

厚生科学研究費補助金  
(医薬安全総合研究事業)

医薬品基準のグローバル化と科学技術の  
進展を視野に入れた日本薬局方の改正と  
国際調和に関する研究

平成13年度 総括／分担報告書

主任研究者 小 嶋 茂 雄

平成14年(2002年)4月

# 目 次

## I. 総括報告書

A : 医薬品基準のグローバル化と科学技術の進展を視野に入れた日本薬局方の改正と国際調和に関する研究

..... 小 嶋 茂 雄

## II. 分担研究報告書

B : 化学合成医薬品に関する試験法及び各条規格の改正と国際調和に関する研究

..... 小 嶋 茂 雄

C : 生物医薬品に関する試験法及び各条規格の改正と国際調和に関する研究

..... 早 川 堯 夫

D : 生薬に関する試験方法ならびに各条の改正と国際調和に関する研究

..... 関 田 節 子

E : 理化学試験法及の改正と国際調和に関する研究

..... 中 村 洋

F : 物性試験法及の改正と国際調和に関する研究

..... 松 田 芳 久

G : 溶出試験法の日米間の相違及びシステム適合性に関する研究

..... 青 柳 伸 男

H : 科学の進歩と国際調和に対応した医薬品の名称, 化学名, 構造式の改正に関する研究

..... 宮 田 直 樹

## III. 研究成果として発表した論文

I : 分担研究報告書Bの論文 (小嶋茂雄)

J : 分担研究報告書Cの論文 (早川堯夫)

K : 分担研究報告書Fの論文 (松田芳久)

L : 分担研究報告書Gの論文 (青柳伸男)

M : 分担研究報告書Hの論文 (宮田直樹)

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

総括研究報告書

医薬品基準のグローバル化と科学技術の進展を視野に  
入れた日本薬局方の改正と国際調和に関する研究

主任研究者 小嶋茂雄 国立医薬品食品衛生研究所薬品部長

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）  
総括研究報告書

医薬品基準のグローバル化と科学技術の進展を視野に入れた  
日本薬局方の改正と国際調和に関する研究

主任研究者 小嶋茂雄 国立医薬品食品衛生研究所薬品部長

**研究要旨** ICHにおいて医薬品の品質に関する種々のガイドラインの調和が達成され、医薬品基準のグローバル化が進む中で、薬局方の国際調和が促進されつつある。また、昨今の科学技術の飛躍的な発展の中で、日本薬局方を現在の科学技術の水準に相応しいものに改めていくための不断努力が求められている。本研究は、このような状況を踏まえて、日本薬局方を現在の科学技術の水準に見合うとともに、国際的に整合性をもったものとすることを目指す。

平成13年度には、各分野において下記のような研究を行い、大きな成果を挙げることができた：

- ・ **化学合成医薬品関連** では、第14改正日本薬局方に向けて化学合成医薬品各条の改正に関する検討を行う中で提起された、紫外吸収スペクトルによる確認試験における参照スペクトル法の採用、赤外吸収スペクトルによる確認試験における測定法の見直し、ならびにICHの原薬の不純物ガイドライン（Q3A）に基づいた類縁物質規格をもつ新規原薬が日本薬局方収載の俎上に上ってくる場合に備えた日本薬局方の類縁物質規格のあり方などについて検討を行った。
- ・ **生物医薬品関連** では、組換え医薬品の場合、目的物質の一次構造が同じでも、異なった製法による製品が複数承認されている場合が少なくない。そのような場合、化学合成医薬品のように先発メーカーの規格に準じて日本薬局方の各条を作成することは適当ではない。そこで、ヒトインスリン（遺伝子組換え）では、既に承認されている製品の規格および試験方法について科学的に比較検討し、試験項目ごとに日本薬局方に相応しい規格および試験方法を選択し、これらを基に全体としては折衷案を作成するという方法をとった。
- ・ **生薬関連** では、中国との薬局方生薬の調和に向けた研究に韓国が参加を要望し、更にアジア6カ国1地域に広がりつつある。この調和が実効をあげるためには科学的な生薬の評価が重要と考え、第14改正日本薬局方追補に収載予定の品目であるテンモンドウの確認試験法の検討を行った。本研究は、ソウル市において開催された会議において、“Quality Control and Development of Crude Drugs in Japanese Pharmacopoeia”のタイトルで紹介した。
- ・ **理化学試験法関連** では、今年度は、新規試験法としては、導電率測定法を取り上げ、欧州薬局方（EP）の“Conductivity”をベースとして検討し、共同実験を経て成案を得ることができた。また、既収載の試験法の改正については、赤外吸収スペクトル測定法およびビタミンA定量法を取り上げて検討し、それぞれ成案を得ることができた。
- ・ **物性試験法関連** では、かさ密度及びタップ密度測定法を日本薬局方に収載するために、EP提案の国際調和案を詳細に吟味・検討し、その結果を踏まえて第14改正日本薬局方第1追補に収載するための成案をまとめた。本研究において考案した新たなタップ密度測定法は、国際調和のStage 4案に採用されることとなった。
- ・ **製剤試験法関連** では、溶出試験法の主要な部分はほぼ合意に達したが、溶出試験システムの適合性の検証法については合意が得られず、検討課題として残されている。米国薬局方（USP）は、カリブレータを用いたシステム適合性の検証を要求しているが、EPはメカニカルな検証で十分であるとしている。本研究では、先ず日米において、どのような溶出試験法がどの程度適用されているかを調査し、次いで溶出試験法のシステム適合性の検証に関して、USPカリブレータの有用性を検討した。
- ・ **名称関連** では、医薬品の水和物の記載を取り上げ、それに関わる名称、化学名、構造式などの表記について検討を行った。その結果、水和物および無水物の名称の表記法について、日本薬局方の中で、また、EP、USPなど諸外国の薬局方との間に不整合があることが明らかになった。

<b>主任研究者</b>	
小嶋 茂雄	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部長
<b>分担研究者</b>	
早川 堯夫	国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部長
関田 節子	国立医薬品食品衛生研究所 筑波薬用植物栽培試験場長
中村 洋	東京理科大学薬学部分析化学教授
松田 芳久	神戸薬科大学製剤学教授
青柳 伸男	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第一室長
宮田 直樹	名古屋市立大学大学院薬学 研究科教授（現職） 国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部長（旧職）

## A. 研究目的

ICH（医薬品審査ハーモナイゼーション国際会議）において医薬品の品質に関する種々のガイドラインの調和が達成され、医薬品基準のグローバル化が進む中で、薬局方の国際調和を求める声が強まっており、ICHとPDG（薬局方調和検討会議）との連携の下で、日米欧三薬局方間で種々の一般試験法や医薬品添加剤各条の調和が促進されつつある。また、昨今の科学技術の飛躍的な発展の中で、日本薬局方に収載された試験法や各条規格を現在の科学技術の水準に相応しいものに改めていくための不断の努力が求められている。

本研究は、このような状況を踏まえて、日本薬局方が直面している改正や国際調和に関する多くの基礎的ならびに実際の課題について各分野の専門家の協力の下で検討を行い、日本薬局方を現時点での科学技術の水準に見合ったものとするとともに、国際的に整合性をもったものとするを通して、国民の福祉の向上に資することを目指すものである。

## B. 研究結果

平成13年度には、各分野において下記のような研究を行い、大きな成果を挙げることができた。

### 1. 化学合成医薬品関連（主任研究者 小嶋茂雄研究報告書参照）

第14改正日本薬局方（日局14）に向けて化学合成医薬品各条の改正と新規収載に関する検討を行

う中で提起された、①紫外吸収スペクトルによる確認試験における参照スペクトル法の採用、②赤外吸収スペクトルによる確認試験における測定法の見直し、ならびに③ICHの原薬の不純物ガイドライン（Q3A）に基づいた類縁物質規格をもつ新規原薬が日本薬局方収載の俎上に上ってくる場合に備えた日本薬局方の類縁物質規格のあり方についての検討などを行った。

その結果、①紫外吸収スペクトルによる確認試験においても参照スペクトル法が有用であることを確認することができた。②塩の形をした医薬品に臭化カリウム錠剤法を適用した場合、塩交換が起こり、本来の塩のスペクトルを与えないことが分かったので、塩酸塩は塩化カリウム錠剤法により、その他の塩は流動パラフィンを用いたペースト法により測定すべきことを明らかにした。③Q3Aに基づいた類縁物質規格では、0.1%レベルの不純物が問題とされており、その不純物プロファイルは製造方法によって異なってくるので、そうした規格をもつ新規原薬を日本薬局方に収載する場合、従来のような製造方法を問わずに適用しうる一般的な規格を設定することは困難である。したがって、今後は、新収載原薬の類縁物質規格（少なくとも、その限度値）には、日局14において新しく導入された「別に規定する」の規定（通則30項）を活用して、承認事項とすることが適当と考えられる。しかしながら、類縁物質規格に「別に規定する」とのみ記載されているだけでは、医薬品の品質規格において重要な不純物の試験を行う手がかりが、承認規格をもつ製造業者以外には与えられないことになるので、標準的な試験方法は明示すべきではないかと思われる。

### 2. 生物医薬品関連（分担研究者 早川堯夫研究報告書参照）

組換え医薬品等のバイオ医薬品を日本薬局方の各条へ収載するにあたって、その特別な事情を勘案しながら日本薬局方収載案の新たな作成法を考案することを目的とした研究を行った。組換え医薬品の場合、目的物質の一次構造が同じでも、異なった製法による製品が複数承認されており、市場で競い合っている場合が少なくない。そのような場合、多くの化学合成医薬品のように先発メーカーの規格に準じて日本薬局方の各条を作成することは適当では

ない。そこで、ヒトインスリン（遺伝子組換え）では、既に承認されている製品の規格試験法および製品規格について比較検討し、科学的合理性および我が国において科学的に証明された知見を判定基準として、試験項目ごとに日本薬局方に相応しい試験法と規格を選択し、それらを基に全体としては折衷案を作成するという方法をとった。今後、引き続きその他のバイオ医薬品について日本薬局方への掲載を図るためには、規格試験法の併記、参考情報の活用など、バイオ医薬品の特殊性に応じた新たなストラテジーの創出が必要になるものと思われる。

### 3. 生薬関連（分担研究者 関田節子研究報告書参照）

中国との薬局方生薬の調和に向けた研究活動は周辺諸国の関心と呼び、WHO 西太平洋地域事務所からの働きかけにより、日・中・韓・ベトナム・シンガポール・オーストラリア・香港の6カ国1地域での薬局方調和の試みへ発展しつつある。この調和が実効をあげるためには科学的な生薬の評価が重要と考え、日局 14 の追補に収載予定の品目であるテンモンドウの確認試験法の検討を行った。中国市場品の成分を検討した結果、2種類のステロイドサポニンが指標になることが分かり、それによってテンモンドウの確認試験を薄層クロマトグラフ法（TLC法）で行うことが可能になった。テンモンドウが日本薬局方に収載される場合には、今回検討したTLC法による確認試験法が採用されることが期待される。

本研究は、ソウル市において開催された会議において、“Quality Control and Development of Crude Drugs in Japanese Pharmacopoeia”のタイトルで、生薬の微生物試験法、アリストロキア酸の定量法とともに紹介した。

### 4. 理化学試験法関連（分担研究者 中村 洋研究報告書参照）

最新分析法の積極的導入は、国際調和の推進とともに、日本薬局方作成にあたっての中核をなす方針である。これらの作成方針を念頭に置き、理化学試験法委員会において、既掲載の理化学試験法の見直しと新規試験法の採用について検討を行った。その結果、既掲載の試験法では、赤外吸収スペクトル測定法、ビタミンA定量法、ヒ素試験法などの改正に向けて検討を行うこととし、新規試験法としては、導電率測定法、近赤外分光法、質量分析法、サイズ排除クロマトグラフィーなどの掲載に向けて研究を行うこととした。さらに、

液体クロマトグラフ法などで要請の強い分析装置のシステム適合性試験のあり方についても、鋭意検討することとした。

今年度は、新規試験法としては、導電率測定法を取り上げ、EPの“Conductivity”をベースとして検討し、共同実験を経て成案を得ることができた。また、既掲載の試験法の改正については、赤外吸収スペクトル測定法およびビタミンA定量法を取り上げて検討し、それぞれ成案を得ることができた。

### 5. 物性試験法関連（分担研究者 松田芳久研究報告書参照）

粉末状原薬および添加剤の粉体物性の評価方法として、各種の試験法がUSPおよびEPから提案されている。物性試験法委員会では、これらの動向を踏まえて、新しい試験法を日本薬局方にも可及的速やかに収載すべく検討を重ね、これまでに粉体粒度測定法および比表面積測定法を作成してきた。今年度は、「かさ密度及びタップ密度測定法」を日本薬局方に収載するために、EP提案の国際調和案を詳細に吟味・検討し、その結果を踏まえて日局 14 第1追補に収載するための成案をまとめた。

今回作成した案は、この測定法によって得られた物性値を、粉体の充てん性、圧縮性、流動性等の尺度となる重要な特性値の一つとして位置づけることによって、原薬や添加剤の品質評価基準の確立と製剤工程における円滑性の確保を図るものである。かさ密度の測定には、メスシリンダーに入れた質量既知の粉体試料のかさ体積を測定する方法（第1法定質量法）と容量既知の容器に充てんされた粉体の質量を測定する方法（第2法定容量法）のいずれかを用いることとした。一方、試料を入れた測定容器を機械的にタップした場合のみかけ密度として表されるタップ密度についても、かさ密度の場合と同様の定質量法（第1法）に加えて、第2法として、日本薬局方独自のタップ密度測定用容器を用いた定容量法を策定した。この測定法を国際調和案に加えるよう提案した結果、Stage 4案に採用されることとなった。

### 6. 製剤試験法関連（分担研究者 青柳伸男研究報告書参照）

溶出試験の国際調和においては、試験法の主要な部分はほぼ合意に達したが、溶出試験の具体的な適用、溶出試験システムの適合性の検証法について課題が残されている。溶出試験データを国際間

で共通のものとして取り扱えるようにするには、データの偏りを無くすことが必要で、そのためには、同じレベルでシステムが検証され、構築されていなければならない。

本研究では、先ず日米において、どのような溶出試験法がどの程度適用されているかを調査した。その結果、USPでは、特にカプセル剤に対して回転バスケット法が多く適用されていることが分かった。これはUSPのコイル状シンカーでは再現性のよいデータを得ることが難しいためと思われる。試験法の共通化を促進するには、シンカーの規格を統一する必要がある。かくはん速度に関しては、回転バスケット法では日米ともほとんどが100rpmであったが、パドル法では、50rpmの適用率が、日本では90%、USPでは70%程度と、日本の方が高いことが分かった。

また、USPカリブレータのプレドニゾン錠を用い、パドル法でピーカーを中心部から2mmずらした試験および形状が僅かに異なるピーカーを用いた試験を行った。その結果、USPプレドニゾン錠は、こうしたセンタリングに関連する変動要因に反応して溶出速度が有意に変化するが、カリブレータの規格許容域が広いいため、システム適合性試験には合格してしまうことが分かった。このため、規格許容域を狭めない限り、USPプレドニゾン錠をこれらの変動要因のカリブレータとして使用するのには難しいと判断された。これらの試験結果は、センタリングに関しては、メカニカルな検証が重要であることを示している。

#### 7. 名称関連 (分担研究者 宮田直樹研究報告書参照)

本年度は、医薬品の水和物および無水物の問題を取り上げ、それに関わる名称、化学名、構造式などの表記について検討を行った。その結果、日本薬局方の中で、また、EPやUSPなど諸外国の薬局方との間に、医薬品の名称に不整合があり、その表記の一部は科学的にも正しくないことが明らかになった。

科学の進歩の中で、医薬品の本質を正確にかつ誤解の少ないように明記しようとする国際的な流れがある。その一方で、医薬品の名称(正名)は、Given Name、すなわち、名付けられたものであり、それを変更することは医療現場の混乱を招くので好ましくないとの考えがある。しかしながら、この問題は医薬品の本質に関わるものであり、こうした不整合がいつまでも残されていることは、医療の現場で医薬品に

関わる業務に携わっている薬剤師などの日本薬局方に対する信頼感を失わせかねないことのように思われる。日本薬局方が国際的にもっと高く評価されるためにも、今回検討を行った水和物を含めた医薬品の名称の不整合が速やかに修正されることが期待される。

#### C. 考察

本研究の成果は、日本薬局方の改正作業に生かされて、平成13年4月に公布された第14改正日本薬局方に反映されるとともに、ICHやPDGなどの国際的な場において、薬局方の一般試験法や医薬品各条などの調和に関する検討が行われる際の日本側の主張に基礎を与えるものとなっている。生薬の分野では、本研究をベースとして、日本と中国との間で、薬局方生薬に関する日中国際共同研究シンポジウムを開催して中国の研究者との交流を深め、生薬の規格に関する調和を推進してきたが、この研究活動は周辺諸国の関心呼び、WHO西太平洋地域事務所からの働きかけもあって、日・中・韓・ベトナム・シンガポール・オーストラリア・香港の6カ国1地域での薬局方調和の試みへ発展しつつある。

我が国における医薬品の承認審査や監視指導は、科学技術が急速な進展を見せ、ICHによる国際調和の動きが加速し、GMPが国内的に広く普及する中で、そのあり方が大きく変わろうとしており、日本薬局方にも検討すべき課題が次々に提起されてきている状況である。特に、現在、厚生労働省が行おうとしている薬事法改正では、我が国の承認許可制度を国際化の時代に見合ったものに改めるべく、製造承認の販売承認への切り替え、原薬の承認へのドラッグマスターファイル(DMF)制度の導入などが予定されており、日本薬局方もこれによってかなり大きな影響を受けるものと思われる。

こうした状況に的確に対処していく上で本研究の果たす役割は今後ますます大きなものとなっていくと考えられる。

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

分担研究報告書

化学合成医薬品に関する試験法及び各条規格の

改正と国際調和に関する研究

主任研究者 小嶋茂雄 国立医薬品食品衛生研究所薬品部長



厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）  
分担研究報告書

化学合成医薬品に関する試験法及び各条規格の改正と  
国際調和に関する研究

主任研究者 小嶋茂雄 国立医薬品食品衛生研究所薬品部長

**研究要旨** 第十四改正日本薬局方に向けて化学合成医薬品各条の改正と新規収載に関する検討を行う中で提起された、①紫外吸収スペクトルによる確認試験における参照スペクトル法の採用、②赤外吸収スペクトルによる確認試験における測定法の見直し、ならびに③ICHの原薬の不純物ガイドライン（Q3A）に基づいた類縁物質規格をもつ新規原薬が日局収載の俎上に上ってくる場合に備えた日局の類縁物質規格のあり方についての検討などを行った。

その結果、①紫外吸収スペクトルによる確認試験においても参照スペクトル法が有用であることを確認することができた。②塩の形をした医薬品に臭化カリウム錠剤法を適用した場合、塩交換が起こり、本来の塩のスペクトルを与えないことが分かったため、塩酸塩は臭化カリウム錠剤法により、その他の塩は流動パラフィンを用いたペースト法により測定すべきことを明らかにした。③Q3Aに基づいた類縁物質規格では、0.1%レベルの不純物が問題とされており、その不純物プロフィールは製造方法によって異なってくるので、そうした規格をもつ新規原薬を日局に収載する場合、従来のような製造方法を問わずに適用しうる一般的な規格を設定することは困難である。したがって、今後は、新規収載原薬の類縁物質規格（少なくとも、その限度値）には、日局14において新しく導入された「別に規定する」の規定（通則30項）を活用して、承認事項とすることが適当と考えられる。しかしながら、類縁物質規格に「別に規定する」とのみ記載されているだけでは、医薬品の品質規格において重要な不純物の試験を行う手がかりが、承認規格をもつ製造業者以外には与えられないことになるので、標準的な試験方法は明示すべきではないかと思われる。

## A. 研究目的

本研究は、ICH（医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議）やPDG（薬局方検討会議）における国際調和の活動の中から提起される課題や日本薬局方の抱える課題のうち、化学合成医薬品の試験法及び各条規格のあり方について検討するとともに、通則を含む日本薬局方全体を視野に入れて、GMPによる製造工程のバリデーションに基づいて医薬品の品質保証を行うことが定着しつつある中で、日本薬局方はどうあるべきかについて研究することを目的とする。

本年度は、第十四改正日本薬局方（日局14）に向けて化学合成医薬品各条の改正と新規収載に関する検討を行う中で提起された、①紫外可視吸収スペクトルによる確認試験における参照スペクトル法の採用、②赤外吸収スペクトルによる確認試験における測定法の見直し、ならびに③ICHの原薬の不純物ガイドライン（Q3A）に基づいた類縁物質規格をもつ新規原薬が日局収載の俎上に上ってくる場合に備えた日局の類縁物質規格のあり方についての検討などを行った。

## B. 研究方法

### 1. 紫外可視吸収スペクトルによる確認試験における参照スペクトル法の採用について

日局14に参照スペクトルとして収載する紫外可視吸収スペクトルの測定を国立医薬品食品衛生研究所薬品部において行い、その結果に基づき、参照スペクトル法の利点ならびに問題点について考察した。

### 2. 赤外吸収スペクトルによる確認試験における測定法の見直し

東京医薬品工業協会技術委員会および大阪医薬品協会技術研究委員会の協力を得て、日局13収載の医薬品各条の中から、塩酸クロコナゾール、塩酸ジフェンヒドラミン、スルファジアジン銀など、塩の形をした原薬を8種類選び、臭化カリウム（KBr）との擦り混ぜの時間を変えて、赤外吸収スペクトルのパターンの変化を検討した。

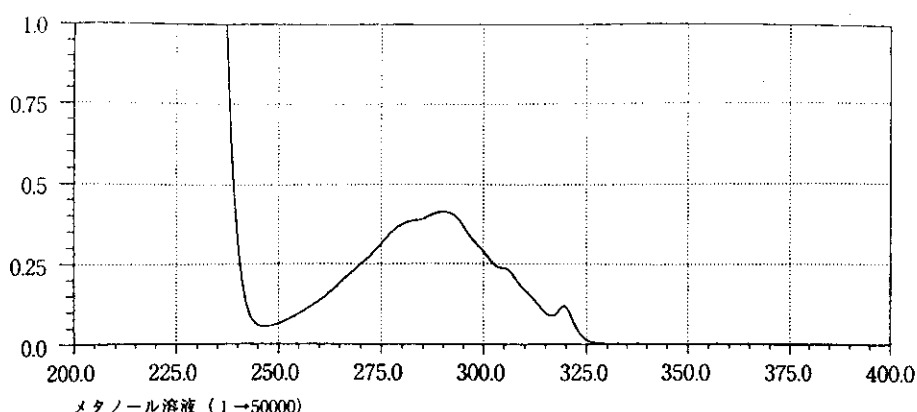


Fig. 1 塩酸プロプラノロールの参照紫外可視吸収スペクトル

### 3. 原薬における類縁物質規格の設定

新薬承認の原薬の不純物規格が、ICHの原薬の不純物ガイドライン (Q3A) に基づいたものとなる中で、そうした新規原薬が日局収載の俎上に上ってくる場合に備えた日局の類縁物質規格のあり方を探るとともに、当面、日局14に新しく収載される原薬における収載方針を検討した。

## C. 研究結果

### 1. 紫外吸収スペクトルによる確認試験における参照スペクトル法の採用について

第十四改正日本薬局方 (日局14) において、紫外可視吸収スペクトルによる確認試験も全面的に参照スペクトルを用いてスペクトルパターンと比較により行う方法に切り替えられた。

塩酸プロプラノロールの確認試験は、第十三改正日本薬局方 (日局13) では「本品のメタノール溶液 (1→50000) につき、吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長288~294nm及び317~321nmに吸収の極大を示す。」と波長で規定されていたが、日局14では「本品のメタノール溶液 (1→50000) につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。」と改められた。

Fig.1に示した塩酸プロプラノロールのスペクトルをよく見ると、288~294nmの吸収は317~321nmの吸収よりもかなり大きな吸収である。しかしながら、日局13のように波長で規定されていると、あたかもこれらの吸収が同等の強度をもつ吸収のように思われてしまう。この例からも、日局14のようにスペクトルパターンで比較することにより、特異性が高まるため、確認試験としてより有力な手段とすることが

できたと考えられる。

### 2. 赤外吸収スペクトルによる確認試験における測定法の見直し

粉末状態の、あるいは粉末にできる試料の赤外吸収スペクトルの測定には、従来、臭化カリウム錠剤法 (KBr錠剤法) が用いられ、参照スペクトルにもKBr錠剤法により測定したものが採用されてきた。これに対して、塩酸塩や硫酸塩などの塩の形をした医薬品をKBr錠剤法によって測定すると、塩交換が起こり、本来の塩のスペクトルではなく、臭化水素酸塩のスペクトルになってしまうので、塩の形をした医薬品の確認試験にKBr錠剤法を用いるのは不適切であるとの指摘があった。このため、東京医薬品工業協会技術委員会および大阪医薬品協会技術研究委員会の協力を得て、KBr錠剤法の問題点とその対応策について検討した。

#### 2-1. 塩酸塩には臭化カリウム錠剤法を採用

検討の結果、塩酸クロコナゾールの場合、擦り混ぜの時間が長くなるとともに、塩素から臭素への交換反応が進み、10分くらい擦り混ぜを続けたときに、臭化水素酸クロコナゾールのスペクトルになってしまうことが分かった。また、①医薬品によって塩交換の進み方が異なり、通常の擦り混ぜ時間では中間的なスペクトルのままで終わってしまうものがあること、ならびに、②何人かの試験者に同じ医薬品を同じ擦り混ぜ時間で測定してもらった場合にも、人によって擦り混ぜ強度に差があるためか、試験者によってスペクトルの変化の進み方に差があり、ある試験者では完全に臭化水素酸塩となったスペクトルが得られる時間でも、他の試験者ではまだ変化が完了しておらず、中間的なスペクトルしか得られないといったことが起こるこ

とが明らかとなった。

Fig.2に、塩酸クロコナゾールの赤外吸収スペクトルを示した。一番上のスペクトルが塩化カリウム錠剤法（KCl錠剤法）で測定した場合のスペクトル（塩酸クロコナゾールの本来のスペクトル）である。これをKBr錠剤法で、擦り混ぜ時間を3分、5分、10分、20分と変えて測定すると、2400～2800 $\text{cm}^{-1}$ にかけての吸収が特徴的な変化を示す。塩酸塩で認められていた2500 $\text{cm}^{-1}$ を中心とした吸収が徐々に弱くなり、10分後には消えてしまっている。これに代わって現れてくる2700 $\text{cm}^{-1}$ を中心とする吸収が臭化水素酸塩の吸収である。3分と5分では中間的なスペクトルが得られており、10分擦り混ぜたところでは、ほぼ完全に臭化水素酸塩のスペクトルとなっている。

Fig.3には、別の人が測定した場合の塩酸クロコナゾールのスペクトル変化を示した。一番上のスペクトルは、FT-IRによる測定において、ハンドプレスにより小型の錠剤を作製したときのもので、KBrの量が少ないため、擦り混ぜの効率が良いことから、かなり早い時間に塩酸塩→臭化水素酸塩の変化が完了している。しかしながら、通常のKBr錠剤法を作った場合には、3分、5分、10分と擦り混ぜても、なお中間的なスペクトルのままであり、塩交換が完了していないことが分かる。

このように、KBr錠剤法を塩の形をした医薬品の確認試験に用いるのは適切でないことが判明したため、その対応策として、塩酸塩の医薬品については、原則として、KCl錠剤法によりスペクトルを測定する方法に改めることとした。なお、日局14では、塩酸塩の医薬品各条のすべてがKCl錠剤法により赤外吸収スペクトルを測定する方法に切り替わったわけではなく、KCl錠剤法による確認が34品目、KBr錠剤法による確認が31品目と、両方が同じ程度に使われている状態にある。

## 2-2. その他の塩にはペースト法を採用

その他の塩の医薬品についても、KBr錠剤法を適用した場合に、ヌジョールペースト法（ペースト法）によるスペクトルと著しく異なったスペクトルを与えるものについては、ペースト法によりスペクトルを測定する方法に改めることとした。日局14では、スルファジアジン銀や硫酸ベンブトロールなど12品目がペースト法によりスペクトルを測定することになっている。

Fig.4に硫酸ベンブトロールとヨウ化オキサピウムの赤外吸収スペクトルを示した。これらのスペクトルはペースト法により測定されたもので、ヌジョール（流動パラフィン）の吸収が2900 $\text{cm}^{-1}$ 付近、1450 $\text{cm}^{-1}$ 付近、1370 $\text{cm}^{-1}$ 付近ならびに700 $\text{cm}^{-1}$ 付近に現れるので、これらの吸収を除外して判定を行うよう注意が必要である。

## 3. 原薬における類縁物質規格の設定

### 3-1. 承認申請の新規原薬における類縁物質規格

承認申請の新規原薬の場合、ICHの原薬の不純物ガイドライン（Q3A）に従って、原薬中の不純物プロファイルを確立し、不純物のうちで0.1%を超えて含まれるものについては、構造決定を行うとともに、個別に規格を設け、その存在量を的確に測定することのできる特異性の高い試験法を設定することとされており、具体的には、

- ①0.1%を超えて含まれる不純物の個別規格
- ②個別規格を設定した不純物以外の不純物の一般的規格（それぞれの不純物の限度値は0.1%以下とする）
- ③不純物総量の規格

の規格を設定することとされている。したがって、平成9年4月1日のQ3A施行後に承認申請された新規原薬の類縁物質規格は、基本的に上記の①～③がセットの形で設定されたものとなってきている。

### 3-2. 従来の日局収載原薬における類縁物質規格

これに対して、下記の日局13「クエン酸フェンタニル」の例に示したように、日局収載原薬の類縁物質規格は、試料溶液を一定量量り、これを希釈して標準溶液とし、薄層クロマトグラフ法による試験を行って、「試料溶液から得た主スポット以外のスポットは、標準溶液から得たスポットより濃くない」とする形で規格が設定されることが多いのが現状である。

#### 「クエン酸フェンタニル」の類縁物質規格

『純度試験 類縁物質：本品0.10gをメタノール5mLに溶かし、試料溶液とする。この液1mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に100mLとし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液及び標準溶液5 $\mu\text{L}$ ずつを薄層クロマト

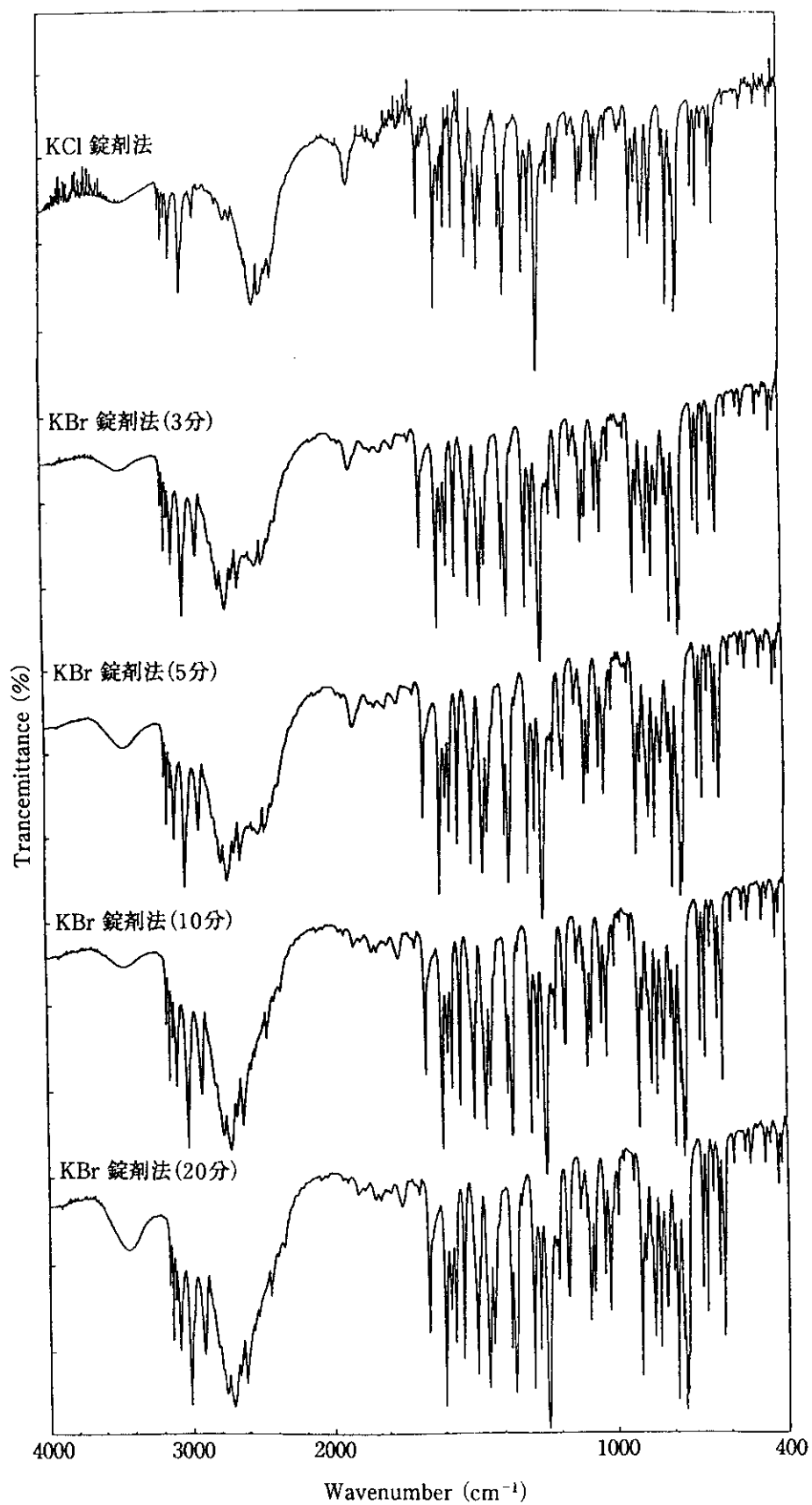


Fig. 2 KBr との擦り混ぜ時間による塩酸クロコナゾールの赤外吸収スペクトルの変化-1 (試験者 A)

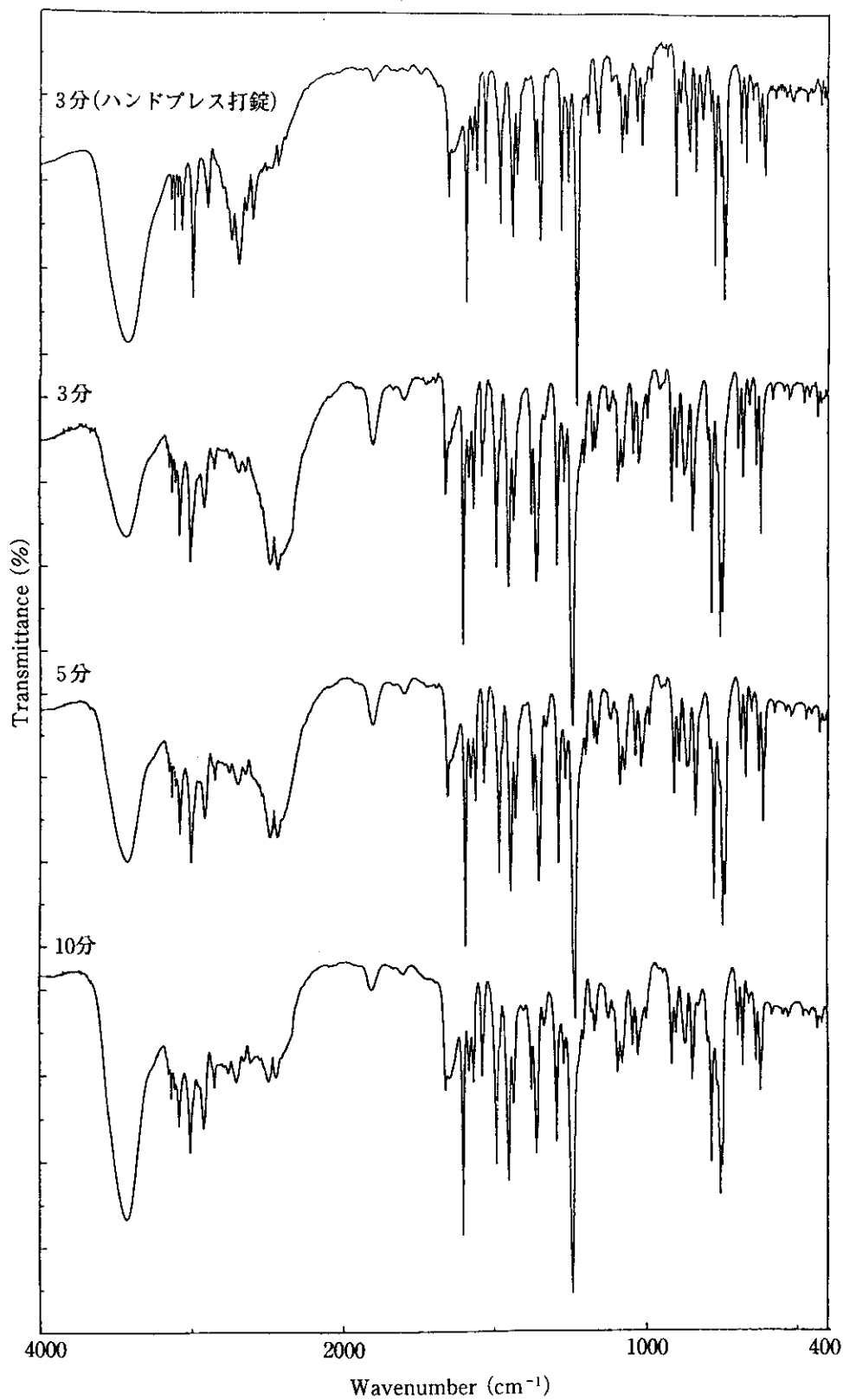


Fig. 3 KBr との擦り混ぜ時間による塩酸クロコナゾールの赤外吸収スペクトルの変化—  
2 (試験者 B)

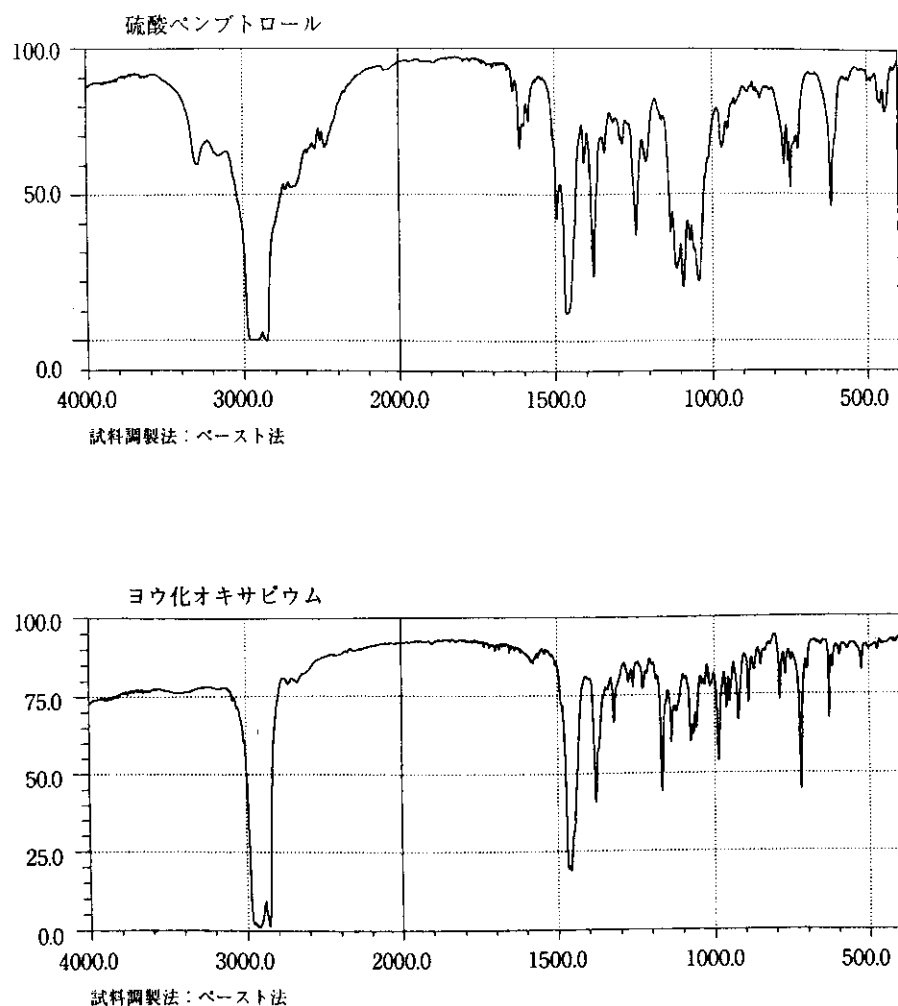


Fig. 4 硫酸ベンブトロールとヨウ化オキサピウムの参照赤外吸収スペクトル

グラフ用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次に、n-ブタノール/水/氷酢酸混液（3:1:1）を展開溶媒として約10cm展開した後、薄層板を風乾する。これに噴霧用ドラージェンドルフ試液を均等に噴霧するとき、試料溶液から得た主スポット以外のスポットは、標準溶液から得たスポットより濃くない。』

この形の規格は、Q3Aの規定から見ると、いろいろな点で問題がある。例えば、上記の「クエン酸フェンタニル」の例では、規定の検出法により、1/100量 of 原薬のスポットより濃いスポットを与えない不純物（限度値：見かけの濃度として、1.0%）については、化学構造は不問のまま、すべて規格に適合することになる。しかしながら、これはQ3Aの0.1%を超えて含まれる不純物については、構造決定を行い、個別に規格を設定するとの要求を満たしていない

ため、承認申請される新規原薬にこのような規格を設定することは、既に許されなくなっている。

また、試験法としてもTLC法が多用されてきたが、TLC法をQ3Aの要求に沿った類縁物質規格の試験法として設定するのは、感度の点からも、定量的な取り扱いが難しい点からも問題があるため、新規原薬の類縁物質規格には、主に液体クロマトグラフ法（HPLC法）が使われるようになってきている。

### 3-3. これからの日局収載原薬における類縁物質規格

こうしたことから、Q3Aに沿って設定された類縁物質規格をもつ新規原薬が、再評価を経て日局収載の俎上に上ってきたときには、Q3Aをベースとした類縁物質規格を日局ではどう扱うかという問題に直面することになる。Q3Aのように、0.1%レベルの不純物を問題とすると

きには、その不純物プロフィールは製造方法によって異なってくるので、日局に従来のような製造方法を問わずに適用しうる一般的な規格を設定することは困難である。

したがって、今後は、新収載原薬の類縁物質規格のうち、少なくともその限度値については、日局14において抗生物質医薬品などで採用された「別に規定する」の規定（通則30項）を活用して、承認事項とすることが適当と考えられる。

日局14の抗生物質医薬品の類縁物質規格には、非常にシンプルに「別に規定する」とのみ記載されている。しかしながら、類縁物質規格に「別に規定する」とのみ記載されているだけでは、医薬品の品質規格において重要な不純物の試験を行う手がかりが、承認規格をもつ製造業者以外には与えられないことになるので、標準的な試験方法は明示すべきではないかと思われる。製造方法を考慮に入れた類縁物質の規格をどのように設定すべきかは、これからの検討の課題と思われる。

#### 3-4. 日局14新収載原薬におけるの類縁物質規格の設定

日局14に向けて新収載予定品目の原薬の類縁物質規格を検討するに当たっては、従来のスタイルの規格から、製造方法を考慮に入れた規格への過渡期にあることを考慮して、TLC法による規格においても、不純物総量に相当する規定として、検出されるスポットの個数を定めることを方針とした。すなわち、比較に用いる標準溶液の濃度を0.2-0.5%とし、検出されるスポットの個数を定めることによって、検出される不純物の総量が1.0%以下となるようにした。

この形で類縁物質規格を設定した原薬を次に示す：

アルプラゾラム

すべてのスポットが0.1%以下

塩酸ナロキソン

0.5%以下のスポットが1個以下  
(不純物総量として、0.5%以下)

ノルフロキサシン

0.2%以下のスポットが2個以下  
(不純物総量として、0.4%以下)

塩酸マプロチリン

0.5%以下のスポットが2個以下  
(不純物総量として、1.0%以下)

メキタジン

0.2%以下のスポットが3個以下  
(不純物総量として、0.6%以下)

一例として、日局14新収載のノルフロキサシンの類縁物質試験を次に示す。末尾に記載されているように、「試料溶液から得た主スポット以外のスポットは2個以下で、各スポットは標準溶液から得たスポットより濃くない」とすることで、不純物総量の規制を試みたわけである。

#### 「ノルフロキサシン」の類縁物質規格

『純度試験 類縁物質：本操作は光を避け、遮光した容器を用いて行う。本品0.10gをメタノール/アセトン混液(1:1)50mLに溶かし、試料溶液とする。この液1mLを正確に量り、メタノール/アセトン混液(1:1)を加えて正確に100mLとする。この液2mLを正確に量り、メタノール/アセトン混液(1:1)を加えて正確に10mLとし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液及び標準溶液20 $\mu$ Lずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲル(粒径5~7 $\mu$ m, 蛍光剤入り)を用いて調製した薄層板にスポットする。次に、メタノール/クロロホルム/トルエン/ジエチルアミン/水混液(20:20:10:7:4)を展開溶媒として約9cm展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線(主波長254nm及び366nm)を照射するとき、試料溶液から得た主スポット以外のスポットは2個以下で、各スポットは標準溶液から得たスポットより濃くない。』

#### D. 考察

本研究は、ICH(医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議)やPDG(薬局方検討会議)における国際調和の活動の中から提起される課題や日本薬局方の抱える課題のうち、化学合成医薬品の各条規格のあり方について検討するとともに、通則を含む日本薬局方全体を視野に入れて、GMPによる製造工程のバリデーションに基づいて医薬品の品質保証を行うことが定着しつつある中で、日本薬局方はどうあるべきかについて研究することを目的としている。

本年度は、第十四改正日本薬局方に向けて化学合成医薬品各条の改正と新規収載に関する検討を行う中で提起された、①紫外吸収スペクトルによる確認試験における参照スペクトル法の採

用、②赤外吸収スペクトルによる確認試験における測定法の見直し、ならびに③ICHの原薬の不純物ガイドライン(Q3A)に基づいた類縁物質規格をもつ新規原薬が日局収載の俎上に上ってくる場合に備えた日局の類縁物質規格のあり方についての検討などを行った。

その結果、①紫外吸収スペクトルによる確認試験においても参照スペクトル法が有用であることを確認することができた。②塩の形をした医薬品に臭化カリウム錠剤法を適用した場合、塩交換が起こり、本来の塩のスペクトルを与えないことが分かったので、塩酸塩は塩化カリウム錠剤法により、その他の塩は流動パラフィンを用いたペースト法により測定すべきことを明らかにした。③Q3Aに基づいた類縁物質規格では、0.1%レベルの不純物が問題とされており、その不純物プロファイルは製造方法によって異なってくるので、そうした規格をもつ新規原薬を日局に収載する場合、従来のような製造方法を問わずに適用しうる一般的な規格を設定することは困難である。したがって、今後は、新収載原薬の類縁物質規格(少なくとも、その限度値)には、日局14において新しく導入された「別に規定する」の規定(通則30項)を活用して、承認事項とすることが適当と考えられる。しかしながら、類縁物質規格に「別に規定する」とのみ記載されているだけでは、医薬品の品質規格において重要な不純物の試験を行う手がかりが、承認規格をもつ製造業者以外には与えられないことになるので、標準的な試験方法は明示すべきではないかと思われる。

## E. 研究発表

- 1)小嶋茂雄:第14改正日本薬局方特集 医薬品各条の改正点/新収載医薬品(抗生物質医薬品、生物薬品および生薬を除く)、薬局、52, 1588-1596(2001).
- 2)小嶋茂雄:第十四改正日本薬局方について/医薬品各条(新収載品目)について、医薬品研究、32, 664-674.(2001)
- 3)小嶋茂雄:ICH/PDGにおける薬局方試験法調和の動向、医薬品研究、32, 627-638(2001).
- 4)小嶋茂雄:通則4項の改正(スキップ試験などを許容する考え方の導入)について、日本薬局方技術情報(JPTI)2001, pp.1-5(2001).
- 5)小嶋茂雄:有害試薬について、日本薬局方技術情報(JPTI)2001, pp.26-28(2001).
- 6)小嶋茂雄:強熱残分試験法、日本薬局方技術情報(JPTI)2001, pp.101-103(2001).

- 7)小嶋茂雄:残留溶媒試験法、日本薬局方技術情報(JPTI)2001, pp.117-118(2001).
- 8)小嶋茂雄:紫外可視吸光度測定法、日本薬局方技術情報(JPTI)2001, pp.119-120(2001).
- 9)小嶋茂雄:油脂試験法、日本薬局方技術情報(JPTI)2001, pp.233-234(2001).
- 10)小嶋茂雄:波長及び透過率校正用光学フィルター、日本薬局方技術情報(JPTI)2001, p p.260-262(2001).
- 11)小嶋茂雄:医薬品の残留溶媒ガイドライン、残留溶媒試験法及び医薬品各条記載例、日本薬局方技術情報(JPTI)2001, pp.265-267(2001).

## F. 知的所有権の取得状況

なし



厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

分担研究報告書

生物医薬品に関する試験法及び各条規格  
の改正と国際調和に関する研究

分担研究者 早川堯夫 国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部長

協力研究者 川西 徹 国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部室長

## 生物医薬品に関する試験法及び各条規格の改正と 国際調和に関する研究

分担研究者 早川堯夫 国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部長  
協力研究者 川西 徹 国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部室長

### 要 旨

組換え医薬品等のバイオ医薬品を日本薬局方の各条へ収載するにあたって、その特別な事情を勘案しながら日局収載案の新たな作成法を考案することを目的とした研究を行った。具体的には初めての組換え医薬品としてのヒトインスリン（遺伝子組換え）の収載案の作成の経緯をふりかえりながら検討を行った。組換え医薬品の場合、目的物質の一次構造が同じでも、異なった製法による製品が複数承認されており、市場で競い合っている場合が少なくない。そのような場合、多くの化学合成医薬品のように先発メーカーの規格に準じて日本薬局方の各条を作成することは適当ではない。そこでヒトインスリン（遺伝子組換え）では、既に承認されている製品の規格試験法および製品規格について比較検討し、科学的合理性および我が国において科学的に証明された知見を判定基準として、試験項目ごとに日本薬局方に相応しい試験法と規格を選択し、それらを基に全体としては折衷案を作成するという方法をとった。今後、引き続きその他のバイオ医薬品について日本薬局方への収載を図るためには、規格試験法の併記、参考情報の活用など、バイオ医薬品の特殊性に応じた新たなストラテジーの創出が必要になるものと思われる。

#### A. 研究目的

21世紀を迎えて、医薬品に関連する科学技術の進展、およびそのグローバル化はめざましいものがあり、日本薬局方においてもこのような新しい時代への対応が求められている。特に新しい創薬技術を利用して製造された医薬品には、従来のカテゴリーにはあてはまらない製品が少なくない。我が国の医薬品の規格基準書

である日本薬局方には、各条においてもこのような新しい製法による標準的医薬品の早急な収載を図るべきと考えられる。

新しい医薬品の製造法として20世紀最後の四半世紀に開発された最も注目すべき技術としては、遺伝子組換えによるタンパク質医薬品の製造があげられる。組換え医薬品は化学合成医薬品と異なり、一次構造が同一の目的物質で

あっても、製法が異なる複数メーカーの製品が認可されている。そのため多くの化学合成医薬品のように、先発メーカーの製品の規格・規格試験法に準じて薬局方収載案を作成するという方法は必ずしも適当ではない。、したがって日本薬局方の収載にあたっては、化学合成医薬品とは異なった新しいアプローチが必要になるものと予想される。

本研究では、組換え医薬品の特性を勘案し、日局収載案の新しい作成法を考案することを目的として研究を行った。具体的には我が国における組換え医薬品第一号の組換えヒトインスリンの日本薬局方収載案の作成を例に、検討を進めた。

## B. 研究方法

規格試験法および適否の判定基準の確認のために必要に応じて実験を行いながら、国内の生物医薬品の専門家との討議、各種動物のインスリンおよびヒトインスリン等に関する公表論文、USP や Ph. Eur. およびそれらの Supplement, 組換えヒトインスリン等の製造メーカーから提供される技術情報、製造メーカーの技術者との討議、インターネット等から得られる関連情報、また遺伝子組換え医薬品、細胞培養医薬品の品質、有効性、安全性確保を図る過程あるいは関連する評価技術の開発研究を行う過程で蓄積されてきた経験や知見に基づき、さらに ICH 文書の関連部分等を参考にして、バイオ医薬品の日本薬局方の各条への収載案の作成法について考察した。

## C. 研究結果および考察

### 1. 組換えヒトインスリンの日本薬局方収載案の作成

#### 1-1. 医薬品としての組換えヒトインスリン

我が国では組換えヒトインスリンは初めて

上市された組換え医薬品であり、組換え医薬品の総売り上げの中で 13.5% (460 億円、第 4 位：2001 年) を占めており、糖尿病患者にとって必要不可欠な医薬品の一つとなっている。我が国の糖尿病患者数は 200 万人余、そのうちインスリン投与が必要とされる患者は約 50 万人程度といわれている。我が国の糖尿病患者の特徴としては、90%以上を占めるのが成人後に発症することの多い 2 型糖尿病であり、先天性疾患によってインスリン投与が不可欠な 1 型糖尿病患者は欧米よりも少ない。しかし生活習慣病の増加に伴い 2 型糖尿病患者は着実に増加しており、2 型糖尿病からインスリン投与に移行する例は今後も増加するものと予想されており、今後インスリン製剤の必要性はさらに増すものと考えられている。

現在、我が国で糖尿病の治療に用いられているインスリン製剤のほとんどは組換えヒトインスリンであるが、製造メーカーからみると米国系企業の A 社の製品と欧州系企業の B 社の製品によって市場が 2 分されている状況にある。この関係は世界規模でも同様で、A 社と B 社が 2780 億円といわれるインスリンの世界市場をほぼ分けあっている。しかし 1998 年欧州系企業 C 社が欧州において認可をうけ、さらに引き続いて我が国においても認可をうけ、市場に参入し、さらにインスリン誘導體や新しい製剤の開発等、積極的な開発・販売戦略をとっており、今後市場の情勢が変化することも考えられている。

このようにインスリン製剤は、今後とも必要性の極めて高い医薬品の一つと考えられるが、現在の開発目標は、上にも触れたように誘導體化と投与形態の改善に向けられている。即ち、組換えヒトヒトインスリンを使用する患者にとって、従来の製品は食事の数時間前に、皮下投与しなければならず、長期に投与が必要である製剤ゆえに、患者にとって日常生活の制約となり大きな負担になっていた。これはヒトイン

スリンの吸収速度が遅いことに起因するものであり、従来から各社とも製剤上の工夫により吸収速度を変えた速効型および持続型製剤の開発を行ってきたが、十分なものでなかった。そこでさらに最近 (1) 一次構造の一部の置換、あるいは修飾による超速効型製剤の開発、(2) 経肺型製剤の開発による吸収速度の改善および患者の負担の軽減、(3) 経口投与が可能な製剤開発、(4) ポンプを利用した持続型製剤の開発、といった開発・改良が行われており、患者の負担の軽減が期待できる製剤も生まれつつある。このように、ヒトインスリンという基本物質は一つではあるものの、医薬品としての利便性を高める技術開発・改良は極めて活発に行われており、今後もその動きは継続してゆくものと思われる。したがって基本物質である組換えヒトインスリンについて国際調和を考慮にいれつつ日本薬局方への収載を図ることは極めて意義深いことであった。

#### 1-2. 主要薬局方の各条への組換えヒトインスリンの収載状況

薬局方収載という面からみると、組換えヒトインスリンは USP および Ph.Eur.の両方に既に収載されている。細部については頻繁な改訂が行われているが、それぞれの薬局方の最近の試験法 (USP 24 以降、および Ph.Eur Supplement 1999 以降) は、基本的には USP は A 社の製品規格、Ph.Eur.は B 社の製品規格に準じた試験法を採用している。

#### 1-3. 組換えヒトインスリンの日本薬局方収載案作成にあたってのアプローチ

上記 A 社、B 社の製品の規格試験法および USP、Ph.Eur.のヒトインスリンの各条を比較してみると、各々の規格試験法の原理はそれぞれほとんど同じであった。しかし、試験法の詳細 (例えば、高速液体クロマトグラフィーのカラムのサイズ、移動相の組成、溶出条件、シス

テム適合性試験の内容等) は異なっていた。さらには、製造に用いる遺伝子発現構成体の違い (目的タンパク質をコードする遺伝子の由来の違い、その他作製法の違い等を含む)、細胞基材の違い (大腸菌、酵母細胞等)、細胞培養後の(プレ)プロインスリンからインスリンへのプロセッシング方法の違い等があり、目的タンパク質は同じでも、目的物質関連物質、あるいは目的物質由来不純物、製法由来不純物等については、製品間で異なった配慮が必要であることがわかった。このような場合、日局収載案を作成するには、以下の3つのアプローチが考えられた。即ち

- (1) それぞれの製品の規格試験法に準じた方法を併記する
- (2) 一方の規格試験法を採用する
- (3) 規格試験法ごとに折衷案を作成する

という3つである。この3つのアプローチの中で、組換えヒトインスリンの場合は、(1) 合理性のより高いと思われる方法、(2) 我が国において組換えヒトインスリンの品質に関して行われた研究結果を反映した方法、というクライテリアで、規格試験項目の一つ一つについてより適格と判断される方法を採用しながら、全体としては折衷案を作成するというアプローチが適当と考えられた。その理由としてあげられたのは以下のようなものであった。

- (1) 日本薬局方の記載方法としては異なる規格セットの併記の例はなく、一つの規格試験法にまとめることが好ましい
- (2) 組換えヒトインスリンは組換え医薬品第一号としての長い歴史があり、目的物質の特性はもとより、類縁物質および不純物の特性にいたるまで既に多くの知見が蓄積されており、規格試験の合理性について比較検討し、統一案を