

与えられる承認規格において規定されていた。それ故、既存の抗生物質医薬品製剤を日局に収載するに際して規格項目を整備するには、「局外規第4部」に記載されている公表規格項目と製造会社の所有する承認規格書に記載されている規格項目を併せて医薬品各条原案を作成する必要がある。

第15改正薬局方の新規優先収載品目につき、当該製剤の先発品の製造会社に日局の形式に従う医薬品各条の素案の作成を依頼し、提出された素案は「抗生物質委員会」において詳細な審議が行われ、素案を作成した製造会社との調整を経て日局医薬品各条の原案が作成され、日局の広報誌であるJPFに掲載してパブリック・アセスメントを得る行程が踏まれている。その行程において明らかにされてきたことは、製造会社が作成する素案の多くは、従来の「日抗基」及び現行の「局外規第4部」の概念に基づく承認規格書を日局医薬品各条の形式に書き換えたものであり、必要とされる規格項目が欠如している場合が多く、規格値は承認規格のままで提案されていて、実際に施行された試験の結果に基づく規格値が提案されていない場合が多いことであった。

医薬品の規格として最も重要であると考えられる含量規定をみると、大多数の素案において、従来の「日抗基」、「局外規第4部」及び承認規格に規定されている“90～120%”の規格値を提案している。「日抗基」の概念では、抗生物質医薬品は、その生物活性を微生物学的方法により直接定量できることを重視して、微生物学的定量法を第一義とし、同法により得られる結果と摺り合せが可能である場合に限り、第二義的に物理化学的な定量法の採用を許容してい

た。第一義とされる微生物学的定量法の試験の誤差を勘案して、含量規定は“90～120%”という幅を設定しているのであり、精度の高い物理化学的な定量法を用いる場合には、このような含量幅は許容されないものである。既に、第14改正薬局方及びその第1追補に抗生物質医薬品原薬147品目が収載されており、その含量規定が物理化学的定量法である液体クロマトグラフ法による場合には、含量規定が定量試験の実測値に基づいて厳密に設定されているのであるから、製剤についても、液体クロマトグラフ法が採用されるならば、当該製剤の含量規定は試験の実測値に基づいて厳密に設定されるべきであるが、実際に製造会社から提案された素案の多くは、従来の承認規格書にある含量規定であった。当然のことながら、含量規定は当該製剤の安定性との絡みで設定されなければならない、一定の貯蔵期間を経た製剤が規格値の範囲の力価を有していることが必要である。「抗生物質委員会」における審議では、実際に実施された定量試験の結果と当該製剤の安定性試験結果を勘案した上で、実測値に基づく含量規格値の設定を製造会社に提案している。

日局収載の医薬品製剤に必須事項として設定されている薬効成分の確認試験は、従来の「日抗基」及び「局外規第4部」に収載の抗生物質医薬品製剤には設定されていなかった。「日抗基外規格」として製造会社に与えられる承認規格にも、確認試験が規定されていない品目が多かった。今般の抗生物質医薬品製剤の日局収載作業においては、全ての品目について確認試験の設定が行われている。製造会社から提出される医薬品各条の素案では、従来の「日抗基」の

原薬の確認試験として採用されていた、薬効成分の分子中の官能基を検出するための呈色反応を採用している場合が多いが、例えばアミノ基を検出するニンヒドリン呈色反応は、アミノ基を有する物質であれば陽性反応を呈するという、極めて特異性の低い確認試験であり、今日の科学水準から鑑みて、適切な試験法とは考えられない。第15改正薬局方の医薬品各条原案の作成方針において、確認試験には特異性の低い呈色反応に代えて、特異性の高い物理化学的な試験法の採用を推奨しており、今般の抗生物質医薬品製剤の日局収載においては、全ての収載候補品目について、特異性の高い適切な確認試験が設定されるべく検討することが必要である。

製剤の純度に関する規定うちの類縁物質の規定についても、日局収載の候補品目とされる抗生物質医薬品製剤の全てにおいて検討が必要である。従来の「日抗基」及び「局外規第4部」における抗生物質医薬品の品質管理の概念においては、生物活性を有する副成分に関しては規定していたが、生物活性を有しない微量の類縁物質に関しては、主成分の活性及び活性測定に影響を及ぼす場合や、当該類縁物質が毒性を示す場合などの特別な場合を除いては、規定を設けていなかった。抗生物質医薬品については、製剤が不安定であるために経時的に類縁物質が増加する場合であっても、全体的な生物活性を指標として品質管理を行うので、類縁物質が生物学的に不活性であれば全体的な生物活性の低下として、当該医薬品は規格に適さなくなるという考え方がなされていた。医薬品の分析技術が進歩し、国際的に医薬品中に含まれる類縁物質の管

理に関する論議が高まっている状況を鑑みて、抗生物質医薬品に関しても、従来よりも厳密な類縁物質の管理が行われなければならない。

抗生物質医薬品の定量法に関しては、上述の含量規定を併せて、最も検討課題が多い事項である。従来の「日抗基」及び「局外規第4部」においては、“抗生物質”という定義の下に、天然物の混合物から成る医薬品も半合成の製造工程を経て製される単一成分の医薬品も、一律の概念に基づいて規定してきた。天然物の混合物を物理化学的定量法で管理するのは不可能であるが、その逆に、半合成による単一成分を微生物学的定量法で管理することは不合理である。各々の医薬品に応じた品質管理の方法を設定すべきであるが、抗生物質医薬品に関しては、薬事法第42条に拠る基準である従来の「日抗基」の概念に従って、一律の規定がなされてきたのである。その反面、昭和55年頃からの抗生物質医薬品の発展は著しく、70品目以上の新規の原薬から製される製剤が製造されるようになっている。今般の抗生物質医薬品製剤の日局収載作業において、“抗生物質”を一律の概念で取扱うことなく、各々の品目に応じて適切な規格及び試験法を設定する方針で検討が進められていることは、医薬品の品質確保という観点において極めて意義があることと考えられる。

E. 結論

本分担研究においては、「薬局方外基準書の有効活用による日局の質的向上」の主題の下に、第15改正薬局方に新規優先収載が予定されている79品目の抗生物

質医薬品製剤の日局収載に際して、それらの製剤を収載する既存の規格書である「日本薬局方外規格第四部（抗生物質医薬品）」（「局外規第4部」）の有効活用法を調査研究した。平成14年度の本分担研究として報告した抗生物質医薬品原薬の第14改正薬局方及びその追補1への収載作業に比して、抗生物質医薬品製剤の日局収載作業は非常に複雑である。抗生物質医薬品は、同じ原薬から複数の剤型の製剤が製される場合が多く、それら製剤の投与対象患者が高齢者であったり、幼児であったりするために、適用上の配慮（経口剤の服用の容易さ、注射部位の疼痛や組織傷害の軽減など）がなされた特殊な剤型がある。同じ「注射用〇〇〇」という製剤の医薬品各条に、静注用、点滴静注用キット、筋注用という異なる剤型の製剤がある場合に、如何なる形式で規格及び試験法を設定すべきであるかという検討課題などがある。

本分担研究は、薬事食品衛生審議会日本薬局方部会の「抗生物質委員会」における新規収載品目の医薬品各条の審議と併行して行われてきており、その調査研究の成果は、逐次、同委員会における審議に反映されてきた。日局収載医薬品の医薬品各条に記載が必要とされる規格項目に関して、製剤により「局外規第4部」を有効活用できる場合、製造会社に与えられた承認規格に

拠らなければならない場合、さらには、「局外規第4部」にも承認規格にも規定されておらず、新たに設定しなければならない場合があり、その対応策は品目に応じて検討することが必要であった。

上記の研究結果及び考察の項目に述べたように、多くの問題点があり、その対応策は多様であったが、第15改正薬局方に新規優先収載が予定されている79品目の抗生物質医薬品製剤の医薬品各条を作成する作業において、日本薬局方外規格書である「局外規第4部」は、最大限に有効活用し、同規格書に欠如している規格項目については、製造会社に与えられた承認規格を活用し、双方において規定されていない規格項目については、新たに規格及び試験法を設定するための検討が必要であった。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 第十五改正日本薬局方新規優先収載品目（第一次分）

【抗生物質 36 製剤】

注射用アンピシリンナトリウム・ スルバクタムナトリウム	セフジニルカプセル セフジニル散
注射用イミペネム・ シラスタチンナトリウム	注射用セフトジジム セフテラムピボキシル散
注射用塩酸セフェピム	セフテラムピボキシル錠
注射用塩酸セフォゾプラン	注射用セフトリアキソンナトリウム
注射用塩酸セフォチアム	セフポドキシムプロキセチル錠
塩酸セフカペンピボキシル散	注射用セフメタゾールナトリウム
塩酸セフカペンピボキシル錠	注射用パニペネム・ベタミプロン
注射用塩酸バンコマイシン	注射用ピペラシリンナトリウム
クラリスロマイシン錠	ファロペネムナトリウム錠
セファクロルカプセル	シロップ用ファロペネムナトリウム
セファクロル細粒	注射用フロモキセフナトリウム
セファクロル徐放顆粒	注射用ホスホマイシンナトリウム
セファクロル徐放カプセル	リファンピシнкаプセル
注射用セファゾリンナトリウム	硫酸アルベカシン注射液
注射用セフォペラゾンナトリウム・ スルバクタムナトリウム	注射用硫酸セフピロム リン酸クリンダマイシン注射液
セフジトレンピボキシル散	ロキシスロマイシン錠
セフジトレンピボキシル錠	

表2 第十五改正日本薬局方新規優先収載品目（第二次分）

【抗生物質 43 製剤】

注射用アズトレオナム	セファドロキシルドライシロップ
アムホテリシンB錠	セファレキシンカプセル
アムホテリシンBシロップ	セファレキシンドライシロップ
注射用アムホテリシンB	セフィキシムカプセル
アモキシシリンカプセル	注射用セフチゾキシムナトリウム
注射用アンピシリンナトリウム	セフロキサジンドライシロップ
エリスロマイシン錠	トシル酸スルタミシリン錠
注射用塩酸イダルピシン	トブラマイシン注射液
塩酸クリンダマイシンカプセル	注射用ベンジルペニシリンカリウム
注射用塩酸スペクチノマイシン	ホスホマイシンカルシウムカプセル
注射用塩酸ドキシソルピシン	注射用マイトマイシンC
塩酸ピブメシリナム錠	ムピロシンカルシウム水和物軟膏
塩酸ミノサイクリン錠	注射用メロペネム三水和物
注射用塩酸ミノサイクリン	硫酸アミカシン注射液
塩酸リンコマイシン注射液	注射用硫酸アミカシン
吉草酸ベタメタゾン・	硫酸イセパマイシン注射液
硫酸ゲンタマイシン軟膏	硫酸ゲンタマイシン点眼液
グリセオフルビン錠	硫酸シソマイシン注射液
酢酸ミデカマイシンドライシロップ	硫酸ジベカシン点眼液
ジョサマイシン錠	注射用硫酸ストレプトマイシン
セファトリジンプロピレングリコール	注射用硫酸ペプロマイシン
ドライシロップ	ロキタマイシン錠
セファドロキシルカプセル	

厚生労働科学研費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）
分担研究報告書

日本薬局方作成基本方針を踏まえた日本薬局方の質的向上に関する研究
－（その3）標準品の整備及び充実による日本薬局方の質的向上－

分担研究者 村井敏美 財団法人日本公定書協会 大阪分室長
分担研究者 谷本 剛 国立医薬品食品衛生研究所大阪支所 薬品試験部長

研究要旨 標準品は、医薬品の品質評価試験の信頼性や客観性の確保に必須のものであることから、その整備及び充実の日局の質的向上を図る上で非常に重要である。本研究では、日局標準品の速やかな整備・充実方策を策定するための指針として、日局標準品のあり方を明確にし、それを踏まえた上で標準品整備をめぐる問題点を分析、提示することを目的とした。その結果問題点として、日局委員会の標準品設定の考え方や手順に不明確な点が多いこと、日局委員会と標準品製造機関との間の情報交換が乏しいこと、国際整合性の確保に関する視点が欠落していることなどを含む主要 8 項目を行政当局に提示した。更に、標準品の整備、充実をはかる上では標準品の高度品質管理技法の確立が不可欠との観点から、保存安定性の問題が懸念される生物薬品標準品について、長期保存安定性予測システム及び *in vitro* 活性評価システムの構築に関する基礎検討を行った。その結果、たんぱく質やペプチド医薬品についても本質的には速度論的解析は可能であり、加速試験によってある程度の安定性予測は可能なことを示唆する成績を得た。また従来動物実験に依っていた性腺刺激ホルモンの活性評価が培養細胞を指標細胞として簡便かつ高感度に行えることが示唆された。

協力研究者	
中川 ゆかり	財団法人日本公定書協会 大阪分室
開原 亜樹子	同上
中田 淳子	同上

標準品の整備、充実をはかる上では標準品の高度品質管理技法の確立が不可欠との観点から、化学薬品標準品と比較して保存安定性の問題が懸念される生物薬品標準品について、長期保存安定性予測システム及び *in vitro* 活性評価システムの構築に関する基礎検討を行った。

A. 研究目的

標準品は、医薬品の品質評価試験の信頼性や客観性の確保に必須のものであることから、その整備及び充実の日局の質的向上を図る上で、また信頼性を確保する上で非常に重要である。初年度の研究において、日局における標準品の整備状況は米国及び欧州の薬局方と比較して著しく立ち後れていることを明らかにした。そこで本年度は、日局標準品の速やかな整備方策を策定するための指針として、日局標準品の考え方、あり方を明確にし、それを踏まえた上で標準品整備をめぐる問題点を分析、提示することを目的とした。更に、

B. 研究方法

1. 日局標準品のあり方と問題点

日局標準品の整備、充実をはかる方策を定めるためには、日局標準品の実態と問題点を正確に把握する必要がある。そのためにまず、日局標準品や他の医薬品規格書標準品について、それらの位置づけや定義を比較検討することにより、日局における標準品の考え方を明確にする。更に、一般化学分析における標準物質の定義や必要条件も参考としながら、日局標準品のあり方について考察し、そのあり方を踏まえた上で標準品整備をめ

ぐる問題点を分析する。

II. 生物薬品標準品に関する高度品質管理技法の開発

たん白質やペプチドから成る生物薬品標準品は、化学薬品標準品と比較して安定性が懸念されるため、より厳密な品質管理が必要とされる。そこで本研究では、生物薬品標準品について、長期保存安定性予測システムの構築と、培養細胞を用いた簡便かつ高精度な *in vitro* 活性評価システムの構築について検討する。

II-1. 長期保存安定性予測システムの開発

医薬品の安定性予測の基本的な方法として、アレニウスの式による分解速度の予測が知られている。生物薬品標準品については分解機構が単純ではなくアレニウス式では直線的なプロットが得られ難いと予想されるが、実際に検討はされていない。そこで本研究では、いくつかの生物薬品標準品をモデルとしてアレニウス式の安定性予測法としての有用性の有無を実験的に検討する。

II-2. 培養細胞を用いた活性評価システムの開発

生物薬品標準品には動物実験により活性を測定するものが多いが、動物実験は多大な労力と費用を必要とすることから、これが精密な品質管理を実施する上での隘路となっている。そこで本研究では、そのような標準品の一つとして胎盤性性腺刺激ホルモン (HCG) 標準品を取り上げ、HCG に応答して progesterone を産生する細胞株を指標細胞とすることにより、簡便かつ高精度な assay システムの構築を試みる。

以上、本研究はヒト又は動物を用いた研究ではないので、倫理面の問題は特にない。

C. 研究結果

I. 日局標準品のあり方と問題点

I-1. 日局標準品のあり方

日局以外の医薬品にかかわる公定規格書としては、薬事法に基づくものとして「生物学的製剤基準」や「放射性医薬品基準」など、また薬事法に基づく法令によるものとして「日本薬局方外医薬品規格」、「日本薬局方外生薬規格」、「医薬品添加物規格」などがある。これらを見ると、標準品の規定の仕方は規格書によって二つに分かれることがわかる。一つは公的に供給される標準物質

を標準品として規定している規格書、もう一つは原則として標準物質が供給されるわけではなく、標準品の品質規格のみ規定している規格書である。前者は日局と生物学的製剤基準であり、それら以外の規格書は後者に属する。平成 14 年度に時限的に組織された「公定書標準品整備検討委員会」では、医薬品の試験に用いる標準品の定義を定め、いわゆる標準として用いる物質の総称である「標準物質」の中で公的に供給される、医薬品の試験用途に相応しい品質であることが保証された標準物質が「標準品」であり、品質規格のみ規定したものは「標準品」には該当しないとしている。日局が公的に供給される「標準品」を規定していることは、計測値に高い信頼性を要求していることを示すものであり、供給される日局標準品にも当然高い品質及び信頼性が求められる。

標準品に求められる条件としては、「値付けが適切になされていること」と「安定して供給されること」の2点が特に重要と考えられる。日局標準品は中立性、唯一性を有する国家標準品であることから、「値付け」等の品質については国家的な信頼性が賦与されるべきものであり、基本的には国自らが責任を持って値付けし、維持・供給すべきものと考えられる。しかしながら、日局標準品の現状に鑑み、製造・供給機能の抜本的な体制強化をはかる上では民間の能力の活用は不可欠であり、適切な官民分担が重要と考えられる。

日局標準品の値付けに関しては、科学的な観点からの適切さに加えて、国際整合性の確保が重要であると考えられる。近年、国際的な経済取引の効率化、公正性の確保の観点から、適合性評価における計量標準の相互認証もしくは国際整合性が要求されるようになってきている。したがって今後、国際整合性の確保は日局標準品のあり方として非常に重要になってくると考えられる。

I-2. 日局標準品の問題点

上記の日局標準品のあり方を踏まえ、日局標準品がかかえる問題点を標準品の 1) 設定、2) 製造・供給、3) 利用、の各段階に分けて分析する。

1) 標準品設定段階

新規日局標準品の設定は日局標準品委員会が審議に当たるが、標準品に関する審議手順や審議事項が標準化されていないため、標準品設定の考え

方や手順に不明確な点が多い。また日局委員会における標準品の審議においては、円滑な供給を確保するために標準品製造機関との情報交換は密に行われなければならないが、現状では原料入手や製造機関の製造能力の検討なしに審議が進められたり、製造に必要な情報の製造機関への提供が遅れたりする場合がある。このような審議体制の不備に加えて、現在、経済活動のグローバル化の中で分析面での国際整合性を確保するために、製造、認証等に際して国際ルールに合致した標準物質の供給、利用が求められているが、日局標準品についてはこのような国際整合性の確保に関する視点が欠落していると考えられる。

本研究では、標準品審議体制の不備を踏まえ、局方委員会における新規化学薬品標準品の「品質標準」の審議、設定に必要な資料を整備するための方策として、『標準品品質標準』原案の提出資料とその作成方法』と題する指針を作成し(資料1)、本指針を各条原案作成会社に提示することを提案した。本指針は、局方委員会における標準品の適切かつ速やかな審議に役立つのみならず、標準品製造機関へ開示すべき情報の整備にも有用であることから、新規標準品の確立、製造、並びに恒常的品質確保の各段階に少なからず資することが期待される。

2) 製造・供給段階

初年度の本研究によって明らかになったように、日局標準品の品目数は USP 及び EP 標準品の品目数に比べて圧倒的に少なく、標準品の製造・供給体制も著しく立ち後れていることを認めざるを得ない。事実、USP では 120 名を超えるスタッフが標準品の製造・頒布に携わっているが、日局標準品関係の業務に係わる人員は現状で 20 名に満たない。したがって日局標準品の整備には、製造・供給機能の抜本的な体制強化を図ることが肝要である。人員・設備・予算面を拡充し、総合的、集中的に取り組むには、今後民間の能力の活用が不可欠と考えられるが、民間団体等の活用には標準品製造事業者としての能力の認定制度、およびそれらが製造する日局標準品の認証の仕組みがまず確立されなければならない。また標準品製造に係わる最も深刻かつ現実的な問題点として、標準品原料が長期に亘って安定的に供給され

る保証がないことが挙げられる。たとえば製薬企業の吸収合併等により原料が生産中止となる事態は十分予測される。標準品原料の恒常的供給をいかに確保するか、また原料の供給が万一途絶えた時に規制当局としてどのように対処するかについて検討しておく必要がある。

3) 利用段階

円滑な標準品供給を確保するためには適切な供給バランスを保つ必要があることから、需要に係わる適性利用の普及は重要であるが、適切かつ効果的な、また効率の良い使用法を定めた標準品の利用指針は策定されていない。また現状では、日局標準品が本来の目的以外にも使用されている場合も少なくないと考えられる。今のところ、行政的には日局試験に自家標準物質(二次標準)の使用は認められないとされているが、科学的には適正に設定された自家標準物質の使用は許容され得るものである。いかにしてトレーサビリティを確保するかの問題はあるが、適切な自家標準物質の利用は標準品の大量消費の抑制による標準品需給バランスの確保にもつながるものと考えられることから、今後検討を要する課題と言える。

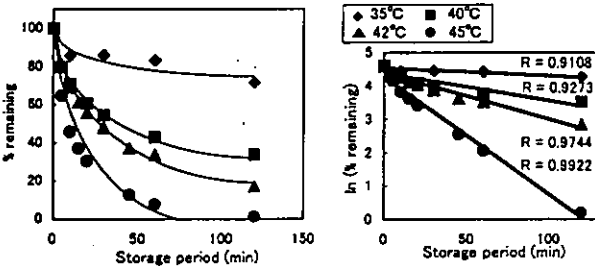
II. 生物薬品標準品に関する高度品質管理技法の開発

II-1. 長期保存安定性予測システムの開発

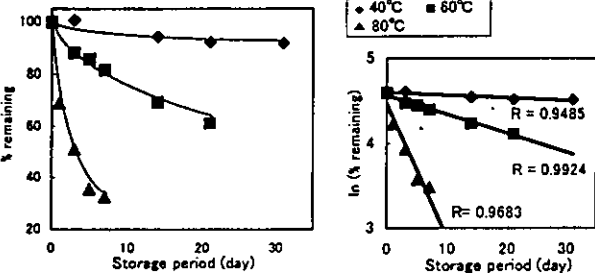
生物薬品標準品として、HPLC での定量が可能な日局セクレチン標準品(ブタ上部小腸粘膜からの抽出精製品)及び日局脳下垂体後葉標準品のバソプレシン(合成ペプチドホルモン)を選んだ。また対照として、アレニウス式を満足することが知られている β -ガラクトシダーゼについて検討した。Fig. 1 左に、 β -ガラクトシダーゼ(水溶液)、セクレチン(固体状態)およびバソプレシン(固体状態)を各種温度で保存したときの変性の時間曲線を示した。Fig. 1 右は縦軸を残存量の対数としてプロットしたものであるが、 β -ガラクトシダーゼと同様、セクレチンとバソプレシンについても回帰式は良好な直線性を示し、いずれについても擬一次式の適用が可能であることが示唆された。得られた回帰式の勾配より速度定数 k を求め、各測定温度における $\ln k$ を縦軸に、各測定温度の絶対温度の逆数 ($1/T$) を横軸にとったアレニウスプロットを Fig. 2 に示した。これらから分かる

ように、セクレチンとバソプレシンは、 β -ガラクトシダーゼと比較して遜色のない良好な直線性を示すことが明らかとなった。そこでこれらのアレニウス式を用いて、 β -ガラクトシダーゼ、セクレチン、及びバソプレシンにつき、25°C、5°C、あるいは-20°Cで保存した時に10%の変性が生じる保存期間を外挿により求めたところ、Table 1に示す結果が得られた。

β -galactosidase



Secretin



Vasopressin

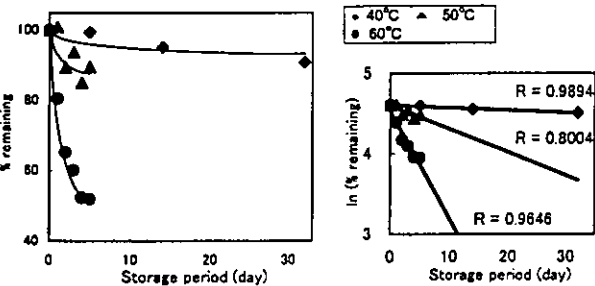


Fig.1. Thermal stability of β -galactosidase, Secretin and Vasopressin

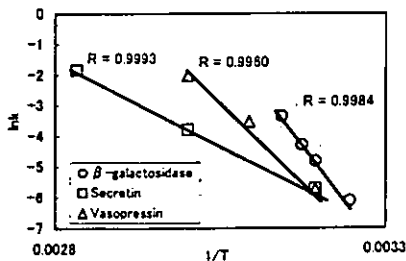


Fig.2. Arrhenius plot analysis of the thermal stability

Fig.2. Arrhenius plot analysis of the thermal stability

Table 1. Estimated storage period which causes 10% degradation of the stored material.

Stored materials	Estimated period* when stored at		
	25°C	5°C	-20°C
β -galactosidase	15.5 h	1.2 y	(16,000 y)
Secretin	6.2 m	6.7 y	300 y
Vasopressin	2.3 m	20.8 y	4700 y

*h, hours; m, months; y, years

11-2. 培養細胞を用いた活性評価システムの開発

HCG に応答して progesterone を産生することが知られているマウス間質細胞株 MLTC-1 (Murine Leydig Tumor Cells-1) を 2.64×10^4 cells/0.4 ml/well となるように 48 well プレートに播き、48 時間培養後洗浄して、0.01 あるいは 0.1 units/ml の濃度の HCG を含む培養液で 1~24 時間培養した。培養期間中、培養上清中の progesterone 濃度を EIA で経時的に測定するこ

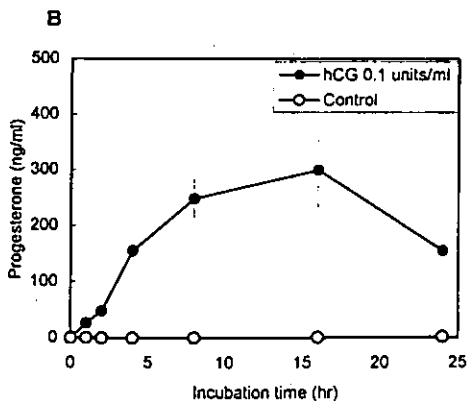
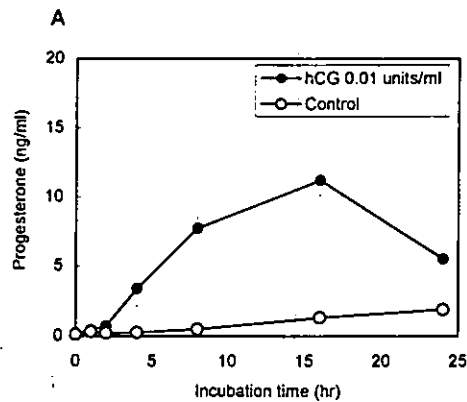


Fig.3. Kinetics of progesterone release from MLTC-1 cells induced by human Chorionic Gonadotropin (hCG).

とにより progesterone 産生のタイムコースを調べた。Fig.3A 及び B に示したように、いずれの HCG 濃度においても培養後約 4 時間から有意かつ充分量の progesterone 産生が認められ、約 16 時間で培養液中の濃度はピークに達した。この結果を踏まえ、目的とする HCG アッセイ系では MLTC-1 細胞を HCG で 4 時間刺激培養することとした。次に、MLTC-1 細胞を各種濃度 (0.0001 ~ 10 units/ml) の HCG を含む培養液で 4 時間培養し、培養上清中に含まれる progesterone 濃度を測定した。その結果、Fig. 4 に示したように、MLTC-1 細胞は HCG 濃度 0.003 units/ml から 0.1 units/ml の間で濃度依存的に HCG に応答して progesterone を産生することが明らかとなった。

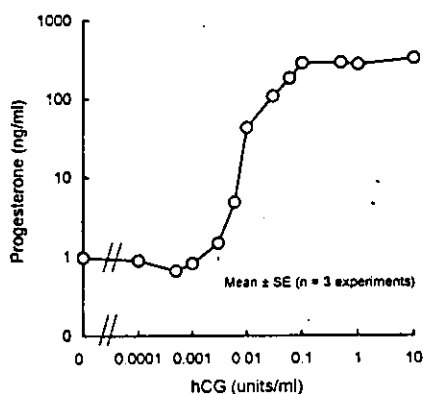


Fig.4. Release of progesterone from MLTC-1 cells induced by Japanese Reference Standard hCG.

D. 考察

1. 日局標準品のあり方と問題点

標準品は各種の化学分析や活性の測定において定量的な目盛りの役割を果たすとともに、機器の使用条件、特性、分析者の差違等を補正する役割を担っており、標準品の使用による客観性の確保は、各種の規制、相互比較、また安全対策の基盤として不可欠である。初年度の本研究により、日局における標準品の整備状況は米国及び欧州の薬局方と比較して著しく立ち後れていることが判明した。日局標準品は各種医薬品規格書の中核をなす規格書の標準品であることから、その速やかな整備は焦眉の課題であるが、拙速は避けねばならない。その整備方を定める上での指針と

するべく、日局標準品のあり方と問題点について検討した結果、以下の事項が問題点として重要と考えられた。

- ①日局委員会の標準品設定の考え方や手順に不明確な点が多い。
- ②日局委員会と標準品製造機関との間の情報交換が乏しい。
- ③国際整合性の確保に関する視点が欠落している。
- ④人員・設備・予算面で標準品の製造・供給体制が貧弱である。
- ⑤民間の能力を活用するための法的基盤の整備がなされていない。
- ⑥標準品原料の長期に亘る安定供給の保証がない。
- ⑦適正を欠いた使用による目的外消費が少なくない。
- ⑧自家標準物質（二次標準）の使用に関する検討がなされていない。

これらの中で①は日局委員会の問題であり、標準品として供給すべきものは何か、またその規格はどうあるべきかなど、日局標準品に関する明確な理念を日局委員会が確立し、各種の委員会の間で共通理解を形成することが必要である。また②については、「各条の審議」と「標準品の製造」は全く次元の異なる事項であることから、日局委員会と標準品製造機関との間での密な情報交換は必須である。

③の国際整合性は日局標準品だけの問題ではなく、米国薬局方 (USP) 標準品、欧州 (EP) 薬局方標準品についても同様である。現在、日米欧医薬品規制調和会議 (ICH) による医薬品規制の国際調和が進められているが、標準品の調和にまではまだ作業が及んでいない。試験法と一体である標準品の調和抜きの薬局方国際調和はあり得ないことから、今後調和の対象となることは必至である。国際的なルールの確立に関与して我が国の利益を確保すると同時に、国際貢献、国際分担を考えるなど、広い視点で日局標準品の整備を進めていくべきであろう。

④で指摘される標準品の製造・供給機能の抜本的な体制強化には、民間の能力の積極的な活用が不可欠と考えられる。日局標準品は中立性、唯一

性を有する国家標準品であることから、基本的には国自らが責任を持って値付けし、維持・供給すべきものであるが、日局標準品の現状に鑑み、適切な官民分担が必要と考えられる。事実既に、来年度から抗生物質を除く日局標準品は全面的に外部の公益法人に移管されることが決定している。しかし、ここで⑤に挙げたように、標準品製造業者としての能力の認定制度、更にはそれらが製造する日局標準品の認証の仕組みが未だ整備されていないことが問題点として残されている。

⑥の標準品原料の長期間にわたる供給確保の問題は、標準品の製造に係わる最も深刻な現実的問題である。これについては、官が全面的に責任を持って対処し、当該の医薬品原薬の先発製造メーカーに原料供給を義務づけるなど、原料が長期に亘って安定して供給されるようなシステム作りが必要であろう。また、万一原料の供給が途絶えた場合に、行政的にどのような措置をとるのかについてもあらかじめ検討しておく必要がある。

⑦は標準品利用者側の問題であり、これについては標準品の適正利用に関する指針を策定し、適切かつ効果的な、また効率の良い使用法を普及啓発することが必要と考えられる。これに関連して、⑧の自家標準品に関しても、確かにトレーサビリティ確保の難しさはあるが、利用者側にトレーサビリティの重要性について十分な理解と認識があればその設定は不可能ではないと考えられる。また各論として、トレーサビリティの厳密性を各々の医薬品の品質確保上の必要性に照らして、どの程度要求することが適切かを考慮することも必要であろう。

以上、日局標準品にの設置、製造、利用の各段階における問題点を分析し、行政当局に提示した。行政当局はこれらの提示を受けて、既にいくつかの対応を開始している。例えば、本研究で考案した『「標準品品質標準」原案の提出資料とその作成方法』は、一部修正が加えられたのち日局事務局によって運用が開始されている。また日局委員会に標準品関連の事項を横断的に審議する常設組織として日局標準品委員会が設置され、日局標準品のあり方等についての審議が始まっている。この委員会が日局標準品に関する理念を確立し、関係者に周知をはかることによって共通理解が

形成されることが期待される。

11. 生物薬品標準品に関する高度品質管理技法の開発

11-1. 長期保存安定性予測システムの開発

医薬品の安定性予測の基本的な方法として、アレニウスの式による分解速度の予測が知られている。本研究において日局セクレチン標準品および日局脳下垂体後葉標準品バソプレシンについて検討した結果、両者のアレニウスプロットは β -ガラクトシダーゼと比較して遜色のない良好な直線性を示すことが明らかとなった。この成績から、従来たんぱく質やペプチド医薬品の変性は速度論的取り扱いができずアレニウス式に基づく予測が不可能であると考えられてきたが、本質的には速度論的解析は可能であって、加速試験によってある程度の安定性予測は可能なことが示唆された。

次年度には、 β -ガラクトシダーゼ、セクレチン、及びバソプレシンを25℃、5℃、あるいは-20℃で保存した場合に10%の変性が生じる保存期間につき、アレニウス式を用いて求めた予測値と実測値とを可能な範囲で比較することにより、本予測方法の有用性を検証する予定である。

11-2. 培養細胞を用いた生物活性評価システムの開発

HCGは妊婦尿から得られる黄体形成ホルモン(LH)様作用を有する糖たんぱくで、日局の定量法ではラットの卵巣重量の増加を指標として *in vivo* で活性を測定するよう規定されている。HCGは雄性においては精巣の間質細胞(Leydig細胞)に働いてtestosteroneの生成を増大させるが、本研究で用いたマウス間質細胞株MLTC-1ではHCGに応答してprogesteroneを産生するような変異がみられる。検討の結果、MLTC-1細胞はHCG濃度0.003 units/mlから0.1 units/mlの間で、HCG濃度依存的に、検出に十分な量のprogesteroneを産生することが明らかとなった。現行の日局法、すなわちラットの卵巣重量増加法でのHCG定量限界(下限)は約1.0 units/mlであることから、それと比較して本 *in vitro* 定量法は非常に高感度かつ簡便にHCGを定量できることが示唆された。次年度には、加温等により一部失活させた日局HCG標準品の活性を *in vivo* および *in vitro* で測

定し、それらの測定成績が相関するか否か検討する予定である。

E. 結論

I. 日局標準品のあり方と問題点

日局標準品の問題点として以下の事項を行政当局に提示した。

1) 設定段階

- ①日局委員会の標準品設定の考え方や手順に不明確な点が多い。
- ②日局委員会と標準品製造機関との間の情報交換が乏しい。
- ③国際整合性の確保に関する視点が欠落している。

2) 製造・供給段階

- ①人員・設備・予算面で標準品の製造・供給体制が貧弱である。
- ②民間の能力を活用するための法的基盤の整備がなされていない。
- ③標準品原料の長期に亘る安定供給の保証がない。

3) 利用段階

- ①適正を欠いた使用による目的外消費が少なくない。
- ②自家標準物質（二次標準）の使用に関する検討がなされていない。

II. 生物薬品標準品に関する高度品質管理技法の開発

1) 日局セクレチン標準品および日局脳下垂体後葉標準品バソプレシンにつき、各種保存温度下での安定性を経時的に調べてアレニウスプロットを行った結果、いずれのプロットも良好な直線性を示すことが確認された。この成績から、たんぱく質やペプチド医薬品についても本質的には速度論的解析は可能であり、加速試験によってある程度の安定性予測は可能なことが示唆された。

2) 日局胎盤性性腺刺激ホルモン標準品の *in vitro* 定量法として、マウス間質細胞株 MLTC-1 からの progesterone 産生を指標とするアッセイ系を構築した。この系において、MLTC-1 細胞は HCG 濃度 0.003 ~ 0.1 units/ml の間で濃度依存的に progesterone を産生したことことから、本

アッセイ系は非常に高感度かつ簡便に HCG を定量できることが示唆された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

特になし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

「標準品品質標準」原案の提出資料とその作成方法

日本薬局方標準品品質標準の原案提出にあたっては、以下の 1) から 6) の資料を様式-標 1～標 6 に従って作成して提出すること。

資料の提出にあたっては、様式-標 1 から様式-標 6 をその順に並べて綴じること。なお、様式-標 2 については、別紙を除いて電子媒体（フロッピーディスク）に入力したのもあわせて提出すること。

1) 「日本薬局方標準品品質標準」原案の総括表

作成方法：「様式-標 1」を用いて作成する。

作成上の留意事項

- ① 省略した様式がある場合は、備考欄にその理由を記載すること。
- ② 「適用医薬品各条名」欄には、当該標準品の使用を規定するすべての医薬品各条について網羅的に記載すること。
- ③ 「適用規格項目」欄には、当該標準品の使用が規定されるすべての規格項目を記載すること。
- ④ 「試験方法」欄には、当該標準品の使用が規定される規格項目の試験方法を簡略記載すること。
- ⑤ 「使用量」欄には、医薬品各条の記載に従って試験を 1 回実施するのに必要な量を記載すること。使用量が各条に記載されていない場合は、大略の使用量を括弧書きで示すこと。使用量が医薬品各条に記載されていない場合は、大略の使用量を括弧書きで示すこと。乾燥後秤量の場合は、「乾燥後」と記載すること。また、別途水分を測定する場合などでは、別途測定に必要な量を付記すること。

2) 「日本薬局方標準品品質標準」原案に関する資料

作成方法：「様式-標 2」を用いて作成する。

作成上の留意事項

- ① 標準品確立時に標準品原料候補の品質評価に必要なデータを得るために実施すべき品質試験項目とその試験方法を記載すること。
- ② 医薬品各条とは目的を異にするものであるため、試験方法等の記載は日局原案作成要領に従う必要はない。
- ③ 試験方法には、品質試験を支障なく実施するのに必要な事項を洩れなく記載すること。
- ④ 試験方法の記載においては、日局の記載方法に拘束されることなく、特殊な試薬、カラム等を銘柄名で記載しても差し支えない。

3) 標準品品質標準に基づいた実測値に関する資料

作成方法：「様式-標 3」を用いて作成する。

作成上の留意事項

- ① 標準品相当品又は現在使用している自家標準物質の品質試験実測値を記載する。
- ② 数値結果で評価する試験については、適否の評価結果ではなく、各試験の測定値等を記載すること。
- ③ 代表的なスペクトルデータやクロマトグラム、HPLC の試験条件やシステム適合性データ等も記載すること。
- ④ 試験に用いた機器等（測定機器、カラム、薄層板、特殊試薬等を含む）の具体的名称（銘柄名等）も記載すること。特に、水分測定用試液（容量滴定法）又は水分測定用陽極液及び陰極液（電量滴定法）についてはその銘柄名を必ず記載すること。
- ⑤ 不純物の本質が特定されている場合には、不純物の化学名、構造式等を記載すること。
- ⑥ 本資料のために新たに試験を実施することなく、自家標準物質確立時のデータを提出しても差し支えない。

4) 日本薬局方標準品の保存方法及び安定性に関する資料

作成方法：「様式-標4」を用いて作成する。

作成上の留意事項

- ① 標準品原料提供者における標準品の実際の保存方法による保存条件及び保存容器を記載する。
- ② 安定性のデータは標準品原料提供者の実際の保存方法におけるデータを記載すること。
- ③ 安定性データには、試験方法（試験条件を含む）を明示し、クロマトグラム等のデータも添付すること。
- ④ 密封容器を使用する場合や冷蔵又は冷凍保存である場合には、保存方法の設定理由を記載すること。
なお、安定性試験に基づいて設定した場合はその根拠となったデータ（適切な時点におけるクロマトグラム等を含む）を別に添付すること。
- ⑤ 標準品の取扱いにおいて留意すべき性質を洩れなく記載すること。
- ⑥ その他の項には、「酸化を受けやすいので不活性ガス置換して保存する必要がある」等の標準品の取扱い及び保存上留意すべき性質について記載すること。

5) 日本薬局方標準品原料の精製法に関する資料

作成方法：「様式-標5」を用いて作成する。

作成上の留意事項

- ① 入手した原料の品質が標準品としての品質に相応しくないと判断された場合に、標準品製造機関は精製等を行うことがあるので、その参考としての精製法を記載すること。
- ② 当該標準品原料の精製法が極めて特殊な技術を要する場合、精製法が知的財産権の範疇にある場合、又は精製の必要がある場合に原料提供者が精製することを確約できる場合等にあつては、その旨を備考欄に記載することによって、「精製法」欄の記載を省略することができる。

6) 日本薬局方標準品原料の供給に関する資料

作成方法：「様式-標6」を用いて作成する。

作成上の留意事項

- ① 標準品に相応しい品質の原料を供給可能な提供者及び提供要件について記載すること。
- ② 供給可能量は、「〇〇～〇〇g」、「〇〇g以下」のような記載でも差し支えない。
- ③ 価格は、「〇〇円/g程度」などの概数でも差し支えない。無償の場合は「無償」と記載すること。
- ④ 納期の項には、受注から納品までに要する標準的期間を記載すること。
- ⑤ その他の項には、供給予定の標準品原料に関するその他の情報（例：約〇〇mgずつをアンプル充填して供給する）や、継続的な供給が見込めない場合にはその旨を記載すること。

「日本薬局方標準品品質標準」原案総括表

(様式-標1)

平成 年 月 日

原案整理番号		*	
標準品名称		標準品	
原案作成者	会社名		
	担当者氏名		
	所属部署		
	連絡先住所	〒	
	電話等	電話	FAX
	E-メールアドレス		
適用医薬品各条名 ^{*1}	適用規格項目 ^{*2}	試験方法 ^{*3}	使用量 ^{*4}
備考 ^{*5}			

(備考) *印の箇所は記入しないこと。

記載上の留意点

- *1: 当該標準品の使用が規定されることになる全ての医薬品各条名を網羅的に記載すること。
- *2: 当該標準品の使用が規定されることになる全ての規格項目を記載すること。
- *3: 当該標準品の使用が規定されることになる規格項目での試験方法名を記載すること。
- *4: 使用量は局方記載に従って試験を1回実施するのに必要な量を記載すること。
使用量が各条に記載されていない場合は、大略の使用量を括弧書きで示すこと。
乾燥後秤量の場合は、「乾燥後」と記載すること
別途水分測定等の場合には別途測定に必要な量を付記すること
- *5: 省略した様式がある場合は、その理由を記載すること。

「日本薬局方標準品品質標準」原案に関する資料

(様式-標2)

[標準品の名称]

標準品の構造式

[分子式及び分子量]

[化学名, CAS 番号]

性状：外観

(色, 形状を記載する.)

確認試験

1. 紫外可視吸収スペクトルによる確認試験法
2. 赤外吸収スペクトルによる確認試験法
3. 核磁気共鳴スペクトルによる確認試験法
4. 薄層クロマトグラフ法による確認試験法
5. 対イオンの確認試験法

(原則として1, 2及び3の試験法を設定し, 必要に応じて5の試験法を設定し, 用途試験法に応じて4の試験法を設定する.)

示性値

1. 融点
2. 旋光度
3. その他

(必要に応じて1, 2, 又は3を設定する.)

純度試験

1. 類縁物質

(原則として液体クロマトグラフ法による試験法を設定し, 用途試験法に応じて薄層クロマトグラフ法による試験法も設定する.)

2. 残留溶媒

(必要に応じて, ガスクロマトグラフ法又は液体クロマトグラフ法による試験法を設定する.)

乾燥減量又は水分

(医薬品各条での用途に応じていずれかを設定する.)

定量法

(滴定法等による絶対定量法を設定する. 自家標準物質をマスバランス法で評価している場合であっても, 絶対定量法がある場合はその方法を設定する.)

貯法 保存条件
容器

(自家標準物質の実際の保存条件及び容器を記載することで差し支えないが, 安定性試験に基づいて設定する場合は貯法の根拠となったデータを様式-標4に添付すること.)

(備考) 作成にあつては, 書式の外枠を設定する必要はない.

記載上の留意点

- ① 標準品確立時に標準品原料候補の品質評価に必要なデータを得るために実施すべき品質試験項目とその試験方法を記載すること.
- ② 試験方法には, 品質試験を支障なく実施するのに必要な事項を洩れなく記載すること.
- ③ 試験方法の記載においては, 日局の記載方法に拘束されることなく, 特殊な試薬等を銘柄名により指定しても差し支えない.

標準品品質標準に基づいた実測値に関する資料

(様式-標3)

原案整理番号	*	標準品名	担当者
試料明細	試料番号(ロット番号) :		
項 目		原案によるデータ	
性 状	色 形状		
確認試験	(1) UV 法 (2) IR 法 (3) NMR 法 (4) TLC 法 (5) 対イオン		
旋光度 融 点 その他			
純度試験	(1)類縁物質 (2)残留溶媒 (3)その他		
乾燥減量 又は 水分			
定量法	滴定法		

(備考) *印の箇所は記入しないこと。

記載上の留意点

- ① 標準品相当品又は現在使用している自家標準物質の品質試験実測値を記載する。
- ② 数値結果で評価する試験については、適否の評価結果ではなく、実測データ等を記載すること。
- ③ HPLC の試験条件やシステム適合性データ、スペクトル、クロマトグラム等も記載すること。
- ④ 試験に用いた機器等(測定機器、カラム、薄層板、特殊試薬等を含む)の具体的名称(銘柄名等)も記載すること。特に、水分測定用試液(容量滴定法)又は水分測定用陽極液及び陰極液(電量滴定法)についてはその銘柄名を必ず記載すること。
- ⑤ 不純物の本質が特定されている場合には、不純物の化学名、構造式等を記載すること。
- ⑥ 本資料のために新たに試験を実施することなく、自家標準物質確立時のデータを提出しても差し支えない。

日本薬局方標準品の保存方法及び安定性に関する資料

(様式-標4)

原案整理番号	*
標準品名称	標準品

保存容器 ^{*1}	
保存条件 ^{*1}	

上記の保存容器、保存条件における安定性（不純物量等の経時変化）^{*2}

不純物総量 ^{*3} (%)	初期値	月 (年)	月 (年)	月 (年)

試験方法：

水分/乾燥減量 (%)	初期値	月 (年)	月 (年)	月 (年)

保存方法の設定理由 ^{*4}	
-------------------------	--

その他のコメント	
----------	--

吸湿性	有	無
	根拠データ：	
光安定性		
その他 ^{*5}		

(備考) *印の箇所は記入しないこと。

記載上の留意点

*1：標準品原料提供者における標準品の実際の保存方法による保存条件及び保存容器を記載する。

*2：安定性のデータは標準品原料提供者の実際の保存方法におけるデータを記載すること。クロマトグラク等は別に添付する。

*3：不純物のデータには、試験方法を明示すること。

*4：密封容器を使用する場合や冷蔵又は冷凍保存である場合には、保存方法の設定理由を記載すること。なお、安定性試験に基づいて設定した場合は貯法の根拠となったデータ（適切な時期におけるクロマトグラム等を含む）を別に添付すること。

*5：その他の項には、「酸化を受けやすいので不活性ガス置換して保存する必要がある」等の標準品の取扱い及び保存において留意すべき性質について記載すること

日本薬局方標準品原料の精製法に関する資料

(様式-標5)

標準品名称	標準品
精製法	
備考	

記載上の留意点

「精製法」を記載しない場合は、備考欄にその理由を記載すること。