

研究成果の刊行に関する一覧表

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
奥田晴宏	品質に関するトピックの動向 Q8 (R1) : 製剤開発 (補遺)	医薬品研究	39	187-197	2008
橋井則貴, 川崎ナナ, 高倉大輔, 伊藤さつき, 川原信夫, 正田卓司, 杉本直樹, 薮島由二, 品川麻衣, 榛葉信久, 宮田一義, 塚本秀樹, 千秋和久, 長谷川泰介, 河合健蔵, 余田光, 木下充弘, 掛樋一晃, 合田幸広, 奥田晴宏, 棚元憲一, 山口照英	ヘパリン純度試験に関する研究 (第1報) 1H-NMRによるヘパリンナトリウム純度試験に関する研究.	医薬品研究	39	651-659	2008
橋井則貴, 川崎ナナ, 高倉大輔, 伊藤さつき, 福原 潔, 品川麻衣, 榛葉信久, 有村雅敏, 辰巳昌史, 奥田晴宏, 山口照英	ヘパリン純度試験に関する研究 (第2報) 1H-NMRによるヘパリンカルシウム純度試験に関する研究	医薬品研究	39	660-664	2008

品質に関するトピックの動向
Q8(R1)：製剤開発（補遺）**

奥田晴宏*

医薬品研究 Vol. 39, No. 3 別刷（2008年）
財団法人 日本公定書協会

品質に関するトピックの動向

Q8(R1)：製剤開発（補遺）**

奥田 晴 宏*

1. Q8（製剤開発ガイドライン）（Table 1）

製剤開発ガイドラインは、新薬申請時のCTD様式第3部の「製剤開発の経緯」の記載内容に関するハイレベルな指針です。それに加え、科学の観点から工程や製品の理解が進み、そのことを規制当局に説明できた場合、規制の弾力的な取り組みを行うための基盤となる領域を示すことによって、規制の弾力的な運用につなげようといった意図もあります。

この背景には、品質は製品になってから規格によって検証するものではなく、製品設計の段階で製品に組み込まれているべきといったQuality by design (QbD) の考えがあります。

1.1 Q8の構成 (Fig. 1)

Q8は、2005年10月開催のシカゴ会合で中核的な内容についてパート1として合意し、既に通知しています。シカゴ会合で積み残しとなった事項が、今回補遺としてまとめようとしている部分、パート2で、特定の剤型に関する注意事項及び品質リスクマネジメントの例を示すことを目的として検討を重ねてきました。パート2（補遺）が完成し、中核的な文書であるQ8に添付されますと、Q8は今までのQ8からreviseされたQ8(R)と呼ばれることになります。

1.2 横浜会合以降の活動 (Table 2)

2006年5月に開催された横浜会合では、Ver.3.1について検討しました。Ver.3.1は、ICH Q6Aで取り扱っている各種製剤の製剤開発に関する説明を意図しましたが、散漫な印象を与える等の理由により、経口固形製剤に焦点を絞って、再度パート2（Addendum）を作成することとなりました。そし

て、2006年10月のシカゴ会合でVer.4、シカゴ会合の2か月後の12月にVer.5を作成し、2007年2月にそれぞれの極のサポートメンバーに対してコメントを募集しました。

1.3 Addendum Ver.5 (Table 3)

Addendum Ver.5は、経口固形製剤に焦点を当てて検討しました。検討内容は、Table 3に示すように、Quality by Designの実例を示すとともに、今まで実施してきた製剤開発の取り組みをベースラインの方法と定義して併せて記載することとしました。

更に、Q9ガイドラインで示したリスクマネジメントツールを適切に運用した事例についても紹介することとしました。具体的なAddendumの構成ですが、序文の後に「製剤開発の一般原則」の項を設け、製剤開発戦略を記載することとしました。そしてTable 4の具体例に示したように、四つの角度から実際にベースラインとQuality by Designの取り組みについて、事例と共に記載することを検討しました。このVer.5について、前述したように2007年2月にコメントを収集しました。

各極から、二つの視点で評価されました（Table 5）。すなわち、一つは「ベースライン」と取り組みを記載しようとしたため、ある意味教育的なガイドラインとなってしまう、Quality by Designという最先端の科学を取り入れたいとの観点から見ると時代遅れではないかといった批判、もう一つは「ベースライン」を記載することにより、もともとQ8ガイドラインは、製造メーカーの自主的な取り組みを推進することを目的としていたはずであったにも関わ

* 国立医薬品食品衛生研究所有機化学部 東京都世田谷区上用賀 1-18-1 (〒158-8501)

** 当協会主催の第16回ICH即時報告会（平成19年6月28日：東京）における講演による。

Table 1 Q8（製剤開発）ガイドライン

- 新薬申請時のCTD第3部 3.2.P.2項「製剤開発の経緯」の記載内容に関するハイレベルな指針
- 製剤学と製造科学の観点から理解が進んだことを証明できた場合に、規制の弾力的な取組を行うための基盤となる領域を示す。規制の弾力性の程度は、提示した関連する科学的知識のレベルによって決まる。
- 品質は、製品になってから検証するものではなく、製品設計によって製品に組み込まれているべきであるとの認識は重要である

Q8:ガイドライン本体と補遺から構成

Q8→Q8(R)

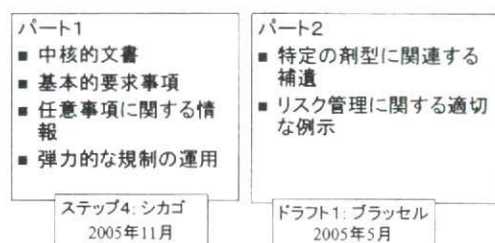


Fig. 1 Q8 の構成

Table 2 横浜会合(2006.5)以降の活動

- 2006年5月 横浜: Ver. 3.1の検討;
 - 固形製剤に焦点を絞る
- 2006年10月 シカゴ: Ver.4
- 2006年12月 Ver.5
- 2007年2月 Ver.5に関するコメント収集
- 2007年2月 ICH ブラッセル中間会合（中止）
- 2007年4月 テレカンファレンス
 - Addendum に関して各極の期待の差が確認
- 2007.05 ICH ブラッセル

らず、非常に規範的なガイドラインとの性質を帯びてしまったという二つの批判を主に産業界から受けました。

更に別の視点では、やはり「ベースライン」について、当初の予定どおり明確に記載すべきだとの指摘もありました。

これらの指摘により、ガイドライン作成がなかなか前に進まない状況となり、このままでは有用なガ

Table 3 Addendum Ver. 5

- 経口固形製剤にまず焦点
 - ベースラインの取組を記載
 - Quality by design の実例を示す。
 - ・ 製品と製造工程の理解を促進
 - ・ 産業界と規制当局との知識の共有を奨励
- Q9 で示されたリスクマネジメントツールを適切に運用した事例に言及

Table 4 Addendum Ver.5 の構成

- 序文 (All)
 - 目的・到達目標; 親ガイドラインとの関係を記述
- 製剤開発戦略 (EFPIA, FDA)
 - 従来型の取組も依然として満足すべきものであることを示す
 - 対比して、いっそう充実した取組とその場合の規制の弾力的な運用の可能性を示す。
- 具体例
 - 処方設計と組成 (EU, PhRMA)
 - 製剤製造工程の開発 (Canada, EFPIA, JPMA)
 - 容器及び施栓系 (JPMA, MHLW)
 - コントロール戦略 (EFPIA, EU, MHLW)

Table 5 Addendum Ver.5 の評価

- 各極のコメント及びテレカンファレンス (2007.4)の議論
 - 今となっては時代遅れのガイドライン
 - 極めて規範的なガイドライン
 - 個別の剤型に関する「ベースライン」とより「改良された製剤開発の取組(enhanced approach)」を当初の計画に従い明確にすべき
- 有用なガイドラインを提供したとは判断できない

イドラインとは言えないとの結論となりました。

そういった状況で2007年5月のブラッセル会合を迎えました。ラポータの提案 (Table 6) として、まず何が合意できるかを再度見直し、そこに集中してガイドラインを作成すること、ICH Q8 から Q10 の新しい取組と調和したガイドラインにすべきとの指摘がなされました。

専門家作業グループ (EWG) は、個々の剤型についていかに開発するかについて、また、ベースラ

Table 6 ラポート提案

- 横浜会合(2007.10)を越えることなくステップ2文書を作成
- そのためには合意した論点に集中してガイドラインを作成
- ICH Q8, Q9, Q10の新しい取り組みと調和したガイドラインであるべき
- 特定の剤形に関して「如何」に開発するか、ベースラインに何を期待するかに関してあまりにも時間を費やした。

インについて個々の取り組みを記載することについて多大な努力を傾注したけれども各地域の規制が大きく関与してしまうために合意が難しいといった背景があり、Ver.5では適切な合意に到達できなかった、と総括されました。

1.4 合意した骨子

パート2に関してブラッセル会合で合意した事項をTable 7に示します。一つ目は、第一章として、Quality by Design (QbD)のハイレベルな原則を明確に記載することとなりました。これは、Q8のEWGに課せられた運営委員会(SC)からの宿題でもありました。

そして、第二章で概念、用語及び定義を説明し、最後に第三章で用語集を作成することに絞ってガイ

Table 7 合意した骨子

- 第一章: Quality by Design (QbD)とハイレベルな原則
- 第二章: 概念, 用語, 定義
 - 最重要な用語に関する記述(簡単な実例を含む)
 - 現行のドラフトに準拠, ただし, それ以外の文書も活用
- 第三章: 用語集

ドラインを作成することとし、ブラッセル会合から検討を開始しました。

1.5 Table of contents of ver. 6 (案)

今回作成するガイドライン、Ver.6ということになります。目次をTable 8に示します。この中からIntroduction, Design space, 及びControl Strategyについて、Q8の補遺として目指している方向を説明します。

ただし、Ver.6はまだ粗いドラフトができた段階ですので、内容については今後いろいろな点で変更があり得ることはご承知おき下さい。

1.6 目的 (Table 9)

本ガイドラインは最終的にQ8Rのアネックスとの位置づけとなります。

既に通知されたコアガイドラインで概略を示されたデザインスペース等の概念及びツールについて、

Table 8 TABLE OF CONTENTS of Ver. 6 (案)

1. Introduction	2.4.4 Utility of Design Space concepts for equipment or site transfers
1.1 Approaches to Pharmaceutical Development	2.4.5 Expansion and Updating of Design Space
2. Examples of approaches for incorporation into Pharmaceutical Development Processes	2.4.6 Relation of Design Space to Process Scale
2.1 Target Product Profile	2.4.7 Design Space and Proven Acceptable Ranges
2.2 Critical Quality Attributes	2.4.8 Design Space and Edge of Failure
2.3 Linking Material Attributes and Process Parameters to CQAs · Risk Assessment	2.5 Control Strategy
2.4 Design space	2.6 Life Cycle Management and Continual Improvement
2.4.1 Selection of variables.	3. GLOSSARY
2.4.2 Defining and describing a design space in a submission	Appendix 1: Contrasts between Two Approaches to Pharmaceutical Development
2.4.3 Unit Operation Design Space(s)	

Table 9 目的

- 本ガイドラインは Q8R のアネックス
- コアガイドラインで概括された重要な概念をより明確にする。
- コアガイドラインで概括された概念、ツールを申請者が実行する方法を示す。
- 品質リスクマネジメントを含め QbD の原則を記述
- 製品のライフサイクルを通じて品質を保証するために「科学と品質リスクマネジメントに基づく規制の方策」を強固なものとする機会を提供する。
- 本アネックスは新たな基準を設定したり規制要件を増大することを意図しない。
- 現在出荷されている製品は安全性と有効性を保証しうる必要な品質を有している。
- 現在実施されている製剤開発は、QbD の要素がある程度含み、Baseline としての（基本的な）取り組みとより包括的な QbD の取り組みの中間に位置していると考えられる。

製薬メーカーが実際に実行する方法を示すことと、品質リスクマネジメントを含めた QbD の原則を記述することを目的とします。

そして本ガイドラインを通じて「科学と品質リスクマネジメントに基づく規制の方策」をより確かなものとする機会を提供することを意図しています。

本アネックスは新たな基準を設定したり、規制要件を増大することを意図していません。

また、QbD といった新たな製剤開発の取り組みが打ち出されることにより、現在の製剤がどのように評価されるかが問題となりましたが、現在出荷されている製品についても安全性と有効性をきちんと保証しうる品質であることが確認されています。

現在実施している製剤開発について総括し、現状の開発は Baseline としての取り組みと、より包括的な QbD の取り組みの中間に位置していると考えられると結論しています。

2. QbD の概念 (Table 10)

Q8 ガイドラインは QbD の原則に基づく製剤開発を推進しようとしています。そこで、QbD が具体的にどのようなものか再度整理をいたしました。QbD は、製剤開発における組織的な取り組みであり、開発に着手した際に目標とする製剤の設定から

Table 10 QbD の概念

- QbD は製剤開発の組織的な取り組み
 - 開発着手時における目標の設定
 - 十分な科学と品質リスクマネジメントの原則に基づく製剤と工程の理解
 - 製品のライフサイクルを通じて集積した知識とともに更新される。

始まり、更に科学と品質リスクマネジメントの原則に基づいた製剤と工程の理解を重要視したものと位置付けられました。製剤や工程の理解は承認申請時に CTD 様式 P2 セクションで記述されるものですが、ライフサイクルを通じて獲得された知識によって更新できるとされました。

2.1 「包括的な QbD」が保持する要素

具体的に QbD に盛り込まれている要素としては、Table 11 に示すように、まず目標とする製剤プロファイルを特定すること、二つ目は重要品質特性を特定し、製剤機能に影響を与える特性を研究、コントロールすること、三つ目は原薬の品質特性をデザインし、添加剤を適切に選択すること、四つ目は処方と製造プロセスを精密化すること、五つ目はデザ

Table 11 「包括的な QbD」が保持する要素

- 目標とする製剤プロファイルの特定：臨床の有効性と安全性に関連する好ましい製剤機能；投与ルート、剤形、BA、投与量、安定性を考慮する。
- 重要品質特性を特定し、製剤機能に影響を与える特性を研究、コントロール
- 好ましい品質を有する製剤を供給するために、原薬の品質特性をデザインし、添加剤を選択すること
- 処方と製造プロセスを研究し、精密化すること
- デザインスペースを確立し、好ましい品質の製品を確実に供給すること
 - デザインスペースは工程に投入あるいは入力される物質特性及び工程パラメータの多次元的組合せと相互作用によって成り立つ
- 適切な管理戦略を確立することにより、製品品質に対するリスクを軽減すること
 - 管理戦略には物質特性及び工程パラメータにおける変動の原因を把握することが含まれる。
- 将来に亘り製品品質を保証するための継続的改善の実行 (Q10 参照)

インスペースを確立し、その製品を確実に供給する体制を築くこと、六つ目は適切な管理戦略を確立し、製品品質に対するリスクを軽減すること、七つ目はこういった試みが1回だけで終わってしまうのではなく、将来にわたって品質を保証するために継続的な改善を実行する体制を整えることです。

2.2 包括的な QbD と部分的な QbD (Table 12)

ところで、前項で挙げた要素が全て盛り込まれているものを包括的な QbD と考えますと、それらを全て実行しなければ QbD ではないのか、また規制当局の弾力的な規制の運用には結びつかないのかとの疑問に対し、必ずしもそうではないことを EWG で議論しました。

製品開発や工程開発は会社によって、もしくは製品によって様々な方法があるため異なります。したがって、QbD のうち特定の要素のみを実行しても良いと述べています。

ただし、やはり「包括的な QbD」によって徹底的に製品とプロセスについて理解を深めると、それに応じてより弾力的な規制の運用が可能となります。そしてこの「より弾力的な規制の運用」とは、当然のことながら承認申請の際に申請者が提示する QbD が有する科学知識のレベルに基づきます。

3. デザインスペース

Q8 ガイドラインにおいて中心的なコンセプトの一つとしてデザインスペースがあります。デザインスペースについては、様々な機会に何度も説明して

Table 12 包括的な QbD と部分的な QbD

- 製品開発・工程開発の取り組みは会社間あるいは製品によって異なる。申請者は、他の要素は basic な取り組みのままとし、QbD の内特定の要素のみを選択し、実施し、その要素に関するより深い理解をえてもよい。
- しかし、「包括的な QbD」により、製品とプロセスに関してより理解が深まると、より弾力的な規制の運用が可能となる基礎が築かれることに留意すべきである。
- 規制の弾力的な運用の程度は承認申請の際に提示される確かな科学的知識のレベルに依存する。
- 得られた知識のレベル（量でない）が科学に基づく申請とリスクベースな評価の基礎となる。

きましたが、今回、Ver.6 で具体的にどのような設定が可能かに関して議論しました。

デザインスペースとは、Table 13 に示すように、原材料・プロセスパラメータと重要品質特性の間の関連を記載することです。こういったデザインスペースが有効なのは、変数、パラメータの間に相互作用の可能性がありそうな場合で、相互作用がない場合については、デザインスペースは単一変数の組合せとなってしまいます。そういった場合はむしろデザインスペースではなく、proven acceptable range (PAR)、すなわち許容範囲として単純化されます。なお、PAR が設定された場合、その中での変数の動きは変更とみなさない、すなわち、もし PAR の中で変数を変える場合には、基本的には変更管理の行政的措置がかからないと述べています。

3.1 デザインスペース設定の際に対象とする変数の選択

どのようにしてデザインスペースに組み込む変数を決めるかですが、Table 14 に示すように、様々な知見や実験等に基づいて製剤や工程を理解することにより、相互作用する可能性のある変数や工程パ

Table 13 デザインスペース

- 製造工程に投入・入力される原材料・プロセスパラメータと重要品質特性の間の関連を記載
- 投入材の変数及び/あるいはプロセスパラメータの間の相互作用の可能性が事前評価によって明らかな場合、最も有用
- 相互作用があり得ない場合、デザインスペースは単一変数の実験により、proven acceptable range (PAR; 許容範囲) として単純化される。
- PAR の中での変数の動きは「変更」とみなさない。

Table 14 デザインスペース設定の際に対象とする変数の選択

- 既知見、リスク評価、実験に基づき工程と製剤に関して理解が深まることにより、投入原材料の変数や工程パラメータが相互作用する可能性を示すことが可能となる。
- 相互作用する可能性があり、製品の品質に影響を与えると特定された変数やパラメータをデザインスペースに算入する。
- デザインスペースに組み込む投入原材料の変数や工程パラメータの種類は申請者に委ねられる。

ラメータを提示することができるとしています。そして相互作用する可能性があり、製品の品質に影響を与えると特定された変数やパラメータであれば、それらをデザインスペースに算入します。

ただし、デザインスペースに組み込むかどうかは申請者の判断ですので、組み込まない場合もあり得ます。組み込まない場合は、そのパラメータは自由度がないことになります。

3.2 申請の際のデザインスペースの決定方法と記述

デザインスペースを具体的にどのように記述するかといいますと、Table 15に示すように、パラメータが線形である場合は、その線形性を利用して表記することができますし、より複雑な、非線形の場合であれば、数式を利用して定義することもできます。

また、時間依存的な関数として表すこともできますし、パラメータの組み合わせ、例えば多変量モデルの主成分などとして表すこともできます。

更にスケールについても議論し、デザインスペースにスケールファクターを組み込むこともできるとしています。

3.3 デザインスペースの例 (Fig. 2)

相互作用のない変数でしかも線形な場合、三次元であれば左側のように直方体の形になります。

中央の例は、相互作用があって、しかも非線形の場合を想定したもので、このような複雑な形になります。

右の例は、投入するパラメータに応じて特定のレスポンスがある場合で、その投入パラメータとレスポンスとの間でデザインスペースができます。

Table 15 申請の際のデザインスペースの決定方法と記述

- デザインスペースは：
 - 投入するパラメータの線形性を用いて、あるいはより複雑な数学的関連を利用して定義する。
 - 時間依存的な関数あるいはパラメータの組合せ（多変量モデルの主成分など）として定義しうる。
- 複数のスケールで製造する場合も考慮している場合には、デザインスペースにスケールファクターを組み込むことが出来る。

デザインスペースを議論する過程でデザインスペースとスケールの問題が検討されました。最終的にフルスケールで生産される時のパラメータに適用できるデザインスペースの設定が目的ですが、市販のスケールで研究をするのは非常に難しいことがあります。小スケール、あるいはパイロットスケールでもデザインスペースの開発が可能とされました (Table 16)。ただし、その場合は当該のデザインスペースが、フルスケールの製造工程に対して適切であることを別途示さなければならないとしています。

Table 16 デザインスペースと工程のスケールとの関係

- デザインスペースは小スケールあるいはパイロットスケールで開発することが出来る。
- 申請者は小スケールあるいはパイロットスケールで開発したデザインスペースが提案するフルスケールの製造工程に対しても適切であることを示すべきである。

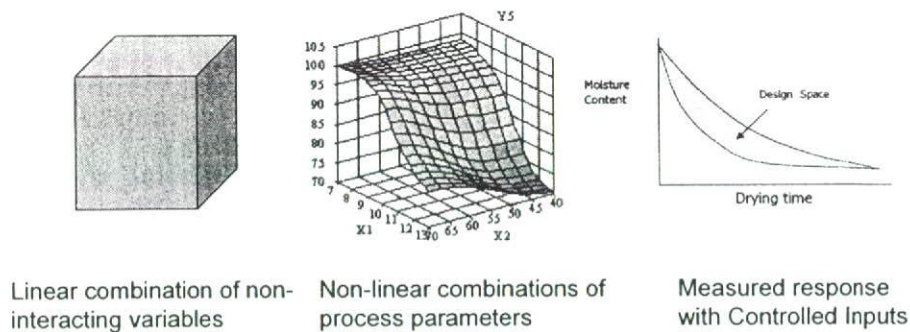


Fig. 2 デザインスペースの例

す。

3.4 デザインスペースと Proven Acceptable Range (PAR)

前述したように、デザインスペースと許容範囲 (PAR) との関係についても議論しました (Table 17)。デザインスペースは、相互作用がある多変数の組み合わせが原則ですので、PAR が単独あるいは単なるその組み合わせではデザインスペースとは見なしません。その理由は、パラメータが相互作用する可能性を考慮する必要があるからです。したがって、注意してデザインスペースを考える必要があります。

例えば三つのパラメータがあり、その三つのパラメータに幅があるからといって直ちに直方体のデザインスペースが設定できるかという、そうではないということです。相互作用に関する理解なしにはデザインスペースは PAR とは関連づけられません。

しかし、一度相互作用が把握されれば、デザインスペースはその幅の一覧として表現することができます。

3.5 デザインスペースと Edge of Failure

(Fig. 3)

デザインスペースの外側について、どこまで研究しなければいけないかについても議論しました。「failure」(仮に「不首尾」と訳しますが)、不首尾に終わる限界を把握すること、もしくは potential failure mode を決定することは有用としています。ただしそれはデザインスペースを設定するための必須条件ではありません。

例えば、成功領域はスペースとして決め、ここから外れた場合、すべて失敗していることをあらかじめ確認しておかなければいけないわけではありませ



Fig. 3 デザインスペースと Edge of Failure

ん。

4. 管理戦略

QbDにおいて重要な要素である管理戦略について、ICH Q10の定義を Table 18 に示します。管理戦略とは、最新の製品及びプロセスの理解から導かれるプロセスの稼働性能及び製品品質を保証するために計画された管理一式です。そして管理とは、原薬及び製剤の原材料及び製品に関連するパラメータ等やそれらに関するモニタリングや管理の方法と頻度を含み得ることと定義されています。

Q8 では 2 種類の管理戦略があり得ると記載されています。即ち、最低限必要とされる管理戦略とより包括的な製剤開発に基づく管理戦略です。少なくとも管理戦略は重要パラメータと特性を管理する方法を示す必要があります。

それに加えて、包括的な製剤開発の取り組みを行えば、ある変動要因を特定することにつながる製品・プロセスの理解を得ることができるとしています。すなわち、製剤開発を十分に行い、製品やプロセスの理解を確実にして、変動の要因を特定、特に製品の失敗に結びつくような変動要因を特定することを包括的な製剤開発では指摘しています。

変動要因の特定が可能であれば、ある変動があった場合に下流への影響を理解することができ、より上流のステップに管理を移すことが可能となります。その結果として、例えば最終製品の試験の必要性を減少することができます。

また、工程を理解すれば、プロセスパラメータをコントロールすることが可能になり、その結果、たとえ原材料が変動したとしても、その変動が適切な

Table 17 デザインスペースと Proven Acceptable Range

- デザインスペースは多変量であり、PAR に関して、単独あるいはその組合せはデザインスペースとはみなさない。パラメータが相互作用する可能性を考慮する必要がある。
- 相互作用に関する理解無しには PAR はデザインスペースとは関連付けられない。
- 相互作用が把握されれば、デザインスペースが幅の一覧として示される。その時にはその幅は相互作用のない幅のセットとは異なる。

Table 18 管理戦略

- 規格および試験方法に述べられた製品の品質を一貫して保証するために立案される
- ICH Q10 の定義
 - a planned set of controls, derived from current product and process understanding, that assures process performance and product quality.
 - The controls may include parameters and attributes related to DS and DP, materials and components, facility and equipment operating conditions, IPCs, finished product specifications, and the associated methods and frequency of monitoring and control.
- 最低限、管理戦略は処方とプロセスの理解に基づくべきであり、重要パラメータ及び特性の管理する方策が含まれる。
- 包括的な PD の取り組みは変動の原因を特定することにつながる製品・プロセスの理解を与える。
- 製品の失敗に結びつく変動の原因は特定されるべきである。
- 変動の原因とその変動のより下流への影響を理解することにより、管理をより上流のステップに移すことが可能になり、最終製品の試験の必要性を減少することが出来る。
- 工程の理解によりプロセスパラメータをコントロールする余地が生まれ、その結果原材料の変動が適切なプロセスによって補償され、一貫した品質の製品が供給される
- このような工程の理解は従来の戦略に代わる新しいパラダイムを可能にする。そこでは投入される原材料の変動を厳密に制約する必要はない。その代わりに適用可能な製造（投入原料に敏感に応じうるステップ）を設計することが可能になり、一貫した品質が保証される。

プロセスによって補償され、一貫した品質の製品が供給できます。

このように工程が管理されれば、従来の戦略に代わる新しいパラダイムが可能となります。そこでは投入される原材料の変動を厳密に制約する必要はなく、その代わりに変動に適用可能な製造工程を設計することが可能となり、その結果として一貫した品質が保証され、原材料の変動を許容するパラダイムが新しい管理戦略では可能になります。

Fig. 4 は新しいパラダイムの概念を説明するための図です。Fig. 4 の右側は最終製品（中間体）の変動を示したものです。最終製品で欲しい特性は直線で示す範囲（Fig. 4, 右上の図）です。この直線の範囲を作るためには、今までは実線で示す原材料を

使用しなければいけません。

従来の工程管理は再現性を目標にしています。例えば、実線の特性を有する原材料を用いて規格に適合する最終製品を製造することが目標です（右下図）。例えば、点線の特性を持つ原材料では工程パラメータを一定に保って製造すると点線の製品ができ、不適な製品となってしまいます。したがって、厳密な原材料の管理が必要になるわけです。

一方、プロセスの頑健性を保証すること、どの原材料を用いてもそれに応じてプロセスをコントロールすることにより、規格に適合した最終製品ができる（右上図）というのが新しいパラダイムとなります。

4.1 包括的な管理戦略の要素 (Table 19)

包括的な管理戦略の要素として、以下に示す九つの要素が必要です。

一つ目は製造性及び品質特性に与える影響を理解し、原材料の重要な物質特性に応じて添加物の規格を立てることです。二つ目は従来と同様に製剤の規格及び試験方法を適切に設定することです。三つ目は実施した品質リスクマネジメントと使用したツールの概要を示すことです。四つ目は前述したように、より下流の工程あるいは最終製品の品質に影響を与える単位工程を正確に管理することです。五つ目は原材料、プロセスパラメータ及び重要品質特性の関

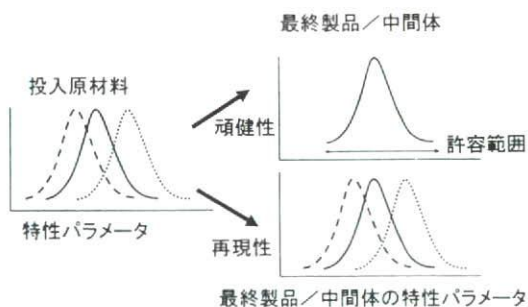


Fig. 4 工程の頑健性と再現性

Table 19 包括的な管理戦略の要素

- 原材料の重要な物質特性による、製造性および品質特性に与える影響の理解に基づく添加物の規格
 - 適宜局方の規格に加えて属性を規格として含む
- 製剤の規格及び試験方法
- 実施した品質リスクマネジメントと使用したツールの概要
- より下流の工程、最終製品の品質に影響を与える単位工程の管理
 - 例：崩壊に及ぼす乾燥工程；溶出に及ぼす顆粒の粒子径分布の影響
- 原材料、プロセスパラメータおよび重要品質特性の連関
- デザインスペース
- 最終製品の品質試験の代わりに工程管理試験あるいはリアルタイムリリースが提案された場合、規格が遵守されていることを予測しうる管理戦略の能力
- 多変量予測モデルの証明のためのモニタリングプログラム
- 有効期間にわたる最終製品の安定性保証に係わる提案された管理戦略の影響を考察

連事項を整えることです。六つ目はデザインスペースを設定することです。七つ目はリアルタイムリリース等が提案された場合、規格が遵守されていることを予測し得る管理戦略であることです。八つ目は多変量予測モデルを用いた場合、その証明のためのモニタリングプログラムを含むことです。九つ目は、

管理戦略が製品の有効期間にわたる安定性に及ぼす影響を考察しておくことです。

5. ブラッセル会合

Table 20 に示す内容を含むガイドラインについて、ブラッセル会合で検討を行い、現在も検討を進めています。既にここに到るまでかなりの時間を要しているため、次回の横浜会合でステップ2に持ち込みたいと考えています。

6. Q-Strategy Meeting

6.1 経緯

Q-Strategy については、Table 21 に示すように2006年10月のシカゴ会合でのSCの結論として、検討を継続して結論を出すこと、そしてChemicalとBiotechの専門家で原薬に関する協議を続けることが要請されました。

そういったSCの要請を踏まえて、テレカンファレンスを実施し、ブラッセルの会合に臨みました。

6.2 ブラッセル Q-Strategy Meeting

(Table 22)

ブラッセル会合での最終的な決定事項として、一つは非公式なIWGを立ち上げ、Table 23に示す事項を検討することとなりました。その際FDAから一番重要な事項として、Q8、Q9及びQ10のImplementationを実施したいとの主張がありましたので、それも含め、いくつかの事項の必要性を検討することを大きな目的としました。そのために各パ

Table 20 Timetable and Plan

Action Required	Date Due
Rapporteur to edit complete text and issue draft document Version 6 for circulation to all parties	1 Jun 07
Comments to Rapporteur, cc EWG. These should be key strategic issues and less attention to editorial issues	15 Jul 07
Consolidated comments and marked-up document (pre-Version 7) to EWG	1 Aug 07
Teleconference to agree which changes to accept at this stage	Late August
Version 7.1 released to EWG: Note that this would be intended to form the basis of the Step 2 document	Mid Sept 07
Available comments to be circulated to Rapporteur and EWG prior to Yokohama EWG	Mid Oct 07
Yokohama EWG to agree Version 8. Discussion on acceptability of document for Step 2	Oct/Nov 07

Table 21 Q-Strategy Meeting

- 2006年10月：シカゴ（SCの結論）
 - Q-strategyに関する検討を今後も継続し、ワークプランと共に結論を示す。
 - ChemicalとBiotechの専門家が原薬に関する協議を継続する。
- 2007年2月：レポートによるテレカンの議題提案
 - 原薬に関するガイドラインをChemicalとBiotechの専門家で検討：(2GL; 1コア G+2 アネックス; 1GL)
 - QbDの観点から修正を要するGL; QOSの変更
 - その他のトピック
- 2007年4月：テレカンにおけるFDA提案
 - Q8, Q9のimplementation状況説明; その課題と解決策
 - 将来の品質トピックの提案と優先順位 (tentative)

Table 22 ブラッセル Q-Strategy Meeting

Agenda

- ICH-Q Visionの確認
- 取り組むべき今後の課題 (implementationの事項を含む)
- Q-Strategyの中での上記の位置づけ
- 優先順位
- 作業計画
- その他

一ターから代表者を1人出し、横浜会合まで連絡を取り合うこととしました。

Q8ガイドラインのコンセプトを原薬ガイドラインに適用するため、関係のグループとの間で何回か議論を重ねています。

Table 24に示すように、FDA/PhRMAがホストとなり、横浜会合に先立ってICH会合を開催し、化成品とバイオテクノロジー医薬品の原薬間の相違に関して検討することとなりました。

その会合では、Q8、Q9及びQ10の主要な要素が、原薬開発・製造にも適用できるかどうかの可能性を評価することが決まりました。

以上を踏まえ、次回の横浜会合に臨む予定です。

Table 23 Implementation of Q8, Q9, and Q10

- 非公式なIWGを立ち上げ、以下の必要性を評価
- 国際的に一貫したimplementationと最適な措置を共有することを保証するためのIWGの設立
 - 地域間の不調和を回避
 - 地域的な事項を特定し、横浜会合の議題を準備するための事前作業
 - implementationに関する予想されるトピックを特定
 - Implementationに向けて協調した取り組みを推進するための作業プロセスの作成
 - 各ICHパーティーは代表1人を指名

Table 24 原薬ガイドラインに関する合意

- FDA/PhRMAがホストになり、横浜会合に先立ちICH会合を開催
- 化成品とバイオテク原薬間の相違に関して検討
 - Q8, Q9, Q10の主要な要素（デザインスペース, QbD, 品質リスクの原則）と原薬開発・製造に対するその適用可能性を評価する。
 - SCに技術的評価結果を提出

7. 質疑応答

質問1：Q8(R)の経緯について実際の適用等解説していただきましたが、日本での実際の現場でのアプリケーションについてはどうなのでしょう。

回答：実は、筆者も厚生科学研究として様々な企業の方々と協力して、どのようなかたちでアプリケーションできるかについて検討しています。実験レベルではいくつか挑戦的な試みがなされていますが、国内メーカーで実際に自主生産レベルで検討し、承認申請の段階に行っているかについては、筆者の知る限りでは聞いていません。したがって、国内では、そういう意味で実験段階に留まっています。

しかしながら海外ではパイロット段階ではありますが、FDAがパイロットプログラムを組んだり、実際の承認申請に結びつくような製剤研究開発を募集し、すぐに承認等々に行けるかといった活動が行われています。

文 献

- 1) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長：製剤開発に関するガイドライン，薬食審査発第 0901001 号，平成 18 年 9 月 1 日，医薬品研究，38(2)，87 (2007).

ヘパリン純度試験に関する研究 (第2報)

¹H-NMR によるヘパリンカルシウム純度試験に関する研究

橋井 則貴^{*1}, 川崎 ナナ^{*1}, 高倉 大輔^{*1}, 伊藤さつき^{*1},
 福原 潔^{*2}, 品川 麻衣^{*3}, 榛葉 信久^{*3}, 有村 雅敏^{*4},
 辰巳 昌史^{*4}, 奥田 晴宏^{*2}, 山口 照英^{*1}

(受付:平成20年8月14日, 受理:平成20年9月22日)

Studies on the Heparin Purity Test (Part 2)

Study on the Heparin Calcium Purity Test by ¹H-NMR

Noritaka HASHII^{*1}, Nana KAWASAKI^{*1}, Daisuke TAKAKURA^{*1}, Satsuki ITOH^{*1},
 Kiyoshi FUKUHARA^{*2}, Mai SHINAGAWA^{*3}, Nobuhisa SHIMBA^{*3},
 Masatoshi ARIMURA^{*4}, Masashi TATSUMI^{*4},
 Haruhiro OKUDA^{*2} and Teruhide YAMAGUCHI^{*1}

緒 言

ヘパリンカルシウムは、健康なブタの腸から得られるグリコサミノグリカンのカルシウム塩で、ウロン酸 (L-イズロン酸又はD-グルクロン酸) とD-グルコサミンの2糖単位に硫酸エステル基が2~2.5個結合した構造をもつ (Fig. 1A)。抗凝固活性を有し、血液体外循環時における灌流血液の凝固防止 (人工腎臓及び人工心肺等)、汎発性血管内血液凝固症候群の治療、血管カテーテル挿入時の血液凝固の防止、輸血及び血液検査の際の血液凝固の防止、血

栓塞症 (静脈血栓症, 心筋梗塞症, 肺塞栓症, 脳塞栓症, 四肢動脈血栓塞栓症, 手術中・術後の血栓塞栓症等) の治療及び予防に適応されている。ヘパリンカルシウムは、米国薬局方及び欧州薬局方に収載されているが、我が国においては日本薬局方外医薬品規格2002 (局外規) 収載品目であり、今後日本薬局方第15改正第二追補への収載が予定されている。

2007年11月以降米国及びドイツにおいて、ヘパリンナトリウムを急速大量投与された患者における急激な血圧低下や急性炎症反応が相次いで報告され

- ^{*1} 国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部 東京都世田谷区上用賀 1-18-1 (〒158-8501)
 Division of Biological Chemistry and Biologicals, National Institute of Health Sciences, 1-18-1
 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan
- ^{*2} 国立医薬品食品衛生研究所有機化学部 同上
 Division of Organic Chemistry
- ^{*3} 味の素(株)ライフサイエンス研究所 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 (〒210-8681)
 Institute of Life Sciences, Ajinomoto Co., 1-1 Suzuki-cho, Kawasaki-ku, Kawasaki, Kanagawa 210-
 8681, Japan
- ^{*4} 沢井製薬(株) 大阪市淀川区宮原 5-2-30 (〒532-0003)
 Sawai Pharmaceutical Co., 5-2-30 Miyahara, Yodogawa-Ku, Osaka 532-0003, Japan
- Corresponding author: Nana Kawasaki, Division of Biological Chemistry and Biologicals, National
 Institute of Health Sciences. 1-18-1, Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan
 E-mail: nana@nihs.go.jp

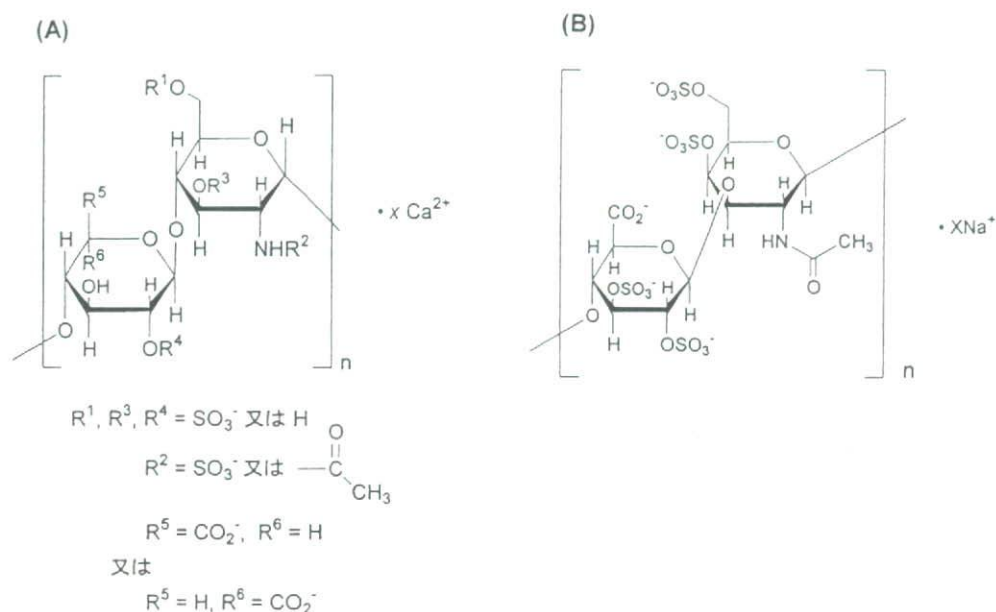


Fig. 1 (A) ヘパリンカルシウム及び (B) OCS の構造

た。米国食品医薬品庁 (FDA) は、有害事象の原因物質としてヘパリンナトリウムに混入していた過硫酸化コンドロイチン硫酸 (Over-sulfated chondroitin sulfate, OCS) を特定し (Fig. 1B)^{1,2)}、¹H-NMR 及びキャピラリー電気泳動を用いたヘパリンナトリウム中の OCS スクリーニング法を公開した³⁾。各国の規制当局及びヘパリン製造メーカーは、直ちに FDA の方法を用いたヘパリンナトリウムの分析を実施し、日本薬局方、米国薬局方及び欧州薬局方も、迅速対応としてヘパリンナトリウム各条における OCS の限度試験の設定を検討することとなった^{4,5)}。同時に各国では、ヘパリンカルシウムや低分子量ヘパリンナトリウム等についても OCS の限度試験の設定の必要性が検討された^{6,7)}。

本研究は、我が国におけるヘパリンカルシウムの品質・安全性確保を目的として、¹H-核磁気共鳴スペクトル (¹H-NMR) を用いたヘパリンカルシウム中の OCS 分析法を開発するとともに、局外規各条ヘパリンカルシウム純度試験としての適用可能性を検証したものである。

実験方法

1. 試料

OCS は日本バルク薬品㈱から供与されたヘパリン

ナトリウムより弱陰イオン交換カラムを接続した HPLC で精製したものをを用いた⁸⁾。ヘパリンカルシウムは味の素㈱及び沢井製薬㈱から供与されたヘパリンカルシウムを使用した。3-トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム-*d*₄ (TSP; 重水素化率, 98%) は、アルドリッチから購入した。重水は重水素化率 99.9~99.96% のものを使用した。

2. 分析条件

ヘパリンカルシウム原薬 20 mg を最終濃度 0.01% (w/v) TSP を含む重水溶液 (TSP 重水溶液) 0.60 mL に溶かして試料溶液とした。この液につき TSP を内部基準物質として日本薬局方一般試験法 NMR <2.2I> に従い ¹H-NMR を測定した。温度は 25°C に設定し、スピニングはオフとした。データポイント数は 32,768 とし、スペクトル範囲は DHO のシグナルを中心に ±6.0 ppm とした。パルス角は 90°、繰り返しパルス待ち時間は 20 秒、ダミーキャンは 4 回とした。ヘパリンの *N*-アセチル基のプロトンのシグナルの S/N 比が 200 以上得られるまで積算した。ウィンドウ関数は指数関数 (Line broadening factor = 0.2 Hz) を用いた。

3. 特異性及び検出感度の評価

ヘパリンカルシウムを TSP 重水溶液に溶解してヘパリンカルシウム TSP 重水溶液とした (20 mg/0.6 mL)。この液に、最終濃度 0.5, 1.0, 2.0 及び 10.0% (w/w) OSCS を添加した後、JEOL JNM-ECA 500 (500 MHz) を用いて ¹H-NMR を測定した。TSP のシグナル面積強度に対する OSCS の *N*-アセチル基に由来するシグナルの相対面積強度を求めた。

4. 共同検定

国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部、同有機化学部、味の素㈱、沢井製薬㈱が参加した。ここでは試験室を便宜上 A~D と記す (順不同)。試験室 A は Varian MERCURY VX 400 (400 MHz)、試験室 B は JEOL JNM-ECA 500 (500 MHz)、試験室 C は Bruker AVANCE 500 (500 MHz)、試験室 D は Bruker AVANCE 600 (600 MHz) を使用した。

ヘパリンカルシウム TSP 重水溶液に、最終濃度 0.5 及び 10% (w/w) となるように OSCS を添加して試料溶液 (20 mg/0.6 mL) とした。この液につき ¹H-NMR を測定し、OSCS 及びヘパリンカルシウムの *N*-アセチル基のプロトンに由来するシグナルの化学シフト及び S/N 比、並びにヘパリンカルシウムの *N*-アセチル基の ¹³C サテライトピークの化学シフトを求めた。

結 果

1. 特異性

プロトン共鳴周波数 500 MHz の装置を用いてヘパリンカルシウムの ¹H-NMR を測定したとき、ヘパリンカルシウムの *N*-アセチル基に由来するシグナルは、2.05 ppm 付近に観測された (Fig. 2A)。次に、ヘパリンカルシウムに 1% の OSCS を添加して ¹H-NMR を測定したところ、OSCS の *N*-アセチル基に由来するシグナルは 2.18~2.19 ppm に観測された (Fig. 2B)。この結果を 1% OSCS 添加ヘパリンナトリウムのスペクトルと比較したところ、ヘパリンカルシウム中の OSCS の *N*-アセチル基のシグナルは、ピーク形状がブロードで、化学シフトは低磁場側にシフトしていることが確認された (Fig. 2B 及び 2C)。

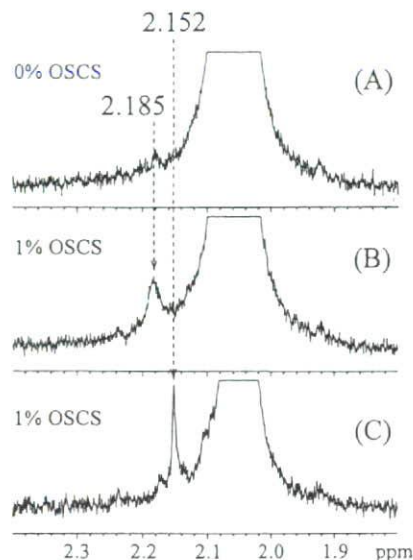


Fig. 2 (A) ヘパリンカルシウム, (B) 1% OSCS 添加ヘパリンカルシウム, 及び (C) 1% OSCS 添加ヘパリンナトリウムの ¹H-NMR スペクトル (1.8~2.4 ppm)

2. 検出限界

ヘパリンカルシウムに、ヘパリンナトリウム中の OSCS の検出限界に相当する 0.5% の OSCS を添加し、プロトン共鳴周波数 500 MHz の装置を用いて ¹H-NMR を測定したとき、OSCS の *N*-アセチル基に由来するシグナルは、ヘパリンカルシウムの *N*-アセチル基の ¹³C サテライトピークと重なることが分かった。しかし、0.5% OSCS のシグナル面積強度は、高磁場側に観測される ¹³C サテライトピークのシグナル面積強度に比べて有意に大きいこと、更にデカップリング法により ¹³C サテライトピークを消去して ¹H-NMR を測定した場合でも 0.5% の OSCS の *N*-アセチル基に由来するシグナル (2.185 ppm) を確認できたことから、0.5% の OSCS は検出可能と判断された (Fig. 3)。

3. 共同検定

プロトン共鳴周波数 400 MHz 以上の装置を用いて、3 機関 4 試験室において、0.5 及び 10.0% OSCS を含むヘパリンカルシウムの ¹H-NMR を測定したところ、ヘパリンカルシウムと OSCS の *N*-アセチル基に由来するシグナルは、それぞれ 2.05 ppm

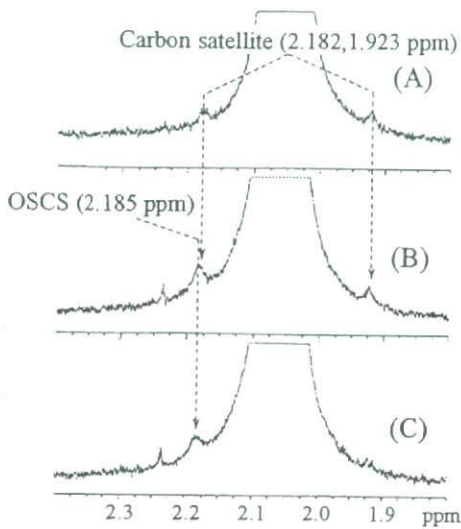


Fig. 3 0.5% OSCS をヘパリンカルシウムに添加したときの OSCS の *N*-アセチル基のシグナル及び ¹³C-サテライトピーク

(A) ヘパリンカルシウムのみ (デカップリングなし), (B) 0.5% OSCS 添加ヘパリンカルシウム (デカップリングなし), 及び (C) 0.5% OSCS 添加ヘパリンカルシウム (デカップリングあり).

付近及び 2.18~2.19 ppm に観測された (Table 1). 400, 500 及び 600 MHz の装置を用いたときの低磁場側の ¹³C サテライトピークの化学シフトは, それぞれ 2.212, 2.180~2.182 及び 2.157~2.158 ppm

であった. ¹³C サテライトピークと OSCS のシグナルが重ならない 400 及び 600 MHz を用いた試験室では, 0.5% の OSCS を検出可能と判断した. 500 MHz を用いた 2 試験室はいずれも ¹³C サテライトピークと OSCS のシグナルが重なることを確認したが, 0.5% の OSCS は検出可能と判定した.

考 察

ヘパリンナトリウム純度試験と同様の分析条件により, OSCS を添加したヘパリンカルシウムの ¹H-NMR を測定したところ, ヘパリンと OSCS の *N*-アセチル基に由来するシグナルが 2.04~2.05 ppm 及び 2.18~2.19 ppm と離れた位置に観察された. また, ヘパリンナトリウムの場合と同様に 0.5% の OSCS を検出できることが確認された. これらの結果から, ¹H-NMR は, ヘパリンカルシウム中の OSCS の限度試験として応用可能であることが示唆された.

ヘパリンカルシウム中の OSCS の *N*-アセチル基のシグナルの化学シフトの規格として, 米国薬局方では, ヘパリンナトリウムと同様の 2.13~2.19 ppm が設定されている. しかし, 日本国内 3 機関 4 試験室による共同検定の結果, ヘパリンカルシウム中の OSCS の *N*-アセチル基のシグナルは 2.183~2.187 ppm に低磁場シフト (ヘパリンナトリウム, 2.15 ppm 付近) することが明らかになった. また, ヘパリンナトリウム中の OSCS に比べて, ヘパリ

Table 1 ¹H-NMR によるヘパリンカルシウム中の OSCS の限度試験の共同検定結果

機関 (装置 MHz)	OSCS (%)	ヘパリンの <i>N</i> -アセチル基		OSCS の <i>N</i> -アセチル基		¹³ C-サテライト ピーク (ppm)
		(ppm)	S/N	(ppm)	S/N	
A (400)	0.5	2.054	982	2.185	18	1.893 及び 2.212
	10	2.052	942	2.184	132	1.893 及び 2.212
B (500)	0.5	2.053	285	2.183	5*	1.923 及び 2.182
	10	2.052	291	2.185	64	1.923 及び 2.182
C (500)	0.5	2.051	287	2.180	5*	1.921 及び 2.180
	10	2.051	218	2.184	74	1.921 及び 2.180
D (600)	0.5	2.052	1848	2.187	18	1.943 及び 2.158
	10	2.052	1442	2.184	525	1.943 及び 2.157

* ¹³C サテライトピークを含む

ンカルシウム中の OSCS のシグナルはブロードであることが確認された。したがって、我が国におけるヘパリンカルシウム中の *N*-アセチル基に由来するシグナルの化学シフトの規格は、幅をもたせた 2.13~2.23 ppm とすることが適当であろうと判断された。

OSCS の限度値は、OSCS が有害事象の原因物質であること、製造工程や環境から混入する可能性はないこと、及び目的物質関連物質として混入する可能性もないことから、「2.13~2.23 ppm に OSCS に由来するシグナルを認めないこと」が適当であると考えられる。これは、ヘパリンナトリウム同様、検出限界 0.5% 程度の限度試験であることを意味する。したがって、システムの検出感度が 0.5% OSCS を検出するのに十分であることを確認することが重要である。すなわち、OSCS の TSP 重水溶液 (0.1 mg/0.6 mL) に OSCS を含まないヘパリンカルシウムを添加して ¹H-NMR を測定したとき、2.02~2.06 ppm と 2.13~2.23 ppm にそれぞれヘパリン及び OSCS の *N*-アセチル基に由来するシグナルが検出されることを確認する必要がある。500 MHz の装置を用いた場合は、¹³C サテライトピークが OSCS の *N*-アセチル基と同じ位置に検出されることが明らかになったが、デカップリングにより ¹³C サテライトピークか否かを確認する必要がある⁹⁾。

謝 辞

ヘパリンナトリウムをご供与いただきました日本

バルク薬品(株)に深く御礼申し上げます。本研究遂行にご協力いただきました厚生労働省医薬食品局審査管理課鷺田淳専門官、鈴木克之主査、独立行政法人医薬品医療機器総合機構品質管理部基準課上野清美課長、森田 收氏、仁後知子氏にお礼申し上げます。

本研究の一部は厚生労働省の支援によって行われたものである。

文 献

- 1) Guerrini, M., Beccati, D., Shriver, Z., *et al.*: *Nat. Biotechnol.*, **26**(6), 669-675 (2008).
- 2) Kishimoto, T. K., Viswanathan, K., Ganguly, T., *et al.*: *N. Engl. J. Med.*, **358**(23), 2457-2467 (2008).
- 3) <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/heparin/default.htm>.
- 4) http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Heparin_sodium_monograph_Revised.pdf.
- 5) <http://www.usp.org/hottopics/heparin.html>.
- 6) <http://www.usp.org/pdf/EN/USPNF/revisionBulletinHeparinCalcium.pdf>.
- 7) http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Heparin_calcium_monograph_Revised.pdf.
- 8) Montgomery, R. I., Lidholt, K., Flay, N. W., *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, **89**(23), 11327-11331 (1992).
- 9) Yamaguchi, H., Shinagawa, M., Shimba, N., Miyano, H., Suzuki, E.: *Yakugaku Zasshi*, **128**(10), 1513-1515 (2008).

ヘパリン純度試験に関する研究 (第1報)

¹H-NMRによるヘパリンナトリウム純度試験に関する研究

橋井 則貴*¹, 川崎 ナナ*¹, 高倉 大輔*¹, 伊藤さつき*¹, 川原 信夫*²,
 正田 卓司*³, 杉本 直樹*⁴, 舘島 由二*⁵, 品川 麻衣*⁶, 榛葉 信久*⁶,
 宮田 一義*⁷, 塚本 秀樹*⁸, 千秋 和久*⁸, 長谷川泰介*⁹, 河合 健蔵*¹⁰,
 余田 光*¹⁰, 木下 充弘*¹¹, 掛樋 一晃*¹¹, 合田 幸広*², 奥田 晴宏*³,
 棚元 憲一*⁴, 山口 照英*¹

(受付：平成20年8月14日，受理：平成20年9月22日)

Studies on the Heparin Purity Test (Part 1)

Study on the Heparin Sodium Purity Test by ¹H-NMR

Noritaka HASHII*¹, Nana KAWASAKI*¹, Daisuke TAKAKURA*¹, Satsuki ITOH*¹,
 Nobuo KAWAHARA*², Takuji SHODA*³, Naoki SUGIMOTO*⁴, Yuji HAISHIMA*⁵,
 Mai SHINAGAWA*⁶, Nobuhisa SHIMBA*⁶, Kazuyoshi MIYATA*⁷,
 Hideki TSUKAMOTO*⁸, Kazuhisa SENSU*⁸, Taisuke HASEGAWA*⁹, Kenzo KAWAI*¹⁰,
 Hikaru YODEN*¹⁰, Mitsuhiro KINOSHITA*¹¹, Kazuaki KAKEHI*¹¹, Yukihiko GODA*²,
 Haruhiro OKUDA*³, Kenichi TANAMOTO*⁴ and Teruhide YAMAGUCHI*¹

緒 言

ヘパリンナトリウムは、健康な食肉獣、主にブタの腸から得られる硫酸化グリコサミノグリカンのナトリウム塩で、ウロン酸 (L-イズロン酸又はD-グルクロン酸) 及びグルコサミン (GlcN) の2糖繰り返し構造に平均2~2.5個の硫酸エステル基が結合した構造からなる (Fig. 1A)。ヘパリンナトリウムは、血液透析その他の体外循環装置使用時の抗凝固剤として世界中で用いられており、日本薬局方をはじめ、米国薬局方や欧州薬局方に収載されている。また、デルテパリンナトリウム、バルナパリンナトリウム、レビパリンナトリウム、エノキサパリンナトリウムなどの低分子量ヘパリンの原料としても使用されている。

2007年11月以降米国及びドイツにおいて、ヘパリンナトリウムの静脈急速大量投与による血管性浮腫、血圧低下、頻脈、蕁麻疹、及び悪心等を伴う急

性炎症反応の事例が頻発し、2008年4月までに81名の患者の死亡が報告された。米国食品医薬品局 (FDA) は2008年3月に急性炎症反応の原因物質として、ヘパリンナトリウムに混入していた過硫酸化コンドロイチン硫酸 (over-sulfated chondroitin sulfate; OSCS) を特定した¹⁾。天然に存在するコンドロイチン硫酸エステルは、グルクロン酸とN-アセチルガラクトサミン (GalNAc) の2糖単位に硫酸エステル基が1~3個結合した多糖類であるが²⁾、混入していたOSCSは、4つの水酸基がすべて硫酸エステル化された非天然型のコンドロイチン硫酸エステルであった (Fig. 1B)³⁻⁵⁾。その後、有害事象を引き起こしたヘパリンナトリウムには、OSCS以外に、デルマタン硫酸 (DS; 別名、コンドロイチン硫酸エステルB) (Fig. 1C)、たん白質及び低分子量物質等も、従来の製品より多く含まれていることが明かにされた。

FDAは原因物質としてOSCSを特定したことを

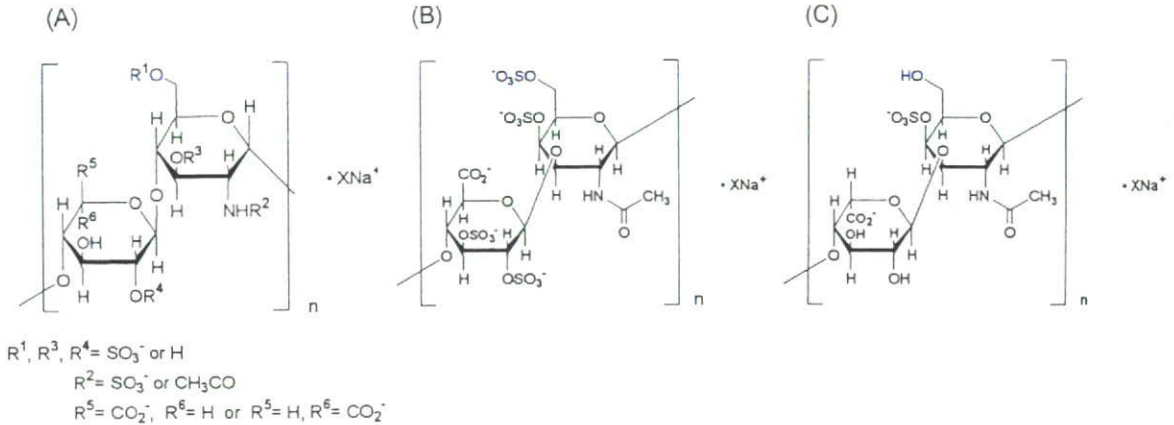


Fig. 1 (A) ヘパリンナトリウム, (B) OSCS 及び (C) DS

公表すると前後して¹⁾, ¹H-核磁気共鳴スペクトル (NMR) とキャピラリー電気泳動法を用いた不純

物検出法をウェブサイトに公開した¹⁾. ¹H-NMR は、ヘパリンのN-アセチルグルコサミン (Glc-

- *1 国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部 東京都世田谷区上用賀 1-18-1 (〒158-8501)
Division of Biological Chemistry and Biologicals, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan
 - *2 国立医薬品食品衛生研究所生薬部 同上
Division of Pharmacognosy, Photochemistry and Narcotics
 - *3 国立医薬品食品衛生研究所有機化学部 同上
Division of Organic Chemistry
 - *4 国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部 同上
Division of Food Additives
 - *5 国立医薬品食品衛生研究所療品部 同上
Division of Medical Devices
 - *6 味の素(株)ライフサイエンス研究所 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 (〒210-8681)
Institute of Life Sciences, Ajinomoto Co., 1-1 Suzuki-cho, Kawasaki-ku, Kawasaki, Kanagawa 210-8681, Japan
 - *7 大塚製薬工場 徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原 115 (〒772-8601)
Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc., 115 Kuguhara, Tateiwa, Muya-cho, Naruto, Tokushima 772-8601, Japan
 - *8 テルモ(株)評価センター 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口 1500 (〒259-0151)
Evaluation Center, Terumo Co., 1500, Inokuchi, Nakai-machi, Ashigarakami-gun, Kanagawa, 259-0151, Japan
 - *9 日本臓器製薬(株)生物活性科学研究所 兵庫県加東市木梨川北山 442-1 (〒673-1461)
Institute of Bio-Active Science, Nippon Zoki Pharmaceutical Co., 442-1 Kawakitayama, Kinashi, Kato, Hyogo 673-1461, Japan
 - *10 扶桑薬品工業(株)研究開発センター 大阪市城東区森之宮 2-3-30 (〒536-8523)
Research and Development Center, Fuso Pharmaceutical Industries, 2-3-30 Morinomiya, Joto-ku, Osaka 536-8523, Japan
 - *11 近畿大学薬学部 東大阪市小若江 3-4-1 (〒577-8502)
School of Pharmacy, Kinki University, 3-4-1 Kowakae, Higashi-Osaka, Osaka 577-8502, Japan
- Corresponding author: Nana Kawasaki, Division of Biological Chemistry and Biologicals, National Institute of Health Sciences, 1-18-1, Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan
E-mail: nana@nihs.go.jp