

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュ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 18 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 川西 徹

平成 19 (2007) 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	26
	－容器入りの精製水及び注射用水の水質実態調査－	
	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	48
	各条規格の改正と国際調和に関する研究	
	－エリスロポエチンのキャピラリー電気泳動および SDS-PAGE による規格試験－	
	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	57
	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	59
	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	69
	－近赤外分光法による糖(アルコール)類・アスパルテーム混合物の吸湿性に 関する研究－	
	中村 洋	
6.	物性試験法の改正と国際調和に関する研究	85
	－レーザー回折法による粉体粒度測定に関する基礎的検討－	
	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	102
	－溶出試験規格の設定法と溶出性の保証に関する研究－	
	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	116
	宮田 直樹	

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 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、第15改正日本薬局方以降さらに改定が必要と考えられる項目について、8つの主要テーマ別に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** —容器入りの精製水及び注射用水の水質実態調査— 製薬用水各条の改訂に向けて、導電率および有機体炭素（TOC）を中心に純度試験の規格を設定することの妥当性を検討し、バルク水については導電率およびTOCで規定しても問題がないこと、容器入り水については導電率に関しては問題がないものの、TOCに関しては慎重に対応する必要があることを明らかにした。
- 2. 生物医薬品関連** —エリスロポエチンのキャピラリー電気泳動およびSDS-PAGEによる規格試験— ヨーロッパ医薬品品質管理部門（EDQM）が提供するエリスロポエチン標準品の次期ロット移行に伴う Collaborative study for the replacement of erythropoietin BRPに参加して、新旧ロットの特性解析を行い、EDQMが提案するエリスロポエチンの規格及び試験方法についての妥当性と問題点を明らかにした。
- 3. 生薬関連** —生薬に関する試験方法ならびに各条の改正と国際調和に関する研究— 香港からの要請を受けて香港市場の加工附子の調査に協力し、加工法の異なる附子片のアルカロイド含量を測定した。
- 4. 医薬品添加剤関連** —医薬品添加剤の試験法及び各条規格の改正と国際調和に関する研究— 各種高分子添加剤について相対湿度と水分吸着能の関連を調べ、吸湿性の定義づけとそれを判定するための最適な試験法を検討し、水分関連の物性表示に必要な記載内容についての考え方を確立した。
- 5. 理化学試験法関連** —近赤外分光法による糖（アルコール）類・アスパルテーム混合物の吸湿性測定に関する研究— 糖（アルコール）類とアスパルテーム混合物の近赤外分光スペクトルの解析を行って、糖（アルコール）類の吸湿性の時間変化が吸着等温線に帰属できることを示し、各糖（アルコール）類・アスパルテーム混合物の吸湿様式を明らかにした。
- 6. 物性試験法関連** —レーザー回折法による粉体粒度測定に関する基礎的検討— レーザー回折法による粉体粒度測定法について、試料の前処理条件および粒子屈折率の設定法に関する検討を行い、試料粒子の溶解が起こらない前処理条件を選択することが重要であること、粒子屈折率の設定の際には実測結果に基づいた微調整が必要であることを示した。
- 7. 製剤試験法関連** —溶出試験規格の設定法と溶出性の保証に関する研究— 個別の製剤の溶出試験規格の三局間における統一を目的として、新薬に対する溶出試験規格の設定法について検討を行い、規格値設定の基準となる製剤の条件、試験条件（装置、攪拌速度、試験液）の設定、Q値を用いた規格値設定の仕方に至るまでの考えを示した。
- 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— 我が国の個々の承認医薬品の一般的名称について、平成18年3月31日付け薬食審発第0331013号「日本薬局方の日本名変更に伴う医薬品の一般的名称（JAN）の取扱いについて」に従った具体的な対応を検討し、変更を必要とする一般的名称を明らかにした。

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
早川堯夫	独立行政法人 医薬品医療機器 総合機構 顧問
関田節子	徳島文理大学香川薬学部 生薬・天然物化学教授
吉岡澄江	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第二室 室長
中村 洋	東京理科大学薬学部 薬品分析化学教授
松田芳久	神戸薬科大学 製剤学教授
青柳伸男	国立医薬品食品衛生研究所 客員研究員
宮田直樹	名古屋市立大学大学院 薬学研究科 教授

協力研究者	
掛樋一晃	近畿大学薬学部 生物情報薬学研究室教授
岡田敏史	大阪医薬品協会 特別顧問
森田 收	(社)東京医薬品工業協会 局方委員会 委員長
大久保 恒夫	大阪医薬品協会 技術研究委員会 委員長
美濃部 敏	大阪医薬品協会 技術研究委員会 副委員長
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

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正、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いる。本研究の成果は、今後の日本薬局方の改正に活かされるとともに、ICH や PDG などの場において薬局方試験法や各条規格などの国際調和に関する検討が行われる際の日本側の主張に科学的な根拠を与えるものとなる。

B. 研究方法

B-1：化学合成医薬品の各条の改正と国際調和に関する研究

東京医薬品工業協会局方委員会加盟会社および大阪医薬品協会技術研究委員会加盟会社に対して、各社で製造しているバルク製薬用水の導電率および有機体炭素(TOC)の測定結果、容器入りの水の容器の材質、導電率およびTOCの測定結果について、アンケート調査を行った。また、アンケート調査を行った会社のうち10社に共通試料を配布して、導電率およびTOCの測定を依頼し、各社における実測データの解析を行った。

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

ヨーロッパ医薬品品質管理部門（EDQM）から提供されたエリスロポエチン標準品（BRP2及びcBRP3）について、EDQMが提案する規格及び試験方法に基づき、キャピラリー電気泳動、および、SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動/イムノブロットニングによる分析を行った。

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

黄附片、黒附片、淡附片、生附片、白附片、ほう附片、それぞれ3試料を香港市場で入手し、アルカロイドの測定を行った。純度試験には日本薬局方「ブシ」の純度試験法を適用し、定量法には日本薬局方「ブシ」の定量法を適用した。

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

局方収載添加剤の中で、水分が品質保証に影響を与える可能性のある品目、吸湿性の高い品目、吸着速度の高い品目、結晶水を含有する品目について、①「吸湿性」記載、②水分規格か乾燥減量規格か、③水分（乾燥減量）の規格値、④容器、⑤乾燥試料による試験か乾燥物換算評価か、等の点について3局間の比較を行い、最も妥当な記載の根拠を考察して、規格および試験法に関する提言を行った。

B-5：理化学試験法の改正と国際調和に関する研究

乾燥した糖アルコール、糖類及びアスパルテーム各1 mmolについて近赤外分光スペクトルの経時変化を測定した。糖類1 mmolとアスパルテーム1 mmolを、シャーレ内でよく混合したのち、スペクトルの経時変化を測定した。湿度76%のデシケーター内で保存した試料について、同様にスペクトルの経時変化を測定した。

B-6：物性試験法の改正と国際調和に関する研究

日本薬局方沈降炭酸カルシウムまたは日本薬局方タルクを試料として、レーザー回折式粒度分布測定装置を用いて粒子径分布を測定した。分散媒としてヘキサメタリン酸ナトリウム水溶液または蒸留水を用い、超音波バス中で3分間超音波照射して試料を分散させた。試料分散液を測定装置の試料投入部に投入し、循環系内の試料濃度が均一になった時点で測定を開始、以後、30秒ごとに6回測定を行った。粒子屈折率は、無機系化合物に汎用される一般的な数値として1.70-0.20iを使用した。

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

「新医薬品の規格及び試験方法の設定について（医薬審発第568号）」、および、処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン等を参考に、生物学的同等性を保証するための溶出試験規格値の設定法について検討を行った。

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

我が国の個々の承認医薬品の一般的な名称（JAN）に関して、「薬食審発第0331013号：日本薬局方の日本名変更に伴う医薬品の一般的な名称（JAN）の取扱いについて」に従った具体的な対応を検討した。承認医薬品の名称データベースは、主として厚生労働省国立医薬品食品衛生研究所のサーバーで公表している「日本医薬品一般名称データベース」を利用した。

（倫理面への配慮）

人、動物は使用せず、倫理面の問題はない。

C. 研究結果

C-1：化学合成医薬品の各条の改正と国際調和に関する研究

第15改正日本薬局方では、「製薬用水の品質管理」の規定が参考情報に記載された。この成果を踏まえて、製薬用水委員会では現在、日本薬局方収載の製薬用水各条の見直しを進め、「精製水」ならびに「注射用水」の各条を、それぞれ製薬用のバルク水と市販用の容器入りの水の2つに分け、それらの純度試験の規格を現行の無機塩類や過マンガン酸カリウム還元性物質に代えて、導電率および有機体炭素（TOC）で規定することができないものか検討を行っている。

本研究では、この見直し作業を進めるための基礎データを得ることを目的に、製薬用水（特に、容器入りの水）がどの程度の導電率およびTOCのレベルにあるか、その実態調査を行うこととし、製薬会社各社に対するアンケート調査を実施した。また、測定方法や測定装置による差を見るため、容器入りの水の共通試料を用意して、各社でそれらの試料の導電率とTOCの測定を行い、測定結果を比較する共同実験を実施した。

C-1-1. アンケート調査

C-1-1-1. バルク製薬用水の導電率およびTOCの測定結果

アンケート調査の結果、バルク水については、多くの会社で水質管理のために導電率およびTOCの測定が行われていることが分かった。バルク精製水の導電率はいずれの会社においても、製造直後のインライン測定で $0.05\sim 0.2\mu\text{S}/\text{cm}$ 程度、循環水で $1\mu\text{S}/\text{cm}$ 以下、オフライン測定で $1.1\mu\text{S}/\text{cm}$ 以下のレベルであった。また、TOCは、サンプリング時の汚染による測定値の上昇の可能性があるオフライン測定でも 300ppb 以下であった。これらはいずれも、日局 15 参考情報「製薬用水の品質管理」の処置基準値を満足していた。バルク注射用水についても同様の結果が得られ

た。したがって、バルク水の各条の規格値として、導電率と TOC を規定しても特に問題はないと考えられた。

C-1-1-2. 容器入りの水の導電率およびTOCの測定結果

容器入り注射用水の導電率およびTOCについては、測定していない会社が多かったため、保存検体も含めての測定を依頼した。米国薬局方は、容器入り注射用水の国際調和案で、その導電率の規格値として、欧州薬局方の容器入り注射用水各条と同じ規格値（ 10mL 以下の注射用水で $25.0\mu\text{S}/\text{cm}$ 以下、 10mL を超える注射用水で $5.0\mu\text{S}/\text{cm}$ 以下）を提案しているが、測定された導電率は、保存検体も含めていずれもこの基準をクリアしていた。

一方、まだデータは少ないが、TOCの測定値は、保存品で高くなる傾向が認められた。5年保存品や6年保存品で 2000ppb 前後の値を示したものがあるが、容器はガラス製（アンプル）であり、他に比べてかなり高い値を示した原因は不明である。また、ポリエチレン（PE）製容器入り、 20mL のもの4年保存品で 1300ppb 程度のTOC値を示したものがあるが、この製品は無菌充てん（ろ過滅菌）品であり、保存中に何らかの有機物が容器から溶出したものと思われる。ゴム栓付PE製容器入り、 100mL のもので、4ヶ月の保存により 2400ppb 、3年の保存により 3000ppb 程度のTOC値を示したものがある。さらに、ゴム栓付PE製容器入り、 1000mL のものでも、5年の保存で 1000ppb 程度のTOC値を示したものがある。

上記の製品は、いずれも日本薬局方「注射用水」の純度試験で要求される過マンガン酸カリウム還元性物質の規格には適合していることから、容器入り注射用水中の有機不純物に対する限度規制をTOCによって行おうとする際の限度値の設定については、慎重を期す必要があると思われる。

2. 共通試料を用いた共同実験

容器入りの精製水、滅菌精製水および注射用水を共通試料として用意し、共同実験に参加した10社に配布、各社でそれらの試料の導電率およびTOCを測定した (Table 1,2)。

導電率については、若干高い測定値の得られた検体もあったが、製薬用水の種類 (精製水、滅菌精製水、注射用水)、容器の材質、サイズ、測定装置による差はそれほど大きくなく、ほぼ $3\mu\text{S}/\text{cm}$ 以下の測定結果が得られ、容器入り注射用水の導電率に関する測定結果は、USPが容器入り注射用水の国際調和案 (Stage 3案) において提案している導電率の規格値を十分クリアしていた。

TOCについては、PE製容器入り、5mLの検体5が2500ppbを超える非常に高い値を示しており、容器から何らかの有機物が溶出したものと考えられた。追跡調査によれば、検体5の製造メーカーによるTOCの実測値も2592ppbということであり、共同実験の結果とほぼ一致している。なお、本検体は、現行の過マンガンカリウム還元性物質の試験には適合している。検体5以外はすべて1000ppb以下であり、大きな問題はないように思われた。しかしながら、経時変化によりTOC値が上昇するものもあると思われるので、規格値の設定には慎重を期す必要がある。

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

生物薬品には、糖タンパク質性医薬品のように有効成分が多様な分子種の混合物である製品が少なくないことから、製品の恒常性を保証するためには目的成分の一定性確保に適した規格及び試験方法を設定することが特に重要である。このことは、ICHにおいてバイオ医薬品に関する規格及び試験方法に関する国際調和ガイドラインにも記されていることであり、米国薬局方やヨーロッパ医薬品品質管理部門 (EDQM) では関係機関に当該医薬品の標準品を提供し、規格及び試験方

法の整合性の確保に努めている。

ヨーロッパ薬局方 (EP) に記載されているエリスロポエチンについては、標準品を設定するために、これまでに二度 EP 記載の方法に基づいて各国で試験が行われたが、2006年11月から2007年2月にかけて各国で複数の研究機関およびメーカーの協力により第3回目の試験が行われた。

本研究では、EP が供給するエリスロポエチン標準品の次期ロット移行に伴う EDQM との共同作業として ” Collaborative study for the replacement of erythropoietin BRP(BSP091 study)” を実施し、エリスロポエチンの物理化学的特性解析法として採用されている分析方法 (キャピラリー電気泳動法、SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動/イムノブロットイング法、ペプチドマッピング法、サイズ排除クロマトグラフィー法) のうち、キャピラリー電気泳動法と SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動/イムノブロットイング法を用いて、現行ロットおよび次期ロットの特性解析を行った。

C-2-1. キャピラリーゾーン電気泳動

“BSP091 FINAL STUDY PROTOCOL” に従いキャピラリー電気泳動法により、エリスロポエチン BRP2 及び cBRP3 の分析を行った (Fig.1)。いずれのクロマトグラムにおいても7本のピーク (isoform 2-8) が 50 分から 60 分の間に観察され、 $R_s > 1.5$ で良好に分離することができた。

エリスロポエチンには N-結合型糖鎖の結合部位が3箇所、O-結合型糖鎖の結合部位が1箇所存在し、等電点の異なるタンパク質の分子種であるグライコフォームが存在することが知られており、ここで観察された7本のピークはエリスロポエチンのグライコフォームの違いに基づくものである。観察された各アイソフォームの相対比は EDQM の規格値に適合していた。また、isoform 5 と isoform 6 の分離度 (R_s) が $R_s > 1$ 、isoform 2 の泳動時間の相対標準偏差が 2% 以下となり、規格値を満たした。これらの結果から、現行ロットで

ある BRP2 と次期ロット候補の cBRP3 はキャピラリー電気泳動で同等性が確保されていることがわかった。

C-2-2. ポリアクリルアミドゲル電気泳動およびイムノブロットング法

約 1 mg/mL の BRP2 および cBRP3 を SDS-PAGE 後クーマシーブルーにより染色したところ、BRP2 および cBRP3 とともに、34kDa 付近にブロードなバンドが同程度の強度で観察され、他にバンドは確認されなかった。EDQM の Safety Data Sheet ではエリスロポエチンの分子量は 30.6 kDa と記載されており、SDS-PAGE では理論分子量より大きく見積もられた。

抗エリスロポエチン抗体を用いたイムノブロットを行った結果、BRP2 および cBRP3 とともに分子量 33kDa のブロードなバンドが同程度の強度で観察され、他にバンドは検出されなかった。

クーマシー染色法とイムノブロットの両方法において BRP2 ならびに cBRP3 が同じ泳動位置に同じ強度のバンドを与えたことから、次期ロットである cBRP3 は現ロットである BRP2 と同等の物理化学的特性を持つことがわかった。

しかしながら、エリスロポエチンの分子量が理論分子量より大きく算出されることに加え、単純タンパク質に比べブロードなバンドとして観察されることから、不均一性を持つことは明らかであるが、その不均一性がどのような意味を持つかを評価することはできなかった。

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

生薬は通常、薬用植物の薬用部位を緩和な条件で乾燥したものであるが、「ブシ」については、含有成分のアコニチン系アルカロイド類の毒性軽減を目的とした様々な加工法が工夫されてきた。日本薬局方では、「ブシ」「ブシ末」の収載にあたり、加工法を 3 通りに規定し、含量規格では、

加工法別に総アルカロイド量（ベンゾイルアコニンとして）を規定している。純度試験ではジエステルアルカロイドであるアコニチン、ヒパコニチン、メサコニチンの量を HPLC で測定することとしている。

香港は中国薬典とは別に独自の薬局方を作成しており、香港市場の生薬について調査を進めている。本年度は、香港市場の加工附子の調査に協力して加工法の異なる附子片のアルカロイド含量の測定を行った。

日本薬局方「ブシ」の試験方法に従い、香港市場の加工附子のアルカロイド含量を測定したところ、黄附片、黒附片、淡附片、白附片のジエステルアルカロイド量（アコニチン、ヒパコニチン、メサコニチン）はいずれも、それほど高い値を示さず、日本薬局方の規格（アコニチン 60 μg 以下、ヒパコニチン 280 μg 以下、メサコニチン 140 μg 以下）にも適合していた。

モノエステルアルカロイド（ベンゾイルアコニン）含量については、日本薬局方の規格値を超えるものがあった（Table 3）。日本薬局方では、ベンジルアコニンとして、高圧蒸気処理により加工したものは 0.7~1.5%、食塩、岩塩又は塩化カルシウムの水溶液に浸せきした後、加熱又は高圧蒸気処理により加工したものは 0.1~0.6%、食塩の水溶液に浸せきした後、石灰を塗布することにより加工したものは 0.5~0.9% と規定されている。

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

日本薬局方各条規格において、吸湿性等の水分関連の物理的性状は、医薬品添加剤にとっては重要な記載事項であり、国際調和の上でも論議の焦点になることが多いが、これまでその定義や記載要領に関して公式な見解が示されていない。

本年度は、局方収載医薬品添加剤の中で、水分関連の規格が重要な意味を持つ品目を対象とし

て、欧州薬局方 (EP)、米国薬局方 (USP) および日本薬局方 (JP) 間における、規格および試験法の比較を行い、吸湿性 (あるいは水分吸着能) の表示基準を考察した。比較結果の例として、国際調和品目の水分関連規格をTable4に示す。

C-4-1. 吸湿性について

C-4-1-1. 「吸湿性」の定義について

「吸湿性」を文字通り解釈すれば、乾燥状態からの水分吸着能と定義されるが、日本薬局方収載品目については、流通している規格適合品を出発点として、試験操作や製剤工程でさらに水分を吸着して規格を外れる恐れのあるものについて、取扱い上の注意事項として、性状に「吸湿性」という表現を用いることが自然である。すなわち、薬局方で言う「吸湿性」は、物質本来の水分吸着能を意味するのではなく、薬局方適合品について、各種の操作中の水分吸着を念頭に置いた記載であることを、通則あるいは原案作成要領の中で明らかにしておくべきであろう。

C-4-1-2. 「吸湿性」の記載基準

欧州薬局方では吸湿性の判断基準が記されており、日本薬局方でも企業からの研究報告として判断基準が提案されている。それらはいずれも、温度/湿度の一条件下での重量変化測定に基づく判定であり、ほとんどの有効成分各条については大きな問題なく適用できると考えられるが、医薬品添加剤の中には多様な水分吸着等温線を示す品目があり、安易には適用が難しい。すなわち、試験に用いた検体の容器包装形態や試験前におかれていた湿度条件など、検体の履歴によって、見かけ上の吸湿能が大きく変わり、誤った評価結果を得るといった問題が生じる場合がある。

C-4-1-3. 「吸湿性」の判定方法

医薬品添加剤の中の特定の品目についての「吸湿性」の判定方法として、次の2案を提示したい。

① 先ず品質保証の観点から、望ましい乾燥減量ま

たは水分の規格値を定め、次いで、60%RH における水分吸着量を測定し、それが品質規格値より大きいときに「本品は吸湿性である」と記載する。

② 吸着等温線の60%RHにおける勾配がある一定値以上のときには、実験室湿度の影響を受けやすいことを意味するので「本品は吸湿性である」と記載する。

①あるいは②のいずれの判定方法も、基準の具体的な数値についてはさらに多くの実験的考察を要する。

C-4-2. 水分規格か乾燥減量規格か

水分を含有する品目には通常、水分規格か乾燥減量規格、あるいは、両規格が設定されるが、どの規格にするかの判断が曖昧な場合もある。

日本薬局方では「原案作成要領」に、結晶水などとして水を本来含有すべき品目や、乾燥条件で分解する恐れのある品目では水分規格が設定されるとの記載がある。水以外の溶媒等も含有する可能性のある品目や水分測定が難しい品目では乾燥減量規格が適用される。歴史的な考え方の差などにより日米欧3局で対応が異なる品目も見られるが、水分規格か乾燥減量規格かの選択に関しては、ほぼ判断基準が確立されてきているといえる。

C-4-3. 水分 (乾燥減量) の規格値

水分あるいは乾燥減量の規格が日米欧3局で異なっている品目 (グリセリン、プロピレングリコールなど) があり、それぞれ局方品目として許容される水分含量をどの程度の限度にすべきか、各局の考え方を調整する必要がある。

C-4-4. 容器

吸湿性や潮解性、風解性などが高い品目については、通常、気密容器 (EP: airtight, USP: tight container) が指定されているが、容器は現段階では非調和の取扱いとなっており、3局で異なる場

合が多い。吸湿性とみなす判断基準が異なるために違いが生じていると考えられる。

C-4-5. 乾燥試料による試験か乾燥物換算評価か

定量などの試験を行うときに、まず試料を乾燥し、乾燥試料を用いて試験を行う場合と、水分を含有した試料をそのまま用いて試験を行い、水分量を換算して試験結果を評価する場合がある。有効成分の品目では、厳密な定量値が要求されることから乾燥試料を用いるべきである場合もあるが、添加剤については乾燥物換算の方が合理的であると考えられる。

C-5 : 理化学試験法の改正と国際調和に関する研究

最近の一般用医薬品には、医薬品添加物としての糖（アルコール）類に加えて、味の改善を目的に、アスパルテームが繁用されている。アスパルテームは極性の高い官能基を有し、水素結合能が高いため、混合した場合に糖（アルコール）類の吸湿性を変化させることが考えられる。本研究では、アスパルテームが糖（アルコール）類の吸湿性に及ぼす影響について、近赤外分光法を用いた水素結合状態の変化の検出により解析することを試みた。

糖（アルコール）類標品とアスパルテーム混合物の近赤外分光スペクトルを測定した結果、湿度40～50 %では、キシリトール、ソルビトール、フルクトースにおいて、遊離・OH基に基づく2050～2200 nmのスペクトル及び、会合性・OH基に基づく1450～1600 nmで各々ピーク強度がアスパルテームの存在により変化した。このことから、糖（アルコール）とアスパルテームとの間に水素結合が形成されていると考えられ、アスパルテームが糖（アルコール）の吸湿性を低下させる可能性が考えられた。

湿度76 %の環境で保存した試料について、同様の実験を行った結果、アスパルテーム自体も吸

湿性を示すことが分かった。また、それぞれの吸湿における変化は、吸着等温線に帰属できることが分かった。

アスパルテームと各糖（アルコール）の吸湿様式を吸着等温線に帰属した結果、アスパルテームとの混合で、それぞれの糖（アルコール）類の吸湿様式はフルクトース型、キシリトール型、ラクトース型、スクロース型の4タイプに分類することができた（Table 5）。4つの吸着様式を、解析した結果を以下に示す。

①フルクトース型

標品は多分子吸着のⅢ型で、混合物は、多分子吸着のⅤ型になる。フルクトースは吸湿性が高く、アスパルテームとの混合によっても、吸湿性を低下させることは出来ないと考えられる。測定開始後4時間までは、アスパルテーム自体の吸湿性もあるので、アスパルテームとの混合物の方が、高い吸湿性を示した。

②キシリトール型

他にソルビトールが含まれる。標品は多分子吸着のⅣ型になり、混合物はアスパルテームと同様の単分子吸着型になる。よって、アスパルテームがキシリトールを覆うことにより、キシリトールのOH基が表面に出なくなり、吸湿は抑えられると考えられる。

③ラクトース型

他には、マルトース、トレハロースが含まれる。標品、混合物、ともに吸湿性を示さない。これらは標品がすべて水和水を持っているので、アスパルテームと混合した場合、アスパルテーム極性基の反応性が水和水との水素結合に使われるため、吸湿性を示さなかったと考えられる。言い換えると、水和型の糖類との混合は、アスパルテームの吸湿性を低下させることが出来るということがわかった。

④スクロース型

他に、マンニトール、エリスリトール、グルコースがある。標品は吸湿性を示さないが、混合物はアスパルテームと同様の単分子吸着型になる。これら標品は、分子同士の結合力が強く、空気中の水分子が入り込めない上に、その結合力ゆえにアスパルテームとも混合され難く、相互作用がないと考えられるので、混合物ではアスパルテームのみの吸湿性が示される。

C-6：物性試験法の改正と国際調和に関する研究

多岐にわたる粉体物性の中で、粒子径と粒度分布は、製剤工程の円滑化と製剤のバイオアベイラビリティに直接に関係するため、これらの物性をあらかじめ的確に把握しておくことが製剤開発の原点において必須の要件である。粒子径測定法については、これまでに、ふるい分け法と光学顕微鏡法が国際調和に達し、各局方に取り込まれた。現在、欧州薬局方から提案されているレーザー回折法による粉体粒度測定法が国際調和に向けて三極で審議中(Stage 4)であるが、日本薬局方でも15局において[参考情報]として収載された。我々はこれまでに、レーザー回折法による粉体粒度測定においては、試料の前処理法の違いにより測定結果に差異が生じる可能性があることを報告している(平成14年度厚生科学研究補助金 医薬安全総合研究事業)。本年度は、この問題点を解明しておくことが重要であると考え、追加実験を実施した。

C-6-1. 粒子径分布の経時変化に対する分散媒の影響

分散媒としてヘキサメタリン酸ナトリウム水溶液を用い、レーザー回折法により炭酸カルシウムの粒子径分布を測定した結果、測定回数が増加する(すなわち、分散液の循環時間が延長する)につれてメディアン径が粗粒子側へシフトし、微粒子領域の分布量が減少した(Fig. 2)。試料粉体

中に存在する粒子のうち、微粒子から先に溶解した結果、粒子径分布が粗粒子側へシフトしていったと思われる。試料の溶解がおこっていることは、光強度分布の経時変化からも示され、炭酸カルシウムと同程度の溶解度を示す難溶性医薬品の場合には、有機、無機医薬品のいかにかわらず、粒子径分布が測定中に変化することが強く示唆された。したがって、このような医薬品の測定にあたっては、試料の前処理条件(超音波処理時間など)や装置内での循環時間の設定には十分に注意する必要があるといえる。

一方、分散媒として蒸留水を用いて測定を行った場合には、ヘキサメタリン酸ナトリウム水溶液を用いた場合のような有意な経時的変化は認められなかった。したがって、分散媒に対する試料の溶解を防いで粒子径分布の経時的変化を抑制するためには、試料の溶解が起こらない分散媒を選択することが有効であると考えられた。

C-6-2. 前処理時の試料濃度の影響

試料濃度を1/2に低下させ、同じ操作手順で粒子径分布を測定した。測定時の分散媒として蒸留水を用いた場合には、前処理時の試料濃度は測定結果に有意な影響を与えないことが分かった。

C-6-3. 適正な粒子屈折率の選択に関する検討

屈折率パラメータを種々変更して、純水を分散媒として測定した炭酸カルシウムの粒子径分布を計算したところ、最適粒子屈折率(JFCCの方法では10%粒子径が最大となる値)は1.75-0.10iとなった。この屈折率を用いてFig.2の結果を再計算した結果、粒子屈折率を変更することによって粒子径分布の数値そのものは変化したものの、分布曲線のうち微粒子領域の分布量が徐々に減少していく傾向に変化はなく、同様の現象を示す光強度分布との整合性も保持されていた。すなわち、屈折率変更によるデータ解析上の致命的な問題は起こっていないといえる。

タルクについて、粒子屈折率パラメータを種々

変更した場合の粒子径分布を計算したところ、粒子屈折率の値によっては本来存在すべきでない分布量（ゴーストピーク）が認められた。

JFCCの方法は概略の適正值に到達するためには多くのケースできわめて有効であるが、最終の微調整部分では、物質的な影響なども考慮して、測定の再現性や繰り返しの安定性などの視点から決定していく必要があると思われる。

C-7：製剤総則ならびに製剤試験法の改正と国際調和に関する研究

溶出試験法は国際調和に達し、第15改正日本薬局方に調和試験法が収載されたが、試験法は調和しても個別の製剤の溶出試験規格（試験条件、規格値）が異なれば、結局は規格に対応した試験をやり直さなければならず、溶出試験の真の調和とはならない。しかしながら、既存医薬品の溶出試験規格の統一は極めて難しいため、将来に向けての統一を図るべく、即放性製剤を対象に新薬に対する溶出試験規格の設定のあり方について検討した。

新医薬品の規格及び試験方法の設定のガイドライン（医薬審発第568号）によれば、溶出試験規格の試験条件と判定値は、基本的に生物学的同等性（BE）を保証できるものでなければならず、製剤処方の変化あるいは製造工程の種々の因子の変化、経時変化を識別できるものである必要がある。

C-7-1. 試験条件

試験条件（装置、攪拌条件、試験液）を設定するに際しては、生物学的非同等性につながるバイオアベイラビリティ（BA）の差を区別できる試験条件の選択が重要である。そのためには、*in vitro* 溶出速度の異なるいくつかの製剤を用いて *in vivo* 溶出速度あるいはBAとの関連性を検討し、相関性の優れた試験条件を選択することが望ましい。しかし、*in vitro/in vivo* 相関性の優れた試

験条件を見いだすことは決して簡単でない。*In vitro/in vivo* 相関性に代わる次善の手段は、開発段階で得られる試作製剤のBAデータを用い、生物学的非同等性を識別できる試験条件を選択することである。BAデータがない場合は、溶出の識別性に視点を移し、溶出が異なる製剤（例えば処方、製法が異なる製剤、経時変化した製剤等）を用いて、溶出の差を識別しやすい試験条件を選択する必要がある（Fig. 3）。

C-7-2. 規格値

C-7-2-1. 基準製剤

規格値は何らかの基準となる製剤の溶出曲線を基に設定されるが、その基準となる製剤は、臨床試験で有効性、安全性が確認されたロット、即ち、第3相の検証試験で使用されたロット（臨床試験ロット）でなければならない。

C-7-2-2. 規格値の設定

a) 1時点規格または複数時点規格

BAの差は溶出速度の差に起因することを考えるとき、基準製剤の溶出プロファイルを基に複数の時点で規格値を設定し、溶出プロファイルを規定するのが理想である。即放性製剤の場合、1時点で下限溶出率を規格値として設定することが多いが、それでは溶出速度を規定できない。しかし、複数の時点での規格値の設定は、品質管理試験の負担を増大するもので日常的な品質管理には不向きである。その負担を軽減するには、生物学的非同等性につながる製剤間の溶出性の差を識別できる1時点を選び、規格値を設定するのが現実的である。

b) Q値の設定法

溶出試験の国際調和を受け、即放性製剤及び腸溶性製剤の判定基準としてQ値が日本薬局方に取り入れられたことにより、今後、Q値を用いた3段階の判定法が適用されていくことになる。規格値は、基本的に生物学的に非同等な製剤を識別

できるよう設定すべきであるため、既に、溶出あるいはBAが異なる試作製剤等のデータ及び基準となる臨床試験ロットのデータがあり、そこから生物学的に非同等な製剤を区別できるようQ値を設定できる場合は、その手法で規格を設定すべきである。

BA試験に基づいて妥当な規格を設定するのが困難な場合、次善の対応手段は、処方変更のBE試験ガイドライン（処方変更ガイドライン）中の溶出試験の同等性の判定基準等を参考に規格値を設定することである。すなわち、パドル法50rpmで識別性の優れた試験液を選定し、処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインを参考に、臨床試験ロットの平均溶出率より10%の範囲内（最大でも15%の範囲内）にQ値を設定するのが妥当と考えられる（Fig. 4）。

c) 試験時間

試験時間に関して、日本薬局方溶出試験の適用原則では、即放性製剤の場合、60分以内が望ましく、試験時間がこの範囲に入るよう攪拌速度や試験液のpHを変更したりすることは可能ではあると述べられている。しかし、60分という試験時間は決して優先すべき事項ではなく、溶出試験においては生物学的に非同等となるおそれのある製剤を十分識別できるかどうか試験時間以上にはるかに重要である。

C-7-3. 溶出性の保証

溶出試験規格設定の目的は、溶出速度を一定水準に維持し、それによりBEを保証することにあるが、溶出試験規格のみで全数の製剤の溶出性を保証できる訳ではない。製剤機能としての溶出性の保証を高めるには、製剤設計、工程設計の段階で溶出に影響を及ぼす重要な変動要因（原薬及び添加剤の粒径、混合、造粒条件等）を解析、特定し、適切な製剤設計及び工程設計をすることが何より重要で、次にそれら変動要因を製造段階で適切に制御することである。さらに定期的に溶出プロフィールを確認することが重要である。

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

平成18年3月に公布された第15改正日本薬局方において、長年の課題であった日本名英名（JPname）の命名法の変更が実施された。さらに、JPname命名法の変更に伴い、我が国のすべての承認医薬品の一般的名称（JAN）を、新しいJPname命名法によって命名することになった（薬食審発第0331013号：日本薬局方の日本名変更に伴う医薬品の一般的名称（JAN）の取扱いについて）。

そこで、本年度は、我が国の承認医薬品の一般的名称（JAN）について、上記通知に従った具体的な対応を検討し、変更を必要とする一般的名称（JAN）を調査することを目的として調査研究を行った。

C-8-1. 新しい一般的名称（JAN）：日本名英名ともに変更する医薬品

JAN品目の中で、日本名英名ともに変更する必要がある医薬品は54品目であり、これらのほとんど（47品目）は水和物である（Table 6）。これらの医薬品では、日本名が水和物であることを示す「○○○水和物」に変更されるとともに、英名が「○○○ Hydrate」に変更される必要がある。この変更により、これらの医薬品が水和物であることが明示されるとともに、WHOのINN会議が2005年に出した提案にも合致する。加えて、26品目は、アミンの塩の命名ルールに基づく名称変更である。その他9品目の変更提案には、INNに従った日本名および英名の採用、および、科学的理由による日本名および英名の変更が含まれる。

C-8-2. 新しい一般的名称（JAN）：日本名のみ変更する医薬品

JAN品目の中で、日本名のみを変更する必要がある医薬品は262品目である。これらの大部分は、

アミンの塩の命名ルールに基づく日本名の変更であるが、第4級アンモニウム塩、アルコールのエステル、酸のエステルの命名ルールに基づく変更も含まれる。また、スペースの誤用を正す変更品目も10品目含まれている。

C-8-3. 新しい一般的名称 (JAN) :英名のみ変更する医薬品

JAN品目の中で、英名のみを変更する必要がある医薬品は9品目である。これらの変更提案は、諸外国の公定書との整合、および、科学的な理由によるものであり、今回の命名法を適応することによる変更ではない。

D. 考察

D-1 : 化学合成医薬品の各条の改正と国際調和に関する研究

製薬用水の純度を導電率とTOCで規定することに関しては、バルク水については概ね問題ないと考えられた。これに対して、容器入り水については、一部の検体(主にPE製容器入りの注射用水)に3000ppb程度の高いTOC値を示すものがあることが判明し、容器から何らかの有機物が溶出していることが考えられた。

米国でも、ポリ塩化ビニル樹脂 (PVC) 製容器入りの注射用水の長期保存品で5000~6000ppbのTOC値を示すものがあり、GC/MSでCyclohexanoneやDi(2-ethylhexyl)phthalateなどが検出されている。わが国では注射用水の容器にPVC製のものは使用されていないと思われるが、今後どう対処するかを考える上でも、どのような有機物が溶出しているかをGC/MS等で明らかにする必要があると思われる。

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

エリスロポエチン標準品の試験では、キャピラ

リー電気泳動により糖鎖の多様性に基づく不均一性を検出することができた。タンパク質の翻訳後に付加される糖鎖の構造については生産条件の微細な変化などに伴って変動し、さらにそれらの変化が医薬品の活性等にも影響を及ぼすことが知られている。しかし、タンパク質に付加する糖鎖の解析に関する試験法ならびに規格についてはヨーロッパ薬局方、日本薬局方のいずれにも規定されていない。糖タンパク質糖鎖の解析については、質量分析法やキャピラリー電気泳動法などによる解析技術が精度・感度・迅速性の点において目覚しく進歩しており、今後それらの技術を糖タンパク質性医薬品の特性解析へと応用し、医薬品の品質と恒常性を確保するための試験方法や規格を積極的に提言していくことが必要であると考えられる。

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

香港市場で入手した加工ブシでは、ジエステルアルカロイド量はそれほど高い値を示さず、日本薬局法の純度試験の規格にも適合していた。一方、モノエステルアルカロイド含量は規格値以上の値を示すものがあった。今回は平均値を求めたが一部に個体差の大きい試料があることから、加工法の詳細な情報収集が必要である。また、入手した試料数は各加工法につき3試料であったが今後数を増やして実態を把握することが重要である。

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

医薬品添加剤は製剤中に占める量が極めて大きいことに加え、水分によりかなり大きく変化する物性を有するために、吸湿性や水分吸着能等の性状が試験操作や製剤の製造工程において重要な要因になることが多く、水分関連の規格項目が極めて重要な意味を持つ。しかし、「原案作成要領」に列挙された性状のうち、吸湿性に関しては

何を根拠にどのように記載するか、まったく示されておらず、医薬品添加剤に関しての薬局方情報としては大きな欠落であると言える。今後、医薬品添加剤にとって重要な情報となる吸湿性（あるいは水分吸着能）の表示基準を設定し、水分と関連する物性についての国際調和を加速させる必要がある。

D-5：理化学試験法の改正と国際調和に関する研究

水分子の状態を詳しく解析できる近赤外分光法により、糖（アルコール）類の吸湿性の時間変化を吸着等温線に帰属することができ、それをもとに水分子の吸着様式を解析することができた。糖（アルコール）類に限らず、他の医薬品添加剤や主薬と水分子の相互作用の解析にも近赤外分光法が応用できるのではないかと期待される。

D-6：物性試験法の改正と国際調和に関する研究

レーザー回折法を利用した粒子径測定法は、最近、粉体を扱う工業分野や研究機関で広範囲に利用されている。本法は単色性と干渉性に優れたレーザー光源を利用した粒子の光散乱現象に基づく測定法である。容易な操作で、迅速に再現性の高い粒子径測定が行える種々の装置が市販され、汎用されているが、装置を正しく使い、測定結果を正確に判断するにあたっては必要な注意事項があることも指摘されている。本研究で報告したように、前処理条件や粒子屈折率の設定など、測定結果に影響する要因を明らかにした上で、国際調和案の審議・検討を進める必要がある。

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

日本薬局方では、第 11 改正までは欧米の薬局方と同様、溶出試験を単なる物理化学的な品質管理試験と位置づけてきたが、第 12 改正において、溶出試験の目的は物理化学的な品質管理のみではなく、生物学的非同等性を防ぐことにあると改

訂した。しかし、欧米では *in vitro/in vivo* 相関性が不確かであることを理由に、現在でも溶出試験を品質管理試験として位置づけているため、国際調和された試験法では生物学的同等性に言及していない。このため、日本薬局方と米国薬局方では、パドル法、バスケット法の使用頻度が異なるだけでなく、個々の製剤の溶出試験液、規格にも大きな違いがみられる。溶出試験の国際調和は試験法のみを調和しただけでは不十分で、個別の製剤の試験条件、規格値まで統一しないと、結局は日米欧の規格に応じた試験をやり直さなければならず、国際調和のメリットは生まれない。本研究で示された溶出試験規格の設定に関する考え方が議論の土台となり、優れた規格設定法が確立されれば、規格設定のプロセスが簡素化され、新薬の承認を早めるだけでなく、薬局方製剤の溶出試験規格の統一へとつながると期待される。

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

今回の調査は、国立医薬品食品衛生研究所のサーバーで公表している「日本医薬品一般名称データベース」、日本公定書協会編「医薬品一般名称辞典 1996」（薬事日報社）、日本医薬情報センター「日本の医薬品構造式集 2006」を用いて行った。それゆえ、我が国で承認され使用されているすべての医薬品を網羅したものではないが、JAN 品目数に関する正確な情報がない現状では、この方法が妥当であると思われる。そのため、今回の調査で大部分の承認医薬品について、名称変更検討が終了したと考える。

医薬品の名称は、医薬品の本質を表す顔であり、科学的に正しくなくてはならない。また、あいまいな表現で誤解をまねくことは誤用にもつながる。我が国の医薬品の一般的名称が、科学的に正しいものに整備され、国際的にも調和したものになるよう、今後も継続的な対応が必要である。

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

アンケート調査および共通試料を用いた測定に基づき、製薬用水各条の純度試験を導電率およびTOCを中心に設定することの妥当性を検討した。バルク精製水およびバルク注射用水については、導電率およびTOCを中心に規定しても特に問題はないと考えられたが、容器入りの水に関しては、導電率を規定することについては特に問題ないものの、TOCについては、かなり高い値を示すケースがあるため、その原因究明も含めて慎重に検討する必要がある。

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

EDQMが提供するエリスロポエチン標準品の次期ロットであるcBRP3は、現ロットであるBRP2と同等の物理化学的特性を持つことがわかった。

キャピラリー電気泳動法によるグライコフォーム評価技術は、高い分離能と定量性を兼ね備えた方法であり、不均一性を持つ医薬品であるエリスロポエチンの恒常性を検証するための解析法として適していた。一方、エリスロポエチンをSDS-PAGEにより分離し、クーマシーブルー染色ならびにイムノブロット法により検出する試験法では、理論分子量より大きく算出されることに加え、単純タンパク質に比べブロードなバンドとして観察されることから、エリスロポエチンが不均一性を持つことは明らかであったが、その不均一性がどのような意味を持つかを評価することはできなかった。

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

香港市場の附子加工片を試料として、日本薬局方第14改正第二追補収載の「ブシ」試験法を適用してアコニチンジエステル類およびモノエステ

ル類の含量測定を行った。香港市場の附子加工片には、モノエステル類の含量が日本薬局方の規格を超えるものがあることが明らかになった。

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

医薬品添加剤の吸湿性に関する局方原案の取り扱いに関して以下のことを提言する。

- (1) 吸湿性は、物質の有する水分吸着能を示すものではなく、規格適合品を通常の室内条件に置いたときの吸湿傾向と定義すべきである。
- (2) その判定方法としては、従来慣用されている一条件下における重量変化測定法ではなく、乾燥減量あるいは水分の規格を考慮した試験条件と、吸着等温線の勾配を利用する方法が有用である。
- (3) 容器の選択に関する国際的不適合を避けるためにも、吸湿性の定義を国際調和すべきである。
- (4) 乾燥減量を第一選択とし、それが適切でない場合に水分規格とする原則はこのまま踏襲すべきである。
- (5) 乾燥試料を用いる試験に比べ、乾燥物換算評価による試験法の方がより合理的と考えられる。

5. 理化学試験法の改正と国際調和に関する研究

近赤外分光法を用いた解析の結果、各糖（アルコール）類・アスパルテーム混合物の吸湿様式を吸着等温線に帰属することができ、フルクトース型、キシリトール型、ラクトース型、スクロース型の4タイプに分類することができた。4タイプの吸湿様式に基づいて、糖（アルコール）類とアスパルテーム混合物の吸湿性を検討した結果、以下の知見が得られた。

- (1) アスパルテームと混合することにより、キシリトール、ソルビトールの吸湿性を低下させることができる。

- (2) 水和水を含む糖類（マルトース、ラクトース、トレハロース）との混合では、糖類によりアスパルテームの吸湿性を抑えることができる。
- (3) 吸湿性をほとんど示さない糖（アルコール）類（スクロース、グルコース、エリスリトール、マンニトール）はアスパルテームと相互作用を示さない。
- (4) フルクトースはアスパルテームと混合しても、吸湿性を低下させることはできない。

6. 物性試験法の改正と国際調和に関する研究

レーザー回折法を用いた粉体粒度測定における前処理条件と屈折率の設定法について検討し、以下の結論を得た。

- (1) 再現性のよいデータを得るためには、予備実験等によって試料粒子の溶解が起こらない実験条件（分散剤濃度、分散時間等）を設定しておく必要がある。
- (2) 測定中に試料の溶解現象が抑制されるような分散媒を用いた場合には、試料濃度は粒子径分布曲線には有意な影響を与えない。
- (3) 粒子屈折率を最適化する場合、最終の微調整のためには、試料の物性や測定の再現性、繰り返し測定時のデータの安定性などを考慮して適正値を選択する必要がある。

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

新薬に対する溶出試験規格の設定のあり方を検討し、規格値設定の基準製剤には臨床試験ロットを使用すること、試験条件（装置、攪拌速度、試験液）はin vitro/in vivo相関性に基づいて設定するのが望ましいが、それが困難な場合、生物学的に非同等な製剤の識別性あるいは溶出の識別性を重視し、選定することが望ましいことを示した。そして、Q値を用いた規格値の設定法について検討し、バイオアバイラビリティデータに基づいて、あるいは処方変更の生物学的同等性試験ガ

イドラインを参考に、生物学的同等性を保証し得る規格値を設定することが大切であることを示した。さらに、溶出性の保証のあり方について検討し、溶出性を高度に保証するには、製剤設計、工程设计、工程管理が重要であり、さらに定期的に溶出プロファイルを確認することが重要であることを示した。

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

我が国の個々の承認医薬品の一般的名称(JAN)について、平成18年3月31日付け薬食審発第0331013号「日本薬局方の日本名変更に伴う医薬品の一般的名称(JAN)の取扱いについて」に従った具体的な対応を検討し、変更を必要とする一般的名称(JAN)を明らかにした。

今回の医薬品命名法の変更により、医薬品の本質を示す名称が医薬品名の最初に書き表されるようになるとともに、INN委員会の勧告や諸外国の公定書に現れる医薬品名との整合性が向上した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文および総説

- 1) Hashii, N., Kawasaki, N., Itoh, S., Hyuga, M., Kawanishi, T. and Hayakawa, T. : Glycoproteomic analysis by LC/MS: Analysis of glycan structure alteration in the cells. *Proteomics*, 5, 4665-4672 (2006)
- 2) Kawanishi, T. : Regulatory perspectives from Japan - comparability of biopharmaceuticals, *Biologicals*, 34, 65-68 (2006)
- 3) Ishii-Watabe, A., Kanayasu-Toyoda, T., Suzuki, T., Kobayashi, T., Yamaguchi, T. and Kawanishi, T.: Influences of the

- recombinant artificial cell adhesive proteins on the behavior of human umbilical vein endothelial cells in serum-free culture, *Biologicals* **35**, 1045-1056 (2007)
- 4) Nakajima K, Kinoshita M, Matsushita N, Urashima T, Suzuki M, Suzuki A, Kakehi K. Capillary affinity electrophoresis using lectins for the analysis of milk oligosaccharide structure and its application to bovine colostrum oligosaccharides. *Anal Biochem.* 2006 **348**(1), 105-114.
 - 5) Naka R, Kamoda S, Ishizuka A, Kinoshita M, Kakehi K. Analysis of total N-glycans in cell membrane fractions of cancer cells using a combination of serotonin affinity chromatography and normal phase chromatography. *J Proteome Res.* 2006 **5**(1), 88-97.
 - 6) Kamoda S, Nakanishi Y, Kinoshita M, Ishikawa R, Kakehi K. Analysis of glycoprotein-derived oligosaccharides in glycoproteins detected on two-dimensional gel by capillary electrophoresis using on-line concentration method. *J Chromatogr A.* 2006 **1106**(1-2), 67-74.
 - 7) Kamoda S, Kakehi K. Capillary electrophoresis for the analysis of glycoprotein pharmaceuticals. *Electrophoresis.* 2006 **27**(12), 2495-2504.
 - 8) Matsuno YK, Nakamura H, Kakehi K. Comparative studies on the analysis of urinary trypsin inhibitor (ulinastatin) preparations. *Electrophoresis.* 2006 **27**(12), 2486-2494.
 - 9) Kamoda S, Ishikawa R, Kakehi K. Capillary electrophoresis with laser-induced fluorescence detection for detailed studies on N-linked oligosaccharide profile of therapeutic recombinant monoclonal antibodies. *J Chromatogr A.* 2006 **1133**(1-2), 332-339.
 - 10) Matsuno YK, Yamada K, Tanabe A, Kinoshita M, Maruyama SZ, Osaka YS, Masuko T, Kakehi K. Development of an apparatus for rapid release of oligosaccharides at the glycosaminoglycan-protein linkage region in chondroitin sulfate-type proteoglycans. *Anal Biochem.* 2007 **362**(2), 245-257.
 - 11) 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.* 2006 **1103**, 296-306.
 - 12) 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.* 2006 **348**, 259-68
 - 13) 川西 徹： バイオロジクスのトランスレーショナルリサーチ(2) *日薬理誌* **127**, 49 (2006)
 - 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*, 2006 **37**, 27-41.
 - 15) 早川堯夫： 局方の国際調和と日本薬局方の今後の動向, *医薬品研究*, 2006 **37**(10), 676-696.
 - 16) 早川堯夫： 第十五改正日本薬局方の概要、医薬品各条(生物薬品)及び今後の動向, *医薬品研究*, 2006 **37**(10), 769-788.
 - 17) 早川堯夫： Biotechnology(品質)に関するガイドラインの動向について, *医薬品研究*, 2007 **38**(1), 14-23.

- 18) 青柳伸男、第 15 改正日本薬局方製剤総則と製剤試験法の改正について、ファームテクジャパン、22, 1417-1421 (2006)

学会発表

- 1) 関田節子:日本生薬学会関東支部シンポジウム, 平成 18 年 12 月 9 日, 東京

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

Table 1 共通試料の導電率測定結果

検体	測定機関											平均	SD
	AJ社工場	AB社-2	BF社-2	AU社B工場	AS社	BK社	AA社	BG社	AB社-1	BO社	BB社B工場		
1	0.907	1.023	0.967	0.837	1.077	1.248	1.513	0.860	1.043	0.384	0.993	0.943	
2	1.077	1.340	1.120	1.210	1.331	1.415	2.120	1.038	1.267	0.563	1.067	1.057	
3	0.653	0.763	0.723	0.687	0.719	0.964	0.738	0.639	0.843	0.879	0.737	0.830	
4	1.677	2.207	1.990	2.407	1.774	2.053	2.267	1.811	2.180	1.962	1.940	2.183	
5	-	-	-	-	1.293	1.557	2.177	1.205	1.463	1.271	1.180	1.177	
6	1.390	1.907	1.630	1.913	1.637	1.646	1.574	1.369	1.807	1.724	1.700	1.803	
7	2.840	3.217	3.150	2.893	2.977	2.557	3.227	2.450	2.953	2.533	2.943	2.920	
8	1.113	1.537	1.283	1.610	1.286	1.427	2.627	1.116	1.500	1.316	1.183	1.157	
9	1.103	1.413	1.233	1.447	1.267	1.420	2.653	1.082	1.420	1.165	1.220	1.027	
10	1.100	1.353	1.190	2.020	1.210	1.382	1.636	1.007	1.240	0.575	1.187	1.077	
11	1.093	1.353	1.170	1.180	1.254	1.418	1.959	1.019	1.267	0.523	1.260	1.043	
装置 メーカー	HUA社	HUA社	HUA社	HUA社	東亜電波 工業	東亜電波 工業	東亜電波 工業	堀場製作 所	堀場製作 所	堀場製作 所	COS社	横河電機	
機種	アナテール A643P	アナテール A643P	アナテール アクセス 643	アナテール A643P	CM-60S	CM-60G	CM-60G	DS-8F	ES-12	DS-15	CHE-12	Model SC82	
セル /セル 数	Sn=100%	0.58			1.020	CT- 57101C/1 0.05m-1	10.17/m	1.063×0.1	9382-10D /1.097	#3551- 10D / 0.0981	3582(Lot.2 07076)/ 1.055	4.70	

注) -:測定不可、各検体の測定結果の平均値については、 の値を除いて計算した。 の値については、スミルノフの棄却検定を行った結果、危険率1%で有意に他の値からかけ離れた異常値と判断されたので、平均値の計算から除外した。