



研究背景・目的

日本薬局方は我が国における医薬品の公的な規範書である。日本薬局方には医薬品の品質保証のための試験法が規定されており、これらの試験法を実施するにあたり、記載されている試薬類を使用する必要がある。しかし規定されている試薬類の中にはできる限り使用を避けるべきものもあり、一例としてクラス1の溶媒が挙げられる。薬局方においてクラス1の溶媒は、「リスクベネフィットの観点からの評価によって妥当であることが明確に示されない限り、原薬、添加剤又は製剤の製造においては使用を避けるべきである」と記されている。試験者の健康、環境への有害性を考慮する上でもクラス1溶媒の使用は避けるべきであり、これらはより高クラス(安全性の高い)の溶媒に変更されることが望ましい。

本研究では薬局方における有害試薬の可及的排除に関して検討を行なった。具体的には第十七改正日本薬局方における各条の試験法(旋光度による定量法、TLCによる純度試験、確認試験)に記載されているクラス1溶媒(四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン)について、低毒性溶媒(クラス3)への代替の設定を行い、さらにクラス2溶媒(1,4-ジオキサンなど)に関して、クラス3溶媒への代替設定の検討を行なった。

日本薬局方：「公的・公共・公開の医薬品品質規範書」



図1. 第十七改正 日本薬局方

医薬品の品質確保のための公的な規範文書

国内の医薬品の性状やその品質を保証するための各試験法(定量法、確認試験など)が記載されている。



図2. 旋光計

比旋光度測定による定量法



Rf値の比較による確認試験

Rf値 = 原液からスポット中心までの距離 / 原液から溶媒先端までの距離

図3. 薄層クロマトグラフィー(TLC)

溶媒のクラス

- I. クラス1の溶媒(医薬品中の残留量を規制すべき溶媒)ヒトにおける発がん性が知られている溶媒、ヒトにおける発がん性が強く疑われる溶媒及び環境に有害な影響を及ぼす溶媒
II. クラス2の溶媒(医薬品中の残留量を規制すべき溶媒)遺伝毒性は示さないが動物実験で発がん性を示した溶媒、神経毒性や催奇形性等発がん性以外の不可逆的な毒性を示した溶媒及びその他の重大ではあるが可逆的な毒性が疑われる溶媒
III. クラス3の溶媒(低毒性の溶媒)ヒトに対して低毒性と考えられる溶媒。健康上の理由からは曝露限度値の設定は必要ない(PDE値: 50 mg/day以上)。

Table 1. クラス1溶媒. Table with columns: 溶媒名, 濃度限度値(ppm), 発がん性, 理由. Lists solvents like Benzene, Carbon tetrachloride, 1,2-dichloroethane, etc.

Table 2. クラス2溶媒. Table with columns: 溶媒名, PDE (mg/day), 溶媒名, PDE (mg/day). Lists solvents like Acetonitrile, Chloroform, etc.

Table 3. クラス3溶媒. Table with columns: 溶媒名, エチルアルコール, アニソール, etc. Lists solvents like Ethanol, Anisole, etc.

現行の薬局方試験法においてクラス1もしくはクラス2を使用している品目

Table 4. 試験法にクラス1溶媒(四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン)を使用している品目. Table with columns: 現行使用溶媒, 品目, 試験法.

Table 5. 試験法にクラス2溶媒(1,4-ジオキサン)を使用している品目例. Table with columns: 現行使用溶媒, 品目, 試験法.

比旋光度を用いた試験法における代替溶媒の検討

Table 6. 比旋光度測定の結果*: クラス2溶媒(1,4-ジオキサン)からクラス3溶媒への代替

Table with columns: 品目, 試験法, 検出結果. Lists various substances and their test results using optical rotation.

✓ 1,4-ジオキサンから、クラス3の溶媒への代替が可能であった。

1,2-ジクロロエタン、1,4-ジオキサンを用いたTLCによる試験法が規定されている品目

Table 7. 溶媒の代替を検討した品目(確認試験および純度試験). Table with columns: 現行使用溶媒, 品目, 試験法.

Table 8. 現行法のTLC溶媒および検討した代替溶媒. Table with columns: 品目, 現行の溶媒, Rf値, 検討した溶媒, Rf値.

- ✓ 現行法におけるRf値の結果を再現可能な溶媒を探る。
✓ クラス3溶媒の組み合わせを検討することで代替可能であった。

TLCを用いた試験法における代替溶媒の検討結果

✓ 試薬会社から購入した試薬*3を使用して、試料溶液(S)および標準溶液(Std)を調製した。

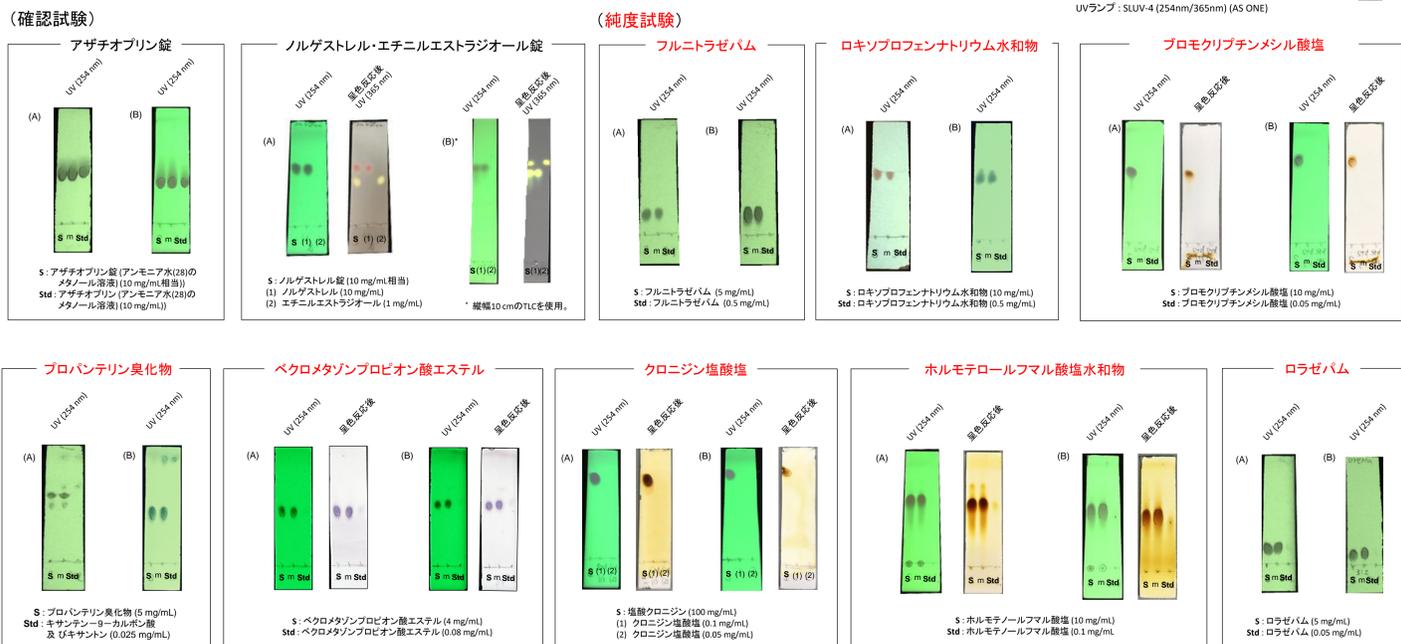


図4. TLCを用いた確認試験 (A) 現行の展開溶媒、(B) 本研究で検討した展開溶媒 (S: 試料溶液、Std: 標準溶液、m: S + Std)

*3 アザチオプリン錠(アザンニル錠50mg, 田辺三菱製薬)、ノルゲステル・エチニルエストラジオール錠(プラバール配合錠 武田薬品工業)、フルニトラゼパム(Sigma-Aldrich)、プロバンテリン臭化物(≥97%, Sigma-Aldrich)、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル(≥97%, 和光純薬工業)、ロキソプロフェナトリウム水和物(>98%, 東京化成工業)、クロニジン塩酸塩(>98%, 東京化成工業)、プロモクリプテンメシル酸塩(≥98%, 和光純薬工業)、ホルモテロールフルマ酸塩水和物(>97%, 東京化成工業)、ロラゼパム(Sigma-Aldrich)

まとめ

四塩化炭素や1,2-ジクロロエタンといったクラス1溶媒が薬局方の試験法で未だに規定されている理由としては、これまでに本研究で実施したような試薬の代替検討が行われてこなかったことが背景としてあると考えられる。またクラス2溶媒に関しては現行の局方各条においても広く使用されており、有害試薬の可及的排除の観点から、将来的にはクラス3溶媒での試験実施が望ましい。今回の検討によって、条件を模索することによって溶媒のクラスを変更して試験法を実施する、すなわち溶媒の代替が可能であることが実証された。一方、本研究の遂行において留意しなければならない点として、今回の検討に使用した品目は一部を除き、その多くが医薬品や日本薬局方標準品ではなく試薬会社から入手した試薬である。そのため、実際の局方中の医薬品各条に規定される試験法、特に純度試験について応用するためには、局方試験法に準拠した純度の試薬を使用することが重要となる。各試薬メーカーによって試薬類の純度(マスバランス純度による補正の必要性)や管理状態(推奨保管温度など)が異なるため、それらの点にも留意して検討を実施する必要がある。今後より多くの品目についても検討を行うことで、医薬品各条における他の試験法においても、有害試薬の排除としての試薬類の代替が達成可能であると考えられる。「有害試薬の可及的排除」に関する研究は、第18改正日本薬局方作成基本方針の5本柱に掲げられている「最新の学問・技術の積極的導入による質的向上」に関わる重要な研究であり、本研究を通じて、医薬品各条の整備、国際的な規格との整合化を諮ることができ、日本薬局方の改正・質的向上、国際調和への貢献に繋がることが期待できる。