

200940004B (1/2)

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュ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

平成19-21年度 総合研究報告書

1/2

研究代表者 川 西 徹

平成22 (2010) 年 4月

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

平成19-21年度 総合研究報告書

1/2

研究代表者 川 西 徹

平成22 (2010) 年 4月

目 次

I.	総合研究報告	1
	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 川 西 徹	
II.	分担総合研究報告	
	1. 国際調和の促進に関する研究	19
	早 川 堯 夫	
	2. 化学合成医薬品の試験法及び各条規格の改正に関する研究	39
	小 嶋 茂 雄	
	3. 生物薬品の試験法及び各条規格の改正に関する研究	47
	山 口 照 英	
	4. 生薬の試験法及び各条規格の改正に関する研究	69
	川 原 信 夫	
	5. 医薬品添加剤の試験法及び各条規格の改正に関する研究	77
	吉 岡 澄 江、 阿 曾 幸 男	
	6. 理化学試験法の改正に関する研究	83
	中 村 洋	
	7. 物性試験法の改正に関する研究	87
	松 田 芳 久	
	8. 製剤総則ならびに製剤試験法の改正に関する研究	93
	四 方 田 千 佳 子	
	9. 医薬品の名称、化学名及び構造式の改正に関する研究	101
	宮 田 直 樹	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	107

IV. 研究成果の刊行物・別刷

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

研究代表者 川西 徹 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 部長

日本薬局方 (JP) の通則、および一般試験法や医薬品各条規格などについて、医薬品を巡る環境の変化および分析法等の科学技術の進歩に応じた記載内容の検討を行い、改正案の根拠となる試験を行いつつ、改正案の作成、改正案の解説の作成、さらには今後の改正に向けた提言を行うための研究を行った。

1. **局方国際調和関連** —国際調和活動の進捗状況と課題— 平成19-21年度の各時点における局方の国際調和の進捗状況、および調和にむけての課題を、進捗に応じてまとめた。
2. **化学合成医薬品関連** —製薬用水各条の検討および分析法の検証・確認について— (1)製薬用水関連の各条規格、関連各項、製薬用水に関する参考情報の整備案を作成した；(2)日局15局第2追補の参考情報への掲載にむけて、「システム適合性」案を作成するとともに、分析法バリデーションで得られた真度と精度の推定値の評価について解説した。
3. **生物薬品関連** —バイオ後続品の評価に関する検討— 我が国のバイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針に記載すべき内容について検討し、指針案をまとめるとともに、その解説をまとめた。
4. **生薬関連** —6種の生薬の試験法設定に関する研究— チンピ、サンシュユ、ソヨウ、ショウキョウ及びカンキョウの成分含量測定法案、ハトムギ及びソヨウの確認試験法案の設定並びにヤクモソウの品質評価に関する研究を行い、これら生薬の局方収載時の試験法として妥当であることを確認した。
5. **医薬品添加剤関連** —医薬品添加剤の FRC の意義と規格化に関する検討— 医薬品添加剤の FRC (functionality related characteristics : 機能関連特性) の局方記載の意義と記載方法について、EP および USP の取り扱いあるいは提案を検討し、FRC は日局にも取り込むべきものであるが、(1)通常判定基準としない、(2)各条に記載された試験は用途により実施しないでよい という考えをまとめた。また国際調和の視点で FRC 記載の問題点を指摘した。
6. **理化学試験法関連** —高周波誘導結合プラズマ発光分光法(ICP-AES)の検討— ICP-AESについて、金チオリンゴ酸ナトリウム (リウマチ治療薬) を例に、生体サンプルからのAu(III)の選択的捕集・回収条件、定量条件を検討し、ラットに投与、Au (III) の生体内移行を捉えることに成功した。
7. **物性試験法関連** —固体状医薬品の物性測定に関する基礎的検討— (1)粉体粒度測定 (レーザー回折法) により、少しでも溶解性を示す医薬品粉体では、乾式分散法は湿式分散法より優れていることを示す結果を得た；(2)各種結晶性及び高分子添加剤について水分の吸脱着特性と水分活性値を測定し、吸脱着曲線のヒステリシス (履歴現象) から吸湿性評価が可能であることを確認した。
8. **製剤試験法関連** —医薬品製剤の溶出試験あるいは放出試験に関する検討— 溶出試験の校正に関して検討を行うとともに、溶出試験結果へのベッセルのゆがみの影響を検討し、国内流通ベッセルは問題がないことを確認した。次に経皮吸収製剤の放出試験を検討し、JPでは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、シリンダー法を採用、さらに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を取り込むことが妥当と考えられた。
9. **名称関連** —医薬品の一般名称に関する研究— JP収載あるいはJP収載予定生物由来の医薬品 (生物薬品) の本質(構造)情報の記載内容について調査し、USPおよびEPの記載内容と比較し、問題点を整理した。次に化学薬品類のうち多価酸塩や多価塩基塩にみ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、修正が必要な点を明らかにした。

分担研究者		淵野裕之	医薬基盤研究所薬用植物資源 研究センター筑波研究部室長
早川堯夫	近畿大学薬学総合研究所長	嶋田康男	日本生薬連合会 技術委員会
小嶋茂雄	独立行政法人 医薬品医療機器 総合機構 顧問	山本 豊	日本生薬連合会 技術委員会
山口照英	国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 部長	寺林 進	横浜薬科大学 教授
川原信夫	国立医薬品食品衛生研究所 生薬部第一室 室長	寺岡 麗子	神戸薬科大学 講師
吉岡澄江	国立医薬品食品衛生研究所 (平成 19 年度) 薬品部第二室 室長	香取典子	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 主任研究官
阿曾幸男	国立医薬品食品衛生研究所 (平成 20-21 年度) 薬品部第二室 室長	柴田寛子	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第一室
中村 洋	東京理科大学薬学部 薬品分析化学教授	保立仁美	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第一室
松田芳久	神戸薬科大学 製剤学教授	立木秀尚	東和薬品株式会社 研究開発本部
四方田千佳子	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第一室 室長	平井伸子	東和薬品株式会社 研究開発本部
宮田直樹	名古屋市立大学大学院 薬学研究科 教授		

協力研究者	
掛樋一晃	近畿大学薬学部 教授
原田重徳	(独)医薬品医療機器総合機構品 質管理部基準課
丸山良亮	(独)医薬品医療機器総合機構品 質管理部基準課
岡田 敏史	大阪医薬品協会 特別顧問
安藤 潔	東海大学医学部 教授
横谷 進	国立成育医療センター 部長
荒戸照世	(独)医薬品医療機器総合機構 審査役
井口豊崇	(独)医薬品医療機器総合機構 審査官
川崎ナナ	国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 室長
石井明子	国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 室長
新見伸吾	国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 室長
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
関田節子	徳島文理大学 香川薬学部 教授

A. 研究目的

近年の医薬品開発の活発化により数多くの優れた医薬品が開発され、医療の場で使用される標準的な医薬品の変化は著しい。また種々の分析機器が開発され、医薬品の品質管理の場で使用される分析法の進歩も著しい。このような背景の中、我が国の医薬品の規格規準公定書である日本薬局方においても革新が求められている。すなわち、第 16 改正日本薬局方作成基本方針では、保健医療上重要な医薬品の全面的各条収載による充実が第一の方針にあげられ、優先審査された画期的な医薬品や希少疾病用医薬品をも含む重要な医薬品の可能な限り速やかな各条収載がうたわれた。また第二の方針として、最新の学問・技術の積極的導入による通則、製剤総則、一般試験法等の改正があげられており、さらに第三の方針として、ICH 活動等医薬品規準のグローバル化に対応した国際化の推進がうたわれている。本研究はこの三つの方針の実現を図るために実施するものである。

局方は規格規準公定書であるがゆえに、試験法としては普遍性が高く歴史的に評価が定まった方法が採用される例が多かった。しかしこのことが局方医薬品の分析法の革新を阻む一つの要因となるとともに、新しい分析技術を用いた医薬品の各条収載の審議を困難にする要因になる傾向

があった。そこで本研究は新しい試験法の局方一般試験法への導入あるいは試験法の問題点の解決に第一の焦点をあてる。第二の焦点としては、医薬品各条の作成を容易にするための通則や医薬品名称の整備である。もう一つの焦点は、国際調和を阻害する要因の解析およびその解決法の策定である。研究班は局方改正原案の作成に係わる各分野の専門家から構成され、各分野の課題及び横断的な課題の解決に向けた適切な方針を策定し、その解決にあたる。

本研究の成果は、(1) 局方医薬品の試験に用いられる試験法の近代化；(2) 保健医療上重要な医薬品の新規各条収載作業の促進；さらに(3) 欧米の局方に先立つ試験法等の導入は、国際ハーモナイゼーションにおいても主導的な立場にたつことに結びつく。

B. 研究方法

B-1：局方国際調和の促進に関する研究

国際的動向も踏まえながら、局方において国際調和すべき項目を選定し、日米欧三薬局方による検討会議（PDG：Pharmacopoeia Discussion Group）活動を通じて三薬局方国際調和を進めるとともに、ICHQ4Bにおける活動をベースに薬局方国際調和案の各極規制当局による国際間受入れの推進に必要な事項と方策について検討した。

B-2：化学合成医薬品の試験法及び各条規格の改正に関する研究

(1) USP および EP における製薬用水各条の規定、容器入り注射用水に関する国際調和案の内容、ならびにわが国における実態調査の結果などを踏まえて、精製水および注射用水の各条改正案を作成する上でのポイントとなる点を洗い出し、改正案を作成した。(2) USP や EP のシステム適合性等を参考にしながら、JP におけるシステム適合性のあるべき姿を検討した。引き続き分析法バリデーションの基本的な手順について考察するとともに、“真度と精度”の推定値の妥当性の評価方法として、鹿庭の提唱したアプローチを取り上げ、医薬品の試験データに実際に適用して、推定値の有用性を検証した。

B-3：生物薬品の試験法及び各条規格の改正に関する研究

EMA や Health Canada のバイオ後続品／バイオシミラー製品に関するガイドラインや WHO のガイドライン案、バイオ後続品に関連する文献等を調査の対象とし、バイオ後続品の開発や承認審査において、どのような科学的根拠に基づいて評価を行うべきかについて明らかにした。

B-4：生薬に関する試験法及び各条規格の改正に関する研究

チンピ、サンシュユ、ソヨウ、シンキョウ、カンキョウについて、それぞれ市場品を収集、成分含量測定案に沿って定量を行うとともに、システム適合性試験を実施し、含量測定法の検討を行った。またハトムギ及びソヨウについて、確認試験に適した成分の分析を行った。

B-5：医薬品添加剤の試験法及び各条規格の改正に関する研究

EP の各条規格の FRC (functionality related characteristics：機能関連特性) のセクションの記載内容や USP の Pharmacopeial Forum に掲載された FRC に関する提案を精査するとともに、それらを比較検討することにより、JP における FRC の取り扱いを提案した。

B-6：理化学試験法の改正に関する研究

B-6-1: ICP-AES 装置及び測定条件

ICP-AES には SPS7800 (セイコーインスツルメンツ) を使用し、アルゴンプラズマ条件は Rf 周波数 27.12 MHz, Rf 出力 1.2 kW, プラズマガス流量 16 L/min, 補助ガス流量 0.7 L/min, キャリアーガス流量 0.4 L/min, プラズマ観測高さはコイル上 15 mm とした。

B-6-2: ラットの採毛・洗毛・体毛の分解方法

Wistar 系 (♀, 3 週齢) ラットを薬学部動物舎 (室温 23±2°C、湿度 55±5%) で飼育し、小動物用固形飼料 (Labo MR stock) 及び飲料水を自由摂取させた。

まず投与前にラットの全体毛を専用のシェーバー (小動物用) で刈り取った。刈り取った体毛はブランク試料として分析に供した。全毛を刈り取ったラットに金チオリンゴ酸ナトリウムを腹

腔内投与した。投与後一定時間後に新たに生えてきた体毛を採取して分析に供した。

ラットの体毛はアセトンで1回、次いで水で3回、アセトンで1回洗浄した。洗浄後は空気中で乾燥させて次の分解操作を行った。

体毛の分解は密閉系での湿式分解法（マイクロウェーブ湿式分解法）で行った。ラット体毛の分解に使用する酸は硝酸及び過酸化水素（原子吸光分析用）とした。硝酸と過酸化水素は2：1であった。ラット体毛に硝酸及び過酸化水素を加え一晩放置してから加熱して分解させた。具体的には装置の内部容器にラット体毛 50 m、硝酸 4 mL、過酸化水素 2 mL を入れ、少量の水を入れた外部容器に入れ、専用のレンチで密閉した。外部容器を電子レンジ（東芝製、ER-VS1CK）で12.5分加熱してラット体毛を分解した。氷浴で冷却後、内部容器を取り出して開栓し、ホットプレート上で加熱して酸を蒸発乾固させた。残留物を水で希釈し分析試料としICP-AESで測定した。

B-7：物性試験法の改正に関する研究

B-7-1：レーザー回折・散乱法の検討

1) 装置

島津レーザー回折式粒度分布測定装置（SALD-2200、島津製作所）及び乾式測定ユニット（SALD-DS21）を用いた。装置の基本的な仕様は以下のとおりである。

- ・測定原理：レーザー回折・散乱法
- ・測定範囲：0.03・1000 μm
- ・使用光源：半導体レーザー（680 nm）

2) 測定手順

測定の概略手順は以下のとおりである。

- 1) 試料粉体を装置のターンテーブル上に円周に沿って環状に作られた溝の中に投入する。
- 2) 集塵機を運転した状態でブランク測定を行い、光強度のベースライン設定を行う。
- 3) PCソフトウェアを「測定待ち」の状態にして、ターンテーブルを回転させながらエアバルブを開き、試料を測定部に噴射する。
- 4) 測定結果がPCのディスプレイ上に表示される。

3) 試料

試料として以下の粉体を使用した。

- ・日本薬局方沈降炭酸カルシウム（陀小西利七商店、Lot No.120205）を用いた。
- ・日本薬局方タルク（日興製薬株式会社、Lot No.532260）

B-7-2：水分吸脱着特性および水分活性測定

1) 試料

以下に示す14種類の添加剤を試料としてそのまま使用した。

- ・乳糖 100M(DMV INTERNATIONAL、Lot No.22522)
- ・乳糖 200M(DMV INTERNATIONAL、Lot No.10064365)
- ・乳糖 DCL-21(DMV INTERNATIONAL、Lot No.301821)
- ・ポビドン（PVP、半井化学薬品（株）、M2M9737）
- ・ヒドロキシプロピルセルロース（HPC-L、信越化学工業（株） Lot No. JA-0081）
- ・低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC、日本曹達（株） Lot No/406144）
- ・ヒプロメロース(TC-5、信越化学工業（株） Lot No.513)
- ・カルメロース(CMC、五徳薬品（株） Lot No. N7E160)
- ・カルメロースカルシウム(CMC-Ca、五徳薬品（株） Lot No. E7A743)
- ・クロスカルメロースナトリウム(旭化成工業（株） Lot No. T-828)
- ・結晶セルロース(MCC、旭化成工業（株） Lot No. 1042)
- ・D-ソルビトール（和光純薬（株） Lot No.EPR7858)
- ・ゼラチン G-2509P（新田ゼラチン（株）、Lot No.081016)
- ・ゼラチン G-2510P（新田ゼラチン（株）、Lot No.081016)

2)装置、手順

- ① 動的水蒸気吸着測定

秤量皿を洗浄し、乾燥後、試料約 10mg を測りとった。相対湿度 RH(%)の上限を 35、55、75 95%に設定すると、プログラムに従って 5%ごとに RH が上昇し、その湿度下で平衡状態を示した試料質量を自動測定した。設定上限相対湿度に達したら、続いて 5%ごと湿度を低下させ、同様に試料質量を測定した。測定データから、付属のプログラムを用いて、吸脱着曲線を求めた。

② 水分活性測定

試料を測定容器に約 5g 入れ、以下の塩類飽和溶液により調湿した容器内 (25℃) に入れ、1 週間保存した。保存後の試料を水分活性恒温測定装置 (LabMaster-aw, 日本シイベルヘグナー (株)) にセットした。試料とヘッドスペースの間で完全に気液平衡が成立するのを待ち、それから試料上部の空間の湿度 (水分活性値) を測定した。なお、試料の水分活性を測定する前に、付属標準の校正用標準塩 (飽和塩) を用いて、キャリブレーションを行った。

保存湿度：33%RH (塩化マグネシウム飽和溶液)、55%RH (硝酸マグネシウム 6 水和物飽和溶液)、75%RH (塩化ナトリウム飽和溶液)、95%RH (硝酸カリウム飽和溶液)

③ 粉末 X 線回折測定

試料を粉末 X 線回折用ガラス板に充てんし、下記の条件で測定した。

装置：粉末 X 線回折装置 (RINT-ULTIMA, RIGAKU)

条件：線源 CuK \cdot 線, Ni フィルター

回折角測定範囲：5 \sim 40 $^{\circ}$ (2 \cdot)

スキャン速度：4 $^{\circ}$ /min

B-8：製剤試験法の改正に関する研究

(1) USP のカリプレート錠を用いて溶出試験の校正について検討するとともに、FDA によって提案されている機械校正法について妥当性を検討した。さらに溶出試験結果へのベッセルのゆがみの影響を調べるため、三次元形状測定機でベッセルの形状を分析しながら溶出試験をおこな

った。またピークベッセルを用いて、溶出試験結果への影響を調べた。

(2) ツロブテロール製剤として、市販の 13 製剤を使用し経皮吸収製剤の放出性試験法を検討した。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。放出試験器として、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。

B-9：医薬品の名称、化学名及び構造式の改正に関する研究

(1) JP 既記載、あるいは、近々 JP に記載される可能性のある生物薬品について、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。

(2) JP 既記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 記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 記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した。

(倫理面への配慮)

動物、あるいは特定個人のヒト試料、ヒト情報は研究に使用せず、倫理面の問題は無い。

C. 研究結果および考察

C-1. 局方国際調和の促進に関する研究

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

一般試験法 35 項目中 25 項目、医薬品添加物 62 項目 36 項目となった。薬局方間で国際調和した項目を各極規制当局が受入れるための活動 (ICHQ4B) については、その遂行・推進に必要な事項と方策を定めた ICHQ4B ガイドラインが ICH Step 4 に達した。また、強熱残分試験法が step4、注射剤の採取容量試験法が step2、注射剤の不溶性微粒子試験法が step2 に達した。現在、PDG と ICHQ4B で相互に連携をとりながら検討している項目は、当初 ICHQ6A で示された 11 項目の一般試験法のうち、9 項目である。さらに薬局方の国際調和に関連して、(1) 一般試験法の国際調和における解説的な部分の取り扱い、(2) EP の FRC (Functionality-related Characteristics)、(3) 医薬品添加物の微生物限度試験、(4) FAQ (Frequently Asked Questions)、(5) システム適合性の要求項目などが検討事項として提案された。

C-1-2 2008 年度は 2 回の PDG 及び ICHQ4B が開かれた。PDG では、1 項目の一般試験法及び 4 項目の医薬品添加物が新規に国際調和に至った。改定項目数は、一般試験法が 5、医薬品添加物が 4 であった。調和対象とされた全項目数に対する現時点までに国際調和した総項目数は、一般試験法 35 項目中 27 項目、医薬品添加物 62 項目中 40 項目となった。薬局方国際調和のプロセスを改善するため、進捗状況の確認のための毎月の電話会議を実施するとともに、PDG 関連情報を共有するためのサーバーを EP に設置することになった。薬局方間で国際調和した項目を各極規制当局が受入れるための活動 (ICHQ4B) については、溶出試験法が step2、崩壊試験法が step2、製剤均一性試験法が step2、微生物限度試験法が step4、注射剤の採取容量試験法が step4、注射剤の不溶性微粒子試験法が step4、無菌試験法が step2 に達した。また Q4B/PDG 間のプロセスを改善するための方策および Q4B 評価対象品目の拡大の検討が行われた。さらに薬局方の国際調和に関連して、(1) Harmonization by provisions、(2) 合意署名後の Local requirements の変更への対応、(3) IR 確認試験の取り扱い、(4) 合意した FAQ の取り扱い、(5) 非調和箇所について該当局方に問い合わせる調査、(6) 重金属

試験法の国際調和、(7) 外因性不純物 DEG の純度試験、(8) オブザーバー追加 (中国薬局方) 提案への対応などが検討事項として挙げられた。

C-1-3 2009 年度は 2 回の PDG 及び ICHQ4B が開かれた。PDG では、1 項目 (固体-水間の相互作用) の一般試験法が新規に国際調和に至り、調和対象とされた全項目数に対する現時点までに国際調和した総項目数は、一般試験法 35 項目中 28 項目、医薬品添加物 62 項目中 40 項目となった。薬局方国際調和のプロセスを改善するため、毎月の電話会議で作業課題の進捗確認を行っているが、2009 年 7 月以降は WebEx を利用した Web 会議に切り替えて実施した。また PDG 関連情報を、共通の Web サイトに保管して利用することに合意し、Web サイトの開発を進めることとされた。また局方の国際調和に関連して以下の調整を行った：(1) 非調和箇所の表示に関する JP 独自の立場と取り扱いの容認；(2) local requirement の取り扱い方の合意とこれを盛り込んだ PDG 作業手順書の改正案の作成開始、(3) 金属不純物の純度試験に対する PDG の対応の確認；(4) 添加剤 Glycerin 及び Propylene Glycol について、意図的不純物 Diethylene Glycol 及び Ethylene Glycol 試験の設定に関して非調和とすることの合意；(5) オブザーバー追加 (中国薬局方) 提案への不都合；(6) 容器の定義を含む貯法を非調和とすること。薬局方間で国際調和した項目を各極規制当局が受入れるための活動 (ICHQ4B) では、Q6A 関連 11 項目のうち、2009 年度において、溶出試験法の本体部分が step4、崩壊試験法が step4、無菌試験法が step4、粒度測定法：ふるい分け法が step2 としてそれぞれ合意に達した。製剤均一性試験法、注射剤の採取容量試験法、微生物限度試験法、注射剤の不溶性微粒子試験法は最終合意に向けて最終調整中である。色調試験は PDG で調和に至っておらず、残された Q4B 評価対象項目である。新たに錠剤の摩損度試験法、キャピラリー電気泳動法、SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動法が検討項目に加えられた。

C-2：化学合成医薬品の試験法及び各条規格の改正に関する研究

C-2-1 日本薬局方収載の製薬用水各条の見直しを行った。この見直し作業は、1)「精製水」ならびに「注射用水」の各条規格を、それぞれ製薬用のバルク水と市販用の容器入りの水の2つの規格に分けること； 2)これらの水の純度試験の規格を、現行の無機塩類や過マンガン酸カリウム還元性物質に代えて、導電率および有機体炭素（TOC）で規定できないか検討することなどを主な課題として進めた。その結果、「注射用水」、「滅菌注射用水」、「精製水」、「小分け精製水」、「滅菌精製水」の5つの各条原案を作成した。

C-2-2 医薬品の品質を確保するためには、適切な品質をもつ製品を恒常的に製造できるような製造工程を確立するとともに、その製品の品質試験では信頼性のある結果を与えるような試験方法および分析システムを用いて行う必要がある。そこで、USP や EP における規定を参考にして考察を加え、日局 15 第 2 追補において参考情報に収載予定の「システム適合性」案を作成した。この案には、“試験法適用時の検証”，“システム適合性”および“分析システム変更時の管理”の3つのコンセプトを盛り込み、分析結果の信頼性を確保する上で必要な考え方を示した。

C-2-3 二年度は試験データの信頼性確保について検討を行い、分析結果の信頼性を確保する上で必要な考え方をまとめ、日局15第2追補に新たに収載された参考情報「システム適合性」に反映させた。三年度はさらに分析法バリデーションで得られた“真度と精度”の推定値に関して、鹿庭の提唱した評価のアプローチを取り上げ、その有用性を検証した。その結果、分析法バリデーションで得られた真度と精度の推定値を基に、消費者危険と生産者危険の観点に立って統計学の初歩的な手法を適用することにより、分析法の妥当性を明確な形で評価できることが示された。消費者危険の観点に立って考えることは、企業にとっても行政にとっても重要なことと考えられる。

C-3：生物医薬品に関する試験法ならびに各条の改正に関する研究

C-3-1 初年度はバイオシミラー／バイオ後続品の開発に関する欧米医薬品庁 EMEA のガイド

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

C-3-2 二年度は我が国のバイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針に記載すべき内容について検討した。さまざまな角度からの検討により、バイオ後続品の指針に盛り込むべき項目として、1)バイオ後続品は、国内で既承認製品を対照として開発されるべき；2)新薬と同等に独自に恒常性と頑健性のある製法を確立する；3)特性解析では、まず新薬と同様に徹底した評価を行い、その上で対照先行バイオ医薬品との類似性を実証データに基づき、また公知の知識などを参考に明らかにする；4)非臨床試験では独自に得られた特性解析データや対照先行バイオ医薬品との類似性などのデータに基づき適切な試験をデザインするが、非臨床試験では薬理的試験のように先行バイオ医薬品との比較試験を行う場合と、不純物の安全性のように独自に評価することが可能な試験がある；5)臨床試験では、品質、非臨床試験等で得られたデータ等を総合して、先行バイオ医薬品との同等性・同質性を示す、などをあげた。また臨床試験において実施すべき試験の範囲は非臨床試験や品質特性に関するデータに基づき判断することが必要となると結論した。以上の結果に基づきガイドライン案を作成した。

C-3-3 過去2年間の研究をもとにバイオ後続品の指針が平成21年3月4日に発出され、バイオ後続品の本格的な開発が我が国でも行われようとしている。そこで三年度はこのバイオ後続品評価の観点、およびこれら後続品を局方収載する

に当たっての留意点について検討した。その結果、バイオ後続品の開発においては、恒常性と頑健性のある製法を独自に確立するとともに、新薬と同様のレベルで品質特性の解析を行ったうえで、同等とする先行バイオ医薬品との品質特性の同等性・同質性を示す必要がある。その上で、品質データや既知の情報を考慮して必要な非臨床試験、臨床試験をデザインし、得られたデータによって、先行バイオ医薬品との同等性・同質性を示すことが求められることを明らかにした。バイオ後続品を局方に収載する際にも、このような評価を考慮した上で、適切な規格試験法等の設定が求められる。

C・4. 生薬の試験法及び各条規格の改正に関する研究

C・4-1 初年度は日本薬局方への漢方処方エキスの収載に並行して、各条試験法を検討した。

はじめにチンピの成分含量測定法設定に関して、各種市場品47検体を収集し、検討中の試験法を用いて指標成分であるヘスペリジンの含量を測定した。同時に数種のカラムを使用し、システム適合性試験を実施した。その結果、分離度及び相対標準偏差とも良好なデータが得られた。次に、ハトムギの確認試験法設定に関しては、基原の明確な5品種を含めた8検体についてヨウ素でんぷん反応による検討を行った。その結果、モチ性とウルチ性の混在が認められ、現在の市場状況を許容するのであればモチ性の比率、及びそれに従った試験法の設定が必要であると考えられた。

C・4-2 二年度はサンシュユおよびソヨウについて検討した。

サンシュユの成分含量測定法設定に関して、各種市場品65検体を収集し、検討中の試験法を用いて指標成分であるロガニンの含量を測定するとともに、数種のカラムを使用し、システム適合性試験を実施した。その結果、分離度及び相対標準偏差とも良好なデータが得られ、本試験法はサンシュユの成分含量測定法として設定可能と考えられた。また、ソヨウに関しては、シソ特有の精油成分であるペリルアルデヒドを成分含量測定法にて、ロスマリン酸を確認試験法にて規定することにより、近年市場で散見される粗悪な中国産

ソヨウの流通を防ぐことが可能となると考えられた。また規格作成にあたり精油成分のペリルアルデヒドの溶媒中の安定性を検討した。さらに一部の中国産ではペリルアルデヒドをほとんど含まず、変異原性を有する (*E*)-アサロンを多く含有することが明らかとなった。

C・4-3 三年度は生薬成分の局方試験法を設定するための研究を継続した。

まず、ショウキョウ及びカンキョウの成分含量測定法として現在検討中の試験法を用いて、ショウキョウ各種市場品64検体、ショウキョウ末各種市場品29検体及びカンキョウ各種市場品45検体を収集し、指標成分である [6]-ギンゲロール (ショウキョウ及びショウキョウ末)、 [6]-シヨーガオール (カンキョウ) の含量を測定した。同時に数種のカラムを使用し、システム適合性試験を実施した。理論段数、シンメトリー係数及び相対標準偏差とも良好なデータが得られ、検討中の試験法はショウキョウ、ショウキョウ末及びカンキョウの成分含量測定法として妥当と考えられた。また、ヤクモソウ収穫後の乾燥温度条件における成分の変化の検討を行った。メハジキの地上部を5段階の温度にて乾燥させた後、花、葉、茎に分けて成分の違いを検討したところ、高温で消失する葉の成分を見いだした。それらの成分の分離は困難であったが、抽出液を放置すると当該成分に明確な減少がみられ、そのため当該成分は精油成分であると推定された。さらに筑波研究部の圃場にて栽培されたメハジキ収穫物について日本薬局方の確認試験法を適用した結果、指標成分であるスタキドリンが確認され、局方規格に適合することが明らかとなった。

C・5. 医薬品添加剤の試験法及び各条規格の改正に関する研究

C-5-1 薬局方各条における医薬品添加剤の *functionality related characteristics* (FRC) の意義と規格化について検討した。添加剤は、製剤中に処方された後、様々な *functionality* を発揮するので、それを左右する物理的性質である FRC は添加剤の品質特性として極めて重要である。しかし、FRC と製剤の *functionality* との関連は複雑であり、また同一添加剤でも用途の違いにより、品質保証の上で重要あるいは必須の FRC に大きな差がでることが、他

の化学薬品各条規格と全く異なる添加剤独自の特徴である。これらの事実を踏まえて、日本薬局方としては、製剤のfunctionalityに関連する添加剤の各条には、FRCの試験法を収載する方向を支持するが、(1)特定の品目以外については基準値を定めず判定基準とはしないこと、(2)ラベル表示も用途により意味のない場合が生じることを十分考慮すること、(3)各条に記載された試験も用途により実施しないてよいという共通理解を行政及びユーザーが持つようにすること、等を提案する。

C-5-2 EP6.0 において添加剤各条に添加剤のfunctionality related characteristics (FRC) のセクションが取り込まれ、EP の FRC に対する考え方が具体的な形として提示されることとなった。また、USP は Pharmacopeial Forum に General Information Chapter として「Excipient Performance <1059>」を提案した。このような状況のもと、FRC の薬局方各条におけるの意義と記載の方法について検討し、FRC の局方取り込みの方針について考察を行った。FRC は医薬品製剤に必要とされる機能を実現する上で重要な役割を果たすものであり、添加剤各条においては、純度や含量などの化学的な特性に加え、FRC を記載すべきと考える。たとえ同じ添加剤であっても、製剤ごとに評価すべき FRC は異なり、また、許容基準も異なる。このような特徴を有する FRC の局方取り込みを促進するためには、特別の場合を除き FRC には基準値を定めず判定基準とはしないこと、各条に記載された試験も用途により実施しないてよいことを行政及びユーザーが理解する必要があると考えられた。

C-5-3 二年度触れたように USP の *Pharmacopeial Forum* Vol. 35 (5) (2009)に、GENERAL CHAPTERS の General Information <1059> EXCIPENT PERFORMANCE が提案された。そこで最終年度はこの General Chapter 案に示された USP の FRC の対応と EP の FRC に対する対応とを比較した。添加剤の機能に関連した試験としてリストされた FRC 関連の試験法について、JP や EP での一般試験法への収載状況を調査したところ、大部分の試験項目は三局に既に収載されているこ

とがわかった。しかし、粉体特性の試験法など国際調和した試験法もあるが、同じ試験項目であっても試験方法が異なるものもあった。したがって、FRC の試験項目だけでなく、FRC 関連の一般試験法の調和を進めることの必要性が浮かび上がった。

C-6 : 理化学試験法の改正に関する研究

C-6-1 高周波誘導結合プラズマ発光分光法 (ICP-AES) の局方一般試験法への収載に向けた検討として、関節リウマチの治療薬：金チオリンゴ酸ナトリウムを例にとり、試料溶液中からの Au(III)の選択的捕集・回収条件、Au(III)のICP-AES による定量条件など金チオリンゴ酸ナトリウムについて検討した。その結果「pH 2.0に調整した試料溶液10 mLをDEAEカートリッジに通し、カートリッジに吸着したAu (III) を0.5 M亜硫酸アンモニウム水溶液5 mLで溶離する」手法を確立し、定量的にAu(III)を回収することに成功した。

C-6-2 重金属測定における有用性で注目されている高周波誘導結合プラズマ発光分光法 (ICP-AES) を使用し、金属含有医薬品を投与し毛髪中金属濃度の測定を行い、これを指標としてコンプライアンスの評価が可能かどうかを評価した。関節リウマチの治療薬：金チオリンゴ酸ナトリウムを例にとり、ラット体毛中からのAu(III)の選択的捕集・回収条件を検討した結果、低濃度のAu (III) 測定においては、体毛を溶液化した試料にAu (III) を少量添加すると、高効率かつ定量的に回収可能であることをみいだした。

C-6-3 約 80 種類の元素の同時定量が可能である高周波誘導結合プラズマ発光分光法 (ICP-AES) について、局方一般試験を含めた薬学分野への応用を検討した。ICP-AES が生体金属の一斉分析に有用であることを示し、さらに体毛などの生体試料中に含有される微量金属の定量的な前処理・回収法を確立した過去 2 年間の研究をもとに、リウマチ治療薬の金チオリンゴ酸ナトリウムをラットに投与し、Au (III) の生体内動態について検討した。その結果、Au (III) の体毛への移行は投与部位によらずラットの腹部に選択的であることなどが判明し、ICP-AES

が医薬品の体内動態解析等、薬学分野で有効利用できることを立証した。

C-7 : 物性試験法の改正に関する研究

C-7-1 炭酸カルシウムとタルクを試料として乾式分散法における操作因子(噴射圧力及び試料濃度)がレーザー回折法による測定データ(粒子径分布及び光強度分布)に及ぼす影響を検討した。その結果、以下の結論を得た。

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

C-7-2 医薬品原薬や医薬品添加物等の粉体の吸湿現象に関する試験法を確立するための研究の一環として、固/気界面の現象中で最も基本的な水分吸脱着特性と水分活性値の粉体物性としての有用性について検討した。各種結晶性及び高分子添加剤を対象として、水分の吸脱着特性と水分活性値を測定した結果、吸脱着曲線のヒステリシス(履歴現象)から吸湿性を合理的に評価できることが確認された。特に、同じ含水率を示す試料であっても、吸湿後の脱離曲線の特性によって「吸湿性」を一層明確に表現できることが示唆された。水分活性と吸着水分量の間には有意な相関関係は認められなかったが、脱離過程を詳細に解析することによって、水分活性値は吸脱着等温線の脱離曲線との密接な関係が確認できることが予想される。

C-8 : 製剤総則ならびに製剤試験法の改正に関する研究

C-8-1 溶出試験の装置の適格性試験に用いる新しいロットの USP のプレドニゾンカリブレーター錠について、脱気の変動を捉えうるかどうか検討したところ、劣悪な脱気条件での試験でも、カリブレーター錠の規格範囲内に収まり、規格装置校正用の標準として適切でない可能性が示唆された。一方、FDA も、溶出試験の機械的較正

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

C-8-2 溶出試験結果へのベッセルのゆがみの影響を検討したところ、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が適切に実施されていれば、モデル製剤の溶出性にはほとんど影響がないことが明らかとなった。この結果から、現在国産で流通しているベッセルについては、ゆがみがあっても溶出性には影響していないことを示していると考えられた。

次に、溶出試験の問題の一つである、製剤が崩壊した後にベッセルの底に堆積する現象:マウントを防ぐ方法の一つとされているピークベッセルの有用性を検証した。その結果ピークベッセルを使用するとマウント防止の効果があることが確認できた。

C-8-3 医薬品の放出特性は品質管理上きわめて重要であるが、JP は経口固形製剤の溶出試験のみを製剤試験として収載している。一方 USP や 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。そこで JP において経皮吸収製剤の放出試験を収載するための検討を行った。モデル製剤としてツロブテロール貼付剤を用い、USP や EP が採用しているパドルオーバーデスク法とシリンダー法による比較を行い、使用する膜特性の違いによる影響等を検討した。その結果、JP ではパドルオーバーデスク法に加え、大きなサイズの皮膚適用製剤を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、さらに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を取り込むことが妥当と考えられた。

C-9 : 医薬品の名称、化学名及び構造式の改正に関する研究

C-9-1 日本薬局方 (JP) 収載医薬品を中心に我が国で承認されている医薬品の名称(日本名、英名、別名)、化学名、構造式、基原の項に含まれる構造情報など、医薬品の本質を規定する項目

(以上を、名称関連事項と略す)について、科学の進展や国際的な調和に対応した内容にするために必要な検討事項を抽出し、今後のJPの改正作業に資することを目的とする検討を行った。近年、多くの生物由来の医薬品(以下、生物薬品と略す)が開発され上市されており、今後は、JPへの収載品目数も増加すると予測されることから、INNによる定義を中心に、生物薬品類の命名法について調査した。

C-9-2 JP収載あるいは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記載されるべきである。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られた。

C-9-3 JP15に収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収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ことが望ましいように思われる。しかし、分子量の変更は定量規格値の変更を伴うこと、JPのみの変更では国際的な整合性から逸脱することなどを考えると、変更には慎重な対応が必要である。

D. まとめ

1. 局方国際調和の推進に関する研究

平成19-21年度の各時点における局方の国際調和の進捗状況、および調和にむけての課題を、進捗に応じてまとめた。

2. 化学合成医薬品の各条の改正に関する研究

(1)製薬用水関連の各条規格、関連各項、製薬用水に関する参考情報の整備案を作成した; (2)日局15局第2追補の参考情報への収載にむけて、「システム適合性」案を作成するとともに、分析法バリデーションで得られた真度と精度の推定値の評価について解説した。

3. 生物医薬品に関する試験法ならびに各条の改正に関する研究

バイオ後続品の指針に盛り込むべき項目として、1) バイオ後続品は、国内で既に承認を受けている製品を対照として開発されるべきであること、2) 新薬と同様に、恒常性と頑健性をもった製造方法と適切な品質管理法を確立すること、3) 特性解析では、まず新薬と同様に徹底した評価を行い、その上で対照とする先行バイオ医薬品との類似性を実証データに基づきまた公知の知識などを参考に明らかにすること、4) 非臨床試験では独自に得られた特性解析データや対照とする先行バイオ医薬品との類似性などのデータに基づき適切な試験をデザインすること、また、非臨床試験では先行バイオ医薬品との比較試験を行う場合と、不純物の安全性のように独自に評価することが可能な試験があること、5) 臨床試験では、品質、非臨床試験等で得られたデータ等を総合して、先行バイオ医薬品との同等性・同質性を示すこと、などを明らかにした。

4. 生薬に関する試験法及び各条規格の改正に関する研究

チンピ、サンシュユ、ソヨウ、ショウキョウ及びカンキョウの成分含量測定法案、ハトムギ及びソヨウの確認試験法案の設定並びにヤクモソウの品質評価に関する研究を行い、これら生薬の局方収載時の試験法として妥当であることを確認した。

5. 医薬品添加剤の試験法及び各条規格の改正に関する研究

医薬品添加剤の FRC (functionality related characteristics: 機能関連特性) の局方記載の意義と記載方法について、EP および USP の取り扱いあるいは提案を検討し、FRC は日局にも取り込むべきものであるが、(1)通常判定基準としない、(2)各条に記載された試験は用途により実施しない、という考えをまとめた。また国際調和の視点で FRC 記載の問題点を指摘した。

6. 理化学試験法の改正に関する研究

関節リウマチ薬の金チオリンゴ酸ナトリウムをモデルに、試料溶液からの試料溶液中からの Au(III)の選択的捕集・回収条件の検討を行い、さらにラット体毛中の微量な Au(III)の測定を可能にするために、最適化条件を確立した。さらに実際にラットに金チオリンゴ酸ナトリウムを投与し、体毛中に Au(III)が移行、特に腹部に高濃度に移行することを明らかにした。以上の研究から ICP-AES が薬学分野で十分に有効利用できることを立証することができた。

7. 物性試験法の改正に関する研究

(1) 乾式試料分散法は操作変数の許容範囲が比較的広く、かつ操作も簡単で試料の処理時間も短いので、少しでも溶解性を示す医薬品粉体に対しては湿式分散法に優っている; (2) 吸脱着曲線のヒステリシス(履歴現象)から吸湿性を合理的に評価できることが確認され、特に、同じ含水率を示す試料であっても吸湿後の脱離曲線の特性によって「吸湿性」を一層明確に表現できることを示唆した。

8. 製剤総則ならびに製剤試験法の改正に関する研究

USPカリブレータの問題点を指摘し、溶出試験の校正法に関して検討した。溶出試験結果へのベッセルのゆがみの影響を検討し、国内流通ベッセルは問題がないことを示す結果を得るとともに、マウント形成する製剤におけるピークベッセルの有用性を示した。次に経皮吸収製剤の放出試験を検討し、JPでは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、シリンダー法の採用を基本とし、さらに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を取り込むことが妥当と考えられた。

9. 医薬品の名称、化学名及び構造式の改正に関する研究

JP収載あるいはJP収載予定生物由来の医薬品(生物薬品)の本質(構造)情報の記載内容について調査し、USPおよびEPの記載内容と比較するとともに、問題点を整理した。次に化学薬品類のうち多価酸塩や多価塩基塩にみ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、修正が必要な点を明らかにした。

E. 健康危険情報 特になし

F. 研究発表 論文および総説

- 1) Kawai, H., Suzuki, T., Kobayashi, T., Ishii-Watabe, A., Sakurai, H., Ohata, H., Honda, K., Momose, K., Hayakawa, T., Kawanishi, T.: Caspase cascade proceeds rapidly after cytochrome c release from mitochondria in tumor necrosis factor- α -induced cell death, *J Pharmacol Sci.*, 103, 159-67 (2007)
- 2) Ishii-Watabe, A., Kanayasu-Toyoda, T., Suzuki, T., Kobayashi, T., Yamaguchi, T., Kawanishi, T.: Influences of the recombinant artificial cell adhesive proteins on the behavior of human umbilical vein endothelial cells in serum-free culture, *Biologicals*, 35, 247-254 (2007)
- 3) Yoshioka, S., Miyazaki, T., Aso, Y., Kawanishi, T.: Significance of Local Mobility in Aggregation of β -Galactosidase Lyophilized with Trehalose, Sucrose or Stachyose, *Pharm Res.*, 24, 1660-1667 (2007)
- 4) Miyazaki, T., Yoshioka, S., Aso, Y., Kawanishi, T.: Crystallization rate of

- amorphous nifedipine analogues unrelated to the glass transition temperature, *Int J Pharm*, 336, 191-195 (2007)
- 5) Aso, Y., Yoshioka, S., Miyazaki, T., Kawanishi, T., Tanaka, K., Kitamura, S., Takakura, A., Hayashi, T., Muranushi, N.: Miscibility of nifedipine and hydrophilic polymers as measured by (1)H-NMR spin-lattice relaxation, *Chem Pharm Bull.*, 55, 1227-1231 (2007)
- 6) 川西徹:平成17年度「日本薬局方の試験法に関する研究」研究報告-バイオ医薬品の日局収載環境の整備に関する研究- 医薬品研究, 38, 381-390 (2007)
- 7) 早川堯夫:Biotechnology (品質)に関するガイドラインの動向について. 医薬品研究, 38(1), 14-23 (2007)
- 8) 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)
- 9) 早川堯夫:バイオロジクス開発に関する規制と今後の動向. *PHARMASTAGE*, 7, 1-4 (2007)
- 10) 早川堯夫:バイオ医薬品等をめぐる最近の動向と話題、ヒューマンサイエンス, 19, 32-37 (2008)
- 11) N. Hashii, N.Kawasaki, Y. Matsuishi, M. Toyoda, Y. Katagiri, S. Itoh, A.Harazono, A. Umezawa, T.Yamaguchi: Study on the quality control of cell therapy product: Determination of N-glycolylneuraminic acid incorporated into human cells by nano-flow liquid chromatography/Fourier transformation ion cyclotron mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*, , 1160, 263-269 (2007)
- 12) Yamaguchi, T. Uchida, E. : Regulatory Aspects of Oncolytic Virus Products. *CCDT Journal*, 7, 203-208 (2007)
- 13) 山口照英: Gene Therapy Discussion Groupの動向について. 医薬品研究, 38, 50-59, (2007)
- 14) 内田恵理子、石井 (渡部) 明子、山口照英: 遺伝子治療薬及び細胞治療薬のウイルス安全性確保. 臨床ウイルス学会誌, 35, 278-290 (2007)
- 15) 山口照英、石井明子: 次世代バイオ医薬品の開発にあたっての非臨床・臨床試験について-TGN1412事故が医薬品開発に与えたインパクト. 「谷本学校毒性質問箱」、サイエンティスト社、東京、10, 1-34, (2007)
- 16) 松田芳久: 多形現象を示す医薬品の製剤化における速度論的安定性評価 温度・湿度及び光の影響を中心として、*ファルマシア* 43, 111-116 (2007)
- 17) Kojima, T., Onoue, S., Katoh, F., eraoka, R., Matsuda, Y., Kitagawa, S., Tshako, M.: Effect of spectroscopic properties on photostability of tamoxifen citrate polymorphs, *Int, J. Pharm.* 336, 346-351 (2007)
- 18) Kojima, T., Kato, F., Teraoka, R., Matsuda, Y., Kitagawa, S., and Tshako, M.: Physicochemical characterization of tamoxifen citrate pseudopolymorphs, methanolate and ethanolate, *Chem. Pharm. Bull.*, 55, 407-411 (2007)
- 19) 小島隆史、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)
- 20) 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)
- 21) C. Yomota, Y. Onishi, Determination of biotin following derivatization with 2-nitrophenylhydrazine by high-performance liquid chromatography with on-line UV detection and electrospray-ionization mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*, 1142,231-235(2007)
- 22) K. Izutsu, C. Yomota, N. Aoyagi. Inhibition of mannitol crystallization in frozen solutions by sodium phosphates and citrates. *Chem. Pharm. Bull.*, 55: 565-570 (2007)
- 23) 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)

- 24) 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)
- 25) 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)
- 26) 「薬の名前：ステムを知れば薬がわかる No.5, No.7, No.9, No.12, No.15, No.18」, 宮田直樹、川崎ナナ、内田恵理子、*Pharm. Tech. Japan*, **23**, 283-289, 659-667, 1603-1611, 2187-2193(2007), **24**, 101-105(2008)
- 27) Yoshioka, S., Aso, Y., Osako, T., Kawanishi, T.: Wide-ranging molecular mobilities of water in active pharmaceutical ingredient (API) hydrates as determined by NMR relaxation times, *J Pharm Sci.*, **97**, 4258-4268 (2008)
- 28) Kadoya, S., Izutsu, K., Yonemochi, E., Terada, K., Yomota, C., Kawanishi, T.: Glass-state amorphous salt solids formed by freeze-drying of amines and hydroxy carboxylic acids: effect of hydrogen-bonding and electrostatic interactions, *Chem Pharm Bull.*, **56**, 821-6 (2008)
- 29) Itoh, S., Hachisuka, A., Kawasaki, N., Hashii, N., Teshima, R., Hayakawa, T., Kawanishi, T., Yamaguchi, T.: Glycosylation analysis of IgLON family proteins in rat brain by liquid chromatography and multiple-stage mass spectrometry, *Biochemistry*, **47**, 10132-54 (2008)
- 30) Hashii, N., Kawasaki, N., Itoh, S., Nakajima, Y., Kawanishi, T., Yamaguchi, T.: Alteration of N-glycosylation in the kidney in a mouse model of systemic lupus erythematosus: relative quantification of N-glycans using an isotope-tagging method, *Immunology*, (in press)
- 31) Harazono, A., Kawasaki, N., Itoh, S., Hashii, N., Matsuishi-Nakajima, Y., Kawanishi, T., Yamaguchi, T.: Simultaneous glycosylation analysis of human serum glycoproteins by high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry, *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.*, **869**, 20-30 (2008)
- 32) 川西徹：抗体医薬の現状と展望, *日薬理誌*, **131**, 102-108 (2008)
- 33) 川西徹：小児における抗サイトカイン薬の功罪 *Progress in Medicine* **28**, 1709-1713 (2008)
- 34) 川西 徹：バイオ医薬品における規格接点・試験法の考え方, 分析法バリデーション実例集, pp409-418, 情報機構 (2008)
- 35) 川西 徹：ICH ガイドライン, 医薬品のグローバル化と GMP (浅越正監修), pp292-302 シーエムシー出版 (2008)
- 36) 早川堯夫：医薬品の品質管理について、大阪医薬品協会会報、712, 1-31 (2008)
- 37) 小嶋茂雄, 医薬品の品質試験結果の信頼性確保のために Part 1 日局 15 第 2 追補に収載予定の参考情報「システム適合性」に記載された試験結果の信頼性確保に関する考え方, *ファームテクジャパン*, **24**, 1051-1059(2008)
- 38) 小嶋茂雄, 医薬品の品質試験結果の信頼性確保のために Part 2 日局 15 第 1 追補で HPLC/GC 法に追加された「システム適合性」の規定について, *ファームテクジャパン*, **24**, 1209-1219 (2008)
- 39) 小嶋茂雄, 医薬品の品質試験結果の信頼性確保のために Part 3 USP および EP に規定された試験結果の信頼性確保に関する考え方, *ファームテクジャパン*, **24**, 1547-1556 (2008)
- 40) 小嶋茂雄, 液体クロマトグラフィー並びにガスクロマトグラフィーの改正 - システム適合性に関する規定の整備 -, *医薬品研究*, **39**, 522-537 (2008)
- 41) 川崎ナナ, 橋井則貴, 杉本直樹, 高倉大輔, 秦 艶, 細山沙織, 戸井田敏彦, 山口照英：ヘパリン純度試験に関する研究(4) 過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品の品質評価. *医薬品研究* (印刷中)
- 42) 掛樋一晃, 木下充弘, 橋井則貴, 川崎ナナ, 寺尾敏光, 河合健蔵, 余田 光, 山口照英：ヘパリンナトリウム純度試験に関する研究 (第 3 報) キャピラリー電気泳動法によるヘパリンナトリウム不純物の分析. *医薬品研究* (印刷中)
- 43) 原園 景, 川崎ナナ, 伊藤さつき, 小林 哲, 石川リカ, 高井俊紀, 古賀明子, 岡本寿美子,

- 山口秀人, 濱詰康樹, 佐藤貴之, 窪田雅之, 掛樋一晃, 木下充弘, 島 圭介, 山田真希, 山口照英: 質量分析法を用いたペプチド及びタンパク質性医薬品の確認試験法に関する研究. 医薬品研究 39(10), 627-646 (2008)
- 44) 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) $^1\text{H-NMR}$ 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)
- 45) 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) $^1\text{H-NMR}$ 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).
- 46) 寺林進, 酒井英二, 山路弘樹, 近藤健児, 川原信夫, 合田幸広: ハトムギの“日本薬局方”収載のための基原と生薬の性状の規格. 植物研究雑誌, 84 (2), (2009) in press
- 47) 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)
- 48) 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)
- 49) 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, 低温生物工学会誌 54 (2): 33-37 (2008)
- 50) Kojima, T., Katoh, F., Matsuda, Y., Teraoka, R., Kitagawa, S.: Physicochemical Properties of tamoxifen hemicitrate sesquihydrate, *Int. J., Pharmaceu.*, 352, 146-151 (2008)
- 51) 芦澤一英, 小野 誠, 石原比呂之, 柘植英哉, 勅使河原正文, 山本恵司, 松田芳久: 平成 18 年度「日本薬局方の試験法に関する研究」研究報告 水分吸脱着装置を用いた水分吸脱着量の機種間差などに関する研究, 医薬品研究, 39, 242-250 (2008)
- 52) 松田芳久, 木下健, 森康維, 芦澤一英, 柘植英哉, 寺岡麗子: レーザー回折・散乱法を用いた粒子径測定に関する基礎的検討 - 湿式分散法における測定条件及び粒子特性が粒子径分布に及ぼす影響 -, 医薬品研究, 39, 475-487 (2008)
- 53) 松田芳久: 物性試験法に関わる薬局方国際調和における最近の動向, ファーマテックジャパン, 25, 45-51 (2009)
- 54) Izutsu, K., Kadoya, S., Yomota, C., Kawanishi, T., Yonemochi, E., Terada, K.: Freeze-drying of proteins in glass solids formed by basic amino acids and dicarboxylic acids, *Chem Pharm Bull*, 57, 43-48 (2009)
- 55) Aso, Y., Yoshioka, S., Miyazaki, T., Kawanishi, T.: Feasibility of $^{19}\text{F-NMR}$ for Assessing the Molecular Mobility of Flufenamic Acid in Solid Dispersions, *Chem Pharm Bull*, 57, 61-64 (2009)
- 56) Hikaru Tanaka, Iyuki Namekata, Hideaki Nouchi, Koki Shigenobu, Toru Kawanishi, and Akira Takahara, New Aspects for the Treatment of Cardiac Diseases Based on the Diversity of Functional Controls on Cardiac Muscles: Diversity in the Excitation-Contraction Mechanisms of the Heart, *J. Pharmacol.Sci.*, 109, 327-333 (2009)
- 57) Sakamoto, T., Matsubara, T., Sasakura, D., Takada, Y., Fujimaki, Y., Aida, K., Miura, T., Terahara, T., Higo, N., Kawanishi, T., Hiyama, Y.: Chemical mapping of tulobuterol in transdermal tapes using microscopic laser Raman spectroscopy, *Pharmazie*, 64, 166-171 (2009)
- 58) Izutsu, K., Hiyama, Y., Yomota, C., Kawanishi, T.: Near-infrared analysis of hydrogen-bonding in glass- and rubber-state amorphous saccharide solids, *AAPS PharmSciTech*, 10, 524-529 (2009)
- 59) Shibata, H., Saito, H., Yomota, C., Kawanishi, T.: 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)
- 60) Sakamoto, T., Portieri, A., Taday, P. F., Takada, Y., Sasakura, D., Aida, K., Matsubara, T., Miura, T., Terahara, T., Arnone, D. D., Kawanishi, T., Hiyama, Y.: Detection of tulobuterol crystal in transdermal patches using terahertz pulsed spectroscopy and imaging, *Pharmazie*, 64, 361-365 (2009)
- 61) Izutsu, K., Kadoya, S., Yomota, C., Kawanishi, T., Yonemochi, E., Terada, K.: Stabilization of protein structure in freeze-dried amorphous organic acid buffer salts, *Chem Pharm Bull*, 57, 1231-1236 (2009)
- 62) 川西徹: バイオ後続品とは - 開発状況と規制について - 医薬ジャーナル 45, 75-79 (2009)
- 63) 川西徹: バイオ後続品の評価 ファルマシア 45, 553-558 (2009)
- 64) 川西徹: バイオ後続品 - 国内指針発出と今後の課題 PHARMASTAGE, 9, 1-3 (2009)
- 65) 早川堯夫: 最近の日局における生物薬品各条及び生物薬品関連試験法の改正について, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 41, (2010) 印刷中
- 66) 川西 徹、柘植英哉、早川堯夫、寺尾允男: 医薬品の品質確保における日本薬局方の役割と将来展望. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 41 (4), (2010) 印刷中
- 67) Kinoshita M, Ohta H, Higaki K, Kojima Y, Urashima T, Nakajima K, Suzuki M, Kovacs KM, Lydersen C, Hayakawa T, Kakehi K.: Structural characterization of multi-branched oligosaccharides from seal milk by combination of off-line HPLC-MALDI-TOF MS and sequential exoglycosidase digestion. *Anal Biochem.*, 388(2):242-53 (2009)
- 68) Kakoi N, Kinoshita M, Kawasaki N, Yamaguchi T, Hayakawa T, Kakehi K.: Capillary electrophoresis analysis of contaminants in heparin sodium for the Japanese pharmacopoeia purity test. *Yakugaku Zasshi*, 129(10):1255-64 (2009)
- 69) 山口照英, 川崎ナナ: 抗体医薬品の品質・安全性確保. *ファルマシア*, 45(7) 677 - 682, (2009)
- 70) 山口照英: バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保の観点. *Pharm Tech Japan*, 25, 2009
- 71) Kawasaki N, Itoh S, Yamaguchi T.: LC/MSn for glycoprotein analysis: N-linked glycosylation analysis and peptide sequencing of glycopeptides. *Methods Mol Biol.* 534, 239-248. (2009)
- 72) Noritaka Hashii, Nana Kawasaki, Satsuki Itoh, Yukari Nakajima, Akira Harazono, Toru Kawanishi, Teruhide Yamaguchi: Identification of glycoproteins carrying a target glycan motif by liquid chromatography/multiple-stage mass spectrometry: Identification of Lewis x-conjugated glycopeptides in mouse kidney. *J. Proteome Res.* 8, 3415-3429 (2009)
- 73) Takuo Suzuki, Akiko Ishii-Watabe, Minoru Tada, Tetsu Kobayashi, Toshie Kanayasu-Toyoda, Toru Kawanishi, Teruhide Yamaguchi: Importance of FcRn in regulating the serum half-life of therapeutic proteins containing the Fc domain of human IgG1: A comparative study of the affinity of monoclonal antibodies and Fc-fusion proteins to human FcRn. *J Immunology*, 184, 1968-1976. (2010)
- 74) Akiko Ohno, Nana Kawasaki, Kiyoshi Fukuhara, Haruhiro Okuda, Teruhide Yamaguchi: Time-dependent changes of oxytocin using ¹H NMR coupled with multivariate analysis: a new approach for quality evaluation of protein/peptide biologic drugs. *Chem. Pharm. Bull.*, 57, 1396-1399 (2009)
- 75) Nana Kawasaki, Satsuki Itoh, Noritaka Hashii, Daisuke Takakura, Yuan Qin, Huang Xiaoyu, Teruhide Yamaguchi: The significance of glycosylation analysis in development of biopharmaceuticals, *Biol.*