

Fig. 4

#### 4.5 コロニー刺激因子 (colony stimulating factor, CSF)

コロニー刺激因子は，サイトカインの一種であり，骨髄細胞に作用して血液細胞のコロニー形成を促進する糖たん白質の総称である。CSF と略す。形成される血液細胞の種類によって，顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)，マクロファージコロニー刺激因子 (M-CSF)，顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF)，インターロイキン 3 (IL-3)，インターロイキン 5 (IL-5，好酸球コロニー刺激因子) の 5 種が知られている。

医薬品としてのコロニー刺激因子の名前は，共通の接尾語 -stim を用いて命名される。顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 類の接尾語は -grastim，マクロファージコロニー刺激因子 (M-CSF) 類の接尾語は -mostim，顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) 類の接尾語は -gramostim，インターロイキン 3 (IL-3) 類の接尾語は -plestim である。また，ふたつの異なるタイプのコロニー刺激因子の組み合わせさせたものは -distim の接尾語を用いて命名する。

INN リストには，18 品目が収載されており，顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 類 (-grastim) には，lenograstim, filgrastim, nartograstim, pegfilgrastim, pegnartograstim などが，マクロファージコロニー刺激因子 (M-CSF) 類 (-mostim) には，mirimostim, cilmostim が，顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) 類 (-gramostim) には，ecogramostim, regramostim, molgramostim, sargramostim などが，インターロイキン 3 (IL-3) 類 (-plestim) には，muplestim, daniplestim などが，ふたつの異なるタイプのコロニー刺激因子の組み合わせさせたもの (-distim) には，milodistim, leridistim などが，また，それ以外のコロニー刺激因子類として，細胞成長因子である ancestim，免疫調節因子である garnocestim，巨核球成長因子である pegacaristim がある。

これらのうち，JAN データベースには，アンセスチム (遺伝子組換え)

Ancestim (Genetical Recombination)

フィルグラスチム (遺伝子組換え)

Filgrastim (Genetical Recombination)

## ERYTHROPOIETIN CONCENTRATED SOLUTION

Erythropoietini solutio concentrata

|             |            |            |
|-------------|------------|------------|
| APPRLICDSR  | VLERYLLEAK | EAENITTGCA |
| EHCSLNENIT  | VPDTKVNFYA | WKRMEVGQQA |
| VEVWQGLALL  | SEAVLRGQAL | LVNSSQPWEP |
| LQLHVDKAVS  | GLRSLTLLR  | ALGAQKEAIS |
| PPDAASAAPL  | RTITADTFRK | LFRVYSNFLR |
| GKCLKLYTGEA | CRTGD      |            |

*M*, approx. 30 600

### DEFINITION

Erythropoietin concentrated solution is a solution containing a family of closely-related glycoproteins which are indistinguishable from the naturally occurring human erythropoietin (urinary erythropoietin) in terms of amino acid sequence (165 amino acids) and average glycosylation pattern, at a concentration of 0.5 mg/ml to 10 mg/ml. It may also contain buffer salts and other excipients. It has a potency of not less than 100 000 IU/mg of active substance determined using the conditions described under Assay and in the test for protein.

### PRODUCTION

Erythropoietin is produced in rodent cells *in vitro* by a method based on recombinant DNA technology.

Prior to batch release, the following tests are carried out on each batch of the final product, unless exemption has been granted by the competent authority.

Fig. 5

レノグラスチム (遺伝子組換え)

Lenograstim (Genetical Recombination)

ミリモスチム

Mirimostim

ムプレスチム (遺伝子組換え)

Muplestim (Genetical Recombination)

ナルトグラスチム (遺伝子組換え)

Nartograstim (Genetical Recombination)

の6品目が収載されている。

現在，局方には1品目も収載されていないが，「レノグラスチム (遺伝子組換え)」，「フィルグラスチム (遺伝子組換え)」，「ナルトグラスチム (遺伝

子組換え)」の3品目が新規収載候補品目になっている。なお，「レノグラスチム (遺伝子組換え)」，「フィルグラスチム (遺伝子組換え)」は，BANに収載されている。USP，EPには，収載されていない。

コロニー刺激因子類の本質に記載する必要項目としては，エリスロポエチン類と同様に，すなわち遺伝子が由来する動物種 (ヒト)，コロニー刺激因子を産生する動物種と細胞の種類，分子量，CAS番号，また，ペプチド鎖部分についての，アミノ酸配列 (ジスルフィド結合を含む)，分子式，分子量，などがある。

### 5. おわりに

生物薬品は，化学薬品のように構造式，化学名，分子式，分子量，CAS 番号などでは本質を規定できない場合が多い。また，糖たん白などのように構造が単一でないものも多い。それゆえ，産生する細胞種や由来する動物種，また遺伝子組換え技術により製造されている場合には，DNA の種類や由来などを基原として明記し本質を規定する必要がある。今後，多くの生物薬品が局方に収載されるようになるのは必至であり，本質を規定するための必要条件が明確になるような記載を推し進めていく必要がある。

#### 参考資料

- 1) 第 15 改正日本薬局方原案作成要領（平成 13 年 11 月 8 日日本薬局方部会報告）。(<http://www.nihs.go.jp/mhlw/jouhou/jp/index.html>).
- 2) The use of common stems in the selection of International Nonproprietary names (INN) for pharmaceutical substances, WHO (2004). (<http://www.who.int/medicines/library/qsm/stemdoc2004.pdf>).
- 3) 第 14 改正日本薬局方，及び，同第一追補。
- 4) 第 14 改正日本薬局方局方名称データベース。(<http://moldb.nihs.go.jp/jp/>).
- 5) 日本医薬品一般名称データベース。(<http://moldb.nihs.go.jp/jan/>).
- 6) 世界保健機関 (WHO) 医薬品国際一般名データベース (利用には登録が必要) (<http://med-net.who.int/>).
- 7) USP26/NF21 (2003).
- 8) EP 4<sup>th</sup> ed (2002).
- 9) Martindale 34<sup>th</sup> ed (2004).
- 10) USP dictionary of the USAN and International Drug Names (2003).

## バイオリジクスのトランスレショナルリサーチ (その1)

最近医薬品を含めた医療技術開発におけるトランスレショナルリサーチ (TR) の重要性が叫ばれ、様々な学会等でトピックとして取り上げられている。我が国の医薬品開発環境の最も大きな問題点の一つは、臨床研究環境の未整備であることは衆目の一致するところであるが、取り上げられる機会が多い割には、TRの要点についての理解は必ずしも深まっではないように思われる。そこで本稿ではバイオリジクス、特に筆者の専門とするバイオテクノロジー応用医薬品 (バイオ医薬品) の開発を目指してTRを実施する上で考慮すべき点を、規制ガイドラインを参考に、2回に分けて考えてみる。

TRの本来の意味は、「探索的臨床研究=基礎的研究成果を臨床へ導入するための臨床開発の初期段階のプロセス」であるが、今現在本来の意味のTRを行う上での条件等を定めた公的なガイドラインはない。しかしTRの対象を治験レベルまで広げると、その実施の条件、および注意点は既存の各種ガイドライン等から浮かび上がる。

バイオ医薬品の中で既に最も実用化が実現している医薬品は、遺伝子組換え技術や細胞培養技術を用いて製造されたタンパク質性医薬品 (エリスロポエチン、インスリン類、成長ホルモン、インターフェロン、ヒトモノクローナル抗体等) であるが、我が国においてこれら医薬品開発にあたってまず参照すべきガイドラインは、(1)薬審第243号通知 (昭和59年3月30日) 「組換えDNA技術応用医薬品ガイドライン」；(2)薬審第1第10号通知 (昭和63年6月6日) 「細胞培養技術応用医薬品ガイドライン」；(3)都道府県衛生主管部 (局) 薬務主管課宛事務連絡 (平成元年5月) 「薬審第1第10号通知に関する質疑応答」である。しかしその後、医薬品の開発段階で考慮することが必要な技術的要件に関するICH国際調和ガイドラインが作成され、国内ガイドラインとして公表されている。これらは企業による新薬開発を対象としたものであるが、生体内タンパク質の医薬品への応用をめざしたトランスレショナルリサーチの実施の条件を考える上での参考となる。以下がこれらのガイドラインである：(1)「遺伝子発現構成体ガイドライン (厚生省医薬安全局審査管理課長通知 医薬審第3号 平成10年1月6日)」：主として遺伝子組換え技術を用いて医薬品製造用細胞を複製する場合の遺伝子発現構成体の設計、作製、細胞への導入、導入後の安定性チェックに関する注意点；(2)

「細胞基材ガイドライン (厚生省医薬安全局審査管理課長通知 医薬審第873号 平成12年7月14日)」：バイオ医薬品の製造に使用する細胞基材の由来、調製、特性解析、管理に関する注意点；(3)「安定性ガイドライン (厚生省医薬安全局審査管理課長通知 医薬審第6号 平成10年1月6日)」：タンパク質性医薬品の安定性試験に関する注意点；(4)「ウイルス安全性ガイドライン (厚生省医薬安全局審査管理課長通知 医薬審第329号 平成12年2月22日)」：製品のウイルス汚染に関する配慮、試験に関する注意点；(5)「タンパク質性医薬品の特性解析・品質規格ガイドライン (厚生省医薬安全局審査管理課長通知 医薬審第571号 平成13年5月1日)」：医薬品の特性解析および品質規格設定にあたっての注意点；(6)「同等性・同質性ガイドライン (厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知 薬食審発第0426001号 平成17年4月26日)」：製造工程の変更にもなう医薬品の同等性/同質性評価にあたっての注意点；(7)「非臨床安全性評価ガイドライン (厚生省医薬安全局審査管理課長通知 医薬審第326号 平成12年2月22日)」：臨床試験に先立つ非臨床安全性試験に関する注意点。

これらタンパク質性医薬品を低分子化学合成医薬品と比較すると、(1)タンパク質の高次構造解析に限界があるため、構造の完全な同定、確認がしばしば困難であり、生物活性に基づく評価も重要；(2)製造の一定性を確保することが困難な細胞を利用して製造し、また翻訳後修飾等により分子多様性がある物質が多いので、物質の一定性の確保が重要；(3)常温で不安定な物質が多く、実保存時間での安定性の確認および保存条件の確保が重要；(4)製造に生体由来原料を使用するので、感染症に対する配慮が重要；(5)品質確保のために遺伝子発現構成体、細胞基材、宿主由来不純物など製造工程管理が重要；(6)物質としては天然のタンパク質に近いので、薬理作用および作用メカニズムの予測は容易であるが、種差により動物を用いた薬理試験が不適切な場合もある；(7)体内動態試験は方法論に限界がある場合がある；(8)ヒトタンパク質の場合、種差、抗原性等により、げっ歯類動物を用いた非臨床安全性試験の予測性に限界がある、といった特徴がある。とりわけバイオリジクスの場合は被験物質の一定性の確保は、いかなるTRにおいてもデータの信頼性をはかる上で極めて重要であり、大学等での研究では見逃されがちな点である。(次号に続く)

(国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 川西 徹 Toru Kawanishi)

キーワード：トランスレショナルリサーチ、バイオリジクス、創薬 e-mail: kawanish@nihs.go.jp

## バイオリジクスのトランスレーショナルリサーチ (TR) (その2)

前号でタンパク質性医薬品の TR 実施の参考となると思われる医薬品開発関連のガイドラインを紹介したが、その他のガイドラインとして、「医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期について (厚生省医薬安全局審査管理課長通知 別添 医薬審第 1019 号 平成 10 年 11 月 13 日発, 医薬審第 1831 号 平成 12 年 12 月 27 日改正)」があげられる。これは主として化学合成医薬品を対象として、臨床試験実施までに非臨床安全性試験で確認しておくべき事項をまとめたものであるが、タンパク質性医薬品の TR 実施の条件を考える上でも参考となろう。また臨床試験の実施要領に関しては、「医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) (厚生省令第 28 号 平成 9 年 3 月 27 日付)」があり、(1) インフォームドコンセントの徹底、(2) 治験審査委員会 (IRB) における臨床試験実施計画や患者説明文書の審議の必須化、(3) 研究資金提供先と研究者との関係の十分な開示、(4) 臨床試験で発生する有害事象・副作用に関する情報の国あるいは IRB などへの報告の義務化、(5) 第三者機関などへの臨床試験の進捗状況のモニタリング・監査の義務化、など臨床試験が備えるべき条件がまとめられている。なお GCP は、さらに医師主導型治験を可能にするための改訂がなされている (厚生労働省令第 106 号 平成 15 年 6 月 12 日付)。

タンパク質性医薬品以外に、近年ヒト由来細胞あるいは組織を疾病治療に用いる細胞治療が活発に試みられるようになってきている。この細胞治療に関するガイドラインとしては、細胞治療用医薬品の開発を目指して臨床研究や治験を行うにあたっての科学のおよび倫理的妥当性を示す上での基本的考え方、必要とされるデータや留意事項を扱った、「細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方 (厚生労働省医薬安全局長通知 医薬発第 266 号 昭和 13 年 3 月 28 日発)」があり、製品の品質、安全性確保に関する技術的要件の他、細胞・組織採取段階における医療機関の倫理委員会での審査、ドナーに対する説明・同意、ドナーの選択基準や適格性に関する事項、また使用段階における患者に対する説明と適用についての同意、患者などに関する情報の把握、個人情報保護に関する事項などが上げられている。また我が国ではヒト由来の細胞・組織を加工した医薬品又は医療用具に係る治験を依頼しようとする場合、厚生労働大臣にその安全性及び品質の確認を求める必要がある (確認申

請)。その際の提出資料の内容については「ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針 (厚生労働省医薬安全局長通知 医薬発第 1314 号 平成 12 年 12 月 26 日発)」にまとめられている。

細胞治療とならんで先端的医療の代表ともいえる遺伝子治療では、治療行為として行う場合 (遺伝子臨床研究) と、製薬企業等が遺伝子治療用医薬品を開発する場合 (遺伝子治療用医薬品の治験) とで参照すべきガイドラインが異なる。前者では「遺伝子治療臨床研究に関する指針 (13 文科振第 1144 号科発第 0327001 号 平成 14 年 3 月 27 日)」があり、適用対象疾患の規定、治療に用いるベクター等の品質等の確認、インフォームドコンセントの明確化、実施機関の責任者の業務、審査委員会、厚生労働大臣へ意見を求める確認申請、記録の保存、秘密保護等などについて述べられている。この指針は一部改訂され (16 文科振第 931 号科発第 1228003 号 平成 16 年 12 月 28 日)、研究実施主体の責任、個人情報の取り扱いを含めた倫理面での手続き等がさらに明確化された。また後者の遺伝子治療薬の治験では「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針について (通知) (厚生省薬務局通知 薬発第 1062 号 平成 7 年 11 月 15 日)」および「遺伝子治療臨床研究に関する指針 (厚生省告示第 23 号 平成 6 年 2 月 8 日厚生大臣)」があり、さらにその改訂版 (厚生労働省通知 医薬発第 0329004 号 平成 14 年 3 月 29 日) が出されている。以上の細胞治療や遺伝子治療に関するガイドラインは、バイオリジクスの TR 実施の際の、特に倫理面での考え方の参考になるとと思われる。

なお、バイオリジクスは生体由来材料を製造に用いることから、特に感染症への特別な配慮が求められる。「生物由来原料基準 (厚生労働省告示 210 号 平成 15 年 5 月 20 日)」には医薬品製造に用いる生物由来原料に関する基準が定められているが、TR 実施においても、検討対象とする物質の製造に用いる原料に関して参考となろう。

以上、2 回にわたってバイオリジクスの TR 実施に際し、参考となる我が国の医薬品開発関連ガイドラインを紹介した。以上のガイドラインについては、そのほとんどは国立医薬品食品衛生研究所のホームページ (<http://www.nihs.go.jp/index-j.html>) の厚生労働省関連情報より検索・ダウンロードが可能である。

(国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 川西 徹 Toru Kawanishi)

キーワード: トランスレーショナルリサーチ, バイオリジクス, 創薬 e-mail: kawanish@nihs.go.jp

## 第十四改正日本薬局方第二追補について\*\*

早川 堯 夫\*

本稿は日本薬局方部会を担当している審議会委員の立場から第二追補について紹介します。

## 1. 第十四改正日本薬局方第二追補の位置づけ

Table 1 に示すように平成13年4月に第十四改正日本薬局方が施行され、その後第一、第二追補の施行と続きますが、これらは単に第十四改正の延長線上というだけでなく、第十五改正に向けた一種のマイルストーンという位置づけとなります。

## 2. 作成の経緯

第二追補の作成の経緯を Table 2 に示します。平成15年1月に第一追補が施行された後も科学技術の進展と国際調和に対応するために審議を継続し、平成14年3月から15年12月の間の審議終了分である生薬総則、一般試験法、医薬品各条について第二追補として取りまとめました。その後平成16年9月に局方部会で審議し、更に薬事食品衛生審議会を経て、厚生労働大臣に答申を行った結果、平成16年末に大臣告示され、平成17年1月1日に施行となりました。この間、Table 2 に示すような各委員会でも複数回審議されました。

第二追補の施行内容の詳細を Table 3 に示します。前述のように第二追補の施行は、一般には平成17年1月1日ですが、衛生材料等の削除については、4月1日の施行となります。なお、「既承認の医薬品」、「承認を要しない医薬品」については、平成18年6月30日までの経過措置があり、また衛生材料等については、平成18年9月30日までは従前の例によることができる、いわゆるトランジット状態にあります。

## 3. 日本薬局方作成基本方針（薬食審答申）

第二追補は、第十四局制定後に薬食審から平成13年と平成14年に出された「日本薬局方作成基本方針」と、「今後の日本薬局方のあり方について」という答申に沿って改正作業がなされてきたものです。答申は、もともと第十五局に向けてのあり方を示したものでしたが、先ほど説明したように第二追補が第十五改正に向けたマイルストーンであることから、追補作成にあたって当然その考え方がとり込まれています。参考までに平成13年薬食審答申内容の一部概略を Table 4 に示します。

答申は、第十四改正局方公布後の医薬、薬学の進歩に対応するために日本薬局方の役割と性格、作成方針、基本方針達成のための第十五改正に向けての具体的な方策、施行時期、局方の組織に関する事項を内容とする作成基本方針を定めたものです。

それにはまず、役割と性格として、端的に言えば公的、公共、公開ということが謳われています。すなわち、日本薬局方はその時点でのわが国の医薬品の品質を確保するために必要な公的基準を示すものであり、医療上重要とされた医薬品の品質等にかかわる判断基準を明確にする役割を有しています。また薬局方は、関係者に広く活用されるべき公共の規格書としての性格を有するとともに、国民に医薬品に関する情報を公開し、説明責任を果たす役割を持っています。更に医薬品の品質に関する薬事行政の円滑かつ効率的推進及び国際的整合性の維持確保に役立てるものであるということです。

また、日本薬局方作成方針として、「5本の柱」というのが示されています。具体的には、①保健医療上重要な医薬品の全面的収載による充実化、②必要

\* 独立行政法人医薬品医療機器総合機構顧問 東京都千代田区霞ヶ関 3-3-2 (〒100-0013)

\*\* 当協会主催の「医薬品の品質確保をめぐる諸問題」(平成17年2月18日：東京、2月24日：大阪)における講演による。

Table 1 第十四改正日本薬局方第二追補の位置づけ

|                         |
|-------------------------|
| 第十四改正：平成 13 年 4 月施行     |
| 同第一追補：平成 15 年 1 月施行     |
| 同第二追補：平成 17 年 1 月施行     |
| 第十五改正：平成 18 年 4 月施行（予定） |

Table 2 第十四改正日本薬局方第二追補の作成の経緯

|   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>第一追補後の科学技術の進展と国際調和に対応するため、審議を継続</li> <li>審議事項のうち、生薬総則、一般試験法及び医薬品各条については、平成 14 年 3 月から平成 15 年 12 月の間の審議終了分を一部改正としてとりまとめ</li> <li>平成 16 年 9 月：一部改正の調査会原案を日本薬局方部会で審議</li> <li>平成 16 年 12 月薬事・食品衛生審議会に上程・報告、厚生労働大臣に答申</li> <li>平成 16 年 12 月 28 日厚生労働大臣告示</li> <li>平成 17 年 1 月 1 日施行</li> </ul>                           |
| 各委員会での審議  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>総合委員会 9 回</li> <li>医薬品名称調査会 10 回</li> <li>医薬品添加物調査会 11 回</li> <li>理化学試験法委員会 30 回（うち物性 11 回、製剤 11 回）</li> <li>化学薬品委員会 24 回</li> <li>生物薬品委員会 11 回</li> <li>生物試験法委員会 10 回</li> <li>抗生物質委員会 19 回</li> <li>生薬等委員会 19 回</li> <li>総合小委員会 12 回</li> <li>PDG 関連調整会議 9 回</li> <li>製薬用水委員会 2 回</li> <li>日局標準品委員会 3 回</li> </ul> |

に応じた速やかな部分改正及びそれによる行政の円滑な運用，③国際調和の推進，④局方改正に係る透明性の確保及び日本薬局方の普及，⑤最新の分析法の積極的導入及び標準品の整備等の推進ということです。

#### 4. 審議会答申に対する第二追補での対応

上述の審議会の日局作成基本方針や平成 14 年の薬食審答申「今後の日本薬局方のあり方について」に対して第二追補がどのように対応してきたかの例を Table 5 に示します。

第 1 に、保健医療上重要な医薬品の全面的収載に

Table 3 第十四改正日本薬局方第二追補施行内容の詳細

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>第二追補：平成 17 年 1 月 1 日施行</li> <li>衛生材料（ガーゼ、滅菌ガーゼ、脱脂綿、精製脱脂綿、滅菌脱脂綿、滅菌精製脱脂綿、絆創膏）の削除は、平成 17 年 4 月 1 日施行</li> <li>「既承認医薬品」及び「承認を要しない医薬品」についての平成 18 年 6 月 30 日までの経過措置： <ul style="list-style-type: none"> <li>- 改正前の薬局方（旧薬局方）で定める基準は改正後の薬局方（新薬局方）で定める基準とみなすことができる</li> <li>- 新薬局方に収められている医薬品であっても新薬局方に収められていない医薬品とみなすことができる</li> </ul> </li> <li>衛生材料については、平成 18 年 9 月 30 日までには、なお従前の例によることができる。</li> </ul> |
|--|

よる充実化との方針に対応して 28 品目を他の規格書から移行して新規収載し、更に 11 品目を直接新規収載しました。第 2 番目の、必要に応じた速やかな部分改正及びそれによる行政の円滑な運用については、追補による 2 回の改正以外に 2 回の部分改正を行っています。1 回目の部分改正は平成 14 年 3 月で、医薬品の安全性に関わることに関連して、通則 40 に健康な動物について規定し、また安全性上の問題から供給停止になったフェナセチン製剤を削除しました。2 回目の部分改正は注射剤の採取容量試験法の新規収載とそれに伴う通則及び製剤総則の改正で、2005 年 6 月に告示を予定しています（平成 17 年 7 月 21 日に告示された）。これは国際調和に伴う部分改正になります。第 3 番目の国際調和の推進については、9 つの試験法と 9 添加物の各条を第二追補までに取り込みました。第 4 番目の透明性の確保及び普及については、2005 年の夏までに第二追補の英文版を作成したいと思っています。また、ホームページでは 2005 年 5 月を目指して公開する予定です。第 5 番目として、4 つの試験法、70 の各条及び 2 つの参考情報に対して最新の分析法を積極的に導入して改正を行いました。標準品の整備については、局方標準品委員会を設置し、標準品品質標準原案の提出資料とその作成方法及び記載例を作成して標準品の整備を図るという措置を講じています。また、今後の日本薬局方のあり方についての答申が平成 14 年 12 月に出ています。これによれば、従

Table 4 日本薬局方作成基本方針

- 平成 13 年 11 月薬食審答申
  - 第十四改正日本薬局方公布後、医学・薬学の進歩に対応するため、日本薬局方の役割と性格、作成方針、基本方針達成のための第十五改正に向けての具体的な方策、施行時期、日本薬局方の組織に関する事項を内容とする作成基本方針を定めた
- 答申に示された日本薬局方の役割と性格：公的、公共、公開
  - 日本薬局方は、その時点での学問・技術の進歩と医療需要に応じて、わが国の医薬品の品質を確保するために必要な公的基準を示すものであり、医薬品全般の品質を総合的に保証するための規格及び試験方法の基準を示すとともに医療上重要とされた医薬品の品質等に係る判断基準を明確にする役割を有する
  - 日本薬局方は、その作成に当たって、多くの医薬品関係者の知識と経験が結集されており、関係者に広く活用されるべき公共の規格書としての性格を有するとともに、国民に医薬品に関する情報を公開し、説明責任を果たす役割をもつ。
  - 更に医薬品の品質に関する薬事行政の円滑かつ効率的推進及び国際的整合性の維持・確保に資するものである
- 答申に示された日本薬局方作成方針「5本の柱」
  - 保健医療上重要な医薬品の全面的収載による充実化：医療上の必要性、繁用度又は使用経験等を指標に、保健医療上重要な医薬品は市販後可及的速やかな収載を目指す
  - 必要に応じた速やかな部分改正及びそれによる行政の円滑な運用
  - 国際調和の推進（欧州薬局方：EP 及び米国薬局方：USP と）
  - 日本薬局方改正に係る透明性の確保及び日本薬局方の普及
  - 最新の分析法の積極的導入及び標準品の整備等の推進

Table 5 審議会答申への第二追補での対応

## 日本薬局方作成基本方針（平成 13 年 11 月薬食審答申）への対応

- 保健医療上重要な医薬品の全面的収載により充実化
  - 他の規格書からの移行に伴い新規収載されたもの（28 品目）
  - 直接局方に新規収載されたもの（11 品目）
- 必要に応じた速やかな部分改正及びそれによる行政の円滑な運用
  - 2 回の追補改正以外に 2 回の部分改正
    - ・ 医薬品の安全性に係る情報に対応した部分改正
    - ・ 国際調和に伴う部分改正（平成 17 年 6 月告示予定）
  - 「注射剤の採取容量試験法」新規収載と、それに伴う通則及び製剤総則の改正
- 国際調和の推進（欧州薬局方：EP 及び米国薬局方：USP と）
  - 調和事項の取込み（第二追補までに 9 試験法、9 各条（医薬品添加物））
- 日本薬局方改正に係る透明性の確保及び日本薬局方の普及
  - 英文版の作成（第二追補は今夏完成予定）
  - インターネットによる公開（第二追補は平成 17 年 5 月公開予定）
- 最新の分析法の積極的導入及び標準品の整備等の推進
  - 見直しに伴う改正（4 試験法、70 各条、2 参考情報：調和に伴う改正を除く）
  - 標準品の整備（日局標準品委員会の設置、日本薬局方標準品品質標準原案の提出資料とその作成方法並びに記載例を作成）

## 今後の日本薬局方のあり方について（平成 14 年 12 月薬食審答申）への対応

- 医薬品各条規格の策定方針に従い、通則 30 による「別に規定する」を適用したもの
 

|             |                        |
|-------------|------------------------|
| アジスロマイシン水和物 | 純度試験 (1) 類縁物質 (2) 残留溶媒 |
| トラネキサム酸カプセル | 溶出性                    |
| トラネキサム酸錠    | 溶出性                    |
| フロプロピオンカプセル | 溶出性                    |
- 通則 30 医薬品各条の試験において、「別に規定する」とあり、日本薬局方にその規定が定められていない場合は、薬事法に基づく承認の際に規定するものとする。



来局方品とは承認不要、すなわち承認に必要なすべての規格を設定することが各条規格の策定方法でしたが、これをより柔軟に考え、必要に応じて品質確保の目的を達成することのできるような策定方法を採用することとし、さまざまな種類の医薬品、あるいは製造技術の多様化、知的所有権の保護という時代の推移に対応できるようにすべきとしています。

これをルールとして示したのが通則 30 による「別に規定する」という項目で、この部分はメーカーごとの個々の承認事項として規定するという扱いです。

第二追補ではアジスロマイシン水和物の純度試験の類縁物質及び残留溶媒、トラネキサム酸カプセルと錠剤、及びフロプロピオンカプセルの溶出性がそれぞれ別に規定するものに当てはまる品目として適用されています。

## 5. 第二追補の概要

第十四改正日本薬局方第二追補全体の概要を Table 6 に示します。一般試験法では新規は 1 項目、改正が 6 項目です。医薬品各条では第一部は新規品目が 27、改正品目が 53、削除品目が 1 品目、第二部は新規品目が 12、改正品目が 22、削除品目が 9 品目です。生薬総則では、改正が 1 項目あります。また、Table 7 は第二追補作成に係る審議に要した期間等を示しています。その期間は平成 14 年 3 月から平成 15 年 12 月で、延べ 154 名の委員に作成のご協力をいただき、委員会の数は 19 で、その開催総数は 169 回です。1 回当たりの開催時間を 3 時間とすると延べ 500 時間以上を審議に費やしたことになります。それだけでなく、もちろんこの間にいろいろな調査や検討もありましたので、実際にはもっと多くの時間がかかっています。

**Table 6** 第十四改正日本薬局方第二追補について— 概要 —

|        |          |          |
|--------|----------|----------|
| 一般試験法： | 新規 1 項目  | 改正 6 項目  |
| 医薬品各条  |          |          |
| 第一部：   | 新規 27 品目 | 改正 53 品目 |
|        | 削除 1 品目  |          |
| 第二部：   | 新規 12 品目 | 改正 22 品目 |
|        | 削除 9 品目  |          |
| 生薬総則：  | 改正 1 項目  |          |

**Table 7** 第二追補作成に係る審議について

|          |   |
|----------|---|
| 審議期間：    | 平成 14 年 3 月～平成 15 年 12 月<br>(薬事分科会報告及び日本薬局方部会審議を除く) |
| 委員数：     | 154 名<br>(第二追補の作成に従事した専門家の数)                        |
| 委員会数：    | 19<br>(日本薬局方部会の下に設置された審議組織の数)                       |
| 委員会開催総数： | 169 回<br>(1 回開催あたりの審議時間は約 3 時間、延べ 500 時間以上)         |

## 6. 日本薬局方の審議組織

現在の日本薬局方審議の組織図を Fig. 1 に示します。破線から右側が医薬品医療機器総合機構が事務局として扱う委員会の構成で、破線から左側の調査会と部会が審査管理課の所轄になります。そして、第十四局以降新しくできた委員会は網掛けで示します。化学薬品委員会についてはワーキンググループを 3 つ作りしました。また、これ以外に、局方収載各条原案の整備を行うための検討会も運営しております。

## 7. 一般試験法について

一般試験法については、Table 6 で示したように 6 つの試験法の改正と 1 つの試験法を新規に収載しました。このうち 2 つ（無菌試験法、強熱残分試験法）の改正は、JP・EP・USP による国際調和に伴うものです。

### 7.1 生物試験法関係について

生物試験法関係については、Table 8 に示すように 3 つの試験法（エンドトキシン試験法、発熱性物質試験法、無菌試験法）を改正しました。まず、「エンドトキシン試験法」については国際調和上の誤解を招かないようにゲル化法の限度試験について表記を改正しました。「発熱性物質試験法」については、生物製剤基準との国内での統一及び EP 等との国際的整合性を視野に入れ、試験動物、装置及び器具、操作法、判定の改正を行いました。特に判定基準が大きく改正されています。判定基準は、従来、日局、USP、EP 及び IP の国際間、更に国内的にも「生物学的製剤基準」との間に大きな相違がありました。すなわち、従来の日局の判定法は、試料注射

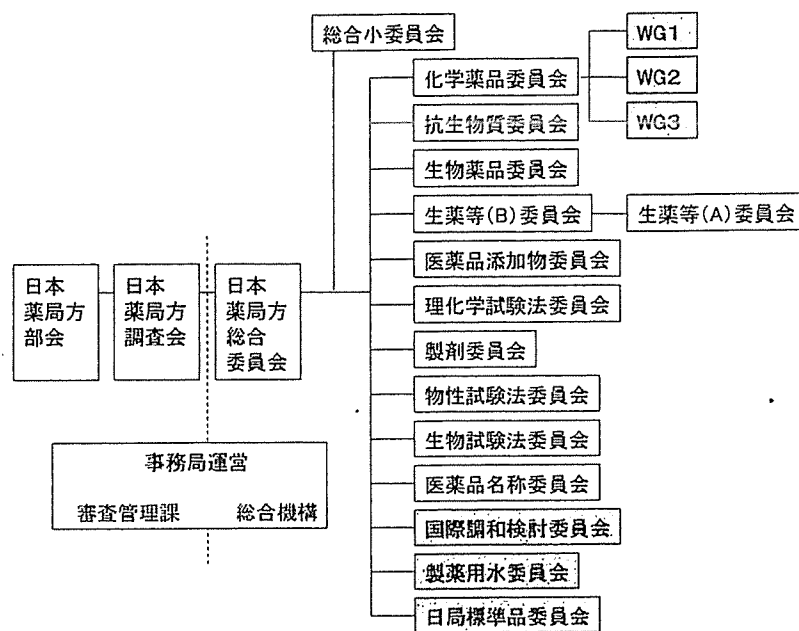


Fig. 1 日本薬局方の審議組織

Table 8 一般試験法について -生物試験法-

改正

- 7. 「エンドトキシン試験法」 (国際調和上誤解を招かないよう)  
→ 「ゲル化法の (2) 限度試験法」 について表記改正
- 47. 「発熱性物質試験法」 (生物製剤基準及びEP との整合性)  
→ 試験動物, 装置及び器具, 操作法, 判定法の改正
- 59. 「無菌試験法」 (国際調和)  
→ 全面的な改正: 培地性能試験用菌株, ロット当たりの抜き取り個数, 各培地当たりの最少試料採取量など  
(なお 11 項目の不整合: 部分調和)

後体温上昇 0.6℃ 以上を示す試験動物 (ウサギ) の数が第 1 回試験では 3 匹のうち 2 匹以上のとき陽性, 0.6℃ 以上を示すウサギが 1 匹であるとき又は 3 匹の体温上昇の合計が 1.4℃ を超えたときは第 2 回試験を行って 5 匹のうち 2 匹が 0.6℃ 以上を示すとき陽性として「不適」という判定を下すものであり, USP, EP 及び「生物学的製剤基準」のように「適合」を判定する方法ではありませんでした。そこで今回の改正では, 「生物学的製剤基準」と判定法を同じにしました。Table 9 に改正された発熱性物質試験法の合否判定法を示しますが, 3 匹の動物を使って, 体温上昇度の和が 1.3℃ 以下であれば適,

Table 9 発熱性物質試験法合否判定法の改正

EP 3rd Ed. :

| 試験回数 | 累積動物数 | 体温上昇度の和 |         |
|------|-------|---------|---------|
|      |       | 「適」     | 「不適」    |
| 1    | 3     | 1.15℃以下 | 2.65℃以上 |
| 2    | 6     | 2.80℃以下 | 4.30℃以上 |
| 3    | 9     | 4.45℃以下 | 5.95℃以上 |
| 4    | 12    | 6.60℃未満 | 6.60℃以上 |

生物学的製剤基準(1993/2004) :

| 試験回数 | 累積動物数 | 体温上昇度の和 |        |
|------|-------|---------|--------|
|      |       | 「適」     | 「不適」   |
| 1    | 3     | 1.3℃以下  | 2.5℃以上 |
| 2    | 6     | 3.0℃以下  | 4.2℃以上 |
| 3    | 9     | 5.0℃未満  | 5.0℃以上 |

日局 14 第二追補改正: 生物学的製剤基準(1993/2004)と同じ

2.5℃ 以上であれば不適。値がこの間にあるものは, あと 3 匹追加し, 累計 3.0℃ 以下であれば適, 4.2℃ 以上であれば不適, 値がこの間にあるものは, 更に 3 匹追加し, 累計 5.0℃ 未満であれば適, 5.0℃ 以上であれば不適との規定にしました。細かい数字は異なりますが, これは EP 等の考え方と同じです。しかし, 発熱性物質試験法について 3 局間を比較しますと, Table 10 に示すような相違点が残っています。

Table 10 発熱性物質試験法 3 局間の相違点

|         | EP                              | USP   | JP                         |
|---------|---------------------------------|---|----------------------------|
| 試験時の室温  | 飼育室の温度 $<\pm 3^{\circ}\text{C}$ | 20 - 23 $^{\circ}\text{C}$ の一定温度 $<\pm 3^{\circ}\text{C}$ | 20 - 27 $^{\circ}\text{C}$ |
| ウサギ体重   | $> 1.5 \text{ kg}$              | 規定なし  | $> 1.5 \text{ Kg}$         |
| 温度計の精度  | 0.1 $^{\circ}\text{C}$          | 0.1 $^{\circ}\text{C}$                                    | 規定なし                       |
| 温度計挿入深さ | 約 5 cm                          | $> 7.5 \text{ cm}$  | 60 ~ 90 mm                 |
| 予備試験    | 本試験 1 ~ 3 日前に生食を i.v. 投与        | 7 日前に疑似試験   | 1 ~ 3 日前に直腸温度を測定           |
| 投与量     | 0.5 ~ 10 mL/kg                  | 10 mL/kg  | 10 mL/kg                   |
| 投与速度    | $< 4$ 分間                        | $< 10$ 分間   | 規定なし                       |

「無菌試験法」は国際調和案件で、重要な一般試験法の一つであり、長く三局間で検討してきました。今回、調和の結果を反映し、全面的な改正を行いました。なお Table 11 に示すような 11 項目の不調和点が残し、部分調和に止まっています。エンドトキシン、発熱性物質試験、及び無菌試験のような各局方で長年不都合なく使われている一般試験法の国際調和は、歴史を背負い、変更に伴う波及効果も広範に及ぶため、全面的に調和されることはなかなか難しく、必ずしも平坦な道のりではありません。

### 7.2 理化学試験法関係について

理化学試験法関係については、Table 12 に示すように、2 つの改正があります。1 つ目は核磁気共鳴スペクトル測定法で、測定対象とする核を  $^1\text{H}$  のみから  $^{13}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{19}\text{F}$  及び  $^{31}\text{P}$  に拡大しました。その他装置、装置及び測定条件の記載、確認方法、 $^1\text{H}$  及び  $^{13}\text{C}$  NMR の各種測定法の改正を行いました。

2 つ目の強熱残分試験法は、歴史のある試験法で、有機物中に不純物として含まれる無機物の含量を知るための方法です。国際調和案件としての対応で、

Table 11 無菌試験の不調和点 (11 項目)

|                                |
|--------------------------------|
| 1) 使用培地 (JP : SCD)             |
| 2) 寒天の含湿度                      |
| 3) 培地保存期間のバリデーション              |
| 4) 密封容器の培地の使用期間                |
| 5) 水銀防腐剤を含む製剤用培地 (SCD→FTG)     |
| 6) 培地性能試験の実施頻度                 |
| 7) メンブランフィルター法の洗浄量             |
| 8) 混濁判定の移植量                    |
| 9) 再試験要件                       |
| 10) ロット抜き取り試験の表記               |
| 11) 大容量製品の抜き取り個数 (2% or 10 容器) |

Table 12 一般試験法について -理化学試験法-

### 改正

#### 8. 「核磁気共鳴スペクトル測定法」

→核種の拡大、装置、装置及び測定条件の記載、確認方法、 $^1\text{H}$  NMR 及び  $^{13}\text{C}$  NMR の各種測定法の改正

#### 16. 「強熱残分試験法」 (国際調和)

→るつばの材質、デシケータの乾燥剤、残分の量での規定から残分の百分率での規定に、強熱の操作をどこまで続けるか (恒量に達するか各条に規定された残分の百分率の限度値に適合するまで) などの改正

従来るつばの材質で、日本で使用せず、外国では使用していたシリカ製の材質を取り入れるように「適切なるるつば」を使用できることとしました。乾燥剤についても同様に従来のシリカゲルに加えて適切な乾燥剤を使用できることとしました。また、従来は「残分の量」という用語を用い、「残分の量を計算する」、あるいは「残分の量が各条中に規定された……」、と表記していたものを、計算結果や規定が%であることの実態をふまえて「残分の百分率」という用語に代え、表記するにしました。更に、強熱の操作をどこまで続けるかについて、従来は「恒量に達するまで」と規定していましたが、これを「残分が恒量に達するか、残分の百分率が各条中に規定された限度値に適合するまで続ける」というように改正し、国際調和を図りました。

### 7.3 物性試験法関係について

物性試験法関係については、新規が 1 つ、改正が 1 つあります (Table 13)。新規の試験法は、「粉体の粒子密度測定法」で、粉末状医薬品等の粒子密度を気体置換型ピクノメータを用いて測定する方法で

**Table 13** 一般試験法について—物性試験法—

|    |   |
|----|---|
| 新規 | 74. 「粉体の粒子密度測定法」(EP, USP にあり)<br>→粉末状医薬品等の粒子密度を、気体置換型ピクノメータを用いて測定する方法 |
| 改正 | 53. 「比表面積測定法」<br>→試験法の説明、定数等の整備                                       |

す。EP, USP には既に収載され、現在国際調和案件として検討中ですが、今回それに先がけて一般試験法として収載しました。調和の結果によっては更に改正が必要となるかも知れません。なお、国際調和案では「固体の密度測定法」となっていますが、日局では国際調和案の内容について検討した結果、前文の解説的な記述が一般試験法にはなじまないとの結論に達したため、その解説的な部分は後述の「参考情報」に「固体又は粉体の密度」として項目を設定し、本文に当たる部分を「粉体の粒子密度測定法」として他の一般試験法と整合性がとれるようにして収載しました。

また、「比表面積測定法」について、本試験法の定義を明確にし、式中に各パラメータの数値を併記するなどの一部改正を行いました。

## 8. 医薬品各条について (Table 14)

### 8.1 収載品目数

医薬品各条については、品目数は、第一部が新規 27, 改正 53, 削除 1 品目で、従来 881 品目であったのが 907 品目になり、第二部は新規 12, 改正 22, 削除 9 品目で、481 品目から 484 品目となり、総収載品目数が 1362 から 1391 品目になりました。

### 8.2 国際調和に伴う改正

国際調和に伴う改正が行われた医薬品各条については医薬品添加物が 6 品目あります (Table 14)。このうち、カルメロースカルシウムは 2003 年 7 月にサインオフして、第二追補に収載されたように順当に日局に取り込まれていますが、それ以外の品目は、収載されるまでかなりの時間を要しました。特にベンジルアルコール (2000 年の 7 月にサインオフ) で顕著ですが、これは、当時の国際調和では、日局への収載を必ずしも意識しない状態で調和案にサインオフしてしまっていたためであります。今後はその教訓を生かし、できるだけ日局収載を意識し

ながら国際調和を図っていくことが重要だと考えています。

### 8.3 他の規格書からの移行に伴う新規収載品目

他の規格書からの移行に伴う新規収載品目は、局外規 2002 から第一部が 11 品目、第二部が 5 品目移行され、局外生規から 8 品目、局外規第三部から 6 品目、局外規第四部から 3 品目となります。

### 8.4 局方に直接新規収載された品目

局方に直接新規収載された品目は、第一部では塩酸ベンジピン等 6 品目、第二部はブシ等 4 品目です。

### 8.5 削除品目

削除された品目のうち第一部のサントニン錠、第二部のジキタリス、ジキタリス末は、承認整理されて市場流通がないために削除されました。またガーゼ類などの 5 品目は医療機器への移行のために局方からは削除されました。更に絆創膏は雑品へ移行したために削除となりました。

## 9. 参考情報の改正について (Table 15)

参考情報については、「8. 第十四改正日本薬局方における国際調和」という 1 項目を改正しました。この項目は、日本薬局方が EP 及び USP と調和合意した試験法及び医薬品各条の日局への反映状況を示しています。すなわち、第一追補までに対応した 2 つの試験法と 3 つの各条に加えて無菌試験法及びカルメロースカルシウムなど新規医薬品添加物の 6 品目、更に後述する 5 つの新規収載参考情報についても、生物学的製剤基準や既存のごく一部の試薬等との整合性が残るたん白定量法を除いては調和事項がそのまま反映されています。

## 10. 参考情報の新規収載

参考情報に新規に収載された項目は 7 項目あります (Table 16)。これは平成 14 年に答申された「今後の日本薬局方のあり方」の中の参考情報の有効利用という提言を具体的に実現していこうとする一環と捉えることができます。参考情報自体は附録という位置づけですが、「日本薬局方と一体として運用することにより、日本薬局方の質的向上や利用者の利便性の向上に資することができる。」とされています。具体的には、①通則等重要な部分の解説あるいは補足を行うことにより、利用者が日本薬局方をより理解できるものとする、②バイオテクノロジー

Table 14 医薬品各条について

- 品目数

| 第一部      |       | 第二部      |       |
|----------|-------|----------|-------|
| 新規       | 27 品目 | 新規       | 12 品目 |
| 改正       | 53 品目 | 改正       | 22 品目 |
| 削除       | 1 品目  | 削除       | 9 品目  |
| (881 品目) |       | (481 品目) |       |
| ↓        |       | ↓        |       |
| 907 品目   |       | 484 品目   |       |

総収載品目数 (1362 品目) → 1391 品目

- 国際調和に伴う改正

医薬品添加物

- ・カルメロースカルシウム (2003/7 sign off)
- ・コムギデンブ (2001/10 sign off)
- ・酢酸フタル酸セルロース (2001/10 sign off)
- ・トウモロコシデンブ (2001/7 sign off)
- ・バレイショデンブ (2001/10 sign off)
- ・ベンジルアルコール (2000/7 sign off)

- 他の規格書からの移行に伴う新規収載品目

日本薬局方外医薬品規格 2002 からの移行

(第一部) アルプロスタジル, エトボシド, 塩酸エペリゾン, 塩酸チザニジン, 塩酸ピレンゼピン, グルタチオン, シスプラチン, セラペプターゼ, ニコランジル, ニルバジピン, ピロキシカム (11 品目)

(第二部) 塩酸チアラミド錠, トリクロルメチアジド錠, フロセミド錠, フロプロピオンカプセル, メトクロプラミド錠 (5 品目)

日本薬局方外生薬規格 (1989) からの移行

ウコン, ウヤク, クコシ, ジコッピ, シツリシ, ジャショウシ, ソボク, ニンドウ (8 品目)

日本薬局方外医薬品規格第三部 [製剤の溶出性] からの移行

塩酸チアラミド錠, 塩酸ベニジピン錠, トリクロルメチアジド錠, ニルバジピン錠, フロセミド錠, メトクロプラミド錠 (6 品目)

日本薬局方外医薬品規格第四部 [抗生物質医薬品] からの移行

アジスロマイシン水和物, 注射用フロモキシセフナトリウム, 注射用塩酸セフェピム (3 品目)

- 局方に直接新規収載された品目

第一部 塩酸ベニジピン, オキシトシン, コハク酸メチルプレドニゾロン, トラネキサム酸カプセル, トラネキサム酸錠, トラネキサム酸注射液, (6 品目)

第二部 インヨウカク, カンキョウ, ブシ, ブシ末 (4 品目)

- 削除品目

第一部 サントニン錠

第二部 ガーゼ, 滅菌ガーゼ, ジギタリス, ジギタリス末, 脱脂綿, 精製脱脂綿, 滅菌脱脂綿, 滅菌精製脱脂綿, 絆創膏

削除理由

下線 (一重線) : 承認整理がなされ市場流通がないため。

下線 (二重線) : 改正薬事法第 41 条第 3 項に基づく基準 (医療機器の基準) へ移行のため。

下線 (波線) : 雑品へ移行のため。

応用医薬品や高機能賦与製剤などの新しい技術を応用して開発された医薬品の品質評価に必要な新しい試験法, 近い将来日本薬局方に収載予定の試験法など, 一般試験法として収載されていないものを収載することにより, 高度な品質管理を必要とする医薬

品の開発を側面支援するとともに, 医薬品開発における全体的なレベルの向上に寄与する, ③国際調和の結果及びその重要な根拠に関する情報を提供する, ④その他, 医薬品の品質確保に有用な情報を収載することなどが参考情報の目標及び効用として挙げ

Table 15 参考情報の改正について

8. 第十四改正日本薬局方における国際調和  
→第一追補までに対応した2試験法（エンドトキシン試験法，強熱残分試験法），3各条（添加物）に加え，改正された無菌試験法及び新規収載されたカルメロースカルシウム，コムギデンプン，酢酸フタル酸セルロース，トウモロコシデンプン，バレイショデンプン，ベンジルアルコール並びに以降のスライドに示す5つの参考情報（遺伝子伝子解析による微生物の迅速同定法，固体又は粉体の密度：調和作業中を除く。）について，調和の状況を示した。

Table 16 参考情報の新規収載

20. アミノ酸分析法（国際調和）  
・たん白質，ペプチド，その他の医薬品のアミノ酸組成やアミノ酸含量の測定法
21. 遺伝子解析による微生物の迅速同定法  
・医薬品の製造工程管理試験や出荷判定試験において検出される微生物（細菌及び真菌）を，遺伝子解析法によって種又は属レベルで同定又は推定する手法
22. キャピラリー電気泳動法（国際調和）  
・毛細管内で電荷を持った試料イオンが電場の影響下で移動することを利用して分離を達成する方法
23. 固体又は粉体の密度（国際調和作業中）  
・集合体としての固体又は粉体の密度を，結晶密度，粒子密度及びかさ密度の3つのレベルで説明（「粉体の粒子密度測定法」の解説的部分を分離）
24. たん白質定量法（国際調和）  
・医薬品に含まれるたん白質の定量法：7種類を例示
25. 等電点電気泳動法（国際調和）  
・たん白質の等電点の違いを利用して分離する電気泳動法
26. ペプチドマップ法（国際調和）  
・たん白質性医薬品，特に高純度のバイオテクノロジー応用医薬品の確認試験の一方法で，たん白質を化学的又は酵素的に処理して，ペプチド断片とし，その断片を再現性よく分離分析する方法

られています。

### 10.1 アミノ酸分析方法

国際調和において完全調和したもので，たん白質，ペプチド，その他の医薬品のアミノ酸組成やアミノ酸含量の測定法です。具体的には Table 17 に示す

8つの方法についてその操作法と原理，あるいはデータの計算，解析法について説明されています。ニンヒドリンによるポストカラム検出法や誘導體化してポストカラム，あるいはプレカラムでアミノ酸を分析するという方法が示されています。

### 10.2 遺伝子解析による微生物の迅速同定法

医薬品の製造工程管理試験や出荷判定試験において検出される微生物を，遺伝子解析法によって種又は属レベルで同定又は推定する手法です。従来，微生物の同定法としては，微生物固有の形態，あるいは生理・生化学的性状，菌体成分の解析等を組み合わせる表現形質法が広く用いられてきました。これに対して，遺伝子解析による微生物の迅速同定法は，系統発生的に微生物を分類する手法で，微生物に固有の遺伝子領域，すなわち細菌に対しては，16SのrRNAの高度可変領域の一部，真菌については18SrRNAから5.8SrRNAの間のスペーサー領域（ITS1）を使い，この遺伝子配列を自動解析してデータベースと照合することによって，微生物を迅速に同定又は推定する試験法です（Table 18）。この手法は，従来法と比較すると同定法として客観的にも優れ，簡略化された試験法でもあります。

### 10.3 キャピラリー電気泳動法

キャピラリー電気泳動法も完全調和したものです。

Table 17 アミノ酸分析法

以下の方法について，操作法と原理，データの計算と解析法について説明

- 方法1：ニンヒドリンによるポストカラム検出法  
方法2：OPAによるポストカラム蛍光検出法  
方法3：PITCプレカラム法誘導體化法  
方法4：AQCプレカラム誘導體化法  
方法5：OPAプレカラム誘導體化法  
方法6：DABS-Clプレカラム誘導體化法  
方法7：FMOC-Clプレカラム誘導體化法  
方法8：NBD-Fプレカラム誘導體化法

Table 18 遺伝子解析による微生物の同定法

従来法：表現形質法（形態，生理・生化学的性状，菌体成分）

本法：系統発生的に微生物を分類

微生物に固有の遺伝子領域

・細菌：16S rRNAの高度可変領域の一部

・真菌：ITS1領域

(18SrRNA・5.8SrRNA)

これは毛細管内で電荷を持った試料イオンが電場の影響下で移動することを利用して分離を達成する方法です。確認試験や純度試験に用いられます。代表的な糖たん白質性医薬品であるエリスロポエチンの分析例を Fig. 2 に示します。この方法を利用すれば、例えば、糖鎖構造の違いに基づき、糖たん白質の不均一性を直接評価することができます。

#### 10.4 固体又は粉体の密度

参考情報の新規収載のうち、国際調和作業中のものとして「固体又は粉体の密度」があります。これは、7.3 物性試験法で述べた「粉体の粒子密度測定法」とセットの試験法で、国際調和の受け入れに当たって、試験法の部分と解説的部分を切り分け、解説的部分を参考情報に収載したものです。

#### 10.5 たん白質定量法

医薬品に含まれるたん白質の定量法を例示したもので、Table 19 に示すように、紫外吸収法から窒素測定法まで7種類の方法が記載されています。このうち Lowry 法については既に生物学的製剤基準に変法が収載され、局方の各条でも変法が収載されたので、日局独自の記載事項として、「公定書に収載されている変法も可」と脚注に記載しています。Biuret 法についても、ビウレット試薬に用いる試薬の溶かし方について我が国で行っている例を日局独自の事項として記載しています。このため、たん白質定量法は完全調和にはなっていません。

#### 10.6 等電点電気泳動法

たん白質の等電点の違いを利用して分離する電気

Table 19 たん白質定量法

1. 紫外吸収法
2. Lowry 法  
日局独自の記載事項：  
“公定書に収載されている変法も可”として脚注に「生物学的製剤基準及び薬局方医薬品各条」を追加した
3. Bradford 法
4. ビンシニコニン酸法
5. Biuret 法  
日局独自の記載事項：  
「ビウレット試液に用いる硫酸銅，クエン酸三ナトリウムニ水和物の溶解は熱湯ではなく水（必要ならば温める）」とした  
操作法に標準溶液の操作を追加
6. 蛍光法
7. 窒素測定法

泳動法です。Fig. 3 に等電点電気泳動法の実例を示します。これは国際標準品の成長ホルモンを分析した例ですが、このように確認試験、純度試験に利用できます。また、Fig. 4 にモノクロナール抗体医薬品の等電点電気泳動法を示します。これは糖鎖の違いを反映した分離をしています。

#### 10.7 ペプチドマップ法

たん白質性医薬品、特に高純度のバイオテクノロジー応用医薬品の確認試験の一方法で、たん白質を化学的あるいは酵素的に処理してペプチド断片とし、その断片を再現性よく分離分析する方法です。Fig. 5 にペプチドマップ法の実例を示します。エリスロ

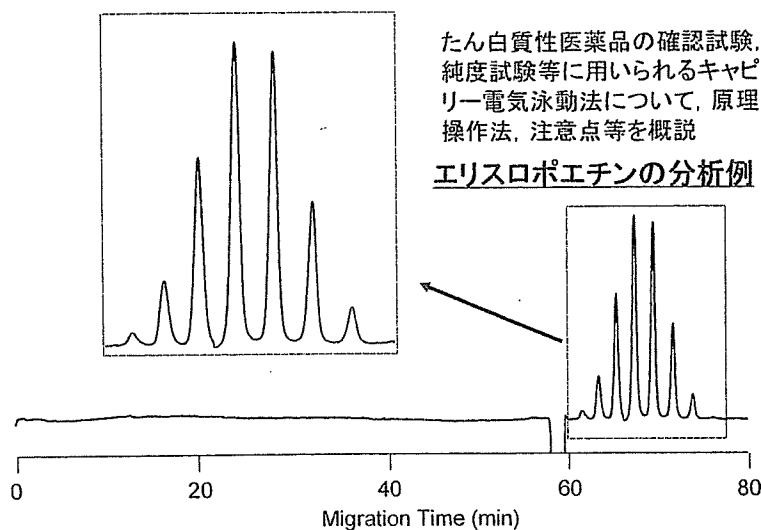
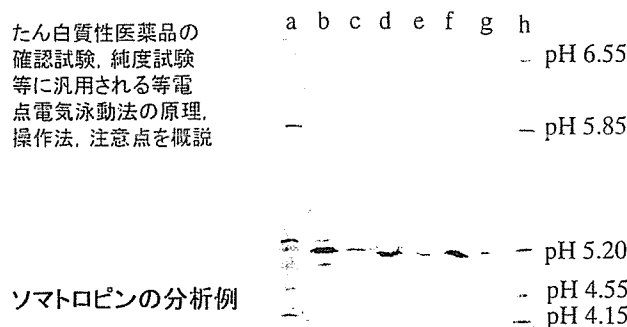


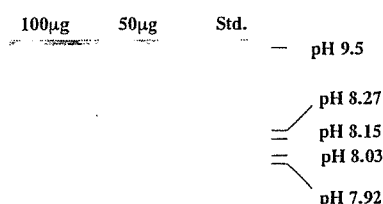
Fig. 2 キャピラリー電気泳動法



a, h: 等電点マーカー; b: 国際標準品の溶液A; c: 国際標準品の溶液B;  
 d: 国際標準品候補品の溶液A; e: 国際標準品候補品の溶液B;  
 f: 国立衛研標準品の溶液A; g: 国立衛研標準品の溶液B

Fig. 3 等電点電気泳動法

### 一たん白質の等電点の違いを利用して分離する電気泳動法



### モノクローナル抗体医薬品の等電点電気泳動

Fig. 4 等電点電気泳動法 (国際調和)

ポエチンを V8 という消化酵素で消化すると、図のように 13 のフラグメントに分かれます。これは糖たん白質で N 型糖鎖が 3 つ、O 型糖鎖が 1 つありますが、それを液クロで C18 カラムを用いて分析しますと、図のようなピークが得られます。6, 5, 12, 10 のピークは糖が付いたもので、これ以外のピークがペプチド部分に由来するものです。これと同じようなパターンが標準品と試料で得られれば、その試料と標準品は同じものであるというたん白質の確認試験として利用できます。

#### 11. 第十五改正に向けての作業

第十五改正に向けて各委員会で行われている作業の一端を紹介します。

##### 11.1 名称委員会

名称委員会では、日本名の改正点が一番のハイラ

イトです。Table 20 に示すように、1 つ目はアミン類の無機酸塩又は有機酸塩の場合、例えば従来「塩酸アクラルピシン」と表記していたものを「アクラルピシン塩酸塩」とします。2 つ目は四級アンモニウム塩の場合、例えば「塩化アセチルコリン」と表記していたものを「アセチルコリン塩化物」とします。3 つ目は、薬効本体がアルコール誘導体であってそのエステル誘導体が原薬である場合、例えば「酪酸ヒドロコルチゾン」と表記していたものを「ヒドロコルチゾン酪酸エステル」とします。4 つ目は、水和物の場合、一水和物、三水和物を問わず「水和物」と表記します。例えば「アンピシリン」は「アンピシリン水和物」とします。5 つ目は、原薬がプロドラッグで INN が置換基を持つ誘導体表記、つまり二語表記の場合は、日本名もそれに準じて半スペース付きの二語表記にします。例えば「セ



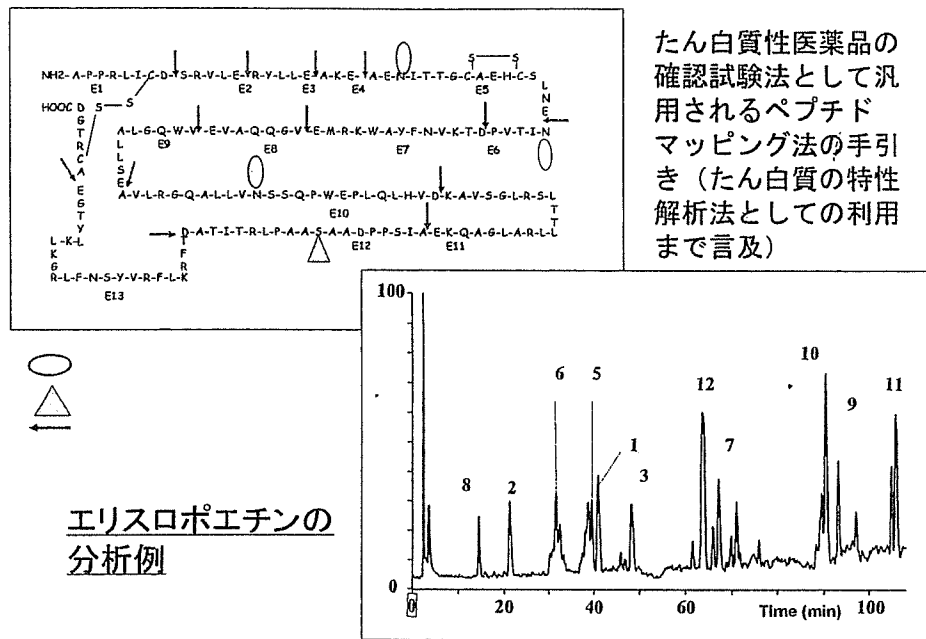


Fig. 5 ペプチドマップ法

Table 20 第十五改正日本薬局方収載品目の日本名の改正について

- 1) アミン類の無機酸塩又は有機酸塩の場合は、「○○○\*\*\*塩」と命名  
[例] アクラルピシン塩酸塩（塩酸アクラルピシン），クロミフェンクエン酸塩（クエン酸クロミフェン）
- 2) 四級アンモニウム塩の場合は、「○○○\*\*\*化物」と命名  
[例] アセチルコリン塩化物（塩化アセチルコリン）
- 3) 薬効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  
[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）
- 4) 水和物の場合は，「○○○水和物」と命名  
[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）。ただし，原体が水和物である製剤の名称では，「水和物」を表記しない。「注射用クエン酸ナトリウム液」，原薬は「クエン酸ナトリウム水和物」
- 5) 原薬がプロドラッグなどで，INNが置換基を持つ誘導体表記（二語表記）の場合には，日本名もINNに準じて半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
- 6) ヒト由来の生物薬品には，human を付けることにした。  
**Human Chorionic Gonadotropin**
  - ・ 薬効の本質成分が最初書き表され明確になる。英名の表記と整合し，国際調和される。塩かエステルかの区別が明確になる。
  - ・ 従来の日本名は第十五改正日本薬局方では別名として残る

フロキシム アキセチル」と表記します。6つ目は，ヒト由来の生物薬品には human を付けることとしました（例：Human Chorionic Gonadotropin）。

この改正により，薬効の本質成分が最初に書き表されることになったので薬効本体と名称の関係が明確になりました。また英名表記とも整合することに

より国際調和もされます。更に，塩かエステルかの区別が明確になります。なお，従来の日本名は第十五改正では別名として残ります。

## 11.2 化学薬品委員会 (Table 21)

化学薬品委員会では，委員会審議の進め方の方針として「保健医療上重要な医薬品の全面収載の充実

Table 21 化学薬品委員会関係

1. 「保健医療上重要な医薬品の全体的収載による充実化」を図るための重要な要素として、化学薬品関係の充実、審議のスピードアップを図る必要性は高い
2. 東西の技術（研究）委員会のご協力のもと、予め原案整備（資料整備、問題点の指摘及び変更提案）を行っていただき、委員会審議がスムーズに流れるようにした
3. 委員会内部に3作業グループ（WG1～3）を設け、実質的な審議はWGで行い、全体委員会は、各WGからの報告と承認、WG間の意見の差異の調整、共通問題に対する意見統一・合意形成の場とするなど、原案審議体制を大きく変えた。
4. 昨年7月以降、薬局方調査会の事務局が医薬品総合機構に移り、事務局機能が充実してきたことも重要な変化
5. 上記の化学薬品関係の原案審議の流れは平成15年12月以降、定着してきており、審議のスピードは確実に上がってきている。

化」を目指しています。化学薬品委員会では担当する品目数が最も多いので審議のスピードアップ化が非常に重要な要素になってきます。東西の技術（研究）委員会のご協力のもと、あらかじめ原案整備を行うことにより、委員会審議がスムーズに流れるようにしました。また、この委員会の内部に3つのワーキンググループを作り、実質的な審議はワーキンググループで行い、全体の委員会はワーキンググループからの報告と承認、意見の差異の調整、共通問題に対する意見統一、合意形成の場とするなど原案の審議体制を大きく変えました。更に事務局が総合機構に移ったことにより、機能が充実したことも審議促進に大きなファクターになっています。このような審議の流れは平成15年12月以降定着しつつあり、審議のスピード化に非常に貢献しています。

### 11.3 生薬等委員会

生薬等委員会の関係で第十五改正に向けて検討されている事項は、Table 22に示しました。生薬、生薬製剤及び生薬を主薬とする製剤は、生薬等としてまとめる方向で検討しています。第一部、第二部という区別はなくなります。また、漢方処方エキスの収載、生薬総則で基原は適否の判定基準と明記すること、項順の改訂をすること、更に生薬試験法の純度試験に総 BHC、総 DDT の追加と項順の改訂、

Table 22 生薬等委員会関係

1. 生薬、生薬製剤、生薬を主薬とする製剤は、生薬等としてまとめる方向で検討
2. 漢方処方エキス（葛根湯、黄連解毒湯、小青竜湯、芍薬甘草湯、大黄甘草湯、小柴胡湯、加味逍遙散、柴苓湯、補中益気湯、苓桂朮甘湯の各エキス）の収載
3. 生薬総則で基原は適否の判定基準と明記、項順の改訂
4. 生薬試験法で純度試験に総 BHC 及び総 DDT の追加と項順の改訂
5. 各条における純度試験項目の充実（各条 20 品目での有機塩素系農薬の純度試験の設定；根・根茎生薬に重金属の限度値の規定等）

各条の純度試験項目の充実化等があります。

### 11.4 生物薬品委員会

生物薬品委員会では、Table 23に生物薬品各条の新規収載予定品目を示します。この中で注目すべきは、6品目のバイオテクノロジー由来の医薬品（バイテク医薬品）が含まれているということです。Table 24にバイテク医薬品について、日局収載及び収載候補品目と、EP、USPでの収載状況を示します。候補品目が順調に収載されることになると、日本薬局方は欧米の薬局方に比べ、バイテク医薬品の収載に関して非常に突出した進歩的なものになると期待されます。

### 11.5 国際調和検討委員会 (Table 25)

国際調和検討委員会の主な課題は、局方面及び規制面での調和活動をいかにスムーズに効率よく進められるかということです。PDGによる国際調和試験法等の作成は、各規制当局による受入れがあってはじめて規制上の位置づけを得ることになるので、

Table 23 生物薬品委員会関係

15局での生物薬品各条の新規収載予定品目

- 下垂体性性腺刺激ホルモン
- 酢酸ゴナドレリン
- セラペプターゼ
- セルモロイキン（遺伝子組換え）
- ダルテパリンナトリウム
- テセロイキン（遺伝子組換え）
- バルナパリンナトリウム
- レノグラスチム（遺伝子組換え）
- チソキナーゼ ?
- ナルトグラスチム（遺伝子組換え） ?

Table 24 バイオ医薬品の日局収載の進捗（予定）

| 日局収載品目及び候補品目           | EP | USP |
|------------------------|----|-----|
| アルテプラゼ（遺伝子組換え）         | ○  | ○   |
| インターフェロンアルファ（NAMALWA）  | ×  | ×   |
| エポエチンアルファ（遺伝子組換え）      | ○  | ×   |
| エポエチンベータ（遺伝子組換え）       | ○  | ×   |
| セルモロイキン（遺伝子組換え）（15局）   | ×  | ×   |
| ソマトロピン（遺伝子組換え）         | ○  | ×   |
| チソキナーゼ                 | ×  | ×   |
| テセロイキン（遺伝子組換え）（15局）    | ×  | ×   |
| ナルトグラスチム（遺伝子組換え）（15局？） | ×  | ×   |
| ヒトインスリン（遺伝子組換え）（14局）   | ○  | ○   |
| フィルグラスチム（遺伝子組換え）       | ×  | ×   |
| レノグラスチム（遺伝子組換え）（15局）   | ×  | ×   |
| 以下日局収載候補ではないもの         |    |     |
| インターフェロンアルファ（遺伝子組換え）   | ○  | ×   |
| インターフェロンガンマ（遺伝子組換え）    | ○  | ×   |
| インスリンリスプロ（遺伝子組換え）      | ×  | ○   |

\* バイオ医薬品：組換え医薬品あるいは細胞培養医薬品

Table 25 国際調和検討委員会の主な話題

- PDGによる一般試験法及び医薬品添加物各条の調和作業の継続的進行
- 各規制当局の受入れについて：
  - ICH Q4EWGの活動による各規制当局の受入れの促進
  - 国際調和作業を翻訳作業と並行して行う必要性を確認
- 国際調和部分の日局への記載方法の検討

Table 26 生物試験法委員会

- 新規収載を目指して
  - 微生物回収法
  - 培養法を用いない微生物の迅速検出法
  - 日局指定菌株の特性と維持管理
- 改正を目指して
  - 微生物限度試験法（国際調和）
    - 生菌数試験法
    - 特定微生物試験法

規制側の調和活動への関与も非常に重要となってきました。後者については、ICHの場でQ4Bとしてテーマ設定がされ、活動が本格化してきています。従来PDGとして活動してきた局方側としては各極規制当局による受入れが図れるようにQ4Bと相互協力する、規制側としては受入れる方策に努める、つまり、PDGで調和したものをいかに早く各国の規制のオフィシャルなレベルにし、これを更に3薬局方にスムーズに収載されるようにするかがポイントとなります。わが国の場合、規制側（ICHQ4B）と局方側（PDG）が国際調和検討委員会で共通の目標に向けての議論を行えるという特徴を活かしながら活動を展開したい、と考えています。

#### 11.6 生物試験法委員会（Table 26）

生物試験法委員会の関係では、必ずしも第十五局に向けてということではなく、それ以降をも視野に

入れ、新規試験法の局方収載を目指した検討を行っています。具体的には、微生物回収法、培養法を用いない微生物の迅速検出法、及び日局指定菌株の特性と維持管理について検討をしています。また国際調和の関係も含め、生菌数試験法と特定微生物試験法からなる微生物限度試験法について改正を目指しています。

#### 11.7 標準品委員会（Table 27）

標準品委員会の主な検討事項は、1つ目は標準品品質基準のフォーマットの作成です。2つ目は、バイオ医薬品など一社一製品の品目の標準品の品質基準の扱いについてです。これらは量も少なく、標準品の供給可能量に制限がありますが、そのような医薬品を局方に収載するため、従来と同じように製造と頒布を一体とする機関で相当量の試料を使って標準品をテストし、要望にすべて応じて頒布すると、

Table 27 標準品委員会

- 標準品品質標準のフォーマットの作成：
  - 『「標準品品質標準」原案の提出資料とその作成方法』の作成，公表
- 一社一品等医薬品（遺伝子組換え医薬品等の一社一品の医薬品など標準品の供給可能量に制限がある医薬品）の品質標準の扱い：
  - (1) 製造機関と頒布機関を分離
  - (2) 日局原案審議各条委員会が品質の評価・確認を行う
- 頒布制限の検討
  - 一社一品等医薬品の標準品のように，供給量に限りがある標準品については，使用目的等で頒布制限する方向
- 二次標準品のあり方
  - 二次標準品のあり方について検討

試験試料はもとより，標準品そのものがなくなってしまう可能性があります。こうした場合，原案を審議する各委員会が品質の評価，確認を行い，確認できれば，そのまま頒布機関で頒布できるという方法を検討しています。同じようなことですが，3つ目は供給量に限りがある品目については，頒布自体を使用目的等で制限することを議論しています。4つ目は二次標準品というものが公式に認知されたものとして考えられるのか，そのあり方などについて検討を始めています。

#### 11.8 製剤委員会 (Table 28)

製剤委員会は，第十五局で，USP や EP では既に収載されている経皮型吸収製剤の項を新規収載することで，製剤総則の大幅改正に向けて第一歩を踏み出そうとしています。全面改正については，現在素案はできていますが，きわめて大幅な改正であり，関連して影響するところも多いので，これから慎重かつ入念な議論を重ねていくことが必要です。しかし，部分的でもでき上がったものについては，第十五局追補，あるいは第十六局に順次収載していく予

Table 28 製剤委員会

- 製剤総則の大幅改正に向け第十五局では一步を踏み出す。
  - 経皮形の吸収製剤の項を新規収載する (USP, EP では既存)
- 全面改正については，素案は出来ているが，きわめて大幅な改正であり，関連して影響するところも多いので，今後，慎重かつ入念な議論を重ねていくことが必要
- 今後，改正作業終了部分を第十五局追補，第十六局に順次収載予定

Table 29 謝辞

- 大阪医薬品協会技術研究委員会
- 東京医薬品工業協会技術委員会
- 東京生薬協会
- 日本医薬品添加剤協会
- 日本漢方生薬製剤協会
- 日本抗生物質学術協議会
- 日本香料工業会
- 日本生薬連合会
- 日本製薬工業協会
- 日本病院薬剤師会
- 日本薬剤師会
- 日本植物油協会等

定です。

#### 12. 謝 辞

最後になりましたが，薬局方の改正作業につきましては Table 29 に掲げた様々な団体，機関にご協力を仰いでいますし，個人でも企業の方を含めたいろいろな方々にご協力いただいています。こうしたご協力を抜きにしては，薬局方の改正というのは成し得ません。心から感謝をいたしますと同時に，今後ともぜひご支援，ご鞭撻をお願いしたいと思います。