

**Table I.** Mechanical Calibration Parameters: Dissolution Rotating Basket Apparatus

Calibration parameter	PDG harmonized pharmacopeial specifications (USP, EP, JP)	FDA recommendations based on ASTM standard
Shaft wobble	Rotates smoothly without significant wobble	≤1.0 mm total runout
Shaft verticality	N/A	Bubble must be with-in the lines of bubble level (≤0.5° from vertical)
Basket wobble	±1 mm runout	≤1.0 mm total runout
Vessel/shaft centering	≤2.0 mm from centerline.	≤1.0 mm from centerline measured at an upper and lower position
Vessel verticality	N/A	≤1.0° from vertical
Height check/basket depth	25±2 mm	25±2 mm
Rotational speed	±4% from target	±2 rpm from target

reference product that is sensitive to the hydrodynamic conditions. Such tests may be performed periodically or continuously for comparative reason with other laboratories (3).” Based on this Ph. Eur. recommendation, individual laboratories can independently determine if a reference product test is needed, and if so, the laboratories are responsible for the selection and qualification of an appropriate reference product for performance verification.

The Japanese Pharmacopoeia (4) states that the fundamental system suitability of the dissolution apparatus must include conformance to the dimensions and tolerances stated in chapter 6.10 Dissolution Test. In addition, critical test parameters, such as rotation speed and volume and temperature of the dissolution medium, must be monitored periodically during use. The JP also states that apparatus performance should be monitored periodically, but specific requirements on performance verification of the apparatus are not given.

For comparison, Tables I and II detail the harmonized PDG and FDA mechanical calibration requirements for basket and paddle apparatus, respectively.

In 1997, the FIP Dissolution Working Group issued a guideline on the Dissolution Testing of Solid Oral Products (11). In the guideline, FIP states that dissolution apparatus qualification should include conformance to the geometrical and dimensional specifications and verification of operational parameters such as test medium, temperature and volume, and rotation speed during periods of use. FIP acknowledged that apparatus suitability testing is an important aspect of qualification, and while the USP calibrator tablets were acknowledged to be controversial at that time, the FIP still supported the use of these calibrators since they were the only standards available and had been helpful in identifying

system and operator failures. In the same guidelines, FIP also proposed that, since some drug products might reveal similar or even higher sensitivity to apparatus variability than the USP calibrator tablets, “in-house” standards were considered to be an acceptable alternative to the USP calibrator tablet.

#### NEW FIP INSTRUMENT QUALIFICATION RECOMMENDATION

In the spirit of continuous improvement, the FIP SIG on Dissolution/Drug Release supports the more stringent mechanical calibration approach. In an effort to internationally harmonize dissolution apparatus suitability requirements, the need and type of performance verification tests should be determined by the individual laboratories based on the type of testing they are performing. Any strict requirement on the use of a specific performance verification test tablet is not recommended at this time.

Any product established as an “in-house” performance verification reference product should be well characterized, sensitive to critical parameters of the dissolution test such as different hydrodynamic conditions, and representative of the products currently being tested in that laboratory. For most marketed products, extensive dissolution studies are conducted during product development, method validation, and laboratory-to-laboratory method transfers prior to final approval of the product. Analysis of method development, transfer, and validation data, as well as registration stability data, can insure confidence in the characterization of the “in-house” performance verification product and facilitate the establishment of acceptance criteria. The recommended acceptance criteria should include mean value, standard

**Table II.** Mechanical Calibration Parameters: Dissolution Rotating Paddle Apparatus

Calibration parameter	PDG harmonized pharmacopeial specifications (USP, EP, JP)	FDA recommendations based on ASTM standard
Shaft wobble	Rotates smoothly without significant wobble	≤1.0 mm total runout
Shaft verticality	N/A	Bubble must be with-in the lines of bubble level (≤0.5° from vertical)
Vessel/shaft centering	≤2.0 mm from centerline	≤1.0 mm from centerline measured at an upper and lower position
Vessel verticality	N/A	≤1.0° from vertical
Height check/paddle depth	25±2 mm	25±2 mm
Rotational speed	±4% from target	±2 rpm from target

deviation, and stability. Gage repeatability and reproducibility studies can be useful to determine the mean and variability of a dosage form and for improving equipment variability (12). If different from the product(s) to be tested, a reference product should be sensitive to the same variables that affect the products tested in that laboratory.

The FIP recommends that the qualification of a dissolution test instrument should be performed following the calibration requirements as indicated in the FDA (draft) guidance. If additional system performance information is desired, performance verification test using USP reference standard tablet or an established in-house reference product can be conducted.

In the future, improvements in instrument technology, performance verification standards, and the ability to measure hydrodynamic variables may change this recommendation.

## CONCLUSIONS

The dissolution test procedure is well established, reliable, and reproducible, and it is a valuable tool for characterizing a drug product at different stages in its lifecycle. A thorough understanding of all sources of variability within dissolution laboratory systems will minimize uncertainty when examining or acting on results. Qualification of the dissolution system should include verification of the dimensions and tolerances of the apparatus. Critical test parameters such as rotation speed, media temperature, and volume need to be monitored periodically during use. Overall system performance can be monitored by running a performance verification test by testing a well characterized dosage form, such as USP performance verification tablets or an in-house product, with sufficient knowledge of the mean, variability, and stability. As a standard practice, laboratory scientists are encouraged to critically evaluate dissolution

data variability within and between laboratories to determine if the variability is product-related vs laboratory system-related.

## REFERENCES

1. United States Pharmacopoeial Convention, Inc. United States Pharmacopeia (USP 31-NF 26) 711, 1088, 1092, 1225. Rockville (MD); 2008.
2. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry: the use of mechanical calibration of dissolution apparatus 1 and 2—current good manufacturing practice (CGMP). Washington DC: U.S. Government Printing Office; 2007.
3. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.). Dissolution test. 6th ed. 2008 Jan; 20903.
4. Japanese Pharmacopoeia (JP). <6.10>Dissolution Test. XVth ed. 2006.
5. ICH. Topic Q4B Annex 7 Dissolution test general chapter, step 3. 2008 Dec. [www.ich.org](http://www.ich.org).
6. FDA. Code of federal regulations, 21CFR211.160. Washington (DC): U.S. Government Printing Office; 2002 April 1. p. 129–30.
7. Eaton J, Deng G, Hauck WW, Brown W, Manning RG, Wahab S. Perturbation study of dissolution apparatus variables — a design of experiment approach. *Dissolution Technologies*. 2007;14(1):20–6.
8. Subcommittee on Dissolution Calibration, Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA). Dissolution calibration: recommendation for reduced chemical testing and enhanced mechanical calibration. *Pharm. Forum*. 2000;26(4):1149–66.
9. Phan M. Pharmaceutical science advisory committee [Online]. 2005 [cited 2007 Aug 6]. Available from: URL: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder05.html#PharmScience>.
10. ASTM International. ASTM E2503-07, Standard practice for qualification of basket and paddle dissolution apparatus. 2007.
11. FIP guidelines for dissolution testing of solid oral products. *Dissolution Technologies* 1997;4(4):5–14.
12. Gao Z, Moore T, Smith A, Doub W, Westenberger B, Buhse L. Gauge repeatability and reproducibility for accessing variability during dissolution testing: a Technical Note. *AAPS Pharm Sci Tech* 2007;8(4): article 82.

## 溶出試験

### 医薬品製剤の品質保証ツール

四方田千佳子

Chikako YOMOTA

国立医薬品食品衛生研究所薬品第一室長

#### 1 はじめに

溶出試験は、医薬品のバイオアベイラビリティ(BA)と関連することが可能な製剤試験法として開発されて以来、我が国では積極的に生物学的同等性(BE)試験をサポートしうる試験法として活用され、最近では、後発医薬品の使用促進の流れによる医療用医薬品の品質再評価に重要な役割を果たしてきた。さらにグローバルな問題として、ICHの製剤開発(Q8)における溶出試験などが話題となって、ますます重要度を増し、我が国の溶出試験の活用が世界から注目されるようになってきている。その溶出試験の歴史と我が国独自の活用のされ方などを概説し、溶出試験法の最近の話題などについて紹介する。

#### 2 溶出試験の黎明期

1960年代初め、米国では医薬品のBAに関わる問題が注目されていた。最も大きな問題となったのはジゴキシンの錠剤で、当時の規格試験では同じものであると見なされていたにもかかわらず、錠剤によって副作用が大きく発現した例であった。これらの錠剤は、当時既に規格試験に採用されていた崩壊試験では30分以内の規格に適合していた。しかし、ジゴキシンは難溶性薬物であるため溶解速度は崩壊律速とならず、胃または小腸上部からの吸収効率が極めて良好であるため、吸収量は消化管内での錠剤の溶解速度に大きく依存していた。その後の検討で、メーカーの異なるジゴキシン錠の間で、血中ジゴキシン濃度が大きく異なることが明らかとなり、溶出試験を実施したところ、一定時間後の溶出率と、最高血中濃度に良好な直線関係が示された。<sup>1)</sup> さらに、ジゴキシン錠の6製造メーカーの12ロットの製剤を用いて、2時間後の溶出率と $C_{max}$ に良好な直線関係があることが示されるに至り、溶出試験の重要性が認識された。<sup>2)</sup> また同時に、ジゴキシン錠におけるBAや溶出性に医薬品の粒子径や、製造工程の変更などが大きく影響することも、当時既に明らかとなっていた。

これらの背景から、医薬品の有効性と相関のよい*in vitro*製剤評価法の必要性がクローズアップされ、種々の溶出試験法が検討されていくことになる。

#### 3 薬局方への溶出試験法の収載

米国薬局方(USP)には、1970年の18版USPに、初めて1頁弱のDissolutionの項が収載された。<sup>3)</sup> 溶出試験法は、「固形製剤の溶出特性を決定するもので、医薬品の吸収や薬物動態に医薬品が溶解しているかどうか重要な影響を及ぼすため、適切な溶出性は、医薬品の重要な特性である。」という書き出しで始まっている。図はなく、1,000 mL容量の底がわずかに窪んだ

ベッセルに 900 mL の試験液を用いて、製剤を 40 メッシュのバスケットに入れて試験を実施することと記載されている。18 版 USP では、12 製剤に溶出試験規格が設定された。5 年後の 1975 年発刊の 19 版 USP には、図 1 のような試験器が示され、底が少し盛り上がった形状となっている。その後、20 版 USP (1980 年) では図はなくなり、今の装置 1 (バスケット法)、装置 2 (パドル法) の記載となった。ベッセルの形状は、現在と同様の丸い底を有する円柱状へと変わっている。底が盛り上がった容器は 10 年で変更になっている。20 版 USP の装置 3 は崩壊試験器を使用し、判定法には既に  $Q$  値が導入されている。その後、1995 年の 23 版 USP で、Dissolution の試験ではなく、Drug release の試験法のなかに、装置 3 Reciprocating cylinder 及び装置 4 のフロースルーセル法が追加された。

他方、日本薬局法 (JP) に溶出試験法が初めて収載されたのは、第 10 改正 (JP 10, 1981 年) であり、ほぼ現在のパドル法と回転バスケット法と同じものが図示されている。JP 10 にはベッセルが図 2 のように示され、以後何度かサイズ等の変更を伴いながら現在に至っている。ジゴトキシシン錠、ジゴキシシン錠、プレドニゾロン錠、インドメタシンカプセルの 4 製剤に初めて溶出試験規格が設定された。その後、JP 11 までは製剤設計、品質管理の手段としての試験法という捉えられ方であったが、JP 12 (1991 年) には、「溶出試験法は、内用固形製剤からの主成分の溶出を試験する方法である。内用固形製剤の品質を一定水準に確保し、併せて著しい生物学的非同等を防ぐことを目的とするものである」と記載され、生物学的同等性を保証するための一手段であるという、我が国における溶出試験の考え方の基盤となっている。また JP 13 では、第 3 法としてフロースルーセル法が追加された。

その後、国際化の流れのなかで 1998 年に ICH の Q6A ガイドライン「新医薬品の規格及び試験方法の設定」が合意に達したのを受け、Extra Working Group (EWG) 会議において溶出試験を含む製剤試験法の判定基準が合意に達した。実際の試験法の調和は Pharmacopoeial Discussion Group (PDG) で検討され、ヨーロッパ薬局法 (EP)、USP 及び JP の三薬局方間で試験法の基本的な部分が調和されるに至った。JP 15 では、規格値の判定法に従来より USP で設定されていた  $Q$  値を取り込むなど、JP 10 で初めて収載されて以来、大きな試験法改訂に至った。現在国際調和文書には、回転バスケット法、パドル法、Reciprocating cylinder 法、フ

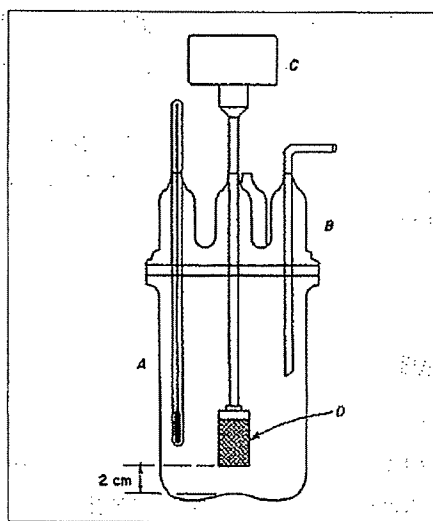


図 1 USP XIX に収載された溶出試験装置

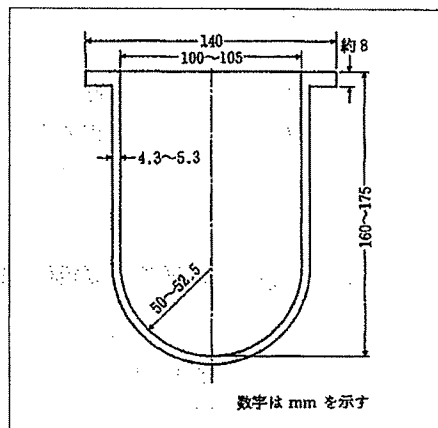


図 2 JP 10~JP 12 におけるベッセルの図

JP 15 には、ロースルーセル法が記載されているが、JP には、Reciprocating cylinder 法はほとんど規格試験法として使用実態がないため記載されていない。現在の溶出試験規格は、JP では 145 規格以上と USP 規格で、USP では 700 規格以上と大きな差となっているが、JP 記載の経口固形製剤ではほぼ溶出性が規定されているため、記載製剤数の差に依存している。

#### 4 規格試験のための溶出試験の条件

溶出試験の基本的な試験条件は、生体の状態に近いものとする。試験液温度は 37℃、パドルやバスケットの回転は、再現性のよい水力学的条件を生むものであって、試験液の攪拌の目的は、製剤に大きな影響を及ぼすことなく、製剤周辺の薬物飽和層を拡散させることにある。試験液量が 900 mL とされた理由は、溶出試験器の出始めの時期には、ほとんどの医薬品がシンク状態になるのに必要な液量であったためと記載されている。<sup>6)</sup> ここで、シンク条件とは、医薬品製剤を溶かしたときに、飽和溶解度となる液量の少なくとも 3 倍以上の液量である状態と定義される。

溶出試験規格の試験条件<sup>7)</sup>は、製剤の BA に影響を及ぼすような溶出性の差を識別できるように設定するのが望ましい。攪拌速度はパドル法では 50 回転、回転バスケット法では 100 回転を優先とする。ただし、JP 15 で回転バスケット法を採用しているものは、インドメタシンカプセル、ジギトキシン錠、ジゴキシン錠、プラゼパム錠の 4 製剤で、このうちプラゼパム錠は JP 13 で記載されたが、他の 3 製剤は JP 10 で記載されたもので、新しいものでは例が見られない。試験液は、溶出が適度に遅い試験液で識別性が高くなるため、BA との関連性で試験液を選択するか、あるいは製剤間の溶出性の差が出やすい条件を選択する。なお、製剤特性上、特に問題がなければ、試験液の pH は、低胃酸の場合を考慮して、できるだけ pH 6.8 あるいは水を選択することが望ましい。現在の我が国の公的溶出試験規格における試験液の分布を図 3 に示した。JP 15 では水と溶出試験第 2 液とで全体の 73% となり、局外規(オレンジブック)では全体の 78% となっている。難溶性薬物では、界面活性剤の添加が認められているが、

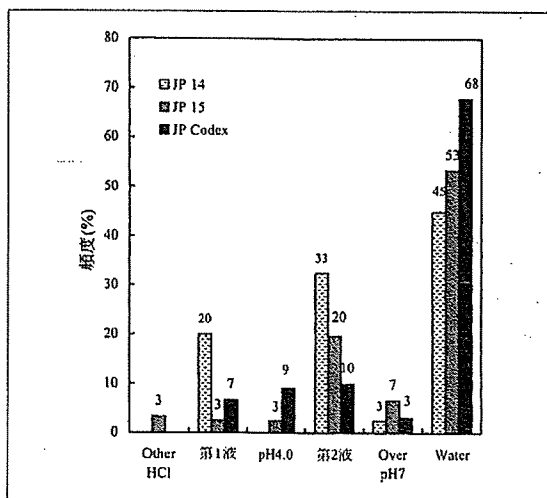


図 3 JP 及び局外規第三部における溶出試験液の分布  
 JP 14: 第 14 改正日本薬局方, JP 15: 第 15 改正日本薬局方, JP Codex: 局外規第三部(オレンジブック).

BAの差に繋がる製剤間の溶出性の差を検出できる程度に、できるだけ界面活性剤の添加濃度を低く抑えることが推奨されている。USPでは、ゼラチンカプセルの溶出試験でペプシン又はパンクレアチンの添加を認めているが、JPでは低胃酸被験者において、不溶化したゼラチンカプセルが酵素分解しにくいために血中濃度が低くなる例が認められたとして、タンパク分解酵素の使用を認めていない。<sup>6)</sup> また、USPでは難溶性薬物の溶出試験液に有機溶媒を添加している例もあるが、JPでは有機溶媒の添加は推奨されていない。なお、試験液は必要に応じて脱気する。調和試験法では、加温しながら減圧ろ過するUSP法が例示されているが、ほとんどの場合、従来から我が国で汎用されてきている45℃程度での加温攪拌2時間で十分である。また腸溶性製剤の試験方法は、欧米と我が国では異なっている。欧米では、消化管内での移動を模して同じ製剤で連続して溶出試験を行っている。すなわち、pH 1.2の試験液での溶出試験終了後、製剤を取り出してpH 6.8の試験液へ移すか、あるいは、pH 1.2での試験終了後、アルカリ性の試験液を追加してpH 6.8として試験を続行している。我が国では低胃酸の患者の場合を想定し、耐酸性試験の影響が出にくいようにpH 1.2とpH 6.8の試験液で別々の製剤を試験することとなっている。

## 5 経口固形製剤の品質保証のための溶出試験の活用

JP 12以来、溶出試験法の前文には、著しい生物学的非同等を防ぐための試験法であると記載されている。溶出試験とBAとの相関が見られない大きな原因は、pHや消化管運動等の変動要因が大きな*in vivo*と変動が小さい*in vitro*の状況の差にあり、ある条件下で製剤間で溶出速度に差が認められる場合、その条件に近い被験者ではBAに差が生じる可能性があることを示しており、反対に*in vitro*のいずれの条件下でも溶出速度に差がなければ、BAにも差を生じる可能性が少ないことが示唆されている。これらの考えに基づき、我が国では溶出試験はBEの確保に極めて有用な試験法であると結論された。<sup>7)</sup>

この結果、1997年の「後発医薬品のBE試験ガイドラインについて」の改訂では、統計的な判定法に90%信頼区間法が取り入れられたほか、溶出試験を生物学的非同等性を防ぐための有効な試験法と位置付け、溶出試験では標準製剤と試験製剤の溶出挙動を50 rpmのパドル法で、消化管内のpHに関連する4種類の液性の試験液(pH 1.2, pH 4.0前後(腸溶性製剤ではpH 6.0), pH 6.8及び水)で試験を実施し、溶出プロファイルを比較することにより類似性あるいは同等性を示すことが求められている。特に処方変更や含量変更のガイドラインでは、溶出試験の同等性を示すことにより(治療濃度域の狭い医薬品や、難溶性薬物の場合にはやや注意が必要であるが)、ほとんどの医薬品でヒト試験が免除されている。

さらに、我が国では溶出試験を活用した比類ない品質確保事業が終了している。この事業の目的は、1995年以前に承認申請された溶出試験規格のない医療用医薬品の溶出規格の設定と、後発医薬品と標準製剤(通常は先発医薬品)の溶出プロファイルの比較により、後発医薬品のBEを保証することであった。BE確保のためには、ガイドラインに従ったヒト試験による再評価が望ましいが、ヒト試験を迅速に実施することは経費的にも時間的にも不可能と判断され、BEガイドラインの溶出試験に対する思想である「製剤間の溶出速度が類似していれば、そのバイオアベイラビリティに著しい差が生じる可能性は少ない」を最大限に活用して、溶出試験による保証を進めることにしたものである。事業は1998年より開始され、後発医薬品メーカーは、原則としてpH 1.2, pH 4.0, pH 6.8及び水の4種の試験液による溶出試験を実施し、先発製剤との溶出プロファイルの類似性を検討した。溶出プロファイルが類似でない場

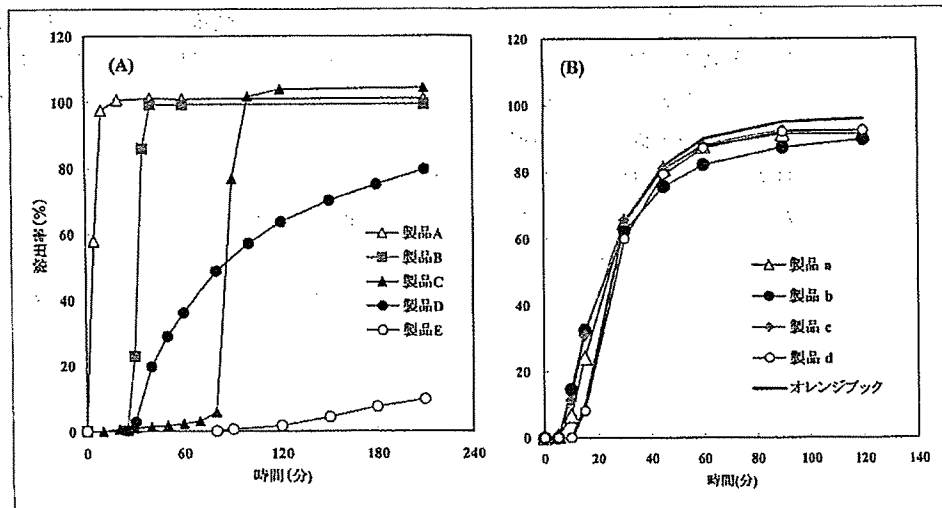


図4 医療用医薬品品質再評価前後のイブプロフェン錠の溶出挙動

(A) 1991年 USP 22の条件(回転バスケット法, 150回転, pH 7.2).  
 (B) 2008年 (再評価2007年)オレンジブック条件(パドル法, 75回転, pH 5.5).

合には、必要に応じて許容範囲内の製剤の処方変更を行って類似性を担保し、最終的な結果は医療用医薬品情報集(局外規第三部、通称オレンジブック)に記載された。この品質再評価有効性を示す例として、再評価前後のイブプロフェン錠の溶出試験の例を図4に示した。1991年のデータは、JPに溶出規格が設定されていなかったためUSPの条件で試験を実施した。再評価後には、溶出プロファイルの良好な一致が見られた(両グラフ中の製剤はAとa等のように対応していない)。

我が国における経口固形製剤の品質確保は、複数の試験液による溶出試験が最大限に活用されている。これにより、新しい後発医薬品ではヒトBE試験のサポートのために活用され、古い後発医薬品では著しく有効性の違うものが流通する可能性を最小限にする努力がなされている。

## 6 溶出試験の今後の課題

国際調和の場では、溶出試験装置の適格性の評価手法として、USPはUSP標準錠剤の使用を提案したのに対し、JPとEPは機械的な校正手法が適当であるとして国際調和に至らなかった。ただし、経口固形製剤の品質再評価の実施等においても、プレドニゾン錠を使用する溶出試験の妥当性の確認が推奨されてきた経緯も存在する。FDAは2007年10月に、溶出試験器の機械的校正のためのガイダンス案を提示し、パブリックコメントを求めた。<sup>10)</sup> 国内機器メーカーからは、ベッセルのセンタリング、垂直性はベッセルそのものの規格と設置する装置の規格化で対応できるという意見も聞かれる。外部機関への技術移転等が増えている状況から、我が国においても何らかの指針とする必要があると思われる。

BE試験での溶出試験の活用における大きな課題は、難溶性薬物の溶出性を *in vivo* との相関性を考慮しながら、どのように評価するのが適当かという点である。BEガイドラインでは、現在のところポリソルベートの添加が、コアガイドラインでは1%まで、その他のガイドラインでは0.1%まで認められている。しかし、難溶性薬物が増加傾向にあり、それらの製剤の品質の維持管理のためには一歩踏み出した評価法の開発が必要であると思われる。

また最近では、難溶性薬物のマイクロエマルジョン製剤や、その錠剤化など経口固形製剤にも次々と新たな剤形が出現するようになり、従来の溶出試験では十分な評価ができない場合が増えていくと思われる。従来の溶出試験での経験を基に、製剤の物理化学的特性を的確に捉えつつ、多様な評価方法への展開が必要となっていくであろう。

世界的な溶出試験に関する流れでは、ICHにおいて製剤開発に関するガイドライン(Q8)が調和されたことにより、製剤開発の早い時期から溶出試験をいかに活用し、適切な規格設定と承認申請における柔軟性を確立するかについて議論が開始されている。我が国における溶出試験の積極的な活用が海外から注目されており、適切な情報発信と相互理解が必要と思われる。

参考文献

- 1) Wagner J. G. *et al.*, *J. Am. Med. Assoc.*, 224, 199 (1973).
- 2) Lindenbaum J. *et al.*, *Lancet*, 2, 1215 (1973).
- 3) The Pharmacopoeia of the United States of America (United States Pharmacopoeia), Eighteenth Revision, 1970, p. 934.
- 4) The United States Pharmacopoeia, Nineteenth Revision, 1975, p. 651.
- 5) 青柳伸男, 薬局, 42, 639 (1991).
- 6) Gray V. *et al.*, *Pharm. Res.*, 26, 1289 (2009).
- 7) “日本薬局方 技術情報 2006,” 日本公定書協会編, 2006, p. 216.
- 8) 三原 潔, 緒方宏泰, 医薬品研究, 32, 804 (2001).
- 9) 富崎玉樹ほか, 衛試報告, 110, 122 (1992).
- 10) <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070350.pdf>

講義室

私と統計学

どうして統計学なんか薬学部2年生の科目にあるの？ 無知とは怖いもので、私が薬学部2年生のときにそう漏らしたことがある。数学は好きであったが、どうも統計学だけは苦手であった。つかみどころがないのである。5%の危険率で有意であるとか、有意であるとはいえないとか…。とにかくすっきりと答えが出ない。そんな苦しい科目でよい成績が取れるわけもなく、最悪の結果に終わった。それから2年後、4年生で研究室に配属となり多くの論文を読むにつけて、至る所に統計学の手法が用いられていることに気づく。まじめに勉強しなかったことを後悔した。

そして月日は流れ、何の因果か、私はいま教壇に立って生物統計学を教えている。最初に学生に言うことは決まっていた。『私は統計学は苦手。でも苦手だからこそ、どこが分かりにくいのかを伝えることができる。私が学生時代に分かりづらかったことを重点的に解説している。一昔前ならばいざ知らず、今のご時世計算そのものはコンピュータに任せればよい。重要なことは、データの質を

見極め、正しい統計手法を選択することである。それでも統計学が苦手な学生は多い。『統計学は数学ではなく理科である。なぜなら統計学の根本は遺伝学であり、フィッシャーやピアソンのような統計学者はそもそも遺伝学者だからである。みんなメンデルの法則はわかるでしょ？』私が感銘を受けたある本の一節をちゃっかり活用して学生に伝えることもある。統計学=数学=数式が難解=理解不能。この固定観念を変えることが重要なのだと感じている。

昨年春、大学院の学生に講義をする機会があり、統計学の話をした。学部2年生の時には「睡眠学習」をしている学生があれだけ多かったのに、ほとんどの学生の目の色が違って、研究活動をしていて、統計学がいかに重要かつ必要なかが分かったのだろう。壇上で講義をしていて、学生の視線に一瞬でもたじろいでしまった。そんな講義はそうそうないだろう。

来年で担当6年目になる生物統計学だが、まだまだ改善点は多い。私が講義したことほんの一部でも学生の将来に役に立てば、これ以上の喜びはない。

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科准教授 黒田照夫

こうぎしつ



## 平成19年度「日本薬局方の試験法に関する研究」研究報告\*

## —日本薬局方の名称関連項目の科学的整備に関する研究—

宮田 直樹\*\*.#, 川崎 ナナ\*\*\*, 内田恵理子\*\*\*, 蜂須賀暁子\*\*\*

Studies on the Scientific Maintenance of the Name/Structure-related  
Items of Drugs listed in the Japanese Pharmacopoeia\*Naoki MIYATA\*\*.#, Nana KAWASAKI\*\*\*, Eriko UCHIDA\*\*\*  
and Akiko HACHISUKA\*\*\*

## 1. はじめに

本研究では、日本薬局方 (JP) に記載された医薬品 (以下 JP 収載品目と略す) の名称 (日本名, 日本名別名, 英名), 構造式, 化学名, 基原などの記載内容及び表記方法の整備 (不備の修正, 諸外国の公定書との整合) について調査・研究を行う。

医薬品の名称, 構造式, 化学名, 分子式, 分子量, CAS 番号, 基原など (以下, 名称関連項目と略す) は, 医薬品の本質 (構造) を規定する事項であり, 科学的に正しくなければならない。加えて, 曖昧な表現や科学の世界で通用しない特殊な表記方法なども極力排除すべきである。また, 諸外国の公定書や世界保健機関 (WHO) などの国際機関が決める記載方法との調和も重要である。結果として, これらの記載様式は, 我が国の医薬品の本質記載方法の規範とならねばならない。

我々は, JP 収載品目について, 名称関連項目の記載内容及び表記方法の整備のための調査研究を行っている。化学薬品については, JP の大改正の度に調査研究結果を反映した名称関連項目の改正作業が進められ, 記載内容が整備されてきている。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かったことに加えて, 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。我々は, 既に平成15年度の「日本薬局方の試験法に関する研究」において, 生物薬品の名称関連項目の整備に関する調査研究の結果を報告している<sup>1)</sup>。その後約5年が経過し, その間に第15改正日本薬局方 (JP15) が公布されたが, 生物薬品の名称関連項目の整備はあまり進んでいない。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) で承認される生物薬品の数も増えてきている。また, JAN では, 生物薬品の本質 (構造) の記載方法について「バイオテクノロジー応用医薬品等の届出用紙記載要領」をまとめ, 新しい方針を提案している<sup>2)</sup>。このような状況下, JP に既収載の生物薬品及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) にかかわる名称関連項目の記載内容及び表記方法について, 再度, 調査研究を行い今後整備が必要となる事項を明らかにした。

\* 本研究は, 日本公定書協会の「日本薬局方の試験法に関する研究」により行ったものである。

\*\* 名古屋市立大学大学院薬学研究科 名古屋市瑞穂区田辺通 3-1 (〒467-8603)

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

# Corresponding author.

## 2. 生物薬品の命名と本質（構造）情報

## 2.1 生物薬品のステムと本質（構造）情報

生物薬品の国際一般名（INN）は、化学薬品と同様に WHO の INN 委員会で決定される。生物薬品も化学薬品と同様に、多くの場合、医薬品の分類（薬効、構造、作用機序など）でステムが決められ、これらのステムを用いて INN が命名される<sup>3,4)</sup>。例えば、「-kin」はインターロイキン類を示すステム、「-relin」は下垂体ホルモン放出促進ペプチド類を示すステム、「-tocin」はペプチド性ホルモンであるオキシトシン誘導体を示すステムである。生物薬品のステムには本質（構造）に関する情報が含まれている場合が多い。

以下に、JP15 に収載されている生物薬品について、用いられているステムとその定義を示す。

## -ase：酵素類

ウロキナーゼ

Urokinase

 $\beta$ -ガラクトシダーゼ（アスペルギルス） $\beta$ -Galactosidase (Aspergillus) $\beta$ -ガラクトシダーゼ（ペニシリウム） $\beta$ -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

## (一)gonadotropin：性腺刺激ホルモン類

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

## Insulin：インスリン類

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)

## -kin：インターロイキン類

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)

## -parin：ヘパリン及び低分子量ヘパリン類

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

## -pressin：血管収縮薬及びバソプレシン誘導体

バソプレシン注射液

Vasopressin Injection

## -relin：下垂体ホルモン放出促進ペプチド類

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  
-tocin：オキシトシン誘導體  
オキシトシン  
Oxitocin  
オキシトシン注射液  
Oxitocin Injection

なお、インスリン類を示す「insulin」は、学術用語と同じ名前がINNのステムとなっている。

生物薬品には、INNのシステムにない命名法で命名されている生物薬品もある。例えば、JP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のほか、リゾチーム、ヨウ化人血清アルブミン(<sup>125</sup>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。これらについては今回の調査研究の対象外とした。

## 2.2 サブステムと本質(構造)情報

医薬品の分類を更に小分類に分ける必要がある場合は、ステムから派生したサブステム(sub-stem)が用いられる。例えば、インターロイキン類を示すステム「-kin」では、サブステムとしてインターロイキン-2類を示す「-leukin」がある。また、下垂体ホルモン放出促進ペプチド類を示すステム「-relin」では、放出促進の対象となるホルモンの違いによってサブステムに分類され、ステム「-relin」は黄体形成ホルモン放出ホルモン誘導體を示すのに対し、サブステムである「-tirelin」は甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン誘導體を示す。

## 2.3 医薬品名におけるアミノ酸配列の差違の表示

同一のステムに属するペプチドあるいはタンパク質性医薬品でアミノ酸配列が異なることを示すには、ステムに接頭語あるいは接尾語を付加してアミノ酸配列の違いを区別する。

例えば、接頭語を付加して区別する例として、インターロイキン-2類のセルモロイキンとテセロイキンがある。これらは共に、先に示したインターロイキン類を示すステム「-kin」のサブステム「-leukin」を用いて命名されている。セルモロイキンとテセロイキンは、N末端のメチオニン残基の有無が異なり、その違いを接頭語で区別している。

接尾語を付加して区別する例として、インスリン

類の場合のインスリンとインスリン アスパルトがある。インスリンと異なるアミノ酸配列をもつインスリン アスパルトは、インスリンを示すステム「Insulin」に「Aspart」を付けた2語式(two-word name)の命名で、アミノ酸配列の違いを区別している。なお、インスリン アスパルトはJANに収載されているがJP収載品目ではない。

## 2.4 医薬品名における糖鎖の差違の表示

糖タンパク質や糖ペプチド医薬品で、アミノ酸配列は同一であるが糖鎖部分の構造が違う場合には、ギリシャ文字を略さずに記載したアルファ、ベータ、ガンマ(alfa, beta, gamma)等を用いた2語式の命名で糖鎖構造の違いを区別する。

例えば、JP収載品目ではないが、エリスロポエチン類はステム「-poetin」を使って命名され、エポエチン アルファ と エポエチン ベータは、アミノ酸配列は同一であるが糖鎖の異なることを示している。

なお、JP収載品目ではないが、ステム「Interferon」を用いるインターフェロン類では、糖鎖の違いではなくインターフェロンの小分類を区別するためにギリシャ文字のアルファ、ベータ、ガンマ(alfa, beta, gamma)が用いられている。

## 2.5 遺伝子組換え技術を用いて製造された生物薬品の表示

JP(及びJAN)では、遺伝子組換え技術を用いて製造された生物薬品には医薬品名の後に括弧書きで(遺伝子組換え)、英名では(Genetical Recombination)と記載し、遺伝子組換えで製造されたことを明示する。

## 3. 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、化学名、分子式、分子量、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。後で述べるインスリン類、セルモロイキンやテセロイキン、パソプレシン、ゴナドレリン酢酸塩やプロ

チレリン類、オキシトシンなどの JP 収載品目がこれに該当する。

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）やサブユニット数などを明記する。更に、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及び分子量も記載する。ジスルフィド結合を持つ場合には、その位置を記載する。また、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。

#### ・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。ペプチド鎖が糖鎖修飾や化学修飾（PEG 化など）などを受けている場合には、修飾構造、修飾数、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、由来種、組織、産生細胞等が本質（構造）を規定するための重要な要件になる場合が多い。天然由来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。また、遺伝子組換え体の場合にはその旨記載するとともに産生細胞等を記載する。

以下、JP 収載の生物薬品について本質（構造）について検討した結果を報告する。

### 4. JP に収載されている生物薬品に関する各論

#### 4.1 -ase：酵素類

ステム「-ase」は、酵素類を示す。ステム「-ase」を持つ医薬品としては、ウロキナーゼ、 $\beta$ -ガラクトシダーゼ（アスペルギルス）、 $\beta$ -ガラクトシダーゼ（ペニシリウム）、カリジノゲナーゼ、ジアスターゼ、ジアスターゼ・重曹酸、複方ジアスターゼ・重曹酸、セラペプターゼが JP15 に収載されている。

#### ・ウロキナーゼ

ウロキナーゼはセリンプロテアーゼ (EC: 3.4.21.73) の一つで、411 個のアミノ酸残基からなる分子量約 54,000 の糖タンパク質であり、分子量約 22,000 の A 鎖と分子量約 33,000 の B 鎖がジスルフィド結合で結合した二本鎖タンパク質である。JP に収載されているウロキナーゼは、ヒト尿から精製した高分子量型ウロキナーゼである。JP15 に収載されているウロキナーゼの名称関連の記載内容を Fig. 1 に示した。JP には、CAS 番号 [9010-53-1] と、本品記載として「分子量約 54,000 の酵素である」という本質（構造）情報のみが記載されている。A 鎖及び B 鎖のそれぞれのアミノ酸配列やジスルフィド結合の位置などのペプチド鎖に関する構造情報、及び、ペプチド鎖に結合している糖鎖の構造や位置などに関

<p><b>ウロキナーゼ</b> Urokinase</p> <p>[9010-53-1]</p> <p>本品はヒト尿から得たもので、プラスミノーゲンを活性化作用のある分子量約 54000 の酵素である。 本品は適当な緩衝液を溶媒とした液である。</p>
---

Fig. 1 JP15 に記載されているウロキナーゼ

する構造情報が記載されることが望ましい。

・ $\beta$ -ガラクトシダーゼ（アスペルギルス）及び  
 $\beta$ -ガラクトシダーゼ（ペニシリウム）

$\beta$ -ガラクトシダーゼは、非還元末端のガラクトースを分解するエキソグリコシダーゼで、乳糖を分解する作用を持つ。JP15にはアスペルギルスが産生する $\beta$ -ガラクトシダーゼ（アスペルギルス）とペニシリンが産生する $\beta$ -ガラクトシダーゼ（ペニシリウム）が収載されている（Fig. 2）。本質（構造）に関する情報としては、ともにCAS番号と本品記載に産生菌の名前が書かれているのみであり、構造に関する情報は全く記載されていない。

・カリジノゲナーゼ

カリジノゲナーゼは糖タンパク質であり、血液中のキニノーゲンに作用してキニンを遊離するタンパ

ク質分解酵素である。医薬品としてはブタの膵臓由来のものが使用されている。JP15には、本質（構造）に関する情報として、CAS番号と由来のみが記載されているが（Fig. 3）、これらに加えて、ペプチド鎖のアミノ酸配列や糖鎖の有無、及び、分子量などの構造情報が記載されるのが望ましい。

・ジアスターゼ

ジアスターゼは、デンプンを加水分解する酵素の総称である。JP15には、麦芽から精製したものが収載されているが、本質（構造）に関する情報として、麦芽から製したものであることのみが記載されている（Fig. 4）。

・セラペプターゼ

セラペプターゼは、セラチア属細菌から精製したタンパク質分解酵素である。JP15には、本質（構造）

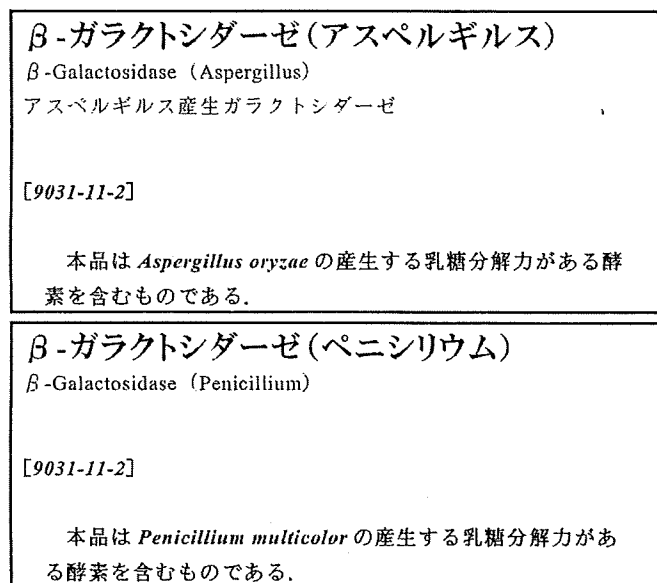


Fig. 2 JP15に記載されているガラクトシダーゼ類

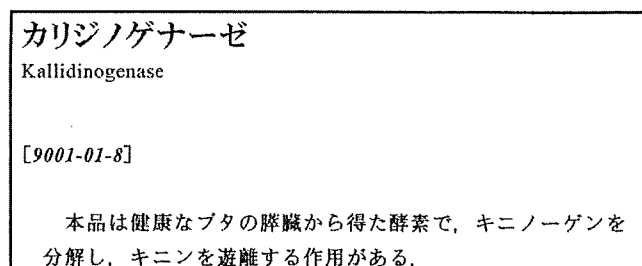


Fig. 3 JP15に記載されているカリジノゲナーゼ

に関する情報として、CAS 番号とセラチア (*Serratia*) 属細菌から製したものであることのみが記載されている (Fig. 5).

4.2 (一)gonadotropin：性腺刺激ホルモン類  
 ステム「(一)gonadotropin」は、性腺刺激ホルモ

ン類を示す。ステム「(一)gonadotropin」を持つ医薬品としては、血清性性腺刺激ホルモン、注射用血清性性腺刺激ホルモン、ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン、注射用ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンが JP15 に収載されている

### ジアスターゼ

Diastase

本品は主として麦芽から製したもので、でんぷん消化力がある酵素剤である。

Fig. 4 JP15 に記載されているジアスターゼ

### セラペプターゼ

Serrapeptase

[95077-02-4]

本品はセラチア (*Serratia*) 属細菌から製したもので、たん白分解作用を有する酵素である。

Fig. 5 JP15 に記載されているセラペプターゼ

### 血清性性腺刺激ホルモン

Serum Gonadotrophin

本品は健康な妊馬の血清について適切なウイルス検査を行い、ウイルスを除去又は不活性化する工程を経て得た性腺刺激ホルモンを乾燥したものである。

### ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン

Human Menopausal Gonadotrophin

本品は健康な閉経後の夫人の尿からウイルスを除去又は不活化する工程を経て得た性腺刺激ホルモンを乾燥したもので、卵胞刺激ホルモン作用と黄体形成ホルモン (間質細胞刺激ホルモン) 作用を有する。

### ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン

Human Chorionic Gonadotrophin

胎盤性性腺刺激ホルモン

本品は健康な妊婦の尿からウイルスを除去又は不活化する工程を経て得た性腺刺激ホルモンを乾燥したものである。

Fig. 6 JP15 に記載されている性腺刺激ホルモン類

(Fig. 6). このうち、例えば、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンは、92個のアミノ酸残基からなる $\alpha$ 鎖1分子と145個のアミノ酸残基からなる $\beta$ 鎖1分子から構成される糖タンパク質であるが、JP 15には、本質（構造）に関する情報として由来のみが記載されており、ヒト下垂体性性腺刺激ホルモンとの構造上の違いが記載されていない。

#### 4.3 Insulin：インスリン

ステム「Insulin」はインスリン類を示す。インスリンは、膵臓小島の $\beta$ 細胞から分泌されるペプチドホルモンであり、JP15には、原薬では、インスリンとヒトインスリン（遺伝子組換え）が記載されている（Fig. 7）。JPに記載されているインスリンは、ブタまたはウシ由来で21個のアミノ酸残基からなるA鎖と30個のアミノ酸残基からなるB鎖がジスルフィド結合で結ばれたペプチドで、ブタ由来のインスリンとウシ由来のインスリンとでは、A鎖の8番目と10番目のアミノ酸が異なる。ヒトインスリン（遺伝子組換え）は、遺伝子組換え技術によって産生されるインスリンで、JPに最初に記載された遺伝子組換え医薬品である。ヒト由来のインスリンとブタ由来のインスリンは、B鎖C末端にあたる30

番目のアミノ酸が異なる。本質（構造）に関する情報として、インスリンについては、由来のみが記載されているのに対し、ヒトインスリン（遺伝子組換え）については、アミノ酸配列、分子式、分子量及びCAS番号に加えて遺伝子組換えによって製造されていることが記載されている。インスリンについてもヒトインスリン（遺伝子組換え）と同様な記載内容になることが望ましい。しかし、現在JP記載のインスリンは市場に流通しておらずJPからの削除が検討されている。

#### 4.4 -kin：インターロイキン類

ステム「-kin」は、サイトカインの中の一群の分子種であるインターロイキン（interleukin）類を示すステムである。JP 15には、インターロイキン-2類を示すサブステム「-leukin」を持つセルモロイキンとテセロイキンが記載されている（Fig. 8）。これらはいずれもヒトインターロイキン-2のcDNAを導入した大腸菌で製造されるタンパク質であり、セルモロイキンは天然のインターロイキン2と同じ133個のアミノ酸からなるペプチドであるのに対して、テセロイキンはN末端にメチオニン1残基が付加した134個のアミノ酸残基からなっている。い

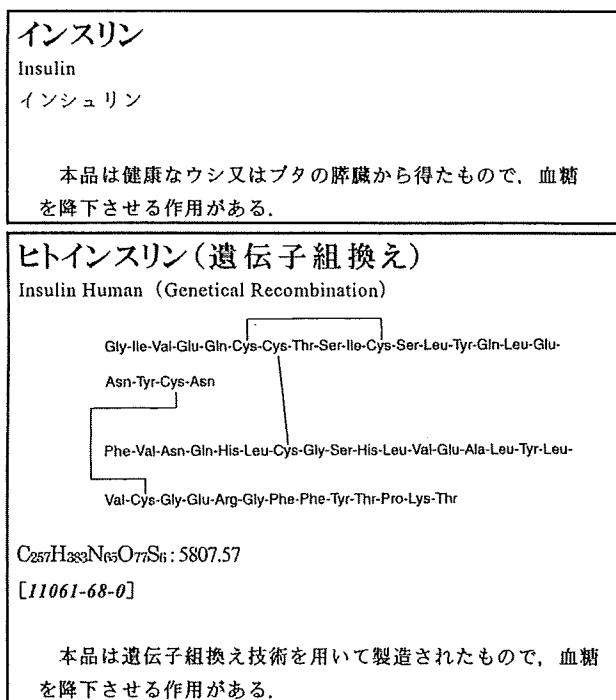


Fig. 7 JP15に記載されているインスリン類

**セルモロイキン(遺伝子組換え)**

Celmoleukin (Genetical Recombination)

Ala-Pro-Thr-Ser-Ser-Ser-Thr-Lys-Lys-Thr-Gln-Leu-Gln-Leu-Glu-His-Leu-Leu-Leu-  
 Leu-Gln-Met-Ile-Leu-Asn-Gly-Ile-Asn-Asn-Tyr-Lys-Asn-Pro-Lys-Leu-Thr-Arg-Met-Leu-  
 Thr-Phe-Lys-Phe-Tyr-Met-Pro-Lys-Lys-Ala-Thr-Glu-Leu-Lys-His-Leu-Gln-Cys-Leu-Glu-  
 Glu-Glu-Leu-Lys-Pro-Leu-Glu-Glu-Val-Leu-Asn-Leu-Ala-Gln-Ser-Lys-Asn-Phe-His-Leu-  
 Arg-Pro-Arg-Asp-Leu-Ile-Ser-Asn-Ile-Asn-Val-Ile-Val-Leu-Glu-Leu-Lys-Gly-Ser-Glu-  
 Thr-Thr-Phe-Met-Cys-Glu-Tyr-Ala-Asp-Glu-Thr-Ala-Thr-Ile-Val-Glu-Phe-Leu-Asn-Arg-  
 Trp-Ile-Thr-Phe-Cys-Gln-Ser-Ile-Ile-Ser-Thr-Leu-Thr

C<sub>693</sub>H<sub>1118</sub>N<sub>178</sub>O<sub>203</sub>S<sub>7</sub>: 15415.82

[94218-72-1]

本品の本質はヒトインターロイキン-2 cDNA の発現により大腸菌で製造される 133 個のアミノ酸残基からなるたん白質である。本品は水溶液である。本品は T-リンパ球活性化作用を有する。

**テセロイキン(遺伝子組換え)**

Teceleukin (Genetical Recombination)

Met-Ala-Pro-Thr-Ser-Ser-Ser-Thr-Lys-Lys-Thr-Gln-Leu-Gln-Leu-Glu-His-Leu-Leu-  
 Asp-Leu-Gln-Met-Ile-Leu-Asn-Gly-Ile-Asn-Asn-Tyr-Lys-Asn-Pro-Lys-Leu-Thr-Arg-Met-  
 Leu-Thr-Phe-Lys-Phe-Tyr-Met-Pro-Lys-Lys-Ala-Thr-Glu-Leu-Lys-His-Leu-Gln-Cys-Leu-  
 Glu-Glu-Glu-Leu-Lys-Pro-Leu-Glu-Glu-Val-Leu-Asn-Leu-Ala-Gln-Ser-Lys-Asn-Phe-His-  
 Leu-Arg-Pro-Arg-Asp-Leu-Ile-Ser-Asn-Ile-Asn-Val-Ile-Val-Leu-Glu-Leu-Lys-Gly-Ser-  
 Glu-Thr-Thr-Phe-Met-Cys-Glu-Tyr-Ala-Asp-Glu-Thr-Ala-Thr-Ile-Val-Glu-Phe-Leu-Asn-  
 Arg-Trp-Ile-Thr-Phe-Cys-Gln-Ser-Ile-Ile-Ser-Thr-Leu-Thr

C<sub>698</sub>H<sub>1127</sub>N<sub>179</sub>O<sub>204</sub>S<sub>8</sub>: 15547.01

[136279-32-8]

本品の本質はヒトインターロイキン-2 cDNA の発現により大腸菌で製造される 134 個のアミノ酸からなるたん白質である。

本品は水溶液である。

本品は T-リンパ球活性化作用を有する。

Fig. 8 JP15に記載されているインターロイキン2類

ずれも、天然のインターロイキン-2とは異なり糖鎖は付加していない。JP15には、それぞれの正名に遺伝子組換え医薬品であることを示す「(遺伝子組換え)」がついている。また、本質(構造)に関する情報として、アミノ酸配列、ジスルフィド結合、分子式、分子量及びCAS番号が記載されている。生物薬品の本質(構造)記載のすべての要項を満たしている。

4.5 -parin: ヘパリン及び低分子量ヘパリン類  
 システム「-parin」は、ヘパリン及び低分子量ヘパリン類を示す。ヘパリンはD-グルコサミン及びウロン酸の2糖単位からなる硫酸化グリコサミノグリカンである。JP15には、原薬として、ヘパリンナトリウム、パルナパリンナトリウムが収載されている(Fig. 9)。ヘパリンナトリウムは、硫酸化グリコサミノグリカンのナトリウム塩であるが、JP15には



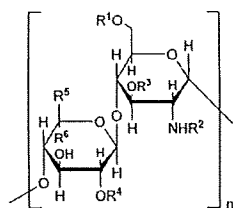
## ヘパリンナトリウム

Heparin Sodium

本品は健康な食用獣の肝、肺又は腸粘膜から得たもので、血液の凝固を遅延する作用があり、肝又は肺から製したものは 1mg 中 110 ヘパリン単位以上、腸粘膜から製したものは 1mg 中 130 ヘパリン単位以上を含むものである。

## パルナパリンナトリウム

Parnaparin Sodium


 $R^1, R^3, R^4 = \text{SO}_3\text{Na}$  又は H

 $R^2 = \text{SO}_3\text{Na}$  又は  $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 
 $R^5 = \text{CO}_2\text{Na}$ ,  $R^6 = \text{H}$ 

又は

 $R^5 = \text{H}$ ,  $R^6 = \text{CO}_2\text{Na}$ 

n = 4-21

本品は健康なブタの腸粘膜から得たヘパリンナトリウムを過酸化水素及び酢酸第二銅を用いて分解して得た低分子ヘパリンナトリウムで、質量平均分子量は 4500 ~ 6500 である。

Fig. 9 JP15 に記載されているヘパリン類

本質（構造）に関する情報として由来のみが記載されている。パルナパリンナトリウムは、ヘパリンナトリウムを過酸化水素及び酢酸第二銅で分解して得られる低分子量ヘパリンであり平均分子量は 4,500 から 6,500 である。JP15 には、硫酸化グリコサミノグリカンの化学構造と平均分子量が記載されている。一方、JP15 の第 2 追補に収載予定のヘパリンカルシウムでは、構造情報として硫酸化グリコサミノグリカン構造と CAS 番号が記載される予定である (Fig. 10)。また、それにともない、ヘパリンナトリウムも化学構造式と CAS 番号が表記される予定である。

## 4.6 -pressin：血管収縮薬及びバソプレシン誘導体

「-pressin」は、血管収縮薬及びバソプレシン誘導

体を示すシステムである。バソプレシンは下垂体後葉から分泌される抗利尿ホルモンでありヒトを含む大部分のは乳類のバソプレシンはアミノ酸 9 残基からなるペプチドである。JP15 には、バソプレシン注射液が収載されている (Fig. 11)。本質（構造）に関する情報として由来のみが記載されているが、本品はバソプレシンの製剤品であり、バソプレシン本体が JP15 に収載されることが必要である。

## 4.7 -relin：下垂体ホルモン放出促進ペプチド類

システム「-relin」は、下垂体ホルモン放出促進ペプチド類を示す。放出促進の対象となるホルモンの違いによってサブシステムに分類され、システム「-relin」は黄体形成ホルモン放出ホルモン誘導体を示すのに対し、サブシステムである「-tirelin」は甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン誘導体を示す。黄体形成ホルモ

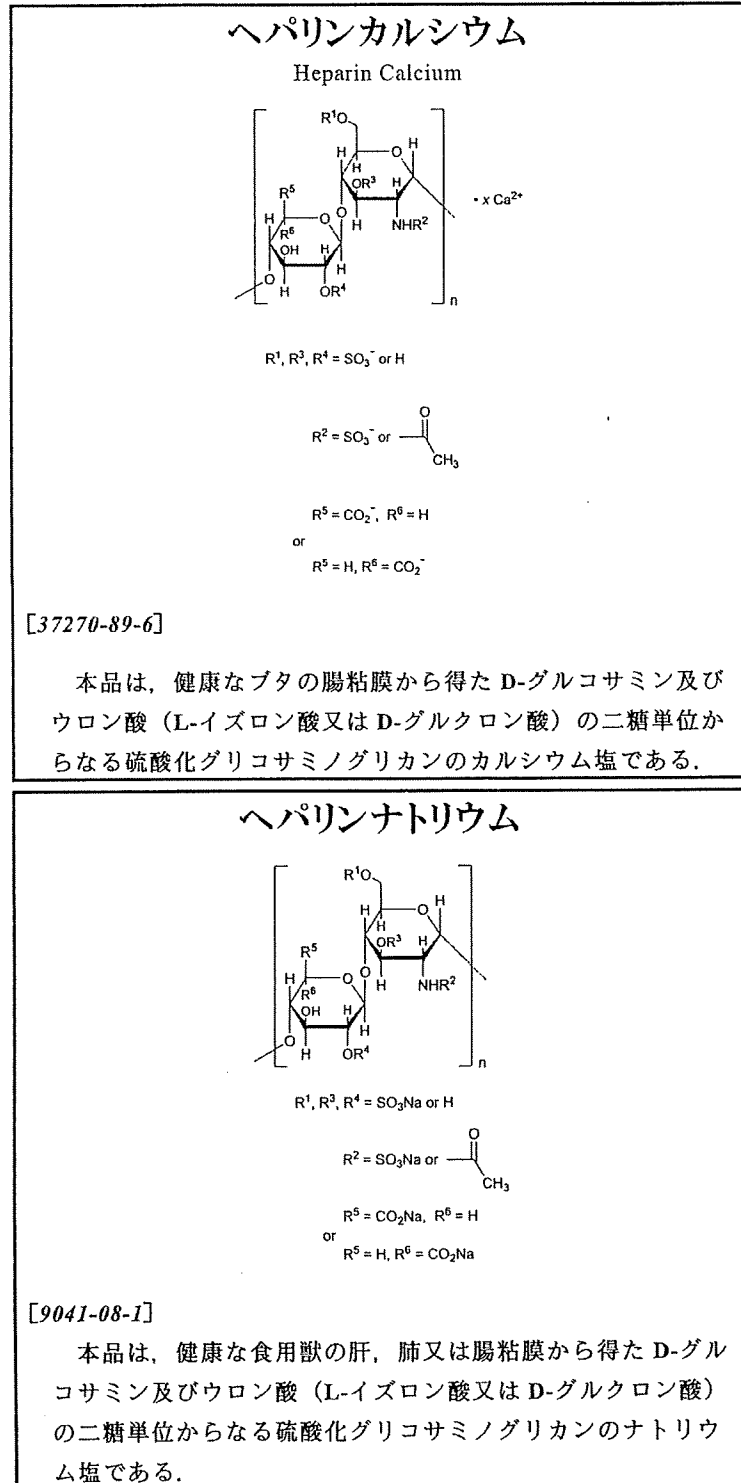


Fig. 10 JP15 の第 2 追補に記載予定のヘパリンカルシウム及びヘパリンナトリウム

**バソプレシン注射液**

Vasopressin Injection

本品は水性の注射剤である。

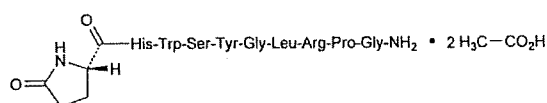
本品は健康なウシ又はブタなどの脳下垂体後葉から大部分の子宮収縮成分のオキシトシンを除いて得た血圧上昇成分のバソプレシン又は合成によって得たバソプレシンを含む。

Fig. 11 JP15に記載されているバソプレシン注射液

**ゴナドレリン酢酸塩**

Gonadorelin Acetate

酢酸ゴナドレリン

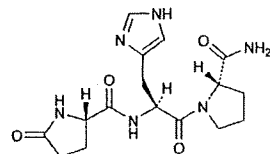


$C_{38}H_{73}N_{17}O_{13} \cdot 2C_2H_4O_2$  : 1302.39

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

**プロチレリン**

Protirelin



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

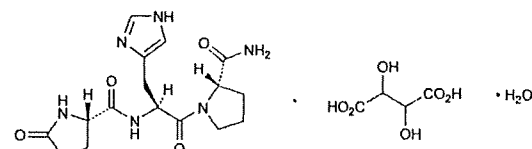
5-Oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-prolinamide [24305-27-9]

**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]

Fig. 12 JP15に記載されている下垂体ホルモン放出促進ペプチド類

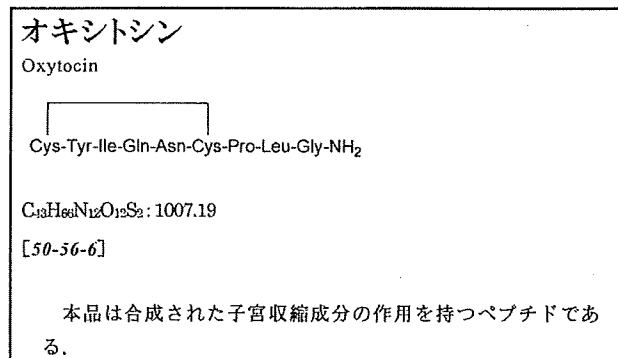


Fig. 13 JP15に記載されているオキシトシン

ン放出ホルモン誘導体であるゴナドレリン酢酸塩、及び、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン誘導体を示すサブシステム「-tirelin」を持つプロチレリン及びプロチレリン酒石酸塩水和物がJP15に記載されている (Fig. 12)。JP15では、これらのペプチド性医薬品は、すべて化学薬品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。

#### 4.8 -tocin：オキシトシン誘導体

「-tocin」は、オキシトシン誘導体類を示すシステムである。オキシトシンは、下垂体後葉から分泌されるホルモンで、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。JP15には、オキシトシンが記載されているが、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 (Fig. 13)。

#### 5. おわりに

以上、JP15に記載されている生物薬品について本質（構造）情報の記載状況を調査し、改正すべき点を検討した。JANに登録されている生物薬品の数は毎年増加しており、遠からずこれらが順次JPに記載されていくと考えられる。今後は、これら生物薬品の名称関連事項（日本名、英名、別名、化学名、

構造式、基原の項に含まれる構造情報など）について、JANの記載事項との整合性をとりつつ整備していく必要があると考える。

本調査研究を遂行するにあたって、厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等の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」の分担研究費の一部を利用した。主任研究者の国立医薬品食品衛生研究所川西 徹先生に深謝いたします。

#### 文 献

- 1) 宮田直樹, 中野達也, 川崎ナナ, 内田恵理子, 瀧明子, 長谷川成子, 山本美智子: 医薬品研究, 35(12), 627-637 (2004).
- 2) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長: 「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, 薬食審査発第0313001号, 平成21年3月13日.
- 3) 「The use of stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances」WHO/PSM/QSM/2006.3, (<http://www.who.int/medicines/services/inn/RevisedFinalStemBook2006.pdf>)
- 4) INN Working Document 05.179, 「International Nonproprietary Names (INN) For Biological And Biotechnical Substances (A Review)」, 08/11/2007 ([http://www.who.int/medicines/services/inn/CompleteBioRevdoc%2008-11-07\\_2\\_.pdf](http://www.who.int/medicines/services/inn/CompleteBioRevdoc%2008-11-07_2_.pdf))