

201235002B

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 22-24 年度 総合研究報告書

研究代表者 川西 徹

平成 25 (2013) 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 22-24 年度 総合研究報告書

研究代表者 川西 徹

平成 25 (2013) 年 4 月

目 次

I.	総合研究報告	1
	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	
	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	15
	早 川 堯 夫	
	川 西 徹	
	2. 化学医薬品の試験法及び各条規格の改正に関する研究	27
	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. 生薬の試験法及び各条規格の改正に関する研究	53
	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	61
	阿 曾 幸 男	
	6. 理化学試験法の改正に関する研究	69
	四方田 千佳子	
	7. 製剤総則ならびに製剤試験法の改正に関する研究	83
	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	91
	宮 田 直 樹	
	栗 原 正 明	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	97

IV. 研究成果の刊行物・別刷

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

研究代表者 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22-24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．24年度末でPDG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，医薬品添加物各条62項目中43項目となった．ICH Q4Bではエンドトキシン試験法がStep4合意署名されるとともに，合計12試験法がStep5に至り，Step4の合意署名を待つ試験は製剤均一性試験法のみとなった．
- 2. 化学合成医薬品関連** 医薬品の品質試験としてのNMR法の有用性について検討し，NMR法による(1)アミノ酸のわずかな置換が検出可能なペプチド性医薬品の特性解析手法 (2)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る高分子医薬品の高次構造解析手法 (3) 医薬品の純度試験(残留溶媒等)法 を提示した．
- 3. 生物薬品関連** LC-MSを用いたタンパク質性医薬品の確認試験の開発と標準化を目的とし，糖タンパク質の糖鎖LC/MS法の要件を明らかにするとともに，局方バソプレシン(化学合成)に適した純度試験および定量法を検討，さらに市販の各種エポエチン製剤を例に遺伝子組換え糖タンパク質の糖鎖不均一性の試験法としてLC/ESI/MSが有用であることを明らかにした．
- 4. 生薬関連** 一般用漢方210処方の見直しに合わせ，局方未収載のものについて局方収載による規格化を図るための研究を行い，(1)アキョウの主産地である中国の大手メーカーを現地視察し，各条設定上の課題をまとめ，(2)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PCR法による確認試験を提案，さらに(3)ベラドンナ総アルカロイドの各条案をまとめた．
- 5. 医薬品添加剤関連** 国際調和が難航している医薬品添加物の二酸化ケイ素，炭酸カルシウム，D-マンニトール，乳糖水和物について，おのおの調和にあたっての技術的な問題点を整理するとともに，その解決法を提案した．
- 6. 理化学試験法関連** 国際調和課題候補である色調の判定の試験法を検討し，色の機器測定は分光光度計に色の解析用ソフトを組み合わせて測定する方法で対応可能との結論を得た．引き続き元素分析法としてICP-MSを日局一般試験法に導入するために，EP, USP, JIS試験法について比較検討するとともに，USPの元素不純物試験法により市販製品の良好な分析が可能であることを明らかにした．
- 7. 製剤試験法関連** 日局16での製剤総則の大改正後に残された課題である，(1)非無菌製剤に関する微生物混入への配慮の考え方をまとめた；(2)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；(3)動的光散乱はヒト抗体医薬品の凝集体の相対含量の推定に有用であることを示した．
- 8. 名称関連** 日局収載医薬品の化学名および構造式について，日局16にむけて，国際調和の観点から局方全体の整合性を検討し，修正の必要な項目をまとめるとともに，日本薬局方名称データベース(JPDB)の利用状況の調査を行い，JPDBの今後の改良にむけた課題を考察した．

研究分担者		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
早川堯夫	近畿大学 薬学総合研究所長	蔡 少青	北京大学 教授
奥田晴宏	国立医薬品食品衛生研究所 (平成 22 年) 有機化学部部長	桑田幸恵	国立医薬品食品衛生研究所 生薬部流動研究員
川崎ナナ	国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 部長	浅野年紀	大正製薬株式会社
丸山卓郎	国立医薬品食品衛生研究所 生薬部第一室 室長	山田修嗣	アルプス薬品工業株式会社
阿曾幸男	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第二室 室長	保立仁美	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第一室
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	小椋康光	昭和薬科大学薬学部 教授
宮田直樹	名古屋市立大学大学院 薬学研究科 教授	中田裕二	日本食品分析センター 千歳研究所
栗原正明	国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部 部長	加藤くみ子	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 室長
研究協力者		大島裕希	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第四室
掛樋一晃	近畿大学薬学部 教授	山崎 壮	国立医薬品食品衛生研究所 食品添加物部 室長
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	瀧 明子	国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部
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	長谷川式子	国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部
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 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		
橋井則貴	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		
原園 景	国立医薬品食品衛生研究所 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 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		

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 17 改正日本薬局方(日局 17)作成の基本方針では、(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いる。

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

各種動物由来のインスリンを用いて、¹H-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。

TSP を含む CDCl₃ 溶液を用いて、100mM メタノールと 0.01-10mM トルエンを含む溶液を調整し、各溶液 700μl を NMR のサンプルチューブに導入して、¹H-NMR を測定した。スペクトルは位相調整した後、メタノールのメチル基(3.49ppm) のシグナルおよびトルエンのメチル基(2.36ppm) のシグナルについてピーク面積と S/N 比を求めた。

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

糖タンパク質のモデルとして、イデュルスルファーズを用い、LC/MS 及び LC/MS/MS 分析を行った。

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 を用い、LC/UV および LC/MS を用いてバソプレシン中の不純物の比較検討等をおこなった。

内外の各種エポエチン製剤およびそのバイオ後続品について LC-MS によってグリコフォームプロファイルを得て比較した。

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

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。

ベラドンナ総アルカロイドについて、薄層クロマトグラフィーによる確認試験法、重金属試験法等による金属測定を、HPLC 法による定量法を設定した。

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。さらに、国内に流通する乳糖水和物について澄明

性試験に適した溶解法を最適化した。

B-6：理化学試験法の改正に関する研究

日局色の比較液（USP の色の比較液と同じ）と EP の 2.2.2 Degree of Coloration of Liquid 収載の比較液を希釈し、希釈による色のパラメーターの変化について検討した。積分球方式の分光光度計（spectrocolorimeter）と通常の分析用の分光光度計（spectrophotometer）にて、光路長 10mm のセルを使用し、色のパラメーター L^* , a^* , b^* を測定した。

ICP-MS に関して、日局 16 第一追補収載案（以下、JP）、USP、EP 及び JIS の間で、装置構成要件や装置の最適化や分析条件を変えて比較した。さらに国内市場に流通している医薬品および添加剤 9 検体を試料として、USP<232>に定められた元素不純物試験（ICP-AES および ICP-MS）にて 4 元素（ヒ素、カドミウム、鉛、水銀）を分析、測定した。

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、EP および USP、ICH 品質ガイドライン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、非無菌製剤に関する微生物混入への配慮の基本的な考え方をまとめるとともに、現行薬局方の容器・包装に関する問題点を調査した。さらに、ヒト化モノクローナル抗体について、単量体、凝集体を様々な比で混合させた試料について、粒子径と相対光散乱強度を測定した。

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

JP16 収載医薬品（JP15 既収載品目および JP16 新規収載品目）の化学名および構造式について、米国薬局方（USP）および欧州薬局方（EP）の記載内容と比較検討するとともに、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。

<http://jpdb.nihs.go.jp/jp/> に公開されている JP16 名称データベース上への収載、既収載品の訂正、公開データの拡充、アクセス状況のについての調査、分析を行った。

（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. 研究結果および考察

C-1. 局方国際調和の促進に関する研究

平成 22-24 年における局方国際調和の進捗状況と課題を年度に従ってまとめた。

C-1-1 平成 22 年度は 2 回の PDG 会議及び ICHQ4B 会議が開かれ、(1) PDG では、各条品目「クロスポビドン」が新規に国際調和し、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 27 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) 新規調和項目の一般試験法としてクロマトグラフィーが採択され、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、一般試験法ではポリアクリルアミド電気泳動法、溶出試験法、エンドトキシン試験法、ペプチドマップ法の 4 項目について検討が開始され、このうち、溶出試験法は改定が合意に至った。一方、医薬品添加物では、エチルセルロースの改定が採択された；(5) Q4B 活動については、Q6A 関連 11 項目のうち、溶出試験法 Rev.2 が step4 として合意に達した。なお Q6A 関連に追加して取り上げられた 5 項目の試験法のうち、粒度測定法（ふるい分け法）、キャピラリー電気泳動法が step4 としてそれぞれ合意に達した；(6) Q4B での規制当局の受け入れのための活動については、当初の目標はほぼ達成したということを経由に、ICH 運営委員会において残された課題の処理およびメンテナンスのための Ad-hoc な活動を除いて Q4B 活動の終了が決定された。

C-1-2 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-1-3 平成 24 年度は、2 回の PDG 会議が開かれ、(1) 医薬品添加物各条としてゼラチン(ゲル化タイプ・非ゲル化タイプ)とマンニトール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計項目数は、一般試験法 35 項目中 28 項目、医薬品添加物各条 62 項目中 43 項目となった；(2) 6 つの医薬品添加物各条の改訂が合意した；(3) 一般試験法では、製剤均一性試験法等の改訂が引き続き検討され、一方医薬品添加物では Glucose Monohydrate/Anhydrous 等の各条改訂作業が進捗している；(4) ICH Q4B ではエンドトキシン試験法が Step4 合意署名されるとともに、合計 12 試験法が Step5 に至り、Step4 の合意署名を待つ試験は製剤均一性試験法のみとなった。

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 医薬品の新規品質評価手法の開発を目的として、¹H-NMR法に多変量解析法を組み合わせたペプチド性医薬品の品質解析手法の検討を行った。アミノ酸配列の異なる3種のインスリン（ヒト、ウシ、ブタ）について、それぞれ単一および2種と3種混合物を軽水中に混合した試料を調製して¹H-NMRを測定した後、スペクトル全体を規格化して主成分分析を実施した。その結果、3種のインスリンのアミノ酸配列の相違によるスペクトル変化を第一および第二主成分で特徴づける事に成功した。また、2種および3種インスリンの混合比を主成分分析から予測できることがわかった。本法は、僅かにアミノ酸配列の異なるインスリンを正確に識別でき、ペプチド性医薬品の確認試験、純度試験への応用も考えられる。

C-2-2 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置いて、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-2-3 医薬品の純度試験としてのNMR法の有用性について検討を行った。100mMのメタノール中に不純物モデルとして0.01~10mMの濃度のトルエンを加えた液を調整し、標準的な400MHzNMRで¹H-NMRスペクトルを測定した。その結果、検出限界と定量限界はNMR法では積算回数を増やすことにより広げることが可能となり、256回の積算では不純物濃度が原薬に対して0.01~0.05%まで定量性があることが明らかとなった。NMR法では試料に特別な前処理を必要としない為、NMRによる不純物分析法は医薬品の類縁物質とともに残留溶媒等の揮発性の有機化学物質の定量にも有効であることが示唆された。

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 糖タンパク質医薬品の糖鎖試験法策定のため、モデル糖タンパク質のLC/MSを実施し、グラフアイトカーボンを接続した糖鎖のLC/MS及びLC/MS/MSを用いた分析方法を示すとともに、分析にあたっての注意点をまとめた。さらに、ヘパリンへの過硫酸化コンドロイチン硫酸混入事件を契機とした米国薬局方や欧州薬局方のヘパリン各条の改正動向などを調査することによって、日局多糖類各条の確認試験、純度試験、示性値、力価試験法等の定量法の見直し及び新規収載における課題をまとめた。

C-3-2 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は異なっており、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-3-3 今後新規収載が増すと予想される遺伝子組換え糖タンパク質の糖鎖不均一性の試験法として LC/ESI/MS の有用性を評価するため、日本及び欧州にて販売されているエポエチン先行品及び後続品のグライコフォームの分析を行った。その結果、エポエチン先行品と後続品のグライコフォームの特徴 (シアル酸付加数とその分布、NeuGc の存在量、O-アセチル化の程度並びに O 結合型糖鎖付加状況) を明らかにし、各エポエチン製剤は、それぞれ特有の特徴を持つ異なったグライコフォームプロファイルを示すことを確認した。LC/ESI/MS によるグライコフォーム分析は、糖鎖の僅かな違いでも識別できることからグライコフォームに対する特異性が高く、糖鎖不均一性の管理方法として有用であることが示された。

C-4. 生薬の試験法及び各条規格の改正に関する研究

C-4-1 アキョウの局方収載に備え、主産地である中国の大手メーカーを現地視察した。その結果、想像以上に大規模な生産が行われ、懸案であった基原動物の管理についても、今回訪問したメーカーでは

中国国内に保有する飼育基地と連携が図られている様子が窺えた。一方で、偽物の流通に対して多くの対策が取られていることから、局方収載に際しては、確認試験法及び純度試験法の整備が必須であると思われる。中国では、将来的に DNA を用いた試験法の CP (中国薬局方) への導入を検討していることから、日本においても同様の検討を急ぐべきである。

C-4-2 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-4-3 局方優先収載候補品目であるベラドンナ総アルカロイドの局方収載原案の作成を目的として、性状、確認試験、純度試験、定量法、含量規格値について検討を行った。確認試験及び定量法につ医薬品の純度は、原料であるベラドンナコンや同種のアルカロイドを含有するロートコンの試験法を参考として試験法を設定した。純度試験は、重金属については当初第 2 法、ヒ素については第 3 法による試験を検討したが、いずれも添加回収試験において回収率が低いため、第 4 法を適用した。これにより、局方原案作成要領が定める添加回収率 70% 以上を確保出来

た。また、重金属試験は、試料が塩基性を有することを考慮し、中和の操作を加えた。含量規格値については、上記の定量法による各検体の測定値から、ヒオスチアミン、スコポラミン含量を、それぞれ規定するとともに、総アルカロイドとして、両者の和についても、規格値を規定する案をまとめた。総アルカロイドの規格値については、当初、99%以上とする意見があったが、定量法に用いられる標準品が天然物由来であり、不純物の含有の可能性が否定出来ないこと、2化合物の和により算出することに起因する数値状の誤差を勘案し、99.0-102.0%とする案をまとめた。

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 国際調和が進められている医薬品添加剤のなかで、複数の起原を有する二酸化ケイ素と炭酸カルシウムについて調和を行う上での問題点を考察した。また、医薬品添加剤中の金属性不純物の中で、鉄などの遷移金属イオンが製剤の保存安定性に及ぼす潜在的影響について調査した。その結果、(1)日局あるいは日局添規の二酸化ケイ素類とUSP(米国薬局方)あるいはEP(欧州薬局方)の二酸化ケイ素との対応については、注意が必要である；(2)天然物を起原とする炭酸カルシウムは、不純物プロファイルが日局「沈降炭酸カルシウム」と大きく異なる可能性があるため、別の各条にすることが望ましいと思われた。

C-5-2 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 α 形、 β 形、 δ 形の何れの結晶形のD-マンニトールからも α 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、 α 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、水を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-5-3 医薬品添加物各条で国際調和対象となっている乳糖水和物について、その純度試験(1)澄明性試験における試料の溶解法の検討を行った。調和作業途上にある国際調和ドラフト案では、EPの試験法(本品1.5gを内径22mmのネスラー管にとり、沸騰水浴中で加熱した水15mLを加えて、沸騰水浴中で加熱しながら溶かす)が採用されているが、製品間あるいはロット間で試験結果にばらつきが生じた。そこで溶解の際の加温条件を一定とするため、「本品1gを20mLの三角フラスコにとり、沸騰水10mLを速やかに加え溶解する」方法により、試験結果の再現性を確認したところ、再現性のよい結果が得られた。そこで本試験の試験法として「本品1gを20mLの三角フラスコにとり、沸騰水10mLを速やかに加え溶解する。溶解後、直ちに濁度標準液Iと比較する」を提案した。

C-6 : 理化学試験法の改正に関する研究

C-6-1 色の判定に関しては、PDGにおいて調和の対象とされ、USPがすでに参考情報として採用しているCIE(国際照明委員会)の方法による色差計を採用する方向で検討が進められている。色差の測定には通常、積分球方式の分光光度計(spectrocolorimeter)などが用いられるが、通常の分析用の分光光度計(spectrophotometer)に色の解析用ソフトを使用して測定することもできる。そこで、色の機器分析が導入される可能性を考えて、両測定方法の比較検討を行った。その結果、(1)色の機器測定は、通常の分析用分光光度計と色測定用ソフトを使用することで十分対応可能と考えられた；(2)各条の機器測定によ

る規格設定に関しては、今後の課題であるが、既記載品については困難が予想された；(3) EP 標準液の日局試験試液への採用が最も有効で迅速な調和の道であると考えられた。

C-6-2 日局16では、元素の分析法として、原子吸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) が参考情報に記載されている。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) が記載されており、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記載されている。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に記載されているICP-MSに関する試験法と日局に記載予定の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-6-3 金属の試験法の改正に向けて、USP が準備している元素不純物試験法 (USP<232>：金属不純物-限度値；および USP<233>：金属不純物-試験法) を概観するとともに、本邦で流通する医薬品および添加剤について、鉛、水銀、ヒ素、鉛の含有量測定を行った。即ち、USP<233>による医薬品および添加剤中の元素不純物の測定では、各試料とも、元素不純物として測定対象とした4元素はいずれも定量下限 (0.5J) および ICH ガイドライン案での暫定的 Permitted Daily Exposure (PDE) 値から得られた限度値 (J) 以下であった。また添加回収率は 89~111%であった。これらのことから、今回試料とした3つの医薬品および添加剤は、USP<232>に定められた元素不純物試験で適切に試験が実施可能であり、いずれの物質中含量も規制値に適合と判定された。今回用いた試料については、いずれも PDE

の規制に適合する可能性が高いこと、また各試験法については、良好な分析が可能であることが示された。

C-7：製剤総則ならびに製剤試験法の改正に関する研究

C-7-1 日局16製剤総則に書き込まれる「非無菌製剤に関する微生物混入への配慮」について、以下のような解説をまとめた：(1) 医薬品製剤では、非無菌製剤であっても、微生物による汚染や増殖を避けて、製剤を製造、保管することが重要であり、必要に応じて微生物限度試験を適用すべきである；(2) 微生物限度試験を適用すべきケースについては、製剤が微生物に汚染されるリスク、微生物汚染の人体に与える影響を考慮して判断すべきである；(3) 例えば微生物の汚染、繁殖が起りにくく、人体への影響が少ないと考えられる経口固形製剤では、原材料や製造時の微生物管理が適切に行われている限り、微生物限度試験は一般に不要である一方、微生物汚染のリスクが高い液剤、人体への影響が大きい吸入剤は微生物限度試験の適用を検討する必要がある；(4) ただし、微生物限度試験の適用については、スキップ試験とすることも含めて、個別の製剤ごとに効率的、効果的な微生物管理の方策をたてればよい。

C-7-2 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用いられる用語が異なっている。したがって新薬を日局に記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がある。

C-7-3 抗体医薬品原薬の製造工程と最終製品における凝集体の相対レベルの推定における動的光散乱の有用性を評価するために、ヒト化抗体医薬品製剤を攪拌することにより誘導した凝集体と単量体の粒子径及び相対光散乱強度を動的光散乱により測定した。単量体と凝集体の粒子径はそれぞれ 5 及び 500 nm であった。凝集体と単

量体を1対6の比で混合すると凝集体の相対光散乱強度は約50%であった。これらの知見は凝集体の相対光散乱強度は単量体に比べ約7倍高いことを示している。したがって、凝集体が1種類であり単量体と凝集体の粒子径とその相対光散乱強度の関係が既に明らかになっている場合、動的光散乱は凝集体の相対含量の推定に有用であることが示唆された。

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

C-8-1 日局収載医薬品の化学名および構造式について、第16改正にむけて、国際調和の観点から局方全体の整合性を検討し、修正の必要な項目を明らかにした。これらの検討結果は、日局16に反映されたが、医薬品の名称関連事項は医薬品の本質を規定するものであり、その記載内容は、科学的に正しく、また、国際的にも調和している必要があり、今後も継続的に検討し修正を提案できる体制が必要である。

C-8-2 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もなっており、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ではなく、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。

C-8-3 日本薬局方(JP)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、および基原の項に含まれる構造情報などの医薬

品の本質を規定する項目（以上を、名称関連事項と略す）からなる日本薬局方名称データベース(JPDB)の構築、管理に関する検討を行った。データベースには2013年1月～3月に20,000件近くのアクセスがあり、また1日の最高アクセス数は384件(2013/3/7)であった。そのうち500件は海外からのアクセスであり、十分に利用されているものと推測される。今後構造、名称等の情報だけでなく、より多くの情報を収載する必要があるか検討するとともに、構造ベースの検索ができるようにする検討を行う。

D. 成果の今後の活用・提供

1. 局方国際調和の推進に関する研究

関連各課題の国際調和に臨む際の日局の基本方針となる。

2. 化学合成医薬品の各条の改正に関する研究

(1) ペプチド性医薬品の確認試験等への応用が期待される；(2) ペプチド性医薬品を含む高分子医薬品の高次構造に関わる品質特性の確認試験等への応用が期待される；(3) 今後NMR法を日局の確認試験としてばかりでなく、不純物の定量試験や限度試験にも応用を広げる上で根拠データとなる。

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

(1) 混入物質事件がおこったヘパリン等の多糖類医薬品の確認試験、純度試験の高度化に結びつきこれら医薬品各条の新規収載および品質確保に寄与する；(2) 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；(3) 今後収載数が増加することが見込まれる組換え糖タンパク質医薬品の糖鎖不均一性の管理において、LC/ESI/MSによる試験の有用性の根拠データとなる。

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

(1) 公的な規格および規格試験のない生薬関連医薬品の日局収載の促進に寄与する；(2) 多種の動物起原のもの混入等、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； (3) アレルギー性鼻炎薬や感冒薬に配合されるベラドンナ総アルカロイドの局方収載により、本品の品質の一定性確保が確実となり、有効性および安全性の確保につながる。

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

(1) 添加剤各条の国際調和、および国際調和で問題となっている医薬品添加剤中の不純物の適切な規格設定に寄与する； (2) 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； (3) 日米欧局方で国際調和作業中の乳糖水和物各条が、より合理的なものになる。

6. 理化学試験法の改正に関する研究

(1) 色調の判定試験法の国際調和にむけた基礎データとなる； (2) 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； (3) 日局元素分析法の改正において、USPで検討中の方法がモデルとなりうることを明らかとした。

7. 製剤総則ならびに製剤試験法の改正に関する研究

(1) 日局非無菌製剤について、微生物限度試験設定の必要性和、試験方法やその程度についての基本的考えが整理され、非無菌製剤の品質向上に役立つ； (2) 日局における合理的な容器・包装体系の作出に役立つ； (3) 抗体医薬品の凝集体の試験法としての動的光散乱を検討する根拠データとなる。

8. 医薬品の名称、化学名及び構造式の改正に関する研究

(1) 日局非無菌製剤について、微生物限度試験設定の必要性和、試験方法やその程度についての基本的考えが整理され、非無菌製剤の品質向上に役立つ； (2) 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； (3) JPDBの今後の充実、改善のための基礎資料となる。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

論文および総説

- 1) Kadoya, S., Fujii, K., Izutsu, K., Yonemochi, E., Terada, K., Yomota, C., Kawanishi, T.: Freeze-drying of proteins with glass-forming oligosaccharide-derived sugar alcohols, *Int J Pharm*, **389**, 107-113, (2010)
- 2) Yamada K, Hyodo S, Kinoshita M, Hayakawa T, Kakehi K : Hyphenated technique for releasing and MALDI MS analysis of O-glycans in mucin-type glycoprotein samples. *Anal Chem.*, **82**(17):7436-7443 (2010)
- 3) Kinoshita M, Kakoi N, Matsuno YK, Hayakawa T, Kakehi K.: Determination of sulfate ester content in sulfated oligo- and poly-saccharides by capillary electrophoresis with indirect UV detection. *Biomed Chromatogr.* 2010 Jul 26. [Epub ahead of print] PMID:2066-2112,
- 4) A. Ohno, N. Kawasaki, K. Fukuahra, H.Okuda, T.Yamaguchi, Complete NMR analysis of oxytocin in phosphate buffer, *Magn. Reson. Chem.*, **48**, 168-172 (2010).
- 5) 早川堯夫:最近の局方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**, 378-387 (2010)
- 6) 前田瑛起, 北莊一郎, 中世古みなみ, 木下充弘, 田邊豊重, 大庭澄明, 早川堯夫, 掛樋一晃:日本薬局方一般試験法収載へ向けたSDS-PAGE法及びキャピラリー電気泳動法に関する研究. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, **41**, 477-489 (2010)
- 7) 宮田直樹, 他: ステムを知れば薬がわかる *PharmTechJapan*, vol **26** (4,6,7,8,9,10), 611,947,1171,1495,1695,1927, (2010)
- 8) 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).
- 9) 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)
 - 10) 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).
 - 11) 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)
 - 12) 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)
 - 13) 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)
 - 14) 川西 徹: バイオ後続品の開発状況とその評価, *ジェネリック研究*, 4, 5-18 (2011)
 - 15) 川西 徹: 製剤総則の改正, *薬局* 62, 2598-2605 (2011)
 - 16) 川西 徹: 製剤試験法, *薬局* 62, 2654-2657 (2011)
 - 17) 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)
 - 18) 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)
 - 19) 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), 2633-2638 (2011)
 - 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) Ohno A, Kawanishi T, Okuda H, Fukuhara K: A new approach to characterization of insulin derived from different species using ¹H-NMR coupled with multivariate analysis, *Chem Pharm Bull.* 60, 320-324 (2012)
 - 22) Shibata H, Saito H, Kawanishi T, Okuda H, Yomota C: Comparison of particle size and dispersion state among commercial cyclosporine formulations and their effects on pharmacokinetics in rats, *Chem Pharm Bull.* 60, 967-975 (2012)
 - 23) Shibata H, Saito H, Yomota C, Kawanishi T, Okuda H: Alterations in the detergent-induced membrane permeability and solubilization of saturated phosphatidylcholine/ cholesterol liposomes: effects of poly(ethylene glycol)-conjugated lipid, *Chem Pharm Bull.* 60, 1105-1111 (2012)
 - 24) Yamaki T, Ohdate R, Nakadai E, Yoshihashi Y, Yonemochi E, Terada K, Moriyama H, Izutsu K, Yomota C, Okuda H, Kawanishi T: Component crystallization and physical collapse during freeze-drying of L-arginine-citric acid mixtures, *Chem Pharm Bull.* 60, 1176-1181 (2012)
 - 25) Shibata H, Yomota C, Kawanishi T, Okuda H: Polyethylene glycol prevents in vitro aggregation of slightly negatively-charged liposomes induced by heparin in the presence of bivalent ions, *Biol Pharm Bull.* 35, 2081-2087 (2012)
 - 26) Sakamoto T, Portieri A, Arnone D D, Taday P F, Kawanishi T, Hiyama Y: Coating and Density Distribution Analysis of Commercial Ciprofloxacin Hydrochloride Monohydrate Tablets by Terahertz Pulsed Spectroscopy and Imaging, *J Pharm Innov.* 7, 87-93 (2012)
 - 27) 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.*, **67-68**, 1-9 (2012)
- 28) 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)
- 29) 川西 徹：第16改正日本薬局方製剤総則における「経口投与される製剤」および「口腔内に適用する製剤」—口腔内崩壊錠の位置づけ— ファームテックジャパン. **28**, 20-25 (2012)
- 30) 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)
- 31) 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)
- 32) 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)
- 33) 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)
- 34) 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—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)
- 35) 川崎ナナ, 石井明子：抗体医薬品のバイオ後続品の将来展望. *臨床と微生物*. **39** 巻 5 号 459(059)-465(065) (2012)
- 36) 川崎ナナ, 石井明子：バイオ後続品. *日本病院薬剤師誌*. **48** (9), 1079-1086 (2012).
- 37) 小椋康光：ICP-AES と ICP-MS の一般試験法への新規掲載. *ファームテックジャパン* (2012) **28**, 2791-2794
- 38) Endo M, Niimi S, Determination of the relative light scattering intensity of aggregates induced by stirring of humanized monoclonal antibody product using dynamic light scattering. *Kokuritsu Iyakuhin Shokuhin Eisei Kenkyuusho Hokoku*. 2012;(130):43-45
- 39) Sakamoto T, Fujimaki Y, Takada Y, Aida, K, Terahara T, Kawanishi T, Hiyama Y: Non-destructive analysis of tulobuterol crystal reservoir-type transdermal tapes using near infrared spectroscopy and imaging, *J Pharm Biomed Anal.* **74**, 14-21 (2013)
- 40) 石井 明子, 原園 景, 川崎ナナ：バイオ後続品／バイオシミラーに関する国内外の規制動向と品質評価, *ファームテックジャパン*, **29**(1), 23-42, (2013)

2. 学会発表

- 1) 大野彰子, 川西徹, 奥田晴宏, 福原潔, NMR法によるインスリンの種差の解析手法開発, 日本薬学会第131年会, 静岡 (2011. 3).
- 2) 福原潔, 大野彰子, 岩浪直子, 安藤洋介, 矢本敬, 奥田 晴宏, ^1H NMRによるメタボロミクス:薬物代謝酵素阻害によるAPAP誘発肝障害の軽減, 日本薬学会第131年会, 静岡 (2011)
- 3) A. Ohno, N. Kawasaki, K. Fukuhara, H. Okuda, T. Yamaguchi, Application of a multivariate analysis based on ^1H -NMR to new approach for quality evaluation of the protein/peptide biological drugs, PACIFICHEM 2010, Honolulu, USA (2010.12).
- 4) K. Fukuhara, A. Ohno, W. Hori, T. Yamoto, H. Okuda, ^1H NMR-based metabolomics approach for analysis of APAP hepatotoxicity, PACIFICHEM 2010, Honolulu, USA (2010.12).
- 5) 福原潔, 大野彰子, 矢本敬, 奥田晴宏, ^1H NMRを利用したAPAPによる肝障害のメタボロミクス, 第63回日本酸化ストレス学会学術集会, 横浜 (2010. 6).
- 6) Akiko Ishii, Noritaka Hashii, Nana Kawasaki: Revision of Heparin Monographs in Japanese Pharmacopoeia 4th Workshop on the Characterisation of Heparin Products, Jul. 8-9th, 2010

(London)

- 7) Noritaka Hashii, Akiko Ishii, Nana Kawasaki: Revision of Heparin Monographs in Japanese Pharmacopoeia: heparin identification test and purity tests for OSCS, related substances and galactosamine, 4th Workshop on the Characterisation of Heparin Products, Jul. 8-9th, 2010 (London)
- 8) 四方田千佳子, 保立仁美, 吉田寛幸, 川西徹, 球形吸着炭製剤の吸着特性評価について, 日本薬剤学会第 24 年会 (2010.5)
- 9) 伊豆津 健一, 四方田 千佳子, 川西 徹, 凍結溶液における脂質ベジクル内の氷晶形成と糖類による脱水促進, 日本薬剤学会第 24 年会 (2010.5)
- 10) 柴田寛子, 齋藤はる奈, 川西徹, 四方田千佳子, シクロスポリンカプセルの先発品と後発品における物理化学的性質と体内動態の比較評価, 日本薬剤学会第 25 年会 (2010.5)
- 11) 伊豆津 健一, 四方田 千佳子, 川西 徹, 凍結によるリポソームからの脱水と内部の氷晶形成に対するトレハロースの影響, 低温生化学会第 55 年会 (2010.6)
- 12) K. Izutsu, C. Yomota, T. Kawanishi, K. Fujii, E. Yonemochi, K. Terada, Thermal Analysis of Multi-component Frozen Solutions for Lyophilized Formulation Development, 21st IUPAC International Conference on Chemical Thermodynamics (2010.8)
- 13) K. Izutsu, C. Yomota, T. Kawanishi, Control of Liposome Freezing Behavior for Structural and Functional Stabilization, Freeze-drying of Pharmaceuticals and Biologicals Conference (2010.9)
- 14) Hiroko Shibata, Chikako Yomota, Toru Kawanishi: Basic examination for in vitro release test of drug-encapsulated liposome
- 15) Pharmaceutical Sciences World Congress 2010 in association with the AAPS Annual Meeting and Exposition (2010.11)
- 16) K. Izutsu, C. Yomota, T. Kawanishi: Varied effects of cryoprotectants on freeze-induced dehydration and intraliposomal ice formation, FIP Pharmaceutical Sciences World Conference (2010.11)
- 17) 四方田千佳子, 保立仁美, 吉田寛幸, 川西徹, 市販イトラコナゾール製剤の溶出挙動に及ぼす界面活性剤の影響, 日本薬学会第 131 年会
- 18) 八巻 琢哉, 吉橋 泰生, 米持 悦生, 寺田 勝英, 森山 広思, 伊豆津 健一, 四方田 千佳子, 川西 徹, 凍結乾燥製剤における凍結保護剤のコラプス現象評価, 日本薬学会第 131 年会 (2011.3)
- 19) 柴田寛子, 四方田千佳子, 川西徹 細胞培養液中におけるリポソーム製剤の凝集物形成に関する検討, 日本薬学会第 131 年会 (2011.3)
- 20) Ohno, A., Kawanishi, T., Okuda, H., Fukuhara, K., New approach for quality evaluation for insulins derived from different species using 1H NMR coupled with multivariate analysis, 242th American Chemical Society National Meeting & Exposition, (2011.8) (Denver, CO, USA)
- 21) 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)
- 22) 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., 8th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, (Mar. 19-22, 2012), Istanbul, Turkey
- 23) 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

- 24) 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
- 25) 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)
- 26) 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)
- 27) 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
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) Ohno, A., Kawanishi, T., Okuda, H., Kurihara, M., Fukuhara, K., New approach to qualify evaluation for a difference of the high-order structure of peptide/protein drugs, 244th American Chemical Society National Meeting & Exposition, (2011.8) (Philadelphia, PA, USA)
- 31) A.Harazono, N. Hashii, R. Kuribayashi, N. Kawasaki: Comparison of glycoforms of innovator and biosimilar epoetins using LC/ESI/MS of intact proteins. 26th International Carbohydrate Symposium, (July 22-27, 2012) Madrid, Spain

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

分担総合研究報告書

局方国際調和の促進に関する研究

研究分担者 早川堯夫 (近畿大学薬学総合研究所長) (平成 22 年)
研究分担者 川西 徹 (国立医薬品食品衛生研究所) (平成 23-24 年)
研究協力者 掛樋一晃 (近畿大学薬学部 教授) (平成 22 年)
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)
研究協力者 丸山良亮 (医薬品医療機器総合機構) (平成 22 年)
研究協力者 高山一成 (医薬品医療機器総合機構)
研究協力者 徳永裕司 (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の推進を目的に研究を行った。すなわち、国際的な動向を踏まえつつ、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 22-24 年度は、6 回の PDG 会議及び 2 回の ICHQ4B 会議が開かれ、

- (1) PDG では、微量熱量分析、各条品目「クロスポビドン」、「ゼラチン(ゲル化タイプ・非ゲル化タイプ)」と「D-マンニトール」が新規に国際調和に至った。その結果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 43 項目となった。
- (2) 改定項目数は、一般試験法が 4、医薬品添加物が 16 であった。
- (3) 新規調和項目の一般試験法としてクロマトグラフィーが採択され、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、ポリアクリルアミド電気泳動法、溶出試験法、エンドトキシン試験法、ペプチドマップ法、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 8 項目について検討が開始された。このうち、溶出試験法は改定が合意に至った。一方、医薬品添加物では、エチルセルロース、炭酸カルシウム、イソマルトの改定が採択された。
- (5) ICHQ4B 活動については、Q6A 関連項目のうち、溶出試験法 Rev.2、かさ

密度及びタップ密度測定法とエンドトキシン試験法が step4 として合意に達した。また Q6A 関連に追加して取り上げられた 5 項目の試験法のうち、粒度測定法（ふるい分け法）、キャピラリー電気泳動法が step 4 としてそれぞれ合意に達した。Step4 に至っていない試験法は製剤均一性試験のみとなった。

(6) ICHQ4B での規制当局の受け入れのための活動については、Q4B/PDG 間のプロセスを改善するための方策やさらなる Q4B 評価対象品目の拡大の提案がなされてきたが、ICH の専門家会議は常設的なものではなく、当初の目標はほぼ達成したということを経由し、ICH 運営委員会において残された課題の処理およびメンテナンスのための Ad-hoc な活動を除いて Q4B 活動の終了が決定された。

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する。

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

日米欧三薬局方による検討会議（PDG）及び ICHQ4B 専門家会議は、通常年に 2 度開催されることとなっていた。こうした会議の合間では、電話会議や普段のメール等でのやりとりを通じて活動を続けている。平成 22 年度はタリンと福岡にて、合計 2 回の PDG 会合を ICH と同一会場で行った。平成 23 年度は米国シンシナティと仏国ストラスブルグにて、合計 2 回の PDG 会合をもったが、これらの会合は ICH と独立して行い、ICH-Q4B の常設活動は昨年度 10 月の福岡会議で終了し、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。平成 24 年度は東京と米国ロックビルにて、合計 2 回の PDG 会合をもった。

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。