

FT-IRを用いた製剤分析方法の確立（第二報）

石原 悟，豊留夏紀

独）農林水産消費安全技術センター 農薬検査部

固形農薬製剤について赤外スペクトルの測定手法を検討した結果，試料の前処理を必要としないATR法（全反射測定法）が簡易で有用であることが明らかになった．固形農薬製剤の補助成分として使用頻度の高い鉍物質および無機化合物についてATR法で赤外スペクトルを測定し，形状を比較したところ，クレーで明確な差が認められた．標準粘土のスペクトル形状から考察すると，今回測定したクレーはろう石クレーと珪石クレーに分類されることが示唆された．固形農薬製剤（53 剤）の赤外スペクトル（波数範囲 650・4000 cm^{-1} ）の測定値について主成分分析を施し，二次元でのデータ解析を行った結果，散布図上で製剤間における赤外スペクトルの違いが確認された．固形製剤の処方判別には，ATR法で測定した赤外スペクトルの主成分分析の結果が有用であると考えられた．

Keywords：赤外分光法，農薬製剤，処方検査

結 言

赤外分光法は振動分光法の一つであり，極めて高い物質同定能力を有している．固体，液体，気体など様々な状態にある試料に適用でき，エネルギーの低い電磁波が測定に用いられていることから，試料を損傷することなく非破壊分析が可能である¹⁾．測定が簡易で高い物質同定能力を有することから，赤外分光法は様々な分野において品質管理や品質検査などに利用されている．

農薬製剤は有効成分と補助成分とで構成されており，登録申請時に各製剤の詳細な処方が提出されている．登録された農薬製剤は，申請時の処方と製造された製剤を用いて毒性，薬害の有無など各種安全性が確認されていることから，原則的には登録時の処方を変更することは認められていない．現在，農薬製剤の処方検査（申請処方と上市された製品における処方の同一性の確認）は，申請時の処方と製造現場で確認した処方の比較による検査および各補助成分の個別分析で対応しているが，各補助成分の分析により処方の同一性を明らかにすることは，多大な労力を必要とするため，簡易に各製剤の処方判別ができる科学的な手法の開発が求められている．そこで，医薬品の確認試験法²⁾としても採用されている赤外分光法に注目し，同法を用いた農薬製剤処方の同一性確認手法の開発を本研究の目的としている．

農薬製剤の形状は，粉末，粒状，液体，ペースト

状など多様であることから，それぞれの形状・性状に適した測定・解析手法の検討を進める必要がある．平成 21 年度は，粉剤，粒剤などの固形農薬製剤について測定・解析手法の検討を進めた．通常，固形農薬製剤には，補助成分として多量の鉍物質や無機化合物が使用されていることから，固形農薬製剤の赤外スペクトルは，鉍物質や無機化合物に帰属する吸収の影響を強く受ける．また，天然物由来の鉍物質や無機化合物では，鉍床の違いなどによる品質差があると考えられ，同一の成分であっても赤外スペクトルが違うことが懸念された．そこで，処方判別のための基礎的な知見を得るため，各種鉍物質および無機化合物の赤外スペクトルを測定し，赤外スペクトルデータの蓄積を図った．

材料および方法

1. 測定試料

標準粘土試料（カオリナイト，合成サポナイト，セリサイト，劈開セリサイト，ディッカイト，パイロフィライトおよびモンモリロナイト 2 種）（表 1），農薬製剤の補助成分として使用されている鉍物質および無機化合物（試料数；クレー 21，ベントナイト 14，炭酸カルシウム 11，ホワイトカーボン 8，珪藻土 6，珪砂 3，タルク 3，酸性白土 1 およびパーライト 1）および登録申請時に提出された固形農薬製剤の見本品（53 剤）を測定試料とした．標準粘土試料は日本粘土学会より購入し，農薬製剤の補助成分として使用されている鉍物質および無機化合物は農薬製剤製造会社（4 社）より入手した．

2. 測定機器

フーリエ変換赤外分光光度計 (FT-IR)

標準粘土、鉱物質および農薬製剤の赤外スペクトルは全反射測定装置 (DurasamplIR II, 1 回反射型ダイヤモンド・ZnSe結晶, Smith製) を付属した FT-IR (IRPrestige-21, SHIMADZU製) を用い ATR 法 (Attenuated Total Reflection, 全反射法) により測定した。測定は表 2 に示す条件で各試料 3 回実施した。粉剤を除く製剤については、乳鉢で粉砕を行った試料についても測定を行い、粉砕による前処理が測定結果に及ぼす影響を評価した。PCA (Principal Component Analysis, 主成分分析) には波数範囲 650-4000 cm^{-1} の測定値 (透過率%) を用いた。

表 1. 標準粘土試料

名称	鉱物名	不純物 ³⁾
JCSS-1101b	カオリナイト (関白)	明礬石, 石英
JCSS-3501	合成サポナイト (ケミネ工業)	認められない
JCSS-5101	セリサイト (鍋山)	方解石, 石英, 緑泥石, カオリン
JCSS-5102	劈開セリサイト (鍋山)	方解石, 石英, 緑泥石, カオリン
JCSS-1301	ディッカイト (勝光山)	石英, 微量のパイロフィ ライト, ダイアスポアなど
JCSS-2101	パイロフィライト (勝光山)	石英, 微量のダイア スポア, カオリン
JCSS-3101	モンモリロナイト (月布)	ごく微量の石英
JCSS-3102	モンモリロナイト (三川)	クリストバライト雲母, 角閃積, 少量の石英, 長石

表 2. FT-IR の測定条件

分解	4 cm^{-1}
波数範囲	650-5000 cm^{-1}
積算回数	40 回
検出器	DLATGS
光源	Infrared

3. PCA

赤外の PCA による解析は、全て市販のケモメトリックス用ソフトウェア (Pirouette, GLSciences 製) を用いて行った。

結果および考察

固形農薬製剤の処方を見分ける方法として ATR 法 (全反射測定法) による赤外スペクトルの測定結

果の利用を検討した。その結果、各種固形試料について判別に利用可能と考えられる赤外スペクトルの測定が可能であった。

以下に各試料の測定結果と考察を示した。なお、標準粘土と農薬製剤の補助成分として使用されている鉱物質および無機化合物の赤外スペクトル (波数範囲 650-4000 cm^{-1}) については、本報告書の付録に示した。

1. 標準粘土の赤外スペクトル

粘土鉱物の赤外スペクトルの共通の特徴として、1000 cm^{-1} 付近の強い吸収、3600 cm^{-1} 付近に弱い吸収が認められた。1000 cm^{-1} 付近の強い吸収は主として SiO の結合に由来する伸縮振動の吸収 (1000-1100 cm^{-1} 付近), Al_2O_3 の吸収 (950 cm^{-1} 付近), Al(OH) の吸収 (1000 cm^{-1} 付近) などに帰属するものと考えられた⁴⁾⁵⁾。3600 cm^{-1} 付近の弱い吸収については、OH 結合に由来する吸収 (OH 遊離) と考えられた。また、モンモリロナイトや合成サポナイトで観察された 3400 cm^{-1} 付近の幅広い弱い吸収は、OH 結合に由来する吸収 (OH 会合) と考えられた。

2. 固形農薬製剤の補助成分として使用されている鉱物質および無機化合物の赤外スペクトル

2.1. クレー

農薬製剤製造会社 (4 社) より入手したクレー-21 製品の赤外スペクトルを測定した。赤外スペクトルの形状から、今回測定したクレーは 2 系統に分類された。標準粘土鉱物および珪砂の赤外スペクトル形状と比較し考察すると、試料番号 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 13, 14, 16, 20 がろう石 (パイロフィライト) クレー、試料番号 7, 8, 9, 11, 12, 15, 17, 18, 19, 21 が珪石 (シリカ) クレーであると考えられた。ろう石クレーと思われる試料のうち試料番号 6 と 10 については、波数 1000 cm^{-1} 付近および波数 3500 cm^{-1} 付近にカオリン鉱物の成分であるカオリナイトもしくはディッカイト由来と考えられるピークが観察されたことから、パイロフィライトに加えカオリン鉱物も相当量含まれていることが示唆された。

2.2. ベントナイト

農薬製剤製造会社 (4 社) より入手したベントナイト 14 製品の赤外スペクトルを測定した。ベントナイトはモンモリロナイトを主成分とする粘土鉱

物であることから、その赤外スペクトルはモンモリロナイトと酷似していた。1000 cm^{-1} 付近のピーク形状は、試料番号 1, 2, 3, 4, 6, 10, 11, 12, 13 が三川産のモンモリロナイトと似ていた。一方、試料番号 5, 7, 8, 9, 14 は月布産のモンモリロナイトと似ていた。三川産のモンモリロナイトはクリストバライト、雲母など不純物を多く含むことから³⁾、月布産のモンモリロナイトと赤外スペクトルが相似している製品は、モンモリロナイトの純度が高いと考えられた。

2.3. 炭酸カルシウム

農薬製剤製造会社（3社）より入手した炭酸カルシウム 11 製品の赤外スペクトルを測定した。試料番号 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 は粉末状、試料番号 8, 9, 10, 11 は粒状の製品であるが、製品の形状にかかわらず、製品間で赤外スペクトルに大きな差は認められなかった。

2.4. ホワイトカーボン

農薬製剤製造会社（3社）より入手したホワイトカーボン 8 製品の赤外スペクトルを測定した。ホワイトカーボンは含水非晶質二酸化珪素の通称であり、その赤外スペクトルは二酸化珪素を主成分とする珪藻土とよく似ていた。珪藻土の赤外スペクトルには認められない 3400 cm^{-1} 付近の幅広い弱い吸収は、OH結合に由来する吸収と考えられた。製品間で赤外スペクトルに大きな差は認められなかった。

2.5. 珪藻土

農薬製剤製造会社（3社）より入手した珪藻土 6 製品の赤外スペクトルを測定した。低波数側（650-750 cm^{-1} ）で若干の異なりが観察されたが、試料番号 5 を除き製品間で赤外スペクトルに大きな差は認められなかった。試料番号 5 の赤外スペクトルは他の製品と比較し 790 および 1050 cm^{-1} 付近のピーク形状が鋭かったが、その理由については考察できなかった。

2.6. 珪砂

農薬製剤製造会社（1社）より入手した珪砂 3 製品の赤外スペクトルを測定した。珪砂は主成分が石英であることからその赤外スペクトルは二酸化珪素を主成分とする珪藻土とよく似ていた。製品間で低波数側（650-750 cm^{-1} ）のスペクトル形状に違い

が見られた。珪砂は母岩の異なる鉱物が混入するため、石英以外の不純物が赤外スペクトルに影響を及ぼしていることが考えられた。

2.7. タルク

農薬製剤製造会社（3社）より入手したタルク 3 製品の赤外スペクトルを測定した。タルクは水酸化マグネシウムと珪酸塩からなる鉱物であり、その赤外スペクトルはモンモリロナイトと似ていたが、モンモリロナイトでは観察されない 1440 cm^{-1} 付近の幅広い弱い吸収および 665 cm^{-1} 付近の比較的強い吸収が観察された。

2.8. その他(酸性白土およびパーライト)

農薬製剤製造会社（2社）より入手した酸性白土 1 製品およびパーライト 1 製品の赤外スペクトルを測定した。酸性白土はベントナイトと同様モンモリロナイトを主成分とする粘土鉱物であることから、その赤外スペクトルはモンモリロナイト（月布）と酷似していた。パーライトは真珠岩、松脂岩、黒曜石などを急速に加熱・膨張させた人工軽石であり、主成分は二酸化珪素であることから、その赤外スペクトルは珪藻土とよく似ていた。

3. 主成分分析(鉱物質および無機化合物)

2章で測定した鉱物質および無機化合物の赤外スペクトル（波数範囲 650-4000 cm^{-1} ）の測定値に主成分分析を施した。第一主成分と第二主成分の累積寄与率が 80%を超えていることから、二次元でのデータ解析を行った。主成分分析の結果得られた二次元散布図（3連の平均値で作図）を図 1 に示した。

炭酸カルシウムは、その他SiO結合を有する物質とは赤外スペクトルの形状が明確に異なるため、主成分分析でも容易に判別された。SiO結合を有する物質は、波数 1000-1100 cm^{-1} 付近にSiO結合に帰属する強い吸収があるため、赤外スペクトルは似た形状を示し、二次元散布図では近い座標にプロットされる傾向にあった。構成成分が類似する物質（珪砂、パーライトおよび珪石クレー、ベントナイトおよび酸性白土など）は、同じ座標領域にプロットされるため、判別はできなかった。一方、構成成分の違う鉱物質は、違う座標領域にプロットされる傾向が認められた。

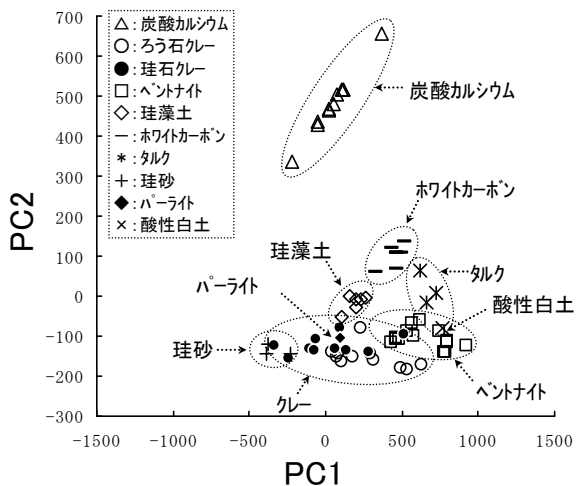


図 1. 固形農薬製剤の補助成分として使用されている鉱物質および無機化合物の赤外スペクトルの測定値（波数範囲 650-4000 cm^{-1} ）に対し主成分分析を施した結果（二次元散布図）

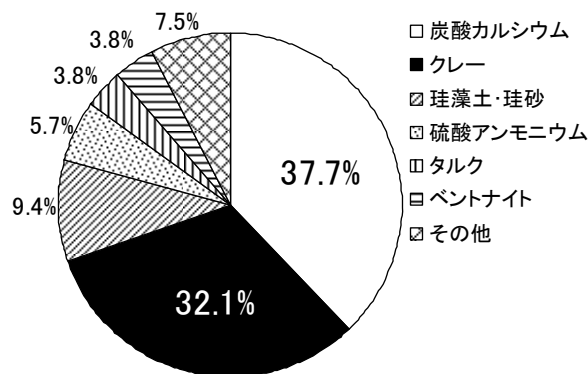


図 2. 固形農薬製剤における鉱物質および無機化合物の使用頻度

（平成 20 年度に申請された 53 剤について調査）
（製剤中で最も含有量が多い成分をカウントし算出）

4 農薬製剤の赤外スペクトル

平成 20 年度の登録申請時に提出された固形農薬製剤の見本品を無作為（同処方での申請を除く）で抽出し 53 種類の製剤について赤外スペクトルを測定した。各製剤に使用されている鉱物質および無機化合物について、各製剤中における最も含有量が多いものを調査したところ、炭酸カルシウム（37.7%）およびクレー（32.1%）の使用頻度が高いことが明らかになった（図 2）。固形農薬製剤中における鉱物質および無機化合物の含有率は製剤により様々であり、炭酸カルシウムで 9.2-99.4%（試料数 20, 中央値 52.5%）、クレーで 7.7-95.0%（試料数 17, 中央値 60.0%）であった。農薬製剤の赤外スペクトルは含有量が多い成分の影響を強く受ける。固形農薬製剤の場合、通常、鉱物質や無機化合物が高含量で含まれていることから、その赤外スペクトルは使用されている鉱物質や無機化合物と似る傾向にあった（図 3）。粉剤を除く製剤について、乳鉢での粉砕試料と未粉砕試料の測定結果の再現性を比較したところ、未粉砕試料の再現性が低かった。粒状試料の測定結果の再現性を高めるためには、粉砕による試料均一化の必要性が示唆された。

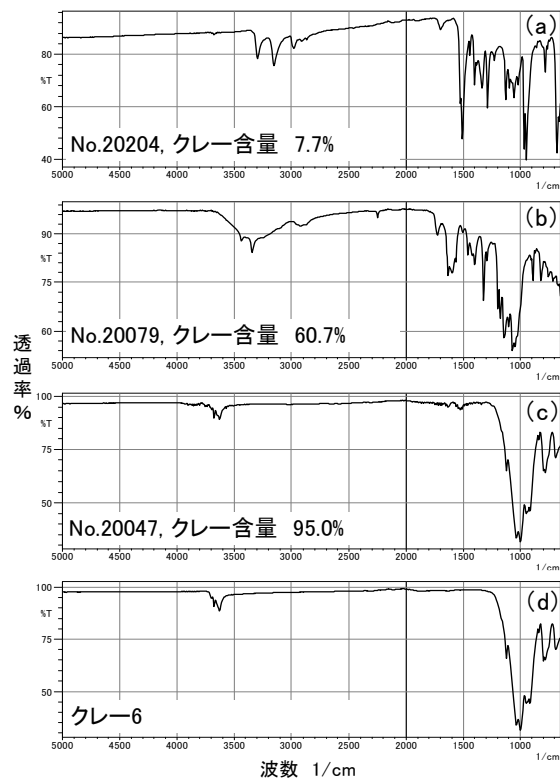


図 3. クレーを含有する固形農薬製剤（a-c）およびクレー（d）の赤外スペクトル

5. 主成分分析(農業製剤)

固形農業製剤(53 剤)の赤外スペクトル(波数範囲 650-4000 cm^{-1})の測定値に主成分分析を施した。第一主成分と第二主成分の累積寄与率が80%を超えていたことから、二次元でのデータ解析を行った。主成分分析の結果得られた二次元散布図(3連の平均値で作図)を図4に示した。

処方類似する製剤間において散布図上で重なりがみられたものの、二次元散布図から処方の異なる製剤間で赤外スペクトルの違いが確認できた。固形農業製剤の処方判別に、ATR法で測定した赤外スペクトルの主成分分析の結果が有用であると考えられた。なお、本主成分分析では、鉍物質および無機化合物の解析結果と同様に、クレーを用いている製剤が下側に、炭酸カルシウムを用いている製剤は左上にプロットされる傾向が認められた。

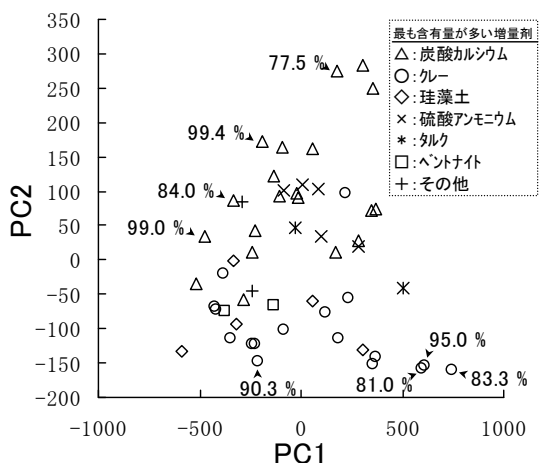


図4. 固形農業製剤(53 剤)の赤外スペクトルの測定値(波数範囲 650-4000 cm^{-1})に対し主成分分析を施した結果(二次元散布図, 炭酸カルシウムおよびクレー含量が高いもの(>75%)に印(▲)を付した)

おわりに

農業製剤を測定試料とする場合、収集する試料数には限りがある。通常の処方検査では1点の収集品を試料とした検査が想定されるため、検査結果の評価に統計的手法を用いることはできない。処方検査において赤外スペクトルを利用すれば、その結果の良否判定やさらなる検査(使用されている補助成分の定性・定量)の要・不要の判断に、スペクトルの目視での比較、スペクトル一致度の相関値の確認な

ど複数の検査結果を総合的に判断することが可能となる。本研究で検討した主成分分析による評価手法は、科学的かつ客観的評価手法の一つとして処方検査に有用であると考えられる。

謝 辞

本研究の実施にあたり、農業補助成分の試料をクミアイ化学工業(株)様、住友化学(株)様、日産化学工業(株)様、三井化学アグロ(株)様にご提供いただきました。ここに記して謝意を表します。

引用文献

- 1) 尾崎幸洋編, 実用分光法シリーズ赤外分光法, アイピーシー出版部, 1998.
- 2) 厚生労働省告示第111号, 2001.
- 3) 宮脇律郎ら: 粘土科学 48, 158-198 (2010)
- 4) 大脇武史: 神戸製鋼技報 50, 70-73 (2000)
- 5) 八重樫良平ら: 東京工芸大学工学部紀要 28, 58-64 (2005)

[付録]

標準粘土と農薬製剤の補助成分として使用されている
鉱物質および無機化合物の赤外スペクトル (波数範囲 650-4000 cm^{-1})

1. 標準粘土

- 1-1) カオリナイト (関白)
- 1-2) 合成サポナイト (クニミネ工業)
- 1-3) セリサイト (鍋山)
- 1-4) 劈開セリサイト (鍋山)
- 1-5) デイックサイト (勝光山)
- 1-6) パイロフィライト (勝光山)
- 1-7) モンモリロナイト (月布)
- 1-8) モンモリロナイト (三川)

2. 農薬製剤の補助成分として使用されている鉱物質および無機化合物 (試料数)

- 2-1) クレー (21)
- 2-2) ベントナイト (14)
- 2-3) 炭酸カルシウム (11)
- 2-4) ホワイトカーボン (8)
- 2-5) 珪藻土 (6)
- 2-6) 珪砂 (3)
- 2-7) タルク (3)
- 2-8) 酸性白土 (3)
- 2-9) パーライト (1)

