

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 16～18 年度 総合研究報告書

主任研究者 川西 徹

平成 19 (2007) 年 4 月

目 次

I.	総合研究報告	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	33
	ー膜法により製した水の信頼性に関する検討ー	
	ー容器入りの精製水及び注射用水の水質実態調査ー	
	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	38
	各条規格の改正と国際調和に関する研究	
	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	47
	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	53
	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	64
	ー近赤外分光法を用いる医薬品分析の基礎研究ー	
	中 村 洋	
	6. 物性試験法の改正と国際調和に関する研究	74
	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	79
	ー溶出試験法のシステム適合性及び試験規格に関する研究ー	
	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	84
	宮 田 直 樹	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 90

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)
総合研究報告書

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 薬品部 部長

我が国における医薬品の規格書・基準書としての役割を負う日本薬局方は、現在の科学技術水準に則して、欧米の薬局方と整合性をもった国際化の時代に相応しいものでなければならない。本研究では、日本薬局方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。

平成 16 年度からの 3 年間で、第 14 改正日本薬局方第 2 追補（平成 16 年公布）、あるいは、第 15 改正日本薬局方（平成 18 年公布）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. 化学合成医薬品の試験法及び各条規格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に関する検討、および、製薬用水各条の純度試験の規格に関する検討を行い、製薬用水に関する日本薬局方の方針を確立する上での基礎となる重要な知見を得た。
2. 生物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 生物薬品の一般試験法に関する研究として、分子量測定を原理としたタンパク質性医薬品の試験法、および、糖たん白質性医薬品の品質評価法に関する検討を行い、各試験法を各条に適用するにあたっての留意点を示した。
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 局方新規収載品目「ブシ」「ブシ末」を共通の生薬を利用する中国、韓国、ヴェトナム等に紹介し、試験法の比較を行うとともに、香港市場品の調査研究に協力した。また、指導を求めるキューバに協力し、試験法の普及を図った。
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 医薬品添加剤のみに特異的な問題として、機能性関連物性、添加剤中に添加された添加物、および、水分関連物性について検討し、日本薬局方の今後の方針について提言をまとめた。
5. 理化学試験法の改正と国際調和に関する研究 近赤外分光法の新規収載に向けて、高速液体クロマトグラフィー用充填剤の特性解析、製薬原料粉体の品質管理、ならびに、糖（アルコール）類・アスパルテム混合物の吸湿性測定における近赤外分光法の有用性を明らかにした。
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の評価法として国際調和が進められている測定法を取り上げ、剪断セル法による粉体の流動性測定、および、レーザー回折法による粉体粒度測定について、具体的な測定法や測定条件を検討した。
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 溶出試験のシステム適合性試験の国際調和に向けて、試験結果の変動要因を検討した。また、溶出試験規格の設定法について検討を行い、基準となる製剤の条件、試験条件の設定、規格設定の仕方に至るまでの考え方を示した。
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 医薬品の一般的名称を決めるシステムに関する調査研究を行った。また、第15改正日本薬局方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、ルールを文書化するとともに、我が国の個々の承認医薬品の一般的名称について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		田村真紀夫	オルガノ（株） 経営企画部機能材統括室
小嶋茂雄	独立行政法人 医薬品医療機器 総合機構 顧問	樋口 賢治	オルガノ（株） 蘇州
早川堯夫	独立行政法人 医薬品医療機器 総合機構 顧問	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
関田節子	徳島文理大学香川薬学部 生薬・天然物化学教授	古市 光春	栗田工業（株） 環境事業部設計二部
吉岡澄江	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第二室 室長	元木 敏	日本錬水（株） EDI推進部
中村 洋	東京理科大学薬学部 薬品分析化学教授	森田 收	（社）東京医薬品工業協会 局方委員会委員長
松田芳久	神戸薬科大学 製剤学教授	大久保 恒夫	大阪医薬品協会 技術研究委員会 委員長
青柳伸男	国立医薬品食品衛生研究所 客員研究員	美濃部 敏	大阪医薬品協会 技術研究委員会 副委員長
宮田直樹	名古屋市立大学大学院 薬学研究科 教授	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
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
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		
佐々木次雄	国立感染症研究所細菌第2部 室長	A. 研究目的	
大場 徹也	日本赤十字社血漿分画センタ ー品質保証部		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。
藤瀬 昭彦	小野薬品工業（株） 品質保証部		
楠山久美子	中外製薬（株）品質保証部 （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		
房岡 良成	東レ（株） メンブレン事業部		

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。

以下の記載では、日本薬局方を JP、欧州薬局方を EP、米国薬局方を USP と記す。また、JP の改正版については、第 15 改正日本薬局方を JP15 と記す。

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

B-1-1. 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し、信頼性検証のためのプロトコールを作成した。全国10の工場の協力を得て、作成したプロトコールに基づい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-1-2. 容器入りの精製水および注射用水の水質実態調査

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

B-2-1. 分子量測定を原理としたタンパク質性医薬品の試験法に関する検討

(1) ウリナスタチン注射用製剤を試料として、サイズ排除クロマトグラフィー、SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (SDS-PAGE)、および、Matrix-Assisted Laser Desorption / Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) を用いた分析を行った。

(2) MALDI-TOF MS のマトリックス溶液にデキストラン等の高分子添加物を混合して、ペプチドあるいはたん白質性医薬品の質量分析を行い、シグナル強度を比較した。

B-2-2. 糖たん白質性医薬品の品質評価法に関する検討

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-PAGE-イムノブロッティ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

B-3-1. 諸外国におけるブシの局方試験法に関する検討

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、韓国薬局方委員とデータ作成方法について情報を交換した。さらに、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。

B-3-2. キューバ薬局方制定の支援

キューバで薬局方を作成する際に候補となる生薬の情報収集を行い、それらの内の数品目の確認試験法の作成要領を指導した（JICA事業）。

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

B-4-1. 機能性関連の物性に関する検討

専門学術誌、USP、EPの各条改正のための記載ガイドライン、欧米の国際医薬品添加剤協会からのポジションペーパー、及び国際会議のプロシーディング等をもとに、JP添加剤委員会でのこれまでの意見とわが国における製剤技術の現状を考慮しつつ、機能性関連物性に関する国際的な議論の経過と、同意された点を整理し、JPにおける機能性関連物性の取り扱いを検討した。

B-4-2. 添加剤中に添加される添加物に関する検討

USP および 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-4-3. 水分関連の物性に関する検討

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、結晶水含有する品目について、水分関連の物性に関する記載を3局間で比較し、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

B-5-1. 高速液体クロマトグラフィー用充填剤の特性解析における近赤外分光法の有用性に関する検討

討

近赤外分光スペクトルの測定には UV/VIS/NIR Spectrophotometer (JASCO) を使用し、Develosil C30-UG など計 8 種類の充填剤の分析を行った。測定波長域は 1000～2500 nm、波長間隔は 2 nm とした。

B-5-2. 製薬原料粉体の品質管理における近赤外分光法の有用性に関する検討

近赤外分光法（NIRS）により、乾燥シリカゲルの吸湿過程、ならびに、吸湿シリカゲルの乾燥過程の解析を行った。また、シリカゲルとオクタデシル基結合シリカゲルの NIR スペクトルの比較解析を行った。

B-5-3. 糖（アルコール）類・アスパルテーム混合物の吸湿性測定における近赤外分光法の有用性に関する検討

乾燥した糖アルコール、糖類、アスパルテーム、および、糖類とアスパルテームをよく混合試料について、NIR 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も、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

B-6-1. 剪断セル法による粉体の流動性測定に関する検討

新たに開発された環状型剪断セル法による試験装置 ShearScan (Tic-Tee Inc., USA) を用い、バレイショデンプンと軽質酸化マグネシウムの 2 成分混合試料の流動性を測定した。壁面摩擦セル法による測定の場合には、錠剤機の臼と同一の材質及び表面仕上げを行った金属板を可動平板として用い、この面と測定試料との摩擦力を測定することによって、種々の力学的特性値を求めた。

比較対照となる圧縮性は、一定量の試料を引張圧縮試験機の臼中に充填し、所定の圧縮圧力と圧縮速度で圧縮成形した際の圧縮力曲線を記録して測定した。また、最大圧縮力に到達した後の応

力緩和曲線も記録した。

B-6-2. レーザー回折法による粉体粒度測定

沈降炭酸カルシウムまたは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。

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

B-7-1. システム適合性試験とビーカーの形状

塩酸クロルプロマジン錠、USP プレドニゾン錠等を用い、パドル法 50 rpm で溶出試験を行った。ビーカーの形状は高精度三次元測定機により測定した。

B-7-2. 溶出試験規格の設定

「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）」の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-7-3. Q 値による判定法の検証

100mg アセトアミノフェン錠についてパドル法、50rpm で溶出試験を行い、処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン参考に Q 値を設定し、適否を判定した。

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

医薬品の一般的名称の持つ意味および一般的名称が決まるシステムについて、我が国の医薬品一般名（JAN）の決定システムや世界保健機構（WHO）の INN 委員会による国際一般名（INN）決定システムを調査した。

つぎに、JP に記載されている医薬品の日本名および英名について、国際調和および科学的正確性の観点から、問題点/解決すべき課題を調査した。

ついで、問題点を解決するための新しい命名法の確定作業を行った。

また、新しい命名法に基づいて、すべての局方収載品目の日本名および英名を見直し、名称が変更になる品目の抽出、ならびに、名称変更案を作成した。

最後に、我が国の承認医薬品の一般的名称（JAN）について、新しい命名法に基づいて日本名および英名の変更の必要性を検討した。

（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

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、JP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、JP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、JP15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。

本研究においては、製薬用水に関するわが国の規定の整備ならびに日米欧3薬局方間の国際調和を進める上で問題となる課題（膜法により製した水の信頼性、ならびに、容器入りの精製水および注射水の導電率および有機体炭素レベル）を取り上げ、それらの課題を解決する上での基礎となるデータを得ることを目的として研究を行った。

C-1-1. 膜法により製した水の信頼性に関する検討

製薬用水に関するわが国の規定の整備ならびに国際調和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。JPは、JP12から蒸留法と膜法による水をいずれも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3薬局方間で膜法による水の扱いが異なるのは、微生物汚染に対する懸念の声が聞かれるように、膜法による水への信頼性が確立されていないためである。

こうした現状に鑑み、本研究では、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を注射用水として使用することの妥当性に関するこれまでの経緯について調査するとともに、どのような視点に立って検討を進めるかについて議論を行い、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を調査・検証するためのプロトコールを作成した。

平成17年度には、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、膜メーカーの推奨する時期を参考に、定期的交換を基本として、これまでの運転実績を踏まえて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。

すなわち、調査の対象となったいず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水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。

C-1-2. 容器入りの精製水および注射用水の水質実態調査

JP製薬用水委員会では、現在、JP収載の製薬用水各条の見直しを進めているところである。この見直し作業においては、「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進めている。

この方向で見直し作業を進めるためには、その基礎データとして、わが国における製薬用水の導電率およびTOCのレベルを把握する必要がある。そこで、本研究においては、製薬各社に対してアンケート調査を行うとともに、容器入りの水の共通試料を用いて各社で導電率および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。

その結果、バルク精製水およびバルク注射用水については、既に導電率および TOC を測定して水質管理に用いている会社が多く、報告された測定値についても、導電率では 1.1 μ S/cm 以下、TOC では 400ppb 以下のところが大部分であり、JP15 参考情報に記載された処置基準値を十分満足していることが分かった。こうしたことから、バルク精製水およびバルク注射用水の医薬品各条の純度試験を導電率および TOC を中心に規定しても特に問題はないと考えられた。

一方、容器入り精製水、滅菌精製水、容器入り注射用水に関しては、導電率および TOC を測定しているところが少なく、今回アンケート調査の際の測定結果、ならびに共同実験による測定結果が主なデータであった。

導電率に関しては、データは少ないものの、USP が容器入り注射用水の国際調和案 (Stage 3) で提案した規格値を満足しており、特に問題はないと考えられた。また、共同実験においても測定装置による測定値の違いはあまり認められなかった。

一方、TOC では、JP「有機体炭素試験法」に適合しない装置での測定結果が懸念されたが、TOC が 1000ppb 以下の検体では、概ね他の装置と同様の測定値が得られた。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 値を示すものがあり、容器から何らかの有機物が溶出してきていると考えられた。

以上の結果から、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と考えられるが、TOC を規定することについては慎重に検討する必要があると考えられる。

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

生物薬品の一般試験法に関する国際調和の推進と各条試験法としての有用性の検討を目的として、分子量試験法としてのサイズ排除クロマトグラフィー

法、SDS-PAGE法、質量分析法、および、糖たん白質の品質評価法としてのキャピラリー電気泳動法、SDS-PAGE-イムノプロット法、について、有用性と問題点を検討した。

C-2-1. 分子量測定を原理としたタンパク質性医薬品の試験法に関する検討

C-2-1-1. ウリナスタチンを試料とした分子量試験法の検討

JP13 第二追補で新規収載されたウリナスタチンを試料として、医薬品各条に規定されているサイズ排除クロマトグラフィーによる分子量試験法について再検討を行い、さらに、SDS-PAGE、あるいは、質量分析を利用する分子量試験法について検討した。

ウリナスタチンの医薬品各条に設定された分子量試験を参考に、サイズ排除クロマトグラフィーによりウリナスタチンの分子量測定を行ったところ、調べた 2 製品ともに約 8.1 分に単一のピークとして観察され、分子量標準品による検量線からその分子量は約 70,000 と算出された。測定された分子量は、日本薬局方の判定基準 (62,000 ~72,000) に適合しているものの、理論値 (タンパク質部分が 15,457、糖部分が約 8,500) と比較して著しく高分子量となっていることが分かった。

次に、先と同じ試料を用い、SDS-PAGE により分子量測定を行った。メルカプトエタノールによる還元後、電気泳動を行い、クーマシーブルーで染色した結果、30~40kDa 付近に不鮮明かつブロードなバンドとして観察された。

さらに、絶対分子量を求めるために、MALDI-TOF MS により製剤中のウリナスタチンを分析した。2 種類のウリナスタチン製剤いずれにおいても、m/z 24,000 にブロードな分子イオン (M+H)⁺ が観察され、理論分子量を反映した結果が得られた。

C-2-1-2. 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

上記の結果から、理論分子量を反映した測定結果の得られる MALDI-TOF MS は、JP たん白質性医薬品の分子量試験として最も適した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、今回試験した糖鎖などの修飾構造を持たない医薬品の場合、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。ただし、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もありえよう。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、安定化等の目的で原薬にも高分子化合物を添加する場合もある。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。

C-2-2. 糖たん白質性医薬品の品質評価法に関する検討

ヨーロッパ医薬品品質管理部門 (EDQM) は ICH のガイドラインに準じた試験法により、欧州薬局方の標準品として供給するエリスロポエチンの規格を設定し、世界各国の研究機関との共同作業により設定した規格と試験法の妥当性について評価を行っている。我々は、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)"に参加し、キャピラリー電気泳動法と SDS-PAGE-イムノブロッティング法により現行ロットおよび次期ロットの特性解析を行い、両分析法の同等性評価法としての有用性を検討した。

C-2-2-1. キャピラリー電気泳動法

"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。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。観察された 7 本のピークはいずれも、エリスロポエチンに結合している糖鎖構造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 の規格値に適合した。また、isoform 5 と isoform 6 の分離度 (R_s) は $R_s > 1$ であり、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、キャピラリー電気泳動法によるエリスロポエチンのグライコフォーム評価は、高い分離能と定量性を兼ね備えた方法であり、同等性評価法として有用であると考えられた。

C-2-2-2. SDS-PAGE-イムノブロッティング法

約 1 mg/mL のエリスロポエチン 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、他のバンドは確認されなかった。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。

エリスロポエチンが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たことから、試料を 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は、エリスロポエチンが不均一性を持つことの確認に有効であることが示された。また、純度や不純物の試験としても有効と考えられた。しかし、不均一性を示す目的たん白質のグライコフォームの比較を行うには、キャピラリー電気泳動など、他の方法を用いる必要があると考えられた。

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

C-3-1. 諸外国におけるブシの局方試験法に関する検討

JP14第二追補では、新規に「ブシ」(PROCESSI ACONITI RADIX)、「ブシ末」(PROCESSI ACONITI RADIX PULVERATA) が記載された。収穫したままの附子はアコニチン系アルカロイド、強心アルカロイド等活性の強い成分を含んでいて、新陳代謝機能促進、強心、利尿、鎮痛、止瀉など多彩な活性を示す重要生薬である。JPは、基原植物のAconitum属植物は種類が多くアルカロイド含量に差があること、また、毒性を軽減する調製加工法が様々であること等々の要因により慎重に調査を進めてきたが、詳細な検討の結果、各試験法が整い必要な規格値を設定することが可能となり、調製加工した「ブシ」、ブシ末」をJP14第二追補に記載した。

そこでJP新規掲載品目のひとつとして「ブシ

「ブシ末」をFHH (Forum for Harmonization of Herbal Medicines) 参加各国に紹介し、既に収載済みの中国薬局方、韓国薬局方、ヴェトナム薬局方との比較を行った。

比較の結果、基原植物の一つ、ハナトリカブトは共通しているが、JP、中国薬局方共にそれぞれの国のAconitum属植物を用いていて、調製加工法も異なっていた。中国薬局方、韓国薬局方、ヴェトナム薬局方はいずれも確認試験を設けていなかった。JPの確認試験においては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倍向上している。

定量法は、JP、中国薬局方、韓国薬局方、ヴェトナム薬局方いずれも滴定法で行っていたが、試料採取量、抽出溶媒、指示薬などが異なっていた。

また、香港は独自の薬局方を作成していて、香港市場の生薬について調査を進めている。そこで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について測定を行った。香港市場品の各附片についてはアコニチン含量が最も高いのは黄附片、最も少ないのが黒附片で、その差は200倍であった。ヒパコニチン、メサコニチンについても同様で前者の差は6倍、後者の差は700倍以上であった。ベンゾイルアコニチン量は白、黒両附片に多く、ほう附片には少なかった。

C-3-2. キューバ薬局方制定の支援

JPの生薬及び生薬試験法は他地域の国々から関心が高く、フィリピン、キューバ両国からの指導要請はJICAプロジェクトに発展した。支援を受けたフィリピンでは、5年間の準備期間を経て、平成15年3月にThe Philippines Pharmacopoeiaが公布された。キューバについては平成16年に予備調査を行い、平成18年に研修生を受け入れ、指導した。

キューバ薬局方に掲載予定の生薬の一部はヨーロッパ生薬、また、残りはフィリピン等熱帯地

域共通の薬用植物であった。これらの確認試験法としてTLC法の適用及びその際の指標化合物の同定を指導した。

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

医薬品添加剤は、全世界で多くの医薬品に共通に使われ、流通が極めて国際的であることから、先進諸国の薬局方に添加剤の品質に関する情報を規格として収載する意義は極めて大きく、国際調和が強く望まれている。

本研究では、薬局方の各条規格において医薬品添加剤に特異的な問題として、機能性関連の物性（functionality related characteristics, FRC）、添加剤中に添加された微量成分（ここではこれらの成分を『添加物』と呼び、上記『添加剤』と区別する）、性状としての吸湿性、潮解性、風解性等の記載および乾燥減量と水分の規格など水分関連の物性について調査研究を行い、医薬品添加剤の国際調和の議論を加速させるための科学的基盤を整備した。

C-4-1. 機能性関連の物性（FRC）に関する検討

C-4-1-1. 添加剤の規格におけるFRCの意義

添加剤は、製剤の持つ機能性、たとえば崩壊性、溶解性、溶出挙動、安定性、付着性、送達性、摂取利便性などを左右する働きがあり、その働きを生み出す物理的性質が添加剤の機能性関連の物性（FRC）である。FRCとしては、分子量、分子量分布、結晶形／非晶質状態、粘度、粉体粒度、粒子径分布、粒子形、比表面積、かさ密度、タップ密度などがある。

活性成分の有効性は、それが品質規格に適合することで保証されるが、添加剤のFRCは、化学的パラメーターである規格に適合するのみでは保証されない。また、同一品目の添加剤でも、FRCの異なるものはそれぞれ異なる目的で製剤の構成成分として処方されることなどを考えると、添加剤の品質規格の一部としてFRCが示されていることが、製剤の処方

設計の観点から見ても極めて重要かつ必要であると考える。国際的にも、添加剤各条規格へのFRC取り込みが急がれている。

C-4-1-2. 各条における FRC 記載の原則

添加剤の FRC が製剤の機能性に対して重要な働きをすることは明らかであるが、最終製剤の示す機能性と添加剤の FRC の相関関係は必ずしも明らかではない。製剤設計において添加剤の選択を行うときに、添加剤の製品に FRC が表示されていることは極めて望ましいことではあるが、FRC をある製品の規格として、一定の数値あるいは数値幅に指定することは現実に即さない。なぜなら、同一添加剤であっても配合目的により使用量に大きな差があったり、求められる FRC が大きく異なったりすることがあるからである。

種々の考察の結果から、製剤設計における添加剤選択の有力な指標となる FRC は、薬局方各条においては規格値を定めるのではなく、基原(Definition)の部分に、FRC の値をラベル表示するよう記載することが望ましいという結論に到達する。すなわち、FRC 値を適否判定には用いないが、製品のラベルに記載し、表示した FRC 値に許容範囲内で適合することを求めることが望ましい。

以上が添加剤各条での FRC 取り扱いの原則に関する提案であり、これまでの国内外での議論の合意点でもある。ここで、FRC は一定の数値を示した規格としないことが望ましいとしたが、例外として数値を決めたほうが適切と考えられる場合もある。たとえば、添加剤の FRC 値の違いによって添加剤自体に安全性の差が生じる恐れのある場合には、ラベル表示にとどまらず一定の数値あるいは範囲を示した mandatory の（適否判断に使われる）規格とし、記載場所は示性値とするなど行政判断にゆだねたい。

C-4-1-3. FRC の試験法の記載について

FRC の試験法は、①各条およびラベルの両方に

記載する、②各条のみに記載する、あるいは③各条には記載せず、ラベルに FRC 値とともに適用した試験法名を表示するのいずれかが考えられる。試験法が JP の一般試験法にある場合には、①を適用し、各条の基原あるいは示性値の部分および製品のラベルに一般試験法を引用する旨を記載すればよいと思われる。一般試験法に未だ収載されていない方法の場合には、②および③のいずれかをケースバイケースで採用すべきであるとする。いずれにしても、試験方法を各条で特定する場合には、その試験法を選択する合理的理由をはっきりと説明できることが必要である。

十分にバリデートされた方法を一般試験法として採用することができれば、上記の①が適用でき、何ら問題がなくなると思われる。この意味から、FRC 関連試験法の一般試験法への収載が増えることが望ましいと考える。FRC 値の製品間の比較のためにも、各条に一般試験法を引用できることが望ましい。

C-4-2. 添加剤中に添加される添加物に関する検討

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 JP と EP、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-4-2-1. 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、すなわち製剤の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-4-2-2. 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。

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性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-4-3. 水分関連の物性に関する検討

性状に記載される「吸湿性/潮解性/風解性」等の水分関連物性情報と水分規格/乾燥減量規格とは、互いに関連性を有している。すなわち、水分規格/乾燥減量規格は、品質を保証するために必要な水分の限度を規定しているのに対して、吸湿性等の性状記載は、主として実験室や製剤工程での試験や製剤操作中に、水分をさらに吸着して規格を外れる恐れのある品目に対する取扱い上の注意のための情報であると漠然と考えられてきた。

今回それらの解釈を明確にし、それを前提とした上で、性状記載の判断根拠とそれに必要なデータ等について考察して、今後のJPにおける医薬品添加剤の規格設定と国際調和の方向の提案を試みた。

C-4-3-1. 吸湿性について

C-4-3-1-1. 「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、JP 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、薬局方と言う「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-4-3-1-2. 「吸湿性」の記載基準

EP 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う問題が生じる場合がある。

C-4-3-3. 「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-4-3-4. 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。

JP 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-4-3-5. 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-4-3-6. 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される。

C-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）は非破壊分析法であり、ヒドロキシル基の状態に関する情報が得られるため、医薬品の吸湿・加水分解などに関する様々な分野に応用が可能であると期待される。本研究では、近赤外分光法をJPの一般試験法に収載するための基礎研究を行った。

C-5-1. 高速液体クロマトグラフィー用充填剤の特性解析における近赤外分光法の有用性に関する検討

代表的なHPLC用充填剤であるODSは、シリカゲル表面に存在するシラノール基にオクタデシル基が導入されたものである。しかし、すべてのシラノール基に化学結合基を導入することは困難であり、未反応のシラノール基が残ってしまい、その数

が分離結果に少なからず影響を及ぼしている。したがって、残存シラノール数を非侵襲的に測定できれば、その分離特性を推定する上で、極めて有用な情報となる。そこで本研究では、非侵襲的分析が可能な近赤外分光法を用いて充填剤の測定を行い残存シラノール基の比率の推定を試みた。

同一粒子径（5 μm）で化学結合基がないシリカゲルをベースに、C1基、C8基、C18基、C30基、CN基、及びフェニル基が導入された7種類のHPLC用充填剤のNIRスペクトルを測定し、それぞれ1次微分を施した。1300 nm～1450 nm及び1850 nm～1950 nmの吸収帯は試みた全ての充填剤に共通し、シリカゲルにおいて最も大きい吸光度を示したことから、シラノール基が1300～1450 nm及び1850～1950 nmに吸収帯を示すことが分かった。また、C30、C18、C8では、1210 nm～1250 nmにおいて吸収帯が確認できたことから、メチレン鎖は1210～1250 nmに吸収帯を有することが判明した。

シラノール基の吸収帯である1394 nmにおける各種充填剤の1次微分スペクトルの吸収強度を比較したところ、C30>C18>C8>フェニル>CN>C1の順に小さくなっていることが分かった。この序列は残存シラノール基の密度を示すと考えられることから、近赤外分光法が逆相充填剤上の残存シラノール基の存在密度を推定するツールとなり得ることが示された。

C-5-2. 製薬原料粉体の品質管理における近赤外分光法の有用性に関する検討

近赤外分光法による製薬原料粉体の品質管理のモデルとして、シリカゲルの吸湿/乾燥過程の解析、および、シリカゲルとモノメリック ODS のNIRスペクトルの比較解析を行った。

C-5-2-1. 乾燥シリカゲルの吸湿過程の解析

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。

乾燥シリカゲルの吸湿過程における吸光度の経時変化をプロットした結果、測定開始から 120 分間で直線的に減少したあと平衡状態に至るピーク(1234-1238 nm, 1374-1382 nm, 2194-2202 nm)と、始めの 120 分間で直線的に増加したあと平衡状態に至るピーク(1402-1414 nm, 1896-1906 nm)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。なお、重なり合いによって吸光度変化を判別し難かったピーク(1374-1382 nm と 1402-1414 nm)についても、1 次微分を施すことにより明瞭に分離できることが分かった。

すなわち、近赤外分光法により、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捉えることができた。

C-5-2-2. 吸湿シリカゲルの乾燥過程の解析

吸湿シリカゲルの乾燥過程の NIR スペクトルを測定したところ、多孔性シリカゲル、無孔性シリカゲルに共通して 8 つのピーク(1374-1382 nm と 1402-1414 nm)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の、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(1958 nm)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。これらの事実は、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なるものと推察される。

C-5-2-3. シリカゲルとモノメリック ODS における NIR スペクトルの比較解析

シリカゲルとそれを基材に C18 修飾したシリカゲルの NIR スペクトルを詳細に検討した結果、C18 修

飾したシリカゲルでは、CH₃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。即ち、C18シリカゲルと基材シリカゲルの 1408 nm と 1404 nm における吸光度の差は、C18化によるシラノール基の減少を意味すると考えられた。シリカゲル表面のシラノール数を 8-9 $\mu\text{mol}/\text{m}^2$ とすると、これらの吸光度の値から C18 化されたシリカゲルの炭素含量が求まると考えられ、計算の結果、その値は 18.7 % となり、メーカーの公称値 (19.5 %) とほぼ一致することが分かった。逆に、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分かれば、基材シリカゲル表面のシラノール数を算出することができると考えられ、実際、その計算値 (7.91 $\mu\text{mol}/\text{m}^2$) は、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。これらの値は当該シリカゲルの特性を予測する上で極めて重要なパラメーターであり、これらの推定方法は実用上意義深いものと考えられた。

C-5-3. 糖(アルコール)類・アスパルテーム混合物の吸湿性測定における近赤外分光法の有用性に関する検討

添加剤、特に賦形剤の含水量あるいは吸湿性は、共存する薬品の安定性に強く影響する。一般に固体薬品では、光学反応を除いて、溶解すると反応の大きさは数十倍あるいは数百倍の大きさになるため、製剤中の固形薬品の安定性はその表面に存在する水の量と密接な関係がある。吸湿性の添加剤が共存するときは、高湿度下では全体として含水量が大きくなり、不安定となる。

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、水素結合能が高いので、混合した場合の糖(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)類に及ぼす影響について近赤外分光法による水素結合状態の変化より解析することを試みた。

糖(アルコール)類・アスパルテーム混合物のNIRスペクトルを測定したところ、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、アスパルテームの存在が遊離-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でピーク強度に変化を与え、アスパルテームとの水素結合により、吸湿性が低下することが考えられた。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し、それぞれの吸湿様式は、吸着等温線に帰属できることが分かった。

吸湿様式を吸着等温線に帰属した結果、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、それぞれの吸湿性について、以下のように考えられた。

- 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。

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の評価法として国際調和が進められている測定法を取り上げ、剪断セル法による粉体の流動性測定、および、レーザー回折法による粉体粒度測定について、具体的な測定法や測定条件を検討した。

C-6-1. 剪断セル法による粉体の流動性測定に関する検討

C-6-1-1. 環状型剪断セル法による流動性の評価

粉体の流動性については平成16年6月に原案の国際調和が完了し、JP15において[参考情報]として新たに収載されることになった。調和文書の中で挙げられている流動性測定法の一つに剪断セル法があるが、その内容については、測定に影響を及ぼす因子や注意点が簡単に記述されているのみであり、具体的な測定法や条件については全く言及されていない。

国内では、剪断セル法に関係する測定装置は1機種しか市販されておらず、これまで大多数の研究論文は自作の装置を用いて報告されている。しかし、最近になって米国で種々の粉体流動特性を高精度で測定できる装置が開発され、国内において市販され始めている。

本研究ではこれまでの研究成果を参考にして、流動性の測定装置として新たに開発された環状型剪断セル法による試験装置ShearScan(Tic-Tee Inc., USA)と既存の国内機種の有用性を比較検討した。

まず、対照として、剪断セル法とは異なる方法で測定した試料の流動性を調べるため、バレイシヨデンプンと怪質酸化マグネシウムの混合試料について安息角の変化を測定した。安息角は酸化マグネシウムの添加により急激に低下し、0.5%で極小値を示した後、添加濃度が増大するにつれて再び増加した。

次に、環状型剪断セル法を測定原理とする新装置を用いて先と同じ試料の流動性測定を行った。記録された破壊包絡線において、予圧密応力が增大するにつれて垂直応力に対する剪断応力が増加する傾向を示したので、これらの測定データからflow function (FF)値を計算した。なお、FF値は流動性が良い粉体ほど大きい値を示す。FF値に及ぼす酸化マグネシウムの添加濃度の影響を示すグラフの増減傾向は、安息角の場合と極めて良好に対応するような状態で逆の増減傾向を示し、剪断セル法を用いた流動性測定法では安息

角の測定による流動性測定法と同様の結果が得られることが分かった。

C-6-1-2. 剪断セル法による圧縮流動性の評価

錠剤機の臼中での壁面摩擦に関連する粉体の成形性（圧縮流動性）に関する評価についても剪断セル法が拡大適用できるかどうかを検討した。試料として、乳糖に滑沢剤であるステアリン酸マグネシウムを種々の割合で混合することにより流動性及び滑沢性を変化させた数種の混合試料を用いた。

剪断セル法を測定原理とする新装置を用いて記録された試料粉体の破壊包絡線において垂直荷重と剪断摩擦力の間には極めて良好な直線関係が成立した。この回帰直線の傾きから計算された壁面と粉体との間の内部摩擦係数は試料の流動性とよく対応しており、流動性が増加するにつれて急激に減少した。また、滑沢剤の添加濃度に対応して極小値を示し、それより高い濃度では再び内部摩擦係数は増加した。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た。一方、定常状態における剪断応力も流動性の指標となるが、この値も滑沢剤の添加濃度の増加に伴って減少し、内部摩擦係数の場合と同じ添加濃度で極小値を示した。

次に、同じ試料について、引張圧縮試験機を用いて、圧縮性を評価した。圧縮過程での上杵応力の下杵への応力伝達率は滑沢剤の添加濃度の増加に応じて増大した。また、この圧縮過程を Heckel 式を用いて整理したところ、粒子の降伏応力の逆数及び粒子の初期充填容積の関数として表される2つのパラメータは、いずれも滑沢剤の添加濃度が増加するに従って増加する傾向が認められ、粉体の圧縮流動性は応力伝達率に加えて Heckel 式における2つの定数値によっても評価できることが確認された。

以上の結果から、剪断セル法に基づく壁面摩擦試験と圧縮実験から得られた結果はほぼ対

応しており、両者の間には良好な相関があると考えられた。

C-6-2. レーザー回折法による粉体粒度測定

レーザー回折法を利用した粉体の粒子径測定法については、EP から提案された国際調和の原案が審議中で、現在 STAGE 4 の段階にある。本法は操作が容易で、再現性の高い粒子径測定が迅速に行えるなど、多くの利点を有しているが、測定結果を十分に吟味せずに受け入れてしまうと誤った判断に陥ってしまうということも指摘されている。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見出しているため、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-6-2-1. 粒子径分布の経時変化に対する分散媒の影響

分散媒にヘキサメタリン酸ナトリウム水溶液を用いてレーザー回折法により粒子径を測定した場合、粒子径分布曲線から得られたメディアン径は測定回数を重ねるごとに粗粒子側へシフトし、粒子径が増大する傾向を示した。一方、分布曲線の微粒子領域の分布量が減少したことが顕著に認められた。このような現象が起こったことの原因として、試料粒子が装置内での循環過程で分散媒に経時的に溶解するが、この場合、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ていくので、結果的に粒子径分布は粗粒子側へシフトしたものと推察された。試料の溶解がおこっていることは、循環時間の経過に伴って粒子による散乱光強度と吸光度が顕著に低下することからも示され、粒子径分布が測定中に変化することが強く示唆された。

一方、分散媒に蒸留水を用いた場合、粒子径分布曲線の有意な経時変化は認められず、メ

ディアン径も変化しなかった。これは分散媒に対する試料の溶解度が低下し、このために粒子径分布の経時的変化が抑制されたことによると考えられた。これらのことから、粒子径分布の経時的変化を抑制するためには、分散媒への試料の溶解を防ぐ必要があると考えられた。

C-6-2-2. 適正な粒子屈折率の選択に関する検討

粒子によるレーザー回折現象には粒子の屈折率が関係しているため、適正でない屈折率の数値を用いて測定すると粒子径の測定結果に重大な誤りを招くことも指摘されている。

粒子屈折率を種々変更した場合の粒子径分布の計算結果では、粒子径分布の数値そのものは変化した。分布曲線のうち微粒子領域の分布量が測定回数の増加に伴って徐々に減少していく傾向に変化はなく、光強度分布においても同様の傾向を示した。このことから、屈折率を変化させてもデータ解析上で致命的な問題は起こっていないことが示唆された。しかし、試料によっては、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）が認められる場合があった。粒子屈折率設定の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

C-7-1. システム適合性試験とビーカーの形状

溶出試験法は国際調和に達し、JP15に調和試験法が収載された。しかし、非調和事項も含まれており、その一つがシステム適合性試験である。調和試験法はメカニカルな検証しか記載していないが、USPではシステム適合性の検証が要求されている。そこで、変動要因の一つとしてビーカーの形状を取り上げ、USPシステム適合性の妥当性を検討した。

塩酸クロルプロマジン錠等を用い、パドル法50

rpmで6個のビーカー中で溶出速度を測定したところ、溶出性がビーカーによって有意に異なることが分かった。しかし、プレドニゾン錠の30分後の溶出率は全てUSPカリブレータに定められた規格の範囲内にあり、USPの適合性試験には適合した。ビ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、真球度に著しい差がみられ、速やかな溶出速度を示したビーカーは歪みが大きく真球度も劣ることが判明した。従って、USP適合性試験には、ビーカーの形状により溶出性に差が生じた場合でも問題がないと判断されてしまうという限界があると考えられた。

C-7-2. Q 値による判定法の検証

国際調和では、Q 値を用い3段階の試験で適否を決めるUSPの判定法が採用されるに至った。しかし、この判定法は第1段階と第2段階でOC曲線が著しく異なるという統計的欠陥を有している。そこで、実際の製剤でどの様な不都合が生じるか、100 mgアセトアミノフェン錠について溶出試験を実施し検証した。その結果、Q 値を処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインで認められている10%の許容域に基づいて厳しく設定した場合、標準偏差が3%の臨床試験ロットでさえ、第1段階の試験で不適になる可能性があることが分かった。

C-7-3. 溶出試験規格の設定

国際調和は試験法だけでなく、各医薬品の試験条件（装置、攪拌速度、試験液）についても調和を図ることが望まれる。そこで、溶出試験規格（試験条件、規格値）の統一に向けて、新医薬品の規格及び試験方法の設定のガイドラインに従い、生物学的同等性を保証できる、あるいは製剤処方及び製造工程の変化、経時変化を識別できる溶出試験規格（試験条件、規格値）について検討した。

1) 試験条件

試験条件（装置、攪拌条件、試験液）は、in v