

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が、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。

D. 結論

(1) 粉体の流動性測定法策定のための基礎的検討-1

今回検討した、回転セル法によって得られた力学的特性値であるFF値が、平成14年度の研究において使用した平行平板型剪断試験装置によって得られた結果と良好な対応を示すことが確認された。従来法による剪断セル法は調和文書中でも指摘されているように、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。しかし、本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。手動と自動制御の相違、及び測定原理に若干の相違はあるものの、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。

(2) 粉体の流動性測定法策定のための基礎的検討-2

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。これらを総括すると、壁面摩擦試験の大きな利点として、①装置が予圧密の最適状態を自動的に認識して次の測定過程に移行するため、人為的誤差が完全に解消される、②測定が全自動で、かつ短時間で行えるため、従来型の装置と比較して

極めて信頼性の高い結果を得ることができる、などが挙げられる。

本装置は測定値の信頼性を高めるものとして評価に値するものではあるが、国際的に広く利用できるほど安価なものではない。このような種々の問題点を考慮すると、日局では本法を一般試験法の中で制定するには無理があり、先述したように日局15においては[参考情報]としての取扱いに留めたのは妥当な判断であったといえる。

(3) 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(補遺)

1. 粒子が分散媒に溶解する場合には、粒子径分布曲線の経時変化が認められた。したが

って、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現象

が起こらないような実験条件を十分に注意して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、試料の濃度は

粒子径分布曲線には有意な影響を及ぼさなかった。

3. 粒子屈折率をJFCCの方法により最適化する場合、最終的な微調整のためには、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值を選択する必要がある。

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

分担研究者 青柳 伸男 国立医薬品食品衛生研究所 客員研究員

研究要旨 溶出試験法は国際調和に達した。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。溶出の変動要因として、ビーカーの形状の相違があり、塩酸クロルプロマジン錠等の溶出速度にはビーカー間で有意な差がみられたが、いずれのビーカーも USP プレドニゾン錠を用いた適合性試験には適合しており、USP のシステム適合性試験には限界があることが明らかとなった。

また、個別の医薬品の溶出試験条件について、日局、局外規第3部、USP 間で比較したところ、USP では回転バスケット法が多用されていること、USP ではパドル法における 50rpm の適用率が日本より低いこと、USP の試験液は多種多様で塩酸が多用されていること、試験液の組成が USP と日局間で異なることが明らかとなった。試験条件、規格値を含めて個別の製剤の溶出試験規格を統一しないと真の国際調和は達成されない。そこで、溶出試験規格の統一に向けて、即速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。そして、規格値設定の基準製剤には臨床試験ロットを使用し、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、国際調和した Q 値を用いる規格値の設定法について検討し、生物学的同等性を保証し得る規格値を設定することが重要であること、治療濃度域の狭い医薬品等に対しては、複数時点で規格値を設定することが望ましいことを示した。しかし、第1段階と第2段階の試験で OC 曲線が著しく異なる本判定法は、臨床試験ロットでさえ第1段階の試験に容易に適合しない可能性があることが明らかとなった。Q 値に代わる合理的な判定法を確立する必要があるだろう。

更に、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。

A. 研究目的

溶出試験法は国際調和に達し、日局 15 に調和試験法が記載された。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 はシステム適合性の検証を要求している。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。

また、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、試

験条件が日米間でどの程度異なるか、検討した。その結果、日米間で試験条件に大きな違いがあることが判明した。そこで、溶出試験規格（試験条件、規格値）の統一に向けて、即速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。また、国際調和により採用された Q 値を用いる判定法は第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検証を行った。

更に、溶出性の保証のあり方についても検討を行った。

B. 研究方法

1) システム適合性試験とビーカーの形状

塩酸クロロプロマジン錠、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。

2) 溶出試験条件の日米間の比較 即放性の錠剤、カプセルについて、USP28(2005)、日局 14 及び平成 11 年 5 月-16 年 10 月の日本薬局方外医薬品規格第 3 部において適用されている装置、攪拌速度、試験液について、比較、検討した。

3) 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。検討に際して、日局パドル法、50 rpm で 3 種の 10 mg ニフェジピン製剤の溶出速度を測定し、その試験データ及び既に報告されてバイオアベイラビリティデータを使用了。

4) 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。

5) 溶出性の保証 溶出試験規格の問題点を踏まえ、溶出性の保証のあり方について検討を行った。

(倫理面への配慮)

特になし。

C. 研究結果

1. システム適合性試験とビーカーの形状

塩酸クロロ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。

2. 溶出試験法の日米間の比較

USP28(2005)、日局 14 及び日本薬局方外医薬品規格第 3 部(局外規)に記載されている即放性製剤の溶出試験条件(装置、試験液、攪拌速度)を比較した。その結果、USP ではパドル法の適用率が 60 %程度であるのに対し、日局では 85 %、局外規では 100 %と、日本ではパドル法が多く使用されていることが分かった。攪拌速度については、回転バスケット法では USP、日局共、100 rpm が約 85 %程度の製剤に対して適用されていた。パドル法では、日局、USP 共、50rpm の適用率が約 70 %程度であったが、局外規では 90 %と高かった。試験液については、日局、局外規に比べ USP は多種多様の試験液を使用していること、USP における塩酸の使用率は 30 %と高いこと、水の使用率は USP、日局共、約 45 %程度であるが、局外規での使用率は約 70 %と高いことが分かった。個々の製剤に用いられている試験液は日局、USP 間で著しく異なることが判明した。試験液の組成に関しては、溶出試験第一液以外の試験液は日局、USP 間で組成が異なっていた。

3. 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 vitro/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と思われる。

装置としては、in vitro/in vivo 相関性のある装置を選定するのが理想であるが、それが困難な場合、まずはパドル法の選択を検討すべきである。操作性が優れ、生物学的同等性を保証しうる試験条件が明らかになってきているためである。しかし、崩壊後の粒子がビーカーの底に堆積してしまうような場合は回転バスケット法等の適用を検討すべきであろう。また、

難溶性医薬品で試験液に界面活性剤の添加が必要な場合、多量の試験液を使用できるフローセル法を適用を検討すべきであろう。

攪拌速度及び流速も、*in vitro/in vivo* 相関性に基づいて設定するのが理想であるが、困難な場合、生物学的に非同等となるおそれのある製剤を識別できる攪拌速度を設定することが重要である。パドル法50 rpmは製剤間の差を識別しやすい回転数であり、その回転数で製剤間に溶出性の差が見出せなければバイオアベイラビリティに差を生じる可能性は少ないと考えられる。回転バスケット法を使用する場合、50 rpmが薦められる。ビーカー底部の攪拌強度は、パドル法 50 rpmと回転バスケット法 50 rpmとでほぼ等しいからである。フローセル法の場合は、毎分16 mlでも十分識別性が高いと考えられる。

試験液も *in vitro/in vivo* 相関性に基づいて選定するのが理想であるが、困難な場合、生物学的に非同等な製剤を識別できる試験液を選択することが大切である。試験液のpHに関して云えば、我が国では高齢者で無胃酸の人が多いため、それを考慮して選択することが望ましい。また、シンク条件を与える試験液が望ましいと考えられているが、ノンシンク条件の方が製剤間の差を検出しやすいことがあるので、安易に溶解度の高い試験液、界面活性剤を試験液に添加することは適切でない。水で試験が可能な場合はできるだけ水を用いる方が、試験効率、経済性、環境面から望ましい。水はpHが変動しやすいという欠点を有するが、溶出速度が pHの影響を受けにくい製剤、溶出速度がいずれのpHでも速い製剤、識別性の優れた試験液と水との間で溶出試験の結果が変わらない製剤に対しては水の使用が薦められる。アルコール等の非生理的有機溶媒を加えると崩壊性、溶出性が *in vivo* とは異なるものになってしまうので、その使用は避けるべきである。界面活性剤は、バイオアベイラビリティの差につながる製剤間の溶出性の差を検出できるかどうか検討の上、適当な界面活性剤と濃度を選択することが大切である。ゼラチンカプセル製剤の試験液への酵素の添加は、生物学的同等性を確保できることが個別の製剤で示されない限り、避けるべきである。試験液の量としては他の局方との整合性及び液量の統一性を考慮し、900 ml 以外、1000, 750, 500 mlの使用が推奨される。

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。バイオアベイラビリティが優れ、変動も小さいと考えられるからである。

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定は、治療濃度域が狭い医薬品等で設定することが望ましい。

Q値を用いた規格に関しては、厳しく設定した場合、第1段階の試験に容易に適合しないおそれがある。実際、Q値設定に関して、米国では申請企業とFDAとの間に摩擦を生じておる。USPは公式見解でないが、安定性試験ロット等も含め、全てのロットが第一段階の試験で適合するようにQ値を設定すべきと述べているが、生産者側視点のみに立った本規格設定法は推奨できない。

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、既に、溶出あるいはバイオアベイラビリティのデータがあり、その設定が可能な場合は、それで規格値を設定すべきである。それに代わる方法は、Q値に相当する溶出を示す製剤を調製し、臨床試験ロットと生物学的に同等であることを確認することである。上記の設定が困難な場合、処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインを参考に規格値を設定することで、パドル法50rpmにより85%以上溶出する場合、臨床試験ロットの平均溶出率より10%の範囲内に規格値を設定すれば生物学的同等性は保証できると考えられる。しかし、含量の変動等を考えると、最大15%以内であれば規格値として許容しえよう。但し、治療濃度域の狭い医薬品等に対しては10%の範囲内に規格値を設定することが望ましい。パドル法50rpm以外の条件を使用する場合は、何らかのデータに基づいて治療効果の同等性を確保できる規格値を設定する必要がある。 *In vitro/in vivo* 相関性の回帰直線を用いて規格値を設定する方法は余り推奨できない。生物学的同等性の保証度が低いためである。

試験時間に関しては、品質再評価などで60分以内を推奨していることもあり、試験時間を60分以内におさめようとして、攪拌速度を早めたりする例がみられるが、60分は優先事項ではない。生物学的に非同等な製剤の識別性を基準

に試験時間を設定すべきである。

4. 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。この判定法を用いた場合、どの様な問題を生じるか、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。

5. 溶出性の保証

製剤の溶出性は、溶出試験規格（抜き取り試験、一つの試験液での 1 時点の下限規格）のみで保証できる訳ではない。溶出性の保証を確かなものにするには、溶出に影響を及ぼす重要な要因（原薬及び添加剤の粒径、混合、造粒条件等）を特定し、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。そして、品質管理は規格試験のみに依存するのではなく、定期的に規格試験液または複数の pH で溶出プロファイルを確認することが大切である。

D. 考察

溶出試験システム適合性の検証法は今後の国際調和の課題であるが、検証上の問題は、溶出試験は変動要因が多いことである。ピーカーの形状を変動要因として取り上げ、塩酸クロロプロマジン錠等で試験したところ、ピーカー間で溶出性が異なる結果を得たが、いずれのピーカーも USP プレドニゾン錠を用いた適合性試験には適合していた。現在の USP の適合性試験には限界があり、ピーカーの形状の差はその試験では検出できないことを示している。

各医薬品製剤の溶出試験条件に関し、日米間で比較した結果、USP では回転バスケット法が多く適用されていることが分かった。日局では溶出試験の適用原則を定め、可能な限りパドル法の使用を薦めているが、USP ではそのような原則を定めていないためと思われる。試験法の共通化を促進するためには、溶出試験法の適用原則を論じ、調和を図る必要があろう。試験液は USP と日局間で組成が異なっていたが、緩衝液の成分が溶出に影響を与えるので、試験液の組成の調和を図る必要があろう。各医薬品製剤の試験液を比較したところ、日局、局外規に比べ USP では多種多様の試験液が使用されてお

り、塩酸の使用率が高い。この相違は、溶出試験法の目的が両者間で異なるためと思われる（日局は、生物学的非同等性を防ぐことを目的に示しているが、USP は示していない）。

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。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、我が国でもほとんど検討されていない。本研究では薬局方における個別製剤の溶出試験規格の統一へ向けて、新薬に対する溶出試験規格の設定法について検討を行った。そして、規格値設定の基準となる製剤の選定の仕方から始めて、試験条件（装置、攪拌速度、試験液）の選定、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。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。

Q 値を用い 3 段階の試験で適否を決める USP の判定法が国際調和試験法に採用されたが、その判定法は、第 1 段階と第 2 段階では OC 曲線が著しく異なるという統計的欠陥を有している。実際の製剤で平均溶出率から 10 % 下に Q 値を設定し、適否を検討したところ、標準偏差が 3 % 程度の臨床試験ロットであっても第 1 段階の試験に合格しない可能性があることが分かった。統計的に不備のある本判定法は早急に改善する必要がある。

また、溶出性の保証のあり方について検討し、その保証には、製剤設計、工程設計、工程管理が重要であり、更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。この考えを基に、優れた溶出性の保証法が構築されることが望まれる。

E. 結論

- 溶出試験システムの検証は国際調和の重要

な課題であるが、パドル法による溶出試験で、溶出性がビーカー間で異なることが判明した。しかし、いずれのビーカーも USP プレドニゾン錠を用いた適合性試験には適合しており、USP 適合性試験には限界があることが判明した。

- USP、日局、局外規間で各医薬品の溶出試験条件を比較したところ、USP では回転バスケット法が比較的多用されていること、USP ではパドル法における50rpmの適用率が日本より低いこと、USP の試験液は多種多様で、塩酸が多用されている、日米間では試験液の組成が異なることが判明した。このように溶出試験条件が異なる理由は、溶出試験法の目的、適用原則が統一されていないことにあり、目的、適用原則の調和が必要と思われる。
- 溶出試験法は国際調和したが、個別の製剤の溶出試験規格を統一しないと真の調和は達成されない。そこで、即速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を検討し、規格値設定の基準製剤の選定法、試験条件、Q値を用いた規格値の設定法等を示した。ここで示され考え方をベースに、優れた規格設定法が構築されることを期待する。
- 国際調和ではQ値を用いる判定法が採用された。処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインの許容域に準じてQ値を設定し、実際の製剤でどのような問題を生じるか検討したところ、標準偏差3%程度では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が判明した。統計的に不備のある判定法は早急に改善する必要がある。
- 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。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

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)。

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

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) 総合研究報告書

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

分担研究者 宮田直樹

名古屋市立大学大学院薬学研究科 教授

研究要旨

日本薬局方 (JP) に記載されている医薬品の名称 (日本名、英名) について、WHO の INN 委員会が決めた国際一般名 (INN)、諸外国の公定書 (USP、EP など) や医薬品集 (USAN、BAN など) に採用されている一般名との比較調査研究を行い、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。その結果、塩類、エステル類、四級アンモニウム塩、水和物、プロドラッグ類など、いわゆる INN (modified INN) に属する日本名および英名について、命名法を変更し、名称を改めることが妥当であることを示した。

この提案に基づいて、新しい命名法の確定作業を行うとともに、新しくなった命名法に基づいてすべての JP 収載品目の日本名および英名について変更の必要性を検討し、変更案を提案した。この提案は、平成 18 年 3 月 31 日に告示された第 15 改正日本薬局方収載医薬品の医薬品名称 (日本名、英名) の変更反映された。

局方収載医薬品の日本名および英名の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) が、新しい命名法によって命名されることになった (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)。この通知に基づいて、我が国の承認医薬品の一般的名称 (JAN) について変更の必要性を検討した。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」に付けられた変更案の作成に反映された。

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招くことは誤用にもつながる。今回の医薬品名称の変更により、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も整合性が向上した。

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、国際調和の基準になることを願う。

A. 研究目的

日本薬局方 (JP) には我が国で使用されている主要な医薬品が記載され、法律すなわち規格書としての役割を果たしている。加えて JP は、我が国の医薬品の規範書としての役割も負っ

ている。JP に記載されている記述は、我が国の医薬品全てに対しての規範を示しており、その波及効果は大きい。このような観点から、JP に記載されている記述は、

1) 科学的に正しいこと、

- 2) 整合性があること、
 - 3) 国際調和に対応していること、
 - 4) 情報の電子化に対応していること、
- などが必要要件となる。

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、先に示した観点から記載事項を調査し、医薬品基準としての JP が国際的にハーモニ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から調査研究を行った。

B. 研究方法

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に収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。

C. 研究結果

C-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-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。

医薬品の一般名は、医薬品を識別するために公共的につけられた固有の名前であり given name としての意味合いがある。一方、「名は体を表す」の言葉で示されるように、一般名は、医薬品の顔としてその医薬品の本質を表す重要な役割も持つ。医薬品は、それを必要とする人の手元に正確に届き、役に立たねばならないことを考えると、医薬品の本質を表す役割を担う医薬品の名称は、科学的に正しく(少なくともまちがいや誤解をまねかない)なくてはならない。

C-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。そこで、以下にINN委員会でのINNの選定手法を説明する。

WHOは、だれでも自由に使用できる医薬品の固有名称を選定し、医薬品の円滑な国際的流通と管理/品質保持を図る目的で、1953年医薬品の国際命名要綱を公表した。それを受け国際専門委員会(INN委員会)が開催され、国際一般名の選定方法の検討と国際一般名(INN)の選定作業が始まった。初年度1953年には281品目の医薬品のINN(proposed INN, pINN)が決まった。以降、現在では年2回のINN委員会が開催されており、一回の会議で約70品目の医薬品の一般名が審議される。2004年10月に開

催された第 38 回会議（宮田が出席した最後の会議）までの審議品目の合計は 8646 に達している。

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。たとえば、-azepam はジアゼパム骨格を持つ抗不安薬に対して、barb はバルビツール酸誘導体構造を有する睡眠薬に対して用いる共通の語幹である。また、gli は、糖尿病治療薬に対して使われる共通の語幹であり、さらに母核構造の共通性にもとづいて、-glitazone、-glilide などの副語幹 (sub-stem) に分類される。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。現在、200 以上の共通の語幹が INN 委員会で決められ使われており、これらのリスト (2006 年最新版) は WHO の web site (<http://www.who.int/medicines/services/inn/FinalStemBook2006.pdf>) から入手できる。

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) を決めていく。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。pINN、rINN は、WHO の web site (<http://www.who.int/drug>

information/) で閲覧できる。

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 (INNM) とよぶ。INNM 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。たとえば、Piperacillin の水和物に対して Piperacillin Hydrate となり、これも二語式の命名による INNM と考えることができる。これら INNM の命名法については、2005 年に INN 委員会が、INN Working Document、05.167 “International Nonproprietary Names (Modified): Approaches for INNM design - a review” にまとめている。

C-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-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 INNM 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、INNM 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 INNM 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、平成 1

4年12月27日付け厚生労働省医薬局審査管理課事務連絡「第十五改正日本薬局方原案作成要領」(http://www.nihs.go.jp/mhlw/jouhou/jp/index.html)の中に、第十五改正日本薬局方の公布の際には、INN方式の医薬品名を採用する方針が示された。

以下に、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名称(JAN)の取扱いについて」の中に記された新しい日本名命名法を記す。

【JP15における日本名命名法】(一部改変)

i) アミン誘導体の無機酸塩又は有機酸塩の場合は、「○○○***塩」と命名する。

<例>

アクリルピシリン塩酸塩
(塩酸アクリルピシリン)
クロミフェンクエン酸塩
(クエン酸クロミフェン)

ii) 医薬品の活性本体が第四級アンモニウムであり、その無機塩が医薬品の場合は、「○○○***化物」と命名する。

<例>

アンベノニウム塩化物
(塩化アンベノニウム)
エコチオパートヨウ化物
(ヨウ化エコチオパート)

iii) 活性本体がアルコール誘導体であり、そのエステル誘導体が原薬である場合は、「○○○***エステル」と命名する。

<例>

ヒドロコルチゾン酪酸エステル
(酪酸ヒドロコルチゾン)
エストラジオール安息香酸エステル
(安息香酸エストラジオール)

iv) 活性本体がカルボン酸誘導体であり、そのエステル誘導体が原薬でありかつエステル置換基の短縮名がINNで定められている場合は、カルボン酸誘導体の名称「○○○」と、エステル置換基の名称「△△△」を用い、スペース付きの二語表記「○○○△△△」とする。

<例>

セフロキシム アキセチル
(セフロキシムアキセチル)

セフテラム ピボキシル

(セフテラムピボキシル)

v) 水和物の場合は、「○○○水和物」と表記する。ただし、一水和物でない場合であっても水和物の数は表記しない。結晶水を有しない場合は、「無水」を表記しない。なお、複数の水和物が存在する場合において、水和物の数の表記は個別に検討する。

<例>

アンピシリン水和物 (アンピシリン)
ピペミド酸水和物 (ピペミド酸三水和物)

vi) 活性本体の包接体が原薬である場合は、ゲストである活性本体の名称「○○○」とホスト化合物の名称「△△△」を用い、スペース付きの二語表記「○○○△△△」とする。

<例>

アルプロスタジル アルファデクス
(アルプロスタジルアルファデクス)
リマプロスト アルファデクス
(リマプロストアルファデクス)

※<例>に掲げた医薬品名の()内の名称は、JP14の日本名を表す。

C-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-2に記した日本名命名法に基づいて、第15改正日本薬局方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日に告示された第十五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-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

先に紹介した平成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に記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のある医薬品(316品目)、英名を変更する必要のある医薬品(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. 結論と考察

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、記載された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。

この局方記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。

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き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かない名前であってはならない。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. 参考文献

- 1) 「国際一般名(INN)の決定手続きについて」(医薬審第520号)、2000.3.27。
- 2) The use of stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances, 2006,
(<http://www.who.int/medicines/services/inn/FinalStemBook2006.pdf>)
- 3) 「医薬品名のあり方」、宮田直樹、第1回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム、2004.10.29(東京)。
- 4) 「日本薬局方の試験法に関する研究：日本薬局方記載医薬品などの名称、構造式、化学名の国際調和」、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、山本美智子医薬品研究、35(12)627-637(2004)。
- 5) 「第十四改正日本薬局方名称データベース」、宮田直樹、中野達也ら、(<http://moldb.nihs.go.jp/jp/>)
- 6) 「日本医薬品一般名称データベース」、宮田直樹、中野達也ら、(<http://moldb.nihs.go.jp/jan/>)

- 7) 「International Nonproprietary Names (Modified): Approaches for INN design - a review」、INN Working Document 05.167。
- 8) 「医薬品一般名称辞典 1996」、日本公定書協会編 (薬事日報社)
- 9) 「日本の医薬品構造式集 2006」日本医薬情報センター。
- 10) 「第15改正日本薬局方の制定等について」(薬食審発第 0331005 号)、2006. 3. 31。
- 11) 「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」(薬食審発第 0331013 号)、2006. 3. 31。
- 12) 「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」、厚生労働省医薬食品局審査管理課、2006. 10. 2。

F. 知的所有権の取得状況

なし。

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
早川堯夫 石井明子	第13章 組換え医薬品	日本薬学会	スタンダード薬学シリーズ 第8巻 医薬品の開発と生産	東京化学同人	東京	2005	98-103
早川堯夫 永田龍二	バイオリジクスの品質と安全性評価,	長尾 拓	薬の安全性	南山堂	東京	2004	33-51
早川堯夫	バイオリジクスの将来展望と課題	高分子学会	生体由来物質を用いた製品開発	(株)エヌ・ティー・エス	東京	2004	5-42
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	(株)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	(株)エヌ・ティー・エス	東京	2005	309-330
松田芳久	ドラッグデリバリーシステム	北奉行 平田哲夫	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	341-348
松田芳久	薬理学・薬剤学	(財)医薬情報担当者教育センター テキスト編集委員会	医療情報担当者MR研修テキストII	エルゼビア・ジャパン(株)	東京	2005	94-99
松田芳久	製剤化のサイエンス	日本薬学会	スタンダード薬学シリーズ”	東京化学同人	東京	2005	44-55
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

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	141-142 144-147 327-330
宮田直樹	日本名と英名	日本公定書 協会	日本薬局方 技術情報 2006	じほう	東京	2006	18-19
宮田直樹	構造式と化学名	日本公定書 協会	日本薬局方 技術情報 2006	じほう	東京	2006	19-29
宮田直樹	分子式と分子量	日本公定書 協会	日本薬局方 技術情報 2006	じほう	東京	2006	29-30

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
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
K. Takagi, R. Teshima, H. Okunuki, S. Itoh, N. Kawasaki, T. Kawanishi, T. Hayakawa Y. Kohno, A. Urisu, J. Sawada	Kinetic Analysis of Pepsin Digestion of Chicken Egg White Ovomuroid and Allergic Potential of Pepsin Fragments.	Int. Arch. Allergy Immunol.	136	23-32	2005
T. Kobayashi, H. Kawai, T. Suzuki, T. Kawanishi, T. Hayakawa	Improved sensitivity of insulin in matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry by premixing α -cyano-4-hydroxy- cinnamic acid with transferrin.	Rapid Commun. Mass Spectrom.	18	1156-1160	2004
N. Kawasaki, N. Hashii, S. Itoh, M. Hyuga, T. Kawanishi, T. Hayakawa	Glycome analysis by oligosaccharide profiling using liquid chromatography/mass spectrometry. (Japanese)	J. Electrophor esis	48	5-10	2004
S. Itoh, A. Harazono, N. Kawasaki,	Glucosylation analysis of glycoproteins by LC/MS/MS:	J. Electrophor	48	163-168	2004

N. Hashii, Y. Matsuishi, T. Kawanishi, T. Hayakawa	analysis of glycosylation sites and of site-specific heterogeneity. (Japanese)	esis			
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
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
Gao Y, Eguchi A, Kakehi K, Lee YC	Efficient preparation of glycoclusters from silsesquioxanes.	Org Lett.	6(20)	3457-3460	2004
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
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
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
Nakano M, Kakehi K,	Detailed structural features	Glycobiology	14(5)	431-441	2004

Tsai MH, Lee YC.	of glycan chains derived from alpha 1-acid glycoproteins of several different animals: the presence of hypersialylated, O-acetylated sialic acids but not disialyl residues.				
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
Nana Kawasaki, Satsuki Itoh, Akira Harazono, Noritaka Hashii, Yukari Matsuishi, Takao Hayakawa, Toru Kawanishi	Mass spectrometry of glycoprotein	Trends in Glycosci. Glycotech.	17 (97)	193-203	2005
T. Suzuki, T. Mogami, H. Kawai, T. Kobayashi, Y. Shinozaki, Y. Sato, T. Hashimoto, Y. Asakawa, K. Inoue, Y. Ohno, T. Hayakawa T. Kawanishi	Screening of novel nuclear receptor agonists by a convenient reporter gene assay system using green fluorescent protein derivatives	Phytomedicine	13(6)	401-411	2006
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

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	259-268	2006
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
Noritaka HASHII, Nana KAWASAKI, Satsuki ITOH, Mashashi HYUGA, Toru KAWANISHI, Takao HAYAKAWA	Glycomic/glycoproteomic analysis by LC/MS: Analysis of glycan structural alteration in the cells	Proteomics	5	4665-4672	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.	J. Biochem	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.	Biol. Pharm. Bull.	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 T.	Simultaneous real-time detection of initiator and effector-caspase activation by double FRET analysis.	J. Pharmacol. Sci.	97 (3)	361-368	2005

Noritaka Hashii, Nana Kawasaki, Satsuki Itoh, Akira Harazono, Yukari Matsuishi, Takao Hayakawa, Toru Kawanishi	Specific detection of Lewis x-carbohydrates in biological samples using liquid chromatography/multiple-sta ge tandem mass spectrometry	Rapid Commun. Mass Spectrum.	19 (22)	3315-3321	2005
Satsuki Itoh, Nana Kawasaki, Akira Harazono, Noritaka Hashii, Yukari Matsuishi, Toru Kawanishi, 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
Kawanishi, T.	Regulatory perspectives from Japan - comparability of biopharmaceuticals	Biologicals,	34	65-68	2006
Ishii-Watabe, A. Kanayasu-Toyoda, T. Suzuki, T. Kobayashi, T. Yamaguchi, T. 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
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.	348	105-114	2006
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.	5	88-97	2006
Kamoda S.	Analysis of	J	1106	67-74	2006

Nakanishi Y. Kinoshita M. Ishikawa R. Kakehi K.	glycoprotein-derived oligosaccharides in glycoproteins detected on two-dimensional gel by capillary electrophoresis using on-line concentration method.	Chromatogr A			
Kamoda S. Kakehi K.	Capillary electrophoresis for the analysis of glycoprotein pharmaceuticals.	Electrophor esis	27	2495-2504	2006
Matsuno YK Nakamura H. Kakehi K.	Comparative studies on the analysis of urinary trypsin inhibitor (ulinastatin) preparations.	Electrophor esis	27	2486-2494	2006
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	1133	332-339	2006
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.	362	245-257	2007
R. Teraoka, M. Otsuka 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
K. Kakinoki,	Effect of Relative Humidity	J. Pharm.	93(3)	582-589	2004

K. Yamane, R. Teraoka, M. Otsuka, Y. Matsuda	on the Photocatalytic Activity of Titanium Dioxide and Photostability of Famotidine	Sci			
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 α -Tricalcium Phosphate Suspension in Zinc-Deficient Diseased Rats	Biomed. Mater. Res., Part A	69A(3)	552-560	2004
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)	451-453	2004
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)	811-815	2005
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
T. Kojima, S. Onoue N. Murase, F. Katoh T., Mano, Y. Matsuda	Crystalline Form Information from Multiwell Plate Salt Screening by Use of Raman Microscopy,	Pharm. Res	23(4)	806-812	2006
F. Kato, M. Otsuka 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
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