

表3-1 局外規第三部に規定された塩酸プロプラノロール錠の溶出試験

溶出試験 本品1個をとり、試験液に水900 mLを用い、溶出試験法第2法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液20 mL以上をとり、孔径0.45 μm以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10 mLを除き、次のろ液V mLを正確に量り、表示量に従い1 mL中に塩酸プロプラノロール (C₁₆H₂₁NO₂・HCl) 約10 μgを含む液となるように水を加えて正確にV' mLとし、試料溶液とする。別に塩酸プロプラノロール標準品を105℃で4時間乾燥し、その約0.05 gを精密に量り、水に溶かし、正確に50 mLとする。この液1 mLを正確に量り、水を加えて正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長290 nmにおける吸光度A_T及びA_Sを測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

$$\text{塩酸プロプラノロール (C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl) の表示量に対する溶出率 (\%)} = W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 18$$

W_s : 定量用塩酸プロプラノロールの秤取量 (mg)

C : 1錠中の塩酸プロプラノロール (C₁₆H₂₁NO₂・HCl) の表示量 (mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
10 mg	15 分	80%以上
20 mg	15 分	80%以上

表3-2 塩酸プロプラノロール錠の溶出試験の日局表記案

溶出性 本品1個をとり、試験液に水900 mLを用い、溶出試験法第2法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始15分後、溶出液20 mL以上をとり、孔径0.45 μm以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10 mLを除き、次のろ液V mLを正確に量り、表示量に従い1 mL中に塩酸プロプラノロール (C₁₆H₂₁NO₂・HCl) 約10 μgを含む液となるように水を加えて正確にV' mLとし、試料溶液とする。別に定量用塩酸プロプラノロールを105℃で4時間乾燥し、その約50 mgを精密に量り、水に溶かし、正確に50 mLとする。この液1 mLを正確に量り、水を加えて正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長290 nmにおける吸光度A_T及びA_Sを測定するとき、本品の15分間の溶出率は80%以上である。

$$\text{塩酸プロプラノロール (C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl) の表示量に対する溶出率 (\%)} = W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 18$$

W_s : 定量用塩酸プロプラノロールの秤取量 (mg)

C : 1錠中の塩酸プロプラノロール (C₁₆H₂₁NO₂・HCl) の表示量 (mg)

表4-1 局外規第三部に規定されたスルピリド錠の溶出試験

溶出試験 本品1個をとり、試験液に薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液(1 → 2)900 mL を用い、溶出試験法第2法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液 20 mL 以上をとり、孔径 0.5 μm 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10 mL を除き、次のろ液 V mL を正確に量り、表示量に従い 1 mL 中にスルピリド(C₁₅H₂₃N₃O₄S)約 56 μg を含む液となるように薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液(1 → 2)を加えて正確に V' mL とし、試料溶液とする。別にスルピリド標準品を 105℃で 3 時間乾燥し、その約 0.028g を精密に量り、薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液(1 → 2)に溶かし、正確に 100 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液(1 → 2)を加えて正確に 25 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 291 nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

$$\text{スルピリド(C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S)の表示量に対する溶出率(\%)} = W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 180$$

W_s : 定量用スルピリドの秤取量 (mg)

C : 1 錠中のスルピリド (C₁₅H₂₃N₃O₄S) の表示量 (mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
50 mg	30 分	80%以上
100 mg	45 分	75%以上
200 mg	45 分	70%以上

表4-2 スルピリド錠の溶出試験の日局表記案

溶出性 本品1個をとり、試験液に薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液(1 → 2)900 mL を用い、溶出試験法第2法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験を開始し、50 mg 錠は 30 分後、100 mg 錠及び 200 mg 錠は 45 分後に、溶出液 20 mL 以上をとり、孔径 0.5 μm 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10 mL を除き、次のろ液 V mL を正確に量り、表示量に従い 1 mL 中にスルピリド(C₁₅H₂₃N₃O₄S)約 56 μg を含む液となるように薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液(1 → 2)を加えて正確に V' mL とし、試料溶液とする。別に定量用スルピリドを 105℃で 3 時間乾燥し、その約 28 mg を精密に量り、薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液(1 → 2)に溶かし、正確に 100 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液(1 → 2)を加えて正確に 25 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 291 nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定するとき、本品の 50 mg 錠の 30 分間の溶出率は 80%以上、100 mg 錠の 45 分間の溶出率は 75%以上及び 200 mg 錠の 45 分間の溶出率は 70%以上である。

$$\text{スルピリド(C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S)の表示量に対する溶出率(\%)} = W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 180$$

W_s : 定量用スルピリドの秤取量 (mg)

C : 1 錠中のスルピリド (C₁₅H₂₃N₃O₄S) の表示量 (mg)

ケース：3)の場合

このケースは、既承認医薬品の銘柄間でその溶出性が著しく異なり、統一的な判定基準を設定できなかった場合であり、当該医薬品がすでに承認を得ていることを踏まえた苦肉の策として局外規第三部に設定されたものと推察される。図1に塩酸メトホルミン錠(含量:250mg)の典型的な2種の溶出曲線をしめした。局外規

第三部ではこの典型的な2種の製剤を標準製剤a及びbとし、それぞれの溶出試験法と判定基準を「溶出試験a」及び「溶出試験b」として示している(表5)。このような製剤にあつては、日局で具体的な判定基準を規定することは困難である。そこで、このような製剤では通則30項の規定を準用して、「別に規定する」と規定せざるを得ないと考えられる。

図1 塩酸メトホルミン錠(250mg)の溶出曲線

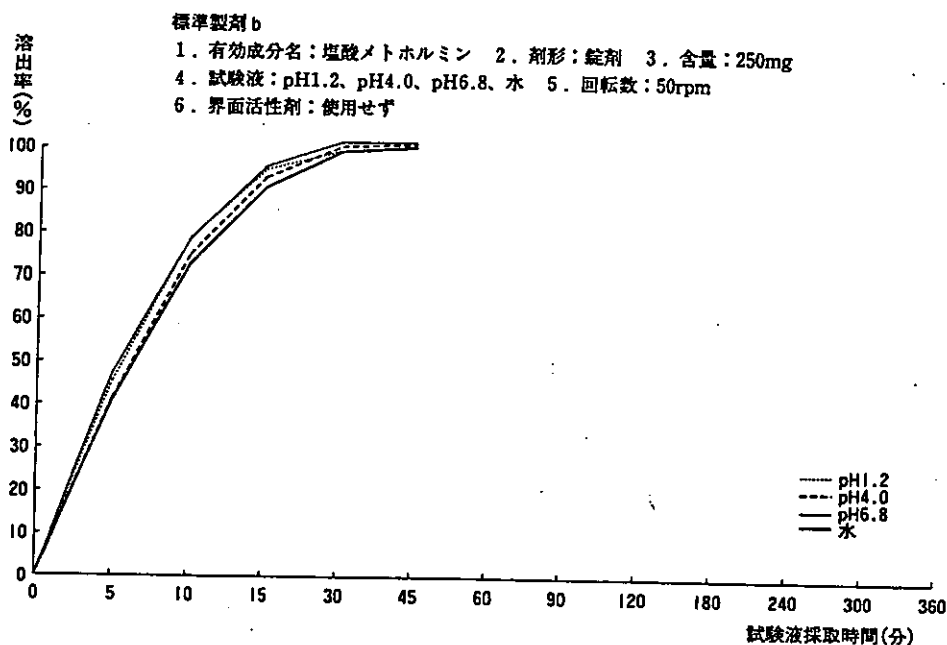
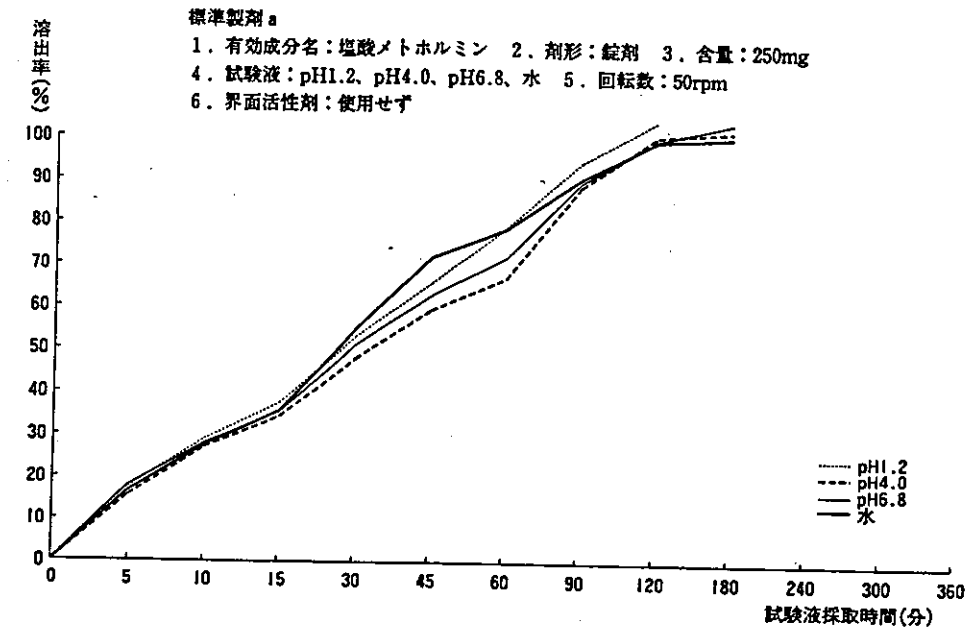


表4-1 局外規第三部に規定された塩酸メトホルミン錠の溶出試験

溶出試験a 本品1個をとり、試験液に水900 mLを用い、溶出試験法第2法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液20 mL以上をとり、孔径0.45 μ m以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10 mLを除き、次のろ液V mLを正確に量り、表示量に従い1 mL中に塩酸メトホルミン(C₄H₁₁N₅・HCl)約5.6 μ gを含む液となるように水を加えて正確にV' mLとし、試料溶液とする。別に塩酸メトホルミン標準品を105 $^{\circ}$ Cで3時間乾燥し、その約0.028gを精密に量り、水に溶かし、正確に200 mLとする。この液4 mLを正確に量り、水を加えて正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長233nmにおける吸光度A_T及びA_Sを測定する。

本品が溶出規格aを満たすときは適合とする。

$$\text{塩酸メトホルミン(C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5\cdot\text{HCl)の表示量に対する溶出率(\%)} = W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 18$$

W_s: 塩酸メトホルミン標準品の量 (mg)

C: 1錠中の塩酸メトホルミン(C₄H₁₁N₅・HCl)の表示量 (mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
250 mg	120 分	85%以上

溶出試験b 本品1個をとり、試験液に水900 mLを用い、溶出試験法第2法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液20 mL以上をとり、孔径0.45 μ m以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10 mLを除き、次のろ液V mLを正確に量り、表示量に従い1 mL中に塩酸メトホルミン(C₄H₁₁N₅・HCl)約5.6 μ gを含む液となるように水を加えて正確にV' mLとし、試料溶液とする。別に塩酸メトホルミン標準品を105 $^{\circ}$ Cで3時間乾燥し、その約0.028gを精密に量り、水に溶かし、正確に200 mLとする。この液4 mLを正確に量り、水を加えて正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長233nmにおける吸光度A_T及びA_Sを測定する。

本品が溶出規格aを満たすときは適合とする。

$$\text{塩酸メトホルミン(C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5\cdot\text{HCl)の表示量に対する溶出率(\%)} = W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 18$$

W_s: 塩酸メトホルミン標準品の量 (mg)

C: 1錠中の塩酸メトホルミン(C₄H₁₁N₅・HCl)の表示量 (mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
250 mg	15 分	80%以上

D. 考察

日局作成への局外規第三部の有効利用を図るために、まず局外規第三部の溶出試験の規定方法を詳細に解析したところ、次のようないくつかのケースがあった。

1) 同一剤形に含量が1種のみの場合

① 単一銘柄のみが市販されている製剤

② 複数銘柄が市販されているが、判定基準は1つだけ規定されている場合

2) 同一剤形に含量が異なる2種以上の製剤がある場合。

① 1つの判定基準が規定されている場合

② 2つ以上の判定基準が規定されてい

る場合

- 3) 同一剤形で同一含量の製剤であって、
2種以上の標準製剤がある場合

そこで、それぞれのケースで、日局への取り
込みに際しての問題点の有無を明らかにした。
問題点がある場合はその対応策を示した。ここ
で提案した日局での規定方法はすでに日局調
査会各条委員会で採用されており、日局原案作
成に貢献している。

E. 結 論

局外規第三部を日局作成に有効利用するた

めの実際的な提案を行い、この提案は日局調査
会各条委員会の日局原案審議に採用された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

特になし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

厚生労働科学研費補助金
(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)
分担研究報告書

日本薬局方作成基本方針を踏まえた日本薬局方の質的向上に関する研究

－ (その3) 標準品の整備及び充実による日本薬局方の質的向上 －

分担研究者 村井敏美 財団法人日本公定書協会 大阪分室長
分担研究者 谷本 剛 国立医薬品食品衛生研究所大阪支所
基礎研究第二プロジェクト長

研究要旨 標準品は、医薬品の品質評価試験の信頼性や客観性の確保に必須のものであることから、その整備及び充実が日局の質的向上を図る上で非常に重要である。本研究では、日局標準品の速やかな整備・充実方策を策定するための指針を提示することを主たる目的とした。初年度（一昨年度）に明らかにした日局標準品の現状とあり方を踏まえて、昨年度には標準品整備をめぐるいくつかの問題点を抽出し、行政当局に提示した。本年度において、それら提示した問題点に対する当局の対応を検討・評価した結果、「日局標準品委員会」の設置など、日局標準品に関する理念の確立と共通理解の形成に資すると評価できる対応がなされた反面、国際整合性の確保に関する視点の欠落や、民間の能力を活用するための法的基盤の未整備等の問題点が未対応のまま残されていることが判った。そこでそれら残された問題点についての対応策を中心に、日局標準品の整備・充実をはかる方策を検討し、提言した。更に、標準品の整備、充実をはかる上では標準品の高度品質管理技法の確立が不可欠との観点から、保存安定性の問題が懸念される生物薬品標準品について、長期保存安定性予測システム及び *in vitro* 活性評価システムの構築に関する基礎検討を行った。その結果、たんぱく質やペプチド医薬品についても本質的には速度論的解析は可能であり、加速試験によって実用的な範囲での安定性予測は可能なことを明らかにした。また従来動物実験に依っていた各種性腺刺激ホルモン標準品の活性評価が、培養細胞を指標細胞として簡便かつ高感度に行えることを示唆する成績を得た。

協力研究者

中川 ゆかり	(財)日本公定書協会 大阪分室
開原 亜樹子	同上
中田 淳子	同上

A. 研究目的

局方標準品は、医薬品の品質評価試験の信頼性や客観性の確保に必須のものであることから、その整備及び充実が日局の質的向上を図る上で、また信頼性を確保する上で非常に重要である。初年度の本研究において、日局における標準品の整備状況は米国および欧州の薬局方と比較して著しく立ち後れていることを明ら

かにした。その現状を踏まえて第二年度には、日局標準品の速やかな整備方策の策定に向けて、日局標準品のあり方とその整備をめぐる問題点を抽出、分析し、行政当局に提示した。最終年度となる本年度には、前年度に提示した問題点に対する行政当局の対応を踏まえた上で、日局標準品の整備・充実をはかるための方策を検討し、提言することとした。それらの研究に加え、標準品の整備、充実をはかる上では標準品の高度品質管理技法の確立が不可欠との観点から、保存安定性の問題が懸念される生物薬品標準品について、昨年度から検討を開始した長期保存安定性予測システム及び *in vitro* 活性評価システムの構築に向けて更に検討を進

め、それぞれのシステムの有意性、有用性について最終評価を行うこととした。

B. 研究方法

I. 日局標準品の整備・充実に向けて

昨年度に、日局標準品の整備をめぐる問題点として日局委員会における標準品設定の考え方や手順に不明確な点が多いことなど、主要8項目を行政当局に提示した。今年度は、それら提示した問題点に対する行政当局の対応について調査し、適切かつ十分な対応がなされたか否かを評価した上で、残された問題点への対応策を中心に、日局標準品の整備・充実はかかるための方策を検討する。

II. 生物薬品標準品に関する高度品質管理技法の開発

たん白質やペプチドから成る生物薬品標準品は、化学薬品標準品と比較して安定性が懸念されるため、より厳密な品質管理が必要とされる。この観点から昨年度より検討を開始した以下の二つのシステムの構築について更に検討を進める。得られたデータを総合的に検討し、二つのシステムの有意性、有用性について最終評価を行う。

II-1. 長期保存安定性予測システムの開発

医薬品の安定性予測の基本的な方法として、アレニウス式による分解速度の予測法が知られている。生物薬品標準品については分解機構が単純ではなくアレニウス式では直線的なプロットが得られ難いと予想されるが、昨年度の本研究において、日局セクレチン標準品と日局脳下垂体後葉標準品のバソプレシンにつき、各種保存温度下での安定性を経時的に調べてアレニウスプロットを行った結果、いずれのプロットも良好な直線性を示したことから、たん白質やペプチド医薬品についても、本質的には速度論的解析が可能であることが示唆された。そこで本年度は、セクレチンとバソプレシンについて、アレニウス式を用いて求めた予測値と別途測定した実測値がどの程度一致するかを調

べることにより、アレニウス式による安定性予測システムの有意性、有用性を実験的に検証する。

II-2. 培養細胞を用いた活性評価システムの開発

生物薬品標準品には動物実験により活性を測定するものが多く、このことが精密な品質管理を実施する上での隘路となっている。昨年度の本研究において、そのような標準品の一つとして胎盤性性腺刺激ホルモン (HCG) 標準品に着目し、HCG に応答して progesterone を産生する細胞株 MLTC-1 (Murine Leydig Tumor Cells-1, マウス間質細胞株) を指標細胞とすることにより、HCG を簡便かつ高精度に定量できることを明らかにした。本年度は、HCG と類似する性腺刺激ホルモンとして、血清性性腺刺激ホルモン (PMSG) 及び下垂体性性腺刺激ホルモン (HMG) それぞれの標準品についても、この MLTC-1 細胞による *in vitro* での定量が可能か否かについて検討する。

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

C. 研究結果

I. 日局標準品の整備・充実のための方策

昨年度に、日局標準品の整備をめぐる課題・問題点を、標準品の 1) 設定、2) 製造・供給、3) 利用、の3段階に分けて抽出、分析し、8項目の問題点を行政当局に提示した結果、当局によって既にいくつかの対応が図られている。本研究では、それら行政当局の対応が適切であるかどうか検討した上で、残された問題点を明らかにし、それらへの対応策を中心に、日局標準品の整備・充実はかかるための方策を考案し、提言する。

1) 標準品設定段階

●問題点1：日局委員会の標準品設定の考え方や手順に不明確な点が多い。

この問題に対処するため、日局委員会に標準品関連の事項を横断的に審議する常設組織と

して「日局標準品委員会」が設置された。この委員会では既に、標準品設定の考え方、審議方法、及び二次標準品の是非といった事項について審議が進められており、日局標準品に関する理念の確立のみならず各種日局委員会における共通理解の形成にも大いに貢献するものと期待される。従って問題点1については解決の方向に動き出したと評価される。

●問題点2：日局委員会と標準品製造機関との間の情報交換が乏しい。

問題点2に関連する当局の対応として、昨年度本研究で考案した『「標準品品質標準」原案の提出資料とその作成方法』が一部修正を受けたのち日局事務局によって運用が開始され、これにより標準品製造に必要な情報が一括して製造機関に提示されるようになった。また、平成16年7月より日局事務局が独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）に移され、事務局機能が強化されたことにより、日局委員会と標準品製造機関との間の情報交換も新事務局を介して以前よりスムーズに行われるようになってきている。従って、問題点2についても妥当な方策が講じられたものと評価される。

●問題点3：国際整合性の確保に関する視点が欠落している。

この問題については、特に対応はなされていない。今のところ、日米欧医薬品規制調和会議（ICH）においても局方標準品の調和にまでは作業は及んでいないが、試験法と一体である標準品抜き薬局方調和はあり得ないことから、いずれ調和の対象となることは明白である。国際的なルールの確立に際して、我が国の利益を確保するには事前の調査研究は不可欠であることから、いかにして局方標準品の国際整合性を確保し、また「国際相互承認」を成立させるのかにつき、十分に審議を重ね、日局としての方針を事前に確立しておく必要がある。そのような議論の場としては、問題点1の項で述べた「日局標準品委員会」が適当と考えられる。

2) 標準品製造・供給段階

●問題点4：人員・設備・予算面で標準品の製造・供給体制が貧弱である。

この問題については、今年度から抗生物質を除く日局標準品の製造頒布事業が全面的に外部の公益法人に移管されたことにより、標準品供給体制の強化と供給能力の向上が期待される。ただし、外部機関が供給体制の整備・強化を計画的・効率的に進めていくためには、当局からの短期的及び中長期的な日局標準品整備計画に関する情報開示が不可欠である。同時に、製造機関から当局へのフィードバックも必要であり、このような当局と標準品製造機関との間での情報交換及び連携・協力が今後一層重要となると考えられる。

●問題点5：民間の能力を活用するための法的基盤の整備がなされていない。

問題点4の項で述べたように、今年度から抗生物質を除く日局標準品の製造頒布事業が全面的に外部の公益法人に移管されたが、標準品製造業者としての能力の認定制度、更にはそれらが製造する日局標準品の認証の仕組みは未整備のまま残されている。一方、日局標準品と同時期に外部公益法人に移管された「タール色素省令薄層クロマトグラフ用標準品」及び「食品添加物公定書標準品」については、標準品製造機関からの申請を受けて審査・登録する登録制が導入された。現状では登録機関はいずれも1機関のみであり、制度としても未熟ではあるが、一応の法的基盤は整備されたことになる。日局標準品についても、今後短期間において集中的、加速的に整備を図るとすれば、個々の標準品の特性に応じた複数の機関による分担製造も視野に入れた上で、このような標準品製造機関認定制度の整備が先ず必要と考えられる。同時に、それらにより製造された日局標準品の認証の仕組みについても検討する必要がある。

●問題点6：標準品原料の長期に亘る安定供給の保証がない。

標準品原料の安定供給に関しては、問題点

2の項で述べた『「標準品品質標準」原案の提出資料とその作成方法』において「標準品原料の供給に関する資料」の添付が求められたことから、今後一定の改善が見込まれる。しかしながら日局標準品は、唯一性、中立性、公共性等の点から、その原料を公共財として位置付け、国が主体となって原料を確保するか、あるいは長期的な視点で原料供給を調整・支援する仕組みが必要と考えられる。更に、万一供給が途絶えた場合に行政的にどのように対処するのか、方針の早急な策定が必要である。

3) 標準品利用段階

●問題点7：適正を欠いた使用による目的外消費が少なくない。

この問題については、特に対策は講じられていない。標準品の適正利用に関する指針を早急に策定し、適切かつ効果的な、また効率の良い使用法を普及啓発することが必要である。また、原料が高価であり、かつ供給量が限られているような標準品については、不適正な使用を能動的に抑制するような措置も必要と考えられる。すなわち、不適正な用途に対しては標準品を頒布しないような措置を講じる必要がある。その方法について、今後当局と標準品製造・頒布機関が連携・協力して検討していく必要がある。

●問題点8：自家標準物質（二次標準）の使用に関する検討がなされていない。

自家標準物質の使用の是非については、問題点1の項で触れた「日局標準品委員会」で審議が開始されたところである。適切な自家標準物質の利用は、標準品の大量消費を抑制し、標準品の需給バランスの確保に貢献すると考えられる。これは標準品製造機関の負担を軽減し、結果として高品質の標準品の安定供給に資すると考えられるが、いかにしてトレーサビリティを確保するかという問題がある。これについては日局標準品委員会によって慎重に審議され、適切な方針が策定される

ものと期待される。

11. 生物薬品標準品に関する高度品質管理技法開発

11-1. 長期保存安定性予測システムの開発

昨年度の本研究において、日局セクレチン標準品（ブタ上部小腸粘膜からの抽出精製品）と日局脳下垂体後葉標準品のバソプレシン（合成ペプチドホルモン）につき、各種保存温度下での安定性を経時的に調べてアレニウスプロットを行った結果、いずれのプロットも良好な直線性を示したことから、たん白質やペプチド医薬品についても、本質的には速度論的解析が可能であることが示唆された。そこで本年度は、セクレチンとバソプレシンにつき、加速試験として、前者は5℃と25℃で、また後者は25℃で、それぞれ3ヶ月、6ヶ月及び12ヶ月保存したときのそれぞれの標準品の残存活性を実測（いずれもHPLCにより定量）し、アレニウス式を用いて求めた予測値と比較することにより、アレニウス式による保存安定性予測システムの有意性、有用性を検証することとした。検討の結果、Table 1に示したように、セクレチンとバソプレシンのいずれについても、それぞれに検討した保存温度での残存活性の予測値と実測値は良く一致することが明らかとなった。例えば12ヶ月保存後の残存活性をみると、セクレチンについては25℃での保存で予測値81.2%、実測値82.4%、また5℃での保存では予測値

Table 1. Experimental verification of the predicted values.

Secretin Standard				
Storage period (month)	% remaining upon storage at 25°C			
	0	3	6	12
Predicted value	100	95.0	90.3	81.2
Experimental value	100	95.6	87.1	82.4
Storage period (month)	% remaining upon storage at 5°C			
	0	3	6	12
Predicted value	100	99.6	99.2	98.4
Experimental value	100	99.5	95.6	96.4
Vasopressin Standard				
Storage period (month)	% remaining upon storage at 25°C			
	0	3	6	12
Predicted value	100	98.6	97.3	94.5
Experimental value	100	100.7	98.5	95.7

98.4%, 実測値 96.4%, バソプレシンについては 25°C 保存で予測値 94.5%, 実測値 95.7% となり, 予測精度は標準品の品質管理に適用する上で十分以上であることが示された. 以上の成績から, 本研究で検討したアレニウス式による予測システムは, 標準品の長期保存安定性について, 実用的な範囲での予測を可能にする有用な方法と結論された.

11-2. 培養細胞を用いた活性評価システムの開発

昨年度の本研究において, 胎盤性性腺刺激ホルモン (HCG) 標準品の *in vitro* 定量法としてマウス間質細胞株 MLTC-1 からの progesterone 産生を指標とするアッセイ系を構築し, このシステムを用いることにより HCG を高感度かつ簡便に定量できる可能性があることを明らかにした. HCG の他にも性腺刺激ホルモン活性を有する医薬品として (妊馬) 血清性性腺刺激ホルモン (PMSG) と下垂体性腺刺激ホルモン (HMG) があり, 前者は日局に, 後者は局外規にそれぞれ収載されている. 日局 PMSG の定量法としては日局 HCG と同じくラット卵巢重量増加法が採用されており, また局外規 HMG については, ラットの卵巢重量増加を指標とする卵胞刺激ホルモン (FSH) 活性定量法に加えて, ラットの精嚢重量増加を指標とする黄体形成ホルモン (LH) もしくは間質細胞刺激ホルモン (ICSH) 活性定量法が規定されている. そこで本年度は, PMSG と HMG について, HCG と同様に MLTC-1 細胞からの progesterone 産生を指標として *in vitro* での定量が可能かどうかについて検討した.

昨年度設定した方法に従い, MLTC-1 を 2.64×10^4 cells/0.4 ml/well となるように 48 well プレートに播き, 48 時間培養後洗浄して, 各種濃度の HCG (日局標準品), PMSG (日局標準品) 及び HMG (日本公定書協会標準品) を含む培養液 (0.5 ml) で 4 時間培養した. 培養後, 培養液を回収して培養上清中に含まれる progesterone 濃度を EIA で測定した. Fig. 1

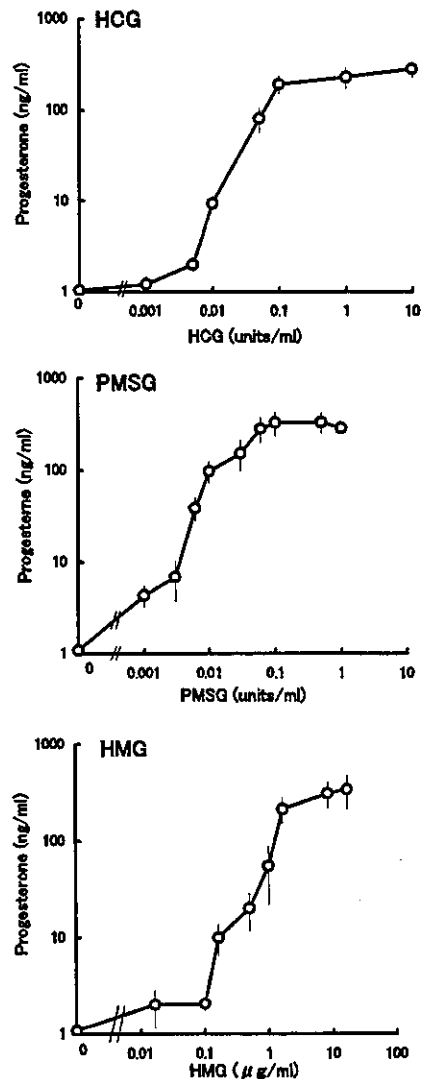


Fig. 1. Release of progesterone from MLTC-1 cells induced by HCG, PMSG and HMG (Mean \pm SE, n = 3 experiments)

に, HCG, PMSG 及び HMG に対する MLTC-1 細胞の用量-反応曲線を示した. 昨年度明らかにしたように, MLTC-1 細胞は HCG に高感度に応答し, 0.003 units/ml から 0.1 units/ml の間で濃度依存的に progesterone を産生した. これと同様に, MLTC-1 細胞は PMSG に対しても高感度に応答し, 0.001 units/ml から 0.1 units/ml の間で濃度依存的に progesterone を産生した. またその産生量は, HCG に応答して産生される量と同等であった. この成績から, MLTC-1 細胞を用いたアッセイ系は PMSG の定量にも適用可

能であると考えられた。更に、MLTC-1 細胞は HMG に対しても 0.008 $\mu\text{g/ml}$ から 10 $\mu\text{g/ml}$ の範囲で濃度依存的に応答し、HCG/PMSG による産生量と同等量の progesterone を産生した。ただし、HMG にはその活性の本体として LH と FSH の二つの性腺刺激ホルモンが含まれることから（用いた日局標準品では FSH 56 units/mg, LH 61 units/mg を含む）、MLTC-1 細胞がこのいずれかに応答するのか、あるいは両者に対して応答するのかを確認する必要があると考えられた。そこで次に、LH（シグマ社製）あるいは FSH（シグマ社製）をそれぞれ単独で培養液に添加して MLTC-1 細胞の応答性を検討した。その結果 Fig. 2 に示したように、MLTC-1 細胞は LH に対しては高感度に応答し、0.003 units/ml から 10 units/ml の間で濃度依存的に progesterone を産生したが、FSH に対する応答感度は LH に比べて約 100 倍低く、0.3 units/ml から応答が認められたのみであった。この成績から、HMG に対する MLTC-1 細胞の応答の約 99% は、HMG に含まれる LH に対する応答であると推定された。

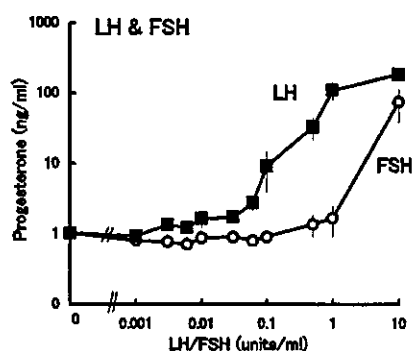


Fig. 2. Release of progesterone from MLTC-1 cells induced by LH and FSH
(Mean \pm SE, n = 3 experiments)

D. 考 察

1. 日局標準品の整備・充実のための方策

日局標準品は、医薬品の品質評価試験の信頼性や客観性の確保に必須のものであり、各種の規制、相互比較、また安全対策の基盤として不

可欠である。本研究において、日局標準品の速やかな整備方策の策定に向けて、日局標準品のあり方と、その整備をめぐる問題点を抽出、分析し、行政当局に提示した結果、いくつかの対応が当局によって図られた。それらの対応として、日局委員会に標準品関連の事項を横断的に審議する常設組織「日局標準品委員会」が設置されたこと、及びその委員会によって昨年度の本研究で考案した『「標準品品質標準」原案の提出資料とその作成方法』が一部修正を受けたのち採用され、日局事務局によって運用が開始されたこと、この二点は少なからず評価して良いと考えられる。「日局標準品委員会」については、日局標準品に関する理念を確立し、関係者間での共通理解を形成することはもとより、今後の日局標準品の速やかな整備方策を審議し、具体的施策を策定し推進する中核機関としての機能も大いに期待される。『「標準品品質標準」原案の提出資料とその作成方法』については、日局委員会と標準品製造機関との間の情報交換に有用であるのみならず、日局標準品に相応しい高品質の確保と、原料の安定供給の確保にも資するところ大と考えられる。このように、日局事務局の取った上記二つの対応により改善が見込まれる問題点は少なくないが、なお未着手の課題、未解決の問題点がいくつか残されている。それら残された課題及び問題点と、今後取るべき方策については研究結果の項でも述べたが、ここでは更に掘り下げて考察することにしたい。

まず国際整合性の確保に関する視点の欠落について、これについては何の対応も図られていないのが現状である。近年の計量標準の相互承認活動の中で、従来物理標準や化学標準については、国際貿易のための共通技術基盤、更には国際競争の一つのツールとしての重要性が我が国においてもようやく認識され、先進的で且つ国際的整合性の確保においても主役を演じられるような「標準」の研究・開発が最重要課題として位置づけられてきている。特に最近では、バイオ医薬品に関する標準品について、

トレーサビリティソースを一元化し、学術・産業分野を横断する実質的な標準物質の開発・供給体制の構築の必要性が指摘されている。このような標準物質の重要性に関する認識の高まりの中で、局方標準品の重要性、特に国際整合性確保の重要性に関する認識は不十分と言わざるを得ない。国際的に通用する標準品の開発・供給体制の構築は、国際競争力の強化において、更にはアジアの代表としての国際貢献の点からも、緊急の課題と言える。いかにして局方標準品の国際整合性を確保し、また国際相互承認を成立させるのかについて、日局標準品委員会を中心に早急に議論を開始すると同時に、局方標準品にかかわる国際活動に積極的に参加し、国際的な地位の向上と、我が国の状況に適した体制の確保に努める必要がある。

次に、民間の能力を活用するための法的基盤の整備、すなわち標準品製造機関認定制度の整備と、製造された日局標準品の認証の仕組みについてであるが、前者については、他の公定標準品に関して認定制度が今年度に立ち上げられたことから、いずれ日局標準品の製造機関についても導入される可能性がある。一方、製造された個々の日局標準品の認証システムの構築は対応の難しい問題である。原則的には、国が公的認証機関を設置し、個々の標準品に国家的認証を与えるべきと考えられるが、標準品の品目数が日局の改定と共に今後更に増加していくとすれば、標準品供給の効率化の点からは、あまり適切なシステムとは言えない。そこで別のシステムとして、個々の標準品の品質の高さを証明するのではなく、標準品の製造機関の科学的、技術的能力を証明することによって標準品の品質を保証するということが考えられる。そのためには、標準品製造機関の能力、例えば、製造環境、スタッフ、品質方針、生産管理（製造計画、製造方法、品質評価方法、測定装置、データ評価、保管、記録など）等々を詳細かつ厳密に評価する仕組みが必要となる。標準品製造機関認定制度の導入に際しては、このような評価システムの導入も視野に入れた上で、他の

公定標準品に関する既存の認定制度をより充実・発展させ、十分に機能的な制度が構築されることが期待される。

更に、標準品原料の長期安定供給及び標準品の目的外消費に関する問題が残されているが、これらについては、研究結果の項で述べたように、国による調整及び支援が重要である。すなわち、標準品原料の供給元の確保、二次標準品を含めた適切かつ効率的な標準品の利用指針の策定、更には標準品の頒布先の制限を含めた用途外使用の抑制対策の推進などが重要課題として挙げられる。標準品の製造・頒布業務は、今年度より外部の公益法人に全面的に移管されたが、日局標準品の唯一性、中立性、公共性等の点から、国をはじめとする公的機関の支援は不可欠である。特に、シングルソース医薬品の標準品などのように、製造が困難で、整備コストと比較して営利性、市場性が欠如しているものについては、国による主導と民間機関に対する支援策の実施が重要と考えられる。更に、シングルソース医薬品の標準品に限らず、高品質の標準品の安定供給にはそれなりの費用と労力が必要なことから、国際競争力確保の上で各局にそれぞれ整備することが不可欠な場合を除いて、国際分担を考えるなど、広い視点で効率的な標準品供給体制を構築していくことが肝要と考えられる。

以上、局方標準品の整備・充実のための方策について考察・提言したが、日局標準品の遅れている現状を踏まえれば、今後短期間において集中的、加速的に整備を図り、欧米なみの水準にまで到達させることが国際協力、国際分担の観点からも必要なことは明らかである。国家標準の水準は、それぞれの国の科学・技術水準を反映するものであることから、我が国の国際的な地位と科学技術力に相応しい、かつ欧米と比肩できる標準品の供給体制が一日も早く構築されることが望まれる。

II. 生物薬品標準品に関する高度品質管理技法の開発

11-1. 長期保存安定性予測システムの開発

日局標準品に限らず、標準物質はできる限り安定であり、経時変化の少ないことが必要である。しかし、無期限に安定な標準物質は存在しないことから、その品質変化が使用目的に対して許容範囲内にあるであろう期間をあらかじめ予測し、適切にロット更新を実施することが重要となる。従って、標準品の長期保存安定性の予測は、標準品の品質を確保する上で、また安定供給を確保する上においても、非常に重要な課題の一つとなる。

医薬品の安定性予測の基本的な方法として、アレニウスの式による分解速度の予測が知られているが、たんぱく質やペプチドからなる生物薬品標準品については、分解機構が単純でないことからアレニウス式による安定性予測は困難と予想された。しかしながら本研究において、日局セクレチン標準品および日局脳下垂体後葉標準品バソプレシンについて検討した結果、両者のアレニウスプロットは良好な直線性を示し、それにより得られた加速試験条件下での安定性の予測値は、実測値と良く一致することが明らかとなった。この成績は、生物薬品標準品についても本質的には速度論的解析が可能であり、加速試験によって実用的な範囲での安定性予測は可能なことを示唆するものである。今後更に多数の品目について検討する必要があるが、本研究で検討したアレニウス式に基づく保存安定性予測システムは、標準品製造機関における実用的な保存安定性予測法として有用であると同時に、標準品及びその原料を安定に保存する保存条件を設定する際にも有用な情報を提供するものと期待される。

11-2. 培養細胞を用いた生物活性評価システムの開発

HCG は妊婦尿から得られる黄体形成ホルモン (LH) 様作用を有する糖たんぱくで、日局の定量法ではラットの卵巢重量の増加を指標として *in vivo* で活性を測定するよう規定されている。この方法で活性を定量すると、1 機関につ

きラット約 70 匹を用いた 1 ヶ月以上に亘る実験が必要となる。一方、昨年度明らかにしたように、本研究で構築したマウス間質細胞株 MLTC-1 による *in vitro* アッセイシステムでは、数日間で十分な繰り返し測定が可能であり、また HCG 定量感度も 10 倍から 100 倍以上高い。そこで本年度の研究においては、HCG に類する性腺刺激ホルモン製剤 PMSG 及び HMG についてもこの MLTC-1 細胞を用いたアッセイが可能か否か検討した結果、PMSG は HCG と同様に高感度かつ簡便に定量できることが明らかとなった。一方 HMG については、その活性の本体の一つである LH に対しては高感度に応答するが、もう一つの活性本体である FSH に対する応答感度は LH に対する応答感度と比較して 100 倍以上低いことが判明した。HMG 標準品の品質管理をする上では LH と FSH を分別定量する必要があるが、この成績から、MLTC-1 細胞は LH の分別定量には有用であるが、FSH の定量には感度的に不十分と考えられた。文献的には、MLTC-1 細胞は HCG 及び LH に対するレセプターを発現することが報告されているが、FSH レセプターについては報告がなく、その応答感度からみて FSH レセプターの発現はないか、あるいは極めて弱いものと推察される。一方、FSH レセプターを発現し、高い応答性を示す細胞株も報告されていることから、それら FSH 応答性の細胞と、LH 応答性の MLTC-1 細胞とを組み合わせることにより、HMG 標準品中の FSH と LH の分別定量システムが構築できるものと考えられる。

また PMSG に対して MLTC-1 細胞は高感度に応答し、定量は可能と考えられたが、PMSG は FSH と LH の両活性 (ただし FSH>LH) を示すことが知られている。その応答感度の高さからみて、MLTC-1 細胞は PMSG に対するレセプターを発現していると考えられるが、MLTC-1 細胞で PMSG の FSH と LH の両活性が評価できるかどうかは不明である。PMSG の FSH 活性と LH 活性がどのような構造によって担われているのかは明らかにされていないが、HCG が α , β の二つのサブユニットから構成されているように、仮に

PMSGのFSH活性とLH活性が別々のサブユニットによって担われているとすれば、MLTC-1細胞ではPMSGのLH活性しか評価できないことが考えられる。従ってPMSGの評価にも、HMGの活性評価と同様に、MLTC-1細胞に加えてFSH応答性細胞を用いての評価が必要であるかも知れない。このような可能性も含めて、今後更に検討を重ね、アッセイデータ、実績を積み上げていくことにより、培養細胞を用いた性腺刺激ホルモンアッセイシステムは、単に標準品の品質管理手法に止まらず、医薬品自体の活性評価法としても適用される可能性があるものと期待される。

E. 結論

I. 日局標準品の整備・充実に向けて

昨年度の本研究において分析、提示した日局標準品整備をめぐるいくつかの問題点に対する行政当局の対応を検討した結果、「日局標準品委員会」の設置など、日局標準品に関する理念の確立と共通理解の形成に資すると評価できる対応がなされた反面、国際整合性の確保に関する視点の欠落や、民間の能力を活用するための法的基盤の未整備等の問題点については未対応のまま残されていることが判った。そこでそれら残された問題点についての対応策を中心に、日局標準品の整備・充実はかかる方策を検討し、提言した。

II. 生物薬品標準品に関する高度品質管理技法の開発

1) 日局セクレチン標準品および日局脳下垂体後葉標準品バソプレシンにつき、アレニウスプロットによって得られた加速試験条件下での保存安定性の予測値は、実測値と良く一致することが明らかとなった。この成績から、たんぱく質やペプチド医薬品についても本質的には速度論的解析は可能であり、加速試験によって実用的な範囲での安定性予測は可能なことが明らかとなった。

2) 日局胎盤性性腺刺激ホルモン標準品の in

vitro 定量法として開発したマウス間質細胞株 MLTC-1 を用いる in vitro アッセイシステムは、HCGのみならずPMSGの高感度かつ簡便な活性定量法として有用であることが示唆された。更にこのシステムは、HMGに含まれるLHとFSHの分別定量、特にLHの定量に有用であることが示唆された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

特になし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

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)
分担研究報告書

日本薬局方作成基本方針を踏まえた日本薬局方の質的向上及び信頼性確保に関する研究
(その4) 医薬品添加剤の国際調和の推進による日局の質的向上

分担研究者 木嶋敬二 日本医薬品添加剤協会事務局長

研究要旨 医薬品添加剤の規格の考え方、規格内容の見直しにより規格のあり方を再考することでの国際調和の推進は、日本薬局方 (JP) の質的な向上に寄与することが考えられる。そこで次の事項について検討した。① 3 極 (USP,EP,JP) の薬局方の添加剤の収載状況調査の仕上げ。② ①の調査の結果から、各規格を USP,EP と比較したとき各規格項目の意味の評価を行う③さらに前提となる規格が市場において、どのように運用されているのか、④不純物プロファイルを調べるときに各成分の製造方法は規格収載時と比べて、どのように変わってきているかを検討した。本調査によって現状の添加物規格を三極間における規格の比較・評価がなされ、市場において医薬品添加物の規格の実態を評価することができ、これらの結果から日本薬局方の質的な向上につながることを考えられた。

分担研究者

木嶋敬二 日本医薬品添加剤協会
協力研究者

小林洋式 (前) 山之内製薬(株)

大沼俊雄 (前) 日光ケミカルズ(株)

関川富士夫 フロイント産業(株)

宮本公人 旭化成ケミカルズ(株)

において、どのように運用されているのか、不純物プロファイルを調べるときに各成分の製造方法は規格収載時と比べて、どのように変わってきているかを検討した。

B. 研究方法

日本薬局方の質的向上並びに信頼性確保に関する研究の一環として、薬局方の添加剤の収載状況調査を完成させ、これから各規格項目の評価と市場での規格の運用状況と規格に対する実用上の要望の調査、規格の見直しを図る意味での不純物プロファイルを調べるための製造法の調査をアンケートを通じて実施検討した。更にカナダ、米国の医薬品添加剤の規格やその設定に関する情報も収集した。

C. 研究結果

1. JP,USP,EP への収載品目の調査

医薬品添加物辞典を中心に JP,USP,EP,JPE

A. 研究目的

医薬品添加剤の規格の考え方、規格内容の見直しにより規格のあり方を再考することでの国際調和の推進は、日本薬局方 (JP) の質的な向上に寄与することが考えられる。そこで次の事項について検討した。前回報告の 3 極 (USP,EP,JP) の薬局方の添加剤の収載状況調査の仕上げ及び、この調査の結果から、各規格を USP,EP と比較したとき各規格項目の意味の評価を行う。さらに前提となる規格が市場に

への収載品目数の調査、わが国で使用前例のある添加剤の USP,EP への収載状況を把握し、添加剤の全体像の調査を行った。

2. JPE 収載品目の EP、USP 関連試験法の調査 (II)

JPE を中心とした EP,USP の規格の比較検討を行った。今年度は前年の未報告の成分 18 品目を追加し、完成させた。(資料 1) 各条の比較内容については前年度報告の通りである。

3. JPE 収載品目の EP、USP 関連試験法の調査 (15 年度及び 16 年度規格の比較 (資料 1)) より規格の評価

3. 1 評価結果の概要

資料 1 にて USP/NF 及び EP との規格の比較を行った。この資料から各規格を調和する場合、規格内容、規格値を比較するに当りそれぞれの規格間での差などについて評価を行った。また、各成分の用途についても調査した。

三極の規格の相違点、各規格の有意な部分、規格内容を評価し調和するときの考え方を調べた。大別して以下にまとめることができる。

(1) 試験の条件が異なるものとしては、乾燥減量試験、粘度の測定法 (動粘度試験法か回転粘度試験法) 定量方法、含量測定法、アクリル酸 (残存モノマー) の測定法、IR における確認試験の確認する帰属ピーク数の違い、また IR の試験法において液膜法と薄膜法の違いがある。

(2) 類縁物質の試験法が異なっている。例えば、フマル酸ステアリルナトリウム (NF, EP) の類縁物質は EP の GC 法の方が JPE の TLC 法より合理的であると考えられる。

(3) 不純物試験において限度値が大幅に異なるものがある。これらは調和時に規格設定の背景、製造法の背景を整理する必要があるものと考えられる。

① カルボキシビニルポリマー (NF, EP) : 遊離アクリル酸の規定が異なる。JPE は遊離アクリル酸 1.0 % 以下 (ヨウ素滴定法)、NF, EP は共に HPLC 法で 0.25 % 以下と規

定している。

② 酢酸セルロース (NF, EP) : JPE が乾燥減量の規格 10.0 % 以下, NF, EP は 5.0 % 以下。

③ ジメチルポリシロキサン (NF, EP) : 重金属の限度値が JPE 20 ppm 以下, NF, EP は 5 ppm 以下。

④ フタル酸ジブチル (EP) : JPE の乾燥減量の規格値 1.0 % 以下, EP の水分の 0.2 % 以下。試験法が異なるためと考えられるが調整の必要がある。

⑤ 没食子酸プロピル (NF, EP) : 塩化物の規格値が JPE 0.028 % 以下, EP 100 ppm 以下。

⑥ マレイン酸 (EP) : 水分 JPE が KF 法で 0.5 % 以下なのに EP は電量滴定法で 2.0 % 以下と差が大きい。

⑦ 硫酸 (NF) : 重金属の限度が JPE \leq 20 ppm に対し, NF は \leq 0.0005 (5 ppm)。

⑧ パルミチン酸セチル (NF, EP) : 酸価が JPE \leq 12, NF \leq 1, EP \leq 4.0。

(4) 規格構成 (試験法及び項目) が大幅に異なる成分

① L-アスコルビン酸ナトリウム (EP)

② エリスリトール (EP)

③ β -シクロデキストリン (NF)

④ ステアリン酸亜鉛 (NF, EP)

3. 2 結論

三極間で調和をするに当り、規格の表現をはじめとして、僅かな規格の相違から根本的にすり合わせをしなければならぬ規格を有する成分を分類した。試験法についても従来から採用されてきたものから、機器を使用したものへと変わっているものもあり、試験法の見直しを考えていく時期になってきたものと思われる。それが JP の質的な向上に寄与することが考えられる。

4. 流通している添加剤の規格の妥当性につ

いてのアンケート結果と評価

医薬品添加物の品質確保の観点から対応すべき事柄を取り上げて調査研究が行われており、その中にFRC (Functionality Related Characteristics) を含め、規格試験項目のあり方に関する課題がある。そこで、日本薬局方の医薬品添加物並びに医薬品添加物規格の成分の試験で、①どのような問題点が存在するか ②現在設定されている規格項目で満足か ③追加又は削除項目はあるかなどを把握する目的で日本医薬品添加剤協会の会員を対象にアンケート調査を実施した。

調査内容は以下の通りである。

- (1) 公定書に記載のない試験の実施の有無。
 - ① 実施している場合、試験票への結果の記載の有無
 - ② 実施している場合の理由
 - ③ 実施している場合の試験項目及び試験方法について
- (2) 各成分について公定書の規格項目の追加、削除について。理由も記載
- (3) その他自由意見

アンケートの調査結果と調査の結論

4. 1 アンケートの集計結果

- (1) 回収した会社数は41社
医薬品添加剤を製造又は販売している会社数
[メーカー及び販売会社] 25社、
医薬品添加剤を購入して使用している会社数
[製薬会社] 17社
(注; 製薬メーカーで添加剤として販売している会社があるため全数より多くなっている)
- (2) 回答された延べ成分数は346成分 (薬添規と局方収載の添加剤の合計は862品目)
 - ① 製造又は販売している会社からの回答成分数 : 133成分
 - ② 購入している会社からの回答製成分数 : 213成分
 - ③ 規格に追加などを記載した成分数 : 8

1成

- (3) 寄せられた意見数 : 11社
意見の趣旨をまとめると以下のように集約できる。
 - ① 国際調和に関する意見 : 2件
ヒドロキシプロピルセルロースの国際調和について: i) 粘度の規格 ii) PO 基の測定法など国際調和の方法にすべきでは。
 - ② 規格の整備に関する意見: 3件
・機器分析導入の積極的な導入
・医薬品は日局収載品でも類縁物質試験が順次整備されてきているが、医薬品添加物として日局品、薬添規品では類縁物質試験がほとんど未整備。今後の方向性を示して欲しい。類縁物質試験まで規格化するのかどうか。
 - ③ 試験法の統一 (USP EP など) に関する意見: 2件
三極間での規格の統一: USP, EP と試験項目、規格、試験方法などを統一して欲しい。
 - ④ 規格改定のシステムに関する意見: 1件
 - ⑤ FRCに関する意見: 1件
添加物の機能発現は薬物との相互作用により変化する。製剤側からのFRCの評価が一般的であり、公定書で規格化すべきものでない (制限ができない)。
マスターファイルの中でFRCの活用が望ましい。
 - ⑥ 試験法の整備に関する意見: 2件
試験法として粉碎法も含めた、粉体粒度測定法の整備をしていただきたい。
 - ⑦ 添加物規格の解説書に関する意見: 3件
 - ⑧ 規格の見直しに関する意見: 1件
ゼラチンについての局方記載事項について試験方法も含め、長期間見直しが行われていない状況にある。規格の内容についても見直しが行うのに適当な時期である。
 - ⑨ 同じような成分の規格の整合性についての意見: 1件

類似成分の整合性が取れていない。

- ⑩ 添加物規格への収載に関する意見：1件
規格の改定に関して適切に行えるシステムができることを望む。
 - ⑪ プレミックス成分の規格の収載に関する意見：1件
 - ⑫ 添加物規格において投与経路と用途の記載に関する意見：1件
- (4) 公定書の規格に追加されている規格の分類
- 1) 物性に関する規格項目 (FRC)
 - ① 外観が粉体の製品においては 粒径、粒度、粒度分布、かさ密度など粉体の物性を表す規格が追加されている。
 - ② 高分子においては外観が粘性のあるもの及び溶解したときの粘性など粘度に関する規格が追加されている。
 - 2) 菌汚染防止に関する追加
全般的に微生物の試験が追加されている。
 - ①一般生菌数の設定が多いが ②特定病原菌についての追加もある
 - 3) 純度試験
 - ① 純度試験に関して重金属、ヒ素が設定されていない規格においてこの試験の追加がされている。(他の規格との横並びとしての意味合い?)
 - ② 異物に関する規格の設定が要望されている。
 - 4) 油脂由来である界面活性剤類に属する成分においては構造に由来する水酸基価、けん化価がない場合の追加や、pH さらに酸化の度合いを規定する過酸化物質価などが追加されている。
 - 5) 色相、ニオイなど製品の品位に関する規格の追加が要望されている。

4. 2 結 論

- (1) 高分子や粉体製品においては、それらの物性 (粒度、粘度など) が最終製品

の性能に影響するものであり、純度などの不純物の規程以上に FRC が要望されるものと考えられる。

- (2) 菌汚染防止に関する規格については、デンプン、ゼラチンなど生物由来の原料からの製品について要望されている。実際これらの製品が菌汚染 (資化性が高いと考えられている?) されやすいとの経験から指摘されているものと思われる。また医薬品への影響も大きいと考える。

- (3) 異物混入については、規格が合致していても (合格品) 医薬品の製造にあたってより慎重な考え方をとっているものと考えられる。

製造品質管理 (GMP など) の基本的な問題であるが、起こりうる事として実感しているものと思われる。

- (4) 添加剤としてより良いもの、品位が高いものが医薬品としてより高い品質のものが製造できるとの考えがあるものと思われ、外観 (色相、ニオイなど) など添加剤の品位の高さが要求されているものと思われる。

- (5) 流通しているすべての添加剤についての把握はできなかったが、この結果から流通している添加剤の流通規格の多くは、公定書の規格以外に他の規格が追加されている。

この追加は、それぞれの医薬品メーカーからの要望で行われているようで、公定書で定められた規格だけでは満足していないのか? できるだけ多くの規格で品質を確認したいのか? 医薬品の製造品質管理においては別の観点から見ているのか? は今後見極めていく必要がある。

- 5. 流通している成分の製造法からの規格 (不純物) についてのアンケート結果

と評価

4. では市場から要望されている規格の実態を調べたが、規格設定の本来的な意味は製造工程に起因する不純物の規定が重要な要素と考えられ、製造又は供給する側からの規格の設定状況を調査した。

製造方法が変わると不純物プロファイルも変わることが予測され、不純物規定の純度試験項目でも改廃が議論の対象になると考えられる。日局や薬添規の各条の製品では、技術の進歩により収載された当時とは製造方法や工程が変わっている場合も考えられ、現状の試験項目や規格の中では適切に対応していない状況も考えられる。そこでそれらの規格及び試験方法の見直しにおいて適切な対応が出来るように、日局及び薬添規各条の製品における製造方法の現状についてアンケート調査を実施した。

調査内容は以下の通りである。

資料3と同様、日本医薬品添加剤協会の会員を対象にアンケート調査を実施した。

製造方法は各企業の秘密事項にあたるため、薬添規収載でEP(又は/と)USP/NFに収載されている添加剤、局方に収載されEP(又は/と)USP/NFに収載されている添加剤についてそれぞれ前者は粧原基、食品添加物規格の解説書を参考に、後者は局方の解説書を参考に製造法を調べこの資料を添付し添付した工程と異なる、同じ(大体同じ)かを回答してもらい、さらに工程が開示できる場合、関係資料などの添付をしてもらい以下の内容で調べた。

1. 製造方法の開示の可否

なんらかの形で開示可能な場合はカタログのコピーや概要を記載してもらう。

2. 添付した製造法と同じ(大体同じ)異なる、の記載をしてもらう。

3. 各成分の製造法がメーカー間で同じか、異なるかの調査と同時に独占品かどうかの調査。

4. 各成分の純度試験の中で、従来それらの限

度を越えた実績がなく、今後も越える懸念がないことから削除した方がよい。あるいは限度基準を変更した方がよいと考えられる試験項目の調査。

アンケートの調査結果と調査の結論

5. 1 アンケートの集計結果

(1) 回答品目数：70品目(重複を含む)

(2) 各回答者からの重複品目数：7品目

① 中鎖脂肪酸トリグリセリド

② デキストリン

③ ポピドン

④ ポリソルベート80

⑤ モノオレイン酸ソルビタン

⑥ カルボキシビニルポリマー

⑦ ステアリン酸

(3) 製造法の開示について

1) 開示不可品目：48品目

2) 開示可能品目：7品目

3) 製造方法を掌握(メーカーでない場合)：15品目

4) カタログ等製造法の資料を添付されているもの

① エリスリトール

② 日本薬局方クエン酸

③ 日本薬局方クエン酸ナトリウム

④ 日本薬局方酒石酸

⑤ 酸化チタン

⑥ モノオレイン酸ソルビタン

⑦ モノステアリン酸ソルビタン

⑧ ジメチルポリシロキサン(内服用)

⑨ トウモロコシデンプン

⑩ パレイショデンプン

⑪ デキストリン

⑫ アルファー化デンプン

⑬ ステアリン酸

⑭ プロピレングリコール

⑮ ミリスチン酸イソプロピル

⑯ ゼラチン

⑰ 乳糖