
薬毒物試験法と注解 2006

—分析・毒性・対処法—

日本薬学会編

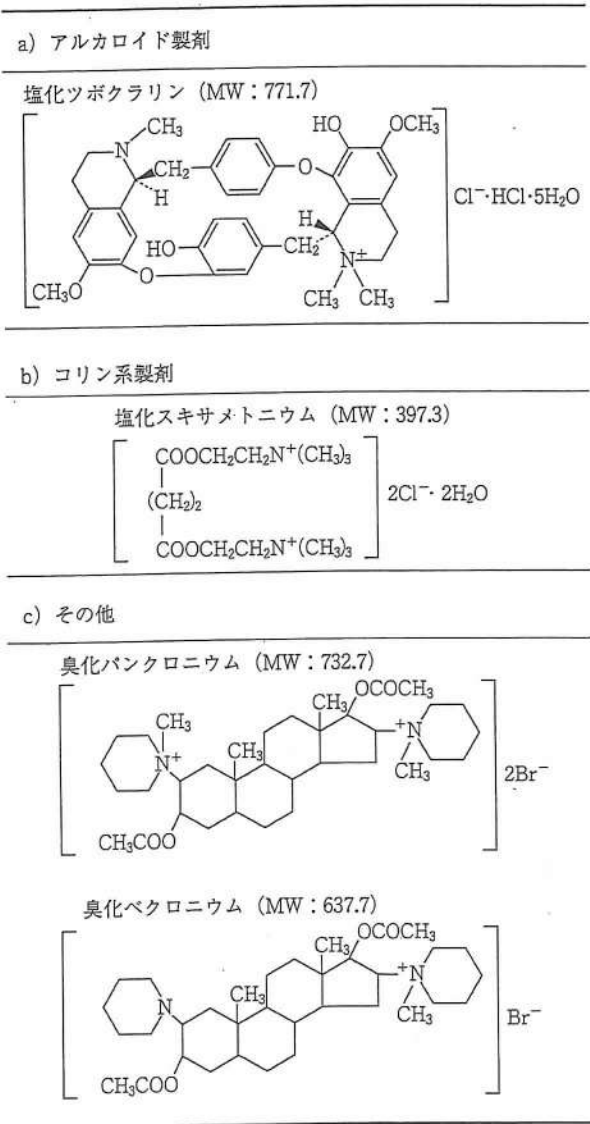
東京化学同人

編集・執筆者一覧

編集委員長 鈴木康男

項目	編集委員	執筆者
I 総論	鈴木康男 角田紀子 山本郁男	青木公子, 黒岩幸雄, 鈴木康男, 寺田賢, 吉田武美
II 各論		
1. 有害性ガス試験法	鈴木康男 角田紀子	鹿毛茂利, 瀬戸康雄
2. シアン化物・アジ化物試験法	鈴木康男 角田紀子	瀬戸康雄, 土橋均
3. 有機溶媒試験法	角田紀子	田中栄之介
4. 向精神薬試験法	吉田武美	篠塚達雄, 田中栄之介, 土橋均, 寺田賢
5. 麻薬試験法	角田紀子	井上博之, 小栗一太, 土橋均, 山田英之
6. 大麻試験法	山本郁男	世取山守, 渡辺和人
7. 覚せい剤試験法	角田紀子	小栗一太, 片木宗弘, 岸徹, 高山成明, 土橋均, 三木昭宏
8. 麻酔薬試験法	吉田武美	篠塚達雄, 寺田賢
9. 解熱鎮痛薬試験法	吉田武美	篠塚達雄, 寺田賢, 中島理加
10. 筋弛緩薬試験法	角田紀子	土橋均, 西川眞弓
11. 農薬試験法	角田紀子	大津留修, 角田紀子, 皆川節
12. 天然毒試験法	鈴木康男	伊藤鍛, 大塚幸, 小栗一太, 鈴木康男, 山田英之,
13. 化学兵器用剤試験法	角田紀子	瀬戸康雄
14. ヒ素・水銀化合物試験法	鈴木康男 角田紀子	鈴木真一, 鈴木康弘, 中西俊雄
III 主要薬毒物データ集	鈴木康男 角田紀子 山本郁男	黒岩幸雄, 田中栄之介, 吉田武美

表 10・1 末梢性筋弛緩薬



後に投与する。

【毒性】 スキサメトニウム、パンクロニウムおよびベクロニウムの実験動物に対する急性毒性(LD₅₀ 値, mg/kg) は、それぞれ 0.53(ウサギ耳静脈内)¹⁾、0.036~0.047(マウス静脈内)^{2), 3)} および 0.051(マウス静脈内)⁴⁾ である。ヒトにおいては、たとえ常用量の投与であっても人工呼吸が行われなければ呼吸停止により生命の危険を招く。

10・1 筋弛緩薬一般

☐ 定性分析

【定性試験 1-1】 薄層クロマトグラフィー

【試薬】 ① 薄層板^{a)}: 蛍光剤入りシリカゲルプレート
 ② 展開溶媒: i) 0.1 mol/l HCl-アセトニトリル(1:1),
 ii) メタノール-テトラヒドロフラン-5% 酢酸(7:7:6),

iii) メタノール-クロロホルム-酢酸(5:4:1)

③ 検出試薬: i) ドラーゲンドルフ試液-1, ii) ヨウ化白金酸カリウム試液: いずれも付録・試薬一覧参照。

【試験溶液の調製】 試料はメタノール溶液(用時調製)とする。

【試験操作】 常法により展開する。展開終了後風乾^{b)}し、紫外線(254 nm)照射によりスポットを確認する。さらに検出試薬を噴霧し、呈色させ、同時に展開した^{c)}標準品と比較して同定する。

【注 解】

a) 本法では Merck 製シリカゲル 60 F₂₅₄ を使用した。

b) 風乾の際には、熱による分解を避けるために極力加熱しない。

c) 上記展開溶媒での R_f 値および各検出試薬による検出限界を表 10・2 に示す。

表 10・2 筋弛緩薬の薄層クロマトグラフィーにおける R_f 値および検出限界 (μg)

化合物	展開溶媒			検出試薬		
	i)	ii)	iii)	UV	i)	ii)
スキサメトニウム	0.25	0.15	0.02	—	0.1	0.1
パンクロニウム	0.47	0.38	0.10*	—	0.1	0.1
ベクロニウム	0.51	0.47	0.27*	—	0.1	0.1
ツボクラリン	0.59	0.52	0.20*	0.3	0.3	0.2

* テーリングを示す。

スキサメトニウム、パンクロニウム、ベクロニウムは UV 吸収を有しないため、紫外線照射での検出はできない。検出試薬による呈色は、ドラーゲンドルフ試液ではいずれも橙色、ヨウ化白金酸カリウム試液ではいずれも暗褐色である。

【定性試験 1-2】 赤外吸収スペクトルの測定^{a)}

KBr または NaCl 錠剤法により測定する。

【注 解】

a) 各標準品の赤外吸収スペクトルを図 10・2 に示す。ただし、塩化物は NaCl で、臭化物は KBr を用いて錠剤を作成し、測定した。

【定性試験 1-3】 質量分析

【定性試験 1-3(1)】 直接試料導入質量分析

【装置】 直接試料導入プローブ付質量分析計(電子イオン化および化学イオン化法)

【試験溶液の調製】 粉末はメタノールに溶かし、0.1~

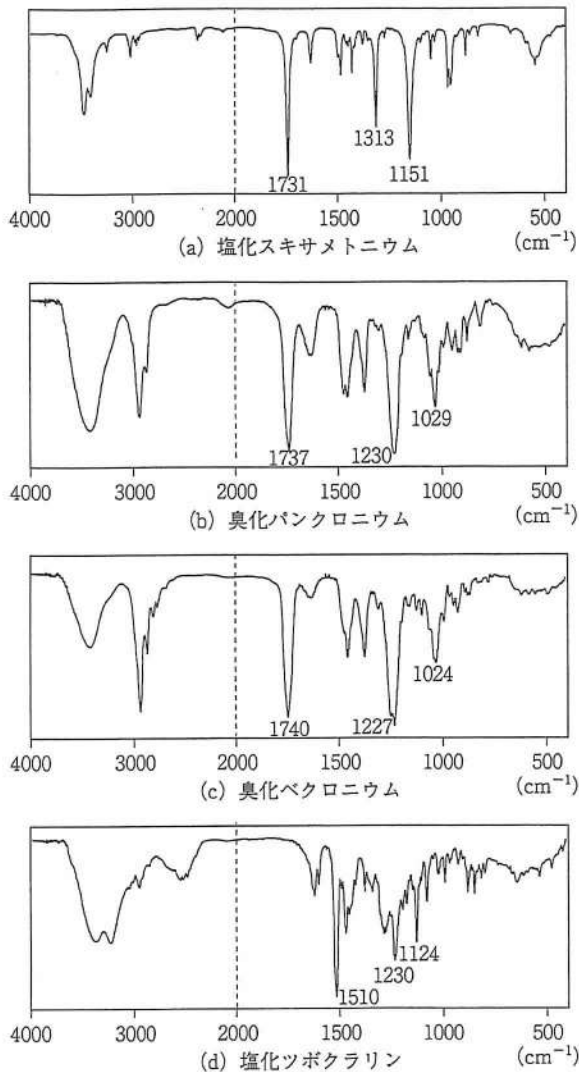


図 10・2 各標準品の赤外吸収スペクトル

1 mg/ml 程度の溶液とする(用時調製)。

〔試験操作〕 試料溶液をサンプル管に入れ、風乾後、電子イオン化法およびイソブタンを反応ガスとする化学イオン化法により質量分析を行う^{a)}。

定性試験 1・3(2) 液体クロマトグラフィー/質量分析法

〔装置〕 液体クロマトグラフ/質量分析計(エレクトロスプレーイオン化法など)

〔試験溶液の調製〕 粉末を水または移動相に溶かし、1~10 μg/ml 程度の溶液とする(用時調製)。

〔試験操作〕 試験溶液 1~5 μl を、液体クロマトグラフ/質量分析計に注入する^{b)}。

〔HPLC の条件^{c)}〕

<GPC カラムを用いる場合>

カラム: 水系 GPC カラム(セミマイクロタイプ)

移動相: アセトニトリル-15 mmol/l ギ酸アンモニウム (70:30)

流速: 0.1 ml/min

<ODS カラムを用いる場合>

カラム: ODS カラム(セミマイクロタイプ)

移動相: メタノール-アセトニトリル-水(35:25:40)に、LC/MS 用イオンペア試薬であるトリデカフルオロヘプタン酸 [CF₃(CF₂)₅COOH] を 2 mmol/l の濃度になるように添加する。

流速: 0.1 ml/min

〔注解〕

a) 直接試料導入プローブの温度は、30~350℃まで毎分 40℃の速度で昇温する。電子イオン化および化学イオン化により観察される各化合物のフラグメントイオンを表 10・3 に示す⁵⁾。

表 10・3 筋弛緩薬の直接試料導入質量分析で観察される主なフラグメントイオン

化合物	m/z (相対強度, %)	
	電子イオン化(EI)	化学イオン化(CI)
スキサメ ニウム	58(100), 71(30)	191(100), 261(45)
パンクロ ニウム	467(100), 340(40)	416(100), 543(70), 483(30)
ベクロ ニウム	425(100), 467(50)	374(100), 501(75), 543(20)
ツボクラ リン	298(100), 594(25)	264(100), 306(40), 320(35)

b) 本法で分析したクロマトグラムを図 10・3、図 10・4 に示す。エレトロスプレーイオン化法では M²⁺あるいは [M+H]²⁺などの 2 価の分子イオン種として観察される傾向にあるが、機種や測定条件によりスペクトルパターンが変化するため分析前に標準品で確認する。また、大気圧化学イオン化法、Frit-高速原子衝突イオン化法など^{6),7)}では主にフラグメントイオンが観察される。

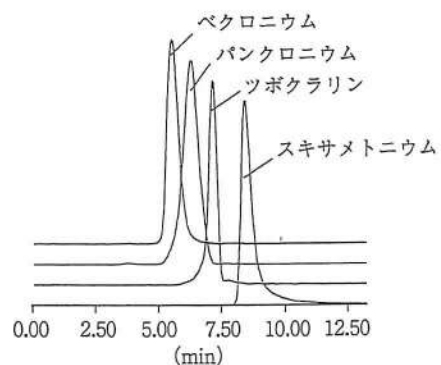


図 10・3 筋弛緩薬の LC/MS におけるクロマトグラム (GPCカラム)

c) 水系 GPC カラムはセミマイクロタイプの Asahi-Pak GS-320A-2D[®](2.0 mm i.d.×150 mm)を使用した。このほかにも Develosil Diol-5[®](2.0 mm i.d.×150 mm), TSK gel VMPak-25[®](2.0 mm i.d.×150 mm)などがある。ピークがテーリングする場合には、移動相にギ酸アンモニウムや酢酸アンモニウムなどの揮発性塩を添加することで改善

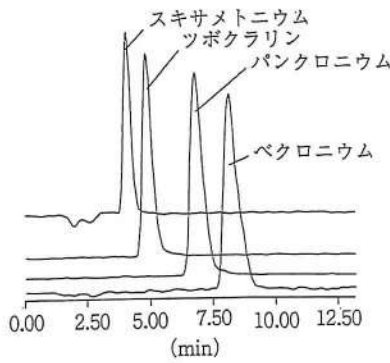


図10・4 筋弛緩薬のLC/MSにおけるクロマトグラム (ODS系カラム)

される。また、ODS系カラムは内径2.0mm程度のセミマイクロカラムが多数市販されているが、本法ではL-column ODS®(1.5mm i.d.×150mm)を使用した。このODSカラムを用いる場合には、市販のLC/MS用のイオンペア試薬を移動相に添加すれば良好に分析できる。本報ではトリデカフルオロヘプタン酸(CF₃(CF₂)₅COOH)を用いているが、[CF₃(CF₂)_nCOOH, n=3~6]などでも代用できる⁸⁾。

各 論

10・2 スキサメトニウム^{a)}

[注 解]

a) スキサメトニウムはスクシニルコリン、スクシニルジコリンなどもよばれる。脱分極型筋弛緩薬の塩化スキサメトニウムはアセチルコリンの二量体の構造を有し、1906年に合成されたが、筋弛緩作用が発見されたのは1949年であり、以後、麻酔時の筋弛緩、気管内挿管時、骨折、脱臼の整復時、咽頭痙攣の筋弛緩、精神神経科における電撃療法の際の筋弛緩、腹部腫瘍診断時など多用されている。

塩化スキサメトニウム二水和物(C₁₄H₃₀Cl₂N₂O₄・2H₂O, 397.3)は、白色結晶性の粉末でにおいはなく、わずかに苦みを有する。融点は159~164℃(未乾燥)である。水、メタノール、または氷酢酸に溶けやすく、エタノールに溶けにくく、無水酢酸にきわめてとけにくく、エーテルにほとんど溶けない。この水溶液(1→100)のpHは4.0~5.0である。

【薬理作用・代謝・毒性】 神経終板のアセチルコリン受容体に結合して持続的脱分極を起こすことにより、一過性の筋繊維収縮に続いて筋弛緩作用を示す。投与量は通常0.8~1.0mg/kgを静脈注射し、1分ほどで筋弛緩が得られ数分で回復するが、呼吸停止を起こすことがほとんどである⁹⁾。ヒトにスキサメトニウムを静脈注射したと

きの、血漿中の半減期は3相性で、0.4, 1.2, 8分であったと報告されている¹⁰⁾。

マウスの静脈内における急性毒性(LD₅₀値)は0.43mg/kg、腹腔内では1.25mg/kgである^{11), 11)}。

スキサメトニウムは、体内では血漿コリンエステラーゼにより、速やかにコハク酸モノコリンを経てコハク酸とコリンに分解される(図10・5)が、尿への排泄は迅速で投与量の数%が未変化で排泄されるので、尿が分析には最適の試料である。

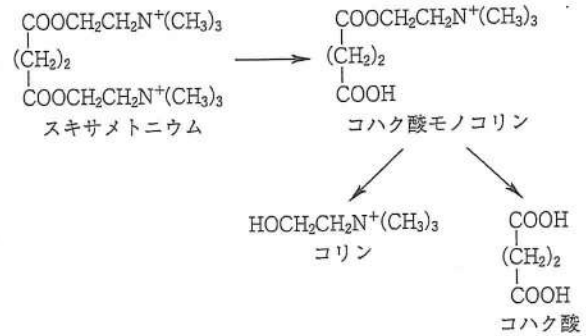


図10・5 スキサメトニウムの分解・代謝経路

【安定性】 スキサメトニウムは塩基性下では容易に加水分解され、37℃、10分間のインキュベーションにおいて、pH7.5以上では迅速に分解する¹²⁾。4℃でもpH7以上では4ヵ月後には検出されないが、pH5では4℃で6~8週間保存しカビが生えた試料でも損失しなかったと報告されている¹³⁾。コハク酸モノコリンは比較的安定で、pH9でも20℃で4日後に10%が残存し、pH7以下では6日後でも減少は見られない¹⁴⁾。しかし、スキサメトニウム溶液は保存中に徐々に分解し、コハク酸モノコリン、コリンとなるため、分析に用いる標準品は用時調製が望ましい。また、ラットに10mg/kgのスキサメトニウムを腹腔内投与し、25℃および0℃で保存の後、臓器中スキサメトニウムの分析を行ったところ、肝臓では25℃で7日、0℃で42日まで検出されている⁷⁾。

10・2・1 製剤からの試験

☐ 定性試験

☐ 定性試験2-1 薄層クロマトグラフィー^{a)}

【試薬】 ①薄層板^{b)}: i) 蛍光剤入りシリカゲルプレート, ii) RP₁₈プレート(シリカゲル表面をオクタデシル基で修飾したもの)

②展開溶媒^{c)}: i) 0.1mol/l HCl-アセトニトリル(1:1), ii) アセトニトリル-10mmol/l K₂HPO₄-トリフルオロ酢酸(17:2:1)

③検出試薬: ドラージェンドルフ試液-1(付録・試薬一覧参照)

【試料の調製】 注射液はそのまま使用し、粉末は水あるいはメタノールに溶解して使用する(用時調製)。

第1版 第1刷 2006年 3月25日発行

薬毒物試験法と注解 2006
— 分析・毒性・対処法 —

© 2006

編 集 社団法人 日本薬学会

発 行 者 小 澤 美 奈 子

発 行 株式会社東京化学同人

東京都文京区千石 3 丁目 36-7 (〒112-0011)

電話 03-3946-5311・FAX 03-3946-5316

URL: <http://www.tkd-pbl.com/>

印 刷 ショウドウ・イープレス(株)

製 本 株式会社 松 岳 社

ISBN4-8079-0626-7

Printed in Japan