

## 一般用医薬品の鎮咳去痰薬に含有される生薬の確認試験

瀬戸 隆子\*, 浜野 朋子\*, 塩田 寛子\*, 安田 一郎\*

### Identification of Crude Drugs Combined in OTC Drugs of Antitussive and Expectorant

Takako SETO\*, Tomoko HAMANO\*, Hiroko SIODA\* and Ichiro YASUDA\*

**Keywords** : 鎮咳去痰薬 antitussive and expectorant, 生薬 crude drug, 固相抽出 solidphase extraction, 薄層クロマトグラフィー TLC, 確認試験 identification

### 緒 言

厚生労働省は一般用医薬品について製造【輸入】承認基準を制定しており、鎮咳去痰薬の有効成分として配合できる生薬は表 1. に示した 32 種がある<sup>1)</sup>。生薬の確認試験としては薄層クロマトグラフィー（以下 TLC とする）が繁用されている<sup>2)</sup>。生薬の配合量が多い生薬主剤の製剤では、TLC による生薬の確認は比較的容易であるが、化学薬品が主剤の製剤にあっては、配合量が少なく、また化学薬品や各種添加物による妨害などにより生薬確認に役立つ指標成分の検出が困難なことが多い。そこで、固相抽出による試料の精製を応用して、TLC による確認試験法を検討した。

### 実 験 の 部

**実験材料** 標準生薬：日本薬局方適合品。市販一般用製剤：表 2. に示した 2004 年東京市場品 16 種。成分量は外箱表示による。生薬エキス成分の場合原料生薬量の表示はなく、エキスの製法などは表示からは不明のものが多い。

**試薬** 固相抽出カートリッジ：Oasis MCX, Oasis MAX 及び Oasis HLB, 各 60  $\mu$ m 60 mg/ 3 cc (Waters 製)。その他の試薬は特級を使用。

**TLC 試料調製法** 塩基性物質用（精製法 B）：固形剤は粉末としその半日量に、0.1N 塩酸 10 mL を加え、30 分間振とう抽出後 10 分間遠心分離して上澄液をとり、必要ならばろ過して精製用試料液とする。飴を基材とした製剤など粉末化しにくい製剤は荒く砕いて 0.1N 塩酸 20 mL を加え、振とうして溶解し調製する。液剤には半日量に 1N 塩酸 1 mL を加え、各々半量（1/4 日量に相当）を固相抽出カートリッジ Oasis MCX に負荷する。0.1 N 塩酸、水、メタノール各 1 mL ずつで洗浄後、5 %アンモニア／メタノール 2 mL で溶出し、溶出液にエタノール 2 mL を加えて減圧留去。残留物にメタノール 0.1 mL を加えて溶解（懸濁）させ、TLC 試料液とする。

**酸性物質用（精製法 A）**：固形製剤は 2 %アンモニア水 10 mL を用いて精製法 A と同様に処理して抽出、液剤にはアンモニア水（28 %）1 mL を加えて精製用試料液とする。精製用試料液の半量を固相抽出カートリッジ Oasis MAX に負荷する。水、20 %メタノール各 1 mL ずつで洗浄後 2 %ギ酸／メタノール 2 mL で溶出し、溶出液にエタノール 2 mL を加えて減圧留去。残留物にメタノール 0.1 mL を加えて溶解（懸濁）させ、TLC 試料液とする。

**中性物質用（精製法 N）**：固形製剤は水 10 mL を用い、精製法 A と同様に処理して抽出、液剤はそのまま精製用試料液とした。精製用試料液の半量を固相抽出カートリッジ Oasis HLB に負荷する。0.1N 塩酸、2 %アンモニア水、次いで、水、各 1 mL ずつで洗浄後 50 %メタノール 2 mL で溶出し、溶出液にエタノール 2 mL を加えて減圧留去。残留物にはメタノール 0.3 mL 加えて溶解（懸濁）させ、TLC 試料液とした。

**標準溶液**：別に標準生薬の粉末 0.5 g をとり、固形製剤と同様に精製法 B, A または N によりそれぞれ処理して得たものを標準として使用する。その際、精製法 N においては抽出液はすべてろ過した後固相抽出に付する。

**TLC 条件** プレート：Silica gel 60 F<sub>254</sub> 濃縮ゾーン付き（MERCK 製）、展開溶媒：A 酢酸エチル／メタノール／水／アンモニア水（28 %）（80:20:10:1）混液、B 酢酸エチル／メタノール／水（80:20:10）混液、C クロロホルム／メタノール／水（6:4:1）混液、D ヘキサン／酢酸エチル（1:2）混液、スポットの検出：a UV 長波長（366 nm）照射、a' UV 短波長（254 nm）照射、b ドラゲンドルフ試薬（日本薬局方）噴霧後引き続いて 10 %硫酸を噴霧。c 2 %ニンヒドリン／エタノール（95 %）試液（日本薬局方）噴霧後加熱（105℃）、d 4-メトキシベンズアルデヒド硫酸試液（日本薬局方）噴霧後加熱（110℃）、展開距離：10 cm、スポット量：5-10  $\mu$ L。

\*東京都健康安全研究センター医薬品部医薬品研究科 169-0073 東京都新宿区百人町 3-24-1

\*Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

3-24-1, Hyakunin-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 169-0073 Japan

表 1. 一般用鎮咳去痰薬承認基準に記載する生薬とその特徴成分による分類

| 含有成分  | 生 薬 名                                                                               |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 塩基性成分 | マオウ, ナンテンジツ, セキサン, トコン, バイモ                                                         |
| 酸性成分  | セネガ, オンジ, カンゾウ, ゴオウ, ブクリョウ, オウヒ, オウゴン, アセンヤク, チンピ*, ソウハクヒ                           |
| 中性成分  | キキョウ, ニンジン, チクセツニンジン, シオン, シャゼンシ, ゴミシ, キョウニン, ハンゲ, シャジン, バクモンドウ, シャゼンソウ, キョウニン, ハンゲ |
| 精油成分  | ショウキョウ, ソヨウ, ウイキョウ, ケイヒ, チンピ*                                                       |

\* チンピは精油成分のほか酸性成分にも記載した

表 2. 市販鎮咳去痰薬製剤の有効成分分量

|   | 1 日量  | 生薬成分 (mg/1 日量)                                                                                | 化学成分 (mg/1 日量)                                                                                           |
|---|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A | 20 mL | ジオウエキス 1.67, ボタンピエキス 0.67, シャクヤクエキス 0.67, カンゾウエキス 0.33, バクモンドウエキス 1, ハッカエキス 0.42, バイモエキス 0.17 |                                                                                                          |
| B | 3 包   | バイモ末 150                                                                                      | リン酸ジヒドロコデイン 30, dl-塩酸メチルエフェドリン 75, マレイン酸クロルフェニラミン 7.5, グアイフェネシン 300                                      |
| C | 6 錠   | バイモ末 200, セキサンエキス 25, 甘草末 200                                                                 | dl-塩酸メチルエフェドリン 75, ノスカピン, グアヤコールスルホン酸カリウム 204, サリチル酸ジフェンヒドラミン 81, 無水カフェイン 150                            |
| D | 16 錠  | マオウエキス 1635, カンゾウエキス 844, ショウキョウエキス 188, ケイヒエキス 62, サイシンエキス 361, ゴミシエキス 621, ハンゲエキス 198       | マレイン酸クロルフェニラミン 8.2, ノスカピン 48, グアヤコールスルホン酸カリウム 240, 無水カフェイン 120                                           |
| E | 9 錠   | トコンエキス 40.5, マオウエキス 40.5, ニンジンエキス 67.5, キキョウコンエキス 94.5                                        |                                                                                                          |
| F | 12 錠  | カンゾウエキス 600, トコン末 10                                                                          | リン酸ジヒドロコデイン 20, dl-塩酸メチルエフェドリン 75, マレイン酸クロルフェニラミン 6                                                      |
| G | 60 mL | ナンテンジツ乾燥エキス 2000, バクモンドウエキス 1100, キキョウエキス 600                                                 | リン酸ジヒドロコデイン 30, dl-塩酸メチルエフェドリン 75, マレイン酸クロルフェニラミン 12, グアヤコールスルホン酸カリウム 270                                |
| H | 9 錠   | ナンテンジツ乾燥エキス 500                                                                               |                                                                                                          |
| I | 12 錠  | オウヒ抽出物(桜皮として)300 (810), ニンジン軟エキス(ニンジンとして) 100 (1100)                                          | リン酸ジヒドロコデイン 24, 塩化リゾチーム 48 (力価), dl-塩酸メチルエフェドリン 60, マレイン酸クロルフェニラミン 10.5, グアヤコールスルホン酸カリウム 240, 無水カフェイン 90 |
| J | 3 錠   | キキョウ末 200                                                                                     | ヒベンズ酸チペピジン 75, ノスカピン 30                                                                                  |
| K | 48 mL | セネガ軟ちょうエキス 160, カンゾウエキス 255, キキョウエキス 202.5                                                    | リン酸ジヒドロコデイン 30, dl-塩酸メチルエフェドリン 75, マレイン酸クロルフェニラミン 12, 無水カフェイン 120                                        |
| L | 60 mL | セネガエキス 100, ソヨウ流エキス 500, オウヒエキス 40, キキョウエキス 250                                               | リン酸ジヒドロコデイン 30, dl-塩酸メチルエフェドリン 75, 塩酸ジフェニルピラリン 6, グアヤコールスルホン酸カリウム 270                                    |
| M | 50 mL | セネガエキス 42, ソヨウ流エキス 0.21 ML, バクモンドウエキス 500, キキョウエキス 105                                        | リン酸ジヒドロコデイン 30, 塩酸トリメトキノール 6, マレイン酸クロルフェニラミン 12, グアヤコールスルホン酸カリウム 270, 無水カフェイン 62.5                       |
| N | 60 mL | キキョウエキス 500                                                                                   | 塩酸ノスカピン 60, dl-塩酸メチルエフェドリン 75, マレイン酸クロルフェニラミン 12, 無水カフェイン 100                                            |
| O | 1.8 g | セネガ末 3, カンゾウ末 50, キョウニン末 5, キキョウ末 70                                                          |                                                                                                          |
| P | 30 mL | キキョウエキス 40 (400), バクモンドウエキス 200 (1g)                                                          | リン酸ジヒドロコデイン 15, dl-塩酸メチルエフェドリン 37.5, マレイン酸クロルフェニラミン 3,                                                   |

外箱表示による。エキスの場合、原料生薬量の表示はほとんどない。

## 結果及び考察

固相抽出は、試料の精製に繁用される方法である。鎮咳去痰薬に使用される多数の生薬には各種の性質の成分が含まれている。これらは大きく分けると塩基性成分（アルカロイド）酸性成分並びに中性成分があり、これらの中には親水性あるいは疎水性を持つ成種々の分が含まれている。これらを系統的に分析することを目指して検討した。

表3. アルカロイド含有生薬と検出スポット

| 生薬名    | 主な成分          | 検出スポット $R_f$ 値   |
|--------|---------------|------------------|
| マオウ    | エフェドリン類       | 0.17*            |
| ナンテンジツ | メチルドメスティシン等   | 0.72, 0.66       |
| セキサン   | リコリン等         | 0.50, 0.33, 0.22 |
| トコン    | エメチン, セファエリン等 | 0.52, 0.48, 0.18 |
| バイモ    | フリテリン等        | 0.59, 0.64       |

展開溶媒：A, スポットの検出：b (\*: c)

固相抽出用の媒体としてはさまざまな機能のものが製造されているが、大きく分けてイオン交換型と吸着分配型があり、さらに、この両機能を合わせ持っている型のものがある。また、従来の結合型シリカゲルではなく、水浸潤性がよい非極性ポリマーの充填剤を使用しているため、使用に際し pH の制限がなく、液枯れの影響がなく操作が楽であるとする固相抽出カートリッジが販売されている。今回、この非極性ポリマーの充填剤の製品で、スルホン基による陽イオン交換機能に逆相分配機能を合わせ持ち、保持を容易にしている固相抽出用カートリッジ Oasis MCX を、同じく 3 級アミノ基を有する陰イオン交換型機能に逆相分

配機能を合わせ持ち、保持を容易にしている固相抽出用カートリッジである Oasis MAX を、イオン交換機能を持たない逆相分配型固相抽出用カートリッジである Oasis HLB の 3 種を用いて生薬成分を簡便に濃縮し、確認することを試みた。

## 1. アルカロイド成分を有する生薬

鎮咳去痰薬の承認基準で配合可能な生薬のうち表 2. に示すマオウ、ナンテンジツ、セキサン、トコン及びバイモの 5 種の生薬はアルカロイド成分を含有する。アルカロイド全般に抽出効率の良い、塩酸酸性で抽出を行い、そのまま固相抽出カートリッジ Oasis MCX に負荷し、中酸性成分を洗浄・除去後、アンモニア水で溶出させて塩基性成分の画分を得、TLC に付した。

展開溶媒として A を用い、b 及び c によるスポット検出を行った結果、表 3. に示すように、5 生薬いずれからもアルカロイド特有の呈色を示すスポットが検出された。都内で購入した製剤 16 種（表 2.）に応用したところ、アルカロイド含有生薬を含有する製剤は 8 種あった、図 1. に b で発色したクロマトグラムを示した。

鎮咳去痰薬に含まれている化学薬品は表 1 に示したように、多くは塩基性物質の塩である。市販製剤でアルカロイド生薬を使用した 8 製剤には、リン酸ジヒドロコデイン、*dl*-塩酸メチルエフェドリン、マレイン酸クロルフェニラミン、ノスカピン、サリチル酸ジフェンヒドラミンが高い含量で含有されており、いずれも塩基性物質を目的とした精製法 B で得た本画分から顕著に検出されている。カフェインは塩基といわれるが、塩基性が大変弱く、本画分からは

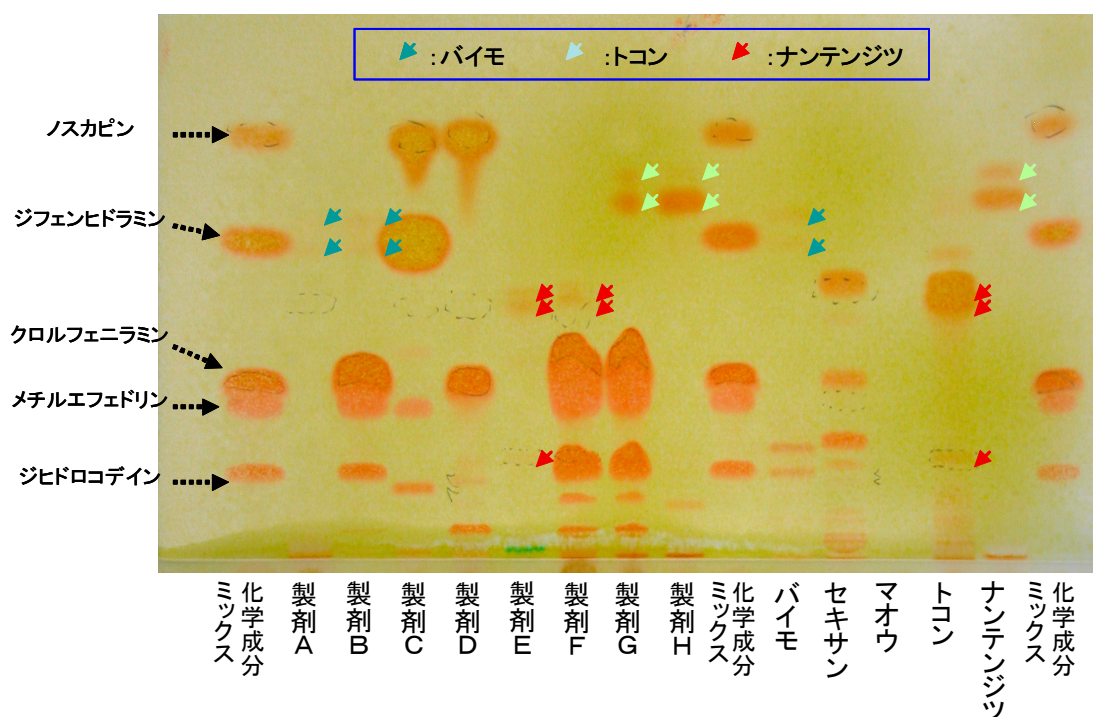


図1. アルカロイド含有生薬配合製剤のTLCクロマトグラムと指標スポット

展開溶媒：A 酢酸エチル／メタノール／水／アンモニア水（28%）（80:20:10:1）混液  
スポット検出法：b ドラージェンドルフ試薬（日本薬局方）噴霧後引き続いて10%硫酸を噴霧。

除かれてしまう。本画分にはアルカロイド成分のうち 4 級塩基は溶出が困難なので、主として 1, 2 並びに 3 級塩基が溶出したと考えられる。パイモが表示されている A, B, C の 3 種の製剤のうち C はジフェンヒドラミンによる妨害で判定できなかったが A 及び B では検出され、マオウ、トコン、ナンテンジツも検出され確認が可能である。しかし、セキサンではアルカロイドの含量が低いため検出できなかった。マオウは a で発色することで製剤 D 及び E から確認できた。

## 2. 酸性成分を有する生薬

生薬成分として知られる酸性物質として多いのは比較的弱い酸であるカルボン酸類とフェノール性の水酸基を持つ

フラボノイドである。Oasis MAX は陰イオン交換機能と共に逆相分配機能も持っているため、解離しにくいフェノール性の物質も保持される可能性があると考えて検討した。Oasis MAX は pH の制限を受けず、強いアルカリも使用できる。抽出及び負荷に適した抽出溶媒として、できるだけイオン化し、かつ、解離しにくい成分も溶出せずに保持されることを考え、有機溶媒を含まない水溶液として、pH7 の酢酸緩衝液、水酸化ナトリウム溶液、アンモニア水を比較した。その結果、脂溶性の高い茯苓成分のパキマ酸なども抽出されることが確認でき、フラボノイドの抽出・保持にも優れ適していたので、抽出には 2 %アンモニア水を用い、液剤には、アンモニア水 (28 %) を添加して固相抽出試料とすることとした。水、次いで 20 %メタノールにより洗浄

表4. 酸性成分含有生薬と検出スポット

| 生薬名   | 主な成分     | 検出スポットの $R_f$ 値と呈色                                                 |
|-------|----------|--------------------------------------------------------------------|
| セネガ   | セネガサポニン類 | 0.07, 0.04, 0.03 (いずれも赤紫→緑)                                        |
| オンジ   | オンジサポニン類 | 0.07, 0.04, 0.03 (いずれも赤紫→緑)                                        |
| カンゾウ  | グリチルリチン  | 0.05 (青紫)                                                          |
|       | フラボノイド   | 1.64 & 0.59 (黄→橙), 0.53&0.48 (黄→赤褐)                                |
| ゴオウ   | コール酸類    | 0.15, 0.61, 0.72 (いずれも青)                                           |
| ブクリョウ | パキマ酸類    | 0.91, 0.87, 0.44*, 0.38*, 0.25* (いずれも紫→青)                          |
| オウヒ   | フラボノイド   | 0.67 (青蛍光**), 0.56 (暗紅蛍光**, 紅)                                     |
| オウゴン  | フラボノイド   | 0.48, 0.42, 0.35 (いずれも淡橙赤色蛍光**)                                    |
| アセンヤク | フラボノイド   | 0.69, 0.18 (青)                                                     |
| チンピ   | フラボノイド   | 0.61 (青蛍光**, 淡緑), 0.45 (青蛍光**, 赤褐), 0.42 (紅), 0.19 (黄緑蛍光**, 緑→黄褐色) |

展開溶媒: B(\*:D), スポットの検出: d (\*\*:a)

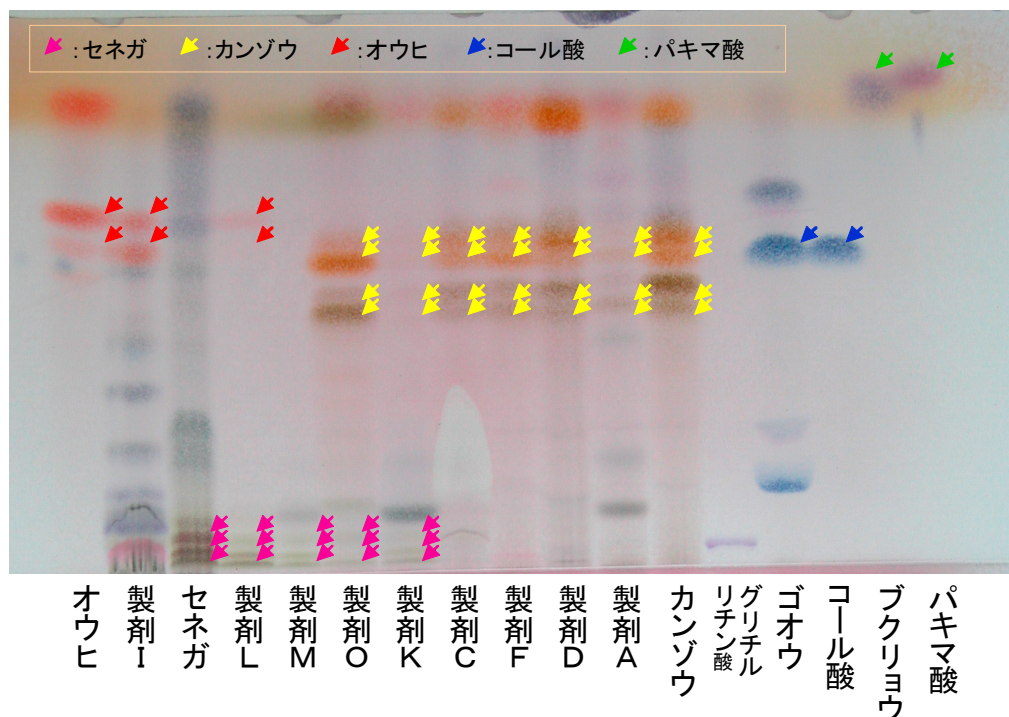


図2. 酸性成分含有生薬配合製剤のTLCクロマトグラムと指標スポット

展開溶媒: A 酢酸エチル/メタノール/水 (8:2:1) 混液

スポット検出法: d 4-メトキシベンズアルデヒド硫酸試液 (日本薬局方) 噴霧後加熱 (110℃)



表5. 中性成分含有生薬と検出スポット

| 生薬名      | 主な成分       | 検出スポットの $R_f$ 値と呈色                                            |
|----------|------------|---------------------------------------------------------------|
| キキョウ     | キキョウサポニン類  | 0.38, 0.33, 0.28 (いずれも青紫→緑)                                   |
| ニンジン     | ニンジンサポニン類  | 0.40, 0.31, 0.21, 0.14, 0.09 (いずれも紫→青紫)                       |
| チクセツニンジン | ニンジンサポニン類  | 0.40, 0.24, 0.14, 0.09, 0.04 (いずれも紫→青紫)                       |
| シオン      | アスターサポニン類  | 0.57&0.33 (青蛍光 <sup>*2</sup> ), 0.18 (暗 <sup>*2</sup> , 橙→青紫) |
| バクモンドウ   | ステロイドサポニン類 | 0.55 <sup>*1</sup> &0.52 <sup>*1</sup> (紫→黄褐色)                |
| シャゼンシ    | イリドイド類     | 0.07 (青)                                                      |
| ゴミシ      | ゴミシン類      | 0.75 (吸収 <sup>*3</sup> , 紫)                                   |

展開溶媒: B (<sup>\*1</sup>C), スポットの検出: d (<sup>\*2</sup>:a, <sup>\*3</sup>:a')

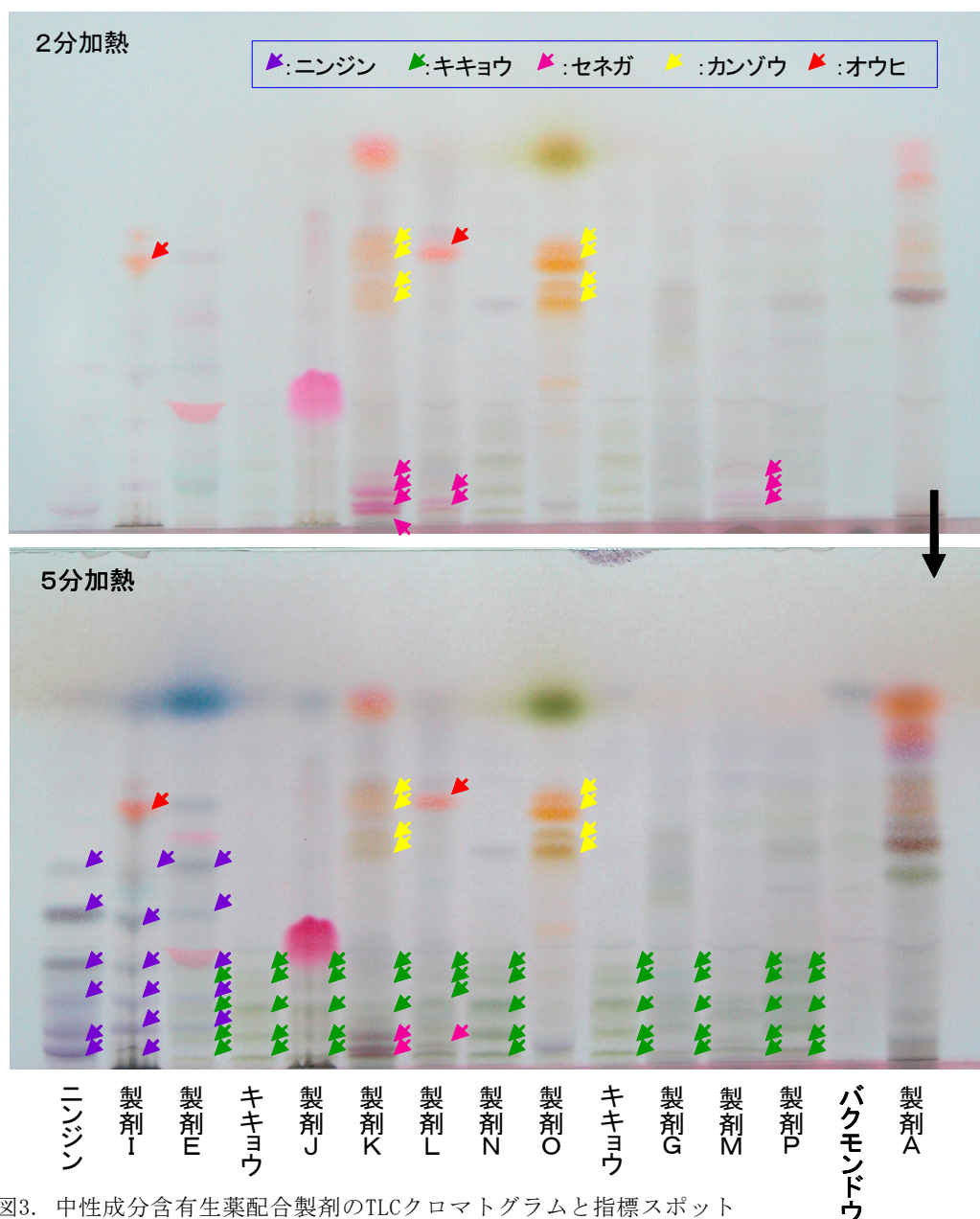


図3. 中性成分含有生薬配合製剤のTLCクロマトグラムと指標スポット

展開溶媒: A 酢酸エチル/メタノール/水 (8:2:1) 混液

スポット検出法: d 4-メトキシベンズアルデヒド硫酸試液 (日本薬局方) 噴霧後加熱 (110℃)

後, 2%ギ酸/メタノール 2 mL で溶出し, 展開溶媒 B により TLC を行なったところ, 表 4. に示すように, 鎮咳去痰薬に汎用される酸性サポニンを含有するセネガ, オンジの他, カンゾウのグリチルリチン酸, ゴオウのコール酸類, ブクリョウのパキマ酸類などのカルボン酸類が選択的に抽

出された. さらに, オウヒ, オウゴン, アセンヤク並びにチンピのフラボン類等も抽出されており, 指標となるスポットを得ることができた. なお, 茯苓のパキマ酸類は極性が低く展開溶媒は D が適していた. スポットは a 及び d により処理して検出した. d ではセネガサポニンは短時間の

加熱で鮮やかな赤紫色を呈した後速やかに緑系に変色する。一方コール酸やパキマ酸の発色には 110℃5 分以上十分に加熱する必要がある。

図 2. に市場製剤に応用した結果を示した。今回入手した市場品はセネガ、カンゾウ、オウヒを配合するもののみであったが、製剤 K, L, M, O からセネガ、製剤 I 及び L からオウヒ、製剤 A, D, C, F, K, O からカンゾウといずれも生薬成分が検出され、確認試験として応用可能であった。夾雑物が多い場合、20 %メタノールでなく、メタノールで洗浄すると夾雑物の除去には優れているが、その一方セネガサポニンなどでは指標成分が一部溶出してしまい、確認しにくくなる場合もあるので、目的成分によって加減が必要な場合もある。

### 3. 中性成分を有する生薬

中性成分として、精油成分を含むショウキョウ、ソヨウ、ウイキョウ、ケイヒ、チンピなどの生薬も配合されるが、キキョウやバクモンドウなど代表的な鎮咳去痰作用のある生薬にはサポニン系の成分を有するものが多いことから、今回は比較的極性の高いサポニンや配糖体成分を対象として実験を行った。これらの成分は含有有機溶媒の抽出液より、水による抽出が有効であった。抽出液が水溶液であることから、逆相分配型の固相抽出カートリッジ Oasis HLB を使用することにより目的成分の保持が十分であった。0.1 N 塩酸次いで 2 %アンモニア水で洗浄することにより、糖類など水に易溶性成分と共に塩基性成分や酸性成分が除去できる。次いで、残留している画分をメタノールで溶出させることにより、キキョウ、ニンジン、チクセツニンジン、シオン、バクモンドウ、シャゼンシ及びゴミシから、表 5. に示す生薬の指標スポットを得た。ニンジンサポニン類などには高分離が得られる展開溶媒 C が、従来日本薬局方をはじめとして繁用されてきた。しかし、クロロホルムの使用が好ましくないことから、今回展開溶媒として B を用いておおむね類似の結果を得た。バクモンドウでは良好な結果は得られず、展開溶媒 C で辛うじて淡いスポットを得たのみであった。発色のための加熱時間はニンジンなどは紫から青紫に変化するものの緑にはなかなか変化しないが、キキョウでは 5~10 分間十分に加熱すると緑に変化し、ニンジンと  $R_f$  値が近くても区別が可能であった。

市販製剤に応用した結果、図 3. のようにニンジン配合製剤 I 及び E, キキョウ配合製剤のうち O を除く E, M, G, J, K, L, M, N 及び P の 9 製剤からそれぞれ検出できた。キキョウは鎮咳去痰薬には頻繁に配合されるにもかかわらず通例確認しにくい生薬であったことから、本法は良好な

方法であるといえる。O は 1 日量あたりキキョウ粉末の量で 70 mg と表示されているが、他の製剤ではキキョウから抽出されたエキスの量で表示されており、元のキキョウの量は O に比べ相当高含量でと考えられる。つまり、O ではキキョウ成分が相対的に少なく、検出できなかったものと思われる。この他、ゴミシ製剤 D からはゴミシの確認ができなかった。なお、アンモニア水で洗浄しても、酸性成分のセネガサポニン（製剤 K, L, M）やカンゾウのフラボノイド（製剤 A, D, K, O）並びにオウヒのフラボノイド（製剤 I, L）は残留して、確認されており、この精製法 N で同時に確認することも可能である。

以上 3 種の精製法を使用する TLC による確認法について述べた。固相抽出による精製を行い、賦形剤や可溶化剤、あるいは、生薬中の夾雑物の妨害の除去を行うことが、鎮咳去痰薬中の生薬の TLC による確認を容易にすることが判明した。本法は、TLC により確認できる特徴的スポットをもっていない生薬については当然ながら TLC 分析は難しいが、特有成分を有するが含量が少なく他成分の妨害を受けやすいアルカロイド類や、通例煩雑な精製操作が実施されているキキョウの確認が簡便に行えるなど大変有用な方法である。

### ま と め

一般用鎮咳去痰薬製剤の製造【輸入】承認基準に準拠する場合、配合可能な生薬は 32 種ある。固相抽出による試料の精製を応用して、TLC による確認試験法を検討した。塩基性成分を指標としマオウ、ナンテンジツ、セキサン、トコン及びバイモの 5 種、酸性成分を指標としてセネガ、オンジ、カンゾウ、ゴオウ、ブクリョウ、オウヒ、オウゴン、アセンヤク並びにチンピの 9 種、サポニンなど極性の高い中性成分を指標としてキキョウ、ニンジン、チクセツニンジン、シオン、バクモンドウ、シャゼンシ及びゴミシ 7 種計 21 種の生薬の確認が可能と考えられた。そこで、実際にマオウ、ナンテンジツ、トコン及びバイモ、セネガ、カンゾウ、オウヒ、キキョウ、ニンジンが配合されていた市販製剤を購入し試験した結果、いずれも殆どの製品で確認することができた。

### 文 献

- 1) 薬事審査研究会監修：医薬品研製製造指針別冊一般用医薬品製造【輸入】承認基準、2000 年版、45-53、株式会社じほう。
- 2) 第 14 改正日本薬局方解説書、B484-B492、2001、廣川書店、東京。