

フロキシトン

吸湿性 (hygroscopicity)

医薬品の品質規格または品質管理の場で用いられている「吸湿性」という用語について考えてみる。医薬品の品質規格中に「性状」の項があり、主として原薬の物理的、化学的性質および形態を記載することとされ、必要に応じて、「色、形状、におい、味、溶解性、液性、安定性（吸湿性、光による変化など）、示性値（適否の判定基準としないもの）」を記載し、試験者の識別および取扱上の参考とすることとされている。即ち、保存安定性の指標の一つとして吸湿性であるか否かを記載することが求められており、保存方法（保存条件、保存容器）を決定するための一要素となっている。また、粉体特性（流動性、充てん性等）に与える影響も大きいことから、物性面からも重要な管理項目となっている。ただし、吸湿性を判断するための試験法および判定法が規定されていないため、試験法原案の作成者（社）の判断に依存してきている面があり、必ずしも統一的な取扱がなされてきていない。現在、試料1 gを約5 mmの厚さに拡げ、相対湿度75 %、 25 ± 1.5 °C、7日間、デシケータまたは恒温高湿器中に放置したときの吸湿度が3.0 %以上であるとき「吸湿性」であると判断しようとの提案がなされており（医薬品研究 21, 110 (1990)）、オーソライズはされていないが、関係者の間での共通認識となりつつある。

（国立医薬品食品衛生研究所 岡田敏史）

結晶化度 (crystallinity)

固体状態の医薬品原薬は、通常、結晶状態であるか非結晶状態（非晶質）であるか、いずれかであることが多い。融解液を急冷したときなどに得られるガラス状態も非晶質状態の一つである。しかし、結晶と非晶の境界は必ずしも

明確なものではなく、一次元的または二次元的秩序をもった液晶状態など、中間的な状態もある。また、結晶の粉碎、凍結乾燥、噴霧乾燥、結晶水の脱離などにより、結晶性が変化することが知られており、結晶性の度合いを定量的に評価する指標として結晶化度の概念が用いられるようになってきた。これにより、医薬品原薬の結晶性は、その化学的安定性、吸湿性、溶解性、粉体特性（流動性、混合性等）、錠剤の成形性等、製剤化にあたっての品質特性を定める重要な要素であることが明らかにされてきた。

結晶化度の評価法としては、粉末X線回折法（Ruland法、Hermans法、内部標準法）が最も一般的であるが、赤外吸収スペクトル法、熱分析法（DSC法、微小熱量計法）、固体 C^{13} -NMRによる評価法も報告されている。なお、米国薬局方（USP）は、結晶性であるかどうかの判別法として一般試験法“Crystallinity”を規定しているが、光学顕微鏡による複屈折の有無による判別法であり、結晶化度を評価しようとするものではない。

（国立医薬品食品衛生研究所 岡田敏史）

タンパク質の変異体 (mutant protein)

タンパク質のアミノ酸配列はタンパク質の種類、由来等によって通常一定に保たれている。自然突然変異あるいは突然変異誘発処理等によってDNAに変化が起これば、その結果生成する野生型とは異なったアミノ酸配列をもったタンパク質を変異体と呼ぶ。また、遺伝子工学によってアミノ酸配列を任意に変化させることが可能である。さらに、合成によって天然に無いアミノ酸を含めた変異体も創ることが出来る。人工的に変異体を作ることによって、アミノ酸配列のどの様な変化がタンパク質の機能や立体構造の保持に重要な影響を与えるかを実験によって系統的に確かめることができる。

（理化学研究所 上平初穂）

phlogiston

タンパク質の立体構造 (three dimensional structure of protein)

アミノ酸が鎖状に繋がってタンパク質が作られる。アミノ酸配列はタンパク質に固有で、これを一次構造と呼ぶ。このペプチド鎖が各タンパク質に固有の球状や繊維状の構造に折り畳まれて初めてタンパク質の機能が発揮される。このようなペプチド鎖の折り畳まれた構造を総称して立体構造と呼ぶ。立体構造には、二次、三次および四次構造がある。ペプチド主鎖のカルボニル基とアミノ基の間の水素結合によって形成される二次構造には α -ヘリックス、 β -シートやターンなどがある。二次構造がさらに折り畳まれて形成される構造を三次構造と呼ぶ。また、複数のタンパク質分子が集合して四次構造を作る。立体構造には、主鎖や側鎖間のファンデルワールス力、疎水性相互作用、水素結合、クーロン力などの弱い相互作用が関与している。タンパク質の環境（温度、pHなど）に応じてこれらの相互作用が微妙にバランスし、熱力学的に最も安定な立体構造が決まる。このため、一次構造変化は立体構造にも変化を与える。

(理化学研究所 上平初穂)

熱変性 (thermal denaturation)

タンパク質や核酸の立体構造を保たせるために働く相互作用は、タンパク質を形成する各アミノ酸の間や核酸の各ユニットの間を繋ぐ共有結合に比較して非常に弱い。タンパク質や核酸の溶液の温度を上げていくと、一次構造は変化せずに立体構造のみが破壊される。このように加熱によって立体構造が壊れる現象を熱変性と言う。一旦熱変性させた後、溶液を室温まで冷やすと、多くの場合立体構造が回復する。すなわちこの場合、熱変性が可逆変化であることが、実験的に見いだされている。変性過程では溶液の熱容量が増加する。示差走査熱量計によって熱容量の温度変化を測定することによって熱変性に伴うエンタルピー変化を測定することが出来る。また、その温度依存性から、変性のギブスエネルギー変化やエントロピー変化を算出できる。立体構造変化に伴って変化する物理量（CD、蛍光、吸

収など）の温度変化も熱変性の測定法として広く用いられている。

(理化学研究所 上平初穂)

ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)

日米欧医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議の略称としてICHの名称が広く使われている。世界で開発される優れた医薬品をより迅速に医療現場に提供するために、医薬品の品質、有効性および安全性に関する試験の共通化およびデータの国際的な相互受入を図ろうとする試みであり、これにより承認審査の迅速化、効率化、研究開発の促進につながることを期待されている。

このため日・米・欧（EU）3極の医薬品規制当局と製薬団体が協力し、1991年以来、その具体化が図られてきた。医薬品規制の全体を品質（Q: Quality）、有効性（E: Efficacy）および安全性（S: Safety）の3分野に分け、それぞれの分野で具体的な検討課題を定め、ガイドラインづくりが進められてきた。新課題の設定等、全体の運営に関わる事項は運営委員会（Steering Committee）で、個別の検討課題については専門家会議（EWG: Expert Working Group）で検討されることとされ、全体会議は2年ごとに、これに向けての準備会議が半年ごとに開催されている。現在までに、約50項目の課題が設定されてきた中で、40課題以上については3極間での合意に達し、その多くが実施段階に移行している。本年11月にはICH-5（サンジェゴ）が開催され、品質分野のQ7/GMPガイドラインなど数課題での合意が得られるとともに、ICH-6（2002年、日本）の開催も正式決定した。ICH-6へ向けての新課題としては、バイテク医薬品の品質および安全性確保のためのガイドラインの作成が中心となるほか、ICHのグローバル化（3極外への展開）、既存のガイドラインのメンテナンスなどが採りあげられる予定である。

(国立医薬品食品衛生研究所 岡田敏史)