

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、ウェ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 6 年度は、外原規研究班を組織し、計 8 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について、各参画機関からの要望を含めてリスト化し、検討項目の選定を行った。検討候補となった約 200 項目について、優先順位が高く検討可能な外原規収載品目から、担当機関を設定し、検討を開始した。（２）化成品である α -ナフトール及びベンジルアルコールについて、現行の有害試薬クロロホルムを用いた確認試験から、代替溶媒又は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い、確立した代替試験法に基づいた改正法素案を設定した。（３）天然由来品目のうち、主に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（ β -ヒノキチオール）の定量法について代替試験法の検討を行った。その結果、現行の吸光度測定法から新たに HPLC-UV によるアイソクラティック条件での定量法を開発した。また、定量 NMR を用いてヒノキチオールの絶対純度を算出できることを確認した。（４）同じく天然由来品目として、ローズマリー水の TLC による確認試験について、現行の有害試薬トルエンから代替溶媒を用い、さらに操作を簡便迅速化した改正法案を設定した。（５）ローズマリー油については、新たに TLC による確認試験法案を設定した。（６）カンゾウ抽出末の定量法について、現行法では試薬の未設定などの不備もあることから、現行法から日局に準拠した定量法への改正の検討を開始した。（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・改正のための検討として、蛍光 X 線等の純度試験法への適用可能性を検討した。測定対象元素を Co, Ni, As, Pb, Sb 及び Cd とし、測定法は検量線法及びファンダメンタルパラメーター法とした。検量線法において測定対象の全元素について良好な直線性の検量線が得られ、算出された定量下限値から、検量線法が適用可能な試料であれば十分な検出感度を得られてい

ると判断できた。

以上の結果に基づき、外原規改正素案として4項目（ α -ナフトール、ベンジルアルコール、ローズマリー水、ローズマリー油）の確認試験案が作成され、1項目（ヒノキチオール）の代替定量法が開発された。

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に差が大きく、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、ウェ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
- ・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6年度より「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（7機関）の担当者が参加した。令和6年度は研究班会議を3回開催した（第1回研究班会議：2024年5月20日、第2回研究班会議：2024年10月22日、第3回研究班会議：2025年3月7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6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、各機関等からの要望を含めてリスト化し、検討項目の選定を行った。検討候補となった約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、検討を開始した（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（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（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（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）であった。

この検討項目リストのうち、①については、 α -ナフトール（確認試験）、ベンジルアルコール（確認試験）、ヒノキチオール（定量法）、ローズマリー水（確認試験）、ローズマリー油（確認試験：新規設定）、カンゾウ抽出末（定量法）について検討を行った。以下（2）～（6）にその概要を示す。

（2）化成品である α -ナフトール及びベンジルアルコールについて、現行の有害試薬クロロホルムを用いた確認試験から、代替溶媒又は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い、確立した代替試験法に基づいた改正法素案を設定した。（資料2「有害試薬の使用 α -ナフトール確認試験(3)の改正検討」、資料3「有害試薬の使用 ベンジルアルコール確認試験法の改正検討」参照）

（3）天然由来品目のうち、主に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の検討を行った。その結果、現行の吸光度測定法から新たに HPLC-UV によるアイソクラティック条件での定量法を開発した。また、定量NMRを用いてヒノキチオールの絶対純度を算出できることを確認した（令和6年度分担課題「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、ローズマリー水の TLC による確認試験について、現行の有害試薬トルエンから代替溶媒を用い、さらに操作を簡便迅速化した改正法案を設定した。

（5）ローズマリー油については、新たに TLC による確認試験法案を設定した。（令和6年度分担課題「医薬部外品原料規格「ローズマリー

油」と「ローズマリー水」の TLC 確認試験について」：内山 奈穂子，吉富 太一参照，学会発表 1, 3)．さらに関連して，セージ油における確認試験の検討を開始した（学会発表 2）．

（6）また，カンゾウ抽出末の定量法について，現行法では試薬の未設定などの不備もあることから，現行法から日局に準拠した定量法への改正の検討を開始した（資料 4「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」参照，学会発表 4）．

（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・改正のための検討については，蛍光 X 線等の純度試験法への適用可能性を検討した．測定対象元素を Co, Ni, As, Pb, Sb 及び Cd とし，測定法は検量線法及びファundamentalパラメーター法とした．検量線法において測定対象の全元素について良好な直線性の検量線が得られ，また，定量下限値は 0.1～0.7ppm と算出されたことから，検量線法が適用可能な試料であれば十分な検出感度が得られていると判断できた（令和 6 年度分担課題「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）外原規改正素案としては，以上の結果に基づき，4 項目（ α -ナフトール，ベンジルアルコール，ローズマリー水，ローズマリー油）の確認試験案が作成され，1 項目（ヒノキチオール）の代替定量法が開発された．

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，ウェット研究として各試験法等の検討を行った．令和 6 年度は，研究班会議を 3 回開催し，以下の検討を実施した．

外原規改正検討項目についてリスト化し，検討項目の選定を行った．さらに担当機関を設定し，検討を開始した．外原規収載品目のうち，

化成品である α -ナフトール及びベンジルアルコールについて，現行の有害試薬を用いた確認試験から，代替溶媒又は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い，改正法案を設定した．天然由来品目のうち，主に有害試薬の使用や煩雑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の検討を行い，HPLC-UV による定量法を開発した．また，定量 NMR を用いてヒノキチオールの絶対純度を算出できることを確認した．ローズマリー水の TLC による確認試験について，現行の有害試薬から代替溶媒を用い，さらに操作を簡便迅速化した改正法案を設定した．ローズマリー油については，新たに TLC による確認試験法案を設定した．また，カンゾウ抽出末の定量法について，現行法から日局に準拠した定量法への改正の検討を開始した．さらに，微量元素不純物を対象とした試験法導入・改正のため，蛍光 X 線等の純度試験法への適用可能性を検討した．検量線法が適用可能な試料であれば十分な検出感度が得られていると判断できた．

以上の検討結果から，外原規改正素案として 4 項目（ α -ナフトール，ベンジルアルコール，ローズマリー水，ローズマリー油）の確認試験案が設定され，1 項目（ヒノキチオール）の代替定量法が開発された．本改正素案は，外原規作成 WG に提案を予定しており，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) 吉富太一，安東貴明，内田 悠，岩橋孝祐，羽田千香子，内山奈穂子：医薬部外品原料規格ローズマリー油の TLC 確認試験の検討について．第 68 回日本薬学会関東支部

大会（2024.9.15，新潟）

- 2) 吉富太一，西以和貴，羽田千香子，内山奈穂子：医薬部外品原料規格「セージ油」における GC 確認試験法の迅速化の検討．令和 6 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総会・研究会（2025.2.7，長野）
 - 3) 吉富太一，安東貴明，内田悠，岩橋孝祐，羽田千香子，内山奈穂子：医薬部外品原料規格「ローズマリー水」の確認試験の改良法について．日本薬学会第 145 年会（2025.3.27，福岡）
 - 4) 岩橋孝祐，羽田千香子，桑原千雅子，内山奈穂子：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．日本薬学会第 145 年会（2025.3.27，福岡）
2. 誌上発表
- 該当無し

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>>

