

201132027A

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

医薬品の製造・品質管理の高度化と国際化に対応した  
日本薬局方の改正のための研究

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 川西 徹

平成 24 (2012) 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

医薬品の製造・品質管理の高度化と国際化に対応し  
た日本薬局方の改正のための研究

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 川西 徹

平成 24 (2012) 年 4 月

## 目次

|      |   |    |
|------|---|----|
| I.   | 総括研究報告 .....                                  | 1  |
|      | 医薬品製造・品質管理の高度化と国際化に対応した日本薬局方の改正のための研究<br>川西 徹 |    |
| II.  | 分担研究報告  |    |
|      | 1. 局方国際調和の促進に関する研究 .....                      | 9  |
|      | 川西 徹  |    |
|      | 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 .....           | 17 |
|      | －NMR法による高次構造を有する医薬品の品質評価手法の開発－<br>奥田 晴宏       |    |
|      | 3. 生物薬品の試験法及び各条規格の改正に関する研究 .....              | 33 |
|      | 川崎 ナナ   |    |
|      | 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 .....             | 41 |
|      | －PCR法によるアキョウの基原動物種鑑別法の検討－<br>丸山 卓郎            |    |
|      | 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 .....            | 51 |
|      | 阿曾 幸男   |    |
|      | 6. 理化学試験法の改正に関する研究 .....                      | 63 |
|      | 四方田 千佳子                                       |    |
|      | 7. 製剤および製剤試験法の改正に関する研究 .....                  | 71 |
|      | 川西 徹  |    |
|      | 8. 医薬品の名称、化学名及び構造式の改正に関する研究 .....             | 77 |
|      | 宮田 直樹   |    |
| III. | 研究成果の刊行に関する一覧表 .....                          | 85 |
| IV.  | 研究成果の刊行物・別刷                                   |    |

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)  
総括研究報告書

医薬品の製造・品質管理の高度化と国際化に対応した日本薬局方の改正のための研究

主任研究者 川西 徹 国立医薬品食品衛生研究所 副所長

医薬品の製造・品質管理の高度化，および原料供給・製造・流通の国際化は著しく，我が国の公的医薬品規格基準書である日本薬局方はこのような医薬品を巡る環境の変化に対応した改正が必要である．本研究は局方改正原案の作成に中心的に係わっている専門家から研究班を構成し，適宜分野横断的な協力を取り入れながら薬局方改正関連の課題解決のための研究をおこなった．その結果，

1. 局方国際調和関連：平成23年度末での日米欧三薬局方調和検討会議（PDG）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まとめた．国際調和では地域間の規制の違いに起因する調和困難な問題が残り，局方国際調和を一層進めるためには新たなストラテジーが必要とされる
2. 化学合成医薬品関連：NMR測定法のなかで，高次構造の違いを観測できる分析手法であるNOESYスペクトルの比較によって，高分子医薬品の高次構造解析手法を開発した．
3. 生物薬品関連：生体からの抽出から化学合成に製法がシフトしている局方バソプレシンに適した純度試験および定量法に関する検討を行い，理化学的手法を用いた不純物試験法の設定における問題点を抽出した．
4. 生薬関連：偽物や粗悪品の流通が指摘されている生薬アキョウの基原動物種鑑別法として，cytochrome b領域をターゲットとした，ロバ，ウマ，ウシ，ブタを特異的に検出するPCR条件を確立し，今後確認試験に応用可能であることを示した．
5. 医薬品添加物関連：国際調和が難航している医薬品添加物D-マンニトール各条案における，結晶多形および水分含量測定法について検討を行い，調和にあたっての技術的な問題点を整理した．
6. 理化学試験法関連：元素分析法としてICP-MSを日局一般試験法に導入するために，EP, USPの一般試験法，およびJIS試験法と日局採用案について，国際調和を視点に入れて比較検討した．
7. 製剤および製剤試験法関連：日局における容器・包装関連事項について，分類，用語，および試験法等，今後解決を図るべき問題点をまとめた．
8. 医薬品名称関連：日局医薬品名称における問題点の一つである別名について，その設定理由を含めまとめ，妥当な名称設定方針について考察した．

## 分担研究者

|        |                           |       |                          |
|--------|---------------------------|-------|--------------------------|
| 奥田晴宏   | 国立医薬品食品衛生研究所<br>薬品部 部長    | 長谷川式子 | 国立医薬品食品衛生研究所<br>有機化学部    |
| 川崎ナナ   | 国立医薬品食品衛生研究所<br>生物薬品部 部長  | 栗原正明  | 国立医薬品食品衛生研究所<br>有機化学部 部長 |
| 丸山卓郎   | 国立医薬品食品衛生研究所<br>生薬部第一室 室長 |       |                          |
| 阿曾幸男   | 国立医薬品食品衛生研究所<br>薬品部第二室 室長 |       |                          |
| 四方田千佳子 | 国立医薬品食品衛生研究所<br>薬品部第一室 室長 |       |                          |
| 宮田直樹   | 名古屋市立大学大学院<br>薬学研究科 教授    |       |                          |

## 研究協力者

|       |                             |
|-------|-----------------------------|
| 濱本博幸  | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医薬品基準課長  |
| 高山一成  | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医薬品基準課   |
| 丸山良亮  | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医薬品基準課   |
| 徳永裕司  | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医薬品基準課   |
| 福原 潔  | 国立医薬品食品衛生研究所<br>有機化学部 室長    |
| 大野彰子  | 国立医薬品食品衛生研究所<br>有機化学部 主任研究官 |
| 原園 景  | 国立医薬品食品衛生研究所<br>生物薬品部主任研究官  |
| 高久明美  | 国立医薬品食品衛生研究所<br>生物薬品部研究員    |
| 中川ゆかり | 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団       |
| 高橋知子  | 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団       |
| 糸田幸恵  | 国立医薬品食品衛生研究所<br>生薬部流動研究員    |
| 小椋康光  | 昭和薬科大学薬学部 教授                |
| 加藤くみ子 | 国立医薬品食品衛生研究所<br>薬品部 室長      |
| 瀧 明子  | 国立医薬品食品衛生研究所<br>有機化学部       |

## A. 研究目的

医薬品を巡る環境は時々刻々と変化をしており、医薬品の製造・品質管理の環境も変化を遂げている。製造面でみると、医薬品原料の供給先や製造場所は、国内企業の製品の場合でも国外にあるというケースは少なくない。一方医薬品の品質管理の面では、使用される分析技術の進歩は著しく、また品質管理の方法としても、最終製品の規格試験にかわり、製造工程管理あるいは試験を導入する製品が増えている。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、時代に即応する改正が求められており、第16改正日本薬局方作成（日局16）の基本方針では、(1)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；(2)国際調和の推進と日本薬局方の国際化の推進が最重要課題として謳われており、この方針は日局17でも引き継がれるものと考えられる。

局方の一般試験法は、普遍性が高く評価が定まった方法が採用されている。各条収載にあたって、新しい試験法があるにも関わらず、その試験法が一般試験法に採用されていない場合、古い試験法のままに各条試験が設定されることも多い。また、新しい医薬品では、局方一般試験法に未採用の新しい分析法による品質管理が行われている場合も少なくなく、そのような場合は医薬品の各条収載審議は長時間が必要となる。そこで本研究は信頼性の高い新しい試験法の局方一般試験法への導入、さらには一般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、時代に即応した通則、名称命名法、参考情報等の改正である。第三の焦点は、医薬品原料の供給や製造の国際化への対応としても重要な局方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中心的に係わっている専門家から構成され、(1) 国際調和の検討、(2) 化学薬品各条ならびに試験法の検討、(3) 生物薬品関連の試験法の検討、(4) 生薬に適した試験法の検討、(5) 医薬品添加剤に関する検討、(6) 理化学試験法の検討、(7) 製剤総則および製剤試験法の検討、(8) 医薬品名称原則の改正、の各分野の課題について、適宜横断的な協力をを行いながら、以上の目的を達成するための研究を実施する。

## 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

各種動物由来のインスリンを用いて、<sup>1</sup>H-NMR および NOESY スペクトル測定を行うとともに、NOESY スペクトルの差スペクトルを作成し、高次構造の差の検出法の検討を行った。

### 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

\_\_バソプレシンとして、日局バソプレシン標準品、バソプレシン原薬 A 並びにピトレシン注射液 20 (第一三共株式会社)を用い、LC/UV および LC/MS を用いて不純物の比較検討等をおこなった。

### 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

アキョウについて、PCR 法で由来の動物種を判別する方法を確立するとともに、市販品について異種動物由来のアキョウの混入について調べた。

### 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

国内に流通する α 形 (PEARLITOL100SD, Lot. E050D, ROQUETTE 社製)、β 形 (PEARLITOL50C, Lot. E-566C, ROQUETTE 社製) および δ 型 (Parteck Delta M, M659535 118, Merck 社製) の D-マンニトールについて、再結晶化の方法、および水分測定法の検討を行った。

### B-6：理化学試験法の改正に関する研究

分析結果に大きな影響を及ぼすと想定される ICP-MS に関する以下の項目について、日局 16 第一追補収載案 (以下、JP)、USP、EP 及び JIS の間で比較した。以下の 1)~5) は装置構成要件を、6)~11) については装置の最適化や分析条件に関する項目を挙げた。

<比較検討項目>

1. ICP-AES との併記について
2. 試料導入部構成
3. hyphenation
4. 質量分離部構成
5. コリジョン・リアクションセルの収載
6. 2 価イオン生成比
7. 酸化物イオン生成比
8. 分析上必要とする感度
9. 分析上必要とする直線性
10. 分析上必要とする再現性
11. 分析に用いるべき水

### B-7：製剤および製剤試験法の改正に関する研究

日本薬局方、ICH 品質ガイドライン、薬事法、およびこれらの解説、さらにはウェブ等における情報を調査し、現行薬局方の容器・包装に関する問題点を調査した。

### B-8：医薬品の名称、化学名及び構造式の改正に関する研究

日局 16 に収載されている医薬品 (生薬を除く) 721 品目の名称 (日本名および別名) について、精査するとともに、JP 収載品目間での不整合を調べ、修正が必要な品目を調査した。

### (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,倫理面の問題はない。

## C. 研究結果

局方改正に関係する各領域の課題について検討し,以下のように改正にむけた基礎資料,基礎データ,あるいは参考資料となる成果が得られた。

### C-1: 局方国際調和の促進に関する研究

局方国際調和の進捗状況と課題をまとめた。平成23年度は2回のPDG会議が開かれ,(1)PDGでは,一般試験法「微量熱量分析」が新規に国際調和し(日局は調和に不参加),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計項目数は,一般試験法35項目中28項目,医薬品添加物62項目中41項目となった;(2)改定項目数は一般試験法が2,医薬品添加物が5であった;(3)新規調和項目として医薬品添加物イソマルトが採択され(日局は不参加),調和作業が開始された;(4)既存の国際調和文書に関する改定については,一般試験法ではタンパク質定量法,製剤均一性試験法,注射剤の不溶性微粒子試験法の検討が開始された。調和が難航している課題の原因としては,局方の規制における役割の違い,規制状況の地域的な違い等があげられる。

### 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

局方医薬品の特性解析手法および医薬品の品質管理への応用を視野にいれて,高次構造を有する高分子医薬品のNMR法による特性解析法を検討した。アミノ酸配列が異なる3種のインスリン(ヒト,ウシ,ブタ)をモデル化合物として用いた。幾つかのNMR測定法のなかで,高次構造の違いを観測できる分析手法であるNOESYスペクトルを測定し,比較対象の2種のNOESYスペクトルについてNOESY差スペク

トルを算出し,異なるNOEピークを検出・同定することにより高次構造の違いを判別することに成功した。本解析手法による高次構造分析へのアプローチは,ペプチド性医薬品のみならず他の高分子医薬品の解析への評価手法に有用であることが示唆された。

### C-3: 生物医薬品の試験法及び各条規格の改正に関する研究

日局16各条バソプレシン注射液の純度試験,及び定量試験はインビボバイオアッセイが設定されている。前者は脳下垂体由来バソプレシンへの生体由来不純物の混入を調べる目的で設定されたものと思われるが,現在原薬はペプチド合成により製造されており,製法に適した純度試験を設定すべきである。定量試験に関しても,USPではHPLCを用いた試験を設定しており,日局も理化学的試験法の導入を検討する時期にきている。そこで,適切な純度試験及び定量試験を策定のための検討を行った。日局バソプレシン標準品(Lot VAS01)の不純物プロファイルは,別に測定したバソプレシン原薬のものとなっており,定量法をバイオアッセイから理化学的試験法に置き換える際に乖離が生じる可能性があることが示唆された。HPLC/UVによるバソプレシン不純物試験に用いる溶離液の添加物として,リン酸塩が適していることを確認した。また,合成バソプレシンに含まれる不純物のプロファイルを明らかにし,バソプレシンの純度試験では,アミノ酸配列の異なるペプチドだけでなく,酸化体及び分子間S-S結合形成物の評価が可能な分析法を採用すべきであることが示唆された。

### C-4: 生薬の試験法及び各条規格の改正に関する研究

ロバ由来の生薬であるアキョウの基原動物種鑑別法として,cytochrome b 遺伝子領域の塩基配列の違いを利用したPCR法を検討した。イオン交換樹脂カラムを用いた方法で抽出したアキョウDNAから,cytochrome b 領域の増幅が可能であることを確認した後,cytochrome

b をターゲット領域としたロバ、ウマ、ウシ、ブタ DNA を特異的に検出する PCR 法をそれぞれ確立した。これらの方法をロバ由来であることが確認されているアキョウに適用したところ、ロバ特異的検出 PCR でのみ増幅産物が得られた。また、ウシ DNA の検出限界を調べたところ、少なくとも 0.1% の混入を検知できたが、混入量について定量性はみられなかった。本方法をアキョウ市場品 8 製品に適用した結果、すべての製品から、ロバ及びウシ特異的検出 PCR で増幅産物が確認されたことから、本研究で使用したアキョウは、原材料としてウシが混入されている、もしくは製造過程で非意図的なコンタミネーションが起こっている可能性が示唆された。以上のことから、本方法は、他の動物を基原とした偽物や粗悪品の流通が指摘されているアキョウ製品の、基原動物種鑑別法の一つとして有用であると思われるが、ロバに対する他の動物種混入量に関する定量法については、今後検討が必要であると考えられる。

#### 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

医薬品添加物各条の国際調和が進められている D-マンニトールの試験法のうち、調和作業が膠着状態にある赤外吸収スペクトル再測定サンプルの再結晶化法と水分に関する試験（乾燥減量 vs カールフィッシャー法による水分測定）について、国内流通サンプルを用いて実験を行い、調和に向けた方策を考察した。再結晶化法については欧州薬局方 (EP) の方法で再結晶化すると  $\alpha$  形、 $\beta$  形、 $\delta$  形の何れの結晶形の D-マンニトールからも  $\alpha$  型の結晶形の D-マンニトールが得られることが明らかとなった。しかし、試験条件が変動すると異なる結晶形の D-マンニトールが得られる場合があった。従って、 $\alpha$  形の D-マンニトールが再現性よく得られるように詳細な結晶化条件を調和文書に記載する必要があること、また、異なるバッチの D-マンニトールについて、再現性の確認を行うとともに、実験室間の再現性の確認が必要であると考えられた。水分に関する試験に関しては、

調和案には乾燥減量とカールフィッシャー法が設定されている。試料として用いた D-マンニトールの水分量が少なく、乾燥減量とカールフィッシャー法を定量的に比較することは困難であったが、両者に大きな差は見られなかった。D-マンニトールは通常の保存条件において吸湿性が非常に低いことから、水の特異的に測定するカールフィッシャー法を設定する根拠は不明であり、試験法の設定根拠を明確にする必要があると考えられた。

#### C-6：理化学試験法の改正に関する研究

日局 16 では、元素の分析法として、原子吸光光度法が一般試験法に、誘導結合プラズマ発光分光分析法 (ICP-AES) が参考情報に収載されている。しかし、USP や EP では既に元素の分析法として誘導結合プラズマ質量分析法 (ICP-MS) が収載されており、JIS にも高周波プラズマ質量分析通則として、ICP-MS 及び同様の測定原理を有する分析法が収載されている。ICP-MS は、その高感度性や操作の簡便性から、今後、医薬品各条の確認試験や純度試験に多用されることが期待され、国際調和が求められる分析法である。そこで、USP、EP 及び JIS に収載されている ICP-MS に関する試験法と日局に収載予定の ICP-MS の試験法との比較を行い、日局 16 第一追補の一般試験法に ICP-MS を収載するために、必要な装置要件、測定に際して求められる装置の最適化条件などをまとめた。日局では汎用型の ICP-MS を使用した分析に焦点を絞り、最新の技術を取り入れて、実際の確認試験や純度試験に使用されることを想定した試験法となっている。国際調和を図る際にも日局の試験法が汎用性や実効性において最も的確であると考えられた。

#### C-7：製剤総則ならびに製剤試験法の改正に関する研究

容器・包装は医薬品の品質確保において重要な要素の一つである。しかし日局で用いられている容器・包装の用語と新薬が対象であ



るICH-品質ガイダンスで用いられている用語では相違点が多い。したがってICHガイダンスを基準に承認された新薬を日局に収載する場合に問題が生じる可能性があり、何らかの手当が必要と考えられる。さらに容器・包装に関する試験法についても輸液用ゴム栓試験法における動物を用いる急性毒性試験等、早急に試験法の改定を図るべき問題点がある。

#### C-8：医薬品の名称，化学名及び構造式の改正に関する研究

日局収載医薬品など，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，ケミカル・アブストラクツ・サービス(CAS)登録番号（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，医薬品の製造・品質管理の高度化と国際化に対応するために必要な検討事項を抽出し，今後の日局の改正作業に資することを目的とする。今年度は，日局16に収載されている医薬品の名称，特に日本名別名について整理した。これらの別名の多くは日局における日本名の命名ルールの変更にともなって生じたものであり，変更時には設定の意義はあった。しかし，このような別名システムは欧米局方にはなく，今後も維持しなければならない必然性はなく，整理，削除することが必要と考えられた。

#### D. 研究により得られた成果の今後の活用

- (1)国際調和関連：各課題について国際調和に臨む際の日局の基本方針となる
- (2)化学合成医薬品関連：ペプチド性医薬品を含む高分子医薬品の高次構造が関わる品質特性の確認試験等への応用が期待される
- (3)生物薬品関連：現在の製法にあわせた局方バソプレシン各条の純度試験や定量法の改正に向けた基礎データとなる

(4)生薬関連：多種の動物起原のものの混入等，偽物や粗悪品の流通が指摘されているアキョウ製品の簡便な基原動物種鑑別試験に応用される

(5)医薬品添加剤関連：調和が難航しているD-マンニトールの国際調和の成功に直結する基礎データとなる

(6)理化学試験法関連：元素分析法の一つとしてICP-MSを日局一般試験法に導入するための基礎資料となる

(7)製剤および製剤試験法関連：日局における合理的な容器・包装体系の作出に役立つ

(8)医薬品名称関連：日局収載医薬品の一般名称における問題点の一つである別名を整理する上での基礎資料となり，適切な医薬品名称の体系の構築が促進される。

以上 本研究の成果は，局方改正原案作成に直接反映され，（1）局方医薬品の試験に用いられる試験法の高度化；（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日局が主導的な役割を果たす上で有用である。

#### E. 健康危険情報

特になし

#### F. 研究発表

##### 1.論文および総説

- 1) Sakai-Kato K, Ota S, Hyodo K, Ishihara H, Kikuchi H, Kawanishi T. Size separation and size determination of liposomes. *J.Sep.Sci.* **20**, 2861-2865, (2011).
- 2) Izutsu, K., Yomota, C., Kawanishi, T.: Stabilization of liposomes in frozen solutions through control of osmotic flow and internal solution freezing by trehalose, *J Pharm Sci.*, **100**, 2935-44 (2011)

- 3) Miyazaki, T., Aso, Y., Kawanishi, T.; Feasibility of Atomic Force Microscopy for Determining Crystal Growth Rates of Nifedipine at the Surface of Amorphous Solids with and Without Polymers. *J.Pharm.Sci.*, 100, 4413-4420 (2011).
- 4) Izutsu, K., Yomota, C., Kawanishi, T.: Impact of heat treatment on the physical properties of noncrystalline multisolite systems concentrated in frozen aqueous solutions, *J. Pharmaceut.Sci.*, 100, 5244-53, (2011)
- 5) Sakai-Kato, K., Ota, S., Takeuchi, T., Kawanishi, T.: Size separation of colloiddally dispersed nanoparticles using a monolithic capillary column., *J Chromatogr A*, 1218, 5520-6, (2011)
- 6) Miyazaki, T., Aso, Y., Yoshioka, S., Kawanishi, T.: Differences in crystallization rate of nitrendipine enantiomers in amorphous solid dispersions with HPMC and HPMCP, *Int J Pharm*, 407, 111-8 (2011)
- 7) 川西徹 製剤総則の改正概要とその影響 ファームテックジャパン 27, 15-22 (2011)
- 8) 川西徹 第16改正日本薬局方の主な改正点 日本薬剤師会雑誌 62, 87-91 (2011)
- 9) Sakai-Kato, K., Ishikura, K., Oshima, Y., Tada, M., Suzuki, T., Ishii-Watabe, A., Yamaguchi, T., Nishiyama, N., Kataoka, K., Kawanishi, T., Okuda H.: Evaluation of intracellular trafficking and clearance from HeLa cells of doxorubicin-bound block copolymers, *Int J Pharm*, 423, 401-409 (2012)
- 10) 川西徹 日本薬局方の今とこれから ファルマシア 48, 119-123 (2012)
- 11) 川西徹 医薬品の品質を巡る話題ー化学合成医薬品に関わるレギュラトリーサイエンスーレギュラトリーサイエンス誌 2, 67-73 (2012)
- 12) A. Ohno, T. Kawanishi, H. Okuda, K. Fukuahra, A New Approach to Characterization of Insulin Derived from Different Species Using <sup>1</sup>H-NMR Coupled with Multivariate Analysis, *Chem. Pharm. Bull.* 60 (3) 320-324 (2012)
- 13) Ryosuke Kuribayashi, Noritaka Hashii, Akira Harazono, Nana Kawasaki: Rapid evaluation for heterogeneities in monoclonal antibodies by liquid chromatography/ mass spectrometry with a column-switching system. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, in press
- 14) S. Nakazawa, N. Hashii, A. Harazono, N. Kawasaki: Analysis of oligomeric stability of insulin analogs using hydrogen/deuterium exchange mass spectrometry, *Anal. Biochem.*, 420, 61-67(2012)
- 15) R. Kuribayashi, S. Nakazawa, N. Kawasaki: N-glycan profiling by LC/MS. Glycoscience Protocol Online Database (GlycoPOD). <http://jcgddb.jp/GlycoPOD/protocolListShowaction>
- 16) 橋井則貴, 原園 景, 川崎ナナ: バイオ医薬品の品質・安全性評価シリーズ (第1回) バイオ医薬品の物理的・化学的性質解析の現状, *ファームテックジャパン*, 27(13), 99(2633)-104(2638) (2011)
- 17) 新見伸吾, 石井明子, 川崎ナナ: バイオ医薬品の品質・安全性評価シリーズ(第4回) バイオ医薬品の不純物の評価(2), *ファームテックジャパン*, 28(4), 113-119 (2012)
- 18) 新見伸吾, 石井明子, 川崎ナナ: バイオ医薬品の品質・安全性評価シリーズ(第3回) バイオ医薬品の不純物の評価(1), *ファームテックジャパン*, 28(3), 43-48 (2012)
- 19) 中澤志織, 橋井則貴, 鈴木琢雄, 多田 稔, 石井明子, 川崎ナナ: バイオ医薬品の品質・安全性に関する最近の話題ー特性解析の新しい位置づけと重要性, *レギュラトリーサイエンス学会誌*, 2(1), 21-30 (2012)
- 20) 四方田千佳子, 一般試験法の改正・理化学試験法, *薬局*, 62, 58-64(2011)
- 21) Y. Anan, S. Tanabe and Y. Ogra: Comparison of selenoneine found in marine organisms with selenite in the interaction with mercury compounds *in vitro*. *J. Toxicol. Sci.* 36, 725-731 (2011)
- 22) T. Miyayama, Y. Ishizuka, T. Iijima, D. Hiraoka and Y. Ogra: Roles of copper chaperone for superoxide dismutase 1 and

metallothionein in copper homeostasis. *Metallomics*, 3, 693-701(2011)

23) Y. Anan, T. Mikami, Y. Tsuji and Y. Ogra, Distribution and metabolism of selenohomolanthionine labeled with a stable isotope. *Anal. Bioanal. Chem.*, 399, 1765-1772(2011)

## 2. 学会発表

- 1) Ohno, A., Kawanishi, T., Okuda, H., Fukuhara, K., New approach for quality evaluation for insulins derived from different species using <sup>1</sup>H NMR coupled with multivariate analysis, 242th American Chemical Society National Meeting & Exposition, (2011.8) (Denver, CO, USA)
- 2) Ohno, A., Kawanishi, T., Okuda, H., Fukuhara, K., A New NMR-based Quality Evaluation of Biopolymer Drugs, 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (2011.11) (Shinjyuku-ku, Tokyo)
- 3) R. Kuribayashi, N. Hashii, A. Harazono, N. Kawasaki: Assessment of the glycan heterogeneity of monoclonal antibodies by LC/MS with a column-switching system: Application for process analytical technology., 8<sup>th</sup> World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, (Mar. 19-22, 2012), Istanbul, Turkey
- 4) A. Harazono, N. Hashii, N. Kawasaki: Comparison of mass spectrometric glycoform profiles of innovator and biosimilar erythropoietin product, USP Science & Standards Symposium on Biologics & Biotechnology, (Oct. 3-6, 2011), Seattle, USA
- 5) 川崎ナナ: バイオ医薬品開発動向と課題. 日本薬学会第 132 年会シンポジウム(2012, 3,28-31) 札幌
- 6) 桑田幸恵, 丸山卓郎, 蔡少青, 合田幸広:

DNA 情報を利用したアキョウの基原動物種鑑別法の検討 (2012 年 3 月 29 日-31 日, 札幌)

- 7) 阿曾幸男, 宮崎玉樹, 奥田晴宏: D-マンニトールの結晶多形に及ぼす結晶化温度の影響 日本薬剤学会 第 27 年会(2012.5)
- 8) Y. Ogra and T. Miyayama: Elucidation of roles of a copper-regulating protein, COMMD1, by combination of molecular biological techniques and speciation. IUPAC International Congress on Analytical Sciences 2011 (ICAS2011), May 22-26, 2011, Kyoto, Japan
- 9) Y. Ogra, Y. Ishizuka, T. Iijima, T. Miyayama and D. Hiraoka: Roles of copper chaperone for superoxide dismutase 1 in copper homeostasis. The 2011 International Symposium on Metallomics (ISM2011), Jun 15-18, 2011, Münster, Germany.
- 10) Y. Ogra: Metabolism of selenium and tellurium in selenium-accumulating plants. The 5th International Conference on Metals and Genetics. September 04-08, 2011, Kobe, Japan.

## G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし

厚生科学研究費補助金（医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業）  
医薬品の製造・品質管理の高度化と国際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

### 局方国際調和の促進に関する研究

分担研究者 川西 徹（国立医薬品食品衛生研究所）  
研究協力者 濱本博幸（医薬品医療機器総合機構医薬品基準課長）  
協力研究者 高山一成（医薬品医療機器総合機構）  
協力研究者 徳永裕司（医薬品医療機器総合機構）  
協力研究者 丸山良亮（医薬品医療機器総合機構）

#### 研究要旨

薬局方の国際調和及び規制当局による薬局方の国際間の受入れを推進することを目的に研究を行った。すなわち、国際的な動向をふまえつつ、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薬局方検討会議（PDG：Pharmacopoeial Discussion Group）活動を通じて三薬局方間の国際調和を進めるに必要な事項と方策について検討した。成果・結果は以下の通りである：

- 平成23年度は、2回のPDG会議が開かれ、
- (1) PDGでは、微量熱量分析が新規に国際調和に至った。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計項目数は、一般試験法35項目中28項目、医薬品添加物62項目中41項目となった。
  - (2) 改定項目数は、一般試験法が2、医薬品添加物が5であった。
  - (3) 既存の国際調和文書に関する改定については、一般試験法では、製剤均一性試験法、注射剤の不溶性微粒子試験法、かさ密度およびタップ密度測定法、タンパク定量法の4項目について検討が開始された。一方、医薬品添加物では、Isomaltの改定が採択された。
  - (4) 常設の活動が終了したICH Q4Bでの規制当局の受け入れのための活動については、製剤均一性試験法、エンドトキシン試験法、かさ密度及びタップ密度試験法はまもなく合意署名の予定であるが、製剤均一性試験法については、2%除外の問題について今後取込文書の確認が必要とされている。

#### A. 研究目的

医薬品原料供給、医薬品生産、医薬品流通のグローバル化に対応した医薬品の基準の

国際化の推進がうたわれているところから、薬局方の国際調和及び規制当局による薬局方の国際間の受入れを推進するための研究を目

的とする。

## B. 研究方法

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 : Pharmacopoeial Discussion Group) 活動を通じて三薬局方国際調和を進める。

## C. 研究結果及び考察

### 1. 薬局方検討会議 (PDG) 及び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 (ICH Q4B) に関する専門家会議の開催について

PDG は米国シンシナティと仏国ストラズブルにて、合計 2 回の会合をもった。一方、昨年度 10 月の福岡会議で ICH Q4B の常設活動は終了し、PDG の進捗に応じて、必要に応じたメールベースの活動に変わった。

### 2. PDG における国際調和の合意署名：署名年月 (日局収載予定年月) について

PDG において国際調和の署名がなされた新規項目、改定項目、誤記訂正項目、署名ページの改定項目及び調和対象とされた全項目の現時点での総計項目数は以下のとおりである。

なお、新規項目、改定項目、誤記訂正項目については、署名年月及び日局収載予定年月を示した。後者は括弧内に記載している。

この他、PDG 調和手順書の改定にも合意署名した。

#### (1) 新規項目

##### ① 一般試験法

- ・ 微量熱量分析 Microcalorimetry : Thermal Analysis で提案された調和案のうち、解説的な部分について切り分け、新たに作成された試験法である。JP は不参可を表明したため、EP/USP の二局間調和が進めら

れ、JP は全項目を(一)として、合意署名された。

##### ② 医薬品添加物

- ・ なし

#### (2) 改定項目

##### ① 一般試験法

- ・ **Bacterial Endotoxins** (エンドトキシン試験法) Revision 2 : 2011.6 JP16 第一追補 (2012.9) 収載予定  
(改訂内容: レフェリー試験等の改定)
- ・ **Bulk and Tapped Density** (かさ密度及びタップ密度測定法) Revision 2 : 2011.6 JP16(2011.3 収載済)および JP16 第一追補 (2012.9) 収載予定  
(改訂内容: 有効数字の整合、第 2 法: 測定値の差「2ml 未満」を「2ml 以下」に修正、専門用語の整合(2 箇所目の「cubic」の修正)

##### ② 医薬品添加物

- ・ **Dibasic Calcium Phosphate** (リン酸水素カルシウム水和物) Revision 1 : 2011.6 (JP16 第一追補 (2012.9) 収載予定)  
(改定内容: 改正箇所: 純度試験 (塩化物、硫化物)、定量法、試薬試液)
- ・ **Anhydrous Dibasic Calcium Phosphate** (無水リン酸水素カルシウム) Revision 1 : (JP16 第一追補 (2012.9) 収載予定)  
(改定内容: 改正箇所: 純度試験 (塩化物、硫化物)、定量法、試薬試液)
- ・ **Starch, Potato** (バレイショデンプン) Revision 2 : 2011.6 (JP16 収載済)  
(改定内容: 純度試験 二酸化イオウ、微生物限度)
- ・ **Starch, Wheat** (コムギデンプン) Revision 2 : 2011.6 (P16 収載済)

(改定内容: 純度試験 二酸化イオウ、微生物限度)

- ・ Carmellose (カルメロース) Revision 1: 2011.11 (P16 第二追補 (2014.3) 収載予定)

(改定内容: 化学名と確認試験 IR, 純度試験 塩化物, 硫酸塩の記載)

### (3) 訂正項目

#### ① 一般試験法

- ・ なし

#### ② 医薬品添加物

- ・ Benzyl Alcohol, (ベンジルアルコール) Corr. 1: 2011.6 (JP16 第一追補 (2012.9) 収載予定)

(改定内容: 定量法の試薬ピリジンの規格を変更)

- ・ Methyl paraben (Rev 1) (メチルパラベン) Correction 1: 2011.11 (JP16 第一追補 (2012.9) 収載予定)

(訂正内容: 確認試験法 IR)

- ・ Ethyl paraben (Rev 1) (エチルパラベン) Correction 1: 2011.11 (JP16 第一追補 (2012.9) 収載予定)

(訂正内容: 確認試験法 IR)

- ・ Propyl paraben (Rev 1) (プロピルパラベン) Correction 1: 2011.11 (JP16 第一追補 (2012.9) 収載予定)

(訂正内容: 確認試験法 IR)

### (4) 署名ページの改定項目

- ・ Uniformity of Dosage Units (製剤均一性試験法): 2011.6 (改訂内容: 2% exemption の規定に関して、署名ページの改定 (EP が Local requirement を記載) 本文の改定はない)

### (5) 国際調和した総計項目数/全項目数

- ① 一般試験法: 28項目/35項目
- ③ 医薬品添加物: 41項目/62項目

## 2. 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

2010年11月のICH福岡会議の運営委員会でPhRMAおよびFDAからQ4Bの活動終了の提案がされ、未完了の課題およびメンテナンス作業のための不定期な活動を残して、定期的なQ4B専門家会議は終了することとなった。ICH Q6A関連の試験法ではColourはQ4Bの評価対象から外され、各局への取り込みを確認しステップ4を待っている課題は以下の通りである。

### (1) 調和済み項目のQ4B評価

- ① Uniformity of Dosage Units (製剤均一性試験法): Q4Bでstep 4合意されるために、PDGは、既にT及びW-barの定義については合意していたが、2% exemption (25 mg/25%の閾値に達しない場合でも、有効成分の濃度のRSDが2%以下であれば質量偏差試験を採用できる)についてはUSPからは削除することとなり、この方向についてはQ4Bの了解がえられている。
- ② Bacterial Endotoxins (エンドトキシン試験法): PDGとQ4Bとのやりとりの結果、Q4Bにおいて、Step 4合意の文書案が作成されており、各局への取り込みの確認をもって合意署名の予定である。
- ③ Bulk and Tapped Density (かさ密度及びタップ密度測定法): Q4BにおいてStep 4合意の文書案が作成されており、各局への取り込みの確認をもって合意署名の予定である。

## 4. PDG調和文書の改定の状況

### (1) 一般試験法

- ① Uniformity of Dosage Units (製剤均一性試験): EPから製剤均一性試験の

適用除外とされる外用の皮膚適用製剤に「別に規定するものの他、液剤」を加えることが提案されている。JP16の新しい製剤総則の11・2の外用液剤では、外用の皮膚適用製剤の「液剤」については、製剤均一性試験を適用することされており、製剤均一性試験法の適用除外に液剤を追加した場合、不整合が生じることが懸念されている。

さらに、EPからSemi-solidで、One-doseあるいはmetered doseの容器に入れて経皮吸収的にsystematicな効果を期待している製剤について、製剤均一試験法を適用することを明示した改正が提示されていた。

USPから提案されている新たな統計処理を採用する件については、JPから具体的な改正案を策定の上、市場への影響を慎重に検討すべきと回答している。今回のPDG会議では、CPであるUSPがEPの提案を包含しつつ、Stage3案を作成し、PDGに提案することとされた。これに対してJPは、EPの提案はJP製剤総則との整合なども併せて検討する必要があるが、大筋では合意できる旨を口頭で説明し、Stage3案の提案を待つことを回答した。

- ② **Particulate Contamination** (注射剤の不溶性微粒子試験法)：USPから2010.10.11に改訂提案の論文が提供されていた。JPから、具体的な調和文書の改正案(および規格値)をもって国内の流通実態を調査し、大きな混乱を招くことのないよう慎重に対応をしていく必要があることを伝えた。EPからは、患者の安全対策の面からの考察が不足している旨が伝えられていた。

さらに追加して、USPから具体的な改訂提案が提出された(2011.7.25)。①大容量輸液に含まれる不溶性微粒子について、総量規定を導入する。②低容量製剤では10製剤をプールしての試験が必要とされているが、顕微鏡試験ではこの規定を削除する。③USPはFDAから依頼のあった内容について、USP<788>の改訂を先行して進める旨が説明された。

この改訂提案は先の論文との関連性が低いと考えられたため、USPに詳しい事情を問い合わせたところ、改訂提案の論文とは、独立した別の提案であることが説明された。JPは専門家委員会で審議の上、この新しい改訂提案へのコメントをすることを回答した。

- ③ **Bulk and Tapped Density** (かさ密度およびタップ密度測定法)：EPから、Method 1における100mLのシリンダーに関する規定の改正案が提案されていた。JP/USPはこの提案をRev.3として作業を開始することを了承し、EPからのstage4案の送付を待つ、意見公募を実施することとした。
- ④ **Protein Determination** (タンパク質定量法)：USPからケルダール法による窒素測定法を改定する提案があった。背景にはFDAからのメラミン等の異物混入対策の要請があったとのことである。EPから、具体的な改訂案を示すことが要望されたため、改訂の概要について予め文書にてEP/JPに送付されていた。JPは本試験法の記載内容はケルダール法以外の手法についても時代遅れとなっているものがあり、全体的に更新することを提案した。本項目については、USPがCPとして改訂作業

を進めることが了承された。

## (2) 医薬品添加物

① Saccharin, Calcium (サッカリンカルシウム) : 本品目の流通が米国のみであることから、PDG の調和項目から削除されることが了承された。

② Calcium Carbonate (カルシウムカーボネイト) : JP が CP として、EP との二局間の調和案を取りまとめていくことを表明した。EP はこの提案を受け入れ、JP が CP として今後の調和作業を進めることとされた。

③ Glycerol Monostearate : 日米欧のそれぞれの地域で流通している物質が異なることが判明しているため、USP はそれぞれの物性に対応した試験法を設定するなどのアイデアを提供している。JP としては、物性が異なるため、規格の調和は現実的に不可能であることを説明し、調和を断念することを提案した。ただし、EP と USP の試験法に大きな違いがないことから、直ちに調和を断念せず、IPEC(国際医薬品添加剤協会)に各地域の流通実態の調査を依頼し、その結果を待つこととされた。その後、IPEC から今後、本品目について調和を推進する要望が低く、情報が集まっていないことが説明されたため、本品目については PDG での調和を断念することとされた。

④ Isomalt : JP では現在、薬添規(JPE)への原案作成を進めている関係から、PDG での調和作業にすぐに参加することは困難であることを説明した。ただし、将来的には JP への掲載する可能性もあり、情報を入手するため、全項目を(一)で署名することが前提であるが、PDG の調和項目に追加することを了承すると伝えた。その結果、本品

目は正式に PDG 調和項目として採用された。

⑤ Glucose monohydrate/Anhydrous : EP からの stage5A に対して、USP は 2010.12.11 に、JP は 2010.9.29 および 2011.8.22 に 2 回に分けて、回答を送付した。PDG 会議では、CP である EP から、JP コメントに対する対応について議論が提案され、懸案事項となっている①確認試験、②類縁物質の規格値、③水分測定、④標準品について、専門的な議論が展開された。①確認試験については、JP からの提案した IR 法の採用が認められ、水分量、HPLC の相対保持時間の 3 法を設定することで各局が調整することとされた。②の類縁物質については、JP から規格値を広げる提案について、EP は断固として受け入れ不可との姿勢を示し、JP が持ち帰り検討することとされた。③④についても、その場では決着つかず、相互の意見を確認するに留まった。

⑥ Mannitol : 懸案事項となっている、①確認試験 IR の再結晶化操作法、②水分測定について専門的な議論が展開された。1g の試料を用いる JP の再結晶化操作法は、標準品を用いる EP/USP では頒布量の問題から採用できないため、JP に数十 mg オーダーでの操作への改良、もしくは参照スペクトルの変更を検討するよう依頼され、持ち帰り検討することとされた。②水分測定については、溶解度の問題からカールフィッシャー試薬に(メタノール/ホルムアミド混液)を 50°C に加温して使用することが提案されているが、この点について USP から難色が示された。JP は引き続き、乾燥減量での規格設定を要望すること主張した。このため、EP が加温したホルムアミド混液を用いることの妥当性を示すデータを送付ことと



された。

- ⑦Hydroxyethylcellulose : 懸案事項となっている、①基原 添加物中の添加物の記載、②強熱残分の規格値について専門的な議論が展開された。本品には pH 調整剤としてリン酸類が添加されているが、日本では明確に添加を認めている承認品目がないことから、調和案からの削除を要望した。しかし、CP である EP から、基原での非調和は調和活動のインパクトを大きく下げること、グローバルで展開している品目にはすでに添加されている実態が、2009年に IPEC から指摘されていること、ユーザーへの情報公開および国際調和達成のために、これらの規格を JP でも受けるように強く要請された。JP としては、個別品目の審査時に添加物中の添加剤の妥当性が判断されることを前提として、厚生労働省と意見調整をすることとし、引き続き国内での検討を進める旨を回答した。

また、強熱残分の規格値については、日本の薬添規:1.0%、EP:4.0%、USP5.0%と日本と欧米で流通品の規格が大きくなるため、JP ローカル規定として1.0%を維持することを希望する旨を示した。CP である EP から stage5A での大幅な規格値の変更はルール違反であり、欧米での使用実績から JP でも 4.0%を受け入れるように要請された。この提案に JP が難色を示したため、EP から流通品の実測値調査が提案され、IPEC との合同会議で、正式に調査依頼がなされた。

- ⑧ Hydroxypropylcellulose, low substituted : 高置換型と同一の定量

法を、の低置換型にも設定することについて日本国内メーカーとの意見調整が難航し、JP 専門家委員会で低置換型には同一の定量法を設定しない方針とされた。本件については、2011.10.31に JP コメントを返信した。

この件について EP から、本件は IPEC として、同一の定量法を設定することの同意が得られているはずであり、IPEC Japan の加盟会社からこの段階で反対意見が出ることは理解し難いと指摘された。IPEC 合同会議で、この点について EP から IPEC 内部での意見調整を行うように依頼がなされた。翌日、IPEC から回答書が届き、高置換型と低置換型に同一の定量法を設定することについて異論があるわけではなく、ヒプロメロースの定量法の改訂時期と同時に設定することを希望するだけであるとの見解が示された。

- ⑨Petrolatum and Petrolatum, white : USP からの stage4rev1(2011.6.7)に対して、JP と EP のコメントが求められている。EP は検討に時間を要するため、2012.7 月頃の回答予定としている。JP では、融点の代替法として導入予定の Drop point という規格試験について、USP 側に詳細なデータを求めることを JP 専門家委員会で決議し、JP コメントを送付した。EP は回答予定時期を 2012.7 頃と連絡している。JP からは Drop point に関する情報提供を重ねて、依頼した。

## 5. 薬局方の国際調和に関する話題

- (1) 添加物各条における微生物限度の設定について

添加物中の添加剤については、個別品目である Hydroxypropyl cellulose において

JP の基本的方針を回答した。この中で、添加する化学物質を特定しないこと、一般的な「anti-caking reagent」記載を定義に記載すること、添加される化学物質に特異的な定量法などは調和文書には取り込まないことをコメントした。Hydroxypropyl cellulose に添加されている固化防止剤については、シリカ以外を含む製品は存在しないとの IPEC の調査結果から、シリカの定量法を調和案に盛り込むことが USP から提案された。ただし、JP に配慮し、基原には「suitable anti-caking agents」との一般的な記載をし、純度試験の項目として「シリカ」の定量法を設定すること、この部分を JP は（一）で署名することが提案された。JP としては、この USP の提案ならば受け入れ可能と判断し、この修正を取り込んだ stage4rev.3 の提案を待つと回答した。

#### (2) 金属不純物の純度試験

ICHQ3D は step2 に間もなく達する見込みであるため、USP は stage3 案を提出する準備を進めている。また、EP と USP の試験法は現時点でもかなりの部分で調和されているとの認識である。EP は、USP の提案のとおり stage3 の検討を開始することに同意した。JP は JP16 第一追補に向けて、国際調和を意識しながら ICP-MS の試験法を一般試験法に設定する予定であることを説明した上で、stage3 の検討を開始することに同意した。

#### (3) Prospective harmonization

EP/USP から、試行的に調和作業が進められた 4 つの原薬（モンテルカストナトリウムほか 3 品目）について、本プロジェクトを初回の薬局方改正作業まで広げることが説明された。ジェネリックが承認された際に、二つの地域間での調和をどの程度維持できるか、検討するとのことである。また、標準品のラベルに「調和標準品」と表示するかどうか、意見を調整している。このため、現時点では新たな調和品目への着手について、具体的な方針は決まっていない模様である。JP から、本プロジェクトへの参加について、国内で意見調整中である旨を説明した。

#### D. 結論

平成23年度は2回のPDG会議が開かれた。PDG 会議では、1項目の試験法が新規に国際調和に至った。改定項目数は、一般試験法2、医薬品添加物が5であった。これらは、2012年9月のJP16第一追補、2014年9月のJP16第二追補に収載予定である。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計項目数は、一般試験法35項目中28項目、医薬品添加物62項目中41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、常設の活動としては終了し、必要に応じたメールベースの活動に以降したが、当面製剤均一性試験法、エンドキシン試験法、かさ密度及びびタップ密度測定法が各局への取り組みの確認をまって step4 合意の予定である。

そのほか、三局での歩調を合わせることが困難なテーマについては、PDG の枠内（一局は局方取り込みを行わないことを前提）、あるいは枠外（Prospective Harmonization のように、一局は加わらないで調和を行うが、PDG の場で情報交換は行う）での二局間調和を行っている。

以上のように、日米欧の局方の国際調和を推進するPDG活動は順調に進捗している。しかし一方では、PDG での国際調和が、局方全体からすれば一部にとどまっており、国際調和のペースが遅いこと、また国際調和結果をみても、部分調和にとどまっていることなど、欧米の局方利害関係者を中心にPDG の活動に対する批判が顕在化しつつ

ある。ICH-Q4B の常設活動の終了の理由としては、当初の目標を達したことがあげられるものの、一方このような PDG 国際調和活動に対する不満があることも事実である。

また実際に、PDG 国際調和文書の規制当局の受入を議論する Q4B 活動の休止は、PDG での国際調和へのモチベーションにも微妙な陰となって影響しているとも思える。特に EP, USP はアジア圏、中南米圏等の経済力の高まりを反映して、PDG 以外の国際活動を活発化させている。このような状況下で、JPとしても、その国際活動についてみなおすべきタイミングが近づいているものと思われる。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Sakai-Kato K, Ota S, Hyodo K, Ishihara H, Kikuchi H, Kawanishi T. Size separation and size determination of liposomes. *J.Sep.Sci.* 20, 2861-2865, (2011).
- 2) Izutsu, K., Yomota, C., Kawanishi, T.: Stabilization of liposomes in frozen solutions through control of osmotic flow and internal solution freezing by trehalose, *J Pharm Sci.*, 100, 2935-44 (2011)
- 3) Miyazaki, T., Aso, Y., Kawanishi, T.: Feasibility of Atomic Force Microscopy for Determining Crystal Growth Rates of Nifedipine at the Surface of Amorphous Solids with and Without Polymers. *J.Pharm.Sci.*, 100, 4413-4420 (2011).
- 4) Izutsu, K., Yomota, C., Kawanishi, T.: Impact of heat treatment on the physical properties of noncrystalline multisolute systems concentrated in frozen aqueous solutions, *J. Pharmaceut.Sci.*, 100, 5244-53, (2011)
- 5) Sakai-Kato, K., Ota, S., Takeuchi, T., Kawanishi, T.: Size separation of colloidally dispersed nanoparticles using a monolithic capillary column., *J Chromatogr A.*, 1218, 5520-6, (2011)
- 6) Miyazaki, T., Aso, Y., Yoshioka, S., Kawanishi, T.: Differences in crystallization rate of nitrendipine enantiomers in amorphous solid dispersions with HPMC and HPMCP, *Int J Pharm*, 407, 111-8 (2011)
- 7) 川西徹 製剤総則の改正概要とその影響 ファームテックジャパン 27, 15-22 (2011)
- 8) 川西徹 第16改正日本薬局方の主な改正点 日本薬剤師会雑誌 62, 87-91 (2011)
- 9) Sakai-Kato,K., Ishikura, K., Oshima, Y., Tada, M., Suzuki, T., Ishii-Watabe, A., Yamaguchi, T., Nishiyama, N., Kataoka, K., Kawanishi, T., Okuda H.: Evaluation of intracellular trafficking and clearance from HeLa cells of doxorubicin-bound block copolymers, *Int J Pharm*, 423, 401- 409 (2012)
- 10) 川西徹 日本薬局方の今とこれから ファルマシア 48, 119-123 (2012)
- 11) 川西徹 医薬品の品質を巡る話題 - 化学合成医薬品に関わるレギュラトリーサイエンス- レギュラトリーサイエンス誌 2, 67-73 (2012)

### 2. 学会発表

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

分担研究課題 化学合成医薬品の試験法及び各条の規格の改正に関する研究  
－ NMR 法による高次構造を有する医薬品の品質評価手法の開発 －

分担研究者 国立医薬品食品衛生研究所薬品部 部長 奥田 晴宏

**研究要旨** 複雑な高次構造を有する局方医薬品の特性解析手法および医薬品の品質管理への応用として、物理化学的特性に基づいた品質評価手法の開発を目的とし、NMR 法による高次構造を有する医薬品の特性解析法を検討した。本研究では、複雑な高次構造を有する医薬品の一例として、アミノ酸配列が異なる 3 種の起源の異なるインスリン（ヒト、ウシ、ブタ）を用いて検証した。幾つかの NMR 測定法のなかで、高次構造の違いを唯一観測できる分析手法である NOESY スペクトルを測定し、比較する 2 種の NOESY スペクトルについて NOESY 差スペクトルを算出し、異なる NOE ピークを検出・同定することにより 2 種の高次構造の違いを判別することに成功した。本解析手法の高次構造へのアプローチは、ペプチド性医薬品のみならず他の高分子医薬品の解析への評価手法に有用であることが示唆される。

**研究協力者**

福原 潔 国立医薬品食品衛生研究所  
有機化学部 室長  
大野 彰子 国立医薬品食品衛生研究所  
有機化学部 主任研究官

**A. 研究目的**

近年、DDS 医薬品、抗体コンジュゲート医薬品など複雑な高分子から構成される医薬品が開発されつつある。これらの医薬品は、薬物の体内動態を時間的空間的に制御し、有効性を増大するとともに、副作用の軽減が期待されている。今後は公定書にもこのような新しい高分子医薬品が登場すると考えられる。

このような高分子の医薬品を設計する際には、分子の高次構造が医薬品の薬効、動態、安定性を左右する要因となるために、十分な評価が必要である。低分子では溶液状態の分子構造

は熱力学的に安定なコンフォメーションに一義的に定まるのに対して、高分子医薬品は高次構造を支配する要因が複雑であり、また高次構造の解析手法も適した方法が少ない。

特に、溶液状態での複雑な高分子医薬品の物理化学的特性の変動については、従来の分光学的試験法により検出することが難しく、品質管理の観点から高次構造の違いが薬効活性に及ぼす影響について、溶液中の高次構造の恒常性の検証が求められる。しかし、現在の試験法には高次構造の違いを評価すべく方法はなく、新たな試験法が開発が要求されている。

NMR は化合物の水素や炭素等の原子の特性から詳細な構造情報を入手できる唯一の手法であり、有機化学や天然物化学の分野において未知の化学物質の構造決定や同定に利用されている。

NMR 測定法は高次構造の違いを唯一観測で