

氏名	まえ だ ゆ み え 前 田 有 美 恵
学位(専攻分野)	博 士 (薬 学)
学位記番号	論 薬 博 第 484 号
学位授与の日付	平 成 5 年 7 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	公衆衛生分野における医薬品、化粧品および食品の分析法なら びに特産食品の有効利用に関する研究
論文調査委員	(主 査) 教 授 中 川 照 眞 教 授 横 山 陽 教 授 宮 嶋 孝 一 郎

論 文 内 容 の 要 旨

人口の高齢化に伴い国民の健康志向が高まり、公衆衛生行政においても、健康の維持増進のために果たすべき役割が大きくなっている。健康に密接に関連する医薬品、化粧品、食品については法規制に従って、それらに含まれるさまざまな成分の分析が実施されている。しかし、同じ成分であってもそれを含む試料の種類や状態が異なれば、その分析には異なった方法が必要となる。また従来分析の対象とならなかった物質や新規物質が用いられるに伴って、新たにそれらの分析法の開発が必要となる。著者は医薬品、化粧品、食品などの日常生活に密着した化学物質の監視・指導行政の実務の現場で、既成の分析法（公定法も含めて）の適用が時として不適当な事例を経験した。本研究はそのような分析の応用の観点から、より汎用性の高い実用分析法の開発を目的として行われたものである。これによって得られた新たな知見を行政面に反映することにより、国民の福祉の向上に貢献することができた。

まず初めに医薬品は薬事法により規制されており、安全性および品質の確保された製品が供給されるよう、公的機関による監視指導が行われている。この監視指導の一環として、医薬品等の品質管理試験を実施する上で迅速で正確な医薬品の分析法が不可欠である。例えば、臨床分野で繁用されている副腎皮質ホルモンは関連化合物が多く、中には不安定なものもあり、製剤の品質を確保する上でその含量を正確に把握する必要がある。そこで著者は、シリカゲルカートリッジを用いた簡便なクリーンアップを行った後、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により、軟膏中の11種類の副腎皮質ホルモンおよび4種類のパラオキシ安息香酸エステル（パラベン）を一斉分析する方法を確立した。また最近需要が著しく増加しているドリンク剤中の主成分である水溶性ビタミン類は一般に分解しやすいことから、特に品質管理上、成分含有量を正確に把握する必要がある。そこで簡便な前処理によりイオンペア HPLC を用いて水溶性ビタミン、カフェインおよび安息香酸の合計10成分を一斉に分析できる方法を開発した。この方法は正確で精度もよく、操作時間を従来法の1/10以下に短縮することができた。次に軟カプセル剤は、静岡県が全国の約9割を生産しており、衛生行政上監視指導の必要性が高い剤型である。そこで軟カプセル剤中のパラベンの分析を行い、剤皮から内容薬剤中にパラベンが移行することをモデル実験により明らかにし、品

質管理の指導に役立てた。また、医薬品の規格試験法は、分析機器や技術の進歩、新規医薬品の開発に即応して、開発、改良、変更が必要である。医薬品の公定分析法として最も基本となる日本薬局方収載の試験法を実施する中で、著者は現状にそぐわない問題点を見出した。その一つとして HPLC を適用する日本薬局方医薬品の分析において、第十一改正に記載された条件が不適当な事例をいくつか経験したので、これらの問題点の解決を図り、公定書協会をはじめとする関連機関に情報提供した結果、第十二改正においてすべて適正なものに改定された。

次に化粧品については、化粧品 GMP の制定以後、化学的な側面も重視されるようになってきた。化粧品の防腐剤であるパラベン接触皮膚炎等の危害を生じる恐れがあるため、薬事法において成分表示の対象品目として定められている。パラベンの分析においては、共存する脂質や界面活性剤などの妨害を除くために従来煩雑な前処理を必要とした。そこでフロリジルカートリッジを用いた簡便な前処理法について検討し、使用が許可されている 6 種類すべてのパラベンを良好に分離定量できる HPLC 法を開発した。本法により市販品約 100 検体の行政検査を実施し、本法が品質管理や行政検査における多数検体の処理に適した迅速・簡便で精度の高い日常分析法であることを確認した。また、化粧品中パラベンの HPLC による定量の際に検出された不明ピークについて検討し、この不明ピークが製造工程中にパラベンが加水分解して生じたパラオキシ安息香酸であることを明らかにした。さらにフェノキシエタノールを含有する化粧品中のパラベンの定量についても検討し、多成分配合化粧品の成分分析におけるマルチ検出器の有用性について報告した。

次に食品については食生活への関心が高まる中で、食品の栄養価値を質・量の両面から正しく評価し有効に利用するための信頼できる情報が必要である。近年食生活の変化はめざましく、これらの変化に対応できる確実な情報を提供するために、例えば迅速で正確な脂肪酸の分析法などの開発が必要である。近年、魚類に含まれるエイコサペンタエン酸 (EPA) などの多価不飽和脂肪酸が血栓症などの成人病に有効であることが報告され、単に脂質含量だけでなく脂肪酸組成を把握することが重要視されるようになった。そこで脂肪酸の簡易分析法について検討し、塩酸メタノール溶液によりメチルエステル化後、ガスクロマトグラフィー (GC) で定量する方法を開発した。本法は同一容器内で全操作を 10 分以内 to 実施しうる簡便で精度の高い方法であり、分析時間を従来の 1/100 に短縮することができた。次に、本法を用いて EPA 健康食品やイワシ中の EPA 含有量、脂肪酸組成および調理の影響について検討し、安全性、経済性および栄養の面を考慮すると、EPA の摂取には健康食品より通常の食生活の中でイワシ等の魚料理を活用の方が望ましいことを明らかにした。また、最近成人病の若年化の傾向が注目され、子供の時期からの食生活に関心を持たれている。そこで子供がよく食べる菓子類について教育委員会の協力を得て実態調査した上で、菓子類の脂肪酸組成について分析した。その結果、菓子の種類により脂肪酸組成は大きく異なり、一日の食事の中でバランスの取れるようにおやつを選択することが望ましいことを明らかにした。

次に静岡県の特産物であるお茶を機能性食品として活用し、県民の健康づくりに寄与することを目的に、お茶の新しい有用性について研究を進めた。その結果、茶葉抽出液中にこれまでに報告されていない抗アレルギー作用 (肥満細胞ヒスタミン遊離抑制活性およびヒアルロニダーゼ阻害活性) の存在を初めて見出した。フェノール性物質の特異的な吸着剤を用いて抗アレルギー作用成分の検索を行ったところ、本作

用は主としてフェノール性物質に依存していることが示唆された。また、柑橘類はお茶と並ぶ静岡県の特産物である。近年消費が伸び悩んでいる中晩柑について、ヒアルロニダーゼ阻害活性を用いて抗アレルギー作用を検索した。その結果、ポンカン、ナツミカン、ヒュウガナツのいずれにも阻害活性が認められ、未熟果実の方が成熟果実より阻害活性が強いことを明らかにした。最も強い阻害活性を示した未熟ポンカンから阻害活性成分を分離し、活性成分は分子量約11万のD-ガラクトツロン酸を主構成成分とするペクチン様物質であることを明らかにした。

以上、著者は公衆衛生分野における医薬品、化粧品および食品の簡便迅速で正確な分析法を開発し、行政検査や静岡県特産食品の有効利用に貢献した。

論文審査の結果の要旨

健康に密接に関連する医薬品、化粧品、食品については法規制に従って、さまざまな成分の分析が実施されている。著者はこれらの日常生活に密着した化学物質の監視・指導行政の実務の現場で、既成の分析法の適用が時として不適当な事例を経験した。本研究はそのような分析の応用の観点から、より汎用性の高い実用分析法の開発を目的として行われた。

まず、医薬品の監視指導の一環として、迅速で正確な品質管理分析法を開発した。即ち、軟膏中の副腎皮質ホルモンや、ドリンク剤中の水溶性ビタミンの一斉分析法を開発し、軟カプセル剤皮中パラベンの内容容薬剤への移行について研究し、品質管理の技術指導に役立てた。さらに、医薬品の公定分析法として最も基本となる日本薬局方の試験の中で不適当な事例について問題点の解決を図った。

次に化粧品については、薬事法において成分表示の対象品目とされているパラベンについて、簡便な前処理法および6種類のパラベンの迅速定量法を開発した。本法は多数検体の処理に適した日常分析法として、品質管理や行政検査に活用された。また、化粧品中パラベンの分析時に生じた新たな問題点を解決し、多成分配合化粧品の成分分析におけるマルチ検出器の有用性についても報告した。

次に成人病との因果関係の面から注目されている食品中の脂質について研究し、脂肪酸の簡易分析法を開発した。本法は同一容器内で全操作を10分以内実施する簡便な方法であった。さらに、健康食品およびイワシの脂肪酸や調理の影響を検討し、安全性、経済性および栄養の面から、通常の食生活の中で魚料理を活用する方が望ましいことを県民に啓蒙した。

次に著者の所属する静岡県の特産食品である茶と柑橘類について抗アレルギー作用に関する研究を行った。その結果、これらの抽出液中に、抗アレルギー作用成分の存在を初めて明らかにするとともに、これらの活性成分についても検索を行い、静岡県特産食品の有効利用の貢献した。

以上、本研究の成果は、医薬品、化粧品、食品などの日常生活に密着した化学物質の実用分析法として、公衆衛生行政の推進に寄与するところ大である。

よって、本論文は博士（薬学）の学位論文として価値あるものと認める。

更に、平成5年5月20日論文内容とそれに関連した事項につき試問を行った結果、優秀と認定した。