

20050114A

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17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 川 西 徹

平成18 (2006) 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	16
	－膜法により製した水の信頼性に関する検討－	
	小嶋 茂雄	
	2. 生物医薬品（バイオテクノロジー応用医薬品を含む）の試験法及び	90
	各条規格の改正と国際調和に関する研究	
	－分子量測定を原理としたタンパク質性医薬品の局方試験法に関する検討－	
	早川 堯夫	
	3. 生薬の試験法及び各条規格の改正と国際調和に関する研究	102
	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	107
	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	112
	－近赤外分光法によるシリカゲルの表面構造解析－	
	中村 洋	
	6. 物性試験法の改正と国際調和に関する研究	142
	－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	161
	－溶出性に及ぼすビーカーの形状の影響と溶出試験規格値の設定法に関する研究－	
	青柳 伸男	
	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	169
	宮田 直樹	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 184

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

本研究では、日本薬局方（JP）に記載されている一般試験法や医薬品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、科学技術の進歩に応じた記載内容の検証を行い、国際調和の推進を目指して、今後の改正に向けた提言をまとめている。本年度は、平成18年4月公布の第15改正日本薬局方（JP15）での改正事項あるいは、国際調和のためにJP15以降さらに改定が必要と考えられる項目について、調査ならびに実験による検証を行った。

- 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— 限外ろ過膜や逆浸透膜を用いて注射用水を製造している全国の10工場を直接訪問・調査して、膜法による製薬用水製造システムの運用データを精査し、注射用水として信頼できる水が安定して製造されていることを確認した。
- 2. 生物医薬品関連** —分子量測定を原理としたタンパク質性医薬品の局方試験法に関する検討— 今後局方たん白質性医薬品各条の確認試験、示性値としての分子量試験、あるいは純度試験に多用されると予想される「分子量を求めるたん白質医薬品の理化学試験法」について整理するとともに、局方たん白質性医薬品の各条の試験として利用する場合の注意点、問題点等をまとめた。
- 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— JPでは調製加工したブシに関する規格値の設定が可能になり、第14改正第二追補に「ブシ」「ブシ末」を収載した。JPに比してブシの試験法が未整備である中国、韓国、ヴェトナムからの要請を受け、詳細な情報交換を行った。
- 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— JPの現状では、医薬品添加剤の品質保持や機能性保全のために不可避な添加物（抗酸化剤、保存剤、分散剤等の微量物質）の添加に関する解釈が極めて曖昧である点を指摘し、国際調和の推進およびJPのより合理的な改定のための改正案を提示した。
- 5. 理化学試験法関連** —近赤外分光法を用いるシリカゲルの表面構造解析— 近赤外分光法（near-infrared spectroscopy, NIRS）を用いたシリカゲルの表面構造解析によって、シラノール基と水分子の相互作用解析、C18シリカゲルにおける残存シラノール基密度の推定等が可能であることを明らかにし、クロマトグラフィー用充填剤の特性解析法としてのNIRSの有用性を示した。
- 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— 剪断セル法を測定原理とする米国製の新装置を用い、壁面摩擦試験による滑沢剤添加試料の流動性評価を行った。得られた種々の粉体力学特性に関する測定値の妥当性から、新装置ならびに剪断セル法の有用性が確認された。
- 7. 製剤試験法関連** —溶出性に及ぼすピーカーの形状の影響と溶出試験規格値の設定法に関する研究— 崩壊型製剤の溶出試験では、ピーカーの形状を変動要因として重視する必要があることを指摘した。また、国際調和のためにJP15で採用されることとなった溶出試験の判定法において適否判定に用いられるQ値の設定法に関する案を提示した。
- 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— JP15で採用されることになった新しいJP name（日本名）命名法を確定し、ルールを文書化した。また、新しいJP name命名法を用いて、すべてのJP15収載品目のJP nameを命名し、JP nameが変更になる品目を選別した。

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	岡崎素弘	東レ (株) メンブレン事業第1部
早川堯夫	独立行政法人 医薬品医療機器 総合機構 顧問	秋山 隆	日東電工 (株) 信頼性評価技術部
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	オルガノ (株) 経営企画部 機能材統括グループ
吉岡澄江	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第二室 室長	樋口賢治	オルガノ蘇州
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 事業本部プラント事業部
松田芳久	神戸薬科大学 製剤学教授	古市光春	栗田工業 (株) 設計部
青柳伸男	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部長	元木 敏	環境事業部設計二部 日本錬水 (株)
宮田直樹	名古屋市立大学大学院 薬学研究科 教授		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
小林 哲	国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 主任研究官
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) 品質管理部
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、日本薬局方の改定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。

本研究は、国際調和と科学技術水準の観点から、化学合成医薬品、生物医薬品 (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改定、および局方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行った。本研究の成果は、今後の日本薬局方の改定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

平成16年度に作成したプロトコールに基づいて、限外ろ過膜や逆浸透膜を用いて注射用水を製造している事業所を中心に、全国10の工場を直接訪問・調査した。当該工場の協力を得て、製薬用水製造システムの管理データを過去数年間にわたって精査し、注射用水として信頼できる水が安定して供給されているかどうか検証を行った。

B-2：生物医薬品に関する試験法ならびに各条の改正と国際調和に関する研究

MALDI-TOF MS 解析では、トランスフェリンその他の高分子添加物をミリ Q 水に溶解希釈し、マトリックス溶液と混合後、さらにペプチドあるいはたん白質医薬品試料溶液を添加、混合した。このうち一部をスチール製ターゲットプレートの各ウェルに滴下し、室温で乾燥後、MALDI-TOF MS 装置 AB4700（アプライドバイオシステム社）にて質量分析を行った。レーザーは neodymium: yttrium aluminum garnet (Nd-YAG; 355nm) を使用し、リニアモードで、ポジティブイオンを検出した。

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

中国薬典、韓国薬局方、ヴェトナム薬局方におけるブシに関する記載内容を調査した。また、調製加工ブシの確認試験、純度試験、定量法について、中国薬典委員、韓国薬局方委員と情報交換し、データ作成方法について情報を交換した。

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

米国薬局方（USP）および欧州薬局方（EP）の記載内容の精査のほか、高分子添加剤のユーザー、メーカーおよび、日米欧の医薬品添加剤協会関係者からの意見聴取等の協力を得て実態調査を行い、さらに、文献調査および国内外の関係諸団体から公表された見解等の調査を行った。

B-5：理化学試験法の改正と国際調和に関する研究

近赤外分光法（NIRS）により、(1)乾燥シリカゲルの吸湿過程を、シリカゲル表面に存在するシラノール基への水分子の水素結合の過程として解析した；(2)多孔性シリカゲルと無孔性シリカゲルをそれぞれ吸湿させ、それらの乾燥過程を解析することにより、表面シラノール基と細孔内シラノール基を識別した；(3)シリカゲルとオクタデシル基結合シリカゲルの NIR スペクトルを解析し、シリカゲルの比表面積とオクタデシル基結合シリカゲルの炭素含量から、基材シリカゲル表面のシラノール基の密度を推定した。

B-6：物性試験法の改正と国際調和に関する研究

剪断セル法を測定原理とする米国製の新装置として ShearScan（Tic-Tee Inc., USA）を使用して壁面摩擦試験を行い、得られた粉体力学特性に関する測定値の妥当性を、引張圧縮試験機を用いた圧縮試験の結果と比較して評価した。

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

【溶出速度とビーカーの形状】溶出試験に使用したビーカーの形状を高精度三次元測定機

PMM-C700P(Brown & Shape GmbH)により測定し、溶出性との関連を検討した。

【Q 値の設定法】処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン等で示されている溶出の許容値を参考に、生物学的同等性を保証するための Q 値の設定法について検討した。

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

「第 15 改正日本薬局方原案作成要領」に基づいて、(1) 新しい JP name 命名法を確定し、ルールを文書化した。(2) 新しい JP name 命名法を用いて、すべての JP15 収載品目の日本名 (JP name) を命名し、JP name が変更になる品目を選別した。(3) JP name 変更に伴って調整が必要となる事項について検討を行った。

(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、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、膜法により製した水の扱いに関しては日米欧3薬局方で考え方が異なっており、膜法により製した水を注射剤の仕込み水に使用することを直接的に認めているのは日局のみである。しかしながら、国内においても膜法により製した水については微生物汚染の可能性を懸念する意見がかなりあり、日局12において膜法により製した水を注射用水に用いることが許容されて以来、すでに20年が経とうとしているにもかかわらず、膜法による水への信頼性は確立されたとは言えない状況にある。

そこで、本年度は、限外ろ過膜や逆浸透膜を用

いて注射用水を製造している事業所を中心に、全国の10工場を直接訪問・調査して、膜法による製薬用水製造システムの運用データを過去数年間にわたって精査し、注射用水として信頼できる水が安定して供給されているかどうか検証を行った。

訪問調査により提供されたデータを評価した結果、下記のような結論が得られ、膜法により製した水の信頼性が確認された。

①膜法による製薬用水製造システムにより製造した水の水質は、注射用水として問題がない。

②膜法による水処理装置の管理においては、

1) 膜処理水の水質を定期的に分析する

2) 膜の交換時期を適切に設定する

などによって対応が図られており、現在各社が採用している管理手法についても、特に問題はない。

C-2：生物医薬品に関する試験法ならびに各条の改正と国際調和に関する研究

第 14 改正日本薬局方追補では、たん白質性医薬品の理化学試験に汎用される国際調和試験法の整備が飛躍的に進んだ。これにより第 15 改正以降に予定されているたん白質性医薬品の各条収載が促進されると考えられるが、今後分子量を求める試験が、局方たん白質性医薬品各条の試験に多用されると予想される。そこで本年度は、分子量を求めるたん白質性医薬品の理化学試験法について整理するとともに、局方たん白質性医薬品の各条の試験として利用する場合の注意点、問題点等をまとめた。また、MALDI-TOF MS 法による分子量測定における共存物質の影響について、実験による検証を行った。

C-2-1. 局方試験法としての分子量測定を原理とする試験の位置づけ

局方収載たん白質性医薬品の各条において、主に分子量の違いの識別を原理とする試験を設定する場合、(1)確認試験、(2)示性値としての分子

量試験、または(3)純度試験 のいずれかの試験であると考えられる。またその際の一般的な試験方法としては主に、(1)サイズ排除クロマトグラフィー、(2)SDS-PAGE、そして(3)質量分析法の3つがある。

このうちサイズ排除クロマトグラフィーは、近年充填剤の進歩もあり高速液体クロマトグラフィーとして応用する場合、操作の簡便性において極めて優れた方法となるが、分子量と溶出時間は必ずしも一対一の関係にはなく、示性値としての分子量試験の試験法としては必ずしも適していないと思われる。SDS-PAGE は、実際単純たん白質においては、SDS とたん白質複合体の電気泳動による移動度が分子量に対して同じ関数関係にあり、相対移動度から分子量が求められる。しかしたん白質のポリペプチド骨格が糖鎖などにより修飾されている場合、電荷-分子量比は一定にならず、分子量標準との比較により求めたみかけの分子量は、実際の分子量とは異なる。したがって SDS-PAGE は、標準物質との比較による確認試験、あるいは類縁物質や不純物に関する純度試験には適しているが、糖たん白質の分子量試験では、必ずしも適切な方法といえない。

一方、質量分析法は分子のイオンの質量と電荷の比 (m/z) から絶対分子量を知ることができるため、分子量を求める手段として非常に優れている。特に近年測定機器の進歩が著しい MALDI-TOF MS は高分子量たん白質の分子量測定をも可能としており、示性値としての分子量測定試験の試験法として適していると思われる。

C-2-2. MALDI-TOF MS を用いたペプチド及びたん白質性医薬品の分子量測定における共存物質の影響

以上のように、MALDI-TOF MS は日局たん白質性医薬品の分子量試験として、最も適している試験法と考えられる。しかし最近我々は、MALDI-TOF MS を用いたたん白質検出に関する研究を行う中で、共存する目的たん白質以外のた

ん白質や合成高分子などが、目的たん白質のシグナルピークを増強する場合があることを見出し、報告した (*Rapid Commun. Mass Spectrom.* 18, 1156-1160, (2004))。

医薬品として用いられるたん白質は、インスリンや成長ホルモンのような単純たん白質の場合もあるが、糖たん白質や、ポリエチレングリコール (PEG) 化インターフェロンのように、分子量が均一でないたん白質の混合物であることも少なくない。このような混合物からなるたん白質性医薬品を MALDI-TOF MS で測定した場合、ヒト血清アルブミンなどの添加物が、混合物の各成分のイオン化などに異なる影響を与える結果、分析対象となる有効成分たん白質の質量分析スペクトル全体の形状や、分子量の測定値に影響を与える可能性が考えられた。

そこで、市販のペプチド及びたん白質性医薬品製剤の原液または希釈溶液を試料溶液として、添加物が分子量測定に及ぼす影響を検討した。その結果、MALDI-TOF MS においては、今回試験した医薬品の場合、目的たん白質の m/z の測定については、共存する高分子によって統計的に有意なレベルまでの影響は受けないことが確認された。

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

ブシのアコニット系アルカロイドは活性が強く使い方によっては強力な毒性を発揮することから、古来様々な減毒法が工夫されている。現代に至って減毒法に関する化学的な判定が可能となり、JPでは第14改正第二追補に「ブシ」「ブシ末」の規格が収載された。中国、韓国、ヴェトナム薬局方ではJPより以前に調製加工ブシを収載していたが、試験法が未整備であったため、これらの国からの要請を受け、それぞれの国のデータ作成に協力すると共に加工法についてのより詳細な情報作成を行っている。

1) 確認試験

中国薬典 (CP)、韓国薬局方 (KP)、ヴェトナム薬局方 (VP) ではいずれも確認試験を設けていない。そこで、JPの確認試験を紹介し、特に呈色試薬として噴霧用ドラージェンドルフ試液を噴霧し、風乾後に亜硝酸ナトリウム試液を噴霧することにより検出感度が約10倍向上することを知らせた。

2) 純度試験

JPでは、ブシジエステルアルカロイド4成分をHPLCで測定して純度を規定しているが、CP、KP、VPでは、紫外可視分光光度法によりアコニチンを520nmの吸光度で測定している。

3) 定量法

JP、CP、KP、VPいずれも滴定法で行っているが、試料採取量、抽出溶媒、指示薬などが異なる。

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

医薬品添加剤には、品質保持および機能性保全のために添加物（抗酸化剤、保存剤、分散剤等の微量物質）が添加される場合があるが、その表記や規格設定などが日本薬局方 (JP) と欧州薬局方 (EP)、米国薬局方 (USP) では異なっている。そこで、関係各方面の現状を調査・解析し、実情に即した合理的な改定案を提示した。

C-4-1：3局間の差の現状

USP および EP では、各条に添加物の添加を許容することの記載がない限り、一切の添加物の添加は許されていない（原薬、添加剤に共通である）。添加物が許される品目には、ラベル表示を前提に添加物の添加を認める旨の記載がなされる。

JP では、上記 USP の記載の後半、すなわち製剤中の添加物についての考え方は、製剤総則の

1. 製剤通則の (2) に、全く同様の趣旨で記載されている。しかし、USP の記載内容の前半部、すなわち原薬（添加剤を含む）についての各条品目の添加物に関する規定は JP には見当たらない。通則の第3項に『日本薬局方の医薬品とは、医薬品各条に規定するものをいう』とのみ記されている。この JP の通則第3項は、現段階では「各条に記載されていない成分は含んではならない」と解釈されているが、厳密に解釈すれば、各条に規定する含量、確認試験、純度試験等すべての項目に適合すれば局方適であり、各条に規定されていないものについての縛りは、他の法規に触れるもの以外ありえないこととなる。

元来、品質規格における純度試験は、原料由来、製造の助剤の残留、製造時の副産物、分解生成物等を対象にして定められているため、全く意図していない成分について規格の中に純度試験として規定することは不可能である。したがって、「各条に記載されていない成分は含んではならない」と明確に規定されていない現状では、含量や他の試験に抵触しない限り微量成分の共存は見逃されているという解釈が成り立つ。安全性から見て問題のあるものが検出されれば、別の観点から医薬品として不適といえるが、医薬品あるいは食品の添加物として許可されている成分に関しては、上記のような解釈が成立するために、これまで JP ではあまり厳密に議論されてこなかったものと思われる。

C-4-2：国際調和の原則から見た JP の対応策

①通則の追加が必須

薬局方各条の品質規格では、純度試験の対象になっていない微量の添加物や夾雑物の存在が許容されてしまうため、予測できない不都合な成分は「含んではならない」とはっきりと規定すべきであり、意図的に加えるものについては、各条にそれを認める記載が必要である。従って、この点についての規定を通則に加えることが第一に必要となる。

記載は、USP に倣って「医薬品各条に示す品目には、別に規定するもののほか、いかなる添加物質も含んではならない」とし、それに続いて、「各条で添加物の添加を認める規定がある場合には、添加された物質名と量をラベル表示しなければならない」とすることを提案したい。

②各条には必要な添加物の添加を認める方向へ

通則で原則を規定した上で、添加剤の国際的流通を考慮すれば、添加剤の品質保持あるいは機能向上に不可欠な添加物の添加は許容し、それを添加剤各条に明確に記載する必要がある。その際、添加される物質の名称および量を、各条に直接に規定するのではなく、製品のラベル表示として明示することを義務付ける必要がある。

C-5：理化学試験法の改正と国際調和に関する研究

クロマトグラフィー担体に用いられるシリカゲルの吸湿は表面シラノール基と水との水素結合によるものと考えられ、シリカゲルの吸着活性を著しく低下させることから、その解析は重要な課題である。そこで、水素結合状態がスペクトルに反映される近赤外分光法NIRSを用い、乾燥シリカゲルの吸湿過程と吸湿シリカゲルの乾燥過程を詳細に解析することにより、シリカゲル表面に存在するシラノール基と水との相互作用について解析を行った。

また、オクタデシル基結合シリカゲル（ODS）の特性として重要な残存シラノール基密度を推定するため、シリカゲルとモノメリックODSのスペクトルの比較に基づき、表面シラノール基密度や炭素含量の推定法について考察した。

(1)乾燥シリカゲルの吸湿過程の解析

乾燥シリカゲルのNIRスペクトルを経時的に測定した結果、測定開始から直線的に減少したあと平衡状態に至るピークと、始めに直線的に増加したあと平衡状態に至るピークに明確に分類でき、前者を自由シラノール基、後者を水素結合し

た水分子に帰属した。

(2)吸湿シリカゲルの乾燥過程の解析

多孔性シリカゲルと無孔性シリカゲルを用いた吸湿シリカゲルの乾燥過程の解析では、両シリカゲルに共通して8つのピークが検出され、それらの各吸収帯は自由シラノール基、水素結合した水分子の伸縮振動、クラスター中の水分子の伸縮振動と変角振動の結合音、及び水素結合したシラノール基などに帰属できた。

一方、平衡状態に達した後の多孔性シリカゲルにのみ出現したピークは、シラノール基に結合した1層の水の伸縮振動の第一倍音と考えられ、無孔性シリカゲルには認められなかったことから、細孔内シラノール基の挙動を示すものと推定された。このピークは、未知シリカゲルが多孔性であるか、無孔性であるかの判断基準にもなると考えられる。

(3)シリカゲルとオクタデシル基結合シリカゲルにおけるNIRスペクトルの比較解析

オクタデシル基(C18)結合シリカゲルではCHに関するピークが現れ、シラノール基に由来するピークの減少が認められた。C18化されたシリカゲルの炭素含量は18.7 %と求められ、メーカーの公称値（19.5 %）とほぼ一致することが分かった。また、基材シリカゲル表面のシラノール数は、7.91 $\mu\text{mol}/\text{m}^2$ と算出され、平均的なシリカゲルの値（8.9 $\mu\text{mol}/\text{m}^2$ ）とよく一致することが分かった。

C-6：物性試験法の改正と国際調和に関する研究

粉末状原薬及び添加剤の粉体物性を評価するための各種の試験法の制定に関する国際調和作業が進行している。「粉体の流動性」についても平成16年6月に原案の国際調和が完了し、日局15において新たに参考情報として収載されることになった。分担研究者は昨年度までに、国際調

和のために提案されていた「粉体の流動性」の項目中、剪断セル法について検討を行い、装置によっては測定法に種々の問題点や難点も含んでいることを指摘した。

今年度は過去の成果を踏まえ、剪断セル法を測定原理とする米国製の新装置を使用して、滑沢剤であるステアリン酸マグネシウムを種々の濃度で乳糖に添加した混合試料を対象に、剪断セル法によって、錠剤機の臼中での粉体の成形性（圧縮流動性）についても評価できるかどうかを検討した。新装置の特徴は、国内メーカーの従来機種のように、手動で行われていた試料の予圧密が全自動で行われ、一定圧密応力条件下で完全に圧密終点に達したことを検知した後で測定を開始するため、すべての試料を同一の圧密状態にすることができ、測定に際して個人差がほとんどないとされている点である。また、従来法では1測定あたり1データ点であったのに対して、本装置では1回の測定で複数点（50～500）測定されるため、測定値から破壊崩壊線の作成や、凝集力及び粉体の内部摩擦角が高精度で測定でき、流動性の微小な変化を評価することも可能であるとされている。

新装置を用いて混合試料の壁面摩擦試験を行い、内部摩擦角、静止摩擦係数、付着力、定常状態における剪断応力に及ぼす滑沢剤添加濃度の影響を評価したところ、いずれもステアリン酸マグネシウムの添加濃度が1%で最低となり、この添加濃度が最適であるという結果が得られた。この結果は、流動性に及ぼす滑沢剤の添加には最適濃度が存在するという一般的事実とよく符合している。

同様の試料を用い、引張圧縮試験機により錠剤の圧縮性を評価したところ、圧縮過程では圧力伝達率は2%のステアリン酸マグネシウム添加濃度で良好な結果を示した。さらに Heckel 式による解析においてもステアリン酸マグネシウム濃度1%以上では、試料間にほとんど差異は認められないという結果となった。これらに対して、放出過

程においては、最大放出力はステアリン酸マグネシウム濃度2%で著しい減少が認められたが、放出エネルギーは1%以上ではほぼ同じ程度であった。これらの結果から、今回の実験範囲内では、ステアリン酸マグネシウムの添加濃度が1%以上では圧縮特性に大きな差異はないと考えられた。従って、壁面摩擦試験と圧縮試験から得られた結果はほぼ一致しており、両者の間には良好な相関があると考えられた。このように、両試験で得られた種々の粉体力学特性に関する測定値が相互に密接な関係を有することが判明し、錠剤機の臼中での粉体の成形性（圧縮流動性）についても剪断セル法が応用できることが確認された。

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

国際調和の重要課題である溶出試験システムの検証について、試験結果の変動要素としてピーカーの形状に着目し、実験による検討を行った。また、国際調和により日局 15 に採用されることとなった溶出試験の判定法を個別の製剤に適用するために必要な Q 値の設定法について、生物学的同等性保証の観点から検討した。

C-7-1：溶出試験の変動要素およびシステム適合性試験

パドル法で6個のピーカー中で溶出速度を測定したところ、溶出性がピーカーによって異なることを示唆する結果を得た。また、溶出の遅いピーカーでは崩壊後の粒子がきれいな円錐状のマウントとなるのに対して、溶出の速いピーカーではマウントに歪みが生じていることが分かった。崩壊した粒子のマウント形状の差は、ピーカー底部の形状の差に起因すると考えられたため、6個のピーカーの底部形状を高精度三次元測定機により測定したところ、得られた真球度、同心度、真円度、円筒度、半径の測定値のうちピーカーにより著しい差がみられたのが真球度であり、溶出の

速いピーカーが最も劣っていた。

このように、ピーカーの形状の違いにより溶出速度に差が生じることが分かったが、USP カリブレータの崩壊型プレドニゾン錠の溶出率は全て USP カリブレータに定められた規格の範囲内であったため、USP の適合性試験では本システムは問題なしと判定されることが判明した。

C-7-2：溶出試験判定法

国際調和により、即放性製剤では Q 値を用いる判定法が日局 15 で採用されることとなった。今後はこの判定法が日局製剤、新しく申請される製剤に適用されることになるため、個別の製剤への適用原則を決めておかなければならない。そこで、溶出試験の目的である生物学的同等性保証の観点から、Q 値の適切な設定法について検討を行った。

Q 値は下限の平均溶出率を規定しているので、仮に Q 値と同じ平均溶出率を示す製剤があったとしたら、その製剤は、臨床試験で有効性、安全性を確認するのに使用された臨床試験ロットあるいは生物学的同等性を確認するために使用されたバイオロットと治療学的に同等または生物学的に同等でなければならない。したがって、最も望ましい Q 値の設定法は、「Q 値あるいはそれ以下の平均溶出率を示す製剤を調製し、基準ロットとの間の生物学的同等性を確認して設定する方法」である。新薬の場合は、いくつかの試作製剤で生物学的同等性試験が実施されていることが多いので、それらの試験結果を基に Q 値を決めることもできる。これが最も適切な Q 値の設定法と思われるが、生物学的同等性試験の結果に基づいて Q 値を決めることは、臨床試験の負担が大きく容易でない。

臨床試験に頼らずに Q 値を合理的に決める方法として、「処方変更あるいは含量違いの生物学的同等性試験に使用されている溶出の同等性の許容域を活用する方法」がある。それら同等性試験ガイドラインでは、パドル法、50 rpm で試験す

るとき、平均溶出率の差が 10%以内であれば生物学的に同等な製剤とみなしている。したがって、基準となる臨床試験ロット又はバイオロットより平均溶出率が約 10 %下に Q 値を設定すれば生物学的同等性は保証できると判断される。

しかし、平均溶出率が 10 %以内という差は、含量がほぼ 100 %にコントロールされている製剤を対象に定めたものである。市販製剤は含量の変動があるのでそれを加味して許容域を設定する必要がある。多くの場合、含量の許容域は 95-105 % であるので、5 %程度の変動は許容されよう。したがって、生物学的同等性保証の観点からは、基準製剤の平均溶出率から 15 %を超えない水準に Q 値を設定することが適切と判断される。

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

長年の課題であった日本名 (JPname) の命名法の変更を、第 15 改正日本薬局方において実施することが、局方部会で承認された。新しい命名法を以下に記す。

C-8-1：新しい JP name 命名法

JP 収載品目が INN 品目の修飾化合物 (酸塩、金属塩、エステル、水和物、包接体等) の場合の JP name 命名法を以下のようにすることとした。

(INN : International Nonproprietary Name : 国際一般的名称)

1) アミンの酸塩の場合

「○○○・・・酸塩 (○○○硫酸塩)」と、本体の表記を前におき、その後ろに続けて酸塩部表記を並べる。

2) 四級アンモニウム塩の場合

「○○○・・・化物 (○○○塩化物)」のように、本体の表記を前におき、その後ろに続けて「・・・化物」の表記を書く。

3) エステルの場合

3-1) 本体がアルコールでそのエステルの場合

「○○○・・・酸エステル（○○○安息香酸エステル）」と、本体の表記を前におき、その後ろに続けてカルボン酸部の表記を並べる。

3-2) 本体がカルボン酸でそのエステルの場合

「○○○・・・（○○○ピボキシル）」と、本体の表記を前におき、その後ろに1字あけ、アルコール部を表記する。

4) 水和物の場合

「○○○水和物」のように、本体表記に続けて「水和物」の表記を並べる。英名には、「○○○_Hydrate」のように、本体の表記と「Hydrate」の間は1字あける。日本名および英名ともに、水和物の数は示さない。結晶水を有しない場合は、「無水」を表記しない。製剤の日本名の場合、原体として水和物を用いても製剤の日本名には「水和物」を表記しない。

5) 包接体の場合

「○○○・・・（○○○アルファデクス）」と、本体の表記を前におき、その後ろに1字あけ、ホスト部の表記を行う。

C-8-2：その他の日本名の変更

1) セルロース類の場合

WHOは、2002年に医薬品添加物であるセルロース類を体系的に整理しINNの変更を行った。日本薬局方に収載されているセルロース類は国際調和の対象項目であり、JP15では3品目の日本名が変更された。

2) エピネフリンの場合

エピネフリン類3品目の医薬品の日本名が、我が国で普及している、アドレナリンを用いる日本名に変更された。

3) 性腺刺激ホルモンの場合

JP14 収載の「胎盤性性腺刺激ホルモン」および「注射用胎盤性性腺刺激ホルモン」の日本名が、それぞれ「ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン」および「注射用ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン」に変更された。

4) ブロムワレリル尿素およびジフェンヒドラミン・ワレリル尿素散の場合

JP14 収載の「ブロムワレリル尿素」および「ジフェンヒドラミン・ワレリル尿素散」の日本名が、それぞれ「プロモバレリル尿素」および「ジフェンヒドラミン・バレリル尿素散」に変更された。

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

膜法による水処理装置を用いた製薬用水製造システムは、システム全体としては十分な機能を発揮しており、製造される水の品質には問題がないと言えるが、膜モジュールの破断による微生物汚染の懸念を払拭するためには、連続的に微生物をモニタリングすることにより、膜の破断を検出する手法の確立が望まれる。

D-2：生物医薬品に関する試験法ならびに各条の改正と国際調和に関する研究

高分子物質の質量測定が可能なMALDI-TOF MSは、たん白質の絶対分子量を求める方法として優れているため、示性値としての分子量を求める手段としては最適であると考えられる一方で、シグナル強度が共存物質により影響をうけるので、マススペクトルのパターンが共存物質に影響を与える可能性が考えられる。今回試験した医薬品の場合、目的たん白質のm/zの測定については、共存する高分子によって統計的に有意なレベルまでの影響は受けないことが確認できたが、今回

試験した医薬品は、マススペクトルのピークが比較的明瞭なものがほとんどであったため、ピークがブロードになるような多くの糖鎖を有する糖たん白質の場合は、共存する高分子量物質によってマススペクトルのパターンが変化することがありえよう。

分子量試験は通常原薬について行われるが、たん白質性医薬品の場合、安定化剤等の目的で原薬にも高分子化合物が添加される場合もある。今後エリスロポエチン等のように複雑な糖鎖修飾をうけたたん白質についても分析を進める予定であるが、MALDI-TOF MS の測定においてさえ、共存する高分子物質によってマススペクトルのパターンは変わりうることを考慮する必要があると考える。

D-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

生薬・生薬製剤の各国の用い方には独自性がある。従って医薬品としての規格値の統一はあり得ないことであるが、基原植物を共通とする生薬の試験法については相互の理解を深め、可能な限り相互に改善点を取り入れていくことが、国際調和のために重要であると考えられる。

D-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

今回の提言に基づいて JP における添加物の取り扱いを明確化することにより、USP および EP との調和が計られる他、製剤処方において添加剤と有効成分との相互作用による不都合が生じることを予め防止することができると考えられる。

今回提案したような添加物に関する通則を新たに設けた場合、現在製剤総則中にある製剤通則（2）の記述内容をそのまま残すと、添加物に関する規定が通則と製剤通則とに分かれることとなる。それでも特に問題はないと思われるが、USP のように一箇所にまとめるかどうか、しかるべき委員会において十分に検討すべきであろう。

D-5：理化学試験法の改正と国際調和に関する研究

乾燥シリカゲルの吸湿実験では、平衡系や出発物質の一定量の減少に応じて常に一定量の生成物が生じる反応で認められる等吸収点（その波長における出発物質と生成物の吸光度が等しい点）が認められ、実験で行った NIR シグナルの帰属が裏付けられたと考えられた。

基材のシリカゲルの比表面積と C18 修飾されたシリカゲルの炭素含量が既知であれば、NIRS により基材シリカゲルの表面シラノール基の量が求められることを示したが、このことは、C18 シリカゲルが①ポリメリックでなくモノメリック方式による C18 修飾であること、②エンドキャッピングされていないこと、の 2 つの条件を満たす場合にのみ当てはまるものである。この条件を満たしていない場合は、計算方法が変わる、計算が複雑で求まらない、未知数が多くて解が出ない、などの問題が生じる。

D-6：物性試験法の改正と国際調和に関する研究

国内でこれまでに粉体工学分野での研究用として汎用されてきた市販装置には、有用性は認められるものの、試験機器としての簡便性や信頼性にやや欠けるという難点があった。特に、実験条件や操作条件を十分にバリデートできないという難点は、薬局方の性格上、利用性において不利であるということは否めない。

これに対して今回の研究で用いた米国製の新しい装置は、これらの問題点の多くを解決しており、測定値の信頼性を高めるものとして評価に値するものではあるが、国際的に広く利用できるほど安価なものではない。このような種々の問題点を考慮すると、日局では本法を一般試験法の中で制定するには無理があり、先述したように日局 15 においては参考情報としての取り扱いに留めたのは妥当な判断であったと考えられる。

D-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

溶出試験システム検証上の問題の一つは、溶出試験に変動要因が多いことであるが、理想形状からのずれの大きいビーカーでは、崩壊後の粒子が歪んだマウントとなり比表面積が増大するため溶出が速くなると推測される。溶出の変動を少なくするには、ビーカーの形状の誤差をより厳密に規定する必要がある。

国際調和により Q 値を用いる判定法が日局 15 に取り入れられることになったが、Q 値を用いた判定法では第 1 段階と第 2 段階の判定の厳しさが著しく異なるため、統計的及び生物学的同等性保証の観点から弊害が大きい。合理的な判定法への速やかな改正が望まれる。

D-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

新しい命名法の採用により、修飾化合物の名称が国際的一般名と調和したものになる。しかし、水和物の場合、日本名および英名ともに水和物の数は示されないが、WHO では水和物の数を記載することを推奨しており、水和物の数の記載については今後の検討課題となる。

また、新命名法では、結晶水を有しない場合は「無水」を表記しないが、移行期の混乱を避けるために JP15 では、「無水アンピシリン」、「無水カフェイン」、「無水クエン酸」、「無水乳糖」の 4 品目について、例外的に「無水」を残すことになった。今後、これら 4 品目の水和物である「アンピシリン水和物」「カフェイン水和物」「クエン酸水和物」「乳酸水和物」の名前が定着した後に、「無水アンピシリン」「無水カフェイン」「無水クエン酸」「無水乳酸」の「無水」表記の削除を検討する必要がある。

E. まとめ

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

膜法により製した水の信頼性調査の対象となった何れの工場においても、単に膜法による水処理装置のみに依るのではなく、前処理システムを含む製薬用水製造システム全体により製造される水の品質を確保するように設計・管理されており、注射用水として信頼できる水が安定して製造されているとの結論が得られた。

2. 生物医薬品に関する試験法ならびに各条の改正と国際調和に関する研究

分子量を求める試験は、局方たん白質性医薬品各条の確認試験法、示性値としての分子量試験、あるいは純度試験に今後多用されると予想される。なかでも、MALDI-TOF MS はたん白質の絶対分子量を求める方法として優れているため、示性値としての分子量を求める手段としては最適であると考えられる。また、標準物質と比較することにより、確認試験法としての有用性も期待できる。ただし、シグナル強度は共存する高分子化合物により影響をうけるので、マススペクトルも変化する可能性があり、試験法の設定には注意が必要となると思われる。

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

調製加工したブシに関する規格値の設定が可能になったことから、JPでは、第14改正第二追補に「ブシ」「ブシ末」の規格が収載された。JPに比してブシの試験法が未整備である中国、韓国、ベトナムからの要請を受け、詳細な情報交換を行った。

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

医薬品添加剤への添加物の添加について、JP

における取り扱いを明確化するため、『各条規格の中に特に規定するもののほか、「各条品目には添加物を含んではならない」ことを通則ではっきりと示す。その上で、添加剤の品質保持に必要な安定化剤等の添加物の添加を各条で認めるべきであり、添加物の添加を認めた場合には、添加される物質の名称および量を製品のラベル表示として明示することを義務付ける必要がある。』という改正案を提示した。

5. 理化学試験法の改正と国際調和に関する研究

近赤外分光法（NIRS）を用いたシリカゲル表面構造解析により、シラノール基と水分子の相互作用解析、ならびに、表面シラノール基と細孔内シラノール基の識別が可能であること、さらに、オクタデシル基結合シリカゲルにおける基材表面の残存シラノール基密度の推定が可能であることを示した。これらは、シリカゲルのクロマトグラフィー特性を予測する上で極めて重要なパラメーターであるため、クロマトグラフィー用担体の品質管理・プロセス工学の発展のためにNIRSの応用が期待される。

6. 物性試験法の改正と国際調和に関する研究

滑沢剤であるステアリン酸マグネシウムを種々の濃度で乳糖に添加した混合試料を対象として、剪断セル法を測定原理とする米国製の新装置を用いた壁面摩擦試験、および引張圧縮試験機による圧縮試験を行った。両試験から得られた結果はほぼ一致しており、剪断セル法を用いて粉体の流動性を適切に評価できることが判明した。また、用いた新装置は操作性に優れており、従来型の装置と比較して極めて信頼性の高い結果を得ることができることを確認した。

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

溶出試験システムの適合性検証に関する検討を行い、崩壊型製剤においては、ビーカーの形状

の差を溶出試験の変動要因として重視する必要があること、USPのシステム適合性試験ではビーカーの形状の影響を判別できないことを明らかにした。

日局15に取り入れられることになった溶出試験の判定法において、適否判定に用いられるQ値の設定法に関する検討を行い、1)Q値あるいはそれ以下の平均溶出率を示す製剤を調製し、基準ロットとの間の生物学的同等性を確認して設定する方法、2)処方変更の生物学的同等性試験で採用されている溶出の同等性の判断基準を参考にQ値を設定する方法、という2つの設定法を提案した。

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

日本名（JP name）の命名法の変更を、第15改正日本薬局方において実施することが局方部会で承認されたことを受け、新しいJP name命名法のルールの確定作業、新命名法に基づくJP15収載品目のJP name命名、ならびに、JP nameが変更になる品目の選別作業を行った。この変更によって酸塩、金属塩、エステル、水和物、包接体等の一般名が科学的に正しく医薬品（原薬）の構造を示すことになるとともに、英名の表記とも整合して国際的にも調和したものとなる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文および総説

- 1) Nana Kawasaki, Satsuki Itoh, Akira Harazono, Noritaka Hashii, Yukari Matsuishi, Takao Hayakawa, And Toru Kawanishi: Mass spectrometry of glycoprotein, *Trends in Glycosci. Glycotech.* (in press)
- 2) Takuo Suzuki, Tomoko Mogami, Hiroshi Kawai, Tetsu Kobayashi, Youichi Shinozaki,

- Yoji Sato, Toshihiro Hashimoto, Yoshinori Asakawa, Kazuhide Inoue, Yasuo Ohno, Takao Hayakawa and Toru Kawanishi: Screening of novel nuclear receptor agonists by a convenient reporter gene assay system using green fluorescent protein derivatives, *Phytomedicine* (in press)
- 3) Itoh S, Kawasaki N, Hashii N, Harazono A, Matsuishi Y, Hayakawa T, Kawanishi T. N-linked oligosaccharide analysis of rat brain Thy-1 by liquid chromatography with graphitized carbon column/ion trap Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry in positive and negative ion modes. *J Chromatogr A*. 1103, 296-306, (2006)
 - 4) Harazono A, Kawasaki N, Itoh S, Hashii N, Ishii-Watabe A, Kawanishi T, Hayakawa T. Site-specific N-glycosylation analysis of human plasma ceruloplasmin using liquid chromatography with electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Anal Biochem*. 348, 259-68 (2006)
 - 5) Akira Harazono, Nana Kawasaki, Toru Kawanishi, and Takao Hayakawa: Site-specific glycosylation analysis of human apolipoprotein B100 using LC/ESI MS/MS. *Glycobiology*. 15, 447-462, (2005)
 - 6) Noritaka HASHII, Nana KAWASAKI, Satsuki ITOH, Mashashi HYUGA, Toru KAWANISHI, and Takao HAYAKAWA: Glycomic /glycoproteomic analysis by LC/MS: Analysis of glycan structural alteration in the cells, *Proteomics*, 5, 4665-72. (2005)
 - 7) Jin YUAN, Noritaka HASHII, Nana KAWASAKI, Satsuki ITOH, Toru KAWANISHI, and Takao HAYAKAWA: Isotope tag method for quantitative analysis of carbohydrates by liquid chromatography/mass spectrometry. *J Chromatogr. A*, 1067(1-2):145-52 (2005)
 - 8) Niimi, S., Harashima, M., Takayama, K., Hara, M., Hyuga, M., Seki, T., Ariga, T., Kawanishi, T., Hayakawa, T. : Thrombomodulin enhances the invasive activity of mouse mammary tumor cells. *J. Biochem* (Tokyo)., 137(5):579-586 (2005)
 - 9) Niimi, S., Harashima, M., Gamou, M., Hyuga, M., Seki, T., Ariga, T., Kawanishi, T., Hayakawa, T.: Expression of annexin A3 in primary cultured parenchymal rat hepatocytes and inhibition of DNA synthesis by suppression of annexin A3 using RNA interference. *Biol. Pharm. Bull.* 28, 424-428 (2005)
 - 10) Kawai H., Suzuki T., Kobayashi T., Sakurai H., Ohata H., Honda K., Momose K., Namekata I., Tanaka H., Shigenobu K., Hayakawa T., Kawanishi T.: Simultaneous real-time detection of initiator and effector-caspase activation by double FRET analysis. *J. Pharmacol. Sci.*, 97(3), 361-368 (2005)
 - 11) Noritaka Hashii, Nana Kawasaki, Satsuki Itoh, Akira Harazono, Yukari Matsuishi, Takao Hayakawa and Toru Kawanishi: Specific detection of Lewis x-carbohydrates in biological samples using liquid chromatography / multiple stage tandem mass spectrometry, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 19(22), 3315-3321 (2005)
 - 12) Satsuki Itoh, Nana Kawasaki, Akira Harazono, Noritaka Hashii, Yukari Matsuishi, Toru Kawanishi And Takao Hayakawa: Characterization of a gel-separated unknown glycoprotein by liquid chromatography/ multistage tandem mass spectrometry. Analysis of rat brain Thy-1 separated by sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis, *J. Chromatogr. A*, 1094(1-2), 105-117 (2005)
 - 13) 早川堯夫 : ICH 品質に関するトピックの動向 -Q5E-, 医薬品研究 (印刷中)
 - 14) 早川堯夫 : 第十四改正日本薬局方第二追補に

ついて、医薬品研究 37, 27-41, (2006)

- 15) 新見 伸吾, 原島 瑞, 川西 徹, 早川 堯夫: 抗体医薬の現状と展望、医薬品研究、36, 163-193 (2005)
- 16) 新見 伸吾, 原島 瑞, 日向昌司、野間誠司、川西 徹, 早川 堯夫: 肝幹細胞に関する研究の現状と肝疾患の細胞治療への応用の展望、医薬品研究、36, 481-496 (2005)
- 17) 川崎ナナ, 伊藤さつき, 早川堯夫: 糖タンパク質の質量分析、糖鎖科学の新展開 伊藤幸成監修、エヌ・ティー・エス、東京 pp69-75, (2005)
- 18) 早川堯夫、永田龍二: 安全性評価の国内規制と技術商品化のための規制、医薬品、遺伝子組換え体安全性評価システムガイドブック、矢木修身、日野明寛、田部井豊編、pp.309-330(2005) エヌ・ティー・エス、東京

学会発表

- 1) MALDI-TOF MS におけるタンパク質シグナルの増強 Part 2 小林哲、河合洋、鈴木琢雄、石井明子、早川堯夫、川西徹 質量分析総合討論会 2005年5月 埼玉
- 2) Setsuko Sekita: Official Monographs of Processed Aconite Root and Powdered Processed Aconite Root In Japanese Pharmacopoeia, FHH 3rd Standing Committee Meeting, June 29-July 1, 2005, Tokyo

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

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

膜法により製した水の信頼性に関する検討

分担研究者 小嶋茂雄 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構顧問

研究要旨 日本薬局方調査会の製薬用水委員会では、平成15年10月の発足以来、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、平成18年4月に告示予定の第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」が新しく収載されるとともに、各条の水の規格も一部改正される見込みとなっている。

この作業を行う上での課題の一つに、超ろ過法（膜法）により製した水の扱いがある。日局は膜法による水を注射用水として認める方針を採っているが、EPは蒸留法による水のみを注射用水として認めている。一方、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については3薬局方間で扱いが異なっている。これは、膜法による水への信頼性が必ずしも確立されていないためと考えられる。

こうした現状に鑑み、本研究においては、平成16-17年度の2年計画で、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すること、ならびに製薬用水の製造に用いられる膜モジュール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供給するのに適した性能を持つことを示す情報を集めることなどにより、膜法による水への信頼性の確立を目指した。

平成17年度は、前年度に作成したプロトコールに基づいて、限外ろ過膜や逆浸透膜を用いて注射用水を製造している事業所を中心に、全国の10工場を直接訪問・調査して、膜法による製薬用水製造システムの運用データを過去数年間にわたって精査し、注射用水として信頼できる水が安定して供給されているかどうか検証を行った。

訪問調査において得られたデータを評価した結果、調査の対象となった何れの工場においても、単に膜法による水処理装置のみに依るのではなく、前処理システムを含む製薬用水製造システム全体により製造される水の品質を確保するように設計・管理されており、注射用水として信頼できる水が安定して製造されているとの結論が得られた。

キーワード： 薬局方の国際調和、日局参考情報、「製薬用水の品質管理」、注射用水、超ろ過法、限外ろ過膜、逆浸透膜、製薬用水製造システム、膜法により製造された水への信頼性の確立、全国10工場の訪問・調査、長期の運用実績データ、製造される水の品質を製薬用水製造システム全体で確保

分担研究者	
小嶋 茂雄	独立行政法人医薬品医療機器総合機構 顧問
研究協力者	
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

研究協力者	
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） 品質管理部
楠山久美子	中外製薬（株） 品質保証部

研究協力者（膜分離技術振興協会）	
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） アクア膜事業総括部
岡崎 素弘	東レ（株） メンブレン事業第1部
秋山 隆	日東電工（株） 信頼性評価技術部
田村真紀夫	オルガノ（株）経営企画部 機能材統括グループ
樋口 賢治	オルガノ蘇州
加納 一美	栗田工業（株） アドバンスド・マネジメント 事業本部プラント事業部 設計部
古市 光春	栗田工業（株） 環境事業部設計二部
元木 敏	日本錬水（株） EDI推進部

A. 研究目的

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、日本薬局方（日局）にはこれまで製薬用水の管理に関する規定がなく、各製薬会社は米国薬局方（USP）の規定等を参考にして自社で使う製薬用水の管理を行ってきたのが実情であった。こうしたことから、国際調和の側面からも、また、国内における製薬用水の品質の向上を図る側面からも、日局に製薬用水に関する規定を設けることが望まれていた。

こうした状況を踏まえて、平成14年度に厚生労働科学研究「日本薬局方「製薬用水」の在り方に関する研究」（主任研究者：柵元憲一国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長）¹⁾が行われ、日局参考情報に「製薬用水の製造管理と品質管理」の規定を導入すべきことが提言された。この報告を承けて、平成15年10月には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、平成18年4月に告示予定の第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収載されるとともに、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。

上記の作業を行う上での課題の一つに、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。日局は、日局12以来、膜法による水を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る。一方、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現状である。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。

こうした現状に鑑み、本研究においては、平成16-17年度の2年計画で、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すること、ならび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ことなどにより、膜法による水への信頼性の確立を目指す。

B. 研究方法

平成16年度には、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、今後の検討のためのプロトコールを作成した。²⁾

本年度は、平成16年度に作成したプロトコールに基づいて、限外ろ過膜や逆浸透膜を用いて注射用水を製造している事業所を中心に、全国10の工場を直接訪問・調査し、当該工場の協力により、製薬用水製造システムの管理データを過去数年間にわたって精査し、注射用水として信頼できる水が安定して供給されているかどうか検証を行った。

C. 研究成果ならびに考察

1. 水処理ユニット