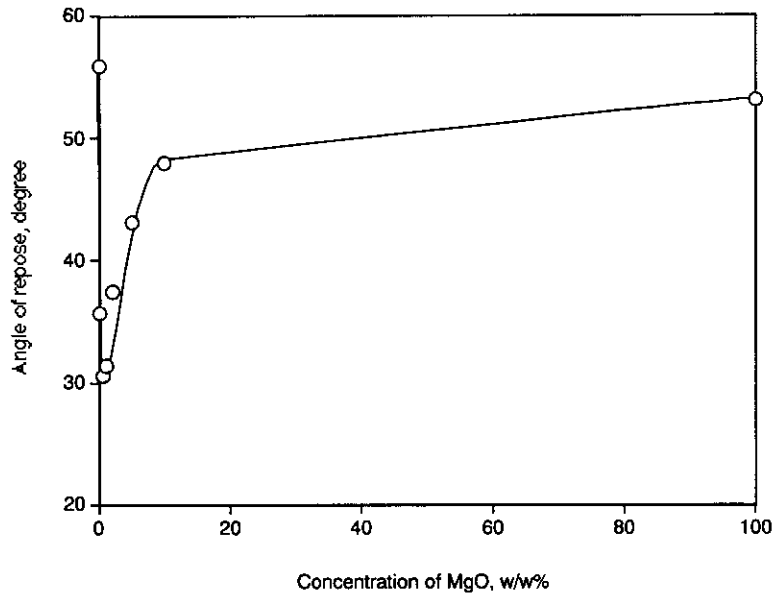


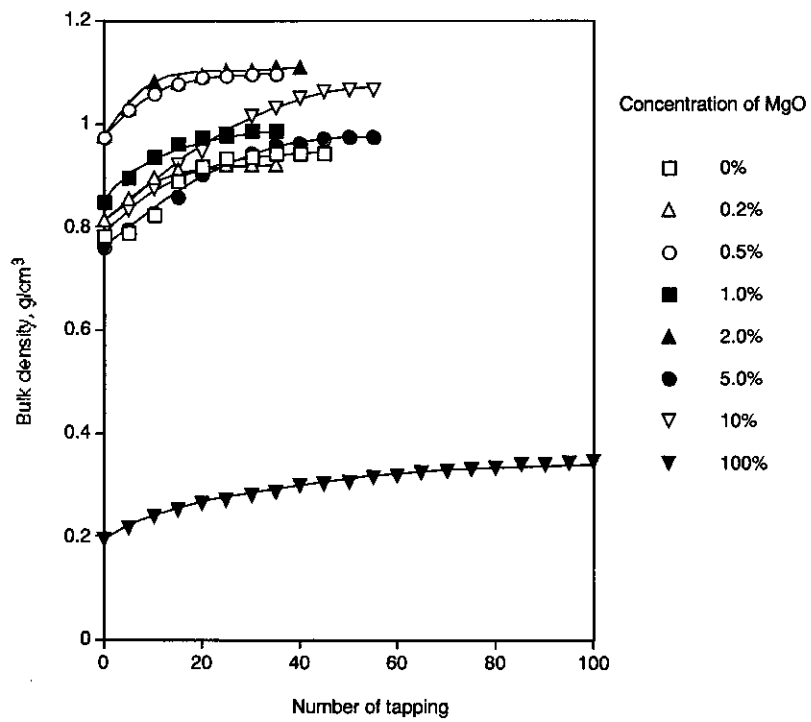
☒ 2

Effect of concentration of MgO on repose angle of binary mixture of potato starch and MgO



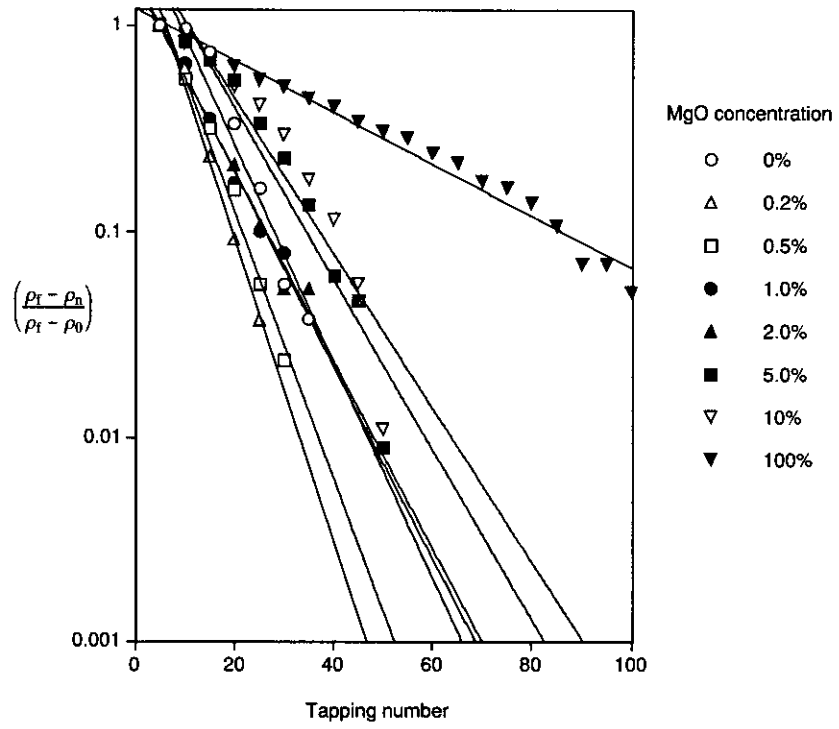
☒ 3

Effect of MgO concentration on bulk density of binary mixture of potato starch and MgO



Sample: potato starch
 Additive: MgO
 Tapping rate: 23 drops/min

☒ 4
Kuno's plot for tapping



Kuno' equation $\rho_t - \rho_n = (\rho_t - \rho_0) \exp(-kn)$

☒ 5

Effect of MgO concentration on tapping rate constant(k) of binary mixture of potato starch and MgO

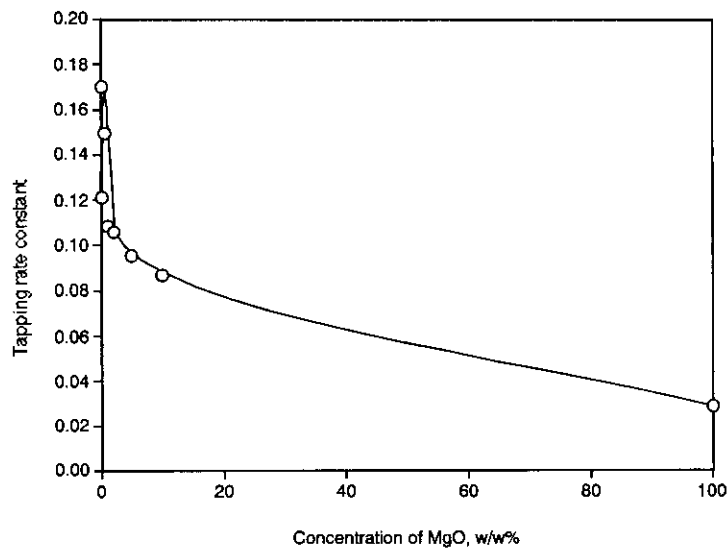


表1 粉末バレイショデンプン及びセルロースのタップ充てんにおける再現性

装置：マルチテスター (Model MT1001, セイシン企業製)
 落下高さ：0.6mm
 容器容量：100mL

1. バレイショデンプンのサンプル充てん量

	1回目	2回目	3回目	平均値
初期充填時	67.18 g	66.29 g	65.71 g	66.39 g
180回	87.19 g (29.8%)	86.65 g (30.7%)	86.46 g (31.6%)	86.77 g (30.7%)
180回/360回	87.70 g (0.5%)	87.80 g (1.3%)	86.75 g (0.3%)	87.38 g (0.7%)

タッピング密度

計算値	1回目	2回目	3回目	平均値	標準偏差
初期かさ密度	0.67	0.66	0.66	0.66	0.0047
180回	0.87	0.87	0.86	0.87	0.0047
180回/360回	0.88	0.88	0.87	0.88	0.0047

2. セルロースのサンプル充てん量

	1回目	2回目	3回目	平均値
初期充填時	21.22 g	21.31 g	21.17 g	21.23 g
180回	37.77 g (78.0%)	37.04 g (73.8%)	38.25 g (80.7%)	37.69 g (77.5%)
180回/360回	40.23 g (6.5%)	39.48 g (6.6%)	39.55 g (3.4%)	39.75 g (5.5%)
180回/540回	40.59 g (0.9%)	39.83 g (0.9%)	40.24 g (1.7%)	40.22 g (1.2%)

タッピング密度

計算値	1回目	2回目	3回目	平均値	標準偏差
初期かさ密度	0.21	0.21	0.21	0.21	0.0000
180回	0.38	0.37	0.38	0.37	0.0094
180回/360回	0.40	0.39	0.40	0.40	0.00474
180回/540回	0.41	0.40	0.40	0.40	0.0047

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

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

分担研究者 青柳伸男 国立医薬品食品衛生研究所薬品部第一室長

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

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

分担研究者 青柳 伸男 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第一室長

研究要旨 溶出試験は国際調和の重要な課題の一つであり、現在、stage 4の段階まで調和が進行している。試験法の主要な部分はほぼ合意に達したが、溶出試験の具体的適用、溶出試験システムの適合性の検証法については課題が残されている。そこで、どの種の溶出試験がどの程度、適用されているか、日本とUSPとで比較したところ、USPでは回転バスケット法が、特にカプセル剤に対し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、シンカーを規格化し、統一する必要がある。攪拌速度に関しては、日米共、回転バスケット法ではほとんどが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50rpmの適用率が高いことが判明した。

また、システム適合性の国際調和の方向を探るべく、USPカリプレータであるプレドニゾン錠及び我が国の市販製剤を用い、パドル法でピーカーを中心部から2mmずらした試験、及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、一部の市販製剤及びUSPプレドニゾン錠は、それら変動要因に反応し、溶出速度が有意に変化することが分かった。しかし、プレドニゾン錠の試験結果はUSPカリプレータの規格には適合していた。これらの結果より、USPプレドニゾン錠はセンタリング、ピーカーの形状に反応する有用なカリプレータであるが、規格域を狭めない限りカリプレータとして使用することは難しい。センタリングに関しては、むしろメカニカルな検証の方が望ましいと思われる。

協力研究者

香取典子 国立医薬品食品衛生研究所
薬品部主任研究官

証され、構築されていなければならない。本研究では、先ず日米においてそれぞれの医薬品に、どのような溶出試験法がどの程度、適用されているか調査した。次いで、汎用されている溶出試験法のシステム適合性の検証に関して、USPカリプレータの有用性を検討した。

A. 研究目的

溶出試験は国際調和の重要な課題の一つであり、現在、stage 4の段階まで調和が進行している。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。USPは、プレドニゾン錠、サリチル酸錠のカリプ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、EUはメカニカルな検証で十分であると考えている。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

B. 研究方法

1) 溶出試験法の日米間の比較 通常の錠剤、カプセルに対し、USP24 (2000)、日局14及び日本薬局方外医薬品規格第3部(平成11年5月-14年1月)において、どの種の溶出試験法、どの攪拌速度がどれだけ適用されているか調査した。

2) USPカリプレータの有用性

試料：日局アジマリン錠、塩酸クロルプロマジン錠、2種のUSPカリプレータ（崩壊型P

レドニゾン錠、溶解型サリチル酸錠)。

溶出試験：Toyama NT6100 の装置を使用し、ピーカーを中心部、または中心部から 2 mm ずらした位置に設定し、パドル法で試験した。試験液として、サリチル酸錠に対しては pH7.4 リン酸緩衝液、その他は水を用いた。自動サンプリング装置を用いて、経時的に試験液を採取し、吸光度法により溶出した薬物量を測定した。また、溶出試験データにピーカー間の差がないかどうか統計的に検討を行うと共に、溶出挙動が極端に異なるピーカーを用いて USP プレドニゾン錠の溶出試験を行った。これらの試験結果を基に、プレドニゾン錠を用いたシステム適合性検証法の有用性について評価した。

(倫理面への配慮)

特になし。

C. 研究結果

1) 溶出試験法の日米間の比較

通常製剤に対し、パドル、回転バスケット法のいずれの方法がより多く適用されているか、日本と USP との間で比較した。その結果、Table 1 に示したように、日本ではパドル法が圧倒的に多く使用されているが、USP ではカプセルに対する回転バスケット法の適用率が約 60 %、錠剤に対しては 30 %で、回転バスケット法の適用率が比較的高いことが分かった。

また、攪拌速度について調査したところ、Table 2 に示したように、回転バスケット法では 100 rpm が、日米共、カプセルの大部分、錠剤の約 80 %に対して適用されていた。パドル法の場合、日本では錠剤、カプセルに対して 50rpm の適用率が約 90 %と圧倒的に多かったが、USP では 70 %程度で、75rpm の適用が 25 %弱あった。

2) USP カリプレータの有用性

a. ピーカー固定位置と溶出速度 溶出試験法として、パドル法、50rpm が日米において汎用されていることが判明した。そこで、本試験条件で、ピーカーの固定位置を許容範囲である中心部から 2 mm ずらし、USP サリチル酸錠及び市販製剤の溶出速度を測定した。その結果、溶解形サリチル酸錠の溶出速度は、2 mm ずらすことにより有意に増大した (Fig. 1)。サリチル酸錠の表面積は溶出によってほとんど変わらないので、この溶出速度

の変化は、ピーカーをずらすことによりピーカー底部の攪拌強度が増大したことを示している。一方、市販錠剤について試験した場合、3 種のクロルプロマジン錠は溶出速度が速くなる傾向を示した (Fig. 2)。しかしながら、ピーカー間の溶出のバラツキが大きいため、2mm のずれに起因する統計的に有意な溶出速度の変化はみられなかった。典型的な例を Fig. 3 に示した。この製剤の場合、ピーカーを中心部に設置した場合、溶出の早いグループと遅いグループに分かれ、早いグループの製剤の溶出速度は、2mm ずらした場合と同様、速やかな溶出速度を示した。それらピーカーにおいては、崩壊後の堆積した粒子に拡がりが見られ、それはピーカー間の形状の差、特にピーカー底部が中心部からずれていることに起因すると思われる。一方、アジマリン錠では、2mm ずらしても溶出速度に変化はみられなかった (Fig. 4)。

b. ピーカーの形状と溶出速度 上記の実験で、No. 4、No. 6 のピーカーは底部の形状が微妙に異なるため、それぞれ、速い溶出、遅い溶出を与えられたと思われる。そこで、両ピーカー間に溶出速度の差がみられるかどうか、アジマリン、塩酸クロルプロマジン、プレドニゾン、サリチル酸錠の溶出試験データをまとめて整理し、比較したところ、No. 4 のピーカーより No. 6 のピーカーで溶出速度が有意に遅くなるのが分かった (Table 3)。これを確認するため、USP カリプレータの崩壊型プレドニゾン錠を用い、ピーカーを中心位置に固定し、両ピーカーで 6 回の繰り返し試験を行ったところ、両ピーカー間に有意な溶出速度の差が観察された (Fig. 5)。それぞれのピーカーにおけるプレドニゾン錠の挙動を観察したところ、No. 6 のピーカーでは崩壊した粒子がきれいな円錐の堆積を示したが、No. 4 のピーカーでは、崩壊した円錐の堆積となった (Fig. 6)。こうした崩壊後の粒子の堆積状態の差は、ピーカー底部の形状が僅かに異なるため (多分、No. 4 のピーカー中心底部がパドルシャフトの中心からずれているため) 生じたものと推測される。一方、溶解型サリチル酸錠の溶出速度は No. 6 のピーカーで少し速いことから、ピーカー底部の攪拌強度はむしろ No. 6 の方が早いと思われる。

一方、ピーカーの固定位置を中心部から 2mm ずらした場合、アジマリン、塩酸クロルプロマジン、プレドニゾン、サリチル酸錠の溶出速度に、ピーカー間の有意な溶出の差はみられ

なかった (Table 4)。更に、プレドニゾン錠の場合、ピーカーを No. 4, No. 6 に限定し、固定位置を 2 mm ずらして試験しても、ピーカー間に有意な溶出の差はみられなかった (Fig. 5)。但し、2 mm ずらすことにより両ピーカーにおける溶出速度は増大した。このように、ピーカーの固定位置、形状の相違によって溶出速度に変化がみられたものの、プレドニゾン錠の 30 分の溶出率は Fig. 5 に示したように、全て USP カリプレータに定められた規格の範囲内 (23-42 %) であった。

D. 考察

溶出試験の各方法の適用について、日米間で比較した結果、USP では回転バスケット法が多く適用されていること、特にカプセル剤に対して多く適用されていることが分かった。これは、カプセルに対し日本では規格化されたシンカーを使用しているため、パドル法でも比較的、再現性のよい溶出試験データを得ることが可能だが、USP ではコイル状のシンカーを使用しているため、それが難しいと判断される。試験法の共通化を促進するためには、シンカーを規格化し、調和を進める必要がある。

溶出試験システムの適合性の検証に、USP はカリプレータを使用しているが、EP はメカニカルな検証で十分と考えており、システム適合性の検証法は国際調和の課題である。本研究では、USP カリプレータの有用性を検討するため、ピーカーの固定位置を局方の許容限界の 2mm までずらして試験した。その結果、一部の市販製剤の溶出速度は、ピーカーの固定位置をずらすことにより増大する傾向を示した。USP プレドニゾン錠の溶出速度も有意に増大した。USP プレドニゾン錠は、また 2 種のピーカーで試験した場合、有意に異なる溶出速度を示した。このように、ピーカーの固定位置、ピーカー毎に溶出速度が変わる現象がみられたが、USP プレドニゾン錠は全ての試験条件で USP カリプレータのシステム適合性試験に合格した。これらの結果より、USP プレドニゾン錠はピーカー位置のずれ、ピーカーの形状の相違を検出し得る有用な製剤であるが、カリプレータの規格許容域が広いと、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。許容域を狭めない限り、それら変動要因のカリプレータとして使用することは難しい。これらの試験結果はまた、ピーカーの固定位置等に関し、メカニカルな検証が重要であることを示している。

E. 結論

- 日本に比べ USP では、特にカプセル剤に対して回転バスケット法の適用が多い。これは、USP のコイル状シンカーでは再現性のよい試験結果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、シンカーを規格化し、統一する必要がある。
- 攪拌速度に関しては、日米共、回転バスケット法ではほとんどが 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 50rpm の適用率が高いことが判明した。
- パドル法による溶出試験では、ピーカーを中心部から局方の許容限界の 2mm ずらしただけで、あるいはピーカーの形状が僅かに異なるだけで溶出速度が影響を受ける製剤があることが判明した。USP プレドニゾン錠は、それら変動要因に反応する有用なカリプレータであるが、規格域を狭めない限りカリプレータとして使用すること難しい。センタリングに関しては、むしろメカニカルな検証の方が望ましいと思われる。
- 局方の許容範囲内のピーカーの固定位置のずれ、形状の相違の溶出速度に及ぼす影響を考えると、各製剤の溶出試験規格は、それらの影響を考慮して設定する必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) N. Katori, N. Aoyagi and S. Kojima, The study of the applicability of contyent uniformity and weight variation test - The state of commercial tablets and capsules in Japan, *Chem. Pharm. Bull.*, 49(11), 1412-1419 (2001).
- 2) 青柳伸男：薬局方製剤試験の国際調和の動向、*医薬品研究*, 32 (11), 699~708 (2001)

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Table 1. Application of Paddle and Rotating Basket Methods for Conventional Capsules and Tablets in USP and Japan

	Method	Capsule		Tablet	
		No.	%	No.	%
USP	Basket	78	60.9	123	32.5
	Paddle	51	39.8	255	67.5
	Total	129		378	
Japan	Basket	1	5.0	5	3.7
	Paddle	19	95.0	131	96.3
	Total	20		136	

Table 2. Differences in Stirring Rate of Paddle and Rotating Basket Methods between USP and Japan for Capsules and Tablets

	Rotating basket					Paddle				
	rpm	USP		Japan		rpm	USP		Japan	
		No.	%	No.	%		No.	%	No.	%
Capsule	50	7	9.0	0	0.0	50	36	70.6	17	89.5
	75	0	0.0	0	0.0	75	12	23.5	1	5.3
	100	71	91.0	1	100.0	100	3	5.9	1	5.3
	Total	78	100.0	1	100.0	Total	51	100.0	19	100.0
Tablet	50	12	9.8	1	20.0	50	178	69.8	121	92.4
	75	1	0.8	0	0.0	55	1	0.4	0	0.0
	80	1	0.8	0	0.0	60	1	0.4	0	0.0
	100	104	84.6	4	80.0	75	57	22.4	2	1.5
	120	4	3.3	0	0.0	100	17	6.7	8	6.1
	150	1	0.8	0	0.0	150	1	0.4	0	0.0
	Total	123	100.0	5	100	Total	255	100.0	131	100.0

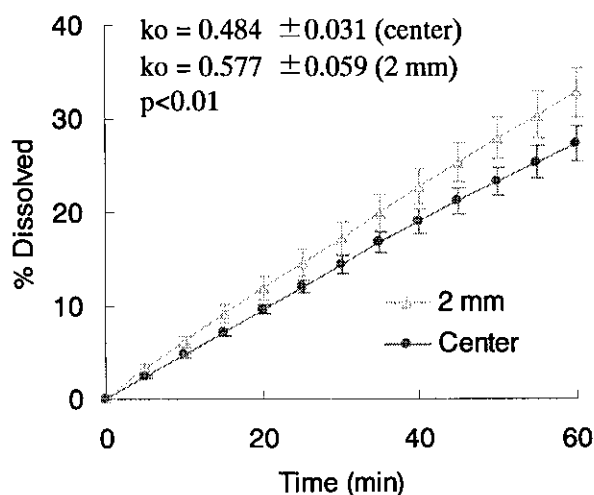


Fig. 1. Dissolution of USP salicylic acid tablet by paddle at 50 rpm at pH 7.4 when the beakers were placed at the center or 2 mm from the center. Mean \pm SD

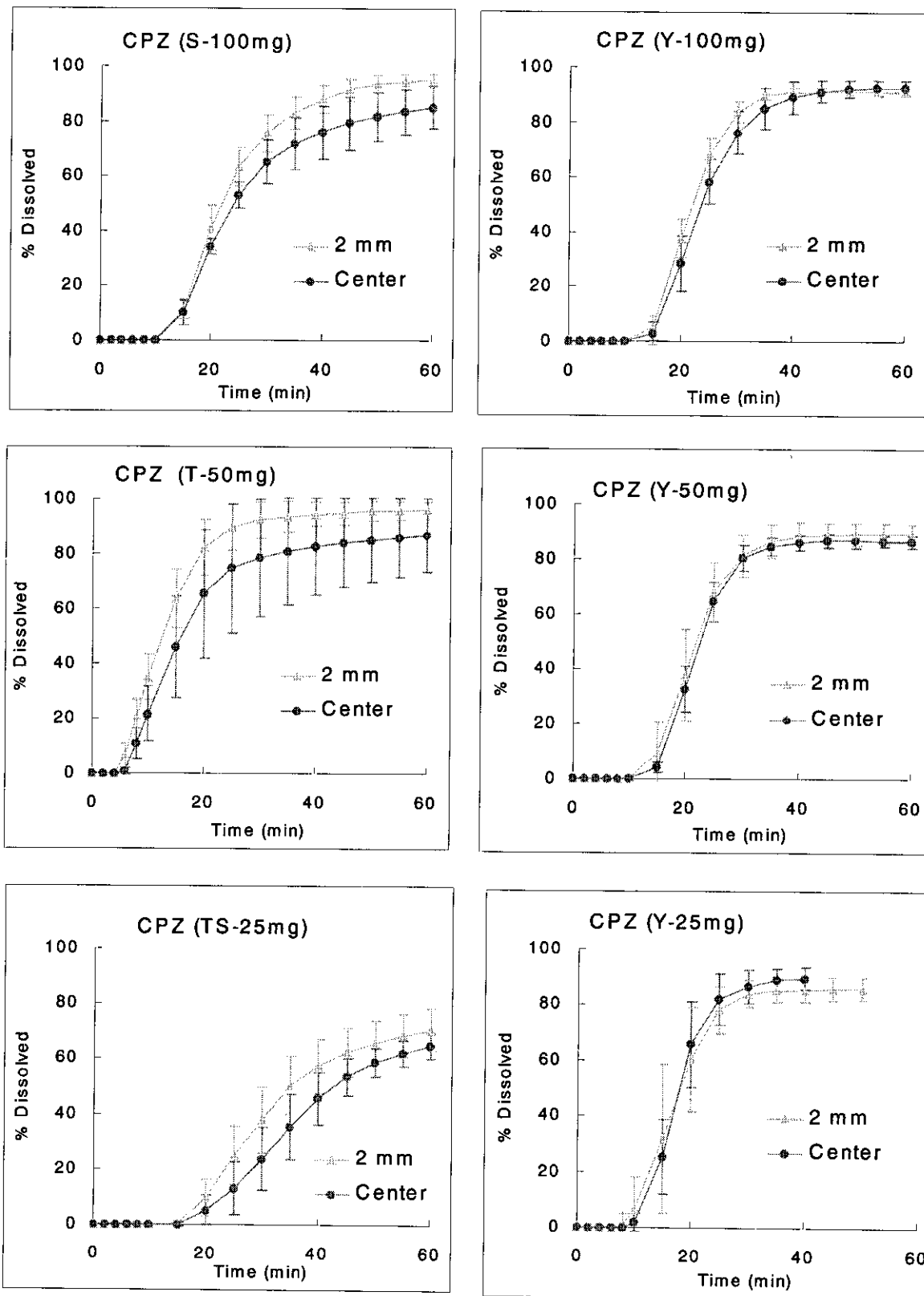


Fig. 2. Dissolution of chlorpromazine hydrochloride tablet by paddle at 50 rpm in 900 ml of water when the beakers were placed at the center and at 2 mm from the center.

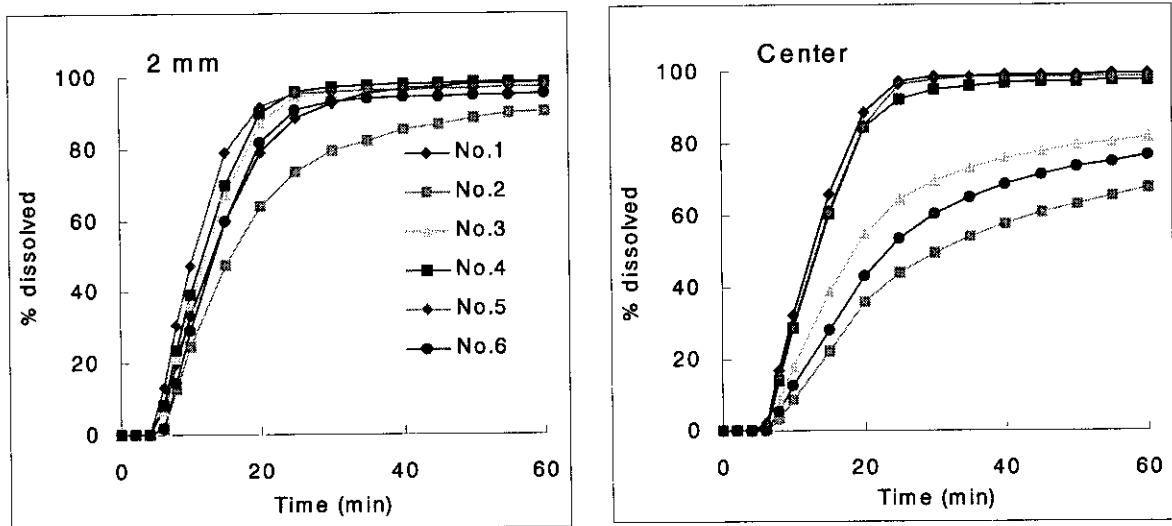


Fig. 3. Individual dissolution of chlorpromazine hydrochloride from T-50 mg by paddle at 50 rpm in 900 ml of water when the beakers were placed at the center and at 2 mm from the center.

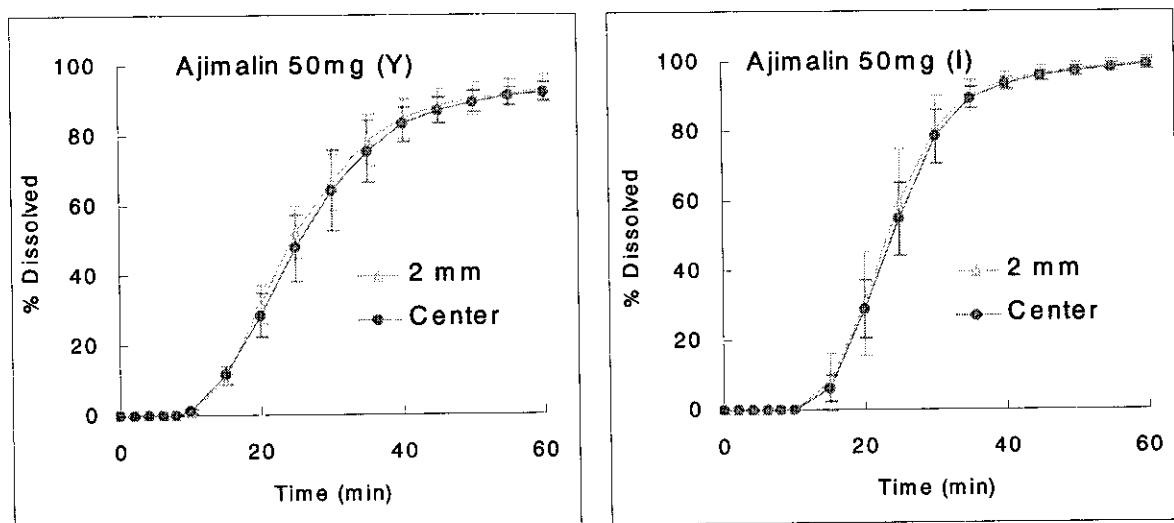


Fig. 4. Dissolution of ajimalin tablet by paddle at 50 rpm in 900 ml of water when the beakers were placed at the center and at 2 mm from the center.

Talbe 3. Differences in dissolution of several tablets and USP calibrators between two beakers No.4 and 6 by the paddle at 50rpm

Drug	Source	Content (mg)	Time (min)	% dissolved		Sign ^{a)}
				Beaker 4	Beaker 6	
Ajmaline	Y	50	25	56.6	46.9	-
	I	50	25	55.6	35.3	-
Chlorpromazine	S	100	25	52.0	48.7	-
	Y	100	25	57.2	52.8	-
	T	50	15	60.5	28.2	-
	Y	50	20	46.4	26.2	-
	TS	25	40	39.1	31.0	-
Salicylic acid	USP	300	60	25.1	28.3	+
Prednisone	USP	10	40	55.0	42.7	-

a) Significant difference between two beakers ($p < 0.05$)

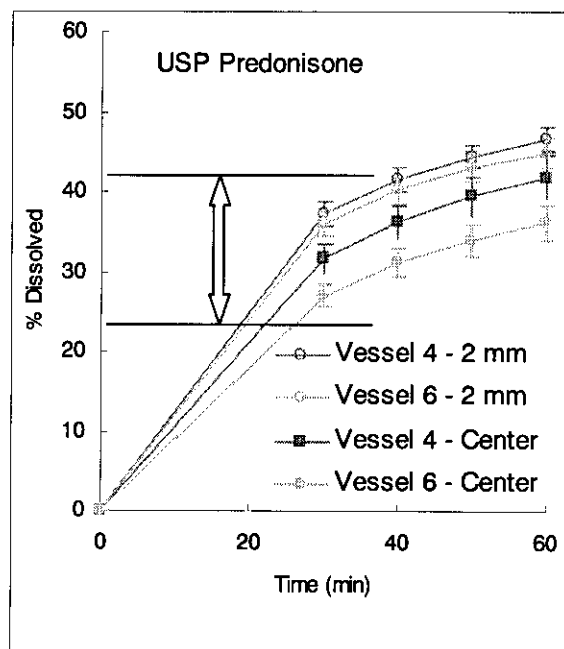


Fig. 5. Dissolution of prednisone tablet by paddle at 50 rpm in 500 ml of water in two different beakers placed exactly at the center and the position deviated 2 mm from the center. The acceptable limits for USP prednisone calibrator (lot M): 23 – 42 % at 30 min.

- All samples passed the USP calibrator test
- Significant differences in dissolution at 30 min between beakers 4 and 6 placed at the center position, and between the two positions for both beakers..

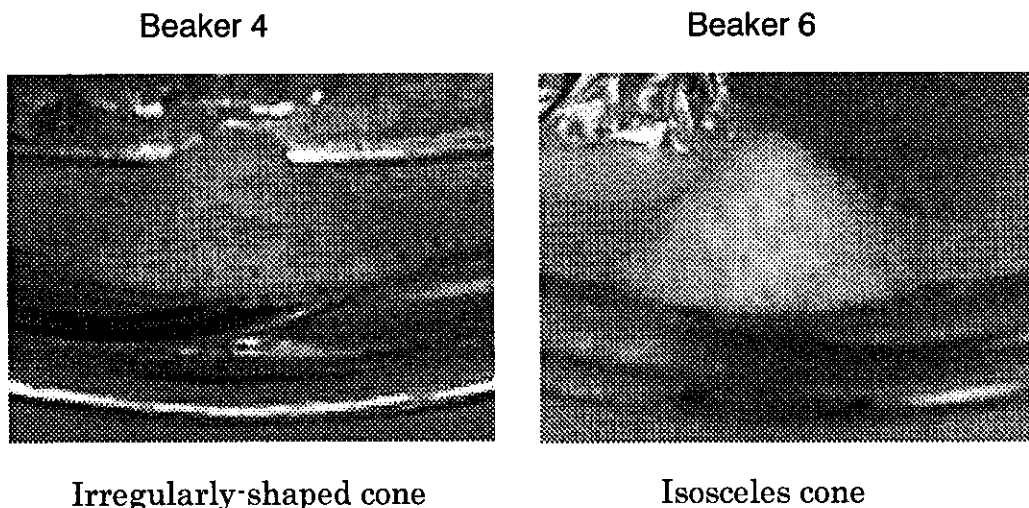


Fig. 6. Cones of prednisone piled on the bottoms of two different beakers at 35 min after the start of dissolution tests

Table 4. Differences in dissolution of several tablets and USP calibrators between two beakers No.4 and 6 placed at the position deviated 2mm from the center by the paddle at 50rpm

Drug	Source	Content (mg)	Time (min)	% dissolved		Sign ^{a)}
				Beaker 4	Beaker 6	
Ajmaline	Y	50	25	46.1	54.2	+
	I	50	25	49.3	77.2	+
Chlorpromazine	S	100	25	57.0	57.4	
	Y	100	25	58.0	68.5	+
	T	50	15	69.9	60.0	-
	Y	50	20	35.5	35.9	
	TS	25	40	51.0	52.1	+
	Y	25	20	42.1	50.1	+
Salicylic acid	USP	300	60	32.2	33.1	+
Prednisone	USP	10	40	48.5	44.5	-

a) No significant difference between two beakers at $p=0.05$.

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

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

分担研究者 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）

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

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

分担研究者 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）

研究要旨

医薬品の水和物の記載を取り上げ，それにかかわる名称，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（日局）の中で，また，欧州薬局方（EP），米国薬局方（USP）など諸外国の局方との間に不整合が有ることが明らかになった。この不整合は医薬品の本質に関わる問題であり，早急に整合がはかられるよう提言する。

A. 研究目的

日本薬局方（以下，日局）には，我が国で使用されているおもな医薬品 1328 品目が収載され，それらの医薬品に関する法律すなわち規格書としての役割を果たしている。加えて日局は，我が国の医薬品の基準書としての役割も負っている。日局に記載されている記述は，我が国の医薬品全てに対しての規範を示しており，その波及効果は大きい。このような観点から，日局に記載されている記述に関して求められる事項として，

- 1) 科学的に正しいこと，
- 2) 整合性があること，
- 3) 国際調和に対応していること，
- 4) 情報の電子化に対応していること，

などが挙げられる。

本研究では，日局収載医薬品を中心に我が国で使用されている医薬品の名称（正名，英名，別名），化学名，構造式などについて，先に示した観点から記載

項目を調査し問題点を整理する。また，これらの結果が必要に応じて日局の改正に反映されるように，改正のための原案を作成することを目的とする。本年度は，医薬品の水和物の記載を取り上げ，それにかかわる名称，化学名，構造式などの表記について検討を行った。

B. 研究方法

医薬品には，無水物の状態で供される場合と水和物で供される場合がある。これらについての表記方法について，日局（14局）の記載状況を調査するとともに，我が国で承認される新薬についての情報（JAN），ならびに，USP，EP，など諸外国の状況，WHO や IUPAC など国際機関の提案，Merck Index，Martindale などの主要な医薬品集を調査した。

C. 研究結果

WHO では，無水物である原体に対して

国際一般名 (INN) が付けられる。しかし実際に医薬品として使用される薬物は水和物である場合がある。我が国をはじめ諸外国では、実際に医薬品として承認された薬物が水和物である場合でも、INNと同じ名前を付けてきた。その結果、医薬品の名前を見ただけではそれが水和物であるのか、無水物であるかが判別できないという事態になった。例えば、「アフロクアロン」は無水物であるが、「アンピシリン」は無水物である。それゆえ、水和物が既に「○○○」という名前で承認されているような場合、新たに無水物が承認されると、それに対しては「無水○○○」と表記することによって、また、無水物が「○○○」という名前で承認されているような場合、新たに水和物が承認されると、それに対しては「○○○水和物」と表記することによって、対応してきた。この例として、「クエン酸」と「無水クエン酸」の例、および、「セファゾリンナトリウム」と「セファゾリンナトリウム水和物」の例があげられる。前者の場合、「クエン酸」は水和物であり「無水クエン酸」は無水物である。また、後者の場合では、「セファゾリンナトリウム」は無水物であり「セファゾリンナトリウム水和物」は名前のおり水和物である。

近年、我が国を含む諸外国では、水和物に対しては水和物であることが明らかになるように「○○○水和物」のように、原体の名前に「水和物」をつける名称が採用されるようになってきた。その例として、日局収載品では「ムピロシム水和物」などがある。

その結果、水和物である場合に「○○○」と「○○○水和物」という二つの表記法が、また、無水物である場合に「○

○○」と「無水○○○」という二つの表記法が生じた。この状況はそのまま日局に取り込まれており、日局全体としての整合性が欠落している。

また、国際的な混乱を招く場合もある。一例を挙げると、日局では、「カフェイン」は水和物であり「無水カフェイン」は名前どおり無水物であるのに対し、USP, EPでは、「Caffeine」は無水物であり、水和物は「Caffeine Monohydrate」である。すなわち、同じ「カフェイン=Caffeine」が、我が国と欧米とでは違う医薬品を示している。

現在日局に収載されている医薬品では、水和物であっても「○○○」と水和物表記していないものが大多数である。しかし、新薬の名称を決める委員会 (JAN) では、水和物に対してはすべて「○○○水和物」と水和物であることを明示して命名することを基本ルールとしており、これは最近の国際動向にも合致している。この結果、今後は、我が国の医薬品、そして、日局に収載される医薬品では、当然「○○○水和物」と表記した水和物が増えてくることになる。

日局は医薬品の規格書であり基準書であることを先に述べた。日局の中にこのような不整合が存在することは誤解と混乱を招く。また、科学的にも水和物と無水物とは化学的に異なるものであり、当然異なったCAS登録番号が与えられている。医薬品の世界といえ両者の混同は許されない。

今後の方針として、水和物は「○○○水和物」表記を、また、無水物は「○○○」表記をするよう速やかに名称 (正名) が改正されることを提案する。

また、それにともない英名は、水和物は「…… hydrate」に、無水物は

「……」に統一されることが望ましい。

さらに、水和物に関連しては、水和物の数についての表記ルールの整合性の問題がある。我が国（JAN）は、医薬品が水和物であるときには、水和分子の数に拘わらず「○○○水和物」とし、水和物の数を表記しない。よって、大多数の日局収載品目は水和物の数を正名の中に表記していない。しかし、日局収載品の中にも「ピペミド酸三水和物」「メロペネム三水和物」のように水和分子の数を示した正名が存在する。現在のルールからするとこれらは明らかな間違いである。

しかし、国際的に見たとき、たとえば、EP ではいくつかの医薬品で水和物の数を明記する命名を採用している。たとえば、

「Amidotrizoic Acid Dihydrate」「Ampicillin Trihydrate」「Calcium Lactate Pentahydrate」など。USP については、精査していないが水和物の数を表記しているものは、ないかあっても少ないようである。

水和物の数を表記するかどうかについては、今後の検討が必要であるが、現時点では、「ピペミド酸水和物」「メロペネム水和物」のように修正すべきと考える。

水和物の表記について、構造式、化学名、CAS 登録番号などは、すでに従前から水和物であることが明記されてきた。特に、化学名では水和物の数を「monohydrate」「dihydrate」などと明記してあり問題はない。

C. 結論および考察

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、それにかかわる名称、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、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いう国際的な流れがある。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、この問題は医薬品の本質に関わるものである。医療現場に立って医薬品を勉強する新任の薬剤師などにとって、このような不整合は日局全体に対するの信頼を失わせかねない。日局が国際的ももっと高く評価されるためにも、すみやかに、水和物に関する正名などの不整合が修正されることを期待する。

参考までに、英国は 1999 年承認医薬品（BAN）2859 品目のうち、約 350 品目の正名を変更した。その大部分は、表記スペルを英国独自の表記から WHO や他の欧米諸国が使う国際的な方式に改めたものであるが、その結果、BP/BAN の国際的な評価が一段と高まったように思われる。また、この英断には敬意を表すると共に、それを可能にした情報の電子化（データベース化）を見逃すことはできない。我が国では、14 局において名称関連情報のデータベース化（研究発表 4）を達成したが、我が国の医薬品全体（JAN）については、いまだデータベース化がなされていない。本研究プロジェクトの遂行などにより、改正のための問題点を指摘することはできても、実際に個々の医薬品についての検討を効率良く行うには情報がデータベース化されていることが必須である。今後の作業をスムーズに行うために、JAN 品目全体のデータベース化、ならびに、14 局名称データベースの維持管理について、厚生労働省

が積極的に対応することを期待する。

D. 研究発表

1. 宮田直樹, 「第14改正日本薬局方について: 医薬品の名称・構造式・化学名の改正について」, 医薬品研究, 32(10), 686-697 (2001).

2. 宮田直樹, 「第14改正日本薬局方の改正点: 医薬品各条の改正点: 名称, 構造式など」, 薬局, 52(5), 1620-1628 (2001).

3. 宮田直樹, 「構造式と化学名」, 日本薬局方技術情報 JPTI-2001, p29-38 (2001).

4. 宮田直樹, 中野達也ら, 「第十四改正日本薬局方名称データベース」, WEBにて公開中 (<http://molddb.nihs.go.jp/jp/>)

E. 知的所有権の取得状況

なし

分担研究報告書 B

参考文献

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

20010977

以降のページは雑誌/図書等に掲載された論文となりますので「参考文献」をご参照ください。下記「参考文献」後「分担研究報告書 参考文献 C」に続きます。

「参考文献」

医薬品各条の改正点 新収載医薬品(抗生物質医薬品,生物薬品及び生薬を除く

小嶋茂雄

薬局, 52 巻 5 号, Page1588-1596, 2001.

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

小嶋茂雄

医薬品研究, 32 巻 10 号, Page664-674, 2001.

ICH/PDG における薬局方試験法調和の動向

小嶋茂雄

医薬品研究, 32 巻 10 号, Page627-638, 2001.

通則4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. 日本公定書協会編, pp.1-5, じほう, (2001)

有害試薬について

日本薬局方技術情報. 日本公定書協会編, pp.26-28, じほう, (2001)

強熱残分試験法

日本薬局方技術情報. 日本公定書協会編, pp.101-103, じほう, (2001)

残留溶媒試験法

日本薬局方技術情報. 日本公定書協会編, pp.117-120, じほう, (2001)

紫外可視吸光度測定法

日本薬局方技術情報. 日本公定書協会編, pp.119-120, じほう, (2001)

油脂試験法

日本薬局方技術情報. 日本公定書協会編, pp.233-234, じほう, (2001)

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. 日本公定書協会編, pp.260-262, じほう, (2001)

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. 日本公定書協会編, pp.265-267, じほう, (2001)