

## C. 研究結果

### 1. 製剤の分類と定義

EP は製剤を投与経路から大分類し、次いで形態面から細分類している。最近、USP は製剤の分類案を提出したが<sup>1)</sup>、その分類法は EP と類似しており、先ず製剤の適用部位から大分類し、次いで形態から中分類し、放出性から細分類する案を示している (表 1)。そして、それぞれのカテゴリーにどのような製剤があるか、示している。比較のために、日局製剤総則に記載されている製剤を当てはめてみた結果 (表 1)、日局製剤の数は少なく、限定的であることが分かった。それぞれの適用部位に多様な製剤が存在し、今後、その数が増大することは間違いなく、JP もそれに対応できるよう製剤の分類、定義を改善していく必要がある。また、製剤の定義も JP と欧米局方では異なる。錠剤に関する欧米局方の定義を Table 2 に示したが、JP に比べて詳細に記述されている。JP もより適切な定義に改める必要がある。

### 2. 各条製剤の種類と規格試験

代表的な製剤について、各条製剤の種類及び規格試験を JP と USP との間で比較した。また、JP に記載されていない製剤については USP で規格試験がどのように記載されているか検討した。全般的に共通しているのは、JP は製法を記載しているが USP は記載してなく、JP はラベリング、標準品を記載してないことである。各製剤の規格試験項目の比較を行った結果を以下に示す。

#### a) 注射剤

注射剤には、注射液と用時溶解注射剤があるが、JP と USP との間で規格項目がどのように異なるか検討した。

##### i. 注射液

イソニアジド注射剤を例にとり、USP、JP の規格項目を比較した (Table 3)。両者間で特に差は見られず、他の注射液でも同様で、注射液に関しては、両者間で大きな差はないと思われる。

##### ii. 用時溶解注射剤

アモバルビタールナトリウム注射剤の USP、JP の規格試験を Table 4 に示した。USP は、溶解性、再調製試験といった用時溶解製剤に必要とされる試験を規定しているが、JP は規定していない。また、pH、重金属が USP では規定されているが、JP では規定されておらず、両

者の間に規格項目の差がみられた。他の用時溶解注射剤でも同様であった。

#### b) 錠剤

アスピリンの錠剤に関する USP、JP の規格項目を Table 5 に示した。JP は錠剤を細分しておらず、アスピリン錠しか収載していないが、USP は 5 種の錠剤を収載している。それぞれのアスピリン錠に対して、USP は遊離サリチル酸量を規定しているが、JP は規定していない。また、JP は溶出試験規格を設けていないが、USP は機能性が異なるそれぞれの錠剤に対し、別々の溶出試験規格を設定している。溶液として投与する発泡錠に対しては溶解時間を規定し、徐放性製剤に対しては、複数の放出試験規格を設定しているのが特徴である。他の医薬品の錠剤でも同様で、USP は機能性の違いに応じて異なる溶出試験法を設定している。しかし、含量が異なる製剤に対して別々の規格を設けることはしていない。配合剤の場合、USP は全成分を溶出試験の対象としているが、Disintegration and dissolution of dietary supplements の項で、複合ビタミン製剤等では、全成分でなく、一つの指標成分について溶出試験を行えばよいと定めている。

#### c) カプセル

インドメタシンカプセルの USP、JP の規格、試験法の例を Table 6 に示した。USP は通常カプセルに加えて徐放カプセルを収載しているが、規格項目に大きな差はみられなかった。徐放カプセルでは、4-Chlorobenzoic acid を規定しているのが、他と異なる点である。

#### d) 坐剤

インドメタシン坐剤の USP、JP の規格、試験法の例を Table 7 に示した。JP では溶出試験、含量均一性試験が規定していないが、USP で規定している。

#### e) 局所皮膚適用製剤

JP で収載されている局所皮膚適用製剤は、有効成分を含有しない軟膏である。これに対し、USP では種々の製剤が収載されている。有効成分の有無で試験規格は異なってくるので直接の比較は難しいが、USP のベンゾカインを含有する各種皮膚適用製剤と JP のマクロゴール軟膏の規格項目を比較した (Table 8)。USP は軟膏、クリームに対し、貯法で温度を規定をして

いるが、JPは規定していない。また、USPは、微生物限度試験、最小充填量を設定しているが、JPは設定していない。

#### f) 眼適用製剤

JPは製剤総則で眼軟膏を記載しているが、各条で眼に適用される製剤は収載されていない。一方、USPは、Table 9に示したように、古い製剤から近代的製剤まで、いくつかの製剤を収載している。無菌試験は全ての製剤に必須であるが、要求される規格項目は製剤によって異なっている。例えば、液剤は溶出試験、金属性粒子試験が不要だが、軟膏は金属性粒子試験が必要で、ピロカインのOcular systemは両試験を必要としている。

#### g) 吸入製剤

JPは製剤総則でエアゾルを記載しているが、各条で該当する製剤を収載していない。一方、USPは、Table 10に示したように、吸入エアゾル、吸入液を収載している。エアゾルは均一性試験が要求され、吸入液は無菌試験が要求される。

### D. 考察

USPは最近、製剤の分類案を示したが、その分類法はEPと類似しており、製剤の適用部位から大分類し、次いで形態から中分類し、放出性から細分類している。一方、我が国の製剤総則では慣用名から製剤を分類している。しかし、それぞれの適用部位で様々な製剤が出現しつつある現在、製剤を体系的に分類していかないと多様な製剤に対応は不可能となる。JPも欧米の局方の分類法を参考に、適用部位から大分類していく必要がある。しかしながら、大分類に属する製剤が限られているとき、剤形の記載から始めるのが簡便と思われる。

以下は、参考の分類案である。

1. 経口投与製剤
2. 注射剤
3. 粘膜適用製剤
  - 1) 口腔咽頭
  - 2) 直腸
  - 3) 尿道
  - 4) 鼻
  - 5) 耳
  - 6) 眼
  - 7) 膣

#### 4. 皮膚適用製剤

- 1) 経皮吸収
- 2) 局所適用

#### 5. 肺適用製剤

JPは錠剤を細分類していないが、腸溶錠、徐放錠は素錠と機能が異なるので、USPと同様、機能が異なるものは、各条で分けて記載すべきであろう。しかし、素錠、フィルムコート錠、糖衣錠のように機能が異なる場合は区分することはない。但し、糖衣錠は全て含量均一性試験の適用対象となるので、そこでは分別して規定する必要がある。例えば、「糖衣錠は含量均一性試験、他は質量偏差試験に適合する」と記載する。なほ、25 mg/25%の閾値を境に、含量均一性と質量偏差試験の適用が異なってくるので、複数の含量製剤にも対応するため、一般試験法の均一性試験の項で「25 mg/25%の閾値を下回る成分は、別に規定するもの他、含量均一性試験を適用する」と記載しておく必要がある。

製剤試験の中でも重要な溶出試験に関しては、JPは錠剤、カプセルの一部に溶出試験を規定しているにすぎないが、USPは全ての経口製剤に溶出試験を設定している。溶出がバイオアベイラビリティ、ひいては薬効に関連する製剤では、原則として溶出試験を規格項目として設ける必要がある。但し、複数の先発品、あるいは複数の含量製剤があり、それぞれが溶出挙動が異なる場合、規格は一つだけとするのではなく、品質再評価で行われているように、複数の試験規格を設定する必要がある。また、配合製剤の場合、原則は全成分に対して溶出試験規格を設定するのが望ましいが、試験を簡易化するため、溶出の遅い成分を指標成分とし、作用緩和で溶出が速やかな成分は溶出試験の対象から外してもよいと思われる。但し、作用部位が限定されている成分は、溶出が速やかであっても試験規格を設定しておくことが望ましい。

局所皮膚適用製剤では、USPは種々の製剤を収載しているが、JPは有効成分を含有しない軟膏しか収載していない。ステロイド、抗炎症薬が配合された軟膏、クリームが広く使用されている現状を考えると、それら製剤をJPに積極的に収載していくことが望ましい。

各製剤に対する規格項目はUSPの方が多く、用時溶解注射剤の再調製試験、軟膏剤の微生物限度試験等に見られるように、USPは製剤に応

じて適切な規格項目を設けている。JP も各製剤に対し、適切な規格項目を設けていく必要がある。

#### E. 結論

- 現在、製剤試験法の国際調和が進展しつつあるが、それを更に進展させ、意義あるものとするには、製剤の分類、規定を統一し、最終的に各条製剤の規格まで調和させることが望ましい。製剤の分類体系を検討した結果、USP は EP と同様、製剤を適用部位から大分類し、次いで剤形、機能性から中分類、細分類していく方向にあることが分かった。多種多様な製剤を適切に分類し、定義していくには、合理的な分類が必要不可欠で、日局も分岐的な分類法を取り入れていく必要がある。
- USP と JP の間で、各条製剤の種類、規格項目を比較した結果、USP の方が多種多様な製剤を収載し、形態、機能面から区別して製剤を収載していることが分かった。また、各製剤に対する規格項目も USP の方が多く、溶出試験、微生物限度試験等、それぞれの製剤に対し適切な規格項目を設けていることが分かった。JP も収載する製剤の種類を増やすと同時に、各製剤に対し適切な規格項目を設けていく必要がある。
- 溶出試験に関しては、USP は、徐放性製剤で複数の製品がある場合、複数の放出試験規格を設けており、配合剤では原則的に全成分の試験を求め、作用緩和なビタミン剤では指標成分の試験だけでよしとしている。JP も製品毎の規格、指標成分を指標とした溶出試験を取り入れるのが望ましい。また、USP では、溶出試験規格で含量の異なる製剤を考慮していないが、溶解度が溶出性に著しい影響を及ぼし得るときは、別規格を設けるべきであろう。

#### F. 参考文献

- 1) Development of Compendial Taxonomy and Glossary for Pharmaceutical Dosage Forms, *Pharmacoepial Forum*, 29(5), 1742 (2003).

#### G. 健康危険情報

特になし

#### H. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### I. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Table 1 USP の製剤の分類体系と日局収載製剤

1. 消化管適用製剤	2. 体組織, 体液適用製剤	3. 皮膚適用製剤
<p>(1) 経口投与製剤</p> <p>1) 固形剤</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 錠剤</li> <li>• カプセル</li> <li>• 顆粒</li> <li>• 丸剤</li> <li>• 散剤</li> <li>• エキス剤</li> </ul> <p>2) 溶液剤</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 液剤</li> <li>• 懸濁剤</li> <li>• 乳剤</li> <li>• エリキシル剤</li> <li>• シロップ剤</li> <li>• 浸剤・煎剤</li> <li>• チンキ剤</li> <li>• リモナーデ剤</li> <li>• 流エキス剤</li> </ul> <p>3) 半固形製剤</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ジェル</li> </ul>	<p>(1) 注射剤</p> <p>1) 固形剤</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ペレット</li> <li>• 散剤</li> <li>A) 無菌散剤</li> <li>B) 凍結散剤</li> </ul> <p>2) 溶液剤</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 液剤 (単回, 多回投与)</li> <li>• 懸濁剤 (単回, 多回投与)</li> <li>• 乳剤 (単回, 多回投与)</li> </ul>	<p>(1) 経皮吸収製剤</p> <p>1) 固形剤</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• パッチ</li> <li>• 散剤</li> <li>• 貼付剤</li> </ul> <p>2) 溶液剤</p> <p>3) 半固形製剤</p> <p>(2) 局所適用製剤</p> <p>1) 固形剤</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 散剤</li> <li>* エアーゾル</li> <li>• パッチ</li> <li>* 膏盲剤</li> <li>• テープ</li> <li>• 錠剤</li> <li>• ガーゼ</li> </ul> <p>2) 溶液剤</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 液剤</li> <li>• 懸濁剤</li> <li>• 乳剤 (W/O, O/W)</li> <li>• 酒精剤</li> <li>• 芳香水剤</li> <li>• リニメント剤</li> <li>• ローション剤</li> </ul> <p>3) 半固形製剤</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 軟膏</li> <li>• パップ剤</li> <li>• ペースト</li> <li>• クリーム</li> <li>• ジェル</li> <li>• コロジオン</li> <li>• 泡沫</li> </ul>

注: アンダーライン製剤は日局収載製剤。枠字製剤は日局にあるが、USP 案に記載のない製剤。

Table 1 (続き)

4. 肺適用製剤	5. 粘膜適用製剤	
<p>1) 固形剤</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 散剤</li> </ul> <p>2) 溶液剤</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 液剤</li> </ul>	<p>(1) 口腔咽頭適用製剤</p> <p>1) 固形剤</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 錠剤</li> <li>• チュワブル錠</li> <li>• <span style="border: 1px solid black; padding: 1px;">トローチ剤</span></li> </ul> <p>2) 溶液剤</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 液剤</li> </ul> <p>3) 半固形製剤</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ジェル</li> <li>• ペースト</li> <li>• ガム</li> </ul> <p>(2) 直腸適用製剤</p> <p>1) 固形剤</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <span style="border: 1px solid black; padding: 1px;">坐剤</span></li> <li>• 散剤</li> </ul> <p>2) 溶液剤</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 液剤</li> <li>• 懸濁剤</li> </ul> <p>3) 半固形製剤</p> <p>(3) 尿道適用製剤</p> <p>1) 固形剤</p> <p>2) 溶液剤</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 液剤</li> </ul> <p>3) 半固形製剤</p>	<p>(4) 鼻適用製剤(点鼻剤)</p> <p>1) 溶液剤</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 液剤</li> <li>• 懸濁剤</li> </ul> <p>2) 半固形製剤</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ジェル</li> </ul> <p>(5) 耳適用製剤(点耳剤)</p> <p>1) 溶液剤</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 液剤</li> <li>• 懸濁剤</li> </ul> <p>2) 半固形製剤</p> <p>(6) 眼適用製剤(点眼剤)</p> <p>1) 固形剤</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 散剤</li> </ul> <p>2) 溶液剤</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 液剤</li> <li>• 懸濁剤</li> <li>• <span style="border: 1px solid black; padding: 1px;">点眼剤</span></li> </ul> <p>3) 半固形製剤</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <span style="border: 1px solid black; padding: 1px;">軟膏</span></li> </ul> <p>(7) 膣適用製剤</p> <p>1) 固形剤</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 挿入剤(錠剤)</li> </ul> <p>2) 溶液剤</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 液剤</li> </ul> <p>3) 半固形製剤</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ジェル</li> <li>• クリーム</li> </ul>

Table 2a USP, EP における錠剤の定義

	EP (3rd)	USP27
前文	本規定は、経口製剤以外の錠剤に適用し得るものでない。直腸製剤、膣剤等の規定はそれぞれの項を参照すること。動物用製剤も本規定の対象外である。	
定義	<p>本製剤は、単一または複数の有効成分を含む固形製剤で、均一な粉粒体を圧して製する。口から投与されるもので、そのまま服用するもの、噛んで服用するもの、水に溶解または分散して服用するもの、有効成分が放出されるまで口腔内に保持して服用するものがある。</p> <p>本製剤は、有効成分単独または希釈剤 (diluent)、結合剤、崩壊剤、滑沢剤 (glidant)、潤滑剤 (lubricant)、消化管内での製剤挙動を調整する物質、認可着色剤、香料などの添加剤を加えて製する。</p> <p>錠剤は、通例、縁が斜めの円柱形をしており、両面は平坦または凸形で、割線が施されたり、商標、刻印が施されている。コーティングされている製剤もある。</p> <p>錠剤の容器は、3.1と3.2の規定に従う。</p> <p>錠剤には以下の種類がある。</p> <p>素錠、被覆錠、発泡錠、溶解 (soluble) 錠、分散錠、耐胃酸 (Gastro-resistant) 錠、放出調整錠、口腔錠、</p>	<p>錠剤は、医薬品と適切な希釈剤 (diluent) あるいは医薬品のみを含有する固形剤形である。製造法によって、圧縮成形錠と湿製錠に分類される。ほとんどの錠剤は圧縮成形錠で、粉体や顆粒に臼杵を用いて高圧を加えて製造する。J錠剤の大きさ、形状、加工表面は臼杵の形によって異なり、カプセル型の錠剤はカプレットと呼ばれる。Boluses は大型の家畜用に用いられる。湿製錠は臼に湿潤した粉体を入れ低圧をかけることによって製造される。圧縮力で個化するのではなく、乾燥工程を経て架橋し、個化する。</p> <p>この他、調剤用錠、注用錠、舌下錠 (例、ニトログリセリン舌下錠)、バツカル錠、発泡錠について注釈。</p>

Table 2a (続き)

	EP (3rd)	USP27
製法	<p>本製剤は、均一な粒子または造粒法で製した顆粒の集合体を圧して製する。核錠を製する場合は、取り扱い上、摩耗または破損することのない十分な強度を有するように製する。製剤の強度は、磨損度試験、破壊強度試験で検査できる。チュアブル錠は簡単に噛み砕けるよう製する。製造の際の包装、貯蔵、配送時、微生物学的品質を保証することが必要で、微生物試験で検査する。</p>	<p>本剤は、湿式、乾式顆粒法、直打法の3通りの方法で通常、製される。乾式顆粒法では、粉体を高圧で圧縮して粗錠とし、それを粉砕し、篩過して目的とする大きさの顆粒を製する。本法の利点は、熱と湿潤を避けて製することができることにある。乾式顆粒は、水力ローラーで粉体を押し出し、製されたケーキを粉砕し、篩過して製することもできる。</p> <p>直打法では、乳糖、蔗糖、デキストロース、セルロース等の特別の物性を有する物質から成る賦形剤を用いて、顆粒を製することなく、高速で錠剤を製する。よく使用される賦形剤は、微結晶セルロース、無水乳糖、噴霧乾燥乳糖、圧縮蔗糖、加工デンプンである。直打法は、湿式または乾式顆粒法に付随する多くの障害を回避することができるが、賦形剤の物性の僅かな変化が、流動性、圧縮性に影響するので、直打法が適しない場合もある。</p>
試験法	<p>含量均一性試験:2mg または 2% 以下、微量成分、複合ビタミンは適用外。 質量偏差試験 溶出試験(本試験が適用されている場合は崩壊試験不要)</p>	<p>含量均一性試験:50mg または 50%以下。 質量偏差試験 溶出試験 崩壊試験:チュアブル錠は適用外</p>
貯法	破損、衝撃を防げる密閉容器	

Table 2b 素錠の定義と試験法

	EP (3rd)	USP27
定義	<p>本製剤は、粉粒体を単回圧縮して製する単層錠と組成が異なる複数の粒粒体を連続的に圧縮し、同心円層または積層に製する複層錠がある。消化管液への有効成分の放出を調整するような添加剤は使用されない。</p> <p>素錠は、錠剤の一般規定に適合し、断面図をレンズで観察するとき、比較的均一な単層または積層を示し、コーティングの兆候は示さない。</p>	
試験法	崩壊試験:水、15分、デスク使用(付着しないならば)。チュアブル錠は適用外。	

Table 2c コーティング錠の定義と試験法

	EP (3rd)	USP27
定義	<p>本製剤は、天然または合成樹脂、ガム、ゼラチン、不活性で不溶性の充填剤、糖、可塑剤、ポリオール、ワックス、認可着色剤、香料などの種々の物質の混合物で単層または複層に被覆した製剤である。コーティングに使用する物質は溶解または懸濁して用い、溶媒は蒸発させて除去する。</p> <p>本剤の外表面は滑らかで、着色され、つや出しされることが多く、断面図をレンズで観察するとき、核錠は単一の連続層または組成が異なる複層で被覆されていることが分かる。</p>	<p><u>素コート錠</u>            デンプン、炭酸カルシウム、酸化チタン等の不溶性粉末の懸濁液と、アラビアゴム、ゼラチンを加えた蔗糖溶液を用いて被覆する。錠剤表面は、美観と識別性から着色され、ワックスのクロロホルム溶液又は混合粉末を用いて磨かれ最終製品が完成する。糖衣で被覆する前に、シエラック、酢酸フタル酸セルロース等の非水性溶液を用いて防水皮膜が施される。過剰のコーティングは避けるべきで、被覆工程が長くなるだけでなく、溶出にも影響を与え、かさばる製剤となる。このため、フィルムコーティングが増大している。フィルムコートは、HPMC, MC, HPC, CMC Na, プロピレングリコール等の可溶性又は分散性物質を非水性溶媒または水性溶媒に溶解して製する。溶媒を蒸発させると薄い皮膜が残り、元の形状は維持される。</p>
試験法	<p>崩壊試験:            フィルムコート錠:水、30分、デスク使用(付着しないとき)。            他のコート錠:水、60分、デスク使用(付着しないとき)。適合しないとき、0.1M HCl。            チュアブル錠は適用外。</p>	

Table 3. 注射剤 - イソニアジド

	USP27	JP14
形状と含量	○	○
製法	×	○
貯法	○	○
ラベリング	○	×
標準品	○	×
確認試験	○	○
エンドトキシン	○	○(総則で規定)
pH	○	○
過量	○	○(総則で規定)
異物試験	○	○(総則で規定)
微粒子試験	○	○(総則で規定)
無菌試験	○	○(総則で規定)
定量	○	○

注: ○は記載, ×は未記載。

Table 4. 用時溶解注射剤 - アモバルピタールナトリウム

	USP27	JP14
形状と含量	○	○
製法	×	○
貯法	○	○
ラベリング	○	×
標準品	○	○
確認試験	○	○
純度試験	×	○
完全溶解性 <sup>a)</sup>	○	×
再調製試験 <sup>b)</sup>	○	×
エンドトキシン	○	○(総則で規定)
無菌試験	○	○(総則で規定)
pH	○	×
乾燥減量	○	○
含量均一性	○	○(総則で規定)
重金属	○	×
定量	○	○

a) Completeness of solution

b) Constituted solution

Table 5. アスピリン錠

	USP27					JP14
	Tablets	Buffered Tablets	Delayed-release Tablets	Effervescent Tablets for Oral Solution	Extended-release Tablets	アスピリン錠
形状と含量	○	○	○	○	○	○(形状無)
製法	×	×	×	×	×	○
貯法	○	○	○	○	○	○
ラベリング	×	×	○	×	○	×
標準品	○	○	○	○	○	×
確認試験	○	○	○	○	○	○
純度試験	×	×	×	×	×	○
溶出試験	○	○	○	×	○(複数)	×
溶解時間	×	×	×	○	×	×
均一性試験	○	○	○	○	○	○(総則)
酸中和能力	×	○	×	○	×	×
遊離サリチル酸量	○	○	○	○	○	×
定量	○	○	○	○	○	○

Table 6. インドメタシンカプセル

	USP27		JP14
	Capsules	Extended-release Tablets	インドメタシンカプセル
形状と含量	○	○	○(形状無)
製法	×	×	○
貯法	○	○	○
ラベリング	×	○	×
標準品	○	○	×
確認試験	○	○	○
溶出試験	○	○	○
均一性試験	○	○	○(総則)
4-Chlorobenzoic acid	×	○	×
定量	○	○	○

Table 7. インドメタシン坐剤

	USP27	JP14
形状と含量	○	○(形状無)
製法	×	○
貯法	○	○
ラベリング	×	×
標準品	○	×
確認試験	○	○
溶出試験	○	×
均一性試験	○	×
定量	○	○

Table 8. 局所皮膚適用製剤

	USP27				JP14
	Benzocaine cream, ointment	Benzocaine gels	Benzocaine topical solution	Benzocaine and menthol topical aerosol	マクロゴール軟膏
含量	○	○	○	○	△(含量無)
製法	×	×	×	×	○
貯法	○(温度規定有)	○	○	○	△(温度規定無)
確認試験	○	○	○	○	○
微生物限度	○	×	○	○	×
最小充填量	○	×	×	○	×
他の規格	×	×	×	○(耐圧, 充填量, リーク試験)	×
定量	○	○	○	○	△(有効成分無)

Table 9. 眼用製剤 (USP27)

	Physostigmin salicylate ophthalmic solution	Physostigmin sulfate ophthalmic ointment	Pilocarpine ocular system
形状と含量	○	○	○
貯法	○	○	○
確認試験	○	○	○
無菌試験	○	○	○
pH	○	×	×
溶出試験	×	×	○
均一性試験	×	×	○
金属製粒子	×	○	○
定量	○	○	○

Table 10. 吸入剤 (USP27)

	Epinephrine inhalation aerosol	Epinephrine inhalation solution
形状と含量	○	○
貯法	○	○
標準品	○	×
色と形状	×	○
確認試験	○	○
全噴霧量均一性	○	×
無菌試験	×	○
定量	○	○

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

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（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）  
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（JP）に記載されている生物薬品の名称（正名）について、諸外国や国際機関の公定書（USP、EP、BP など）や医薬品集（USAN、BAN、INN など）との比較調査研究を行った。生物薬品は、産生する方法の違いが医薬品の本質にかかわることが多い。生物薬品では、ステム、二語式命名、さらには、「遺伝子組換え」表記などが、医薬品の本質の規定と基原（動物種、細胞種、糖鎖構造、アミノ酸配列など）を示し、名称が本質の規定や基原に関する情報を与え、医薬品の本質を正確に理解するのに寄与している。平成14年12月、薬事・食品衛生審議会は、「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JPの充実の方針を示した。今後、短期間のうちに既承認医薬品（JP未収載医薬品）の多くがJPに記載されることが予想される。生物薬品の名称は、化学薬品の名称以上に医薬品の本質を示すための重要な情報（構造、基原）を意味する機会が多いことから、国際的に調和し、正確に表記されることが必要である。

## A. 研究目的

第14改正日本薬局方（JP14）には我が国で使用されているおもな医薬品1368品目（第一追補を含む）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JPは、我が国の医薬品の基準書としての役割も負っている。JP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、JPに記載さ

れている記述に関しては、

- 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（JP品目）を中心に我が国で承認されている医薬品（原薬）の名称（正名、英名、別名）、化学名、構造式、基原など、医薬品の本質を

規定する項目について、先に示した観点から記載事項を調査し検討課題を整理している。また、これらの調査結果が JP の記載にも生かされるように、改正のための原案作成に対して問題を提起することを目的としている。

我々のいままでの研究は、化学薬品を主体としていた。その理由は、JP に記載されている生物薬品の数が少なかったからである。しかし、バイオテクノロジーの進歩により遺伝子組換え技術を活用した多くの新しい生物薬品が開発され、我が国で承認される医薬品 (JAN 品目) でも生物薬品の数が増えている。JP14 には、遺伝子組換え生物薬品である「ヒトインスリン (遺伝子組換え)」が、初めて記載された。平成 14 年 12 月、薬事食品衛生審議会が、保健医療上重要な医薬品を JP に全面的に収載する方針を答申した。今後 JP に収載される生物薬品の数も増加すると考えられる。実際、約 20 の生物薬品が第一次新規局方収載候補品目としてリストアップされている。

そこで、本年度は、いままで取り上げてこなかった生物薬品の名称について検討を行った。

## B. 研究方法

局方に収載されている生物薬品、我が国で承認されている生物薬品、WHO の国際一般名 (INN) リストに記載されている生物薬品 (INN 品目)、さらには、米国や欧州の医薬品に関する公定書 (USP、EP、USAN、BAN など) に収載されている生物薬品の名称について調査した。

## C. 研究結果

### C-1. 生物薬品の命名に用いるステム

生物薬品の名称は、化学薬品と同様に WHO の INN 委員会が決める。その際、INN 選定委員会が決めた命名分類ルールに従い、ステム (stem) を用いて命名する。

次に、主な命名分類とステムを示す。カッコ内はステム。

1. 成長ホルモン (Gh) (som-)
2. ヒルジン誘導体 (-irudin)
3. インスリン (insulin)
4. ホルモン放出刺激/抑制ペプチド (-relin/-relax)
5. モノクローナル抗体 (-mab)
6. 腫瘍壊死因子結合タンパク質 (-nercept)
7. エリスロポエチン (EPO) (-poetin)
8. 下垂体ホルモン (-tropin)
9. 腫瘍壊死因子 (-nermin)
10. 血液凝固因子 (-cog)
11. コロニー刺激因子 (CSF) (-stim)
12. 酵素 (-ase)
13. プラスミノゲン活性化因子 (-plase)
14. 成長因子 (-ermin)
15. インターフェロン (interferon)
16. インターロイキン (-kin)
17. インターロイキン-1 受容体拮抗物質 (-kinra)

上の分類は、サブステム (sub-stem) を用いてさらに小分類に分けられる場合もある。以下に、主な例を示す。

1. 血液凝固因子 (-cog)
  - ・血液凝固第 VII 因子 (-eptacog)
  - ・血液凝固第 VIII 因子 (-octacog)
  - ・血液凝固第 IX 因子 (-nonacog)
2. コロニー刺激因子 (CSF) (-stim)
  - ・顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) (-grastim)
  - ・マクロファージコロニー刺激因子 (M-CSF) (-mostim)
  - ・顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) (-gramostim)
  - ・インターロイキン-3 (-plestim)
  - ・ふたつの異なるタイプのコロニー刺激因子の組み合わせ (-distim)
3. 酵素 (-ase)
  - ・リパーゼ (-lipase)
  - ・スーパーオキシド不均化酵素

- ・組織プラスミノゲン賦活因子 (SOD) (-dismase)
- ・ウロキナーゼプラスミノゲン賦活因子 (-teplase)
- 4. 成長因子 (-ermin)
  - ・上皮増殖因子 (EGF) (-dermin)
  - ・繊維芽細胞増殖因子 (-fermin)
  - ・腫瘍壊死因子 (TNF) (-nermin)
  - ・血小板由来増殖因子 (PDGF) (-plermin)
  - ・インスリン様成長因子 (IGF) (-sermin)
  - ・トランスフォーミング増殖因子 (-termin)
- 5. 成長ホルモン (som-)
  - ・ウシ成長ホルモン (som---bove)
  - ・ブタ成長ホルモン (som---por)
  - ・サケ成長ホルモン (som---salm)
- 6. ホルモン放出刺激ペプチド (-relin)
  - ・成長ホルモン放出刺激ペプチド (-morelin)
  - ・甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (-tirelin)
- 7. インターロイキン (-kin)
  - ・インターロイキン-1 (-nakin)
  - ・インターロイキン-2 (-leukin)
  - ・インターロイキン-3 (-plestim)
  - ・インターロイキン-6 (-exakin)
  - ・インターロイキン-8 (-octakin)
  - ・インターロイキン-11 (-elvekin)
- 8. インターロイキン拮抗物質 (-kinra)
  - ・インターロイキン-1拮抗物質 (-nakinra)
- 9. 下垂体ホルモン (-tropin)
  - ・卵胞刺激ホルモン (-follitropin)
  - ・黄体形成ホルモン (-lutropin)
- 10. モノクローナル抗体 (-mab)
  - ・ヒト由来 (-umab)
  - ・ラット由来 (-amab)
  - ・ハムスター由来 (-emab)
  - ・霊長類由来

- ・マウス由来 (-imab)
- ・マウス由来 (-omab)

## C-2. 生物薬品の名称が示す構造情報

生物薬品では、化学薬品のように化学名や構造式で本質を規定することが難しい場合が多く、構造に関する情報が名称に加えられることがある。

たとえば、糖タンパク質では、同一のアミノ酸配列を有するが糖鎖部分の構造や結合位置のみが異なる場合、ギリシャ文字（アルファ、ベータ、ガンマなど）を用いた二語式（two-word name）の命名により細分類を行う。以下に、具体例（INN 品目）を示す。

1. エリスロポエチン (-poetin)
  - epoetin alfa
  - epoetin beta
  - epoetin gamma
  - epoetin delta
  - epoetin epsilon
2. 卵胞刺激ホルモン (-follitropin)
  - follitropin alfa
  - follitropin beta
  - corifollitropin alfa
3. 黄体形成ホルモン (-lutropin)
  - lutropin alfa

なお、インターフェロンもギリシャ文字（アルファ、ベータ、ガンマなど）を用いた二語式命名を使用する。しかし、この場合は産生する細胞の違いを示す。これについては、C-3 に記す。

アミノ酸配列の違いを二語式命名で表すもう一つの例として、インスリンの二語式命名がある。以下に、具体例（INN 品目）を示す。

- insulin defalan
- insulin argine
- insulin lispro

insulin aspart  
insulin glargine  
insulin detemir  
insulin glulisine

(注：insulin human の human は、基原を示す。)

### C-3. 生物薬品の名称が示す基原情報

生物薬品では、化学薬品のように化学名や構造式で本質を定義することが難しい場合が多いことを C-2 で述べた。化学構造情報を補うためのもうひとつの方法として、どのような細胞を用いてどのようにして作ったのかなどの産生に関する情報(基原)を名称に加えて、生物薬品の本質を明らかにする方法がある。

産生に関する情報としては、

- 1) 産生する動物や細胞の違い
- 2) 遺伝子組換えや化学合成などの産生する方法の違い
- 3) 用いる遺伝子がゲノム遺伝子か cDNA かの違い

などが挙げられる。

インターフェロンでは、ギリシャ文字(アルファ、ベータなど)を用いた二語式命名を使用して、産生する細胞の違いを示す。

interferon alfa  
白血球やリンパ芽球細胞が産生  
interferon beta  
繊維芽細胞が産生  
interferon gamma  
T-リンパ球などの免疫担当細胞が産生

この他にも、産生する産生細胞の違いを示す、例として、

interferon alfacon-1  
peginterferon alfa-2a  
peginterferon alfa-2b

などがある。

また、C-1に記述したモノクローナル抗体のsub-stemも、産生に関する情報を名称に加えた例である。

ヒト由来	(-umab)
ラット由来	(-amab)
ハムスター由来	(-emab)
霊長類由来	(-imab)
マウス由来	(-omab)

さらに、我が国(JP品目、JAN品目)では、遺伝子組換え操作によって産生した生物薬品の名前には、「○○○○(遺伝子組換え)」のように、名称に「遺伝子組換え」を付け、遺伝子組換えによって産生した医薬品であることを明示する。

以下に、JP品目、JAN品目の具体例を示す。

JP品目

- ・ヒトインスリン(遺伝子組換え)

JAN品目

- ・アガルシダーゼ アルファ(遺伝子組換え)
- ・アガルシダーゼ ベータ(遺伝子組換え)
- ・アトリズマブ(遺伝子組換え)
- ・アブシキシマブ(遺伝子組換え)
- ・アルテプラゼ(遺伝子組換え)
- ・アンセスチム(遺伝子組換え)
- ・イミグルセラゼ(遺伝子組換え)
- ・インスリン アスパルト(遺伝子組換え)
- ・インスリン グラルギン(遺伝子組換え)
- ・インスリン リスプロ(遺伝子組換え)
- ・インターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)
- ・インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)

- ・インターフェロン アルファコン-1 (遺伝子組換え)
- ・インターフェロン ガンマ-1a (遺伝子組換え)
- ・インターフェロン ベータ-1b (遺伝子組換え)
- ・インフリキシマブ (遺伝子組換え)
- ・エコルテプラーゼ (遺伝子組換え)
- ・エタネルセプト (遺伝子組換え)
- ・エプタコグ アルファ (活性型) (遺伝子組換え)
- ・エポエチン アルファ (遺伝子組換え)
- ・エポエチン ベータ (遺伝子組換え)
- ・エポエチン イプシロン (遺伝子組換え)
- ・オクトコグ アルファ (遺伝子組換え)
- ・オプレルベキン (遺伝子組換え)
- ・カルペリチド (遺伝子組換え)
- ・グルカゴン (遺伝子組換え) 注射用
- ・シルテプラーゼ (遺伝子組換え)
- ・セルモロイキン (遺伝子組換え)
- ・ソマトレム (遺伝子組換え)
- ・ソマトロピン (遺伝子組換え)
- ・テセロイキン (遺伝子組換え)
- ・デュテプラーゼ (遺伝子組換え)
- ・トラスツズマブ (遺伝子組換え)
- ・トラフェルミン (遺伝子組換え)
- ・ナテプラーゼ (遺伝子組換え)
- ・ナルトグラスチム (遺伝子組換え)
- ・ノナコグ アルファ (遺伝子組換え)
- ・バシリキシマブ (遺伝子組換え)
- ・パミテプラーゼ (遺伝子組換え)
- ・パリビズマブ (遺伝子組換え)
- ・ヒトチロトロピン アルファ (遺伝子組換え)
- ・ピホナキン (遺伝子組換え)
- ・フィルグラスチム (遺伝子組換え)
- ・フォリトロピン ベータ (遺伝子組換え)
- ・ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え)
- ・ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)
- ・ペグピソマント (遺伝子組換え)

- ・フォリトロピン アルファ (遺伝子組換え)
- ・ムプレスチム (遺伝子組換え)
- ・メカセルミン (遺伝子組換え)
- ・モベナキン (遺伝子組換え)
- ・モンテプラーゼ (遺伝子組換え)
- ・ラノテプラーゼ (遺伝子組換え)
- ・リツキシマブ (遺伝子組換え)
- ・ルリオクトコグ アルファ (遺伝子組換え)
- ・レノグラスチム (遺伝子組換え)
- ・人血清アルブミン (遺伝子組換え)

など。

#### D. 結論と考察

生物薬品は、産生する方法の違いが医薬品の本質にかかわることが多い。生物薬品では、ステム、二語式命名、さらには、「遺伝子組換え」表記などが、医薬品の本質の規定と基原（動物種、細胞種、糖鎖構造、アミノ酸配列など）を示し、名称が本質の規定や基原に関する情報を与え、医薬品の本質を正確に理解するのに寄与している。

最初に述べたように、今後、JPには多くの生物薬品が収載される日が来ると考えられる。生物薬品の名称は、化学薬品の名称以上に、医薬品の本質を示すための重要な情報（構造、基原）を意味する場合が多く、その意味でも、国際的に調和し正確に表示されることが必要である。

その一つとして、INN委員会が決めた二語式命名を正確に日本名に反映させる必要が指摘できる。インスリンやインターフェロンの例で示したように、二語式の名称は、INNのルールであり、日本名でもそのように二語式命名を採用するのが、国際調和の観点から必要と考えられる。実際には、JAN品目では、二語式の命名と一語式の命名が混在し、整合が取れていない場合がある。

たとえば、エポエチンでは、  
エポエチンアルファ (遺伝子組換え)

エポエチンベータ（遺伝子組換え）  
エポエチン イプシロン（遺伝子組換え）  
のように、二語式命名と一語式命名が混在している。この理由は、最近の申請医薬品ではスペースをつけた二語式命名を採用したからと考えられる。

なお、インターフェロンについては、平成13年に、JAN 品目の名前の一斉見直しが行われ、全てのインターフェロンがスペースをもつ二語式名に変更された。

今後、エポエチンやトロピンなどの生物薬品の名称についても、同様な一斉見直しが実施されることが望ましい。

## E. 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、**34**(11) 717-723 (2003)。
- 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」(<http://molddb.nihs.go.jp/jp/>)
- 3) 宮田直樹、中野達也ら、日本医薬品一般名称データベース (<http://molddb.nihs.go.jp/jan/>)

## F. 知的所有権の取得状況

なし

20031263

以降の7ページは、雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、  
下記の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。

「研究成果の刊行に関する一覧表」

平成 14 年度「日本薬局方の試験法に関する研究」研究報告 日本薬局  
方収載医薬品などの名称、構造式、化学名の国際調和に関する研究(第 2  
報)(原著論文)

宮田直樹, 中野達也, 瀧明子, 長谷川式子, 山本美智子  
医薬品研究. 34 卷 11 号 Page717-723(2003.11)