や化粧品には，合成成分および天然由来成分を含む様々な原料が配合されている．このうち，日本薬局方，食品添加物公定書，日本産業規格に収載されていない成分については，医薬部外品原料規格(外原規)が医薬部外品の品質確保に重要な役割を担っている[1),2)]．

外原規は 1991 年に初めて制定され，複数の規格統合と改訂を経て外原規 2021 に至り，現在，2,600 品目以上が収載されている[1)]．しかし，品目間で設定項目や分析法に大きなばらつきがあり，一部では確認試験や純度試験が未設定のものも存在する．また，比色分析やパックドカラム(PC)を用いたガスクロマトグラフィーなど旧来の分析法が多く残されており，最新の分析技術に即した改訂が望ましいと考えられる．

特に，植物由来の精油を対象とする品目では，ガスクロマトグラフ水素炎イオン化検出器(GC–FID)による確認試験が多く，外原規「セージ油（Sage Oil: SO）」もその一例である．SO は *Salvia officinalis* L.の葉から水蒸気蒸留して得られる精油と定義され，α-ピネン，ツジョン，*dl*-カンファーを指標成分として PC で分離・検出する方法が採用されている[1)]．PC は 2-4 m のステンレス管やガラス管に充填剤を詰めて使用するが，分離能が低くピークがブロードになり

やすい．更に，近年，PC に多用される充填剤，高純度珪藻土の供給体制が不安定化しており，入手困難や販売停止の事例が相次いでいることから，早急な対応が必要である [3), 4)]．外原規には, PC を利用した試験法が多数存在しており [1)]，現在の分析の主流であるキャピラリーカラム(CC)への変更が望ましいと考えられる．

また，外原規には，植物を水蒸気蒸留した水層成分(芳香蒸留水)を対象とした品目も存在する．外原規「セージ水(Sage Water: SW）」は，*S. officinalis* L.の葉を水で抽出したエキスを水蒸気蒸留して得られる液と定義されており，一般的な芳香蒸留水とは製法が異なっている [5)]．これまでの報告では，*S. officinalis* L.の芳香蒸留水を GC-MS で分析した例はあるものの [6), 7)]，いずれも植物を直接，蒸留した水層を対象としており，外原規 SW のように「水抽出エキスを蒸留して得られる液」を分析した例は確認されていない．このため，外原規 SW の主要成分を明確にする詳細な分析が必要である．

さらに，SW についても PC による GC-FID 確認試験が設定されており，その標準試料として外原規「セージエキス（Sage Extract: SE）」を用いることが規定されている [1)]．しかし，SE はエタノール，1,3-ブチレングリコールなどの複数の溶媒系の中から選択し調製する規格となっており，エキスの成分は十分に特定されない．加えて，SW は水系試料であるため，現行法のように試料を直接 GC に注入すると，カラムの劣化や検出器汚染のリスクが高く，分析の再現性にも影響を及ぼす可能性がある．したがって，外原規 SW においては，指標成分を明らかにすると共に，水系試料から精油成分を適切に抽出するための前処理法を確立することが重要である．

本研究では，外原規 SO および SW の確認試験において，従来の PC を用いた GC-FID 確認試験を CC へと変更し，両品目における分析法の改良を試みたので報告する．

B．研究方法

1．一般試薬，一般器材，装置

1,8-シネオール(純度>98%，東京化成), カンファー(純度 98%，富士フィルム和光純薬)，α, β-ツジョン混合品(Sigma-Aldrich)，α-ピネン(純度 95%，富士フィルム和光純薬), ボルネオール(純度 95%，東京化成), リナロール(純度 96%，東京化成)，β–カリオフィレン(純度>90%, 東京化成)は各メーカーより購入した．各種溶媒は特級，残留農薬・PCB 試験用または LC-MS 用(富士フィルム和光純薬)を用いた．なお，使用したα, β-ツジョン混合品はα型が主成分であった(なお，ツジョンのα型およびβ型の割合は，メーカー成績書に基づき，それぞれ 91%および 8%であった).

2．分析試料

市場品 SO と SW はインターネットで購入した (Table 1a, 1b)．外原規適合品の SE と SW は原料メーカーより提供された試料を用いた (Table 1c).

3. GC-MS 及び GC-FID 条件

Table 2 と Table 3 に GC-MS と GC-FID 条件をまとめた.

4. SO の試料調製

市場品 SO はヘキサンまたはアセトンにて, 100 倍希釈したものを分析試料とした. 標準試料はα-ピネン, α, β-ツジョン混合品をヘキサンで 1000 倍希釈した. カンファーは 0.1 mg/mL にヘキサンで調製した.

5. SW と SE の試料調製

外原規適合品 SW と SE の試料調製は以下の 2 種類の方法で行った. 1) 各試料をエタノールで 10 倍希釈した. 2) 既報に基づくヘキサンによる簡易抽出(Hexane-liquid-liquid extraction (以下, Hex-LLE)を行った [8]. 本品 10 mL に対し, 1 mL のヘキサンと NaCl, 1 g を加え, 5 分間振とう抽出した. 静置後, 1740 x *g* で 5 分間遠心処理し, その上清を分析試料とした.

また, 市場品 SW は Hex-LLE で同様に調製した. 標準試料 ; α, β-ツジョン混合品, 1,8-シネオールをヘキサンで 1000 倍希釈した. カンファーは 0.1 mg/mL にヘキサンで調製した.

6. 統計解析

統計解析は GC-FID クロマトグラムから得られた相対ピーク面積(%)の平均値を用いて行った. SO 群は, 現行の指標成分である α-ツジョンが検出されなかった 2 検体を除外した 8 検体, SW 群は *S. apiana* 由来と判断された 1 検体を除外した 6 検体を対象とした. 両群に共通して検出された成分のみを比較対象とし, Welch の t 検定(対応なし・等分散なし)を用い, $p < 0.05$ を統計学的に有意と判断した.

C. 結果と考察

1. GC-MS 及び GC-FID を用いた CC による SO 指標成分の分離検討

最初に, GC-MS を用いて CC における SO の分離挙動を確認した. GC 条件は外原規の香料試験法を参考に昇温条件等を改変し [1], キャリアガスを He として実施した(Table 2). その結果, 指標成分であるα-ピネン (**1**), α-ツジョン (**2**), カンファー (**3**)の 3 成分は良好に分離され (Fig. 1, Fig. 2a), 各標準品と MS パターンが一致したことから, 分離したピークに他の成分の混入は無いと判断された. なお, ツジョンにはα型とβ型の異性体が存在し, MS パターンの一致から両ピークは完全に分離し, α型が主成分であることを確認した.

次に, GC-FID を用いて同条件で分析を行ったところ(Table 2), 分離および検出感度ともに良好であった(Fig. 2b). 外原規に記載されている「主ピークの保持時間による確認」という現行の各条に照らしても [1], PC から CC への移行は妥当であると判断された.

2. CC による迅速化の検討

現行の PC を用いる SO の確認試験では, 1 分析あたり, 約 28 分程度かかり [1], 新たに検討した CC の条件では, 56 分程度を要する. さらに, いずれの条件もオーブンの冷却サイクルを考慮すると, 実際の所要時間はさらに長くなる. そこで本項では, 確認試験の効率化を目的に,

迅速化条件の検討を行った (Table 3a, 3b).

まず，迅速化した GC-MS 条件では，分析時間が 56 分から 12 分に短縮されても十分な分離が維持され(Fig. 3a), 指標成分のピークに他の成分の混入がないことも確認した.

次に, この条件を GC-FID へ転用したところ，キャリアガス He および N_2のいずれでも分離は良好で，検出感度の著しい低下も認められなかった(Fig. 3b, 3c). したがって，検討した GC-FID の迅速化条件は，高価な He を使用せず安価な N_2でも対応可能なため, 分析時間の短縮と, キャリアガスのランニングコスト削減の両面から有用であると考えられた. 以上の検討結果を踏まえ，本研究では Table 4 に示す条件を，SO の GC-FID 確認試験における最終条件として採用した.

3. 構築した CC 条件による市場品 SO の分析

構築した GC-FID 確認試験法(Table 4)の妥当性を検証するため，製品のラベルに基原植物として， *S. officinalis* L.と記載された市場品の SO10 検体を分析した. その結果，10 検体中 8 検体でα-ピネン (**1**), α-ツジョン (**2**), カンファー (**3**)の 3 成分が確認された(Fig. 4a, Table 5). 一方，*S. apiana* (ホワイトセージ油)および *S. sclarea* (クラリセージ油)と表示された精油では，3 成分の内，主にα-ツジョン (**2**)が検出されず (Fig. 1, Fig. 4b, Table 5)，リナロール (**4**)や酢酸リナリル (**5**)といったモノテルペン類が確認された (Fig. 1, Fig. 4c, Table 5). したがって，SO の確認試験を PC から CC へ変更しても特異性は維持されると考えられた.

さらに，各精油成分の文献調査を行ったところ，本研究で得られた主成分の構成や各成分の割合は，既報の範囲と概ね一致していた (Table 6)[6), 9)]. したがって，構築した条件により，各精油の特徴成分を確認できると共に，外原規 SO の指標成分は *S. officinalis* L.の識別に有効であることを示唆するものであった.

以上の結果より，市場品 SO に対して十分な特異性を有したことから，GC-FID 確認試験法として妥当であると考えられた(Table 4).

4. 外原規適合品 SW と SE の分析

外原規 SW の確認試験では，外原規 SE を標準試料とすることが規定されている. そこで，SO で確立した CC 条件を SE に適用し，検出される精油成分の同定を行った.

その結果，α-ツジョン (**2**), カンファー (**3**), 1,8-シネオール (**6**)の 3 成分が SE の主成分として検出された (Fig. 1, Fig. 5a). しかし，抽出溶媒に 1,3-ブチレングリコールを含む SE では，指標成分のピークが埋没し，視認しにくいケースが確認された (Fig. 5b). すなわち，現行法のエタノールによる希釈では，製品によって指標成分の確認が困難となる可能性が示唆された.

また, 外原規の各条において, SW は直接 GC に注入する方法が採用されているが，本研究では，カラムや装置の保護の観点から，SE と同様にエタノールで 10 倍希釈して測定した(Fig. 5c). その結果, 主要ピークはα-ツジョン (**2**), カンファー (**3**)，1,8-シネオール (**6**)であったが，防腐剤メチルパラベンの大きなピークが観察され，指標成分の視認性を妨げるケースが確認され

た(Fig. 5c).

5. ヘキサンによる簡易抽出法(Hex-LLE)の検討

水系試料である外原規 SW を GC に直接注入することを避けるため，本研究では，我々が先に報告した Hex-LLE を適用し, その有効性を検討した[8]. また, 外原規 SE についても Hex-LLE を適用し，指標成分の妨害を除去できるかを検証した.

その結果，外原規 SE や SW で見られた 1,3-ブチレングリコールやメチルパラベンはほとんど抽出されず，主要なピークのα-ツジョン (**2**)，カンファー (**3**)，1,8-シネオール (**6**)が明瞭に確認された (Fig. 5d-f).

さらに，市場品 SW についても同様に Hex-LLE を適用した．その結果，外原規 SW と同様のクロマトグラムを示し，検出されたピークは SW-3 の検体を除いて，α-ツジョン (**2**)，カンファー (**3**)，1,8-シネオール (**6**)であった(Fig. 6a-g, Table 7). *S. apiana* 由来のホワイトセージの SW-3 では，ホワイトセージ油の結果と同様にα-ツジョン (**2**)が検出されなかった(Fig.4b (SO-11), Fig. 6c (SW-3), Table 7). これは，市場品 SO で得られた結果に一致するものであった(Table 5).

以上の結果を踏まえ, 本研究では Hex-LLE を前処理として組み合わせた Table 4 に示す条件を，SW の GC-FID 確認試験における最終条件として採用した.

6. SO および SW の成分分布と統計解析

本研究で得られた GC-FID の結果から, SO および SW の最終的な確認試験条件とした Table 4 に基づき，両者に含まれる精油成分の組成を比較した(Table 8).

統計解析に先立ち，各検体のクロマトグラムを精査したところ，SO の 2 検体では，指標成分のうち, α-ツジョン (**2**)が検出されず, 規定に適合しないことが判明した(Table 5, (SO-6), SO-10)).

一方，SW については，個別の指標成分は設定されていないため，標準試料 SE の主要成分α-ツジョン (**2**)，カンファー (**3**)，1,8-シネオール (**6**)と比較した．その結果，SW-3 の検体ではα-ツジョン (**2**)が検出されず，*S. apiana* (ホワイトセージ)に特徴的な組成を示した(Table 7). これらは *S. officinalis* L.由来の SO または SW に該当しないと判断し，統計解析から除外した.

統計解析の結果，SO では，α-ピネン (**1**)やカンフェン (**8**)，β–ピネン(**9**), β–カリオフィレン (**10**)などの炭化水素型モノテルペンまたはセスキテルペンに加え, α-ツジョン (**2**), カンファー (**3**)，1,8-シネオール (**6**)，ボルネオール (**7**)などの含酸素型モノテルペンが検出された(Fig. 1, Table 8). 一方，SW では，SO と異なり炭化水素型モノテルペンは検出されず， α-ツジョン (**2**)，カンファー (**3**)，1,8-シネオール (**6**)，ボルネオール (**7**)などの含酸素型モノテルペンが主要な成分であった(Fig. 1, Table 8).

さらに，SO および SW で共通して検出された成分について比較を行い，Welch の t 検定(対応なし・等分散なし)を実施した(Fig. 7, Table 8). その結果，α-ツジョン (**2**) ($p = 0.00472$)，カンファー (**3**) ($p = 0.00228$)，および 1,8-シネオール (**6**) ($p = 0.02113$)で両群に有意差が認められた

(Fig. 7, Table 8). 一方，ボルネオール (**7**)についても群間差は認められたものの($p = 0.041$), 他の成分と比較して有意性は相対的に弱かった．さらに，SW における各成分の面積割合の検体間の相対標準偏差(RSD%)を比較すると，カンファー (**3**) 23.1%，1,8-シネオール (**6**) 37.3%，α-ツジョン(2) 62.6%に対し，ボルネオール (**7**)は75.0%と最も検体間の変動が顕著であった(Table 8)．確認試験の指標成分には，群間差に加えて安定して検出されることが求められるため，本研究では SW の指標成分としてα-ツジョン (2), カンファー (**3**), 1,8-シネオール (**6**)を採用し，変動の大きいボルネオール (**7**)は指標成分から除外した．

以上より，SO については，現行の指標成分であるα-ピネン (**1**)，α-ツジョン (**2**)，カンファー (**3**)を用いることが，CC による改訂試験法でも妥当であると考えられた．一方，SW については，群間差や検体間の RSD%の結果を踏まえ，α-ツジョン (**2**)，カンファー (**3**)，1,8-シネオール (**6**)を指標成分とすることが妥当であると判断された．

これらの知見は，マーカー化合物に基づく定性情報に加え，本研究で分析したテルペン類については GC-FID において相対ピーク面積比を用いた半定量的評価が可能であることを示唆された．実際に，市場品のサンプルから得られた組成プロファイルは，文献で報告されている範囲と概ね一致していた．したがって，本法は主要成分の相対的な含有量に関する情報を提供し得ることから，確認試験としてのみならず，市販製品の比較分析や品質評価への応用も期待される．

D. 結論

本研究では，外原規SOおよびSWの確認試験について，PCを用いたGC-FID分析をCCへ変更し，試験法の効率化と信頼性向上を目指し検討を行った．

CCにより，SOの現行の指標成分(α-ピネン (**1**), α-ツジョン (**2**), カンファー (**3**)が良好に分離され，迅速化条件では分析時間も大幅に短縮された．また，キャリアガスにN_2を用いても十分な検出感度が得られた．

さらに，外原規SWおよび外原規SEの分析から，1,8-シネオール (**6**)，α-ツジョン (**2**)，カンファー (**3**)が共通の主要成分であることを明らかにし，Hex-LLEを併用することで水系試料における妨害成分を除去できることを確認した．

以上より，外原規SOおよびSWの確認試験には，CCを用いたGC-FID分析とHex-LLEを組み合わせた手法が有用であった．本研究で構築した手法は，今後，他の植物由来の精油や芳香蒸留水の品目にも応用可能と考えられた．

F. 研究発表

1. 論文発表

Yoshitomi T., Ando T., Uchida Y., Iwahashi T., Hada C., Uchiyama N., *Chem. Pharm. Bull.*, **73**, 843-851 (2025).

2. 学会発表

1) 医薬部外品原料規格「セージ油」における

GC 確認試験法の迅速化の検討，R6 年度地方衛生研究所全国協議会関東甲信静支部理化学研究部会(長野)

2) 医薬部外品原料規格収載の精油類におけるガスクロマトグラフ水素炎イオン化検出器(GC-FID)を用いた確認試験法の最適化に関する研究，第 50 回 日本香粧品学会(東京)

3) 医薬部外品原料規格「セージ水」における GC-FID 確認試験法の改良，日本薬学会第 146 回年会(大阪)

参考文献

1) Japanese Standards of Quasi-Drug Ingredients 2021. Ministry of Health, Labour and Welfare, <https://www.mhlw.go.jp/content/001455270.pdf>, cited 12 November, 2025.
2) Ohara T., *J. Jpn. Cosme. Sci. Soc*., 43(4), 322-327 (2019).
3) Packed GC Columns: Product Catalogue. Chromtech, Chromtech Pty Ltd., Victoria, Australia, 2016 < https://www.chromtech.net.au/pdf2/xPackedColumns-2016.pdf >, cited 12 November, 2025.
4) DiatoSorb-W Diatomaceous Earth: Great Chromatography Millions of Years in the Making (Technical Note GNAR2326-UNV). Restek, Bellefonte, PA, USA, 2016. < https://gcms.cz/labrulez-bucket-strapi-h3hsga3/paper/GNAR2326-UNV.pdf>, cited 12 November, 2025.
5) 5) Tomi K., Kitano M., Murakami H., Matsumura Y., Hayashi T., *Biosci. Biotechnol. Biochem*., 80(5), 840-847 (2016).
6) Baydar H., Sangun K. M., Erbas S., Kara S., *J. Essent. Oil-Bear. Plants*, **16**(1), 39-44, (2013).
7) Andela M., Maja D., Dorotea G., Sandra P., Zoran Z., Zvonimir M., Igor J., Ana B., *Plants*, **12**, 2394 (2023).
8) Yoshitomi T., Ando T., Uchida Y., Iwahashi T., Hada C., Uchiyama N., *Chem. Pharm. Bull*., **73**, 843-851 (2025).
9) Agata K., Adam K., Maria L., *Planta Med*., **88**, 604-627 (2022).

Table 1 分析した試料のまとめ a) 市場品 SO, b) 市場品 SW, c) 外原規適合品 SE, SW

a)

Sample No.	Production area	Parts #)	Displayed plant species
SO-1	Spain	leaves	*S. officinals* L.
SO-2	Albania	whole plant	*S. officinals* L.
SO-3	Spain	whole plant	*S. officinals* L.
SO-4	Spain	leaves	*S. officinals* L.
SO-5	Hungary	leaves	*S. officinals* L.
SO-6	Spain	leaves/flower	*S. officinals* L.
SO-7	Spain	leaves	*S. officinals* L.
SO-8	Hungary	unknown	*S. officinals* L.
SO-9	unknown	leaves	*S. officinals* L.
SO-10	Spain	leaves	*S. officinals* L.
SO-11	America	unknown	*S. apiana*
SO-12	America	leaves	*S. apiana*
SO-13	America	leaves	*S. apiana*
SO-14	Hungary	whole plant	*S. sclarea*
SO-15	Chaina	leaves/flower	*S. sclarea*
SO-16	France	flower	*S. sclarea*

b)

Sample No.	Production area	Parts #)	Displayed plant species
SW-1	France	leaves/flower	*S. officinals* L.
SW-2	France	whole plant	*S. officinals* L.
SW-3	Japan	unknown	*S. apiana*
SW-4	France	unknown	*S. officinals* L.
SW-5	France	leaves	*S. officinals* L.
SW-6	France	flower	*S. officinals* L.
SW-7	Japan	whole plant	*S. officinals* L.

c)

Sample No.	Extraction solvent	Parts #)	Displayed plant species
JSQDI_SE-1	ethanol, water	leaves	
JSQDI_SE-2	1,3-butylene glycol, water	leaves	*S. officinals* L.
JSQDI_SW-1	water	leaves	

#) Parts indicated on the market products

Table 2 外原規香料試験法を改変した GC-MS と GC-FID 分析条件

	GC-MS	GC-FID
Gas Chromatograph	Agilent Technologies 8890	Shimadzu GC-2030
Column	DB5-MS (30 m x 0.25 mm, i.d., 0.25 mm)	
Carrier gas	Helium, 1 mL/min	
Oven temperature	50°C(2 min hold)-3.5°C/min-200°C(2.5 min hold)-20°C/min-280°C(5 min hold)	
Auto sampler	PAL3 RTC 120	AOC-20i plus/20s plus
Injection mode	Split (200:1)	Split (100:1)
Injection volume	1 μL	
Inlet temperature	250°C	
Hydrogen flow	-	32 mL/min
Air flow	-	200 mL/min
Makeup gas	-	24 mL/min
FID detection temperature	-	310°C

Table 3 迅速化条件の詳細 a) GC-MS, b) GC-FID

a)

	GC-MS
Gas Chromatograph	Agilent Technologies 8890
Column	DB5-MS (20 m x 0.18 mm, i.d., 0.18 μm)
Carrier gas	Helium, 1.45 mL/min
Oven temperature	50°C(0.6 min hold)-15°C/min-175°C-100°C/min-280°C(2 min hold)
Auto sampler	PAL3 RTC 120
Injection mode	Split (200:1)
Injection volume	1 μL
Inlet temperature	250°C

b)

	GC-FID	
Gas Chromatograph	Shimadzu GC-2030	
Column	DB5-MS (20 m x 0.18 mm, i.d., 0.18 μm)	
Carrier gas	Helium, 1.45 mL/min	Nitrogen, 0.5 mL/min
Oven temperature	50°C(0.6 min hold)-15°C/min-175°C-100°C/min-280°C(2 min hold)	50°C(0.8 min hold)-14°C/min-175°C-100°C/min-280°C(2 min hold)
Auto sampler	AOC-20i plus/20s plus	
Injection mode	Split (100:1)	
Injection volume	1 μL	
Inlet temperature	250°C	
Hydrogen flow	32 mL/min	
Air flow	200 mL/min	
Makeup gas	24 mL/min	
FID detection temperature	310°C	

Table 4　外原規 SO および SW の GC-FID 確認試験法の最終条件

	SO	SW
Preparation of analysis samples	Dissolve 0.05 mL SO in 5 mL hexane or acetone	Add 1 mL of hexane and 1 g of NaCl to 10 mL of SW and shake. After centrifugation, analyze the supernatant by GC-FID.
Marker compounds	α-Pinene, α-Thujone, Camphor	1,8-Cineole, α-Thujone, Camphor
Reference solution	Dissolve 0.05 mL α-pinene in 50 mL hexane Dissolve 0.05 mL α-thujone in 50 mL hexane Dissolve 0.1 mg camphor in 1 mL hexane	Dissolve 0.05 mL 1,8-cineole in 50 mL hexane Dissolve 0.05 mL α-thujone in 50 mL hexane Dissolve 0.1 mg camphor in 1 mL hexane
	GC-FID	
Gas Chromatograph	Shimadzu GC-2030	
Column	DB5-MS (20 m x 0.18 mm, i.d., 0.18 μm)	
Carrier gas	Nitrogen, 0.5 mL/min	
Oven temperature	50°C(0.8 min hold)-14°C/min-175°C- 100°C/min-280°C(2 min hold)	
Auto sampler	AOC-20i plus/20s plus	
Injection mode	Split (100:1)	
Injection volume	1 μL	
Inlet temperature	250°C	
Hydrogen flow	32 mL/min	
Air flow	200 mL/min	
Makeup gas	24 mL/min	
FID detection temperature	310°C	

Table 5　市場品 SO および関連する精油(ホワイトセージ油，クラリセージ油)における各成分の検出状況 (〇：検出 s/n=3 以上，×：不検出)

Sample No.	Displayed plant species	α-Pinene (**1**)	α-Thujone (**2**)	Camphor (**3**)	Linalool (**4**)	Linalyl acetate (**5**)	1,8-Cineole (**6**)	Borneol (**7**)	Camphene (**8**)	β-Pinene (**9**)	β-Caryophyllene (**10**)
SO-1	*S. officinals* L.(SO)	〇	〇	〇	〇	×	〇	〇	〇	〇	〇
SO-2		〇	〇	〇	〇	×	〇	〇	〇	〇	〇
SO-3		〇	〇	〇	〇	×	〇	〇	〇	〇	〇
SO-4		〇	〇	〇	〇	×	〇	〇	〇	〇	〇
SO-5		〇	〇	〇	〇	×	〇	〇	〇	〇	〇
SO-6		〇	×	〇	〇	×	〇	〇	〇	〇	〇
SO-7		〇	〇	〇	〇	×	〇	〇	〇	〇	〇
SO-8		〇	〇	〇	〇	×	〇	〇	〇	〇	〇
SO-9		〇	〇	〇	〇	×	〇	〇	〇	〇	〇
SO-10		〇	×	〇	×	×	〇	〇	〇	〇	〇
SO-11	*S. apiana* (White sage oil)	〇	×	〇	〇	×	〇	×	〇	〇	〇
SO-12		〇	×	〇	×	×	〇	×	〇	〇	〇
SO-13		〇	×	〇	〇	×	〇	×	〇	〇	〇
SO-14	*S. sclarea* (Clary sage oil)	〇	×	×	〇	〇	〇	×	×	〇	〇
SO-15		×	×	×	〇	〇	×	×	×	〇	〇
SO-16		〇	×	×	〇	〇	×	×	×	〇	〇

Table 6　市場品 SO，ホワイトセージ油(*S. apiana*)，およびクラリセージ油(*S. sclarea*)における主要精油成分の相対面積値(%)の範囲 (文献値および本研究結果)

	S. officinalis L.		*S. apiana*		*S. sclarea*	
	Literature[a), b)]	This study	Literature[a)]	This study	Literature[a)]	This study
α-Pinene (**1**)	Tr-6.4	5.1-6.9	5-10	5.76-5.85	0.1-0.5	ND-0.56
α-Thujone (**2**)	20.1	22.4-30.4	ND	ND	0.5	ND
Camphor (**3**)	0.15-37	17.5-22.7	2-22	29.4-29.5	ND	ND
Linalool (**4**)	ND	0.37-0.61	0.20	0.10-0.12	12.5-38	11.5-25.8
Linalyl acetate (**5**)	ND	ND	ND	ND	3.6-39	50.3-78.3
1,8-Cineole (**6**)	1.2-21	9.1-12.0	26-72	34.2-34.5	Tr-0.1	ND

a) Krol et al., *Planta Medica* , **88**, 604-627, (2022)
b) Baydar et al., *J. Essent. Oil-Bear. Plants* , **16**(1), 39-44, (2013)
Tr: Trace level, ND: Not detected

Table 7　市場品 SW および外原規 SW における各成分の検出状況 (○：検出 (s/n=3 以上)，×：不検出)

Sample No.	Displayed plant species	α-Pinene (**1**)	α-Thujone (**2**)	Camphor (**3**)	Linalool (**4**)	Linalyl acetate (**5**)	1,8-Cineole (**6**)	Borneol (**7**)	Camphene (**8**)	β-Pinene (**9**)	β-Caryophyllene (**10**)
SW-1	*S. officinals* L.	×	○	○	×	×	○	○	×	×	×
SW-2	*S. officinals* L.	×	○	○	○	×	○	○	×	×	×
SW-3	*S. apiana*	×	×	○	○	×	○	○	×	×	×
SW-4	*S. officinals* L.	×	○	○	○	×	○	○	×	×	×
SW-5	*S. officinals* L.	×	○	○	×	×	○	○	×	×	×
SW-6	*S. officinals* L.	×	○	○	○	×	○	○	×	×	×
SW-7	*S. officinals* L.	×	○	○	○	×	○	○	×	×	×
JSQDI_SW-1	*S. officinals* L.	×	○	○	○	×	○	○	×	×	×

Table 8 市場品 SO (n=8)および SW (n=6)に含まれる主要な精油成分の相対面積値(平均値±SD, %), 相対標準偏差 (%) および Welch の t 検定(対応なし・等分散なし)による群間比較

	SO (mean ± SD)	SO (RSD%)	SW (mean ± SD)	SW (RSD%)	*p* -value
α-Pinene (**1**)	6.32 ± 0.67	10.6	ND	ND	-
α-Thujone (**2**)	26.6 ± 2.22	8.36	12.2 ± 7.60	62.6	0.00472
Camphor (**3**)	20.7 ± 2.06	9.95	43.4 ± 10.0	23.1	0.00228
Linalool (**4**)	0.47 ±0.09	19.4	0.67 ± 0.61	91.0	0.45639
1,8-Cineole (**6**)	10.6 ± 0.85	8.08	21.2 ± 7.91	37.3	0.02113
Borneol (**7**)	2.09 ± 0.56	26.7	12.8 ± 9.64	75.0	0.04113
Camphene (**8**)	5.99 ± 1.14	18.9	ND	ND	-
β-Pinene (**9**)	1.97 ± 0.52	26.5	ND	ND	-
β-Caryophyllene (**10**)	3.84 ± 0.92	23.9	ND	ND	-

ND: Not detected

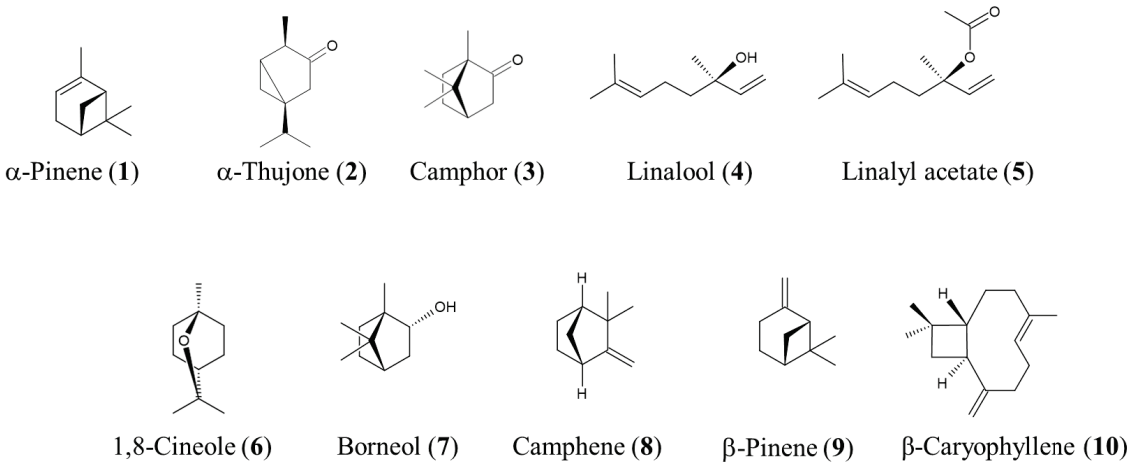


Fig. 1 本研究で分析された精油成分の一覧

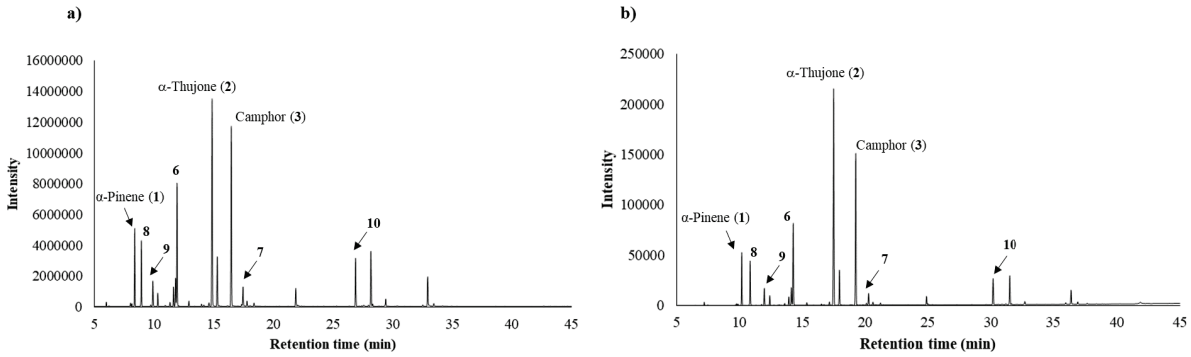


Fig. 2 CC を用いた外原規香料試験法改変条件における GC-MS および GC-FID における市場品 sage oil (SO, sample SO-1)の指標成分の分析

a) TIC クロマトグラム(キャリアガス：He), b) GC-FID クロマトグラム (キャリアガス：He)

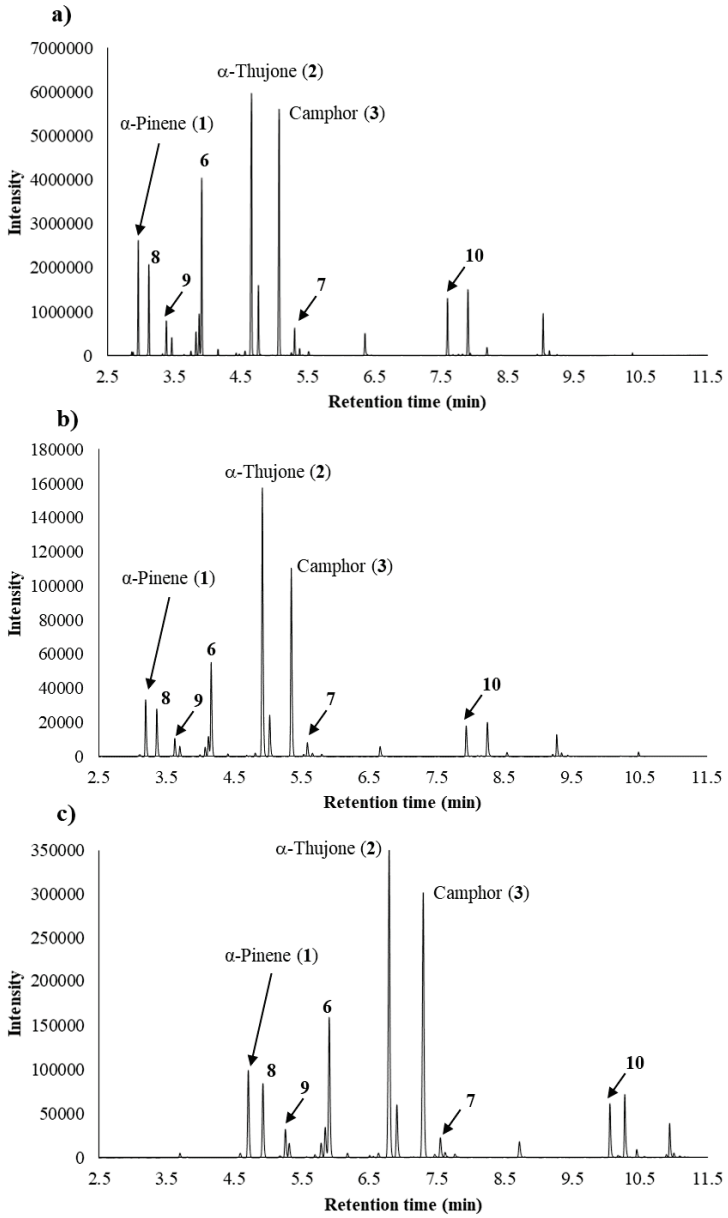


Fig. 3 CC を用いた sage oil (SO, sample SO-1)の迅速化条件における GC-MS および GC-FID クロマトグラム

a) TIC クロマトグラム (キャリアガス：He), b) GC-FID クロマトグラム (キャリアガス：He), c) GC-FID クロマトグラム (キャリアガス：N_2)

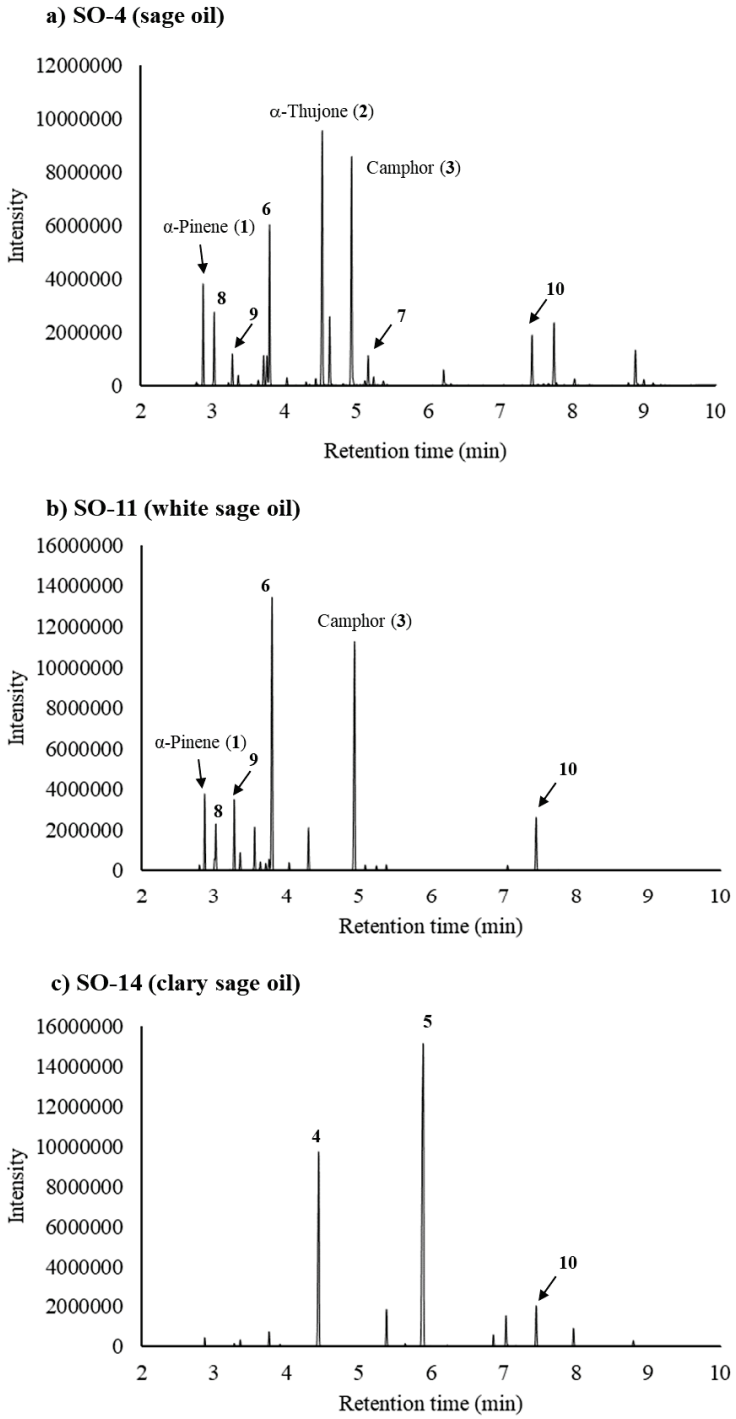


Fig. 4 市場品 SO (a)，ホワイトセージ油(*S. apiana*) (b)，クラリセージ油(*S. sclarea*) (c)の迅速化条件における GC-MS クロマトグラム (キャリアガス：He)

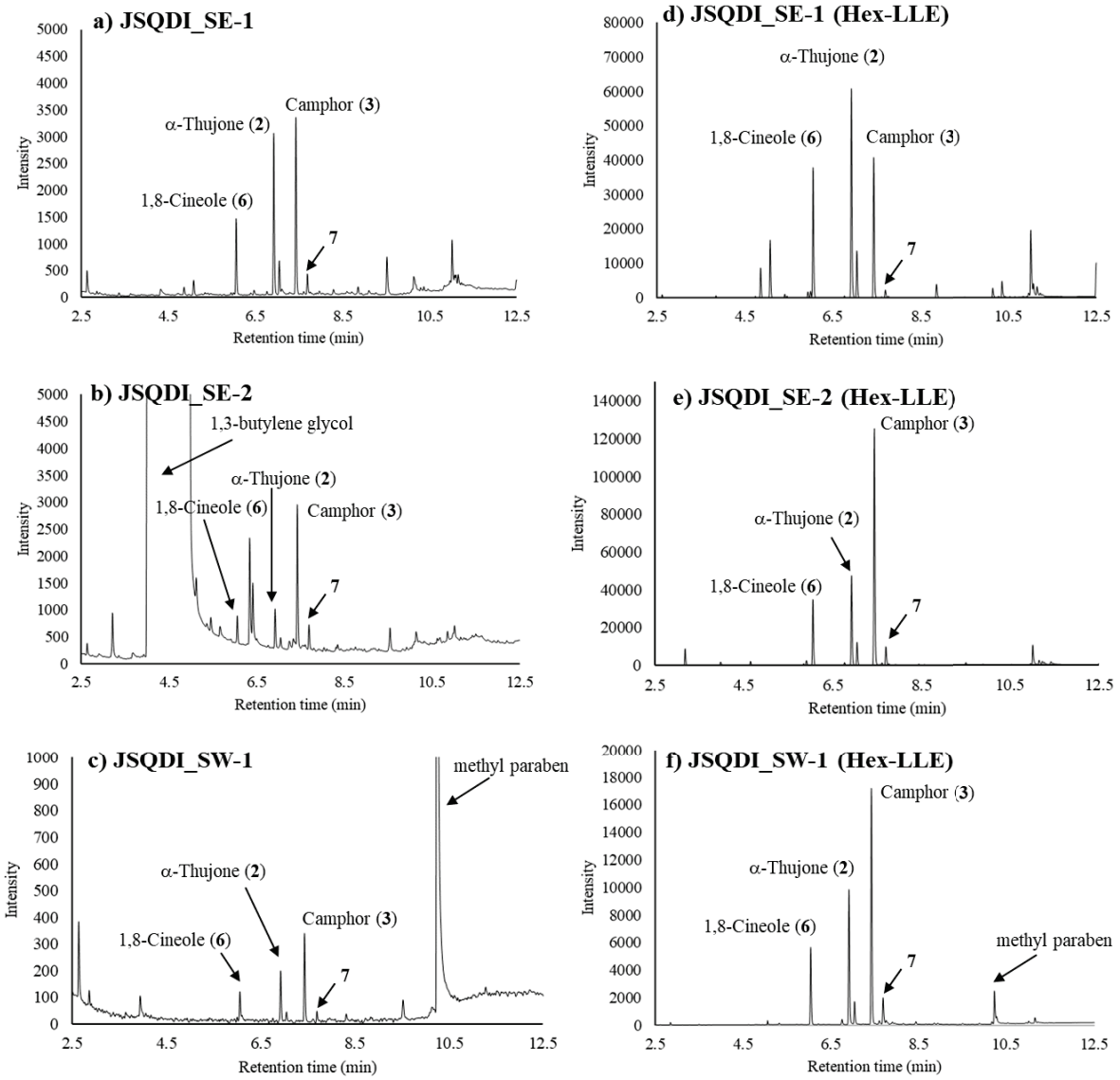


Fig. 5 外原規適合 SE と SW における GC-FID クロマトグラム (キャリアガス：N_2)
a-c) 外原規に記載された方法(エタノール希釈)で分析したクロマトグラム, d-f) Hex-LLE による前処理後のクロマトグラム

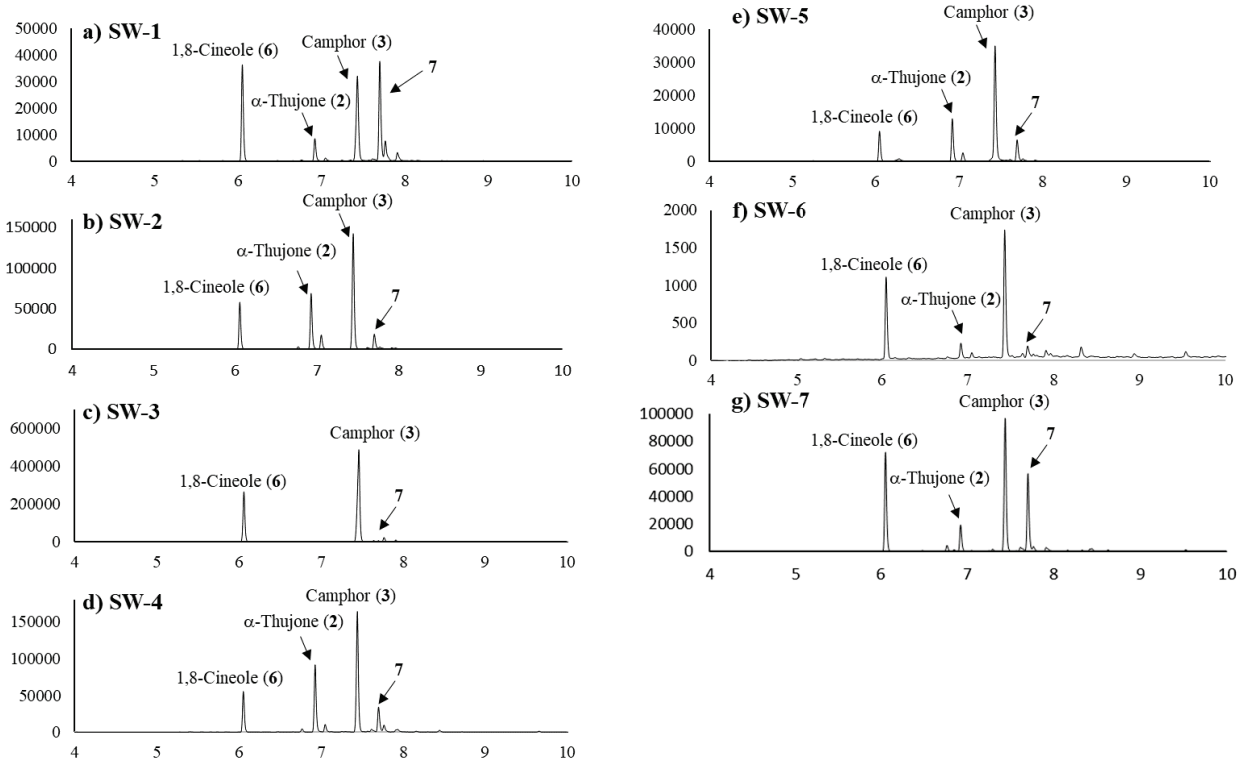


Fig. 6 市場品 SW1-7 (a-g)に Hex-LLE を適用した場合の GC-FID クロマトグラム (キャリアガス：N_2)

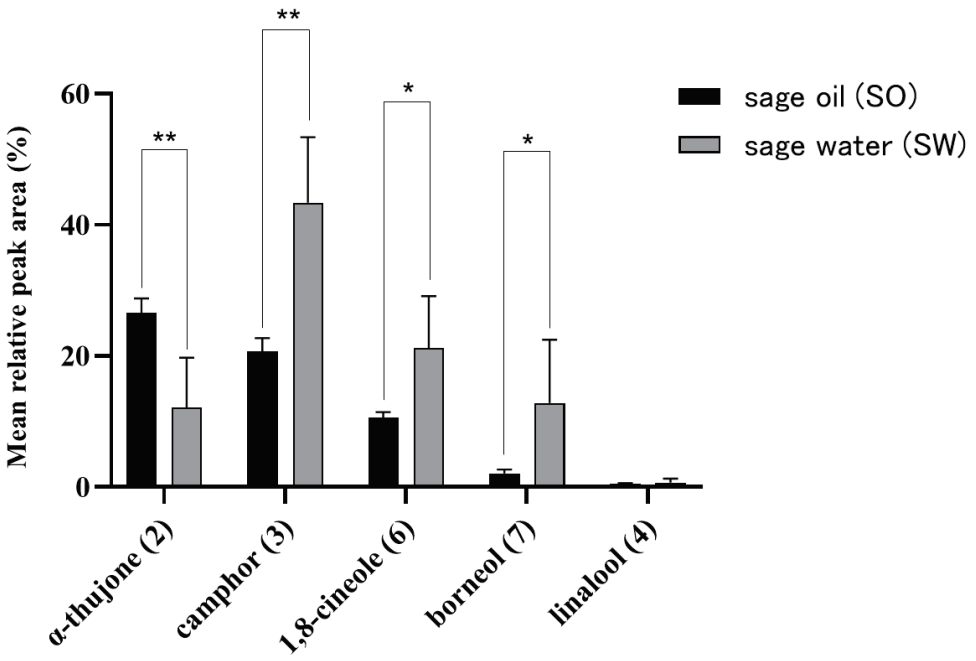


Fig. 7 市場品 sage oil (SO (n=8))と sage water (SW (n=6))に共通して検出された精油成分の相対面積値における群間比較(平均値±SD, %）, *$p < 0.05$, **$p < 0.01$

厚生労働行政推進調査事業費
（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業）
総括研究報告書

医薬部外品原料規格の整備に関する試験法の開発研究

研究代表者 内山 奈穂子 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 部長

分担研究課題　医薬部外品原料規格に収載されているカンゾウ抽出末の定量法の改善検討

研究協力者：
岩橋孝祐，桑原千雅子（神奈川県衛生研究所 理化学部薬事毒性・食品機能グループ）
田中優樹，細江潤子，大嶋直浩，東阪嘉子，久保田領志（国立医薬品食品衛生研究所）

研究要旨

医薬部外品原料規格（外原規）2021 において「カンゾウ抽出末（GEP：Glycyrrhiza Extracted Powder)」の指標成分であるグリチルリチン酸（GA：Glycyrrhizic acid）の定量法には，イオン抑制法の移動相を用いた液体クロマトグラフィー（LC）が設定されている．しかし，当該方法では GA の類縁物質の一つであるガラクツログリチルリチン酸（GGA：Galacturo glycyrrhizic acid）の分離が不十分であることから試験法の改善が望まれる．令和 6 年度，我々は GEP の LC 条件を緩衝液法に変更して検討を行った．その結果，緩衝液法では GA と GGA が完全分離すること，イオン抑制法では性能条件を満たさないカラムであっても，緩衝液法では性能条件を満たすことを確認した．令和 7 年度は (1) 試料調製法および定量用試薬の改良，ならびに (2) 相対モル感度（RMS：Relative molar sensitivity）を利用した定量法の適用可能性について検討した．その結果，(1) 希エタノールを用いた簡便な試料調製法とグリチルリチン酸標準品を用いることにより，良好な精度で GA を定量できることが確認された．(2) RMS 法では，パラオキシ安息香酸プロピル（PP：Propyl *p*-Hydroxybenzoate）を基準物質とすることで，GEP 中の GA を精度よく定量可能であった．以上より，改良定量法および RMS 定量法はいずれも外原規「カンゾウ抽出末」の試験法として適用可能であることが示された．今後はこれらの定量法について他機関バリデーションを実施し，さらなる妥当性の評価を行う予定である．

A. 目的

カンゾウ及びカンゾウ由来製品は医薬品，医薬部外品，食品など幅広く利用されている．これらの指標成分であるグリチルリチン酸（GA：Glycyrrhizic acid）の定量には，医薬部外品原料規格（外原規）及び日本薬局方（局方）において，液体クロマトグラフィー（LC）が設定されている[1,2]．設定当初以降の両規格においては，イオン抑制法，イオンペア法，緩衝液法の中から主にイオン抑制法が採択されてきた．しかしながら当該方法では，類縁物質の一つであるガラクツログリチルリチン酸（GGA：Galacturo glycyrrhizic acid）の分離性能にカラムによる差があることから，局方では第 17 改正以降緩衝液法へ変更された[3]．一方，現行の外原規 2021 においてもカラムサイズ等に違いはあるが，「カンゾウ抽出末（GEP：Glycyrrhiza Extracted Powder）」の定量法でイオン抑制法が設定されており，試験法の改善が望まれる．

令和 6 年度，我々は GEP の LC 条件を局方の「カンゾウ粗エキス」の分析条件に準拠した緩衝液法に変更し検討を行った．その結果，カラムの種類によらず外原規で規定される性能条件を満たし，GA と GGA も完全分離することを確認した．

本研究では，(1) 試料の調製方法，グリチルリチン酸標準品及び LC 条件を改良した定量法（改良定量法）について検討し，GEP を用いた分析バリデーションを実施した．(2) さらに，局方条件で定量用試薬として定められているグリチルリチン酸標準品より汎用的な試薬を定量用標品に用いた試験法として，現行の GEP の分析法でカラムの選定に用いるパラオキシ安息香酸プロピル（PP：Propyl *p*-Hydroxybenzoate）を基準物質とした相対モル感度（RMS：Relative molar sensitivity）による定量法（RMS 法）の適応可能性について検討した．

B. 方法

B-1. 改良定量法の検討

試薬及び装置

試料のカンゾウ抽出末は外原規適合品を用いた．標準品は，局方グリチルリチン酸標準品，外原規適合グリチルリチン酸モノアンモニウムを用いた．

試薬は，アセトニトリルは富士フイルム和光純薬製 HPLC 用，グリチルリチン酸ジカリウムは東京化成工業製の純度>75%(HPLC)のものを用いた．グリチルリチン酸モノアンモニウムは東京化成工業製の純度>70%(HPLC)のものを用い，局方の試薬である分離確認用グリチルリチン酸一アンモニウムに適合することを確認した．以後，この試薬をグリチルリチン酸モノアンモニウム（分離確認用）と記載する．エタノール（95），酢酸アンモニウム及び酢酸は富士フイルム和光純薬製の試薬特級品を用いた．希エタノールはエタノール(95) 1 容量に精製水を 1 容量加えて調製した．
分析条件は実験ごとに表に記載する．

試料調製

現行法との比較

（調製法 1）GEP 約 15 mg を精密に量り，希エタノールを加えて溶かし正確に 10 mL とした．（調製法 2）GEP 約 15 mg を測り取り，希エタノールを 2.5 mL 加えて時々振り混ぜながら，50℃で 30 分振とうした．冷後，遠心分離し上澄液を分取した．残留物に

希エタノール 2 mL を添加し，同様に操作し，全抽出液を合わせ希エタノールを加え，正確に 10 mL とした．（調製法 3）GEP 約 15 mg を精密に量り，薄めた酢酸（1→50）/アセトニトリル混液（20：11）を加えて溶かし，正確に 10 mL とした．各液を孔径 0.45 μm のメンブランフィルターでろ過し，試料溶液とした．各試料溶液は，3 併行で調製した．（改良定量法標準溶液）グリチルリチン酸標準品約 15 mg を希エタノールに溶かし，正確に 10 mL とし，0.2 mg/mL となるよう希エタノールで希釈して標準溶液とした．(現行法標準溶液)現行法を準用し，「グリチルリチン酸モノアンモニウム」を 80℃，減圧下で 4 時間乾燥後，約 1.5 mg を精密に量り，イオン抑制法における移動相を加えて溶かし，正確に 5 mL とし，標準溶液とした．

改良定量法の妥当性評価

試料溶液は GA 含量が約 30%である GEP 及びグリチルリチン酸ジカリウムを用いて調製した．すなわち，GA 含量約 6%，18%及び 30%に相当する試料は，GEP を約 30 mg，90 mg 及び 150 mg 量り取り，希エタノールを加えて溶かし正確に 100 mL とした．この液を孔径 0.45 μm のメンブランフィルターでろ過し，試料溶液とした．次に，グリチルリチン酸ジカリウムの希エタノール溶液を調製し，GA 含量をグリチルリチン酸標準品を用いて定量した．GA 含量約 40%，50%および 60%に相当する試料溶液は，GEP 150 mg に対してグリチルリチン酸ジカリウム溶液を GA 換算で約 15 mg，30 mg 及び 45 mg 添加した後，上記の方法により調製した．各濃度の試料溶液は，3 併行で調製した．標準溶液はグリチルリチン酸標準品約 20 mg を希エタノールに溶かし，正確に 100 mL とした．室内再現精度は GA 含量約30%に相当する試料につき，試験者，装置，カラムを割付し，各 2 併行で 6 日間分析することにより評価した．

定量

「グリチルリチン酸モノアンモニウム」を標準品とした GA の含量は式（1）に代入して求めた．現行の外原規 2021 では，グリチルリチン酸モノアンモニウムの採取量を乾燥減量により換算しているが，乾燥後，秤量することで代用した．

$$\mathrm{GA}(\%) = \frac{A_\mathrm{T}}{A_\mathrm{S}} \times \frac{W_\mathrm{S}}{W_\mathrm{T} \times \left(1 - \frac{L_T}{100}\right)} \times \frac{822.93}{839.96} \times 100 \quad (1)$$

A_T，A_S：試料溶液及び標準溶液中の GA のピーク面積

W_S，W_T：グリチルリチン酸モノアンモニウム及び試料の採取量

L_T：試料の乾燥減量（%）

グリチルリチン酸標準品を標準品とした GA の量(mg)は式（2）に代入して求め，各採取量からその含量(%)を求めた．

$$\mathrm{GA\ の量（mg）} = W_\mathrm{S} \times \frac{A_\mathrm{T}}{A_\mathrm{S}} \times \text{希釈係数} \quad (2)$$

W_S：脱水物換算したグリチルリチン酸標準品の採取量

A_T，A_S：試料溶液及び標準溶液中の GA のピーク面積

統計解析

真度及び95%信頼区間は6濃度の設定値に対する試料溶液の定量値の割合の総平均（$\bar{x}$）及び分散（Variance）から算出した．併行精度（repeatability relative standard deviation: RSD_r）及び室内再現精度（Intermediate Precision relative standard deviation: RSD_{IP}）を算出する際はMicrosoft社のExcel 365を用い，一元配置分散分析を行い，「グループ内分散」及び「グループ間分散」から，式(3)，(4)により併行標準偏差（σ_r）及び室内標準偏差（σ_{IP}）を算出した．また，各データの総平均（$\bar{x}$）から式(5)，(6)によりRSD_r及びRSD_{IP}を求めた．なお，併行精度ではCochran検定で各濃度の等分散性を確認したうえで，一元配置分散分析を実施した．

$$\sigma_r = \sqrt{\text{グループ内分散}} \tag{3}$$

$$\sigma_{IP} = \sqrt{\frac{\text{グループ間分散} - \text{グループ内分散}}{\text{併行回数}}} \tag{4}$$

$$RSD_r(\%) = \frac{\sigma_r}{\bar{x}} \times 100 \tag{5}$$

$$RSD_{IP}(\%) = \frac{\sqrt{{\sigma_{IP}}^2 + {\sigma_r}^2}}{\bar{x}} \times 100 \tag{6}$$

B-2. RMS定量法の検討

試薬及び装置

グリチルリチン酸標準品はレギュラトリーサイエンス財団から，カンゾウ抽出末（外原規適合品）はA社及びB社より，グリチルリチン酸モノアンモニウム（外原規適合品）はC社より入手した．

パラオキシ安息香酸プロピル（日局試薬，99.9%(LC)），DSS-d_6（3-(trimethylsilyl)propane-1,1,2,2,3,3-d6-sulfonic acid，純度92.4%），パラオキシ安息香酸メチル，パラオキシ安息香酸エチル，パラオキシ安息香酸ブチル，パラオキシ安息香酸イソプロピル，パラオキシ安息香酸イソブチル，エタノール（95）（特級試薬），酢酸，酢酸アンモニウム，アセトニトリルは富士フイルム和光純薬株式会社から，グリチルリチン酸モノアンモニウム（分離確認用）は東京化成から，Methanol-d_4はEurisotopから購入した．希エタノールはエタノール(95) 1容量に精製水を1容量加えて調製した．

ウルトラミクロ天秤はメトラー・トレド製XPR2UV，核磁気共鳴装置（NMR）は日本電子製ECZ600（600 MHz）を用いた．装置条件は実験ごとに表に示す．

基準物質の選定

GEP及び各パラオキシ安息酸エステル類をそれぞれ希エタノールに溶解し，標準原液を調製した．これをGEP 1.5 mg/mL，パラオキシ安息香酸エステル類0.05 mg/mLとなるように希釈し，緩衝液法条件下におけるUV-Visスペクトルを測定した．また，標準原液をGEP 0.75 mg/mL，パラオキシ安息香酸エステル類0.025 mg/mLとなるよう混合し，HPLCによりUVクロマトグラムを測定した．

物質量比（Rn）の算出

グリチルリチン酸標準品20 mg，PP 5 mgおよび定量NMR（qNMR：quantitative NMR）

用標準物質 DSS-d_6 2 mg を精密に量り取り，Methanol-d_4 4 mL に溶解し，qNMR 用混合試料溶液を調製した．基準物質及び化合物の分子量，秤量値及びプロトン当たりの各シグナル強度を式（7）に代入し，Rn を算出した．試料は各 3 回測定し，得られたシグナルの平均値を算出した．

$$Rn = \frac{n_T}{n_S} = \frac{I_T}{I_S} \times \frac{H_S}{H_T} \qquad (7)$$

n_T，n_S：対象物質及び基準物質の物質量
H_T，H_S：対象物質及び基準物質の特定基のプロトン数
I_T，I_S：対象物質及び基準物質の特定基のシグナル強度

応答比（Rr）の算出

qNMR 用混合試料溶液を希エタノールを用いて, GA 濃度が 1.0 mg/mL, 0.8 mg/mL, 0.4 mg/mL，0.2 mg/mL，0.1 mg/mL になるよう希釈し, HPLC 用混合標準液とした．混合標準液の濃度は外原規における GEP 中の GA 含量の規格値範囲 12.0～50.0%における直線性を確認するため，GEP 中の GA 含量換算で 6.66%，13.3%，26.6%，53.3%及び 66.6%に相当するよう希釈した．測定波長 254 nm におけるクロマトグラムのピーク面積を式（8）に代入し，Rr を算出した（5 装置）．装置 1 及び 2 はそれぞれ溶液 1 及び 2 を希釈して測定した．装置 3，4 及び 5 は，装置間差を確認するため，同一の溶液 3 を希釈して測定した．

$$Rr = \frac{A_T}{A_S} \qquad (8)$$

A_T，A_S：対象物質及び基準物質のピーク面積

RMS の算出

GA の PP に対する RMS はそれぞれの測定条件における Rr 及び対応する溶液における Rn を式（9）に代入し，その平均により求めた．

$$\mathrm{RMS} = \frac{R_r}{R_n} \qquad (9)$$

試料及び標準液の調製

「グリチルリチン酸モノアンモニウム」及び GEP は必要量を秤量後, 希エタノールに溶かし，正確に 100 mL とした．「グリチルリチン酸モノアンモニウム」は 3 併行，GEP は 6 併行で調製した．必要に応じて 0.45 μm メンブランフィルターでろ過し，試料溶液とした．「グリチルリチン酸モノアンモニウム」の定量の際は PP 約 25 mg を希エタノールに溶かし，正確に 50 mL とした．この液約 5 mL を正確にとり，希エタノールを加えて正確に 50 mL とし，PP 標準溶液とした．GEP の定量の際は PP 約 50 mg を希エタノールに溶かし, 正確に 50 mL とした．この液約 2.5 mL を正確にとり，希エタノールを加えて正確に 50 mL とし，PP 標準溶液とした．グリチルリチン酸標準品は約 20 mg を希エタノールに溶かし，正確に 100 mL とし，GA 標準溶液とした．グリチルリチン酸モノアンモニウム（分離確認用）5 mg を希エタノール 10 mL に溶かし，システム性能確認用標準溶液とした．

定量

PP を標準品とした RMS 法による GA の含量は式（10）に代入して求めた.

$$\mathrm{GA}(\%) = \frac{W_{\mathrm{PP}}}{W_{\mathrm{T}}} \times \frac{A_{\mathrm{GA}}}{A_{\mathrm{PP}}} \times \text{希釈係数} \times \frac{M_{\mathrm{GA}}}{M_{\mathrm{PP}}} \div \text{RMS 係数} \times 100 \quad (10)$$

W_{PP}, W_{T}：基準物質及び試料の採取量（mg）

A_{GA}, A_{PP}：対象物質及び基準物質のピーク面積

M_{GA}, M_{PP}：対象物質及び基準物質の分子量

グリチルリチン酸標準品を標準品とした GA の含量は式（2）に代入して求めた.

統計解析

装置内 RSD 及び装置間 RSD は $\mathrm{RSD_r}$ 及び $\mathrm{RSD_{IP}}$ と同様に Microsoft 社の Excel 365 を用い，一元配置分散分析を行い式(3)，(4)，(5)，(6)により求めた.

C. 結果と考察

（1） 改良定量法の検討

現行法との比較

外原規における GEP の定量法（現行法）及び局方「カンゾウ粗エキス」の定量法の概要を表 1 に記載する [1,2]. 現行法では試料約 0.25 g をイオン抑制法の移動相（薄めた酢酸/アセトニトリル混液）で溶解し，フィルターろ過を行い測定試料としている．しかしながら，昨年度の検討により当該移動相を用いた LC 条件では GA とその類縁物質である GGA の分離が不十分であり，移動相の変更が必要であることが示された．そこで，GEP の前処理溶媒において，移動相に代えて局方「カンゾウ粗エキス」の定量法で用いられている希エタノールが適応できるか検討した. さらに, 同定量法に規定されている加温，遠心分離等の工程の必要性について検討した．測定試料は，GEP 約 15 mg を希エタノールで溶解し調製した試料溶液（調製法 1），希エタノールで溶解後，加温，遠心分離等の工程を経て調製した試料溶液（調製法 2），現行の外原規に準じた方法で調製した試料溶液（調製法 3）の 3 法を用意した（表 2）. 各調製法は各試料溶液中の GA 量で評価することとし，GA の定量法は局方「カンゾウ粗エキス」に準拠し，LC 条件には緩衝液法を, 定量用試薬にはグリチルリチン酸標準品を，分析用カラムサイズは 4.6×150 mm を用いた（表 3）.

GEP 中の GA の定量結果は，調製法 1～3 においてそれぞれ, Lot.A で 30.7%, 31.0% 及び 32.2%，Lot.B で 31.0%，31.0%及び 31.5%, Lot.C で 31.8%, 31.0%及び 32.3% であり，いずれのロットにおいても各調製法間で概ね一致し, 各 RSD も良好であった. 以上の結果から, 簡便な操作でありながら, 現行の外原規および局方「カンゾウ粗エキス」の前処理法と同等の抽出効率が得られる調製法 1 が，試料溶液調製法として適していると考えられた．以後，表 4 に示す定量法を，本研究における改良定量法と定義する.

上記試験と並行して，改良定量法による定量結果と現行法における定量結果を比較するために，改良定量法の分析に用いた試料溶液（調製法 3）を現行法に準拠した標準溶液及び条件で分析し，改良定量法と比較した．現行法では使用するカラムについてサイズが 4.0×300 mm であることを定めて

いるが, 保有するカラムは, カラムの選定において規定される PP 及び GA の混合溶液を測定した時, GA, PP の順に溶出し, それぞれのピークが完全に分離するという条件を満たしていなかった. そこで現行法による定量は, サイズ規定は満たすが, カラムの選定条件を満たさないカラム（現行法 1）及び, カラムの選定条件は満たすが, 外原規一般試験法に準じ, サイズを変更したカラム (現行法 2) の 2 条件で実施した (表 5). また, 現行法 1 ではカラムの耐圧による制限のため, 移動相の流量を現行法の条件より変更して測定した.

それぞれの条件において, LC 条件にイオン抑制法を用いる現行法 1 及び 2 では, GA 及び GGA の分離度が 1.5 を下回るか, あるいは分離していなかった. 一方で, 改良定量法では, 両ピークの分離度は 1.5 以上であった(図 1). このことから正確な定量値を得るために, 改良定量法においても, システム適合性として GA と GGA の分離度が 1.5 以上であることを設定することが適切であると考えられた.

GEP 3 ロットにおける各条件の GA 定量値は, 改良定量法で 30.7～31.8%であったのに対し, 現行法 1 及び 2 ではそれぞれ 47.5～49.4%, 及び 52.0～53.4%であり, 両者の間には約 20%の乖離が認められた. そこで, 現行法で定量用試薬として用いる「グリチルリチン酸モノアンモニウム」3 ロットを改良定量法により定量したところ, GA 含量は 67%～70%程度であった. グリチルリチン酸標準品を用いた標準溶液では GA のピークが明瞭に認められ, GGA 由来のピークは認められなかった一方で,「グリチルリチン酸モノアンモニウム」では GA 以外のピークが多数認められた（図 2). 現行法では GA と GGA の分離が不十分であること及び今回使用した定量用試薬「グリチルリチン酸モノアンモニウム」の GA 含量が低いことが改良定量法との値の乖離の原因であると考えられた.

改良定量法の妥当性評価

外原規「カンゾウ抽出末」では GA の含量規格が 12.0～50.0%と定められている. そこで, ICH Q2[4]を参考に規格範囲の約 80～120%の GA 含量の試料を用いて改良定量法の範囲, 特異性（選択性), 真度, 併行精度 (RSD_r) 及び室内再現精度 (RSD_{IP}) を評価した.

分析に先立ち, 参考とした局方「カンゾウ粗エキス」[2]の定量法におけるシステム適合性に適合することを確認した.

範囲は, グリチルリチン酸標準品より調製した規格値を含む 6 濃度（試料中含量に換算して 2.5%, 4.9%, 12.3%, 30.8%, 49.3%及び 61.6%）の GA 標準溶液を測定し, その定量結果について最小二乗法を用いた回帰分析を行うことで評価した. その結果, 2.5～61.6%の範囲において相関係数は r=0.9999 であり, 濃度 0 におけるレスポンスの 95%信頼区間は原点を含んでいたことから, 良好な直線性が認められた（図 3).

分析法の特異性（選択性), 真度, RSD_r 及び RSD_{IP} は GEP 及びグリチルリチン酸ジカリウムから調製した GA 含量約 6%, 18%, 30%, 40%, 50%及び 60%の試料溶液（試料 1～6）を用いて評価した（表 6).

特異性(選択性)の評価基準は試料溶液中の GA のピークが GGA と分離すること及び GA ピーク中の紫外吸収スペクトルが一

致することとした．各試料溶液について，GA と GGA のピークは分離度 1.5 以上であり，GA ピーク中の 3 点の紫外吸収スペクトルはいずれも一致した．このことから本法の特異性（選択性）が示された．

次に，改良定量法の真度を求めるために本法の定量値を，標準溶液の GA 含量と比較した．すなわち，改良定量法による試料 3（GEP 採取量 150 mg）の GA 定量値を基準とし，GEP の採取量，グリチルリチン酸ジカリウム溶液の濃度，添加量及び GA 定量値から真度を求めた．RSD_r は 3 併行の各試料から得られた値から求めた．RSD_{IP} は，試料 3 について試験者，装置，カラムを表 7 及び 8 のように割付け，各 2 併行で測定した値から求めた．真度，RSD_r 及び RSD_{IP} は 99.9%，0.24%，0.61%といずれも良好なものであった．改良定量法では試料採取量を現行法より少ない 150 mg に設定したが，特異性，範囲，真度及び精度において良好な結果が得られ，本法の妥当性が示された．

(2)　RMS 法の検討

RMS の決定

相対モル感度（RMS：relative molar sensitivity）とは，任意の検出器における単位物質量当たりの応答について，基準物質に対する分析対象物質の感度比として定義され，特定の分析条件下における応答比（Rr）と物質量比（Rn）から算出される．一般に，化合物間の RMS は物質固有の値であり，これを用いることで，ある化合物の応答量から他の化合物の応答量を算出することが可能である．したがって，HPLC 等の相対定量においては，RMS を用いることで分析対象物質の標準品に代わり，安定性や安全性等の観点で取り扱いに優れる物質を基準物質として，分析対象物質を定量することが可能となる．RMS 法は既にわが国の公定書において採用実績があり，第十八改正日本薬局方では生薬ソヨウ，第十八改正日本薬局方第二追補ではブシ配合処方エキスにおいて，RMS を利用した試験法が収載されている [5,6]．本研究では，定量用標品に日本薬局方標準品より汎用的な試薬を適応することを目的に，RMS 法を用いた GEP の定量法を検討した．

RMS 法での定量では適切な基準物質を選定する必要がある．基準物質の望ましい条件としては，安定，高純度，安価，安全であり，測定対象物質と近い吸収極大（λmax）を有していることがあげられる．また，GEP 中の GA の定量に用いることを考慮すると，緩衝液法の LC 条件で GA と明確に分離する必要がある．本研究では，現行の GEP の定量において，カラムの選定に用いられる物質である PP とその類縁化合物であるパラオキシ安息香酸メチル（MP：Methyl *p*-Hydroxybenzoate），パラオキシ安息香酸エチル（EP：Ethyl *p*-Hydroxybenzoate），パラオキシ安息香酸イソプロピル（iPP：Isopropyl *p*-Hydroxybenzoate），パラオキシ安息香酸ブチル（BP：Butyl *p*-Hydroxybenzoate）及びパラオキシ安息香酸イソブチル（iBP：Isobutyl *p*-Hydroxybenzoate）を基準物質の候補とした（図 4）．

まず，これらの化合物及び GA の極大吸収を確認するため，GEP 及び各パラオキシ安息酸エステル類の UV-Vis スペクトルを測定した（図 5）．その結果，GA の極大吸

収は 253 nm であり，パラベン類の極大吸収はいずれも 255 nm 付近であった．さらに，これらの混合標準溶液を緩衝液法の LC 条件で測定したところ，いずれのパラオキシ安息酸エステル類も良好に GA と分離した（図 6）．iBP 及び BP はピークがややブロード気味であること，保持時間が長く分析に時間がかかることから，基準物質として適当ではないと判断した．一方で，MP，EP，iPP 及び PP はピーク形状も良好であり，RMS の基準物質として使用可能であることが示唆された．本研究では，GEP の試験法で使用実績があることを考慮し，PP を基準物質に選定した．

GA の PP に対する RMS を算出するため，混合試料溶液を 3 調製し，^{1}H-qNMR 及び HPLC を用いて Rn 及び Rr を算出した．分析条件は表 9 及び表 10 に示す．^{1}H-qNMR による Rn の算出では，不純物由来のシグナルが認められず，他の化合物のシグナルと重ならないものを定量シグナルとして選定し（図 7），各化合物のプロトン当たりのシグナル強度比より GA の PP に対する Rn を算出した．次に，qNMR 用混合試料溶液を希エタノールで 5 濃度に希釈し，HPLC における Rr を求めた（図 8）．この操作を溶液 1 及び 2 では 1 回，溶液 3 では 3 回，試験者及び分析装置を別にして繰り返した．溶液濃度ごとの Rr は同一装置内でほぼ一致した値であり，装置内 RSD は 0.12～0.28%と良好な値であった．これは当該希釈範囲において GA 及び PP の濃度とピーク面積に比例関係が認められ，RMS 法が適応可能であることを示している．

最後に，得られた Rr を対応する溶液の Rn で除し GA の PP に対する RMS を算出した（表 11）．装置間 RSD は 1.79%であり，既報[7-10]と比較しても許容範囲のばらつきであることから，定量に用いる係数は 5 装置での測定結果の平均値である 0.7989 を採用することとした．

RMS 法による GA の定量

RMS 法の真度及び精度を評価するために，グリチルリチン酸モノアンモニウムを用いて GEP 採取量換算でそれぞれ約 6%，30%，60%に相当する GA を含む試料溶液を作成し，RMS 法及び改良定量法で GA 含量を定量した．分析に先立ち，単波長の UV-Vis 検出器及び多波長の PDA 検出器を含んだ 3 装置，4 検出器（表 12）において局方「カンゾウ粗エキス」を準用したシステム適合性を確認した．すなわち，システム性能確認用標準溶液を測定時に，GA 及び GGA の分離度が 1.5 以上であること及び，各 GA，PP 標準溶液を 6 回測定時に各ピーク面積の相対標準偏差が 1.5%以下であることを確認した（図 9，表 13）．

RMS 法により求めたそれぞれの試液に対する GA 濃度は 6.0%，30.1%及び 60.3%であった．改良定量法による定量値を基準とした真度は各装置において 95.7～99.5%となり，その平均値は 98.2%であった．このことから，RMS 法による定量値は改良定量法で求めた定量値と一致することが示された．また，装置内 RSD は 0.41～0.68%，同一の試料溶液及び標準溶液を測定することにより求められた装置間 RSD は 1.23～1.57%であり，高い再現性が示された．

次に，「カンゾウ抽出末」2 社各 3 ロットを用いて各 6 併行で RMS 法による定量を行った．分析には上記試験と同様に同一の

試料溶液及び標準溶液を 3 装置，4 検出器で分析した．RMS 法により算出した GA 含量の装置平均は A 社 3 ロットにおいて，29.4%，29.3%及び 29.8%，B 社 3 ロットにおいて 29.6%，30.0%及び 30.5%であった（表 14）．装置内 RSD は 0.33～0.58%，装置間 RSD は 1.38～1.68%であり，良好な再現性が示された．また，上記と同様に求めた真度は，各装置において 96.8～100.1%となり，その平均は 98.7%であった．RMS 法による定量結果は，改良定量法による定量結果より装置間差があり，その値もわずかに低かったが，「カンゾウ抽出末」中の GA 含量の規格である 12.0～50.0%の範囲において，ほとんど影響を及ぼさないものと考えられた．以上より，PP を基準物質として用いた RMS による定量法は，GEP 中の GA 定量法として，適応可能であることが示された．

D. 結論

本研究ではまず，GEP の試料調製法と定量法を検討した．調製法は試料採取量を減らし，希エタノールに溶解する簡便な方法が適応可能であった．これにグリチルリチン酸標準品を用いた定量法を組み合わせた改良定量法は，規格値を含む様々な GA を含む GEP 試料の測定において，優れた特異性，真度及び再現性を示した．

次に，PP を用いた RMS 法による定量法を検討した．^{1}H-qNMR 及び HPLC により算出した GA の PP に対する RMS は 0.7989 であった．この係数を用いてカンゾウ抽出末中の GA を定量したところ，その真度は 98.7%，装置内 RSD は 0.33～0.58%，装置間 RSD は 1.38～1.68%となり，良好な結果が得られた．以上より，PP を基準物質として用いた RMS による定量法は，GEP 中の GA 定量法として適応可能であると考えられた．

今後はこれらの定量法について他機関バリデーションを実施し，さらなる妥当性の評価を行う予定である．

E. 研究発表

1. 学会発表

1） 岩橋孝祐, 桑原千雅子, 内山奈穂子：医薬部外品原料規格「カンゾウ抽出末」の定量法の改良について，第 62 回全国衛生科学技術協議会年会（薬-10），（2025.11.7，群馬）．

2） 岩橋孝祐，桑原千雅子，細江潤子，田中優樹，内山奈穂子: 医薬部外品原料規格「カンゾウ抽出末」の定量法の検討（27-52-pm2-05），日本薬学会第 146 年会（2026.3.27，大阪）

3） 田中優樹，細江潤子，東阪嘉子，大嶋直浩，岩橋孝祐，桑原千雅子，久保田領志，内山奈穂子: 医薬部外品原料規格「カンゾウ抽出末」の相対モル感度を利用した定量法の開発（27-52-pm2-03），日本薬学会第 146 年会（2026.3.27，大阪）

2. 誌上発表

なし

F. 知的所有権の取得状況

なし

G. 引用文献

1）厚生労働省,「医薬部外品原料規格 2021

について」(令和 3 年 3 月 25 日付薬生発第 0325 第 1 号．厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）(2021).
2）厚生労働省，第十九改正日本薬局方（令和 8 年 4 月 10 日厚生労働省告示第 193 号）(2026)
3）厚生労働省，第十七改正日本薬局方（平成 28 年 3 月 7 日厚生労働省告示第 64 号）(2016)
4）厚生労働省，「分析法バリデーションに関するガイドラインについて」（令和 7 年 10 月 9 日付医薬薬審発 1009 第 1 号．厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）
5）厚生労働省，第十八改正日本薬局方（令和 3 年 6 月 7 日厚生労働省告示第 220 号）(2021)
6）厚生労働省，第十八改正日本薬局方第二追補（令和 6 年 6 月 28 日厚生労働省告示第 238 号）(2024).
7）西崎ら，食品衛生科学雑誌，59，1-10 (2018).
8）Masumoto, N., et al.: J. Nat. Med., 73, 566–576 (2019).
9）内山ら，薬学雑誌，143, 951-962, (2023)
10）Masumoto, N., et al.: Chem. Pharm. Bull., 73, 650–657 (2025).

表 1 局方「カンゾウ粗エキス」及び外原規「カンゾウ抽出末」の定量法

	局方「カンゾウ粗エキス」	外原規「カンゾウ抽出末」
採取量	0.15 g	0.25 g
試料調製法	試料約0.15 gに希エタノール25 mLを加えて時々降り混ぜながら、50℃で30分振とう。冷後、遠心分離し上澄液を分取。残留物に希エタノール20 mLを添加し、同様に操作。全抽出物を合わせ希エタノールを加え、100 mLに定容し、試料溶液とする。	試料約0.25 gに移動相を加えて溶かし、100 mLに定容する。0.45 μmメンブランフィルターでろ過し試料溶液とする。
移動相	酢酸アンモニウム3.85 gを水720 mLに溶かし、酢酸（100）5 mL及びアセトニトリル280 mLを加える。	薄めた酢酸（100）（1→50）/アセトニトリル混液（20：11）
定量用試薬	局方グリチルリチン酸標準品	「グリチルリチン酸モノアンモニウム」
カラム	ODSカラム（4.6×150 mm, 5μm）	ODSカラム（4.0×300 mm, 5μm）
カラム温度	約40℃	約40℃
流量	GAの保持時間が約15分になるように調整する。	GAの保持時間が約10分になるように調整する。
注入量	10 μL	20 μL
システム適合性（カラムの選定）	GAとGGAの分離	GAとPPの分離と溶出順

表 2 試料調製法

	調製法1	調製法2	調製法3
試料重量	約15 mg	約15 mg	約15 mg
溶媒	希エタノール	希エタノール	薄めた酢酸（1→50）/アセトニトリル混液（20：11）
操作	希エタノールを加えて溶かし、10 mLに定容する。	希エタノール2.5 mLを加えて時々振り混ぜながら、50℃で30分振とう。冷後、遠心分離し上澄液を分取。残留物に希エタノール2 mLを添加し、同様に操作。全抽出物を合わせ希エタノールを加え、10 mLに定容しする。	薄めた酢酸（1→50）/アセトニトリル混液（20：11）を加えて溶かし、10 mLに定容する。
フィルターろ過	あり	あり	あり

表 3 試料調製法検討時の分析条件

移動相	緩衝液法
装置	Alliance e2695
検出器	PDA2998 Detector
カラム	A社ODSカラム (4.6×150 mm, 5 μm)
カラム温度	40℃
流量	1.23 mL/min
注入量	10 μL

表 4 改良定量法と局方及び外原規の定量法

	改良定量法	局方「カンゾウ粗エキス」	外原規「カンゾウ抽出末」
採取量	0.15 g	0.15 g	0.25 g
試料調製法	試料約0.15 gに希エタノールを加えて溶かし、100 mLに定容する。0.45 μmメンブランフィルターでろ過し試料溶液とする	試料約0.15 gに希エタノール25 mLを加えて時々降り混ぜながら、50℃で30分振とう。冷後、遠心分離し上澄液を分取。残留物に希エタノール20 mLを添加し、同様に操作。全抽出物を合わせ希エタノールを加え、100 mLに定容し、試料溶液とする。	試料約0.25 gに移動相を加えて溶かし、100 mLに定容する。0.45 μmメンブランフィルターでろ過し試料溶液とする。
移動相	酢酸アンモニウム3.85 gを水720 mLに溶かし、酢酸（100）5 mL及びアセトニトリル280 mLを加える。	酢酸アンモニウム3.85 gを水720 mLに溶かし、酢酸（100）5 mL及びアセトニトリル280 mLを加える。	薄めた酢酸（100）（1→50）/アセトニトリル混液（20：11）
定量用試薬	局方グリチルリチン酸標準品	局方グリチルリチン酸標準品	「グリチルリチン酸モノアンモニウム」
カラム	ODSカラム （4.6×150 mm, 5 μm）	ODSカラム （4.6×150 mm, 5μm）	ODSカラム （4.0×300 mm, 5μm）
カラム温度	約40℃	約40℃	約40℃
流量	GAの保持時間が約15分になるように調整する。	GAの保持時間が約15分になるように調整する。	GAの保持時間が約10分になるように調整する。
注入量	10 μL	10 μL	20 μL
システム適合性 （カラムの選定）	GAとGGAの分離	GAとGGAの分離	GAとPPの分離と溶出順

表 5 改良定量法及び現行法の分析条件

定量法	改良定量法	現行法1	現行法2
標準品	日局グリチルリチン酸標準品	「グリチルリチン酸 モノアンモニウム」	「グリチルリチン酸 モノアンモニウム」
溶媒	希エタノール	移動相	移動相
移動相	緩衝液法	イオン抑制法	イオン抑制法
装置	Alliance e2695	ACQUITY Arc	Prominence-i
検出器	2998 PDA Detector	2998 PDA Detector	LC-2030 UV Detector
カラム	A社ODSカラム （4.6×150 mm, 5 μm）	A社ODSカラム （4.0×300 mm, 5 μm）	B社ODSカラム （4.6×150 mm, 5 μm）
注入量	10 μL	20 μL	20 μL
流量	GAの保持時間が約15分となるように調整	カラムの耐圧に合わせて調整	GAの保持時間が約10分となるように調整

表 6 分析法バリデーションにおける試料条件

試料	1	2	3	4	5	6
GEP秤量値(mg)	30	90	150	150	150	150
GA添加量(mg)	-	-	-	15	30	45
GA含量(%)	約6%	約18%	約30%	約40%	約50%	約60%

表 7 分析法バリデーションにおける分析条件

	A	B
装置	Alliance e2695	Prominence-i
検出器	2998 PDA Detector	LC-2030 UV Detector
カラム	A社ODSカラム 4.6×150 mm, 5μm	C社ODSカラム 4.6×150 mm, 5μm

試料 1, 2, 3, 4, 5, 6 は条件 A，別途，試料 3 は室内再現精度として表 8 に示す条件で分析した.

表 8 室内再現精度評価時の装置割付け

実験日	割付		
	試験者	装置	カラム
1日目	1	A	A
2日目	1	B	A
3日目	1	A	B
4日目	2	B	B
5日目	2	A	B
6日目	2	B	A

表 9 qNMR 装置条件

装置名	ECZ600（600MHz）
プローブ	SCプローブ
溶媒	Methanol-d_4
基準物質	DSS-d_6
観測核	^{1}H
観測スペクトル幅	20 ppm
取り込み時間	4秒
積算回数	16～32回
取り込み点数	0.25 Hz
パルス幅と角度	90°
遅延時間	60 秒
スピン	OFF
温度	25 ℃
^{13}C デカップリング	MPF-8

表 10 RMS 算出時の HPLC 分析条件

	装置1	装置2	装置3	装置4	装置5
装置	UltiMate3000（Thermo Fisher Scientific）	UPLC H-Class（Waters）	LC-20A（Shimadzu）	LC-20AD（Shimadzu）	UPLC H-Class（Waters）
検出器	Diode Array Detector（Thermo Fisher Scientific）	PDA eλ detector（Waters）	Diode Array Detector（Shimadzu）	SPD-M20A（Shimadzu）	PDA eλ detector（Waters）
カラム	A社ODSカラム	A社ODSカラム	A社ODSカラム	A社ODSカラム	A社ODSカラム
サイズ	4.6×150 mm, 5 μm	4.6×150 mm, 5 μm	4.6×150 mm, 5 μm	4.6×150 mm, 5 μm	4.6×150 mm, 5 μm
流量	1.2 mL/min	1.2 mL/min	1.5 mL/min	1.1 mL/min	1.2 mL/min
カラム温度	40℃	40℃	40℃	40℃	40℃
移動相	酢酸アンモニウム3.85 gを水720 mLに溶かし，酢酸(100) 5 mL及びアセトニトリル280 mLを加えた				
試料	溶液1	溶液2	溶液3	溶液3	溶液3
注入量	10 μL	10 μL	10 μL	10 μL	10 μL
測定波長	254 nm	254 nm	254 nm	254 nm	254 nm

表 11 GA の PP に対する RMS

試料 HPLC条件	溶液1 装置1	溶液2 装置2	溶液3 装置3	溶液3 装置4	溶液3 装置5	平均
Rr*	0.6402	0.6045	0.6477	0.6254	0.6287	
Rn	0.7848	0.7630	0.7968	0.7968	0.7968	
RMS	0.8157	0.7923	0.8129	0.7848	0.7890	0.7989

*5 濃度の平均より求めた

表 12 GA 定量時の分析条件

装置条件	A	B	C	D
装置	Alliance e2695 (Waters)	Alliance e2695 (Waters)	UPLC H-Class PLUS (Waters)	Prominence-i LC-2030C (Shimadzu)
検出器	2998 PDA Detector (Waters)	2489 UV/Vis Detector (Waters)	PDA eλ Detector (Waters)	LC-2030 UV Detector (Shimadzu)
カラム	A社ODSカラム (4.6×150 mm, 5 μm)	A社ODSカラム (4.6×150 mm, 5 μm)	A社ODSカラム (4.6×150 mm, 5 μm)	A社ODSカラム (4.6×150 mm, 5 μm)
カラム 温度	40℃	40℃	40℃	40℃
移動相	酢酸アンモニウム3.85 gを水720 mLに溶かし，酢酸(100) 5 mL及びアセトニトリル 280 mLを加える			
注入量	10 μL	10 μL	10 μL	10 μL
流量	1.15 mL/min	1.15 mL/min	1.12 mL/min	1.10 mL/min
測定波長	254 nm	254 nm	254 nm	254 nm

表 13 各分析条件におけるシステム適合性

分析条件	A	B	C	D
GGAとGAの分離度	1.9	1.9	2.1	2.0
GA測定時のRSD（%）	0.53	0.53	0.18	0.02
PP測定時のRSD（%）	0.43	0.45	0.15	0.03

表 14 分析条件 A-D における RMS 法及び改良定量法による「カンゾウ抽出末」中の GA 含量

分析条件	Lot.A-1		Lot.A-2		Lot.A-3		Lot.B-1		Lot.B-2		Lot.B-3		真度（%）
	RMS	改良定量法	RMS	改良定量法	RMS	改良定量法	RMS	改良定量法	RMS	改良定量法	RMS	改良定量法	
GA含量（%）	29.4	29.8	29.3	29.7	29.8	30.2	29.6	30.0	30.0	30.4	30.5	31.0	98.7
装置内RSD	0.58	0.57	0.45	0.44	0.39	0.38	0.34	0.33	0.52	0.51	0.33	0.33	
装置間RSD	1.68	0.57	1.55	0.45	1.51	0.38	1.42	0.36	1.43	0.63	1.38	0.55	

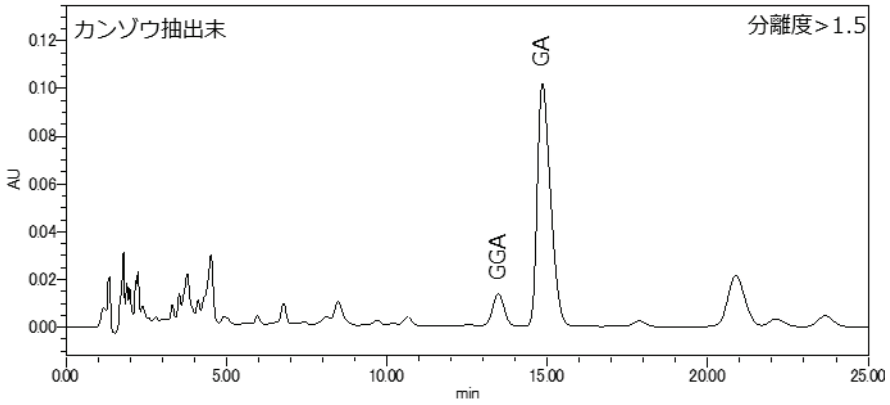


図 1 改良定量法による試料溶液の UV クロマトグラム

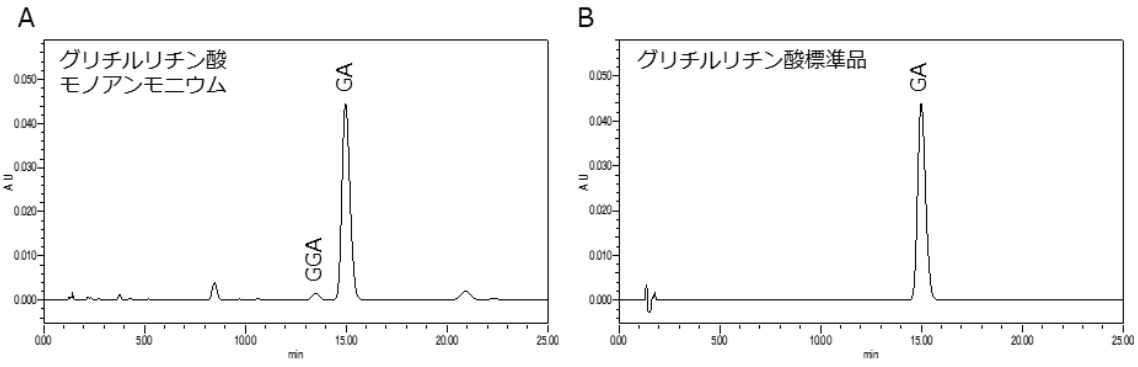


図 2 改良定量法の UV クロマトグラム
（A）グリチルリチン酸モノアンモニウム及び（B）局方グリチルリチン酸標準品の
改良定量法における UV クロマトグラム

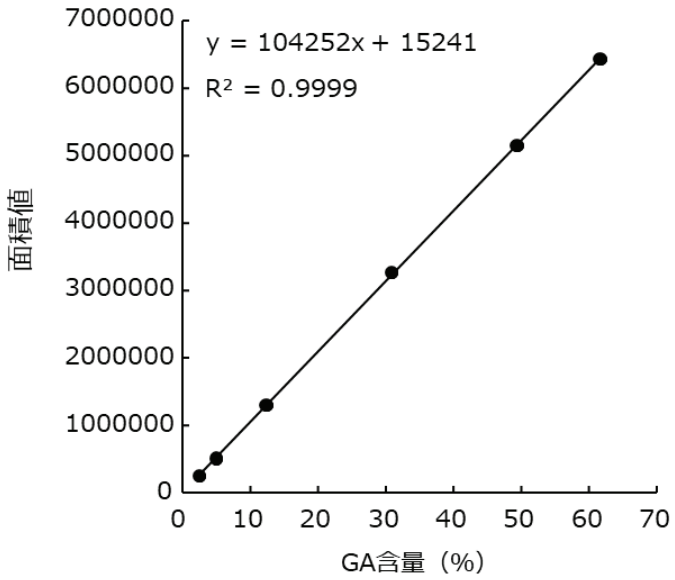

y = 104252x + 15241
R² = 0.9999
面積値
GA含量（%）
7000000
6000000
5000000
4000000
3000000
2000000
1000000
0
0
10
20
30
40
50
60
70

図 3 標準溶液の検量線

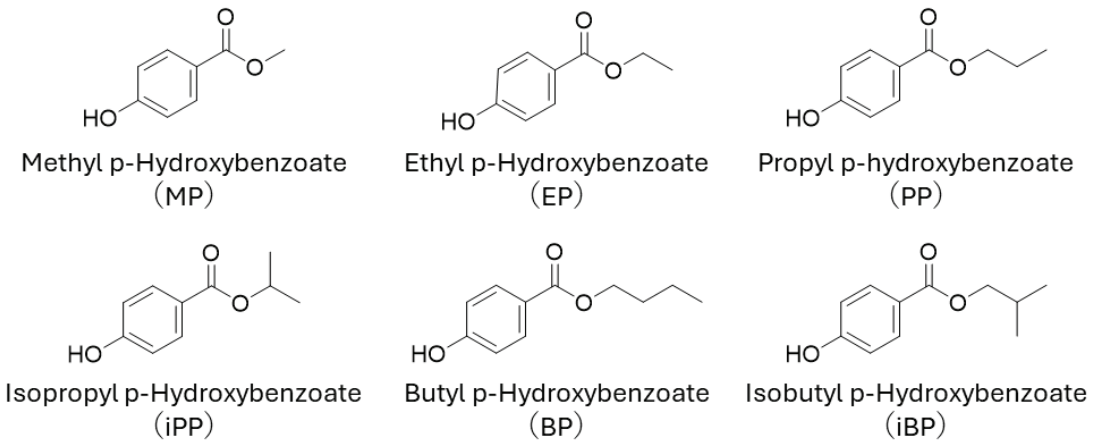


図 4　検討した基準物質の構造式

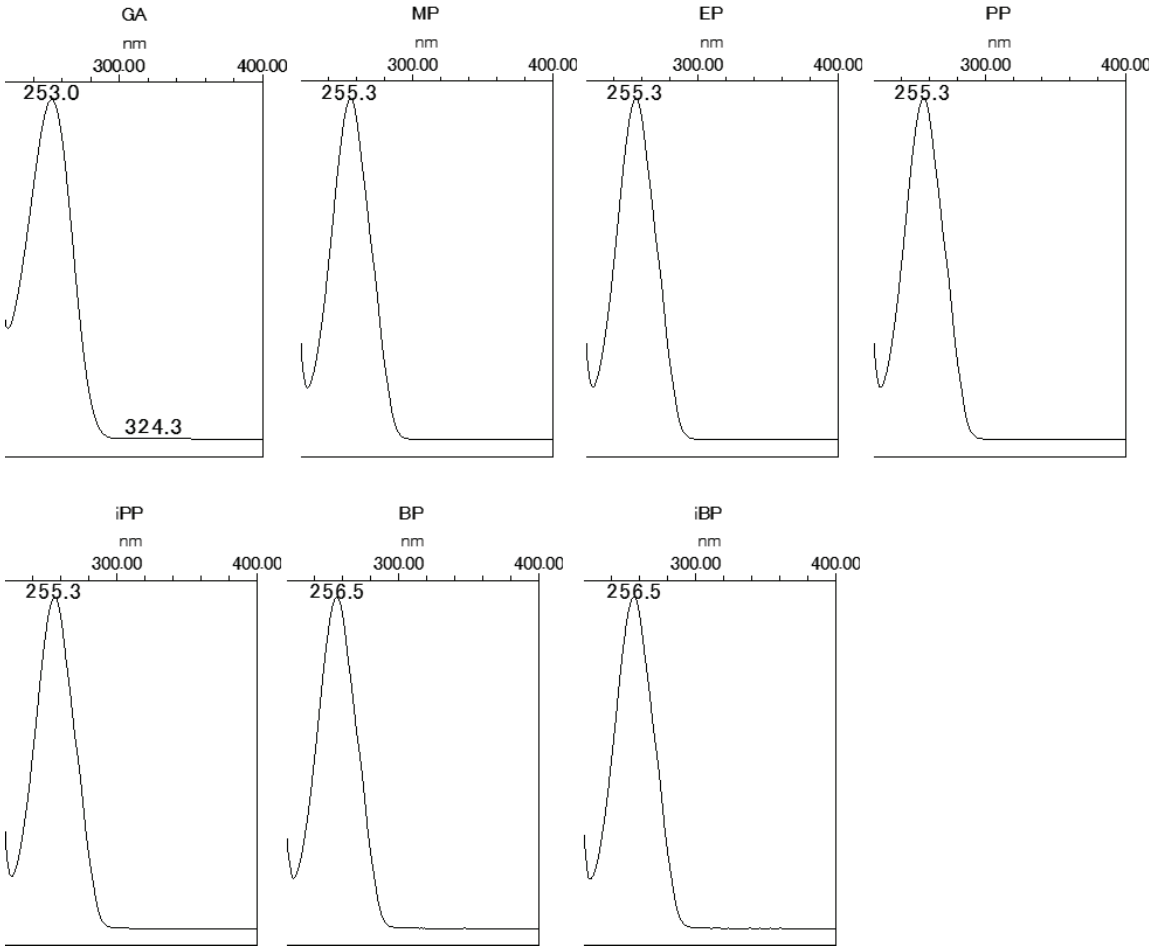


図 5　GA 及びパラオキシ安息香酸エステル類の UV-Vis スペクトル

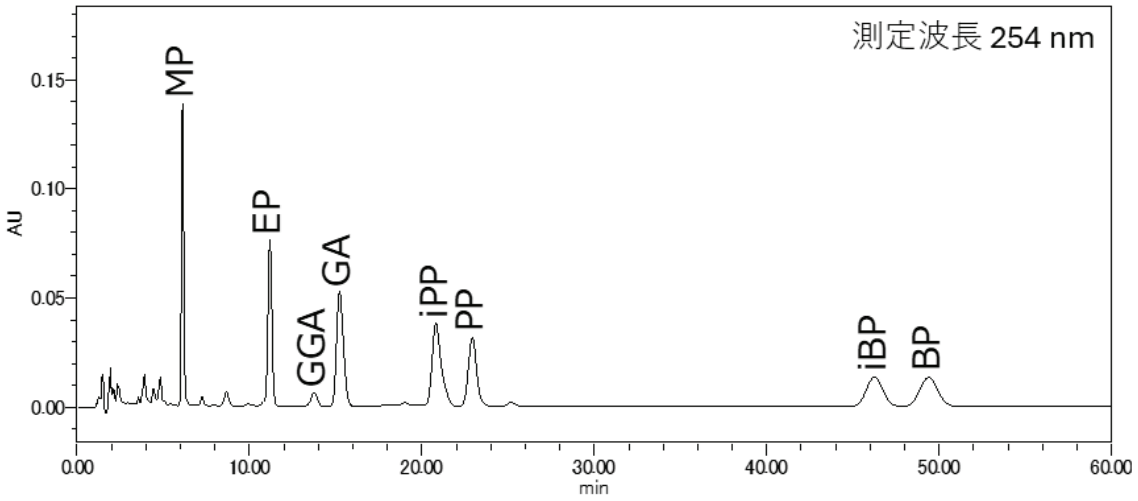


図 6　GA 及びパラオキシ安息香酸エステル類の UV クロマトグラム

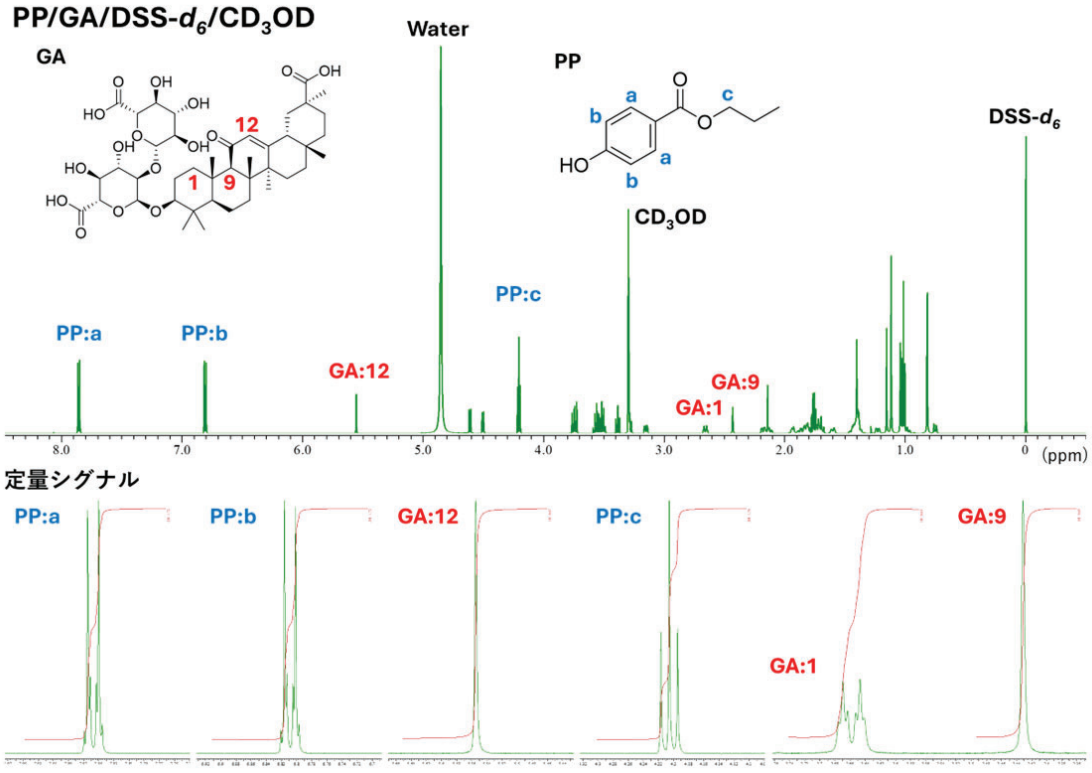


図 7 混合試料溶液の ^{1}H-qNMR スペクトル

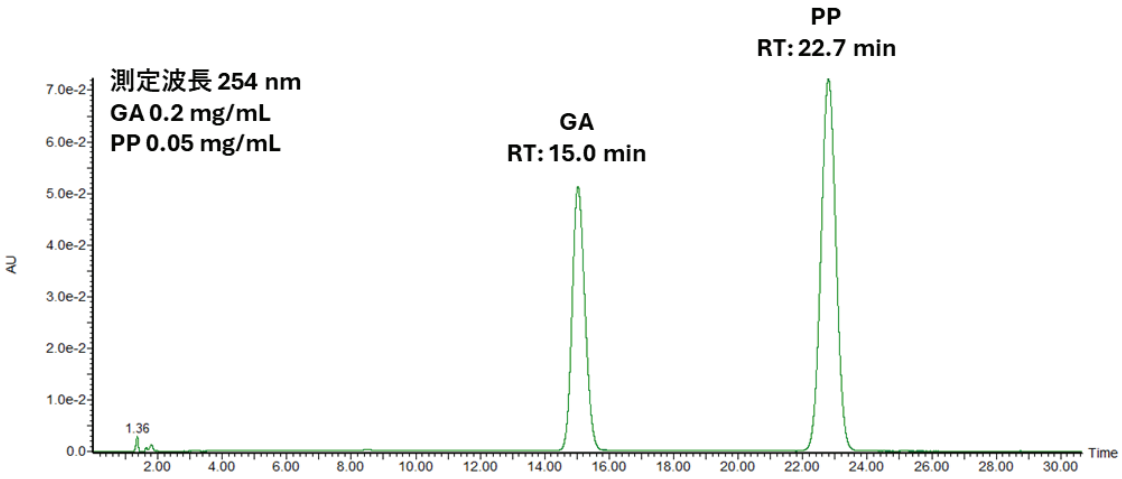


図 8 混合標準液の代表的な UV クロマトグラム

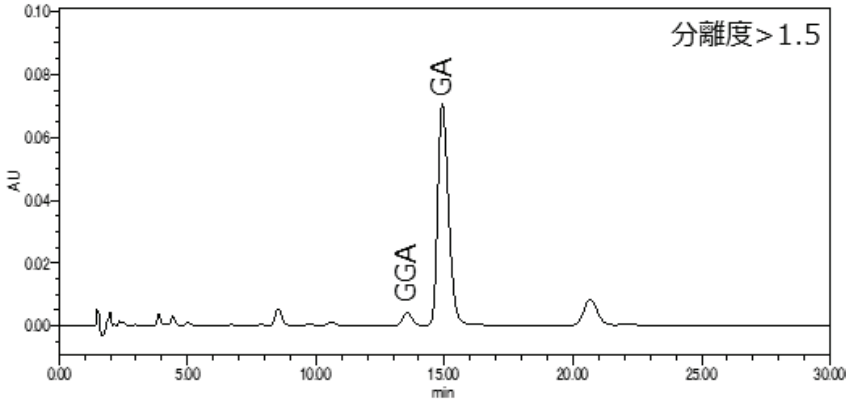


図 9 分析条件 A におけるシステム性能確認用標準溶液の UV クロマトグラム

厚生労働行政推進調査事業費（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業）
分担研究報告書

医薬部外品原料規格の整備に関する試験法の開発研究

分担課題名
天然由来品目における試験法開発

研究分担者
大嶋　直浩　国立医薬品食品衛生研究所　生活衛生化学部　主任研究官

研究要旨

本研究では、医薬部外品原料規格のうち旧来の測定法や有害試薬の使用が規定されている「ヒノキチオール」に焦点を当て、HPLC を用いた改正定量法の提案を目的とした。市販試薬ヒノキチオール 3 種のうち 1 種を標品として、EDTA およびクエン酸を移動相とする HPLC 分析を行った結果、0.25–10 μg/mL の濃度範囲で良好な直線性（R^2 0.9996）を示し、各濃度の試料の回収率は 98.75%–101.67%、システム再現性は 1.16 %であった。そのうち、5 μg/mL の濃度ではシンメトリー係数が 1.4 以下、理論段数が 10,000 以上であった。そこで 5 μg/mL の 1 点検量線法で 2 種の市販試薬ヒノキチオールを定量した結果、それぞれの回収率が 101.1%、99.4%であった。用いた試薬の絶対純度は ^{1}H-NMR 法により 99.5%以上であった。また、室温下 2 ヶ月の保存安定性も認められた。そこで、5 つの試験室における室間再現性試験を実施した結果、ヒノキチオール 2 種類の回収率は現行規格値の範囲内であった。各試験室内のシステム再現性は 1.5%RSD であり、室間再現性精度（RSD_R）は 1.72%、1.43%であった。以上より、ヒノキチオールの改正定量法として、EDTA 及びクエン酸緩衝液を移動相とし、1 点検量線を用いる HPLC 法を提案する。

研究協力者
吉冨太一　神奈川県衛生研究所　理化学部

A．研究目的

医薬部外品原料規格（外原規）は、医薬部外品や化粧品の原料として使われる成分のうち、日本薬局方、食品添加物公定書および日本産業規格には収載されていない成分について、原料の段階で品質や安全性を保証するための公定規格である[1)]。外原規は1991年に制定された規格を端緒としており、その後「化粧品原料基準」及び「化粧品種別配合成分規格」が統合され、最新の外原規2021の制定に至っている[1-3)]。

外原規には合成品や天然物を含め2,600以上の品目が収載されている。しかし、様々な規格を統合して作成された背景から、個々の規格で差が大きく、必要な項目が設定されていない品目もある。また、有害試薬の使用や煩雑な操作なども規定されており依然として課題がある。

公的な試験法は、一般的に科学的知見および分析技術の進展に応じて随時見直されるものであり、これは国際的にも共有された規制科学上の基本原則である[4–6)]。他方、外原規には吸光度測定などの旧来の試験法が多く設定されている。吸光度測定は操作が簡便だが、測定結果が単一の数値として記録されるため、後日の再解析や第三者による客観的な検証が難しい。また、共存成分の影響を受けやすく、測定値が目的以外の成分に由来する可能性も否定できない。

外原規の対象は医薬品ではなく医薬部外品や化粧品であることから、日本薬局方と同等の高度かつ厳格な規制を一律に求めることは必ずしも適切ではない。しかしながら、外原規においても、分離・同定能を有する機器分析を用い、第三者による客観的な検証が可能な試験法

を位置付けることは、制度全体の信頼性や原料の付加価値を高める上で最低限必要な要件であると考えられる。

HPLC は、目的成分を分離した上で定量を行い、分離情報を含むクロマトグラムを一次データとして自動的に記録できる分析手法である。そのため、共存成分の影響を低減できるとともに、測定結果の保存性およびトレーサビリティの確保が可能である。また、HPLC は 日本薬局方や 食品添加物公定書等の公的規格において広く採用されており、目的に応じて1点検量線による定量が用いられるなど、実務的観点からも確立された分析手法である。

HPLCを用いた試験法の改定を検討するにあたっては、試験法の科学的妥当性および第三者による客観的検証可能性を裏付けるデータの整備が重要となる。その一環として、クロマトグラムおよびUVスペクトルによる成分の分離・同定能、真度や室内精度に代表される分析性能に加え、装置およびカラムの違いを考慮した汎用性や、多機関における検証可能性が求められる。さらに、規格値を十分に包含する定量範囲および条件変動に対する頑健性が確認されていることが望ましい。

「ヒノキチオール」は、外原規に記載されている成分であり[2)]、防腐、抗炎症作用などにより、薬用石けん・シャンプー・リンス、除毛剤、育毛剤などに幅広く使用されている[7–8)]。ヒノキチオールは7員環のトロポロン環骨格を有し、金属イオンと結合しやすい構造を有する[9)]。現行のヒノキチオールの試験法は、有害試薬クロロホルムの使用や酢酸鉄(III)水溶液を用いた煩雑な分液操作、並びに旧来の吸光度法（波長 425 nm）が規定されている。

本研究では、医薬部外品原料規格収載「ヒノキチオール」に焦点を当て、より安全かつ簡易的で、信頼性の高いHPLCを用いて1点検量線法による定量法の可能性を検証した。

B．研究方法

試薬

ヒノキチオールでは、検量線用標準試薬（試料S）として東京化成工業製を、定量対象試薬（試料A，B）として富士フィルム和光純薬製、メルク社製の計3試料を用いた。1,4-Bis(trimethylsilyl)benzene-d_4 (1,4-BTMSB-d_4)は富士フィルム和光純薬製を使用した。

前処理方法

本品及びヒノキチオール標準品を乾燥し、その20 mgを精密に量り、メタノールを加えて溶解し、100 mLとした。この液2.5 mLを正確にとりメタノールを加えて100 mLとし、試料溶液及び標準溶液とした。

分析方法　HPLCによるヒノキチオールの測定にはLC-30Aシリーズ（島津製作所）を使用した。HPLCの分析条件は以下の通りである。

HPLC条件

既報[10)]に準じた方法で定量した。即ち、10 µLのサンプルをInertsil ODS-3 (4.6 mm i.d. x 250 mm, 5 µm; GL Sciences社製)カラムを用いてメタノール及び0.2 mM エチレンジアミン四酢酸（EDTA）含有5 mMクエン酸緩衝液の混液(*v/v* 6/4)を1 mL/minでアイソクラティックに送液し紫外可視吸光度 (λ 240 nm)で測定した。なお、0.2 mM EDTA含有5 mMクエン酸緩衝液は、クエン酸一水和物3.5 g、クエン酸三ナトリウム二水和物3.0 g、EDTA二ナトリウム0.32 gを水500 mLに溶かし、室温で保管し、分析時に当該溶液を水で10倍に希釈した。

保存安定性評価

LED照明下、25℃、50%RHの実験室において、ヒノキチオールメタノール溶液（10 µg/mL）を室温・冷蔵・冷凍下で透明及び褐色バイアルでそれぞれ保管し、時間推移と共に計7点を継続的に分析し、初日のピーク面積に対する変動率で表した。測定精度を考慮して、変動率が90–110%の範囲内を、保存安定性が「良好」と評価した。

純度測定

絶対純度の測定には、ヒノキチオール (5.0 mg)及び基準物質1,4-Bis(trimethylsilyl)benzene-d_4 (1,4-BTMSB-d_4 (99.9%, 5.0 mg))を正確に秤量し、重メタノール（1 mL）に溶解した試料を、SCプローブを搭載した日本電子製ECZ600の定量NMR（核磁気共鳴装置）で非連続的に3回分析しその平均値を算出した。絶対純度は以

下のEq.(1) を用いて計算した。

(1)

$$P_{analyte} = \frac{S_{analyte}}{S_{std}} \times \frac{H_{std}}{H_{analyte}} \times \frac{M_{analyte}}{M_{std}} \times \frac{W_{std}}{W_{analyte}} \times P_{std}$$

ただし，*S*, シグナル面積; *H*, *S*に由来するプロトン数; *M*, 分子量; *W*, 秤量値（g）; *P*, 純度（wt%）; std, qNMR用基準物質; analyte, 測定対象物質

室内分析バリデーション

3種類の試料（試料S, 試料A, 試料B）のうち、試料Sを標準試料として用い，残り2試料を同一実験室で6回繰り返して分析し、回収率、システム再現性(RSD %)、シンメトリー係数、および理論段数を評価した。回収率は、5 μg/mL のヒノキチオール標準メタノール溶液を測定し、5 μg/mL の一点検量線から算出した定量値を、標準溶液の濃度（5 μg/mL）で除して百分率として算出した。システム再現性は、同一バイアルの6回繰り返し測定により得られたピーク面積の標準偏差を平均値で除して、百分率として算出した。シンメトリー係数および理論段数は、取得したクロマトグラムから解析ソフトウェアにより自動算出した値を用いた。

室間分析バリデーション

異なる5つの試験室（Labs. 1–5）において、室内分析バリデーションと同様に実施した。すなわち、試料Sを標準試料として用い，残り2試料（A, B）を同一実験室で6回繰り返して測定し、回収率、シンメトリー係数および理論段数を算出した。検出波長，カラム温度および注入量は，全実験室で統一した条件とした。分離カラムには一般的なODS（C18）カラムを用い，内径4.6 mmは固定とした。一方，カラム長については各試験室が保有するカラムの使用を許容した。各試験室よりピーク面積、保持時間、クロマトグラム、シンメトリー係数、理論段数及び濃度値として報告された。システム再現性は、各試験室で同一バイアルを6回繰り返し測定し、得られたピーク面積から相対標準偏差（RSD, %）を算出した。室間再現性は各試験室で得られた測定値の一元配置分散分析（one-way ANOVA）を行い、試験室間平均平方および試験室内平均平方から室間再現標準偏差（S_R）を算出し、全体平均値で除して室間再現性相対標準偏差（RSD_R %）を算出した。得られた値の妥当性は、Horwitzの経験式に基づくHorRat値[11]（観測RSD_R／Horwitz式由来RSD_R）により評価した。HorRatが0.5–2.0の範囲内を許容と判定した。

C．研究結果および考察

ヒノキチオールのメタノール溶液を HPLC で分析した結果、9.8 分の保持時間に明瞭なピークが認められ、極大吸収波長は 240 nm であった（**図 1**）。標準品の絶対純度においては、ヒノキチオールのイソプロピル基のメチン水素シグナル（e）を定量シグナルとして、^{1}H-NMR 法で測定した結果、99.7%であった（**図 2**）。また、約 2 ヶ月の保存安定性を、透明バイアルおよび褐色バイアルを用いて室温・冷蔵・冷凍の各条件で保存安定性試験を実施した結果、いずれの条件においても初日との比較において変動差は 10%以内であり、保存安定性は良好であった（**図 3**）。

標品を段階希釈して定量したところ 0.25–10 μg/mL の濃度範囲で良好な直線性（R^2 0.9996）を得た。各濃度の回収率、併行精度、シンメトリー係数および理論段数を**表 1** に示す。高濃度域である 5, 10 μg/mL では、回収率は現行規格値 98.0~105.0%の範囲内であり、併行精度は RSD_r 1.2 %以下、シンメトリー係数は 1.4 以下、理論段数は 10,000 以上であった。本結果より、1 点検量線に資する濃度は直線性を加味して 5 μg/mL に設定した。

さらに、当該濃度を 1 点検量線として 2 種の市販試薬ヒノキチオール（試料 A、B）を用いて室内分析バリデーションを実施した結果、それぞれの回収率が 101.1%、99.4%であり、現行規格値の範囲内であった（**Table 2**）。RSD_r は 0.5%以下であり、良好な結果であった。

そこで、5 つの試験室の室間分析バリデーションを実施した。いずれの試験室においても，試料 A および B のクロマトグラムは明瞭なピーク形状を示し（**Fig. 4**），定性および定量に支障となる妨害ピークは認められなかった。カラム長を委ねた条件下においても，流量を調節す

ることで保持時間 10 分付近にピークが認められた。

理論段数は, 室内分析バリデーション時にはすべての測定で 10,000 を超えていたのに対し、室間再現性試験では 3 機関において 10,000 未満となった（**Table 5**）。特にラボ 5 では 7,899 および 7,898 と低い値を示した。シンメトリー係数においては、室内分析では 1.4 以下であったのに対し、ラボ 2 において 1.54 および 1.53 とやや高い値が認められた（**Table 6**）。これらの結果は、カラム長の違い、あるいは配管・デッドボリューム等の装置要因がピーク形状および理論段数に影響した可能性が示唆された。しかしながら、定量値への影響は限定的であった。

試料 A および B の回収率は 98.8%–104%であり、いずれも現行規格値の範囲内であった（**Fig. 5**）。各試験室のシステム再現性は 0.11–1.03 (RSD %)であり（**Table 7**）、室間再現性においては、試料 A、B の RSD_R はそれぞれ 1.72%、1.43%であった（**Table 8**）。室間精度の指標として算出した HorRat 値は、試料 A および B のいずれにおいても 0.14、0.11 であった。HorRat 値は一般に 0.5‐2.0 の範囲が妥当とされているため、試験条件を緩和するなど、運用面での拡張性を高める余地があるものと考えられる。

ヒノキチオールの HPLC 分析は、既報の条件で外原規の定量法として規格化できることが確認された。本実験で使用した試料の純度は極めて高く、長期間の保存安定性も認められ、室間再現性も良好であった。以上のことから、外原規における「ヒノキチオール」の定量法として、5 μg/mL を 1 点検量線とした HPLC 法を提案する。

D．結論

ヒノキチオールの改正定量法として、EDTA 及びクエン酸緩衝液を移動相とし、1点検量線を用いるHPLC法を提案する。

E. 研究発表

１．論文発表

なし

2. 学会発表

1) 大嶋直浩, 細江潤子, 内山奈穂子. 医薬部外品原料規格「ヒノキチオール」の定量法開発. 日本香粧品学会第 50 年会 (2025.7.4) 東京

F. 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

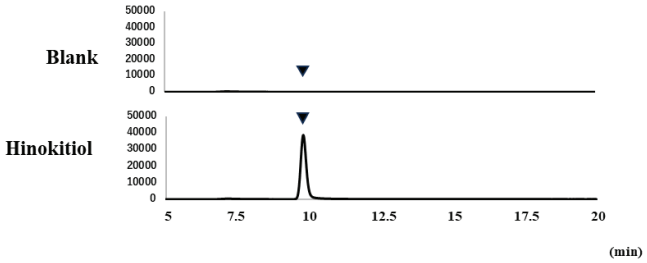
なし

G. 引用文献

1) 厚生労働省「医薬部外品原料規格2021について」（薬生発0325第1号．厚生労働省医薬・生活衛生局長通知。令和3年3月25日）
2) 厚生労働省「医薬部外品原料規格2021の一部改正について」（医薬発0321第1号．厚生労働省医薬局局長通知。令和7年3月21日）
3) 大原 拓, 日本香粧品学会誌 43(4), 322-327 (2019)
4) OECD. Guidance Document on the Validation and International Acceptance of New or Updated Test Methods for Hazard Assessment. OECD Series on Testing and Assessment, No. 34 (2005).
5) ISO/IEC. ISO/IEC Directives, Part 1: Procedures for the technical work. International Organization for Standardization.
6) ISO/IEC 17025:2017. General requirements for the competence of testing and calibration laboratories.
7) 大原 拓, 日本香粧品学会誌 43(4), 322‐327 (2019).
8) Inamori Y., et al. Antimicrobial activity of hinokitiol. Biological & Pharmaceutical Bulletin, 22, 990–993 (1999).
9) Okabe T., Saito K. Metal chelation properties of tropolone derivatives. Journal of Inorganic Biochemistry, 36, 131–139 (1989).
10) 萩野賀世ほか : 台所用品からのヒノキチオールの分析．東京健安研セ年誌，54: 247-250, 2003.

11) Horwitz W., Kamps L.R., Boyer K.W. *Quality assurance in the analysis of foods and trace constituents*. **Pure Appl. Chem.**, 1980, **52**, 397–407.

(a)



(b)

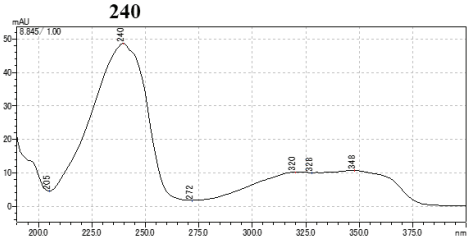


図1. ヒノキチオールのクロマトグラム(A)とUVスペクトル(B)

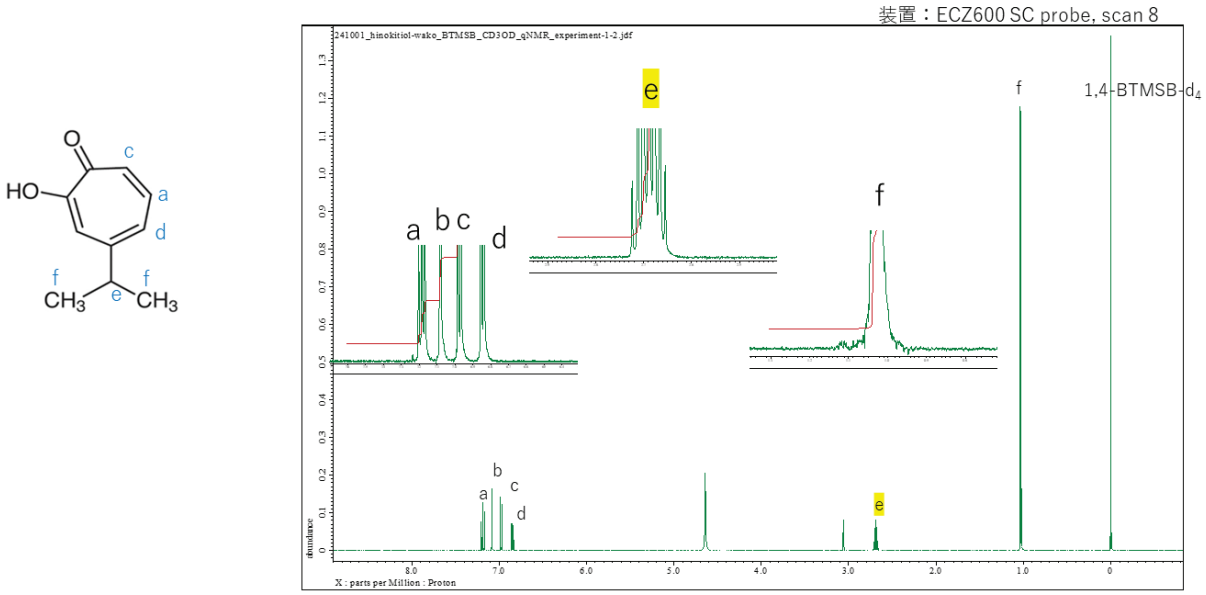


図2. ヒノキチオールの^{1}H-NMRスペクトル(e: 測定対象プロトン)

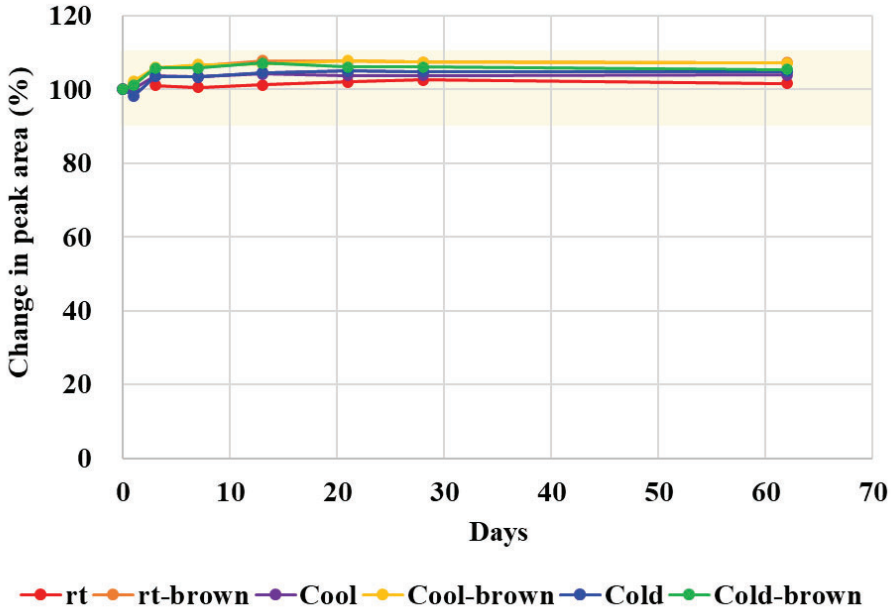


図3. ヒノキチオールの初日のピーク面積を100としたときの経時推移. rt: 室温・透明バイアル、rt-brown：室温・褐色バイアル、Cool:冷蔵・透明バイアル、Cool-brown:冷蔵・褐色バイアル、Cold:冷凍・透明バイアル、Cold-brown:冷凍・褐色バイアル

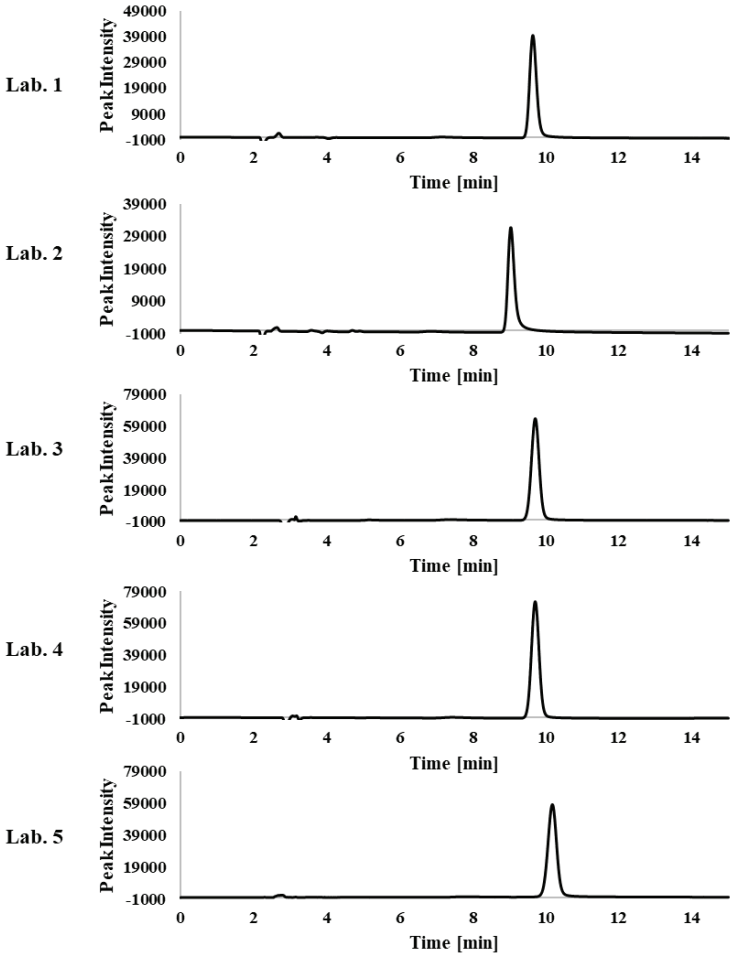
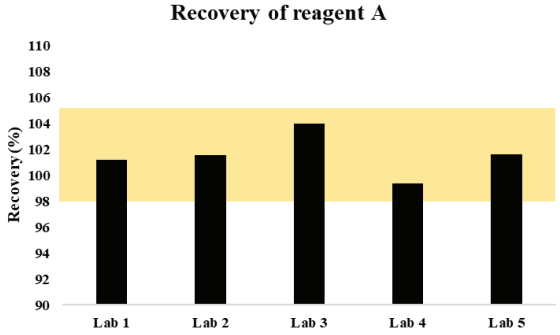


図4. 各ラボにおける**hinokitiol**のクロマトグラム

(a)



(b)

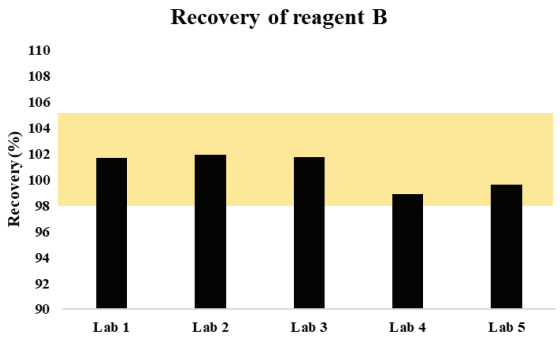


図5. 各ラボのhinokitiolの回収率(%). (a) reagent A, (b) reagent B

表1. ヒノキチオールの各濃度のシンメトリー係数、理論段数、回収率およびシステム再現性

Sample	No.	Peak area	Symmetry factor	Number of theoretical plates	Recovery (%)	System repeatability (% RSD)
0.25 μg/mL	1	12,107	1.648	6,258	140.3	0.87
	2	12,523	1.824	5,876		
	3	11,914	1.700	6,355		
	4	12,483	1.434	7,084		
	5	12,414	1.764	5,948		
	6	12,778	1.844	5,812		
0.5 μg/mL	1	32,989	1.808	7,780	112.3	1.15
	2	33,931	1.890	7,822		
	3	34,891	2.040	7,597		
	4	33,709	1.865	7,791		
	5	34,281	1.996	7,649		
	6	33,459	1.902	7,815		
1 μg/mL	1	76,135	1.986	8,680	98.8	1.16
	2	78,021	1.988	8,762		
	3	76,166	1.921	8,695		
	4	76,846	1.898	8,803		
	5	78,901	1.981	8,699		
	6	78,265	1.941	8,761		
2.5 μg/mL	1	225,698	1.597	9,784	98.8	0.55
	2	228,395	1.577	9,794		
	3	229,172	1.575	9,779		
	4	229,341	1.570	9,804		
	5	228,649	1.557	9,787		
	6	229,213	1.563	9,848		
5 μg/mL	1	482,795	1.389	10,260	100.7	1.09
	2	487,562	1.386	10,224		
	3	488,087	1.383	10,255		
	4	495,426	1.385	10,245		
	5	488,606	1.374	10,209		
	6	497,957	1.376	10,257		
10 μg/mL	1	997,489	1.325	10,456	101.7	0.81
	2	1,012,299	1.317	10,448		
	3	1,019,262	1.316	10,458		
	4	1,015,533	1.315	10,400		
	5	1,018,265	1.311	10,450		
	6	1,019,122	1.310	10,440		

表2. 標品および試料の純度

Samples	絶対純度(%)	表記純度（%）
Hinokitiol (S)	99.7%	>99.0%(GC)
Hinokitiol (A)	100.1%	>99.0%(GC)
Hinokitiol (B)	99.5%	100.0%(GC)

表3. 1点検量線（5 μg/mL）を用いたヒノキチオール試料の回収率

Hinokitiol	5 μg/mL	
	Recovery (%)	System repeatability (% RSD)
A	101.4	0.28
B	99.4	0.31

Current specification limit ：98.0~105.0%

表4. 多機関バリデーションにおける測定条件一覧

Item	Lab 1	Lab 2	Lab 3	Lab 4	Lab 5
Manufacturer	Shimadzu	Shimadzu	Shimadzu	Shimadzu	Waters
Instrument model	HPLC 20A	LC-2030	Nexera-i	Nexera X2	ACQUITY UPLC H-Class
Column temperature	40 ℃	40 ℃	40 ℃	40 ℃	40 ℃
Detection wavelength	240 nm	240 nm	240 nm	240 nm	240 nm
Flow rate	1 mL/min	1 mL/min	0.5 mL/min	0.5 mL/min	0.55 mL/min
Injection volume	10 μL	10 μL	10 μL	10 μL	10 μL
Column manufacturer	GL Sciences	GL Sciences	Chemicals Evaluation and Research Institute (CERI)	Chemicals Evaluation and Research Institute (CERI)	GL Sciences
Column specification	Inertsil ODS-3 (4.6 mm i.d. × 250 mm, 5 μm)	Inertsil ODS-3 (4.6 mm i.d. × 250 mm, 5 μm)	L-column ODS (4.6 mm i.d. × 150 mm, 5 μm)	L-column ODS (4.6 mm i.d. × 150 mm, 5 μm)	Inertsil ODS-3 (4.6 mm i.d. × 150 mm, 5 μm)

表5. 各ラボのhinokitiolの理論段数

Number of theoretical plates	Lab 1	Lab 2	Lab 3	Lab 4	Lab 5
Reagent A	11,294	11,661	9,517	9,547	7,899
Reagent B	11,300	11,658	9,438	9,560	7,898

表6. 各ラボのhinokitiolのシンメトリー係数

Symmetry factor	Lab 1	Lab 2	Lab 3	Lab 4	Lab 5
Reagent A	1.21	1.54	1.06	1.04	1.17
Reagent B	1.21	1.53	1.05	1.04	1.17

表7. 各試験室における試薬A、Bのシステム再現性

Reagent	Lab 1	Lab 2	Lab 3	Lab 4	Lab 5
A	0.68	1.03	0.16	0.16	0.59
B	0.28	0.49	0.36	0.11	0.29

表8. 試薬A、Bの室間再現性、Horwitz式による予測室間精度、HorRat値

Reagent	**A**	**B**
Reproducibility (RSD_R, %)	1.72	1.43
Predicted RSD_R by the Horwitz equation (%)	12.6	12.6
Horwitz ratio (HorRat)	0.14	0.11

厚生労働行政推進調査事業費補助金
（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業研究事業）
分担研究報告書

医薬部外品原料規格の整備に関する試験法の開発研究

分担課題名
微量元素不純物を対象とした高度分析機器による試験法導入・改正のための検討

研究分担者　久保田 領志 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 第二室長

要旨

医薬部外品原料規格（外原規）に収載される無機原料の純度試験においては、重金属等の評価に従来の比色法が用いられているが、選択性や定量性に課題が指摘されている。そこで本研究では、外原規収載の無機原料を対象として、ヒ素及び鉛の含有状況の把握と、エネルギー分散型蛍光 X 線分析法（EDXRF）における検量線法の適用可能性について検討した。まず、マイクロ波分解－ICP-MS により各元素の含有量を評価した結果、ヒ素及び鉛はいずれも複数の試料から検出され、その濃度は一定範囲に分布することが確認された。また、外原規の限度値に対する割合の評価から原料特性に依存した含有状況が認められ、さらに現行試験法との比較により、前処理条件の違いに起因する総元素含有量の過小評価の可能性が示唆された。EDXRF の検量線法の評価では、標準液添加試料を用いた検討により、ICP-MS の定量値に対して 80%以上の良好な一致が得られ、試料均一性も RSD で 6%以下と概して良好であった。さらに、EDXRF の検量線法と ICP-MS の測定値について Bland-Altman 解析の結果、鉛は顕著な系統的偏りは認められず良好な一致性を示し、ヒ素はやや低値傾向が認められるものの、実用上許容可能な範囲内であった。標準添加試料による FP 法と検量線法との比較では、ヒ素及び鉛のいずれにおいても検量線法に比べてプロットの散らばり及び 1 : 1 の線からの乖離が認められ、特にヒ素において一致性は十分とはいえなかった。これは、FP 法が理論的なマトリックス補正に基づくのに対し、検量線法では実試料に近いマトリックス条件を反映した補正が可能であるという補正手法の違いに加え、ヒ素が低エネルギーの特性 X 線を有し、主成分元素による信号減衰の影響を受けやすいことに起因すると考えられた。以上の結果から、EDXRF の検量線法は無機原料中のヒ素及び鉛の定量に対して概ね良好な一致性を示し、適用可能な分析手法であることが示された。一方で、ヒ素の定量においてはマトリックス効果による過小評価の可能性に留意する必要がある。

A. 研究目的

医薬部外品原料規格 2021（以下、外原規と記す）[1]は、日本薬局方、食品添加物公定書及び日本産業規格に収載されている成分規格以外の医薬部外品等の原料として配合が認められる成分をまとめた日本の化粧品等の原料管理に資する唯一の国内規制で、日本の医薬部外品・化粧品等の品質、安全性を担保する一翼を担っている。一方で、複数の旧規格の統合による各規格間の差異、分析精度が担保されていない旧来の分析法や有害試薬の使用等、改正するべき課題が多数ある状況となっている。

外原規の各条規定にある“純度試験”は、医薬部外品原料が一定の純度を満たしていることを確認して製品品質の均一性を保つ「品質保証」や、有害な不純物（重金属、残留溶媒等）が限度値規定未満であることを確認してそれを配合した製品の使用者の健康被害を防ぐ「安全性の確保」等の目的があるが、重金属の多くは比色法が規定されているため、比較液として鉛標準液であるため検査結果が“鉛として”となること、鉛ほどの呈色強度はないが、他にも呈色する金属類があるために個別元素に対する選択性・特異性が乏しいこと、呈色強度を目視して判定するために検査員の主観による誤差が生じる等の問題点がある。

そこで本研究では、外原規の微量元素不純物（重金属等）において、現行法の問題点を解消するため、高度分析機器による試験法の導入・改正のための検討として、前処理が簡便かつ各元素の個別一斉分析が可能であるエネルギー分散型蛍光X 線分析法（EDXRF）について、外原規収載原料を対象に分析を行い、医薬部外品原料の微量元素不純物試験法としての有用性の評価を試みた。

本年度は、昨年度に引き続き無機原料を対象にヒ素及び鉛について EDXRF の検量線法による検討を行った。

B. 研究方法

本研究で用いた外原規収載原料試料は、日本化粧品工業会提供のオキシ塩化ビスマス、酸化クロム、水酸化クロム及びコンジョウ等 16 種 25 試料（表 1）とした。

本研究では、EDXRF による分析値の妥当性を評価するため、対象とした外原規収載原料試料について、先行研究[2]及び本研究のマイクロ波（MW）分解-誘導結合プラズマ質量分析法（ICP-MS）による分析値とを比較した。以下に、MW 分解-ICP-MS 及び EDXRF で用いた、装置、試薬、及び試料溶液の調製及び定量（もしくは、試料の調製及び定量）の詳細を示す。

【MW 分解-ICP-MS】

【装置】

・誘導結合プラズマ質量分析計（サーモフィッシャーサイエンティフィック社製、iCAP RQ ICP-MS）
・マイクロ波分解装置（CEM 社製、MARS6）

【試薬】

試薬

・硝酸（関東化学製、Ultrapur）
・フッ化水素酸：富士フイルム和光純薬製（超微量分析用）

・汎用混合標準液 XSTC-622（SPEX 社製）
・ベリリウム標準液（Be100ppm）（富士フイルム和光純薬製、原子吸光分析用）
・ロジウム標準液（Rh1000ppm）（富士フイルム和光純薬製、原子吸光分析用）
・テルル標準液（Te1000ppm）（富士フイルム和光純薬製、JCSS）
・イリジウム標準液（1000ppm）（Acros Organics 製、AAS 分析用）

調製試薬

・10%硝酸
硝酸（関東化学製、Ultrapur）を超純水で希釈し、販売されている硝酸（関東化学製、Ultrapur）を 100%とした濃度として調製した。
・検量線用混合標準液
汎用混合標準液 XSTC-622（SPEX 社製）を 10%硝酸で最大希釈倍率を 100 倍として希釈し、0.1、0.2、0.5、1、2、5、10、20、50 及び 100 ng/L に調製した。
・内部標準液
富士フイルム和光純薬製のベリリウム標準液、テルル標準液、ロジウム標準液及び Acros Organics 製のイリジウム標準液を調製し、それぞれ 5 µg/L、5 µg/L、0.005 µg/L 及び 0.005 µg/L となるよう 10%硝酸で調製した。

マイクロ波加熱分解による試料溶液の調製

マイクロ波酸分解条件は、試料 0.1 g に対し、硝酸 5 mL 及びフッ化水素酸 0.5 mL を添加し、マイクロ波加熱分解装置の加熱条件は 3 段階の加熱プログラム、1．室温から 200℃まで 25 分間で昇温、2. 200℃で 20 分間維持、3．50℃まで冷却、とした。放冷後、分解液はポリエチレン瓶に移し、超純水で分解容器を洗いこみして 50 mL に定容した。

対象元素の As 及び Pb の定量は、ヘリウムによるコリジョンリアクションセルを伴った ICP-MS により、内部標準元素として Rh、Te 及び Ir を用いて定量した。各元素の定量下限値は、それぞれ 0.05 µg/g（As）及び 0.01 µg/g（Pb）であった。

本法（マイクロ波分解-ICP-MS）は、対象試料中の As 及び Pb の含有量の評価に用いるとともに、EDXRF による検量線法の検討において調製した標準液添加試濃度の確認にも用いた。各試料の測定は三併行を基本とし、得られた測定値の平均値を定量値として用いた。

検量線試料

検量線試料は、対象元素を 10ppm の濃度として含む混合標準液を調製し、それを段階希釈して 0.1、0.2、0.5、1、2、5、10、20、50 及び 100ppb の標準液を調製した。検量線試料を測定して評価した結果、ヒ素及び鉛で良好な直線性（R^2＝0.9999～1）の検量線が得られた。

【EDXRF】

【装置】

・エネルギー分散型蛍光 X 線分析装置（島津製作所製、EDX-7000）

装置の分析条件

定量分析法：ファンダメンタルパラメータ法（FP 法）
・測定対象元素：11Na～92U

・検出器：SDD 半導体検出器
・X 線管球：Rh ターゲット
・管電圧：15kV (Na-S、Cl-V)、50kV (Cr-Co、Ni-Nb, As, Pb、Mo-Xe、Al-U)
・管電流：自動制御
・一次フィルタ：なし(Na-S、Al-U)、#2(Cl-V)、#3 (Cr-Co)、#4(Ni-Nb, As, Pb)、#1(Mo-Xe)
・雰囲気：大気測定
・積分時間：100 秒×2Ch (Na-S、Cl-V)
300 秒×3Ch (Cr-Co、Ni-Nb, As, Pb、Mo-Xe)

定量分析法：検量線法
・測定対象元素：ヒ素、鉛
・検出器：SDD 半導体検出器
・分析線：Askα、PbLβ1
・X 線管球：Rh ターゲット
・管電圧：50 kV
・管電流：自動制御
・積分時間：1800 秒（酸化クロム以外）、3600 秒（酸化クロム）
・分析径：10 mmφ
・雰囲気：大気測定

試料の調製及び定量

検量線法用標準液添加試料の調製は、試料約 3.5～5g をマルチビーズショッカー用粉砕チューブ 50 mL に分取し、これに Pb 及び As 標準液を添加し、50℃で５時間乾燥させた。その後、粉砕用媒体を封入し、振とう器による撹拌又はマルチビーズショッカーによる混合を行った。マルチビーズショッカーでは事前に液体窒素で冷却して行った。

EDXRF における試料の測定容器への充填は、ポリプロピレン製フィルムを底面に張った液体・粉体用ポリエチレン製容器に試料を必要な厚み（深さ）となる量を分取し、同じポリプロピレン製フィルムで封をして行った。

EDXRF の FP 法及び検量線法によるヒ素及び鉛の定量下限値は、各元素の理論標準偏差（1σ）に 10 を乗じて算出した（10σ）。その結果、FP 法の定量下限値は 10.5 μg/g～7810 μg/g（ヒ素、三酸化二ヒ素として）及び 2.97 μg/g～488 μg/g（鉛）で、検量線法の定量下限値は 0.484 μg/g～3.75 μg/g（ヒ素、三酸化二ヒ素として）及び 0.985 μg/g～5.62 μg/g（鉛）であった。なお、FP 法による定量下限値は試料の組成の違いによるマトリックス効果の影響を受けるため、試料により差が認められた。

C. 結果及び考察

マイクロ波分解-ICP-MS による対象試料中ヒ素及び鉛濃度

マイクロ波分解－ICP-MS による各元素の定量値を表 2 に示す。ICP-MS 分析の結果、検出頻度はヒ素が 68%（17/25）、鉛が 72%（18/25）であり、検出濃度はヒ素で 0.0823 μg/g～2.97 μg/g（中央値 0.449 μg/g）、鉛で 0.0583 μg/g～31.3 μg/g（中央値 5.19 μg/g）であった。各元素の試料別の検出状況を見ると、試料番号 I-8 のカオリンでは鉛（31.3 μg/g）が、試料番号 I-17 の酸化鉄（ベンガラ）ではヒ素（2.97 μg/g）がそれぞれ最高値で検出された。

ICP-MS により検出された定量値について、鉛はそのまま（重金属として規定のカオリン、軽質炭酸カルシウム及びコンジョウを含む）、ヒ素は三酸化二ヒ素に換

算して、外原規の各条規定の限度値に対する割合を評価した（表 3）。その結果、ヒ素については最大値が 44%、中央値が 2.5%、最小値が 0.33%、鉛については最大値が 101%、中央値が 1.8%、最小値が 0.013%であった。割合の分布を評価すると、ヒ素では 10%未満の割合が全体の 64%であり、鉛では 10%未満の割合が全体の 54%であった。原料ごとに評価すると、マイカ、カオリン、雲母チタン及び酸化チタンでは鉛及びヒ素のいずれも外原規の限度値に対する割合が 10%以上であった。また、マイクロ波分解-ICP-MS 分析により、マイカ（試料 No.I-9）において外原規規格の限界値の約 100%に相当する鉛の定量値が得られた。外原規の規格値は所定の試験方法に基づいて定義された方法依存の規格であるため、この結果は分析手順の違いを反映している可能性がある。すなわち、外原規の前処理法では総元素含有量が過小評価される可能性が示唆された。

EDXRF の検量線法による定量値の評価（マイクロ波分解-ICP-MS との比較）

表 4 に鉛について EDXRF の検量線法による定量値と ICP-MS による定量値の比較結果及び ICP-MS による試料均一性の評価結果を示す。ICP-MS の定量値に対する EDXRF の検量線法による定量値の割合（%）は最大値 106%、中央値 97%及び最小値 87%であり、ICP-MS の定量値に対して 80%以上の良好な結果が得られていることが確認された。また、標準液添加試料の均一性についてマイクロ波分解-ICP-MS にて各 3 併行試験を行った結果、RSD（%）は最大値 5.6%、中央値 2.5%及び最小値 0.5%であり、試料は均一に調製されていることが確認された。

鉛について、EDXRF の検量線法と ICP-MS の測定値の一致性を Bland–Altman 解析により評価した（図 1）。その結果、平均差（bias）は-0.61 μg/g であり、EDXRF の検量線法は ICP-MS と比較してわずかに低値を示す傾向が認められたものの、その差は小さく、顕著な系統的偏りは認められなかった。95%一致限界は-3.98～2.76 μg/g であり、両分析法の差はこの範囲内に収まることが確認された。また、各プロットは平均値に対してランダムに分布しており、濃度依存的な偏りは認められなかった。さらに、全ての測定値は一致限界内に収まっており、特異的な外れ値は認められなかった。以上の結果から、EDXRF の検量線法は ICP-MS と良好な一致性を示し、無機原料中の鉛の定量に適用可能であることが示された。

表 5 にヒ素について EDXRF の検量線法による定量値と ICP-MS による定量値の比較結果及び ICP-MS による試料均一性の評価結果を示す。ICP-MS の定量値に対する EDXRF 検量線法による定量値の割合（%）は最大値 105%、中央値 95%及び最小値 87%であり、ICP-MS の定量値に対して 80%以上の良好な結果が得られていることが確認された。また、標準液添加試料の均一性についてマイクロ波分解-ICP-MS にて各 3 併行試験を行った結果、RSD（%）は最大値 6.2%、中央値 3.0%及び最小値 0.8%であり、試料は均一に調製されていることが確認された。

ヒ素について、EDXRF の検量線法と

ICP-MS の測定値の一致性を Bland–Altman 解析により評価した（図 2)。その結果、平均差（bias）は-1.37 μg/g であり、EDXRF の検量線法は ICP-MS と比較して低値を示す傾向が認められた。95%一致限界は-4.00～1.27 μg/g であり、両分析法の差はこの範囲内に収まることが確認された。各測定値は平均値に対してランダムに分布しており、濃度依存的な偏りは認められなかった。以上の結果から、EDXRF の検量線法は ICP-MS と概ね良好な一致性を示し、ヒ素についても実用上許容可能な範囲で定量可能であることが示された。

ヒ素について EDXRF の検量線法において低値を示す傾向が認められた要因としては、EDXRF におけるマトリックス効果の影響が考えられる。ヒ素は比較的低エネルギーの特性 X 線を有するため、試料中の共存元素による吸収の影響を受けやすく、特にチタンやケイ素のような主成分元素の含有量が高い無機原料では、自己吸収やマトリックスによる信号減衰が生じやすい。このため、検量線法により一定の補正を行った場合においても、ICP-MS と比較して低値を示したものと考えられる。以上の結果から、EDXRF の検量線法は ICP-MS と概ね良好な一致性を示し、ヒ素についても実用上許容可能な範囲で定量可能であることが示されたが、ヒ素の定量においてはマトリックス効果による過小評価の可能性に留意する必要がある。

EDXRF の FP 法と検量線法の定量値の比較

標準液添加試料について、EDXRF の検量線法及び FP 法による定量値の比較結果を図 3（鉛）及び図 4（ヒ素）に示す。鉛においては、FP 法の定量値は検量線法と比較して 1 : 1 の線付近に概ね分布し、ヒ素と比較して一致性は相対的に良好であったものの、一部の試料においてプロットの散らばりが認められ、完全な一致には至らなかった。一方、ヒ素においては、FP 法の定量値は検量線法と比較して 1 : 1 の線の周囲に分布せず、同一濃度帯においてもプロットのばらつきが認められたことから、両者の一致性は十分とはいえなかった。なお、鉛及びヒ素のいずれにおいても両分析法の測定値間に Spearman の順位相関係数で有意な正の相関関係が認められた。

これらの結果から、FP 法では試料マトリックスの影響を十分に補正することが困難であり、特にヒ素のような元素においては定量精度に限界があることが示唆された。これは、FP 法が理論的なマトリックス補正に基づくのに対し、検量線法では標準液添加試料を用いることで実試料に近いマトリックス条件を反映した補正が可能であるという、両者の補正手法の違いに起因すると考えられる。

D. まとめ

本研究では、外原規収載の無機原料を対象として、マイクロ波分解－ICP-MS によりヒ素及び鉛の含有状況を把握するとともに、EDXRF 検量線法の適用可能性について評価した。ICP-MS 分析の結果、ヒ素及び鉛はいずれも複数の試料から検出され、その濃度は一定の範囲に分布して

いることが確認された。また、外原規の限度値に対する割合の評価から、原料特性に依存した含有状況が認められ、さらに現行試験法との比較により、前処理条件の違いに起因する総元素含有量の過小評価の可能性が示唆された。

EDXRF 検量線法の評価では、標準液添加試料を用いた検討により、ICP-MS 定量値に対して 80%以上の良好な一致が得られ、試料均一性も RSD で 6%以下と良好であった。さらに、Bland–Altman 解析の結果、鉛については顕著な系統的偏りは認められず良好な一致性を示し、ヒ素についてもやや低値傾向が認められるものの、実用上許容可能な範囲内であった。

一方、標準液添加試料を用いた FP 法との比較では、ヒ素及び鉛のいずれにおいても検量線法に比べてプロットの散らばり及び 1：1 の線からの乖離が認められ、特にヒ素においては一致性が十分とはいえなかった。これは、FP 法が理論的なマトリックス補正に基づくのに対し、検量線法では標準液添加試料を用いることで実試料に近いマトリックス条件を反映した補正が可能であるという補正手法の違いに起因すると考えられる。加えて、ヒ素は比較的低エネルギーの特性 X 線を有するため、チタンやケイ素のような主成分元素を多く含む無機原料では信号減衰の影響を受けやすく、これが不一致を増大させた要因と考えられた。

以上の結果から、EDXRF の検量線法は無機原料中のヒ素及び鉛の定量に対して概ね良好な一致性を示し、適用可能な分析手法であることが示された。一方で、ヒ素の定量においてはマトリックス効果による過小評価の可能性があることから、その影響に留意する必要がある。

E. 研究発表

E1. 論文発表

なし

E.2 学会発表

1) 久保田領志, 東阪嘉子, 内山奈穂子（2025）：医薬部外品原料規格における金属不純物試験法に関する検討：マイクロ波分解－誘導結合プラズマ質量分析法とエネルギー分散型蛍光 X 線分析法の比較, 第 50 回日本香粧品学会学術大会, 東京（ハイブリッド）, 7 月 4 日, 講演要旨集, P-05.

2) 久保田領志, 東阪嘉子, 内山奈穂子（2026）：エネルギー分散型蛍光 X 線分析法による医薬部外品原料規格の元素不純物試験法に関する検討, 日本薬学会第 146 年会, 大坂, 3 月 27 日, 講演要旨集, 27-51-pm2-01.

F. 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

G. 引用文献

1) 厚生労働省、医薬部外品原料規格 2021 について(薬生発 0325 第 1 号、令和 3 年 3 月 25 日)

2) 久保田ら、マイクロ波分解－誘導結合プラズマ質量分析法による化粧品中の微量金属不純物分析法の検討，日本香粧品学会誌，44(4), 289–294.の微量金属不純物分析法の検討，日本香粧品学会誌，44(4), 289–294.

表 1　医薬部外品原料の試料情報とEDXRFのFP法に用いた化学式

試料番号	外原規名称	主な構成元素	化学式	EDXRFのFP法にて使用した化学式
I-1	オキシ塩化ビスマス	Bi	BiClO	BiClO
I-2	黒酸化鉄	Fe	Fe_3O_4	Fe_3O_4
I-3	黒酸化鉄	Fe	Fe3O4	Fe_3O_4
I-4	水酸化クロム	Cr	$Cr_2O(OH)_4$	$Cr_2O_5H_4$
I-5	水酸化クロム	Cr	$Cr_2O(OH)_4$	$Cr_2O_5H_4$
I-6	酸化クロム	Cr	Cr_2O_3	Cr_2O_3
I-7	コンジョウ	Fe	$Fe(NH_4)[Fe(CN)_6$, $Fe_4[Fe(CN)_6]_3$	$Fe_2N_7C_6H_4$
I-8	カオリン	Al	$Al_2Si_2O_5(OH)_4$	$Al_2Si_2O_9H_4$
I-9	マイカ	Al	$KAl_2(AlSi_3O_{10})(OH)_2$	$K_2Al_6Si_6O_{24}H_4$
I-10	マイカ	Al	$KAl_2(AlSi_3O_{10})(OH)_2$	$K_2Al_6Si_6O_{24}H_4$
I-11	マイカ	Al	$KAl_2(AlSi_3O_{10})(OH)_2$	$K_2Al_6Si_6O_{24}H_4$
I-12	マイカ	Al	$KAl_2(AlSi_3O_{10})(OH)_2$	$K_2Al_6Si_6O_{24}H_4$
I-13	微粒子酸化チタン	Ti	TiO_2	TiO_2
I-14	微粒子酸化チタン	Ti	TiO_2	TiO_2
I-15	軽質炭酸カルシウム	–	$CaCO_3$	$CaCO_3$
I-16	ベンガラ	Fe	Fe_2O_3	Fe_2O_3
I-17	ベンガラ	Fe	Fe_2O_3	Fe_2O_3
I-18	タルク	Mg	$Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$	$Mg_3Si_4O_{12}H_2$
I-19	タルク・ケイフッ化カリウム焼成物	Mg, Al	$Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$, K_2SiF_6	K_2SiF_6, $Si_4Mg_3O_{12}H_2$
I-20	雲母チタン	Al, Ti	$K_2Al_6Si_6O_{24}H_4$, TiO_2	$K_2Al_6Si_6O_{24}H_4$, TiO_2
I-21	酸化チタン	Ti	TiO_2	TiO_2
I-22	酸化チタン	Ti	TiO_2	TiO_2
I-23	黄酸化鉄	Fe	FeO(OH), $Fe_2(OH)_6$	FeO_2H
I-24	黄酸化鉄	Fe	FeO(OH), $Fe_2(OH)_6$	FeO_2H
I-25	酸化亜鉛	Zn	ZnO	ZnO

表２　　マイクロ波分解-ICP-MSによる外原規収載原料中のヒ素及び鉛濃度

試料番号	外原規名称	主な構成元素	濃度（μg/g）			外原規における鉛及びヒ素の各条限度値（μg/g）	
			As	As_2O_3	Pb	As_2O_3	Pb
I-1	オキシ塩化ビスマス	Bi	ND	0.66	1.78	≤5	≤40
I-2	黒酸化鉄	Fe	0.0823	1.086	ND	≤10	≤40
I-3	黒酸化鉄	Fe	0.212	2.797	0.0583	≤10	≤40
I-4	水酸化クロム	Cr	0.970	12.81	0.343	≤10	≤30
I-5	水酸化クロム	Cr	0.253	3.341	0.729	≤10	≤30
I-6	酸化クロム	Cr	ND	0.33	0.104	≤10	≤30
I-7	コンジョウ	Fe	0.0945	2.496	0.369	<5	<30(重金属)
I-8	カオリン	Al	1.20	31.67	31.3	≤5	<50(重金属)
I-9	マイカ	Al	1.02	27.01	30.3	≤5	≤30
I-10	マイカ	Al	1.67	44.09	16.1	≤5	≤30
I-11	マイカ	Al	0.449	11.846	13.1	≤5	≤30
I-12	マイカ	Al	1.16	30.68	16.8	≤5	≤30
I-13	微粒子酸化チタン	Ti	ND	0	5.30	≤10	≤50
I-14	微粒子酸化チタン	Ti	ND	0.33	5.08	≤10	≤50
I-15	軽質炭酸カルシウム	–	ND	1	ND	≤5	<20(重金属)
I-16	ベンガラ	Fe	0.0890	1.175	ND	≤10	≤40
I-17	ベンガラ	Fe	2.97	39.17	0.186	≤10	≤40
I-18	タルク	Mg, Al	ND	1	ND	≤5	≤20
I-19	タルク・ケイフッ化カリウム焼成物	Mg, Al	ND	0	ND	≤5	≤20
I-20	雲母チタン	Al, Ti	1.73	22.78	12.5	≤10	≤30
I-21	酸化チタン	Ti	0.122	1.617	4.52	≤10	≤50
I-22	酸化チタン	Ti	1.00	13.23	14.5	≤10	≤50
I-23	黄酸化鉄	Fe	0.212	2.801	ND	≤10	≤40
I-24	黄酸化鉄	Fe	0.144	1.896	ND	≤10	≤40
I-25	酸化亜鉛	Zn	ND	2	7.52	≤2	混濁しない(重金属)
	最大値 (μg/g)		2.97	2.97	31.3		
	中央値 (μg/g)		0.449	0.449	5.19		
	最小値 (μg/g)		0.0823	0.0823	0.0583		
	検出数 (*n*)		17	17	18		
	検出頻度(%)		68	68	72		
	定量下限値 (LOQ) (μg/g)		0.05	0.05	0.01		

表3　マイクロ波分解-ICP-MSによる定量値の外原規のヒ素及び鉛の限度値に対する割合

試料番号	外原規名称	定量値／外原規限度値（%）		外原規における鉛及びヒ素の各条限度値（μg/g）	
		As_2O_3	Pb	As_2O_3	Pb
I-1	オキシ塩化ビスマス	0.66	4.4	≤5	≤40
I-2	黒酸化鉄	1.1	0.013	≤10	≤40
I-3	黒酸化鉄	2.8	0.15	≤10	≤40
I-4	水酸化クロム	13	1.1	≤10	≤30
I-5	水酸化クロム	3.3	2.4	≤10	≤30
I-6	酸化クロム	0.33	0.35	≤10	≤30
I-7	コンジョウ	2.5	1.2	≤5	<30(重金属)
I-8	カオリン	32	63	≤5	<50(重金属)
I-9	マイカ	27	101	≤5	≤30
I-10	マイカ	44	54	≤5	≤30
I-11	マイカ	12	44	≤5	≤30
I-12	マイカ	31	56	≤5	≤30
I-13	微粒子酸化チタン	0.33	11	≤10	≤50
I-14	微粒子酸化チタン	0.33	10	≤10	≤50
I-15	軽質炭酸カルシウム	0.66	0.025	≤5	<20(重金属)
I-16	ベンガラ	1.2	0.013	≤10	≤40
I-17	ベンガラ	39	0.47	≤10	≤40
I-18	タルク	0.66	0.025	≤5	≤20
I-19	タルク・ケイフッ化カリウム焼成物	0.66	0.025	≤5	≤20
I-20	雲母チタン	23	42	≤10	≤30
I-21	酸化チタン	1.6	9.0	≤10	≤50
I-22	酸化チタン	13	29	≤10	≤50
I-23	黄酸化鉄	2.8	0.013	≤10	≤40
I-24	黄酸化鉄	1.9	0.013	≤10	≤40
I-25	酸化亜鉛	1.7	ー	≤2	混濁しない(重金属)

表4　EDXRF・検量線法による鉛の定量結果（ICP-MSとの比較及び試料均一性の評価）

外原規名称	BG（μg/g）	添加濃度（μg/g）	EDXRF測定値（μg/g）	ICP-MS		EDXRF測定値／ICP-MS測定値（%）
				測定値（μg/g）	RSD（%）	
酸化チタン	4.5	20	23.5	27.0	4.8	87
	4.5	15	19.3	21.4	3.0	90
マイカ	30.3	20	54.5	53.2	0.50	102
	30.3	15	50.2	47.5	2.4	106
雲母チタン	12.5	20	31.6	32.8	1.2	96
	12.5	15	27.4	27.6	1.1	99
タルク・ケイフッ化カリウム焼成物	ND	20	20	20.4	2.6	98
	ND	15	15.1	14.9	1.8	101
タルク	ND	20	19.7	20.9	5.6	94
	ND	15	16.3	15.6	5.3	104
酸化クロム	0.1	20	19.8	22.4	2.6	88
	0.1	15	15.6	16.6	1.8	94

BG：バックグラウンド濃度（ICP-MSで測定）、ICP-MSの測定値：n =3の平均値

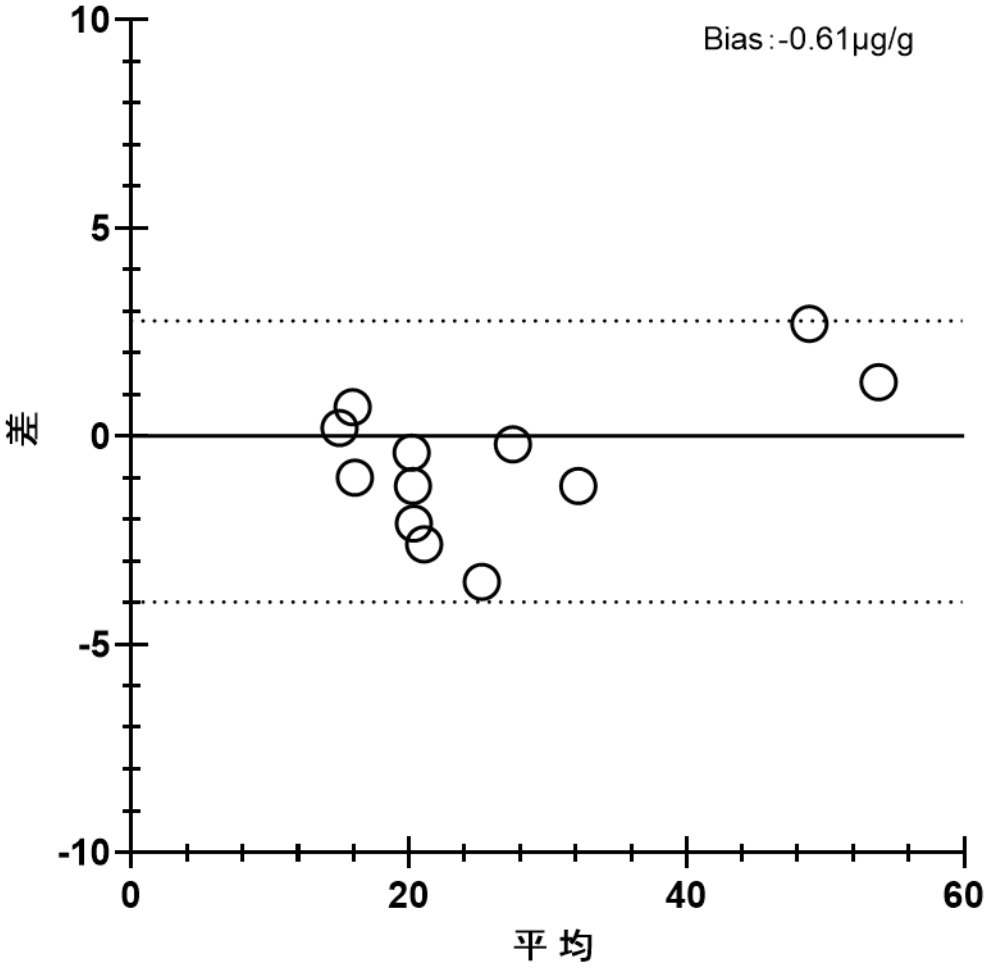


図１　鉛における EDXRF の検量線法と ICP-MS の測定値の Bland–Altman プロット

表5　EDXRF・検量線法によるヒ素の定量結果（ICP-MSとの比較及び試料均一性の評価）

外原規名称	BG（μg/g）	添加濃度（μg/g）	EDXRF測定値（μg/g）	ICP-MS		EDXRF測定値／ICP-MS測定値（%）
				測定値（μg/g）	RSD（%）	
酸化チタン	0.12	30	30.1	33.6	4.9	90
	0.12	20	19.9	22.8	3.4	87
マイカ	1	30	31.2	33.9	2.1	92
	1	15	15.3	17.1	2.0	89
雲母チタン	1.7	30	31.7	34.0	1.2	93
	1.7	20	21.7	23.1	0.9	94
タルク・ケイフッ化カリウム焼成物	ND	30	30.8	31.2	0.8	99
	ND	15	15.3	14.6	3.3	105
タルク	ND	30	29.1	29.6	6.2	98
	ND	15	14.8	14.2	5.0	104
酸化クロム	ND	30	28.7	30.1	3.3	95
	ND	20	19.3	20.1	2.7	96

BG：バックグラウンド濃度（ICP-MSで測定）、ICP-MSの測定値：n =3の平均値

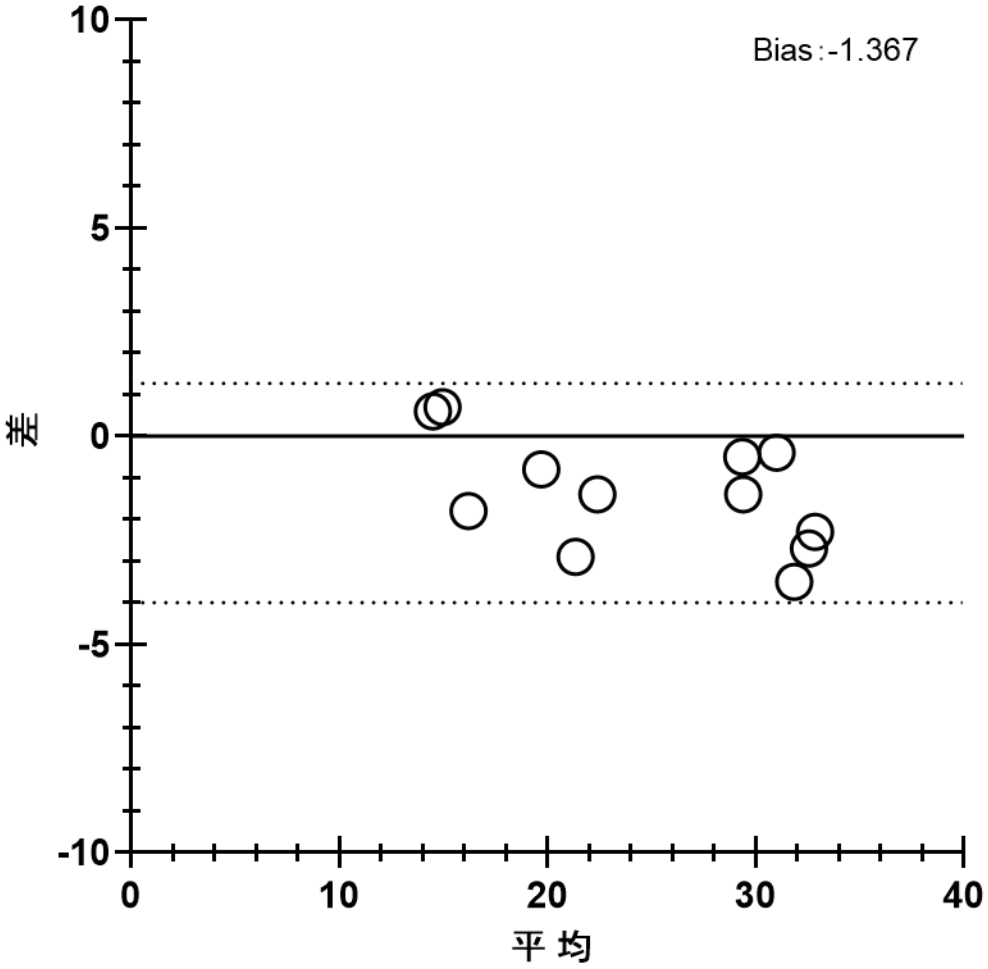


図 2　ヒ素における EDXRF の検量線法と ICP-MS の測定値の Bland–Altman プロット

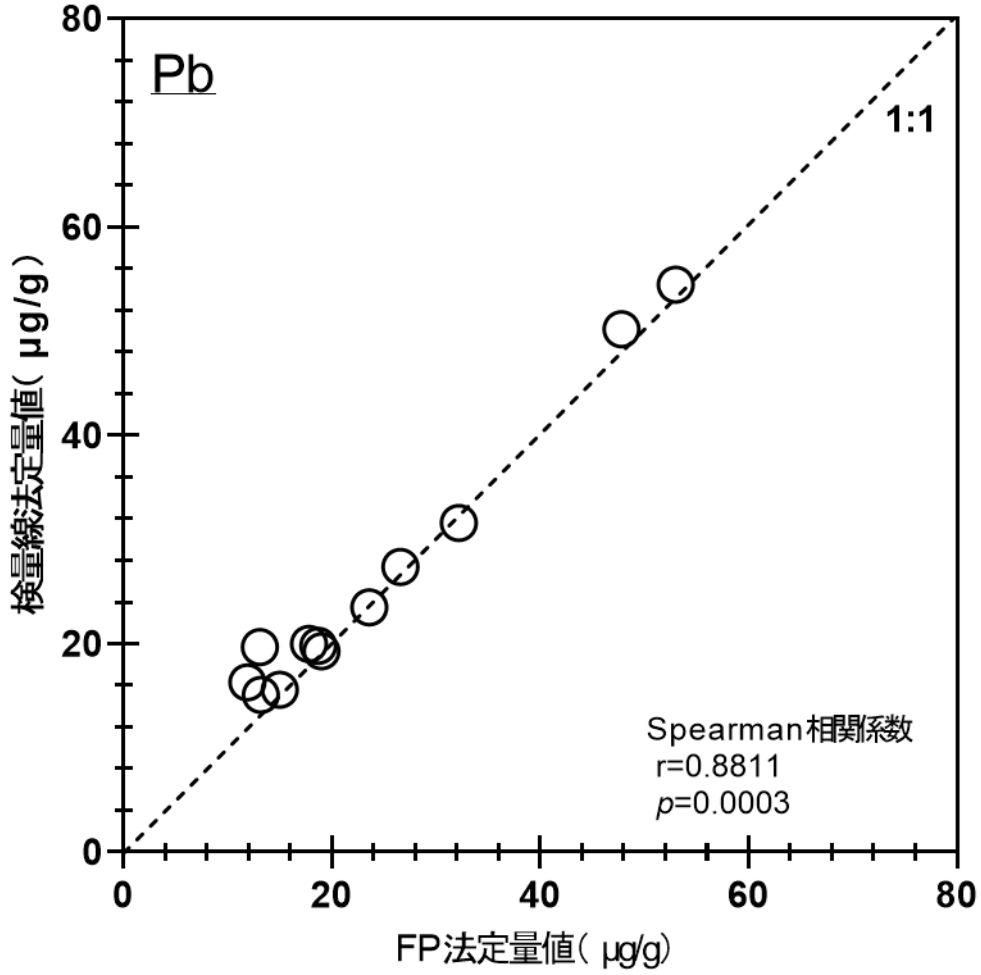


図 3　鉛における EDXRF の FP 法と検量線法の定量値の相関関係

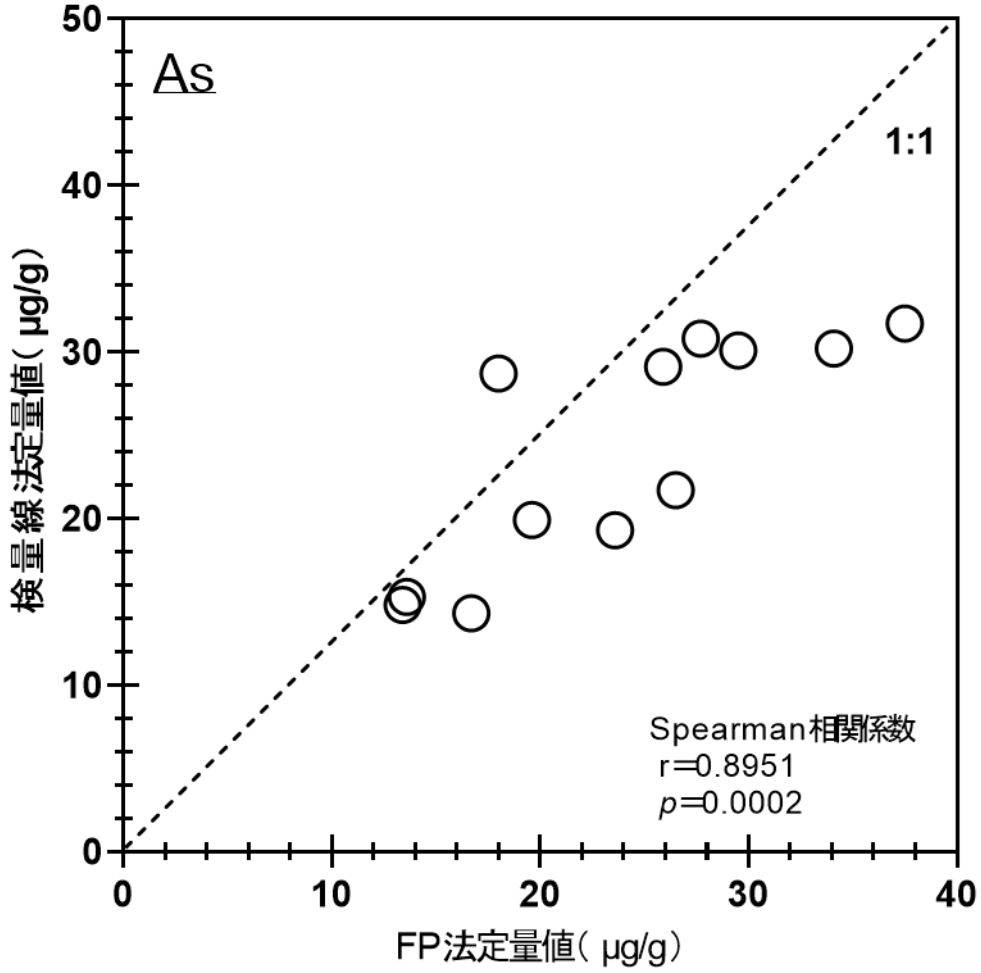


図４　ヒ素における EDXRF の FP 法と検量線法の定量値の相関関係

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
該当無し							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yoshitomi T., Ando T., Uchida Y., Iwahashi T., Hada C., Uchiyama N.	Development of a novel TLC identification test for “Rosemary Oil” and “Rosemary Water” in the Japanese standards of quasi-drug ingredients.	Chem. Pharm. Bull.	73	843–851	2025

令和８年３月３０日

厚生労働大臣 殿

機関名　国立医薬品食品衛生研究所

所属研究機関長　職　名　所長

氏　名　齋藤　嘉朗

次の職員の令和７年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

２．研究課題名　医薬部外品原料規格の整備に関する試験法の開発研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　生活衛生化学部・部長

（氏名・フリガナ）　内山　奈穂子・ウチヤマ　ナホコ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	□　☑	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　☑	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　☑	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□　☑	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☑　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ☑　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ☑　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ☑　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ☑（有の場合はその内容：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和８年３月３０日

厚生労働大臣 殿

機関名　国立医薬品食品衛生研究所

所属研究機関長　職　名　所長

氏　名　齋藤　嘉朗

次の職員の令和７年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

２．研究課題名　医薬部外品原料規格の整備に関する試験法の開発研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　生活衛生化学部・第二室長

（氏名・フリガナ）　久保田　領志・クボタ　レイジ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	□　☑	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　☑	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　☑	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　☑	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☑　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ☑　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ☑　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ☑　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ☑（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和８年３月３０日

厚生労働大臣 殿

機関名　国立医薬品食品衛生研究所

所属研究機関長　職　名　　所　長

氏　名　齋藤　嘉朗

次の職員の令和７年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

２．研究課題名　医薬部外品原料規格の整備に関する試験法の開発研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　生活衛生化学部・主任研究官

（氏名・フリガナ）　大嶋　直浩・オオシマ ナオヒロ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	□　■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。