

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

医薬品を巡る環境の変化に対応した日本薬局方の
改正のための研究

平成 19 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 川西 徹

平成 20 (2008) 年 4 月

目次

I.	総括研究報告	1
	医薬品を巡る環境の変化に対応した日本薬局方の改正のための研究 川西 徹	
II.	分担研究報告	
	1. 国際調和の促進に関する研究	45
	早川 堯夫	
	2. 化学合成医薬品の試験法及び各条規格の改正に関する研究	55
	—製薬用水に関する日本薬局方の規定の整備— 小嶋 茂雄	
	3. 生物製品の試験法及び各条規格の改正に関する研究	71
	山口 照英	
	4. 生薬の試験法及び各条規格の改正に関する研究	95
	—チンピの成分含量測定法の新規設定並びに 局方新規収載予定生薬ハトムギの確認試験法設定に関する研究— 川原 信夫	
	5. 医薬品添加剤の試験法及び各条規格の改正に関する研究	103
	吉岡 澄江	
	6. 理化学試験法の改正に関する研究	111
	—ICP-AES 分析による金製剤解析に関する基礎的検討— 中村 洋	
	7. 物性試験法の改正に関する研究	121
	—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2）— 松田 芳久	
	8. 製剤総則ならびに製剤試験法の改正に関する研究	135
	四方田 千佳子	

9. 医薬品の名称、化学名及び構造式の改正に関する研究	169
宮 田 直 樹	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	179
---------------------------	-----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	
-----------------	--

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
総括研究報告書

医薬品を巡る環境の変化に対応した日本薬局方の改正のための研究

主任研究者 川西 徹 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 部長

日本薬局方 (JP) に記載されている一般試験法や医薬品各条規格などについて、医薬品を巡る環境の変化および分析法等の科学技術の進歩に応じた記載内容の検討を行い、今後の改正に向けた提言を行うための研究を行った。本年度は、第 16 改正日本薬局方以降さらに改定が必要と考えられる項目について、調査ならびに実験による検証を行った。

1. **局方国際調和関連** —国際調和活動の進捗状況と課題— 局方の国際調和の進捗状況、および調和にむけての課題についてまとめた。
2. **化学合成医薬品関連** —製薬用水各条改正原案の検討— 15局に記載されている製薬用水のうち、「注射用水」、「精製水」を、それぞれ「注射用水」と「滅菌注射用水」、「精製水」と「小分け精製水」に分けるとともに、製薬用水関連の各条規格、関連条項、製薬用水に関する参考情報の整備案を作成した。
3. **生物製品関連** —バイオ後続品の評価に関する検討— 欧州医薬品庁のバイオ後続品ガイドラインおよびカナダ医薬品庁のガイドライン原案について調査するとともに、わが国におけるバイオ後続品評価のあるべき姿についてまとめた。
4. **生薬関連** —チンピの定量試験およびハトムギの確認試験の検討— チンピの定量試験であるヘスペリジン含量測定およびシステム適合性試験を行うとともに、ヨウ素でんぷん反応によるハトムギの確認試験を検討した。
5. **医薬品添加剤関連** —医薬品添加剤の FRC の意義と規格化に関する検討— 医薬品添加剤の FRC の意義を考察するとともに、局方記載に関する賛否両論についてまとめた。その上で、日局への FRC 試験法の掲載を支持するとともに、その条件をまとめた。
6. **理化学試験法関連** —高周波誘導結合プラズマ発光分光法(ICP-AES)の検討— ICP-AESについて、金チオリンゴ酸ナトリウムを例にして、Au(III)の選択的捕集・回収条件、Au(III)のICP-AESによる定量条件などについて検討し、定量的かつ選択的にAu(III)を濃縮、回収する条件の設定に成功した。
7. **物性試験法関連** —試料の分散を乾式で行ったレーザー回折法による粉体粒度測定の見直し— 乾式分散法によって行った粉体粒度測定について、噴射圧力及び試料濃度の影響を検討した結果、医薬品粉体のように少しでも溶解性を示す試料に対しては、乾式分散法は湿式分散法より優れていることを示す結果を得た。
8. **製剤試験法関連** —溶出試験の装置の適格性試験に関する検討— 製剤溶出試験装置の適格性試験に用いるUPSプレドニゾロンカリプレータを試験し、問題点を指摘するとともに、溶出試験の機械的較正について論じた。
9. **名称関連** —生物製品の一般名称に関する研究— 生物由来の医薬品 (生物製品) の国際一般名称INNにおける命名法の原則を中心に、生物製品類命名の一般原則について調査、検討した。

分担研究者

早川堯夫	独立行政法人 医薬品医療機器 総合機構 顧問
小嶋茂雄	独立行政法人 医薬品医療機器 総合機構 顧問
山口照英	国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 部長
川原信夫	国立医薬品食品衛生研究所 生薬部第一室 室長
吉岡澄江	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第二室 室長
中村 洋	東京理科大学 薬学部 教授
松田芳久	神戸薬科大学 特任教授
四方田千佳子	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第一室 室長
宮田直樹	名古屋市立大学大学院 薬学研究科 教授

研究協力者

掛樋一晃	近畿大学薬学部 教授
岡田敏史	大阪医薬品協会 特別顧問
安藤 潔	東海大学医学部 教授
横谷 進	国立成育医療センター 部長
荒戸照世	独立行政法人 医薬品医療機 器総合機構 審査役
関田節子	徳島文理大学 香川薬学部 教授
嶋田康男	日本生薬連合会 技術委員会
山本 豊	日本生薬連合会 技術委員会
保立仁美	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第一室
香取典子	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 主任研究官
川崎ナナ	国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部第一室 室長
内田恵理子	国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部第一室 室長

A. 研究目的

近年の医薬品開発の活発化により数多くの優れた医薬品が開発され、医療の場で使用される標準的な医薬品の変化は著しい。また種々の分析機器が開発され、医薬品の品質管理の場で使用される分析法の進歩も著しい。このような背景の中、我が国の医薬品の規格規準公定書である日本薬局方においても革新が求められている。すなわち、第16改正日本薬局方作成基本方針では、保健医療上重要な医薬品の全面的各条収載による充実が第一の方針にあげられ、優先審査された画期的な医薬品や希少疾病用医薬品をも含む重要な医薬品の可能な限り速やかな各条収載がうたわれた。また第二の方針として、最新の学問・技術の積極的導入による通則、製剤総則、一般試験法等の改正があげられており、さらに第三の方針として、ICH 活動等医薬品規準のグローバル化に対応した国際化の推進がうたわれている。本研究はこの三つの方針の実現を図るために実施するものである。

局方は規格規準公定書であるがゆえに、試験法としては普遍性が高く歴史的に評価が定まった方法が採用される例が多かった。しかしこのことが局方医薬品の分析法の革新を阻む一つの要因となるとともに、新しい分析技術を用いた医薬品の各条収載の審議を困難にする要因になる傾向があった。そこで本研究は新しい試験法の局方一般試験法への導入あるいは試験法の問題点の解決に第一の焦点をあてる。第二の焦点としては、医薬品各条の作成を容易にするための通則や医薬品名称の整備である。もう一つの焦点は、国際調和を阻害する要因の解析およびその解決法の策定である。研究班は局方改正原案の作成に係わる各分野の専門家から構成され、各分野の課題及び横断的な課題の解決に向けた適切な方針を策定し、その解決にあたる。

本研究の成果は、(1) 局方医薬品の試験に用いられる試験法の近代化；(2) 保健医療上重要な医薬品の新規各条収載作業の促進；さらに(3)

欧米の局方に先立つ試験法等の導入は、国際ハーモナイゼーションにおいても主導的な立場にたつことに結びつく。

B. 研究方法

B-1：局方国際調和の促進に関する研究

国際的動向も踏まえながら、局方において国際調和すべき項目を選定し、日米欧三薬局方による検討会議（PDG：Pharmacopoeia Discussion Group）活動を通じて三薬局方国際調和を進めるとともに、ICHQ4Bにおける活動をベースに薬局方国際調和案の各極規制当局による国際間受入れの推進に必要な事項と方策について検討した。

B-2：化学合成医薬品の試験法及び各条規格の改正に関する研究

USP および EP における製薬用水各条の規定、容器入り注射用水に関する国際調和案の内容、ならびにわが国における実態調査の結果〔平成 18 年度に（社）東京医薬品工業協会（東薬工）局方委員会および大阪医薬品協会（大薬協）技術研究委員会の協力で行われた厚生労働科学研究「容器入りの精製水及び注射用水の水質実態調査」において得られた東薬工・大薬協加盟各製薬会社におけるバルク水ならびに容器入りの水の導電率および TOC レベルに関する実測データ〕などを踏まえて、精製水および注射用水の各条改正案を作成する上でのポイントとなる点を洗い出し、それぞれについて検討を加えた。

B-3：生物薬品の試験法及び各条規格の改正に関する研究

EMA の指針や WHO の関係会議の議事録、バイオ後続品に関連する文献等を調査の対象とし、さらにバイオ後続品の開発や承認審査において、どのような科学的根拠に基づいて評価を行うべきかについて調査、考察した。

B-4：生薬の試験法及び各条規格の改正に関する研究

チンピの成分含量測定法に関する検討では、2004 年から 2007 年にかけて日本及び中国で収集した市場品チンピ 47 検体を試料として用いた。検体粉末約 0.1g を精密に量り、メタノール 30mL を加え、還流冷却器をつけて水浴上で、15 分間加熱し、冷後、遠心分離し、上澄液を分取した。残留物はメタノール 20mL を加え同様に操作した。全抽出液を合わせ、メタノールを加えて正確に 50mL とした。この液 5mL を正確に量り、水を加えて正確に 10mL とし、試料溶液とした。別に成分含量測定用ヘスペリジンをデシケーター（シリカゲル）で 24 時間乾燥し、その約 10mg を精密に量り、メタノールを加えて溶かして正確に 100mL とした。この液 5mL を正確に量り、水を加えて正確に 10mL とし、標準溶液とした。試料溶液及び標準溶液 10 μ L ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、それぞれの液のヘスペリジンのピーク面積 AT 及び AS を測定した。

$$\text{ヘスペリジンの量 (mg)} = \text{WS} \times (\text{AT} / \text{AS}) \times 1 / 2$$

WS：成分含量測定用ヘスペリジンの秤取量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長:285nm）

カラム：内径 4.6mm、長さ 15cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度：40 $^{\circ}$ C 付近の一定温度。

移動相：水／アセトニトリル／酢酸(100)混液 (82:18:1)

流量：毎分 1.0mL（ヘスペリジンの保持時間約 15 分）

システム適合性

システムの性能：成分含量測定用ヘスペリジン及び薄層クロマトグラフィー用ナリンギン 1mg ずつをメタノール 10mL に溶かし、次に

水を加えて20mLとする。この液10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、ナリンギン、ヘスペリジンの順に溶出し、その分離度は1.5以上である。

システムの再現性：標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ヘスペリジンのピーク面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

ハトムギの確認試験に関する検討では、独立行政法人農業生物資源研究所より購入したハトムギ4品種（中里在来種 Stock No. 206、岡山在来種 Stock No. 204、向江田在来種 Stock No. 90504、インドネシア・スマトラ産 Stock No. 212）、医薬基盤研究所・つくば薬用植物資源研究センター所有ハトムギ1種（北のはと）、市販ハトムギ（タイ産）、局方ヨクイニン（2003年購入）及び対照品としてジュズダマ（香川県採集、2007年）を試料に用いた。各品種50～60粒（ジュズダマは10粒）の横断面にヨウ素試液（ヨウ素14gをヨウ化カリウム溶液（2→5）100mLに溶かし、希塩酸1mL及び水を加えて1,000mLとする（0.05mol/L）を滴下した時の呈色を観察し、赤紫色を呈した粒数を計測した。

B-5：医薬品添加剤の試験法及び各条規格の改正に関する研究

EPが *functionality related characteristics*（FRC）を各条規格の中に、必須ではない *non-mandatory section* として掲載しようと計画している。医薬品添加剤のFRCは、まだ理解の不足している部分も多いので、FRCの意味や特色について各方面の見解を総合して紹介し、次いでEPの提案とそれに対する賛否の議論を検討して、JPにおけるFRCの取り扱い方を考察した。

B-6：理化学試験法の改正に関する研究

試料溶液を Britton-Robinson の緩衝液(pH 2.0)で希釈した。シリンジを通して DEAE カートリッジに試料溶液を導入し、試料溶液中の金属を

DEAE カートリッジに吸着させた。次にカートリッジに吸着した金属を溶離液で溶離させた。溶離液を精製水で25mLに希釈したものを高周波誘導結合プラズマ発光分光法(ICP-AES)で測定した。ICP-AESとしてはSPS7800（セイコーインスツルメンツ）を使用し、アルゴンプラズマ条件はRf周波数27.12MHz、Rf出力1.2kW、プラズマガス流量16L/min、補助ガス流量0.7L/min、キャリアーガス流量0.4L/min、プラズマ観測高さはコイル上15mmとした。

B-7：物性試験法の改正に関する研究

日本薬局方沈降炭酸カルシウム（吃小西利七商店, Lot No.120205）または日本薬局方タルク（日興製薬株式会社, Lot No.532260）を試料として、以下の仕様のレーザー回折式粒度分布測定装置（SALD-2200, 島津製作所）及び乾式測定ユニット(SALD-DS21)を用いて粒子径分布を測定した。

- ・測定原理：レーザー回折・散乱法
- ・測定範囲：0.03 - 1000 μ m
- ・使用光源：半導体レーザー（680 nm）

試料粉体は装置のターンテーブル上に円周に沿って環状に作られた溝の中に投入した。集塵機を運転した状態でブランク測定を行い、光強度のベースライン設定を行った。PCソフトウェアを「測定待ち」の状態にして、ターンテーブルを回転させながらエアバルブを開き、試料を測定部に噴射した。

B-8：製剤試験法の改正に関する研究

USP プレドニゾン錠 10mg (Lot. P) の溶出試験法：試験液に水500mLを用い、パドル法により、毎分50回転で試験を行うとき、本品の6個の30分間の溶出率は、いずれも30-57%の範囲内にある。規定時間後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.45 μ m以下のメンブランフィルターでろ過、初めのろ液10mLを除き、次のろ液5mLをとり、試験液とした。別に、プレドニゾン標準品約10mgを精密に量り、エタノール10mLを加えて溶かし、

水で正確に 500mL とした。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 242 nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定し、溶出率を計算した。

溶出試験器：プレドニゾン錠 Lot. P については、日本分光製 DT-810 を使用した。プレドニゾン錠 Lot. M の試験には、富山産業製 NTR-3000、Vankel 社製 VK7000、大日本精機製 RT-3 を使用した。

脱気：(1)無加温 2 時間攪拌：試験液を加温せずに 2 時間攪拌した；(2)一定温度に加熱し、2 時間攪拌した（NIHS 方式では 45°C に加熱）；(3)USP 方式：試験液を攪拌しながら 41°C に加温し、直ちに吸引下攪拌しながら 0.45 μ m 以下のフィルターを用いてろ過し、さらに 5 分間減圧下で攪拌した。

溶存酸素の測定：ORION 社製センサーリンク PCM800 に酸素電極を接続し、水 900mL を試験液として、37°C、パドル法 50rpm で溶存酸素の測定を行った。各方法で脱気した試験液をベッセルに静かに注ぎ、カリブレーションをすませたセンサーリンク PCM800 を取り付け、37 \pm 0.5°C に達した時点で測定を開始し、30 秒毎にデータ収集しながら 1 時間測定を行った。各脱気法につき同様の測定を 2 回ずつ行って、平均値をとった。

B-9：医薬品の名称、化学名及び構造式の改正に関する研究

2007 年 11 月 8 日付けで、世界保健機関の INN 委員会から発表された「Internatinal Nonproprietary Names (INN) For Biological And Biotechnical Substances (A Review)」を参考に、生物薬品類の命名法を調査した。その他調査資料としては、WEB で公開されている「第 15 改正日本薬局方データベース」および「日本医薬品一般名称データベース」などを利用した。

(倫理面への配慮)

動物、あるいは特定個人のヒト試料、ヒト情報は研究に使用せず、倫理面の問題はない。

C. 研究結果

C-1: 局方国際調和の促進に関する研究.

C-1-1: 局方国際調和のために開催された専門家国際会議

薬局方検討会議 (PDG) 及び薬局方間で国際調和した項目を各極規制当局が受入れるための活動 (ICHQ4B) に関して以下の 2 回の専門家会議が開催された。

- (1) PDG/ICHQ4B ブリュッセル会議：2007 年 5 月 7 日～10 日、ブリュッセル、ベルギー
- (2) PDG/ICHQ4B 横浜会議：2007 年 10 月 28 日～11 月 1 日、横浜、日本

C-1-2: PDG における国際調和項目の合意年月 (日局収載予定年月)

- (1) 新規項目
 - ① 一般試験法
 - ・ Bulk and tapped density of solids (かさ密度及びタップ密度測定法)：2007.5 (2009.3 予定)
 - ・ Gas pycnometric density of solids (粉体の粒子密度測定法)：2007.5 (2009.3 予定)
 - ・ Powder fineness (粉体の細かさの表示法)：2007.5 (2009.3 予定)
 - ・ Porosimetry and pore size distribution of solids by mercury porosimetry (水銀圧入式ポロシメータによる粉体の多孔度および孔径分布)：2007.5 (—)
 - ・ Characterization of crystalline and partially crystalline solids by X-ray powder diffraction (粉末 X 線回折測定法)：2007.10 (2011.3 予定)
 - ② 医薬品添加物
 - ・ Sucrose (精製白糖)：2007.10 (2011.3 予定)
- (2) 改定項目
 - ① 一般試験法
 - ・ Particle size distribution by analytical sieving (粒度測定法)：2007.5 (2009.3 予定)
 - ・ Disintegration (崩壊試験法)：2007.10 (2009.3 予定)
 - ・ Sterility (無菌試験法)：2007.10 (2009.3 予定)

- ② 医薬品添加物
 - ・ Corn Starch (トウモロコシデンプン) : 2007.10 (2011.3 予定)
 - ・ Potato Starch (バレイショデンプン) : 2007.10 (2011.3 予定)
 - ・ Wheat Starch (コムギデンプン) : 2007.10 (2011.3 予定)

(3) 誤記訂正

- ・ Povidone (ポビドン) : 2007.5 (2011.3 予定)

(4) PDG 文書

- ・ Working procedures of the pharmacopoeial discussion group (PDG) (PDG 調和手順書) の改定 : 2007.10

(5) 国際調和した総計項目数/調和対象全項目数

- ① 一般試験法 : 25 項目/35 項目
- ③ 医薬品添加物 : 36 項目/62 項目

C-1-3: 薬局方間で国際調和した項目を各極規制当局が受入れるための活動 (ICHQ4B) について

(1) ICHQ4B ガイドライン

“EVALUATION AND RECOMMENDATION OF PHARMACOPOEIAL TEXTS FOR USE IN THE ICH REGIONS”と題するガイドラインが約4年間の検討の結果、2007年11月にICH Step 4に達した。

(2) ICHQ4B ガイドライン Annex

ICHQ4B ガイドラインに示された手順によって各極規制当局が PDG での個別の試験法等に関する調和国際文書を受入れるかどうか検討する。受入れ可能となれば、Q4B ガイドラインの Annex として添付されることになる。2007 年度は、Q4B-Annex として、強熱残分試験法が step4、注射剤の採取容量試験法が step2、注射剤の不溶性微粒子試験法が step2 としてそれぞれ合意された。

C-1-4: PDG 調和文書と ICH Q4B EWG 評価との現状について

ICHQ4B は、当初 Q6A で示された 11 項目の一般試験法に集中して活動することになっている。以下にそれぞれの項目に関する PDG 調和文書の現状と ICHQ4B における評価状況をまとめた。

(1) 調和済み項目の Q4B 評価

①Dissolution (溶出試験法) : 2005.11 調和文書 (Rev.1) の Q4B 評価コメント (2006.10) に対して、PDG は回答を送付する準備中。

②Disintegration (崩壊試験法) : 2004.6 調和文書を Q4B で評価中。

③Uniformity of dosage units (製剤均一性試験法) : 2004.2 調和文書を Q4B で評価中。

④Microbiological examination of non-sterile products (微生物限度試験法) : 2005.11 調和文書を Q4B で評価中。

⑤Bacterial Endotoxin test (エンドトキシン試験法) : 2000.3 調和文書の Q4B 評価は見送り、PDG で改定版 (Rev.1) を調和作業中 (Stage 4)。

⑥Test for extractable volume of parenteral preparations (注射剤の採取容量試験法) : 2004.6 調和文書 (Rev.1) を Q4B で評価中< Step 4 >。

⑦Test for particulate contamination: sub-visible particules (注射剤の不溶性微粒子試験法) : 2004.6 調和文書 (Rev.1) を Q4B で評価中< Step 2 >。

⑧Residue on ignition/Sulphated ash (強熱残分試験法) : 2005.8 調和文書 (Rev.2) を Q4B で評価中< Step 4 >。

⑨Sterility (無菌試験法) : 2002.9 調和文書の Q4B 評価は見送り、PDG で改定版 (Rev.1) を合意署名 (2007.10)。

(2) 残り対象項目の国際調和の進捗

①Instrumental measurement of colour of liquids (一) : PDG で調和作業中 (Stage 3)。

C-1-5: PDG 調和文書の改定

下記のように各局方から PDG 調和文書の改定が提案されている。ほとんどは次回 (2008 年 6 月) の PDG で採否が検討される予定である。

(1) 一般試験法

①Uniformity of dosage units (製剤均一性試験法) : USP が、質量偏差試験で規定している W bar (個々の質量の平均値) の定義を改定することを提案 (次回 PDG 会議 2008.6 で採否予定)。

②Microbiological examination of non-sterile products (微生物限度試験法) :

- ・ Test for specified micro-organisms (特定微生物)

物試験) : JP 及び EP は、試験菌の名称、試料調製法、培地の鑑別特性を改定することを提案(次回 PDG 会議 2008.6 で採否予定)。

・ Microbial enumeration tests (生菌数試験) : EP は、陰性対照の記載を改定することを提案(次回 PDG 会議 2008.6 で採否予定)。

(2) 医薬品添加物

① Benzyl Alcohol (EP) : 純度試験(類縁物質)のガスクロマトグラフィー条件を改定する。(Stage 2)

② Lactose, Anhydrous (EP) : Rev.3 (異性体比の GC カラムをキャピラリー、微生物限度試験を規定)の Stage 3 案に対して、JP 及び USP はコメントし、EP が検討中。Rev.4 (滴定終点のフェノールフタレイン色調)は、EP が Stage 5A 案を作成中。

③ Lactose, Monohydrate (EP) : Rev.2 (滴定終点のフェノールフタレイン色調) Stage 5A 案を作成中。

④ Parabens of Methyl, Ethyl, Propyl and Butyl (EP) : Rev.1 (純度試験(類縁物質)の TLC 法及び定量法の滴定法をいずれも HPLC 法に変更)の Stage 3 案に JP 及び USP はコメントし、EP が検討中。

⑤ Sodium Starch Glycolate (USP) : 定量法(前処理条件)の改定(Rev.2)を提案(次回 PDG 会議 2008.6 で採否予定)。

⑥ Talc (EP) : アスベスト試験を非調和とし、Ca 試験を改定する Rev.1 を検討中。

C-1-6: 薬局方の国際調和に関する検討事項

上記で述べた事項以外で薬局方の国際調和に関して以下のような検討事項がある。JP は、これに対する考え方や方針について検討し、方向性を固めつつある。

(1) 一般試験法の国際調和における解説的な部分の取り扱い

JP の見解としては、解説的な部分は必須でなく、調和すると規制の対象扱いとなるので、削除する方向で考えたい。一方 EP 及び USP の見解は、解説的な部分も有用であるので、ケース・バイ・ケースで対応するとのことである。現在、JP は、Water-solid interactions 及び Density of solids について、解説的な部分を必須な部分とそうでない部

分に区別し、必須な部分だけを調和するように提案するべく検討中。

(2) EP における FRC (Functionality-related Characteristics) の記載について

EP は医薬品添加物の用途に応じた物性(機能性関連物性、FRC)を各条規格の中に Non-mandatory section として規定することを開始した。EP は、これに伴って Hypromellose (国際調和名称:Hydroxypropyl Methylcellulose)を EP5.7 で改正し、調和試験項目の置換度と見かけ粘度を FRC 項に規定した。

国際調和で合意した試験項目を、合意署名表紙の表に脚注で記すことだけで、EP が Non-mandatory な FRC 項に規定することに問題はないかを、PDG の中で継続議論する。

医薬品添加物について、EP の他に USP も、FRC 試験項目を各条規格の中に Non-mandatory として規定する方向である。一方、JP は、Non-mandatory な FRC 試験項目は各条に規定しない方針である。

(3) 医薬品添加物の微生物限度試験

これまで国際調和した医薬品添加物は、微生物限度試験の項目は含んでいない。この理由は、微生物限度試験法が国際調和されていないためであった。今回、三薬局方の微生物限度試験法が調和文書(2005.11)を反映した内容に改正されることに伴って、医薬品添加物の国際調和文書に微生物限度試験が提案されることになる。

JP は、原薬に対して日本薬局方の各条に微生物限度試験を規定していないことが原則であったが、必要に応じて設定の可否を判断していく方針である。

(4) FAQ (Frequently Asked Questions)

EP は、国際調和した微生物限度試験法に対して受けた質問に対する EP の応答について、JP 及び USP にコメントを求め、三薬局方で回答を調和することを提案した。JP は、科学的で本質に係わる FAQ については、三薬局方で共通理解が得られるよう、前向きに進める方針である。

(5) システム適合性の要求項目

液体クロマトグラフィー及びガスクロマトグラフィーに対するシステム適合性の評価要求項目が、三薬局方で相違するため、医薬品添加物の国際調和において問題となっている。JP の見解は、「分析法バリデーションが適切に実施されて

いることを EP, USP に確認することができれば、調和文書に『分析法バリデーションが成立している』等の適切な記載をすることで、システム適合性の評価要求項目は各薬局方に委ね非調和事項とする」こととする方針である。

C-2：化学合成医薬品の各条の改正に関する研究

日局 15 には「常水」、「精製水」、「滅菌精製水」および「注射用水」の 4 種類の製薬用水が規定されている。

「常水」については、日局 15 において、水道水質基準に適合したものの規定に改めたことにより、USP や EP が製薬用水製造の原水には飲料水を用いると規定しているのと同じ位置づけのものであることを明確に示すことができた。

「精製水」、「滅菌精製水」および「注射用水」の各条については、日局 15 においては、新しく参考情報に記載された「製薬用水の品質管理」の記載と矛盾しないように、基原や貯法の項に関してマイナーな改正が行われただけで、規格および試験方法の根幹部分は旧来のままに据え置かれたことから、早期に改正案を策定することが求められている。

一方、日米欧 3 薬局方の国際調和においては、容器入り注射用水 (Sterile Water for Injection in Containers) が製薬用水関係の調和の最初の対象として取り上げられることになり、既に 2005 年 12 月に USP から調和の原案 (Stage 3 案) が提示されている。これに対しては、既に日局としてコメントを送付済みであるが、製薬用水に関する国際調和を促進するためにも、できるだけ早い時期に日局の製薬用水各条を整備する必要がある。

そこで、「精製水」、「滅菌精製水」、「注射用水」について日局改正案の検討を行った。

C-2-1: 製薬用水の枠組みと各条の名称

15 局の「注射用水」各条は、製造直後のバルク状態の注射用水 (バルクの注射用水) と容器に充てんされた注射用水 (容器入りの注射用水) を

一つの各条規格の中で扱っているため、読みにくく、それぞれの注射用水に対して何処まで要求しているのか分かりにくいところがあるとの認識から、改正案の作成に際して、バルク水と容器入りの水の切り分けを図り、前者を「注射用水」、後者を「滅菌注射用水」とした。

「精製水」についても同様の切り分けを行い、バルクの精製水は、現行の「精製水」の名称をあてた。一方容器入りの精製水の規格としては、使用の実態から見て、滅菌タイプのもとの、“滅菌”を標榜できるまでのバリデーションは行っていないが、微生物限度が一定水準以下となるように管理されたタイプのもの 2 つの規格を設定する必要があると考え、前者に「滅菌精製水」、後者に「小分け精製水」の名称を充てた。

C-2-2: 純度試験規格の見直し

C-2-2-1. バルク水

バルク水については、無機性の不純物 (無機塩類) の総量を導電率を指標として、また、有機性の不純物を有機体炭素 (TOC) を指標として管理することが可能と考えられたことから、純度試験から従来の古典的な個別化学試験項目のほとんどを削除し、これら 2 つの試験項目 [限度値: 導電率 $1.3 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ (25°C) 以下, TOC 500ppb 以下] を設定した。製薬会社の製薬用水製造システムにおいては、この 2 つの指標をオンラインでモニターすることにより、製造された水の品質を管理することができると考えられ、このように改正することにより、品質管理にかかる経費と人員を大幅に削減することができると考えられる。

また日局 15 の化学試験項目の中で重金属のみを残し、蒸発残留物は削除した。

C-2-2-2. 容器入りの水について

無機性の不純物については、純度試験から従来の無機塩類の個別化学試験項目のほとんどを削除し、導電率の規格を設定した。導電率の限度値

については、容器入り注射用水の国際調和案において提案された値〔内容量が 10mL 以下の製品：25.0 μ S \cdot cm⁻¹ 以下 (25 \pm 1 $^{\circ}$ C)，内容量が 10mL を超える製品：5.0 μ S \cdot cm⁻¹ 以下 (25 \pm 1 $^{\circ}$ C)] をそのまま採用した。

有機性の不純物については、調査で容器からの溶出物により TOC レベルがかなり上昇することが認められたため、TOC を指標として管理するのは難しいと判断し、過マンガン酸カリウム還元性物質の項目を日局 15 のまま残すこととした。

C-2-3: 微生物管理や水質管理に関する記載について

日局 15 の製薬用水各条には、日常の微生物管理や水質管理の必要性についての記載がある。しかし、参考情報に「製薬用水の品質管理」が収載された現時点では削除可と判断された。

C-2-4: 注射水の製造方法について

C-2-4-1: 製造方法の記載に関して

注射水の製造方法については、最終的に『本品は、「常水」にイオン交換、逆浸透等による適切な前処理を行った水又は「精製水」の、蒸留又は超ろ過（逆浸透膜、限外ろ過膜又はこれらの膜を組み合わせた製造システム）により製する。』と記載することとした。

C-2-4-2: “超ろ過”の用語の扱い

“超ろ過”は、逆浸透 (Reverse Osmosis) と限外ろ過 (Ultrafiltration) の両者を包括する便利な用語であるが、日局独特のものであること、また、適切な英訳語がないこと（従来は、限外ろ過と同じ Ultrafiltration が充てられてきたが、超ろ過は限外ろ過だけでなく、逆浸透を含むより広い概念であるため、適切とは言えない）から、これに代わりうるもっと適切な用語はないか、膜分離技術振興協会などからも意見を聴取して検討した。

しかしながら、“超ろ過”に代わりうる適切な候補となる用語はないと評価され、現行のままとす

ることとした。

なお、“超ろ過”に対応する英訳語としては、内容に沿った Reverse osmosis/Ultrafiltration を用いることが適切と考えられた。

C-2-4-3: “超ろ過”の用語の定義と超ろ過法に関する記載の扱い

上述の“超ろ過”の用語の扱いに関する議論と関連して、一般試験法「滅菌法、無菌操作法並びに超ろ過法」における超ろ過法に関する記載を削除できないかとの問題提起がなされた。

その結果、

- 1) “超ろ過”の用語は、注射用水各条の製法に関する次の下線部の記載により定義する：
「本品は、・・・の蒸留又は超ろ過（逆浸透膜、限外ろ過膜又はこれらの膜を組み合わせた製造システム）により製したものである。」
- 2) 現在の「滅菌法、無菌操作法並びに超ろ過法」における超ろ過法に関する記載は、必要な修正を加えた上で、基本的に参考情報「製薬用水の品質管理」に取り込む。
という2つの手当をした上で、一般試験法から超ろ過法に関する記載を削除することにした。

C-2-5: 最終改正案（別添 1-6）への追加説明

C-2-5-1: 注射用水（別添 1）

- 1) 日局 15 では、超ろ過法により製した注射用水のみに「0.50mg/L 以下」の TOC 限度値が適用されているが、改正案では、蒸留法と超ろ過法のいずれの方法で製した注射用水に対しても同じ TOC 限度値 (0.50mg/L 以下) を適用することとした。

平成 18 年度厚生労働科学研究「容器入りの精製水及び注射用水の水質実態調査」の結果によれば、注射水の製法は蒸留法が大部分で、TOC の実測値の多くは 100ppb (0.1mg/L) 以下であり、最大でも 230ppb であった。

- 2) 導電率の限度値「1.3 μ S \cdot cm⁻¹ 以下 (25 $^{\circ}$ C)」は EP/USP の規定と整合させたものである。

平成 18 年度厚生労働科学研究「容器入りの精製水及び注射用水の水質実態調査」の結果によれば、インラインでの測定か、オフラインでの測定かの如何にかかわらず、大部分の実測値は $1.0\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ 以下であり、これを超える実測値（いずれもオフラインでの値）を報告したのは 2 施設のみであった。

3) 導電率の試験法の記載が「注射用水」（バルク）と「滅菌注射用水」（容器入り）とで異なっているのは、バルク水の場合にモニタリング試験の結果も受け入れられるように、具体的な操作手順の記載を省略したためである。

C-2-5-2：滅菌注射用水（別添 2）

1) 「滅菌注射用水」は、「注射用水」を原料とする製剤として位置づける。

EP/USP における当該各条の名称は、

EP: Sterilised water for injections

USP: Sterile Water for Injection

2) 製剤として考えることから、製法の項を設ける。通常は、容器に入れた後に滅菌するが、滅菌した後、無菌操作により容器に入れるケースもあり得ることを示した。

3) 蒸発残留物は、日局 15 の規定にも、国際調和案（Stage 3 案）にもあることから、残すこととした。

4) 0.5-1mL の小容量製品にはこれらの試験の適用を求めないとの除外規定を設けることが適切かどうかについては結論が得られず、今後の検討に委ねられた。

5) 製剤として位置づけられることから、注射剤としての製剤試験の規定が必要となる。採取容量および不溶性異物の項目は、国際調和案の規格にはなく、日局の独自規定となる。

C-2-5-3: 精製水（別添 3）

1) 参考情報「製薬用水の品質管理」に合わせて、基原の項に製造および一時的な保存過程において、適切な微生物管理と理化学的な水質監視

が必要な旨を記載する。

2) 導電率および TOC をベースとして製造管理を行うべきことを規格の上でも明確にし、化学試験項目としては重金属のみを残した。

EP の規格に硝酸性窒素の項目があるため、検討途中では改正案にも硝酸性窒素の項目を残していたが、注射用水（バルク）の規格には残していなかったことから、整合性がないとの指摘を受けたため、精製水の規格からも削除した。

3) 導電率の限度値「 $1.3\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ 以下（25℃）」は、バルクの注射用水の限度値と同じであり、USP と整合している。これに対して、EP はバルクの精製水の限度値を「 $5.1\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ 以下（25℃）」と規定しており、バルクの注射用水とは異なった限度値を設けている。

平成 18 年度厚生労働科学研究「容器入りの精製水及び注射用水の水質実態調査」の結果においても、バルクの精製水とバルクの注射用水の間で導電率の実測値にほとんど差はなく、上記の規定で問題はないと考えられる。

4) 導電率の試験法の記載が「精製水」（バルク）と「小分け精製水」および「滅菌精製水」（いずれも容器入り）とで異なっているのは、バルク水の場合には、モニタリング試験の結果も受け入れられるように、具体的な操作手順の記載を省略したためである。

5) TOC の限度値「 0.50mg/L 以下」は、バルクの注射用水の限度値と同じであり、USP/EP と整合している。なお、EP は過マンガン酸カリウム還元性物質による試験も別法として許容している。

平成 18 年度厚生労働科学研究「容器入りの精製水及び注射用水の水質実態調査」^{1,2)}の結果においても、バルクの精製水とバルクの注射用水の間で TOC の実測値にほとんど差はなく、上記の規定で問題はないと考えられる。

C-2-5-4: 小分け精製水（別添 4）

- 1) 「非滅菌精製水」とする案も考えられたが、最終的に「小分け精製水」との名称を採用した。
- 2) 「保存剤等を添加してはならない」のは、当然のことであるので削除した。
- 3) バルクの精製水に対して、製剤としての取り扱いを受けるべきものとして製法を規定したが、基原の項の記載と一部重複する。
- 4) 試験項目は、「滅菌注射用水」と整合するように整理した。無機の不純物については、他の各条と同様に、無機塩類の総量の限度値を導電率で規定した。一方、有機性の不純物については、「滅菌注射用水」と同様に、過マンガン酸カリウム還元性物質の項目を設けた。
- 5) 本品は、“滅菌”を標榜した製品ではないが、その微生物限度は一定水準以下で管理される必要があることから、「微生物限度」の項目を設けた。その限度値は、EP に整合させて「1mL 中の生菌数は 100 個以下」とした。
- 6) 本品は、滅菌製品ではないが、無菌充てん又は高温充てん等の製造法の工夫により、長期間にわたっての微生物の増殖抑制が担保されている。

C-2-5-5: 滅菌精製水 (別添 5)

- 1) 日局 15 の「滅菌精製水」の規格を修正した上で残した。「滅菌精製水」改正の最終案を別添 5 に示した。
- 2) 「保存剤等を添加してはならない」のは、当然のことであるので削除した。
- 3) 「小分け精製水」と同様に製法を規定したが、基原の項の記載と一部重複する。
- 4) 試験項目は、「滅菌注射用水」と整合するように整理した。無機の不純物については、他の各条と同様に、無機塩類の総量の限度値を導電率で規定した。一方、有機性の不純物については、過マンガン酸カリウム還元性物質の項目のまま残した。
- 5) 無菌の項目については、試験法を限定しない。

C-2-5-6: その他

- 1) 通則20項 および 製剤総則 の表現について今回の改正と製造させるために改正した。
- 2) 参考情報「製薬用水の品質管理」について整合をとるために改正した(別添 6)。

C-3 : 生物薬品の試験法及び各条規格の改正に関する研究

生物薬品に関連する問題として、現在バイオテク応用医薬品における後発品の扱いについて、国際的な議論が始まっている。この問題は、現在進めているこれら医薬品の局方各条への収載とも関係しており、局方改正という視点からも、検討を進めておく必要がある。

バイオテク応用医薬品については、目的物質においても分子構造の同一性の確定は困難であり、さらに分子多様性のある医薬品も多いことから、後発医薬品について低分子化学合成医薬品と同様な規制は困難である。したがって、議論が先行している欧米においても、後発医薬品と命名せずに、バイオシミラー、あるいは後続バイオ医薬品と命名している。既に規制ガイドラインを施行した欧州では、規制的に新たなカテゴリーを設けた。

そこで本研究では、欧州バイオシミラーガイドライン、あるいは最近ガイドライン案を公表したカナダの規制ガイドライン(山口照英 分担研究報告書を参照)を参考に、わが国における指針の在り方について考察した。

C-3-1: わが国でのバイオ後続品開発のためにどのような指針が必要とされるか

対象とするバイオ後続品のガイドライン適用対象の候補として、1) 組換えタンパク質、2) 高度に精製されたタンパク質(細胞培養医薬品: t-PA やインターフェロン)、3) 高分子多糖(低分子ヘパリン等)が考えられるが、当面ガイドラインとして必要な要素を明確にしやすい、組換えタンパク質及び高度に精製されたタンパク質を対

象とすべきであろうと考えられる。ただし、後者については、精製の程度にもよるので、個別の製品毎の検討が必要なので、すべてを適用対象に入れることができるかどうかを決めるのは困難かも知れない。よって、前者を主目的として作成し、後者の高度に精製されたタンパク質製品については、適用可能な場合には準用できるような指針が望ましいと考えられる。

すなわち、高度に精製された製品については、細胞基材の扱い（細胞種の違いを許容するか）とも関連し、また、高度に精製されていて特性解析できるものとして、尿由来ウロキナーゼのような製品も含まれる、とも解釈できる。

製法変更時の同等性・同質性評価に関する ICH ガイドライン(ICH-Q5E)の適用対象にあるように、「組織及び体液から分離されるタンパク質のような上記の範疇以外の製品にも適用できる場合がある。ただし、適用できるかどうかについて、製造販売業者は規制当局に相談すること。」として、高度に精製された製品が適用対象になるかどうかは個別の判断による、とする方法も考えられる。

高分子多糖については、欧米のガイドラインでも適用対象とはされておらず、その特殊性から今回のガイドラインの適用対象とはしないことが妥当と考えられる。すなわち、低分子ヘパリン、ウロキナーゼ、血液製剤では、既に後発品として臨床試験データなしに承認された製品もある。これらの製品の一部はヒト由来原料を用いた製品であることから、原料には新たな抗原性等の問題が生じないであろうとの判断があったものと推定される。ただ、現時点では、製法等の違いに基づく同等性・同質性の懸念から臨床試験を求めている。また、血液製剤については、基本的には適用対象外とすべきであろう。

合成ペプチド製品では製法や特性解析の容易さから原則的に後発品が可能と考えられていることもあり、ペプチドについては、遺伝子組換えにより製造されたもののみを適用対象とする。

バイオ後続品の要件として、目的物質のアミノ酸配列が同じものに限るべきであろう。しかし、翻訳後の修飾により N 末端、C 末端アミノ酸の除去、修飾は目的物関連物質や目的物由来不純物としての取り扱いの中で整理をすべきであろう。

もう一つの大きな要件として、国内で承認された先行品がないものは認めない。また、品質や安全性、有効性の比較評価では、国内で承認された医薬品を参照医薬品として選び、試験を行う必要がある。

一般名が異なっても、バイオ後続品になることはありえる。バイオ後続品であるかどうかは規制当局の判断であり、INN の申請のタイミングにもよる。結果として、WHO とは異なる判断もありえる。この場合、後続品であることが承認された場合、名称等について何らかの行政的手続きが必要と思われる。すなわち、すでに JAN や INN の取得が行われていた場合には、再度 JAN 委員会にかける必要があると思われる。

添加剤を含めた製剤設計は必ずしも先行既承認製品と同一でなくてもよい。特に、安全性の観点から、特定生物由来製品や生物由来製品を用いないという選択は推奨される場合もありえる。すなわち、バイオ後続品の開発において、製剤処方改良される場合も多いと考えられる。宿主細胞の種類が異なるものを認めるかについては、2つの要素が考えられる。1つは、翻訳後修飾による目的とする有効成分の不均一性が無いような場合には、主細胞の種類が異なっても、大きな懸念が生じないと考えられる。しかし、単純タンパク質であっても、E.coli で製造されたものと CHO で製造されたものでは、工程由来不純物プロファイルは大きく異なることから、品質や安全性、あるいは抗体産生などに特別な配慮が必要な場合がある。また、糖タンパク質でも、糖鎖の heterogeneity が低く、構造上の同等性を明確に示すことができる場合は、宿主細胞の種類が異なってもよいという考え方もありえる。

一方、糖タンパク質で、糖鎖の heterogeneity が

高く、構造上の同等性を示すことが困難な場合は、宿主細胞の種類が異なるものは、製造細胞の違いによる糖鎖に不均一性の評価が重要になる可能性が高い。しかし、宿主による糖鎖の違いと、製造工程や生産基材としての細胞の違いによる糖鎖の違いで、どちらの差異が大きいかは未だに十分なコンセンサスが得られているわけではない。従って、バイオ後続品開発メーカーがどのようなデータを提出できるかにより、バイオ後続品としての可否が判断されるべきと思われる。

「バイオ後続品」の定義づけとして、品質について高い類似性が認められ、あるいは類似性いくつかの違いが認められたとしても、有効性・安全性は同等／同質であればよいとすべきと考えられる。

臨床現場での混乱を考慮すると、用法・用量の違うバイオ後続品は認めにくいと考えられる。比活性が高い製品では、活性で投与量を規定する場合には用法・用量は同じになると想定されるが、重量で投与量が規定されている場合には、投与量が異なることになってしまうため、バイオ後続品としての開発が困難になる可能性が高い。

作成すべきガイドラインとしては、まずは、包括的なガイドライン（製法、品質・特性解析、非臨床、臨床）を作成するのが望ましいと考えられる。特に、品質・特性解析については、ICH-Q6B に準じた評価、さらに ICH-Q5E に準じた同等性・同質性評価を行うことを基本とするべきであろう。また、糖鎖の問題を整理して記載する必要がある。

非臨床試験・臨床試験をどの程度実施すればよいかについて、ある程度の目標を明確にすることが開発側にとっては有用と思われる。ただし、糖鎖の不均一性の程度が、直接必要な非臨床試験・臨床試験の程度を意味するわけではないので、糖鎖等を含めた特性・品質に関する同等性／同質性のデータや製品に関するこれまでの情報を考慮して、必要な非臨床試験・臨床試験の程度が異なること銘記する必要があるであろう。

将来的には、EMEA から公表されているような製品ごとの非臨床・臨床評価ガイドラインの作成は、包括的ガイドライン作成後の課題とすべきであろう。

C-3-2： 品質評価関連で考慮すべき重要事項／全体的な課題

品質・特性解析に関しては、製法を独自に確立すると共に、全ての特性解析の実施が必要と考えられる。また、製造方法の一貫性（恒常性）と頑健性を独自に確立することが必須であろう。その上で先行バイオ医薬品との同等性／同質性評価は、製剤あるいは製剤から抽出した原薬を用いて実施する。

純度について、先行既承認製品との差が大きい場合は、免疫原性などの問題が生じる懸念もある。製剤処方先行既承認製品と必ずしも同一でなくてもよいと考えられる。

安定性についても、新規バイオ医薬品等と同様に、実測でのデータや加速試験、過酷試験を行うことが必要である。また、製剤処方の違いにより、保存条件や有効期間が先行品と異なることも考えられる。しかし、著しく有効期間が異なる場合には、バイオ後続品としての開発は困難であろう。

C-3-3： 非臨床評価関連

十分に品質特性解析ができていているという前提で、特に不純物の問題等がなければ、非臨床試験の重要性は高くないであろう。ただし、非臨床試験を実施しないという選択はあり得ないと思われる。

薬力学的効果は、*in vitro* 生物活性などの品質評価試験で十分な評価がされていれば、非臨床試験で評価しなくてよい場合もある。

C-3-4： 臨床評価関連

安全性を確認する目的で、認容性試験を実施する必要性については、製品の特性によると考えられ、ケースバイケースの判断が必要であろう。

また、用法・用量は先行品と同じということが前提と考えられ、基本的には用量設定試験は必要ないと考えられる。

先発品と PK を比較することが必要であり、また、同等性・同質性評価の一環として PK、PD の比較、さらには PK/PD の実施が望ましい。これらの試験により、バイオ後続品としての同等性・同質性が示される場合も想定される。ただし、有効性を比較するのは適切な定量的評価が可能なサロゲートエンドマーカが設定できる医薬品以外は、有効性を比較する臨床試験による同等性・同質性評価が必要となろう。

免疫原性は EMEA では非常に重視されているが、我が国のガイドラインでも免疫原性に関する記載が必要であろう。しかし、どこまでの解析を求めるのか、バイオ後続品の特性ゆえに特別な配慮が必要なのかを指針に示す必要が出てくる。また、免疫原性の評価を、一定数の臨床試験を実施して評価、とするか、市販後調査も含めて評価、とするか、検討が必要であろう。また、先発品でも免疫原性は市販後調査も含めて評価することになっているので、免疫原性評価に十分な例数の臨床試験を後続品に要求するのは、難しいのではないかと思われる。

基本的にバイオ医薬品は、新薬と異なり承認時まで全てが解明されているわけではないと想定され、市販後調査の重要性は高い。したがって、市販後調査の中に抗体産生についての検討を盛り込むべきであろう。

C-4：生薬の試験法及び各条規格の改正に関する研究

第 15 改正日本薬局方において、生薬関連分野では、漢方処方エキス 6 処方新規掲載された。これら 6 処方のモノグラフにおいて、処方を構成するすべての生薬に関して確認試験が設定されると共に、少なくとも 3 種以上の指標成分に関する定量法が設定された。それら 6 処方中の 1 処方である補中益気湯エキスでは、構成生薬チンピの

指標成分であるヘスペリジンの定量法が設定された。しかし、生薬チンピにおいては未だに成分含量測定法が設定されていない。

一方、日本薬局方外生薬規格に記載されているハトムギは、日本薬局方新規掲載候補品目であり、第 16 局掲載を目標として現在、性状並びに各種試験法の検討を行っている。しかしながらその確認試験法の設定に関して、当初ヨウ素でんぷん反応を用いた方法を検討していたが、わずかに存在するウルチ性ハトムギにより呈色が妨害されることが明らかとなった。そこで基原の明確なハトムギを入手し、確認を行う必要性が示された。

そこで、チンピの成分含量測定法設定に関しては、各種市場品 47 検体を収集し、現在検討中の測定法を用いて指標成分であるヘスペリジンの含量を測定した。同時に数種のカラムを使用し、システムの性能並びにシステムの再現性によるシステム適合性試験を実施した。また、ハトムギの確認試験法設定に関しては、基原の明確な 5 品種並びに市販ハトムギ、局方ヨクイニンを入手し、さらに比較検体としてウルチ性であるジュズダマについてヨウ素でんぷん反応による検討を行った。

C-4-1：チンピの成分含量測定法に関する検討

チンピ市場品 47 検体の乾燥物換算したヘスペリジン含量を測定した結果、ヘスペリジンが 4.17%~8.08% 含有していることが明らかとなった。また、システム適合性試験における分離度は 3.06~5.20 であり、相対標準偏差は 0.21~0.63 であった。

C-4-2：ハトムギの確認試験に関する検討

各検体のヨウ素試液法による確認試験の結果 [全試験供試数、赤紫色を呈した粒数及びその割合 (%)] は以下の通りである。

中里在来種：50 粒、39 粒 (78.0%)

岡山在来種：62 粒、56 粒 (96.8%)

向江田在来種：54 粒、40 粒 (74.1%)

インドネシア・スマトラ産：54 粒、54 粒 (100%)
医薬基盤研 北のはと：60 粒、60 粒 (100%)
市販ハトムギ (タイ産)：50 粒、38 粒 (76.0%)
局方ヨクイニン：60 粒、42 粒 (70.0%)
ジュズダマ (香川県採集)：10 粒、0 粒 (0%)

インドネシア・スマトラ産及び医薬基盤研 北のはとは、すべてモチ性を示す赤紫色を呈したのに対し、他の在来種、市販ハトムギ (タイ産) 及び局方ヨクイニンではその割合が 70~97% であり、一部はウルチ性を示す暗青色を呈した。一方、対照品であるジュズダマでは 10 粒全て暗青色を呈し、すべてウルチ性であることが確認された。

C-5：医薬品添加剤の各条規格の改正に関する研究

医薬品添加剤は、人体に対する作用が緩和ないしは無害であるという特徴とともに、医薬品製剤の必須の構成成分として、薬物療法におけるコンプライアンスや、有効成分の体内送達を確保するという重要な役割を全面的に担っている。そして、それらの役割を演じているのは、医薬品添加剤の持つ特異的な物性（機能性関連物性、functionality-related characteristics、FRC）であることから、近年、薬局方国際調和を通じてそれらの FRC の、薬局方各条での取扱い、さらには規格化することの可否などについての議論が盛んに行なわれるようになった。

欧州薬局方 (EP) 委員会は、日本及び米国に先駆けて、数年前より、医薬品添加剤の FRC をその各条に入れようとする作業を開始した。それに対して添加剤メーカー団体から強い反対意見が出された。彼らは、基本的には添加剤の供給元とユーザー間の相互合意の問題である領域に局方が立ち入ることに疑問を呈している。1990 年以来続いている医薬品添加剤の国際調和は、最近順調に進みつつあるが、FRC の各条収載についてはかなりの議論が予想される。このような状況のもと、目前に迫った国際調和作業での日本薬局方 (JP) の取り組みに必要な問題点を明らかにす

ることを試みた。

C-5-1：医薬品添加剤の Functionality について

C-5-1-1: FRC 試験の基本的意義

医薬品添加剤は不活性成分ではあるが、有効成分と多様に相互作用し、製剤のインビトロおよびインビボ挙動に影響する。原料とプロセス、それらの変動、さらにそれらの相互作用の適切な理解が不足することにより、製剤化の断念、不必要なほど多様な製剤の試作の必要性、物理化学的特性（安定性、溶解性、溶出プロファイル）の悪化などに繋がる。

添加剤が、製剤の製造やその後の挙動にどのように影響するかについての理解を良くする手段として、添加剤の FRC を試験することが必要であることは、これまでの経験から長い間提案されてきている。

C-5-1-2: FRC に関する情報の現状

規格書： 現在、各国の薬局方を始めとする規格書や行政の指針は、FRC については殆んど情報を提供していない。薬局方の規格は、化学成分の分析純度は示しているが、物性試験は限られており、しかもそれらは FRC を間接的にしか反映していない。

製剤メーカー： 添加剤のユーザーである製剤メーカーは、添加剤の FRC といわれるものについての情報を殆んど得ていない。通常分析担当者が、異なる供給元からの添加剤の同等性を確認するために徹底的に前試験を行う。FRC 値の変動がある製剤の機能性に影響するが、他の製剤では影響しないということをししばしば体験する。

EP と USP： EP はこれらの試験を、必要と思われる各条に non-mandatory として記載し始めた。それらが多くの場合に添加剤の性能として重要であるために、non-mandatory とは言いながら、これらの試験を考慮すべきであると推奨している。USP も添加剤の性能試験 (performance testing)、特に崩壊性、成型性および潤滑性に関する general chapter を入れることを検討しており、それが

labeling section の一部で、non-mandatory になる可能性を示唆している。

C-5-1-3: FRC の意味と特色

Functionality は製剤中での機能： 添加剤の functionality を定義するのは、見かけほど易しくない。すべての添加剤は製剤に処方されて、ある機能や目的を果たす。今日では、添加剤の functionality とは、製剤の stability や identity や delivery や processability に対する添加剤の寄与のことを指す。実際の functionality は添加剤自身が本来持っている性質だけでなく、処方やプロセスの詳細に関係してくる。製剤に、ある意図した目的をもって添加剤を加える場合に、それがその処方におけるその添加剤の functionality であるともいえる。

このように functionality は、どちらかという主観的判断に左右されることがあるという事実にも関わらず、製剤メーカーは、添加剤の規格を設定することによって、常に同等の functionality が得られるのであれば、それによって製剤の恒常的な品質レベルを保証したいと考える。それは、製剤の functionality に関連した物理的特性が、制御可能である場合にいえることであり、その場合には薬局方で規格化することが望ましい。

複雑な機能： 多くの添加剤は、もともと多機能であり、様々なグレードに造られる。添加剤を製剤に処方する目的は多様であるから、供給元がそれらすべてに合致する FRC を測定するのはほとんど不可能である、という主張が添加剤メーカーからは出されている。

用途はユーザー次第： 添加剤ユーザーである製剤メーカーは、その添加剤の使用目的を供給元に伝えないこともある。供給元が本来は意図していないような応用に使われることもあるから、必要な FRC を設定するのは必ずしも容易ではない。

C-5-1-4: 優れた添加剤とは

薬局方の各条規格が、各条品目の有する物理的、化学的特性や純度について、使用者に必要な情報を提供し、望ましい品質水準を示すために設定さ

れ、優良製品としての選択基準になるとすれば、優良な添加物の定義もある程度定めておくべきである。添加剤に関して、優良とする基準については、以下の4つがあろう。

- ① 多機能であること。通常、流動促進剤、滑沢剤、付着防止剤、結合剤、崩壊剤のうち2つ以上の機能を一つの成分で合わせもつ。
- ② 少量の使用でも機能性を発揮（バッチサイズの増大や薬物含量の増大を可能にするような、高い性能を持つ）。
- ③ 複雑な processing は必要とせずに、直接圧縮プロセスで理想的に働く。
- ④ 自らが有している高度の性能特性を、処方された製剤全体に均等に発揮する。

これらの特性を有している場合には、何らかの規格上の記載によって、その旨の情報を薬局方利用者に伝えることも考慮するべきなのかもしれない。

C-5-2: FRC の各条への取り込みについて EP の提案とその反響

C-5-2-1: EP の作業

EP は、添加剤の各条でその物質の確認、純度、含量についての規格を設定するばかりではなく、最終製剤の製造性や挙動に影響を与えそうな物理的特性をもつ添加剤の各条に、FRC という見出しのもとにその物理的特性を収載する。ただし FRC に関しては non-mandatory とし、試験実施を必須とせず、判定基準にも用いないとすることを提案し、既に一部実行している。同時に、粉体の粒子径のような新しい FRC を導入し、添加剤の意図された用途にしたがってそれらを収載する。

原則として、局方の general chapter に既にある、あるいは近い将来入れられる適切な方法を、FRC セクションに示す。この新しいセクションは、EP 利用者である製剤メーカーおよび行政機関のための情報として与えられるということが明記されている。

なお、各条への FRC の収載の他に、EP は FRC

に関する情報提供のための general chapter を作成している。その最新のバージョンは 2007 年 3 月に EP 委員会によって採択された。この chapter の意図するところは、局方のユーザーに FRC の概念について知らせ、特定の各条の FRC section の適切な利用法を説明することである。

C-5-2-2: EP 提案に対する賛否意見

上記の EP の提案に対して賛否両論があるが、添加剤メーカーは概して FRC を各条に収載することには反対している。

FRC の重要性は理解： 添加剤メーカーも、FRC 試験の必要性や、それが製剤の品質に対して持つ重要性については十分理解している。すなわち、製剤メーカーが、キーとなる FRC 特性の変動を理解し、添加剤メーカーが供給できる FRC の恒常性に基づいて、最適な処方やプロセスを設定することには支持を表明している。

基本的に必要な FRC は収載： FRC の中でも、添加剤の基本的なタイプを同定するのに必要な物理的特性（ポリマーの粘度や置換度など）を各条に収載することについての反対意見はない。むしろ、これらの特性は各条の中の mandatory section に入れる方が良く、添加剤メーカー側も主張している。

General chapter： 添加剤の特性を各条に収載するのではなく、添加剤の適切な特性を評価するための系統的なプロセスについての指針や、それに関連した試験法で、ある特定の医薬品の応用に役立つような試験法についての指針を示すような general chapter を薬局方に設定することには賛成する意見が多い。

C-5-2-3: 添加剤メーカーの反対理由

添加剤メーカーの意見は IPEC に代表されるが、添加剤各条に FRC 試験を収載することは、non-mandatory だと明記するか否かにかかわらず、間違った方法だとして反対している。反対の理由は幾つかあげられているがその主なものを示す。

Non-mandatory だとしても理解されない： 多くの場合、添加剤を購入するのは、分析部門で

はなく、行政からのコメントを心配して局方規格の遵守しか考えない購入部門である。彼らは規格全体をみて、必要であろうとなかろうとすべてを要求する。

用途による試験選択ができない： 用途から見て不要な試験、たとえば、乳糖をフィルムコーティングで利用する場合には、粒子径は全く必要がないが、乳糖の各条に粒子径が FRC として載っていると、必要がなくてもその試験を行わなければならない。

不要な試験を促し必要な試験がおろそかになる： 上記のような場合、意図する使用には必要のない試験を、製品にコストを上積みしてでも、添加剤ユーザーやメーカーが行うことになる。さらに、真に問題になる特性を同定するために必要な工程開発評価を、やる必要がないのだと、ユーザー会社に思わせてしまうことになるかもしれない。

ユーザーの責任： ユーザーだけが特定の添加剤についての FRC 試験の持つ意味を知っているので、添加剤にとっての適切な FRC は、特定の医薬品とその製造プロセスに関して責任があるユーザーが決めるべき。一般的に適用できる FRC についての規格などは、どんな添加剤にもないという考えである。

規格と異なる FRC 製品を失う恐れ： 局方規格に示された物質とわずかに異なる FRC 値の添加剤を必要とする少数のユーザーがその製品を失うことになる場合もある。

国際調和への影響： 各条規格の国際調和に際しては、往々にして最も厳しい規格に行きつくことになる。

C-5-3: JP 各条への FRC 取り込みに関する考察

以上述べて来た FRC の意義および最近の EP の提案に対する賛否の論議等を踏まえて、日本薬局方各条における FRC の取扱についてあるべき方向を考察した。

C-5-3-1: 局方各条での FRC の現状