

itro/in vivo 相関性に優れた試験条件を選択することが望ましい。しかし、相関性のある試験条件を設定することは簡単でないことを考えると、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が重要である。バイオアベイラビリティデータがない場合は、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。試験液としては通常、薬物がほぼ完全に溶出する試験液が選ばれるが、場合によっては溶出が不完全でも識別性の高い試験条件、生物学的同等性を保証できる試験条件を選択すべきである。

## 2) 規格値

規格値設定の基準とすべき製剤は、臨床試験ロットでなければならない。検証試験で複数のロットが使用されている場合、溶出の速いロットを基準製剤とすることが望ましい。

規格値は、基準製剤の溶出プロファイルを基に複数の時点で設定するのが理想であるが、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。複数の時点での規格値は、治療濃度域が狭い医薬品等で設定することが望ましい。

## 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

本研究では、局方収載医薬品を中心に我が国で承認されている医薬品の名称（日本名、英名、別名）、化学名、構造式、基原の項に含まれる構造情報など、医薬品の本質を規定する項目について、記載事項を調査し、医薬品基準としての JP が国際的にハーモナイゼーションするための検討課題を抽出することを目的とした。この三年間のプロジェクトでは、特に医薬品の名称（日本名、英名）について、国際調和および科学的正確性の観点から調査研究を行った。

### C-8-1. 医薬品の一般的名称の持つ意味、名称が

決まるシステム

#### C-8-1-1. 医薬品名称の役割

医薬品の一般名（nonproprietary name）は、国内（日本では、医薬品医療機器総合機構が主催する医薬品名称専門協議：JAN 委員会、および、日本薬局方原案審議委員会医薬品名称委員会：JP 委員会）、あるいは、医薬品国際一般名称委員会（WHO の INN 委員会）によって審議/命名される。一般名は、だれも権利をもたず、だれもが自由に使用できる医薬品の固有名称であり、医薬品の申請、製造、流通、成分表示、処方などに使用される。

#### C-8-1-2. 医薬品の一般的名称を決めるシステム

我が国では、新医薬品（原薬）の一般名（JAN：日本名、英名）は、JAN 委員会で決められる。しかし、平成 12 年 3 月 27 日に出された厚生省医薬局審査管理課通知「国際一般名（INN）の決定手続きについて」（医薬審第 520 号）により、製造者が直接 INN 委員会に INN を申請できるようになった。その結果、現在では、日本で開発されたほとんど全ての新薬について、JAN 委員会での JAN 決定に先だって INN が決まるようになった。製造者は、INN 委員会の決定に基づいて JAN 委員会に JAN を申請する。また、海外からの導入医薬品などすでに INN が決まっている医薬品の場合には、INN の資料を付けて JAN 委員会に届け出をすることによって JAN が決まる。以下に、INN 委員会での INN の選定手法を説明する。

医薬品の一般名は、原則として、化学構造、薬理作用、さらには、作用機構にもとづいて分類され、共通の語幹（stem）を用いて命名される。最近では、生化学の進歩により医薬品の薬理作用発現にかかわる分子機構がわかるようになり、作用機構（ターゲット分子）にもとづいて分類される例が増加している。たとえば、酵素阻害薬に対する共通の語幹は -stat であるが、HMG CoA 還元酵素阻害薬には -vastatine が、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害薬には -mastat が共通の語

幹として用いられる。

INN 委員会では、申請者から提出された種々の添付資料にもとづいて、その医薬品がどの分類に属するか判断し、最初に語幹を決める。しかし、新しい薬理作用や新しい作用機構にもとづいた新薬の開発が進んでおり、従来の分類では語幹が決まらないケースもある。そのため、INN 委員会では、必要に応じて新しい語幹 (pre-stem) を決めている。これらは公開されていないが、そのうちの約 120 の語幹について現在公表のための作業が進んでいる。

語幹が決まると、その語幹を用いた INN が決められる。このときの基準は、既存の商用名に抵触しないこと、表記したり発音したりしたときに既存の医薬品と紛らわしくないこと、長すぎないこと、病理/薬理/解剖学的な暗示を与えないこと、また、どの国の言葉でも発音できるよう h や k などの文字を使用しないことなどである。このようにして決まった INN は、proposed INN (pINN) として公開され、異議がなければさらに recommended INN (rINN) として公開され、INN として決定する。

INN 委員会では、医薬品 (原薬) の活性本体に対して INN を決める。たとえば、INN に申請された医薬品が塩である場合には、その活性本体である free 体に対して INN が決められる。また、医薬品がエステル体であり体内で加水分解されて薬理作用を示す場合など、すなわち、プロドラッグと判断された場合には、加水分解された活性本体部分に対して INN が決められる。このような例として、前者では、Ibuprofen に対してそのナトリウム塩の Ibuprofen Sodium、Imipramine に対してその塩酸塩の Imipramine Hydrochloride が、また、プロドラッグの例では、Cefteram に対してそのエステル誘導体である Cefteram Pivoxil が医薬品名となる。このように INN を修飾して付けられた国際医薬品一般名を modified INN (INN<sub>M</sub>) とよぶ。INN<sub>M</sub> は、活性本体の INN のあとに修飾名をつ

けて二語式の命名がなされる。水和物についても、水和していない活性本体に対して INN が決められる。

## C-8-2. 我が国の医薬品一般名 (JAN) のもつ問題点/解決すべき課題

C-8-1-2 でのべたように、INN は、原薬の本体成分に対して命名される。しかし、実際に医薬品となる原薬は、本体成分を塩/エステル/プロドラッグ/水和物など誘導体化処理したものであることが多い。したがって、我が国の医薬品の一般名 (JAN) は、実際に使用される医薬品の原薬に対して命名される。これは米国や EU でも同じである。このように原薬の本体成分を修飾して用いられる医薬品の一般名 (JAN) は INN<sub>M</sub> 方式で命名し、本体成分を示す INN の化合物とは異なることを明示せねばならない。

JAN 委員会では、塩/エステル/プロドラッグ/水和物のような構造の医薬品の原薬に、INN<sub>M</sub> 方式の命名をしている。一方、JP 収載品目など旧来の医薬品については、それらの一般名がこの INN<sub>M</sub> 方式の命名法に拠っていないものが多く存在していた。これらについては、「第十五改正日本薬局方原案作成要領」の中に、第十五改正日本薬局方の公布の際には INN<sub>M</sub> 方式の医薬品名を採用する方針が示された。

## C-8-3. 第 15 改正日本薬局方で実施された日本名および英名の名称変更

C-8-2 に記した日本名命名法に基づいて、JP15 に収載される医薬品の日本名および英名で、変更を必要とする品目を調査する作業を行った。

その結果、JP15 収載品目の中で、日本名を変更する必要がある医薬品 (435 品目)、英名を変更する必要がある医薬品 (104 品目) を抽出した。

この内容は、平成 18 年 3 月 31 日に厚生労働省医薬食品局長通知、薬食発第 0331005 号「第十五日本薬局方の制定等について」の別紙 13 (旧薬局方日本名を改正した品目、など) の作成に活用さ

れるとともに、平成 18 年 3 月 31 日に告示された第 15 日本薬局方収載医薬品の日本名および英名の変更に反映された。

#### C-8-4. 第 15 改正日本薬局方で実施された医薬品の命名法の変更に伴って、名称変更を必要とする JAN 品目

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」の中で、「JP15 に収載されていない医薬品の一般的名称 (JAN) については、別紙の命名法に従い変更するものとする。」方針が打ち出された。この方針に基づいて、我が国の承認医薬品の一般的名称 (JAN) の変更について、新しい命名法に基づいて検討した。

この調査は、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」等を用いて行った。

その結果、JAN 品目の中で、日本名を変更する必要がある医薬品 (316 品目)、英名を変更する必要がある医薬品 (63 品目) を見出した。

この調査結果は、厚生労働省医薬食品局審査管理課が、2006 年 10 月 2 日に、日本製薬団体連合会に対して行った「我が国における医薬品の一般的名称の変更(案)に関する意見の募集について」の変更案作成に反映された。

## 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

#### D-1-1. 膜法により製した水の信頼性に関する検討

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-1-2. 容器入りの精製水および注射用水の水質実態調査

一部の検体 (主にポリエチレン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と考えられた。今後、どう対処するかを考える上でも、どのような物質が溶出しているかを明らかにする必要があると思われる。また、長期保存品に関するデータも少ないため、保存により TOC がどのように増加するかについても、さらに検討が必要と思われる。

### 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

#### D-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

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 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。その際標準品との比較を判定基準にするならば、確認試験に適しており、また重合体等の純度試験にも汎用されている。しかし一方、分子量と溶出時間は必ずしも一対一の関係にはなく、分子量標準との比較で実際の分子量を求めることは困難であり、通常みかけの分子量を求めるにすぎない。また、カラム担体が代わ

れば、分子量と溶出時間の関係は同じになるとは限らない。したがって、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、SDS とたん白質複合体の電気泳動による移動度が、すべての複合体分子について分子量に対して同じ関数関係にあれば、相対移動度から分子量が求められることになる。実際単純たん白質においては、通常この原理は成り立つ。しかし N-または O-糖鎖のようにたん白質のポリペプチド骨格が修飾されている場合、SDS は糖に対してはポリペプチドと同じ様には結合しないため、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 SDS-PAGE で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。

#### D-2-2. 糖たん白質性医薬品の品質評価法に関する検討

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が、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

こ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

附子に含まれるアコニチン系ジエステルアルカロイドは毒性が強いと同時に重要な生理活性を有している。そこで、調製加工することにより減毒して用いる工夫がされている。JP で規定した試験法により品質の確認が可能であることからそれぞれの国で用いている「ブシ」類について詳細に検討し、実態を把握することが重要であると思われる。

キューバの薬局方委員会に生薬類の試験法の技術指導を行った。今後は収載予定の生薬類についてデータを揃え内容を充実することが必要である。他国の薬局方に JP が生かされ、国際的な調和が図れることは望ましいことである。

#### 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

##### D-4-1. 機能性関連の物性に関する検討

FRC は添加剤にとっては、有効成分にとっての有効性に相当するきわめて重要な特性である。しかし、医薬品製剤のもつ特殊な機能性が製剤成分の中のどの成分から生み出されているかメカニズムの解明がまだ十分ではないために、これまで FRC が添加剤の各条規格の中に品質規格として取り上げられにくかったと考えられる。JP には従来、FRC に関連した物性試験法の収載が不足していたが、最近では徐々に充足されつつある。今後も国際調和を介して、FRC 関連の一般試験法が増加することを望みたい。

##### D-4-2. 添加剤中に添加される添加物に関する検討

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-4-3. 水分関連の物性に関する検討

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、医薬品添加剤に関する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

近赤外分光法を用いた分析の特色は、①非破壊分析、in situ (あるがままの状態) 分析ができる、②非接触分析、あるいは光ファイバーによる分析も可能(危険な環境にプローブ光を置き、遠隔操作を行うことも可能)、オンライン分析に向いている、③絶対定量分析法よりも相対定量分析法が用いられる場合が多い、④多成分の同時分析が可能、⑤化学量のみならず物理量(粉体の粒度、密度、結晶化度など)も測定できる、といった点で

ある。本研究の結果から、液体クロマトグラフィー充填剤中の残存シラノール基の存在密度の測定、シリカゲル表面のシラノール基密度の測定、糖(アルコール)・アスパルテーム混合物の吸湿様式の解析に、近赤外分光法が応用可能であると考えられた。クロマトグラフィー用担体の品質管理、あるいは、医薬品添加剤や主薬と水分子の相互作用の解析等への近赤外分光法の応用が期待される。

#### D-6 : 物性試験法の改正と国際調和に関する研究

##### D-6-1. 剪断セル法による粉体の流動性測定に関する検討

従来行われてきた剪断セル法による分析は、実験条件をコントロールしやすいという利点をもつ反面、一般には測定に長時間を要し、かつ多量の試料と熟練が必要とされ、信頼性にやや欠けるという面がある。新しく開発された装置では個人差がほとんどなく、流動性測定のための機種としてはより優れていることが認められた。両者の結果については有意な差異は認められず、安息角による流動性の評価結果とあわせて総合すると、剪断セル法は流動性評価のための有用な測定法であるといえる。しかし、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、JPでは剪断セル法を一般試験法の中で制定するには無理があり、JP15においては[参考情報]としての取扱いに留めたのは妥当な判断であったといえる。

##### D-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。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。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

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にくい。しかしながら、既存医薬品の溶出試験の条件、規格値を国際的に統一することは、影響が大きすぎて不可能に近い。したがって、将来に向けての統一を図ることに重きをおくべきで、そのためには、新薬に対する溶出試験の規格設定法（試験条件、規格値）を統一しなければならない。しかし、規格設定法はレギュレーションに属する事項であるため、各国共公開しておらず、我が国でも局方ではほとんど検討されていない。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、いずれは薬局方製剤の溶出試験規格の統一へとつながることが期待される。

#### 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

1953年、医薬品には、使用が制限される登録商標（商品名）のような名前ではなく、世界中の人類が共通して自由に使うことができる名前が必要であるとの考えのもと、WHOが医薬品国際一般名（INN）を決める専門家会議を発足させた。それから現在まで50年余の間に、INN委員会は9000余りの医薬品（薬効本体）の国際一般名（INN）を審議してきた。医薬品は、人類が英知を集結して産み出した人類共通の財産であり、必要とする人に正確に届け役に立たねばならない。INN委員会が行ってきた膨

大な労力のモチベーションの原点は、まさにこの点にある。医薬品の本質を表す役割を担う医薬品の一般的名称は、科学的に正しく、少なくとも間違いや誤解をまねかねない名前ではなくてはならない。今回の日本名命名法の変更による医薬品名の変更は、医療の現場で一時的に若干の混乱を招くかもしれない。しかし、この変更により、我が国の医薬品の一般的名称が、科学的により正しいものに整備されたことを確信している。我が国の医薬品の一般名が、今後、より一層、国際的な規範になることを願う。

#### 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

本研究において取り上げた課題（「膜法により製した水の信頼性の検討」および「容器入りの精製水および注射用水の水質実態調査」）は、いずれも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であり、本研究の実施により、これらの課題に関する日局の方針を確立する上で基礎となりうる重要な研究成果を挙げることができた。

「膜法により製した水の信頼性の検討」の課題に関しては、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。

「容器入りの精製水および注射用水の水質実態調査」の課題に関しては、バルク水については、各条の純度試験を導電率およびTOCで規定しても特に問題ないと思われた。容器入り水については、純度試験を導電率で規定することについては特に問

題ないと考えられたが、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

生物製品の一般学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、分子量試験法および糖たん白質の品質評価法に関する検討を行った。

局方収載品であるウリナスタチンを試料とした分子量試験法の検討により、各条に収載されているサイズ排除クロマトグラフィー法では理論分子量と比較して高分子量に測定されること、MALDI-TOF MS法では理論分子量を反映した結果が得られることを示し、分子量試験法としての質量分析法の有用性を明らかにした。また、試料中の共存物質が質量分析のシグナル強度に影響を与えることを見出した。

糖たん白質の品質評価法では、ヨーロッパ医薬品品質管理部門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、新旧ロットの比較を行い、糖たん白質の品質評価におけるキャピラリー電気泳動法の有用性を明らかにした。

## 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

「ブシ」の記載について、JPと中国、韓国、ヴェトナム薬局方の比較を行った。また、香港市場の附子加工片についてJP14第二追補収載の「ブシ」試験法を適用してアコニチンジェエステル類、モノエステル類の測定を行った。

JICA事業に発展したキューバ薬局方作成のための技術指導を行った。

## 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

### (1) 機能性関連の物性について

JPとしての機能性関連物性（FRC）の取り扱いに関する提言を以下のようにまとめた。

- ①局方をよりユーザーフレンドリーにするために、JPの添加剤各条にはできるだけ多くFRCを取り込むことが望ましい。
- ②原則として各条中の規格項目とは別の、適否判定に用いない non-mandatory の部分におき、製品のラベルに実測値と試験法名の表示を義務付ける。
- ③FRCの測定に適用される試験法は一般試験法に収載されるのが望ましい。
- ④FRC値の違いによって添加剤自体の安全性に差が生じる恐れのある場合には、一定の規格値を定めたFRCを示性値として設定する必要がある。
- ⑤各条中に試験法を記載する場合には、その試験法を選定した合理的な理由を説明できることが必要である。

### (2) 添加剤中に添加される添加物について

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、添加剤に限らず製剤を除く各条規格の中に、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」ということを、通則ではっきりと示すべきであり、その旨の通則の追加を急ぐべきである。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る。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、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。

### (3) 水分関連の物性について

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、物質が本来有している水分吸着能を示すものではなく、規格適合品を用いて通常の室内条件で、試験あるいは製剤化操作を行

なったときの吸湿傾向であり、それにより規格を外れる恐れのある場合に注意を喚起するために性状として記載するもの、と定義すべきである。

- ②「吸湿性」の判定方法としては、従来慣用されている一つの温度/湿度条件下における重量変化測定法ではなく、規定された乾燥減量規格あるいは水分規格適合品を、標準の室内環境においたときの重量変化に加えて、その条件における吸着等温線の勾配を利用して判断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ろう。
- 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

近赤外分光法を応用した高速液体クロマトグラフィー用充填剤の特性解析を試み、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ための分析法として応用できることを示した。

また、近赤外分光法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の解析、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を示した。

さらに、近赤外分光法を用いて糖（アルコール）類・アスパルテーム混合物の吸湿様式を解析することが可能であることを示し、それぞれの吸湿様式が、以下の4タイプに分類されることを明らかにした。

- ①アスパルテームにより吸湿が抑えられるキシリトール型
- ②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ができないフルクトース型

③吸湿性を示さずアスパルテームの吸湿性を低下させることが出来るラクトース型

④吸湿性をほとんど示さずアスパルテームとの相互作用を示さないスクロース型

## 6. 物性試験法の改正と国際調和に関する研究

新しく開発された環状型剪断セル法を測定原理とする装置を用い、粉体の流動性測定法としての有用性を検討した。環状型剪断セル法では、従来の剪断セル法で問題となっていた信頼性の問題が工程の自動化によって改善され、実験条件の厳密なコントロールやバリデーションの面において優れていることを明らかにした。また、剪断セル法は、圧縮流動性の評価にも応用可能であった。

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、予備実験等によって試料粒子の溶解が起らない実験条件（分散剤濃度、分散時間等）を設定しておく必要があること、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実現性、繰り返し測定時のデータの安定性などを考慮して適正值を選択する必要があることを示した。

## 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

局方溶出試験法は不調和部分を残しながら国際調和したので、溶出試験システムの適合性検証に関する検討を行った。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。

溶出試験の結果判定法に関する国際調和では、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たが、実際の製剤でどのような問題を生じるかを検証したところ、臨床試験ロットでさえ第1段階の試験に適合しない可能性があることを明らかにした。

各条における溶出試験条件を三局間で比較し、様々な違いがあることを明らかにした。溶出試験の国際調和は、試験法の国際調和のみでなく、各条の規格の調和が重要となろう。その第一歩として、即放性製剤を対象に対象は新薬として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の選定法、試験条件、規格値の設定法等を示した。

## 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

平成18年3月31日に告示された第15改正日本薬局方において、収載された1483品目の内435品目の日本名が変更された。これらの変更の大部分は、薬効本体の化学構造修飾化合物、すなわち、INNに該当する医薬品の名前である。この結果、薬効の本質成分が日本名の最初に書き表されるようになり、本質成分が明確に表現されるようになるとともに、日本名がINNの英語表記法や諸外国の英名の表記とも整合した。また、医薬品が、塩かエステルか、水和物か、など化学構造に関する情報も明確になった。また、日本名の変更に伴い、104品目の英名が変更になった。

この局方収載医薬品の命名法の変更に伴って、現在、すべての承認医薬品の名称（JAN）の変更作業が進められており、近々、新しい命名法に則った医薬品名称（JAN）が正式に決まると思われる。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 書籍

1) 早川堯夫,石井明子:組換え医薬品,薬学教科書シリーズ,第8巻 医薬品の開発と生産 第13章 組換え医薬品 pp.98-103, (2005), 日本薬学会編、東京化学同人、東京

- 2) 早川堯夫,永田龍二:バイオリジクスの品質と安全性評価,薬の安全性 (長尾 拓編), pp.33-51 (2004), 南山堂, 東京
- 3) 早川堯夫:バイオリジクスの将来展望と課題,バイオリジクス:生体由来物質を用いた製品開発, (社) 高分子学会編,pp.5-42 (2004), (株) エヌ・ティー・エス, 東京
- 4) 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)
- 5) 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
- 6) 松田芳久:ドラッグデリバリーシステム,北奉行,平田哲夫編,創薬化学-有機合成からのアプローチ-,東京化学同人,東京,2004, pp.341-8
- 7) 松田芳久:(財) 医薬情報担当者教育センターテキスト編集委員会編,医療情報担当者 MR研修テキストII,薬理学・薬剤学,エルゼビア・ジャパン (株),東京,2005, pp.94-9
- 8) 松田芳久:日本薬学会(編),スタンダード“薬学シリーズ”,7. 製剤化のサイエンス,東京化学同人,東京,2005, pp.44-55
- 9) 松田芳久:比表面積測定法,粒度測定法,粉体の流動性,第十五改正日本薬局方解説書,廣川書店,東京,2006, B392-402, B412-426, F322-333
- 10) 松田芳久:比表面積測定法,粒度測定法,粉体の流動性,JPTI 日本薬局方技術情報,じほう,東京,2006, pp.141-2, pp.144-7, pp.327-30
- 11) 宮田直樹:日本名と英名,日本公定書協会編,日本薬局方 技術情報 2006,じほう,東京,2006, pp.18-19
- 12) 宮田直樹:構造式と化学名,日本公定書協会編,

日本薬局方 技術情報 2006, じほう, 東京, 2006, pp.19-29

- 13) 宮田直樹: 分子式と分子量, 日本公定書協会編, 日本薬局方 技術情報 2006, じほう, 東京, 2006, pp.29-30

#### 論文および総説

- 1) J. Yuan, N. Hashii, N. Kawasaki, S. Itoh, T. Kawanishi, and T. Hayakawa: Isotope tag method for quantitative analysis of carbohydrates by liquid chromatography/mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*, 1067, 145-152 (2005)
- 2) K. Takagi, R. Teshima, H. Okunuki, S. Itoh, N. Kawasaki, T. Kawanishi, T. Hayakawa Y. Kohno, A. Urisu, and J. Sawada: Kinetic Analysis of Pepsin Digestion of Chicken Egg White Ovomucoid and Allergic Potential of Pepsin Fragments, *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 136, 23-32 (2005)
- 3) T. Kobayashi, H. Kawai, T. Suzuki, T. Kawanishi, and T. Hayakawa, Improved sensitivity of insulin in matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry by premixing  $\alpha$ -cyano-4-hydroxy-cinnamic acid with transferrin, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 18, 1156-1160 (2004)
- 4) N. Kawasaki, N. Hashii, S. Itoh, M. Hyuga, T. Kawanishi, T. Hayakawa: Glycome analysis by oligosaccharide profiling using liquid chromatography/mass spectrometry, *J. Electrophoresis*, 48, 5-10 (2004) (Japanese)
- 5) S. Itoh, A. Harazono, N. Kawasaki, N. Hashii, Y. Matsuishi, T. Kawanishi, and T. Hayakawa: Glucosylation analysis of glycoproteins by LC/MS/MS: analysis of glycosylation sites and of site-specific heterogeneity, *J. Electrophoresis*, 48, 163-168 (2004) (Japanese)
- 6) Masashi HYUGA, Satsuki ITO, Nana KAWASAKI, Miyako OHTA, Akiko ISHII, Sumiko HYUGA and Takao HAYAKAWA: Analysis of Site-Specific Glycosylation in Recombinant Human Follistatin Expressed In Chinese Hamster Ovary Cells, *Biologicals*, 32, 70-77 (2004)
- 7) Kamoda S, Nomura C, Kinoshita M, Nishiura S, Ishikawa R, Kakehi K, Kawasaki N, Hayakawa T. Profiling analysis of oligosaccharides in antibody pharmaceuticals by capillary electrophoresis *J.Chromatogr A*. 1050(2), 211-216 (2004)
- 8) Gao Y, Eguchi A, Kakehi K, Lee YC Efficient preparation of glycoclusters from silsesquioxanes *Org Lett*. 6(20), 3457-3460 (2004)
- 9) Matsuno YK, Kinoshita M, Kakehi K Electrophoretic analysis of di- and oligosaccharides derived from glycosaminoglycans on microchip format *J Pharm Biomed Anal*. 36(1), 9-15 (2004)
- 10) Nakajima K, Kinoshita M, Oda Y, Masuko T, Kaku H, Shibuya N, Kakehi K. Screening method of carbohydrate-binding proteins in biological sources by capillary affinity electrophoresis and its application to determination of *Tulipa gesneriana* agglutinin in tulip bulbs *Glycobiology*. 14(9), 793-804 (2004)
- 11) Hayashi T, Yasueda S, Nakanishi Y, Ohta H, Kinoshita M, Miki Y, Masuko T, Kakehi K. Capturing of acidic macromolecules from biological samples using a temperature-responsive polymer modified with poly-l-lysine *Analyst*. 129(5), 421-427 (2004)
- 12) Nakano M, Kakehi K, Tsai MH, Lee YC. Detailed structural features of glycan

- chains derived from alpha1-acid glycoproteins of several different animals: the presence of hypersialylated, O-acetylated sialic acids but not disialyl residues *Glycobiology*. 14(5):431-441 (2004)
- 13) Kawabata A, Nishikawa H, Saitoh H, Nakaya Y, Hiramatsu K, Kubo S, Nishida M, Kawao N, Kuroda R, Sekiguchi F, Kinoshita M, Kakehi K, Arizono N, Yamagishi H, Kawai K. A protective role of protease-activated receptor 1 in rat gastric mucosa *Gastroenterology*. 126(1):208-219 (2004)
- 14) Nana Kawasaki, Satsuki Itoh, Akira Harazono, Noritaka Hashii, Yukari Matsuishi, Takao Hayakawa, And Toru Kawanishi: Mass spectrometry of glycoprotein, *Trends in Glycosci. Glycotech.* 17, 193-203 (2005)
- 15) 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* 13, 401 (2006)
- 16) 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)
- 17) 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)
- 18) 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)
- 19) 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)
- 20) 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)
- 21) 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)
- 22) 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)
- 23) 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)
- 24) 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)
- 25) Kawanishi, T. : Regulatory perspectives from Japan - comparability of biopharmaceuticals, *Biologicals*, **34**, 65-68 (2006)
- 26) 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)
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) Kamoda S, Kakehi K. Capillary electrophoresis for the analysis of glycoprotein pharmaceuticals. *Electrophoresis.* 2006 **27**(12), 2495-2504.
- 31) Matsuno YK, Nakamura H, Kakehi K. Comparative studies on the analysis of urinary trypsin inhibitor (ulinastatin) preparations. *Electrophoresis.* 2006 **27**(12), 2486-2494.
- 32) 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.
- 33) 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.
- 34) R. Teraoka, M. Otsuka and Y. Matsuda: Evaluation of Photostability of Solid-State Nicardipine Hydrochloride Polymorphs by Using Fourier-Transformed Reflection-Absorption Infrared Spectroscopy · Effect of Grinding on the Photostability of Crystal Form, *Int. J. Pharm*, **286**(1-2) , 1-8, 2004
- 35) K. Kakinoki, K. Yamane, R. Teraoka, M. Otsuka, and Y. Matsuda: Effect of Relative

- Humidity on the Photocatalytic Activity of Titanium Dioxide and Photostability of Famotidine, *J. Pharm. Sci.*, 93(3), 582-9, 2004
- 36) M. Otsuka, Y. Ohshita, S. Marunaka, Y. Matsuda, A. Ito, N. Ichinose, K. Otsuka, W.I.: Higuchi Effect of Controlled Zinc Release on Bone Mineral Density from Injectable Zn-containing ®-Tricalcium Phosphate Suspension in Zinc-Deficient Diseased Rats, *Biomed. Mater. Res., Part A*, 69A(3), 552-60, 2004
- 37) M. Otsuka, F. Katoh, Y. Matsuda: Effect of Temperature and Kneading Solution on Polymorphic Transformation of Mefenamic Acid During Granulation Solid State Ionics, 172(1-4), 451-3, 2004
- 38) K. Kakinoki, K. Yamane, M. Igarashi, M. Yamamoto, R. Teraoka, Y. Matsuda: Evaluation of Titanium Dioxide as a Pharmaceutical Excipient for Preformulation of a Photo-labile Drug: Effect of Physicochemical Properties on the Photostability of Solid-state Nisoldipine, *Chem. Pharma. Bull.*, 53(7), 811-5, 2005
- 39) K. Kakinoki, K. Yamane, M. Yamamoto, R. Teraoka, I. Sugimoto, Y. Matsuda Effect of titanium dioxide on photostability of solid-state mequitazine, *Chem. Pharm. Bull.*, 53(9), 1092-6, 2005
- 40) T. Kojima, S. Onoue, N. Murase, F. Katoh, T. Mano and Y. Matsuda: Crystalline Form Information from Multiwell Plate Salt Screening by Use of Raman Microscopy, *Pharm. Res.*, 23(4), 806-812, 2006
- 41) F. Kato, M. Otsuka and Y. Matsuda: Kinetic study of the transformation of mefenamic acid polymorphs in various solvents and under high humidity conditions, *Int. J. Pharm.*, 321, 18-26, 2006
- 42) 早川堯夫,石井明子: バイオ医薬品の現状と将来, *J. Integrated Med.*, 14(2), 142-143 (2004)
- 43) 早川堯夫: バイオ創薬の新たな展開と効果的な推進に向けて, *Drug Delivery System*, 19(2), 18 (2004)
- 44) 早川堯夫: 米国における新薬開発の動向, 大阪医薬品協会会報, 662, 1-18 (2004)
- 45) 宮田直樹, 中野達也, 川崎ナナ, 内田恵理子, 瀧明子, 長谷川式子, 山本美智子「日本薬局方の試験法に関する研究: 日本薬局方収載医薬品などの名称, 構造式, 化学名の国際調和」, *医薬品研究*, 35(12) 627-637 (2004)
- 46) 宮田直樹, 中野達也ら, 「第十四改正日本薬局方名称データベース」 (<http://moldb.nihs.go.jp/jp/>)
- 47) 宮田直樹, 中野達也ら, 日本医薬品一般名称データベース (<http://moldb.nihs.go.jp/jan/>)
- 48) 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)
- 49) 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)
- 50) 川西 徹: バイオリジクスのトランスレーションリサーチ(1) *日薬理誌* 126, 247 (2005)
- 51) 川西 徹: バイオリジクスのトランスレーションリサーチ(2) *日薬理誌* 127, 49 (2006)
- 52) 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.
- 53) 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.
- 54) 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.
- 55) 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.

- 56) 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)
- 57) 小嶋茂雄、第 15 改正日本薬局方 製薬用水関連の改正点、ファームテクジャパン、22:1423-1428 (2006)
- 58) 小嶋茂雄、第十五改正日本薬局方 -製薬用水関連の改正点-、医薬品研究、7, 864-873 (2006)
- 59) 松田芳久、加藤史恵：平成 14 年度「日本薬局方の試験法に関する研究」研究報告-医薬品粉体の流動性評価法に関する比較研究-、医薬品研究、35(7), 374-80, 2004
- 60) 宮崎智子、有本知佳、田原保宏、寺岡麗子、大塚 誠、松田芳久：速効型インスリンから超速効型インスリンへの変更時における糖尿病療養指導士としての薬剤師の取り組み、医療薬学、30(7), 451-6, 2004
- 61) 加藤史恵、寺岡麗子、大塚 誠、松田芳久、平井由華、上田久美子、岩川精吾、富田尚子、長嶺幸子、八木敬子、平井みどり、木口敏子：神戸薬科大学における学部 3 年次生を対象とした医療薬学系実習の展開 (I) -院内製剤の調製と評価- 医療薬学、30(9), 601-7, 2004
- 62) 沼田千賀子、寺岡麗子、松田芳久、三谷祥子、宮長祐子、八木敬子、平井みどり：使用済みフェンタニルパッチ内のフェンタニル残存量の測定および残存率に影響を及ぼす要因-個人差および貼付部位-、医療薬学、31(8), 99-605, 2005
- 63) 寺岡麗子、杉本 功、柿木宏一、松田芳久：シロップ剤および等張緩衝液中のメキタジンの光安定性 -投薬容器の影響および添加剤による光安定化-、医療薬学 31(9), 701-706, 2005
- 64) 松田芳久：第 15 改正日本薬局方の改正点 -粉体物性に関連する試験法-、薬局、57, 2147-2150, 2006
- 65) 松田芳久、寺岡麗子：原薬の光安定性の評価 -製剤の開発過程におけるプレフォーミュレーション研究-、Pharm Tech Japan, 22(6), 1049-1057, 2006
- 66) 松田芳久、寺岡麗子：光に対して不安定な医薬品のための種々の安定化設計 -固形製剤を中心として-、Pharm Tech Japan, 22(10), 1963-1971, 2006
- 67) 松田芳久：固形医薬品の光安定性の評価と 2, 3 の安定化設計、薬剤学、66(5), 326-331, 2006
- 68) 宮田直樹：第十五改正日本薬局方：医薬品の名称・構造式・化学名の改正について、医薬品研究、37(12), 827-845, 2006
- 69) 宮田直樹：第 15 改正日本薬局方：収載医薬品の日本名と英名の変更について、Pharm. Tech. Japan, 22(8), 1431-1448, 2006
- 70) 宮田直樹、山崎 壮：医薬品日本名の改正について、薬局、57(5), 2115-2132, 2006
- 71) 宮田直樹、川崎ナナ、内田恵理子：薬の名前：ステムを知れば薬がわかる、Pharm. Tech. Japan, 22(9), 1675-1679, 2006, 22(10), 1901-1905, 2006, 22(11), 2079-2084, 2006, 22(12), 2301-2309, 2006, 22(13), 2483-2491, 2006, 23(1), 117-124, 2007, 23(2), 283-289, 2007, 23(3), 476-482, 2007
- 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) Tsuguo Sasaki, Pharmaceutical Waters: Application of Risk Management, 2006 PDA Asia-Pacific Congress (Tokyo), B5 Session (2006.11.14)
- 3) 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

- 4) 関田節子:日本生薬学会関東支部シンポジウム,  
2006年12月9日, 東京

## H. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許出願

- 1) グリコシド結合含有化合物中の糖の分離方法  
及びそれに用いる糖分離システム、糖分離用  
試薬キット、並びに糖分離用標準化試料 特  
願 2003-054732 科学技術振興事業団  
掛樋一晃
- 2) 物質を補足する機能を有する機能性ポリマー、  
当該ポリマーを含む物質捕捉用キット、及び  
当該ポリマーを利用しし物質の回収方法 特  
願 2003-122965 科学技術振興事業団  
掛樋一晃、林友典、中西康晴、木下充弘
- 3) 酸性多糖の分析方法および酸性多糖類分析用  
キット 特願 2003-188288  
科学技術振興事業団  
掛樋一晃
- 4) アスパラギン型標準糖鎖の製造法 特願  
2004-220040  
科学技術振興事業団  
掛樋一晃、嶋田聡、鈴木茂生、中の三弥子

### 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)  
総合分担研究報告書

膜法により製した水の信頼性に関する検討 (平成16-17年度)  
容器入りの精製水及び注射用水の水質実態調査 (平成18年度)

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 平成16-18年度の3年間に下記のような研究を分担して行い、製薬用水に関する日本薬局方(日局)の方針を確立する上での基礎となる重要な研究成果を挙げることができた。

1) 平成16-17年度: 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。日局は蒸留法と膜法による水をいずれも注射用水として認めているが、EPは蒸留法による水のみを注射用水として認めている。このように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注射用水を製造している事業所を訪問して、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、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) 平成18年度: 現在、日局製薬用水委員会では、「精製水」と「注射用水」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、それらの規格を導電率および有機体炭素(TOC)で規定できないものか検討を進めている。そこで、本研究においては、平成18年度に、上記の検討を行うのに必要なわが国における製薬用水(特に、容器入りの水)の導電率およびTOCのレベルについて実態調査を行うこととし、①製薬会社各社に対するアンケート調査を実施した。②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について各社で導電率と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。

アンケート調査の結果、バルク水については、導電率とTOCを測定している会社が多く、実測値についても導電率では $1.1\mu\text{S}/\text{cm}$ 以下、TOCでは400ppb以下のところが大部分であり、各条の純度試験を導電率およびTOCで規定しても特に問題ないことがわかった。また、容器入りの水については、共通試料を用いた共同実験の結果、導電率については、USPが容器入り注射用水の国際調和案(Stage 3)で提案している規格値(10mL以下のもので $25.0\mu\text{S}/\text{cm}$ 以下、10mLを超えるもので $5.0\mu\text{S}/\text{cm}$ 以下)で問題ないが、TOCについてはかなり高い値を示すものも認められるため、慎重に検討する必要があることが明らかとなった。

## A. 研究組織

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（平成16-17年度）	
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）マイクローザ事業部
阿部宏一郎	旭化成ケミカルズ（株）マイクローザ事業部
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
田村真紀夫	オルガノ（株）経営企画部機能材統括室
樋口 賢治	オルガノ（株）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
研究協力者（平成18年度）	
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

## B. 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）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、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。<sup>1, 2)</sup>

本分担研究においては、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用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. 3年間の研究結果の概要

### 1. 平成16-17年度：膜法により製した水の信頼性に関する検討<sup>2, 3)</sup>

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、第12改正日本薬局方（日局12）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である。

こうした現状に鑑み、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、次年度に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直接訪問し、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ことが分かった。
- 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、特に問題はないことが分かった。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。

このように、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。

## 2. 平成18年度： 容器入りの精製水および注射用水の水質実態調査

日局製薬用水委員会では、現在、日局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 $1.1\mu\text{S}/\text{cm}$ 以下、TOCでは400ppb以下のところが大部分であり、日局15参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。また、製薬各社も、バルク製薬用水の規格に導電率およびTOCを規定することに概ね賛成であった。

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（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、日局「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いると考えられた。今後、どう対処するかを考える上でも、どのような物質が溶出しているかを明らかにする必要があると思われる。また、長期保存品に関するデータも少ないため、保存によりTOCがどのように増加するかについても、さらに検討が必要と思われる。

以上のように、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。

#### D. 結論

本分担研究において取り上げた課題（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用水の導電率および有機体炭素レベル）は、いずれも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であり、本研究の実施により、これらの課題に関する日局の方針を確立する上で基礎となりうる重要な研究成果を挙げることができた。

まず、「膜法により製した水の信頼性の検討」の課題（平成16-17年度）に関しては、研究班で作成したプロトコルに基づいて、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。

このように、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。

次に、「容器入りの精製水および注射用水の水質実態調査」の課題（平成18年度）に関しては、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、①製薬会社各社に対するアンケート調査を実施した。また、②測定方法や測定機器による差を見るため、容器入り水の共通試料を用意して、各社で導電率と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。

バルク水については、アンケート調査から、導電率とTOCを測定している会社が多く、それらの実測値についても導電率では1.1 $\mu$ S/cm以下、TOCでは400ppb以下のところが大部分であることがわかった。したがって、バルク水については、各条の純度試験を導電率およびTOCで規定しても特に問題ないと思われる。

また、容器入り水については、共通試料を用いた共同実験の結果、導電率についてはUSPが容器入り注射用水のStage 3案で提案している規格値（10mL以下のもので25.0 $\mu$ S/cm以下、10mLを超えるもので5.0 $\mu$ S/cm以下）を問題なくクリアしているが、TOCについてはかなり高い値を示すケースもあった。このように、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。

#### E. 研究発表

（平成16-17年度）

- 1) 小嶋茂雄, 第15改正日本薬局方 製薬用水関連の改正点, ファームテクジャパン, 22: 1423-1428 (2006)
- 2) 小嶋茂雄, 第十五改正日本薬局方 製薬用水関連の改正点一, 医薬品研究, 37: 864-873 (2006)
- 3) Tsuguo Sasaki, Pharmaceutical Waters: Application of Risk Management, 2006 PDA Asia-Pacific Congress (Tokyo), B5 Session (2006.11.14)

F. 知的所有権の取得状況

なし