

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

日本薬局方等医薬品基準の  
国際ハーモナイゼーションに関する研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 川 西 徹

平成17 (2005) 年 4月

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

日本薬局方等医薬品基準の  
国際ハーモナイゼーションに関する研究

平成 16 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 川西 徹

平成 17 (2005) 年 4 月

# 目次

I.	総括研究報告 .....	1
	日本薬局方等医薬品基準の国際ハーモナイゼーションに関する研究	
	川西 徹	
II.	分担研究報告	
	1. 化学合成医薬品の試験法及び各条規格の改正と国際調和に関する研究 .....	30
	－膜法により製した水の信頼性に関する検討－	
	小嶋 茂雄	
	2. 生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品を含む）に関する試験法 .....	41
	及び各条規格の改正と国際調和に関する研究	
	－ウリナスタチン注射用製剤の品質評価法－	
	早川 堯夫	
	3. 生薬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 .....	52
	関田 節子	
	4. 医薬品添加剤の試験法及び各条規格の改正と国際調和に関する研究 .....	56
	吉岡 澄江	
	5. 理化学試験法の改正と国際調和に関する研究 .....	60
	－近赤外分光法を用いる充填剤の解析－	
	中村 洋	
	6. 物性試験法の改正と国際調和に関する研究 .....	69
	－粉体の流動性測定法策定のための基礎的検討－	
	松田 芳久	
	7. 製剤総則ならびに製剤試験法の改正と国際調和に関する研究 .....	82
	－溶出試験法の判定基準及び試験条件に関する研究－	
	青柳 伸男	
	<資料>	
	参考資料 1 : Specifications of Dissolution for Immediate-Release Dosage	

Forms in USP28

参考資料 2 : Specifications of Dissolution for Immediate-Release Dosage

Forms in JP14

参考資料 3 : Specifications of Dissolution for Immediate-Release Dosage

Forms in JP Codex

8. 医薬品の名称、化学名及び構造式の改正と国際調和に関する研究 .....	123
宮 田 直 樹	
<資料>	
第 15 改正日本薬局方での名称変更案	
(日本薬局方フォーラム Vol.13, No4)	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	135
IV. 研究成果の刊行物・別刷	

厚生労働科学研究費補助金  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)  
総括研究報告書

日本薬局方等医薬品基準の国際ハーモナイゼーションに関する研究

主任研究者 川西 徹 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 部長

我が国における医薬品の規格書・基準書としての役割を負う日本薬局方 (JP) は、現在の科学技術水準に則して、欧米の薬局方と整合性をもった国際化の時代に相応しいものでなければならない。本研究では、日本薬局方に記載されている一般試験法や医薬品・添加剤の各条規格などについて、諸外国の薬局方との比較ならびに実験的検証を行い、国際調和の推進を目指して、今後の薬局方改正に向けた提言をまとめた。第15改正日本薬局方は、平成18年春に公布予定である。

- 1. 化学合成医薬品関連** - 膜法により製した水の信頼性に関する検討 - 第15改正日本薬局方の参考情報に収載予定の「製薬用水の品質管理」に関する検討を進めるため、日米欧3薬局方で扱いが異なっている超ろ過法 (膜法) により製した水について、第12改正日本薬局方で注射用水として認められた経緯を調査し、さらに、注射用水としての信頼性検証のためのプロトコールを作成した。
- 2. 生物医薬品関連** - ウリナスタチン注射用製剤の品質評価法 - 生物由来の糖タンパク質性医薬品であるウリナスタチンを材料に品質評価法について検討し、各条に収載されている分子量試験法では理論分子量と比較して高分子量に測定されること、MALDI-TOF MS法では理論分子量を反映した結果が得られることを示した。また、セルロースアセテート膜電気泳動法、キャピラリー電気泳動法が製剤の同等性評価法として応用できることを示した。
- 3. 生薬関連** - 生薬に関する試験方法ならびに各条の改正と国際調和に関する研究 - キューバ薬局方制定に向けた技術指導のための予備調査として、基原植物が日本薬局方と同一の生薬である *Zingiber officinale*、および、同一でない *Senna alata* について、日本薬局方の試験法が適用できる可能性を確認した。
- 4. 医薬品添加剤関連** - 医薬品添加剤の試験法及び各条規格の改正と国際調和に関する研究 - 日米欧3薬局方で考え方に違いがある機能性関連物性 (functionality related characteristics, FRC) の取り扱いについて、原則として各条中の規格項目とは別の、適否判定に用いない non-mandatory の部分に記載すること等、JP 収載にあたっての基本的な考え方を提示した。
- 5. 理化学試験法関連** - 近赤外分光法を用いる充填剤の解析 - 高速液体クロマトグラフィー用充填剤の特性解析法としての近赤外分光法 (near-infrared spectroscopy, NIRS) の有用性を検討し、NIRS によって逆相充填剤上の残存シラノール基密度を推定できることを示した。
- 6. 物性試験法関連** - 粉体の流動性測定法策定のための基礎的検討 - 第15改正日本薬局方の参考情報に収載予定の粉体の流動性測定法に関する検討を進めるため、新しく開発された測定装置について、その有用性を検討した。環状型剪断セル法では、従来法で問題となっていた信頼性の低さが工程の自動化によって改善され、実験条件のコントロールやバリデーションの面において優れていることが明らかとなった。
- 7. 製剤試験法関連** - 溶出試験法の判定基準及び試験条件に関する研究 - 既に国際調和された溶出試験の適否判定法における問題点を、モデル実験の結果に基づいて指摘した。また、日米間で溶出試験法の装置・攪拌速度・試験液に相違点が多いことを指摘した。
- 8. 名称関連** - 医薬品の名称、化学名及び構造式の改正と国際調和に関する研究 - 第15改正日本薬局方において、収載医薬品のうち、塩類、エステル類、四級アンモニウム塩、水和物、プロドラッグ類などの医薬品名称 (正名) の変更が予定されており、わが国の医薬品の名称全体に大きな影響を与えると考えられることから、正名変更の作業を科学的根拠と国際調和の観点に基づいて適切かつ円滑に遂行するための調査研究、ならびに変更により影響をうける医薬品類の名称に関する調査研究を行った。

分担研究者			アクア膜事業総括部
小嶋茂雄	独立行政法人 医薬品医療機器 総合機構 顧問	房岡良成	東レ (株) メンブレン事業部
早川堯夫	国立医薬品食品衛生研究所 副所長	秋山 隆	日東電工 (株) メンブレン事業部
関田節子	徳島文理大学香川薬学部 生薬・天然物化学教授	田村真紀夫	滋賀事業所品質保証課 オルガノ (株)
吉岡澄江	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第二室長	樋口賢治	経営企画部機能材統括室 オルガノ (株) 蘇州
中村 洋	東京理科大学薬学部 薬品分析化学教授	加納一美	栗田工業 (株) アドバンスド・マネジメント
松田芳久	神戸薬科大学 製剤学教授		事業本部プラント事業部 設計部
青柳伸男	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部長	古市光春	栗田工業 (株) 環境事業部設計二部
宮田直樹	名古屋市立大学薬学部 有機化学教授	元木 敏	日本錬水 (株) EDI 推進部

協力研究者

石井明子	国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部第二室長
掛樋一晃	近畿大学薬学部 医薬品情報学研究室教授
岡田敏史	大阪医薬品協会 特別顧問
佐々木次雄	国立感染症研究所 細菌第2部室長
大場徹也	日本赤十字社 血漿分画センター品質保証部
藤瀬昭彦	小野薬品工業 (株) 品質保証部
楠山久美子	中外製薬 (株) 品質保証部
麻薙幸雄	旭化成ケミカルズ (株) マイクロザ事業部
阿部宏一郎	旭化成ケミカルズ (株) マイクロザ事業部
梅森文寿	東洋紡績 (株)

A. 研究目的

科学技術が飛躍的な発展を遂げ、医薬品基準が急速にグローバル化する時代に、日本薬局方が医薬品の品質に関する基準書としての役割を果たしていくためには、医薬品の品質を保証する上での基準設定が求められている種々の課題について、必要な技術的情報を集めて実験的に検証し、得られたデータに基づいて品質保証のベースとするのに相応しい指針集となるよう改訂を続ける必要がある。それと同時に、わが国から、ICH (医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議) や PDG (薬局方検討会議) などの国際調和の場で積極的な提言を行う必要がある。ICH では、既に医薬品の品質・有効性・安全性に関して 50 にも上るガイドラインの調和が達成されているが、薬局方についても国際調和の促進、特に、日米欧三薬局方に収載された一般試験法や医薬品・添加剤の各条規格等を interchangeable なも

のとして扱うための課題解決が求められている。また、科学技術の飛躍的な発展の中で、日本薬局方収載の試験法や各条規格を現在の科学技術の水準に見合ったものに改めていくことも国際調和と関連した重要課題となっている。

本研究は、このような状況を踏まえて、国際調和と科学技術水準の観点から、化学合成医薬品、生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品を含む）、生薬、医薬品添加剤、理化学試験法、物性試験法、製剤総則ならびに製剤試験法、医薬品の名称・化学名及び構造式等について、日本薬局方が直面している課題を抽出して検討を行い、医薬品の規格書・基準書としての日本薬局方の国際ハーモナイゼーションに向けた方策を提案することを目的としている。本研究の成果は、今後の日本薬局方の改正に活かされるとともに、ICH や PDG などの場において薬局方試験法や各条規格などの国際調和に関する検討が行われる際の日本側の主張に科学的な根拠を与えるものとなる。

## B. 研究方法

### B-1：化学合成医薬品の各条の改正と国際調和に関する研究

限外ろ過膜や逆浸透膜を用いて製造される水の位置づけや注射用水としての使用の妥当性に関するこれまでの経緯を調査するとともに、どのような視点に立って検討を進めるべきかについて議論を行い、信頼性検証のためのプロトコールを作成した。

### B-2：生物薬品に関する試験方法ならびに各条の改正と国際調和に関する研究

【実験材料】ウリナスタチン注射用製剤(製品 A および製品 B、50,000 単位/アンプル)は市販品を使用した。各製剤のアンプルより 1mL (50,000 単位)を採取し、蒸留水に対し 2 日間透析後、凍結乾燥して使用した。両製剤ともに、各製剤のアンプル 1 mL から約 20 mg の糖タンパク質が得られた。

【サイズ排除クロマトグラフィー】ウリナスタチン及びそのグリコシダーゼ消化物をそれぞれ 2.5 mg/mL の濃度になるように水に溶解し分析試料とした。またホスホリラーゼ b(分子量:97,200)、ウシ血清アルブミン(分子量:66,200)及びリゾチーム(分子量:14,400)それぞれ 0.5 mg を、水 1 mL に溶解し、分子量校正用標準溶液とした。HPLC は、送液ポンプに東ソー製 SC-8020 HPLC ポンプ、検出器には UV-8020 型紫外可視検出器(東ソー)を用いた。分離用カラムにはシリカ系サイズ排除型カラム(東ソー製 TSKgel G2000SW、内径 7.5 mm、長さ 30 cm)を使用し、0.1 M リン酸緩衝液-0.1 M NaCl (pH 6.8)を溶離液として流速 1.0 mL/min で分析を行った。検出は 280 nm における紫外吸収を利用し、各試料溶液および分子量標準品溶液 50  $\mu$ L(125  $\mu$ g 相当)を分析に用いた。

【質量分析】ウリナスタチン及びそのグリコシダーゼ消化物をそれぞれ分析試料とし、Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS)により測定した。装置には Voyager DE-PRO (Applied Biosystems, Framingham, MA)を用い、試料溶液 (2  $\mu$ L) と 2, 5-Dihydroxybenzoic acid (DHB) のメタノール溶液 (2  $\mu$ L) を等量混合し、室温で風乾後ネガティブイオンモードにより測定した。

### B-3：生薬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

日本薬局方と共通の生薬として *Zingiber officinale* Roscoe (*Zingiberaceae*) を、フィリピン薬局方と共通の生薬として *Senna alata* (Linné) Roxburgh (*Leguminosae*) を選び、キューバ国立医薬品管理センターからサンプルを入手した。これらの試料は、ハバナ市内の薬用植物農園で栽培されたもので、病院、薬局で治療に用いられている。

#### 【*Senna alata* の定量】

液体クロマトグラフィー操作条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：340 nm)

カラム：内径 4 ~ 6 mm、長さ 15 ~ 25 cm の

ステンレス管に 5 ~ 10  $\mu\text{m}$  の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てん

カラム温度：50  $^{\circ}\text{C}$  付近の一定温度

移動相：薄めた pH 5.0 の 1 mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (1 → 10)・アセトニトリル混液 (17 : 8) 1000 mL に臭化テトラ n-ヘプチルアンモニウム 2.45 g を加えて溶解

#### B-4：医薬品添加剤の試験法及び各条規格の改正と国際調和に関する研究

専門学術誌の医薬品添加剤関連の論評、USP、EP の各条改正のための記載ガイドライン、欧州及び米国の国際医薬品添加剤協会からのポジションペーパー、及び添加剤特にFRCについて議論された国際会議のプロシーディング等をもとに、JP添加剤委員会でのこれまでの意見とわが国における製剤技術の現状を考慮しつつ、FRCに関する国際的な議論の経過と、同意された点を整理し、JPにおけるFRCの取り扱いを検討した。

#### B-5：理化学試験法の改正と国際調和に関する研究

【充填剤】下記充填剤を野村化学(株)より購入した。Develosil C30-UG (5  $\mu\text{m}$ )、Develosil ODS-UG (5  $\mu\text{m}$ )、Develosil C8-UG (5  $\mu\text{m}$ )、Develosil TMS-UG (5  $\mu\text{m}$ )、Develosil CN-UG (5  $\mu\text{m}$ )、Develosil Ph-UG (5  $\mu\text{m}$ )、Develosil Si-UG (5  $\mu\text{m}$ )。

【分析機器と測定条件】分析装置には UV/VIS/NIR Spectrophotometer (JASCO) を使用し、データ解析ソフトには Spectromanager (JASCO) を用いた。測定波長域は 1000~2500 nm、波長間隔は 2 nm とした。

【スペクトル解析】微分処理法を用い、吸光度 E の波長  $\lambda$  による微分値 ( $d^n E/d\lambda^n$  ( $n=1, 2, 3, \dots$ )) を波長の関数として微分スペクトルを表わした。

#### B-6：物性試験法の改正と国際調和に関する研究

【試料】日局バレイシヨデンブンと軽質酸化マグネシウムを種々の混合比 (なだれの測定では酸化マグネシウムの添加濃度: 0, 0.3, 0.5, 1.0, 2.0%, 剪断試験では 0, 0.5, 1.0, 2.0%) で V 型混合機で混合し、両成分をオーガード・ミックステュア状態にして表面改質した流動性の異なる 5 種類の 2 成分系混合試料を調製した。

【剪断セル法】ShearScan (Tic-Tee Inc., USA) を使用した。本装置は国内メーカーによる装置とは異なり、試料の予圧密が全自動で行われ、圧密終点が自動的に検知できるという画期的な利点をもつ。実験では、垂直荷重をあらかじめプログラムされた 3 水準 (5, 10, 15kPa) に変化させ、同一の充てん試料につき、連続して剪断応力を測定した。

【なだれの測定】AERO-FLOW (TSI Inc., USA) を使用した。本装置では、カオス終結理論に基づいて連続的に起こるなだれ崩壊現象の間隔を種々の円筒回転数で測定することにより、流動性指数 Flowability index や凝集性指数 Cohesivity index を求めることができ、動力学的な流動性の指標を得ることができる。

#### B-7：製剤総則ならびに製剤試験法の改正と国際調和に関する研究

【判定法に関する検討】アセトアミノフェン 100mg 錠についてパドル法、50rpm、水を試験液として溶出試験を行った。得られたデータを基に、処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインで示されている溶出の許容値を参考に Q 値を設定し、調和された判定法に従って適否を判定した。

【溶出試験条件の日米間の比較】即放性の錠剤、カプセルについて、USP28(2005)、日局 14 及び平成 11 年 5 月・16 年 10 月の日本薬局方外医薬品規格第 3 部 (JP Codex) おいて適用されている装置、攪拌速度、試験液について、比較検討した。

#### B-8：医薬品の名称、化学名及び構造式の改正と国際調和に関する研究



医薬品の名称（正名、一般名）の持つ意味、名称が決めるシステム、医薬品名称の持つ問題点/課題について、我が国における医薬品一般名（JAN）の決定システムや世界保健機構（WHO）による国際一般名（INN）決定システムを調査し、第14改正日本薬局方に記載されている医薬品（原体）について、解決すべき課題を抽出した。

#### （倫理面への配慮）

人、動物は使用せず、倫理面の問題はない。

### C. 研究結果

#### C-1：化学合成医薬品の各条の改正と国際調和に関する研究

日米欧3薬局方間の国際調和の一環として、医薬品の製造に使われる水（製薬用水）が調和の課題として取り上げられようとしているが、JPにはこれまで製薬用水の管理に関する規定がなかった。第15改正日本薬局方においては、参考情報に「製薬用水の品質管理」に関する規定が新しく記載され、水の各条についても一部改正が行われる見込みとなっているが、そのための課題の一つに、超ろ過法（膜法）により製した水の扱い（注射用水として認めるかどうか）がある。JPでは、第12改正日本薬局方（日局12）から膜法による水も注射用水として認める方針を採っているが、欧州薬局方（EP）は蒸留法による水のみを注射用水として認める方針であり、USPは蒸留法による水、あるいはそれと同等の品質をもつ水を注射用水として認めるとしている。このように、膜法による水の扱いについては3薬局方間で大きな違いがあるのが、これは、国内においても微生物汚染の可能性について懸念があるとする意見が聞かれるように、膜法による水への信頼性が確立されていないことによるものと考えられる。

#### C-1-1：日局12において膜法による水が注射用水として認められた経緯

日局12において、注射剤の製造に用いる水の規格が改められて、「超ろ過法」により製造した水を用いることが可能となった。「超ろ過法」は、この改正に伴って日局に導入された、微生物や分子量6000以上の物質を除去できる膜モジュール〔逆浸透膜モジュール、限外ろ過膜モジュール、あるいは両者の組み合わせ〕を用いた水の製造法を指すわが国独特の概念である。

この改正は、昭和58-60年度の3年間にわたって行われた厚生科学研究「高分子膜分離の方法による注射用原料水の製造について」（主任研究者：鈴木郁生国立衛生試験所所長）の成果に基づいて行われたものであった。さらに、昭和61-62年度に行われた厚生科学研究「注射用水の品質確保に関する研究」によって、注射用水の製造システムの設計、運用および保守管理に関する事項ならびに注射用水の製造工程における製造管理および品質管理に関する事項の実施マニュアルがとりまとめられて、「注射用水の製造に関するバリデーション」として出版され、膜法による水の製造に対するサポートが図られた。

#### C-1-2：日本薬局方調査会製薬用水委員会の発足と参考情報掲載案ならびに各条改正案の審議

平成15年10月、日本薬局方調査会に製薬用水委員会が設けられ、参考情報に製薬用水の管理に関する規定を設けるとともに、医薬品各条の水の規格を見直す作業が進められてきた。その結果、第15改正日本薬局方（日局15）において、参考情報に「製薬用水の品質管理」に関する規定が新しく記載され、水の各条についても一部改正が行われる見込みとなっている。

#### 参考情報案「製薬用水の品質管理」の抜粋

#### 製薬用水の種類

#### ③注射用水

「注射用水」の規格は、日本薬局方医薬品各条に記載されている。注射用水は、原水として常水又は精製水を用い、蒸留、逆浸透、分子量6000以上の物質を除去できる限外ろ過又はこれらの

組合せによる処理を経て、最終的に蒸留法、又は長期間にわたるバリデーションと綿密な日常管理により、蒸留法により製した水と同等の品質が恒常的に実現できることを保証された超ろ過法により製造する。注射用水には微生物の発育を阻止する成分が含まれていないので、微生物及びエンドトキシンに関する厳密な管理が必要である。エンドトキシンについては規格値として0.25EU/mL未満であることが要求される。

#### 各条「注射用水」改正案

基原の項と純度試験の「ただし、…」以下の(8)項が次のように改められた。下線を付したところが超ろ過により製した水に関連する記載である。

##### (基原)

本品は、常水又は「精製水」の蒸留、又は「精製水」の超ろ過（逆浸透膜、限外ろ過膜又はこれらの膜を組み合わせた製造システム）により製して注射剤の調製に用いるもの、又はこれを容器に入れて滅菌したものである。

本品を超ろ過法により製する場合、微生物による製造システムの汚染に特に注意し、蒸留により製したものと同等の品質をもつ必要がある。

本品を注射剤の調製に用いる場合、製造後、速やかに用いる。ただし、汚染を避け、かつ微生物の増殖が抑制されるシステムが構築されている場合、一定時間（期間）保存することができる。

本品を容器に入れて滅菌したものは、主として用時溶解又は懸濁して用いる注射剤の溶解剤に用いる。

本品を蒸留法により製した場合、その容器入り滅菌製品に対しては、別名として注射用蒸留水と表示することができる。

##### (純度試験)

「ただし、…」以下の(8)有機体炭素 試験を行うとき、有機体炭素は0.50 mg/L以下である。ただし、本試験は、超ろ過法により製して注射剤の調製に用いるものに適用する。

#### C-1-3：膜法により製した水の信頼性

製薬用水委員会では、製剤総則 17. 注射剤の項の(2)にある「超ろ過で製した注射用水は、あらかじめ加熱により滅菌して用いる。ただし、本剤及び本剤に添付する溶剤を加熱法により滅菌する場合は、この限りではない。」との記載については、超ろ過で製した水のみを対象にこうした要求を行うのは、超ろ過により製した水を注射用水として用いてもよいとする方針と矛盾するのではないか、また、「あらかじめ加熱」は「滅菌」と同義ではなく、注射用水の製造後に菌の増殖を抑えるための80℃以上での加熱循環を意味するのではないか、その意味でこの記載自体にも矛盾があるなどの点を指摘して、製剤委員会に再検討を依頼しているところである。

しかしながら、超ろ過により製した水には、加熱操作が加えられておらず、微生物汚染の可能性がないとは言えないので、この規定を削除するには躊躇せざるを得ないとの意見があり、日局15の段階ではこの記載の削除あるいは変更は行われないこととなった。

これまでのように、日局に製薬用水の管理に関する規定がなかった状態では、こうした矛盾する規定も杜撰な管理の水を注射剤の製造に使わせないためのガードとなってきた側面があったと思われるが、日局15で新しく参考情報に収載される予定の「製薬用水の品質管理」には、「注射用水は、・・・最終的に蒸留法、または長期間にわたるバリデーションと綿密な日常管理により、蒸留法により製した水と同等の品質が恒常的に実現できることを保証された超ろ過法によって製造する。」との規定が設けられることになっており、製薬用水の製造管理と品質管理がこの参考情報ならびにGMP関連通知に基づいてきちんと行われるようになれば、こうした矛盾した規定を残す必要はなくなるものと思われる。

#### C-1-4：「膜法により製した水の信頼性に関する検討」（小嶋班）

膜法による水への信頼性の確立を目指して、わが

国における膜法による製薬用水製造システムの長期にわたる運用の実績をとりまとめて評価し、さらに、製薬用水の製造に用いられる膜が蒸留法により製した水と同等の品質をもつ水を長期にわたって製造するのに適した性能を持つことを示す情報を集めるため、以下のプロトコールを作成した。

## ＜平成17年度に訪問調査を行うためのプロトコールの概略＞

### 1. 訪問調査対象企業

- a. 以前の厚生科学研究（佐々木班）のアンケートに回答してもらった企業
- b. なるべく長期間運転している企業
- c. 超ろ過法により製した水を仕込み水に使用している企業と最終リンス水に使用している企業の中から選ぶ。
- d. 回答者の所属（希望）
  - i. 品質管理、運転管理、製造
- e. 訪問者
  - i. 訪問先別に別途検討

### 2. 準備する内容

- a. 訪問調査依頼文
- b. 訪問するときに準備を依頼する内容
  - i. 一般情報
    - 1) 生産している製品と製薬用水の使用目的
    - 2) 製品の出荷先（国内のみか、輸出もしているか？）
  - ii. 装置情報
    - 1) 装置メーカー
    - 2) システムフロー（原水～超ろ過法）：ブロックフロー
    - 3) 超ろ過装置のエンジニアリングフロー
    - 4) 使用膜銘柄・本数（型式、スペック）
    - 5) 装置使用期間
  - iii. 運転情報
    - 1) 運転データ（採水量、温度、運転圧力）
    - 2) 稼働時間・稼働率
    - 3) 非稼働時の管理方法

- 4) 殺菌（洗浄）方法・頻度
- 5) 膜健全性チェック方法・頻度
- 6) 膜交換頻度・交換基準（指標）
- 7) 膜の解析データ

### iv. 水質情報

- 1) 超ろ過装置の供給・処理水・ユースポイントの水質管理項目・基準値・測定方法／頻度
- 2) 超ろ過装置の供給・処理水の水質データ（長期、数年間あると良い）

### v. その他

- 1) 査察経験（FDA、EU等）の有無
  - 2) 超ろ過膜購入時・設置時の受け入れ品質確認方法
- 3) 現場見学

## C-2：生物薬品に関する試験方法ならびに各条の改正と国際調和に関する研究

第13改正日本薬局方第二追補で新規記載されたウリナスタチンの評価方法について、医薬品各条に規定されているサイズ排除クロマトグラフィーによる分子量測定について再検討を行うとともに、ゲル電気泳動、質量分析法を利用する分子量測定法について検討した。さらに、キャピラリー電気泳動及びセルロースアセテート膜電気泳動法による同等性評価法についても検討した。

### C-2-1：分子量測定に基づく評価法

#### C-2-1-1：サイズ排除クロマトグラフィーによる分子量測定

第14改正日本薬局方、ウリナスタチンの医薬品各条に設定された分子量試験を参考に、サイズ排除クロマトグラフィーによりウリナスタチンの分子量測定を行った（Fig.1）。Fig.1aに示したように、調べた2製品ともに約8.1分に単一のピークとして観察され、分子量標準品による検量線からその分子量は約70,000と算出され、日本薬局方の判定基準である分子量62,000～72,000に適合した。次にウリナスタチンをコンドロイチナーゼABCにより処理し、同様に分析した結果、

Fig.1b に示すように、コンドロイチン硫酸鎖を除くことにより、低分子化され約 9.8 分に溶出された。またその分子量は 53,000 と算出された。さらに、コンドロイチナーゼ ABC で処理したウリナスタチンを N-グリカナーゼ F によりアスパラギン型糖鎖を切断し同様に分析した。結果を Fig.1c に示したが、約 9.9 分に溶出され、その分子量は約 52,000 と算出され、原料のウリナスタチン及びそのグリコシダーゼ消化物ともに、溶出時間、算出された分子量ともに両製剤間において差はみられなかった。また両製剤中のウリナスタチンはグリコシダーゼ処理することにより、極めて類似した挙動を示し、分子量は約 20,000 低下した。

これらの結果から、両製剤中のウリナスタチンは同じ分子量ならびに同様の糖鎖を有するものと判断されたが、測定された分子量は、日本薬局方の判定基準に適合しているものの、理論値（タンパク質部分が 15,457、糖部分が約 8,500）と比較して著しく高分子量となっていることがわかった。

#### C-2-1-2：SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動法による分子量測定

先と同試料を用い、SDS-PAGE により分子量測定を行った (Fig.2)。メルカプトエタノールにより還元後分析した結果、ゲル濃度 12 % および 18 % の両者の分析結果から、30~40kDa 付近に不鮮明かつブロードなバンドとして観察され、ウリナスタチンが極めて不均一性の高い分子であることがわかった。一方、コンドロイチナーゼ ABC 処理したウリナスタチンは 25kDa 付近に鮮明なバンドを与え、コンドロイチナーゼ ABC 処理前と比較して、明らかに不均一性が低下していることがわかった。

#### C-2-1-3：質量分析による分子量測定

絶対分子量を求めるために、MALDI-TOF MS により両製剤中のウリナスタチンを分析した (Fig.3)。いずれの試料でも共通して  $m/z$  24,000 にブロードな分子イオン(M+H)<sup>+</sup>が観察され、サイズ排除クロマトグラフィー及び SDS-PAGE に

よる分子量測定法と比較し、最も理論分子量を反映した結果が得られた。また、 $m/z$  48,000 に二量体(2M+H)<sup>+</sup>と考えられるブロードなピークも観察されたが、その詳細については不明であった。

以上 3 種類の分子量測定法の結果、いずれの方法においてもウリナスタチン製剤 A と製剤 B の間で、分子量に大きな差は見られなかった。また、同一試料について観察されるウリナスタチンの分子量は測定方法により異なり、特にサイズ排除クロマトグラフィー法では分子量約 70,000 と理論分子量と比べ著しく高分子量に見積もられることがわかった。

#### C-2-2：電気泳動法による同等性評価法

##### C-2-2-1：セルロースアセテート膜電気泳動法

ウリナスタチンはグルタミン酸やアスパラギン酸などの酸性アミノ酸を多く含み、かつ糖鎖としてコンドロイチン硫酸様のグリコサミノグリカン鎖 (GAG) を含む酸性糖タンパク質である。古くからグリコサミノグリカンやプロテオグリカンなどのポリアニオンの分析法として、セルロースアセテート膜電気泳動により分離し、Alcian blue 或いは Toluidine blue により染色される方法がしばしば用いられる。したがって、ウリナスタチン中のコンドロイチン硫酸鎖を指標とする評価が可能であると考え、セルロースアセテート膜電気泳動法による評価法を検討した (Fig.4)。

セルロースアセテート膜電気泳動の結果、ウリナスタチン製剤 A と製剤 B はともに、原点から約 1 cm 泳動された位置に単一のスポットを与えた。一方、コンドロイチナーゼ ABC 処理を行った各試料についても比較をした結果、スポットは認められず、両製品中のウリナスタチン中のコンドロイチン硫酸鎖が同等であることが示された。このように、セルロースアセテート膜電気泳動法を用い、製剤中のコンドロイチン硫酸鎖を比較する分析法は同等性評価に有用である可能性がある。

### C-2-2-2：キャピラリー電気泳動法

我々は既に、エリスロポエチンや  $\alpha 1$  酸性糖タンパク質などの酸性糖タンパク質の不均一性評価にキャピラリー電気泳動法が有効であることを報告している。ウリナスタチンには 10 番目の Ser にコンドロイチン硫酸様グリコサミノグリカン鎖ならびに 45 番目 Asn に複合型 2 本鎖糖鎖の存在が知られており、これらの糖鎖不均一性に基づく、不均一性の高い糖タンパク質分子として存在する。このような理由からも、キャピラリー電気泳動法はウリナスタチンの有力な評価法になりうると考えた。キャピラリーとしてフューズドシリカ素管を用い、泳動用緩衝液として 100 mM SDS を含む 50 mM ホウ酸緩衝液 (pH 9.3) を用いて分析した (Fig.5)。その結果、両製剤とも、11 分付近にブロードなピークが観察され、ウリナスタチンが高い不均一性を示すことがわかった。一方、両ウリナスタチンをコンドロイチナーゼ ABC により処理した結果、2 峰性の独特な形状をもつピークが新たに 12 分付近に観察された。さらに、コンドロイチナーゼ ABC 処理により生成した不飽和 2 糖と考えられるピーク群が 5~9 分に観察された。以上の結果より、キャピラリー電気泳動を用いる評価法はセルロースアセテート膜電気泳動法と同様にウリナスタチンの同等性評価法として有用と思われる。

### C-3：生薬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

日欧米間の ICH 会議が進む中で、これらの国の薬局方調和も進展が報告されている。生薬に関しては、中国、韓国など東アジア各国との薬局方の比較検討を行っているが、薬局方制定に助言を求めてきた国々への技術指導の機会も増えている。そこで、本年度はキューバ薬局方制定における予備調査として、基原植物が日本薬局方と同一の生薬と、異なる生薬について検討し、日本薬局方の試験法が適用できる可能性を確認した。

### C-3-1：Zingiber officinale の確認試験

試料の粉末 2 g にアセトン 5 mL を加え、3 分間振り混ぜた後、ろ過し、ろ液を試料溶液とした。試料溶液及び標準溶液 10  $\mu$ L ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットし、ヘキサン/アセトン/酢酸 (100) 混液 (10 : 7 : 1) を展開溶媒として約 10 cm 展開した後、薄層板を風乾した。これに 2, 4-ジニトロフェニルヒドラジン試液を均等に噴霧し、105  $^{\circ}$ C で 10 分間加熱した。「試料溶液から得た数個のスポットのうち 1 個のスポットは、標準溶液から得た茶褐色のスポットと色調及び Rf 値が等しい」、という基準に照らし、試験の結果は良好であった。

### C-3-2：Senna alata の定量法

試料の粉末約 1.0 g を精密に量り、共栓遠心沈殿管に入れ、薄めたメタノール (7  $\rightarrow$  10) 25 mL を加え、30 分間振り混ぜ、遠心分離し、上澄液を分取した。残留物は薄めたメタノール (7  $\rightarrow$  10) 10 mL ずつを 2 回加え、それぞれ 10 分間振り混ぜ、遠心分離し、上澄液を分取した。全抽出液を合わせ、薄めたメタノール (7  $\rightarrow$  10) を加えて正確に 50 mL とし、試料溶液とした。試料溶液及び標準原液 10  $\mu$ L ずつを正確にとり、液体クロマトグラフ法により試験を行った。試料溶液のセンノシド A 及びセンノシド B のピーク面積  $A_{TA}$  及び  $A_{TB}$  並びに標準溶液のセンノシド A 及びセンノシド B のピーク面積  $A_{SA}$  及び  $A_{SB}$  を求め、次式によりセンノシド A 及びセンノシド B の量を計算し、それらの合計を総センノシドの量とした。

センノシド A の量 (mg)

$$= \text{センノシド A 標準品の量 (mg)} \times \frac{A_{TA}}{A_{SA}} \times \frac{1}{4}$$

センノシド B の量 (mg)

$$= \frac{\text{ATB}}{\text{ASB}} \times \frac{1}{4} \times \text{センノシド A 標準品の量(mg)}$$

上記のとおり日本薬局方に従い測定したところピークは検出されなかった。そこで、試料の採取量を3倍に増やして行った結果、総センノシド量0.08%を認めた。

#### C-4：医薬品添加剤の試験法及び各条規格の改正と国際調和に関する研究

国際調和促進のために、医薬品添加剤の機能性関連物性（functionality related characteristics、FRC）の取扱いについて科学的評価および調査研究を行い、日局としての基本的考え方をまとめた。

##### C-4-1：各条における FRC 記載の原則

添加剤の FRC が製剤の機能性に対して重要な働きをすることは明らかであるが、最終製剤の示す機能性と添加剤の FRC の相関関係は必ずしも明らかではない。製剤設計において添加剤の選択を行うときに、添加剤の製品に FRC が表示されていることは極めて望ましいことではあるが、FRC をある製品の規格として、一定の数値あるいは数値幅に指定することは現実に即さない。なぜなら、同一添加剤であっても配合目的により使用量に大きな差があったり、求められる FRC が大きく異なったりすることがあるからである。

これらの考察の結果、製剤設計における添加剤選択の有力な指標となる FRC は、薬局方各条においては規格値を定めるのではなく、基原(Definition)の部分に、FRC の値をラベル表示するよう記載することが望ましいという結論に到達する。すなわち、FRC 値を適否判定には用いないが、製品のラベルに記載し、表示した FRC 値に許容範囲内で適合することを求めることが望ましい。

以上が添加剤各条での FRC 取り扱いの原則に

関する提案であり、これまですでに国内外での議論の合意点でもある。ここで、FRC は一定の数値を示した規格としないことが望ましいとしたが、例外として数値を決めたほうが適切と考えられる場合もある。たとえば、添加剤の FRC 値の違いによって添加剤自体に安全性の差が生じる恐れのある場合には、ラベル表示にとどまらず一定の数値あるいは範囲を示した mandatory の（適否判断に使われる）規格とし、記載場所は示性値とするなど行政判断にゆだねたい。

##### C-4-2：FRC の試験法の記載について

FRC の試験法は、①各条およびラベルの両方に記載する、②各条のみに記載する、あるいは③各条には記載せず、ラベルに FRC 値とともに適用した試験法名を表示させるのいずれかが考えられる。

試験法が JP の一般試験法にある場合には、①を適用し、各条の基原あるいは示性値の部分および製品のラベルに一般試験法を引用する旨を記載すればよいと思われる。一般試験法に未だ収載されていない方法の場合には、②および③のいずれかをケースバイケースで採用すべきであると考える。すなわち、一般試験法に未収載であるが、広く普及している幾つかの試験法がある場合には、上記③のラベルに試験法名を FRC 値とともに表示する方法を選ぶ方が望ましい。②の、各条への試験法の記載は示性値の部分になると思われるが、目的の FRC を得るための試験法が、あまり普遍的でない場合に限るのが良いと考える。なぜなら、幾つかの良く知られた試験法がある場合に、そのうちの一つを各条で採用するのは、社会的公平を欠き、適切とはいえないからである。試験方法を各条で特定する場合には、その試験法を選定する合理的理由をはっきりと説明できることが必要である。

十分にバリデートされた方法を一般試験法として採用することができれば、上記の①が適用でき、何ら問題が無くなると思われる。この意味か

ら、FRC 関連試験法の一般試験法への収載が増えることが望ましいと考える。FRC 値の製品間の比較のためにも、各条に一般試験法を引用できることが望ましい。

#### C-4-3: 各国の薬局方における FRC に関連する動向の調査結果

上記の FRC の取り扱いに関する提案は、国外での議論の動向を参考にしているところが多い。その主なものを紹介する。

**Tri-PEC:** 2002年初めに日・米・欧3極のIPEC（医薬品添加剤協会）から、添加剤各条の作成方針についてのポジションペーパーが公表された。この中で FRC に関しては、添加剤の特色を表す重要な項目であり、差別化、用途別選択、品質の保証にも必要であるが、いずれも最終的には製剤における機能性が求められるものである。添加剤のプロバイダーとユーザーとの間での確認事項にすぎない、したがって、数値化した規格は各条には必要ないが、ラベルに表示することは必要であるという立場をとっている。

**USP:** USP の見解は、最近の USP 各条改訂ガイドラインの第3章「添加剤」の中に上記 Tri-PEC のポジションペーパーの最終版を引用してかなり詳しく示されている。すなわち、添加剤の FRC は最終製剤に特定の機能性を付与するものだが、それは、有効成分とその物理化学的性質、製剤の投与経路、製造方法、製剤中の配合比、製剤中の他の添加剤、製造工程で成分を加える順序、などにより影響を受ける。製剤の機能評価についての知識がもっと蓄積されない限り、添加剤の FRC によって最終製剤の機能を保証することは難しい。したがって、FRC は、各条中の non-mandatory（適否判定に使わない非強制）項目とし情報供与の目的で表示項目とすべきである。そして一般試験法にある試験法を使用することが望ましい、という立場である。

**EP:** EP の FRC に対する見解は、2002年4月にブラッセルで開催された EP 主催の FRC 問題その他に関する国際会議での討議内容を踏まえて、最近公表された。すなわち、100 に及ぶ添加剤各条 FRC が採用されるであろう。FRC の収載のために、各条の中に新しいセクションを作る予定であり、それは non-mandatory 部分となるという。FRC の許容基準はラベル表示され供給者はそれを守らねばならない。現在 mandatory になっているいくつもの規格が Pharmeuropa のパブリックコメントを経た上で FRC 項目になるであろうとのことである。

**JP:** JP の対外的な見解としては、上記の 2002年4月のブラッセル会議のプロシーディングに、当時の内山部会長の考えとして公表されている。すなわち、FRC は特色ある物性と添加剤の利点を示すために必須であり、差別化の助けにもなる。添加剤の FRC が最終製剤の機能性に及ぼす影響については良く知られていないが、FRC は添加剤の有用性を示す上で重要である。これらの有用な性質は企業秘密としてマスターファイルに登録することのほうが適当と思われるので、FRC は添加剤各条の中では一定の数値を規格とする項目にするのは不適當である。本来 FRC は、添加剤のユーザーが、所期の目的に基づき評価すべきものであるから、各条では許容範囲を示したラベル表示とすべきであるとし、Tri-PEC のポジションペーパーの主旨に賛同すると述べている。さらに、FRC の違いにより、添加剤に安全性あるいは安定性から見て有意な影響がでる恐れがある場合には、FRC を一定の値、あるいは幅に規定しなければならない、と提案している。

上記のように、これまでの USP、EP、JP の見解の間には基本的に矛盾はなく、ほぼ同様の考え方が示されている。

## C-5：理化学試験法の改正と国際調和に関する研究

医薬品の製造工程管理の有力な手段として注目されている近赤外吸収スペクトル測定法（NIRS）について、液体クロマトグラフィー充填剤の品質評価法としての応用を検討した。NIRSは、物質による近赤外光の吸収あるいは発光に基づく分光法で、近赤外域は領域Ⅰ（800～1100 nm）、領域Ⅱ（1100～1800 nm）、領域Ⅲ（1800～2500 nm）に分けることができる。近赤外吸収バンドは、赤外吸収に比べるとはるかに微弱であり、多数の倍音や結合音によるバンドの重複やフェルミ共鳴によるバンドの影響などにより、バンドの帰属は一般に容易ではないが、水素を含む官能基（OH、CH、NHなど）や、赤外で比較的高波数域に吸収を与える官能基（C=Oなど）と関係があるバンドが多く、また、水素結合や分子間の相互作用によっておこる特定のバンドシフトの大きさが赤外バンドの場合に比べるとはるかに大きいという特徴がある。NIRSでは、エネルギーの低い電磁波を測定に用いるために試料を損傷することがほとんどなく、固体、粉体、線維、フィルム、ペースト、液体、溶液、気体などいろいろな状態にある試料に適用することができるため、非破壊分析が可能である。

### C-5-1：吸収帯の特定

各種充填剤（C30、ODS、C8、TMS、CN、Ph、Si）をそれぞれ100、150、200、250、300 mg秤量し直接サンプルセルに封入してスペクトルを測定した。測定したスペクトルに1次微分を施して解析したところ、すべてに共通し、シリカゲルにおいて最も大きい吸光度を示すことから、1300 nm～1450 nm及び1850 nm～1950 nmの吸収帯はシラノール基である可能性が高いと考えられた。また、C30、ODS、C8では、1210 nm～1250 nmにおいて吸収帯が確認できるのでメチレン鎖の吸収帯であることがわかる。例として、Si、ODS、TMSの1次微分スペクトルをFig.6～Fig.8に示した。

### C-5-2：シラノール基の残存比率の推定

C-5-1で特定したシラノール基の吸収帯の波長1394 nmに注目し、シリカゲルの1次微分値を1としたとき、その他の充填剤の1次微分値の大きさから残存シラノール基の推定を試みた（Fig.9）。Fig.9から残存シラノール基は、C30、ODS、C8、Ph、CN、TMSの順で少なくなっていることが分かった。同一試料間でも比率にばらつきがあるのは、シリカゲルと他の充填剤のシリカゲルの吸収帯で比較したために試料をサンプルセルに封入する際、厚さなどに差が生じたためである。一般にシリカゲル表面のシラノール基数は、8～9  $\mu\text{mol}/\text{m}^2$ であるのに対し、化学結合相の導入量はODSでは最大3.5  $\mu\text{mol}/\text{m}^2$ 、TMSでは最大5  $\mu\text{mol}/\text{m}^2$ とされている。つまりODSでは残存シラノールが56.3～61.1%、TMSでは37.4～44.4%となる。したがってFig.9に示す結果は、ほぼこれらの値と矛盾しない結果となった。

## C-6：物性試験法の改正と国際調和に関する研究

多岐にわたる粉体物性の中で、二次物性である流動性は固形製剤の製造工程の円滑性や製剤の均質性などに密接に関係するため、これを的確に把握しかつ管理しておくことは、製剤開発の原点における必須の検討項目である。本年度は、新しく開発された測定装置2種類（環状型剪断セル法、および、なだれ測定法）について、その有用性を検討した。環状型剪断セル法による測定装置ShearScanでは、従来の装置と異なり、試料の予圧密が全自動で行われ、圧密終点が自動的に検知できるという画期的な利点があるとされている。また、なだれ測定法による測定装置AERO-FLOWは、新たな原理に基づく流動性評価のための装置として米国メーカーによって開発され、研究論文が学術誌に掲載されている。

### C-6-1：混合粉体の安息角

混合試料について測定した安息角の変化をFig. 10に示す。安息角は酸化マグネシウムの添加により急激に低下し、0.5%で極小値を示した後、添



加濃度が増大するにつれて再び増加した。この結果より、流動性に乏しいバレイショデンプンは、酸化マグネシウムをごく少量添加することによって流動性が著しく改善されることが確認された。

#### C-6-2：環状型剪断セル法による流動性の評価

Fig. 11 に、一例として Fig. 10 において安息角が最も小さかった試料（酸化マグネシウム添加濃度 0.5%）の破壊崩絡線の実測データを示す。なお、3本の曲線の予圧密応力は、下から順に 5、10、15kPa である。予圧密応力が増大するにつれて試験を行った際に同一の垂直応力に対する剪断応力が増加する傾向を示した。これらの測定データから計算された Flow function (FF) 値に及ぼす酸化マグネシウム濃度の影響を Fig. 12 にまとめた。なお、FF 値が大きい粉体ほど流動性が良いことを示す。Fig. 12 から酸化マグネシウム濃度が 1.0%の時に流動性が最も良いことが確認された。この結果は、安息角による流動性の評価結果 (Fig. 10) とほぼ対応しており、今回検討した回転セル法によって得られた力学的特性値である FF が、従来の平行平板型剪断試験装置によって得られた結果 (Fig. 13) と良好な対応を示すことが確認された。

#### C-6-3：なだれ測定による流動性の評価

Fig. 14 に、AERO-FLOW によって測定した混合試料の分散フローパターンの一例（酸化マグネシウム添加濃度 0.5%）を示す。流動性が最も乏しいバレイショデンプン単独の場合には、測定温度下（22℃）では試料は容器内の側壁に付着したままで、なだれ現象が起らなかった。そこでこれを 60℃に加温して測定したところ、この分散パターンの中心（アトラクターポイント）は原点からかなり隔たり、かつこのポイント周辺に分散するプロットの変動幅も大きかったが、酸化マグネシウム 0.5%添加試料では流動性が良好なため、アトラクターポイントは原点の近傍に存在し、か

つ分散するプロットの変動幅も極めて小さくなった。Table 1 にまとめた mean avalanches と scatter avalanches の結果から、なだれ現象の面においては、流動性は添加濃度の増加に対応して高まることになり、添加濃度 2%の試料が最も流動性に優れているという、安息角や剪断試験とは異なる評価が示された。これは、安息角や剪断試験の測定では測定前や測定中に粉体層が圧密されることによって粒子間に外力が加えられるのに対して、AERO-FLOW では粒子は常に運動状態にあるため、個々の粒子は圧密による影響をほとんど受けず、粒子間相互作用が変化しなかったことによると考えられる。したがって、なだれ現象のように特殊な運動条件下で測定されたデータは、安息角や剪断試験のように平衡状態又は臨界状態で測定された結果とは必ずしも良好な対応関係を示さないことが確認された。

#### C-7：製剤総則ならびに製剤試験法の改正と国際調和に関する研究

溶出試験は国際調和の重要な課題の一つであり、装置、操作、判定に関しては既に調和されている。しかし、一部には問題も残っており、その一つが、Q 値を用い 3段階の試験で適否を決める判定法で、第 1段階と計量試験からなる第 2段階では OC 曲線（検査特性曲線）が著しく異なるという統計的欠陥を有しており、生物学的同等性を確保する上で不都合を生じる可能性がある。そこで、実際の製剤でどの様な不都合が生じるか検証を行った。また、各医薬品製剤の試験条件（装置、攪拌速度、試験液）についても調和を図ることが望まれていることから、試験条件（適用される装置、攪拌速度、試験液）が日米間でどの程度異なるか、検討した。

##### C-7-1：判定法

国際調和では、Q 値を用い 3段階の試験で適否を決める USP の判定法が採用されるに至った (Table 2)。この判定法を用いた場合、どの様な

問題を生じるか、100 mg アセトアミノフェン錠について溶出試験を実施し検証した。溶出試験データを Fig. 15、Table 3 に示した。処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインでは、平均溶出率の差が 10 %以内であれば生物学的に同等とみなしている。そこで、30 分、40 分において平均溶出率より約 10 %下に 75 %、85 %の Q 値をそれぞれ設定した。第 1 段階の試験に適合するには、6 個の試料の溶出率は全て Q+5 %以上、即ち 80 %、90 %以上でなければならない。この基準に従った場合、アセトアミノフェン錠の 12 個中 3 個は 30 分、80 %に達せず、また 12 個中 2 個は 40 分、90 %に達せず、第 1 段階の試験で不適になる可能性があることが分かった。しかしながら、第 2 段階では平均値が Q 以上、個々の溶出率が Q-15 %以上の 60 %、70 %以上であればよいので、いずれも全く問題なく適合する。100 %溶出する 60 分で Q 値を設定した場合でも Q 値は 90 %となるため、12 個中 1 個の試料は 60 分、95 %に達せず、第 1 段階の試験で不適になる可能性がある。このように、Q 値を処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインで認められている 10 %の許容域に基づいて厳しく設定した場合、標準偏差が 3 %の臨床試験ロットでさえ、第 1 段階の試験で不適になる可能性があることが分かった。

#### C-7-2：溶出試験法の日米間の比較

USP28(2005)、日局 14 及び日本薬局方外医薬品規格第 3 部（局外規）に記載されている即放性製剤の溶出試験規格（装置、試験液、攪拌速度、許容域）を参考資料 1、2、3 にそれぞれ示した。装置に関して、第 1 法（回転バスケット法）、第 2 法（パドル法）のいずれがより多く適用されているか、比較した。その結果、Table 4 に示したように、USP ではパドル法の適用率が 60 %程度であるのに対し、日局では 85 %、局外規では 100 %と、日本ではパドル法が圧倒的に多く使用されていることが分かった。錠剤、カプセルに対するそれぞれの装置の適用率を調べたところ、

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、カプセルに対する回転バスケット法の適用率が高いことが分かった。

攪拌速度については、回転バスケット法では USP、日局共、100 rpm が約 85 %程度の製剤に対して適用されていた。パドル法では、日局、USP 共、50rpm の適用率が約 70 %程度であったが、局外規では 90 %と高かった。USP では 75rpm の適用が 23 %、日局では 100rpm の適用率が 21 %と高いのが特徴である。

試験液については、日局、局外規に比べ USP は多種多様な試験液を使用している（参考資料 1）。塩酸を使用した試験液についても様々な濃度の液を用いている。塩酸を用いた試験液の使用率は 30 %を超えており、日局の 20 %、局外規の 7 %と比較しかなり高い。水の使用率は USP、日局共、約 45 %程度であるが、局外規での使用率は約 70 %と高い。また、USP では pH 6.8 の使用率が 3 %と日局、局外規に比べ低いことが分かった。個々の製剤に用いられている試験液を日局、USP 間で比較してみたところ、Table 5 に示したように、試験液が両者で一致している製剤は少ないことが判明した。試験液の組成に関しては、日局の第一液と USP の Simulated gastric fluid (SGF) は組成が同一であるが、他の試験液は組成が異なっていた。

#### C-8：医薬品の名称、化学名及び構造式の改正と国際調和に関する研究

平成 18 年春に公布予定の第 15 改正日本薬局方において、塩類、エステル類、四級アンモニウム塩、水和物、プロドラッグなどの日局収載医薬品の正名の変更が行われる予定であり、わが国の医薬品の名称全体に大きな影響を与えられられることから、正名変更の作業を科学的根拠と国際調和の観点に基づいて適切かつ円滑に遂行するための調査研究、ならびに変更により影響をう

ける医薬品類の名称に関する調査研究を行った。

#### C-8-1：医薬品名称（一般名）を決めるシステム

我が国では、新医薬品（原薬）の一般名（日本名、JAN）は、医薬品医療機器総合機構が主催する医薬品名称専門協議：JAN 委員会で決められる。しかし、平成 12 年 3 月 27 日に出された厚生省医薬局審査管理課通知「国際一般名（INN）の決定手続きについて」（医薬審第 520 号）により、JAN 委員会での一般名の決定に先立ち、製造者が直接 WHO の医薬品国際一般名称委員会：INN 委員会に INN を申請できるようになった。その結果、現在では、日本で開発されたほとんど全ての新薬について、JAN 委員会の決定に先だって INN が決まるようになった。製造者は、INN 委員会の決定に基づいて JAN 委員会に JAN を申請する。また、海外からの導入医薬品ですでに INN が決まっている医薬品の場合には、INN の資料を付けて JAN 委員会に届け出すことによって JAN が決まる。

INN 委員会では、医薬品（原薬）の活性本体に対して INN を決める。たとえば、INN に申請された医薬品が塩である場合には、その活性本体である free 体に対して INN が決められる。また、医薬品がエステル体であり体内で加水分解されて薬理作用を示す場合など、すなわち、プロドラッグと判断された場合には、加水分解された活性本体部分に対して INN が決められる。このような例として、前者では、Ibuprofen に対してそのナトリウム塩の Ibuprofen Sodium、Imipramine に対してその塩酸塩の Imipramine Hydrochloride が、また、プロドラッグの例では、Cefteram に対してそのエステル誘導体である Cefteram Pivoxil が医薬品名となる。このように INN を修飾して付けられた国際医薬品一般名を modified INN (INN<sub>M</sub>) とよぶ。INN<sub>M</sub> は、活性本体の INN のあとに修飾名をつけて二語式の命名がなされる。水和物についても、水和していない活性本体に対して INN が決められる。たとえば、Piperacillin の水和物に対して Piperacillin Hydrate となり、これも二語式の命名による INN<sub>M</sub> と考えることができる。

#### C-8-2：我が国の医薬品一般名（JAN）のもつ問題点/解決すべき課題

C-8-1 でのべたように、INN は、原薬の本体成分に対して命名される。しかし、実際に医薬品となる原薬は、本体成分を塩/エステル/プロドラッグ/水和物など誘導体化処理したものであることが多い。したがって、我が国の医薬品の一般名（JAN/JP）は、実際に使用される医薬品の原薬に対して命名される。これは米国や EU でも同じである。原薬の本体成分を修飾して用いられる医薬品の一般名（JAN/JP）は INN<sub>M</sub> 方式で命名し、本体成分を示す INN の化合物とは異なることを明示せねばならない。

JAN 委員会では、現在、塩/エステル/プロドラッグ/水和物のような構造の医薬品の原薬に、INN<sub>M</sub> 方式の命名をしている。一方、JP 収載品目などすでに JP/JAN を持つ旧来の医薬品については、それらの一般名がこの INN<sub>M</sub> 方式の命名法に拠っていないものが多く存在している。これらについては、平成 14 年 12 月 27 日付け厚生労働省医薬局審査管理課事務連絡「第十五改正日本薬局方原案作成要領」に従い、第十五改正日本薬局方にむけて、INN<sub>M</sub> 方式の日本名が採用されるよう準備がされている。

以下に、要点と実例を示す。なお、○○○は、INN を表す。

- 1) 活性本体がアミン類であり、その無機酸塩又は有機酸塩が原薬である場合は、「○○○\*\*\*塩」と命名する。【例】アクラルピシン塩酸塩（塩酸アクラルピシン）、クロミフェンクエン酸塩（クエン酸クロミフェン）（以下、例示中のかっこ内の表記は、JP14 での日本名）
- 2) 活性本体が四級アンモニウム塩であり、その陰イオン塩が原薬である場合は、「○○○\*\*\*化物」と命名する。【例】アセチルコリン塩化物（塩化アセチルコリン）
- 3) 活性本体がアルコール誘導体であり、そのエステル誘導体が原薬である場合は、「○○○\*\*\*エステル」と命名する。【例】ヒドロコルチゾン酪酸エステル（酪酸ヒドロコルチゾン）
- 4) 活性本体がカルボン酸であり、そのプロドラッグであるエステル誘導体が原薬である場合には、

INNに準じてスペース付きの二語表記「○○○  
△△△」とする。[例]セフロキシム アキセチル  
5) 活性本体が水和物の場合は、「○○○水和物」  
と表記する。[例]アンピシリン水和物（アンピシ  
リン）ただし、一水和物でない場合（二水和物な  
どの場合）であっても水和物の数は表記しない。  
[例]ピベミド酸水和物（ピベミド酸三水和物）

このように変更するにより、我が国の一般名  
（JAN/JP）が、INN方式に統一され、科学的  
に正しく医薬品（原薬）の構造を示すことになる。  
また、その結果、活性本体を示す部分が一般名の  
最初に書き表されることになり、本質成分がより  
明確に表現されるようになる。また、英名の表記  
とも整合し我が国の一般名（JAN/JP）が国際調  
和する。また、医薬品が塩であるかエステルであ  
るかの区別が明確になる。

### C-8-3：医薬品名称の国際調和

医薬品の一般名は、国際的に調和/整合したも  
のでなければならない。そしてその基準として INN  
がある。にもかかわらず一般名が調和/整合されて  
ない場合がある。その理由として、

- 1) 初期の医薬品では、INN 委員会により INN  
が決まる前に医薬品が市場に流通し、各国で異なる  
名称が使用された、
- 2) INNの適用に対する取り組み方が各国によ  
って異なる、
- 3) 特定の国において INN が商標に抵触するた  
めに使用できない、  
などが考えられる。

1) のケースは、それぞれの医薬品が異なる事  
情をかかえており調整するのは容易ではない。し  
かし、現在では、INN 委員会での一般命名シス  
テムが確立しており、今後このようなケースが起  
きることはほとんどないと考える。

2) については、INN 委員会の命名システム、  
すなわち、活性本体部分に INN を命名するこ  
とに起因する課題である。「科学的に間違いのない  
一般名とはなにか」と考えたとき、INN方式の  
命名法を普遍的に適用することによって解決す  
ると考える。

3) については、医薬品の INN が決まる段階、

すなわち、proposed INN (pINN) として意見を  
公聴されている段階で、企業が商標との抵触に十  
分注意することによって回避できる。

## D. 考察

### D-1：化学合成医薬品の各条の改正と国際調和に 関する研究

製薬業界で実際の製薬用水の使用状況について調  
査した結果によれば、米国においては膜法で製した  
水を注射用水に使用している企業はない。一方、日  
本国内では、製薬用水を多量に使用する大手血液製  
剤メーカー 2社が膜法により製した水を注射剤の仕  
込み水に使用していることが分かっているが、その  
2社の運用実績に関してはまったく問題がないと判  
断できる状況である。前記2社以外の製薬会社が膜  
法により製した水を注射剤の仕込み水に採用してこ  
ななかったのは、膜の堅牢性に対する不安が大きいた  
めと思われる。しかしながら、前記2社において、  
限外ろ過膜あるいは逆浸透膜を用いた製薬用水製造  
システムはまったく問題なく長期間にわたり運用さ  
れているので、これら2社を含む数社の製薬用水製  
造システムの長期にわたる運用実績ならびに管理手  
法を精査することにより、多くの情報が得られるも  
のと考えられる。また、膜メーカーが膜モジュール  
の製造管理をどのように行って、製薬用水の製造に  
用いられる膜モジュールが要求される品質の水を長  
期にわたって供給できる性能を持つことを保証して  
いるかを示すことも、膜法で製した水の信頼性を検  
証する上で重要であると考えられる。

### D-2：生物薬品に関する試験方法ならびに各条の 改正と国際調和に関する研究

3種類の方法による分子量測定の結果、いずれ  
の方法においてもウリナスタチン製剤Aと製剤B  
の間で、分子量に大きな差は見られず、両製剤の  
分子量に関する同等性が確認されたと考えられ  
る。しかし、ウリナスタチンの分子量は測定方法  
により異なり、特にサイズ排除クロマトグラフィ