

	Food and Drug Administration Division of Pharmaceutical Analysis	Document #: DPA-LOP.002	Version #: 2.0
		Page 9 of 10	
Title: Mechanical Qualification of Dissolution Apparatus 1 and 2			Effective Date: June 2, 2006

ATTACHMENT A

BASKET APPARATUS QUALIFICATION REPORT SHEET

Date _____ Analyst _____

Dissolution Apparatus: Manufacturer _____ Model # _____ Serial # _____

Dissolution Vessels: Manufacturer _____

MECHANICAL CALIBRATION REPORT SHEET -- APPARATUS 1 (BASKET)

Calibration Parameter	Point of Measurement	Results & Comments	Tools Used	Specifications
Shaft wobble	2 cm above top of basket	1. _____ 2. _____ 3. _____ 4. _____ 5. _____ 6. _____		≤ 1.0 mm total runout
Shaft verticality	Along shaft	Record results at 2 points that are 90° apart. Shaft is vertical.: (Y/N) Shaft1 Pt1: _____ Pt2: _____ Shaft2 Pt1: _____ Pt2: _____ Shaft3 Pt1: _____ Pt2: _____ Shaft4 Pt1: _____ Pt2: _____ Shaft5 Pt1: _____ Pt2: _____ Shaft6 Pt1: _____ Pt2: _____		Bubble must be with-in the lines of bubble level ≤ 0.5° from vertical
Basket wobble	Bottom of basket rim	1. _____ 2. _____ 3. _____ 4. _____ 5. _____ 6. _____		≤ 1.0 mm total runout
Vessel/Shaft centering	Step 1: Measured lower position Step 2: Measured upper position	Step 1: 1. _____ 2. _____ 3. _____ 4. _____ 5. _____ 6. _____ Step 2: 1. _____ 2. _____ 3. _____ 4. _____ 5. _____ 6. _____		≤ 1.0 mm from centerline
Vessel verticality	Straight portion of vessel at two places 90° apart	1. _____ 2. _____		≤ 1.0 ° from vertical
Height check/Basket depth	Basket bottom	1. _____ 2. _____ 3. _____ 4. _____ 5. _____ 6. _____		25 ± 2 mm
Rotational speed		50 rpm _____ 100 rpm _____		± 2 rpm

FDA 薬剤分析部
溶出装置 1 及び 2 の機械的校正
 文書番号 DPA-LOP.002 Ver.2.0 発効日：2006 年 6 月 2 日

目 次

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—適応なし
9. 添付書類

文書履歴

バージョン 2 手順は, DPA ですべての製造メーカーの溶出試験装置に適用されるように修正された.

文書履歴					
バージョン#	状態 (I,R,C)	承認日	変更履歴 の場所	名前と肩書き	
				担当者	認証役員
1.0	I	2005 年 11 月 21 日	文書中	James Allgire	Lucinda F. Buhse
2.0	R	2006 年 5 月 31 日	文書中	James Allgire DPA の化学者	Lucinda F. Buhse, OTR の取締役代行

年代順に, 原本や承認された改訂またはキャンセル箇所を追ってください.

- (a) 文書のバージョン番号
- (b) 状態: I=最初; R=改定; C=キャンセル
- (c) 認証役員による認証日
- (d) 変更履歴の場所
- (e) 氏名, 担当者の肩書き/認証役員: 肩書きに組織の略字を含めてください.
 担当者は報告書の作成者であるなしを問わない.

資料 4

1. 目的

本文書の目的は溶出装置 1 (バスケット) と 2 (パドル) のセットアップ, 機械較正, 及び操作チェックを確立することである。

2. 範囲/方針

この手順は DPA (薬剤分析部)における全ての溶出装置 1 と 2 に適用する。

3. 責任

3.1 分析者

- 受け入れ時に, 容器, バスケット, そしてパドルの寸法をチェックする。
- メーカーの推奨法に従って, メンテナンス手順を実行する。
- 機械較正を受け入れ時, 装置の移動後, 装置の修理後, そして前回の較正終了後 6 ヶ月毎に実行する。もし, 装置が日常的に使用されないなら, 6 ヶ月の機械較正は 6 ヶ月間隔後の最初の溶出試験を行う前に実行しても良い。
- 操作チェックは使用の都度, 実行すること。

4. 背景

セットアップ, 機械的及び操作上のチェックは溶出試験中の変動を最小限にする為に用いられる。

5. 参照

- USP General Chapter <711>
- <1092> 溶出手順: 開発とバリデーション, USP Forum,31(5), 2005, p. 1463

6. 手順

可能な限り, 用具は NIST (国立標準技術研究所) のトレーサビリティ下にあること。

6.1 装置のセットアップ

装置のセットアップ中, 又は部品交換後, 以下の寸法を確認すること。
分析証明書 (COA) または適合証明書 (COC) を, 測定の文書として使用しても良い。
規格に適合しない部品は廃棄すること。

容器の寸法

容器の寸法が USP General Chapter <711> Dissolution の仕様に一致することを確認するために, 適当な測定装置をしようする。
容器は, なめらかで, きれいな円筒形の側面と半球状の底を持っていなければならない。

バスケット寸法

各々のバスケットは, USP General Chapter <711> Dissolution の図 1 (回転バスケット) に示される寸法に一致しなければならない。測定には, 適当な測定装置を使用する。

パドル寸法

パドルは, USP General Chapter <711> Dissolution の図 2 に示される寸法に一致しなければならない。測定には, 適当な測定装置を使用する。

6.2 メンテナンス

メーカー推奨の保守及びメンテナンススケジュールに従うこと。

6.3 機械的較正

各装置の機械的較正を定められた手順に従って実施する。大幅な調整が必要になった場合は、繰り返しが必要かもしれない。これらの試験を6カ月毎に、修理や移動を行った後などに実施する。もし、装置が日常的に使用されていないときは、機械的較正を6ヶ月間隔の後、最初の溶出試験を行う前に実行しても良い。溶出試験器によっては、試験のためにメーカーの供給する特別な道具を必要とするものや、自動の校正装置を組み込んでいるものもある。手順の原則に従うのであれば、これらを使用しても良い。

回転軸の偏心率

容器板の上にダイヤルゲージを置き、ゲージの測定子がパドルの攪拌翼またはバスケットの約2cm 上で回転軸に触れるように駆動部を設置する。測定子が回転する回転軸に軽く押し付けられるようにダイヤルゲージを設置する。機械的なゲージを使用する場合には、ゲージの指針がわずかに0を越えるように調整する。指針は最小値から最大値に変化し、その差を偏心率とする。規格は総偏心率 $\leq 1.0\text{mm}$ とする。

パドル及びバスケットの回転軸の垂直度

駆動部を実際の溶出試験時と同じ場所へ下げる。必要なら、回転軸の垂直度は、駆動部上に上げられた回転軸でチェックしてもよい。正確な気泡水準器を回転軸の手前の端にあてる。気泡は水準器の基準線内に入らなければならない。水準器を回転軸の側面に接するように90度回転する。このときも、気泡は水準器の基準線内に入らなければならない。回転軸が垂直でなければ、垂直になるまで装置の足の高さで調整する。

回転軸の垂直度の測定では、デジタル式の水準装置を使用しても良い。回転軸は垂直から $\leq 0.5^\circ$ でなければならない。

バスケット偏心率

容器板の上にダイヤルゲージを置き、ゲージの測定子がバスケット底部の端に触れるように駆動部を設置する。ゲージを測定子が回転する回転軸に軽く押し付けられるように設置する。機械的なゲージを使用する場合、機械的なゲージを使用する場合には、ゲージの指針がわずかに0を越えるように調整する。指針は最小値から最大値に変化し、その差を偏心率とする。規格は総偏心率 $\leq 1.0\text{mm}$ とする。

容器の中心度

装置の容器板に歪みやたわみがあったり、容器の縁や心だし環の縁が完全に一致していないかも知れない。もしこのようなことがあると、回転軸が垂直で容器板が水平であっても、容器の壁は垂直ではない。

心だし治具を使用して容器内の中心度を測定する。二つの心だし治具を使用して、パドル又はバスケット回転軸の周りの容器の中心度を出すために使用し、側面が垂直となるように容器を調整する。パドル法では、一つの心だし治具の底部をパドルの回転翼の上部から2mm 上に取り付け、二つ目の心だし治具の底を回転翼の上部80mm にクランプで止め、両方の測定子が容器の壁に対して同一方向となるようにする。回転バスケット法では一つの心だし治具の底部を、バスケットの上部2mm 上に取り付け、二つ目の心だし治具の底をバスケット上部60mm の位置

に取り付け、測定子を容器の壁に対して同一方向となるようにする。パドルの回転翼やバスケットの底部が容器の底より約 2.5cm 上になるように、注意深く回転軸と心だし治具を容器の中へ下げる。回転軸をゆっくり手で回し、両方の中心度をチェックする。もし、容器がいずれかの高さで中心度が出せない場合、容器を調整してセンターに持ってくるようにする。調整は、容器又は容器板の心だし環とともに回転させたり、容器板内で容器をずらすか、又はパッキン材を容器の縁か容器心だし環の片方に入れることによって行う。底及びトップの両方が中心線から 1.0mm 以内となるまで、この操作を繰り返し行う。

代わりの手順としては、回転軸又は代用回転軸の周りの容器内壁で、機械的又はデジタル中心度計を使うことです。中心度は円筒形部分の中の容器の内側、2点で測定します。一つは上部の端の下で、もう一つは容器の底部の直ぐ上です。回転軸又は代用回転軸は中心線から 1.0mm 以内になければならない。

容器の垂直度

容器の垂直度は、中心度測定器と 2 点間の高さの違いを使用して計算することができ、或いは、容器の内側の壁にデジタル水準器を当てて測定することも出来る。垂直度は 90°離れた 2 点で測定されなければならない。調整はパッキン材（テープなど）を容器の縁の片側又は容器の中心度環の下に置くことにより行う。容器の垂直度 $\leq 1.0^\circ$ でなければならない。

容器の中心度と垂直度が得られたら、容器と容器板開口部に番号を付け、印が隣接するように貼り付ける。夫々の容器は溶出試験のたびに、同じ容器板開口部に戻し、容器板開口部の中の正確な同じ場所にきちんと位置決めされなければならない。

バスケット及びパドルの深さ

容器の内底とバスケット又はパドルの底部までの実際の距離を測定する。もしバスケット/パドルの高さが調節できるのであれば、先ずデプスゲージを使ってパドル攪拌翼又はバスケットの底部と容器の内底の距離を測定する。デプスゲージを 25mm に設定し、容器の底に置く。各回転軸を装置の駆動部内に上げる。駆動ユニットを操作位置に下ろし、パドル又はバスケットが、デプスゲージに触れるところで止める。回転軸はこの高さでロックする。これを各回転軸で繰り返す。規格は 25 mm \pm 2 mm とする。

回転スピード

パドルやバスケットの回転スピードを測定するためにはタコメーターを使用する。回転軸は目標値の ± 2 rpm でスムーズに回転しなければならない。

6.4 操作

溶出試験の前には次のことを実施する：

バスケットの検査

それぞれのバスケットについて、錆、腐食、バスケットからのワイヤーの突出、メッシュの目詰まり、メッシュの歪み等の欠陥がないか目視する。

パドルの検査

それぞれのパドルについて、錆、腐食、(テフロンとかそのほかの塗装を施したパドルに対して)パドル上の塗装の剥離、等の欠陥がないか目視する。

容器の検査

それぞれの容器は、ひっかき傷、ひび割れ、くぼみ、付着物があってはならない。

容器の温度

それぞれの容器の中の試験液温度を測定時に測る。規格は目標温度の $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ である。目標温度は通常、装置 1 と 2 で 37°C である。

振動

USP の“装置のいかなる部分も（装置が設置される環境を含む）、滑らかな回転運動の要素を越えるような、大きな動き、動揺または振動を与えないこと。”という規格に従う。

6.5 その他の変動要因

バスケットの回転軸（クリップ対 O リング）

USP General Chapter <711> Dissolution の回転バスケット部分の図にはバスケットの回転軸はバスケットを保持する止め金が付いていること示している。ある種のバスケットの回転軸は、止め金の代わりにバスケットを保持する O リングを備えている。止め金が引き起こす試験液の流体力学的変化は、ある種の製剤でわずかに高い溶出結果をもたらす。DPA の化学者は、USP の図に対応するため、特に試験法に記載されない限り、止め金付きのバスケット回転軸または取り外し可能なバスケット用止め金を使用しなければならない。

シンカー

装置 2（パドル）で、カプセルが浮く場合にシンカーが必要である。市販のシンカーでは、あまりにも多くのコイルを有するために、シンカーの内部にカプセル素材をトラップしてしまうものがある。DPA は USP によって推奨されるシンカーを使用する。シンカーの作り方の詳細な手順は USP 一般試験法 <1092> 溶出手順：開発とバリデーション、USP 薬局方フォーラム、31(5)、2005、p.1463 に示されている。もし試験法に、特別な市販のシンカーの使用が記載されていれば、DPA の化学者は指定されたシンカーを使用しなければならない。

7. 記録

実施日、分析者、溶出試験容器の製造者、溶出試験装置の製造者、製品番号及び製造番号を適当なコメントを添えて機械的較正記録書（添付資料 A と B を参照）に記録すること。記録用紙はその装置の記録用紙フォルダーに入れておく。それぞれの溶出装置はそれ自身の記録用紙フォルダー備えておく。

8. 用語集

適応なし

9. 添付資料

添付資料 A—機械較正記録用紙—装置 1（バスケット）

添付資料 B—機械較正記録用紙—装置 2（パドル）

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
分担研究報告書

医薬品の名称、化学名及び構造式の改正に関する研究

分担研究者 宮田直樹

名古屋市立大学 大学院薬学研究科 教授

研究協力者 川崎ナナ

国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 室長

研究協力者 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 室長

研究要旨

本研究は、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。

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。

医薬品の名称は、医薬品の本質を規定するものである。科学的に正しく、国際的にも調和したものになるよう、今後も継続的な対応が必要と考える。

A. 研究目的

日本薬局方（JP）には我が国で使用されている主要な医薬品が収載され、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ている。

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。

B. 研究方法

2007年11月8日付けで、世界保健機関の INN 委員会は、「Internatinal Nonproprietary Names (INN) For Biological And Biotechnical Substances (A Review)」を発表した。本年度は、この資料を参考に、生物薬品類の命名法を調査した。さらに、JP 収載および JAN 登録 (未承認品目を含む) の生物薬品類を調べた。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。

C. 研究結果

C-1. 生物薬品類の命名法

1) 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) ごとにステムが決められ、これらのステムを用いて 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、ステムから派生したサブステム (sub-stem) が用いられる。

たとえば、成長因子類を表すステム「-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、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、ステムは「-leukin」であるが、Celmoleukin (セルモロイキン) と Teceluekin (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-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。JANには、Tetracosactide (テトラコサクチド) Giractide (ギラクチド) が登録されている。

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ジェンアクチベーター
-teplase : 組織プラスミノージェンアクチベーター
-diplase : プラスミノージェ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
などのサブステムに分けられる。

「-ase」は、タンパク質分解酵素類のサブステムとしても使用される。タンパク質分解酵素としてのサブステム「-ase」を持ち、我が国で承認されている医薬品に

L-Asparaginase (L-アスパラギナーゼ)

Kallidinogenase (カリジノゲナーゼ)

Pronase (プロナーゼ)

Serrapeptase (セラペプターゼ)

Tisokinase (チソキナーゼ)

Urokinase (ウロキナーゼ)

などがある。このうち、カリジノゲナーゼ、セラペプターゼ、ウロキナーゼは、JP収載品である。

その他「-ase」を持つJAN登録品目で、Rasburicase (ラスブリカーゼ)

Stretokinase (ストレプトキナーゼ)

は、海外で承認されているが、日本では未承認である。

ステム「-uplase」は、ウロキナーゼ型プラスミノージェンアクチベーター類を示す。JANには

Nasaruplase (ナサルプラーゼ)

が登録されている。

ステム「-teplase」は、組織プラスミノージェンアクチベーター類を示す。ステム「-teplase」を持ち我が国で承認されている医薬品として、Alteplase (アルテプラーゼ)

Monteplase (モンテプララーゼ)
Pamiteplase (パミテプララーゼ)
がある。

JANには、さらに、JANには、
Duteplase (デュテプララーゼ)
Ecolteplase (エコルテプララーゼ)
Lanoteplase (ラノテプララーゼ)
Nateplase (ナテプララーゼ)
が登録されている

ステム「-diplase」は、プラスミノーゲンア
クチベーター類及び他の酵素との融合タンパ
ク質類を示す。ステム「-diplase」を持つ品目
として、AmediplaseがINNに収載されている。

ステム「-lipase」は、リパーゼ活性をもつ
酵素類を示す。INNに収載されている品目とし
て、Bucelipase AlfaやRizolipaseがあるが、
JANには未登録である。

ステム「-dismase」は、スーパーオキシドジ
スムターゼ類を示す。INNにはLedismaseと
Sudismaseがあるが、JANには未登録である。

その他ステム「-ase」をもつ酵素類でJAN
に登録されている医薬品類としては、
消化酵素類では

β -Galactosidase (Aspergillus) (β -ガラク
トシダーゼ (アスペルギルス))

β -Galactosidase (Penicillium) (β -ガラク
トシダーゼ (ペニシリウム))

Diastase (ジアスターゼ)

Sanactase (サナクターゼ)

Tilactase (チラクターゼ)

リソソーム酵素類では

Agalsidase Alfa (アガルシダーゼ アルファ)

Agalsidase Beta (アガルシダーゼ ベータ)

Alglucosidase Alfa (アルグルコシダーゼ ア
ルファ)

Alglucerase (アルグルセララーゼ)

Idursulfase (イデュルスルファーゼ)

Imiglucerase (イミグルセララーゼ)

Laronidase (ラロニダーゼ)

Galsulfase (ガルスルファーゼ)

核酸分解酵素では

Streptodornase (ストレプトドルナーゼ)

血液凝固系に作用する酵素では

Hemocoagulase (ヘモコアグララーゼ)

Streptkinase (ストレプトキナーゼ)

などがある。

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

ステム「-bercept」を持つ医薬品として、INN
にはAfliberceptが収載されているが、JANに
は未登録である。

ステム「-cocept」を持つ医薬品として、INN
にはMirococeptが収載されているが、JANに
は未登録である

ステム「-farcept」を持つ医薬品として、INN
にはBifarceptが収載されているが、JANには
未登録である。

ステム「-lefacept」を持つ医薬品としてINN
には、Alefaceptが収載されているが、JANに
は未登録である。

ステム「-nacept」を持つ医薬品として、INN
にはRilonaceptが収載されているが、JANに
は未登録である。

ステム「-tacept」を持つ医薬品として、INN
にはAbatacept、Belataceptが収載されてい
るが、JANには未登録である。

ステム「-vircept」を持つ医薬品として、INN
にはAlvircept sudotoxが収載されているが、
JANには未登録である。

また、INNには融合タンパク質である
Ataciceptも収載されているが、JANには未登
録である。

なお、-nerceptは、ステム「-cept」を使っ
ているが、TNF- α 阻害薬を示すステムである。

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。

ステム「-eptacog」は、血液凝固第VII因子を
表す。JAN登録品目として、

Eptacog Alfa (Activated) (エプタコグ アル

ファ (活性型)

がある。

ステム「-octocog」は、血液凝固第Ⅷ因子を表す。JAN 登録品目として、

Octocog Alfa (オクトコグ アルファ)

Rurioctocog Alfa (ルリオクトコグ アルファ) がある。

ステム「-nonacog」は、血液凝固第Ⅸ因子を表す。JAN 登録品目として、

Nonacog Alfa (ノナコグ アルファ)

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。INN には、Drotrecogin Alfa (activated)、Tifacogin、Taneptacogin Alfa が収載されているが、JAN は未登録である。

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

ステム「-bermin」は、血管内皮成長因子類を示す。INN 収載品目には、Telbermin があるが、JAN 未登録である。

ステム「-dermin」は、上皮成長因子類を示す。INN 収載品目には、Murodermin、Nepidermin があるが、JAN 未登録である。

ステム「-fermin」は、繊維芽細胞成長因子類を示す。JAN 登録品目として、Trafermin (トラフェルミン) がある。

ステム「-filermin」は、白血球増殖阻止因子を示す。INN 収載品目には、Emfilermin があるが、JAN 未登録である。

ステム「-nermin」は、腫瘍壊死因子類を示す。JAN 品目として、

Plusonermin (プルソネルミン)

がある。

ステム「-otermin」は、骨形成因子類を示す。INN 収載品目には、Dibotermin Alfa, Eptotermin Alfa, Radotermin などがあるが、JAN 未登録である。

ステム「-plermin」は、血小板由来成長因子類を示す。INN 品目には、Becaplermin があるが、JAN 未収載である。

ステム「-sermin」は、インスリン様成長因子類を示す。JAN 品目として、Mecasermin (メカセルミン) がある。

ステム「-termin」は、トランスフォーミング成長因子類を示す。INN 収載品目には、Cetermin、Liatermin、Avotermin などがあるが、JAN 未登録である。

その他、毛様体神経栄養因子である Dapiclermin も JAN 未登録である。

7) -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

「-ganan」は、正確にはプレステム (pre-stem) である。INN では、Iseganan、Omiganan、Pexiganan などの名前が決まっているが、JP、JAN とともに該当品目はない。

8) -irudin: ヒルジン

ステム「-irudin」は、ヒルジン誘導体を示す。INN には、Bivalirudin, Desirudin, Lepirudin, Pegmusirudin が収載されているが、JAN には未登録である。

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群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。

インターロイキン 2 類を示すステム

「-leukin」を持つ医薬品としては、

Celmoleukin (セルモロイキン)

Teceleukin (テセロイキン)

が JP に収載されている。また、日本では未承認であるが海外で承認されている医薬品として、Aldesleukin、Denileukin Diftitox があ

る。

インターロイキン 11 類を示すステム「-elvekin」を持つ医薬品としては、Oprelvekin (オプレルベキン) が開発されたが承認申請が取り消されている。

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システムがある。
ステム「-nakinra」を持つ INN 品目には、Anakinra が、また、ステム「-trakinra」を持つ INN 品目には、Pitrakinra があるが、ともに JAN には登録されていない。

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: ヒト化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システムに分けられる。

マウスモノクローナル抗体類を示す「-omab」を持つ医薬品としては、
Ibiritumomab Tiuxetan

(イブリツモマブ チウキセタン)

が JAN に登録され承認申請中である。

キメラモノクローナル抗体類を示す「-ximab」を持つ医薬品としては、
Basiliximab (バシリキシマブ)
Infliximab (インフリキシマブ)
Rituximab (リツキシマブ)
が JAN 登録品目である。

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システムである。

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システムである。

これ以外には、
Abciximab (アブキシマブ)
Cetuximab (セツキシマブ)
が、JAN 登録品目でありすでに米国では承認されている。

ヒト化モノクローナル抗体類を示す「-zumab」を持つ医薬品では、日本で、
Bevacizumab (ベバシズマブ)

Gemtuzumab Ozogamicin (ゲムツズマブ オゾガマイシン)

Palivizumab (パリビズマブ)

Tocilizumab (トシリズマブ)

Trastuzumab (トラツズマブ)

が承認されている。

また、未承認の JAN 登録品目として、
Omalizumab (オマリズマブ)
がある。

ヒトモノクローナル抗体類を示すステム「-umab」をもつ JAN 登録品目としては、

Adalimumab (アダリムマブ)

Regavirumab (レガビルマブ)

が、上市されるには至っていない。

12) -nercept: TNF- α 阻害薬

ステム「-nercept」は、TNF- α 阻害薬を示す。ステム「-nercept」をもつ JAN 登録品目には、
Etanercept (エタネルセプト)
がある。

ステム「-nercept」を持ち、INN に収載されている品目には、Lenercept、Onercept、Pegsunercept があるが、JAN には登録されていない。

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。

JAN には、ヘパリン類として、
Heparin Sodium (ヘパリンナトリウム)
Heparin Calcium (ヘパリンカルシウム)
が登録されている。なお、ヘパリンナトリウムは、JP 収載品目である。

低分子量ヘパリン類としては、
Dalteparin Sodium (ダルテパリンナトリウム)
Enoxaparin Sodium (エノキサパリンナトリウム)
Parnaparin Sodium (パルナパリンナトリウム)
Reviparin Sodium (レビパリンナトリウム)
Tinzaparin Sodium (チンザパリンナトリウム)

が JAN に登録されており、パルナパリンナトリウムは、JP 収載品目である。

1 4) -poetin: エリスロポエチン

エリスロポエチン類を示すステム「-poetin」を持つ医薬品として、

Epoetin Alfa (エポエチン アルファ)

Epoetin Beta (エポエチン ベータ)

が、JAN 登録品目である。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。

その他、ステム「-poetin」を持ち JAN に登録されている医薬品として、

Epoetin Epsilon (エポエチン イプシロン)

Darbepoetin Alfa (ダルベポエチン アルファ) がある。

1 5) -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。JAN には、

Vasopressin (バソプレシン)

Desmopressin (デスマプレシン)

Felypressin (フェリプレシン)

が登録されている。なお、バソプレシン注射液は JP 収載品目である。

なお、フェリプレシンは、Propitocaine (プロピトカイン) との配合剤であるプロピトカイン塩酸塩・フェリプレシンが承認されている。

1 6) -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

「-relin」は、黄体形成ホルモン放出ホルモン類およびその誘導体ペプチドを示すステムである。

ステム「-relin」を持ち、JAN 登録品目には、

Gonadorelin (ゴナドレリン)

Buserelin (ブセレリン)

Goserelin (ゴセレリン)

Leuprorelin (リュープロレリン)

Nafarelin (ナファレリン)

がある。なお、ゴナドレリン酢酸塩は JP に収載されている。

「-morelin」は、成長ホルモン放出促進ペプチド類を示すステムである。ステム「-morelin」を持ち、日本で承認されている医薬品には Pralmorelin (プラルモレリン) がある。

「-tirelin」は、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン類およびその誘導体を示すステムである。ステム「-tirelin」を持つ JAN 登録品目には、

Montirelin (モンチレリン)

Protirelin (プロチレリン)

Taltirelin (タルチレリン)

がある。プロチレリンおよびプロチレリン酒石酸塩水和物は JP に収載されている。

その他、ステム「-relin」を持つ JAN 登録品目として、

Cortimorelin (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。

1 7) -relix: ホルモン放出抑制ペプチド

ステム「-relix」は、ホルモン放出抑制ペプチド類を示す。JAN 登録品目としては、

Cetrorelix (セトロレリクス)

Ganirelix (ガニレリクス)

がある。

1 8) -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。INN には、Afovirsen、Alicaforsen、Aprinocarsen、Fomivirsen、Oblimersen、Trecovirsen などがあるが、JAN 登録品目はない。

1 9) 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

ステム「som-」を持つ医薬品として、
Somatropin (ソマトロピン)
Somatrem (ソマトレム)
が JAN 登録品目である。

また、成長ホルモン放出促進ペプチドである
Somatostatin (ソマトスタチン) にもステム「som-」
が使われているが、ソマトスタチンについては、
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-」
が使用されており、Pegvisomant (ペグビソマ
ント) が JAN 登録品目である。

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。

顆粒球コロニー刺激因子類を示すステム

「-grastim」をもつ医薬品としては、

Lenograstim (レノグラスチム)

Filgrastim (フィルグラスチム)

Nartograstim (ナルトグラスチム)

が日本で承認されている。

顆粒球マクロファージコロニー刺激因子類
を示すステム「-gramostim」をもつ医薬品とし
ては、

Sargramostim (サルグラモスチム)

が JAN に登録されているが未承認である。

マクロファージコロニー刺激因子類を示す
ステム「-mostim」を持つ医薬品としては、

Mirimostim (ミリモスチム)

が JAN 登録品目であり、販売されている。

インターロイキン-3 類を示すステム
「-plestim」を持つ医薬品としては、

Muplestim (ムプレスチム)

が JAN に登録されているが未承認である。

2 種類のコロニー刺激因子の融合タンパク質
類を示すステム「-distim」を持つ INN 品目と
しては Leridistim、Milodistim があるが、JAN
登録品目はない。

また、その他「-stim」を持つ JAN 登録品目

として、

Ancestim (アンセスチム)

があるが、開発は中止されている。

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。JAN 登録品目には、

Carperitide (カルペリチド)

Teriparatide (テリパラチド)

Octreotide (オクトレオチド)

Pentetoreotide (ペンテトレオチド)

Romurtide (ロムルチド)

などがある。

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。JAN には、

Oxitocin (オキシトシン)

Cargutocin (カルグトシン)

が登録されており、オキシトシンは JP 収載品
である。

C-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。INN には Antithrombin Ⅲ と
Anthithrombin Alfa が収載されている。

2) Insulin: インスリン

「Insulin」はインスリン類を示す。

JP に収載されている

Insulin (インスリン)

は、ブタまたはウシの一次構造をもつインスリ
ンを指す。

また、遺伝子組換えによって作られるヒトイ
ンシュリンは、

Insulin Human (ヒトインスリン)

と命名されている。ヒトインスリンは、最初に
JP (JP14) に収載された遺伝子組換え医薬品
である。

そのほかに、JAN 登録品目として、

Insulin Lispro (インスリン リスプロ)

Insulin Aspart (インスリン アスパルト)

Insulin Glulysine (インスリン グルリジン)

Insulin Glargine (インスリン グラルギン)

Insulin Detemir (インスリン デテミル)

がある。

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-2b

(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-2b

(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、ヒトミエロモノサイト細胞株 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) (-)follicle stimulating hormone: 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

「(-)follicle stimulating hormone」は、卵胞刺激ホルモン類を示す。

Follicle stimulating hormone Alfa (ホリトロピン アルファ)

Follicle stimulating hormone Beta (フォリトロピン ベータ)

が、JAN 登録品目である。

「(-)lutropin」は、黄体形成ホルモン類を示す。INN 品目 Lutropin Alfa が、米国で承認されているが、JAN には未登録である。

「-gonadotropin」は、性腺刺激ホルモン類を示す。JAN には、

下垂体性性腺刺激ホルモン (Human Menopausal Gonadotropin)

絨毛性性腺刺激ホルモン (Human Chorionic Gonadotropin)

血清性性腺刺激ホルモン (Serum

Gonadotropin)
が登録されている。

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。JANには Thrombomodulin Alfa (トロンボモデュリン アルファ) が登録されている。

D. 結論と考察

今回、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 収載の生物薬品類、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 に収載されている生物薬品 (製剤、毒素、ワクチンを除く) は、

インスリン

ウロキナーゼ

オキシトシン

β-ガラクトシダーゼ (アスペルギルス)

β-ガラクトシダーゼ (ペニシリウム)

カリジノゲナーゼ

ゴナドレリン酢酸塩

ジアスターゼ

血清性性腺刺激ホルモン

ヒト下垂体性腺刺激ホルモン

ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン

セラペプターゼ

セルモロイキン (遺伝子組換え)

テセロイキン (遺伝子組換え)

バソプレシン注射液

パルナパリンナトリウム

ヒトインスリン (遺伝子組換え)

プロチレリン

プロチレリン酒石酸塩水和物

ヘパリンナトリウム

リゾチーム

など、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 に収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. 参考文献

- 1) INN Working Document 05.179, 「International Nonproprietary Names (INN) For Biological And Biotechnical Substances (A Review)」, 08/11/2007 (http://www.who.int/medicines/services/inn/CompleteBioRevdoc%2008-11-07_2_.pdf)
- 2) 「The use of stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances」 WHO/PSM/QSM/2006.3, (<http://www.who.int/medicines/services/inn/RevisedFinalStemBook2006.pdf>)
- 3) 「第十五改正日本薬局方名称データベース」, (<http://jpdb.nihs.go.jp/jp15db/>)
- 4) 「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*, 22, 2483-2491(2006), 23, 283-289, 659-667, 1603-1611, 2187-2193(2007), 24, 101-105(2008).

F. 知的所有権の取得状況

なし。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Kawasaki, et.al	LC/MSn for glycoproteome analysis: Glycosylation analysis and peptide sequencing of glycopeptides		<i>Methods in Molecular Biology</i>			In press	
Itho et al.,	Glycopeptide analysis using LC/MS and LC/MS/MS	John Walker	The Protein Protocols Handbook		Totowa, NJ	In press	
N. Kawasaki, S. Itoh, T. Yamaguchi	LC/MS of oligosaccharides	Naoyuki Taniguchi	Glycoscience Lab. Manual.	じほう		In press	
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	サイエントティスト	東京	2007	1-34
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	情報機構	東京	2007	193-202

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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,	<i>J Pharmacol Sci.</i>	103	159-67	2007
Tanaka, H., Shimada, H., Namekata, I., Kawanishi, T., Iida-Tanaka, N., Shigenobu, K.	Involvement of the Na ⁺ /Ca ²⁺ exchanger in ouabain-induced inotropy and arrhythmogenesis in guinea-pig myocardium as revealed by SEA0400,	<i>J Pharmacol Sci.</i> ,	103,	241-246	2007

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,	<i>Biologicals</i>	35,	247-254	2007
Yoshioka, S., Miyazaki, T., Aso, Y., Kawanishi, T.	Significance of Local Mobility in Aggregation of \square -Galactosidase Lyophilized with Trehalose, Sucrose or Stachyose	<i>Pharm Res.</i>	24,	1660-1667	2006
Miyazaki, T., Yoshioka, S., Aso, Y., Kawanishi, T	Crystallization rate of amorphous nifedipine analogues unrelated to the glass transition temperature,	<i>Int J Pharm,</i>	336	191-195	2007
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,	<i>J. Pharmacol., Sci.,</i>	104	397-401	2007
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,	<i>Chem Pharm Bull</i>	55	1227-1231	2007
川西徹	平成 17 年度「日本薬局方の試験法に関する研究」研究報告ーバイオ医薬品の日局収載環境の整備に関する研究ー	医薬品研究,	38,	381-390	2007
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	<i>J Pharm Sci</i>		In press	
川西徹	抗体医薬の現状と展望	日薬理誌	131	102-108	2008
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 modes.	<i>Journal of Cell. Physiol</i>	211	189-196	2007
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	14-23	2007
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
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	<i>PHARMASTAGE</i>	7	1-4	2007
早川堯夫	想像力と創造力	<i>Drug Delivery System</i>	22	617	2007

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	2007
山口照英	ヒト細胞治療薬の品質と安全性確保について	<i>Bio Clinica,</i>	27	67-74	2007
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	<i>Exp. Cell Res.</i>		In press	
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	<i>Drug Delivery System</i>	22	651-659	2007
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	<i>J. Chromatogr. A,</i>	1160	263-269	2007
Yamaguchi, T. Uchida, E.	Regulatory Aspects of Oncolytic Virus Products.	<i>CCDT Journal</i>	7	203-208	2007
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.	<i>J Biol Chem.,</i>	282	33507-33514	2007
山口照英	Gene Therapy Discussion Group の動向について	医薬品研究	38	50-59	2007
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	279-290	2007
Kojima, T., Onoue, S., Kato, F., Teraoka, R., Matsuda, Y., Kitagawa, S., Tshuhako, M.	Effect of spectroscopic properties on photostability of tamoxifen citrate polymorphs	<i>Int. J. Pharm.</i>	336	346-351	2007
Kojima, T., Kato, F., Teraoka, R., Matsuda, Y., Kitagawa, S., and Tshuhako, M.	Physicochemical characterization of tamoxifen citrate pseudopolymorphs, methanolate and ethanolate,	<i>Chem. Pharm. Bull.,</i>	55	407-411	2007
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
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
C. Yomota, Y. Onishi, N.	Determination of biotin following derivatization with 2-nitrophenylhydrazine by high-performance liquid chromatography with on-line UV detection and electrospray-ionization mass spectrometry	<i>J. Chromatogr. A,</i>	1142	231-235	2007

K. Izutsu, C. Yomota, N. Aoyagi:	Inhibition of mannitol crystallization in frozen solutions by sodium phosphates and citrates.	<i>Chem. Pharm. Bull</i>	55	565-570	2007
N. Sugimoto, R. Koike, N. Furusho, M. Tanno, C. Yomota, K. Sato, T. Yamazaki, K. Tanamoto	Quantitative nuclear magnetic resonance spectroscopy determination of the oxyethylene group contents of polysorbates	<i>Food Add. Contam.</i>	24	799-806	2007
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
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
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
宮田直樹 川崎ナナ 内田恵理子	薬の名前:ステムを知られば薬が わかる	<i>Pharm. Tech. Japan</i>	23(1) 23(2) 23(3) 23(4) 24	283-289 659-667 1603-1611 2187-2193 101-105	2007 2007 2007 2007 2008