

No	JP15日本名 (JP15Name)	JP14日本名 (JP14Name)	変更理由					
			アミンの 酸塩	四級ア ンモニ ウム塩	アル コール のエステ ル誘 導体	カルボ ン酸の エステ ル誘 導体	水和物	その他
233	トドララジン塩酸塩水和物	塩酸トドララジン	○				○	
234	ドバミン塩酸塩	塩酸ドバミン	○					
235	ドバミン塩酸塩注射液	塩酸ドバミン注射液	○					
236	ドブタミン塩酸塩	塩酸ドブタミン	○					
237	トリヘキシフェニジル塩酸塩	塩酸トリヘキシフェニジル	○					
238	トリヘキシフェニジル塩酸塩錠	塩酸トリヘキシフェニジル錠	○					
239	トリメタジジン塩酸塩	塩酸トリメタジジン	○					
240	トリメタジジン塩酸塩錠	新収載	○					
241	トリメキノール塩酸塩水和物	塩酸トリメキノール	○				○	
242	トリメブチンマレイン酸塩	マレイン酸トリメブチン	○					
243	トルペリゾン塩酸塩	塩酸トルペリゾン	○					
244	ナファゾリン塩酸塩	塩酸ナファゾリン	○					
245	ナファゾリン硝酸塩	硝酸ナファゾリン	○					
246	ナロキソン塩酸塩	塩酸ナロキソン	○					
247	ニカルジピン塩酸塩	塩酸ニカルジピン	○					
248	ニカルジピン塩酸塩注射液	塩酸ニカルジピン注射液	○					
249	乳酸カルシウム水和物	乳酸カルシウム					○	
250	乳糖水和物	乳糖					○	
251	ネオスチグミンメチル硫酸塩	メチル硫酸ネオスチグミン	○					
252	ネオスチグミンメチル硫酸塩注射液	メチル硫酸ネオスチグミン注射液	○					
253	ネチルマイシン硫酸塩	硫酸ネチルマイシン	○					
254	ノスカピン塩酸塩水和物	塩酸ノスカピン	○				○	
255	ノルトリプチリン塩酸塩	塩酸ノルトリプチリン	○					
256	バカンピシリン塩酸塩	塩酸バカンピシリン	○					
257	バババリン塩酸塩	塩酸バババリン	○					
258	バババリン塩酸塩注射液	塩酸バババリン注射液	○					
259	バメタン硫酸塩	硫酸バメタン	○					
260	バラアミノサリチル酸カルシウム水和物	バラアミノサリチル酸カルシウム					○	
261	バンクロニウム臭化物	臭化バンクロニウム		○				
262	バンコマイシン塩酸塩	塩酸バンコマイシン	○					
263	注射用バンコマイシン塩酸塩	新収載	○					
264	ピコスルファートナトリウム水和物	ピコスルファートナトリウム					○	
265	ヒドララジン塩酸塩	塩酸ヒドララジン	○					
266	ヒドララジン塩酸塩散	塩酸ヒドララジン散	○					
267	ヒドララジン塩酸塩錠	塩酸ヒドララジン錠	○					
268	注射用ヒドララジン塩酸塩	注射用塩酸ヒドララジン	○					
269	ヒドロキシジン塩酸塩	塩酸ヒドロキシジン	○					
270	ヒドロキシジンパモ酸塩	パモ酸ヒドロキシジン	○					
271	ヒドロキシコバラミン酢酸塩	酢酸ヒドロキシコバラミン	○					
272	ヒドロコタルニン塩酸塩水和物	塩酸ヒドロコタルニン	○				○	
273	ヒドロコルチゾンコハク酸エステル	コハク酸ヒドロコルチゾン			○			
274	ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム	コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム			○			
275	ヒドロコルチゾン酢酸エステル	酢酸ヒドロコルチゾン			○			
276	ヒドロコルチゾン酪酸エステル	酪酸ヒドロコルチゾン			○			
277	ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム	リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム			○			
278	ビブメシリナム塩酸塩	塩酸ビブメシリナム	○					
279	ヒプロメロース	ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208						○
		ヒドロキシプロピルメチルセルロース2906						
		ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910						
282	ヒプロメロースフタル酸エステル	ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート			○		○	
283	ビベミド酸水和物	ビベミド酸三水和物					○	
284	ビベラジンアジピン酸塩	アジピン酸ビベラジン	○					
285	ビベラジンリン酸塩水和物	リン酸ビベラジン	○				○	
286	ビベラジンリン酸塩錠	リン酸ビベラジン錠	○					
287	ビベリデン塩酸塩	塩酸ビベリデン	○					
288	ビランテルパモ酸塩	パモ酸ビランテル	○					
289	ピリドキシン塩酸塩	塩酸ピリドキシン	○					
290	ピリドキシン塩酸塩注射液	塩酸ピリドキシン注射液	○					

No	JP15日本名 (JP15Name)	JP14日本名 (JP14Name)	変更理由					
			アミンの 酸塩	四級ア ンモニ ウム塩	アル コール の 에스 テル誘 導体	カルボ ン酸の エステ ル誘導 体	水和物	その他
291	ピリドスチグミン臭化物	臭化ピリドスチグミン		○				
292	ヒレンゼピン塩酸塩水和物	塩酸ヒレンゼピン水和物	○				○	
293	ピロカルピン塩酸塩	塩酸ピロカルピン	○					
294	ピンクリスチン硫酸塩	硫酸ピンクリスチン	○					
295	ピンブラスチン硫酸塩	硫酸ピンブラスチン	○					
296	注射用ピンブラスチン硫酸塩	注射用硫酸ピンブラスチン	○					
297	ファロベネムナトリウム水和物	ファロベネムナトリウム					○	
298	フェニレフリン塩酸塩	塩酸フェニレフリン	○					
299	フェンタニルクエン酸塩	クエン酸フェンタニル	○					
300	ブクモロール塩酸塩	塩酸ブクモロール	○					
301	ブチルスコポラミン臭化物	臭化ブチルスコポラミン		○				
302	ブトロピウム臭化物	臭化ブトロピウム		○				
303	ブナゾシン塩酸塩	塩酸ブナゾシン	○					
304	ブフェロール塩酸塩	塩酸ブフェロール	○					
305	ブプラノロール塩酸塩	塩酸ブプラノロール	○					
306	ブラジオマイシン硫酸塩	硫酸ブラジオマイシン	○					
307	プラステロン硫酸エステルナトリウム水和物	プラステロン硫酸ナトリウム			○		○	
308	フラボキサート塩酸塩	塩酸フラボキサート	○					
309	フルスルチアミン塩酸塩	塩酸フルスルチアミン	○					
310	フルフェナジンエナント酸エステル	エナント酸フルフェナジン			○			
311	フルラゼハム塩酸塩	塩酸フルラゼハム	○					
312	プレオマイシン塩酸塩	塩酸プレオマイシン	○					
313	プレオマイシン硫酸塩	硫酸プレオマイシン	○					
314	ブレドニゾロンコハク酸エステル	コハク酸ブレドニゾロン			○			
315	注射用ブレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	注射用コハク酸ブレドニゾロンナトリウム			○			
316	ブレドニゾロン酢酸エステル	酢酸ブレドニゾロン			○			
317	プロカイン塩酸塩	塩酸プロカイン	○					
318	プロカイン塩酸塩注射液	塩酸プロカイン注射液	○					
319	プロカインアミド塩酸塩	塩酸プロカインアミド	○					
320	プロカインアミド塩酸塩錠	塩酸プロカインアミド錠	○					
321	プロカインアミド塩酸塩注射液	塩酸プロカインアミド注射液	○					
322	プロカテロール塩酸塩水和物	塩酸プロカテロール	○				○	
323	プロカルバジン塩酸塩	塩酸プロカルバジン	○					
324	プロクロルペラジンマレイン酸塩	マレイン酸プロクロルペラジン	○					
325	プロクロルペラジンマレイン酸塩錠	マレイン酸プロクロルペラジン錠	○					
326	プロタミン硫酸塩	硫酸プロタミン	○					
327	プロタミン硫酸塩注射液	硫酸プロタミン注射液	○					
328	プロチレリン酒石酸塩水和物	酒石酸プロチレリン	○				○	
329	プロバンテリン臭化物	臭化プロバンテリン		○				
330	プロプラノロール塩酸塩	塩酸プロプラノロール	○					
331	プロプラノロール塩酸塩錠	新収載	○					
332	プロムヘキシシ塩酸塩	塩酸プロムヘキシシ	○					
333	プロメタジン塩酸塩	塩酸プロメタジン	○					
334	プロモクリプチンメシル酸塩	メシル酸プロモクリプチン	○					
335	プロモバレリル尿素	プロムバレリル尿素						○
336	ペカナマイシン硫酸塩	硫酸ペカナマイシン	○					
337	ペクロメタゾンプロピオン酸エステル	プロピオン酸ペクロメタゾン			○			
338	ベタネコール塩化物	塩化ベタネコール		○				
339	ベタヒスチンメシル酸塩	メシル酸ベタヒスチン	○					
340	ベタヒスチンメシル酸塩錠	新収載	○					
341	ベタメタゾン吉草酸エステル	吉草酸ベタメタゾン			○			
342	ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンクマイシン硫酸塩クリーム	新収載	○		○			
343	ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンクマイシン硫酸塩軟膏	新収載	○		○			
344	ベタメタゾンジプロピオン酸エステル	ジプロピオン酸ベタメタゾン			○			
345	ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム	リン酸ベタメタゾンナトリウム			○			
346	ベチジン塩酸塩	塩酸ベチジン	○					
347	ベチジン塩酸塩注射液	塩酸ベチジン注射液	○					
348	ベニジピン塩酸塩	塩酸ベニジピン	○					

No	JP15日本名 (JP15Name)	JP14日本名 (JP14Name)	変更理由					
			アミンの 酸塩	四級ア ンモニ ウム塩	アル コールの エステル 誘導体	カルボ ン酸の エステ ル誘導 体	水和物	その他
349	ベニジピン塩酸塩錠	塩酸ベニジピン錠	○					
350	ペプロマイシン硫酸塩	硫酸ペプロマイシン	○					
351	ペラバミル塩酸塩	塩酸ペラバミル	○					
352	ペラバミル塩酸塩錠	新収載	○					
353	ペルフェナジンマレイン酸塩	マレイン酸ペルフェナジン	○					
354	ペルフェナジンマレイン酸塩錠	マレイン酸ペルフェナジン錠	○					
355	ベルベリン塩化物水和物	塩化ベルベリン		○			○	
356	ベンザルコニウム塩化物	塩化ベンザルコニウム		○				
357	濃ベンザルコニウム塩化物液50	濃塩化ベンザルコニウム液50		○				
358	ベンザルコニウム塩化物液	塩化ベンザルコニウム液		○				
359	ベンジルベニシリンベンザチン水和物	ベンジルベニシリンベンザチン					○	
360	ベンゼトニウム塩化物	塩化ベンゼトニウム		○				
361	ベンゼトニウム塩化物液	塩化ベンゼトニウム液		○				
362	ベンセラジド塩酸塩	塩酸ベンセラジド	○					
363	ベントキシベリンクエン酸塩	クエン酸ベントキシベリン	○					
364	ベンブトロール硫酸塩	硫酸ベンブトロール	○					
365	ホスホマイシンカルシウム水和物	ホスホマイシンカルシウム					○	
366	ホマトロピン臭化水素酸塩	臭化水素酸ホマトロピン	○					
367	ホモクロルシクリジン塩酸塩	塩酸ホモクロルシクリジン	○					
368	ポリミキシンB硫酸塩	硫酸ポリミキシンB	○					
369	ホルモテロールフマル酸塩水和物	フマル酸ホルモテロール	○				○	
370	マプロチリン塩酸塩	塩酸マプロチリン	○					
371	マルトース水和物	マルトース					○	
372	マイクロマイシン硫酸塩	硫酸マイクロマイシン	○					
373	ミコナゾール硝酸塩	硝酸ミコナゾール	○					
374	ミデカマイシン酢酸エステル	酢酸ミデカマイシン			○			
375	ミノサイクリン塩酸塩	塩酸ミノサイクリン	○					
376	ムピロシンカルシウム水和物	ムピロシンカルシウム 水和物					○	
377	メキシレチン塩酸塩	塩酸メキシレチン	○					
378	メクロフェノキサート塩酸塩	塩酸メクロフェノキサート	○					
379	メタンフェタミン塩酸塩	塩酸メタンフェタミン	○					
380	dl-メチルエフェドリン塩酸塩	dl-塩酸メチルエフェドリン	○					
381	dl-メチルエフェドリン塩酸塩散10%	dl-塩酸メチルエフェドリン散10%	○					
382	メチルエルゴメトリンマレイン酸塩	マレイン酸メチルエルゴメトリン	○					
383	メチルエルゴメトリンマレイン酸塩錠	マレイン酸メチルエルゴメトリン錠	○					
384	メチルドパ水和物	メチルドパ					○	
385	メチルブレドニゾンコハク酸エステル	コハク酸メチルブレドニゾン			○			
386	メチルペナクチジウム臭化物	臭化メチルペナクチジウム		○				
387	メチルロザニリン塩化物	塩化メチルロザニリン		○				
388	メテノロンエナント酸エステル	エナント酸メテノロン			○			
389	メテノロンエナント酸エステル注射液	エナント酸メテノロン注射液			○			
390	メテノロン酢酸エステル	酢酸メテノロン			○			
391	メブプロロール酒石酸塩	新収載	○					
392	メブプロロール酒石酸塩錠	新収載	○					
393	メホルミン塩酸塩	新収載	○					
394	メホルミン塩酸塩錠	新収載	○					
395	メビバカイン塩酸塩	塩酸メビバカイン	○					
396	メビバカイン塩酸塩注射液	塩酸メビバカイン注射液	○					
397	メフロキン塩酸塩	新収載	○					
398	メベンゾラート臭化物	臭化メベンゾラート		○				
399	メルカプトプリン水和物	メルカプトプリン					○	
400	メロベネム水和物	メロベネム 三水和物					○	
401	モルヒネ塩酸塩水和物	塩酸モルヒネ	○				○	
402	モルヒネ塩酸塩錠	塩酸モルヒネ錠	○					
403	モルヒネ塩酸塩注射液	塩酸モルヒネ注射液	○					
404	ラニチジン塩酸塩	塩酸ラニチジン	○					
405	リンノプリル水和物	新収載					○	
406	L-リジン塩酸塩	塩酸L-リジン	○					

No	JP15日本名 (JP15Name)	JP14日本名 (JP14Name)	変更理由						
			アミンの 酸塩	四級ア ンモニ ウム塩	アル コール の 에스 テル誘 導体	カルボ ン酸の エステ ル誘導 体	水和物	その他	
407	リゾチーム塩酸塩	塩化リゾチーム	○						
408	リドリン塩酸塩	新収載	○						
409	リドリン塩酸塩錠	新収載	○						
410	リボスタマイシン硫酸塩	硫酸リボスタマイシン	○						
411	リボフラビン酪酸エステル	酪酸リボフラビン			○				
412	リボフラビンリン酸エステルナトリウム	リン酸リボフラビンナトリウム			○				
413	リボフラビンリン酸エステルナトリウム注射液	リン酸リボフラビンナトリウム注射液			○				
414	リマプロスト アルファデクス	新収載							○
415	硫酸亜鉛水和物	硫酸亜鉛						○	
416	硫酸アルミニウムカリウム水和物	硫酸アルミニウムカリウム						○	
417	硫酸鉄水和物	硫酸鉄						○	
418	硫酸マグネシウム水和物	硫酸マグネシウム						○	
419	リンコマイシン塩酸塩水和物	塩酸リンコマイシン	○					○	
420	リン酸水素カルシウム水和物	リン酸水素カルシウム						○	
421	リン酸水素ナトリウム水和物	リン酸水素ナトリウム						○	
422	リン酸二水素カルシウム水和物	リン酸二水素カルシウム						○	
423	レチノール酪酸エステル	酪酸レチノール			○				
424	レチノールバルミチン酸エステル	バルミチン酸レチノール			○				
425	レナンピシリン塩酸塩	塩酸レナンピシリン	○						
426	レバロルファン酒石酸塩	酒石酸レバロルファン	○						
427	レバロルファン酒石酸塩注射液	酒石酸レバロルファン注射液	○						
428	レボチロキシナトリウム水和物	レボチロキシナトリウム						○	
429	レボメプロマジンマレイン酸塩	マレイン酸レボメプロマジン	○						
430	ロキサチジン酪酸エステル塩酸塩	新収載	○		○				
431	ロキサチジン酪酸エステル塩酸塩徐放カプセル	新収載	○		○				
432	ロキソプロフェンナトリウム水和物	ロキソプロフェンナトリウム						○	

No	JP15日本名(JP15Name)	JP15英名	JP14英名	変更理由	
				Hydrate	その他
1	アクリノール水和物	Acrinol Hydrate	Acrinol	○	
2	アスポキシシリン水和物	Aspicillin Hydrate	Aspicillin	○	
3	アドレナリン	Adrenaline	Epinephrine		○
4	アドレナリン液	Adrenaline Solution	Epinephrine Solution		○
5	アドレナリン注射液	Adrenaline Injection	Epinephrine Injection		○
6	アトロピン硫酸塩水和物	Atropine Sulfate Hydrate	Atropine Sulfate	○	
7	アミノフィリン水和物	Aminophylline Hydrate	Aminophylline	○	
8	アンピシリン水和物	Ampicillin Hydrate	Ampicillin	○	
9	イプラトロピウム臭化物水和物	Ipratropium Bromide Hydrate	Ipratropium Bromide	○	
10	イミペネム水和物	Imipenem Hydrate	Imipenem	○	
11	エチルモルヒネ塩酸塩水和物	Ethylmorphine Hydrochloride Hydrate	Ethylmorphine Hydrochloride	○	
12	エデト酸ナトリウム水和物	Disodium Edetate Hydrate	Disodium Edetate	○	
13	エノキサシン水和物	Enoxacin Hydrate	Enoxacin	○	
14	塩化カルシウム水和物	Calcium Chloride Hydrate	Calcium Chloride	○	
15	オキシコドン塩酸塩水和物	Oxycodone Hydrochloride Hydrate	Oxycodone Hydrochloride	○	
16	カイニン酸水和物	Kainic Acid Hydrate	Kainic Acid	○	
17	カフェイン水和物	Caffeine Hydrate	Caffeine	○	
18	カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物	Carbazochrome Sodium Sulfonate Hydrate	Carbazochrome Sodium Sulfonate	○	
19	カルビドパ水和物	Carbidopa Hydrate	Carbidopa	○	
20	キニジン硫酸塩水和物	Quinidine Sulfate Hydrate	Quinidine Sulfate	○	
21	キニーネ塩酸塩水和物	Quinine Hydrochloride Hydrate	Quinine Hydrochloride	○	
22	キニーネ硫酸塩水和物	Quinine Sulfate Hydrate	Quinine Sulfate	○	
23	クエン酸水和物	Citric Acid Hydrate	Citric Acid	○	
24	クエン酸ナトリウム水和物	Sodium Citrate Hydrate	Sodium Citrate	○	
25	グルコン酸カルシウム水和物	Calcium Gluconate Hydrate	Calcium Gluconate	○	
26	クロカプラミン塩酸塩水和物	Clocapramine Hydrochloride Hydrate	Clocapramine Hydrochloride	○	
27	クロキサシリンナトリウム水和物	Cloxacillin Sodium Hydrate	Cloxacillin Sodium	○	
28	コデインリン酸塩水和物	Codeine Phosphate Hydrate	Codeine Phosphate	○	
29	酢酸ナトリウム水和物	Sodium Acetate Hydrate	Sodium Acetate	○	
30	サッカリンナトリウム水和物	Saccharin Sodium Hydrate	Saccharin Sodium	○	
31	ジクロキサシリンナトリウム水和物	Dicloxacillin Sodium Hydrate	Dicloxacillin Sodium	○	
32	シクロホスファミド水和物	Cyclophosphamide Hydrate	Cyclophosphamide	○	
33	シプロヘプタジン塩酸塩水和物	Cyproheptadine Hydrochloride Hydrate	Cyproheptadine Hydrochloride	○	
34	ジラゼプ塩酸塩水和物	Dilazep Hydrochloride Hydrate	Dilazep Hydrochloride	○	
35	スキサメニウム塩化物水和物	Suxamethonium Chloride Hydrate	Suxamethonium Chloride	○	
36	スクラルファート水和物	Sucralfate Hydrate	Sucralfate	○	
37	スコポラミン臭化水素酸塩水和物	Scopolamine Hydrobromide Hydrate	Scopolamine Hydrobromide	○	
38	スルタミシリントシル酸塩水和物	Sultamicillin Tosilate Hydrate	Sultamicillin Tosilate	○	
39	スルピリン水和物	Sulpyrine Hydrate	Sulpyrine	○	
40	スルファモノメキシシン水和物	Sulfamonomethoxine Hydrate	Sulfamonomethoxine	○	
41	ヒト絨毛性腺刺激ホルモン	Human Chorionic Gonadotrophin	Chorionic Gonadotrophin		○
42	注射用ヒト絨毛性腺刺激ホルモン	Human Chorionic Gonadotrophin for Injection	Chorionic Gonadotrophin for Injection		○
43	セフェピム塩酸塩水和物	Cefepime Dihydrochloride Hydrate	Cefepime Dihydrochloride	○	
44	セフカペン ピボキシリン塩酸塩水和物	Cefcapene Pivoxil Hydrochloride Hydrate	Cefcapene Pivoxil Hydrochloride	○	
45	セフトジジム水和物	Ceftazidime Hydrate	Ceftazidime	○	
46	セフトチブテン水和物	Ceftibuten Hydrate	Ceftibuten	○	
47	セフトリアキソンナトリウム水和物	Ceftriaxone Sodium Hydrate	Ceftriaxone Sodium	○	
48	セフミノクスナトリウム水和物	Cefminox Sodium Hydrate	Cefminox Sodium	○	
49	セフトロキサジン水和物	Cefroxadine Hydrate	Cefroxadine	○	
50	セラセフェート	Cellacelate	Cellulose Acetate Phthalate		○
51	炭酸ナトリウム水和物	Sodium Carbonate Hydrate	Sodium Carbonate	○	
52	ダントロレンナトリウム水和物	Dantrolene Sodium Hydrate	Dantrolene Sodium	○	
53	チオ硫酸ナトリウム水和物	Sodium Thiosulfate Hydrate	Sodium Thiosulfate	○	
54	チメピジウム臭化物水和物	Timepidium Bromide Hydrate	Timepidium Bromide	○	
55	ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物	Tubocurarine Chloride Hydrochloride Hydrate	Tubocurarine Chloride	○	
56	デキストロトルファン臭化水素酸塩水和物	Dextromethorphan Hydrobromide Hydrate	Dextromethorphan Hydrobromide	○	
57	ドキサプラム塩酸塩水和物	Doxapram Hydrochloride Hydrate	Doxapram Hydrochloride	○	
58	ドキシサイクリン塩酸塩水和物	Doxycycline Hydrochloride Hydrate	Doxycycline Hydrochloride	○	
59	トドララジン塩酸塩水和物	Todralazine Hydrochloride Hydrate	Todralazine Hydrochloride	○	
60	トリメキノール塩酸塩水和物	Trimetquinol Hydrochloride Hydrate	Trimetquinol Hydrochloride	○	
61	乳酸カルシウム水和物	Calcium Lactate Hydrate	Calcium Lactate	○	
62	乳糖水和物	Lactose Hydrate	Lactose	○	
63	ノスカピン塩酸塩水和物	Noscapine Hydrochloride Hydrate	Noscapine Hydrochloride	○	
64	パラアミノサリチル酸カルシウム水和物	Calcium Para-aminosalicylate Hydrate	Calcium Para-aminosalicylate	○	

No	JP15日本名(JP15Name)	JP15英名	JP14英名	変更理由	
				Hydrate	その他
65	ピコスルファートナトリウム水和物	Sodium Picosulfate Hydrate	Sodium Picosulfate	○	
66	ヒドロコタルニン塩酸塩水和物	Hydrocotarnine Hydrochloride Hydrate	Hydrocotarnine Hydrochloride	○	
67	ヒプロメロース	Hypromellose	Hydroxypropylmethylcellulose 2208		○
			Hydroxypropylmethylcellulose 2906		
			Hydroxypropylmethylcellulose 2910		
70	ヒプロメロースフタル酸エステル	Hypromellose Phthalate	Hydroxypropylmethylcellulose Phthalate		○
71	ピペミド酸水和物	Pipemidic Acid Hydrate	Pipemidic Acid Trihydrate	○	
72	ピペラジンリン酸塩水和物	Piperazine Phosphate Hydrate	Piperazine Phosphate	○	
73	ファロペナムナトリウム水和物	Faropenem Sodium Hydrate	Faropenem Sodium	○	
74	プロカテロール塩酸塩水和物	Procatamol Hydrochloride Hydrate	Procatamol Hydrochloride	○	
75	プロチレリン酒石酸塩水和物	Protirelin Tartrate Hydrate	Protirelin Tartrate	○	
76	ベルベリン塩化物水和物	Berberine Chloride Hydrate	Berberine Chloride	○	
77	ホスホマイシンカルシウム水和物	Fosfomycin Calcium Hydrate	Fosfomycin Calcium	○	
78	ホルモテロールフマル酸塩水和物	Formoterol Fumarate Hydrate	Formoterol Fumarate	○	
79	マルトース水和物	Maltose Hydrate	Maltose	○	
80	メチルドパ水和物	Methyldopa Hydrate	Methyldopa	○	
81	メルカプトプリン水和物	Mercaptopurine Hydrate	Mercaptopurine	○	
82	メロペナム水和物	Meropenem Hydrate	Meropenem Trihydrate	○	
83	モルヒネ塩酸塩水和物	Morphine Hydrochloride Hydrate	Morphine Hydrochloride	○	
84	硫酸亜鉛水和物	Zinc Sulfate Hydrate	Zinc Sulfate	○	
85	硫酸アルミニウムカリウム水和物	Aluminum Potassium Sulfate Hydrate	Aluminum Potassium Sulfate	○	
86	硫酸鉄水和物	Ferrous Sulfate Hydrate	Ferrous Sulfate	○	
87	硫酸マグネシウム水和物	Magnesium Sulfate Hydrate	Magnesium Sulfate	○	
88	リンコマイシン塩酸塩水和物	Lincomycin Hydrochloride Hydrate	Lincomycin Hydrochloride	○	
89	リン酸水素カルシウム水和物	Dibasic Calcium Phosphate Hydrate	Dibasic Calcium Phosphate	○	
90	リン酸水素ナトリウム水和物	Dibasic Sodium Phosphate Hydrate	Dibasic Sodium Phosphate	○	
91	リン酸二水素カルシウム水和物	Monobasic Calcium Phosphate Hydrate	Monobasic Calcium Phosphate	○	
92	レボチロキシンナトリウム水和物	Levothyroxine Sodium Hydrate	Levothyroxine Sodium	○	
93	ロキソプロフェンナトリウム水和物	Loxoprofen Sodium Hydrate	Loxoprofen Sodium	○	

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
川崎ナナ 伊藤さつき 早川堯夫	糖タンパク質の 質量分析	伊藤幸成	糖鎖科学の新展開	エヌ・ ティー・ エス	東京	2005	69-75
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	矢木修身 日野明寛 田部井豊	遺伝子組換え体安 全性評価システム ガイドブック	エヌ・ ティー・ エス	東京	2005	309- 330

雑誌

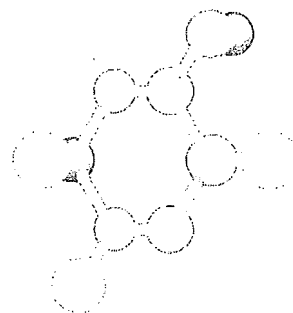
発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nana Kawasaki, Satsuki Itoh, Akira Harazono, Noritaka Hashii, Yukari Matsuishi, Takao Hayakawa, and Toru Kawanishi	Mass spectrometry of glycoprotein	<i>Trends in Glycosci. Glycotech.</i>	in press		
Takuo Suzuki, Tomoko Mogami, Hiroshi Kawai, Tetsu Kobayashi, Youichi Shinozaki, 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	<i>Phytomedicin e</i>	in press		
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	<i>J Chromatogr A.</i>	1103	296- 306	2006

	negative ion modes.				
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.	<i>Anal Biochem.</i>	348	259-268	2006
Akira Harazono, Nana Kawasaki, Toru Kawanishi, and Takao Hayakawa	Site-specific glycosylation analysis of human apolipoprotein B100 using LC/ESI MS/MS.	<i>Glycobiology.</i>	15	447-462	2005
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	<i>Proteomics,</i>	5	4665-4672.	2005
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.	<i>J. Chromatogr. A,</i>	1067	145-152	2005
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.	<i>J. Biochem</i>	137	579-586	2005
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.	<i>Biol. Pharm. Bull.</i>	28	424-428	2005
Kawai H., Suzuki T., Kobayashi T., Sakurai H., Ohata H., Honda K., Momose K., Namekata I., Tanaka H., Shigenobu K., Hayakawa T., Kawanishi	Simultaneous real-time detection of initiator and effector-caspase activation by double FRET analysis.	<i>J. Pharmacol. Sci.,</i>	97 (3)	361-368	2005

T.					
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	<i>Rapid Commun. Mass Spectrum.</i>	19 (22)	3315-3321	2005
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	<i>J. Chromatogr. A,</i>	1094 (1-2)	105-117	2005
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		
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
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
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

第3節

糖タンパク質の質量分析



1 はじめに

糖タンパク質は、複数の糖鎖結合部位に様々な糖鎖が付加した不均一な分子の集合体である。質量分析(MS)は、各結合位置ごとの糖鎖の不均一性、および各糖鎖の構造を解析するのに適している。糖タンパク質のマスペクトルは複雑なので、糖ペプチド、または遊離糖鎖として測定するのが一般的である。ここでは、糖ペプチドと糖鎖のMSについて述べる。

2 イオン化法と質量分析装置

糖ペプチド、および糖鎖分析に適したイオン化法として、エレクトロスプレーイオン化法(ESI)とマトリックス支援レーザー脱離イオン化法(MALDI)が用いられている。ESIには、液体クロマトグラフィー(LC)等で精製された糖ペプチドや糖鎖を、溶液のままイオン化できるという利点がある。MALDIは、多価イオン化が起こりにくく解析が容易であることや、ESIに比べて操作が簡単で、短時間で多検体の分析が可能なことから、糖鎖分析によく用いられている。

アナライザー(分析部)には定量解析に適した四重極型質量分析計、イオントラップ型質量分析計(IT)、感度や分解能が高い飛行時間型質量分析計(TOF)、および精密質量測定が可能なフーリエ変換イオンサイクロトロン共鳴型質量分析計(FTICR)などが用いられている。現在では、これらのアナライザーを組み合わせたタンデム質量分析装置がよく利用されている。

3 糖鎖、および糖ペプチドの開裂

MS¹では、糖鎖または糖ペプチドの分子イオンの質量が測定されるので、糖鎖の単糖組成を推定することができる。

タンデム質量分析(MS/MS)は、1台目のアナライザーで検出された分子イオンの中から、特定のイオンを前駆イオンとして選択し、気体を衝突させて分解させ(衝突誘起解離、CID)、生成したイオン(プロダクトイオン)を2台目のアナライザーで検出する

方法である。糖ペプチドや糖鎖の場合、グリコシド結合やペプチド結合が優先して開裂するので、プロダクトイオンから、糖鎖やペプチドの配列を決定することができる(プロダクトイオンスキャン)。また、糖鎖由来のフラグメントを生じた前駆イオンをモニターすることによって、その構造を有している糖鎖や糖ペプチドを探し出すことができる(プリカーサーイオンスキャン)。

図1は、ポジティブイオンモードにおける糖鎖とペプチドの主な開裂を示したものである。糖鎖の場合、主に、グリコシド結合の酸素原子を還元末端側糖鎖に残した開裂が生じる。そのとき生じた非還元末端側はBイオン、還元末端側はYイオンと呼ばれる¹⁾。ペプチドの場合、ペプチド結合が開裂したイオンが主に検出され、N末端側はbイオン、C末端側はyイオンと呼ばれる。データベースに登録されているタンパク質から計算されたプロダクトイオンと、実測のプロダクトイオンを比較することによって、ペプチドやそのペプチドを含むタンパク質を同定することができる。

通常、糖ペプチドのCID-MS/MSでは、ペプチドよりも糖鎖の開裂が優先される。糖ペプチドのペプチドのみを開裂させる方法として、電子捕獲解離法を用いたFT-ICRMSが報告されている²⁾。

4 糖ペプチドのMS

糖ペプチドのプロダクトイオンスペクトルには、ペプチドの配列、糖鎖結合位置、および糖鎖の分子量と配列に関する情報が含まれている。図2に、糖ペプチド分析の流

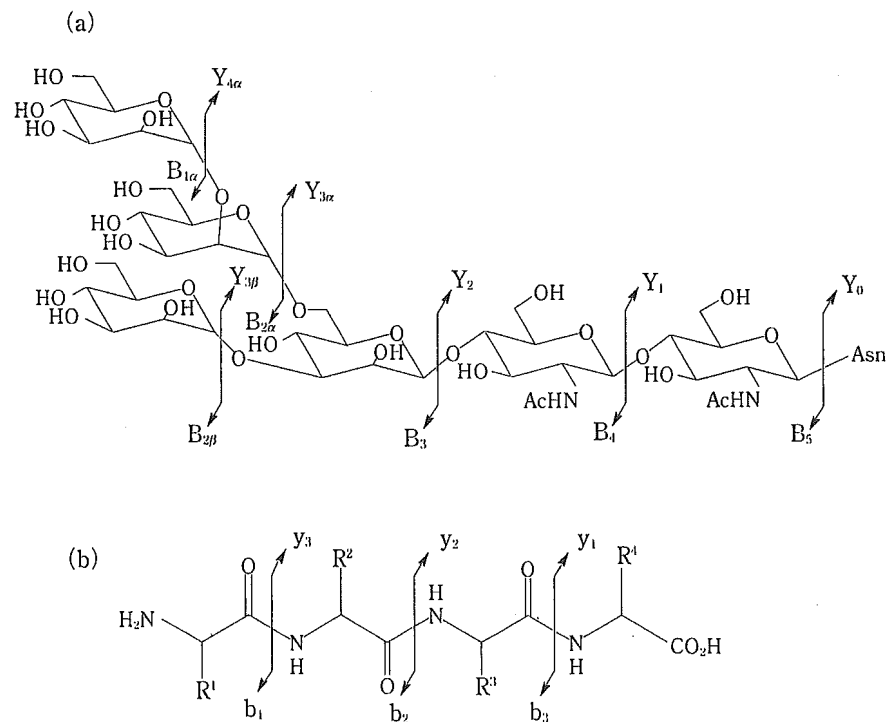
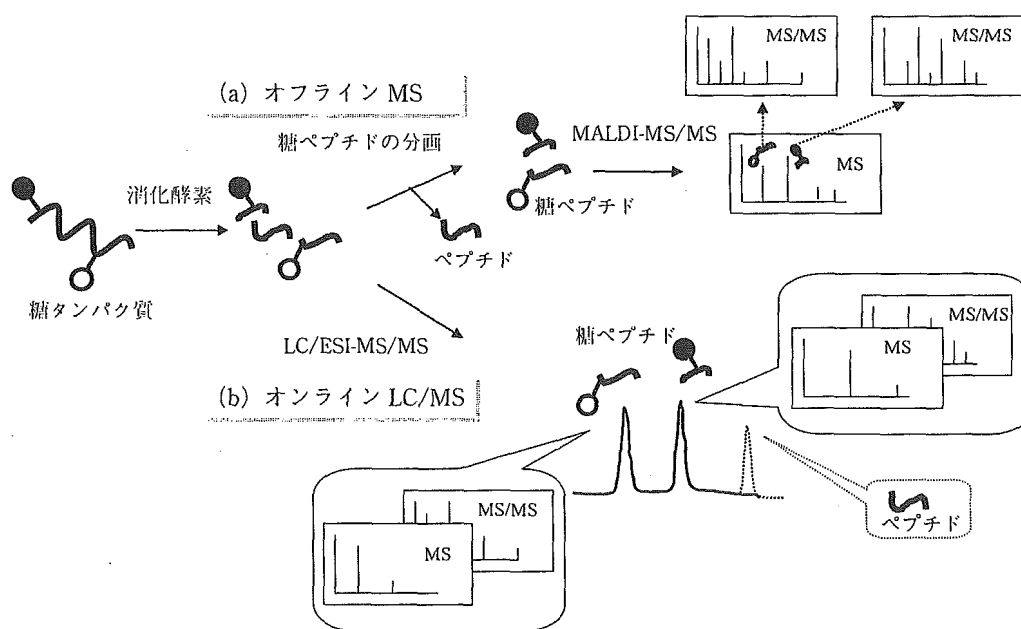


図1 (a)糖鎖部分の開裂 (b)ペプチド部分の開裂

れを示す。まず、糖タンパク質を適切な酵素で糖ペプチドに断片化する。このとき、同一ペプチドに複数の糖鎖結合部位が含まれないように酵素を選択する。トリプシン、Lys-C、Glu-C、および Asp-N などが用いられている。糖ペプチドはペプチドに比べてイオン化効率が悪く、ペプチドが混在するとマスペクトルを得にくくなるので、ペプチドを除去してから測定する。レクチンカラムや HPLC 等であらかじめ糖ペプチドを分画してから、MALDI-MS/MS を用いてマスペクトルを測定するオフライン法(図 2(a))と、C18 カラム等を用いた LC/ESI-MS/MS でペプチド・糖ペプチドを分離しながら直接マスペクトルを測定するオンライン法(図 2(b))がある。

オンライン法では、ほぼ全ペプチドのマスペクトルが収集されるので、データ量が膨大になるが、糖鎖に特徴的なイオンを指標として、糖ペプチドのマスペクトルだけを選び出すことができる。例えば、三連四重極型分析計を用いた場合、GlcNAc⁺ (m/z 204)などをモニタリングしながら糖ペプチド前駆イオンを検出し(プリカーサーイオンスキャン)、その糖ペプチドのプロダクトイオンスペクトルを測定することができる³⁾。プリカーサーイオンスキャンを得意としない他の質量分析装置でも、CID-MS/MS やインソース CID*によって生じた糖鎖に特徴的なプロダクトイオンを指標として、糖ペプチドのマスペクトルを探し出すことができる⁴⁾⁵⁾。

糖ペプチドのプロダクトイオンスペクトルには、グリコシド結合やペプチド結合が開裂した様々なイオンが観測される。多段階 MS/MS (MSⁿ)ができる ITMS 装置を用いた場合、ペプチドに糖鎖の還元末端 HexNAc が結合したイオンを前駆イオンとしてさら



(a)MALDI-MS/MSを用いたオフライン分析 (b)LC/ESI-MS/MSを用いたオンライン分析

図2 糖ペプチド分析の流れ

*イオン化と同時に直後にイオン化室内で起こるフラグメンテーション

に MS³ を行い、b/y イオンを生成させることができる⁶⁾。したがって、データベース検索にあたって、Asn、Ser、および Thr に HexNAc、Hex、dHex 等による修飾の可能性があるので設定しておく、自動的に糖ペプチドのペプチド部分の配列と糖結合部位が同定される。ペプチドが同定されたら、前駆イオンの質量とペプチドの理論質量の差から糖鎖部分の質量を計算し、糖鎖の分子量とプロダクトイオンスペクトルのパターンから構造を推定する。

5

糖ペプチドの分析例——モノクローナル抗体消化物の LC/MSⁿ

図 3 は、マウスモノクローナル抗体のトリプシン消化物 (0.5 μg) を LC/ITMSⁿ を用いて分析した例である⁷⁾。図 3(a)、および図 3(b) は、フル MS¹ スキャン (m/z 300~2,000)、およびデータ依存的 CID-MS² によって得られたトータルイオンクロマトグラム (TIC) である。

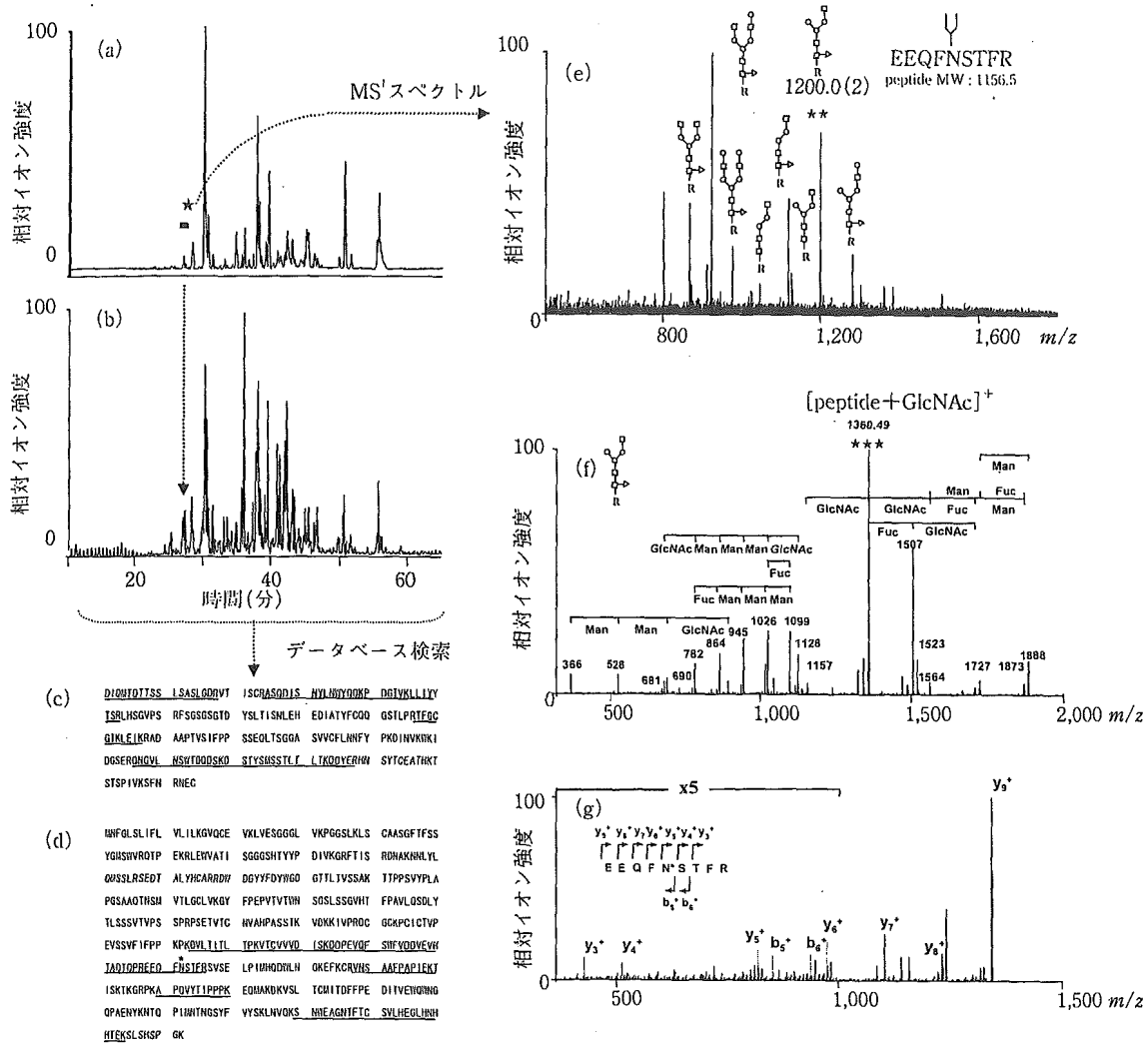
CID-MSⁿ で得られた全プロダクトイオンを用いてデータベース検索した結果、この抗体はマウス κ および γ1 からなる IgG1 と同定された。図 3(c) および (d) は、データベースに登録されている抗体の中で、試料と一致する配列が多かった L 鎖、および H 鎖の一次構造と、同定されたペプチドを示している。データベース検索の結果、H 鎖 Asn312 に糖鎖が結合しており、それを含むペプチドは、図 3(a) の★印の時間に溶出されていることが明らかになった。

図 3(e) は★印のピークの MS¹ スペクトルである。複数の分子イオンは、このモノクローナル抗体に結合している糖鎖の不均一性を表している。各分子イオンの糖鎖構造は、それぞれのプロダクトイオンスペクトルを基に推定した。解析の一例として図 3(f) に、図 3(e) 中の★★印の分子イオン (m/z 1,200) のプロダクトイオンスペクトルを示す。グリコシド結合の開裂によって生じた B/Y イオンから、糖鎖は、フコースが結合した 2 本鎖糖鎖であることがわかる。図 3(f) 中の★★★印のイオン (m/z 1,360) は、ペプチドに還元末端 GlcNAc が結合したイオンである。このイオンを前駆イオンとしたプロダクトイオンスペクトルを図 3(g) に示す。ペプチドの開裂によって生じた b/y イオンが観測され、このペプチドが Glu308-Arg317 であることが確認できる。

6

遊離糖鎖の MS

糖鎖には多くの異性体が存在するが、糖ペプチドを糖鎖構造の違いで分離することは難しく、糖ペプチドの質量分析では糖鎖異性体混合物のプロダクトイオンスペクトルが得られる可能性がある。これに対して遊離糖鎖の場合、糖鎖の微細な構造を識別して分離する技術が数多く確立されており、これらを MS と組み合わせることによって、詳細な糖鎖構造解析が可能となる。糖鎖を分離するための様々な誘導体化が報告されているが、誘導体によってイオン化やフラグメント化の効率が異なる。糖鎖には中性糖鎖だけ



(a)フル MS¹ スキャンによって得られたトータルイオンクロマトグラム (b)データ依存的 CID-MS² によって得られたトータルイオンクロマトグラム (c)データベース検索の結果、一致した配列が多かったマウス κ鎖の配列および一致したペプチド(下線部) (d)同マウス γ1鎖 (e)★ピークの MS¹ スペクトルと推定糖鎖構造 (f)★★イオンのプロダクトイオン(MS²) スペクトル (g)★★★イオンのプロダクトイオン(MS²) スペクトル
 R: ペプチド、□: HexNAc、○: Hex、△: dHex

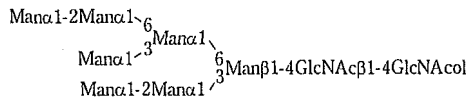
図3 LC/ESI-ITMSを用いたマウスモノクローナル抗体のペプチドマッピング

でなく、シアル酸や硫酸基などが結合した酸性糖鎖があるので、ポジティブおよびネガティブイオンモードでの測定が望ましい。

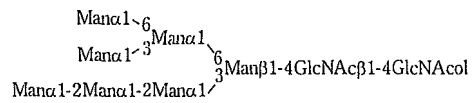
図4はLC/ESI-MS/MSを使って、高マンノース型(Man7/D1、Man7/D3)、アシアロおよびトリシアロ3本鎖(Tri、TriNA₃)、並びにテトラシアロ4本鎖糖鎖(図4(a))を分析した例である(還元末端はNaBH₄で還元されている)⁸⁾。図4(b)は、ポジティブ、およびネガティブイオンモードのフルMS¹ スキャンによって得られたTICで、溶出時間(x軸)、m/z(y軸)、およびイオン強度(z軸)で示されている。分子イオンの質量から、Man7、Man7、Tri、TriNA₃ および TetraNA₄ の混合物、並びに TetraNA₄ の順に溶出されていることがわかる。中性糖鎖であるMan7はポジティブイオンモードで、また、酸性糖鎖であるTriNA₃ および TetraNA₄ のマイナー異性体はネガティブイオンモードでのみ検出されていることが確認できる。

(a)

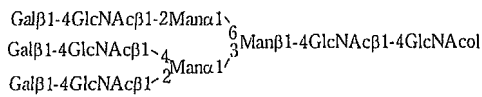
Man7/D1:



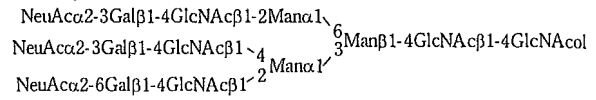
Man7/D3:



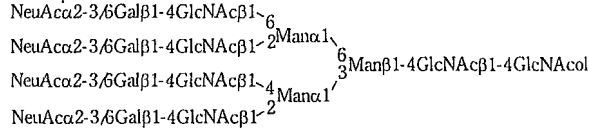
Tri:



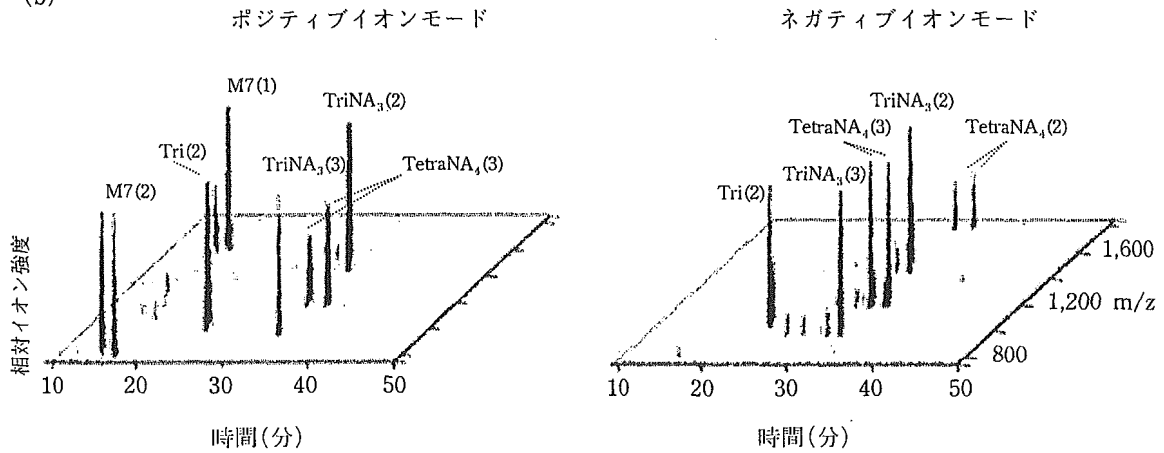
TriNA₃:



TetraNA₄:



(b)



カラム: Hypercarb(Thermo Electron)、質量分析装置: LTQ-FT(Thermo Electron)

図 4 (a)モデル糖鎖 (b)LC/MS/MS によるモデル糖鎖の分析

各糖鎖の配列は、プロダクトイオンスペクトルを基に解析する。図 5(a)および(b)は、ポジティブイオンモードで得られた Man7/D1 および D3 のプロダクトイオンスペクトルである。Hex に相当する m/z 162 および 81 間隔のプロダクトイオンが多数観測されることから、高マンノース型糖鎖であることが確認できる。図 5(a)では、 m/z 1,075(前駆体-3Man)より m/z 1,237(前駆体-2Man)のイオンの相対強度が高く、図 5(b)では、 m/z 1,075 のイオンの相対強度が高くなっている。トリマンノシルコアの $\alpha 1-3$ 結合は $\alpha 1-6$ 結合より開裂しやすいことが知られており、(a)の m/z 1,237 のイオンは、主に Man 7/D1 の $\alpha 1-3$ 結合が開裂して生じたもので、(b)の m/z 1,075 のイオンは、Man 7/D3 の $\alpha 1-3$ 結合が開裂して生じたものと考えられる。このように、糖鎖構造に特徴的なイオンや開裂パターンを利用することによって、異性体を識別したり、構造を推定することができる⁹⁾。

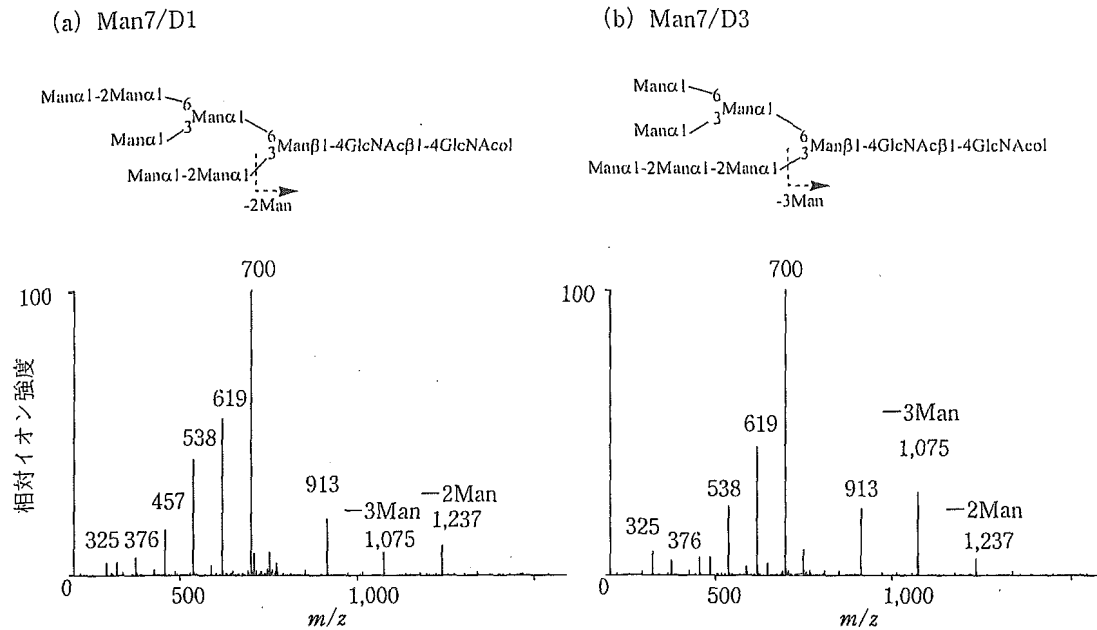


図5 (a)Man7/D1のプロダクトイオンスペクトル (b)Man7/D3のプロダクトイオンスペクトル

7 おわりに

MSの魅力は、マイクログラム程度のタンパク質から、短時間でたくさんの糖鎖構造情報を引き出してくれることである。現在では、電気泳動で分離された微量な糖タンパク質からでも、アミノ酸配列、糖鎖結合部位、糖鎖の不均一性、および糖鎖構造を明らかにすることができる。今後この糖鎖解析技術が、糖鎖キャリアタンパク質の同定や、疾患等に関与する糖鎖および糖タンパク質の発見に貢献できるものと期待される。

【参考・引用文献】

日本質量分析学会用語委員会編マスマスペクトロメトリー関係用語集を参考とした。

- 1) B. Domon and C. Costello : *Glycoconjugate J.*, **5**, 397-409(1988).
- 2) K. Hakansson, M.J. Chalmers, J.P. Quinn, M.A. McFarland, C.L. Hendrickson and A.G. Marshall : *Anal. Chem.*, **75**, 3256-3262(2003).
- 3) K. Sandra, I. Stals, P. Sandra, M. Claeysens, J.V. Beeumen and B. Devreese : *J. Chromatogr. A*, **1058**, 263-272(2004).
- 4) A. Harazono, N. Kawasaki, T. Kawanishi and T. Hayakawa : *Glycobiology*, **15**, 447-462(2005).
- 5) B. Sulliran, T.A. Addona and S.A. Carr : *Anal. Chem.*, **76**, 3112-3118(2004).
- 6) Y. Wada, M. Tajiri and S. Yoshida : *Anal. Chem.*, **76**, 6560-6565(2004).
- 7) 伊藤さつき, 他 : 未発表データ.
- 8) 伊藤さつき, 他 : 投稿中.
- 9) 成松 久, 亀山昭彦, 梶 裕之 : 蛋白質 核酸 酵素, **49**, 1900-1906(2004)

＜川崎 ナナ／伊藤 さつき／早川 堯夫＞

7. 医薬品

7.1 はじめに

平成16年2月19日に施行された「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」(以下、「法」という。本書第8章第2節参照)¹⁾および関連政省令により、法の対象となる遺伝子組換え生物等(カルタヘナ議定書²⁾における「改変された生物(Living Modified Organism)」。以下、「LMO」という。本書第8章第1節参照)を医薬品等(ヒト用および動物用の医薬品/医療機器、医薬部外品、化粧品および臨床研究に用いられる被験薬/被験機器)の製造に用いる場合、あるいはLMOを含有する医薬品等の製造またはヒト/動物への適用を目的とした使用等を行う場合に、当該LMOの種類やその使用内容・方法に応じて執るべきLMO拡散防止措置の内容や手続きが定められた(表1)。本稿では、これら医薬品等に対する生物多様性影響評価にかかる規制について、2004年8月現在の公表資料に基づき概説する。なお、医薬品そのものの安全性評価などについては、別途成書³⁾を参照されたい。

7.2 医薬品等分野における研究開発段階での規制

LMOを含有する医薬品等またはその候補物質のラボスケールでの製造、実験室内での特性の解析や動物試験など、あるいはLMOを用いて医薬品等またはその候補物質のラボスケールでの製造を行う場合には、産業利用ではなく研究開発とみなされる。その際、環境中への拡散を防止せずにLMOの使用等を行うのであれば第一種使用等との扱いとなり、事前に当該LMOの第一種使用規程を定めて、生物多様性影響評価書を添付し、文部科学大臣および環境大臣による承認を受けることなどが必要となる^{1),4)}。一方、実験室の培養装置内での遺伝子組換え大腸菌の培養など、LMOの環境中への拡散を防止しつつ行うのであれば第二種使用等との扱いとなる¹⁾。この場合、当該LMOの使用等にあって執るべき拡散防止措置が文部科学・環境省令など^{5),6)}で具体的に定められていれば、そこに示された拡散防止措置を必ず執った上で使用等を行わなければならない(機関実験の場合、文部科学大臣への第二種使用等拡散防止措置確認申請は不要)。定められていなければ、まず文部科学大臣に対して第二種使用等拡散防止措置確認申請を行って確認を受けたあとに、その拡散防止措置を



表1 生物多様性影響評価に係る医薬品等^{a)}に対する規制(2004年8月現在)

LMO ^{b)} 使用内容	医薬品等 ^{c)} の研究開発(臨床研究(治療を含む))は(除く)		医薬品等 ^{c)} の製造工程におけるLMOの使用、又はLMOを含有する医薬品等 ^{c)} の製造(産業上の使用等)の場合 ^{d)}		LMOを含有する医薬品等 ^{c)} のヒト/動物への適用を目的とした使用等 ^{e)}	
	第二種使用等	第一種使用等	第二種使用等	第一種使用等	第二種使用等	第一種使用等
LMO使用区分	第二種使用等	第一種使用等	第二種使用等	第一種使用等	第二種使用等	第一種使用等
具体的事例	遺伝子組換え微生物を実験室の培養装置内で培養する場合	遺伝子組換え動物を植物を屋外特定区画で飼育/栽培する場合	環境中へのLMOの拡散防止機能を有する製造施設内において遺伝子組換え微生物を医薬品等の製造工程で使用する場合、あるいは遺伝子組換え微生物を含有する遺伝子治療用医薬品又は遺伝子組換え生ワクチンを製造する場合	医薬品等の製造工程で使用する遺伝子組換え動物を開放系で飼育/栽培する場合	右の医薬品の適用動物を完全に環境から隔離する場合	遺伝子組換え微生物を含有する遺伝子治療用医薬品又は遺伝子組換え生ワクチンの場合
最終製品(医薬品等)の適用対象	—	—	動物用	動物用	動物用	動物用
主務大臣 ^{f)} の要否	文科 大臣 閣内実務 ^{h)} ① 実験の一環でない保管及び運搬 ⁱ⁾	文科・環境	厚労 ① 厚生労働大臣が定める「GILSP遺伝子組換え微生物」を用いる製造 ^{j)} ② 製造の一環でない保管および運搬 ^{k)}	厚労・環境 農水 製造の一環でない産業上の保管及び運搬 ^{l)}	動物用 農水 農水	ヒト用 厚労・環境 農水・環境 農水・環境
申請書の様式・記入方法	様式: 5 記入方法: 5, 7	様式: 4	様式・記入方法: 8, k, l 記入例: 17 ^{k)}	様式: 4	様式・記入方法: 8 ^{l)}	様式: 4
生物学的多様性影響評価書の記入方法等	不要	記入方法: 19	不要	記入方法: 19	不要	記入方法: 19 (様式・記入方法: 20 ^{m)})
申請書等受付・事前相談窓口 ⁿ⁾	①	②	③	②	③	②④ ^{m)} ③

a) ヒト用及び動物用の医薬品(医療機器、医薬部外品並びに化粧品、治療以外の臨床研究に用いられる細胞等/細胞融合技術)の利用により得られた核酸(又はその複製物)を有する生物(核酸を複製又は複製する能力を有する細胞/細胞群、並びにウイルス及びウイルスの複製物)のうち、①ヒトの細胞又は組織などの細胞群(以下、「細胞等」という)を、上記の技術を用いて改変したものである場合、②分化能を有する又は分化した細胞等(個体及び配子を除く)であって、自然条件において個体に生育しないもの(例えば、ES細胞を含む動物胚性細胞)を、上記の技術を用いて改変したものである場合、③遺伝子組換え細胞に人為的に導入した核酸が、④同一の種に属する生物の核酸、又は⑤自然条件において同一の種との間で核酸を交換し得る種に属する生物の核酸である場合(いわゆるセルフクロニング、ナチュラルオカレンス)、④遺伝子組換えウイルス又はウイルスに人為的に導入した核酸が、自然条件において当該ウイルス又はウイルスとの間で核酸を交換し得るウイルス又はウイルスの複製物である場合(同前)、⑤交配など従来から用いられている技術を用いて、異なる科に属する生物の細胞を融合させ得られたものである場合、⑥5種類を適用対象外として除いた残りの遺伝子組換え生物等を「LMO」としている。

b) ヒト用及び動物用の医薬品(医療機器、医薬部外品並びに化粧品、治療以外の臨床研究に用いられる細胞等/細胞融合技術)の利用により得られた核酸(又はその複製物)を有する生物(核酸を複製又は複製する能力を有する細胞/細胞群、並びにウイルス及びウイルスの複製物)のうち、①ヒトの細胞又は組織などの細胞群(以下、「細胞等」という)を、上記の技術を用いて改変したものである場合、②分化能を有する又は分化した細胞等(個体及び配子を除く)であって、自然条件において個体に生育しないもの(例えば、ES細胞を含む動物胚性細胞)を、上記の技術を用いて改変したものである場合、③遺伝子組換え細胞に人為的に導入した核酸が、④同一の種に属する生物の核酸、又は⑤自然条件において同一の種との間で核酸を交換し得る種に属する生物の核酸である場合(いわゆるセルフクロニング、ナチュラルオカレンス)、④遺伝子組換えウイルス又はウイルスに人為的に導入した核酸が、自然条件において当該ウイルス又はウイルスとの間で核酸を交換し得るウイルス又はウイルスの複製物である場合(同前)、⑤交配など従来から用いられている技術を用いて、異なる科に属する生物の細胞を融合させ得られたものである場合、⑥5種類を適用対象外として除いた残りの遺伝子組換え生物等を「LMO」としている。

c) ヒト用及び動物用の医薬品(医療機器、医薬部外品並びに化粧品、治療以外の臨床研究に用いられる細胞等/細胞融合技術)の利用により得られた核酸(又はその複製物)を有する生物(核酸を複製又は複製する能力を有する細胞/細胞群、並びにウイルス及びウイルスの複製物)のうち、①ヒトの細胞又は組織などの細胞群(以下、「細胞等」という)を、上記の技術を用いて改変したものである場合、②分化能を有する又は分化した細胞等(個体及び配子を除く)であって、自然条件において個体に生育しないもの(例えば、ES細胞を含む動物胚性細胞)を、上記の技術を用いて改変したものである場合、③遺伝子組換え細胞に人為的に導入した核酸が、④同一の種に属する生物の核酸、又は⑤自然条件において同一の種との間で核酸を交換し得る種に属する生物の核酸である場合(いわゆるセルフクロニング、ナチュラルオカレンス)、④遺伝子組換えウイルス又はウイルスに人為的に導入した核酸が、自然条件において当該ウイルス又はウイルスとの間で核酸を交換し得るウイルス又はウイルスの複製物である場合(同前)、⑤交配など従来から用いられている技術を用いて、異なる科に属する生物の細胞を融合させ得られたものである場合、⑥5種類を適用対象外として除いた残りの遺伝子組換え生物等を「LMO」としている。

d) ヒト用及び動物用の医薬品(医療機器、医薬部外品並びに化粧品、治療以外の臨床研究に用いられる細胞等/細胞融合技術)の利用により得られた核酸(又はその複製物)を有する生物(核酸を複製又は複製する能力を有する細胞/細胞群、並びにウイルス及びウイルスの複製物)のうち、①ヒトの細胞又は組織などの細胞群(以下、「細胞等」という)を、上記の技術を用いて改変したものである場合、②分化能を有する又は分化した細胞等(個体及び配子を除く)であって、自然条件において個体に生育しないもの(例えば、ES細胞を含む動物胚性細胞)を、上記の技術を用いて改変したものである場合、③遺伝子組換え細胞に人為的に導入した核酸が、④同一の種に属する生物の核酸、又は⑤自然条件において同一の種との間で核酸を交換し得る種に属する生物の核酸である場合(いわゆるセルフクロニング、ナチュラルオカレンス)、④遺伝子組換えウイルス又はウイルスに人為的に導入した核酸が、自然条件において当該ウイルス又はウイルスとの間で核酸を交換し得るウイルス又はウイルスの複製物である場合(同前)、⑤交配など従来から用いられている技術を用いて、異なる科に属する生物の細胞を融合させ得られたものである場合、⑥5種類を適用対象外として除いた残りの遺伝子組換え生物等を「LMO」としている。

e) LMOが遺伝子組換え動物の場合。

f) LMOが遺伝子組換え動物の場合。

g) LMOが遺伝子組換え動物の場合。

h) 大臣閣内実務に該当しないもの。各実施施設で文庫5及び6に基づき大臣閣内実務の要否を判断する。

i) 大臣閣内実務に該当しないもの。各実施施設で文庫5に基づき大臣閣内実務の要否を判断する。

j) 製造施設ごとに大臣閣内実務の要否を判断する。「厚生労働大臣が定めたGILSP遺伝子組換え微生物」の一覧は表2参照。

k) LMOが遺伝子組換え動物の場合。

l) LMOが遺伝子組換え動物の場合。

m) 遺伝子治療臨床研究(治療を除く)の複製物がLMOを含有する場合。

n) ①=文部科学省ライフサイエンス課生命倫理・安全対策室、②=厚生労働省医薬食品局審査管理課(但し、申請書及びその資料の記載内容に関する事前相談窓口は(独)医薬品医療機器総合機構生物系審査部)、③=農林水産省資源・安全局産産安全管理課、④=厚生労働省大臣官房厚生科学課。



執りながら使用を行うことなどが必要となる(大臣確認実験)^{1),4)}。大臣確認実験に関する第二種使用等拡散防止措置確認申請書の記入方法や審査の流れなど、第二種使用等に関する措置などの概略については、文部科学省の作成した解説資料⁷⁾を参照されたい。また、文部科学省「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」のホームページ(http://www.mext.go.jp/a_menu/shinkou/seimei/kumikae.htm)には、第二種使用等に関連する情報がまとめて掲載されている。なお、従来の「組換えDNA実験指針」(平成14年文部科学省告示第5号)は、法の施行に伴い廃止された。動物培養細胞を用いる遺伝子組換え実験などの取り扱いや実験分類クラスの変更など、「組換えDNA実験指針」に基づく従前の取り扱いと法施行後における取り扱いの内容に異なる部分がある点、および従前は指針レベルであった規制が法に基づく規制となったことにより違反時には罰則が科せられる点には十分に注意する必要がある。

7.3 医薬品等分野における第二種使用等の取り扱い

LMOの第二種使用等が「研究開発等に係る使用等」に該当するか、または次の7.4で詳しく紹介する「産業上の使用等」⁸⁾に該当するか、の判断のつきにくいケースが、現時点では多く見受けられるようである。LMOを使用する医薬品等の製造またはLMOを含有する医薬品等の製造については、例えば、

- ① 医薬品等分野の事業者が、医薬品開発段階における非臨床試験の被験薬を製造する場合には「研究開発等に係る使用等」、治験薬を製造する場合は「産業上の使用等」に分類される。
- ② ヒト用医薬品等の原薬の製造について「産業上の使用等」として事業者がすでに厚生労働大臣から第二種使用等拡散防止措置の確認を得ていても、当該原薬を研究目的で使用する場合には、別途、上記の文部科学・環境省令⁵⁾で定められた手続きに従う必要がある。
- ③ (医薬品等分野での使用等としてではなく)厚生労働省以外の他省ですでに確認を受けている「産業上の使用等」を、新たにヒト用医薬品製造を目的として行う際には、厚生労働大臣への確認申請が改めて必要となる。すなわち、確認を受けた者と同じの者が、同一のLMOを、同一の目的、同一の場所で、同一の拡散防止措置を執って使用する場合以外であれば、別途確認申請を行う必要がある。
- ④ 医薬品開発段階において非臨床試験の実施または非臨床試験の被験薬の製造を他者に委託する場合には、委託側の事業者は受託者に対して適正使用情報などの情



報を提供する義務があるものの、当該第二種使用等を直接には行っていないことから、確認申請は行う必要がない。逆に受託者側では、それが研究開発目的であるか産業利用目的であるか、および受託者の行う事業を所管する省がどこであるかによって、第二種使用等拡散防止措置確認申請の提出先や執るべき拡散防止措置の具体的な内容が異なってくるので、事前に主務省に個別相談されたい⁹⁾。

7.4 医薬品等の製造工程における LMO の使用、または LMO を含有する医薬品等の製造(産業上の使用等の場合)

(1) 産業上の使用等

例えば、

- ① 遺伝子組換え微生物を培養して遺伝子組換え医薬品等を大量生産する場合
- ② 遺伝子組換え微生物を培養して大量調製した低分子の代謝産物を医薬品等の原料や医薬品等そのものとして利用する場合
- ③ 遺伝子組換え動物を逃亡防止設備や糞尿等を回収する設備などをもつ施設で飼育して医薬品等を大量生産する場合

など、産業規模での医薬品等の製造工程において環境中への拡散を防止しながら LMO を産業利用するケース、あるいは同じく拡散防止措置を執りながら LMO を含有する医薬品等を産業規模で製造するケースについては、いずれも第二種使用等の扱いとなる。ここで、産業規模での医薬品等の製造とは、ヒト用および動物用の医薬品(体外診断用医薬品を除く)並びに医療機器については治験薬および治験機器製造の段階以後、また、体外診断用医薬品、医薬部外品および化粧品については実用化段階での製造、すなわちパイロットスケールでの製造および実生産スケールでの製造を指している¹⁰⁾。

医薬品等の産業規模での製造に LMO を用いるケース、および LMO を含有する医薬品等を産業規模で製造するケースについて、現在国内で実際に行われているものは、上記①～③のような第二種使用等に該当するもののみと思われる。財務・厚生労働・農林水産・経済産業・環境省令⁸⁾では、このような医薬品等の産業規模での製造を含め、産業上の使用等として LMO の第二種使用等を行うにあたって執るべき拡散防止措置について述べられている。当該省令⁸⁾においては、LMO のうち「厚生労働大臣の定める GILSP 遺伝子組換え微生物」(表 2)¹¹⁾をヒト用医薬品等の生産工程で使用、保管および運搬する場合に執るべき拡散防止措置が具体的に定められているほか、産業上の使用等に際して LMO を保管および運搬する場合に執るべき拡散防止措置も規定されている(表 3)。ヒト用医薬品等の産業規模での製造に LMO を用いる場合ないしは産業規模で製造されるヒト用医薬品等が LMO を含む場合、当該 LMO が