

Fig. 6. Principle to detect disialyl residues in bovine AGP. Direct acid hydrolysis allows determination of compositions of sialic acids (route *a*). By hydrolysis after oxidation with periodate, the outermost sialic acids produce C-7 analogs. On the contrary, the inner sialic acids are not oxidized with periodate, and produce intact sialic acids (route *b*).

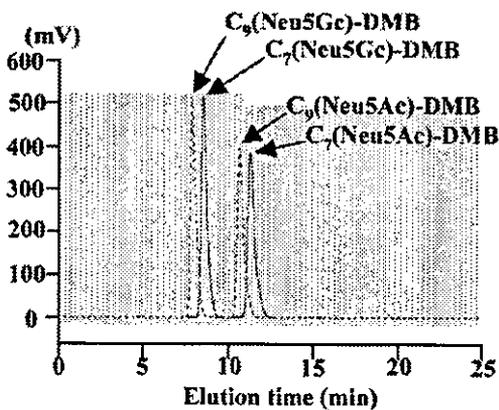


Fig. 7. Detection of disialyl residues in bovine AGP. The dotted line is a chromatogram after direct hydrolysis of bovine AGP. The solid line is a chromatogram after periodate oxidation treatment followed by hydrolysis.

### Discussion

Except for human AGP, animal AGPs have received little or no attention with regard to their glycans. We analyzed oligosaccharides of AGP samples from human, bovine, sheep, and rat and compared their patterns after labeling with 2AA (Anumula and Dhume, 1998). The fluorescently labeled sialic acid-containing oligosaccharides were superbly resolved based on the number of sialic acids, and isomers of oligosaccharides having sialic acids in different positions were also resolved. In combination with MALDI-TOF MS measurement, we could identify the structures of sialo-oligosaccharides after collection of the peaks, albeit the positions where sialic acids were attached were not determined.

AGP samples from human, bovine, sheep, and rat sera manifested quite different sialo-oligosaccharides patterns. Human AGP contained di-, tri-, and tetraantennary oligosaccharides, and some of the tri- and tetraantennary oligosaccharides included a fucose residue to form sialyl

Lewis x structures, as reported previously (Sei *et al.*, 2002; Stubbs *et al.*, 1997). Rat AGP contained diantennary oligosaccharides as major oligosaccharides. An extremely complex pattern of the chromatogram indicates that rat AGP contains highly acylated oligosaccharides as also shown from MALDI-TOF MS measurement of the major peaks. On the contrary, bovine AGP contained sialo-diantennary oligosaccharides almost exclusively. Furthermore compositions of sialic acids were quite unique, and novel diantennary chains having two NeuGc residues as well as two NeuAc and both NeuAc and NeuGc residues were found abundantly. In addition, we found hypersialylated diantennary oligosaccharides that contained three or four NeuAc and NeuGc residues in various ratios.

We eliminated the possibility of the presence of disialyl linkages by two different approaches using partial acid hydrolysis and periodate oxidation. The results indicate that each sialic acid is attached to different positions (i.e., Gal residues of nonreducing termini and GlcNAc residues of Gal-GlcNAc branches). To the best of our knowledge, there have been no reports on sialyl transferase regulating biosynthesis of such hypersialylated oligosaccharides, and further studies on their biosynthesis will be required.

Regulation of NeuGc biosynthesis is known in developing pig small intestine (Malykh *et al.*, 2003). Sialic acids in bovine fetal and adult tissues were analyzed, and NeuGc was abundantly present in all bovine tissues (Schauer *et al.*, 1991). In bovine fetuin, oligosaccharides containing only NeuAc were present almost exclusively as shown in the present data (see Figure 2). We also found that NeuGc was present in various digestive organs of mice and rats in different ratios to NeuAc (Morimoto *et al.*, 2001). There are also many reports on adult animals having a higher proportion of NeuGc than young animals. AGP and fetuin are produced in liver. At fetal and newborn stages, fetuin is abundantly present in bovine sera. However, AGP is one of the major acidic proteins at adult stages in mammals, and fetuin is hardly detected. Establishment of the relationship between fetal fetuin and AGP in adult stage will be a challenging target for understanding biological regulation of these proteins and their carbohydrate chains.

## Materials and methods

### Materials

Bovine fetuin was obtained from Gibco (Invitrogen, Nihon-bashi, Chuo-ku, Tokyo). AGP samples of human, bovine, sheep, and rat were from Sigma (St. Louis, MO). NeuGc,  $\alpha$ -chymotrypsin, and bicine were also purchased from Sigma. TPCK-treated trypsin was from Worthington (Lakewood, NJ). Sephadex LH-20 was from Amersham Bioscience (Uppsala, Sweden). 2AA and sodium cyanoborohydride for fluorescent labeling of oligosaccharides were from Tokyo Kasei (Chuo-ku, Tokyo). Peptide- $N^4$ -(acetyl- $\beta$ -D-glucosaminyl)asparagine amidase (*N*-glycoamidase F, E.C. 3.2.2.18) was from Roche Molecular Biochemicals (Minato-ku, Tokyo). NeuAc was donated by Drs. Tsukada and Ohta (Marukin-Bio, Uji, Kyoto, Japan). Water purified with a Milli-Q purification system (Millipore, Shinagawa-ku, Tokyo) after double distillation of

deionized water was used for preparation of the eluent for HPLC. Other reagents were of the highest grade commercially available.

### Analysis of carbohydrate chains released from AGP samples with *N*-glycoamidase F

Carbohydrate chains were released from the protein after digesting with a mixture of trypsin and chymotrypsin as reported recently (Nakano *et al.*, 2003). Briefly, a sample of AGP from animal sera (500  $\mu$ g) was dissolved in 20 mM bicine buffer (pH 8.0, 50  $\mu$ l) and the solution was kept at 100°C for 10 min. After cooling, trypsin (5  $\mu$ g) in bicine buffer (5  $\mu$ l) and chymotrypsin (5  $\mu$ g) in the same buffer (5  $\mu$ l) were added to the mixture, and the mixture was incubated at 37°C overnight. After the mixture was kept on a boiling water bath for 10 min, *N*-glycoamidase F (0.5 U, 1  $\mu$ l) was added to the mixture and kept at 37°C for 8 h, and the mixture was again kept on a boiling water bath for 10 min.

Carbohydrate chains in the mixture thus obtained were directly labeled with 2AA according to the method reported previously (Anumula and Dhume, 1998). To the enzyme reaction mixture, was added a solution (200  $\mu$ l) of 2AA and sodium cyanoborohydride, freshly prepared by dissolution of both compounds (30 mg each) in methanol (1 ml) containing 4% sodium acetate and 2% boric acid. The mixture was kept at 80°C for 1 h. After cooling, the solution was applied to a column of Sephadex LH-20 (1  $\times$  30 cm) equilibrated with 50% aqueous methanol. Earlier eluting fractions showing fluorescence at 410 nm with irradiating at 335-nm light were collected and evaporated to dryness. The residue was dissolved in water (100  $\mu$ l), a portion (10  $\mu$ l) was analyzed by HPLC, and the peaks were collected for MS measurement.

### HPLC of the fluorescent labeled carbohydrate chains

HPLC was performed with a Jasco apparatus equipped with two PU-980 pumps and a Jasco FP-920 fluorescence detector. Separation was done at 50°C with a polymer-based Asahi Shodex NH2P-50 4E column (Showa Denko, Tokyo; 4.6  $\times$  250 mm) using a linear gradient formed by 2% acetic acid in acetonitrile (solvent A) and 5% acetic acid in water containing 3% triethylamine (solvent B). The column was initially equilibrated and eluted with 70% solvent A for 2 min, at which point solvent B was increased to 95% over 80 min and kept at this composition for further 100 min. The flow rate was 1.0 ml/min throughout the analysis. Detection was performed by fluorometry with  $\lambda_{ex}$  = 350 nm and  $\lambda_{em}$  = 425 nm.

### MALDI-TOF MS

MALDI-TOF mass spectra of AGP samples and the fluorescent labeled oligosaccharides were measured on a Voyager DE-PRO apparatus (PE Biosystems, Framingham, MA). A nitrogen laser was used to irradiate samples at 337 nm, and an average of 50 shots was taken. The instrument was operated in linear mode using positive polarity for proteins and negative polarity for oligosaccharides, respectively, at an accelerating voltage of 20 kV. Samples (~10 pmol, 0.5  $\mu$ l each) were applied to a polished stainless

steel target, to which was added a solution (0.5  $\mu$ l) of 2,5-dihydroxybenzoic acid in a mixture of methanol-water (1:1). The mixture was dried in atmosphere by keeping it at room temperature for several minutes.

#### Detection of oligosialyl units

Bovine AGP or a fluorescent labeled oligosaccharide collected by HPLC was dried and hydrolyzed in 0.01 NTFA (20  $\mu$ l) at 50°C for 1 h to release disialyl unit, and the solution was directly derivatized with DMB (Dojin) (Morimoto *et al.*, 2001; Sato *et al.*, 1999). In brief, to the hydrolyzed solution was added 100  $\mu$ l of 7 mM DMB solution containing 5.0 mM TFA, 1 M 2-mercaptoethanol and 18 mM sodium hydrosulfite. The mixture was incubated at 50°C for 2 h. In the similar manner, Neu5Ac, Neu5Gc, and Neu5Ac $\alpha$ 2-8Neu5Ac (donated by Drs. Tsukada and Ohta of Marukin-Bio, Kyoto) were derivatized with DMB and used as the standard samples. A portion of the reaction mixture was analyzed on an octadecyl silica column (YMC-Pack ODS-A, 4.6 mm ID, 150 mm length, YMC Co., Kyoto, Japan) using a Shimadzu SLC10A HPLC apparatus with a Jasco FP-920 fluorometer at  $\lambda_{em}$  448 nm and  $\lambda_{ex}$  373 nm. The elution was performed in isocratic mode using a mixture of methanol-acetonitrile-water (14:2:84, v/v) at a flow rate of 0.9 ml/min at 40°C. At this condition, NeuAc, NeuGc, and Neu5Ac $\alpha$ 2-8Neu5Ac were observed at 10.5 min, 7.7 min, and 9.0 min, respectively.

Another approach to detect disialyl residues was performed according to the method reported by Sato *et al.* Briefly, an aqueous solution (10  $\mu$ l) of bovine AGP (200  $\mu$ g) was mixed with 50 mM sodium metaperiodate in 50 mM acetate buffer (pH 5.0, 10  $\mu$ l), and the mixture was kept at room temperature for 10 min in the dark. After addition of an aqueous solution of 10% ethylene glycol (10  $\mu$ l) followed by incubation of the mixture for further 15 min at room temperature. 1 M sodium borohydride in saturated sodium bicarbonate solution (10  $\mu$ l) was added to the mixture and kept at room temperature for 15 min. To remove the reagents, the reaction mixture was diluted with 300  $\mu$ l water and filtered through an ultrafiltration tube (molecular cutoff 10,000; Millipore). After washing the retentate with water three times, the retentate was collected with 10 mM TFA (40  $\mu$ l) and was kept for 1 h at 80°C to release sialic acids by hydrolysis. A portion (20  $\mu$ l) of the mixture was derivatized with DMB and analyzed by HPLC in the same manner as described.

#### Abbreviations

2AA, 2-aminobenzoic acid; AGP,  $\alpha$ 1-acid glycoprotein; DMB, 1,2-diamino-4,5-methylenedioxybenzene; HPLC, high-performance liquid chromatography; MALDI-TOF MS, matrix-assisted laser-desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry; TFA, trifluoroacetic acid.

#### References

Anumula, K.R. and Dhume, S.T. (1998) High resolution and high sensitivity methods for oligosaccharide mapping and characterization by normal phase high performance liquid chromatography following

derivatization with highly fluorescent anthranilic acid. *Glycobiology*, **8**, 685–694.

De Graaf, T.W., Van der Stelt, M.E., Anbergen, M.G., and van Dijk, W. (1993) Inflammation-induced expression of sialyl Lewis X-containing glycan structures on alpha1-acid glycoprotein (orosomucoid) in human sera. *J. Exp. Med.*, **177**, 657–666.

Elliott, M.A., Elliott, H.G., Gallagher, K., McGuire, J., Field, M., and Smith, K.D. (1997) Investigation into the concanavalin A reactivity, fucosylation and oligosaccharide microheterogeneity of alpha1-acid glycoprotein expressed in the sera of patients with rheumatoid arthritis. *J. Chromatogr. B*, **688**, 229–237.

Fournet, B., Montreuil, J., Strecker, G., Dorland, L., Haverkamp, J., Vliegthardt, J.F.G., Binetter, J.P., and Schmid, K. (1978) Determination of the primary structures of 16 asialo-carbohydrate units derived from human plasma alpha 1-acid glycoprotein by 360 MHz <sup>1</sup>H NMR spectroscopy and permethylation analysis. *Biochemistry*, **17**, 5206–5214.

Fournier, T., Medjoubi, N.N., and Porquert, D. (2000) Alpha-1-acid glycoprotein. *Biochim. Biophys. Acta*, **1482**, 157–171.

Fukui, S., Feizi, T., Galstian, C., Lawson, A.M., and Chai, W. (2002) Oligosaccharide microarrays for high-throughput detection and specificity assignments of carbohydrate-protein interactions. *Nature Biotechnol.*, **20**, 1011–1017.

Green, E.D., Adelt, G., Baenziger, J.U., Wilson, S., and Halbeek, H.V. (1988) The asparagine-linked oligosaccharides on bovine fetuin. Structural analysis of N-glycanase-released oligosaccharides by 500 MHz <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy. *J. Biol. Chem.*, **263**, 18253–18268.

Hayase, T., Rice, K.G., Dziegielowska, K.M., Kuhlenschmidt, M., Reilly, T., and Lee, Y.C. (1992) Comparison of N-glycosides of fetuins from different species and human alpha2-HS-glycoprotein. *Biochemistry*, **31**, 4915–4921.

Hochepleid, T., Van Molle, W., Berger, F.G., Baumann, H., and Libert, C. (2000) Involvement of the acute phase protein alpha1-acid glycoprotein in nonspecific resistance to a lethal gram-negative infection. *J. Biol. Chem.*, **275**, 14903–14909.

Takehi, K., Kinoshita, M., and Nakano, M. (2002) Analysis of glycoproteins and the oligosaccharides thereof by high-performance capillary electrophoresis—significance in regulatory studies on biopharmaceutical products. *Biomed. Chromatogr.*, **16**, 103–115.

Kawasaki, N., Itoh, S., Ohta, M., and Hayakawa, T. (2003) Microanalysis of N-linked oligosaccharides in a glycoprotein by capillary liquid chromatography/mass spectrometry and liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Anal. Biochem.*, **316**, 15–22.

Malykh, Y.N., King, T.P., Logan, E., Kelly, D., Schauer, R., and Shaw, L. (2003) Regulation of N-glycolylneuraminic acid biosynthesis in developing pig small intestine. *Biochem. J.*, **370**, 601–607.

Matsumoto, K., Nishi, K., Tokutomi, Y., Irie, T., Suenaga, A., and Otigiri, M. (2003) Effects of alpha 1-acid glycoprotein on erythrocyte deformability and membrane stabilization. *Biol. Pharm. Bull.*, **26**, 123–126.

Morimoto, N., Nakano, M., Kinoshita, M., Kawabata, A., Morita, M., Oda, Y., Kuroda, R., and Kakehi, K. (2001) Specific distribution of sialic acids in animal tissues as examined by LC-ESI-MS after derivatization with 1,2-diamino-4,5-methylenedioxybenzene. *Anal. Chem.*, **73**, 5422–5428.

Nakajima, K., Oda, Y., Kinoshita, M., and Kakehi, K. (2003) Capillary affinity electrophoresis for the screening of post-translational modification of proteins with carbohydrates. *J. Proteome Res.*, **2**, 81–88.

Nakano, M., Kakehi, K., and Lee, Y.C. (2003) Sample clean-up method for analysis of complex-type N-glycans released from glycopeptides. *J. Chromatogr. A*, **1005**, 13–21.

Sarcione, E.J. (1967) Hepatic synthesis and secretory release of plasma alpha-2 (acute phase)-globulin appearing in malignancy. *Cancer Res.*, **27**, 2025–2033.

Sato, C., Inoue, S., Matsuda, T., and Kitajima, K. (1998) Development of a highly sensitive chemical method for detecting  $\alpha$ 2-8-linked oligopolysialic acid residues in glycoprotein blotted on the membrane. *Anal. Biochem.*, **261**, 191–197.

Sato, C., Inoue, S., Matsuda, T., and Kitajima, K. (1999) Fluorescent-assisted detection of oligosialyl units in glycoconjugates. *Anal. Biochem.*, **266**, 102–109.

- Schauer, R., Stoll, S., and Reuter, G. (1991) Differences in the amount of *N*-acetyl- and *N*-glycolyl-neuraminic acid, as well as *O*-acylated sialic acids, of fetal and adult bovine tissues. *Carbohydr. Res.*, **213**, 353-359.
- Schmid, K., Nimberg, R.B., Kimura, A., Yamaguchi, H., and Binette, J.P. (1977) The carbohydrate units of human plasma  $\alpha$ 1-acid glycoprotein. *Biochim. Biophys. Acta*, **492**, 291-302.
- Sei, K., Nakano, M., Kinoshita, M., Masuko, T., and Kakehi, K. (2002) Collection of  $\alpha$ 1-acid glycoprotein molecular species by capillary electrophoresis and the analysis of their molecular mass and carbohydrate chains. *J. Chromatogr. A*, **985**, 273-281.
- Sorensson, J., Matejka, G.L., Ohlson, M., and Haraldsson, B. (1999) Human endothelial cells produce orosomucoid, an important component of the capillary barrier. *Am. J. Physiol.*, **276**, H530-H534.
- Stubbs, H.J., Shia, M.A., and Rice, K.G. (1997) Preparative purification of tetraantennary oligosaccharides from human asialyl orosomucoid. *Anal. Biochem.*, **247**, 357-365.
- Townsend, R.R., Hardy, M.R., Wong, T.C., and Lee, Y.C. (1986) Binding of *N*-linked bovine fetuin glycopeptides to isolated rabbit hepatocytes: Gal/GalNAc hepatic lectin discrimination between Gal beta(1,4) GlcNAc and Gal beta(1,3)GlcNAc in a triantennary structure. *Biochemistry*, **25**, 5716-5725.
- Treuhait, M.J., Costello, C.E., and Halsall, H.B. (1992) Analysis of the five glycosylation sites of human  $\alpha$ 1-acid glycoprotein. *Biochem. J.*, **283**, 105-112.

平成 15 年度「日本薬局方の試験法に関する研究」研究報告\*\*4

—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 3 報\*\*1）—

宮田 直樹\*\*2, #, 中野 達也\*\*3, 川崎 ナナ\*\*3, 内田恵理子\*\*3,  
瀧 明子\*\*3, 長谷川式子\*\*3, 山本美智子\*\*3

医薬品研究 Vol. 35, No. 12 別刷 (2004年)

財団法人 日本公定書協会

平成 15 年度「日本薬局方の試験法に関する研究」研究報告<sup>\*4</sup>

— 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 3 報<sup>\*1</sup>) —

宮田 直樹<sup>\*2, #</sup>, 中野 達也<sup>\*3</sup>, 川崎 ナナ<sup>\*3</sup>, 内田恵理子<sup>\*3</sup>,  
瀧 明子<sup>\*3</sup>, 長谷川式子<sup>\*3</sup>, 山本美智子<sup>\*3</sup>

International Harmonization of Names, Structures and Chemical  
Names of Drugs Listed in the Japanese Pharmacopoeia III<sup>\*1</sup>

Naoki MIYATA<sup>\*2, #</sup>, Tatsuya NAKANO<sup>\*3</sup>, Nana KAWASAKI<sup>\*3</sup>,  
Eriko UCHIDA<sup>\*3</sup>, Haruko TAKI<sup>\*3</sup>  
Shikiko HASEGAWA<sup>\*3</sup> and Michiko YAMAMOTO<sup>\*3</sup>

1. はじめに

本研究では, 我が国の承認医薬品 (原薬, 日本薬局方 (JP) に収載された医薬品 (以下 JP 品目と略す) を含む JAN 品目) の名称 (日本名, 日本名別名, 英名), 構造式, 化学名, 基原などの記載内容及び表記方法の整備 (不備の修正, 諸外国の公定書との整合), 電子化 (データベース化), 並びに, それらの情報の発信システムの構築について調査・研究を行っている。

医薬品の名称, 構造式, 化学名, 分子式, 分子量, CAS 番号, 基原などは, 医薬品の本質を規定する項目であり, 科学的に正しくなければならないのは当然であるが, 加えて, 曖昧な表現や科学の世界で通用しない特殊な表記方法なども極力排除すべきである。また, 我が国の医薬品の記載様式としての統一 (整合) をはかるとともに, 諸外国の公定書や世界保健機関 (WHO) の国際一般名 (INN) 表記との調和も重要である。加えて, 記載内容の整備作業などを迅速に遂行するためには, 情報の電子化 (データベース化) も必須である。更に, これらの情報を効

率良く国内外に発信することは情報公開時代の責務と考えられる。近年, インターネット環境が整備・普及し, WHO の INN 情報, 米国薬局方 (USP), 欧州薬局方 (EP), 英国薬局方 (BP) の情報, 米国医薬品 (USAN) や英国医薬品 (BAN) 情報なども, WEB を介して数多く発信され入手できるようになってきた。そのような状況下, 我が国においても医薬品情報の電子化 (データベース化) と情報発信システムの確立は急務である。

我々は, 本研究において, JP 収載品目と JAN 品目について, 名称, 構造式, 化学名, 基原などの記載内容及び表記方法の整備, 電子化 (データベース化), インターネット経由での情報発信システムなどについて調査・研究を行ってきた。しかし, それらは化学薬品が中心であり, 生物薬品については, 調査が不十分であった。その理由は, 局方に収載されている生物薬品の数が少なかったことと, 基原を含む本質記載内容が化学薬品より複雑だったからである。しかし最近, バイオテクノロジーの急速な進歩により多くの生物薬品が医薬品名称専門協議

<sup>\*1</sup> 医薬品研究, 33(12), 770~774 (2002), 34(11), 717~723 (2003).

<sup>\*2</sup> 名古屋市立大学大学院薬学研究所 名古屋市瑞穂区田辺通 3-1 (〒467-8603)

<sup>\*3</sup> 国立医薬品食品衛生研究所 東京都世田谷区上用賀 1-18-1 (〒158-8501)

<sup>\*4</sup> 本研究は, 日本公定書協会の「日本薬局方の試験法に関する研究」により行ったものである。

# Corresponding author.

(JAN) で承認され，また，第十四改正日本薬局方 (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）」が初めて収載された。平成14年12月，薬事食品衛生審議会は，保健医療上重要な医薬品を局方に全面的に収載する方針を答申し，そのための医薬品の選定と収載原案作成作業が開始された。その過程で，約20の生物薬品が第一次新規収載候補品目としてリストアップされている。この中には，サイトカインである「エポエチンアルファ（遺伝子組換え）」のような糖たん白質も含まれている。

このような状況下，本年度は，局方に収載が予定されている生物薬品を対象に，WHOが生物薬品についてどのようなルールでINNを決めているか（以下，WHOがINNを決めた医薬品をINN品目と略す），またその数，加えて，各国の公定書への収載状況などを調査するとともに，これらの生物薬品の名称（日本名，日本名別名，英名），構造式，化学名，基原などの，記載内容及び表記方法について，今後整備が必要となる事項を調査・研究したので報告する。

## 2. 生物薬品の一般名

生物薬品（原薬）の名称（国際一般名）は，化学薬品の名称と同様に，WHOのINN選定委員会で決められる。INN選定委員会では，医薬品の名称から生物薬品の分類がわかるように，ステム（stem）と呼ぶ共通の接頭語あるいは接尾語を用いて生物薬品を命名する。以下に，主な分類とステムを示す。

成長ホルモン（growth hormone, Gh）類

som-

ヒルジン誘導体（hirudin analogue）類

-irudin

インスリン（insulin）類

insulin

ホルモン放出刺激/抑制ペプチド（hormone release stimulating/inhibiting peptide）類

-relin/-relax

腫瘍壊死因子結合たん白質（tumor necrosis factor binding protein, hTBP）類

-nercept

エリスロポエチン（erythropoietin, EPO）類

-poetin

下垂体ホルモン（pituitary hormone）

-tropin

腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor）類

-nermin

モノクローナル抗体（monoclonal antibody）類

-mab

血液凝固因子（blood coagulation factor）類

-cog

コロニー刺激因子（colony stimulating factor, CSF）類

-stim

酵素（enzyme）類

-ase

プラスミノゲン活性化因子（plasminogen activator）類

-plase

成長因子（growth factor）類

-ermin

インターフェロン（interferon）類

interferon

インターロイキン（interleukin）類

-kin

インターロイキン-1受容体拮抗物質（interleukin-1 receptor antagonist）類

-kinra

上に示す分類を更に小分類に分ける必要がある場合には，共通のサブステム（sub-stem）を用いる。

例えば，血液凝固因子類（-cog）の場合，

血液凝固第VII因子は -eptacog

血液凝固第VIII因子は -octocog

血液凝固第IX因子は -nonacog

など。

また，糖たん白類では，糖部分の構造の違いを示すためにギリシャ文字（alfa, beta, gammaなど）をつけた二語式（two-word name）の命名をする。

例えば，エリスロポエチン類（-poetin）の場合，

epoetin alfa

epoetin beta

epoetin gamma

epoetin delta

epoetin epsilon

など。

ただし，インターフェロン類でも，

interferon alfa  
interferon beta  
interferon gamma

のように，同じくギリシャ文字 (alfa, beta, gamma など) をつけた二語式 (two-word name) の名前が使われている。しかし，これらは，インターフェロン類の分類を示すために生化学名に使われている alfa, beta, gamma などがあるまま医薬品の一般名に使われるようになったためであり，これらは遺伝子レベルやたん白質レベルで構造が異なることを示している。エリスロポエチン類のように糖鎖の違いを示しているものではない。例外的な命名ルールである。

これらのステムは，WHO の WEB サイトから PDF ファイルをダウンロードすることにより自由に閲覧することができる。

(参照：<http://www.who.int/medicines/library/qsm/stemdoc2002.pdf>).

なお，我が国の承認医薬品 (JAN 品目) では，遺伝子組換え操作を経て製造されている生物薬品の名称には，「○○○ (遺伝子組換え)」のように，かっこ書きで遺伝子組換えを明示する。

### 3. 生物薬品の構造，基原など

医薬品の本質は，構造式，化学名，分子式，分子量，CAS 番号などで定義する。生物薬品においても基本的な考え方は同じである。ペプチドあるいはたん白質構造のみで構成される生物薬品では，構造式が単一で明確になっている場合もあり，その場合には化学薬品と同じように表記する。しかし，多くの生物薬品，特に，糖たん白質構造をもつ生物薬品では，糖鎖部分の構造やたん白質との結合部位などが異なる多くの構造異性体が存在し，そのすべてを表記できない場合や，不明あるいは特定できない場合がある。これらに加えて，生物薬品では，医薬品を産生する動物細胞種や，用いた DNA の動物種などにより本質が異なる場合が多く，動物種を表記して，医薬品の本質を定義する場合がある。また，遺伝子組換え操作によって製造した生物薬品もあり，その場合にはそれを明記する。以下，WHO の INN 委員会が決めた本質定義のルールを順に説明する。

1. たん白質であるか糖たん白質であるかを表記する。なお，たん白質のアミノ酸残基が 50 以下の

場合には「ペプチド」あるいは「糖ペプチド」と，また，ペプチド残基の数が 2 から 10 までのペプチドを「オリゴペプチド」と呼ぶ。糖たん白質の場合，糖部分の分子量がたん白質部分よりも小さい場合には「グリコプロテイン」，逆の場合には「プロテオグリカン」と呼ぶ。

2. ペプチドあるいはたん白質では，分子式と分子量を書く。JAN では，分子量は小数点以下二桁まで表記する。
3. 糖ペプチドあるいは糖たん白質では，分子量を適切な方法 (SDS-PAGE 法，ゲルろ過法，超遠心法など) で測定し，例えば，「糖たん白質 (分子量約 XX, 000)」と千の位まで表記する。(「糖たん白質 (分子量約 XX, 000)」は，JAN の表記法であり，INN の表記は，「glycoprotein approximately XX, 000」) 加えて，たん白質部分の分子式と分子量を表記する。
4. ペプチドあるいはたん白質の鎖数 (一本鎖か二本鎖) を，例えば，「軽鎖 2 分子，重鎖 2 分子からなる……」や，「ホモダイマー」などの表現で明記する。
5. ペプチドあるいはたん白質のアミノ酸残基数を明記する。また，分子内ジスルフィド結合及び糖鎖結合位置を示す。
6. ペプチドあるいはたん白質の場合には，産生する細胞を表記する必要はない。しかし，糖ペプチドあるいは糖たん白質の場合には，産生細胞に加えて，可能ならば動物種も表記する。
7. 遺伝子組換え操作によって製造した生物薬品では，天然のたん白質の場合には，DNA フラグメントが由来する動物種を明記する。また，天然のたん白質の誘導体の場合には，由来する構造遺伝子を示す。
8. 産生行程に関する情報が必要な場合には，例えば，用いた DNA がゲノム遺伝子か cDNA かなどを明記する

以上のルールは，WHO の INN 委員会が決めた本質定義のルールであるが，JAN の定義も，ほぼこれに準じて行われている。

以下，局方既収載品目及び局方収載候補品目を中心に，各論を説明する。

#### 4. 各 論

##### 4.1 インスリン (insulin)

インスリンは，膵臓のランゲルハンス島のβ細胞で生産されるペプチドホルモンであり，2本のポリペプチド鎖（A鎖とB鎖）から構成され，両鎖は2箇所のジスルフィド結合で結合した化学構造を有す。インスリンは，血糖降下作用を示す。

インスリンの正名は，「インスリン」を用いて命名する。産生する動物種の違いによりアミノ酸配列が異なるので，原料に用いた動物種名も表示する。

例：ヒトインスリン Insulin (human)

ブタインスリン Insulin (porcine)

ウシインスリン Insulin (bovine)

(注記：「ブタインスリン」や「ウシインスリン」という名称は，INN名（正確には，insulinのmINN (modified INN))であり，JANにはない。JANでは，下に示す局方収載品目「インスリン」があり，ブタ又はウシのインスリンを示す。)

第14改正日本薬局方 (JP14) には，「インスリン」と「ヒトインスリン (遺伝子組換え)」が収載されている (Fig. 1, 2)。後者は，局方に初めて収載された遺伝子組換えにより製造された医薬品である。

インスリン類は，日本医薬品一般名称データベース (JAN データベース，<http://moldb.nihs.go.jp/jan/Default.htm>) に，上記の2品目を含む8品目が収載されている。

インスリン

Insulin

ヒトインスリン (遺伝子組換え)

Insulin Human (Genetical Recombination)

インスリン アスパルト (遺伝子組換え)

Insulin Aspart (Genetical Recombination)

インスリン デテムイル (遺伝子組換え)

Insulin Detemir (Genetical Recombination)

インスリン グラルギン (遺伝子組換え)

Insulin Glargine (Genetical Recombination)

インスリン リスプロ (遺伝子組換え)

Insulin Lispro (Genetical Recombination)

ヒトインスリン (合成)

Insulin Human (Synthesis)

ヒトインスリン (生合成)

Insulin Human (Biosynthesis)

遺伝子組換え操作により製造したアミノ酸配列の異なるインスリン誘導體類の正名は，「インスリン○○○○」のように，インスリンのあとにアミノ酸配列の違いを示す名前を付けて二語名で表すことが医薬品国際一般名 (INN) ルールで決められている。ちなみに，「インスリン アスパルト」は，ヒトインスリンのB鎖の28番目のプロリンがアスパラギン酸で置換されたインスリンである。また，我が国の医薬品一般名 (JAN) の命名ルールにより，遺伝子組換えによって製造されたインスリンには，正名を「○○○○ (遺伝子組換え)」とする。

次に，インスリンの本質 (構造式，基原など) 記載について述べる。局方収載の「インスリン」の場合には，構造式，分子式，分子量の表記がない。基原の項の記載から，ウシ又はブタ由来のインスリンであることが解る (Fig. 1)。一方，JP14で新たに収載された「ヒトインスリン (遺伝子組換え)」には，構造式，分子式，分子量，CAS番号が記載されている。USP26 (2003) には，「Insulin」が収載され

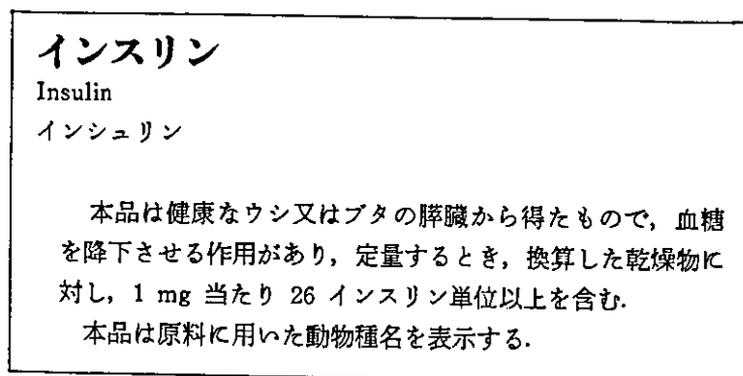


Fig. 1

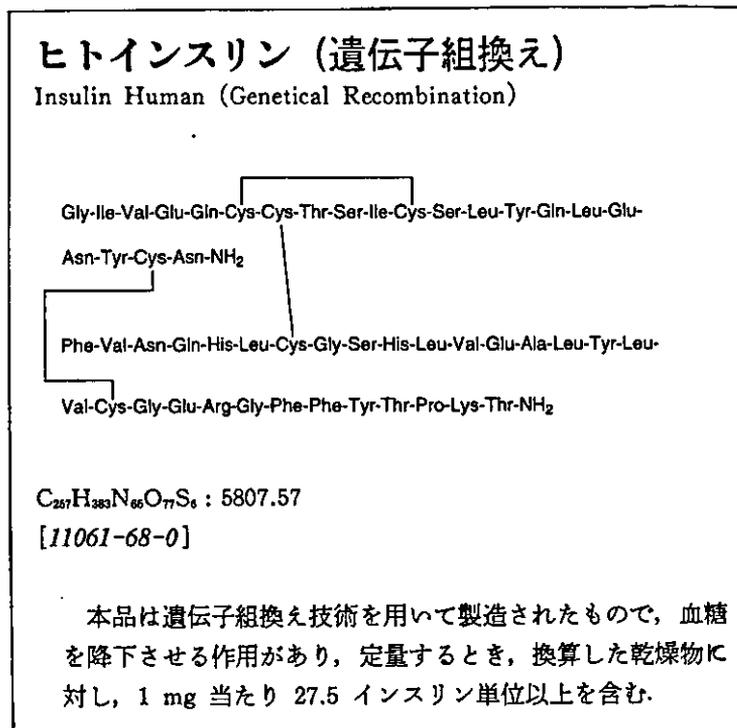


Fig. 2

ているが，これはブタ又はウシ由来のインスリンであり局方収載の「インスリン」と同一の物質である (Fig. 3)。USP26 の「Insulin」の項には，ブタインスリンとウシインスリンのそれぞれの構造式，分子式，分子量，CAS 番号が記載されており本質が明確にわかる。また，USP26 (2003) には，「Insulin Human」も収載されているが，これも構造式，分子式，分子量，CAS 番号が記載されている。医薬品の構造式，分子式，分子量，CAS 番号は，医薬品の本質を示す基本事項である。局方収載の「インスリン」も，「ヒトインスリン (遺伝子組換え)」と同様に，構造式，分子式，分子量，CAS 番号が記載されたほうがよいと考える。

生物薬品では，産生の方法が本質を定義するための重要な事項になる。そのため，遺伝子組換えで製造された医薬品には，正名を「○○○ (遺伝子組換え)」としている。また，基原の項にも，「本品は遺伝子組換え技術を用いて製造されたもので，……」の記述がある。先に述べたように，今後，順次，遺伝子組換えインスリン誘導体が局方に収載されると考えられる。現在の JAN 委員会のルールでは，遺伝子組換えで製造されるインスリン誘導体について，

化学構造式とともに例えば下に示すように本質を記載して産生の方法を明示している。

「ヒトインスリン前駆体の化学合成遺伝子の発現によって組換え体中で製造されるヒトインスリン前駆体から得られるヒトインスリン誘導体で，〈A 鎖又は B 鎖〉〈アミノ酸の配列番号〉位の〈アミノ酸名〉残基が欠損し，〈A 又は B 鎖〉〈アミノ酸の配列番号〉位の〈アミノ酸残基名〉の〈アミノ酸残基の置換基名〉を〈誘導体化名〉化した〈数字〉個のアミノ酸残基からなる修飾ポリペプチド (C<sub>○○○</sub>H<sub>○○○</sub>N<sub>○○</sub>O<sub>○○</sub>S<sub>○</sub>；分子量：○○○〇)」

今後，これらの医薬品が局方に収載される際には，このように基原を明確にした記述が必要と考える。

最後に，INN の医薬品リスト (<http://mednet.who.int/>) に収載されているその他のインスリンを示す。

insulin defalan  
insulin argine  
insulin glulisine

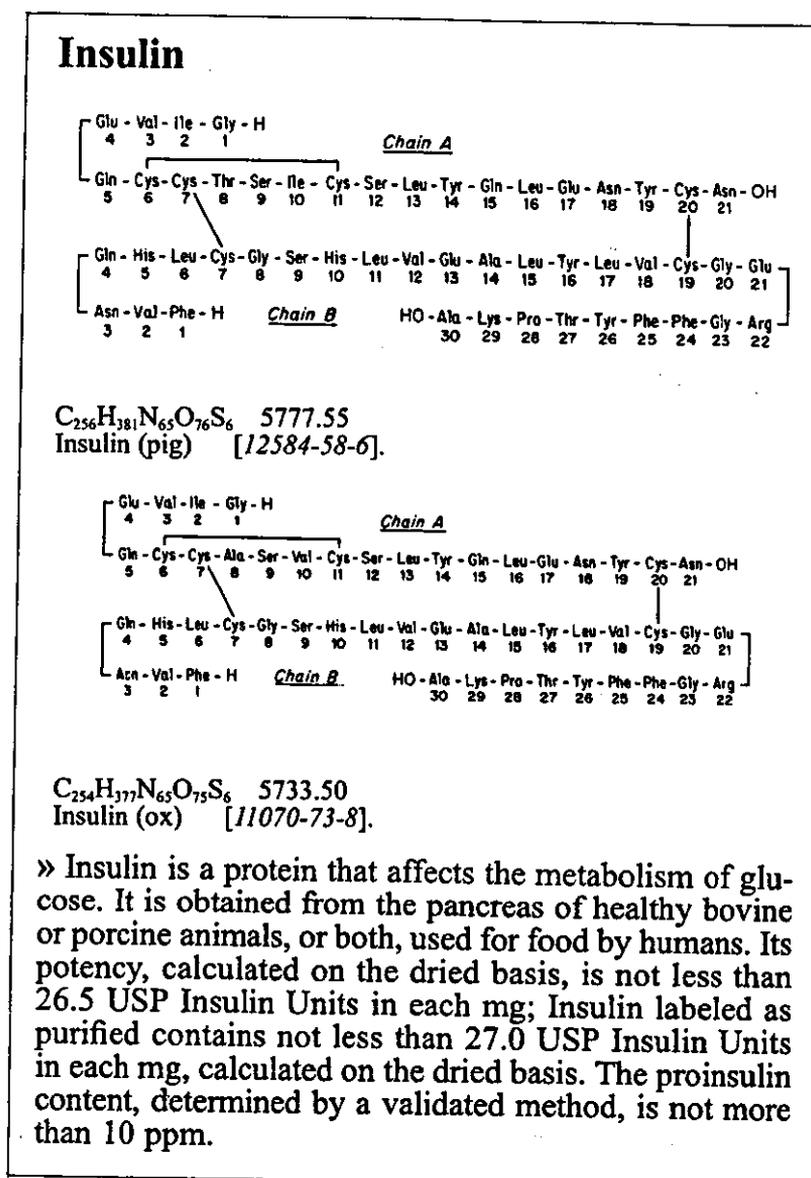


Fig. 3

#### 4.2 インターフェロン (interferon)

医薬品としての「インターフェロン」は、INNが1962年に“動物細胞とウイルスが接触することによって生成する(糖)たん白質で、動物細胞にウイルスの感染に対する抵抗力を与える物質”と定義した。インターフェロンは、抗ウイルス作用、抗腫瘍作用、細胞増殖抑制作用、免疫調節作用などを示す。

インターフェロンは、産生細胞の違いを明示するために「インターフェロン アルファ」、「インターフェロン ベータ」、「インターフェロン ガンマ」などに分けて命名する。このとき、「インターフェ

ロン」と、「アルファ」、「ベータ」あるいは「ガンマ」の間にはスペースを入れる。「インターフェロン アルファ」は白血球やリンパ芽球細胞が産生するインターフェロンを、「インターフェロン ベータ」は繊維芽細胞が産生するインターフェロンを、また「インターフェロン ガンマ」はT-リンパ球などの免疫担当細胞が産生するインターフェロンを示し、遺伝子、たん白質レベルで異なる物質である。しかし、最近では、すべての動物細胞はインターフェロンを産生でき、白血球や繊維芽細胞などは「インターフェロン アルファ」と「インターフェロン ベータ」の両方を産生することが分かっている。

現在，局方にはインターフェロンは1品目も収載されていない。しかし，JANデータベースには，11品目が掲載されており，そのうちの一つ「インターフェロン アルファ (NAMALWA)」が局方収載候補品目になっている。

インターフェロンの名前は，産生の方法の違いやアミノ酸配列の違い，化学的な構造修飾の違いによって更に細かく分類される。以下，JAN品目を例に説明する。

インターフェロン アルファ (BALL-1)

Interferon Alfa (BALL-1)

インターフェロン アルファ (NAMALWA)

Interferon Alfa (NAMALWA)

これらは，共に「インターフェロン アルファ」であるが，前者はヒトリンパ球 (BALL-1) が，後者はヒトリンパ球 (NAMALWA) が産生するインターフェロンである。インターフェロン アルファは遺伝子が多型であり，両者は，糖鎖部分のみならずたん白質部分の構造も異なる。

インターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え)

Interferon Alfa-2a (Genetical Recombination)

インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)

Interferon Alfa-2b (Genetical Recombination)

これらは，遺伝子組換えによって製造された「インターフェロン アルファ」であり，正名に「(遺伝子組換え)」が付加されている。「アルファ-2a」と「アルファ-2b」とでは，アミノ酸配列が異なる。ともに，糖鎖部分を持たないたん白質である。

インターフェロン ベータ-1b (遺伝子組換え)

Interferon Beta-1b (Genetical Recombination)

遺伝子組換え操作によって製造された「インターフェロン ベータ」であり，糖鎖部分を持たないたん白質である。「ベータ-1b」の名前が示すように，INN品目には，アミノ酸配列が異なる「インターフェロン ベータ-1a」がある。

インターフェロン ガンマ-1a (遺伝子組換え)

Interferon Gamma-1a (Genetical Recombination)

遺伝子組換え操作によって製造された「インターフェロン ガンマ」であり，糖鎖部分を持たないたん白質である。

インターフェロン ガンマ-n1

Interferon Gamma-n1

「ガンマ-n1」のnは，INNが決めたルールで混合物を示す。

インターフェロン アルファコン-1 (遺伝子組換え)

Interferon Alfacon-1 (Genetical Recombination)

「アルファコン」は，人工的に「アルファ」型のアミノ酸配列を設計し，このアミノ酸配列に基づいた合成DNAを用いて遺伝子組換えによって製造したものであることを示す。糖部分を持たないたん白質である。

ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え)

Peginterferon Alfa-2a (Genetical Recombination)

ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)

Peginterferon Alfa-2b (Genetical Recombination)

これらは，それぞれ「インターフェロン アルファ-2a」及び「インターフェロン アルファ-2b」にポリエチレングリコールがアミド結合を介して共有結合している修飾たん白質である。名前の最初の「ペグ-」は，ポリエチレングリコールによる修飾たん白質であることを示す。

以上のように，インターフェロンは，名前からは，糖たん白質であるか，糖部分を持たないたん白質であるかの区別が付かない。なお，INNは，「interferon alfa」，「interferon beta」，「interferon gamma」，及び，「interferon alfacon-1」，「peginterferon alfa-2a」，「peginterferon alfa-2b」のみであり，その他の名前はINN (modified INN) である。

本質 (構造式，基原など) 記載については，局方収載例がないので，JANの記載例を示す。

糖たん白質の本質記載の記載例：

「ヒトインターフェロン ベータ遺伝子の発現により《動物種》の《細胞種》で産生される《数字》個のアミノ酸残基 (C<sub>000</sub>H<sub>0000</sub>N<sub>000</sub>O<sub>000</sub>S<sub>0</sub>；分子量：○○○) からなる糖たん白質 (分子量約○○○)」。更に，たん白質部分のアミノ酸配列を示し，ジスルフィド結合及び糖鎖結合部位を明記する。

化学修飾たん白質の本質記載の記載例：

「インターフェロン《アルファ，ベータなど》-《細分類》(遺伝子組換え) (C<sub>000</sub>H<sub>0000</sub>N<sub>000</sub>O<sub>000</sub>S<sub>0</sub>；分子量：○○○) の《アミノ酸名》残基 (主

たる部位：第《数字》位，第《数字》位，及び第《数字》位の1箇所に，1分子の《修飾部分の化学名》（分子量：約〇〇〇，2つの約〇〇〇グルトンの《側鎖名》鎖が《結合部位の名前》に結合）が，アミド結合を介して共有結合している修飾たん白質（分子量：約〇〇〇）。更に，たん白質部分のアミノ酸配列（ジスルフィド結合と化学修飾部位を示す），及び，化学修飾構造を表記する。

これらの例に示されるように，本質として記載する項目は，インターフェロン遺伝子の由来（通常ヒト），インターフェロンの種類（アルファ，ベータ，ガンマ），インターフェロンを産生する細胞種（卵巣細胞など）とその動物種（チャイニーズハムスターなど），たん白質部分についてはアミノ酸残基数と配列（ジスルフィド結合を含む）と，分子式，分子量，CAS番号などである。更に，糖たん白質である場合にはその旨の記載と分子量を，また，化学修飾たん白質である場合には，分子量に加えて，化学修飾部位，化学修飾部分の構造と分子量などが記載されている。これらの項目は，本質を明らかにするために必須な項目である。局方にインターフェロン類が収載される際には，これらの項目が記載されることが望ましい。

#### 4.3 成長ホルモン (growth hormone)

脳下垂体前葉より分泌されるたん白質ホルモンである成長ホルモンは，抗インスリン作用，身体の成長作用などを有し，下垂体性小人症の治療に用いられる。成長ホルモンは，接頭語 som- を用いて命名し，更に，ヒト型以外の成長ホルモンの場合には，動物種を表す接尾語（ウシ：-bove，ブタ：-por，蛙：-salm）などを付け加え，

som---bove

som---por

som---salm

のように命名する。

現在，局方に収載されている品目はないが，JANには2品目「ソマトレム（遺伝子組換え）」，「ソマトロピン（遺伝子組換え）」がある。そのうち「ソマトロピン（遺伝子組換え）」が，局方収載候補品目になっている。なお，INNには，14品目の成長ホルモン類がある。また，成長ホルモンの関連品目として成長ホルモン分泌因子の「酢酸ソマトレリン」がJANに収載されている。

成長ホルモンはたん白質であり，本質に記載する項目は，アミノ酸配列（ジスルフィド結合を含む），分子式，分子量，CAS番号，産生する動物種と細胞種などである。参考までに，Fig. 4にEPに収載されている「ソマトロピン」の記載例を示す。

#### 4.4 エリスロポエチン (erythropoietin)

エリスロポエチンは，サイトカインの一つである。血液の酸素分圧が低下したとき，遠位尿細管周囲細胞から分泌される体液性の調節因子で，後期赤芽球前駆細胞に作用し，赤血球への分化増殖を促進する糖たん白質である。慢性腎疾患に伴う貧血やガン患者の貧血治療などに用いる。

医薬品としてのエリスロポエチンは，接頭語-poetinを用いて命名する。ヒトのエリスロポエチンと同一のアミノ酸配列を持つエリスロポエチン類は，「エポエチン」と命名し，糖鎖部分の構造が違う場合には「エポエチン アルファ」，「エポエチン ベータ」などのように命名する。「エポエチン」と「アルファ」，「ベータ」などの間にはスペースを入れる。

現在，局方にはエリスロポエチン類は1品目も収載されていない。しかし，JANデータベースには，「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」，「ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）」の4品目が収載されており，「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）」の2品目は，局方収載候補品目になっている。INNには，JAN品目に加え，「epoetin gamma」，「epoetin omega」，「epoetin delta」など7品目が収載されている。「darbepoetin」は，「epoetin」とは異なるアミノ酸配列を持つヒトエリスロポエチン誘導体である。なお，「erythropoietin concentrated solution」が，EPに収載されている。

エリスロポエチンの本質に記載する必要項目は，エリスロポエチン遺伝子が由来する動物種（ヒト），エリスロポエチンを産生する動物種と細胞の種類，分子量，CAS番号，また，ペプチド鎖部分のアミノ酸配列（ジスルフィド結合を含む），分子式，分子量，などである。参考までに，Fig. 5にEPに収載されている「erythropoietin concentrated solution」の記載を示す。

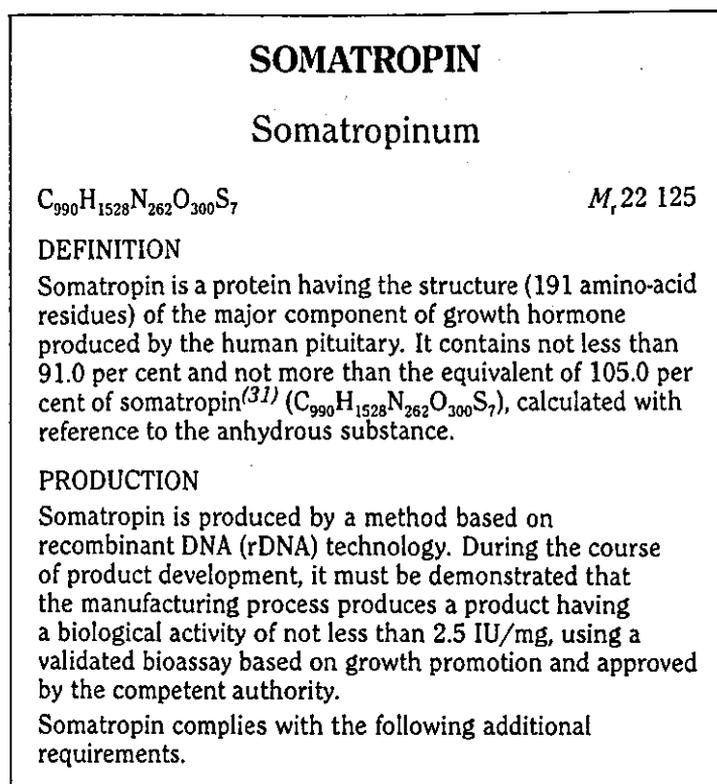


Fig. 4

#### 4.5 コロニー刺激因子 (colony stimulating factor, CSF)

コロニー刺激因子は，サイトカインの一種であり，骨髄細胞に作用して血液細胞のコロニー形成を促進する糖たん白質の総称である。CSFと略す。形成される血液細胞の種類によって，顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)，マクロファージコロニー刺激因子 (M-CSF)，顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF)，インターロイキン 3 (IL-3)，インターロイキン 5 (IL-5，好酸球コロニー刺激因子) の 5 種が知られている。

医薬品としてのコロニー刺激因子の名前は，共通の接尾語 -stim を用いて命名される。顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 類の接尾語は -grastim，マクロファージコロニー刺激因子 (M-CSF) 類の接尾語は -mostim，顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) 類の接尾語は -gramostim，インターロイキン 3 (IL-3) 類の接尾語は -plestim である。また，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させたものは -distim の接尾語を用いて命名する。

INN リストには，18 品目が収載されており，顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 類 (-grastim) には，lenograstim, filgrastim, nartograstim, pegfilgrastim, pegnartograstim などが，マクロファージコロニー刺激因子 (M-CSF) 類 (-mostim) には，mirimostim, cilmostim が，顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) 類 (-gramostim) には，ecogramostim, regramostim, molgramostim, sargramostim などが，インターロイキン 3 (IL-3) 類 (-plestim) には，muplestim, daniplestim などが，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させたもの (-distim) には，milodistim, leridistim などが，また，それ以外のコロニー刺激因子類として，細胞成長因子である ancestim，免疫調節因子である garnocestim，巨核球成長因子である pegacaristim がある。

これらのうち，JAN データベースには，アンセスチム (遺伝子組換え)

Ancestim (Genetical Recombination)

フィルグラスチム (遺伝子組換え)

Filgrastim (Genetical Recombination)

## ERYTHROPOIETIN CONCENTRATED SOLUTION

### Erythropoietini solutio concentrata

APPRLICDSR	VLERYLLEAK	EAENITTGCA
EHCSLNENIT	VPDTKVNFYA	WKRMEVGQQA
VEVWQGLALL	SEAVLRGQAL	LVNSSQPWEP
LQLHVDKAVS	GLRSLTLLR	ALGAQKEAIS
PPDAASAAPL	RTITADTFRK	LFRVYSNFLR
GKLKLYTGEA	CRTGD	

$M_r$  approx. 30 600

#### DEFINITION

Erythropoietin concentrated solution is a solution containing a family of closely-related glycoproteins which are indistinguishable from the naturally occurring human erythropoietin (urinary erythropoietin) in terms of amino acid sequence (165 amino acids) and average glycosylation pattern, at a concentration of 0.5 mg/ml to 10 mg/ml. It may also contain buffer salts and other excipients. It has a potency of not less than 100 000 IU/mg of active substance determined using the conditions described under Assay and in the test for protein.

#### PRODUCTION

Erythropoietin is produced in rodent cells *in vitro* by a method based on recombinant DNA technology.

Prior to batch release, the following tests are carried out on each batch of the final product, unless exemption has been granted by the competent authority.

Fig. 5

レノグラスチム (遺伝子組換え)

Lenograstim (Genetical Recombination)

ミリモスチム

Mirimostim

ムプレスチム (遺伝子組換え)

Muplestim (Genetical Recombination)

ナルトグラスチム (遺伝子組換え)

Nartograstim (Genetical Recombination)

の6品目が収載されている。

現在，局方には1品目も収載されていないが，「レノグラスチム (遺伝子組換え)」，「フィルグラスチム (遺伝子組換え)」，「ナルトグラスチム (遺伝

子組換え)」の3品目が新規収載候補品目になっている。なお，「レノグラスチム (遺伝子組換え)」，「フィルグラスチム (遺伝子組換え)」は，BANに収載されている。USP，EPには，収載されていない。

コロニー刺激因子類の本質に記載する必要項目としては，エリスロポエチン類と同様に，すなわち遺伝子が由来する動物種 (ヒト)，コロニー刺激因子を産生する動物種と細胞の種類，分子量，CAS番号，また，ペプチド鎖部分についての，アミノ酸配列 (ジスルフィド結合を含む)，分子式，分子量，などがある。

## 5. おわりに

生物薬品は，化学薬品のように構造式，化学名，分子式，分子量，CAS 番号などでは本質を規定できない場合が多い。また，糖たん白などのように構造が単一でないものも多い。それゆえ，産生する細胞種や由来する動物種，また遺伝子組換え技術により製造されている場合には，DNA の種類や由来などを基原として明記し本質を規定する必要がある。今後，多くの生物薬品が局方に収載されるようになるのは必至であり，本質を規定するための必要条件が明確になるような記載を推し進めていく必要がある。

### 参考資料

- 1) 第 15 改正日本薬局方原案作成要領（平成 13 年 11 月 8 日日本薬局方部会報告）。（<http://www.nihs.go.jp/mhlw/jouhou/jp/index.html>）。
- 2) The use of common stems in the selection of International Nonproprietary names (INN) for pharmaceutical substances, WHO (2004). (<http://www.who.int/medicines/library/qsm/stemdoc2004.pdf>).
- 3) 第 14 改正日本薬局方，及び，同第一追補。
- 4) 第 14 改正日本薬局方局方名称データベース。（<http://moldb.nihs.go.jp/jp/>）。
- 5) 日本医薬品一般名称データベース。（<http://moldb.nihs.go.jp/jan/>）。
- 6) 世界保健機関（WHO）医薬品国際一般名データベース（利用には登録が必要）（<http://med-net.who.int/>）。
- 7) USP26/NF21 (2003).
- 8) EP 4<sup>th</sup> ed (2002).
- 9) Martindale 34<sup>th</sup> ed (2004).
- 10) USP dictionary of the USAN and International Drug Names (2003).