

## C. 研究結果

### 1. 製剤の分類の日米欧局方間の相違

製剤は、形状、投与経路、物性、製法、適用部位、機能性など、様々な角度から分類し、定義することができるので、理路整然とした分類、定義が容易でない。これを反映し、製剤の分類は3局間で異なっていた (Table 1)。日局は、互いの製剤が重ならないように分類しているのが特徴である。しかし、製剤が細分類されていないため、具体的にどのような製剤が含まれるのか分かりにくい分類構造となっている。例えば、液剤は「液状の内用製剤又は外用の製剤で、製剤総則中の他の製剤各条に該当しないものをいう」と規定されているが、液剤には経口液剤、点鼻剤等いろいろあり、実際、どのような製剤が該当するのか分かりにくい。また、貼付剤は「通例、布又はプラスチック製フィルムなどに延ばし若しくは封入し、皮膚に粘着させて用いる外用剤である」と規定されているが、その中には経皮吸収製剤が含まれるかどうか不明確でない。

EP は製剤総則に該当する項目で、先ず製剤に関する用語と製剤モノグラフに分け、用語では、有効成分、添加剤、基剤、通常製剤、放出制御製剤、大容量、小容量注射剤を規定している。製剤モノグラフでは、汎用される錠剤、カプセル、顆粒を除き、下記の例に示すように、主として適用部位または適用部位と製剤の物性の組み合わせから製剤を分類し (例えば、耳用製剤、皮膚適用液剤)、更に個別の製剤に細分類している。また、各製剤に適用し得る共通の製剤試験法と個々の製剤に適用する製剤試験法を示している。

例：耳用製剤

共通の製剤試験法：無菌試験、単回投与製剤に対する含量均一性、質量偏差、容量試験

- a) 点耳剤  
粒子径試験
- b) ローション
- c) 点耳及びローション用散剤  
単回投与製剤に対する含量均一性、質量偏差試験
- d) 耳用半固形製剤、  
粒子径試験
- d) 耳用挿入剤  
含量均一性試験

一方、USP は、注射剤は一般試験法、他の製剤は一般情報に記載されているが、製剤の分類は一般的呼称を優先させ、その中で細分類して

いる。

例：懸濁剤

- a) 経口懸濁剤
- b) 局所皮膚用懸濁剤
- c) 耳用懸濁剤
- d) 眼科用懸濁剤

しかし、下記の眼外用製剤のように適用部位を先ず優先させ、その中で細分類しているものもある。無菌製剤のためかと思われる。

例：眼科用製剤

- a) 軟膏
- b) 液剤
- c) 懸濁剤
- d) ストリップ

各製剤に対する試験法は、錠剤に対する崩壊、溶出、含量均一性、質量偏差試験、注射剤に対する過剰容量試験を示しているが、それ以外は示していない。

USP はまた、医薬品各条における製剤の表記法を規定しており、例えば、solid (散剤、錠剤等) に液を加えて溶液とする製剤は [DRUG] for solution、懸濁剤とする製剤は [DRUG] for suspension として表すように決めている。

[DRUG] の箇所には医薬品名を挿入する。

### 2. 製剤の種類の日米欧局方間の相違

製剤の種類の日米欧局方間の相違を Table 1 に示した。USP、EP に記載されているが日局製剤総則に記載されていない製剤は多くあり、それは更に下記に示すように、a) 日局に全く記載のない製剤、b) 製剤通則で該当する項目の記述はあるが名称の記載がない製剤、d) 一般試験法で使用されているが製剤総則に未記載の製剤に分けられる。

- a) 全く未記載の製剤 インプラント (ペレット)、経皮吸収製剤、吸入製剤、ジェル、ペースト、発泡錠、チュワブル錠、舌下錠。溶解して使用する注射用散剤等。また、希釈して使用する注射剤の規定は EP にはあるが、USP、JP にはない。
- b) 製剤通則に該当する項目の製剤はあるが名称の記載がない製剤 徐放錠、徐放カプセル、徐放顆粒。
- c) 一般試験法で使用されているが製剤総則に未記載の製剤 腸溶錠、腸溶カプセル、腸溶顆粒。

一方、欧米の局方に無く日局だけに記載されている製剤として、パップ剤、侵剤・煎剤、リニメント剤、リモナーデ剤、丸剤、貼付剤、ト

ローチがあった。

### 3. 製剤の定義の日米欧局方間の相違

製剤の定義に関しては、日局は製剤を細分類していないこと、日局では各製剤が互いに重ならないよう定義づけしていることもあり、一部製剤の定義は USP, EP と異なっていた。日局と欧米局方との間で定義が異なる製剤を Table 2 に示した。この中には製剤総則で未定義の製剤も含まれる。典型的な例は液剤であり、USP, EP 共、経口、局所適用の製剤があることを示しているが、日局液剤は、製剤総則中の他の製剤各条に該当しないものと規定が明瞭でない。また、吸入エアゾール剤では粒子径が有効性を発揮する上で重要な要因であり、USP, EP 共、粒子径について記載しているが、日局は全く述べていない。逆に、顆粒剤では EP は粒度を規定していないが、日局は規定しているのが特徴である。但し、規定する合理的理由は示されていない。腸溶性製剤、コーティング製剤は製剤総則で定義されることなく崩壊試験法で使用されている。

また、USP, EP の両者に収載されているが、日局に未収載又は未記載の製剤の定義を Table 2 に示した。国際調和を考えたとき、これら製剤は日局に速やかに収載され、規定されることが望まれる。

#### D. 考察

日局、USP, EP の製剤の分類を比較した結果、それぞれに違いがみられた。製剤は形状、製法、投与経路、適用部位、機能性等、様々な角度から分類できるので、合理的に製剤を分類、細分類していくことは容易でなく、分類の難しさを感じる。

製剤の種類に関しては、USP, EP に比べ、日局に収載されている数は少ない。USP, EP は汎用される製剤をほぼ網羅しているが、日局はカバーしきれていない。製剤が細分類されていないため、USP, EP では錠剤を素錠、コーティング錠、腸溶錠、徐放錠、発泡錠、チュワブル錠、舌下錠等に細分類しているが、日局製剤総則にはそうした細分類はない。カプセル、顆粒、貼付剤等でも同様で、細分類されていないため、記載されている製剤の種類、数は、USP, EP に比べてはるかに少ない。

一方、日局だけに収載されている製剤は 9 種類あった。欧米の局方になくそれら製剤は、収載の必要性、分類項目の妥当性も含めて見直す必要がある。

製剤の定義に関しては、液剤、エアゾール、顆粒剤等において、日局と欧米局方間に差がみられる。また、腸溶錠、糖衣錠等、未定義の製剤が日局には多いのも特徴である。製剤は、形状、製法、適用部位、機能性等の面から特徴的な性質、特に有効性、安全性に関する性質を取り上げて、簡潔に分かりやすく定義することが大切である。そして、製剤に不要な制限を与えられと思われる定義は避けるべきである。この観点から日局製剤総則を見直すとき、液剤（製剤の特徴が明確でない定義）、エアゾール剤（吸入エアゾールの粒度情報の欠如）、顆粒（粒度規定）の定義は改善する必要があると思われる。

以上述べたように、日局製剤総則は、USP, EP に比べて欠点が目立つ。これは日局の製剤総則における製剤の分類、定義の仕方（製剤が互いに重ならないように分類、定義する）に起因するところが大きい。形状、適用部位、機能性等の様々な面から分類、定義できる製剤を互いに重ならないように定義することは困難で、製剤の分類、定義に硬直性をもたらす。また、多様な製剤を厳密に分類、定義することは難しく、その困難さを回避しようとする、製剤を未定義のまま放置することにもなりかねない。製剤総則において製剤を分類、定義することの目的、意義を明確にし、国際調和を考慮しながら、製剤総則の改善を図る必要がある。

日局製剤総則で製剤を分類、規定することの重要な役割は、第一に、医薬品の承認申請上の製剤の区分（新剤形、新投与経路、剤形追加）に適切に対応できるよう、製剤を分類、定義すること、第二に、製剤技術の進歩に伴い次々と登場する新製剤に対し、分類、名称に混乱を生じないように整理を行うこと、そして各製剤に対し必要とされるであろう製剤試験法を示すことにあると思われる。これを踏まえて、製剤の分類、定義を行うことが大切で、分類に関しては、必要以上の細分類を避けると同時に適切に細分類することが大切となる。各製剤の定義は、承認申請上の製剤区分（新剤形、新投与経路、剤形追加）において、どの剤形に属するか判断できるように、定義する必要がある。現在の日局製剤総則はこの点において不備がみられる。不都合な部分から速やかに改善を図ることが望ましい。

製剤総則改訂の際は、分類の基本原則（申請の製剤区分に対応しうる必要最小限の簡潔な分類）、国際調和に配慮することが重要で、例えば、腸溶性、徐放性などの機能性を賦与した

錠剤、カプセル、顆粒は、その機能に共通性があるので、製剤通則に腸溶性、徐放性を規定し、製剤各条で名称（徐放錠、腸溶顆粒など）のみを記載するのが、一つの有力な案である。また、表記法に関して、医薬品各条で錠剤の場合は、〇〇錠（素錠又はコーティング錠）、〇〇腸溶錠、〇〇徐放錠と機能が異なる錠剤を分けて記載するか、又は〇〇錠の中に、溶出試験だけを通常錠、腸溶錠、徐放錠に分けて規定するのが望ましい。質量偏差試験の適用は、通常錠の中で糖衣錠だけが適用外となるので、各条で以下のように規定する必要があるだろう。

例

〇〇錠

質量偏差試験に適合する。但し、糖衣錠、表示量が25mg以下の錠剤は含量均一性試験に適合する。

注射剤の表記法に関して USP は下記のように定めている。

- a) [DRUG] injection : 注射液
- b) [DRUG] injectable emulsion : 乳化注射剤
- c) [DRUG] injectable suspension : 懸濁注射剤
- d) [DRUG] for injection : 注射液用固形剤
- e) [DRUG] for injectable suspension : 懸濁注射用固形剤

日局製剤総則も医薬品各条で、注射液、乳化注射剤、懸濁注射剤、注射液用固形剤、懸濁注射用固形剤に分けて記載するのが望ましいように思われる。

#### E. 結論

- 国際調和に配慮し、日局製剤総則の改訂を図るべく、日局と欧米局方間の製剤の分類、種類、定義を比較し、製剤総則の改訂すべき点について検討を行った。製剤の分類は3局間で異なっており、合理的分類が難しいこと、欧米の局方に比べ日局は製剤の細分類が不十分で製剤の種類が少ないこと、一部製剤の定義が不明瞭で未定義の製剤が多いことが分かった。
- 製剤総則で製剤を分類、定義する目的は、各種製剤を承認申請上の製剤区分（新剤形、新投与経路、剤形追加）で適切に分類できるようにすること、製剤技術の進歩に伴い次々と登場する新製剤に対し、分類、名称に混乱を生じないように整理を行うこと、そして各製剤に必要とされる製剤試験法を示すことに

あると思われる。現行の日局製剤総則は不備が多く、欧米局方を参考に、製剤を細分類し、製剤の種類を増やすと同時に、各製剤を形状、適用部位、機能性等から適切に定義する必要がある。また、製剤技術の進歩に即応し、新しい機能性製剤を取り込んでいく必要がある。

- 製剤総則における製剤の分類、記載の方法は、欧米局方を参考の上、簡潔にすることが大切と思われる。例えば、腸溶性、徐放性などの機能性を賦与した錠剤、カプセル、顆粒は、機能に共通性があるので、製剤通則に腸溶性、徐放性を規定し、各製剤の下に名称（徐放錠、腸溶顆粒など）のみを記載するのが、簡潔な記載案の一つとして考えられる。
- 医薬品各条における製剤の名称でも機能性に配慮する必要がある。例えば錠剤の場合、USP で記載されているように、〇〇錠（素錠又はコーティング錠）、〇〇腸溶錠、〇〇徐放錠と分けて記載することが望ましい。

#### F. 健康危険情報 特になし

#### G. 研究発表 1. 論文発表 なし

#### 2. 学会発表 なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

Table 1. Comparison of dosage forms among three pharmacopoeias  
(Dosage forms described in three pharmacopoeias, EP, JP and EP are shown as H,  
E., J and U).

JP14	USP24	EP2001
Aerosols (H)	Aerosols (H)	Pressurised pharmaceutical preparations (H)
	Boluses (see Tablets) <sup>a)</sup>	
Capsules (H)	Capsules (H)	Capsules (H)
Hard capsules (H)	Hard shell capsule (H)	Hard capsules (H)
Soft capsules (H)	Soft shell capsule (H)	Soft capsules (H)
	Liquid-filled capsules	
	Delayed-release capsules (EU)	Gastro-resistant capsules (EU)
	Extended-release capsules (EU)	Modified-release capsules (EU)
		Cachets
Cataplasms		Chewing gums, Medicated
	Concentrate for DIP <sup>a)</sup>	
	Creams (H)	Ear preparations
		Ear-drops and sprays
		Semi-solid ear preparations
		Ear powders
		Ear washes
		Ear tampons
Elixirs (EJ)	Elixirs (see Solutions) (EJ)	
	Emulsions (JU)	
Extracts (EJ)	Extracts and fluidextract (EJ)	
Viscous extract	Extracts (EJ)	
Dry extract	Fluidextracts (EJ)	
Fluidextracts (EJ)		Foams, Medicated
	Gels (EU)	
Granules (EJ)		Granules (EJ)
		Effervescent granules
		Coated granules
		Gastro-resistant granules
		Modified-release granules
	Implants (pellets) (EU)	

Table 1. (continued)

JP14	USP24	EP2001
Infusions and decoctions	Infusions, intramammary <sup>a)</sup> Inhalations (EU)	Preparation for inhalation (EU) Liquid preparation for inhalation Preparations intended to be converted into vapour Liquid preparations for nebulisation Pressured metered-dose preparations for inhalation Powder for inhalation
Injections (H)	Injection (see Injection) (H) Drug injection Drug for injection (EU) Drug injectable emulsion  Drug injectable suspension  Drug for injectable suspension (EU) Large-volume intravenous solution (EU) Small-volume injection Biologics  Irrigations	Parenteral preparations Injections (H) Infusions (EU) Concentrates for injections or infusions Powders for injections or infusions (EU) Implants (EU)  Intramammary preparation for veterinary use <sup>a)</sup> Intraruminal devices <sup>a)</sup> Preparation for irrigation
Lemonades		
Liniments		
Liquid and solutions (JU)	Solutions (JU)  Oral solutions (EU) Topical solutions Otic solutions Ophthalmic solutions (see Ophthalmic preparations) Spirits (JU)  Tinctures (JU)	Liquid preparations for cutaneous application Shampoos Cutaneous foams Liquid preparations for oral use Oral solution, emulsion, suspension (EU) Powders and granules for oral solutions and suspensions Oral drops

Table 1. (continued)

JP14	USP24	EP2001
Aromatic water (JU)	Water, Aromatic (JU)	Syrups (H) Powders and granules for syrups
Lotions (JU)	Lotions (see Solutions or Suspensions) (JU) Lozenges Molded lozenges (pastilles) Compressed lozenges (Troche)	Nasal preparations Nasal drops and liquid nasal sprays Nasal powders Semi-solid nasal preparations Nasal washes Nasal sticks
Ointments (H)	Ointments (H)	Semi-solid preparations for cutaneous application
Creams (H)	Hydrocarbon bases Absorption bases Water-removable bases Water-soluble bases	Ointment (H) Creams (H) Gels (EU) Pastes (EU) Poultices
Ophthalmic ointments (H) Ophthalmic solutions (H)	Ophthalmic preparations Ointments (H) Solutions (H) Suspensions Strips Pastes (EU) Fatty paste Dental paste	Eye preparations Eye-drops (H) Eye lotions Powders for eye drops and eye lotions Semi-solid eye preparations (H) Ophthalmic inserts
Pills Plasters Powders (H)	Powders (H) Oral powders (H) Dusting powders (EU) Premixes <sup>a)</sup>	Powders, Oral (H) Effervescent powders Powders for cutaneous application (EU) Premixes for medicated feeding stuffs for veterinary use <sup>a)</sup> Sticks

Table 1. (continued)

JP14	USP24	EP2001
Spirits (JU)		
Suppositories (H)	Suppositories (H) Cocoa butter suppositories Cocoa butter substitutes Glycerinated gelatin suppositories Polyethylene glycol-base suppositories Surfactant suppository bases Tablet suppositories or inserts	Rectal preparations Suppositories (H) Rectal capsules Rectal solutions, emulsions, suspensions Powders and tablet for rectal solution and suspension Semi-solid rectal preparations Rectal foams Rectal tampons
Suspensions and emulsions	Suspensions (JU)	
Suspensions (JU)	Oral suspensions (EU)	
Emulsions (JU)	Topical suspensions Otic suspensions Ophthalmic suspensions (see Ophthalmic preparations)	
Syrups (H)	Syrups (see Solutions) (H) Systems Transdermal systems (EU) Ocular system Intrauterine system	Patches, Transdermal (EU)
Tablets (H)	Tablets (H) Compressed tablets Plain coated tablets (EU) Capsule-shaped tablets Molded tablets Tablet tinctures Hypodermic tablets Effervescent tablets (EU) Delayed-release tablet (EU) Extended-release tablet (EU)	Tablets (H) Uncoated tablets Coated tablets (EU) Film-coated tablet Chewable coated tablets Effervescent tablets (EU) Soluble tablets Dispersible tablets Gastro-resistant tablet (EU) Modified-release tablet (EU)



Table 2. Difference in definition of dosage forms among EP, USP and JP

製剤	USP24	EP2001	JP14
エアゾール剤	<p>霧状製剤に限定され、泡沫状、ペースト状製剤は含まれない。</p> <p>吸入剤の平均粒子径は5<math>\mu</math>m以下の記載あり</p> <p>定量噴霧形製剤の記載がある</p> <p>プロペラント、バルブ、アクチュエータ等の装置構成要素の記載あり</p> <p>製法の記載あり</p> <p>ラベリングの記載あり</p> <p>溶出物試験</p>	<p>泡沫状製剤が含まれる</p> <p>吸入剤の粒子径の制御について記載あり</p> <p>定量噴霧形製剤の規定がある</p> <p>プロペラント、バルブ、アクチュエータ等の装置構成要素の記載あり</p> <p>ラベリングの記載あり</p> <p>吸入剤に対する粒度試験</p> <p>吸入剤に対しては、1回噴霧用量に対する含量均一性試験</p> <p>吸入剤に対しては、1容器当たりの放出回数試験</p>	<p>泡沫状、ペースト状製剤が含まれる</p>
液剤	<p>適当な溶媒又は混合溶媒に薬物を溶解した液状の製剤。投与経路から、経口、局所液剤に分けられ、溶質、溶媒面からは、酒精剤、チンキ、水溶液に分けられる。</p>	<p>1) 局所皮膚用液剤 局所または経皮吸収による薬効を得るため、頭皮を含めた皮膚または爪に適用する液状、懸濁または乳化状の製剤。無菌試験、採取容量試験を適用する。</p> <p>2) 経口液剤 経口投与される液状、懸濁または乳化状の製剤。含量均一性又は質量偏差試験、用量または滴下用量均一性試験、採取容量試験を適用する。</p>	<p>液状の内用製剤又は外用製剤で、製剤総則中の他の製剤各条に該当しないもの</p>

Table 2. (continued)

製剤	USP24	EP2001	JP14
顆粒		薬物単独、または薬物と賦形剤の粉末粒子から造られる乾燥個体凝集体で、取り扱いできる程度の強度を有する。経口投与に使用され、飲み込んだり、噛んだり、溶液に分散したりして投与する。 顆粒には、コーティング顆粒、発泡顆粒、腸溶性顆粒、徐放顆粒がある。顆粒の容器は、容器の材質試験に適合する。	医薬品を粒状に製したものである。なるべく粒子のそろったものとする。10号ふるいを全量通過し、12号ふるいに残留するのは5%以下で、42号ふるいを通過するものは15%。
徐放性製剤	投与後、薬物が体内で長時間、利用できるように造られた製剤	特別の添加剤と特別の製法により造られる製剤で、薬物が放出される速度、場所、時間を調節した製剤。	薬効の発現時間の制御や副作用の低減を図る目的で、その製剤中の主薬の生体内への移行を調節するために、放出速度を制御した製剤
腸溶性製剤	腸溶性製剤は放出遅延製剤で、胃で分解する、あるいは胃に刺激性のある医薬品に対する製剤で胃を通過後、薬物を放出する	放出遅延製剤に相当し、胃液に抵抗性があり、腸内で薬物を放出する製剤	未定義
コーティング錠	伝統的には糖衣で被覆し、ワックスをかけて仕上げる。糖衣をかける前に、しばしば防水膜が施される。フィルムコートは、水溶性または分散性の被覆剤を用いて行うもので、薄いフィルムが錠剤に直接付着している。	天然、合成の様々な物質、ときには活性成分さえも用いて単層または多層の膜を施された錠剤で、薄いポリマーで被覆されたものはフィルムコーティング錠と呼ぶ。	未定義

Table 3. Definition of dosage forms listed in EP and USP but not in JP

製剤	USP24	EP2001	JP14
経皮吸収製剤	無傷の皮膚に適用するとき、薬物が皮膚を通じて循環血流中に到達する製剤で、通常、薬物の貯槽と放出制御膜から構成される。	無傷の皮膚に適用するとき、薬物が皮膚を通じて循環血流中に到達する製剤で、通常、製剤を保護するライナーが不随している。含量均一性と放出試験を適用する。	未収載
インプラント又はペレット	高純度の薬物を含む固形の固まりから成る無菌製剤で、注射器又は外科手術により投与する。長時間にわたり薬物を放出する。	注射で投与可能な大きさと形状の固体を含む無菌製剤で、長時間にわたり薬物を放出する。	未収載
注射固形製剤（散剤）	適当な溶媒を加えて液状注射剤とする	無菌溶媒を加えて振とうするとき、液体または懸濁溶液となる無菌性の固体または物質	未収載
懸濁注射用固形製剤	適当な溶媒を加えて懸濁注射剤とする	無菌溶媒を加えて振とうするとき、液体または懸濁溶液となる無菌性の固体または物質	未収載
灌注液	局所傷口の洗浄に用いる無菌溶液	手術の際など、局所傷口の洗浄に用いる無菌、等張の大容量水溶液	未収載
ジェル	小さな無機粒子からなる懸濁性または液が浸透した有機分子から半固形製剤である。ジェルは局所または体腔に適用する。	皮膚または粘膜表面に適用するゲル化液状製剤で、局所または経皮吸収による薬効を得るため、あるいは保護作用を目的とする。	未収載
ペースト	局所適用の半固形製剤で、単層の水性ゲルからなるものと、厚くて堅練りの脂肪ペーストからなるものがある。	皮膚適用の半固形製剤で、基剤に細かく分散した多量の固形物を含む。	未収載
ダスティングパウダー	局所適用の細かな散剤で、通常、100メッシュ篩を通過する	分散性の乾燥粒子から構成される皮膚適用散剤。単回投与散剤は含量均一性または質量偏差試験を適用する。	未収載

Table 3. (continued)

製剤	USP24	EP2001	JP14
発泡錠	酸性物質と炭酸ナトリウムを含む錠剤で、水があると二酸化炭素を発生する。服用前に水に溶解又は分散させ、直接服用しない。	酸性物質と炭酸塩または炭酸水素を含む素錠で、水があると二酸化炭素を発生する。服用前に水に溶解又は分散させる。	未収載
バッカル錠	口腔内粘膜から薬物を吸収させるべく頬内に挿入する製剤	未定義で口腔錠の範疇に入れられている。口腔錠は、徐放、局所作用又は薬物が口腔内の限られた部位から放出、吸収されるよう造られた製剤。	未収載
チュアブル錠	口の中で良い味を出し、簡単に飲めるように造られた噛んで服用する錠剤。蔗糖、マンニトール等を含む。	未定義。口腔錠は、徐放、局所作用又は薬物が口腔内の限られた部位から放出、吸収されるよう造られた製剤。	未収載
徐放錠	投与後、薬物が体内で長時間、利用できるように造られた製剤	特別の添加剤と特別の製法により造られる製剤で、薬物が放出される速度、場所、時間を調節した製剤。	未記載
徐放カプセル	同上	同上	未記載



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

厚生労働科学研究費補助金(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

研究要旨

日本薬局方(日局)に記載されている光学異性を有する医薬品(光学活性体、ラセミ体、ジアステレオマーなど)の化学名と構造式などの表記について、諸外国や国際機関の公定書(USP, EP, BP など)および承認医薬品集(USAN, BAN, INN など)との比較調査研究を行った。その結果、日局収載品では光学異性を有する医薬品の化学名と構造式についてほぼ整備が終了し、化学的にもまた国際調和の観点からも世界的に評価できる表示形式になっていることが明らかになった。平成14年12月、薬事・食品衛生審議会が「今後の日本薬局方のあり方について(薬食審第1210001号)」を答申し、保健医療上重要な医薬品の全面的収載による日本薬局方の充実の方針が示した。今後、短期間のうちに既承認医薬品(日局未収載医薬品)が日局に多く収載されることが予想される。しかし、これら日局未収載の光学異性医薬品では整備が全く行われていない。これらの構造式、化学名の表記様式を早急に整備し、我が国の光学異性を有する医薬品全体が、統一的な表示様式にもとづいて科学的に誤解を生じない形で表記されるようになることが望ましい。

A. 研究目的

日本薬局方(日局)には我が国で使用されているおもな医薬品1368品目(第14改正日局、および、第一追補)が収載され、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、光学異性を有する医薬品(光学活性体、ラセミ体、ジアステレオマー)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

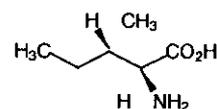
光学異性を有する医薬品(光学活性体、ラセミ体、ジアステレオマー)の化学構造式の表記方法については、1996年、WHOが、“The graphic representation of chemical formulae in the publications of the international non-proprietary names (INN) for pharmaceutical substances (WHO/PHARM/95.579)”の中で、構造表記法のガイドラインを示している。これは、光学異性を有する医薬品について、科学的に誤解が生じないように構造式の表記方法を示したものである。また、化学名の命名法に関しては、INNの承認に際して、できる限り光学異性を正確に表現するような命名法(IUPAC方式)が採用されている。このINN方式による構造式表記法と化学名の命名法は、医薬品の構造式と化学名に関する標準的なルールとなりつつある。この方式は、INN承認医薬品、米国薬局方(USP)などに採用されており、我が国の医薬品名称委員会でもこの方式に準拠して医薬品の化学名や構造式を決めている。本研究では、INN方式の表記法を調査し、日局を中心に記載方法を比較検討した。

## C. 研究結果

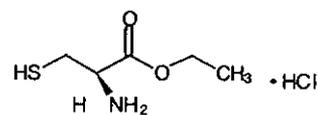
### C-1 構造式の表記法

1. 不斉炭素の表記: WHOの構造式表記のガイドラインでは、不斉な炭素の立体構造を表示するには、通常のコネクション線(normal thickness line)に加えて、くさび形の線(filled wedged line)と破線(broken line)を用いて表示するよう指示している。日局では、日局13まで、アミノ酸とその誘導体およびアミノ酸類

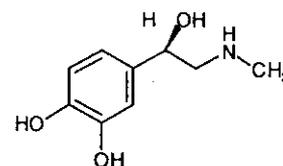
似体(L-イソロイシン、塩酸 L-エチルシステイン、エピネフリンなど)や、一部の糖類(キシリトールなど)ではこの表記法を採用せず、通常のコネクション線と2つの破線を用いて不斉炭素を表示していた。これらについては、日局14において、WHOのガイドラインに従った立体表記が採用され、諸外国の局方などと整合した表記法になった(下図)。しかし、日局未収載の医薬品については、構造式の整備がなされていないので、今後の統一的な表記に変更される必要がある。



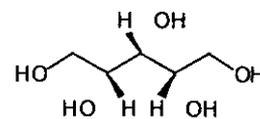
L-イソロイシン



塩酸 L-エチルシステイン



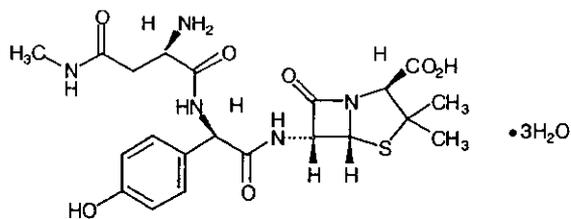
エピネフリン



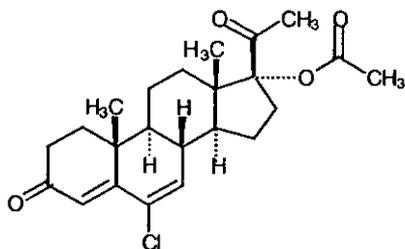
キシリトール

図1

また、WHOのルールでは、不斉原子に水素原子が結合している場合には、水素原子記号を表示する。日局14では、不斉炭素に付加した水素原子がすべて表記され、不斉が明示されるようになった。



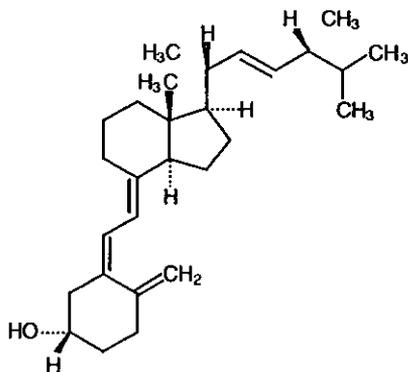
アスポキシシリン



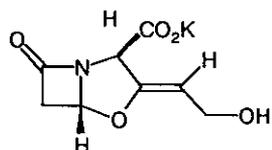
酢酸クロルマジノン

図2

2. *E*, *Z* の表記: 二重結合が、(*E*)-isomer であるか (*Z*)-isomer であるかが明らかなきには、構造式で明示する。



エルゴカルシフェロール

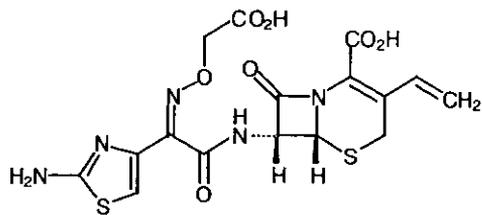


クラブラン酸カリウム

図3

日局14では、二重結合の *EZ* が明らかな化合物では、構造式が *EZ* を明示するようになった。

オキシム構造についても、同様な表記がなされている。

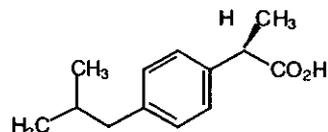


セフィキシム

図4

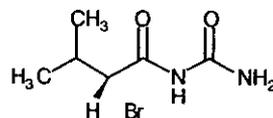
以上のように、日局14 収載品目では、*EZ* が明らかな場合、構造式に *EZ* が明示されるようになった。

3. ラセミ対の表記: 医薬品がラセミ体混合物である場合には、(*R*)体の構造を表記し、右横に「及び鏡像異性体」(and enantiomer)と表示して、ラセミ体混合物であることを明示する。



及び鏡像異性体

イブプロフェン

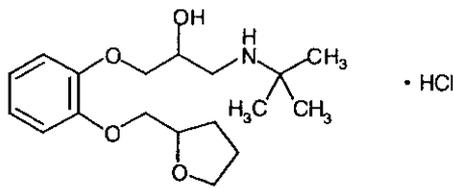


及び鏡像異性体

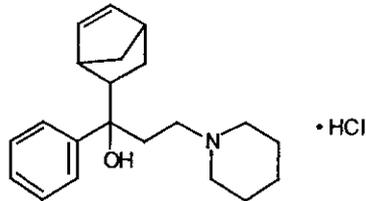
ブロモワレリル尿素

図5

4. 不斉が不明な炭素原子の表記: 不斉が明らかでない炭素原子は、通常の結合線 (normal thickness line) を用いて表示する。



塩酸ブフェトロール



塩酸ビペリデン

図6

5. エピマーの表記: WHO は、医薬品がエピマーの混合物である場合、エピマー炭素に星印(\*)をつけ、「epimer at C\*」と表示することを推奨している。日局 14 第1追補に新収載されたセフポドキシムプロキセチル、及び、フェネシリンカリウムは、この様式に従いエピマー炭素に星印(\*)が付けられ、「及び C\*位エピマー」表記がされた。

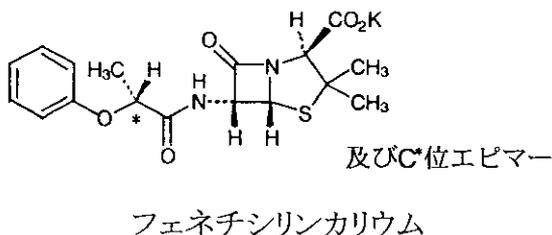
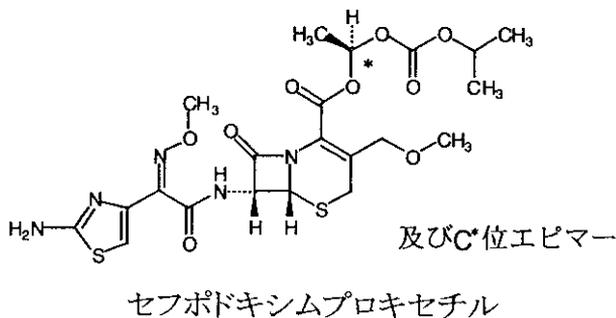


図7

以上の構造式はすべて日局 14 から転載したものであり、それらは WHO の提案に合致している。諸外国の局方でも、USP, EP, BP などすべてこの様式の表記法が採用されており、これらの表記法が医薬品の構造表記の基準として世界的に定着しつつある。医薬品の本質である化学構造を、実体に即して正しく明確に記載することは、医薬品の規格書としての局方の使命であり、我が国の局方未収載医薬品についても、早急にこのような表記方式にあらためられることが望ましい。

## C-2 化学名の命名法

1. 不斉炭素の表記: WHO による医薬品の化学名の命名は、IUPAC の命名法に依っている。不斉炭素は、*R*, *S* 表記してその立体構造を表示する。また、その位置番号を *R*, *S* の前に付けるのが、ルールである。また、ラセミ体混合物の場合には、(*RS*)表示する。日局 14 ではこのルールに従って化学名が命名されている。

◎*R*体あるいは *S*の例:

塩酸 L-エチルシステイン

Ethyl (2*R*)-2-amino-3-sulfanylpropanoate monohydrochloride

L-イソロイシン:

(2*S*,3*S*)-2-Amino-3-methylpentanoic acid

アスポキシシリン

(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2*R*)-2-[(2*R*)-2-Amino-3-methylcarbamoylpropanoylamino]-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl-amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid trihydrate

◎ラセミ体の例:

イブプロフェン

(*RS*)-2-(4-Isobutylphenyl)propanoic acid

ブロモワレリル尿素

(*RS*)-(2-Bromo-3-methylbutanoyl)urea

## 2. *EZ* 異性体の表記:

### ◎ラセミ体の例:

エルゴカルシフェロール

(3*S*,5*Z*,7*E*,22*E*)-9,10-Secoergosta-5,7,10(19),22-tetraen-3-ol

クラブラン酸カリウム

Monopotassium

(2*R*,5*R*)-3-[(1*Z*)-2-hydroxyethylidene]-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate

セフィキシム

(6*R*,7*R*)-7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-[(*Z*)-carboxymethoxyimino]acetyl-amino]-8-oxo-3-vinyl-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid

### ◎立体構造が不明な化合物の例

塩酸ブフェローロール

1-*tert*-Butylamino-3-[2-(tetrahydrofuran-2-ylmethoxy)phenoxy]propan-2-ol monohydrochloride

塩酸ビペリデン

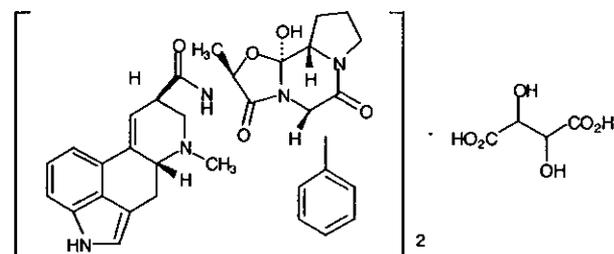
1-(Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)-1-phenyl-3-(piperidin-1-yl)propan-1-ol monohydrochloride

## C. 結論および考察

本年度は、日局 14 に記載されている光学異性を有する医薬品(光学活性体、ラセミ体、ジアステレオマーなど)の化学名と構造式などの表記について、諸外国や国際機関の公定書(USP, EP, BP など)および承認医薬品集(USAN, BAN, INN など)との比較調査研究を行った。その結果、日局収載品では光学異性を有する医薬品の化学名と構造式についてほぼ整備が終了し、化学的にもまた国際調和の観点からも世界的に評価できる表示形式になっていることが明らかになった。しかし、幾つかの収載品目について、立体構造上、諸

外国との整合性がとれていないものがある。

その例を一つ挙げる。日局の「酒石酸エルゴタミン」は、

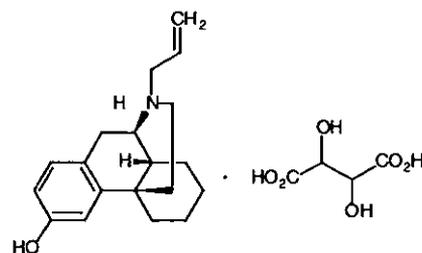


(5'*S*)-5'-Benzyl-12'-hydroxy-2'-methylergotaman-3',6',18-trione hemitartrate

図8 酒石酸エルゴタミン

であり、構造式、化学名ともに、酒石酸部分は不斉表示がない。

「酒石酸レバロルフアン」も同様である。



17-Allyl-3-hydroxymorphinan monotartrate

図9 酒石酸レバロルフアン

酒石酸部分に不斉表示がないのは、酒石酸の立体構造が不明であることを示している。しかし、諸外国の公定書や医薬品集、例えば、USP では、酒石酸部分が光学活性表示されているものもある。これらは、光学活性な塩基性物質の酒石酸塩であり、実際に医薬品として使用されている化合物の構造を調べることで、酒石酸部分の構造を明らかにすることも可能である。これらについては、立体構造ならびに化学名表記法が実体に即した形で整備されることが必要である。

平成 14 年 12 月、薬事・食品衛生審議会が「今後の日本薬局方のあり方について(薬食審第 1210001 号)」を答申し、保健医療上重要な医薬品の全面的収載による日本薬局方

の充実の方針が示した。今後、短期間のうちに既承認医薬品(日局未収載医薬品)が日局に多く収載されることが予想される。しかし、これら日局未収載の光学異性医薬品では整備が全く行われていない。これらの構造式、化学名の表記様式を早急に整備し、我が国の光学異性を有する医薬品全体が、統一的な表示様式にもとづいて科学的に誤解を生じない形で表記されるようになることが望ましい。

#### D. 研究発表

- 1) 宮田直樹、中野達也、「日本薬局方の試験法に関する研究:日本薬局方収載医薬品などの名称、構造式、化学名の国際調和」、医薬品研究、33(12), 770-774(2002)。
- 2) 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