

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業） 分担研究報告書

新しい品質規格を用いた製品の評価法

分担研究者 豊島 聡 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長

ICHにおいて合意された承認申請資料の共通化を目的とするガイドライン（CTD ガイドライン）及び最近の品質に係わる ICH ガイドラインを検討し、平成 15 年 7 月から義務化される CTD 様式による添付資料に基づく品質評価について考察を加えた。本ガイドラインでは、記載内容の深さ・程度は各極の方針に依存するとされたことから、我が国の現状の承認・許可制度との整合を図り、本邦ではパイロットスケールで生産された製品の品質に係わるデータで申請することが可能であるとされた。CTD 様式に基づく承認申請では、製造に関する多数の事項を規制当局に説明することが必要となり、品質の適格性に加えて、適切な品質の医薬品を恒常的に生産できることを説明することが求められる。

A. 研究目的

優れた医薬品の国際的な研究開発の促進と患者への迅速な提供を目的として、日米および EU の間で ICH（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）が組織され、新医薬品の承認申請の調和を図るための活動が活発に行われている。その活動の一環として、承認申請のために規制当局に提出される承認申請文書の構成を調和するため、コモンテクニカルドキュメント（医薬品承認申請のための国際共通化資料、CTD）が議論され、平成 12 年に合意された。

この ICH 合意を踏まえ、厚生労働省より平成 13 年 6 月 21 日医薬審発第 899 号「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」（CTD 通知）が発出され、新医薬品の承認申請時に添付すべき資料は平成 15 年 7 月から ICH 合意に基づく本作成要領（CTD ガイドライン）に従って作成される

こととなった。

品質に関する CTD ガイドラインは、承認申請資料の配列順序を示したものであり、「各項の表題に続く文章は、その項の内容を説明したり、明確にしたものにすぎない」と適用範囲の項でされており、各項目に記載すべきデータの種類や程度は各極の方針に依存するというのが基本的な CTD の立場である。本通知の円滑な運用のために、特に品質分野では関連の Q&A（平成 13 年 10 月）及び概括資料の記載例（モックアップ）（平成 14 年 7 月）が事務連絡された。

本報告書では医薬品の品質評価に資するため、我が国における CTD ガイドラインに基づいて作成される承認申請資料を検討し、CTD が品質評価に与える影響を考察する。

B. 研究方法

従前の承認申請資料に関する通知、平成 11 年 4 月 8 日医薬発第 481 号「医薬品の承

認申請について」ならびに同日付け医薬審
発第 666 号「医薬品の承認申請に際し留意
すべき事項」と品質に関する CTD ガイドラ
インを比較検討した。

(倫理面への配慮) 本研究はガイドラ
イン及び添付資料の記載事項の検討であり、
倫理面に配慮すべき事項は存在しない。

C. 研究成果

1. CTD ガイドラインの概要

1-1 CTD ガイドラインで規定する承 認申請資料の構成

CTD ガイドラインでは提出すべき資料
は5つのレベル(第1部~第5部)から構
成される(図1)。

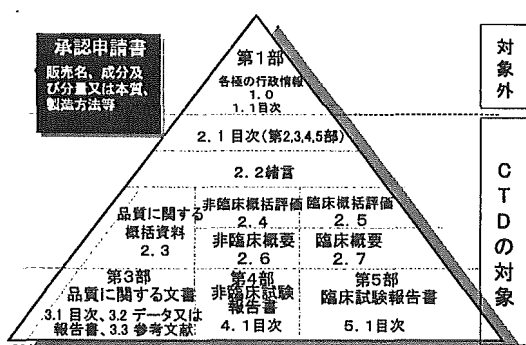


図1 CTD による承認申請書および添
付すべき資料の構成

もっとも上位(第1部)に位置するものは
各規制当局によって指定される行政情報で
あり、CTD の対象外とされている。我が国
では第1部は承認申請書の写し、各種証明
書類、添付文書案等により構成される。第
2部は従来の資料概要に相当する部分であ
り、品質、非臨床、臨床の各分野の概括が
なされる。第3部から第5部までが各分野
の文書あるいは試験報告書であり、第3部

が品質に関する文書に相当する。

従って、CTD ガイドラインに従った承認
申請であっても、従前通り承認申請書が存
在することには代わりはない。

1-2 CTD ガイドライン(品質)の適用 範囲

本ガイドラインでは冒頭で「本ガイドラ
インは ICH ガイドライン Q6A (以下「新
規化学薬品」という) 及び Q6B (バイオテ
クノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬
品、以下、「生物薬品」という) の適用範囲
において定義される原薬およびその製剤に
係わる申請資料の様式(項目と配列順序)
に関する指針を示すことを目的とするもの
である」と記載されている。表1に示すよ
うに新規化学薬品にあつてはポリペプチド
類や生物薬品については従来型のワクチン
等は本来対象とされない。

ICH/ 通知	通知名	対象	除外
Q6A/ 平成13年5 月1日医薬 審発第568 号	新医薬品の規格及 び試験方法につ いて	化学合成により製造さ れる新有効成分含有医 薬品	高分子量のペプチド、 ポリペプチド
Q6B/ 平成13年5 月1日医薬 審発第571 号	生物薬品(バイオテ クノロジー応用医 薬品/生物起源由 来医薬品)	タンパク質発現系から 培養により産生され高 度に精製され、特性解 析可能なタンパク質、ポ リペプチド、それらの誘 導体 組織及び体液から分離 されるタンパク質、ポリ ペプチドにも適用可能な 場合あり	抗生物質、合成ペプチ ド、ヘパリン、ビタミン、 細胞の代謝物、DNA を成分とする医薬品、 アレルゲン抽出物、従 来型ワクチン、細胞、 並びに全血および細 胞性血液成分

表1 Q6A および Q6B の適用範囲

しかし、引き続き文章で「上記以外にも
適用可能な場合もあるので、(途中省略) 規
制当局に相談の上、その適用の可否を判断
すること。」とあり、適用範囲は事実上各極
に委ねられた。我が国では原則としてすべ
ての新医薬品を対象とすることとされた。

従って、例えば、Q6B では対象とされていない従来型のワクチンもわが国ではCTD の対象となる。CTD ガイドラインが参照することとしている関連のガイドライン (Q5A-D) の中にもワクチンを対象外としているものもあり、記載すべき事項についてはケースバイケースの判断が必要とされる。

1-3 CTD ガイドライン (品質) の構成
CTD ガイドライン (品質) で規定されている大項目と配列を表 2 に示す。

3.1 目次

3.2.S 原薬【原薬名, 製造業者名】	3.2.P 製剤【製剤名】
3.2.S.1 一般情報	3.2.P.1 製剤及び処方
3.2.S.2 製造	3.2.P.2 製剤開発の経緯
3.2.S.3 特性	3.2.P.3 製造
3.2.S.4 原薬の管理	3.2.P.4 添加剤の管理
3.2.S.5 標準品又は標準物質	3.2.P.5 製剤の管理
3.2.S.6 容器及び施栓系	3.2.P.6 標準品又は標準物質
3.2.S.7 安定性	3.2.P.7 容器及び施栓系
	3.2.P.8 安定性
3.2.A その他	
3.2.A.1 製造施設及び設備	
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価	
3.2.A.3 新規添加剤	
3.2.R 各種の要求資料 (記載する必要はない)	
3.3 参考文献	

表 2 第 3 部に記載すべき事項の項目と配列

従来、我が国においては、特に新規化学薬品については最終製品 (原体あるいは製剤ともに) の規格および試験方法で品質を保証するとの立場から添付資料として製造方法に関する記載項目は多くなかったが、CTD ガイドライン (品質) では「製造」が独立した項目として設定された。この項目には次の事項の記載が求められている。①製造業者、②製造方法およびプロセスコントロール、③原材料の管理、④重要工程及び重要中間体の管理、⑤プロセスバリデーション/プロセス評価、⑥製造工程の開発

の経緯の 6 項目である。

また、「容器及び施栓系」及び製剤に関しては「製剤開発の経緯」の記載が必要となった。

2. 我が国における CTD ガイドライン (品質) の運用

医薬品の品質にかかわる我が国における独自の制度—即ち医薬品の規制が承認と許可の 2 段階で行われていること及び承認事項は添付資料の記載事項ではなく、承認申請書に記載された事項であること—から「製造」に関わる資料については別途取り扱いが定められている。製造の項目の中から「製造方法およびプロセスコントロール」、「重要工程及び重要中間体の管理」を取り上げて品質評価に及ぼす影響を考察する。併せて容器及び施栓系における記載内容について検討する。

2-1 製造方法及びプロセスコントロール

a) 製造スケール

我が国では医薬品の承認/許可制度において、「承認」ではその物が医薬品として保健衛生上適当であるかどうかの点について判断される。一方「許可」で申請者がその医薬品を実際に製造する能力があるか否かが判断される。従って承認申請時は必ずしも実生産能力の最終的評価は必要とされていないため、パイロットプラントレベルのデータで申請が認められている。

CTD ガイドライン (品質) では本項で原薬、製剤ともに製造方法に関する情報を提示する必要がある。新規化学薬品の場合、原薬では製造工程の流れ図とともに各種条

件などを記載すること及び製造工程中の一連の操作手順等の情報を記載する必要がある。これらの情報には原材料、溶媒、触媒及び試薬の量、装置、操作条件（温度、圧力、pH、時間等）などが含まれる。このような項目は反応スケールや反応装置の状況に依存して変動する可能性があり、従来我が国では承認を取得した後、製造許可を申請する段階で最終的に設定されていた。

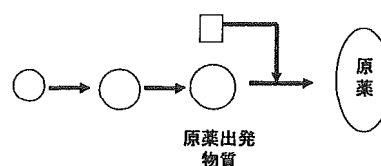
そのため、CTD の運用に当たって、「承認申請書に添付すべき資料は、原則としてパイロットスケール以上で製造された製品の品質の適格性に係るデータに基づき作成する（CTD 通知別紙6）」とされ、今まで同様、実生産スケールでの製造に関するデータは必要とされない。ただし、パイロットスケールでの生産と実生産の関係については、「パイロットスケールは想定される実生産データを反映したものであることが必要である」こと及び「実生産スケールでのデータはパイロットスケールのデータと同等・同質であることを申請者において実証する（CTD 通知別紙6）」とされている。

特に生物薬品の品質の恒常性確保には、評価された製造工程が十分な特性解析及び最終製品の規格及び試験方法とともに極めて重要である。製造変更の問題は ICH Q5E において製造変更の際の同等・同質性評価（コンパラビリティ）として議論されているところであり、パイロットスケールで評価すべきデータの種類と程度については ICH Q5E の議論を今後ふまえる必要があると思われる。

b) 出発物質

「製造方法及びプロセスコントロール」項の説明文章の冒頭で、「申請者は、原薬の

製造に対して、責任を持つものであり、原薬の製造方法に関して説明する必要がある。」と記載されている。製造方法の説明を開始する化合物（出発物質）の考え方は、ICH ガイドライン Q7（原薬 GMP）の考え方とは異なり、原薬の品質に影響を与える工程から記載する必要がある（平成 13 年 10 月 22 日厚生労働省審査管理課事務連絡「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請に添付すべき資料の作成要領に関する Q & A について」）。従って、本稿で記載される製造工程は必ずしも GMP がかかる工程と一致するとはかぎらず、さらに初期段階から説明しなければならない場合もあり得る（図 2）。



ICH原薬GMPによる原薬出発物質の定義

- ・原薬の製造に使用される
- ・原薬の構造中の重要な構成成分として組込まれる原料、中間体又は原薬
- ・市販品、委託又は販売契約の下で供給者より購入、自社製造
- ・化学的性質及び構造が明確

図 2 原薬出発物質の考え方

一方、新規化学薬品原薬では、「特性」の大項目の中項目「構造その他の特性解析」に合成経路を記載して、構造決定の説明資料とする。従って、ここでの記載はむしろ、立体構造や異性体存在の可能性等について説明することを目的し、それらが説明できる化合物から説明する必要があることから、より早い段階の化合物から記載する場合があり得るかもしれない。

2-2 重要工程・重要中間体の管理

製造工程の中で重要工程に関しては、工程が適切に管理されていることを保証するために実施される試験方法及び判定基準を記述することが必要である。重要工程としては、無菌工程、再加工工程、ウイルス不活性化工程・除去工程、規格及び試験方法を設定した工程の他、適切な管理をするために申請者が定めた工程が相当する。

重要中間体には製造工程で単離される中間体、規格および試験方法が設定されている中間体および処置基準値等で管理しているものでも申請者が重要と判断している中間体が該当する。CTDガイドライン(品質)の重要中間体の説明箇所では、単離される中間体について品質および管理方法を記述する旨の例示がなされているが、それ以外の重要中間体、例えば、「製造方法及びプロセスコントロール」の項の記述にあるように、規格及び試験方法を設定した重要中間体やプロセス・コントロールの対象とする重要中間体に関する品質及び管理方法の詳細も必要に応じて本項に記載することが必要であろう(図3)。

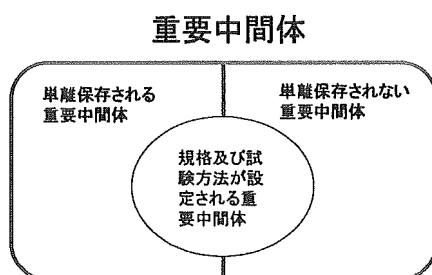


図3 重要中間体の考え方

2-3 容器及び施栓系

現在の添付資料では、容器及び施栓系に

関しては特殊な場合を除き簡単にしか記載が求められていなかった。また、固形内服製剤については平成12年2月8日医薬審第39号により申請書に簡略記載が認められ、添付資料においてもきわめて簡単な記載にとどまっている。

CTDガイドライン(品質)では記載すべき事項の例が以下のように示された。即ち、「容器及び施栓系について、一次包装を構成する各素材を明らかにすることを含め、記述する。また、容器及び施栓系の規格及び試験方法を記述する。規格及び試験方法には外観・性状及び確認試験(その他、重要と思われるものについては、適宜、寸法を図示すること)が含まれる。必要に応じて、公定書にない試験方法を含め、そのバリデーションとともに示すこと。」とされた。

最近、複数の製剤に関して安定性試験を実施する際に両極端を評価することにより中間の製剤の安定性が評価できるとするブラケット法ガイドラインが作成された(ICH Q1D)。製剤が両極端であるか否かの判定には容器及び施栓系の評価が重要である。同ガイドラインでは以下のように記載されている。

「ブラケット法は、他の条件が一定で容器サイズもしくは容れ目だけが異なる同じ容器施栓系に適用することができる。しかしながら、容器サイズと容れ目違いの両方について同時にブラケット法を適用しようとした場合、最も大きい容器と最も小さい容器がすべての包装仕様の両極端であると推測すべきではない。両極端を選択する際には、特に注意が必要であり、製品の安定性に影響すると考えられる容器施栓系の様々な特性を比較して行われ

るべきである。この特性とは、容器の壁の厚み、施栓の構造、容量対表面積率、容量対空隙率、単位投与量又は単位容れ目量あたりの透湿速度又は酸素透過速度等を必要に応じて考慮すべきである。」

ブラケット法を安定性試験に取り入れる場合には、下線部を付した事項に関して本項に十分な記載が必要である。

D. 考察

CTD ガイドライン（品質）は「A. 研究目的」で記載したように提出すべき資料の配列を定めたものであり、従来から必要とされていた資料と本質的な変更はない。しかし、従来では、申請者が自社で保管していた例えば治験薬の品質に係わるデータをCTD 様式の申請では承認申請の段階で規制当局に提示することとなる。このことは、CTD 様式の申請では適切な品質の医薬品が実生産に移行したときに恒常的に製造できるかということを規制当局に示す必要があるということの意味する。従って、規制当局は、従来は申請された医薬品が保健衛生上適切な品質か否かを中心に審査していたが、今後はそのことに加えて、当該医薬品が恒常的に生産可能か否かの審査も実施する必要が生じる。

平成14年7月に公布された改正薬事法で大幅な薬事制度の見直しが行われ、製造承認と販売許可に分かれていた承認・許可制度が、製造販売業者による承認取得（元売承認取得）へと一元化された。最終的に上市する企業が、販売される医薬品の全責任を負うべきであるとする企業の安全対策責任の明確化と国際的整合化を図ることが改正の目的である。欧米の販売承認制度との

整合を図り、併せて全製造工程の委受託を可能にすることにより、現在の企業形態の多様化に速やかに対応できる様にするねらいがある。

この改正薬事法では、承認後に実施されていた製造工程の評価も元売り承認の対象となる。従って、CTD ガイドライン（品質）で新たに求められる製造に関する事項は改正薬事法の元での承認審査では必須の事項となろう。また、パイロットレベルで製造された製品の品質に係わるデータで承認申請がなされた場合には、最終的な実生産レベルの品質との同等・同質性に係る説明をより一層求められることになろう。

E. 結論

CTD ガイドライン（品質）及び最近の品質に係わる ICH ガイドラインを検討し、平成15年7月から義務化されるCTD 様式による添付資料に基づく品質評価について考察を加えた。本ガイドラインでは、程度・深さは各極の判断には委ねられているものの、製造に関する事項について多数の添付資料として説明することを求めている。CTD 様式に基づく承認申請では、従来以上に適切な品質の医薬品を恒常的に生産できることを説明することが求められる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

学会発表

1) 医薬品承認審査上の規格・安定性分野について－審査報告書の事例を踏まえ－
嶋澤るみ子、荒戸照世、小笠原弘道、奥田

晴宏、鹿野真弓、豊島聡、永井尚美、長岡寛明、永田龍二、中村高敏、星隆弘、本田二葉、前田大輔、山田博章、第 123 回日本薬学会（長崎）2003 年 3 月

2) 生物薬品承認審査上の規格・安定性分野について－審査報告書の事例を踏まえ－
荒戸照世、永田龍二、小笠原弘道、奥田晴宏、鹿野真弓、嶋澤るみ子、豊島聡、永井尚美、長岡寛明、中村高敏、星隆弘、本田二葉、前田大輔、山田博章、第 123 回日本薬学会（長崎）2003 年 3 月

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 —薬局方国際調和—

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。医薬品等の品質規格に係る国際的動向の把握のために、近年成果をあげている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。

薬局方国際調和の推進と調和結果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ので、我が国の今後の調和対応に考慮を要する事項を整理し、考察した。

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、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少なからぬ影響を及ぼすものである。

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、13 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日本薬局方の国際化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ものである。

薬局方調和は、医薬品添加物各条の調和に始まり、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が進められている。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のうち規制当局の関与が不可欠な事項については、ICH 品質専門家会合の下に組織されたタスクフォースとの協調の下に調和が検討された。

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える期間であり、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、調和推進を図るため、必ずしもそれまでの全面的な調和にこだわることなく、調和が困難な部分を明示的に除外した部分的調和（Harmonization by attribute）を取り入れる現実的な方策を取り入れ、薬局方国際調和の成果を上げつつある。

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については、必要に応じて専門家会合が開催されている。

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

国際調和の方針を内外に示すために PDG は 1994 年に「薬局方国際調和の方針」をまとめ、公表し（日本薬局方フォーラム 4 巻 4 号 65 頁）、

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した。しかし、その後の調和の実践経験から「全面調和」に加えての「部分的調和」の採択のみならず、PDG、各薬局方及びそれらの環境にも様々な変化があり、薬局方国際調和の現状に整合しない面も生じているのとの認識に基づき、2002 年に見直しを開始した。

主な見直し点には、「客観的な同等性」の理解に幅があり、調和事項を局方改正に反映した後の薬局方間互換性(Interchangeability)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、これを「PDG 調和の定義」として明文化すること、及び薬局方利用者やICH 運営委員会から質問が頻発するInterchangeabilityに関する見解を整理することである。

PDGによる調和は、"A pharmacopoeial general chapter or other pharmacopoeial document is harmonised when a substance or preparation tested by the harmonised procedure yields the same result and the same accept/reject decision is reached."と定義し、Interchangeabilityについては、PDGによる薬局方国際調和は、規制当局による調和薬局方の相互受入れの科学的な根拠を提供するもの(provides a basis for interchangeability)であると位置付けた。

調和方針の改定は、2003年2月にほぼ成案を得たが、最終的な確定は2003年7月の次回PDG会議に持ち越された。

なお、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。

3. 薬局方調和の手順

薬局方国際調和は1999年4月に改定合意された手順に従って進められて来たが、調和の迅速化を図るとともに、最近取り入れられた部分的な調和を明記することなどが検討され、2002

年9月に再改定が合意され、手順が改められた。

本改定により変更となった手順は、調和案の公表に関するものである。これまでは調和案としてProposal Draft (Stage 3 Draft) 及びOfficial Inquiry Draft (Stage 4 Draft)を公表し、薬局方利用者の意見を聴取してきたが、Stage 3 Draftについては、各薬局方の専門家委員会の検討に止め、公表を廃止することとなった。調和案の公表は薬局方国際調和の透明性の確保に重要であるが、より完成度の高いStage 4 Draftを公表することがより効果的であり、同時に調和に要する期間の短縮に繋がるとの判断に基づくものである。

前回の手順改定後に「全面調和」が困難な場合には「部分的調和(Harmonization by attribute)」を採用することとなったが、その場合の手順が追加され、合意署名文書の書式についても明記されることとなった。

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が関与するのは試験法あるいは各条の調和文書に合意署名するStage 5迄であり、調和内容を各薬局方改正に反映する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。

2002年9月に再改定が合意されたPDG手順は次のとおりである。

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事務局に送付する。

Stage 3, Proposal for Expert Committee Review : Official Inquiry Draft (Stage 4 Draft)作成

各薬局方事務局は、それぞれの専門家集団にStage 3 Draft及びその付属文書を回付し、検討を依頼する。事務局は2~4ヶ月以内に専門家の意見を回収し、2ヶ月以内に各薬局方の集約意見を、CPに送付する。(薬局方事務局がStage 3 Draftを受領してからコメントを提出するまでの期間は最大6ヶ月である)

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事務局に送付する。

Stage 4 Draft の記載様式は、できるだけ CP 固有の記載様式を排除した "global style" とする。

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

各薬局方事務局は CP から送付された Stage 4 Draft 及びその解説を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)。なお、Stage 4 Draft の掲載に当たっては読者の便を図るため、翻訳を付加したり、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。

各薬局方事務局は薬局方利用者のコメントを検討し、コメント受理後 2 ヶ月以内に、集約したコメントを CP に送付する。(Stage 4 Draft をフォーラムに掲載してからコメントを提出するまでの期間は最大 8 ヶ月である)

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事務局に送付する。

Stage 5, Consensus : 調和合意

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

各薬局方事務局は CP から送付された Stage 5A Draft を、調和合意に向けての最善の考慮を払い検討し、その受け入れ可否及び修正意見を 4 ヶ月以内に CP に連絡する。

三薬局方の合意に至らない場合には、CP は修正意見を考慮した改定調和文書案(Stage 5A/2 Draft)を作成し、各薬局方に送付する。各薬局方事務局は受け入れ可否を 2 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。

この段階で CP が全面的な調和が困難であると判断した場合には、部分的な調和 (Harmonization by attribute) を採用することができる。この場合には、調和署名文書には調和した事項 (Harmonized attributes/provisions) のみを記載し、非調和事項 (Non-harmonized attributes) 及び特定の薬局方のみが規定する事項 (Local attributes) は記載しない。また調和署名文書の表紙には、調和合意の状況を記載した所定の書式を用いる。

Stage 5B, Draft sign-off : Consensus Document

(Stage 5B document)合意署名

Stage 5A の合意を受け、直近の PDG 会議において調和合意署名する。

合意文書の事前確認のため、CP は合意署名文書案となる Stage 5B Document を PDG 会合の 4 週間前までに各薬局方に送付する。

PDG 会議における合意署名により PDG の作業は終結し、合意結果を反映した薬局方改正と施行は各薬局方に委ねられる。

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反映する作業を進める。

薬局方収載にあたり、合意事項及び未調和事項以外の事項を規定する場合 (Local attribute) は、それを PDG に報告する。

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

①の手順により合意が成立した事項の改定は合意した手順に従うこととされており、各薬局方が独自に (勝手に) 修正を行うことはできない。

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こととされている。

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。Prospective harmonization としてバイオ医薬品各条の調和提案もあったが、立ち消え状態となっている。

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。各薬局方の各条制定方針の相違もあり、調和が難航したが Harmonization by attribute の採用により、19 品目が調和合意され、2003 年 2 月には 10 品目が新規の調和項目に選定された。

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。ICH による Q6A ガイドライン策定に伴い 11 の試験法の調和が PDG に付託され、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、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し、採択されたものである。

2003 年 2 月初旬現在の 3 局の調和合意署名に至ったものは、下記の 11 試験法及び 19 医薬品添加物各条であり、調和項目の約 3 分の 1 が調和されたことになる。（末尾は署名年月である）

試験法：

- Sodium Dodecyl Sulphate Polyacrylamide Gel Electrophoresis (SDS-PAGE)：1999 年 10 月
- 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、改定：2002 年 9 月
- Sterility test：2002 年 9 月
- Amino acid determination：2002 年 9 月
- Capillary electrophoresis：2002 年 9 月
- Isoelectric focusing：2002 年 9 月
- Protein determination：2002 年 9 月

• Peptide mapping：2002 年 9 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、改定：2002 年 9 月
- Ethanol (95)：2001 年 10 月、改定：2002 年 9 月
- Carboxymethylcellulose Calcium：2001 年 10 月（改定見込み：2003 年 7 月）
- Cellulose Acetate Phthalate：2001 年 10 月
- Croscarmellose Sodium：2001 年 10 月
- Cellulose Acetate：2001 年 10 月、改定：2003 年 2 月
- Ethylcellulose：2002 年 2 月
- Lactose, Anhydrous：2002 年 9 月、改定：2003 年 2 月
- Lactose, Monohydrate：2002 年 9 月
- Saccharin：2003 年 2 月
- Saccharin Calcium：2003 年 2 月（JP：非収載）
- Saccharin Sodium：2003 年 2 月

各調和項目の進捗状況を 2003 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、Extractable volume of parenterals、Residue on ignition/Sulphated ash 及び Sterility は調和合意されたが、ICH 品質分科会からタスクフォース合意事項の提供を受けた Dissolution/Disintegration、Uniformity of content / Uniformity of mass、及び Microbial contamination、並びに Colour/clarity については調和が遅れている。

2003 年 2 月の PDG 会合で確認し、ICH 運営委員会に報告した進捗状況は次のとおりである。

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 (Stage 4 draft) が作成され、各薬局方において検討中であり、2003 年中の調和合意が期

待される。

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

Dissolution/Disintegration と同様に、調和案 (Stage 4 draft) が作成され、各薬局方において検討中であるが、判定基準の調和には ICH タスクフォース合意事項の再検討が必要なため、PDG は ICH に対し品質専門家との協議を要請している。

③ Microbial contamination [EP], Stage 3

ICH タスクフォース合意事項に基づく調和案にはなお問題が多かったため、2003 年 1 月に専門家会合を開催し、調整をはかり、近く Stage 4 draft が作成される見込みである。

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 月に施行されている。

⑤ Colour/clarity [EP], Stage 3

これまでの調和過程から ICH が求める調和事項に十分把握できない点があることが明らかとなったため、ICH に照会の上調和を進めることとされた。

⑥ Extractable volume of parenterals [EP], Stage 6

2000 年 7 月に合意署名された。

⑦ Particulate matter [EP], Stage 6

2001 年 5 月に合意署名された。

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

2000 年 11 月に合意署名された。

⑨ Sterility [EP], Stage 6

2002 年 10 月に調和困難な部分 (Sticking points) を除外し合意署名された。

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、EP が提案した Pharmaceutical waters 調和に連動し、再度調和項目にあげられているが、CP の指定には至っていない。

② Heavy metals [USP], Stage 3

EP からの microwave oven を用いる新法の提案を受け、USP draft の検討を棚上げにし、EP 提案を検討することとされた。

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ている。

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、薬局方間に大きな違いがあり、調和の目的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] 及び Inhalation [EP] Stage 3 である。

① Friability of tablets [USP], Stage 4

大きな問題点はなく、2003 年 7 月の調和合意が見込まれている。

② Inhalation [EP] Stage 3

JP コメントの提出を待ち、Stage 4 へ進むことが見込まれている。

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く、医薬品添加物の物性試験法が中心であるが、調和の進捗は緩慢である。EP はこの分野に新しい機器分析法を取り入れることに積極的であり、新規調和項目 (Thermal behavior, Gravimetric water sorption) の提案もある。

- Analytical sieving [USP], Stage 4
- 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
- Mercury intrusion porosimetry [EP] Stage 3 (JP: 調和参画辞退)
- X-ray diffraction for crystalline and non-crystalline solids [EP] Stage 3

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ではないが、バイオテクノロジー関連医薬品の試験法の調和が進められ、2002年9月に全ての項目の調和が完了した。

- Amino acid determination [USP], Stage 6
- Capillary electrophoresis [EP], Stage 6
- Isoelectric focusing [EP], Stage 6
- Protein determination [USP], Stage 6
- Peptide mapping [USP], Stage 6
- 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除外し、各薬局方が合意する項目につき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が調和合意された。その後も調和合意が進み、約40%の項目について調和した。

調和の進捗を受け、新規調和項目が検討され、2003年2月に10品目が採択された。

① 調和合意したもの(Stage 6)

「4. 薬局方調和の現況」の項に記載した19品目が調和合意されている。

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]
- Magnesium stearate ステアリン酸マグネシウム [USP]
- Povidone ポビドン [JP]
- 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)

- Carboxymethylcellulose sodium カルメロースナトリウム [USP]
- Cellulose, microcrystalline 結晶セルロース [USP]
- Cellulose, powdered 粉末セルロース [USP]

- 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]
 - 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]
 - 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]
 - 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]
 - 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)
- Glycerol グリセリン [USP]
- ### ⑤ 調和第一次案作成中のもの(Stage 2)
- Polysorbate 80 ポリソルベート 80 [EP]
 - Sucrose 精製白糖 [EP]
 - 2003年2月にCPが指定されたもの
Carmellose [JP]
Calcium Carbonate [USP]
Copolyvidone [JP or EP]
Gelatin [EP]
Glucose/Dextrose [EP]
Glyceryl mono stearate [USP]
Mannitol [EP]
Sodium lauryl sulphate [USP]
Starch pregelatinized [JP]
Propylene Glycol [JP or EP]

C. 考察

薬局方国際調和とその成果の各薬局方への反映により、薬局方国際調和の成果を各域の薬事規制調和に活用する環境が整いつつあり、薬局方国際調和の「公定規格に反映される新しい

品質評価基準」への寄与が期待される。しかし現状は未だ路半ばの状態であり、現状維持ではこれまでの積み重ねが無駄に帰することにもなりかねない。また、今後の対応に適切を欠くと日本薬局方の薬局方国際調和への姿勢を問われかねない。

「日本薬局方作成基本方針」の5本柱の一つである「薬局方国際調和の推進」に向けて日本薬局方関係者が認識すべき事項を整理し、考察する。

1. PDG 動向への対応について

PDG が初期の混沌状態を脱し、定常的に調和成果を挙げ得る状態に成長したことは上記のように明らかである。また、薬局方国際調和方針及び調和手順をこれまでの経験を生かして見直し、透明性を保ちつつより迅速に調和を達成することができるように改定したことにより、従来不足がちであった各地域間の調和従事者及び薬局方利用者の共通理解形成も進んでいる。

今後の展開として予測される方向としては、当初設定した調和課題の合意が進んでいることを受け、新たな調和課題が検討され始めているが、調和対象を標準品等のこれまで手をつけかねていた困難な調和課題への取り組みが求められることも考えられ、また、PDG がその機能を十分に発揮するためには各薬局方の協力体制を維持強化が必要であるため現状では一部に偏在しがちな負担の均等化が求められることが考えられる。

日本薬局方が今後のPDGの展開に適切な対処を欠くと、PDGの構成員としての資質を問われることにもなりかねないので、これらの動向にも的確に対応できるように日本薬局方の薬局方国際調和への対応体制の整備充実をはかることが必要である。

2. 調和項目への対応について

これまで、日本薬局方の薬局方国際調和への対応には、日本薬局方事務局の関与が乏しく、日本薬局方委員会関係者の個人的奉仕への依存度がきわめて高いことに加えて、日本薬局方委員会としての組織的な対応に欠ける傾向が強いことを指摘し、その改善が不可欠であることを繰り返し提言してきたところであるが、医薬品機構による日本薬局方事務局支援強化及びPDG関連調整会議の設置等の対応がとられて来たことは評価すべきものである。

医薬品機構による日本薬局方事務局支援強化により、これまで事務局が対処できていなかった調和課題毎の進捗状況の把握が可能にな

り、適切な対応をとる上に必要な情報は確保されたものの、日本薬局方事務局がその情報を活用し、日本薬局方委員会の運営に十分生かすまでには至っていないため、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ない状態が十分に解消されたとはいえない。

また、調和案の審議を担当する委員会間の薬局方国際調和に関する認識の相違により日本薬局方の薬局方国際調和への取り組みに一貫性を欠くことなどへの対応として、委員会間の共通理解形成を目的としたPDG関連調整会議が設置された。これにより薬局方国際調和に関する委員会横断的事項について連絡調整する場が確保され、委員会間の調整のみならず、調和方針等への日本薬局方見解のとりまとめなどにも一定の効果を上げている。PDG関連調整会議の活用により、日本薬局方のPDG対応が改善されるとの期待もあったが、これまでのところ著しい成果をあげるには至っていない。

日本薬局方の薬局方国際調和への対応体制は整いつつあるもののこれを十分に活用し、組織的な対応ができない状態にあることの一因は、日本薬局方事務局による日本薬局方委員会運営にあると考えられる。事務局が当事者意識をもって主体的に取り組むことが、薬局方国際調和への日本薬局方の対応に飛躍的な改善をもたらす上に、必要不可欠である。

3. PDG 合意事項の日本薬局方への取り込みについて

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合意事項への取り込みは、それぞれの薬局方の責任とされている。PDGによる調和合意は、薬局方調和の実効発揮への中間段階に過ぎず、日本薬局方への合意事項への取り込みなしには、日本薬局方の国際調和はあり得ない。ところが、日本薬局方への取り込みが早くても合意の4年半後になるものもあり、日本薬局方への調和合意事項の取り込みには遅れが著しく、内外の非難を浴びかねない。

欧米とは異なり翻訳が必要であるなどの事情もあるが、合意前の調和案の段階における日本薬局方改正を念頭に置いた審議が不十分であったことや、合意後の日本薬局方改正審議への移行に円滑を欠いたことなどの反省点も少なくない。PDG合意事項の日本薬局方への可及的速やかな取り込みに求められるものは、日本薬局方事務局の主体性のある委員会運営と、

担当委員会の当事者意識にほかならない。

また、合意事項の薬局方改正への取り込み時点で、合意内容の不備に気付いた場合には、速やかに合意案の修正整備を PDG の提案を考慮すべきであり、不備をそのまま放置するようなことは避けるべきである。

4. 日本薬局方の国際化に向けて

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に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日本薬局方委員会の現状対応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どころか、薬局方国際調和の障害との誹りを受けることにならないとも限らないとの危惧さえ感じられる。

「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、日本薬局方委員会が薬局方国際調和は日本薬局方改正と一体のものであるとの認識の下に効率的に審議を進めることが必要不可欠である。これには、事務局や日本薬局方委員会を構成する個人の資質向上もさることながら、事務局・委員会の効率的な運営を可能とする体制の確立が強く求められる。

薬事法改正を受けた新組織の設立の動きがあり、日本薬局方事務局もその対象に含まれるとされているので、国際的に評価される日本薬局方に脱皮しうる日本薬局方体制の整備が期待される。

本研究の成果が、現実を踏まえた、本質的な日本薬局方体制の改善、整備に生かされることを期待したい。

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）
早川堯夫	バイオテクノロジー応用 医薬品	臨床試験、内藤周幸編	薬事日報社、 東京	印刷中

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号、頁	出版年
K.SATOH, A.IWATA, M.MURATA, M.HIKATA, T.HAYAKAWA, T.YAMAGUCHI	Virus Concentration Using Polyethyleneimine-conjugated Magnetic Beads for Improvement of Sensitivity in Nucleic Acid Amplification Tests.	<i>J. Virol. Method.</i>		in press
Toshie KANEYASU-TOYODA, Teruhide YAMAGUCHI, Tadashi OSHIZAWA, Eriko Uchida, Takao HAYAKAWA	The role of c-Myc on granulocyte colony-stimulating factor-dependent neutrophilic proliferation and differentiation of HL-60 cells.	<i>Biochem. Pharm.</i>		in press
Kawasaki, N., Itoh, S., Ohta, M., Hayakawa, T.	Microanalysis of N-linked oligosaccharides in a glycoprotein by capillary liquid chromatography/mass spectrometry and liquid chromatography/tandem mass spectrometry.	<i>Anal. Biochem.</i>		in press
Toshie KANEYASU-TOYODA, Teruhide YAMAGUCHI, Tadashi OSHIZAWA, Takao HAYAKAWA	CD31 (PECAM-1)-bright cells derived from AC133-positive cells in human peripheral blood as endothelial-precursor cells.	<i>J. Cell. Physiol.</i>	195, 119-129	2003
Igarashi, T., Miyake, K., Kato, K., Watanabe, A., Ishizaki, M., Ohara, K., Shimada, T.	Lentivirus-mediated expression of angiostatin efficiently inhibits neo-vascularization in a murine proliferative retinopathy model.	<i>Gene Ther.</i>	10, 219-226	2003
Niimi S, Oshizawa T, Yamaguchi T, Harashima M, Seki T, Ariga T, Kawanishi T, Hayakawa T	Specific expression of annexin III in rat-small-hepatocytes.	<i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i>	300, 770-774	2003
Takao HAYAKAWA	Perspective on assessing comparability of biotechnology products. - a view from Japan-	<i>Dev. Biol. Stand.</i>	109, 27-40	2002
Kanayasu-Toyoda T, Yamaguchi T, Oshizawa T, Kogi M, Uchida E, Hayakawa T.	Role of the p70 S6 kinase cascade in neutrophilic differentiation and proliferation of HL-60 cells-a study of transferrin receptor-positive and -negative cells obtained from dimethyl sulfoxide- or retinoic acid-treated HL-60 cells.	<i>Arch. Biochem. Biophys.</i>	405, 21-31	2002
Eriko UCHIDA, Hiroyuki MIZUGUCHI, Akiko ISHII-WATABE, Takao HAYAKAWA	Comparison of the efficiency and safety of non-viral vector-mediated gene transfer into a wide range of human cells.	<i>Biol. Pharm. Bull.</i>	25, 891-897	2002
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.	<i>Journal of Controlled Release</i>	81, 155-163	2002
Hiroyuki	CAR- or αv integrin-binding	<i>Gene Therapy</i>	9, 769-776	2002

MIZUGUCHI, Naoya KOIZUMI, Tetsuji HOSONO, Akiko ISHII-WATABE, Eriko UCHIDA, Naoki UTOGUCHI, Yoshiteru WATANABE, Takao HAYAKAWA	ablated adenovirus vectors, but not fiber-modified vectors containing RGD peptide, do not change the systemic gene transfer properties in mice.			
Igarashi, T., Miyake, K., Suzuki, N., Kato, K., Takahashi, H., Ohara, K., Shimada, T.	New strategy for in vivo transgene expression in corneal epithelial progenitor cells.	<i>Current Eye Res.</i>	24, 46-50	2002
Okada T, Nomoto T, Shimazaki K, Lijun W, Lu Y, Matsushita T, Mizukami H, Urabe M, Hanazono Y, Kume A, Muramatsu S, Nakano I, Ozawa K.	Adeno-associated virus vectors for gene transfer to the brain.	<i>Methods</i>	28, 237-247	2002
Okada T, Shimazaki K, Nomoto T, Mizukami H, Monahan J, Ozawa K, Kawai N.	AAV mediated gene transfer for gene therapy of ischemia-induced neuronal death.	<i>Method Enzymol.</i>	346, 378-393	2002
Nana KAWASAKI, Miyako OHTA, Satsuki ITOH, Masashi HYUGA, Sumiko Hyuga, Takao HAYAKAWA	Usefulness of sugar mapping by liquid chromatography/mass spectrometry in comparability assessments of glycoprotein products.	<i>Biologicals</i>	30, 113-123	2002
Ohta, M., Kawasaki, N., Itoh, S., Hayakawa, T	Usefulness of glycopeptide mapping by liquid chromatography/mass spectrometry in comparability assessment of glycoprotein products.	<i>Biologicals</i>	30, 235-244	2002
Itoh, S., Kawasaki, N., Ohta, M., Hyuga, M., Hyuga, S., Hayakawa, T.	Simultaneous microanalysis of N-linked oligosaccharides in a glycoprotein using microbore graphitized carbon column liquid chromatography/mass spectrometry.	<i>J. Chromatogr. A</i>	968, 89-100	2002
Itoh, S., Kawasaki, N., Ohta, M., Hayakawa, T.	Structural analysis of a glycoprotein by liquid chromatography/mass spectrometry and liquid chromatography with tandem mass spectrometry: Application to recombinant human thrombomodulin.	<i>J. Chromatogr. A</i>	978, 141-152	2002
Niimi S, Hyuga M, Kazama H, Inagawa M, Seki T, Ariga T, Kobayashi T, Hayakawa T.	Activins A, AB and B inhibit hepatocyte growth factor synthesis by MRC-5 human lung fibroblasts.	<i>Biol. Pharm. Bull.</i>	25, 1405-1408	2002
S.Yoshioka, Y. Aso, S. Kojima, N. F. Cappuccino	A Comparison of the ANCOVA and range-based approaches for assessing batch-to-batch variability of the stability of pharmaceutical products.	<i>Chem. Pharm. Bull.</i>	50, 881-883	2002
小嶋茂雄	医薬品規制の国際基準化と品質担保	ファルマシア	39, 199-203	2003

	のあり方			
内田恵理子	遺伝子治療薬開発を巡る規制	<i>Cancer Frontier</i>	4, 137-143	2002/2003
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
早川堯夫、石井（渡部）明子	先端的バイオリジクス開発の現状と新たなバイオ創薬に向けての課題	医薬品研究	33, 693-729	2002
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	33, 275-284	2002
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
山口照英	ヒト由来細胞・組織利用医薬品等の品質及び安全性確保について	ファルマシア	38, 523-525	2002
水口裕之、早川堯夫	in vitro ライゲーションを利用したアデノウイルスベクターの作製・増殖法	実験医学	20, 1799-1804	2002
太田美矢子、川崎ナナ、伊藤さつき、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 (IV) エリスロポエチン製剤 その4	国立医薬品食品衛生研究所報告	120, 89-97	2002
吉岡澄江	安定性試験へのブラケットティング法およびマトリキシング法の適用に関するガイドライン	医薬品研究	33, 561-567	2002

20021010

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので
P253-P256「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください