

ヘパリンナトリウム純度試験へのキャピラリー電気泳動法の適用について

○梶 直孝¹, 木下 充弘¹, 川崎 ナナ², 早川 堯夫³, 掛樋 一晃¹(¹近畿大・薬,
²国立衛研, ³近畿大・薬学総合研)

【緒言】ヘパリン製剤投与後に低血圧や急性過敏症反応等の副作用症例が報告され、米国食品医薬品庁(FDA)は有害事象を起こした製剤原料に過硫酸化コンドロイチン硫酸(OSCS)ならびにデルマトン硫酸(DS)が多く含まれていることを報告した。その後、OSCSを含むヘパリン製剤が回収され、世界的にヘパリン関連製剤の供給不足への懸念が広がり、ヘパリン製剤製剤中のOSCS及びDSの分析法の整備が課題となっている。本研究ではキャピラリー電気泳動(CE)を用いるヘパリンナトリウム製剤中のOSCSの確認試験法を検討するとともに、分析法のバリデーションをおこない日本薬局方純度試験への適用について検討した。

【方法】試料：ヘパリンナトリウム製剤、日本薬局方ヘパリンナトリウム(Hep)、過硫酸化コンドロイチン硫酸(OSCS)、デルマトン硫酸(DS)；分析条件：FDAが推奨する分析条件を参考に、キャピラリーの有効長および内径、濃度とpHの異なる数種類のリン酸緩衝液を用いた。

【結果・考察】FDAが示すCE分析条件を参考にして試験をおこなったところ、HepとOSCSの分離は不十分であり、特異性は低く検出限界は1.5%程度であった。分析条件を再検討した結果、リン酸緩衝液の濃度を上げることにより、HepとOSCSの分離を向上することができた。高濃度のリン酸緩衝液と25 μm内径のキャピラリーを用いることで、高い再現性を確保できた。最適化した分析条件における分析能パラメータを評価した結果、Hep中に0.25%混入するOSCSを検出でき、検出感度を5倍向上することができた。今回の検討により、CEを用いる試験法は、ヘパリン製剤中のOSCSの混入が0.25%以下であることを保障する限度試験として設定できると判断された。