

Table 5 Concentration of Au in rat hair 1 and 3 weeks after administration of sodium aurothiomalate

		Concentration of Au in rat hair (ppm)	
		I 群 (1 週間)	II 群 (3 週間)
Rat I	腹部	0.019	0.043
		<i>95.0</i>	<i>84.3</i>
	背部	0.001	0.008
		<i>5.0</i>	<i>15.7</i>
Rat II	腹部	0.020	0.030
		<i>87.0</i>	<i>90.9</i>
	背部	0.003	0.003
		<i>13.0</i>	<i>9.1</i>
Rat III	腹部	0.020	0.036
		<i>100.0</i>	<i>94.7</i>
	背部	0	0.002
		<i>0.0</i>	<i>5.3</i>
平均	腹部	0.020	0.036
	背部	0.001	0.004
	全体	0.011	0.020

5) 投与部位と体毛中 Au 濃度

前項では金チオリンゴ酸ナトリウムを投与してから 1 及び 3 週間後の体毛を腹部と背部に採取して分析した。その結果、腹部に選択的に蓄積していることがわかったが、投与部位が腹側の腹腔内投与であったため、投与した金チオリンゴ酸ナトリウムが投与部位周辺に蓄積しているのではないかという可能性があった。このことを確認するため、投与部位を腹側の腹腔内投与から背側の皮下投与に変更して同様の実験を行い、投与部位により体毛蓄積部位にどのような違いがでるのかを考察した。

定量分析結果を Fig. 3 に示す。腹腔内投与と皮下投与の場合を比較するため、前項の I 群（腹腔内投与してから 1 週間後の体毛分析結果）のデータも併せてグラフ中に表記している。なお、グラフの縦軸には、体毛中の Au の濃度を示しているが、グラフ中の数値はラット 3 匹の体毛中の Au の濃度の平均値である。このように、背中側から皮下投与した場合においても体毛中の Au 濃度は腹部側が高い結果となった。

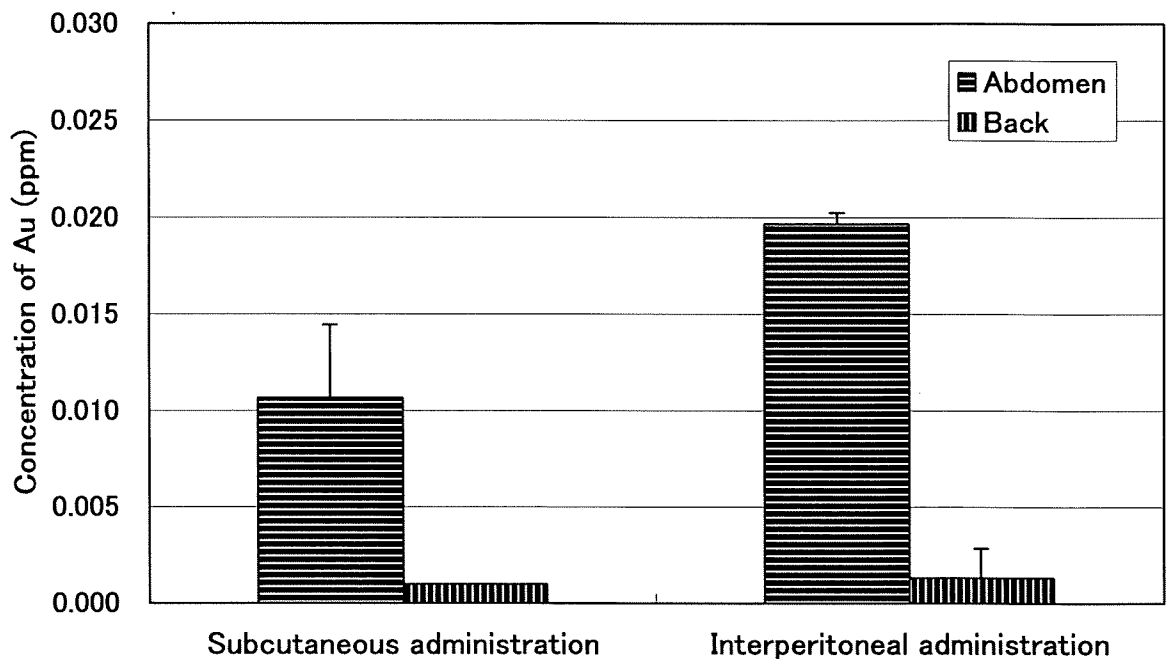


Fig. 3 Concentration of Au in rat hair 1 week after administration of sodium aurothiomalate (average of 3 rats)

6) 投与量と体毛濃度の分析結果

横軸に投与量、縦軸に各々の投与量のときの体毛中の Au の濃度を示したグラフを Fig. 4 に示す。併せて 10, 20, 40 mg/kg の 3 つのデータより近似直線を作成し、近似直線式及び相関係数をグラフ中に示した。Rat I, Rat II, Rat III いずれの場合も投与量と体毛中の Au の濃度との間に高い直線性が得られた。なお、40 mg/kg のデータは前項の I 群のデータである。

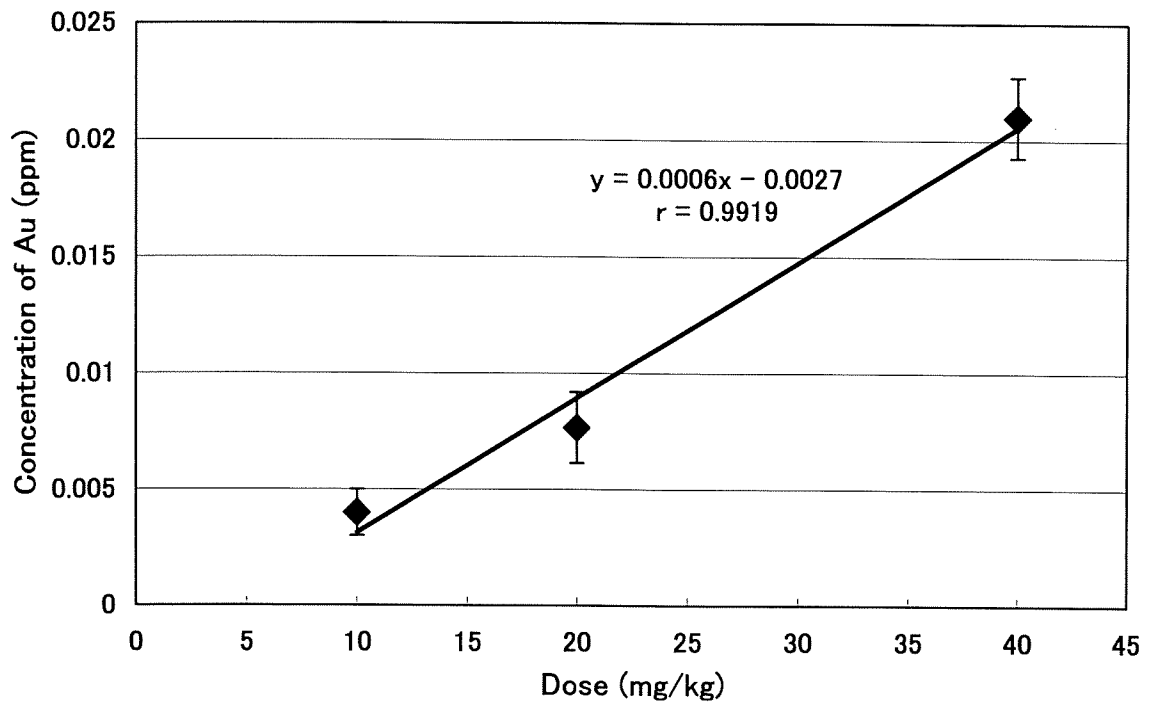


Fig. 4 Relationship between dose and concentration of Au in rat hair (average of 3 rats)

7) 連続投与と体毛中の Au 濃度との関係

単回投与時のデータと連続投与時のデータを比較した結果を Fig. 5 に示す。単回投与時と比較して、連続投与時には明らかに体毛中に Au の蓄積が顕著であることがわかった。

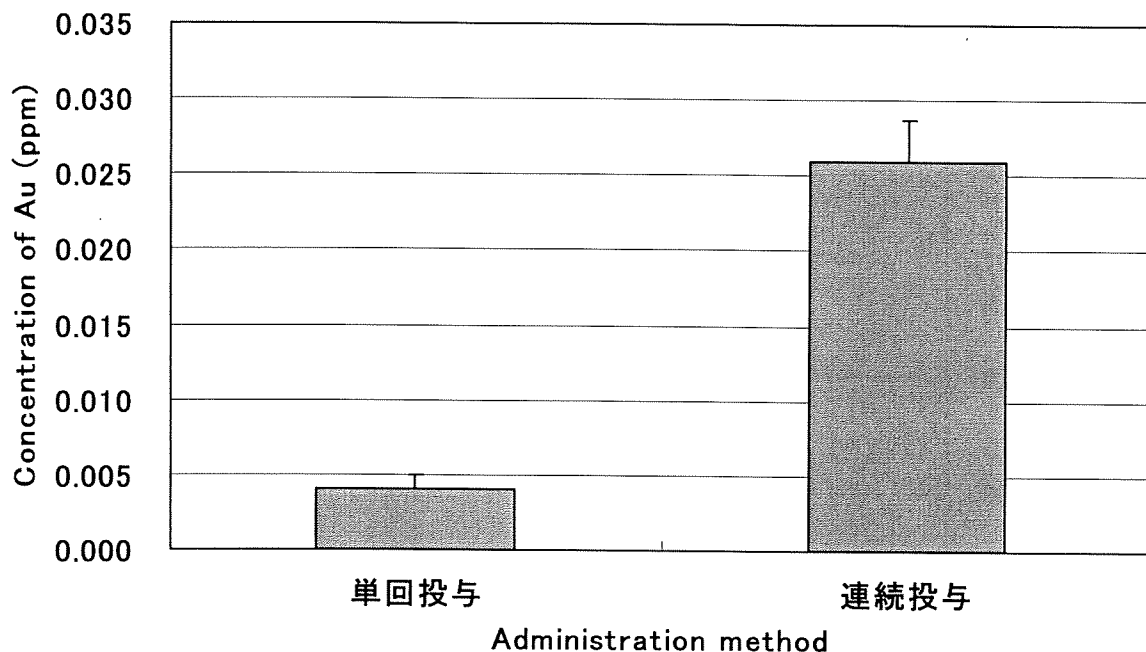


Fig. 5 Effect of repeated administration on accumulation of Au in rat hair (average of 3 rats)

考察

本研究では、ラットに金チオリンゴ酸ナトリウムを投与し、投与した Au の体毛蓄積度に関して実験を行った。

実際に投与する前に、まず薬学部動物舎の飼料及び水の分析を行った。一般的に飲料水や飼料などの外的環境に Au が配合されていることはほとんど考えられないが、万が一の場合を考慮して分析を行った。飼料や水に目的元素が含まれていた場合は、外的環境由来で体毛中に移行する分量を無視することができず、飼育方法まで見つめ直す必要が出てくるが、分析の結果、Au は飼料及び水中に全く含まれておらず、薬学動物舎でラットを飼育するに当たり、ラットに飼育期間中、水及び飼料を自由に摂取させても本研究に及ぼす影響は全くないと考えられたので、飼料及び水を自由摂取させることとした。

はじめに、ラットに金チオリンゴ酸ナトリウムを腹腔内投与し、どの程度の期間で投与した Au が体毛へ蓄積するかを調べた。金チオリンゴ酸ナトリウムを投与してから 5 週間後の体毛中の Au の濃度が最も高いという結果が得られたが、投与する前にブランク体毛試料として全体毛を刈り取ってしまったこと及び体毛が生え変わるには 5 週間程度の期間を要することから 5 週間毎の採毛になってしまい、この実験だけでは「どの程度の期間で投与した Au が体毛へ蓄積するか」という疑問には正確に答えることができなかった。そこで、金チオリンゴ酸ナトリウムを投与していないラット体毛には Au は全く含まれていないことから、ブランク体毛試料を採取するのを止め、採毛間隔の短縮を図り、「どの程度の期間

で投与した Au が体毛へ蓄積するか」という疑問への正確な答えを引き出すべく、金チオリング酸ナトリウムを投与してから 1, 3, 5 週間後の体毛の分析を行った。その結果、金チオリング酸ナトリウムを投与してから 3~5 週間の間に投与した Au が最も体毛中に移行するという結論に達した。投与してからすぐではなく 3~5 週間という比較的長い時間を経て最も体毛中に移行するという事は、人間の場合、金チオリング酸ナトリウムの投与期間が比較的長いという事実とも一致する。

また、体毛の蓄積部位に関する実験の結果、投与部位に関係なく投与した金チオリング酸ナトリウムが腹部の体毛に蓄積するということがわかった。体毛の採取量が腹部の方が背部よりも少ないので相対的に体毛中の Au の濃度が高くなったとも考えられるが、腹部の体毛の採取量が背部と比較して少ないとは言ってもおよそ 1/2 程度はあるので、体毛採取量だけでは体毛中の Au の濃度に大きく差がでないはずである。よって、「投与部位とは関係なく腹部の体毛に蓄積する」ことが明らかである。この理由に関しては以下のような可能性が考えられる。即ち、薬物の体毛への移行メカニズムは血液経由であり、したがって、ラットの腹部には背部よりも大きな血管が多く存在しているため、腹部に選択的に蓄積した可能性が考えられる。

また、投与量と体毛蓄積度の関係について調べた。「体毛分析により、医薬品の摂取状況の判別を可能にする」ということが本研究における最大の目的であったが、そのためには投与量と体毛蓄積度との間に相関関係が成り立つことが必要不可欠である。実験の結果、投与量と体毛蓄積度との間に高い相関関係が成り立つことが分かり、体毛中の Au の濃度と投与量をグラフにプロットして作成した近似曲線が描けた。よって、投与量が未知のラットでも体毛中の Au の濃度を測定すれば、近似曲線より投与量がわかるということになる。このことを人間に応用した場合、毛髪を採取して分析することにより、医薬品の摂取状況が把握できる可能性を秘めている。

さらに、連続投与についての検討を行った。その結果、連続投与により体毛中への Au の蓄積が見られた。連続投与が終わって 1 週間後のラットは投与前よりもかなり弱っているのが見た目にも明らかで連続投与により体内へ蓄積して結果、副作用が発現したものと思われる。医薬品が本来の薬効を発現するためには連続投与により投与量を有効量と中毒量の間にする必要があるが、連続投与により中毒量を超えたため、ラットが弱っていったと考えられる。

なお、人間の場合、臨床上の投与量は 10~100 mg であり、人間とラットの体重差を考慮すると本研究における投与量は数十倍多い。したがって、投与量を臨床適用レベルにした場合、検出できなくなる可能性もあり、実際の人間の毛髪分析に応用する場合には検出感度をさらに向上させる必要があると思われる。

D. 健康危険情報

特になし

E. 研究発表

1. 論文発表：なし

2. 学会発表：なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし

2. 実用新案登録：なし

3. その他：なし

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

経口固形製剤において溶出試験は品質管理にきわめて重要な役割を果たしているが、日本薬局方（JP）には経口固形製剤の溶出試験のみを収載しているのに対し、アメリカ薬局方（USP）やヨーロッパ薬局方（EP）では、パッチ製剤や座薬のための放出試験法が収載されている。局所皮膚適用製剤の生物学的同等性試験では、放出試験を活用しており、経皮吸収製剤の開発も増えていることから、日本薬局方にも早期に収載する必要があると思われる。さらに、第16改正JPでは製剤総則の改定が予定されており、経皮吸収製剤でも、適切な放出特性を示すことが必要と明記される予定である。

そこで、今回は経皮吸収製剤からツロブテロール貼付剤を選び、その試験法について検討したので報告する。

研究協力者 保立仁美、柴田寛子（国立医薬品食品衛生研究所薬品部）

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浸透し、経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインや含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインにおいても極めて重要な役割を果たしてきた。

USP では、経口固形製剤の溶出試験法 <711>Dissolution に加えて、<724>Drug release が収載されており、Table1 に示すように装置 1~4 が <711>に、装置 5(Fig.1)、装置 6 (Fig.2) が <724>に収載されている。同様に、EP では、2.9.3.Dissolution test for solid dosage forms の他、2.9.4.Dissolution test for transdermal patches が収載され、2.9.4.には装置 5 及び 6 その他、Fig.3 に示すような、Extraction cell が Paddle over Disk とほぼ同じ用途で膜を挟みやすいように設計されたものが記載されている。EP にはこのほか、2.9.42. Dissolution test for lipophilic solid dosage forms が収載され、特殊なフローセルが、油溶性基剤を用いた坐剤用に開発されている。

我が国の、局所皮膚適用製剤の後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（薬食審発第 0707001 号）では、標準製剤の選定のために *in vitro* 溶出試験の適用が示されており、「I. 標準製剤と試験製剤では、原則として、先発医薬品の 3 ロットについて、*in vitro* 放出試験を行い、中間の放出性を示すロットの製剤を標準製剤

とする。*In vitro* 放出試験には、製剤及び薬物の特性に応じて、パドルオーバーディスク法、拡散セル法など、先発医薬品のロット間における放出速度の差を適切に評価できる方法を用いる。試験は $32\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ で実施し、試験液には、水又は水-アルコール混液等を用いる。製剤と試験液を隔てる膜を用いる場合には、膜透過が律速とならない膜を用いる。繰り返し数は 6 以上とする。*In vitro* 放出試験が不適切な場合には、それに代わる製剤の特性に応じた適当な物理化学的試験を行い、中間の特性を示したロットの製剤を標準製剤とする。」と記されている。

さらに、パブリックコメントを求めた状態で、まもなく発出される予定の局所皮膚適用製剤の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドラインでは、変更のレベルが低い場合には、放出試験で同等性を確認できることが記載されている。放出試験に関しては、製剤からの薬物の放出性を評価する試験であると定義され、装置は、パドルオーバーディスク法、拡散セル法等を使用し、試験液の温度は $32\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 、試験液としては、基本的には pH5~7 の緩衝液（イオン強度 0.05 モル）を用いるが、基本試験液以外の試験液を用いる場合は、イオン強度の変更、界面活性剤の添加が認められ、水又は pH5~7 以外の緩衝液等を用いることも認められている。パドルオーバーディスク法の場合には回転数は 50 回転と規定されている。製剤と試験液を隔てる膜を用いる場合に限り、水-アルコール混液、有機溶媒等を用いることもできる。条件設定に当たっては、製剤の形状の変化

をもたらさないように試験条件を選択し、製剤と試験液を隔てる膜を用いる場合は、透過過程が律速とならない膜を用いることが重要とされている。

本年度は、製剤の試験方法について情報を得ることを目的として、経皮吸収製剤であるツロブテロール貼付剤を選び、その規格試験法の実態と、試験法による変動の可能性等について考察したので報告する。

B. 放出試験方法

ツロブテロール製剤として、市販の13製剤を使用した。ツロブテロール定量用標準品は供与されたものを使用した。

溶出試験器として、富山産業製 NTR-8000AC を使用し、パドルオーバーディスク用のディスクは Quality Lab Accessories(USA) から購入した Part. No.APPFIVE-V35 のものを、回転シリンダーは富山産業製のものを、FDA 法におけるテフロンメッシュ付き時計皿 (Fig.4) は、ハンソンリサーチ社製のものを使用した。

ツロブテロールの放出率は逆相 HPLC または UV 測定により定量した。

研究結果

C-1. 全製剤における試験結果

ツロブテロールテープの13製剤のそれぞれの規格試験法に従った放出プロファイルを図5に示した。規格試験法はA~Gの7種類に分かれており、同じ規格設定されているものでは、例えばG-1、G-2、G-3間では放出挙動はほぼ類似していた。試験法は、パドルオーバーディスク法に準じるものがほとんどであり、シリンダー法が製剤Aのみで採用されていた。試験液のpHが若干異なっていたが、特に記載しない場合には、試験液を水とする(液量は500mLあるいは900mLなど)、パドルオーバーディスク法で、回転数は50回転、試験液温度は32度である。試験液が緩衝液の場合にはpHを示した。製剤Aではシリンダー法を、製剤D-1、D-2ではFDA法であるテフロンメッシュ付き時計皿を用いていた。また、製剤Cでは、唯一膜を使用していたが、疎水性膜であった。試験法は若干異なるものの、大きく比較して、放出の制御が比較的遅い製剤B、製剤D、製剤G、製剤A、製剤E、製剤Fの順に放出が速い結果となった。製剤Cでは一見放出が遅くなっているが、これは後述するように疎水性膜を使用しているため、膜透過が律速となってお

りため、試験法として好ましくない。

また、製剤Aでは、pH4.2の緩衝液を使用しているが、これも放出を遅くしている要因となっていて、以下に示すように、実際には放出特性は製剤Fと同程度である。

C-2. シリンダー法とパドルオーバーディスク法による放出性の差

Fig.5で、製剤Aでは、シリンダー法による、pH4.2の緩衝液を使用した放出挙動であった。そこで、製剤Aについて、pH4.2の緩衝液を用いたパドルオーバーディスク法、及び水を試験液としたパドルオーバーディスク法で試験を実施し、結果を比較した (Fig.6(A))。試験液が同じ場合には、シリンダー法でもパドルオーバーディスク法でも、放出挙動に大きな差は認められなかった。また、試験液を水とする(▲)と、放出が速くなった。これはpH及びイオン強度が低くなったために、放出を制御するテープ基剤に影響を及ぼすのではないかと考えられた。従って、製剤Aでは試験液が水の場合にはかなり放出が速いグループに属することが明らかであった。

C-3. FDA法とパドルオーバーディスク法による放出性の差

製剤D-1及び製剤D-2では、FDA法と呼ばれているFig.4に示すような、テフロンメッシュを時計皿に重ねてプラスチックのピンで止めた形のパーツをベッセル内に設置して、パドルで攪拌する方法が採用されている。そこで、使用するパーツの影響をみるため、パドルオーバーディスク法による試験を実施して結果を比較した。Fig.6(B)に示すように、その差は小さいが、全体として、ややFDA法で放出率が大きくなる傾向が認められた。パドルの位置はいずれの場合も製剤の上2.5cmに合わせており、試験結果に大きな差が生じるとは考えにくい。FDA法における時計皿はかなり大きく、ベッセルの下部を覆う形となるため、ベッセル下部での試験液の攪拌が充分でない可能性が考えられ、やや放出率が大きめで推移するのではないかと思われる。

D-3. 使用する膜特性の影響

製剤Bでは、パドルオーバーディスク法に準じて四角の金属板を使用しているが、製剤の上に疎水性の膜をかぶせる方法となっている。同等性ガイドラインでは、膜を使用する場合には、膜透過が律速となつてはならないと規定している。そこで、使用する膜の影響を検討するため、同様の素材の親水性膜を用いて試験を行

った。Fig.7 に示すように、親水性膜を使用した場合(▲)には、疎水性膜を使用した場合(●)よりもかなり放出が速くなり、膜透過が大きな影響を与えていることが明らかであった。また、疎水性膜の場合には、水を透過させるためには通常メタノール中にいれて膜を完全にメタノールで潤した後、水中に入れることにより、水透過性を親水性膜と同程度にすることができる。そこで、疎水性膜をメタノール中で超音波照射後、水に浸して試験に使用したところ(○)、親水性膜を使用した場合と同程度の放出率を示した。また、親水性膜を用いる通常のディスクを使用したパドルオーバーディスク法でも、類似の結果が得られ、用いるディスク形状(円形、四角、時計皿様)の影響は特に認められなかった。また、疎水性膜と常のディスクを使用したパドルオーバーディスク法との組み合わせでは(×)、金属板使用時と類似した結果が得られ、使用したパーツの差もほとんど無かった。

D. 考察

ツロブテロール貼付剤は、テープ状の製剤で、試験液による形状の変化も小さいため、パッチ製剤よりも放出試験は容易であった。試験に使用するパーツの影響はほとんど受けないこと、膜を使用する場合には、疎水性膜の使用には膜透過が大きな要因とならないか注意する必要があると思われた。

今後 JP への取り込みに際しては、USP や EP が採用している、パドルオーバーディスク法に加え、皮膚適用製剤の大きなサイズのものをもそのまま貼り付けることができるシリンダー法の採用で充分であると思われた。さらに、現在は USP にも EP にも採用されていないが、USP Forum では、昨年、パッチ製剤以外の軟膏剤等への適用のために、拡散セル法が加えられた <724> Topical and Transdermal Drug Products が新たに提案されている。JP への皮膚適用製剤の放出試験法としては、拡散セル法を取り込んだ形で、三種類の方法を収載するのが適切であると考えられる。

1-E. 結論

今後 JP への取り込みに際しては、USP や EP が採用している、パドルオーバーディスク法に加え、皮膚適用製剤の大きなサイズのものをも

のまま貼り付けることができるシリンダー法の採用で充分であると思われた。さらに、現在は USP にも EP にも採用されていないが、USP Forum では、パッチ製剤以外の軟膏剤等への適用のために、拡散セル法が提案されている。JP への皮膚適用製剤の放出試験法としては、拡散セル法を取り込んだ形で、三種類の方法を収載するのが適切であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) H. Shibata, H. Saito, C. Yomota, T. Kawanishi, Pharmaceutical quality evaluation of lipid emulsions containing PGE1: alteration in the number of large particles in infusion solutions. *Int J Pharm.* 378: 167-176 (2009)
- 2) C. K. Brown, L. Buhse, H. Friedel, S. Keitel, J. Kraemer, M. Morris, M. Stickelmeyer, C. Yomota and V. P. Shah, FIP Position Paper on Qualification of Paddle and Basket Dissolution Apparatus, *AAPS Pharm Sci Tech.* 10:924-927 (2009)
- 3) Shibata, H., Saito, H., Yomota, C., Kawanishi, T., Ammonium ion level in serum affects doxorubicin release from liposomes. *Die PHARMAZIE*, in press.
- 4) K. Izutsu, Y. Hiyama, C. Yomota, T. Kawanishi, Near-infrared analysis of hydrogen-bonding in glass- and rubber-state amorphous saccharide solids. *AAPS PharmSciTech*, 10: 524-9 (2009)
- 5) K. Izutsu, S. Kadoya, C. Yomota, T. Kawanishi, E. Yonemochi, K. Terada, Stabilization of protein structure in freeze-dried amorphous organic acid buffer salts. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 57: 1231-6 (2009)
- 6) S. Kadoya, K. Fujii, K. Izutsu, E. Yonemochi, K. Terada, C. Yomota, T. Kawanishi, Freeze-drying of proteins with glass-forming oligosaccharide-derived sugar alcohols. *International Journal of Pharmaceutics*, 389: 107-113 (2010)
- 7) K. Izutsu, K. Fujii, C. Katori, C. Yomota, T. Kawanishi, Y. Yoshihashi, E. Yonemochi, K. Terada, Effects of solute miscibility on the micro- and macroscopic structural integrity of freeze-dried solids. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Accepted
- 8) 四方田千佳子、溶出試験－医薬品製剤の品質保証ツール、*ファルマシア*、1201-1206、45(2009)
- 9) 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2報)、*医薬品研究*、40、136-142 (2009)

- 10) 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3報)、医薬品研究、40、505-519 (2009)
- 11) 田邊豊重、高居邦弘、青木光夫、大久保恒夫、大内 正、寺田三郎、柘植秀哉、四方田千佳子、輸液用ゴム栓試験法の見直し研究 (第1報)、医薬品研究、41、221-239 (2010)
- 12) 四方田千佳子、ジェネリック医薬品の情報、データ、品質に関する留意点、“最新ジェネリック医薬品戦略”、p181-192(2009)、情報機構、東京
- aqueous solutions, American Association of Pharmaceutical Scientists, Annual Meeting (2009.11)
- 9) K. Izutsu, C. Yomota, T. Kawanishi, Effect of lateral membrane inhomogeneity on permeability of pharmaceuticals through vesicle-loaded barrier World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology (2010.3)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし
2. 学会発表
- 1) 柴田寛子、齋藤はる奈、四方田千佳子、川西徹 静注用プロスタグランジン E1 製剤(リポ PGE1 製剤)の製剤品質評価
ジェネリック医薬品学会 (2009.6)
- 2) 柴田寛子、齋藤はる奈、四方田千佳子、川西徹 リポソーム製剤の in vitro 薬物放出試験に関する基礎的検討
日本薬剤学会第24年会 (2009.5)
- 3) 柴田寛子、齋藤はる奈、四方田千佳子、川西徹 薬物封入リポソームの in vitro 薬物放出試験に関する基礎的検討
日本薬学会第130年会 (2010.3)
- 4) 伊豆津健一、添加剤によるタンパク質の安定化機構と製剤設計、日本薬剤学会第24年会
藤井香穂梨、伊豆津健一、四方田千佳子、川西徹、吉橋泰生、米持悦生、寺田勝英、凍結乾燥顕微鏡を用いた多成分溶液のコラプス現象評価
日本薬剤学会第24年会 (2009.5)
- 5) S. Kadoya, K. Fujii, K. Izutsu, E. Yonemochi, K. Terada, C. Yomota, T. Kawanishi, Protein-stabilizing effect and physical property of sugar alcohols in freeze-drying, Colorado Protein Stability Conference(2009.7)
- 6) K. Izutsu, K. Fujii, C. Yomota, T. Kawanishi, E. Yonemochi, K. Terada, Formulation and process development of multi-component freeze-dried pharmaceuticals, Annual Meeting of the Society for Cryobiology(2009.7)
- 7) K. Fujii, K. Izutsu, C. Yomota, T. Kawanishi, Y. Yoshihashi, E. Yonemochi, K. Terada, Observation of collapse phenomenon in phase-separated frozen solutions by freeze-drying microscopy, Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2009(2009.10)
- 8) K. Izutsu, C. Yomota, T. Kawanishi, Slow eutectic crystallization of myo-inositol in frozen

Table 1 Instruments for dissolution test described in each pharmacopoeia.

USP Number	EP	JP	Suitable for	Agitation Method
1 Basket	○	○	Solids, Beads	Rotating stirrer
2 Paddle	○	○	Solids, Suspensions	Rotating stirrer
3 Reciprocating cylinder	○		Solids, Beads	Reciprocation
4 Flow-through cell	○	○	Solids, Beads, Powders, Implants	Fluid movement
5 Paddle over disk	○		Transdermal Patches	Rotating stirrer
6 Cylinder	○		Transdermal Patches	Rotating stirrer
7 Reciprocation holder			Transdermal Patches, Solids	Reciprocation

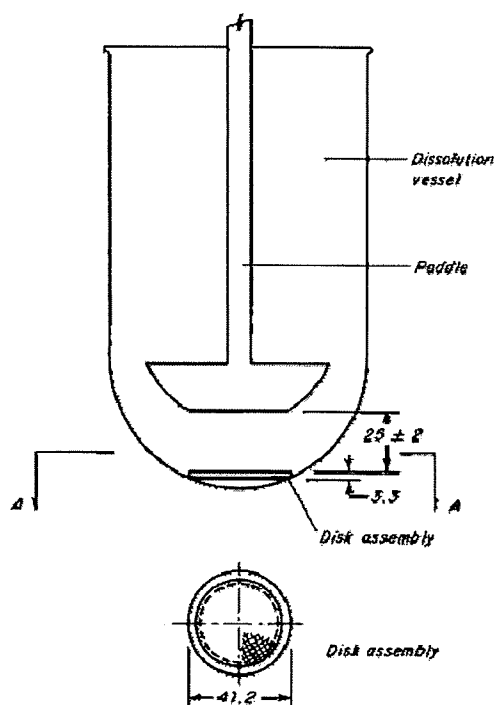


Fig.1 Apparatus 5 (Paddle over Disk) in USP or Equipment for Disk Assembly method in EP

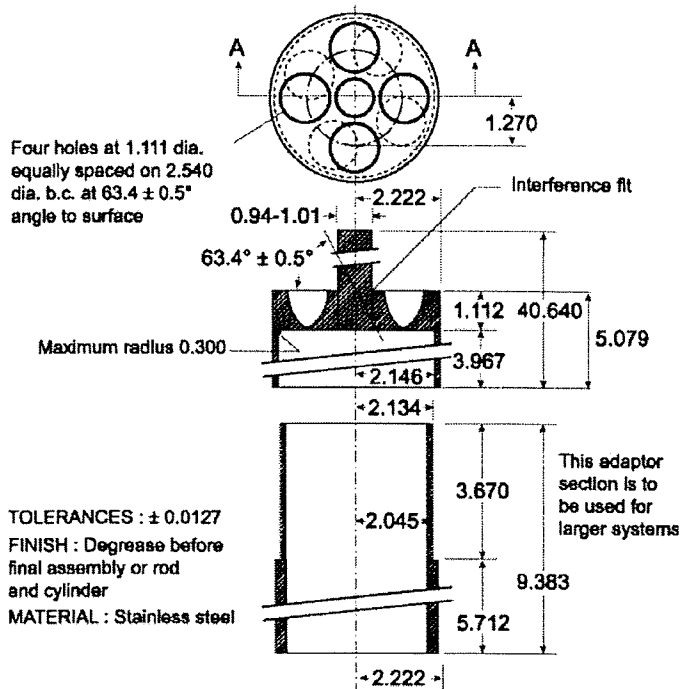


Fig.2 Cylinder stirring element in EP or Apparatus 6 Cylinder) in USP

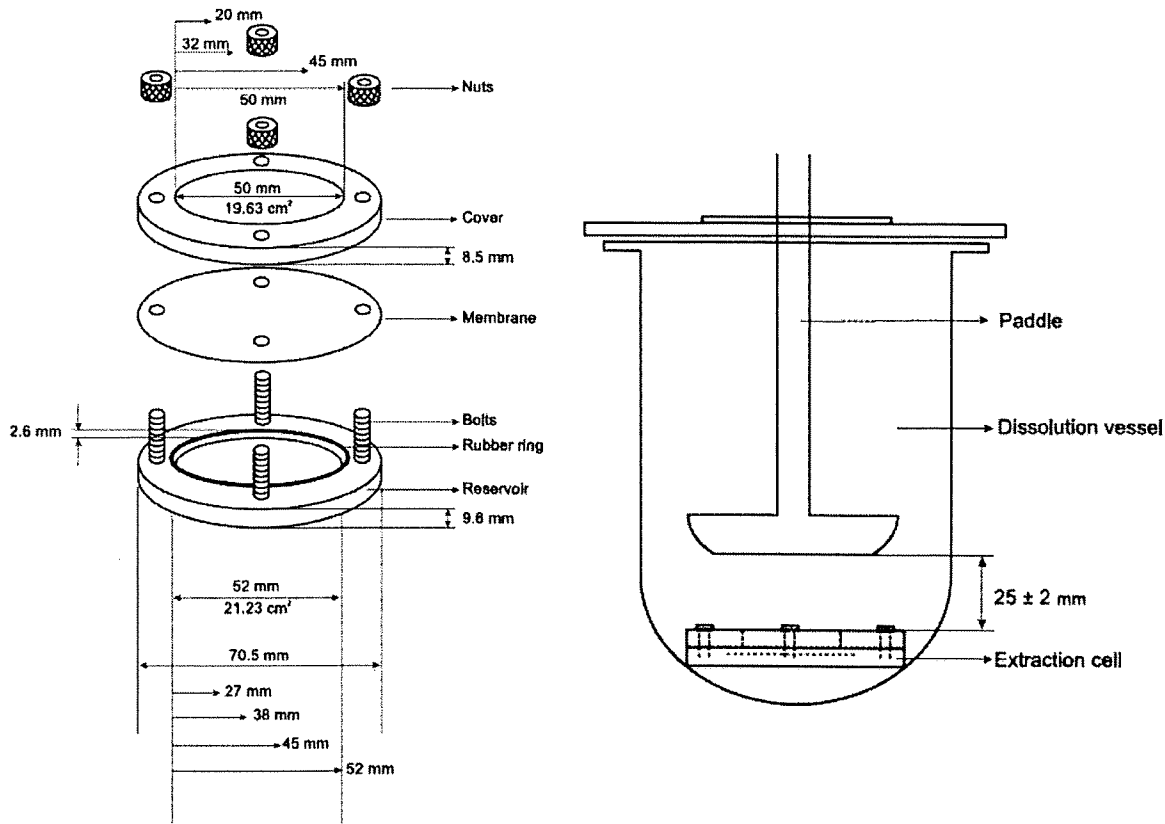


Fig.3 Extraction cell in EP

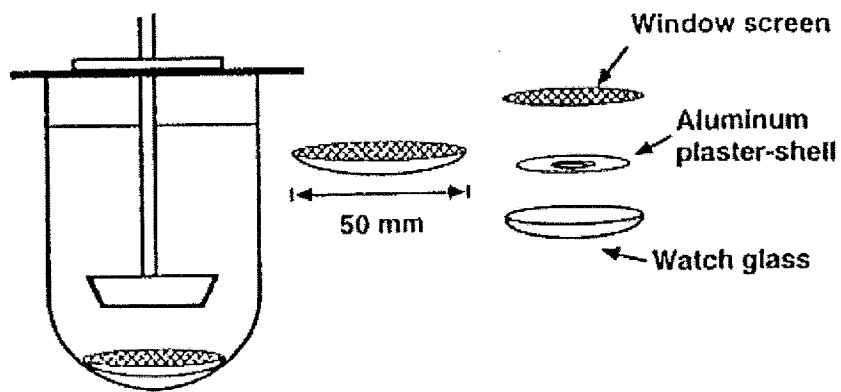


Fig.4 Watchglass assembly (FDA method)

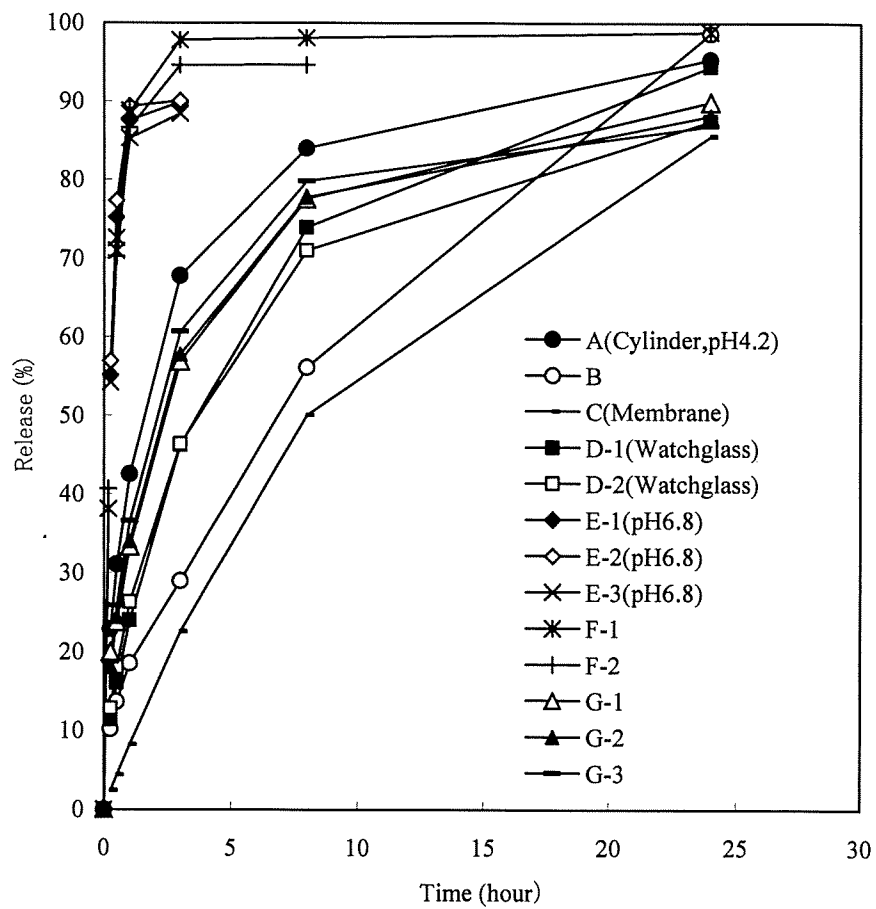


Fig.5 Release profiles of 13 kinds of tulobuterol tape

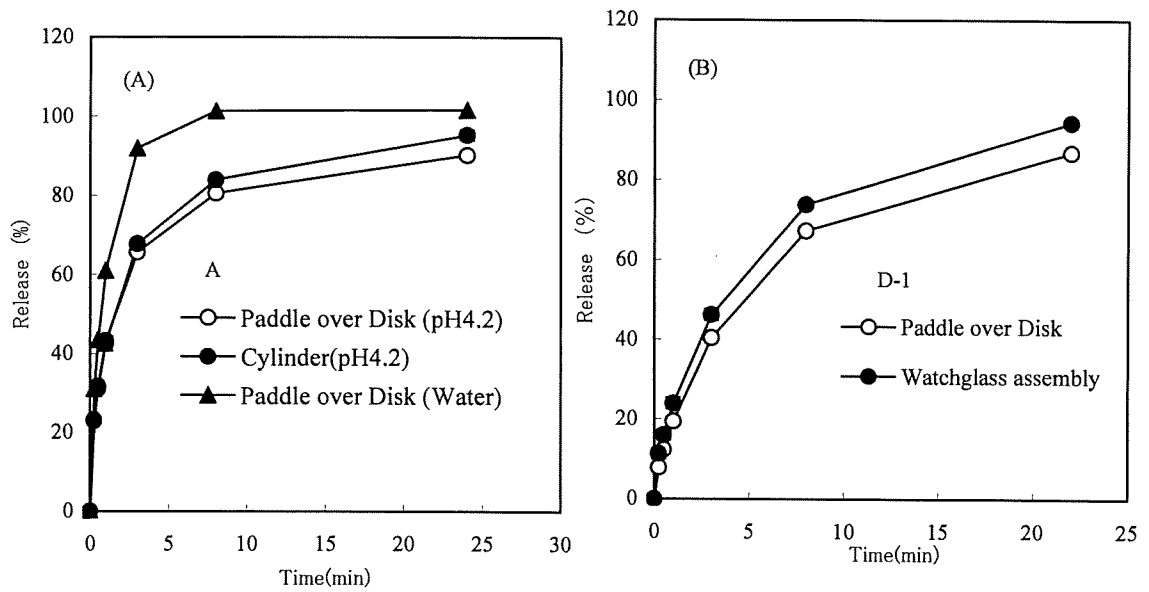


Fig.6 Effect of the assembly to the release profiles of preparation A (A)and preparation D(B)

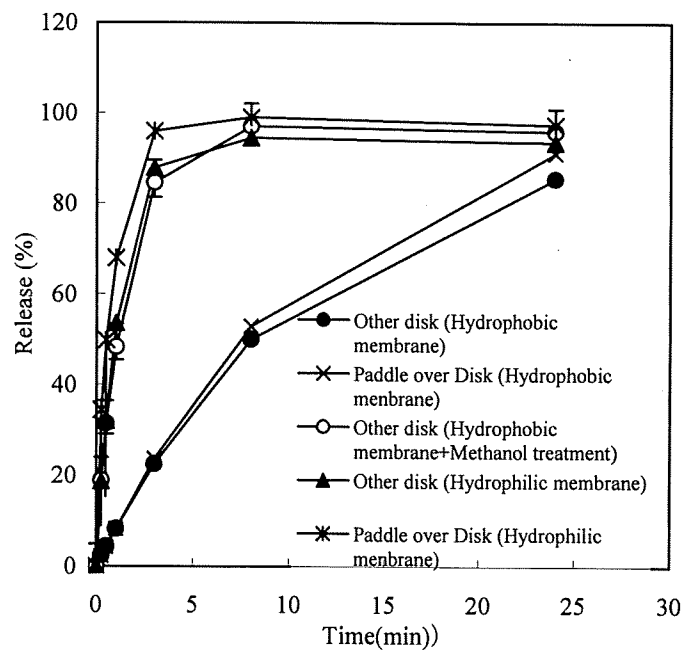


Fig.7 Effect of the membrane properties to the release profiles of preparation C

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、医薬品を巡る環境の変化に対応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、一昨年度は、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、調査研究を行い問題点を抽出した。昨年度は、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。最終年度である今年度は、化学薬品類のうち多価酸塩や多価塩基塩に見られる構造式と化学名の不整合について各国の局方などと照らし合わせた検討を行い、修正の必要点を明らかにした。なお、当初予定していたもう一つの課題である生物薬品類の本質記載の記載方法の変更提案については、平成21年3月13日付けの薬食審査発第0313001号「医薬品の一般的名称の取扱いに関する事務手続等について」の一部改正についてで、バイオテクノロジー応用医薬品類の本質記載等についての通知が発出されたので省略した。

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、その記載内容は、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、医薬品を巡る環境の変化に対応した日本薬局方の改正に資するための調査研究を行っている。

今年度は、JP に収載されている化学薬品のうち、本体がアミン誘導体でありその多価酸塩が JP 収載品目になっている場合、および、本体が有機酸誘導体などでありその多価塩基塩が JP 収載品目になっている場合に生じている、構造式、化学名、組成式、分子式の不整合について調査研究を行った。

B. 研究方法

JP15（第 15 改正日本薬局方）収載の化学薬品のうち、本体がアミン誘導体でありその多価酸塩が JP 収載品目になっている医薬品、および、本体が有機酸誘導体などでありその多価塩基塩が JP 収載品目になっている医薬品について、構造式、化学名、組成式、分子式の不整合について調査するとともに、米国薬局方（USP）、欧州薬局方（EP）などの記載内容と比較検討した。

C. 研究結果

1) 本体がアミン誘導体でありその多価酸塩が JP15 収載品である事例の調査

本体がアミン誘導体でありその多価酸塩が JP15 に収載されている例を調査し、以下に示す。

・アトロピン硫酸塩水和物

JP15 に収載されている「アトロピン硫酸塩水和物」の化学構造式、分子式、分子量、化学名、CAS 登録番号を図 1 に示す。

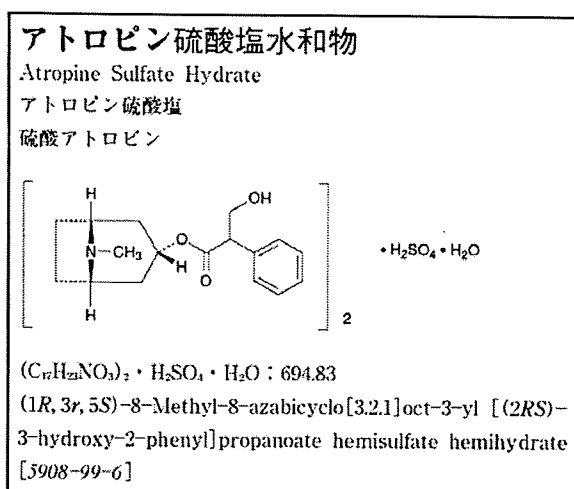


図 1 JP15 に収載された「アトロピン硫酸塩水和物」の記載

JP15 収載の「アトロピン硫酸塩水和物」は、化学構造式から、二価酸である硫酸一分子と三級アミンであるアトロピン二分子の塩の一水和物であることがわかる。分子式、分子量もそれに対応した記載になっている。しかし、「アトロピン硫酸塩水和物」の化学名は、アトロピン一分子を示す化学名の後ろに「hemisulfate hemihydrate」が付いており、アトロピン一分子の二分の一硫酸塩二分の一水和物として命名されている。すなわち、JP 収載の「アトロピン硫酸塩水和物」では、化学名がアトロピン一分子に対する記載となっているのに対し、構造式、分子式、および、分子量は、その二倍体が記載されている。

・イフェンプロジル酒石酸塩

JP15 に記載されている「イフェンプロジル酒石酸塩」の化学構造式、分子式、分子量、化学名、CAS 登録番号を図 2 に示す。

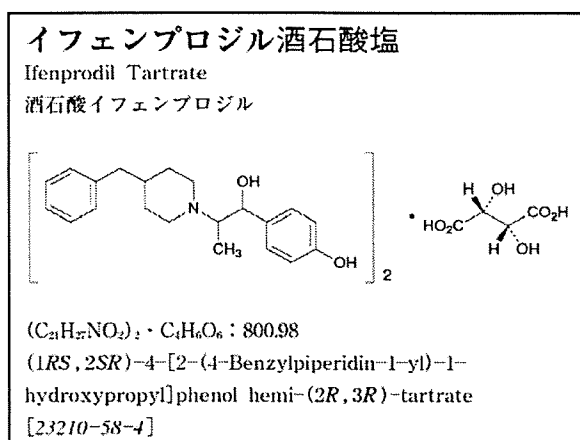


図 2 JP15 に記載された「イフェンプロジル酒石酸塩」の記載

「イフェンプロジル酒石酸塩」は、三級アミンであるイフェンプロジルの酒石酸塩である。先に示した「アトロピン硫酸塩水和物」と同様に、構造式、分子式、および、分子量が、イフェンプロジル二分子に対する記載になっているのに対して、化学名はイフェンプロジル一分子に対する記載となっている。

・キニーネ硫酸塩水和物

JP15 に記載されている「キニーネ硫酸塩水和物」の化学構造式、分子式、分子量、化学名、CAS 登録番号を図 3 に示す。

「キニーネ硫酸塩水和物」は、三級アミンであるキニーネの硫酸塩水和物である。先に示した「アトロピン硫酸塩水和物」と同様に、構造式、分子式、および、分子量が、キニーネ二分子に対する記載になっているのに対して、化学名はキニーネ一分子に対する記載となっている。

キニーネ硫酸塩水和物

Quinine Sulfate Hydrate

キニーネ硫酸塩

硫酸キニーネ

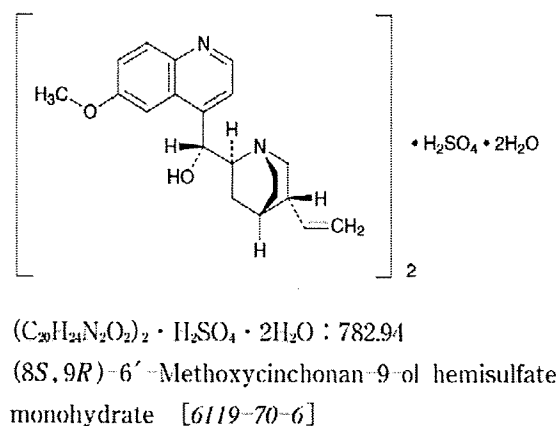


図 3 JP15 に記載された「キニーネ硫酸塩水和物」の記載

・その他の例

このような例は、上に示した以外にも、「エルゴタミン酒石酸塩」「オルシプレナリン硫酸塩」「キニジン硫酸塩水和物」「サルブタモール硫酸塩」「テルブタリン硫酸塩」「バメタン硫酸塩」「ペンブトロール硫酸塩」「ホルモテロールフマル酸塩水和物」「メトプロロール酒石酸塩」など、酒石酸、硫酸、フマル酸などの多価塩が JP 収載品目である場合に見られる。

2) 本体が有機酸誘導体でありその多価塩基塩が JP15 収載品である事例の調査

本体が有機酸誘導体でありその多価塩基塩が JP15 に記載されている例を以下に示す。

・ベンジルペニシリンベンザチン水和物

JP15 に記載されている「ベンジルペニシリンベンザチン水和物」の化学構造式、分子式、分子量、化学名、CAS 登録番号を図 4 に示す。

「ベンジルペニシリンベンザチン水和物」は、カルボン酸誘導体であるベンジル

ペニシリンと二価塩基であるベンザチンとの塩の水和物である。構造式、分子式、および、分子量が、ベンジルペニシリン二分子に対する記載になっているのに対して、化学名はベンジルペニシリン一分子に対する記載となっている。

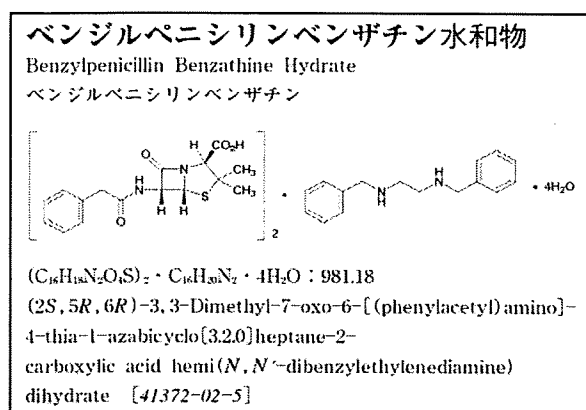


図4 JP15に収載された「ベンジルペニシリンベンザチン水和物」の記載

・アミノフィリン水和物

JP15に収載されている「アミノフィリン水和物」の化学構造式、分子式、分子量、化学名、CAS登録番号を図5に示す。

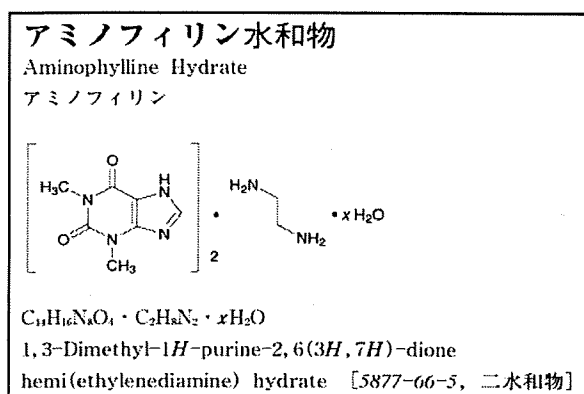


図5 JP15に収載された「アミノフィリン水和物」の記載

「アミノフィリン水和物」は、テオフィリンに1/2当量のエチレンジアミンを加えたものであるが、先に示した「ベンジルペニシリンベンザチン水和物」と同様に、構造式、分子式、および、分子量が、テオフ

ィリン二分子に対する記載になっているのに対して、化学名はテオフィリン一分子に対する記載となっている。

3) 諸外国の公定書 (USP、EP) に見られる記載の調査

1)、2) でとりあげた医薬品が USP や EP にどのように記載されているかを調査した。

・USP の記載

図6に、USPに収載された「Quinine Sulfate (キニーネ硫酸塩水和物)」の記載を示す。USPは、JPと同じく、構造式、分子式、および、分子量は、キニーネ二分子に対する記載になっている。化学名は、「(2:1)(salt)」表記になっており、これもキニーネ二分子に対する記載となっている。

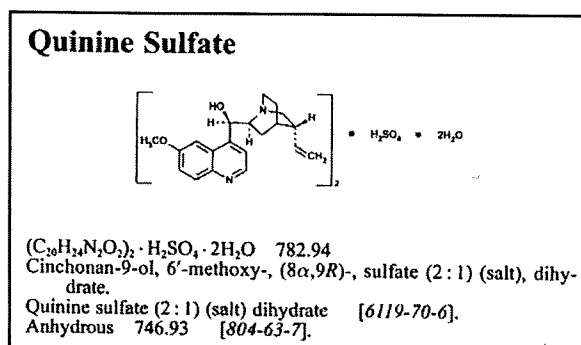
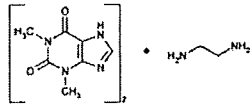


図6 USPに収載された「Quinine Sulfate」の記載

同じく、USPに収載された「Aminophylline (アミノフィリン)」の記載(図7)も、構造式、分子式、および、分子量は、アミノフィリン二分子に対する記載になっている。化学名は、「(2:1)」表記が使われており、アミノフィリン二分子に対する記載となっている。

Aminophylline



$C_{16}H_{24}N_{10}O_4$ (anhydrous) 420.43
 1*H*-Purine-2,6-dione, 3,7-dihydro-1,3-dimethyl-, compd. with 1,2-ethanediamine (2:1).
 Theophylline compound with ethylenediamine (2:1) [317-34-0].
 Dihydrate 456.46 [49746-06-7].

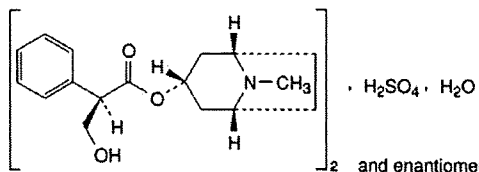
図7 USPに収載された「Aminophylline」の記載

・EPの記載

図8に、EPに収載された「Atropine Sulphate (アトロピン硫酸塩水和物)」の記載を示す。EPの記載は、JPやUSPと同じく、構造式、分子式、および、分子量は、アトロピン二分子に対する記載になっている。化学名も、bisを用いてアトロピン二分子に対する記載となっており、統一がとれている。

ATROPINE SULPHATE

Atropini sulfas



$C_{34}H_{48}N_{2}O_{10}S \cdot H_2O$

M_r 695

DEFINITION

Atropine sulphate contains not less than 99.0 per cent and not more than the equivalent of 101.0 per cent of bis[(1*R*,3*r*,5*S*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (2*RS*)-3-hydroxy-2-phenylpropanoate] sulphate, calculated with reference to the anhydrous substance.

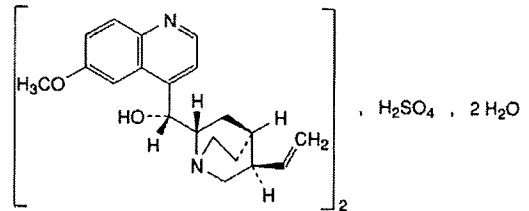
図8 EPに収載された「Atropine Sulphate」の記載

図9にEPに収載された「Quinine Sulphate Sulphate (キニーネ硫酸塩水和物)」の記載を示す。EPの記載は、「Atropine Sulphate」の記載と同様に、すべてがキニーネ二分子に対する表記で統一されてい

る。

QUININE SULPHATE

Chinini sulfas



$C_{40}H_{50}N_4O_8S \cdot 2H_2O$

M_r 783

DEFINITION

Quinine sulphate contains not less than 99.0 per cent and not more than the equivalent of 101.0 per cent of alkaloid monosulphates, calculated as bis[(*R*)-(2*S*,4*S*,5*R*)-5-ethenyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl][(6-methoxyquinolin-4-yl)methanol] sulphate, with reference to the dried substance.

図9 EPに収載された「Quinine Sulphate」の記載

この他の収載医薬品についても、同様の記載がなされていることを確認した。

4) 多価有機酸あるいは多価塩基との塩が医薬品として収載されている場合の記載様式

JP、USP、EPについて調べた結果を、表1にまとめた。表1では、二価有機酸あるいは二価塩基の塩の場合を示し、「2倍体」とは活性本体化合物2分子を基準にした記載を、「1倍体」とは活性本体化合物1分子を基準にした記載のことを示す。

表1 JP、USP、EPにおける医薬品が多価有機酸あるいは多価塩基との塩である場合の表記

	JP	USP	EP
構造式	2倍体	2倍体	2倍体
分子式	2倍体	2倍体	2倍体
分子量	2倍体	2倍体	2倍体
化学名	1倍体	2倍体	2倍体

表1からわかるように、多価塩化合物の表記は、JP、USP、EPともに、活性本体部

分が2倍体とする記載方法が用いられ、国際的に調和している。唯一違うのが、JPであり、JPの化学名のみが活性本体部分を1倍体として記載している。

具体的に、「キニーネ硫酸塩水和物」を例にとると、

JPは、

(9*S*)-6'-Methoxycinchonan-9-ol **hemisulfate monohydrate**

USPは、

Cinchonan-9-ol, 6'-methoxy-,

(8*α*, 9*R*)-, sulfate

(**2:1**) (salt), **dihydrate**

EPは、

bis[(*S*)-{(2*R*, 4*S*, 5*R*)-5-ethenyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl} (6-methoxyquinolin-4-yl)methanol]

sulfate, with reference to the dried substance

と記載されている。結果として、JPは、構造式と化学名が不一致になっており、国際調和の観点からは、USPのように「(2:1)」表記を用いるか、EPのように「bis」表記を用いて、化学名も構造式に合わせた2倍体表記にすることが好ましいように思われる。

5) 多価塩化合物を倍体表記することによって生じる問題点

4) において、国際調和の観点からは、多価塩化合物を倍体表記に統一することが望ましいと述べた。しかし、“なぜ医薬品の本体部分を敢えて倍体表記するのか”という疑問が残る。たとえば、JP15には図10に示す「キニーネ塩酸塩水和物」が記載されている。「キニーネ塩酸塩水和物」は、一価の酸である塩酸の塩であるため、今回検討しているような問題は生じない。よって、活性本体であるキニーネ分子に対する記載がなされている。その結果、「キニーネ塩酸塩水和物」の分子量は396.91となり、「キニーネ硫酸塩水和物」の分子量782.94とは大きく異なり、両者の分子量の差は2倍にちかい。JPを含めて局方は

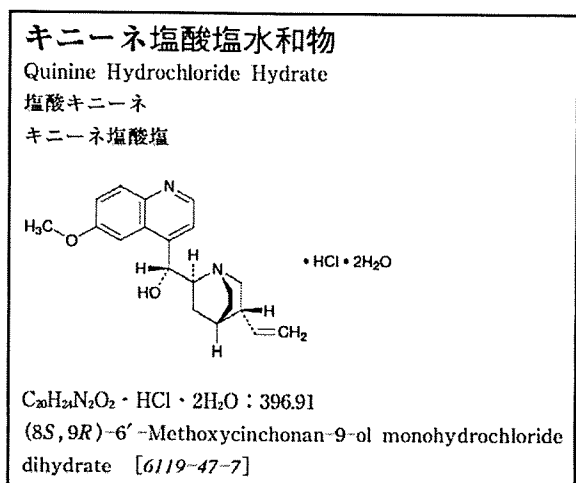


図10 JP15に記載された「キニーネ塩酸塩水和物」の記載

医薬品の基準書であることを考えると、なぜ“活性本体部分を基準1とする表記法”がとられなかったのか根拠が不明である。

JPに限らず局方では記載された分子量が基準となって、定量法の記載がなされる。すなわち、分子量の値は医薬品の定量計算式の中に組み込まれている。従って、医薬品の分子量の値は、国際的に整合している必要があり、簡単に我が国だけが“活性本体部分を基準1とする表記法”を採用することは難しい。

D. 結論と考察

今回は、JP15に記載されている化学薬品のうち多価酸あるいは多価塩基との塩が医薬品として記載されている各条品目について、構造式、分子式、分子量、化学名などの記載を調査し、USPやEPの記載方法と比較検討した。その結果、これらの医薬品では、国際的に活性本体部分を倍体表記する方法が採用されているが、化学名の記載がJPのみ活性本体部分を基準とする1倍体表記を採用していることが明らかになった。すなわち、JPでは、構造式、分子式、分子量と化学名が整合していない。局方が、医薬品の規格書であることを考えると、活性本体部分を基準とする1倍体方式を採用して、構造式から化学名まですべての項目を整合させるのが望ましいように