

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)  
総合研究報告書  
(3年間のまとめ)

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）  
総合研究報告書

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（日局）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、日局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を旨として行った。

平成13～15年度の3年間には、各分野において下記のような多岐にわたる研究を行い、大きな成果を挙げることができた：

・**化学合成医薬品関連分野**：（平成13年度）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③原薬の不純物ガイドライン（ICH-Q3A）に基づいた類縁物質規格のあり方についての検討を行った。

（平成14年度）公定書標準品のあり方、整備の方策などについて検討を行い、標準品の定義、標準品整備の要件ならびに標準品整備に関する提言を取りまとめた。

（平成15年度）日米欧の3薬局方間で調和されて各薬局方に取り込まれた試験法を三極の行政当局がお互いに Interchangeable なものとして受け入れ得るようにするにはどうすればよいかについて考察した。

・**生物医薬品関連分野**：（平成13年度）ヒトインスリン（遺伝子組換え）をモデルとして、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の日局医薬品各条の作成について検討した。

（平成14年度）ペプチドマップ法について、現在までの国際調和の取り組みの経緯と調和上の問題点について検討を行った。

（平成15年度）市販の抗体医薬品の糖鎖を分担研究者らが開発した3-AAを用いて誘導体化したのち、キャピラリー電気泳動法により分析して、分離能ならびに分離の再現性について検討したところ、3-AAが糖鎖のキャピラリー電気泳動にしばしば利用されている蛍光標識試薬APTSよりも良好な結果を与えることを見出した。シアル酸を含有する糖タンパク質性医薬品の評価への適用が期待される。

・**生薬関連分野**：（平成13年度）中国との薬局方生薬の調和に向けた研究がアジア6カ国1地域を含む活動に発展しつつある。薬局方生薬の調和に科学的根拠を与えるため、日局収載予定品目のテンモンドウの確認試験について検討した。

（平成14年度）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地域を含むアジア規模での薬局方生薬の調和を検討する組織（FHH）が結成された。この組織で行う生薬の科学的評価作業の検討項目としてブシの規格設定を試みた。

（平成15年度）引き続き、FHHでの薬局方生薬の調和を進めている。本研究では、FHHに先立ち、日中韓各国薬局方の微生物限度試験法について、お互いの理解を深めるとともに、生薬、生薬製剤の実測結果について討議した。また、残留農薬や重金属の管理の現状と対策について、各国のデータに基づいて検討した。

- ・**理化学試験法関連分野**：（平成13年度） 導電率測定法の日局新規掲載案ならびに赤外吸収スペクトル測定法およびビタミンA定量法の改正案を作成した。  
（平成14年度） 近赤外分光法（NIR）の日局15における導入をにらんで、その薬品鑑別への応用の可能性について検討した。  
（平成15年度） 前年度に引き続き、近赤外分光法（NIR）について検討した。微分法に変わる新しいNIRSスペクトルの変換方法として、NIRSスペクトルを2次微分し、正規化したのち、さらに吸光度変換を施した。微分法に変わる新しいNIRSスペクトルの変換方法として、NIRSスペクトルを2次微分し、正規化したのち、さらに吸光度変換を施した。
- ・**物性試験法関連分野**：（平成13年度） かさ密度およびタップ密度測定法の日局掲載案をまとめた。本研究でまとめたタップ密度測定法は国際調和案にも採用された。  
（平成14年度） EP提案のレーザー回折法による粒子径測定法の問題点を洗い出すための検討を行い、実用粉体試間のばらつきは予想以上に小さいことを明らかにした。  
（平成15年度） 剪断セル法を日本薬局方の中で流動性測定法の一つとして推奨できるか否かについて検討した結果、市販装置を用いた場合には十分に信頼性と有用性のあるデータを収集できるが、測定にあたっては熟練を要することが確認された。
- ・**製剤試験法関連分野**：（平成13年度） USPと日局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するとともに、溶出試験システムの適合性の検証法に関してUSPカリブレータの有用性を検討した。  
（平成14年度） 日局、USP、EPの製剤の分類、種類、定義について比較した結果、日局では、①製剤の細分類が不十分で、規定された製剤の種類が少ないこと、②一部製剤の定義が不明瞭で、未定義の市販製剤が多いことが明らかとなった。  
（平成15年度） 日局製剤総則の改定を念頭に置いて、USP、EPの製剤の分類体系、製剤の規定を調査検討するとともに、各条に収載された製剤の種類、規格項目について日米欧3薬局方間で比較検討した。その結果、USP、EPでは、製剤を適用部位、形態、機能性から分類して規定する方向に進んでいることが分かった。多種多様な製剤を合理的に分類し、製剤の規定の国際調和を進展させるためには、日局も同様の分類体系を採用することが望ましい。
- ・**名称関連分野**：（平成13年度） 医薬品水和物の名称、化学名、構造式などについて検討を行った結果、水和物および無水物の名称の表記法について、日局の中で、また、USP、EPとの間に不整合があることが明らかになった。  
（平成14年度） 光学異性を有する医薬品の化学名や構造式などについて、日局と諸外国の公定書（USP、EP、BPなど）および承認医薬品集（USAN、BAN、INNなど）との比較した結果、日局の表示形式は、化学的にも世界的に評価できるレベルまで整備できていることが明らかとなった。  
（平成15年度） 生物薬品の名称について検討を行った。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く、ステム、二語式命名、「遺伝子組換え」表記などによる名称が本質の規定や基原に関する情報を与えて、医薬品の本質を正確に理解するのに寄与している。国際調和の観点からは、INN委員会が決めた二語式名称（「エポエチン イブシロン」のようにスペースをつけた名称）を正確に日本名に反映させる必要がある。

本研究の3年間の成果は、日本薬局方の改正作業に生かされて、第14改正日本薬局方（平成13年4月）やその第一追補（平成14年12月）、第二追補（平成16年12月予定）など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、中国との薬局方生薬の調和に向けた研究が日・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地域を含むアジア規模での活動（FHH）に発展しており、本研究はFHHで行う生薬の評価作業に科学的根拠を与えるものとなっている。

## A. 研究組織

<b>化学合成医薬品関連分野</b> 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
<b>生物医薬品関連分野</b> 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 (平成13年度) 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 (平成14年度) 協力研究者 新見 伸吾 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部第二室長 協力研究者 川崎 ナナ 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部第一室長 (平成15年度) 協力研究者 掛樋 一晃 近畿大学薬学部 医薬品情報学研究室教授
<b>生薬関連分野</b> 分担研究者 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
<b>理化学試験法関連分野</b> 分担研究者 中村 洋 東京理科大学薬学部 分析化学教授
<b>物性試験法関連分野</b> 分担研究者 松田 芳久 神戸薬科大学製剤学教授
<b>製剤試験法関連分野</b> 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
<b>名称関連分野</b> 分担研究者 宮田 直樹 国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部長

## B. 研究目的

日本薬局方は、我が国における医薬品の品質に関

する基準書と位置付けられており、これを現時点での科学技術の水準に見合ったものにしていくための作業は、昨今の科学技術の飛躍的な発展を考えると、かなりのエネルギーを必要とし、本来なら、米国薬局方 (USP) や欧州薬局方 (EP) などのように、専任のスタッフが研究部門の支援の下で行うべき作業である。また、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薬局方はどうあるべきか見直しが必要であるといった声も聞かれており、この面からの検討も必要とされている。さらに、PDG (薬局方検討会議) において薬局方の医薬品添加物規格、一般試験法、バイオ医薬品関連試験法の調和が進められるとともに、ICH (医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議) においても、化学合成医薬品の規格及び試験方法のガイドライン (Q6A) の検討の中で、企業側から日米欧3薬局方間における一般試験法の調和が強く要望されている。こうした状況の下で、国際調和に対応するための作業量は膨大なものとなってきており、現在の体制のままでは不十分な対応しかできず、かつ時間もかかるため、他の薬局方から常に改善を求められている状況にある。

本研究は、日本薬局方とその改正作業や国際調和の作業の中で対応を求められている種々の課題について、各分野の専門家の協力の下で検討を行い、その解決の方向を指し示すことを通して、国民の福祉の向上に資することを旨として、平成13-15年度の3年間続けられたものである。

## C. 3年間の研究結果の概要

平成13-15年度の3年間には、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分野 (担当：小嶋茂雄)

**平成13年度：** UV 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、IR 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-Q3A に基づいた類縁物質規格をもつ新規原薬を日局に収載する場合の類縁物質規格のあり方について検討を行った。

**平成14年度：** 公定書標準品のあり方、整備の方策などについて検討を行い、標準品の定義、標準品整備の要件ならびに標準品整備に関する提言を取りまとめるとともに、日本薬局方調査会に標準品関連の事項を横断的に審議する常設組織 (標準品委員会) を設けることを提案した。

平成 15 年度：遅々として進まないとの批判を受けてきた薬局方国際調和であるが、かなりの数の一般試験法や添加物各条の調和が達成されて3薬局方に取り込まれつつあり、関係者の関心は調和の最終段階にある Interchangeability の課題に移ってきている。この課題について検討するための専門家会議 (ICH-Q4) が設けられることになり、準備が進められている。そこで、日米欧の3薬局方で調和されて各薬局方に取り込まれた試験法を三極の行政当局が互いに Interchangeable なものとして受け入れ得るようにするにはどうすればよいかについて考察した。

## 2. 生物医薬品関連分野 (担当：早川堯夫)

平成 13 年度：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。そのような場合には、先発メーカーの規格のみを基に日局の医薬品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、既承認の複数の製品の規格・試験方法を比較検討し、試験項目ごとに日局に相応しい規格・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採用した。

平成 14 年度：ペプチドマップ法について、現在までの国際調和の取り組みの経緯と調和上の問題点について検討を行った。本試験法の調和においては、バリデーションに関する項目が USP と日局、EP の間の不一致点として残ったが、USP がこの項目を記載する場合には、調和されていない事項である旨を付記することで合意に達した。

平成 15 年度：糖鎖の分析は、糖タンパク質性医薬品の評価に有力な手法であるが、比較的煩雑である。本研究では、市販の抗体医薬品の糖鎖を分担研究者らが開発した 3-AA を用いて誘導体化したのち、キャピラリー電気泳動法により分析して、分離能ならびに分離の再現性について検討したところ、3-AA が糖鎖のキャピラリー電気泳動にしばしば利用されている蛍光標識試薬 APTS よりも良好な結果を与えることを見出した。シアル酸を含有する糖タンパク質性医薬品の評価への適用が期待される。

## 3. 生薬関連分野 (担当：関田節子)

平成 13 年度：中国との薬局方生薬の調和に向けた研究がアジア 6 カ国 1 地域を含む活動に広

がりつつある。この調和が実効を挙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。

平成 14 年度：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 地域を含むアジア規模での薬局方生薬の調和を検討する組織 Forum for Harmonization of Herbal Medicine (FHH) が結成された。この組織で行う生薬の科学的評価作業の検討項目としてプシの規格設定を試みた。

平成 15 年度：前年度に設立された FHH の発展を図るべく、日中韓で協力して検討作業を進めている。本研究では、FHH に先立ち、日中韓各国の薬局方に基づく試験データの比較を行っており、今年度は、微生物限度試験法についてお互いの理解を深めるとともに、生薬、生薬製剤の実測結果について討議した。また、残留農薬や重金属の管理の現状と対策について、各国のデータに基づいて検討した。

## 4. 理化学試験法関連分野 (担当：中村 洋)

平成 13 年度：導電率測定法の日局収載案を新たに作成した。また、赤外吸収スペクトル測定法およびビタミン A 定量法の改正案を作成した。

平成 14 年度：最近米国の製薬業界でインラインプロセス分析に使われ始めた近赤外分光法 (NIR) に着目し、日局 15 における導入をにらんで、その薬品鑑別への応用の可能性について検討した。

平成 15 年度：前年度に引き続き、近赤外分光法 (NIR) の薬品鑑別への応用の可能性について検討した。微分法に変わる新しい NIRS スペクトルの変換方法として、NIRS スペクトルを 2 次微分し、正規化したのち、さらに吸光度変換を施した。一般用医薬品およびその主成分の標準品の NIR スペクトルにこれらの変換を施したところ、標準品のスペクトルでは固有のピークを、一般用医薬品のスペクトルではその標準品に起因すると思われるピークを確認することができた。この変換方法を応用して、アスピリンとダイアルミネートの 2 重層で構成される錠剤の定性分析を行った。

## 5. 物性試験法関連分野 (担当：松田芳久)

平成 13 年度：かさ密度およびタッピング密度測定法の日局収載案をまとめた。本研究でまとめたタッピング密度測定法は国際調和案 (Stage 4) にも採用された。

平成 14 年度：EP 提案のレーザー回折法による粒子径測定法の問題点を洗い出すため、実用粉体試問のばらつきは予想以上に小さいことが分かった。

平成 15 年度：粉体力学的原理に基づく剪断セル法を日本薬局方の中で流動性測定法の一つとして推奨できるか否かについて検討した結果、市販装置を用いた場合には十分に信頼性と有用性のあるデータを収集できることが判明した。しかしながら、測定にあたっては熟練を要することも確認された。

#### 6. 製剤試験法関連分野 (担当：青柳伸男)

平成 13 年度：溶出試験法については、溶出試験システムの適合性の検証法について合意が得られず、検討課題として残されている。本研究では、USP と日局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するとともに、溶出試験システムの適合性の検証法に関して USP カリブレータの有用性を検討した。

平成 14 年度：日局、USP、EP の製剤の分類、種類、定義について比較し、日局製剤総則の改正すべき点を検討した結果、日局では、①製剤の細分類が不十分で、規定された製剤の種類が少ないこと、②一部製剤の定義が不明瞭で、未定義の市販製剤が多いことが明らかとなった。

平成 15 年度：製剤試験法の国際調和の過程で薬局方間の製剤の種類、名称、定義の相違が問題点として浮上してきている。薬局方の国際調和は、最終的に各条製剤の規格項目まで進展させることが望ましい。本研究では、こうした認識を踏まえ、日局製剤総則の改定を念頭に置いて、USP、EP の製剤の分類体系、製剤の規定を調査検討するとともに、各条に収載された製剤の種類、規格項目についても日米欧 3 薬局方間で比較・検討した。その結果、USP、EP では、製剤を適用部位、形態、機能性から分類して規定する方向に進んでいることが分かった。多種多様な製剤を合理的に分類し、製剤の規定の国際調和を進展させるためには、日局も同様の分類体系を採用することが望ましい。

#### 7. 名称関連分野 (担当：宮田直樹)

平成 13 年度：医薬品水和物の名称、化学名、構造式などについて検討を行った結果、水和物および無水物の名称の表記法について、日局の中で、また、USP、EP との間に不整合があることが明らかになった。

平成 14 年度：光学異性を有する医薬品の化学名

や構造式などについて、日局と諸外国の公定書 (USP、EP、BP など) および承認医薬品集 (USAN、BAN、INN など) との比較した結果、日局の表示形式は、化学的にも世界的に評価できるレベルまで整備できていることが明らかとなった。

平成 15 年度：日本薬局方 (日局) に収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て、医薬品の本質を正確に理解するのに寄与している。国際調和の観点からは、INN 委員会が決めた二語式名称 (「エポエチン イプシロン」のようにスペースをつけた名称) を正確に日本名に反映させることが必要と考えられる。

#### E. 考察

研究結果の概要の項に記載したように、7人の分担研究者は、それぞれが日本薬局方調査会の関連する委員会に所属し、その委員会が抱える日本薬局方の改正やその国際調和の課題に中心となって取り組んできている。

本研究の3年間の成果は、日本薬局方の改正作業に生かされて、第14改正日本薬局方 (平成13年4月) やその第一追補 (平成14年12月)、第二追補 (平成16年12月予定) など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、中国との薬局方生薬の調和に向けた研究が日・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地域を含むアジア規模での活動 (FHH) に発展しており、本研究はFHHで行う生薬の評価作業に科学的根拠を与えるものとなっている。

平成14年7月に成立した改正薬事法は、医薬品の承認・許可制度の枠組みが「製造承認」に基づくものから「販売承認」に基づくものに抜本的に改めるとともに、医薬品の全面的な製造委託が可能となったこと、原薬等登録原簿 (マスターファイル) 制度が導入されたこと、GMPが承認要件となったことなど、我が国におけ

る医薬品の品質保証のあり方に大きなインパクトを与えるものとなっており、日本薬局方の位置付けにも大きな影響が及んでくると予想される。こうした大きな変化に的確に対処していくためにも、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。