

Fig. 5-3 乳糖DCL21の粉末X線プロファイル

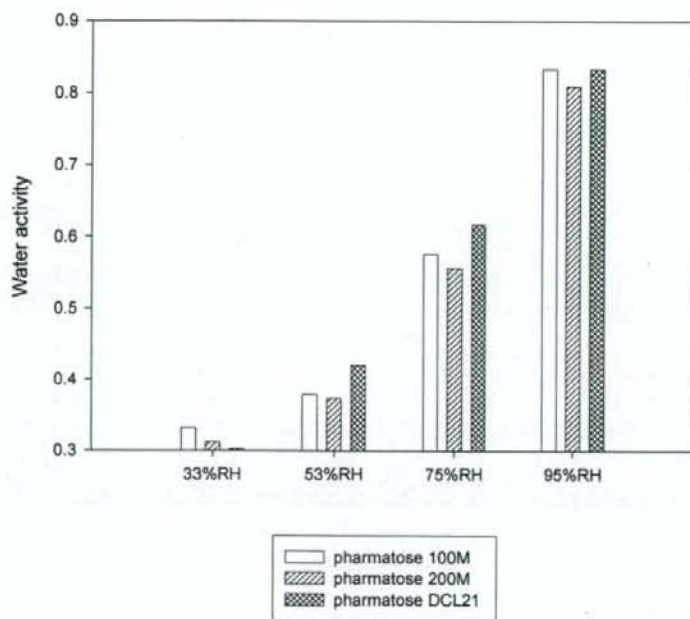


Fig. 6 種々の相対湿度下で保存した場合の乳糖の水分活性値

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）  
分担研究報告書  
製剤試験法の改正に関する研究

分担研究者 四方田千佳子 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第一室長

研究要旨

製剤試験法である溶出試験は経口固形製剤の品質管理にきわめて重要な役割を果たしているが、その試験方法は、水を攪拌することによる水流で固形製剤を崩壊させ、医薬品成分を溶出するという極めて簡単なものであるが故に、その試験結果に及ぼす要因は必ずしも明らかではない。

溶出試験の国際調和時に、溶出試験器のバリデーションは機械的校正で実施するべきであるという合意の基に USP のキャリブレーターを試験法の記載に取り入れなかった経緯もあり、2007年10月には、FDA から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が提案されている。機器校正では、機器の設置状況等については規定されるものの、その他のマイナーな変動要因についてはまだ不十分な点も残されていると思われる。最近注目されているのは、ハンドメイドに頼らざるを得ないベッセルの形状の影響である。この背景には、我が国の高いガラス加工技術により、極めてゆがみの少ないベッセルが製造されるようになり、ベッセルの形状が溶出試験の測定結果に大きな影響を及ぼすという結果が報告されたことによる。しかし、それらの報告は、ベッセル形状のみの影響であるのかどうか疑わしい点も多々あり、今回、同一の溶出試験器で使用可能な5種類のベッセルについて、形状を三次元測定機により詳細なデータを探った後、崩壊型カリブレーターである USP プレドニゾン標準錠剤を用いて、ベッセル形状の影響を検討した。

また、ベッセル形状の特殊な例として、米国のメーカーから発売されている底部に突起のある特殊なベッセルについて、その形状の溶出性に及ぼす影響について検討した。

(1) 溶出試験器のベッセルのゆがみが溶出性に及ぼす影響について

研究協力者 保立仁美（国立医薬品食品衛生研究所薬品部）

1-A. 研究目的

溶出試験は経口固形製剤の品質評価手法として、極めて重要であり、製剤に製造や、品質評価試験を外部委託する場が多くなっている現在、溶出試験結果に影響を及ぼす要因の把握、適切な試験装置のバリデーションは不可欠となっている。製剤試験法の国際調和でも、溶出試験法の校正の問題が取り上げられ、機械的校正手法の確立が望まれることとなった。

昨年度報告したように、FDA は溶出試験器の機械的校正のガイドライン案を示している。

一方で、2003年頃から、我が国の理化学用ガラス機器の専門メーカーがベッセルの製造に着手し、高精度のゆがみの少ないベッセルの供給を開始し、2005年に溶出試験法の専門雑誌にゆがみの程度がプレドニゾン標準錠の溶出性に影響を及ぼすことを報告して以来、ベッセルの形状に関する関心が高まった。しかし、

ベッセルの形状は、内面だけでなく、装置に設置するためのリム部分の形状等も異なるため、ベッセルを交換した場合の影響が、使用する溶出試験器にうまくフィットするものであるかどうかにも依存することも考えられる。

機械的校正により、基本的な装置の設置状況はバリデート可能と思われるが、ベッセル形状については、今のところ手つかずの状況にある。これはベッセル形状の評価に用いられる高精度三次元測定装置が高価で、測定費用が高いことにも依存している。

昨年度の本研究では、従来から USP が頒布してきた稼働性能確認試験（Performance Verification Test）のための標準錠は、その設定された規格幅が広いために装置の的確性を把握するには実効性が疑わしいことを示した。ただし、その溶出試験結果を独自に管理し、変動を把握するならば、それなりの意味を有することを示唆した。

現在、我が国では、各機器メーカーは独自に機械的校正の規格を設定し、溶出試験器の校正にあたっては、機械的な校正の後に、USP プレ

ドニゾン標準錠による校正を実施している場合が多い。

そこで、まず、ブレドニゾン標準錠 Lot.P を用い、使用する溶出試験器、脱気法を一定として、ベッセル形状の影響がどの程度認められるかについて検討することとした。

## 1-B. 研究方法

### 1. 使用ベッセルとベッセル形状の測定

ベッセルとして、約 15 年前に製造され 10 年以上使用されたベッセル A、より改良を目指して試作されたベッセル B、高精度ベッセルをうたっている製造メーカーのベッセル C、最近の通常使用のためのベッセル D、最近の基準ベッセルとされているベッセル E の 5 種類のベッセルを使用した。

ベッセル A、B 及び C につき、ベッセルの形状測定を埼玉県産業技術総合センターに依頼し、Brown & Sharpe 高精度三次元測定機 PMM-C700P により、フランジ部上面から 70mm 位置の直径及び円心度、円筒度、真球度、同心度を測定した。また、三次元測定から理想形状からのずれを測定した。

### 2. 溶出試験方法

USP ブレドニゾン標準錠 10 mg (Lot. P) の溶出試験法：試験液に水 500mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行った。通常、規定時間後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.45 $\mu$ m 以下のメンブランフィルターでろ過することになっているが、あらかじめ試験結果に差がないことを確認して、ポリエステルフィルター F-72 を使用して、経時的に自動サンプリングし、フローセルで波長 242 nm における吸光度  $A_T$  及び  $A_S$  を測定して溶出率を計算した。

別に、ブレドニゾン標準品約 10mg を精密に量り、エタノール 25mL を加えて溶かし、水で正確に 500mL とした。試験液の脱気は、45 $\square$  で 2 時間加温攪拌した。

溶出試験器として、主に富山産業製 NTR-8000AC を使用し、他の溶出試験器との比較では、国内で販売されている 2 機種、大日本精機製 RT-3 及び日本分光製 DT-810 を使用した。

## 1-C. 研究結果

### 1. 各ベッセルの形状の測定結果

ベッセル A、B 及び C の三次元測定機による形状の測定値である、真球度、同心度、真円

度、円筒度を 6 ベッセルの平均値として Fig.1 に示した。同心度は対象としている平面内の円が円筒軸を中心とした直径の円の中にあること、真円度は円形形体の幾何学的に正しい円からのひらきの差、真球度は、円心度を空間要素に拡張したもの、円筒度は円筒形体の幾何学的に正しい円筒からのひらきの差を意味している。ベッセル A は 15 年以上以前に購入し、10 年以上使用したもので、もっともゆがみは大きい。その理想形状からのずれの程度を Fig.2 に Fig.示した。ベッセル B はその後改良されたベッセルであり、ベッセル C はもっとも高精度のベッセルとされているものである。それぞれの理想形状からのずれも Fig.2 にいっしょに示した。ベッセル C がもっともずれが少ない傾向が見られた。

### 2. ブレドニゾン標準錠 (Lot. P) の溶出性に及ぼすベッセルの影響

蒸留水を脱気後、5 種類のベッセルを用いてブレドニゾン標準錠 (Lot. P) の溶出試験を実施した。試験結果を、6 ベッセルの試験の平均値と標準偏差として Table 1 及び Fig.3 に示した。今回の溶出試験では、いずれのベッセルを使用しても、適切にバリデートされた溶出試験器を用いている限り、標準錠の溶出性に差は認められないことが示された。この 5 種類のベッセルには、ベッセルの形状が問題視される以前に作製されたベッセル A も含んでいることから、少なくとも我が国で発売されてきているベッセルに関しては、ベッセルの形状の差は、標準錠の溶出性に差を生じさせる要因とはならないことを示唆している。

### 3. 国産の 3 種類の溶出試験器による、ブレドニゾン標準錠の溶出性

我が国で発売されている 3 種類の溶出試験器を用いて、標準錠の溶出試験を実施し、結果を Fig.4 に示した。ここで使用したベッセルは、ベッセル B やベッセル C と同等なものであった。医薬品の試験が外部委託されることも増え、試験器によらず測定結果の差が取りざたされる事例も散見されるようになってきているが、少なくとも適切にバリデートされた試験器を用いる限り、ブレドニゾン標準錠の試験結果に大きな差は認められなかった。

## 1-D. 考察

田中からは、今回の報告のベッセル A 程度のも

のと、ベッセル C 程度のものを用いて、ブレドニゾン標準錠(ただし Lot.O)の溶出試験を実施し、ゆがみの多いベッセルでは、値のばらつきが非常に大きくなると報告している(Dissolution Technologies, November, 17(2005))。しかし、我々の試験では、ベッセルのゆがみ程度で、ブレドニゾン標準錠の溶出性がそれほど大きく変わるとは考えにくく、今回手元にあった同一溶出試験器で使用可能なすべてのベッセルを用いて試験を試みた。装置のバリデーションが適格で、ベッセルの交換時のセンタリング等も適切に実施されていれば、ベッセルのゆがみはブレドニゾン標準錠の溶出性にほとんど影響を及ぼさないことが明らかとなった。

なお、今回使用したベッセルには、我が国で 15 年ほど前に製造されたベッセルも含んでおり、調査した限りでは、現在国産で流通しているベッセルは、B-E のベッセルの範疇に入っている。

## 1-E. 結論

昨年度報告したように、FDA から機械的校正のガイダンス案が示され、いよいよ機械的校正が主流となるとしているが、まだ実際に USP の標準錠を使用した試験が必要との意見も根強く散見される。現在ターゲットとなっているのは、ベッセルのゆがみであり、結果に大きな差をもたらすのではないかとの見方が強い。しかし、我々の試験結果から判断すると、ベッセルのゆがみは大きな要因とはなり得ない。むしろ、差があるとした報告では、ベッセルを交換した場合のセンタリングのずれなどが遙かに大きな要因であったと推測している。

我が国で現在販売されているベッセルはいずれもかなりの精度を有しており、いずれのベッセルと用いても、少なくとも検討したブレドニゾン標準錠においては、溶出性に重大な影響を及ぼすとは考えられない。

## (2) 特殊な形態のベッセルによる溶出挙動

研究協力者 立木秀尚、平井伸子(東和薬品株式会社、研究開発本部)

### A. 研究目的

溶出試験は、経口固形剤の評価手法としてその重要性を増しており、著しい生物学的非同等性を防ぐための試験としても重要な役割を果たしている。溶出試験を医薬品の有効性確保や医薬品開発の指標とするには、適切な試験法の確立が極めて重要である。

溶出試験の問題の一つに、マウントと呼ばれる現象がある。パドル法による溶出試験では、製剤がベッセルの底で崩壊した後、パドルの回転により試験液中で攪拌されて、薬物が溶出する。しかし、製剤によっては、崩壊の後、パドル軸の真下のベッセル底に堆積して動かなくなる。この堆積物の固まりがマウントである。マウント状態では攪拌の影響を受けにくくなるため、溶出挙動がばらついて、適切な試験結果を得られない可能性がある。また、マウント状態では崩壊後の製剤が試験液中で攪拌されないため、マウント形成しない製剤に比べて、物理的負荷が小さくなる。このため、マウントしている製剤としていない製剤では、同等の物理的負荷条件での溶出試験の比較が困難となる。従って製剤の溶出挙動を適切に評価するには、マウントを防ぐ必要がある。

マウントを防ぐ方法の一つとして、ピークベッセルが提案されている。ピークベッセルは、底の中央が内側に盛り上がった形状(以下、ピークという)(Fig.5)のため、製剤崩壊後にベッセルの底に堆積しにくく、マウント防止効果が期待できる。しかし、ピークベッセルのマウント防止効果の評価や、他のベッセルとの比較研究は見あたらない。

本研究では、ピークベッセルの評価を目的として、そのマウント防止効果を検証した。また、ピークベッセルと通常使っているベッセルの溶出挙動をさまざまな条件で比較し、ピークベッセルの活用について考察を行なった。

## B. 研究方法

### 1. 試料

溶出試験の試料には USP 標準錠剤である USP ブレドニゾン標準錠 10mg (Lot. POE203) および市販のガスター錠 20mg (アステラス製薬(株)製)、および開発中の薬物 A 含有製剤 a と b の各 1 ロットずつを用いた。製剤 a と b は薬物 A 以外の添加物組成が異なる同剤形の製剤である。

### 2. 溶出試験方法

#### 2-1. ブレドニゾン標準錠の溶出試験法

USP2008 記載の溶出試験装置の稼働性能確認試験に準じた。試験液に水 500 mL を用い、パドル法により、毎分 50、75 および 100 回転で試験を行った。規定時間後、溶出液 10 mL を正確にとり、孔径 0.45  $\mu\text{m}$  以下のメンブランフィルターでろ過した。初めのろ液 5 mL を除き、次のろ液を試料溶液とした。別に、ブレド

ニゾン標準品約 20 mg を精密に量り、メタノール 5 mL を加えて溶かし、水を加えて正確に 100 mL とした。この液 5 mL を正確に量り、水を加えて正確に 50 mL とし、標準溶液とした。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 242 nm における吸光度  $A_T$  及び  $A_S$  を測定し、溶出率を計算した。

### 2-2. ガスター錠 20mg の溶出試験法

試験液に水 900 mL を用い、パドル法により、毎分 50、75 及び 100 回転で試験を行った。規定時間後、溶出液 10 mL を正確にとり、孔径 0.45  $\mu\text{m}$  以下のメンブランフィルターでろ過した。初めのろ液 5 mL を除き、次のろ液を試料溶液とした。別に、ファモチジン標準品約 66 mg を精密に量り、水を加えて正確に 300 mL とした。この液 5 mL を正確に量り、水を加えて正確に 50 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 272 nm における吸光度  $A_T$  及び  $A_S$  を測定し、溶出率を計算した。

### 2-3. 製剤 a および b の溶出試験法

試験液に pH6.8 液 900 mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行った。pH6.8 の試験液は第十五改正日本薬局方 溶出試験第 2 液を用いた。また、測定は、高速クロマトグラフ法により行った。

### 3. 装置

溶出試験装置は富山産業 (株) 製 NTR-8000AC、NTR-6100A および日本分光 (株) 製 DT-810 を用いた。ベッセルには一般に使用される日本薬局方第十五局「溶出試験法」に適合した (株) 高尾製作所製 高精度ガラスベッセル (以下、JP ベッセルという) を用いた。ピークベッセルは、DISTEK 社製 PEAK Vessel を用いた。溶出率測定用の分光光度計は、(株) 島津製作所製 UV-1600 を、また、高速液体クロマトグラフは (株) 島津製作所製 LC-10A システムおよび LC-2010CHT システムを用いた。

## C. 研究結果

### 1. ピークベッセルのマウント防止効果

JP ベッセルおよびピークベッセルを用いて、ブレドニゾン標準錠の溶出試験を行い、それぞれの条件でのマウント形成の有無と製剤の状態を目視で確認した。

その結果、JP ベッセルでは、ブレドニゾン標準錠の崩壊後、堆積物がベッセルの底でマウントを形成した (Fig.6)。試験液は澄明で、試

験開始 30 分後でも、マウントは残っていた。一方、ピークベッセルでは、製剤崩壊の後、ベッセルの底のピーク表面にわずかに堆積物があるのみで、マウント形成を認めなかった (Fig.7)。

### 2. JP ベッセルとピークベッセルの比較

JP ベッセルおよびピークベッセルを用いて製剤 a および b の溶出試験を行った。

その結果、製剤 a は JP ベッセルおよびピークベッセルのどちらの試験条件でもマウント形成は認めず、15 分以内にほぼ 100% の溶出率に達した (Fig.8)。一方、製剤 b はピークベッセルではマウントを形成せず、15 分以内にほぼ 100% の溶出率に達して、製剤 a とほぼ同じ溶出挙動を示したが、JP ベッセルではマウントを形成し、180 分後でも溶出率は 100% に達しなかった (Fig.9)。

### 3. パドル回転数とピークベッセルの比較

ブレドニゾン標準錠とガスター錠 20 mg を用いて、ピークベッセルでの毎分 50 回転の溶出試験と、JP ベッセルでの毎分 50、75 および 100 回転での溶出試験を行い、それぞれの溶出率を比較した。

その結果、ブレドニゾン標準錠は、JP ベッセルの毎分 50 回転の条件ではマウントが見られ、30 分後の溶出率は 50% 程度であった。ピークベッセルの毎分 50 回転、JP ベッセルの毎分 75 および 100 回転ではマウントは見られず、30 分後の溶出率は 90% 以上であった。ピークベッセルでの毎分 50 回転の溶出挙動は、JP ベッセルの毎分 100 回転とほぼ同じであった (Fig.10)。

ガスター錠 20 mg は、JP ベッセルの毎分 50 回転の条件ではマウントが見られ、30 分後の溶出率は 65% 程度であった。ピークベッセルの毎分 50 回転、JP ベッセルの毎分 75 および 100 回転ではマウントを形成せず、60 分後の溶出率はほぼ 100% であった。ピークベッセルでの毎分 50 回転の溶出挙動は、JP ベッセルの毎分 100 回転とほぼ同じであった (Fig.11)。

## D. 考察

ブレドニゾン標準錠の溶出試験の結果、JP ベッセル使用時にはマウント形成する溶出試験条件で、ピークベッセル使用時にはマウント形成を認めなかった。JP ベッセルでは、パドル軸の真下の堆積物は攪拌の影響を十分に受けられないため、ベッセルの底に静置してマウントを形成する。一方、ピークベッセルでは、ピー

クがパドル軸の真下への堆積を阻害するため、製剤は崩壊後に十分に攪拌され、マウント形成しなかったと推測した。

製剤 a および b の溶出試験では、等量の薬物 A を含む同剤形の両製剤のうち、b だけにマウント形成が見られ、マウント形成は溶出する薬物の特性に依存せず、製剤特性に起因することが確認できた。製剤 a は JP ベッセルとピークベッセルのどちらの使用時にもほぼ同じ溶出挙動を示した。また、製剤 a と b はピークベッセル使用時にはほぼ同様の溶出挙動を示した。このように、溶出速度が十分に速い製剤の場合、JP ベッセルとピークベッセルは毎分 50 回転の条件で、ほぼ同様の溶出試験結果を得ることが可能であり、かつピークベッセルで再現性のある溶出試験が可能と思われる。このような場合には、ピークベッセルはマウント形成を防ぐ目的で、JP ベッセルの代替としての使用が期待できる。

プレドニゾン標準錠とガスター錠 20mg の溶出試験の結果、両製剤とも、ピークベッセル使用時の毎分 50 回転での溶出挙動は、JP ベッセル使用時の毎分 100 回転とほぼ同じであった。ピークベッセルでは製剤がパドル軸の真下に位置しないため、同じパドル回転数でも製剤が受ける攪拌強度が JP ベッセルより大きく、より多くの物理的負荷を受けるためと考えられる。

## E. 結論

ピークベッセルのマウント防止効果を確認した。ピークベッセルは、溶出速度が十分に早い製剤では、マウント防止の目的で、有効である可能性がある。ピークベッセルを用いると、毎分 50 回転のパドル条件で、JP ベッセル使用時の 100 回転相当の溶出挙動が得られる事が明らかとなった。今後、さらなる検討により、さまざまな用途への活用も期待される。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) K. Izutsu, S. Kadoya, C. Yomota, T. Kawanishi, E. Yonemochi, K. Terada, Freeze-drying of proteins in glass solids formed by basic amino acids and dicarboxylic acids. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 57, 43-48 (2009)
- 2) S. Kadoya, K. Izutsu, E. Yonemochi, K. Terada, C. Yomota, T. Kawanishi, Glass-state amorphous salt solids formed by freeze-drying of amines and hydroxy carboxylic acids: effect

of hydrogen-bonding and electrostatic interactions.

*Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 56, 821-826 (2008)

- 3) 四方田千佳子, 保立仁美, 伊豆津健一, 川西徹, 皮膚適用製剤の溶出試験に関する研究 (2), 医薬品研究, 39, 436-441(2008)
  - 4) 柘植秀哉, 大内 正, 中島辰巳, 青木光夫, 大久保恒夫, 四方田千佳子, 浸透圧測定法による機種間差による研究 (第一報), 医薬品研究, 39, 251-264(2008)
  - 5) 伊豆津健一, 四方田千佳子, 川西徹, 角谷沙織, 米持悦生, 寺田勝英, カルボン酸塩の凍結乾燥によるガラス固化と水素結合の寄与, 低温生物工学会誌 54 (2): 33-37 (2008)
  - 6) 保母敏行他, 日本分析化学会における標準物質の開発, 分析化学, 57, 363-392(2008)
  - 7) 四方田千佳子他, 高分子分析ハンドブック, 日本分析化学会高分子分析研究懇談会編集, pp.672-674, p.678(2008)朝倉書店, 東京
- ### 2. 学会発表
- 1) K. Izutsu, C. Yomota, T. Kawanishi, Effect of fluidity and raft-forming lipid components on the drug permeability phosphatidylcholine-based vesicle barrier, 4th LogP Symposium on PhysChem and ADMET Profiling in Drug Research (2009.2)
  - 2) K. Izutsu, C. Yomota, T. Kawanishi, E. Yonemochi, K. Terada, Hydrogen-bonding network in glass-state amorphous salt solids, American Association of Pharmaceutical Scientists, Annual Meeting (2008.11)
  - 3) C. Yomota, H. Hotate, H. Shibata, T. Kawanishi, Proposal of a rapid and simple preparation of the simulated intestinal fluid (FeSSIF), American Association of Pharmaceutical Scientists, Annual Meeting (2008.11)
  - 4) N. Katori, Y. Saito, K. Sai, N. Tatewaki, N. Kaniwa, C. Yomota, T. Kawanishi, H. Minami, T. Yoshida, N. Yamamoto, T. Tamura, N. Saijo, J. Sawada, Effects of genetic polymorphisms of MRP2(ABCC2) on paclitaxel pharmacokinetics in Japanese cancer patients, 15th North American Regional Meeting for ISSX (2008.10)
  - 5) N. Katori, Y. Saito, K. Sai, N. Tatewaki, N. Kaniwa, C. Yomota, T. Kawanishi, H. Minami, T. Yoshida, N. Yamamoto, T. Tamura, N. Saijo, J. Sawada, Association of genetic polymorphisms of ABC transporters with altered paclitaxel pharmacokinetics in cancer patients, 第 23 回日本薬物動態学会年会, 2008 年 10 月, 熊本
  - 6) C. Yomota, H. Hotate, K. Izutsu, T. Kawanishi, A novel dissolution test for the transdermal

Preperations, FIP 2008 (2008.9)

- 7) H.Shibata, C.Yomota, T.Kawanishi, In vitro analysis of drug release from long-circulating liposome-encapsulated doxorubicin. FIP 2008 (2008.9)
- 8) 柴田寛子、保立仁美、四方田千佳子、川西徹、静注用プロスタグランジンE<sub>1</sub>製剤（リポPGE<sub>1</sub>製剤）の配合変化に関する検討、日本薬剤学会 第23年会 2008年5月、札幌
- 9) 柴田寛子、保立仁美、四方田千佳子、川西徹、リポ PGE<sub>1</sub> 製剤の製剤品質評価に関する検討、日本薬学会第 128 年会 2008 年 4 月 横浜
- 10) 四方田千佳子、保立仁美、柴田寛子、川西徹、リトドリン塩酸塩注射剤の純度試験、日本薬学会第 128 年会 2008 年 4 月 横浜なし
- 11) 藤井香穂梨、伊豆津健一、四方田千佳子、川西徹、香取知恵、吉橋泰生、米持悦生、寺田勝英熱測定と凍結乾燥顕微鏡を用いた多成分溶液の凍結乾燥条件の検討、熱測定討論会 第 44 回、2008 年 10 月、札幌
- 12) 伊豆津健一、四方田千佳子、川西徹、角谷沙織、米持悦生、寺田勝英、カルボン酸塩の凍結乾燥によるガラス固体化と水素結合の寄与、低温生物工学会 第 54 回、2008 年 11 月、京都
- 13) 香取典子、四方田千佳子、川西徹、最近の試験検査機関間比較による技能試験の状況について、第 45 回全国衛生化学技術協議会年会、2008 年 11 月、佐賀

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



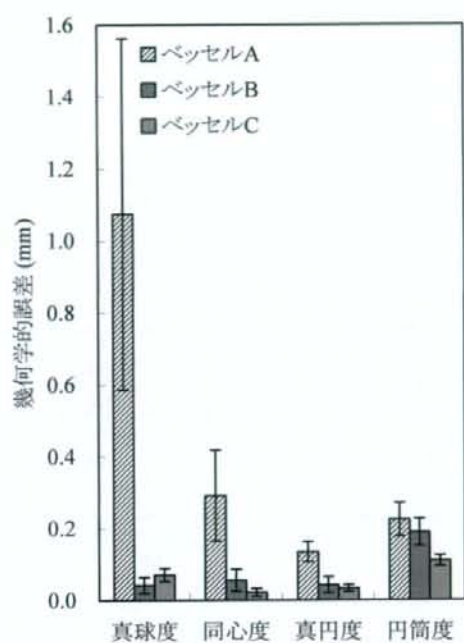


Fig.1 3種ベッセルの幾何学的誤差

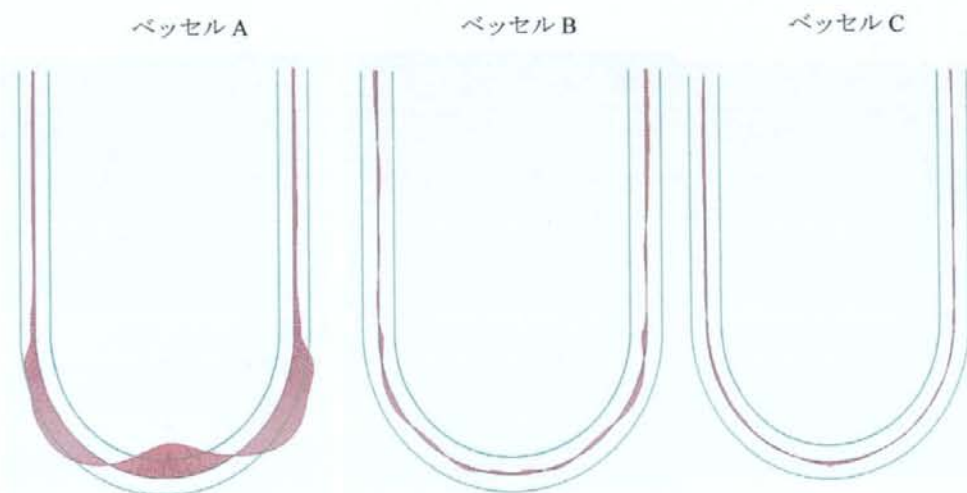


Fig.2 各ベッセルの理想形状からのずれ

Table 1各種ベッセル使用時のプレドニゾン標準錠の溶出率(n=6)

ベッセル	溶出率 (%)		
	15分	30分	45分
A	25.3 ± 1.03	33.4 ± 1.63	38.0 ± 1.65
B	26.6 ± 1.62	35.5 ± 1.70	40.6 ± 1.45
C	25.3 ± 1.03	34.2 ± 1.83	39.3 ± 1.42
D	25.1 ± 1.68	33.1 ± 1.83	37.7 ± 2.37
E	24.0 ± 1.79	33.3 ± 2.62	38.4 ± 2.94

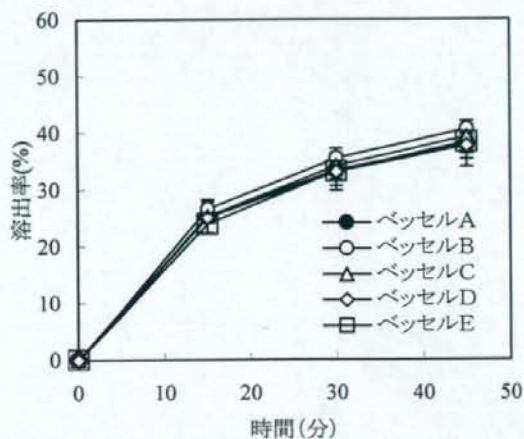


Fig.3 使用ベッセルのプレドニゾン標準錠の溶出性に及ぼす影響

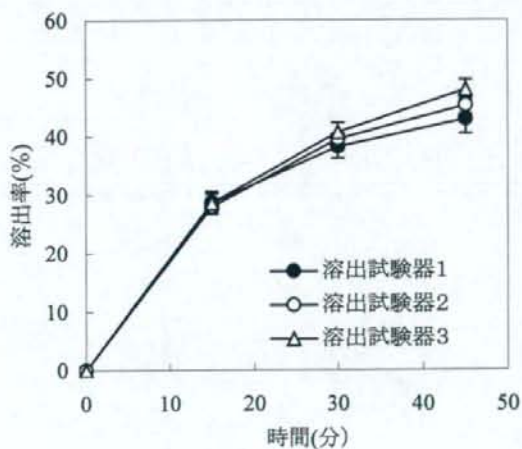


Fig.4 3種の溶出試験器によるプレドニゾン標準錠の溶出性の比較



Fig.5 ピークベッセル



Fig.6 プレドニゾン標準錠のJPベッセルでの溶出挙動



Fig.7 プレドニゾン標準錠のピークベッセルでの溶出挙動

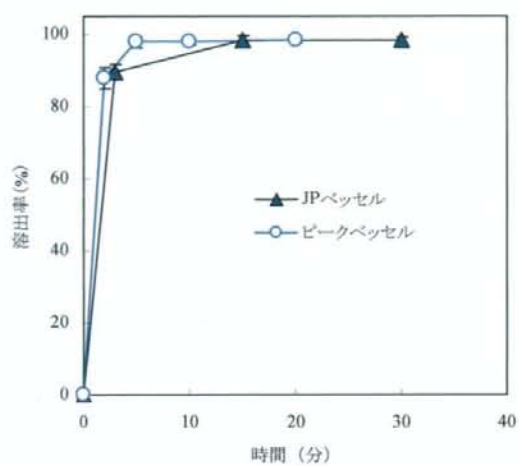


Fig.8 製剤 a の JP ベッセルおよびピークベッセル使用時の溶出挙動

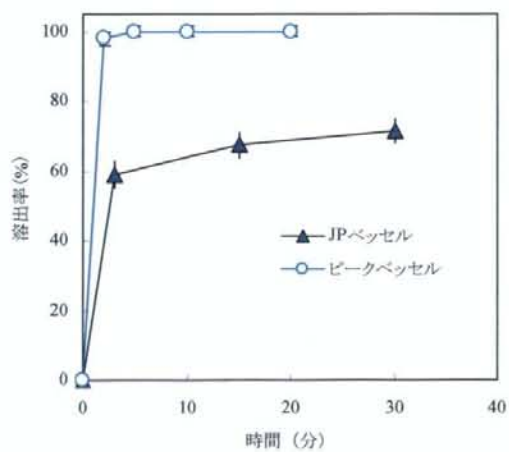


Fig.9 製剤 b の JP ベッセルおよびピークベッセル使用時の溶出挙動

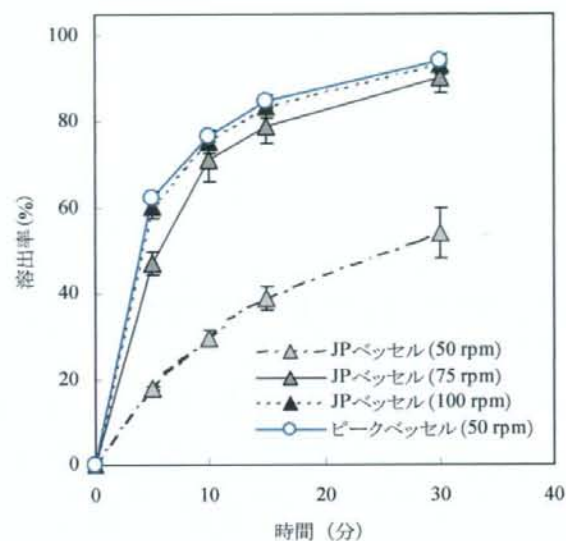


Fig.10 プレドニゾン標準錠の溶出挙動へのパドル回転数とピークベッセルの影響

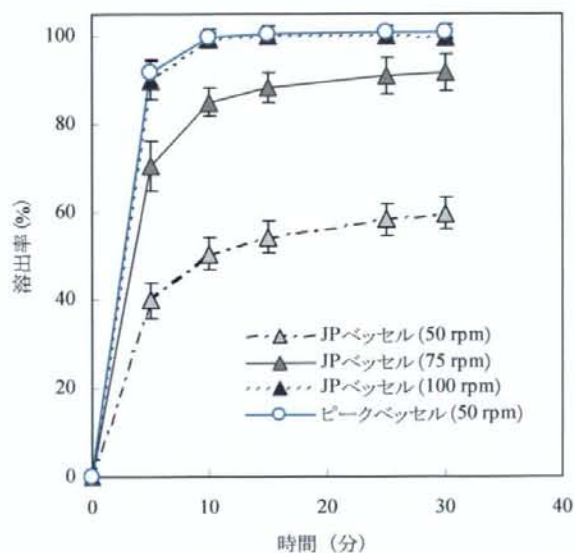


Fig.11 ファモチジン錠の溶出挙動へのパドル回転数とピークベッセルの影響

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、JP（日本薬局方）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）、構造式、分子式、分子量、化学名、CAS 番号、および、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 への収載品目も増加すると予測される。このような状況下、昨年度は、JP 収載の生物薬品および JAN（日本医薬品一般名称）品目となっている生物薬品について、INN（国際医薬品一般名）の命名法の定義に基づいて名称（日本名、英名）を調査し、名称で示される生物薬品の本質（構造）情報について調査研究を行った。今年度は、その研究成果をふまえて、JP 収載の生物薬品および JP 収載予定の生物薬品について、その本質（構造）を規定する事項が、構造式、分子式、分子量、化学名、CAS 番号、基原の項などに適切に記載されているかを調査した。また、記載内容を USP（米国薬局方）および EP（欧州薬局方）等の公定書の記載内容と比較した。その結果、JP に収載されている生物薬品の本質（構造）情報の記載内容について、国際調和および科学的正確さの観点から改善すべき点が明らかになった。

医薬品の名称関連事項は医薬品の本質を規定するものであり、本質規定は構造情報に立

脚してなされるべきである。本質（構造）情報の記載内容は、科学的に正しく、また、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

JP（日本薬局方）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 収載医薬品の医薬品各条の記載は、医薬品の情報記載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、

などが必要要件となる。

本研究では、JP に収載されている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）、構造式、分子式、分子量、化学名、CAS 番号、および、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精査し、名称関連項目の整備を目的とした調査研究を行っている。

JP に収載されている医薬品のうち化学薬品については、JP の大改正の度に名称関連事項の改正作業が進められ、記載内容の整備が進んでいる。一方、生物薬品については、JP に収載されている生物薬品の数が少ないことに加えて、本質（構造）として記載すべき内容が化学薬品より多岐にわたることや、糖タンパク質などではその構造が多様であるなどの理由により整備が遅れている。加えて、近年、バイオテクノロジーの進歩により一層多くの生物薬品が開発されるようになり、医薬品名称専門協議（JAN 協議）で承認される生物薬品の数も増えてきている。JAN 協議では、平成

20 年、増大し多様化する生物薬品の届出および申請に対応する目的で、生物薬品の本質（構造）記載方法について、「バイオテクノロジー応用医薬品等の届出用紙記載要領（案）」をとりまとめ提案しており、近々通知される予定である。

このような状況下、今年度は、JP に既収載の生物薬品および近々収載が予定されている生物薬品を対象に、医薬品の本質（構造）にかかわる記載内容について調査研究を実施し、今後整備が必要となる事項を明らかにすることとした。

## 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、「International Nonproprietary Names (INN) For Biological And Biotechnical Substances (A Review)」を通知している。昨年度、この資料を参考にして生物薬品の名称とステムについて調査した。今年度は、この調査結果に基づき、JP15（第 15 改正日本薬局方）収載の生物薬品および収載予定の生物薬品について、本質（構造）に関する情報がどのように記載されているかを調査した。調査資料としては、「JP15」および「USP 31（米国薬局方）」および「EP 5（欧州薬局方）」などを利用した。

## C. 研究結果

### 1) JP15 に収載されている生物薬品

JP15 に収載されている生物薬品を INN のステムに従って分類し以下に列記する。

#### ・酵素類を示すステム「-ase」を持つ医薬品

ウロキナーゼ

Urokinase  
β-ガラクトシダーゼ (アスペルギルス)  
β-Galactosidase (Aspergillus)  
β-ガラクトシダーゼ (ペニシリウム)  
β-Galactosidase (Penicillium)  
カリジノゲナーゼ  
Kallidinogenase  
ジアスターゼ  
Diastase  
ジアスターゼ・重曹酸  
Diastase and Sodium Bicarbonate Powder  
複方ジアスターゼ・重曹酸  
Compound Diastase and Sodium Bicarbonate Powder  
セラペプターゼ  
Serrapeptase

・性腺刺激ホルモン類を示すステム「(-)gonadotropin」を持つ医薬品

血清性性腺刺激ホルモン  
Serum Gonadotropin  
注射用血清性性腺刺激ホルモン  
Serum Gonadotropin for Injection  
ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン  
Human Menopausal Gonadotropin  
ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン  
Human Chorionic Gonadotropin  
注射用ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン  
Human Chorionic Gonadotropin for Injection

・インスリン類を示すステム「Insulin」を持つ医薬品

インスリン  
Insulin  
インスリン注射液  
Insulin Injection  
インスリン亜鉛水性懸濁注射液  
Insulin Zinc Injection (Aqueous Suspension)  
結晶性インスリン亜鉛水性懸濁注射液  
Crystalline Insulin Zinc Injection (Aqueous Suspension)

無晶性インスリン亜鉛水性懸濁注射液  
Amorphous Insulin Zinc Injection (Aqueous Suspension)  
イソフェンインスリン水性懸濁注射液  
Isophane Insulin Injection (Aqueous Suspension)  
ヒトインスリン (遺伝子組換え)  
Insulin Human (Genetical Recombination)

・インターロイキン類を示すステム「-kin」を持つ医薬品

セルモロイキン (遺伝子組換え)  
Celmoleukin (Genetical Recombination)  
テセロイキン (遺伝子組換え)  
Teceleukin (Genetical Recombination)  
注射用テセロイキン (遺伝子組換え)  
Teceleukin for Injection (Genetical Recombination)

・ヘパリン及び低分子量ヘパリン類を示すステム「-parin」を持つ医薬品

ヘパリンナトリウム  
Heparin Sodium  
ヘパリンナトリウム注射液  
Heparin Sodium Injection  
ヘパリンカルシウム (JP15 第2 追補収載予定)  
Heparin Calcium  
パルナパリンナトリウム  
Parnaparin Sodium

・血管収縮薬及びバソプレシン誘導体を示すステム「-pressin」を持つ医薬品

バソプレシン注射液  
Vasopressin Injection

・下垂体ホルモン放出促進ペプチド類を示す「-relin」を持つ医薬品

ゴナドレリン酢酸塩  
Gonadorelin Acetate  
プロチレリン



Protirelin  
プロチレリン酒石酸水和物  
Protirelin Tartarate Hydrate

・オキシトシン誘導体を示すシステム  
「-tocin」を持つ医薬品

オキシトシン  
Oxitocin  
オキシトシン注射液  
Oxitocin Injection

なお、生物薬品には、INN のシステムにない方法で命名されている生物薬品もある。JP15 には、

インフルエンザ HA ワクチン等のワクチン類、  
ガスエソウマ抗毒素などの抗毒素類、  
リゾチーム、  
ヨウ化人血清アルブミン ( $^{131}\text{I}$ ) 注射液、

乾燥甲状腺、  
乾燥酵母、  
ヒト免疫グロブリン、  
カルシトニン(サケ) (JP15 第2 追補収載  
予定)、

などが収載されているが、これらについては今回の調査研究の対象外とした。

2) 生物薬品類の本質(構造)を規定するための記載事項

前にも述べたように、医薬品の本質は、構造式、分子式、分子量、化学名、CAS 番号などで定義される。生物薬品においても基本的な考え方は同じであり、本質は構造で規定することが望ましい。

ペプチドあるいはタンパク質構造のみで構成される生物薬品では、構造式が単一で明確になっている場合もあり、その場合には化学薬品と同じように構造式、分子式、分子量、CAS 番号で構造を明記する。

一方、タンパク質構造のみで構成される生物薬品でも高分子の場合あるいは糖タンパク質構造をもつ場合などでは、構造が複雑であったり多様であったりするため

に化学薬品と同じように表記することができない場合が多い。このような場合には、生物薬品の本質(構造)を規定するための特別のルールが必要になる。

以下、このような生物薬品の本質(構造)を規定するために必要な記載事項について述べる。

・ペプチド鎖に関する本質(構造)情報の記載

ペプチド構造を持つ生物薬品では、ペプチド鎖の鎖数(一本鎖か二本鎖など)やサブユニット数が重要な構造情報であり、この記載が必要である。

分子式や分子量が均一な場合には、ペプチド鎖のアミノ酸残基数を記載し、ペプチド鎖ごとの分子式および分子量も記載する。

ジスルフィド結合を持つ場合には、その結合位置を記載する。

ペプチド鎖にアミノ酸の欠失や置換、あるいは、ペプチド鎖の断片化などが起きていればその情報についても記載する必要がある。

・ペプチド鎖の修飾に関する本質(構造)情報の記載

糖タンパク質である場合には、糖タンパク質であることを記載する。

糖鎖修飾や化学修飾(PEG 化など)などについて、修飾体の化学構造、修飾の数、主な修飾位置などを記載する。

糖鎖修飾については主要な糖鎖構造(2~3 個)を記載する。

糖鎖を改変した場合にはその内容を記載する。

分子式や分子量が均一の場合にはその分子式と分子量を、不均一な場合には分子量を適切な方法(質量分析法、SDS-PAGE 法、ゲルろ過法、超遠心法など)で測定し概数を記載する。

・製造方法に基づく本質(構造)情報の記載

糖タンパク質などでは、製造方法が本質(構造)を規定するための重要な要件になる場合が多い。天然あるいは培養細胞由来の場合には由来する動物種名や細胞名を記載する。

遺伝子組換え体の場合には、遺伝子組換えであることを記載する。

以下、JP15 記載の生物薬品について本質(構造)についての記載状況を調査した結果を列記する。

### 3) JP に記載されている生物薬品に関する各論

#### ・プロチレリンおよびプロチレリン酒石酸塩水和物

トリペプチド性医薬品であるプロチレリンは、下垂体ホルモン放出促進ペプチド類を示す「-relin」のサブシステムで甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン誘導体を示す「-tirelin」を持つ。

JP15 では、プロチレリンおよびプロチレリン酒石酸塩水和物の構造情報として、化学構造式、分子式、分子量、化学名、CAS 番号が記載されており、本質(構造)情報が明示されている(図1)。

EP5 に記載されている Protirelin も、JP15 の記載と同様に、化学構造式、分子式、分子量、化学名が記載されている。CAS 番号の記載はない。加えて EP5 では、基原として、天然の視床下部神経ホルモンと同一のアミノ酸配列を持つ合成ペプチドであることを記述している(図2)。

USP には、Protirelin 類は収載されていない。

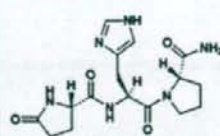
#### ・ゴナドレリン酢酸塩

アミノ酸 10 残基からなるペプチドであるゴナドレリンはプロチレリンと同様の下垂体ホルモン放出促進ペプチドであり、ステム「-tirelin」を持つ。

JP15 には、ゴナドレリン酢酸塩が収載されており、化学構造式、分子式、分子量、化学名、CAS 番号が記載されている(図3)。

#### プロチレリン

Protirelin



$C_{16}H_{22}N_6O_4$ ; 362.38

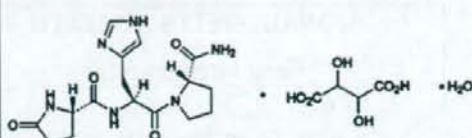
5-Oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-prolinamide [24305-27-9]

#### プロチレリン酒石酸塩水和物

Protirelin Tartrate Hydrate

酒石酸プロチレリン

プロチレリン酒石酸塩



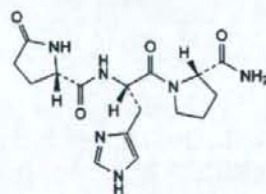
$C_{16}H_{22}N_6O_4 \cdot C_4H_6O_6 \cdot H_2O$ ; 530.49

5-Oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-prolinamide monotartrate monohydrate [24305-27-9, プロチレリン]

図1. JP15 に記載されているプロチレリンおよびプロチレリン酒石酸塩水和物

#### PROTIRELIN

Protirelinum



$C_{16}H_{22}N_6O_4$

M, 362.4

DEFINITION

5-Oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-prolinamide.

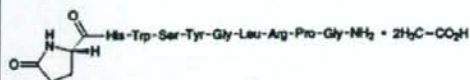
Synthetic tripeptide with the same sequence of amino acids as the natural hypothalamic neurohormone, which stimulates the release and synthesis of thyrotropin.

図2. EP5 に記載されている Protirelin

化学構造式は、5-オキシ化されている N 末端のプロリンを化学構造式で表し、その他のペプチド鎖は三文字表記のアミノ酸略

### ゴナドレリン酢酸塩

Gonadorelin Acetate  
酢酸ゴナドレリン



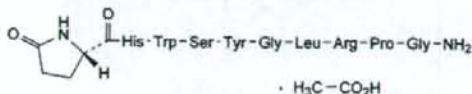
$C_{28}H_{42}N_{10}O_{13} \cdot 2C_2H_3O_2$  : 1302.39

5-Oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-glycyl-L-leucyl-L-arginyl-L-prolyl-glycinamide diacetate [34973-08-5]

図3. JP15に記載されているゴナドレリン酢酸塩

### GONADORELIN ACETATE

Gonadorelini acetas



$C_{27}H_{39}N_{10}O_{13}$

$M_r$  1242

#### DEFINITION

Gonadorelin acetate is the acetate form of a hypothalamic peptide that stimulates the release of follicle-stimulating hormone and luteinising hormone from the pituitary gland. It contains not less than 95.0 per cent and not more than the equivalent of 102.0 per cent of the peptide  $C_{27}H_{39}N_{10}O_{13}$ , calculated with reference to the anhydrous, acetic acid-free substance. It is obtained by chemical synthesis.

図4. EP5に記載されている Gonadorelin Acetate

号で記載されている。また、C末端のカルボン酸がアミド化されていることも表記されている。JP収載のゴナドレリン酢酸塩は二酢酸塩であることが、化学構造式、分子式、分子量、化学名、CAS番号でわかる。

EP5のゴナドレリンは、一酢酸塩である。構造情報の記載はJP15と同様であるが、CAS番号の記載はない。基原として、化学合成で製造されることが記述されている(図4)。

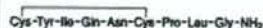
USPには、Gonadorelinは収載されていない。

### ・オキシトシン

オキシトシンは下垂体後葉から分泌さ

### オキシトシン

Oxytocin



$C_{63}H_{104}N_{16}O_{12}S_2$  : 1007.19

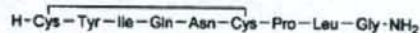
[50-56-6]

本品は合成された子宮収縮成分の作用を持つペプチドである。

図5. JP15に記載されているオキシトシン

### OXYTOCIN

Oxytocinum



$C_{63}H_{104}N_{16}O_{12}S_2$

$M_r$  1007

#### DEFINITION

Oxytocin is a cyclic nonapeptide having the structure of the hormone produced by the posterior lobe of the pituitary gland that stimulates contraction of the uterus and milk ejection in receptive mammals. It is obtained by chemical synthesis and is available in the freeze-dried form as an acetate. It contains not less than 93.0 per cent and not more than the equivalent of 102.0 per cent of the peptide  $C_{63}H_{104}N_{16}O_{12}S_2$ , calculated with reference to the anhydrous, acetic acid-free substance.

図6. EP5に記載されている Oxytocin

れるホルモンで、ヒトのオキシトシンはアミノ酸9残基からなるペプチドである。オキシトシン誘導體類を示すステムである「-tocin」を持つ。

JP15には、前出の下垂体ホルモン放出促進ペプチド類と同様に、構造情報として、化学構造式、分子式、分子量、化学名、CAS番号が記載されている。9個のアミノ酸は三文字表記で、また、C末端がアミド化されていること、および、分子内ジスルフィド結合も表示されている。また、基原に合成品であることが記載されている(図5)。

EP5では、アミノ酸配列が三文字表記で記載され、C末端のアミド化、ジスルフィド結合、分子式、分子量が記載されている。CAS番号は記載されていない。基原として合成品であることが記載されている(図6)。

