

日欧の各薬局方による、COVID-19 治療薬 デキサメタゾンの類縁物質分析

令和2年7月付で厚生労働省により、抗炎症薬「デキサメタゾン」が新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の治療薬として認定されました¹⁾。日本国内で2例目の正式なCOVID-19治療薬となります。

デキサメタゾンは重症感染症や間質性肺炎など様々な疾患に利用されるステロイド薬で、すでに広く使われている医薬品です。英国の大規模臨床研究において、デキサメタゾンの投与により人工呼吸器が必要な患者や酸素吸入が必要な患者の死亡率が低下したとの報告もありました。

一方で、原薬および医薬品添加物の海外からの調達や製造した医薬品の海外への出荷も増えています。しかしながら、デキサメタゾンの規格や試験法は、各薬局方により異なります。したがって、海外へ出荷する場合には、出荷先の国での試験法に準拠した方法での確認が必要です。

ここでは、日欧の各薬局方について、デキサメタゾンの類縁物質項目に基づいた分析例をご紹介します。

N. Iwata

■ 日本薬局方によるデキサメタゾン類縁物質の分析

日本薬局方に掲載されているデキサメタゾンの純度試験(2)類縁物質の項目²⁾に準拠し、分析を行いました。図1に標準溶液(5.94 mg/L)²⁾のクロマトグラムを、表1に分析条件を示します。分析カラムの充填剤には、フェニルシリル化シリカゲルとの指定があるため、Shim-pack™ VP-phenylを用いました。流量は、デキサメタゾンの保持時間が約13分になるように調整するとこの指定があるため、1.15 mL/minに設定しました。

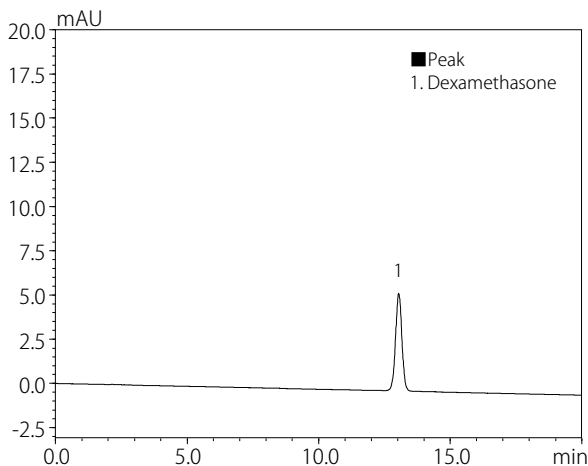


図1 標準溶液 (5.94 mg/L) のクロマトグラム (日本薬局方)

表1 分析条件

System	: Nexera™ lite
Column	: Shim-pack VP-phenyl*1 (250×4.6 mm I.D., 5 μm)
Flow rate	: 1.15 mL/min
Mobile phase	: (ammonium) formate buffer (pH 3.6) */ acetonitrile=67 : 33 ※ 1.32 g/L of ammonium formate in water. Adjust with formic acid to a pH of 3.6.
Column temp.	: 25 °C
Injection volume	: 10 μL
Vial	: TORAST™-H Glass Vial, 1.5mL Amber Glass with Cap & Septa (Shimadzu GLC)*2
Detection	: UV 254 nm
Sample	: Dexamethasone standard solution (5.94 mg/L)

*1 : P/N 228-59928-92、*2 : P/N 370-04300-03

■ 欧州薬局方によるデキサメタゾン類縁物質の分析

欧州薬局方に掲載されているデキサメタゾンの類縁物質の項目³⁾に準拠し、分析を行いました。図2に reference solution (a)³⁾のクロマトグラムを、表2に分析条件を示します。なお、図2の下段に10分から30分までの拡大クロマトグラムを示します。

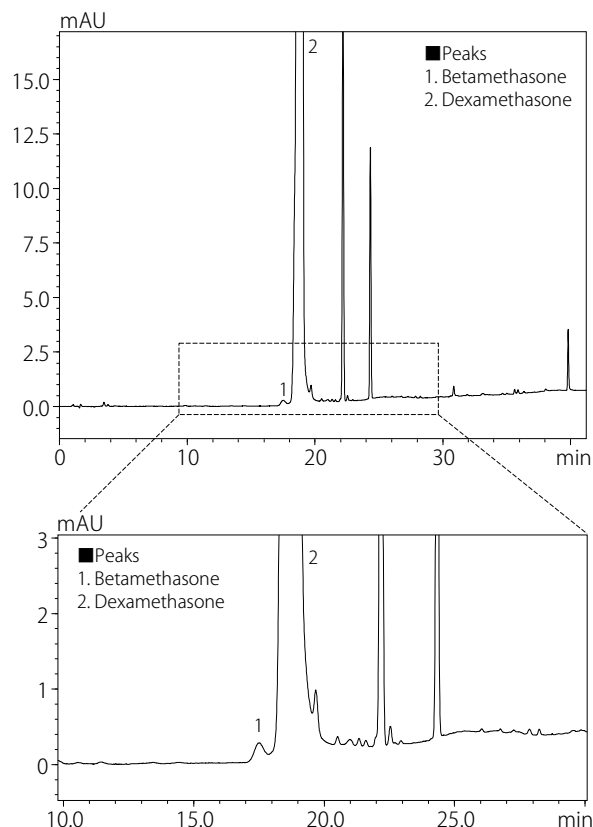


図2 reference solution (a)のクロマトグラム (欧州薬局方)

分析カラムの固定相はエンドキャップされたオクタデシルシリル化シリカゲル (ODS) と指定されているため、本稿では Shim-pack Scepter™ C18 を用いました。

前項で示した日本薬局方の試験法では、アイソクラティック溶離法が採用されていますが、欧州薬局方ではグラジエント溶離法が採用されています。

表2 分析条件 (欧州薬局方)

System	: Nexera lite
Column	: Shim-pack Scepter C18*3 (150×4.6 mm I.D., 5 μm)
Flow rate	: 1.2 mL/min
Mobile phase	: A) 25% acetonitrile * B) acetonitrile ※ mix 250 mL of acetonitrile with 700 mL of water and allow to equilibrate; dilute to 1000 mL with water and mix again
Time Program	: 0%B (0-15 min)→100%B (40 min)→ 0%B (40.01- 55 min)
Column temp.	: 45 °C
Injection volume	: 20 μL
Vial	: TORAST™-H Glass Vial, 1.5 mL Amber Glass with Cap & Septa (Shimadzu GLC)
Detection	: UV 254 nm
Sample	: Dexamethasone reference solution (a)

*3 : P/N 227-31020-05

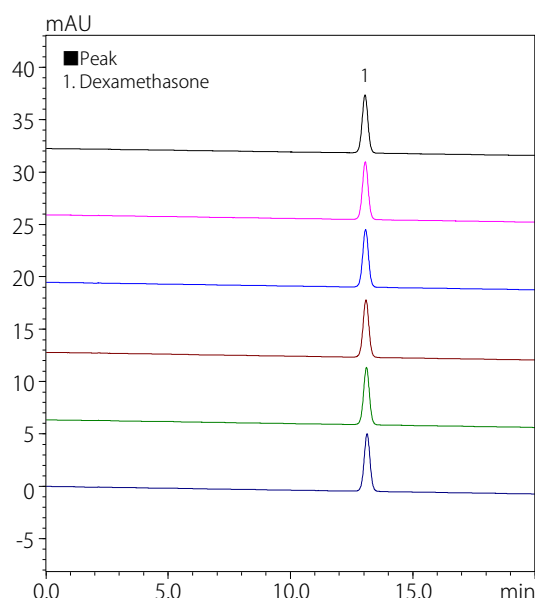


図3 標準溶液 (5.94 mg/L) の6回繰り返し分析におけるクロマトグラムの比較 (日本薬局方)

■ 日欧薬局方によるシステム適合性試験

日欧の各薬局方に基づき、システム適合性試験を行いました。日本薬局方では、主成分であるデキサメタゾンの標準溶液を用いて、理論段数やシンメトリ係数、再現性などについての試験となっていますが、欧州薬局方では、デキサメタゾンとその直前に溶出する類縁物質であるベタメタゾンとのピークバレー比についての試験となっています。なお、このピークバレー比の値は、理論段数、シンメトリ係数、再現性などと同様にワークステーション LabSolutions™ 上で自動算出されます。

表3に試験結果を示します。また、日本薬局方で指定されている6回繰り返し分析におけるクロマトグラムの比較を図3に示します。試験項目や基準値は薬局方により異なりますが、いずれの薬局方の試験法においても全ての項目で合格しました。

表3 システム適合性試験結果

	System suitability requirements	Results	Judgements
JP	Confirmation of detection dexamethasone	8~12%	9.7 PASSED
	Number of theoretical plate dexamethasone	≥5000	14125 PASSED
	Symmetry factor dexamethasone	≤1.5	1.0 PASSED
	%RSD dexamethasone	≤1.0	0.034 PASSED
EP	Peak-to-valley ratio betamethasone and dexamethasone	≥2.0	4.2 PASSED

<参考文献>

- 厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部、「新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き 第2.2版」、令和2年7月17日
- 第十七改正日本薬局方、「デキサメタゾン」
- European Pharmacopoeia 8.8, 01/2014:0388 "Dexamethasone"

Shim-pack, Nexera, Shim-pack Scepter, および LabSolutions は、株式会社 島津製作所の日本およびその他の国における商標です。TORAST は、株式会社 島津ジーエルシーの商標です。

株式会社 島津製作所

分析計測事業部
グローバルアプリケーション開発センター

初版発行：2020年9月

島津コールセンター ☎0120-131691
(075) 813-1691

※本資料は発行時の情報に基づいて作成されており、予告なく改訂することがあります。改訂版は下記の会員制 Web Solutions Navigator で閲覧できます。

<https://solutions.shimadzu.co.jp/solnavi/solnavi.htm>

会員制情報サービス「Shim-Solutions Club」にご登録ください。

<https://solutions.shimadzu.co.jp/>

会員制 Web の閲覧だけでなく、いろいろな情報サービスが受けられます。