

その他、申請書作成に当たって、下記の事項に留意する。

- 1) 資料概要中の記載との整合性
- 2) 原薬及び製剤の製造方法として、資料概要に記載されている必要事項を詳細に記載する。また、品質の恒常性維持のために必要な工程内管理試験の試験方法及び判定基準を製造方法の一部として記載する（存在する場合）

3) 血液製剤においては、原材料として用いている血液の別(国内献血由来血液、輸入血液)を記載する。

#### 4. 添付資料概要記載事項に関する考察

我が国では新医薬品は国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（以下審査センター）における審査ならびに審議会（薬事・食品衛生審議会薬事分科会）を経て、厚生労働大臣が承認する。審議会では資料概要と審査センターが作成した審査報告書に基づき審議が行なわれる。審議会資料として以外にも以下の点で資料概要は意義が大きい。即ち、審査センターの審査官は資料概要を申請資料の全体を概観するために用いている。適切な概要を用いる事により、承認後においても承認申請された各新医薬品間の比較が容易となり、評価の適正化を図ることができる

審議会での審議に供するため、又審査の効率化、適正化のためにも、添付資料概要には、結論のみの記載に留まらず、「2. 生物製品の承認申請に際し添付資料において留意すべき事項に関する考察」の内容に関して可能な限りデータを示して記載すべきである。

#### D. 考察

ICH において CTD (コモンテクニカルドキュメントー医薬品承認申請のための国際共通化資料) が一昨年秋合意に達し、本邦においても昨年 6 月に通知された。平成 15 年 7 月から CTD 様式による申請が義務化される。CTD 様式では後述するように添付資料の構成が異なるが、本分担研究においては、従来の通知 (平成 11 年 4 月 8 日医薬発 481 号 医薬品の承認申請について) に従って申請書等を作成する時の規制当局に提出すべき事項に関して取扱った。

CTD は提出すべき資料の配列を定めているものであり、従来から必要とされていたことと本質的な変更はない。しかし、目として、製造方法及びプロセスコントロール、原材料の管理、重要工程及び重要中間体の管理、プロセスバリデーション等が CTD 様式による申請では設定された。生物製品に関しては、現在の添付資料においても製造に関する記載は化成品のそれに比べてはるかに詳細に求められているが、今後、これらの項目が明確化された事に伴い、パイロットスケールのデータではあっても、製造に関するより詳細なデータの提出が必要となろう。

#### E. 結論

最近の ICH ガイドラインおよび添付資料を検討し、承認申請書、添付資料及び添付資料概要の作成にあたって留意すべき事項に関して考察を加えた。本研究成果は平成 14 年 1 月 28 日厚生労働省医薬局審査管理

課から事務連絡「新医薬品の承認申請資料などに関する留意事項」の「3. バイオテクノロジー応用医薬品/生物由来医薬品（主として組換え DNA 技術を応用して製造されるペプチド/たんぱく性製剤）に特有な事項」に反映された。

#### F.健康危険情報

なし

#### G.研究発表

なし

#### H.知的財産権の出願・登録状況

登録及び登録予定なし

「医薬品等の品質規格に係る国際的動向を踏まえた評価に関する研究」  
新しい品質評価基準の公定規格への反映 ー薬局方国際調和ー

武田 寧 (財)日本公定書協会、専務理事)

## 要旨

薬局方は、欧米諸国においても我が国と同様に、医薬品の品質評価基準の基本とされている公定規格である。薬局方国際調和は 10 年に余る試行錯誤を経て、その成果をあげ始めているので、薬局方国際調和の現状を理化学試験法、微生物試験法、生物薬品試験法、医薬品添加物各条について調査した。

薬局方調和により国際調和された新しい品質評価基準の日本薬局方への反映は、国際的動向を踏まえた品質評価に欠くことの出来ないものであるが、我が国の現状は必ずしも満足すべきものとはいえないので、その問題点を考察した。

キーワード：薬局方規格、薬局方国際調和、PDG、薬局方検討会議、日本薬局方改正

## A. 研究目的

薬局方は、我が国のみならず欧米諸国においても、世紀を越えて医薬品の品質評価基準の基本とされているものであり、その国際調和は ICH においても当初から医薬品品質分野の最重要課題とされているものである。日米欧の薬局方国際調和は、ICH に先立ち、1990 年に日米欧の薬局方の自主的な活動として開始され、一般試験法（理化学試験法、製剤試験法、微生物関連試験法、物性試験法及びバイオ医薬品関連試験法）及び医薬品添加剤各条について、12 年余りにわたり継続されている。

本研究は、薬局方国際調和の最近の動向を調査、整理するとともに、調和成果の日本薬局方への反映における問題点を考察し、国際的動向を踏まえた医薬品品質評価に欠くことの出来ない国際調和された新しい品質評価基準の日本薬局方への反映の推進に資することを目的としている。

## B. 研究結果

### 1. 薬局方国際調和の概要

薬局方調和は、日米欧の薬局方が 1990 年 2 月に会合して薬局方検討会議 (Pharmacopoeial Discussion Group, PDG) を組織して以来、ほぼ半年毎に会合を持ち、薬局方調和の方針、手順、調和項目の選定等薬局方調和の推進に必要な事項を協議するとともに、調和項目別の調和進捗状況を確認し、より効率的な薬局方調和の推進を図っている。

薬局方調和は、現在 80 前後の項目について進められている。医薬品添加物各条の調和から始まった薬局方国際調和は、その後原薬及び製剤の試験に用いられる一般試験法にも対象を

拡大し、微生物試験法、理化学試験法、製剤試験法、物性試験法、生物薬品関連試験法の調和も進められている。一般試験法のうちの ICH 品質規格ガイドライン (Q6A Guideline) 策定に関連して医薬品業界団体からの強い調和要望があった試験法調和の一部については、ICH 品質専門家会合の協力の下に、三極調和がはかられた。

薬局方国際調和の第一段階ともいえる当初の約 10 年間は、試行錯誤期間ともいうべき期間であり、関係者の努力にもかかわらず、各薬局方が置かれている環境やその編纂方針の大きな違いが障害となり、調和の成果がほとんど形に現れることなく経過し、PDG は薬局方利用者から十分な成果が見られないとの評価を受けることとなった。PDG は、このような状況を打破し薬局方利用者に役立つ薬局方調和とする方策として、それまでの全面的な調和を目指す方向にとらわれることなく、調和が困難な部分を明示的に除外した部分的調和という現実的な方針に方向変換し、薬局方国際調和推進をはかることとし、その成果をあげ始めている。これとともに、薬局方利用者の一翼を担う医薬品業界団体との連携による調和の推進も緒についている。

なお、薬局方調和は、原則として専門家の会合によることなく、薬局方間の文書による意見交換により PDG において合意された手順に沿って進められ、PDG 会合において進捗状況を確認し、調和の推進に必要な措置をとることとしているが、文書交換では調和困難な問題が専門家の会合において解決を見た経験から、今後は必要に応じた専門家会合の開催を視野に入れている。

薬局方調和の方針、手順、及び調和の現状は、次のとおりである。

## 2. 薬局方国際調和の方針

PDGは1994年に「薬局方国際調和の方針」をまとめ、公表した(日本薬局方フォーラム4巻4号65頁)。これによると、PDGによる薬局方国際調和は、各薬局方の考え方、試験方法、判定基準、医薬品各条を一致させることが最終目的であり、その重要性は認識するが、一致が困難な現実を踏まえ「調和(harmony)であり、必ずしも一致(unison)ではない」とし、一致に到達できない場合には、客観的な同等性(objective comparability)と薬局方間の差異を明確にして調和するとされている。しかし、「客観的な同等性」の理解には幅があり、調和後の薬局方間互換性に問題を生じかねないことから2000年6月に「医薬品の適否判定に差異を生じない試験結果が得られること」を判断基準として調和することを申し合わせた。

薬局方国際調和の透明性の確保については、調和案を各薬局方の定期刊行物に掲載し、周知をはかるとともに、調和案に対する薬局方利用者の意見を集め、調和に反映することとしている。また、我が国においては、合意署名文書は写真版で日本薬局方フォーラムに掲載されている。

なお、「薬局方国際調和の方針」は、公表以来8年を経過しており、その間に「全面調和」から「部分的調和」へ方向変換のみならず、PDG、各薬局方及びそれらの環境にも様々な変化があったため、薬局方国際調和の現状に整合しない面があるとの指摘もあり、2002年中に見直しを開始することとされている。

## 3. 薬局方調和の手順

1999年4月に改定合意された調和手順の概要は次のとおりであるが、再改定が検討されており、早ければ2002年中に再改定合意が見込まれる。

各項目の調和に要する連絡調整はPDGが項目毎に指定する薬局方(Coordinating Pharmacopoeia, CP)が担当することとされている。なお、PDGが関与するのはStage 5迄であり、Stage 6以降は各薬局方がそれぞれの薬局方所定の改正手順により進めることとされている。

### ① 薬局方調和手順

Stage 1, Identification : 薬局方調和項目選定

PDGは、薬局方国際調和項目を選定し、CPを指定する。

Stage 2, Investigation : Proposal Draft (Stage 3 draft) 作成

CPは、担当項目につき、日米欧の薬局方を比較検討の上、必要な調査・研究を実施し、国際調和第一次案であるProposal Draft (Stage 3 draft)を作成し、その設定根拠等の説明を付して他の薬局方に送付する。

Stage 3, Proposal : Official Inquiry Draft (Stage 4 Draft)作成

各薬局方はStage 3 Draft及びその付属文書を、CPの提案に手を加えることなく、それぞれの薬局方機関誌(EP: Pharmeuropa、JP: 日本薬局方フォーラム(JPF)、USP: Pharmacopeial Forum。以下「フォーラム」という)の直近号に掲載し、薬局方利用者にコメントを求める(コメント期間:4~6ヶ月)。

各薬局方は、薬局方利用者のコメントを検討、集約し、コメント期間終了後2ヶ月以内に、CPに送付する。

CPは、各薬局方のコメントを検討し、第二次案であるOfficial Inquiry Draft (Stage 4 Draft)を作成し、必要な説明を付して他の薬局方に送付する。

Stage 4, Official Inquiry : Draft Harmonized Document (Stage 5A Draft)作成

各薬局方はCPから送付されたStage 4 Draft及びその解説を「フォーラム」直近号に掲載し、薬局方利用者にコメントを求める(コメント期間:4~6ヶ月)。なお、Stage 4 Draftの掲載に当たっては読者の便を図るため、各薬局方独自の表記スタイルに編集して掲載することができる。

各薬局方は薬局方利用者のコメントを検討し、コメント期間終了後2ヶ月以内に、集約したコメントをCPに送付する。

CPは、各薬局方のコメントに基づき必要な修正を加えた調和文書案Draft Harmonized Document (Stage 5A Draft)を作成し、説明を付して他の薬局方に送付する。

Stage 5, Consensus : 調和合意

Stage 5A : Consensus Document (Stage 5B document)作成

各薬局方はCPから送付されたStage 5A Draftを検討し、その受け入れ可否を4ヶ月以内にCPに報告する。この段階で3薬局方の合意に至らない場合には、CPは改定調和文書案(Stage 5A/2 Draft)を作成し、各薬局方に送付する。各薬局方は受け入れ可否を4ヶ月以内にCPに報告する。この調和文書改定作業を3薬局方の合意が得られるまで繰り返す。

Stage 5B, Final Consensus : Consensus Document (Stage 5B document)合意

Stage 5A の合意を受け、CP は合意署名文書案となる Consensus Document (Stage 5B document)を各薬局方に送付し、最終確認を求めた後、直近の PDG 会議において調和合意署名する。これにより PDG の作業は終了する。

Stage 6, Adoption : 各薬局方改正

各薬局方は、それぞれの所定手順により、合意文書の内容を直近の改正または追補に取り込む作業を進める。

Stage 7, Implementation : 国際調和施行

日米欧 3 薬局方の全てに PDG 合意内容が反映されている段階である。

## ② 調和後の改定手順

ひとたび 3 薬局方が調和に合意し、薬局方に反映した事項の改正は独自に (勝手に) 行うことなく、PDG 所定の手順に従うべきこととされている。

改定提案を認めうるものとして次のような場合が挙げられている。

- ・ 公衆衛生または安全性に係る理由がある場合
- ・ 現行規格に適合する製品の入手が困難となった場合
- ・ 試薬の入手が不可能な場合
- ・ 新規の製造法による製品が現行規格に適合しなくなる場合
- ・ より優れた試験方法に変更する場合

調和改定の提案は、PDG に改定理由と改定内容を提案し、PDG の合意と CP の指名により、調和手順の Stage 2 (Stage 3 Document の作成) から開始することとされている。なお、緊急を要する場合などには、PDG の合意により手順が簡略化できるとされている。

## ③ 薬局方調和手順の改定

1999 年 4 月の手順文書合意以後これに従って調和を進めてきたが、その後の「全面調和」から「部分的調和」への方向変換に伴う手順変更の反映するとともに、さらなる調和の効率化をはかるために、手順書改定が進められている。主な改定点は、次のとおりである。

- ・ 部分的調和 (Harmonization by attribute) に整合した記載とする。
- ・ Public comments を求めるためのフォーラム誌上公開を、Stage 4 draft のみとする。
- ・ 合意署名文書の書式を、医薬品各条及び一般試験法について、明示する。

- ・ 合意署名文書を反映した薬局方改正時に薬局方が独自に追加した項目 (Local attribute) を PDG に報告する。

## 4. 薬局方調和の現況

薬局方調和は、既収載項目の調和 (Retrospective harmonization) と未収載項目の調和 (Prospective harmonization) の両面にわたって進められている。前者は医薬品添加物各条及び一般試験法の調和であり、後者は生物薬品関連試験法である。バイオ医薬品各条についても一時は調和の動きもあったが、その後休眠状態となり、復活の様子もなく立ち消えと考えられる。

医薬品添加物各条の調和は、医薬品製剤の国際的流通の円滑化に資するとの考え方により薬局方調和の最優先課題として PDG が先ず採り上げたものであり、約 50 品目について調和が進められている。

一般試験法の調和は、医薬品添加剤各条の調和過程において必要性が認識され、採択されたものである。対象分野は、理化学試験、微生物関連試験、製剤試験、物性試験、生物薬品関連試験法にわたり、約 30 の試験法について調和が進められている。このうちの 5 試験法 (Dissolution, Disintegration, Microbial contamination, Uniformity of content, Uniformity of Mass) の判定基準に関する部分は ICH 品質分科会タスクフォースによる調和合意事項が PDG に提供されている。

生物薬品関連試験法は、上記の薬局方既収載項目の調和とは異なり、未収載項目の調和に該当するものである。各薬局方に収載された後の調和には既収載であるが故の種々の困難が経験されたことから、収載前に調和をはかることにより効率的な薬局方調和を期待するものである。

2002 年 2 月末までに 3 局の調和合意署名に至ったものは、署名年月を付してまとめると、下記の 5 試験法及び 14 医薬品添加物各条である。

試験法 :

- ・ Sodium Dodecyl Sulphate Polyacrylamide Gel Electrophoresis (SDS-PAGE) : 1999 年
- ・ Bacterial Endotoxin Test : 2000 年 1 月
- ・ Test for Extractable Volume of Parenteral Preparations : 2000 年 7 月
- ・ Test for Particulate

Contamination: Sub-visible  
Particles : 2000年7月

- Residue on Ignition/Sulphated Ash Test : 2000年11月

医薬品添加剤各条 :

- Benzyl Alcohol : 2000年7月
- Citric Acid, Anhydrous : 2001年5月
- Citric Acid, Monohydrate : 2001年5月
- Sodium Chloride : 2001年5月
- Starch, Corn : 2001年10月
- Starch, Potato : 2001年10月
- Starch, Wheat : 2001年10月
- Ethanol, Anhydrous : 2001年10月
- Ethanol (95) : 2001年10月
- Carboxymethylcellulose Calcium : 2001年10月
- Cellulose Acetate Phthalate : 2001年10月
- Croscarmellose Sodium : 2001年10月
- Cellulose Acetate : 2001年10月
- Ethylcellulose : 2002年2月

調和項目別進捗状況を2002年2月のPDGにおいて確認された結果を元に、分野別にまとめると以下のとおりである。[ ]内はCoordinating Pharmacopoeiaを、行末は調和の現Stageを示す。

#### 5. ICH Q6A ガイドライン関連試験法の調和進捗状況

Bacterial endotoxins 及び Residue on ignition/Sulphated ash は調和合意されたが、ICH 品質分科会に調和協調を求めた試験法についてはタスクフォース合意事項の提供を受けたが、PDGによる調和文書作成が遅れている。

##### ① Dissolution/Disintegration [USP], Stage 4

ICH タスクフォース合意事項に基づく調和案が作成されているが、USP に固有の事項も含まれている等の難点指摘があり、global style の Stage 4 draft を作成中である。

##### ② Uniformity of content / Uniformity of mass [USP], Stage 4

Dissolution/Disintegration と同様に、global style の Stage 4 draft を作成中である。

##### ③ Microbial contamination [EP],

ICH タスクフォース合意事項に基づく調和案が、Test methods と Acceptance criteria に分けて作成されている

Test methods, Stage 3:2002年3月に Stage 4 draft が配付される予定である。

Acceptance criteria, Stage 3 : Stage 3 draft を公開中である。

##### ④ Bacterial endotoxins [JP], Stage 7

2000年1月に合意署名された。合意内容を反映した薬局方改正は、USP 及び EP は2001年1月に、JP は2001年4月に完了している。

##### ⑤ Colour/clarity [EP], Stage 3

EP は、Stage 4 draft を作成中である。

##### ⑥ Extractable volume of parenterals [EP], Stage 6

2000年7月に3局合意署名された。

##### ⑦ Particulate matter [EP], Stage 6

2001年5月に3局合意署名された。

##### ⑧ Residue on ignition/Sulphated ash [JP], Stage 6

2000年11月に3局合意署名された。

##### ⑨ Sterility [EP], Stage 5A

EP は、1999年10月に開催された薬局方調和3局専門家会合における調和協議の結果を反映した調和案を作成し、2002年1月に調和困難な部分 (Sticking points) を除外した調和合意文書案を作成し、2002年9月の合意署名を提案している。

#### 6. 理化学試験法

ICH Q6A ガイドライン関連試験法として調和が進められている Colour/clarity [EP], Residue on ignition/Sulphated ash [JP]の外には、Conductivity, Heavy metals, Organic volatile impurities が調和項目とされている。

##### ① Conductivity, Stage 1

一時は Sucrose (精製白糖) の独立示性値の試験法として3局合意済みとされていたが、最近の Pharmaceutical waters 調和の動きに合わせて、再度調和項目にあげられているが、CP に指定には至っていない。

##### ② Heavy metals [USP], Stage 3

コメント提出が求められている。

##### ③ Organic volatile impurities

残留溶媒試験法は既に3局に規定されており、それらの規定には若干の相違点はあるものの、判定に影響する程のものではなく、調和の現実的な必要性に乏しいとの認識により、調和項目から削除された。

#### 7. 微生物関連試験法の調和進捗状況

ICH Q6A ガイドライン関連試験法である Microbial contamination [EP], Bacterial endotoxins [JP], Sterility [EP]以外の調和対象項目として、Preservative effectiveness (Efficacy of antimicrobial preservatives)

[EP], Stage 5A がある。保存抗力試験の試験法については調和が進んだが、本試験法の適用については、これを開発段階の試験とするか、出荷試験とするかについて、薬局方に大きな違いがあり、調和の目途が立たないままの膠着状態にある。

#### 8. 製剤試験法の調和進捗状況

ICH Q6A ガイドライン関連試験法である Dissolution [USP], Disintegration [USP], Uniformity of content [USP], Uniformity of mass [USP], Extractable volume of parenterals [EP], Particulate matter [EP] 以外の調和対象項目は、Friability of tablets [USP], Stage 4 及び Inhalation [EP], Stage 3 であり、いずれもコメント提出が求められている。

#### 9. 物性試験法の調和進捗状況

ICH Q6A ガイドライン関連試験法はない。調和の進捗は緩慢であるが、EP はこの分野に積極的な面があり、2001年に3試験法が新規調和項目に採択された。

- Analytical sieving [USP], Stage 3
- Bulk density/Tapped density [EP], Stage 3
- Density of solids [EP], Stage 3
- Flowability [USP], Stage 4
- Optical microscopy [USP], Stage 4
- Powder fineness [USP], Stage 4
- Specific surface area [EP], Stage 3
- Light diffraction measurement of particle size [EP] Stage 3 : 新規追加
- Mercury intrusion porosimetry [EP] Stage 3 : 新規追加 (JP は調和参画辞退)
- X-ray diffraction for crystalline and non-crystalline solids [EP] Stage 3 : 新規追加

#### 10. 生物薬品関連試験法の調和進捗状況

ICH Q6A ガイドライン関連試験法として調和が進められているものはない。試験法の科学的な内容に関しては調和上の大きな障害となる点はほとんどないが、CP : USP の項目については global style draft 作成についての調整に手間取っている。

- Amino acid determination [USP], Stage 4
- Capillary electrophoresis [EP], Stage 3 : Stage 4 をスキップすることが合意されている。
- Isoelectric focusing [EP], Stage 4

- Protein determination [USP], Stage 4
- Peptide mapping [USP], Stage 4
- Polyacrylamide gel electrophoresis [EP], Stage 6

#### 11. 医薬品添加剤各条の調和進捗状況

国際的に汎用されている 50 品目に近い医薬品添加剤について 1990 年以来調和作業を進めている。当初は各条の全試験項目を 3 局共通にすることを目指して進められてきたが、少数の調和困難な項目 (sticking points) を残して調和が停滞するものが少なくないため、現実的な対応として調和困難な部分を一時的に棚上げにし、各薬局方が合意しうる項目を抽出し、その試験方法と規格値を明示的に調和すること (Harmonization by attributes) となり、2000 年 8 月に Benzyl alcohol が調和合意され、その後も合意署名が進んでいる。

##### ① 調和合意したもの (Stage 6/7)

- Alcohol エタノール  
Ethanol, anhydrous [EP] : 2001 年 10 月  
Ethanol (95) [EP] : 2001 年 10 月
- Benzyl alcohol ベンジルアルコール [EP] : 2000 年 7 月
- Carboxymethylcellulose calcium カルメロースカルシウム [USP] : 2001 年 10 月
- Carboxymethylcellulose sodium, cross-linked クロスカルメロースナトリウム [USP] : 2001 年 10 月
- Cellulose acetate 酢酸セルロース [USP] : 2001 年 10 月 (JP : 調和参加辞退)
- Cellulose acetate phthalate 酢酸フタル酸セルロース [USP] : 2001 年 10 月
- Citric acid, anhydrous 無水クエン酸 [EP] : 2001 年 5 月
- Citric acid, monohydrate クエン酸 [EP] : 2001 年 5 月
- Ethylcellulose エチルセルロース [EP] : 2002 年 2 月
- Sodium chloride 塩化ナトリウム [EP] : 2001 年 5 月
- Starch, maize トウモロコシデンプン [USP] : 2001 年 10 月
- Starch, potato バレイショデンプン [EP] : 2001 年 10 月
- Starch, wheat コムギデンプン [EP] : 2001 年 10 月

##### ② 調和の最終段階にあるもの (Stage 5)

- Calcium disodium edetate エデト酸カルシウム二ナトリウム [JP]
- Calcium phosphate, dibasic リン酸水素

- カルシウム[JP]
- Calcium phosphate, dibasic, anhydrous 無水リン酸水素カルシウム[JP]
- Cellulose, microcrystalline 結晶セルロース[USP]
- Cellulose, powdered 粉末セルロース[USP]
- Hydroxypropylmethylcellulose phthalate ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート[USP]
- Lactose, anhydrous 無水乳糖[USP]
- Lactose monohydrate 乳糖[USP]
- Magnesium stearate ステアリン酸マグネシウム[USP]
- Povidone ポビドン[JP]
- Saccharin, free サッカリン[USP]
- Saccharin calcium サッカリンカルシウム[USP] (JP: 調和参加辞退)
- Saccharin sodium サッカリンナトリウム[USP]
- Sodium starch glycolate カルボキシメチルスターチナトリウム[USP]
- Talc タルク[EP]
- Titanium dioxide 酸化チタン[JP]
- ③ 調和第二次案公開中のもの (Stage 4)
- Crospovidone クロスポビドン[EP]
- Hydroxyethylcellulose ヒドロキシエチルセルロース[EP]
- Hydroxypropylcellulose ヒドロキシプロピルセルロース[USP]
- Hydroxypropylcellulose, low substituted 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース[USP]
- Hydroxypropylmethylcellulose ヒドロキシプロピルメチルセルロース[JP]
- Methylcellulose メチルセルロース [JP]
- Methyl parahydroxybenzoate パラオキシ安息香酸メチル[EP]
- Petrolatum 黄色ワセリン[USP]
- Petrolatum, white 白色ワセリン[USP]
- Polyethylene glycols マクロゴール[USP]
- Polysorbate 80 ポリソルベート 80 [EP]
- Silicon dioxide 二酸化ケイ素[JP]
- Silicon dioxide, colloidal コロイド二酸化ケイ素[JP]
- Starch, rice コメデンプン[EP]
- Stearic acid ステアリン酸[EP]
- Sucrose 精製白糖[EP]
- Ethyl parahydroxybenzoate パラオキシ安息香酸エチル[EP]
- Propyl parahydroxybenzoate パラオキシ

#### 安息香酸プロピル[EP]

- Butyl parahydroxybenzoate パラオキシ安息香酸ブチル[EP]
- ④ 調和第一次案公開中のもの (Stage 3)
- Carboxymethylcellulose sodium カルメロースナトリウム[USP]
- ⑤ 調和第一次案作成中のもの (Stage 2)
- Glycerol グリセリン[USP]

#### C. 考察

薬局方国際調和の進展とその成果の日本薬局方への反映は、医薬品品質規格に係る国際的動向を踏まえた評価の推進に資するところが少なくないと考えられるが、それらが円滑に進んでいるとは言い難い状況も認められるので、「薬局方国際調和の推進」と「薬局方国際調和の成果の日本薬局方への反映促進」について、現状の問題点を考察する。

##### 1. 薬局方国際調和の推進について

###### ① PDG の課題

PDG は、薬局方利用者からの薬局方国際調和の目に見える成果が上がらないとの評価を受けとめ、2000年に現実的な対応に転換することにより、調和合意が進んでいるが、未だにPDGの方針の理解度に差があることは否めない。特に、各薬局方の改正と調和合意の切り分けについての理解を共有しているとはいえないのが現状であるが、PDGによる薬局方国際調和の方針の見直しが予定されているので、その議論を通して共通理解が形成されることが期待される。

###### ② 日本薬局方の問題

日本薬局方の薬局方国際調和への対応は、個人奉仕への依存度が高く、組織的な対応に欠ける傾向が強く、日本薬局方事務局の主体的な関与に乏しいのが実態である。事務局における調和進捗状況の把握が十分ではないため、委員会におけるPDG調和案審議がPDGの申し合わせ期間内に行われぬことも珍しいことではなく、また委員会の審議結果の欧米薬局方への伝達に著しい遅れを生じることも少なくない。また、日本薬局方の国際調和への対応方針が明確にされていないため、場当たりの対応にならざるを得ず、日本薬局方のPDG対応に不整合を生じることもある。

このような状況が、PDG調和合意が更に加速すると思われる今後も継続することは、欧米薬局方の日本薬局方に対する信頼の喪失につながることを憂慮される。とはいえ、日本薬局方事務局及び局方委員会が、PDG調和に的確に対応しうる状況にあるとはいえないのは、国



際調和外の日本薬局方改正に手一杯である現状の結果にほかならないとも考えられ、抜本的な方策を講ずることなしには本質的な改善は望むべくもないものと思われる。

## 2. 薬局方国際調和の成果の日本薬局方への反映促進について

薬局方国際調和は、PDGによる調和文書の合意署名をもってPDGとしての手順を終結し、その後の各薬局方における施行は、それぞれの薬局方の責任であるとされている。PDGによる調和合意署名は、薬局方調和の実効を伴わない中間段階に過ぎず、合意内容の日本薬局方への反映なしには、日本薬局方の国際調和はあり得ない。ところが、合意署名後2年を経ても日本薬局方改正案の審議に至らないものさえある状態であり、日本薬局方の国際調和への姿勢が問われかねない。

日本薬局方への反映遅延は、事務局の国際調和対応についての理解が十分とはいえないこと、及び薬局方委員会における調和案の審議に日本薬局方への反映に関する考慮が乏しいことの結果とも考えられるが、その背景である事務局及び局方委員会の慢性的な過負荷状態の軽減なしに改善を期待することは無理な相談ともいえよう。

## 3. 日本薬局方の充実に向けて

日本薬局方を国際的動向を踏まえた公定規格とするためには、PDGの成果である日米欧調和事項を的確に反映したものとなるような日本薬局方改正を推進することが必須である。しかし日本薬局方事務局と局方委員会の実態を考えると、現状を改善することなしには、薬局方国際調和に日本薬局方の存在を示すことが出来ないに止まらず、薬局方国際調和の障害にならないとも限らないと思われる。

「国際調和の推進」は日本薬局方改正の5本柱のひとつとしても掲げられているものでもあるので、日本薬局方を作成する立場にある厚生労働省が当事者として、これらの問題の改善、解消に主体的に取り組み、事務局機能の強化を図るとともに、薬局方委員会が薬局方国際調和は日本薬局方と一体のものであるとの認識の下に効率的な改正案審議を進めることができる環境を整備することが必要不可欠である。

効率的な日本薬局方改正に向けて、日本薬局方に関する組織の見直しの動きがあることは歓迎すべきことである。しかし、一部に、理念が先行し、現実性に乏しい感のある形式論に流れ、現実を踏まえた議論を疎んずる風潮が感じ

られるのは残念なことである。現実や先例に束縛されることのない自由な発想は尊重されるべきものではあるが、理想や理念といった精神論で現実が動くものではなく、理想を実現するための現実を踏まえた方策なしには、机上の空論に終わりがかねない。日本薬局方の本質を見極め、それに沿って日本薬局方利用者のニーズに着実に対応することにより、欧米からも高く評価され得る、日本薬局方の国際化が確実に進むことを期待したい。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍名 (編集者名)	出版社名 (出版地)	頁 (出版年)
Takao HAYAKAWA	Specifications For Biotechnological Substances	Proceedings of the Fifth International Conference on Harmonization San Diego 2000 (Ed. By M. Cone)	Regulatory Affairs Journals LTD	pp.121-128 (2001)
Takao HAYAKAWA	Biotech Process Evaluation	Proceedings of the Fifth International Conference on Harmonization San Diego 2000 (Ed. By M. Cone)	Regulatory Affairs Journals LTD	pp. 73-77 (2001)
早川 堯夫	バイオテクノロジー製剤の特徴と品質上のポイント	医薬品開発評価の基礎と臨床(医薬品開発評価の基礎と臨床研究会編)	デジタルプレス(東京)	pp.411-442 (2001)
早川 堯夫	バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品の製造に用いる細胞基材に対するマイコプラズマ否定試験	日本薬局方技術情報 (JPTI) 2001 (JPTI 編集委員会編)	じほう(東京)	pp.278-284 (2001)

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号、頁	出版年
Takao HAYAKAWA	Perspective on assessing comparability of biotechnology products- a view from Japan-	Dev. Biol. Stand.		in press
Nana KAWASAKI, Miyako OHTA, Satsuki ITOH, Masashi HYUGA, Sumiko Hyuga, and Takao HAYAKAWA	The usefulness of sugar mapping by liquid chromatography/mass spectrometry in comparability assessments of glycoprotein products.	Biologicals		in press
Zhi-Li XU, Hiroyuki MIZUGUCHI, Akiko ISHII-WATABE, Eriko UCHIDA, Tadanori MAYUMI, Takao HAYAKAWA	Strength evaluation of transcriptional regulatory elements for transgene expression by adenovirus vector.	Journal of Controlled Release		in press
Hiroyuki MIZUGUCHI, Naoya KOIZUMI, Tetsuji HOSONO, Akiko ISHII-WATABE, Eriko UCHIDA, Naoki UTOGUCHI, Yoshiteru WATANABE, Takao HAYAKAWA	CAR- or $\alpha v$ integrin-binding ablated adenovirus vectors, but not fiber-modified vectors containing RGD peptide, do not change the systemic gene transfer properties in mice.	Gene Therapy		in press
Kawasaki, N., Ohta, M., Itoh, S., and Hayakawa, T.	Analyses of glycoproteins and glycopeptides by liquid chromatography/mass spectrometry, and liquid chromatography/tandem mass spectrometry	Methods in Molecular Biology		in press
Niimi, S., Oshizawa, T., Naotsuka, M., Ohba, S., Yokozawa, A., Murata, T., Hayakawa, T.	Establishment of a standard assay for human thrombomodulin and determination of the activity of the Japanese reference standard.	Biologicals	30, 69-76	2002
Naoya KOIZUMI, Hiroyuki MIZUGUCHI, Tetsuji HOSONO, Akiko ISHII-WATABE, Eriko UCHIDA, Naoki UTOGUCHI, Yoshiteru WATANABE, Takao HAYAKAWA	Efficient gene transfer by fiber mutant adenoviral vectors containing RGD peptide.	Biochimica et Biophysica Acta	1568, 13-20	2001
Zhi-Li Xu, Hiroyuki MIZUGUCHI, Akiko ISHII-WATABE, Eriko UCHIDA, Tadanori MAYUMI, Takao HAYAKAWA	Optimization of transcriptional regulatory elements for constructing plasmid vectors.	Gene	272, 149-156	2001
Kawasaki, N.,	Structural analysis of sulfated	Glycobiology	11,	2001

Haishima, Y., Ohta, M., Itoh, S., Hyuga, M., Hyuga, S., and Hayakawa, T.	N-linked oligosaccharides in erythropoietin.		1043-1049	
Kawasaki, N.	Analysis of interactions between carbohydrates and proteins.	Trends in Glycoscience and Glycotechnology	13, supplement GT-C04E	2001
早川堯夫, 山口照英, 石井(渡部)明子, 押澤正	核酸増幅法によるウイルスゲノム等検出に関するフィージビリティスタディ	医薬品研究		印刷中
早川堯夫, 山口照英, 押澤正	日局生物薬品の品質・安全性確保に関する研究—ウイルス安全性確保の基本要件—	医薬品研究	33(3), 210-230	2002
早川堯夫, 石井(渡部)明子	生物薬品の開発の現状とトランスレーショナルリサーチへの条件	医学のあゆみ	200, 539-543	2002
小嶋茂雄, 島田弘康, 橋本正晴, 苗代一郎, 中島芳文, 門田利人, 三宅幸雄, 森田健, 若田明裕, 竹内正紀, 酒井喜代志, 鈴木専二, 松澤利明, 奥田秀毅, 井上達, 林真, 長谷川隆一, 奥田晴宏, 高田幸一	原薬及び製剤中の不純物の安全性確認に関する Q&A	医薬品研究	33(1), 17-27	2002
早川堯夫	バイオ医薬品の規格及び試験方法, 安定性試験	PHARMSTAGE	1(3), 9-17	2001
早川堯夫	バイオテクノロジーを応用した医薬品の品質および安全性確保の評価科学	PDA Journal of GMP and Validation in Japan	3, 57-64	2001
水口裕之, 早川堯夫	プラスミド構築に基づいた組み換えアデノウイルスベクター作製技術	BIO INDUSTRY	18(7), 5-14	2001
早川堯夫, 水口裕之	遺伝子治療用医薬品の実用化と一層の進展に向けて—次世代アデノウイルスベクターの開発—	医薬ジャーナル	37(5) 1514-1546	2001
早川堯夫, 真弓忠範, 黒澤努, 豊島聰, 山口照英, 川西徹	トランスジェニック動物由来医薬品の品質・安全性確保に関する基礎的検討	医薬品研究	32, 223-246	2001
早川堯夫, 豊島聰, 山口照英, 川西徹	トランスジェニック動物/クローン動物を利用して製造した医薬品の品質・安全性評価	衛研報告	119, 1-26	2001
伊藤さつき, 川崎ナナ, 太田美矢子, 日向昌司, 日向須美子, 早川堯夫	糖鎖含有タンパク質製剤の品質評価試験法に関する研究(III)	衛研報告	119, 65-69	2001

**Proceedings of  
The Fifth International Conference  
on Harmonisation  
San Diego 2000**

*Editor:*

Margaret C. Cone, BPharm, MRPharmS  
Managing Editor, Regulatory Affairs Journals Ltd

Published by PJB Publications Ltd, Richmond, UK

20010962

以降のページは雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、  
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。