

各条の規格は、安全性の見地から許容される品質を規定するために設定することが必須である。各国薬局方では多くの場合、化学的純度試験が FRC の試験によって補足されてきた。例えば、高分子の見かけの粘度や置換度などの試験は健康リスクを直接表すものではないが、最終製剤の安定性や体内挙動にとっては非常に重要な添加剤特性である。

したがって、添加剤各条の多くにおいては、最終製剤の製造と挙動にとって必要な物理的特性としての FRC の記載は原則として必要である。またそれらのいくつかは限度値を記載しても良いと考える。

C-5-3-2: FRC 各条収載の目的

各条に FRC を収載する意図は、重要な物理特性についての適切な測定法を示すことである。決して一定値の、あるいは一定範囲内の FRC をもつように定めるためではない。

したがって、できるだけ適切な試験方法を記載することが必須である。しかし原則として許容基準値等は記載せず、判定基準としないことを明記する必要がある。

FRC についての適切な試験法の記載は、添加剤の供給元とユーザーである製剤メーカーとの間の情報伝達に役立つことは間違いない。

C-5-3-3: FRC に規格値をつける場合

これまでの PDG で同意されたセルロース誘導体の国際調和各条では、見かけの粘度の測定方法を記載しており、表示しなければならない名目上の粘度の許容基準を示している。例えばヒプロメロースの各条にある見かけの粘度試験は、望んでいるグレードのヒプロメロースかどうかをユーザーが確認できるようにするために必要である。これは確認試験の一つとも考えられる。したがってその試験は各条中の判定基準となる部分 (mandatory 部分) に残される。

他の場合でも、局方に記載された十分確立している許容基準に基づいてそれぞれの規格を作っている場合には、高分子の表示上の粘度の許容基

準を規格値としても良いと、添加剤の製造者とユーザーの両者が考えている。

C-5-3-4: ラベル表示

FRC について、試験法のみを記載して規格値を定めないという観点から見て、添加剤供給者とユーザーとの間の情報を確実に伝えるために、各条にラベル表示の要求をすることは望ましいという考えもある。しかし、添加剤が、多目的に使用され、用途が異なる場合には問題の FRC が全く関係なくなることがあることを考えると、ラベル表示を各条で求めることにも矛盾が生じる。

ラベル表示は、用途が一定であり、その用途に対して FRC 測定値が大きな意味を持つ場合に限定されるべきであると考えられる。

C-5-3-5: 各条か general chapter か

FRC 試験法を個々の各条に記載せず、general chapter に集めることは、薬局方のユーザーにとっては必ずしも便利とはいえないであろう。多くの場合、最善の FRC 試験法はその添加剤に特有であるからである。もちろん、粒子径分布のように general chapter に記載できるような、かなり単純な FRC もある。しかし、このような例は僅かであり、特定の各条に記載することを原則とすることが望ましいと考える。

C-5-3-6: 医薬品製造の新しいガイドラインから見た FRC の取扱い

FRC に関する記載を添加剤各条の中に入れようとする考えは、ICHQ8 ガイドライン案など、新しいガイドラインに示されている医薬品製造における最近の発展の流れから見て妥当であると考えられる。これらのガイドラインには、承認申請にあたり、選択した添加剤やその濃度を明示し、最終製剤の製造プロセスや機能性に関与する添加剤の特性を示すべきだとされているからである。

さらに、ICHQ8 ガイドラインの主要な意味合いは、行政当局と企業が、"quality by testing" から、製剤の life cycle にわたってプロセスを積極的に理解し改善する "quality by design" へと移行する

ことにある。添加剤の物理的および化学的特性の変動などの処方の変動も quality input 変動として考慮されなければならない。そして、適切な規格設定の基礎として、添加剤の FRC と製剤の functionality の関係を調べなければならない。

C-5-3-7: IPEC の反対意見に対する見解

IPEC の反対意見の最も大きいものは、記載されている FRC が non-mandatory であると明記されていても、ユーザーの希望あるいは知識のないものの判断により、掲載されたすべての FRC のために、必要のない余分の試験をさせられる可能性が大きいというものである。現にそのような経験があるという。

これは "non-mandatory" の解釈の徹底不足であって、判定基準としないこと、必要な場合にのみ必要な試験を選択できること、などが、添加剤の供給、使用、あるいは評価にかかわるすべての関係者の共通認識となれば解決されると考えられ、それはさほど長時間を要するとは思えない。この問題で薬局方への FRC 掲載の本質についての論議を乱すことがあってはならない。

添加剤品質、特に FRC の試験は添加剤ユーザーである製剤メーカーの責任であるという意見があるが、それは当然である。行うべき試験は医薬品製造の場から決められるべきであり、決して薬局方が決めるものではない。

規格を決めるとそれを外れる有用な添加剤が入手し難くなるという指摘は、FRC の試験法だけ決めて規格値を定めず、またラベルも要求しなければ問題は起こらない。

ある国の薬局方の添加剤各条に FRC が掲載されることで各条の国際調和を困難にするというコメントがあるが正しくない。FRC に関しては、他の特殊な項目と同様、採用の有無は各薬局方に任されている。むしろ今後、FRC に関する議論が PDG で活発に行われ、添加剤の各条への掲載が検討できれば、非常に有益であると考えられる。

C-6 : 理化学試験法の改正に関する研究

高周波誘導結合プラズマ発光分光法 (ICP-AES、Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectrometry) は無機金属元素の代表的な分析法であり、(1) ほとんどの元素について超微量レベルの分析ができる、(2) 検量線の直線範囲 (ダイナミックレンジ) が 4~5 桁と広い、(3) 多元素を同時かつ迅速に分析可能である、(4) 広範囲の元素について高感度・高精度に定量ができる、などの特徴がある。このような分析化学的長所を有する ICP-AES は、材料分析をはじめ最近では環境分析などの分野においても益々普及しつつあり、製薬産業における分析法としても有望と思われる。

そこで、ICP-AES の日本薬局方一般試験法への掲載のための基礎的検討として、関節リウマチの治療薬：金チオリンゴ酸ナトリウムを例にとり、試料溶液中からの 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た。

C-6-1 : 最適 pH の検討

陰イオン交換樹脂 TOYOPAK DEAE (東ソー製) を用いて試料の濃縮を行った。試料溶液は Au 標準原液を Britton-Robinson の緩衝液で希釈して 10 ppm としたものを 10 mL 調製した。DEAE カートリッジへの Au の吸着率の pH 依存性 (2.0 ~ 12.0) を調べたところ、酸性領域においては Au (III) は DEAE カートリッジに 100 % 吸着したが、pH 7.0 以上では pH が上昇するのに伴って吸着率が徐々に低下した。強酸性領域と弱酸性領域を比較すると、強酸性領域の方が多少 pH が変化しても吸着率 100 % を維持できることから、以後強酸性である pH 2.0 で実験を行った。

C-6-2: 試料溶液量の検討

試料溶液量の違いによる DEAE カートリッジへの Au (III) の吸着率の変化を検討した。試料溶液は Au 標準原液を Britton-Robinson の緩衝液 (pH 2.0) で希釈して 10 ppm としたものを調製した。試料溶液量は 10, 20, 30, 40, 50 mL の 5 種類とし、試料溶液量

を変化させて各々の場合におけるDEAEカートリッジへのAu(Ⅲ)の吸着率の変化を調べた。試料溶液の量を10~50 mLに増やしても、DEAEへのAu(Ⅲ)の吸着率はほぼ100%となり、試料溶液中の金成分はほぼ全てカートリッジに吸着された。試料溶液量がDEAEカートリッジへのAu(Ⅲ)の吸着率に及ぼす影響はほとんどないと考えられるが、以降吸着率が最も高かった試料溶液が10 mLという条件を適用して実験を行った。

C-6-3: 最適溶離液の検討

吸着後、カートリッジからAu(Ⅲ)を溶離させる最適溶離液の検討を行ったところ、溶離液が亜硫酸アンモニウム水溶液(1Mおよび0.5M)、硫化ナトリウム(1M)のとき、80%以上の回収率を得ることができた。一番回収率の良かったのは1M硫化ナトリウム水溶液を溶離液として用いたときであるが、硫化ナトリウム水溶液はICP-AESでの分析に際してAuと分光干渉を起こしている可能性が考えられたため、以降、回収率の良かった0.5M亜硫酸アンモニウム水溶液を溶離液として用いて濃縮倍率の検討を行った。

C-6-4: 濃縮倍率の検討

C-6-3では試料溶液量と溶離液量が共に10 mLであるので、事実上濃縮が行われていない。そこで、0.5M亜硫酸アンモニウム水溶液を溶離液として用いて、濃縮倍率の検討を行った。溶離液は500 μ Lを1フラクションとして20フラクション(10 mL)まで溶離させた。シリンジにDEAEカートリッジを結合させ、イオン交換水で数回洗浄した。フラクション2(累計試料溶液量が1 mL)のとき、フラクション中のAu(Ⅲ)の濃度は最大となり、その後は徐々にAu(Ⅲ)の濃度は減少した。また、フラクション11以降はAu(Ⅲ)の濃度はわずかで、ほぼ検出されていないことから溶離液量はフラクション10まで(つまり5 mL)で十分なのではないかと思われた。

C-6-5: Au(Ⅲ)の選択濃縮性の検討

試料溶液はAu標準原液及びNa, K, Ca, Mg, Cu, Fe, Zn, Ba, B, Pの標準原液をBritton-Robinsonの緩衝液(pH 2.0)で希釈して10 ppmとしたものを10 mL調製した。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0.5M亜硫酸アンモニウム水溶液5 mLで溶離させた。溶離液を精製水で25 mLに希釈したものをICP-AESで測定した。Au(Ⅲ)に関しては90%の回収率が得られた。更に、その他の金属に関しては最も回収率の高かったKでも2.98%の回収率に留まっており、Au(Ⅲ)が選択的に濃縮され、濃縮操作によってその他の金属は除去できたということが言える。

C-7: 物性試験法の改正に関する研究

粉末状原薬及び添加剤の粉体物性の評価方法を確立するために、各種の試験法がUSP及びEPから提案されている。日本薬局方でもこれらの動向を踏まえて国際調和のための新しい試験法を可及的速やかに収載すべく検討を重ねてきた。多岐にわたるこれらの物性の中で、粒子径と粒度分布は製剤工程の円滑化と製剤(特に経口固形製剤)のバイオアベイラビリティに直接に関係するため、これらの物性をあらかじめ的確に把握しておくことは、製剤開発の原点において必須の要件である。

粒子径測定法については、これまでにふるい分け法と光学顕微鏡法が国際調和試験法として、局方に取り込まれた。これらの測定法に引き続き、現在、EPから提案されているレーザー回折法による粉体粒度測定法が国際調和に向けて3極で審議中(Stage 5A)であるが、日局でもひとまず15局において[参考情報]として収載された。本分担研究者はこれまでレーザー回折法を取り上げこの原理に基づいて製造された装置8機種を用いて共通試料(沈降炭酸カルシウム)の粒子径分布の測定結果を比較・検討したが、これらの

実験における試料の分散方法は湿式であった。そこで、試料の分散法を乾式で行った際における問題を抽出することを主眼として本研究を実施した。

C-7-1: 乾式分散法において粒子系分布に影響を及ぼすと考えられる因子の検討

乾式分散法において粒子径分布に影響を及ぼすと考えられる因子は、①試料の分散圧力及び②試料濃度である。2種類の試料について、以下にこれら2つの因子の影響を検討した。

C-7-1-1: 沈降炭酸カルシウム

1) 分散圧力の影響

噴射式乾式測定においては、分散圧力が試料の分散状態を決定する主たるパラメータである。通常、圧力が高くなるほど良好な分散状態が得られる。そこで、分散圧力を3水準(0.2、0.3、0.5 MPa)に変化させて測定結果に及ぼす影響を検討した。

その結果、分散圧力が比較的低压(0.2及び0.3 MPa)の場合には粒子系分布データの再現性は概ね良好といえるが、高压(0.5 MPa)になるとデータはばらつきがやや大きくなる傾向が認められた。これは比較的粗粒子を含む試料を測定するときに、噴射圧力を高くした時にみられる一般的傾向である。この原因は不明であるが、噴射圧力が高くなるほどノズルの先端から噴射される試料粒子(一種のエアロゾル)の均一性が悪くなるためではないかと推測される。圧力が0.2及び0.3 MPaの場合には、両条件下での測定結果の間には有意であると考えられるほどの乖離はない。したがって、条件的にはいずれの圧力を採用しても問題はないと考えられた。

2) 試料濃度の影響

噴射式乾式測定における試料濃度を決定するパラメータである。ターンテーブルの回転速度を1, 2, 3(ターンテーブル速度調整用ボリュームの目盛)に変化させて測定結果に及ぼす影響を検討した。ここで、回転速度が大きくなるほど、試料濃度は増加する。なお、この場合、分散圧力

は0.3 MPaに固定し、粒子屈折率は1)の場合と同じである。

その結果、回転速度が同一の3つのデータ間にはばらつきは認められず、さらに異なる回転速度間での測定結果の間でも有意な数値の差は認められなかった。なお、9つのデータから得られたメジアン径の平均値(21.6 μm)は、湿式分散法において8社の装置を用いて行った際の平均値(18.7 μm)と極めて近似しており、メジアン径に関しては湿式法と乾式法の間には有意な相違はないといえる。

これらに対して、回転速度が高くなるほど散乱光強度は増加しており、測定室内での試料濃度が増大した。一般的傾向として、試料濃度が高くなるほど、多重散乱の影響により粒子径分布曲線はやや微粒子側へシフトする。ただし、本試料については、この濃度範囲内ではデータに対する悪影響は認められなかった。

そこで各データの光強度分布曲線を最大強度においてノルマライズした。レーザー回折・散乱法においては、光強度分布曲線の形状によって粒子径分布が決定されるので、最大強度でノルマライズした光強度分布曲線が同じ分布を示せば、粒子径分布としても同一になる。9つのデータ間には大きな差異は認められず、これらの結果からターンテーブルの回転速度、すなわち、試料濃度がデータに及ぼす影響は微小であることが判明した。

C-7-1-2: タルク

分散圧力を0.3MPaとし、ターンテーブルの回転速度を1, 2, 3に変化させて試料濃度が粒子径分布に及ぼす影響を検討した。

その結果、回転速度2による結果の方が4による結果よりも、ばらつきが大きかった。これは2のときには光強度分布曲線が低く、結果的にS/N比が悪くなってしまったことに起因していると考えられる。これに対して、4の場合の方が光強度は大きく出ており、データのばらつきも小さかった。

そこで、光強度分布曲線を最大強度においてノルマライズしたところ、沈降炭酸カルシウムの場合と同様に、6つのデータ間にはばらつきはあるものの、何らかの傾向をもった差異は認められなかった。

これらの結果から、ターンテーブルの回転速度、すなわち、試料濃度がデータに及ぼす影響は小さいことが判明した。

C-8：製剤試験法の改正に関する研究

製剤試験法である溶出試験は第15改正日本薬局方で国際調和文書を取り込んだが、いくつかの問題点が残されている。その一つとして、溶出試験装置の適格性評価の手法がある。国際調和の場において、装置の適格性試験のために、USPはUSPカリブレーターの使用を取り込むよう提案したが、JPとEPが反対し、機械的な校正が良いという方向性が示された。しかし、我が国では、現在もUSPのカリブレーターが、機械的な校正と共に使用されており、二重の校正を実施している例が多い。しかし、USPカリブレーターの規格値の範囲が広く設定されており、実際の校正ツールとして有効性が疑われることも少なくない。そこで、一昨年大きく錠剤の特性が変わり、更に昨年その判定値が大きく変更されることとなったカリブレータのプレドニゾン錠 (Lot.P) を用いて、その判定値の妥当性を検討した。また、昨年10月にFDAから提案された溶出試験器の機械的校正の手法のためのガイドライン案につき、我が国での機器校正の実情を踏まえながら妥当性を検討した。

C-8-1: カリブレータのプレドニゾン錠 (Lot. P) の各脱気法における溶出率

蒸留水を各脱気法（無加温2時間攪拌、一定温度加熱2時間攪拌、USP方式）に従って脱気後、プレドニゾン錠 (Lot. P) の溶出試験を実施した。

その結果、いずれの脱気法による試験も新しい規格には適合したが、改正前の規格範囲では、

USP法による場合には、下限ぎりぎりの溶出率となった。またUSP法では、脱気が弱いほど、溶出率のばらつきは大きいものの、無加温2時間攪拌条件で、より空気を混合した状態でも、6個の全ての溶出率が許容範囲内にあり、装置の状態が良ければ、Lot.Pによる試験では、脱気状態が悪くとも、検出できないことが明らかとなった。

C-8-2: 脱気方法と溶存酸素の関係

脱気効率をより客観的に捉える手段として、試験液中の溶存酸素を測定した。脱気後、ベッセルに入れ、37℃になってからの試験液中の酸素飽和度を経時的に(0-60分)測定したところ、初期の酸素飽和度の高い試験液では、経時的に飽和度は減少し、脱気により酸素飽和度が低下していた試験液では、経時的に酸素飽和度は増加した。

次に2時間攪拌時の温度を変化(20-45℃)させ、酸素飽和度の変化を測定したところ、酸素飽和度の初期値は、加熱温度の上昇と共にほぼ直線的に減少した。従って、加熱温度はできるだけ高くした方が脱気効果は高いと思われた。

C-8-3: プレドニゾン錠の Lot. P と Lot. M における脱気の溶出率に及ぼす影響と規格幅の関係

平成13年度の厚生労働科学研究で実施したプレドニゾン錠の Lot. M に対する類似の試験結果と、今回の Lot. P における試験結果を比較したが、いずれのロットでも、試験液中の酸素飽和度が高くなると、プレドニゾン錠の溶出率は高くなった。両方の Lot における溶出率変化は10%程度であるが、許容される規格の幅が Lot. P ではるかに広いため、脱気が悪い状態でも、Lot. P での検出の可能性がより低いことが明らかとなった。

C-8-4: FDA の機械的校正のガイダンス案

2007年10月に、FDAは溶出試験器の機械的校正に対するドラフトガイダンス(四方田千佳子分担研究報告資料参照)を公開し、90日以内にパブリックコメントを求めた。

ガイダンス（上記分担研究報告資料1、2）では、まず溶出試験器の校正の歴史的流れを述べている。溶出試験装置を校正する方法として、化学的な方法と機械的な方法が使用されていたが、1978年に、50mgのプレドニゾン錠（Upjohn製）と300mgのサリチル酸錠が、それぞれ崩壊型、非崩壊型のカリブレーター錠としてUSP標準品に設定され、これ以後、化学的校正が主流となっていく。他方、1979年に、CDERの医薬品分析部（DPA）は、パドル法（装置2）で試験液中の溶存ガスとベッセルの中心度に極めて鋭敏な市販の10mgのプレドニゾン錠を見出し、DPAでは、およそ20年間、この錠剤を内部カリブレーター錠として使用していた。50mgのプレドニゾン錠の供給中止のため、1999年に、USPは50mgのプレドニゾン錠を、DPAのものと同処方が類似している10mgのプレドニゾン錠と切り替えた。

DPAの10mgのプレドニゾン錠と違い、新しいUSP10mg錠は時間とともにパドル法では低い溶出結果を、バスケット法では高い溶出結果を出す傾向があり、プレドニゾン錠標準品（10mg）の許容限度の規格値は、多くの試験室による共同検定に基づいており、多くの試験室から提出されたデータの広範囲をカバーするように設定されている。さらに、安定性の問題のため、USPは限度値を変更せざるを得なかった。ガイダンス中には、最新のLot（P0E203）では、装置2で37～70%、装置1で47～82%の広範囲となっていると記載されているが、前述のようにこの規格値もその後変更された。

このように、USPカリブレーター錠の変遷により、溶出試験装置の評価が困難になったとして、FDAは代替えのアプローチとして、機械的校正のガイダンスを提案した。ガイダンスの中では、機械的校正の手順書の例として、CDERのDPAで適用されている方法が挙げられ、カリブレーター錠の代わりに機械的校正を適用しても、十分に有効であると結論している。

C-8-5: DPAの機械的校正の手順書

DPAの機械的校正の手順書は、1. 目的、2. 範囲・方針、3. 責任、4. 背景、5. 参照、6. 手順、7. 記録、8. 用語集、9. 添付書類の項目からなる。

6. 手順においては、まず「装置のセットアップ」そして「メンテナンス」の要件が記され、次に「機械的較正」の手順が記されている。

この「機械的較正」は、(1)回転軸の偏心度、(2)パドル及びバスケットの回転軸の垂直度、(3)バスケット偏心度、(4)容器の中心度、(5)容器の垂直度、(6)バスケット及びパドルの深さ、(7)回転スピードからなる。

これに続いて、「操作」上の注意点が記されている。これに加えて「その他の変動要因」として、(1)バスケットの回転軸、(2)シンカー についての注意すべきポイントが記されている。

C-9: 医薬品の名称、化学名及び構造式の改正に関する研究

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収載され、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、医薬品に関する情報の記載方法の規範を示しており、波及効果は大きい。このような観点から、JPの記載内容は、

- 1) 科学的に正しいこと、
 - 2) 整合性があること、
 - 3) 国際的に調和していること、
 - 4) 情報の電子化に対応していること、
- が必要要件となる。

本研究では、日局収載医薬品（JP品目）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（以上を、名称関連事項と略す）について、先に示した観点から記載内容を調査し、検討課題を抽出することを目的とした。

近年、多くの生物薬品が開発され上市されており、今後は、JP への収載品目数も増加すると予測される。このような状況下、今年度は、INN による定義を中心に、生物薬品類の命名法について調査を行った。

C-9-1: 生物薬品類の命名法

1) システム

生物薬品の国際一般名 (INN) は、化学薬品と同様に WHO の INN 委員会で決定される。生物薬品も化学薬品と同様に、多くの場合、医薬品の分類 (薬効、構造、作用部位など) ごとにシステムが決められ、これらのシステムを用いて INN が命名される。たとえば、「som-」は成長ホルモンに関連する医薬品、「-stim」はコロニー刺激因子類、「-mab」はモノクローナル抗体などである。

以下に、生物薬品類の命名に用いられるシステムとその定義を示した。

- actide : 副腎皮質刺激ホルモン様合成ペプチド
- ase : 酵素
- cept : 受容体分子
- cog : 血液凝固因子
- cogin : 血液凝固カスケード阻止因子
- ermin : 成長因子
- ganan : バクテリアの膜透過性を増大するポリペプチド性抗生物質
- irudin : ヒルジン誘導体
- kin : サイトカイン/インターロイキン
- kinra : インターロイキン受容体拮抗薬
- mab : モノクローナル抗体
- nercept : TNF- α 阻害薬
- parin : ヘパリン及び低分子量ヘパリン
- poetin : エリスロポエチン
- pressin : 血管収縮薬及びバソプレシン誘導体
- relin : 下垂体ホルモン放出促進ペプチド
- relix : ホルモン放出抑制ペプチド
- rsen : アンチセンスオリゴヌクレオチド
- som- : 成長ホルモン
- stim : コロニー刺激因子

-tide : ペプチド/糖ペプチド

-tocin : オキシトシン誘導体

また、インスリン類、インターフェロン類、アンチトロンビン類などにはシステムがなく、学術用語と同じ

Insulin : インスリン

Interferon : インターフェロン

Antithrombin : アンチトロンビン

などがそのままグループ名として INN の命名に用いられる。

なお、最近 INN 委員会で決まった遺伝子治療薬の命名法については省略し、また別の機会に調査することにした。

2) サブシステム

医薬品の分類をさらに小分類に分ける必要がある場合は、システムから派生したサブシステム (sub-stem) が用いられる。

たとえば、成長因子類を表すシステム「-ermin」では、

-bermin : 血管内皮成長因子

-dermin : 上皮成長因子

-fermin : 繊維芽細胞成長因子

-filermin : 白血球増殖阻止因子

-nermin : 腫瘍壊死因子

-otermin : 骨形成因子

-plermin : 血小板由来成長因子

-sermin : インスリン様成長因子

-termin : トランスフォーミング成長因子

などのサブシステムが INN 委員会で決められている。

3) アミノ酸配列の差違の表示

同一のシステムに属するペプチドあるいはタンパク質性医薬品でアミノ酸配列が異なることを示す場合には、システムに接頭語あるいは接尾語を付加してアミノ酸配列の違いを区別する。

接頭語を付加して区別する例として、たとえばインターロイキン2の場合、システムは「-leukin」

であるが、Celmoleukin（セルモロイキン）と Tecceleukin(テセロイキン)は、N 末端のメチオニル基の有無が異なる。

接尾語を付加して区別する例として、たとえば、インスリン類の場合、Insulin Aspart(インスリンアスパルト)は、ステム「Insulin」に「Aspart」を付けた 2 語式(two-word name)の命名で、アミノ酸配列の違いを区別している。

4) 糖鎖の差違の表示

糖タンパク質や糖ペプチド医薬品で、アミノ酸配列は同一であるが糖鎖部分の構造が違う場合には、ギリシャ文字を略さずに記載したアルファ、ベータ、ガンマ (alfa, beta, gamma) 等を用いた 2 語式の命名で糖鎖構造の違いを区別する。

例えば、「-poetin」はエリスロポエチン類のステムであるが、糖鎖の異なるものは、Epoetin Alfa, Epoetin Beta, Epoetin Gamma 等、命名されている。

しかし例外もあり、インターフェロン類では、糖鎖の違いではなくインターフェロンの小分類を区別するためにギリシャ文字が用いられている。

5) 遺伝子組み換え技術を用いて製造された生物薬品

JAN では、遺伝子組換え技術を用いて製造された生物薬品の正名には INN の後に括弧書きで(遺伝子組換え)、英名では(Genetical Recombination)と記載し、遺伝子組換えであることを明示する。本報告では、以下(遺伝子組換え)は省略する。

C-8-2: 生物薬品類の定義されたステムに関する各論

1) -actide : 副腎皮質刺激ホルモン様合成ペプチド

「-actide」は、副腎皮質刺激ホルモン様作用を有する合成ペプチド類を示すステムである。

2) -ase : 酵素

ステム「-ase」は、酵素類を示す。「-ase」は、

さらに

-uplase : ウロキナーゼ型プラスミノーゲンアクチベーター

-teplase : 組織プラスミノーゲンアクチベーター

-diplase : プラスミノーゲンアクチベーター及び他の酵素との融合タンパク質

-lipase : リパーゼ活性をもつ酵素

-dismase : スーパーオキシドジスムターゼ活性を持つ酵素

などのサブシステムに分けられる。

「-ase」は、タンパク質分解酵素類のサブシステムとしても使用される。

3) -cept : 受容体分子

受容体分子類を示すステム「-cept」は、受容体のターゲット分子を示す文字を「-cept」の前に挿入して、以下のサブシステムに分類される。

-bercept : 血管内皮成長因子受容体

-cocept : 補体受容体

-farcept : インターフェロン受容体

-lefacept : リンパ球機能関連抗原 3

-nacept: インターロイキン 1 受容体

-tacept: CTLA-4 受容体

-vircept : 抗ウイルス受容体

4) -cog : 血液凝固因子

ステム「-cog」は、血液凝固因子類を示す。サブシステムとして、

-eptacog : 第Ⅶ因子

-octocog : 第Ⅷ因子

-nonacog : 第Ⅸ因子

がある。

5) -cogin : 血液凝固カスケード阻止因子

ステム「-cogin」は、血液凝固カスケード阻止因子類を示す。

6) -ermin : 成長因子

「-ermin」は、成長因子類に共通のステムである。成長因子の種類ごとに下記のようなサブシステムが決められている。

-bermin : 血管内皮成長因子

-dermin : 上皮成長因子

-fermin : 繊維芽細胞成長因子

-filermin : 白血球増殖阻止因子

-nermin : 腫瘍壊死因子

-otermin : 骨形成因子

-plermin : 血小板由来成長因子

-sermin : インスリン様成長因子

-termin : トランスフォーミング成長因子

7) -gagan : バクテリアの膜透過性を増大するポリペプチド性抗生物質

「-gagan」は、正確にはプレステム (pre-stem) である。

8) -irudin : ヒルジン

ステム「-irudin」は、ヒルジン誘導体を示す。

9) -kin : サイトカイン/インターロイキン

「-kin」は、サイトカインの中の一類の分子種であるインターロイキン (interleukin) 類を示すステムである。

ステム「-kin」は、

-leukin : インターロイキン 2

-elvekin : インターロイキン 11

-nakinra : インターロイキン 1 受容体アンタゴニスト

を示すサブステムに分類される。

10) -kinra : インターロイキン受容体拮抗薬

ステム「-kinra」は、インターロイキン受容体拮抗薬を示す。

ステム「-kinra」には、

-nakinra : インターロイキン 1 受容体拮抗薬

-trakinra : インターロイキン 4 受容体拮抗薬

のサブステムがある。

11) -mab : モノクローナル抗体

モノクローナル抗体類を示すステム「-mab」は、

-omab : マウスモノクローナル抗体

-ximab : キメラモノクローナル抗体

-zumab : ヒトモノクローナル抗体

-umab : ヒトモノクローナル抗体

などのサブステムに分けられる。

なお、Basiliximab、Infliximab に含まれている「-liximab」の中の「-li-」は、免疫機能調整薬を

示すサブステムである。

また、Rituximab に含まれている「-tuximab」の中の「-tu-」は腫瘍を標的とすることを示すサブステムである。

12) -nercept : TNF- α 阻害薬

ステム「-nercept」は、TNF- α 阻害薬を示す。

なお、TNF- α 阻害薬として他に Infliximab (インフリキシマブ) があるが、インフリキシマブにはキメラ抗体のステム「-ximab」が使われている。

13) -parin : ヘパリン及び低分子量ヘパリン

ステム「-parin」は、ヘパリン類及び低分子量ヘパリン類を示す。

14) -poetin : エリスロポエチン

ステム「-poetin」は、エリスロポエチン類を示す。

Epoetin Alfa (エポエチン アルファ)

Epoetin Beta (エポエチン ベータ)

の Alfa、Beta はアミノ酸配列が同一であるが、結合している糖鎖の分布が異なっている。

15) -pressin : 血管収縮薬及びバソプレシン誘導体

「-pressin」は、血管収縮薬及びバソプレシン誘導体を示すステムである。

16) -relin : 下垂体ホルモン放出促進ペプチド

「-relin」は、下垂体ホルモン放出促進ペプチドを示すステムである。放出促進の対象となるホルモンによって以下のサブステムに分類される。

-relin : 黄体形成ホルモン放出ホルモン誘導体

-morelin : 成長ホルモン放出促進ペプチド類

-tirelin : 甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン誘導体

その他、ステム「-relin」を持つ JAN 登録品目として、

Corticotropin (Human) (コルチコレリン(ヒト))

がある。コルチコレリン (ヒト) は、副腎皮質刺激ホルモンの放出を促進するホルモンである。

17) -relaxin : ホルモン放出抑制ペプチド

ステム「-relaxin」は、ホルモン放出抑制ペプチド類を示す。

18) -rsen : アンチセンスオリゴヌクレオチド

ステム「-rsen」は、アンチセンスオリゴヌクレオチド類を示す。

19) som- : 成長ホルモン

ヒト成長ホルモン類には、ステム「som-」を用いる。また、ヒト以外の動物種由来の成長ホルモン類は、動物種を示す語尾を加えて表記する。

-bove : ウシ

-por : ブタ

-salm : サケ

また、成長ホルモン放出促進ペプチドである Somatostatin (ソマトレリン) にもステム「som-」が使われているが、ソマトレリンについては、下垂体ホルモン放出促進ペプチド類を示すステム「-relin」の項で説明する。

さらに、成長ホルモン拮抗薬にも「-som-」が使用されている。

20) -stim : コロニー刺激因子

コロニー刺激因子類を示すステム「-stim」は、

-grastim : 顆粒球コロニー刺激因子

-gramostim : 顆粒球マクロファージコロニー刺激因子

-mostim : マクロファージコロニー刺激因子

-plestim : インターロイキン-3 類

-distim : 2 種類のコロニー刺激因子の融合タンパク質

などのサブシステムに分類される。

21) -tide : ペプチド/糖ペプチド

ステム「-tide」は、ペプチド/糖ペプチドを示す。

22) -tocin : オキシトシン誘導体

「-tocin」は、オキシトシン誘導体類を示すステムである。

C-8-3: 生物薬品類の学術用語がそのままステムとして使われているグループの各論

1) Antithrombin : アンチトロンビン

「Antithrombin」はアンチトロンビンⅢ類を示す。

2) Insulin : インスリン

「Insulin」はインスリン類を示す。

3) Interferon : インターフェロン

「Interferon」はインターフェロン類を示す。インターフェロン類では、アミノ酸配列が異なるインターフェロン類を区別するために、生化学で使われている alfa (アルファ)、beta (ベータ)、gamma (ガンマ) を使用している。また、必要に応じてさらに数字やアルファベットを付加したり、混合物の場合にはコードを付加することにより、遺伝子の違いやアミノ酸の違いを区別する。

Interferon 類のうち、Interferon Alfa (インターフェロン アルファ) 類では、

Interferon Alfa (NAMALWA)

(インターフェロン アルファ (NAMALWA))

Interferon Alfa (BALL-1)

(インターフェロン アルファ (BALL-1))

Interferon Alfa-2a

(インターフェロン アルファ-2a)

Interferon Alfa-2 b

(インターフェロン アルファ-2b)

Interferon Alfacon-1

(インターフェロン アルファコン-1)

Peginterferon Alfa-2a

(ペグインターフェロン アルファ-2a)

Peginterferon Alfa-2 b

(ペグインターフェロン アルファ-2b)

が JAN 登録品目である。

インターフェロン アルファ (NAMALWA) とインターフェロン アルファ (BALL-1) の (NAMALWA) と (BALL-1) は、細胞培養に用いた細胞を示す。これらは、アミノ酸配列は同じであるが培養に用いた細胞が異なるため糖部分の構造が異なる。

インターフェロン アルファ-2a とインターフェロン アルファ-2b の「-2a」「-2b」は、インターフェロン アルファとはアミノ酸配列が異なるサブタイプのバリエーションであることを示す。

インターフェロン アルファコン-1 は、人工的に設計された遺伝子の発現により組換え体で産

生されたインターフェロンである。

ペグインターフェロン アルファ-2a(およびペグインターフェロン アルファ-2b は、それぞれ、インターフェロン アルファ-2a ペグインターフェロン アルファ-2b を PEG 化したものである。

Interferon Beta (インターフェロン ベータ) 類では、

Interferon Beta (インターフェロン ベータ)

Interferon Beta-1a

(インターフェロン ベータ-1a)

Interferon Beta-1b

(インターフェロン ベータ-1b)

が JAN 登録品目である。

インターフェロン ベータ-1a は、天然型のインターフェロン ベータと同じアミノ酸配列で N-結合型糖鎖をもつ糖タンパク質である。また、インターフェロン ベータ-1b は、置換アミノ酸配列をもつ。

インターフェロン ガンマ類では、

Interferon Gamma-1a

(インターフェロン ガンマ-1a)

Interferon Gamma-n1

(インターフェロン ガンマ-n1)

が JAN 登録品目である。

インターフェロン ガンマ-1a は、対応する遺伝子を導入した組換え体で産生されるアミノ酸 146 個からなるタンパク質である。また、インターフェロン ガンマ-n1 は、ヒトミエロノサイト細胞株 HBL-38 をリポポリサッカライドで刺激して産生される、126、127、128、129 及び 138 個のアミノ酸残基からなる分子量約 15,000～26,000 の糖タンパク質の混合物である。

4) (-)follitropin : 卵胞刺激ホルモン

(-)lutropin : 黄体形成ホルモン

-gonadotropin : 性腺刺激ホルモン

5) Thrombomodulin : トロンボモジュリン

「Thrombomodulin」は、トロンボモジュリン類を示す。

D. 考察および結論

D-1 : 局方国際調和の促進に関する研究

2007 年度は 2 回の PDG 及び ICHQ4B が開かれた。PDG では、5 項目の一般試験法及び 1 項目の医薬品添加物が新規に国際調和に至った。改定項目数は、一般試験法が 3、医薬品添加物が 3 であった。これらは、2009 年 3 月もしくは、2011 年 3 月に日本薬局方 (JP) に収載予定である。また、PDG における調和手順書については、調和項目の改定内容に応じて、迅速に作業できる手順を規定すべく改定した。調和対象とされた全項目数に対する現時点までに国際調和した総計項目数は、一般試験法 35 項目中 25 項目、医薬品添加物 62 項目 36 項目となった。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) については、その遂行・推進に必要な事項と方策を定めた ICHQ4B ガイドラインが ICH Step 4 に達した。また、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に達した。現在、PDG と ICHQ4B で相互に連携をとりながら検討している項目は、当初 ICHQ6A で示された 11 項目の一般試験法のうち、9 項目である。科学技術等の進歩を受けて既存の PDG 国際調和文書に関する改定が一般試験法 2 項目、医薬品添加物 6 項目について提案されている。さらに薬局方の国際調和に関連して、(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、(2) EP の FRC (Functionality-related Characteristics)、(3) 医薬品添加物の微生物限度試験、(4) FAQ (Frequently Asked Questions)、(5) システム適合性の要求項目などが検討事項として提案されている。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。

D-2 : 化学合成医薬品の試験法及び各条の改正に関する研究

平成 20 年 2 月現在、製薬用水各条の改正案は

ほぼまとめ、内示して意見を募集する段階となっている。医薬品の製造において、水は最も基本的かつ重要な要素の一つである。医薬品の製造に使われる水（製薬用水）の品質を如何にして適切なレベルに維持・管理するかは、各製薬企業にとって重大な関心事であり、医薬品の品質保証の上でも極めて重要なことである。

今回まとまった製薬用水各条の改正案は、日局16に収載されることになると思われるが、既に参考情報に収載された「製薬用水の品質管理」の規定と相俟って、わが国における医薬品の品質保証に資するものと期待される。

なお、別添1～6の製薬用水各条改正案および参考情報「製薬用水の品質管理」改正案については、今後の内示に対して寄せられた意見に基づく日局製薬用水委員会における議論の結果、内容が変更されることがあり得る。

D-3： 生物医薬品の試験法及び各条の改正に関する研究

バイオシミラー／バイオ後続品の開発に関しては Nature 等の学術誌にも、バイオシミラー／バイオ後続品をめぐる動きが解説され、また、企業や規制側の取り組みについてもさまざまな角度から解析が行われている。

さまざまな議論の中から、規制的枠組みや必要とされるデータに関して、いくつかの点で差異があるものの多くの点でコンセンサスが得られつつある。特に、品質特性に関しては、独自に新薬と同等の恒常性と頑健性を確立し、その上で、目的とする既承認バイオ医薬品との同等性／同質性の比較試験を求めている。また、非臨床試験での安全性や薬理作用に関して、比較試験を要求しているが、不純物についての安全性に関しては必ずしも比較試験が必要ではないであろう。一方、臨床試験では、基本的には臨床 PK、PD さらに可能なら PK/PD 試験での先発品との同等性／同質性の比較試験が必要とされている。臨床 PK、PD、PK/PD 試験及び品質特性でのデータ等から、有効

性に関して同等性／同質性が充分推察される場合には、有効性の比較臨床試験の実施が不要の場合もあるとされている。しかし、こういった場合でも安全性に関しては、担保されているわけではないので、必要に応じて臨床試験や市販後調査での綿密な調査が必要となるであろう。

D-4： 生薬に関する試験法及び各条規格の改正に関する研究

今回の測定の結果、市場品のチンピ47検体には、ヘスペリジンが4.17%～8.08%の範囲で含有されており、その平均は6.13%であり、標準偏差は0.94%であることが明らかとなった。また、3社4種類のカラムを用いたシステム適合性試験の結果において、何れも良好な分離度及び相対標準偏差を示された。従って本試験法はチンピの成分含量測定法として設定可能であると考えられた。今後はさらに検体数を増やし検討する予定である。

ジュズダマはウルチ性であり、ハトムギはジュズダマの変種である。薬用に用いられるハトムギはモチ性のものが良品とされ、栽培時あるいは収穫地で選抜されてきたものと考えられる。かつて農林水産省が食用、飼料としてハトムギの栽培を奨励した時には薬用は念頭になかったため、ウルチ性、モチ性を考慮してはいなかったものと推測される。

北のはと、インドネシア・スマトラ産はモチ性100%であった。古来ハトムギがモチ性100%であったとすると、現在ウルチ性が混在するのは交配による影響と考えられ、選品時の指導により交配種の除去も不可能ではないと考えられる。ただし、現在の市場を許容するのであればモチ性の比率、及びそれに従った試験法の設定が必須であり、今後のさらなる検討が必要であると考えられた。

D-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

薬局方各条の中で、医薬品添加剤の FRC の意義と規格化について検討した。添加剤は、製剤中

に処方された後、様々な functionality を発揮するので、それを左右する物理的性質である FRC は添加剤の品質特性として極めて重要である。

しかし、FRC と製剤の functionality との関連は複雑であり 1 対 1 には対応しない。また同一の添加剤でも用途の違いにより、品質保証の上で必要となる FRC に差がでることが、他の化学薬品各条規格とは全く異なる添加剤独自の特徴である。

これらの事実を踏まえて、日本薬局方の見解としては、以下のような提案をしたい。

- ① 添加剤の FRC は、処方された製剤における functionality を左右するが、最適な FRC 値は添加剤製造側と添加剤ユーザーとしての製剤メーカーの間で確認すべきものである。
- ② 添加剤の FRC は、処方された添加剤の特色を表わす重要な項目であり、差別化、用途別の選択、品質の保証にも重要であるので、薬局方での添加剤の各条に、FRC の試験法を収載する方向を支持する。
- ③ 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）で、望ましいグレードを確認するための FRC は、基準値（範囲）を設定する。
- ④ 上記③以外については基準値を定めず判定基準とはしない（non-mandatory とする）ことが望ましい。
- ⑤ ラベル表示は、上記③のような場合には必要であるが、用途により表示の意味がない場合が生じるので、原則としては要求しない。
- ⑥ 各条に記載された試験も、添加剤としての用途次第では、すべてを実施する必要はないという共通理解を、行政及びユーザーが持つべきである。

D-6： 理化学試験法の改正に関する研究

本研究では陰イオン交換樹脂である DEAE が充填されたカートリッジを用いて Au (III) の濃縮条件の検討を行った。本検討により「pH を 2.0 に調整した 10 mL の Au (III) を含む試料溶液を DEAE カートリッジに通し、その後カートリッジ

に吸着した Au (III) を 0.5 M 亜硫酸アンモニウム水溶液 5 mL で溶離させる」ことにより、およそ 90 % の濃縮回収率が得られることが分かった。試料溶液量が 10 mL で溶離液量が 5 mL であるので濃縮倍率としては 2 倍となり、決して大きな数字ではない。ICP-AES では単元素分析でも最低 5 mL の分析試料が必要であるため、これ以上溶離液量を少なくして濃縮倍率を高くすることは困難である。

しかし、本検討の最大の収穫は選択濃縮性にあると考えている。ICP-AES での分析に際して目的元素のピークとその他の金属のピークが重なってしまういわゆる分光干渉は問題となることが多い。しかし、本検討により濃縮操作によって Au 以外の金属元素はほとんど除去できたという事実から分光干渉は回避可能であると考えられる。Au (III) のみで濃縮を行ったときよりもその他の金属を添加して濃縮を行ったときのほうが Au (III) の回収率が若干低下しているが、添加した Au (III) 以外の金属濃度は実際の体毛中の金属濃度よりも数十倍から数百倍濃いので実際の分析においては問題ないと考えられる。また、DEAE カートリッジは操作が非常に簡便であることも長所の一つである。DEAE カートリッジを使用した濃縮では、試料溶液調製から濃縮操作完了まで 30 分程度で終わることが可能である。

D-7： 物性試験法の改正に関する研究

炭酸カルシウムとタルクを試料として乾式分散法における操作因子（噴射圧力及び試料濃度）が測定データ（粒子径分布及び光強度分布）に及ぼす影響を検討した結果、以下の結論を得た。

1. 比較的低圧の噴射圧力では、圧力変化が粒子径分布に有意な影響を及ぼすことはなかった。
2. 試料濃度についても、濃度変化は粒子径分布曲線には有意な影響を与えなかった。
3. 上記の結果を踏まえると、乾式試料分散法は操作変数の許容範囲が比較的広く、かつ操作も簡単で試料の処理時間も短いので、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湿式分散法より優れているといえる。

D-8 : 製剤総則ならびに製剤試験法の改正に関する研究

USP のプレドニゾンカリブレーター錠について、脱気の変動を捉えうるかどうか検討したところ、劣悪な脱気条件での試験でも、カリブレーター錠の規格範囲内に収まり、規格範囲が広すぎるために、装置校正用の標準として適切でない可能性が示唆された。

FDA は、溶出試験の機械的校正のガイダンスの中で、USP の溶出試験用カリブレーター錠が適切に機能していないと指摘し、機械的校正への移行を推奨した。今後、我が国においても、溶出試験器の機械的校正手法について妥当な方法を確認する必要がある。

溶出試験法の三局における国際調和時にも、溶出試験器では機械的校正が望ましいとされたことから、今後、我が国でも、溶出試験器の機械的校正手法に対するガイドライン作成が必要であると思われる。

D-9 : 医薬品の名称、化学名及び構造式の改正に関する研究

世界保健機関の INN 委員会による「International Nonproprietary Names (INN) For Biological And Biotechnical Substances (A Review)」に基づいて、JP 記載の生物薬品類、JAN 登録（未承認品目を含む）の生物薬品類の日本名を調査した。調査にあたっては、WEB で公開されている「第 15 改正日本薬局方データベース」、「日本医薬品一般名称データベース」などを利用した。

現在 JP15 に記載されている生物薬品（製剤、毒素、ワクチンを除く）は非常に限られた数である。しかし、JAN に登録されている生物薬品の数は多くなってきており、遠からずこれらが順次 JP に記載されていくと考えられる。今後は、これら生物薬品の名称関連事項（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）について、JAN の記載事項との整合性をとり整備していく必要があると考える。

E. まとめ

1. 局方国際調和の促進に関する研究

局方国際調和の進捗状況、課題をまとめた。2007 年度は 2 回の PDG 及び ICHQ4B が開かれた。PDG では、5 項目の一般試験法及び 1 項目の医薬品添加物が新規に国際調和に至った。改定項目数は、一般試験法が 3、医薬品添加物が 3、さらに PDG における調和手順書を改定した。調和対象とされた全項目数に対する現時点までに国際調和した総計項目数は、一般試験法 35 項目中 25 項目、医薬品添加物 62 項目 36 項目となった。

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）については、その遂行・推進に必要な事項と方策を定めた ICHQ4B ガイドラインが ICH Step 4 に達した。また、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 に達した。現在、PDG と ICHQ4B で相互に連携をとりながら検討している項目は、当初 ICHQ6A で示された 11 項目の一般試験法のうち、9 項目である。

薬局方の国際調和に関連して、（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、（2）EP の FRC (Functionality-related Characteristics)、（3）医薬品添加物の微生物限度試験、（4）FAQ (Frequently Asked Questions)、（5）システム適合性の要求項目などが検討事項として提案されている。

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

日本薬局方記載の製薬用水各条の見直しを行った。この見直し作業は、1) 「精製水」ならびに「注射用水」の各条規格を、それぞれ製薬用の

バルク水と市販用の容器入りの水の2つの規格に分けること； 2) これらの水の純度試験の規格を、現行の無機塩類や過マンガン酸カリウム還元性物質に代えて、導電率および有機体炭素 (TOC) で規定できないか検討することなどを主な課題として進めた。その結果、「注射用水」、「滅菌注射用水」、「精製水」、「小分け精製水」、「滅菌精製水」の5つの各条改正原案を作成した。

3. 生物医薬品の試験法及び各条規格の改正に関する研究

バイオシミラー/バイオ後続品の開発に関する欧米医薬品庁 EMEA のガイドラインあるいはカナダ医薬品庁のガイドライン案を調査し、わが国における指針作成について考察した。さまざまな議論の中から、規制的枠組みや必要とされるデータに関して差異はあるものの、主要な点ではコンセンサスが得られつつある。独自に新薬と同様に恒常性と頑健性のある製造工程を確立するとともに、先発バイオ医薬品との同等性/同質性を示すことが求められる。同等・同質性評価は品質特性の比較から始まり、多くの場合はステップバイステップに実施する非臨床・臨床試験データを組み合わせて行う。安全性については、市販後調査での綿密な調査が必要となるであろう。

4. 生薬の試験法及び各条規格の改正に関する研究

日本薬局方への漢方処方エキスに記載に並行して、各条試験法を検討した。はじめに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、現在検討中の試験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、システム適合性試験を実施した。その結果、分離度及び相対標準偏差とも良好なデータが得られた。次に、ハトムギの確認試験法設定に関しては、基原の明確な5品種を含めた8検体についてヨウ素でんぷん反応による検討を行った。その結果、モチ性とウルチ性の混在が認められ、現在の市場状

況を許容するのであればモチ性の比率、及びそれに従った試験法の設定が必要であると考えられた。

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

薬局方各条における医薬品添加剤の functionality related characteristics (FRC) の意義と規格化について検討した。添加剤は、製剤中に処方された後、様々な functionality を発揮するので、それを左右する物理的性質である FRC は添加剤の品質特性として極めて重要である。しかし、FRC と製剤の functionality との関連は複雑であり、また同一添加剤でも用途の違いにより、品質保証の上で重要あるいは必須の FRC に大きな差がでることが、他の化学薬品各条規格と全く異なる添加剤独自の特徴である。これらの事実を踏まえて、日本薬局方としては、製剤の functionality に関連する添加剤の各条には、FRC の試験法を収載する方向を支持するが、(1)特定の品目以外については基準値を定めず判定基準とはしないこと、(2)ラベル表示も用途により意味のない場合が生じることを十分考慮すること、(3)各条に記載された試験も用途により実施しないでよいという共通理解を行政及びユーザーが持つようにすること、等を提案する。

6. 理化学試験法の改正に関する研究

高周波誘導結合プラズマ発光分光法 (ICP-AES) の局方一般試験法への収載に向けた検討として、関節リウマチの治療薬: 金チオリンゴ酸ナトリウムを例にとり、試料溶液中からの 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た。その結果「pH 2.0 に調整した試料溶液 10 mL を DEAE カートリッジに通し、カートリッジに吸着した Au (III) を 0.5 M 亜硫酸アンモニウム水溶液 5 mL で溶離する」手法を確立し、定量的に Au(III) を回収することに成功した。

7. 物性試験法の改正に関する研究

炭酸カルシウムとタルクを試料として乾式分散法における操作因子（噴射圧力及び試料濃度）がレーザー回折法による測定データ（粒子径分布及び光強度分布）に及ぼす影響を検討した。その結果、以下の結論を得た。

- (1) 比較的低下の噴射圧力では、圧力変化が粒子径分布に有意な影響を及ぼすことはなかった。
- (2) 試料濃度についても濃度変化は粒子径分布曲線には有意な影響を与えなかった。
- (3) 以上の結果から、乾式試料分散法は操作変数の許容範囲が比較的広くかつ操作も簡単で試料の処理時間も短いので、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湿式分散法より優れている、と考えられる

8. 製剤総則ならびに製剤試験法の改正に関する研究

溶出試験の装置の適格性試験に用いる新しいロットの USP のプレドニゾンカリブレーター錠について、脱気の変動を捉えうるかどうか検討したところ、劣悪な脱気条件での試験でも、カリブレーター錠の規格範囲内に収まり、規格装置較正用の標準として適切でない可能性が示唆された。一方、FDA も、溶出試験の機械的較正のガイダンスの中で、USP の溶出試験用カリブレーター錠が適切に機能していないと指摘し、機械的較正への移行を推奨しており、今後、我が国においても、溶出試験器の機械的較正手法について妥当な方法を確立する必要がある。

9. 医薬品の名称、化学名及び構造式の改正に関する研究

日本薬局方 (JP) 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（以上を、名称関連事項と略す）について、科学の進展や国際的な調和に対応した内容にするために必要な検討事項を抽出し、今後の JP の改正作業に資す

ることを目的とする検討を行った。近年、多くの生物由来の医薬品（以下、生物薬品と略す）が開発され上市されており、今後は、JP への収載品目数も増加すると予測されることから、INN による定義を中心に、生物薬品類の命名法について調査を行った。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文および総説

- 1) Kawai, H., Suzuki, T., Kobayashi, T., Ishii-Watabe, A., Sakurai, H., Ohata, H., Honda, K., Momose, K., Hayakawa, T., Kawanishi, T.: Caspase cascade proceeds rapidly after cytochrome c release from mitochondria in tumor necrosis factor-alpha-induced cell death, *J Pharmacol Sci.*, **103**, 159-67 (2007)
- 2) Tanaka, H., Shimada, H., Namekata, I., Kawanishi, T., Iida-Tanaka, N., Shigenobu, K.: Involvement of the $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger in ouabain-induced inotropy and arrhythmogenesis in guinea-pig myocardium as revealed by SEA0400, *J Pharmacol Sci.*, **103**, 241-246 (2007)
- 3) 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**, 247-254 (2007)
- 4) Yoshioka, S., Miyazaki, T., Aso, Y., Kawanishi, T.: Significance of Local Mobility in Aggregation of β -Galactosidase Lyophilized with Trehalose, Sucrose or Stachyose, *Pharm Res.*, **24**, 1660-1667 (2007)
- 5) Miyazaki, T., Yoshioka, S., Aso, Y., Kawanishi, T.: Crystallization rate of amorphous nifedipine

- analogues unrelated to the glass transition temperature, *Int J Pharm*, **336**, 191-195 (2007)
- 6) Ida-Tanaka, N., Namekata, I., Kaneko, M., Tamura, M., Kawanishi, T., Nakamura, R., Shigenobu, K., Tanaka, H.: Involvement of intracellular Ca^{2+} in the regulatory volume decrease after hyposmotic swelling in MDCK cells, *J. Pharmacol., Sci.*, **104**, 397-401 (2007)
- 7) Aso, Y., Yoshioka, S., Miyazaki, T., Kawanishi, T., Tanaka, K., Kitamura, S., Takakura, A., Hayashi, T., Muranushi, N.: Miscibility of nifedipine and hydrophilic polymers as measured by (1)H-NMR spin-lattice relaxation, *Chem Pharm Bull.*, **55**, 1227-1231 (2007)
- 8) 川西徹: 平成17年度「日本薬局方の試験法に関する研究」研究報告—バイオ医薬品の日局収載環境の整備に関する研究— 医薬品研究, **38**, 381-390 (2007)
- 9) Yoshioka, S., Aso, Y., Osako, T., Kawanishi, T.: Wide-ranging molecular mobilities of water in active pharmaceutical ingredient (API) hydrates as determined by NMR relaxation times, *J Pharm Sci* (in press)
- 10) 川西徹: 抗体医薬の現状と展望, 日薬理誌, **131**, 102-108 (2008)
- 11) Kanayasu-Toyoda T, Suzuki T, Oshizawa T, Uchida E, Hayakawa T, Yamaguchi T: Granulocyte colony-stimulating factor promotes the translocation of protein kinase Ciota in neutrophilic differentiation cells., *Journal of Cell. Physiol.*, **211**, 189-196(2007)
- 12) 早川堯夫: Biotechnology (品質)に関するガイドラインの動向について. 医薬品研究, **38**(1), 14-23 (2007)
- 13) 早川堯夫: 品質に関するトピックの動向 (Quality Strategy Discussion) . 医薬品研究, **14**, 1199-1207(2007)
- 14) 早川堯夫: バイオロジクス開発に関する規制と今後の動向. *PHARMASTAGE*, **7**, 1-4 (2007)
- 15) 早川堯夫: 想像力と創造力, *Drug Delivery System*, **22**, 617 (2007)
- 16) 早川堯夫: バイオ医薬品等をめぐる最近の動向と話題, *ヒューマンサイエンス*, **19**, 32-37 (2008)
- 17) 山口照英: ヒト細胞治療薬の品質と安全性確保について. *Bio Clinica*, **27**, 67-74 (2007)
- 18) N. Kawasaki, S. Itoh, T. Yamaguchi: LC/MSn for glycoproteome analysis: Glycosylation analysis and peptide sequencing of glycopeptides, *Methods in Molecular Biology*, (in press)
- 19) S. Itoh, D. Takakura, N. Kawasaki, T. Yamaguchi: Glycopeptide analysis using LC/MS and LC/MS/MS, in *The Protein Protocols Handbook* (John Walker, ed.) Humana, Totowa, NJ. (in press)
- 20) N. Kawasaki, S. Itoh, T. Yamaguchi: LC/MS of oligosaccharides. *Glycoscience Lab. Manual.*, Ed. Naoyuki Taniguchi, (in press)
- 21) N. Mukai, T. Akahori, M. Komaki, T. Kanayasu-Toyoda, A. Ishii-Watabe, A. Kobayashi, T. Yamaguchi, M. Abe, T. Amagasa, I. Morita: A comparison of the tube forming potentials of early and late endothelial progenitor cells. *Exp. Cell Res.* (in press)
- 22) 山口照英、内田恵理子: 日米EU医薬品規制調和国際会議遺伝子治療専門家会議の活動と遺伝子治療薬の規制に於ける国際動向. *Drug Delivery System* **22**, 651-659 (2007)
- 23) N. Hashii, N.Kawasaki, Y. Matsuishi, M. Toyoda, Y. Katagiri, S. Itoh, A.Harazono, A. Umezawa, T.Yamaguchi: Study on the quality control of cell therapy product: Determination of N-glycolylneuraminic acid incorporated into human cells by nano-flow liquid chromatography/Fourier transformation ion cyclotron mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*, **1160**, 263-269 (2007)

- 24) Yamaguchi, T. Uchida, E. : Regulatory Aspects of Oncolytic Virus Products. *CCDT Journal*, **7**, 203-208 (2007)
- 25) Kanayasu-Toyoda T, Ishii-Watabe A, Suzuki T, Oshizawa T, and Yamaguchi T. A new role of thrombopoietin enhancing ex vivo expansion of endothelial precursor cells derived from AC133 positive cells. *J Biol Chem.*, **282**, 33507-33514 (2007)
- 26) 山口照英 : Gene Therapy Discussion Groupの動向について. *医薬品研究*, **38**, 50-59, (2007)
- 27) 内田恵理子、石井 (渡部) 明子、山口照英 : 遺伝子治療薬及び細胞治療薬のウイルス安全性確保. *臨床ウイルス学会誌*, **35**, 278-290 (2007)
- 28) 山口照英、石井明子 : 次世代バイオ医薬品の開発にあたっての非臨床・臨床試験について - TGN1412事故が医薬品開発に与えたインパクト. 「谷本学校毒性質問箱」、サイエンティスト社、東京、10、1-34, (2007)
- 29) 松田芳久 : 多形現象を示す医薬品の製剤化における速度論的安定性評価 温度・湿度及び光の影響を中心として、*ファルマシア* **43**, 111-116 (2007)
- 30) Kojima, T., Onoue, S., Katoh, F., eraoka, R., Matsuda, Y., Kitagawa, S., Tshako, M.: Effect of spectroscopic properties on photostability of tamoxifen citrate polymorphs, *Int. J. Pharm.* **336**, 346-351 (2007)
- 31) Kojima, T., Kato, F., Teraoka, R., Matsuda, Y., Kitagawa, S., and Tshako, M.: Physicochemical characterization of tamoxifen citrate pseudopolymorphs, methanolate and ethanolate, *Chem. Pharm. Bull.*, **55**, 407-411 (2007)
- 32) 小嶋隆史、松田芳久: 医薬品開発における結晶形の効率的選択 - 塩・結晶多形スクリーニングへのラマン分光法の応用- *PHARM TECH JAPAN*, **23**, 173-179 (2007)
- 33) 松田芳久 : 固体医薬品の安定性評価 - 光安定性を中心として- *粉体工学会誌*, **44**, 35-44 (2007)
- 34) C. Yomota, Y. Onishi, Determination of biotin following derivatization with 2-nitrophenylhydrazine by high-performance liquid chromatography with on-line UV detection and electrospray-ionization mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*, **1142**, 231-235 (2007)
- 35) K. Izutsu, C. Yomota, N. Aoyagi. Inhibition of mannitol crystallization in frozen solutions by sodium phosphates and citrates. *Chem. Pharm. Bull.*, **55**: 565-570 (2007)
- 36) N. Sugimoto, R. Koike, N. Furusho, M. Tanno, C. Yomota, K. Sato, T. Yamazaki, K. Tanimoto, Quantitative nuclear magnetic resonance spectroscopy determination of the oxyethylene group contents of polysorbates, *Food Add. Contam.*, **24**, 799-806 (2007)
- 37) 四方田千佳子、保立仁美、伊豆津健一、青柳伸男、皮膚適用製剤の溶出試験に関する研究、*医薬品研究*, **38**、235-241 (2007)
- 38) 四方田千佳子、ジェネリック医薬品とは、*ファルマシア* **43**、757-762 (2007)
- 39) 四方田千佳子、経口固形製剤の品質を巡る諸問題、*医薬品研究*, **38**、195-213 (2007)
- 40) 四方田千佳子、製剤変更時における生物学的同等性試験、生物学的同等性試験、生物学的同等性試験、pp.193-202 (2007) 情報機構、東京
- 41) 「薬の名前 : ステムを知れば薬がわかる No.5, No.7, No.9, No.12, No.15, No.18」, 宮田直樹、川崎ナナ、内田恵理子、*Pharm. Tech. Japan*, **23**, 283-289, 659-667, 1603-1611, 2187-2193 (2007), **24**, 101-105 (2008).

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

(別添1)

注射用水 (改正案)

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）により製したものである。

本品を超ろ過法により製する場合、微生物による製造システムの汚染に特に注意し、蒸留法により製したものと同等の水質をもつ必要がある。

本品は、製造後、速やかに用いる必要がある。ただし、高温循環させる等、適切な保存システムが確保されている場合、一時的にこれを保存することができる。

性 状

本品は無色澄明の液で、におい及び味はない。

純度試験

- (1) 重金属 本品 40mL に希酢酸 2mL 及び硫化ナトリウム試液 1 滴を加えるとき、液は変化しない。
- (2) 有機体炭素 (2.59) 試験を行うとき、0.50mg/L 以下である。

導電率 (2.51) 本品 50mL につき、試験を行うとき、 $1.3\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ (25°C) 以下である。

エンドトキシン (4.01) 0.25 EU/mL 未満。