

品質劣化が疑われた ビヤクジュツ末の保管について



○梅沢綾子¹⁾ 向永和頼¹⁾ 河野安昭¹⁾ 安部好弘¹⁾
石川さと子^{1,2)} 小野稔¹⁾ 上野浩男¹⁾ 安田一郎^{1,3)} 永田泰造¹⁾

¹⁾公益社団法人 東京都薬剤師会 ²⁾慶應義塾大学薬学部 ³⁾東京薬科大学

第56回日本薬剤師会学術大会 利益相反の開示

演者名:梅沢綾子

私は今回の演題に関連して、
開示すべき利益相反はありません。

【目的】

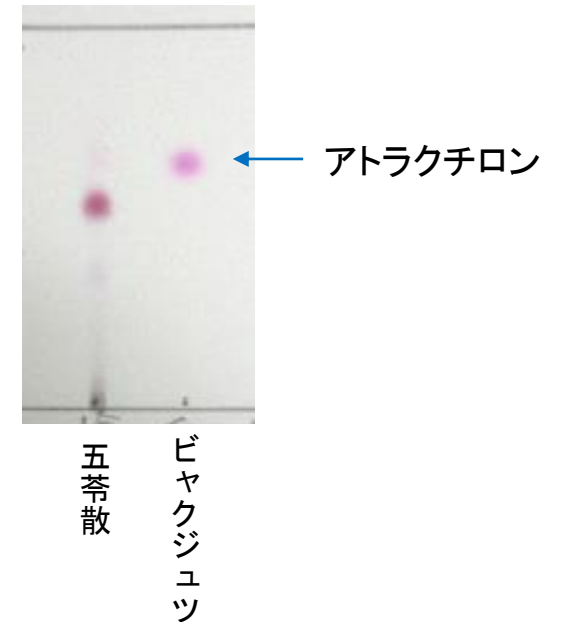
本会では、薬局製剤を中心とした医薬品計画的試験を実施している。

生薬製剤（生薬末）は薄層クロマトグラフィー（TLC）で処方原料の確認をしている。

提出された五苓散が処方原料である日本薬局方ビャクジュツ末（ビャクジュツ末）のアトラクチロン(指標成分)をほとんど検出しなかった。

予試験では、経日的にアトラクチロン（A）及びアトラクチロンを除いた精油成分（B）に変化が見られた。

そこで、日本薬局方に規定されている精油含量及び試験所独自に開発したAの定量試験から得られる含量を基に、品質劣化を起こさない保管条件を検討した。



五苓散のTLCによる
処方原料ビャクジュツ
末の確認

【方法-1】

試料：未開封（500g）のバックジュツ末

保管条件：1 開放状態で保管（写真1）

①20℃送風下で1週間及び2週間保管

②40℃送風下で2日間、1週間保管及び2週間保管

2 密閉状態で保管

① 20℃送風下4種類の簡易な密閉保管手法及び缶の中にシリカゲルを入れ蓋をし、その側面をパラフィルムで巻いた保管手法（完全密閉）で1カ月間、2カ月間及び3カ月間保管

②40℃送風下完全密閉で1週間、2週間及び4週間保管



写真1 開放状態での保管



写真2 精油定量器

確認試験：A及びBの確認は薄層クロマトグラフィー（TLC）を用いた。

TLCの条件：展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル(20:1)

検出；4-ジメチルアミノベンズアルデヒド試液を噴霧しAを確認後、110℃で加熱しBを確認する。

成分試験：精油含量；日本薬局方生薬試験法に従い生薬末50gを採取し、試験(写真2)を行った。

【方法-2】

定量試験：機器；高速液体クロマトグラフィー（HPLC）（図1）。

条件：＜移動相＞A：水/アセトニトリル混液(95:5) B：水/アセトニトリル混液(5:95) A、Bの濃度比を変えグラジエント方式により測定

＜カラム＞東ソーTSKgel ODS-80Ts 15cm×4.6mm 粒子サイズ5 μ m ＜注入量＞10 μ L ＜測定波長＞PDA: 220 nm

＜カラムオープン＞40 $^{\circ}$ C ＜流速＞1.0mL/min

＜算出＞含量は、0日目の初期値の面積を100%として各ピークの面積から算出した。

試料溶液の調製：試料約0.20gを量り、共栓フラスコに取り、ヘキサン4mLを正確に加え、超音波で10分間抽出したものを遠心分離（3000rpm10min）し上澄み液2mLを取り、エタノール（99.5）を加え20 $^{\circ}$ C恒温槽で全量を正確に20mLとしたものを孔径0.2 μ mで処理し試料溶液とする

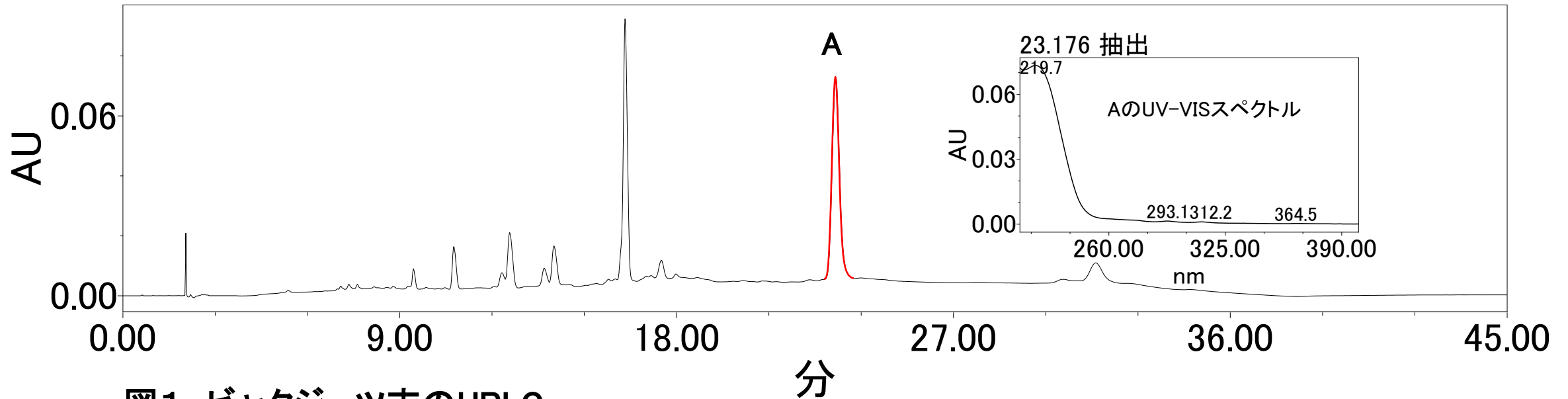
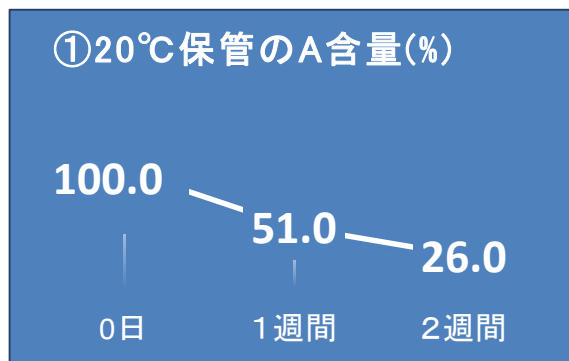


図1 バックジュツ末のHPLC

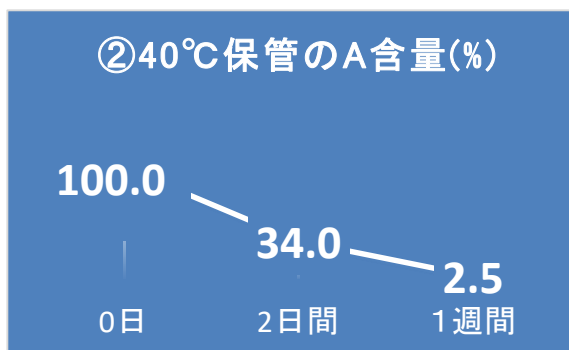
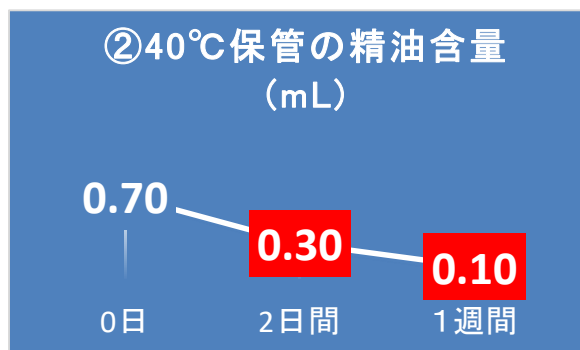
【結果(開放状態保管)】

開放状態では、0.70mLあった精油含量が、20℃送風下で2週間、40℃送風下2日間では0.30mLとなり、日本薬局方「ビャクジュツ末」に規定されている精油含量の0.4mLを下回った。



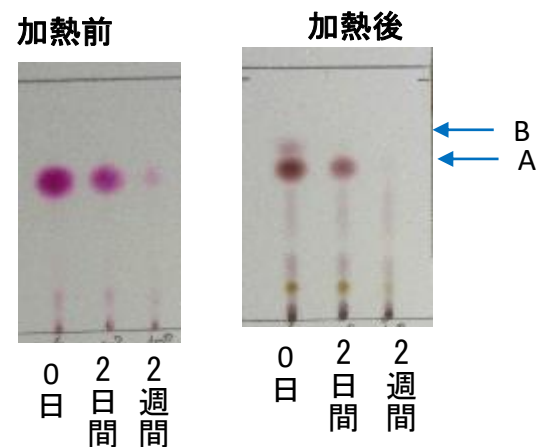
①20℃送風下で1週間及び2週間保管

保管期間	0日	1週間	2週間
精油含量(mL)	0.70	0.40	0.30
アトラクチロン含量(%)	100.0	51.0	26.0



②40℃送風下で2日間、1週間及び2週間保管

保管期間	0日	2日間	1週間	2週間
精油含量 (mL)	0.70	0.30	0.10	0.05
アトラクチロン含量(%)	100.0	34.0	2.5	0.5

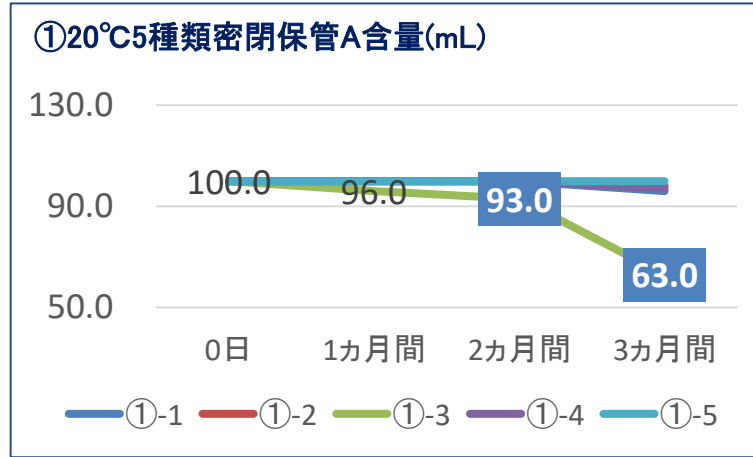
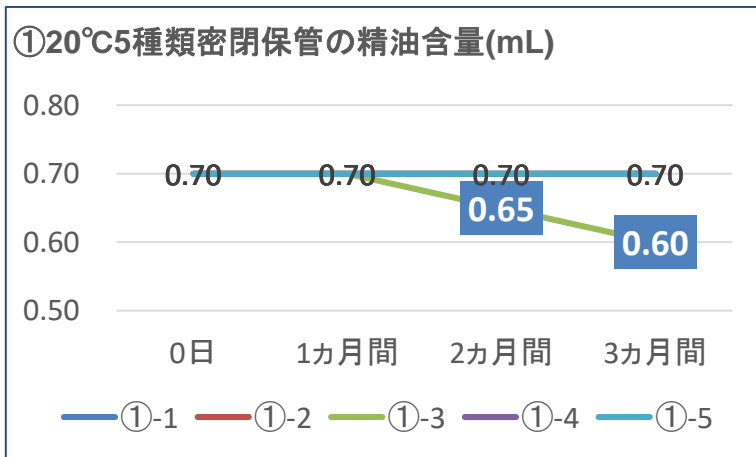


②40℃送風下で2日間及び2週間保管のA、BをTLCで確認

【結果(密閉状態保管-1)】

4種類の簡易な密閉保管手法及び完全密閉（写真3）では、精油含量は規定の0.4mLを下回るものはなかった。

Ziploc®フリーザーバッグは、2カ月目から精油含量が0.65mLとなり、3カ月目では0.60mLとなった。A含量も2カ月目から7%減少し、3カ月目では37%減少した。



①20°C5種類密閉保管した精油含量(mL)

	0日	1か月間	2か月間	3か月間
①-1	0.70	0.70	0.70	0.70
①-2	0.70	0.70	0.70	0.70
①-3	0.70	0.70	0.65	0.60
①-4	0.70	0.70	0.70	0.70
①-5	0.70	0.70	0.70	0.70

①20°C5種類密閉保管したA含量(%)

	0日	1か月間	2か月間	3か月間
①-1	100.0	100.0	100.0	96.0
①-2	100.0	100.0	100.0	98.0
①-3	100.0	96.0	93.0	63.0
①-4	100.0	100.0	100.0	97.0
①-5	100.0	100.0	100.0	100.0

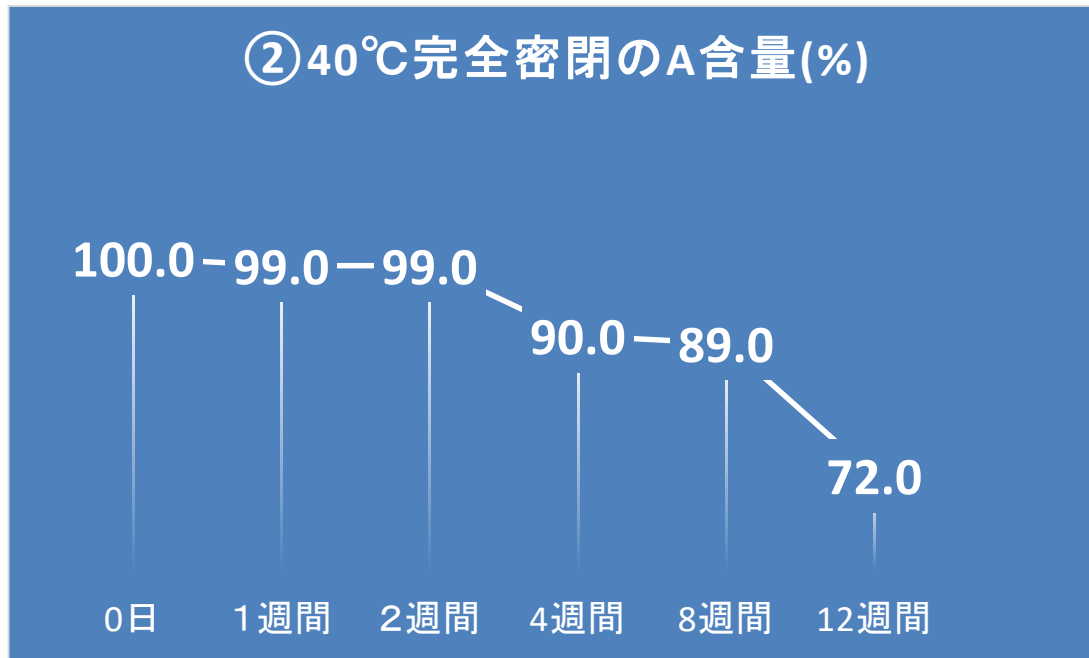


写真3 4種類の簡易な密閉保管手法及び完全密閉

【結果(密閉状態保管-2)】

40℃完全密閉保管では、精油含量は変化しなかった。

A含量は4週間目で10%減少し12週目では、28%減少した。



②40℃送風下で完全密閉保管

保管期間	0日	1週間	2週間	4週間	8週間	12週間
精油含量(mL)	0.70	0.70	0.70	0.70	—*	—*
アトラクチロン含量(%)	100.0	99.0	99.0	90.0	89.0	72.0

*8週目以降は、保管試料が50g以下のため、試験が出来なかった。

【結果のまとめ】

- 20℃ 3カ月間程度の保管でもZiploc®フリーザーバッグでは、精油含量及びA含量の減少がみられた。通常考えられる保管手法にも注意を要するものもあった。
- 40℃開放状態では、2日間程度でも日局に規定される精油含量の0.4 mLを下回った。開放状態での保管は厳に避けなければならない。
- 40℃完全密閉では、精油含量の減少はなかったが、Aが4週間目以降減少し、Aは温度の影響を受けやすいことが分かった。

【考察】

- 精油含量とA含量に正の相関 ($r=0.9$)が認められた。
精油含量試験に必要な試料量50gがなくとも0.2g程度あれば、A含量からビャクジュツ末の品質劣化を判断できると推測する。
- 薬局製剤を製造する薬局において、購入後の原料の品質保証は、薬局業務の一つである。そのため、特に劣化を起こしやすい精油含量が規定されている生薬末は、保管に注意が必要である。
- 日本薬局方では、ビャクジュツ末として精油含量が規定されているが、多量の試料提出は薬局にとって負担と思われる。
都薬試験所は、Aの定量にみるように少量の試料で可能な品質劣化の根拠となる試験法を作成し、薬局業務をサポートしていきたいと考えている。