

令和6年度

奈良県薬事研究センター一年間報告

奈良県薬事研究センター

目 次

1. 沿革	・・・	1
2. 施設	・・・	1
3. 組織（事務分掌）	・・・	2
4. 業務概要	・・・	2
1) 薬事指導業務事業	・・・	2
2) 薬事検査業務事業	・・・	5
3) 薬用植物調査事業	・・・	5
4) 受託・共同研究推進事業	・・・	7
5) 漢方のメッカ推進プロジェクト事業	・・・	7
6) その他	・・・	8
5. 研究等に関わる外部発表	・・・	8
1) 学会・研究会等の発表	・・・	8
2) 学会誌等への投稿	・・・	8
3) 雑誌等刊行物への掲載	・・・	9
6. 所報	・・・	10
ヤマトトウキの花、未熟果実中の成分含量		
センブリの各部位におけるスウェルチアマリン及びゲンチオピクロシドの含有量と類縁生薬との比較		
センブリエキス中のスウェルチアマリン，ゲンチオピクロシド，スウェロシド，アマロゲンチンの定量		
日本薬局方と異なる乾燥条件における製剤の含量規格への影響について		

1. 沿革

昭和 3 年 4 月	奈良県工業試験場に売薬部設置（大和高田市）
昭和 9 年 4 月	奈良県立売薬試験場と称し独立。工業試験場に併置
昭和 20 年 4 月	奈良県立薬事指導所と改称（衛生部に所属）
昭和 22 年 5 月	家庭薬工業組合より現在地の敷地及び木造建物の寄付を受ける
昭和 22 年 11 月	工業試験場から移転（御所市）
昭和 27 年 5 月	奈良県薬事指導所と改称
昭和 43 年 3 月	御所市の庁舎を新築
平成 15 年 4 月	奈良県薬事研究センターと改称
令和 2 年 4 月	耐震性が低いため御所市より仮移転（桜井市）

改修工事等

平成元年	外装及びサッシ取り替え	平成 10 年	プレハブ倉庫改築、フェンス工事
平成 4 年	排水設備改修工事	平成 16 年	試験廃水処理装置改修
平成 5 年	屋上防水、公共下水工事	平成 18 年	フェンス工事改修
平成 7 年	給水設備	令和 2 年	薬用植物見本園大規模樹木剪定工事
平成 8 年	空調設備		

2. 施設

【仮移転先】

所在地 奈良県桜井市池之内 130-1
（奈良県農業研究開発センター内）

【試験研究施設】

所在地 奈良県桜井市池之内 130-1
（奈良県農業研究開発センター内）

奈良県宇陀市榛原三宮寺 125
（奈良県大和野菜研究センター内）

奈良県御所市 605-10
（奈良県製薬協同組合内）

【御所市旧庁舎】

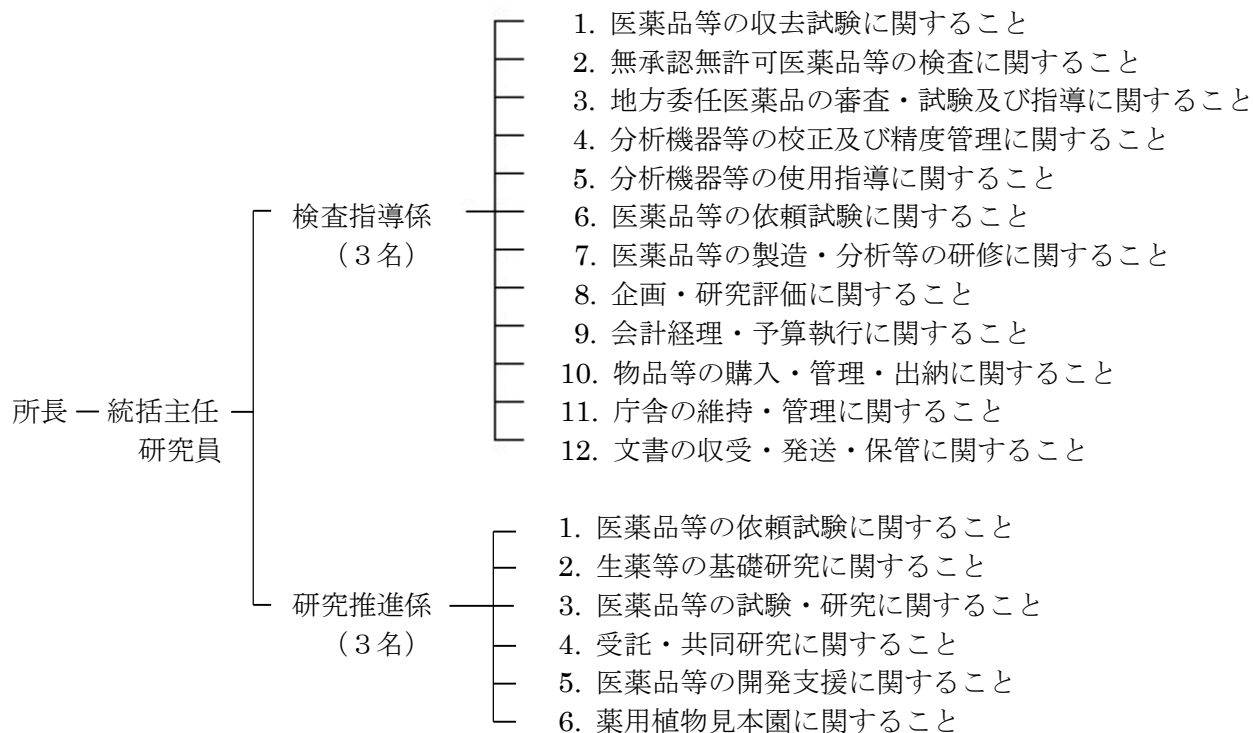
所在地 奈良県御所市 605-10
敷地面積 4,077.3m²（1,235坪）
建物の構造 鉄筋コンクリート 2 階建（一部塔屋 3 階）

建築面積	1 階	2 階	3 階	延面積
本 館	312m ²	312m ²	36m ²	660m ²
付属建物	104m ²			104m ²
合 計	416m ²	312m ²	36m ²	764m ²

薬用植物	栽培面積	2,183.7m ² （661坪）（温室 18.4m ² ）
見本園	植 物	約 200 種

3. 組 織（事務分掌）

（令和7年4月1日現在）



4. 業務概要

1) 薬事指導業務事業

県内医薬品製造業者に対し、医薬品の品質管理の向上と安定化、従事技術者の資質の向上、及び技術開発を図るため、試験研究及び技術指導を実施している。

（ア）依頼試験

（件数）

項 目	R4 年度	R5 年度	R6 年度
経時変化試験(保存試験)			
容器試験			
包装材料試験			
医薬品の試験： 性状	1 1		
示性値	1 8	2	8
確認	6 4	2 7	1 0 5
純度	4 0		
乾燥減量	2		3
強熱残分	2 2		
性能			
溶出性			
含量	2 1 8	6 6	2 0 8
微生物： 無菌試験： 細菌試験			
真菌試験			
生菌数測定試験： 細菌試験			

真菌試験			
目的菌有無試験：大腸菌群試験			
緑膿菌試験			
黄色ブドウ球菌試験			
大腸菌試験			
サルモネラ菌試験			
- 合 計 -	3 7 5	9 5	3 2 4

(イ) 機械器具の使用

(件数)

項 目	R4年度	R5年度	R6年度
回転式製錠機			
顆粒機			
糖衣機			
製丸機			
播潰機			
整粒機			
製剤乾燥機			
円形振動篩機			
粉末混合機			
直接粉末打錠機（粉末除去機を含む）			
高速液体クロマトグラフ			
ガスクロマトグラフ			
赤外分光光度計			
篩振とう機			
pHメーター			
錠剤硬度計			
錠剤崩壊度測定器			
分析天秤			
遠心分離機			
電動振とう装置			
旋光計	4	6	5
恒温恒湿器			
電位差滴定装置			
原子吸光光度計			
遠心脱水機			
凍結真空乾燥装置			
エキス濃縮機			
試験用スタンプミル（粉碎器）			
ミクロ蒸留器			
高速冷却遠心器			
試験管エバポレーター			
加湿型練合機（ニーダー）			
溶出試験装置			
水分測定機			
測色色差計			
高圧蒸気滅菌器（オートクレーブ）			

乾熱滅菌器			
低温培養器			
定温培養器			
クリーンベンチ			
丸剤コーティング装置			
電気伝導度計			
エアースAMPLER			
ローボリウムサンプラー			
総合物性測定装置			
溶出試験器	1 5	1	1
紫外可視分光光度計			
- 合 計 -	1 9	7	6

(ウ) 医薬品関係講習会

① 医薬品基礎セミナー

県内の医薬品等製造業者及び医薬品等製造販売業者の新規採用技術者及び新任技術者を対象に、医薬品製造において必須となる試験法の基礎的な技術について、講義及び実地講習を実施している。令和2年度以降は、仮移転により講義・実習用の部屋及び機器等を確保できないため、実施していない。

② 薬事関連情報の提供

製薬技術研修会及び製薬薬剤師会セミナーにおいて、医薬品製造管理薬剤師等を対象に、研究成果や薬事関連情報等を提供している。令和6年度は、集合形式とオンライン形式で計10回開催され、集合形式はのべ201名、オンライン形式はのべ852ユーザーが参加された。

(エ) 研究開発支援

平成21年度より、当センターの機器類を使用し、県内医薬品製造メーカーの研究員に対して分析試験法の開発支援を実施している。令和6年度は、胃腸薬を対象にした支援を1件実施した。

(オ) 技術相談

電話及びメール等による分析試験等の相談に対応した。

(件数)

相談事項	R4年度	R5年度	R6年度
試験・品質管理（理化学）	2 5	1 3	2 5
試験・品質管理（微生物）	1	0	0
試験・品質管理（その他）	3	4	3
製剤	1 3	5	7
承認申請書	6 0	3 2	7 3
薬用植物	7	8	1 6
その他	1 0	1 2	2 1
- 合 計 -	1 1 9	7 4	1 4 5

2) 薬事検査業務事業

県内医薬品等の有効性、安全性及び安定性を確保するため、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第69条第6項及び第71条に基づき行政依頼試験を実施している。また、地方承認品目の医薬品等製造販売承認申請における規格及び試験方法と関連資料等の技術的内容について、審査している。

(ア) 行政依頼試験

医薬品等一斉監視指導の一環として、医薬品等の県収去品に関する検査及び後発医薬品の品質確保対策にかかる試験検査を実施している。令和6年度、後発医薬品は全て規格に適合した。

(検体数 (のべ項目数))

	R4年度	R5年度	R6年度
医薬品	1 (1)	0 (0)	8 (16)
無承認無許可医薬品	0 (0)	0 (0)	0 (0)
後発医薬品	5 (5)	2 (2)	4 (4)
その他	0 (0)	0 (0)	0 (0)
- 合 計 -	6 (6)	2 (2)	12 (20)

(イ) 医薬品等製造販売承認に係る審査

(件数)

	R4年度	R5年度	R6年度
医薬品製造販売承認申請	38	34	35
医薬部外品製造販売承認申請	8	2	4
一部変更承認申請	9	34	27
- 合 計 - (総指摘数)	55 (544)	70 (490)	66 (486)

3) 薬用植物調査事業

漢方・生薬製剤の原料である優良薬用植物資源及び国内外生薬の動向情報の収集等を行っている。また優良品種の栽培保存を実施して薬用植物見本園を県民に公開すると共に、薬用植物に関する展示や講演等の啓発を行っている。

(ア) 薬用植物見本園の公開

薬用植物見本園は、令和元年度まで平日に見学を受け付け、要望に応じ職員による園内の薬用植物等の説明案内や、春期と秋期の休日には公開イベントを行っていた。令和2年度以降は、庁舎の老朽化に対する安全対策と業務の仮移転のため、公開は休止している。

(イ) 県政出前トーク

奈良県が実施している「なら県政出前トーク」に、令和6年度はテーマ「深掘り 奈良ゆかりの薬用植物」を登録している。令和6年度は1件の申し込みがあり、身のまわりにある薬用植物や奈良ならではの薬用植物まで、その時期に応じたものをわかりやすく紹介した。

	R4年度	R5年度	R6年度
件 数	3	2	1
受講者数	6 6	9 9	1 9

(ウ) その他の展示・講演等

① N a R a くすり与健康展における体験・展示等

令和6年12月15日（日）に開催された薬務・衛生課主催のイベントで、奈良ゆかりの生薬であるトウキの加工作業（湯もみ）体験のほか、薬の歴史に関するパネルを展示し、生薬、薬用植物に興味をもってもらう内容を行った。

② 奈良県立図書情報館における展示等

平成28年度より奈良県立図書情報館のイベントスペースにおいて、薬用植物に関する展示等を行っている。令和6年度は、「今につながる奈良のくすりと歴史」と題して展示を8月20日（火）～25日（日）の期間中に実施したほか、8月22日（木）には薬用植物に関する特別セミナーを2回実施した。

③ その他

令和6年度は、上記以外の薬用植物に関する講演依頼に対し、依頼先へ出向いて講演を行った。内容は、以下に示した。

年月日	内容	実施団体等	担当者
R6.4.14	奈良とくすりの歴史 前編（唐招提寺、正倉院とくすりの関わり）	宇陀市まちづくり協議会（宇陀松山会館）	西原
R6.4.27	シャクヤク、大和トウキに関する講習会	さんろく自然塾うめだファーム	西原
R6.5.26	ヤマトトウキについて（栽培を中心に）	宇陀市まちづくり協議会（宇陀松山会館）	西原
R6.6.9	キハダ・オウバクについて	宇陀市まちづくり協議会（宇陀松山会館）	西原
R6.7.13	奈良県産オウバクの成分含量について	株式会社三光丸	西本
R6.7.14	奈良とくすりの歴史 後編（宇陀のくすり、採薬使）	宇陀まちづくり協議会（宇陀松山会館）	西原
R6.7.19	奈良のくすりと薬用植物	シニア自然大学校	西原
R6.7.20	奈良のくすりの歴史	奈良県薬務・衛生課（まほろば館）	西原
R6.7.28	生薬・漢方を多面的に捉える	摂南大学薬学部	西原
R6.8.11	ヨモギ・もぐさとは	宇陀まちづくり協議会（宇陀松山会館）	西原
R6.9.8	ヤマトトウキ パート2 活用方法について	宇陀まちづくり協議会（宇陀松山会館）	西原
R6.9.26	悠久の歴史を紡ぐ 奈良のくすり文化と薬草の未来	共同通信	西原
R6.10.2	奈良のくすり、薬用植物	奈良県（阪神百貨店）	西原
R6.10.5	奈良のくすり、薬用植物	奈良県（阪神百貨店）	西原

R6.10.20	入浴剤に使われる薬用植物	宇陀まちづくり協議会（宇陀松山会館）	西原
R6.11.10	食品にも生薬にもなる薬用植物	宇陀まちづくり協議会（宇陀松山会館）	西原
R6.11.25	奈良のくすりと薬用植物	高取国際高校	西本
R6.12.24	薬業への理解を深め、課題を探る	国立大学法人奈良女子大学	谷手

4) 受託・共同研究推進事業

新製品開発にあたり企業に不足している開発力や人材、技術力及び情報収集等の面を支援し、県内製薬業界の振興に寄与することを目的として、規格及び試験方法の設定にかかる部分を受託又は共同研究として実施している。令和6年度は製薬企業4社と事業契約を結び、カルシウム主薬製剤1製品（1成分）、鎮痛薬1製品（2成分）、胃腸薬1製品（4成分）、ビタミン主薬製剤1製品（7成分）について実施した。

	R4年度	R5年度	R6年度
処方数（成分数）	7（9）	3（5）	4（14）
内 容	解熱鎮痛消炎剤1 ビタミン主薬製剤1 胃腸薬1 臓器薬1 アレルギー性疾患治療剤1 鎮痒消炎剤1 強心薬1	カルシウム主薬製剤1 胃腸薬1 ビタミン含有保健剤1	カルシウム主薬製剤1 鎮痛薬1 胃腸薬1 ビタミン主薬製剤1

5) 漢方のメッカ推進プロジェクト事業

県では漢方について生薬（薬用植物）の生産拡大、関連商品・サービスの創出等に総合的に取り組んでおり、当センターは漢方薬等の研究及び製造に関する分野を担当している。

（ア）大和の新製剤開発

県内企業が求める大和当帰を含む製剤について、試作品を用いた試験法を検討し、承認申請用データ取得につなげるための基礎データの取得をした。また、大和当帰由来の成分が、製剤化等により微量となる場合に対応するための分析法の検討を行った。

さらに、シャクヤクの薬用種である「梵天」について、その未利用部位である花を用いて、化粧品原料のための香料の抽出検討を行った。

（イ）大和の生薬の薬効研究

大和当帰について基準化にも応用可能な定量法の開発を進めたほか、大和当帰をエキシ化した原料及び原料中のアデノシンとアミノ酸のうちL-アルギニンを対象とし、動物実験により効果の検証及び再現性の評価を行った。

（ウ）国産生薬品質確保のための定量法の検討、標準品の品質確保

生薬は諸外国からの輸入に頼る中で特に中国からの輸入が80%を占め、チャイナリスク等による供給困難、不良品の流通が懸念される。そこで国内での栽培普及を見据え、流通品との同等性証明に必要な指標成分の定量法を検討している。

令和6年度は、大和牡丹、陳皮、大和当帰、蒼朮を対象とし、日本薬局方における定量法を踏

まえ基礎データを取得したほか、産地別の含量評価を実施した。そのほか、大和野菜研究センターと共同で、県産生薬のうちセネガの試験栽培品における品質評価を実施した。

6) その他

(ア) 学会・研究会等の参加

6. 研究等に関わる外部発表に記載したものを除き、聴講等を行った学会・研究会等は、以下のとおりであった。

学会・研究会等の名称	聴講月
第41回和漢医薬学会学術大会	R6.8
第61回全国衛生化学技術協議会年会	R6.11
第52回生薬分析シンポジウム	R6.11
第95回日本衛生学会学術総会	R7.3
第60回日本東洋心身医学研究会	R7.3
第301回レギュラトリーサイエンス エキスパート研修会	R7.3
第404回液体クロマトグラフィー懇談会	R7.3

5. 研究等に関わる外部発表

1) 学会・研究会等の発表

タイトル	発表者	学会・研究会等	発表月
奈良県産キハダの未利用部位の成分検討と黄柏中の成分推移	西原正和	日本漢方生薬ソムリエ協会 第4回公開シンポジウム 黄柏シンポジウム	R6.5
保存期間によるチンピ中のフラボノイド及びシネフリン含量の変化	谷手紗也香, 西本龍平, 西原正和, 吉川正人	第5回和漢医薬学会若手研究者フォーラム (千葉県)	R6.8
チンピ中のフラボノイド及びシネフリン含量の保存年数による変化	谷手紗也香, 西本龍平, 西原正和, 吉川正人	日本生薬学会第70回年会 (大阪府)	R6.9
ヤマトトウキ花, 未熟種子中のリグスチリド及びフロクマリン類含量	西原正和, 谷手紗也香, 西本龍平, 吉川正人	日本薬学会第145年会 (福岡県)	R7.3

2) 学会誌等への投稿

タイトル	著者名	掲載誌	巻号・頁	掲載月
奈良県産キハダ葉及び実のケルセチン含量	山崎 陽平, 西原 正和, 立本行江	奈良県産業振興総合センター 研究報告	No.50, 69-72	R6.9

Conference report: Fifth annual young researcher forum of the Japan Society of Medical and Pharmaceutical Sciences for Traditional Medicine	Tetsuhiro Yoshino, Sayaka Tanide, Miho Hamai, Riko Nishiura, Akinobu Hatae, Itsuki Nose, Yoshimi Oda, Yusuke Fukada, Ximeng Yang, Hirokazu Ando, Keiko Ogawa, Kazuhito Murakami, Souichi Nakashima	<i>TRADITIONAL & KAMPO MEDICINE</i>	Vol.12 74-79	R6.12
播種時期がヒロハセネガの生育，収量および内容成分に及ぼす影響	浅尾浩史，西原正和，峯 圭司，辰巳嘉人，安川人央，西本登志	奈良県農業研究開発センター 研究報告	第56号 54-56	R7.3

3) 雑誌等刊行物への掲載

タイトル	執筆者	掲載誌	掲載年月
ホザキイカリソウ	西本龍平	一般社団法人奈良県薬剤師会誌「寧楽」199号	R6.4
ハス	西本龍平	一般社団法人奈良県薬剤師会誌「寧楽」200号	R6.6
ウコン	西本龍平	一般社団法人奈良県薬剤師会誌「寧楽」201号	R6.10
ダイダイ	西本龍平	一般社団法人奈良県薬剤師会誌「寧楽」202号	R7.1

6. 所報

ヤマトトウキの花、未熟果実中の成分含量

西原正和・谷手紗也香・西本龍平

Constituent contents in flowers and immature fruits of *Angelica acutiloba* Kitagawa

Masakazu NISHIHARA・Sayaka TANIDE and Ryohei NISHIMOTO

緒 言

ヤマトトウキは、セリ科の薬用植物で、その根茎を通例湯通ししたものは、生薬当帰である。当帰は、当帰芍薬散や紫雲膏などの漢方処方の構成生薬として頻用されている。¹⁾ ヤマトトウキは、大和当帰に仕上げるまでに、2年の栽培期間とその後の伝統的な加工法である寒ざらし(稲架かけ)、湯もみ等により約半年を有する。

ヤマトトウキの生薬未利用部位のうち、葉は、平成24年に厚生労働省の食薬区分の改正により「非医」とされたことで、加工食品やお風呂の香りづけなどの雑品に利用されている。このような生薬未利用部位は、これまでは廃棄されていたものの、今後活用することにより、栽培農家の副収入源にもなり、薬用植物栽培の維持につながる事が期待される。

ヤマトトウキの生薬未利用部位として、栽培農家は、葉部位のみでなく、花、未熟果実、種子等も活用することでさらなる副収入源の確保を検討したい旨の要望も聞かれる。しかし、生薬未利用部位であっても、薬用植物としての特性を考えると、安易に活用することは、健康への影響等がないとはいえず、避けるべきである。

そこで、今回、その評価法の一助とすべく、ヤマトトウキの含有成分のうち、リグスチリド及びフロクマリン類を対象とし、含量測定を行った。

方 法

1. 試料

2024年に県内で栽培しているヤマトトウキの花、未熟果実12ロットを収穫し、試料とした。また、含量比較のため、同一ロットの葉も参考試料として収穫した。

2. 標準品

富士フィルム和光純薬株式会社製(Z)-リグスチリド標準溶液、東京化成工業株式会社製ソラレン、キサントトキシン、ベルガプテンを用いた。

3. 試料溶液

試料約0.1gを精密に量り、薄めたメタノール(4→5)

10mLを正確に加え、IKA社製ULTRA TURRA Xにより15分間抽出したのち、孔径0.45 μ mのメンブレンフィルターでろ過した液を試料溶液とした。

4. 標準溶液

プソラレン約10mg、キサントトキシン約10mg、ベルガプテン約10mgをそれぞれ精密に量り、メタノールを加えて10mLとし、標準原液とした。

標準原液1mL及び(Z)-リグスチリド標準溶液1mLをそれぞれ正確に量り、メタノールを加えて、正確に10mLとしたものを標準溶液とした。

5. 測定条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：300nm)

カラム：Inertsil ODS-4 内径：3 μ m, 4.6 $\times$ 100mm

カラム温度：40 $^{\circ}$ C

移動相A：アセトニトリル

移動相B：薄めたリン酸(1→1000)

移動相の送液：移動相A及び移動相Bの混合比を次のように変えて濃度勾配制御した。

注入後の時間 (分)	移動相 A (vol%)	移動相 B (vol%)
0～10	40	60
10～40	40→50	60→50

流量：毎分1.0mL

注入量：10 μ L

結 果

1. リグスチリド含量

各部位のリグスチリド含量の平均値は、花が0.26%、未熟果実が0.70%であり、比較対象の葉と比べると、花は約2.5倍、未熟果実が約6.6倍であった。(図1)

2. フロクマリン類含量

各部位のフロクマリン類含量のうち、キサントトキシン含量の平均値は、花が0.0024%、未熟果実が0.0023%であり、比較対象の葉と比べると、花、未熟果実のいずれも約0.4倍であったが、一部のロットでは定量限界以下のものもみられた。ベルガプテン含量の平均値は、花が0.0021%、未熟果実が0.0486%であ

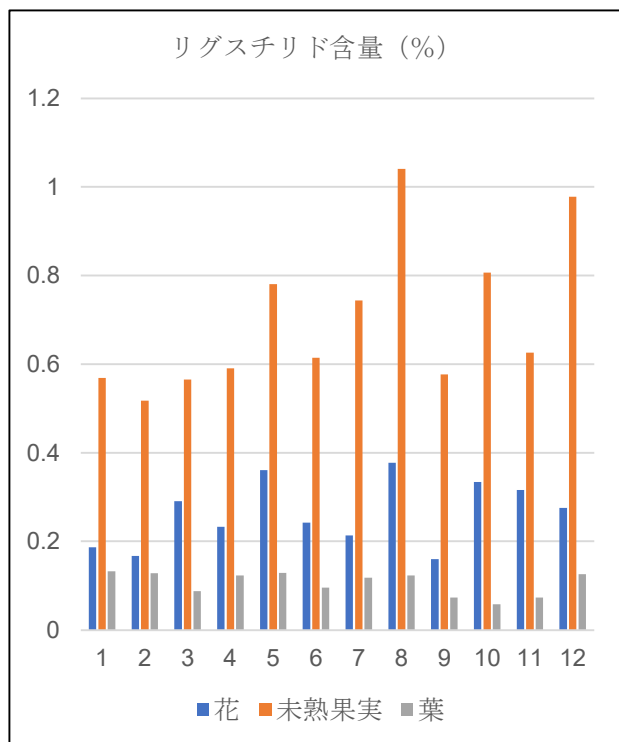


図1 各部位のリグスチリド含量

り、比較対象の葉と比べると、花は約 0.92 倍であったが、未熟果実は約 21.2 倍と高値を示した。(図 2,3) なお、ソラレンは、定量限界値以下であった。

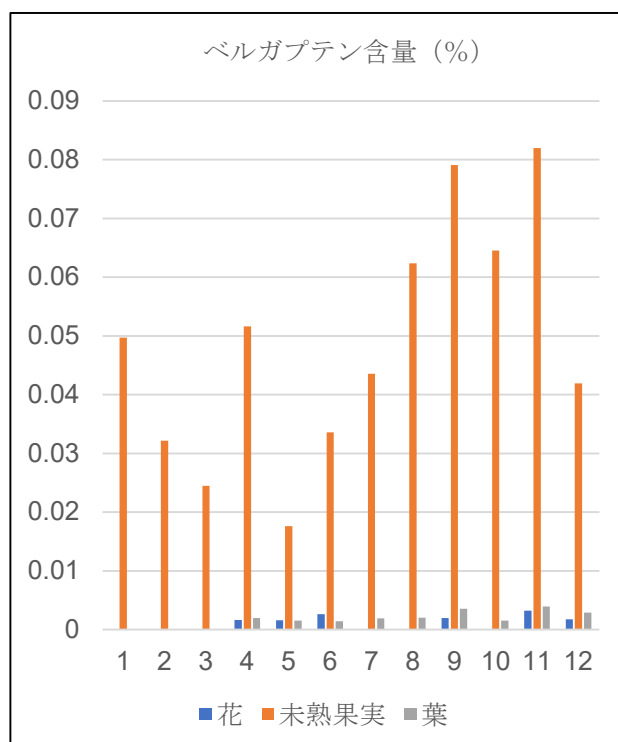


図3 各部位のベルガプテン含量

考 察

結果から、ヤマトトウキの花及び未熟果実について、非医部位として使用されている葉と比較すると、ヤマトトウキの特徴的な香りの主となる精油成分であるリグスチリドは、いずれも高い結果となった。また、花と未熟果実とでは、約 2.5 倍未熟果実の方が高く、種子になる前の方がさらに精油成分が増加する傾向となった。フロクマリン類含量のうち、キサントトキシン含量は、葉と比較すると、花、未熟果実のいずれもが低かったが、ベルガプテン含量は、葉と比較して未熟果実では約 21.2 倍とかなり高い値を示した。

フロクマリン類は、光毒性成分として知られているが、未熟果実中のベルガプテン含量 (0.0486%) でどの程度の影響があるかまでは今回は検証できていない。

しかし、栽培農家の中には、今後インバウンド需要を狙った未利用部位の活用や、海外展開も視野にいれているところもあることから、人種差による感受性も異なるため、未熟果実を安易に活用すべきではないと考えられる。

文 献

- 1) 竹内孝一, 木内文之, 小松かつ子: パートナー生薬学 改訂第 3 版増補, 250-252 (2018)

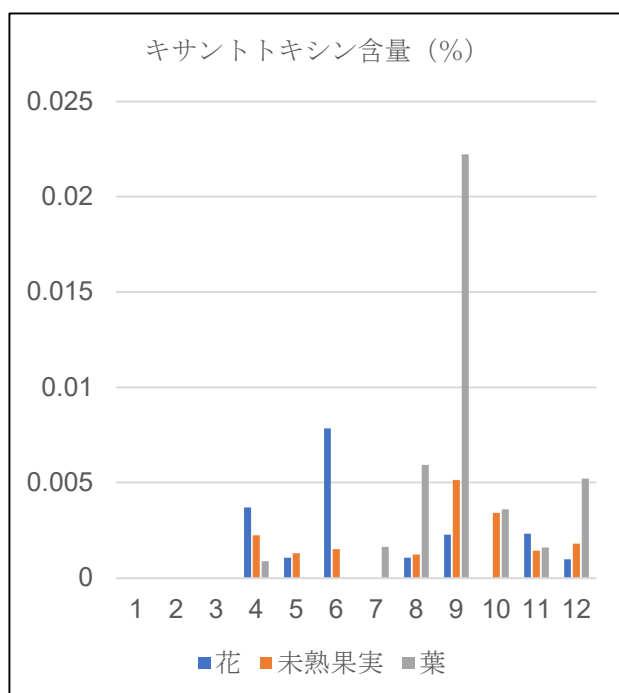


図2 各部位のキサントトキシン

センブリの各部位におけるスウェルチアマリン及びゲンチオピクロシドの含有量と類縁生薬との比較

谷手 紗也香・西本 龍平・西原 正和

Analysis of Swertiamarin and Gentiopicroside Content in Various Parts
of *Swertia japonica* Makino:
A Comparative Study with Related Herbal Medicines

Sayaka TANIDE・Ryohei NISHIMOTO・Masakazu NISHIHARA

緒 言

センブリはリンドウ科 (*Gentianaceae*) の植物 *Swertia japonica* Makino の開花期の全草である。苦味成分としてセコイリド配糖体のスウェルチアマリンやゲンチオピクロシド、アマロゲンチンなどを含むことが知られており、日本では苦味健胃や整腸を目的とした民間薬として古くから用いられてきた。

近年では、エキス剤として医薬品だけでなく、化粧品等にも利用されており、使用量は増加傾向にある。エキス剤は生薬の滲出液を濃縮した物であり、原料とする生薬の品質により、エキス剤の品質にもばらつきが生じる。しかし、医薬品として一定の品質であることが求められる。エキス剤の品質を一定に保つためには、原料である生薬を厳選する必要がある。エキス剤の品質を評価する指標の一つに、主要成分の含有量が挙げられる。

植物の含有成分は、部位によって大きく異なることがある。センブリは全草を生薬として用いるため、部位により成分含量にばらつきがあった場合、エキス剤の均質性に影響を及ぼす可能性があると考えた。そこで、センブリエキスの品質の安定化を目的に、第18改正日本薬局方¹⁾で規定されている定量法を用いてセンブリの部位毎のスウェルチアマリン含量の比較を行った。

センブリと同じくリンドウ科の植物を基原とする生薬にゲンチアナ及びリュウタンがあり、それぞれ西洋及び中国において古くから苦味健胃薬として繁用されてきた。国内における年間使用量はゲンチアナが約8t、リュウタンは約14tであるが、日本産の物は市場にはほとんど出回っておらず、外国からの輸入に頼っている状況である²⁾。そのため、今後、供給が途絶える危険性を抱えている。一方で、センブリは日本特有の生薬であり、日本国内で使用されるセンブリのほとんどを国産でまかなっている²⁾。栽培も行われており、安

定して供給されることが見込まれる。そこで、センブリをこれら生薬の代替として使用することができないか考えた。リュウタン及びゲンチアナは、苦味成分としてセンブリと同じくセコイリド配糖体を含有し、中でもゲンチオピクロシドを主要成分とすることが報告されている。そこで、センブリとゲンチアナ及びリュウタンのゲンチオピクロシド含量を測定し、比較することとした。

方 法

1. 試料

国産センブリ 5 ロットを対象とした。1 ロットを 3 束に分け、各束を頂端部から 5 cm ずつに切り分けて頂端部から順に 1~7 の通し番号をつけた。これを粉碎し、センブリの試料とした。

また、リュウタン末及びゲンチアナ末の市場品それぞれ 1 ロットずつを、リュウタン及びゲンチアナの試料として用いた。

2. 標準品

一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団（東京）日本薬局方スウェルチアマリン標準品、富士フイルム和光純薬株式会社（大阪）製ゲンチオピクロシドを用いた。

3. 試料溶液の調製

試料約 0.1 g を精密に量り、メタノール 4 mL を加えて 15 分間振り混ぜた後、遠心分離し、上澄液を分取した。残留物に更にメタノール 4 mL を加えて同様に操作した。全抽出液を合わせ、メタノールを加えて正確に 10 mL とした。この液 5 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 20 mL とし、試料溶液とした。

各試料をそれぞれ 3 回ずつ測定し、平均値を各成分の含量とした。

4. 標準溶液の調製

1) スウェルチアマリン標準溶液

スウェルチアマリン標準品約 10 mg を精密に量り、メタノールに溶かして正確に 20 mL とした。この液 5 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 20 mL とし、標準溶液とした。

2) ゲンチオピクロシド標準溶液

ゲンチオピクロシド約 3 mg を精密に量り、メタノールに溶かして正確に 10 mL とし、標準溶液とした。

5. HPLC 測定条件

検出器：フォトダイオードアレイ検出器

(測定波長：スウェルチアマリン 238 nm, ゲンチオピクロシド 274 nm),

カラム：Inertsil ODS-4 (5 μ m, 4.6 $\times$ 150 mm)

カラム温度：50 $^{\circ}$ C

移動相：水／アセトニトリル混液 (91：9)

流量：0.8 mL/min

注入量：10 μ L

結 果

1. センブリの部位ごとのスウェルチアマリン及びゲンチオピクロシド含量

センブリの部位ごとのスウェルチアマリン含量の測定結果を表 1 に、ゲンチオピクロシド含量の測定結果を表 2 に示す。スウェルチアマリンは頂端部に近いほど含量が高く、ゲンチオピクロシドは根部に近いほど含量が高い傾向を示した。

2. センブリ根部とゲンチアナ・リュウタンとの比較

ゲンチアナ及びリュウタンのスウェルチアマリン及びゲンチオピクロシド含量の測定結果を表 3 に示す。

センブリの最も根部に近い部分におけるゲンチオピクロシドの平均含量は 1.92% であり、ゲンチアナおよびリュウタンの含量もそれぞれ 1.58%, 2.05% と同程度であった。一方、同部位におけるセンブリのスウェルチアマリン含量は 0.813%, ゲンチアナは 0.0623%, リュウタンは 0.0422% であり、センブリは他の 2 種と比較して顕著に高い値を示した。

考 察

センブリ中のスウェルチアマリン含量は花>葉>茎>根の順であることが報告されている³⁾。今回使用した試料は、頂端部ほど花の割合が高かったため、既報と同様に頂端部の含量が高かったと考えられる。

また、スウェルチアマリン含量とゲンチオピクロシド含量は一方の含量が高いともう一方は低い傾向を示した。スウェルチアマリンおよびゲンチオピクロシドは、ともにセコイリドイド配糖体に分類され、メバロン酸経路を介して生合成される。近年の研究で、CYP などの酵素によってスウェルチアマリンがゲンチオピクロシドへ変換されることが示唆されている⁴⁾。そのため、スウェルチアマリンとゲンチオピクロシドの含量には、一方の増加に伴いもう一方が減少する関係が見られたと考えられる。

さらに、光環境の違いによってこれらの成分の含量が変動し、低光条件下でゲンチオピクロシド含量が高くなることが報告されている⁵⁾。植物は外部環境に応じて代謝酵素の発現量を調整することができる⁶⁾ことを考慮すると、低光条件下にある根部で、特定の酵素の発現量が増加した結果、スウェルチアマリンからゲンチオピクロシドへの変換が促進され、ゲンチオピクロシド含量が上昇した可能性があると考えられる。

表 1 センブリの各部位におけるスウェルチアマリン含量

ロット	通し番号						
	1	2	3	4	5	6	7
1-1	11.5 $\pm$ 0.2304	8.06 $\pm$ 0.7375	5.37 $\pm$ 0.7532	3.71 $\pm$ 0.2460	3.25 $\pm$ 0.5989	2.32 $\pm$ 0.2875	1.68 $\pm$ 0.2891
1-2	8.07 $\pm$ 0.06948	5.00 $\pm$ 0.04643	3.69 $\pm$ 0.4350	2.75 $\pm$ 0.3631	2.24 $\pm$ 0.4001	1.73 $\pm$ 0.3515	0.982 $\pm$ 0.1348
1-3	7.12 $\pm$ 0.08206	4.38 $\pm$ 0.1456	3.15 $\pm$ 0.3607	2.40 $\pm$ 0.5177	2.45 $\pm$ 0.1952	2.18 $\pm$ 0.1148	1.28 $\pm$ 0.1665
2-1	11.0 $\pm$ 0.07026	8.15 $\pm$ 0.4931	6.55 $\pm$ 0.1733	3.38 $\pm$ 0.6466	2.15 $\pm$ 0.4088	1.39 $\pm$ 0.1623	0.627 $\pm$ 0.07370
2-2	11.0 $\pm$ 0.2589	8.55 $\pm$ 0.1699	5.20 $\pm$ 0.7324	3.07 $\pm$ 0.1002	1.76 $\pm$ 0.3028	1.25 $\pm$ 0.1355	0.337 $\pm$ 0.08073
2-3	9.54 $\pm$ 0.6193	8.01 $\pm$ 0.04721	6.24 $\pm$ 0.5089	3.99 $\pm$ 0.3161	2.33 $\pm$ 0.4499	0.963 $\pm$ 0.2799	0.329 $\pm$ 0.04624
3-1	9.09 $\pm$ 0.6078	9.83 $\pm$ 2.196	6.13 $\pm$ 0.6950	3.85 $\pm$ 0.5446	2.07 $\pm$ 0.3916	0.878 $\pm$ 0.2008	
3-2	13.9 $\pm$ 3.769	7.76 $\pm$ 0.3295	5.48 $\pm$ 0.6321	2.43 $\pm$ 0.3929	1.67 $\pm$ 0.1933	0.770 $\pm$ 0.09784	
3-3	12.0 $\pm$ 0.3400	11.1 $\pm$ 2.700	6.25 $\pm$ 0.06703	3.99 $\pm$ 0.8713	2.42 $\pm$ 0.2806	1.16 $\pm$ 0.1336	
4-1	10.9 $\pm$ 0.3837	7.81 $\pm$ 0.4079	4.54 $\pm$ 0.7674	2.48 $\pm$ 0.3700	1.74 $\pm$ 0.3736	1.15 $\pm$ 0.2053	0.641 $\pm$ 0.06653
4-2	8.86 $\pm$ 0.1665	9.00 $\pm$ 0.7990	4.76 $\pm$ 0.7165	2.13 $\pm$ 0.1986	1.27 $\pm$ 0.2018	1.18 $\pm$ 0.2015	0.657 $\pm$ 0.04650
4-3	9.77 $\pm$ 0.4653	7.20 $\pm$ 0.8730	4.84 $\pm$ 0.8984	2.61 $\pm$ 0.4035	1.31 $\pm$ 0.1797	1.16 $\pm$ 0.09214	0.654 $\pm$ 0.06642
5-1	4.75 $\pm$ 0.1565	2.48 $\pm$ 0.2817	1.91 $\pm$ 0.6255	2.63 $\pm$ 0.2432	1.03 $\pm$ 0.1752	0.895 $\pm$ 0.1063	
5-2	6.71 $\pm$ 0.8437	3.46 $\pm$ 0.1563	2.00 $\pm$ 0.7311	1.52 $\pm$ 0.1527	1.95 $\pm$ 0.3388	0.643 $\pm$ 0.1357	
5-3	7.68 $\pm$ 0.1148	4.58 $\pm$ 0.2982	1.44 $\pm$ 0.8322	2.02 $\pm$ 0.2099	1.58 $\pm$ 0.1666	0.670 $\pm$ 0.1308	

表 2 センブリの各部位におけるゲンチオピクロシド含量

ロット	通し番号						
	1	2	3	4	5	6	7
1-1	0.460 ± 0.06725	0.609 ± 0.07769	0.888 ± 0.1174	0.922 ± 0.09303	0.930 ± 0.02722	0.949 ± 0.07460	2.01 ± 0.2610
1-2	0.409 ± 0.05340	0.652 ± 0.02525	0.841 ± 0.09193	0.901 ± 0.1009	0.906 ± 0.03021	1.01 ± 0.08260	2.21 ± 0.4193
1-3	0.269 ± 0.04327	0.606 ± 0.02478	0.783 ± 0.04334	0.836 ± 0.02330	0.788 ± 0.009088	1.09 ± 0.03686	3.15 ± 0.5870
2-1	0.190 ± 0.006482	0.242 ± 0.04371	0.306 ± 0.01467	0.479 ± 0.02100	0.617 ± 0.03983	0.946 ± 0.04402	1.97 ± 0.1654
2-2	0.0922 ± 0.002452	0.148 ± 0.006820	0.373 ± 0.03574	0.462 ± 0.01708	0.603 ± 0.03320	0.978 ± 0.06311	1.24 ± 0.09068
2-3	0.123 ± 0.01879	0.164 ± 0.01248	0.257 ± 0.03828	0.381 ± 0.001122	0.520 ± 0.03166	1.59 ± 0.2573	2.52 ± 0.3288
3-1	0.0989 ± 0.008370	0.203 ± 0.02302	0.329 ± 0.01500	0.456 ± 0.02146	1.10 ± 0.1545	2.35 ± 0.2543	
3-2	0.133 ± 0.002137	0.222 ± 0.06581	0.360 ± 0.06140	0.595 ± 0.05285	1.17 ± 0.1342	2.42 ± 0.1227	
3-3	0.0961 ± 0.01255	0.177 ± 0.01886	0.340 ± 0.02055	0.443 ± 0.03828	0.851 ± 0.08228	1.65 ± 0.1986	
4-1	0.137 ± 0.007430	0.142 ± 0.002600	0.159 ± 0.01146	0.276 ± 0.003525	0.383 ± 0.02993	0.558 ± 0.02469	1.89 ± 0.08803
4-2	0.117 ± 0.001469	0.0951 ± 0.01076	0.170 ± 0.01454	0.318 ± 0.005121	0.309 ± 0.008351	0.529 ± 0.01937	1.67 ± 0.08102
4-3	0.0718 ± 0.01281	0.135 ± 0.004872	0.205 ± 0.01958	0.377 ± 0.005146	0.317 ± 0.01037	0.512 ± 0.03092	2.24 ± 0.2250
5-1	0.0505 ± 0.008632	0.0876 ± 0.01371	0.202 ± 0.08957	0.155 ± 0.002535	0.631 ± 0.06538	1.10 ± 0.1298	
5-2	0.0959 ± 0.01189	0.122 ± 0.02079	0.157 ± 0.04727	0.262 ± 0.007275	0.289 ± 0.01369	1.30 ± 0.2204	
5-3	0.0760 ± 0.01505	0.154 ± 0.01748	0.0963 ± 0.05833	0.374 ± 0.01164	0.602 ± 0.05461	1.15 ± 0.09704	

表 3 ゲンチアナおよびリュウタンのスウェルチアマリン・ゲンチオピクロシド含量

	(%)	
	スウェルチアマリン	ゲンチオピクロシド
ゲンチアナ	0.0623 ± 0.001300	1.58 ± 0.009069
リュウタン	0.0422 ± 0.0001854	2.05 ± 0.006548

センブリ、ゲンチアナ及びリュウタンの成分を比較すると、ゲンチアナとリュウタンの主成分であるゲンチオピクロシドの含量は、センブリの地上部では両者よりも低かったが、根部では同程度であった。リュウタンは中華人民共和国薬典において、ゲンチオピクロシド含量が 1.5%以上であると規定されている⁷⁾。文献によると、第 18 改正日本薬局方リンドウの基原植物である *Gentiana scabra* Bunge の地上部のゲンチオピクロシド含量は 1.5%未満であり、根部ではより高い値を示すことが報告されている⁸⁾。その他のリンドウ科の植物についても、ゲンチオピクロシド含量は根部が最も高いことが報告されている⁹⁻¹¹⁾。そのため、ゲンチアナとリュウタンの薬用部位が根に限定されているのは、それぞれの根部におけるゲンチオピクロシドの含量が最も高く、地上部ではその含量が比較的低いためであると推測される。したがって、センブリの根部がリュウタンおよびゲンチアナと同程度のゲンチオピクロシドを含むことは、これらの代替生薬としての適性を裏付ける根拠のひとつであると考えられる。

文 献

- 1) 厚生労働省, 第十八改正日本薬局方: 1879 (2021)
- 2) 山本豊, 北牧侑樹, 倉田清, 他: 生薬学雑誌, 79, 18-62 (2025)
- 3) 林輝明, 辻仁孝, 松田太郎: 薬学雑誌, 96, 498-502 (1976)

- 4) Xuan L, Xiao H, Zhao Z, et al. : Genes, 15, 1255 (2024)
- 5) Fu H, Wang Y, Mi F, et al. : BMC Plant Biol. ,24, 526 (2024)
- 6) Li Y, Kong D, Fu Y, et al. : Plant Physiol Biochem. , 148, 80-89 (2020)
- 7) 国家药典委员会, 中华人民共和国药典 2020 年版: 一部, 99 (2020)
- 8) Chuang YK, Chen S, Lo YM, et al. : Journal of Food and Drug Analysis, 21, 317-324 (2013)
- 9) 林輝明, 松田太郎, 米田諒典: 薬学雑誌, 96, 679-682 (1976)
- 10) Pan Y, Zhang J, Zhao YL, et al. : Botanical studies, 56, 1-9 (2015)
- 11) Jeelani SM, Singh J, Sharma A, et al. : Journal of Ethnopharmacology, 274, 113966 (2021)

センブリエキス中のスウェルチアマリン、ゲンチオピクロシド、スウェロシド、アマロゲンチンの定量

西本龍平・谷手紗也香・西原正和

Quantitative Determination of Swertiamarin, Gentiopicroside, Sweroside, and Amarogentin in Swertia Herb Extract

Ryohei NISHIMOTO・Sayaka TANIDE and Masakazu NISHIHARA

緒 言

センブリは、第十八改正日本薬局方 1) (以下「日局」)において、センブリ *Swertia japonica* Makino (*Gentianaceae*) の開花期の全草と規定され、健胃薬などに用いられている。奈良県内の製造販売業者でもセンブリエキスを使用した健胃薬を取り扱っている。

一般に生薬の多様性は、植物の二次代謝の多様性に由来するが、それ以外にも遺伝的な要因に伴って成分の多様性が生じる。さらに、生育地の土壌条件及び気象条件といった環境要因に従って、二次代謝産物の種類と量は変化し、栽培方法や採取時期等により成分組成が変化する。昨今、高齢化等の影響によりセンブリの栽培をやめる業者が増え、栽培地の変更が必要となる場合がある。原料のセンブリの栽培地が変更となった場合、成分組成が異なる場合もあり、センブリの品質評価のみでなく、エキスを製造した際の影響も考慮する必要がある。そこで、センブリエキスの品質への影響を評価することとした。品質評価は、生薬が多成分系であることを考慮すると複数成分の定量が望ましいことから、定量成分として日局に規定されているセンブリの定量成分であるスウェルチアマリンの他に、有効性に影響があると考えられる成分として、ゲンチオピクロシド、スウェロシド、アマロゲンチンのセコイリド系成分を選定し、この4成分について定量可能か検討を行った。

方 法

1. 試料

「センブリ」を約 20 倍量の水で 90 分間煎じ浸出液を得る。残留物に約 15 倍量の水で 60 分間煎じ浸出液を得る。浸出液を合わせてろ過した後、減圧濃縮して製したセンブリエキス 3 ロットを試料とした。

2. スウェルチアマリン、ゲンチオピクロシド、スウェロシド、アマロゲンチンの定量

スウェルチアマリン、ゲンチオピクロシド、スウェロシド、アマロゲンチンの 4 成分同時の定量を検討したが、アマロゲンチンは、溶出が非常に遅かったため、別の条件による定量とした。

1) スウェルチアマリン、ゲンチオピクロシド、スウェロシドの定量

(1) 試料溶液の調製

試料約 0.1g を精密に量り、水/メタノール混液 (7 : 3) 25 mL を正確に加え、30 分間振り混ぜた後、遠心分離した。上澄液を孔径 0.45 μ m のメンブランフィルターでろ過し、ろ液を試料溶液とした。

(2) 標準溶液の調製

スウェルチアマリン標準品 (別途 10mg につき、電量滴定法により水分を測定しておく) 約 10mg を精密に量り、水/メタノール混液 (7 : 3) に溶かして正確に 10mL とし標準原液①とした。ゲンチオピクロシド (富士フィルム和光純薬株式会社製 局方生薬試験用 (薄層クロマトグラフィー用)) 約 3mg を精密に量り、水/メタノール混液 (7 : 3) に溶かして正確に 50mL とし標準原液②とした。(-)-Sweroside (東京化成工業株式会社製) 約 3 mg を精密に量り、水/メタノール混液 (7 : 3) に溶かして正確に 25 mL とし標準原液③とした。標準原液①7mL, 標準原液②9mL, 標準原液③1.5 mL をそれぞれ正確に量り、水/メタノール混液 (7 : 3) を加えて正確に 20 mL とし、標準溶液とした。

(3) 試験条件

試料溶液及び標準溶液 20 μ L ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験をおこない、それぞれの液のスウェルチアマリン、ゲンチオピクロシド、スウェロシドのピーク面積 A_T 及び A_S を測定した。

検出器: 紫外吸光度計 (測定波長 : 238 nm (スウェルチアマリン), 275nm (ゲンチオピクロシド))

ド) 245nm (スウェロシド))

カラム:InertSustain AQ-C18 4.6×250mm 5μm

カラム温度:50℃

移動相:水／アセトニトリル混液 (47:3)

流量:1.0mL/min (スウェロシドの保持時間が約 60 分)

システム適合性

システムの性能:標準溶液 20μL につき, 検出器の測定波長を 238nm とし, 上記の条件で操作したとき, スウェルチアマリン, ゲンチオピクロシド, スウェロシドの順に溶出し, スウェルチアマリンとゲンチオピクロシドの分離度は 7 以上, ゲンチオピクロシドとスウェロシドの分離度は 3 以上である.

システムの再現性:標準溶液 20μL につき, 上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき, スウェルチアマリン, ゲンチオピクロシド及びスウェロシドのピーク面積の相対標準偏差はそれぞれ 1.5%以下である.

2) アマロゲンチンの定量

(1) 試料溶液の調製

試料約 0.1g を精密に量り, 水／メタノール混液 (7 : 3) 25mL を正確に加え, 30 分間振り混ぜた後, 遠心分離した. 上澄液を孔径 0.45μm のメンブランフィルターでろ過し, ろ液を試料溶液とした.

(2) 標準溶液の調製

Amarogentin (MedChemExpress 製) 約 3 mg を精密に量り, 水／メタノール混液 (7 : 3) に溶かして正確に 100 mL とし, この液 6mL を正確に量り, 水／メタノール混液 (7 : 3) を加え正確に 25mL とし, 標準溶液とした.

(3) 試験条件

試料溶液及び標準溶液 20 μL ずつを正確にとり, 次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験をおこないアマロゲンチンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定した.

検出器:紫外吸光度計 (測定波長: 220 nm)

カラム: Inertsil ODS-3 4.6×150mm 5μm

カラム温度: 50℃

移動相: 水／アセトニトリル混液 (17:3)

流量: 1.0mL/min (アマロゲンチンの保持時間が約 46 分)

システムの性能:標準溶液 20μL につき, 上記の条件で操作したとき, アマロゲンチンのピーク理論段数及びシンメトリー係数は, それぞれ 7000 段以上, 1.5%以下である.

システムの再現性:標準溶液 20μL につき, 上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき, アマロゲンチンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0%以下である.

結 果

スウェルチアマリン, ゲンチオピクロシド, スウェロシドは, 3 成分同時定量が可能であった. アマロゲンチンは, 条件を変更することで定量可能であった. センブリエクス 3 ロット中の含量測定結果を表に示した. また, 3 成分同時定量のクロマトグラム (測定波長:238 nm) を図に示した.

表 センブリエクス中含量測定結果

	センブリエクス		
	Lot1	Lot2	Lot3
スウェルチアマリン含量 (%)	8.16	8.57	7.19
ゲンチオピクロシド含量 (%)	0.53	0.59	0.79
スウェロシド含量 (%)	0.20	0.19	0.22
アマロゲンチン含量 (%)	0.15	0.17	0.21

n=3

考 察

アマロゲンチンは, 溶出が非常に遅いため, 4 成分の同時定量はできなかったが, スウェルチアマリン, ゲンチオピクロシド, スウェロシドの 3 成分同時定量は可能であった. 本方法により, センブリエクスに含まれる 4 成分の定量が可能となったことから, センブリの栽培地変更に伴うセンブリエキスの品質評価において, 当該試験法が参考になると示唆された.

文 献

- 1) 厚生労働省, 第十八改正日本薬局方: 1879 (2021)

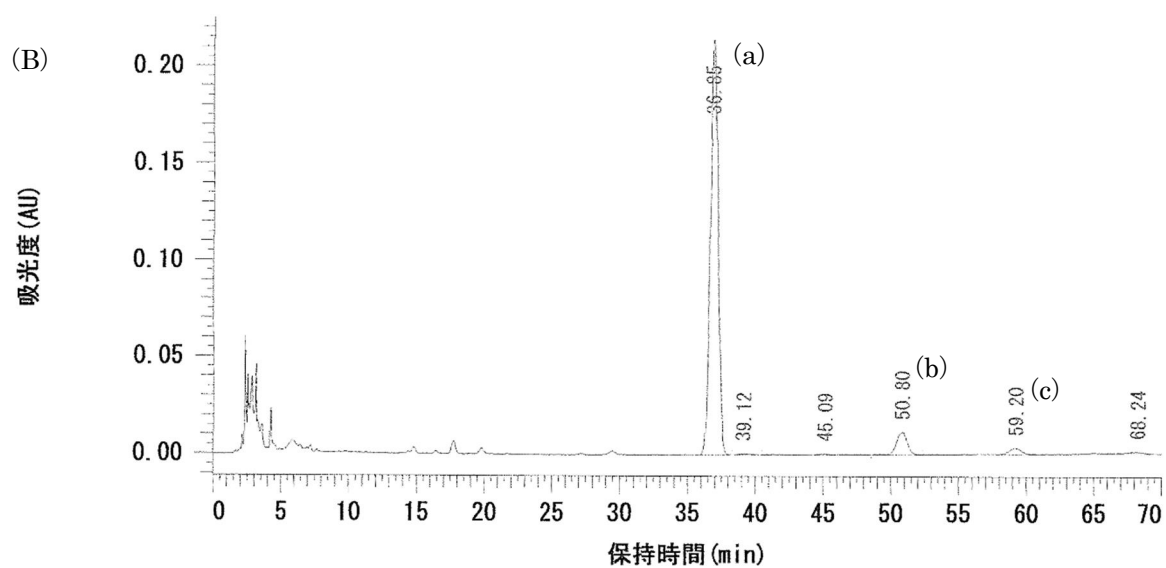
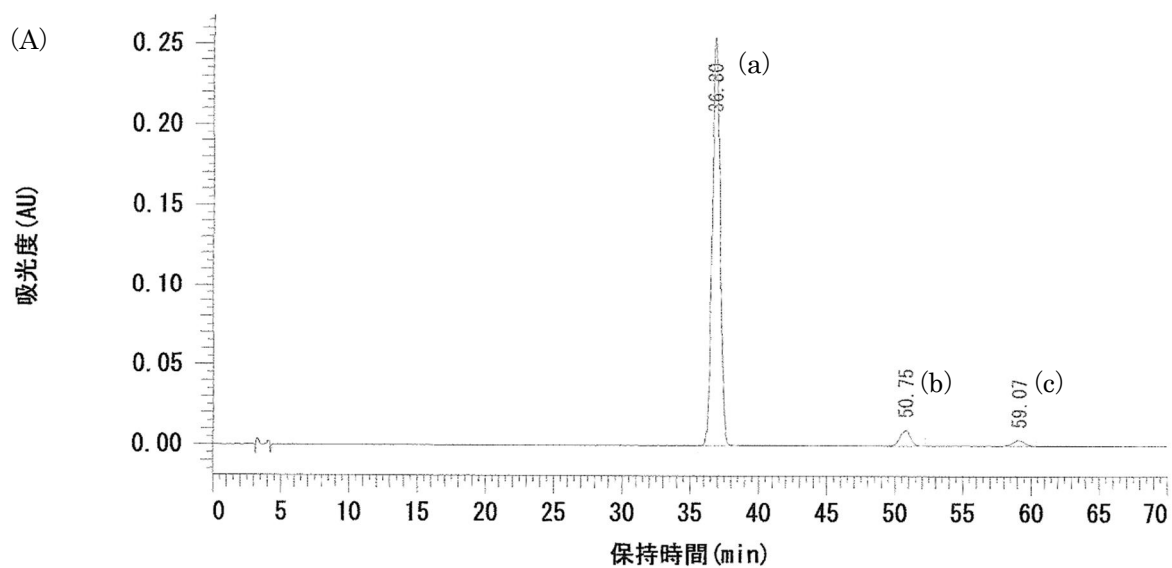


図3 成分同時定量 HPLC クロマトグラム (A) 標準溶液, (B) 試料溶液
(測定波長 : 238 nm)
(a) スウェルチアマリン, (b) ゲンチオピクロシド, (c) スウェロシド

日本薬局方と異なる乾燥条件における製剤の含量規格への影響について

丸山美里・西原正和

Impact on content specifications for of the drug product
Under drying conditions differing from the Japanese Pharmacopoeia

Misato MARUYAMA and Masakazu NISHIHARA

緒 言

医薬品は、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（以下、医薬品医療機器等法）第14条第1項により、品目ごとにその製造販売について承認を受けなければならないと規定されている。そのうち、医薬品医療機器等法施行令第80条第2項により、一部の医薬品等については、いわゆる地方承認品目として、承認権限が都道府県知事に委任されている。

製造販売業者は、都道府県知事への承認申請の際、承認申請書、添付資料として規格及び試験方法等に関する資料、その他通知等において要求している資料を提出する必要がある。薬事研究センターは奈良県への承認申請うち、規格及び試験方法等に関する資料、安定性に関する資料に関して審査を担当している。

規格及び試験方法の設定に際して、新医薬品は「日本薬局方の通則、製剤総則、一般試験法、標準品及び試薬・試液等を準用することを原則とするが、日本薬局方以外の試験方法等を採用することは、それらが米国薬局方及び欧州薬局方等に収載されている場合には、差し支えない。」¹⁾とされている。また、新医薬品以外の医薬品については、医薬品製造販売指針2024の第II部、第4章2.(2)の8)の①エ)項に「記載方法は、日本薬局方等の記載法に準じて整備すること。」²⁾と記載されている。これらの記載から、日本では、新医薬品及び新医薬品以外の医薬品のどちらも、日本薬局方の記載方法に準じて整備することが求められている。

今回、規格及び試験方法中の定量法で使用する標準物質について、日本薬局方で定める乾燥減量の乾燥条件と異なる乾燥条件を設定した承認申請があり、その乾燥条件の実測値に与える影響を検討するとともに、妥当性を検証した結果について報告する。

方 法

1. 標準品、試薬等

製剤は県内製造販売業者を通じて入手した。標準物質である定量用システインは、L-システイン（富士フィルム和光純薬株式会社製 和光特級）を用いた。その他の試薬は、リン酸（関東化学株式会社 特級）、HPLC用メタノール及びイオンペアクロマトグラフ用1-オクタンスルホン酸ナトリウム（富士フィルム和光純薬株式会社製）を用いた。

2. 装置

液体クロマトグラフーフोटダイオードアレイ検出器（LC-PDA）：LC-2050C 3D（株式会社島津製作所）

3. 試験方法

1) 乾燥条件

L-システインの標準物質は定量用 L-システインであり、【規格及び試験方法】標準物質の項で、「日局 L-システイン。ただし、乾燥したものを定量するとき、L-システイン 99.0%以上を含むもの。」と規定されていた。日本薬局方「L-システイン」の乾燥減量は、「0.5%以下（1g，減圧，酸化リン（V），3時間）」であるが、承認申請書には「105℃で3時間乾燥」と記載されていた。L-システインを含む他の医薬品では「減圧，シリカゲル，4時間」という乾燥条件もあったため、同時に検証を行った。日本薬局方の乾燥条件「減圧，酸化リン（V），3時間」の他、「105℃で1～4時間乾燥」，「減圧，シリカゲル，1～5時間」と、申請書に規定された乾燥時間+1時間まで乾燥を行った。

2) 測定条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：210 nm）

カラム：Inertsil ODS-4(4.6id×150mm)

移動相：3mmol/L オクタンスルホン酸ナトリウム溶液／メタノール／リン酸混液（900:100:1）

流速：1.2mL/min

注入量：20μL

3) 試料溶液の調製

それぞれの条件で乾燥を行った L-システインを試料とし、約 30mg を精密に量り、薄めたリン酸（1→1000）を加えて正確に 100mL とし、試料溶液とした。

4) 標準溶液の調製

未乾燥の L-システインを標準物質とし、約 30mg を精密に量り、薄めたリン酸 (1→1000) を加えて正確に 100mL とし、標準溶液とした。

結 果

1. 各乾燥条件における L-システインの含量

未乾燥の L-システインと比較して、各乾燥条件における L-システイン含量は 96.6～99.6% (図 1) であった。

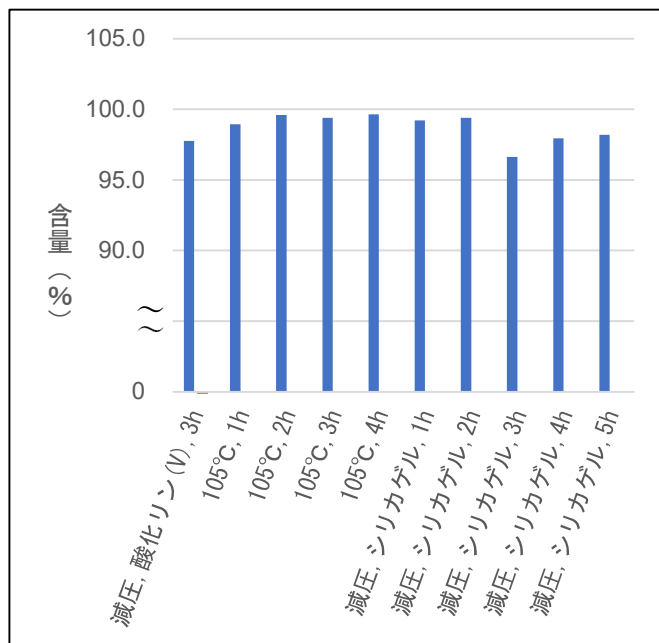


図 1 各乾燥条件における L-システイン含量

2. 日本薬局方の乾燥条件の結果を 100%としたときの L-システインの含量

日本薬局方の乾燥条件で乾燥を行った L-システイン含量を 100%として比較すると、各乾燥条件におけ

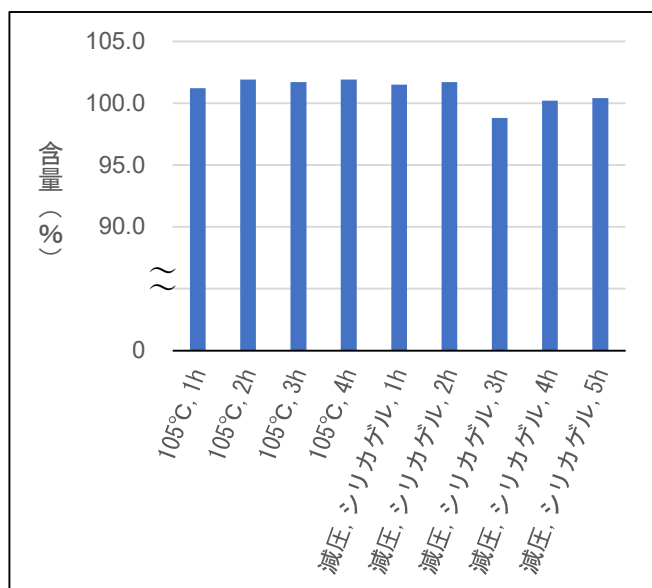


図 2 日本局方の乾燥条件で乾燥を行った L-システイン含量を 100%とした時の L-システイン含量

る L-システイン含量は 98.8～101.9%であった。(図 2)

承認申請のあった製剤の L-システインの含量規格は 90.0～110.0%であり、製剤の実測値が上限値付近であれば、日本薬局方の乾燥条件で乾燥を行った L-システインを標準物質として使用した場合、規格を外れる可能性があることがわかった。

考 察

今回の結果より、L-システインについて日本薬局方の乾燥減量と異なる乾燥条件で標準品を乾燥した場合、熱による極端な分解等は生じていないと考えられた。また、申請者から提出された日本薬局方と申請法の乾燥条件による実測値の比較では、有意な差は認められず、今回の結果からも実測値が上限付近でなければ、影響は大きくないと考えられた。

当初、申請者からは乾燥減量値に有意差がないことを根拠として説明されたが、標準品が分解していないか等の科学的根拠にはならず、乾燥条件の異なる標準物質から標準溶液を調製し、それぞれの面積値を比較する、もしくは定量値への影響を確認するため実測値を算出し、比較することで製剤への影響も検討する必要があると考える。

文 献

- 1) 医薬局審査管理課長通知、「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」、医薬審発第 568 号、(平成 13 年 5 月 1 日)
- 2) 一般社団法人レギュラトリーサイエンス学会監修、医薬品製造販売指針 2024, 245 (2023)