

め、作業者が製造プロセスに立ち入らないシステムである。

- ② PAT の概念としては、より良いプロセスの理解、より良いプロセス管理、より高い最終製品の保証度をベースにした、Real Time Release (RTR) が包含される。(*RTR は出荷判断の品質試験を行わず (待たず) 出荷するとの意味。)
- ③ PAT の内容は原材料の同定・モニター、流動層乾燥機の終点管理、混合操作の連続モニター・終点管理、錠剤の承認規格項目のオンラインモニター、およびバリデートされたデータ管理システムが含まれる。
- ④ この製品は、PAT 採用以前の既存の製造プロセスにおいても非常に安定した製造品質が維持できていたものである。
- ⑤ 近赤外分光を用いた、錠剤の含量を測定した例を示す。

また、ファイザー社からの説明の要約を以下に示す。(檜山資料 5)

- ① PAT は Right First Time (製品の開発段階から品質を織り込み、製造当初から所定のもので得られる) とのゴールの方法論のひとつである。これには品質に関わる人員のすべてが納得していることが必須である。
- ② 研究開発においては、PAT はプロセスを理解し、高品質を製造プロセスに織り込むための Process Assessment Technology である。
- ③ PAT の役割は多数のパラメータをモニターすることによる製造プロセスの理解、重要プロセスパラメータの決定、原材料の重要品質パラメータの決定、不測の事態の原因究明、重要プロセスパラメータの変動を抑えるためのフィードバック制御および非重要パラメータのモニターをやめることが挙げられる。
- ④ PAT の効用としては逸脱の軽減、製品を切らさないこと、運営の効率化、在庫の低減化、コストの低減化、運転の効率化、及び高度な品質保証である。
- ⑤ PAT を導入後も出荷判定などの品質保証体制に変更はなく、規格試験に変更は無い。
- ⑥ 輸送・搬入後の原薬の同定を密閉容器の外側から確認できる。
- ⑦ 混合工程では回転中の混合器に検出器を取り付けモニターが可能である。
- ⑧ 攪拌造粒、整粒、滑たく剤混合、打錠の各工程でのモニターが可能である。
- ⑨ 混合工程での基礎データは、通常製造工程の約 10 バッチから基準になり得るの製造パラメータの変動に対し、Sticking, chipping などの製造性データ、溶出などの品質データとの相関として取得する。通常からずれた製造パラメータによるものは研究開発の段階で取得しておく。

- ⑩ 一般的に現在のところ PAT のデータは行政に登録するバリデーションとしてではなく、情報取得、あるいは内部的な工程管理が目的である。

米国 FDA より PAT ガイダンス案が 2003 年 9 月に発行された¹⁰²⁾。このガイダンス案には具体的な適応事例が説明用に含まれている。方針に関することとしては以下の骨子が含まれている。

- ① PAT は製造プロセスを原理から理解し行うため、品質の向上が期待でき、又プロセスを理解するための有用な道具でもある。したがって、PAT を要件化はしないが、製薬産業では PAT の積極的な取り組みが望まれる。
- ② PAT に基づく新薬申請審査および査察対応のため、行政側における教育プログラムをすでにスタートさせた。PAT の審査には特別チームを編成して対応する。またこのチームは申請以前に、企業からの相談にも応じる。

この FDA ガイドラインドラフトの発行を受け、米国経済日刊新聞、ウォールストリートジャーナルは医薬品製造を概観する記事 (檜山資料 6) を掲載した。この記事では PAT の言葉は出てこないが、① 医薬品産業は探索研究では先端科学を用い時代の先端を走っているが、製造技術においては他の産業のものに比べて何十年単位で遅れている、② FDA が上の状況を考慮して規制の改善に動きだした、と指摘している。

C.8.5 その他の会議

本報告書作成時までには詳細記録が未入手のため以下 2 つの会議には簡単に触れる。

ロンドン品質関連国際専門家会議 (2004 年 3 月 16 日—19 日)

医薬品品質リスク管理の議論では、品質におけるリスク管理の適応範囲の議論を行った上、用語定義の第一次案をまとめ、さらにガイドラインの目次案をまとめて次回 6 月のワシントン会議までにガイドラインの一次案を議論することとなった。外部からのコメントを積極的に求めるため、目次案を公表することとなった。(檜山資料 7)

第 9 回欧州アーデンハウスシンポジウム (2004 年 3 月 23 日—24 日ロンドン)

会議の主題は Process Understanding ((製造) プロセスの理解) で、FDA の PAT ガイドライン案を含めた現状説明、PAT の研究開発からの貢献、PAT の実践、規格設定などの講演が行われ、講演後、時間を取って議論が行われた。この中で際立った観察・論点は

- ① 医薬品の製造プロセスは他の産業のそれと比較し遅れが目立つ。この理由は、規制の妨げ、開発スピードが要求され本質的な“品質”が忘

- れられ、建前が横行したことがあげられた。
- ② プロセス管理の重要点は変動を管理することである。今まで GMP では逸脱管理の名のもとに異常事態、異常値に対する special cause が追跡されたが、special cause はほとんどなく通常の変動要因(normal cause)に対する解析がおろそかすぎたのではないか。
 - ③ 企業からさまざまな新分析法を応用したデータ収集がここ 1 年で行われた。その結果、想定していた以上に、今までのブラックボックスが理解され、次々にきめ細かいプロセス管理法が採用されつつある。
 - ④ 承認規格をもってプロセスを管理するような不条理が製薬業では多く行われてきた。承認規格の目的を国際的に議論し直す必要がある。

調和会議で製剤開発、リスク管理がとりあげられているが、これらの結果を新薬申請書のモジュール 2、特に日本が要求しているやり方にまとめるのが良いのではないか。

C.8.6 考察

品質関連の規制は米国 FDA の GMP 規制見直しをきっかけに、GMP のみならず品質保証体制全体を見直そうとの国際的な動きとなってきた。この流れに乗り、国際調和会議で製剤開発、リスク管理の 2 課題が新しい体制の基礎となるとの期待で採択された。現時点で課題をまとめると

- ① 品質を製品に織り込むための科学的な製剤開発および製造プロセス管理法
- ② ①のゴールになる有効性・安全性をベースにした公的品質規格の考え方とそれをもとにした品質管理の考え方
- ③ ①のゴールを達成するための技術的な道具(例えば分光法ベースの化学イメージング)の開発

この 3 つのそれぞれが医薬品の製造にとってはすべて不足しているが、基本となる手法は他の分野ではほとんど適用されている。したがって、これらを解決するには意欲があれば時間の問題と考えられる。

医薬品の品質保証体制は PAT に代表される技術革新を取り込みつつ国際専門家会議の議論を通じ大きく変化を遂げようとしている。我が国においては改正薬事法施行にあたり、この国際的な動きの先頭集団に入り、企業・行政とも競争力をつけることが必須であろう。

C. 9 医薬品等の品質・安全性評価

日米 EU 医薬品規制調和会議(ICH)において新医薬品の承認申請資料の調和をはかるための活動が実施されている。平成 12 年 11 月に医薬品承認申請資料の様式の共通化を目的として、コモンテクニカ

ルドキュメント(CTD)が合意され、我が国においても平成 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)が発出された。品質分野において、本ガイドラインは原薬及び製剤に関して申請書の様式(項目と配列順序)に関する指針とされ、各項目の内容は ICH ガイドラインに添った記述ではあるものの、全ての内容を網羅しているものではないとの位置づけである。

我が国では円滑な CTD の施行のために、国内向け Q&A (平成 13 年 10 月)、CTD-品質に関する概括資料のモックアップ(平成 14 年 7 月)が事務連絡された。一方、EU および米国においても品質分野 CTD に即してガイダンス等が発出されている。

我が国では平成 15 年 7 月から CTD 様式による申請が義務化されたが、品質分野では製造方法や製造管理に関する項目が追加されるなど、申請書に添付する資料に大きな変化が生じた。これらの資料について国際的に整合性のある、科学的にも妥当な内容なものにする必要がある。

本研究では我が国における CTD 申請内容の明確化に寄与することを目的に、EU 地域における CTD に対する取り組みに焦点を当て、化学薬品原薬に関する EU ガイドラインを分析した。

EU 諸国においても CTD 様式による申請が 2003 年 3 月から適用となっているが、2003 年 12 月に「GUIDELINE ON THE CHEMISTRY OF NEW ACTIVE SUBSTANCE」が EMEA より発出された。

本ガイドラインは化学薬品原薬に関する承認申請に必要な情報について記載したものである。このガイドラインはその「序」に記載されているように、品質分野の ICH-CTD 様式に対応して作成されており、基本的な項目の配列及び順序は全く CTD 合意文書と同一である(ただし、出発物質に関する記載のみ移動)。

本研究においては、C.9.1 本ガイドラインの要点(抄訳)を紹介し、次いで、C.9.2 本ガイドラインに特徴的な記載として、3.2S2.3 原材料の管理、3.2S2.4 重要工程、重要中間体の管理、3.2S3 構造その他の特性の解析をとりあげ、我が国の現状との違い等を考察した。

なお、抄訳には平成 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」を参考にした。

C.9.1 本ガイドラインの要点 新原薬の化学に関するガイドライン

序

本ガイドラインは ICH-CTD 様式文書の品質部分

の合意に基づく新しい文書の構成に対応して作成されている。小見出しは分かりやすくするために付されている。

本ガイドラインの適用範囲

本ガイドラインの目的は医薬品として初めて使用される新規活性物質（新原薬）を管理するために必要な情報を説明することである。本ガイドラインは半合成原薬にも適用可能であるが、バイオロジクス、バイオテクノロジー応用医薬品、放射性医薬品、放射能標識医薬品には適用されない。

EDMF

販売承認申請の際に提出する詳細な原薬情報の代わりに、欧州ドラッグマスターファイル(EDMF)手続きを行うことが許可される。EDMF 手続きについては参考文献 106 を参照のこと。

本文

3.2.S1 一般情報

本項は販売承認申請される原薬の同定、名称、化学構造について記載する。物理的特性に関する簡単な情報を一覧にして示す。構造に関して完全な詳細情報及び証明は別の項に記載する。(3.2.S3.1 参照)

3.2.S1.1 名称

必要に応じて、原薬の名称に関する情報を記載する。

- ・ 国際一般名(rINN)、
- ・ 公定書(欧州薬局方) 収載名
- ・ 各国における承認名 (BAN,DCF,DCIT,JAN,USAN), 企業コードまたは研究所コード
- ・ 体系的化学名 (IUPAC による名称)
- ・ その他の名称 (商品名)
- ・ 他の一般名
- ・ CAS 登録番号

3.2.S1.2 構造

構造式(相対的及び絶対的立体化学を含む)、分子式、分子量を示す。化学量論的な分子式及び分子量に加えて、原薬の構造式は立体化学(通常示されるもの)を表示する。もし、本情報を示せない時には、その物質の性状に関する詳細な情報が記載されるべきである。もし必要ならば、臨床的に意味のある活性部分の分子量も記載する。

3.2.S1.3 一般特性

物質の性状を簡単に記載する。原薬の物理化学的特性その他適切な特性の一覧を示す。特に溶解性、pKa、結晶多形、異性化、logP、浸透性など、有効性・安全性に影響を与える物理的・化学的特性を記載する。

(CPMP ガイドライン参考文献 110)

3.2.S2 製造

3.2.S2.1 製造業者

受託者を含む全ての製造業者の名称、住所、責任の範囲、並びに製造及び試験に係わる事業所及び施設について記載する。

3.2.S2.2 製造方法及びプロセス・コントロール

申請者は原薬の製造に関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。情報を示し、特殊な単位工程や工程管理を含め、製造方法を適切に記載する。原薬や中間体の品質に大きく影響する工程でかつ重要工程に分類されたステップについては、そのステップを同定し、詳細に記述する必要がある(3.2.S2.4 参照)。

製造工程の流れ図

製造工程の流れ図に関して、出発物質、中間体、試薬の分子式、分子量、収率、化学構造並びに原薬の立体化学に反映させるような事項を記載する。また、操作条件、単位操作、触媒及び溶媒を特定する。

一連の操作手順に関する記載

製造工程中の一連の操作手順を記載する。記載する事項は実生産を反映する代表的なロット・スケールにおける原材料、出発物質、中間体、溶媒、触媒、及び試薬の量等を含む。製造工程の個々のステップを記載するとともに重要工程、求められる工程管理、装置の操作条件(温度、圧力、pH、時間、流速等)を記載する。

重要工程及び中間体は 3.2.S2.4 に記載する。

製造スケール、範囲、収率

工程の記載に際しては、製造スケール、検討された工程に使用されている範囲を示す。個々のステップの収率又は収率幅を示すことも有用である。

代替工程

代替工程がある場合には、その記載も本工程と同様の詳細さとする。工程を記載する際には製造方法が十分に明確化されるべきである。もし代替工程あるいは代替の溶媒を使用する場合には、得られた物質(原薬あるいは単離される中間体)の最終的な品質が不変であることの十分な証拠を示し、その工程の妥当性を示すべきである。もし、不純物プロファイルに違いが生じた場合には、バリデートされた方法で分析し、毒性学的に許容可能であることを示すべきである。

再加工

再加工を行う場合にはその工程を明らかにし、妥当性を示すべきである。妥当性の根拠となるデータは 3.2.S.2.5 に文献により引用して示すか、添付資料として示す。再加工方法は明確に記載されるべきである。

3.2.S2.3 原材料の管理

原薬の製造に使用される原材料(原料、出発物質、単離された中間体、溶媒、試薬、触媒、工程補助剤等)について当該原材料が使用される工程を明らかにした上で一覧表を作成する。これらの原材料の品質及び管理に関して記述する。原材料がその使用目的に応じた規格に適合していることを示す資料を示す。特別に投入された原材料が原薬の品質に重要であり、その原材料の管理に公定書非記載の試験方法が用いられている場合には、実施される管理試験に適切なバリデーション結果が提出されるべきである。

生物起原原材料

生物起原の原材料については全て起原、処理方法、特性及び管理方法に関する資料をウイルス安全性、TSE 安全性データを含め、示さなければならない。

原薬出発物質

通常、製造工程および合成スキームには、出発物質から単離中間体を経て最終の原薬までの全工程が含まれるべきである。出発物質が使用される時点から工程の詳細な記述が開始される。

申請者はどの物質が原薬出発物質、即ち原薬に重要な構成要素として取り込まれる物質として見なされるかを提案し、妥当性を示すべきである。出発物質供給業者の名前、住所が示されるべきである。出発物質が導入される以前の製造工程を流れ図で示すことは、出発物質の規格及び試験方法の適格性を評価するのに有効であろう。

記載される製造工程が1工程だけであり、出発物質が局方収載品の場合には CEP を示すか、局方に適合して根拠を示す必要がある。あるいはその代わりに、その種の出発物質が原薬として販売承認が許可されている事でも良い。

出発物質は十分に特性解析され、使用目的に適合することが保証され、不純物プロファイルを明らかにし、十分な規格が設定されているべきである。出発物質中に存在する不純物が合成・処理工程を通じて化学変化を受けることなしに、あるいは誘導化されて持ち込まれる可能性を考察し、もし必要があれば、適切にバリデーションされた方法と適切な判定基準を設定して、出発物質中の不純物を管理すべきである。申請者は通常通りの合成・処理を実施した時に出発物質中の不純物が最終的にどのようなものかを評価し、判定基準を設定すべきである。原薬の製造に動物由来原材料(発酵由来製品、酵素類、アミノ酸等)を使用する時には、適切なウイルス安全性データ、TSE データを示すこと。植物起原の出発物質は十分に特性解析を実施し、適格性を保証するとともに、汚染物質プロファイルを明らかにし、提出すべきである。

最終工程で使用される溶媒及び工程補助剤

溶媒の規格、工程補助剤(不純物吸着用活性炭、濾過補助剤として用いられる珪藻土等)の規格を提出すべきである。合成の最終段階で用いられる溶媒は初期で用いられる溶媒に比べてより厳重な管理が要求される。

判定基準

上述した物質の受け入れまたは拒否の基準を提示すべきである。出発物質の管理は、異性体あるいは他の不純物であり反応性に富み合成最終産物にまで持ち込まれる物質を検出できるように設定すべきである。

(CPMP ガイドライン: 参考文献 103-105,110 参照)

3.2.S2.4 重要工程・中間体の管理

重要工程: 製造工程の内 3.2.S2.2 で示された重要工程に関して実施される試験方法及び規格値/判定基準(その設定根拠となる試験データを含む)を示すこと。重要工程とは原薬が規格に適合することを保証するために事前に決定した限度値以内で管理される必要のある工程条件、試験、その他関連するパラメータを含む工程と定義される。

重要工程の例:

- 多成分の混合
- 相の変換や分離工程(濃縮、ろ過)
- 温度及び pH の制御が重要である工程
- 分子構造の本質的な構成要素が形成される工程および主要な化学変換を生じる中間工程
- 重要な不純物が生じるあるいは重要な不純物を原薬から除去する工程
- 最終精製工程

特に原薬が固形製剤として用いられる場合には、固相の特性や原薬の均一性に影響を与える工程は重要工程と見なされる。なぜならばそのような場合には、その工程は製剤からの原薬の溶出に不都合な影響を与え、その結果として生物学的利用率に影響する可能性があるからである。

中間体: 製造工程から単離される中間体の品質及び管理方法を記述する。原薬の最終的な品質に影響を与える重要中間体に関して、管理に用いる試験方法が公定書記載でない場合には適切にバリデーションされるべきである。

ある種の不純物は工程途中で生成あるいは、除去されるが、そのような工程に対しては妥当性が示された範囲の判定基準を用いて、工程内管理を実施し、かつ文書化すべきである。

(CPMP ガイドライン: 参考文献 110 参照)

3.2.S2.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価

3.2.S2.4において原薬の品質にとって重要であることが示された工程に関してバリデートすべきである。

無菌工程及び滅菌工程のプロセス・バリデーションやプロセス評価について記述する。

3.2.S2.6 製造工程の開発の経緯

非臨床試験や臨床試験用のロット、スケールアップ検討時のロット、実生産規模（もしあれば）のロットにおいて原薬の製造工程及び製造場所に重大な変更があった時は変更内容の説明及び考察を記述する。

3.2.S4.4に記述された原薬のロット分析データを参照すること。

(CPMP ガイドライン：参考文献 110 参照)

3.2.S3 特性

3.2.S3.1 構造その他の特性の解明

合成経路、スペクトル分析結果に基づいた構造決定の結果、異性体存在の可能性、立体構造の決定、得られた結晶多形等についても記述する。

本項には原薬の構造、物理的・化学的特性を証明するために遂行された研究及び開発計画を記載する。本項に記載された結果はロット毎の同一性を検査するための原薬に関する管理試験に反映されるべきである。原薬の化学に関する科学的考察を、構造、立体配座、立体配置、異性体生成の可能性に関する確かな証拠を含め、記述すべきである。本欄において当該分子の立体化学、幾何異性体 (cis/trans, E/Z)、キラル中心の数、各不斉中心の立体配座を示すべきである (文献 105 参照)。構造に関する証拠は、特に極めて複雑な分子構造を有する場合には、市販製品として実際に用いられる化合物と関連づけられていることが重要である。

もし、本項に含まれるデータが本申請で取り扱われている合成以外の合成経路（即ち別の経路）に由来している場合には、別の合成起原の物質との構造的な同定を確認する事が要求される。このことは毒性的研究が異なる起原の化合物で実施されている場合には特に重要である。

合成経路及び中間体の構造が構造証明として引用されている場合には、公表論文の引用が含まれても良い。

通常下記の情報が証拠として含まれる。

- ・ 理論値を付した元素分析
- ・ 赤外吸収スペクトルと解釈

- ・ 核磁気共鳴スペクトルと解釈
- ・ UV 特性 (pH 依存的なシフトを含む)
- ・ 質量分析と解釈及び結果の考察
- ・ 構造証明のための合成経路に関する考察
- ・ 合成の重要中間体の構造証明 (IR, NMR の使用)
- ・ 分子構造を究明する上での特徴的な化学反応
- ・ X 線結晶解析と解釈及び結果の考察 (S.2.3 を引用)
- ・ 旋光度 (旋光度が観測されない場合でも、観測されないことが不斉化合物のラセミ体としての性質を示しているならば報告すべきである)。
- ・ 提示された分子量の証拠

生物学的/薬理学的活性に関連して、偶発に、または存在する可能性の高い異性体について考察すること。

物理的・化学的特性

公定書に記載されているかに否かにかかわらず、当該原薬に関して調査した物理的・化学的特性に関する情報を下記の見出しに従って適切に示すこと。

結晶多形

結晶多形性とは異なる結晶構造を有する化学物質が示す特性である。ある種の原薬は異なる固体状態に（多形または溶媒和）で存在し、異なる物理的・化学的特性を有する。これらの形態は製剤プロセス能力、安定性、溶解性、生物学的利用率に影響を与える。

多形の存在を決定するために通常用いられる手法を以下に示す。

- ・ 融点 (hot-stage microscopy を含む)
- ・ 固体 IR または NIRS
- ・ 粉末 X 線回折
- ・ 熱分析 (DSC, TGA, DTA 等)
- ・ ラマン分光
- ・ 走査型電子顕微鏡
- ・ 固体 NMR

多形や溶媒和の存在、検出方法、多形等の管理方法について考察すべきである。

(CPMP ガイドライン：参考文献 110 参照)

溶解性

各種温度における原薬の水に対する溶解性 (mg/mL) を提示するとともに、平衡時における溶解性試験に使用した対応する溶液の pH を提示する。その他の溶媒に対する溶解性の情報も提示しても良い。溶解性試験に使用した試験方法を記載する。

物理的特性

ここには物理的性質について記述する。もし、重

要であれば粒子径（完全な粒子径プロファイル）、溶媒和、融点、沸点に関する情報を追加する。

pKa 及び pH

原薬の pKa および特定濃度の溶液の pH について記述する。塩の場合には、対応する塩基、あるいは酸の値を記述する。

その他の特性

下記に関して情報を提示すること。

- ・ 物理的・化学的特性（油／水分配係数、オクタノール／水分配係数、logP 等）
- ・ 重要な物理的・化学的特性について記述する。

3.2.S3.2 不純物

不純物に関する情報を記述する。不純物として潜在的に合成中に生成しうると考えられる関連物質について考察し、併せて簡単にそれらの起原についても記載する。それぞれについて、不純物標品が実際に試験のために合成されたか否か及び構造分析データについて記述する。また、記載されたどの分析方法が当該不純物の検出に用いられたかを記述する。可能な分解経路を考察する。(3.2.S.7.1 参照)。分解して生成した不純物およびそれ以外の関連する不純物に関して、両者を正確に同定することは出来ないこともあるが、これらの個々の不純物を検出するために分析方法（検出限界 (LOD) および定量限界 (LOQ) を含む）について記載する。適切なクロマトグラムの写しを示す。当該物質のロットサンプル中に検出された実際の不純物とそのレベルに関する要約を提出する。安全性および毒性データおよび不純物の管理方法に基づいて、不純物限度値を選択した妥当性について記述する。

(CPMP ガイドライン、参考文献 105,107-112)

3.2.S4 原薬の管理

3.2.S4.1 規格および試験方法

原薬の規格及び試験方法を示す。

下記の試験は最小必須条件として実施すべき試験である。

- ・ 性状
- ・ 確認試験
- ・ 不純物
- ・ 定量・力価

原薬の特質に応じて付加的な試験が要求される。

(CPMP ガイドライン、参考文献 108, 110)

3.2.S4.2 試験方法（分析方法）

原薬の規格及び試験方法における試験方法の詳細を示す。"Official Medicines Control Laboratory" で再試験可能なように記述すべきである。

(CPMP ガイドライン、参考文献 103)

分析開発

原体の規格及び試験については、分析の開発に関する重要な事項を記載する。考察は、原薬の規格及び試験方法で取り扱う試験方法について、異常な全ての事項について焦点を当てる。純度試験及び不純物レベルに関しては不純物の項で考察すべきである。生物学的に管理されている試験手順が必要な場合には、特に試験の精度および真度について十分な考察をする必要がある。

3.2.S4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

分析方法のバリデーションは、原薬の管理に用いられる試験方法に関する実験結果も含めて示す。原薬の分析に関するバリデーションは、最近のガイダンスによる要求事項に対応して実施すること。(参考文献 103,104)。

3.2.S4.4 ロット分析

ロット及びロット分析結果について記述する。

- ・ 効能適用を支持する前臨床及び臨床試験で使用された原薬のロットの記述
- ・ 原薬の日常的な実際の品質管理により得られる結果を説明するデータ。最近の連続したロット（少なくとも3ロット）で、販売承認の用途に適合して供給された代表的な原薬（承認時点の市販バッチサイズの10%以上）であり、示された試験方法が、規格及び試験方法で定められた範囲に入る通常の前薬であることを示すもの。必要ならば承認後に製造しながら製造サイズのロットに関する情報を示すべきである。

結果には以下を含むこと。

- ・ 製造データ
- ・ ロットサイズと番号
- ・ 製造場所（全ての製造場所に関するデータを示す）
- ・ 分析結果
- ・ ロットの使用用途

試験結果は不純物レベルのように数値で示すべきである。特に規格及び試験方法において比較的広い限度値が許容されている場合には、「原薬は試験に適合した」と単に記述するだけでは結果の記載としては不十分である。ロット分析には規格及び試験方法の全結果を含むこと。過去のロットが異なる規格および試験方法で試験されているような場合にあっては、簡単な説明のためのノートを含めるべきである。ロット分析中に認められた明らかな不一致や異常な結果はいかなるものも説明するべきである。

(CPMP ガイドライン、参考文献 108-110)

3.2.S4.5 規格及び試験方法の妥当性

原薬の規格及び試験方法の妥当性について記述

する。規格及び試験方法は前臨床試験結果、臨床試験結果、もし適切ならば実生産スケールロットデータおよび不純物の安全性確認の結果を考慮し、決定するべきである。
(CPMP ガイドライン参考文献 108-110)

3.2.S5 標準品および標準物質

原薬の試験に用いられる標準品又は標準物質について記述する。規格及び試験方法、完全な分析学的、物理的・化学的特性、不純物プロフィールなど。日常的に実施される分析に使用する標準物質（一次および二次）設定のための基準を完全な分析プロフィールとともに記載する。

(CPMP ガイドライン参考文献 105,110)

3.2.S6 容器及び施栓系

バルク貯蔵の容器及び施栓系について、規格及び構成する素材の詳細を含め記載する。バルク貯蔵の容器及び施栓系が原薬の品質の保護と品質保証に重要である時には、一次（ポリエチレンバッグ等）および二次（合成繊維容器あるいは金属ドラム等）包装の素材の選択に関して妥当性を示すべきである。

3.2.S7 安定性

3.2.S7.1 安定性のまとめ及び結論

実施された試験の種類、試験計画及び試験計画の要約を示す。苛酷試験、加速試験等（光苛酷試験、高温条件）の結果を含める。保存条件に関する結論及び必要に応じてリテスト期間又は有効期間に関する結論をまとめる。

(CPMP-ICH ガイドライン参考文献 107, 111,112)

3.2.S7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

承認後の安定性試験計画及び試験データの取扱い方を明らかにしておくこと。

(CPMP-ICH ガイドライン参考文献 107, 111,112)

3.2.S7.3 安定性データ

安定性試験結果の詳細を、苛酷試験及び加速試験の結果を含めて、表、グラフ、文章等の適切な方法で示すこと。分析方法及びそのバリデーションについても記述する。原薬の主分解経路、保存条件、リテスト期間を明らかにする。もし、規格を逸脱した原薬を再加工することが不可能な場合には、有効期間を設定するべきである。

(CPMP-ICH ガイドライン参考文献 107, 111,112)

C.9.2 本ガイドラインに特徴的な記載

(1) 3.2.S3 原材料の管理に関する取扱い

製造方法をどこから記載するかに関しては CTD 専門家会議でも議論されたが、明確な結論に達することは出来なかったところである。本ガイドラインでは出発物質は原薬の重要な構成要素として取り込まれる物質であるとしており、原薬 GMP の原薬出発物質の定義とはほぼ一致している。そして、どの化合物が原薬出発物質として適当であるかは申請者がその妥当性を示すべきであると指摘している。

我が国では平成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書に添付すべき資料の作成要領に関する Q&A について」において、「出発物質」について解説している。即ち、「（製造方法は）適切な原料又は中間体を出発物質として、原薬の品質に影響を与える工程からの範囲を記載すべきである。本ガイドラインでの「出発物質」の定義は、ICH ガイドライン Q7A での出発物質の定義と同じでない場合もあり得る。」としており、出発物質の取扱いが日本と EU との間で異なる可能性がある。

しかし、EU ガイドラインにおいても、出発物質よりも前の工程について記載することも有用であるとしており、両ガイドラインの実質的な違いは大きくないものと思われる。

(2) 3.2S2.4 重要工程、重要中間体の管理の取扱い

本ガイドラインでは重要工程を「原薬が規格に適合することを保証するために事前に決定した限度値以内で管理される必要のある工程条件、試験、その他関連あるパラメータを含む工程」と明確に定め、例示を付している。また、重要工程を設定する際には当該原薬の用途を考慮することが重要であることに本ガイドラインは言及している。即ち、経口製剤の場合は固相状態に影響を与える原薬の特性に影響する工程が重要工程となりうることを指摘している。

(3) 3.2.S3.1 構造その他の特性の解明の取扱い

本項は CTD 合意文書では簡単な記載にとどまっている箇所であるが、本ガイドラインでは詳細な記載がなされ、構造決定のための情報として元素分析等 10 項目を取り上げている。我が国のモックアップに記載されている本項目の事項と比較すると、両者はかなり一致している。特に原薬で実施している機器分析については不一致は認められない。

一方、EU ガイドラインでは合成中間体の構造証明 (IR および NMR の使用) も構造解析に含まれている。特に立体が複雑な化合物など合成中間体の構造解析が最終原薬の構造決定に重要な役割を果たすことがあるので重要である。また、このような合成中間体の構造に関する知見を工程管理に取り入れることにより、合理的な管理が可能になることが想定される。

C.9.3 考察

本 EU ガイドラインは ICH-CTD 合意に従って、EU の規制の実態に応じて、その内容を説明したものである。地域特異的な規制要件に関わる箇所以外では、科学的な内容においては我が国のモックアップあるいは国内向け Q&A と記載事項と大きな差はないものと思われる。

しかし、EU のガイドラインには単に記載すべき事項の説明にとどまらない箇所がある。例えば、原材料の管理の説明として「合成の最終段階で用いられる溶媒は初期で用いられる溶媒に比べてより厳重な管理が要求される」と記載する等、かなり積極的に実施すべき事項に関して指示を行っている。

また、重要工程の取扱いについても記載のレベルが異なっている。即ち、日本のモックアップでは、重要な基本骨格が形成される場合及び重要な不純物が生成する場合に言及しているが、本ガイドラインでは最終精製工程等も重要工程としており、踏み込んだ記載となっている。

C. 10 国際的動向を踏まえた日本薬局方の国際化

薬局方は、我が国のみならず欧米諸国においても、医薬品品質確保の基本とされているものであり、外国薬局方との調和動向を的確に反映した日本薬局方の国際化を図ることが国際的動向を踏まえた医薬品等の品質確保に必要不可欠である。

日米欧の薬局方国際調和は、ICH による調和に先立ち、1990 年に日本薬局方 (JP)、欧州薬局方 (EP) 及びアメリカ薬局方 (USP) の自主的な活動として、薬局方検討会議 (Pharmacopoeial Discussion Group, PDG) の名の下に開始され、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、14 年余りにわたり継続されている。

本研究は、国際的動向を踏まえた医薬品品質確保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ため、PDG による薬局方国際調和の最近の動向及び日本薬局方の PDG への対応を調査、検討した。

C. 10.1 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。なお、近年の PDG による薬局方国際調和の進展に伴い、「薬事規制上の薬局方互換性」ともいえる、調和済の他地域薬局方の規制当局による相互受け入れ (Regulatory interchangeability) の

確立が課題となっており、Interchangeability に関する薬局方に必要な協議、調整も PDG の任務となってきた。

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、生物製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調和要請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、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り、最近の課題は調和後の Regulatory interchangeability の確立に移行しつつある。

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。

PDG による薬局方国際調和の最近の動向は、次のとおりである。

C. 10.2 薬局方国際調和の方針の改定

薬局方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 (Statement of harmonization policy)」をまとめ、公表した (日本薬局方フォーラム 4 巻 4 号、65 頁、1995)。これによると、PDG による調和の最終目的は、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、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、調和済の他地域薬局方の規制当局による相互受け入れ (Regulatory interchangeability) に問題を生じかねないことから「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「薬局方調和の定義」として明文化するとともに、PDG が主体として進める薬局方国際調和 (Pharmacopoeial harmonization) と、その成果を受けて規制当局が保証する調和済薬局方の行政的互換性 (Regulatory interchangeability) の切り分けをはかることであった。

薬局方国際調和は、“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.”とし、Interchangeability に関しては、薬局方国際調和は他地域の調和済薬局方の規制当局による受け入れの根拠を提供するもの (provides a basis for interchangeability) であるとされている。

改定調和方針は、2003年11月のPDG会議における三薬局方の合意署名を経て確定した。(武田資料1：日本薬局方フォーラム13巻1号、166頁、2004)

C.10.3 薬局方調和手順の改定

PDGによる薬局方国際調和は同意された手順 (Working procedures of the Pharmacopoeial Discussion Group) に沿って進められる。当初設定した手順は、その後改定が重ねられ、最新版は2003年11月のPDG会議において三薬局方が合意署名した2003年7月版 (武田資料2：日本薬局方フォーラム13巻1号、170頁、2004) である。なお、Regulatory interchangeability の確立に向けてのPDG作業についても手順書に記載する必要があるとの考えから、再改定の必要性が議論されている。2003年7月版の調和手順は次のとおりである。

C.10.3.1 薬局方調和手順

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。

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: Pharmacopoeial 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, Regional adoption and implementation: 各薬局方の改正

各薬局方の所定手順に従い、合意署名文書の内容を直近の改正または追補に反映する Stage であり、改正作業段階 (Stage 6A) 及び改正薬局方の施行段階 (Stage 6B) に分けられる。

Stage 6A, Adoption: 各薬局方における改正

各薬局方は、それぞれの所定手順に従い、合意文書の内容を反映した薬局方改正を実施する。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 (Local attribute) を規定した場合には、それを PDG に報告する。

Stage 6B, Implementation: 各薬局方における施行

各薬局方は、自域における調和内容を反映した薬局方の施行日を相互通報する。

Regulatory interchangeability の基盤整備を継続する。

Stage 7, Inter-regional implementation: Regulatory interchangeability の基盤が整備された調和

日米欧 3 薬局方の全てに PDG 合意内容が反映され、Regulatory interchangeability の基盤が整備された状態であり、各薬局方の本文にその旨明示される。

C. 10. 3. 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。

C. 10. 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。

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 がま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、当初は調和が難航したが Harmonization by attribute の採用により、2004 年 2 月現在 29 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。

一般試験法は、医薬品添加剤各条の調和過程において調和の必要性が認識され、調和項目に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。2004 年 2 月現在 14 試験法 (Q6A 関連の 7 項目を含む) が調和合意されている。

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。

C. 10. 4. 1 PDG による作業を終了した調和項目

2004 年 2 月現在の 3 局の調和合意署名に至ったものは、下記のとおりである。(末尾は署名年月である)

試験法 (14)

- ・ 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 : 2001年5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
- Specific Surface Area : 2003年11月
- Uniformity of Content : 2004年2月 (調和文書は、Uniformity of Mass と併合した"Uniformity of Dosage Units"である)
- Uniformity of Mass : 2004年2月 (調和文書は、Uniformity of Content と併合した"Uniformity of Dosage Units"である)

医薬品添加剤各条 (29)

- Benzyl Alcohol : 2000年7月
- Citric Acid, Anhydrous : 2001年5月、改定:2003年11月
- Citric Acid, Monohydrate : 2001年5月、改定:2003年11月
- Sodium Chloride : 2001年5月、改定:2001年10月、2003年11月
- Starch, Corn : 2001年10月、改定:2004年2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: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、改定:2004年2月
- Hydroxypropylmethylcellulose : 2003年11

月

- Methylcellulose : 2003年11月
- Sodium Starch Glycolate : 2003年11月
- Talc : 2003年11月
- Methyl Paraben : 2004年2月
- Ethyl Paraben : 2004年2月
- Propyl Paraben : 2004年2月
- Butyl Paraben : 2004年2月
- Cellulose, Microcrystalline : 2004年2月
- Cellulose, Powdered : 2004年2月

C. 10. 4. 2 PDGによる調和途上にある項目

PDGにより調和項目として採択され、調和作業が現在進行中の試験法及び医薬品添加物各条を、分野別に分類して示す。[]内は Coordinating Pharmacopoeia であり、行末の調和 Stage は 2004年2月現在の状況である。

ICH Q6A ガイドライン関連試験法の調和進捗状況

- Dissolution/Disintegration [USP], Stage 5A
- Microbial Contamination [EP], Stage 4
- Colour/Clarity [EP], Stage 3

理化学試験法

- Conductivity [EP], Stage 2
- Heavy Metals [USP], Stage 3

製剤試験法

- Friability of Tablets [USP], Stage 5B
- Inhalation [EP] Stage 3

物性試験法

- Analytical Sieving [USP], Stage 5A
- Bulk Density/Tapped Density [EP], Stage 3
- Density of Solids [EP], Stage 3
- Flowability [USP], Stage 4
- Optical Microscopy [USP], Stage 5A
- Powder Fineness [USP], Stage 5A
- 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
- Gravimetric Water Sorption of Powders [EP], Stage 2
- Thermal Behaviour of Powders [EP], Stage 2

医薬品添加剤各条

- Calcium Disodium Edetate [JP], Stage 5A
- Calcium Phosphate, Dibasic [JP], Stage 5A
- Calcium Phosphate, Dibasic, Anhydrous [JP], Stage 5A
- Carboxymethylcellulose Sodium [USP], Stage 4
- Crospovidone [EP], Stage 4
- Hydroxyethylcellulose [EP], Stage 4
- Hydroxypropylcellulose [USP], Stage 4

- Hydroxypropylcellulose, Low-Substituted [USP], Stage 4
- Hydroxypropylmethylcellulose Phthalate [USP], Stage 5A
- Magnesium Stearate [USP], Stage 4
- Petrolatum [USP], Stage 4
- Petrolatum, White [USP], Stage 4
- Polyethylene Glycols [USP], Stage 4
- Polysorbate [EP], Stage 3
- Povidone [JP], Stage 5A
- Silicon Dioxide [JP], Stage 4
- Silicon Dioxide, colloidal[JP], Stage 4
- Starch, Rice [EP], Stage 4
- Stearic Acid [EP], Stage 4
- Glycerol [USP], Stage 3
- Sucrose [EP], Stage 3
- Carmellose [JP], Stage 2
- Calcium Carbonate [USP], Stage 2
- Copovidone [JP], Stage 2
- Gelatin [EP], Stage 2
- Glucose/Dextrose [EP], Stage 2
- Glyceryl Mono Stearate [USP], Stage 2
- Mannitol [EP], Stage 2
- Sodium Lauryl Sulphate [USP], Stage 2
- Starch Pregelatinized [JP], Stage 2
- Propylene Glycol [EP], Stage 3

C. 10.5 調和済の他地域薬局方の規制当局による相互受け入れ (Regulatory interchangeability)

薬局方調和の成果である調和合意内容を反映した各地域の薬局方改正により薬局方の規定が調和しても、規制当局が、調和済の他地域薬局方を自域薬局方と同等と認め、受け入れることがなければ、薬局方使用者にとっての調和成果にはなり得ない。薬局方使用者たる製薬企業団体は、ICH を通じて、調和済の他地域薬局方の規制当局による相互受け入れ (Interchangeability) が進まない現実への対応を PDG に求めた。

我が国においては、薬局方編纂は規制当局の所掌事務の一部として運用されているが、国際的には例外的な体制であり、薬局方編纂は薬事規制とは異なる組織によって行われるのが通例である。薬局方編纂と薬事規制との距離が特に大きいのは米国であり、FDA は、民間非営利組織であるアメリカ薬局方協会 (USPC Inc.) により編纂されたアメリカ薬局方を薬事規制の基本として運用している。

PDG による Interchangeability への対応には本質的な限界があることから、薬局方編纂と薬事規制との関係の地域間差を踏まえ、薬局方に収載される試験法及び医薬品添加物各条の国際調和 (Pharmacopoeial harmonization) は PDG が推進するものであるが、その成果である調和済の他地域薬局方の規制当局による相互受け入れ (Regulatory interchangeability) を確立することへの関与は薬局方組織の域を超えるものであり、

「Pharmacopoeial harmonization」と「Regulatory interchangeability」とを同列に考えることは現実的ではないとの共通認識の下に、PDG は「Regulatory interchangeability は、規制当局が参画している ICH の場での確立するものである」との見解を ICH 運営委員会に表明した。これを受けて ICH 運営委員会は、専門家会合 (Q4 EWG) を組織して対応することとなり、現在その組織化が進められている。2004 年 6 月に開催される ICH 会合において何らかの方向性が示されることが期待される。

C. 10.6 考察

医薬品の品質確保の国際的な整合性向上に薬局方の国際化が寄与することが期待されているが、これは薬局方間の調和により完結するのではなく、調和済の他地域薬局方の規制当局による相互受け入れ体制が確立していることが前提であり、Regulatory interchangeability の確立なしには、薬局方利用者に価値のある実効を伴った薬局方調和とはなり得ないとの認識が、薬局方当局、規制当局及び薬局方利用者の共通理解として定着しつつある現状を踏まえて、今後の国際的動向を踏まえた薬局方の国際化の推進に向けて、我が国の関係者が考慮すべき事項について考察する。

(1) PDG による薬局方国際調和への日本薬局方の対応

PDG が開始当初の混沌状態を脱し、成果を十分に挙げ、調和が定常的に進む状況となった現在、薬局方利用者の関心は、PDG による調和作業の進捗に加え、各薬局方による調和内容の薬局方改正への反映状況にも及びつつある。日本薬局方の国際調和推進には、調和案の薬局方委員会における審議の促進とともに、調和事項を反映した日本薬局方改正を迅速に進めることが求められる。

日本薬局方の現状は、関係者の努力や PDG 関連調整会議の設置により、薬局方委員会の薬局方国際調和に関する共通理解の形成や調和案の審議及び審議結果に基づくコメント提出等の対応についてかなりの改善が見られ、調和案の検討についても、調和手順所定の期間を大幅に超えることなくコメントを提出するようになってきた。しかし、合意署名から日本薬局方改正までに要する期間は、依然として欧米の薬局方よりもかなり長い。これには日局改正及び追補の間隔が長いこともあるが、調和案審議が調和後の日本薬局方改正への対応を十分に検討することなく進められたため、調和事項を反映した日本薬局方改正検討時に我が国の実状に合わない点が浮上し、その対応に手間取っている場合も少なくない。このような経験を通して、薬局方国際調和は日本薬局方自体の問題に他ならないとの自覚が徐々に浸透しつつあり今後の改善は期待できるが、既に合意署名済の案件に関しては、必要に応じ

て調和文書の改定提案をするなどの対応をとりつつ、調和事項の日本薬局方への反映を着実に進めることが必要である。

PDG による薬局方国際調和には、今後さらなる飛躍が求められることになり、PDG がその機能を十分に発揮するためには各薬局方の調和対応体制の強化が求められることも考えられる。また、現状では一部に偏在しがちな負担の均等化が求められ、日本薬局方の負担が増加されることも考えられる。日本薬局方が今後の PDG の展開に時機を失することなく的確な対応が可能となるように、日本薬局方事務局体制の充実と強化をはかることが急務である。

(2) Regulatory interchangeability の確立

調和した薬局方の規制当局による地域間の相互受け入れ (Interchangeability) の確立なしには薬局方国際調和は何の実効も発揮されないため、早急な体制確立が望まれる。

日本薬局方は、欧米とは異なり、薬局方編纂と薬事規制とが同一の組織で進められており、薬局方国際調和の成果を薬事規制に反映することに問題が生じない環境にある。厚生労働省がこの特性を生かし、ICH に設置された Q4 EWG における Regulatory interchangeability の三極調和に大きな役割を果たすことが期待される。それには、PDG による薬局方国際調和と ICH による三極の規制調和の現実に関する正確な情報と的確な理解に基づいた説得力のある対応が必要である。

(3) 日本薬局方事務局機能の強化

「国際調和の推進」は日本薬局方改正の 5 本柱のひとつに掲げられている。日本薬局方事務局が主体的に薬局方国際調和に関与し、これを推進することが可能となるような事務局体制の整備、強化が必要である。2004 年 4 月に独立行政法人医薬品医療機器総合機構が設立され、審査管理課の局方関連業務の大半が新機構に移行し、整備強化される予定であるので、今後は事務局も薬局方国際調和の当事者として日本薬局方の国際化に主体的に取り組み、内外の十分な評価が受けられる日本薬局方に変身することが期待される。

D. 結論

D. 1 バイオテクノロジー医薬品の製造法の変更時の品質確保の考え方—バイオ医薬品の同等性/同質性評価法の動向—

バイオ医薬品の同等性/同質性評価法について検討した。米国 FDA は引き続き同等性/同質性評価プロトコルの運用およびその整備を行っており、生物製品の同等性/同質性評価プロトコル作成のマニュアルともいえるガイダンスドラフトを公表した。内容的にはプロトコルに関するガイダ

ンス (1997 年) の記載内容をより具体的に説明したものであるが、報告カテゴリーを 3 段階から 4 段階に増やし、事後報告と事前報告の中間に、同時報告のカテゴリーを設けた。このプロトコルシステムを日本で採用するのは困難であるが、米国では生物製品の比較的軽微な製法変更のシステムとして定着してきたようである。一方、日米欧の間で、ICH バイオ医薬品の同等性・同質性評価ガイドライン案が専門家間で合意に至った。その中ではタンパク質性医薬品にとって「同等・同質とは、変更前後の製品の類似性が極めて高いこと、ならびに、既存の知識から、品質特性が多少違っても最終製品の安全性や有効性には影響を及ぼさないであろうことが十分に保証できること」とし、品質特性の比較を中心として、必要に応じて非臨床、臨床試験を組み合わせ、同等・同質を評価するという原則が国際合意された。

D. 2 生物製品の特性・品質解析、品質評価法の検討

液体クロマトグラフィー/エレクトロスプレーイオン化-質量分析法 (LC/ESI-MS) を用いた独自の糖鎖プロファイリング法を糖鎖試験法として利用することを目的として、安定同位体標識糖鎖を内部標準物質として用いて、分析の再現性及び定量的を向上させることを検討した。その結果、2-アミノピリジンで標識された被検体糖タンパク質由来単糖または糖鎖に、内部標準物質として 6 重水素置換 2-アミノピリジンで標識された標準単糖または標準糖鎖を添加し、LC/MS で分析することによって、再現性よく、且つ定量的に単糖及び糖鎖を解析できることを確認した。これにより、安定同位体標識標準単糖と LC/MS を用いた単糖組成分析法の開発、標準糖タンパク質由来糖鎖から調製した安定同位体標識糖鎖を内部標準として用いた定量的糖鎖プロファイリング法の開発に成功した。

D. 3 抗体医薬品の現状と問題点

抗体医薬品の現状と問題点について検討した。従来のマウスモノクローナル抗体はヒト免疫原性による繰り返し投与時の効果の減弱、アナフィラキシーショックの危険性のため、治療薬への適用は非常に限られたものであった。これら問題点を克服するためヒト型モノクローナル抗体が作成され、そのうち幾つかは現在治療薬として承認されている。ヒト型抗体にはマウス-ヒトキメラ抗体、ヒト化抗体、完全ヒト抗体がある。マウス-ヒトキメラ抗体はマウスモノクローナル抗体の C 領域をヒト抗体 C 領域に置き換えたものである。ヒト化抗体は抗原が実際に結合する超可変領域を残して、それ以外の部分を全てヒト抗体に置き換えたものである。ヒト抗体にはファージディスプレイ法を用いて作成したものと内因性免疫グロブリンをノックアウトしたマウスに機能的なヒトの IgG を導入して作成したト

ランスジェニックヒト抗体がある。キメラ抗体、ヒト化抗体においては抗原性が著しく減弱したものの、抗原性の問題は依然残されている。ファージディスプレイヒト抗体は多様性が高いが、完全抗体分子型ではないことに起因する有用性に問題点もある。トランスジェニックヒト抗体は現時点で最も天然ヒト由来の抗体に近い。また、マウスを免疫すればヒト抗体を従来のハイブリドーマ法で容易に得ることができる。技術的な制約から IgG 全領域の遺伝子をマウスに導入できないため、抗体の多様性ならびにハイブリドーマ取得率の低下などが問題となっていたが、改善されつつある。抗体の作用機序としては、抗体の直接作用、イデオタイプ反応を利用した腫瘍関連抗原に対する宿主免疫への感作、抗体依存性細胞障害活性、抗体依存性細胞性傷害活性、抗体と毒素あるいはアイソトープとの conjugate による細胞殺傷作用がある。現在、ヒト型抗体としてリツキシマブ（非ホジキンリンパ腫）、トラスツズマブ（乳癌）、インフリキシマブ（クローン病、慢性関節リウマチ）などが日本で認可されている。

D. 4 細胞・組織加工医薬品の品質や安全性確保のための試験法や基準についての国際動向の研究 — 細胞治療薬の新薬治験申請の審査における考慮事項について

FDA の細胞治療新薬治験申請（IND）に関するガイドライン案を検討した。本ガイドライン案は細胞治療薬（細胞組織加工医薬品）の新薬治験申請に当たって、どのようなデータを申請者に求め、さらに審査報告書に記載すべき事項や治験開始前までに確立しておくべき事項や他の審査官と協議すべき事項など、細胞治療薬 IND を審査する審査官への手引き書の形をとっている。しかし、審査報告書に記載すべき事項には治験開始までに、あるいは治験最終段階までに整備されているべきデータや規格試験法の設定などが含まれており、IND 申請しようとする開発者にとっても有用な情報が盛り込まれている。安全性面からは、BSE を含む感染性因子の混入を防ぐ方策を明らかにすることを求め、かつ製造に用いられる各種原材料からの混入防止策等が明示されている。また、抗生物質や製造に用いた原材料の製品への混入や生細胞率の最低基準を示すことも行われている。製品の品質や安定性面から、特性解析をどのように行うべきか、安定性試験のプロコールについても明らかにされている。治験によって明らかにすべき有効性をどのように立証していくかに関連して、製品の生物活性や力価設定についても詳細に書かれている。これらについては IND のどの段階までに最終的な答えを出すべきかについても触れられており、本ガイドライン案は日本における細胞治療薬（細胞組織加工医薬品）の IND 審査のあり方に非常に参考になると考えられる。

D. 5 遺伝子治療用医薬品の品質・安全性確保に関する研究—レンチウイルスベクター、レトロウイルスベクターの安全性確保

遺伝子治療用医薬品の品質・安全性確保に関する国際的動向を踏まえた研究の一環として、レンチウイルスベクター、レトロウイルスベクターの安全性確保について検討した。EU-CPMP から遺伝子治療薬としての臨床開発が期待されているレンチウイルスベクターの開発と製造に関するポジションステートメント案が昨年提示された。本案は基となるレンチウイルスの性質やレンチウイルスベクターの特徴と欠点を明らかにするとともに、ベクターの設計および製造において安全性を確保するために留意すべき事項、レンチウイルスベクターの特性解析と品質管理試験として実施すべき事項がまとめられている。本案は今後、日本におけるレンチウイルスベクターの品質、安全性確保のあり方を考える上で非常に参考になると考えられる。また、レトロウイルスベクターを用いた X 連鎖重症免疫不全症（X-SCID）遺伝子治療による白血病発症事例に基づいて、レトロウイルスベクターによる遺伝子治療の副作用発現のリスクと安全性確保のための方策について検討した。X-SCID 遺伝子治療による副作用の発現にはレトロウイルスベクターに共通する問題と、疾患、プロトコール特有の問題があると考えられるが、ウイルスベクターの染色体への挿入による副作用発現のリスクは従来考えられていたよりも高頻度で起こる可能性があることが明らかになってきている。今後の遺伝子治療の安全性確保にあたってはリスク・ベネフィットを十分に考慮すると共に、より安全性を高めたベクターの開発や非臨床安全性試験法の開発が重要になると考えられる。

D. 6 わが国におけるマスターファイル制度のあり方に関する考察

平成15年7月に行われた薬事法の改正により、我が国の医薬品の承認・許可制度が欧米と同様の販売承認をベースとしたものに抜本的に改められ、元売業者（ライセンスホルダー）が医薬品を市場に供給するに当たっての最終責任を負うこととされるとともに、全面的な委託製造の実現、原薬等登録原簿〔マスターファイル〕制度の導入、GMPの承認要件化などが図られている。このうち、マスターファイル制度の導入に関しては、改正薬事法の平成17年4月施行に向け、マスターファイル検討会において具体的な内容の検討作業が進められており、これまで4回行われた検討会での議論を基に指針案〔原薬等登録原簿の利用に関する指針（案）〕がとりまとめられた。この指針案によって、わが国におけるマスターファイル制度の運用方針がほぼ定まったものと考えられる。今後は、マスターファイルの運用システムの電子化が図られ、若干の試行を経て、平成17年4月の実施を迎えることにな

る。原薬などの製造業者が、製造方法などに関するノウハウを含む情報を、医薬品の承認申請者に開示することなく、規制当局の審査に提供できるようにするというマスターファイル制度の狙いを関係者がよく理解し、承認審査等の効率化に資するものとなることが期待される。

D. 7 薬局方製剤試験の判定基準の標準化に関する研究

薬局方試験の国際調和は重要な課題であるが、特に難しいとされているのは試験法の判定基準が統一されていない含量均一性試験、溶出試験等の製剤試験である。本研究では、含量均一性試験、質量偏差試験に焦点を当て研究を実施した。両試験法の調和の課題は、含量均一性試験の代替として質量偏差試験を適用できる基準及び国際調和案の判定基準の実用性である。質量偏差試験の適用基準を統計的に検討すべく、平均含量、主薬濃度（主薬量/錠剤質量）のばらつきを代えてシミュレーション試験を行い、含量均一性および質量偏差試験のOC曲線を作成した。それを基に、質量偏差試験の妥当な適用基準について検討した。その結果、主薬濃度の相対標準偏差が2%以内であれば、含量が5%程度変動しても、含量均一性、質量偏差の両試験の消費者危険はほぼ等しく、質量偏差試験を適用できることが分かった。市販製剤について、主薬濃度のばらつきを測定した結果、表示含量が少ない製剤、および主薬濃度が低い製剤程、主薬濃度のばらつきが大きくなる傾向がみられたが、USPが提案した25 mg/25%の閾値を超える製剤でも主薬濃度のばらつきが大きい製剤がみられ、25 mg/25%の基準は絶対的な閾値になり得ないことが判明した。したがって、基本的には主薬濃度の均一性のデータを基に、主薬濃度の相対標準偏差2%以内の製剤に質量偏差試験を適用するべきであろう。しかし、既承認の全製剤についてその手法を適用することは難しく、閾値を設定し、適用基準を簡易化することも必要と思われる。主薬濃度の変動の実態を考えると、25 mg/25%の閾値は一つの候補になりうる。

D. 8 製剤開発・製造プロセス開発の妥当性検証に関する国際動向

医薬品製品開発過程において製造工程及び品質規格に品質を織り込むべきであるとの考えがICHのQ6Aガイドライン、製剤開発(Q8)などの議論を通じ主流になりつつある。

2003年7月、11月、2004年3月の3回の国際調和専門家会議において、①医薬品GMPは過去30年にわたり成功をおさめてきたが、規制そのものが医薬品産業に近代的な製造・品質管理手法を導入しにくい状況を作っているのではないかと、②新薬審査、変更審査の行政手続きにメリハリが少なく、企業・行政とも資源の無駄使いをしているのではないかと、との国際的共通認識のもと、製剤開発(Q8)及び

医薬品品質のリスク管理(Q9)の新課題を採択し、議論が進行している。

製品開発(Q8)の目的は①製品設計において何が重要項目であるかを審査官に説明すること、②製造プロセスにおいて何が重要項目であるかを査察官に情報を与えること、③企業側においては研究開発から工場への技術移転の要点をまとめておくこと、また、④品質へのリスク管理の基礎とすることであり、2004年3月時点では第2次案がまとめられている。

リスク管理の手法は完成度の高い手法で、医薬品様々な分野において標準化された手法が使われているが、医薬品の品質分野においては一貫したリスク管理手法が採用されていないため、医薬品の供給不足、不良医薬品の流通、不必要な回収、製薬企業・規制当局内での資源不足が深刻な問題となっている。リスク管理ガイドライン(Q9)の課題は“品質、リスク、リスク管理”などの用語の共通理解、品質・患者への影響にリスク管理をどう応用するか、リスク管理と法制度の関係の明確化、リスク管理の専門家グループと製剤開発の専門家グループとの連携体制などが挙げられ、現在ガイドラインの構成が合意されたところである。

製品開発及び製造工程の近代化をめざすProcess Analytical Technology (PAT)の最近の展開においては、FDAがPATを推奨するとともに、行政側の対応案を2003年9月のPATガイド案にまとめた。国際製薬企業ではPATを実践するとともにさらに高度な解析技術の開発・導入を活発に行い、従来の固定された製造プロセス管理およびそれに基礎を置く現在の品質保証を大きく変えようとしている。

医薬品の品質保証体制はPATに代表される技術革新を取り込みつつ、国際専門家会議の議論を通じ大きく変化を遂げようとしている。我が国においては改正薬事法施行にあたり、この国際的な動きの先頭集団に入り、企業・行政とも競争力をつけることが必須であろう。

D. 9 医薬品等の品質・安全性評価

ICHにより合意されたコモンテクニカルドキュメント(CTD)が日、欧で昨年より義務化され、承認申請資料の国際的な共通化が開始された。円滑なCTDの施行のために欧州、日本ではCTDの運用に関する通知あるいはQ&A等の事務連絡がなされている。これらの通知等をもとに化学薬品原薬の品質分野における欧州のCTDに関する取り組みを調査した。欧州のガイドラインは、CTD文書では一般的な記載にとどまっていた項目について比較的詳細に事例が挙げられていた。特に原材料の管理、構造その他の特性解析など、既存のICHガイドラインがカバーしていない項目に関する記載は充実していた。我が国では同種の運用に関する通知は存在しないものの、CTD文書の翻訳、Q&AおよびCTD-

品質に関する概括資料のモックアップが通知あるいは事務連絡されている。モックアップやQ&Aに記載された事項と欧州のガイドラインの内容を比較すると、日欧間で化学薬品原薬に関しては著しい差はないものの「製造」の記載に関して、重要工程等に異なる取扱いが示唆された。

D. 10 国際的動向を踏まえた日本薬局方の国際化

薬局方は、薬事行政上の医薬品品質評価の基準となるものであり、国際的動向を踏まえた医薬品品質確保に果たす薬局方の国際化の役割は小さくない。本研究では薬局方検討会議 (PDG)による薬局方国際調和の最近の動向と日本薬局方のPDGへの対応を検討し、薬局方国際調和の概要、国際調和の方針の改定、調和手順の改定、調和の進展状況を明らかにするとともに、今後の課題として調和済の他地域薬局方の規制当局による相互受け入れ (Regulatory interchangeability)の確立の必要性を示した。また、薬局方国際調和の結果を反映した日本薬局方の国際化の推進に必要な事項を明らかにした。

E. 健康危機情報

なし

F. 参考文献

- 1) 冨塚一磨、黒岩義巳 ヒト人工染色体ベクターの開発とその利用 細胞 34 : 554-557 (2002)
- 2) 飛内賢正 モノクローナル抗体を用いたがんの治療 最新医学 56 : 609-618 (2001)
- 3) 石田 功 ヒト抗体作成の最新技術 実験医学 20 : 846-851 (2002)
- 4) 黒岩義巳、冨塚一磨、石田 功 ヒトポリクローナル抗体産生ウシ バイオサイエンスとインダストリー 61 : 39-40 (2003)
- 5) 柴田徹一 22.抗体医薬品の位置付けとその現状 あいみっく 22 : 27-34 (2001)
- 6) 飛内賢正 抗 CD20 抗体 (リツキシマブ) Molecular Medicine 40:1176-1181 (2003)
- 7) 竹下明裕 造血器腫瘍に対する抗体療法 Molecular Medicine 40:1206-1213 (2003)
- 8) 杉村和久、橋口周平、伊東祐二 ファージディスプレイ法 Molecular Medicine 40:1150-1158 (2003)
- 9) 富岡佳久、後藤順一 超抗体としての抗体医薬品 医薬品相互作用研究 26:57-62 (2002)
- 10) 片山政彦 ヒト型モノクローナル抗体:抗体治療への戦略 血液・腫瘍科 35 : 474-482 (1997)
- 11) 伊東祐二、田中孝一、橋口周平、杉村和久 BIO INDUSTRY 20:34-42 (2003)
- 12) 上田龍三 21 世紀の抗体療法 Molecular Medicine 40:1140-1143 (2003)
- 13) 飛内賢正 造血器腫瘍の抗体療法 医学のあゆみ 194 : 1243-1247 (2000)
- 14) 小崎丈太郎、久保田 文 抗体医薬バージョンアップ大作戦 日経ビジネス 05 : 36-53 (2003)
- 15) 阿知和宏行、佐藤滋樹、上田龍三 モノクローナル抗体を利用した癌治療 癌と化学療法 29 : 495-501 (2002)
- 16) 黒井克昌、戸井雅和 Herceptin 医学の歩み 194 : 989-990 (2000)
- 17) 湊健二郎 インフリマキシブ 医薬ジャーナル 40 : 295-301 (2004)
- 18) 冨塚一磨、黒岩義巳、石田 功 ヒト染色体導入マウス (TC マウス) を利用したヒト抗体医薬開発 BIO INDUSTRY 20:43-51 (2003)
- 19) 吉田 均、冨塚一磨、石田 功 ヒト抗体産生マウス (KM マウスと HAC マウス) Molecular Medicine 40:1160-1165 (2003)
- 20) 石田 功 ヒト型抗体医薬 バイオサイエンスとインダストリー 60:296-301 (2002)
- 21) 浅野竜太郎、津本浩平、熊谷 泉 組換え型抗体の現状と展望 BIO INDUSTRY 20:6-14 (2003)
- 22) 設楽研也 遺伝子組換え抗体 Molecular Medicine 40:1144-1148 (2003)
- 23) 佐藤光男、内田和久、設楽研也 抗体の糖鎖構造とエフェクター活性 Molecular Medicine 40:1024-1032 (2003)
- 24) 石田 功 ①わかりやすい抗体医薬の基礎知識 日病薬誌 38:963-966 (2002)
- 25) 石田 功 ②抗体医薬の変遷 日病薬誌 38:1121-1124 (2002)
- 26) 石田 功 ③抗体医薬の臨床応用 日病薬誌 38 : 1235-1237 (2002)
- 27) 石田 功 ④ 抗体 医薬 の HAMA,HACA,HAHA 反応 日病薬誌 38:1385-1388 (2002)
- 28) 佐々木 茂、今井浩三 モノクローナル抗体による癌細胞のアポトーシス誘導 60 : 451-456 (2002)
- 29) 中山一郎、佐々木茂、今井浩三 固形癌に対する抗体療法 Molecular Medicine 40:1200-1205 (2003)
- 30) 高田正泰、戸井雅和、坂東裕子、堀口慎一郎、佐治重衡 抗HER2モノクローナル抗体 (トラスツズマブ) Molecular Medicine 40:1166-1174 (2003)
- 31) 小林幸夫 CD20 を標的とした抗体治療 Biotherapy 13 : 1047-1053 (1999)
- 32) 竹内 勤 自己免疫疾患のモノクローナル抗体治療 Medical Science Digest 28:330-333 (2002)

- 33) 珠玖 洋 抗体療法の実際と可能性 実験医学 20:841-845 (2002)
- 34) 杉村和久 ヒト抗体エンジニアリング BIO ベンチャー 2 : 31-36 (2002)
- 35) 花井陳夫 抗体医薬改良の戦略 BIO ベンチャー 2 : 37-43 (2002)
- 36) 石田 功、富塚一磨、吉田 均 ヒト抗体遺伝子トランスジェニックマウス BIO ベンチャー 2 : 44-50 (2002)
- 37) 伊東祐二 ファージディスプレイライブラリー法 BIO ベンチャー 2 : 51-58 (2002)
- 38) 中島敏博 ヒト抗体ファージライブラリー作成の実際 BIO ベンチャー 2 : 59-66 (2002)
- 39) 吉崎和幸、奥畑聡子、中原英子、荻原圭佑、西本憲弘 慢性関節リウマチに対する抗体療法 BIO ベンチャー 2 : 67-74 (2002)
- 40) 井原征治 抗体医薬によるウイルス感染症の予防と治療 BIO ベンチャー 2 : 75-80 (2002)
- 41) 土屋政幸 抗体ビジネスの現状と展望 BIO ベンチャー 2 : 81-88 (2002)
- 42) インフリキシマブ (遺伝子組換え) 最近の新薬 2003 薬事日報社 p. 37-44 (2003)
- 43) バリビズマブ (遺伝子組換え) 最近の新薬 2003 薬事日報社 p. 120-124 (2003)
- 44) バシリキシマブ (遺伝子組換え) 最近の新薬 2003 薬事日報社 p. 125-130 (2003)
- 45) 渡辺 亨、勝俣範之、藤原康弘、他 抗体治療の現況 癌治療と宿主 14 : 2002-2007 (2002)
- 46) Guidance for industry: guidance for human somatic cell therapy and gene therapy. March 1998. <http://www.fda.gov/cber/gdlns/somgene.pdf>
- 47) Content and format of investigational new drug applications (INDs) for phase 1 studies of drug, including well-characterized, therapeutic, biotechnology-derived products. November 1995. <http://www.fda.gov/cder/guidance/phase1.pdf>
- 48) Draft guidance for industry: INDs for phase 2 and 3 studies of drugs, including specified therapeutic biotechnology-derived products, chemistry manufacturing and controls content and format. February 1999. <http://www.fda.gov/cber/gdlns/indbiodft.pdf>
- 49) Class II special control guidance document: human dura matter; draft guidance for industry and FDA. October 22, 2002. <http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/054.html>
- 50) Draft guidance for industry: Preventive measures to reduce the possible risk of transmission of Creutzfeldt-Jacob disease (CJD) and variant Creutzfeldt-Jacob disease (vCJD) by human cells, tissues, and cellular and tissue-based products (HCT/PTs). June 2002. <http://www.fda.gov/cber/gdlns/cjdvcjd0602.htm>
- 51) Proposed rule: suitability determination for donors of human cellular and tissue-based products. September 30, 1999. 64(FR53696). <http://www.fda.gov/cber/rules/suitdonor.pdf>
- 52) Point to consider in the characterization for donors of human cell lines used to produce biologicals. July 12, 1993. <http://www.fda.gov/cber/gdlns/ptccellines.pdf>
- 53) ICH guideline Q5D: derivation and characterization of cell substrates used for production of biotechnological/biological products. July 1997. <http://www.ich.org/pdh/ICH/q5d.pdf>
- 54) Guidance for industry: source animal, product, preclinical and clinical issues concerning the use of xenotransplantation products in human. April 2003. <http://www.fda.gov/cber/gdlns/clinxeno.pdf>
- 55) PHS guideline on infectious disease issues in xenotransplantation, January 19, 2001. <http://www.fda.gov/cber/gdlns/xenophs0101.htm>
- 56) Point to consider in the manufacture and testing of monoclonal antibody products for human use. February 28, 1997. http://www.fda.gov/cber/gdlns/ptc_mab.pdf
- 57) Manual of standard operating procedures and policies: intercenter consultative/collaborative review process. February 2003. http://www.fda.gov/oc/ombudman/intercenter_sop.pdf
- 58) FDA guidance concerning demonstration of comparability of human biological product, including therapeutic biotechnology-derived products. April 1996. <http://www.fda.gov/cber/gdlns/comptest.pdf>
- 59) United states pharmacopeia (USP), Chapter<71> sterility tests, 26th revision, 2003. www.usp.org
- 60) ICH guideline Q5A: guidance on viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin. March 1997. <http://ich.org/pdf/ICH/q5a.pdf>
- 61) ICH topics Q3: impurities. (including guidelines on "impurities in new drug substances", "impurities in new drug products", and "impurities: residual solvents") <http://www.ich.org/ich5Q.html#Impurity>
- 62) Guidance on validation of the Limulus

- Amebocyte Lysate test as an end-product endotoxin test for human and animal parenteral drugs, biological products and medical devices. 1987.
- 63) ICH guideline Q5C: quality of biotechnological products: stability testing of biotechnological/biological products. November 1995.
<http://www.ich.org/pdf/ICH/q5c.pdf>
 - 64) ICH guideline Q1A(R): Stability testing of new drugs and products (revised guideline). November 2000.
<http://www.ich.org/pdf/ICH/q1arstep4.pdf>
 - 65) ICH Q1E: evaluation of stability data. February 2002.
<http://www.ich.org/pdf/ICH/q1estep2.pdf>
 - 66) Draft guidance for industry: Stability testing of drug substances and drug products. June 1998.
<http://www.fda.gov/cber/gdlns/stabdft.pdf>
 - 67) Guidance for industry: environmental assessment of human drug and biologics applications. July 1998.
<http://www.fda.gov/cber/gdlns/envIRON.pdf>
 - 68) Guidance on sterile drug products produced by aseptic processing. June 1987.
<http://www.fda.gov/cder/guidance/old027fn.pdf>
 - 69) Manual of standard operating procedures and policies (SOPP 8201): Issuance of and response to clinical hold letters for investigational new drug applications. April 27, 1999.
<http://www.fda.gov/cber/regsopp/8201.htm>
 - 70) ICH guideline Q6B: test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products. March 1999.
<http://www.ich.org/pdf/ICH/q6bstep4.pdf>
 - 71) Guidance for industry: guideline on the preparation of investigational new drug products (human and animal). November 1992.
<http://www.fda.gov/cder/guidance/old042fn.pdf>
 - 72) Guidance for industry: IND meetings for human drugs and biologics: chemistry, manufacturing and controls information. May 2001.
<http://www.fda.gov/cber/gdlns/ind052501.htm>
 - 73) Note for Guidance on the quality, preclinical and clinical aspects of gene transfer medicinal products, CPMP/BWP/ 3088/99;
<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/bwp/308899en.pdf>
 - 74) ICH harmonized tripartite guideline, Derivation and characterization of cell substrates used for production of biotechnological/biological products.
<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/quality/q5d/q5dstep4-e.pdf>
 - 75) Miyoshi, H. et al.: Development of a self-inactivating lentivirus vector, *J. Virol.*, 72, 8150 (1998)
 - 76) 三好裕之: レンチウイルスベクター-遺伝子治療の臨床応用に向けて一、*医学のあゆみ*, 203, 363 (2002)
 - 77) M. Schmidt et al.: Polyclonal long-term repopulating stem cell clones in a primate model, *Blood*, 100, 2737 (2002)
 - 78) M. Cavazzana-Calvo et al: Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease, *Science*, 288, 669 (2000)
 - 79) S. Hacein-Bey-Abina et al: Sustained correction of X-linked severe combined immunodeficiency by ex vivo gene therapy, *N. Engl. J. Med.* 346, 1185 (2002)
 - 80) S. Hacein-Bey-Abina et al.: LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1, *Science* 302, 415 (2003)
 - 81) Check E.: Cancer fears cast doubts on future of gene therapy, *Nature* 421, 678 (2003)
 - 82) Z. Li et al: Murine Leukemia induced by retroviral gene marking, *Science* 296, 497 (2002)
 - 83) X. Wu et al.: Transcription start regions in the human genome are favored targets for MLV integration, *Science* 300, 1749 (2003)
 - 84) Baum C. et al.: Side effects of retroviral gene transfer into hematopoietic stem cells, *Blood*, 101, 2099 (2003)
 - 85) M. P. McCormack and T. H. Rabbitts: Activation of the T-cell oncogene LMO2 after gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency, *N. Engl. J. Med.*, 350, 913 (2004)
 - 86) Utpal P. Dave et al.: Gene Therapy Insertional Mutagenesis Insights, *Science* 303, 333 (2004)
 - 87) J. Lyford: Gene Therapy 'caused T-cell leukemia' Insertional mutagenesis pinpointed as cause of T-cell leukemia in X-SCID gene therapy trial, *The Scientist*, Oct. 20 (2003)
 - 88) Report from the Ad hoc meeting of CPMP gene therapy expert group 26th-27th June (2003)
<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/genetherapy/2288003en.pdf>
 - 89) FDA Biological Response Modifiers Advisory Committee Summary Minutes, Meeting #33, Oct. 10 (2002)
<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/min>

- [utes/3897m1.htm](#)
- 90) FDA places temporarily halt on gene therapy trials using retroviral vectors in blood stem cells, FDA talk paper January 14, (2003) <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2003/ANS01190.html>
 - 91) FDA Biological Response Modifiers Advisory Committee Summary Minutes, Meeting #34, Feb. 28 (2003) <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/minutes/3924M2.htm>
 - 92) M. Cavazzana-Calvo et al.: The future of gene therapy-Balancing the risks and benefits of clinical trials. *Nature*, 427, 779 (2004)
 - 93) 88th Meeting of the National Institutes of Health Recombinant DNA Advisory Committee (RAC), Dec.4-6 (2002) http://www4.od.nih.gov/oba/rac/minutes/RAC_minutes_12-02.pdf
 - 94) D.A. Williams and C. Baum: Gene Therapy – new challenges ahead, *Science* 302, 400 (2003)
 - 95) 友野潤ら:レトロウイルスベクターによる幹細胞ゲノムへの遺伝子導入部位をクローン依存的にモニターができる改良型 LAM-PCR 法、2003 年第 62 回日本癌学会要旨(2539PA)
 - 96) R.W. Schroder et al.: HIV-1 Integration in the Human Genome Favors Active Genes and Local Hotspots, *Cell*, 110, 521 (2002)
 - 97) Nakai H et al.: AAV serotype 2 vectors preferentially integrate into active genes in mice, *Nature genetics*, 34, 297 (2003)
 - 98) ICH “新医薬品の規格及び試験方法の設定” Q6A ガイドライン <http://www.nih.go.jp/dig/ich/ichindex.html>
 - 99) 21 世紀医薬品 GMP (Good Manufacturing Practices) 運動 <http://www.fda.gov/cder/gmp/2ndProgressReportPlan.htm>
 - 100) “海外出張報告書—FDA での情報収集及び議論”、平成 14 年度 厚生労働科学研究 “医薬品の最新の品質管理システムのあり方・手法に関する研究 (H14-医薬-04)” 檜山行雄
 - 101) 平成 14 年度厚生労働科学研究 分担研究報告書、“医薬品の品質管理における Process Analytical Technology (PAT) の活用に関して” 小嶋茂雄
 - 102) 米国 FDA よりの PAT ガイダンスドラフト <http://www.fda.gov/cder/guidance/5815dft.htm>
 - 103) Validation of analytical methods: definition and terminology CPMP/ICH/381/95
 - 104) Validation of analytical procedures methodology: CPMP/ICH/281/95
 - 105) Investigation of Chiral Active Substances III /3501/91
 - 106) European Drug Master File procedure for Active Substances III/5370/93
 - 107) Stability testing: photostability testing of new drug substances and products CPMP/ICH/279/95
 - 108) Impurity testing guideline: impurities in new drug substances CPMP/ICH/2737/99
 - 109) Impurities: residual solvents CPMP/ICH/283/95
 - 110) Note for Guidance on Specifications-Test Procedure and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products-Chemical Substances CPMP/ICH/2736/99
 - 111) Note for Guidance on Stability Testing of New Drug Substances and Products CPMP/QWP/556/96
 - 112) Note for Guidance on Summary of Requirements for active substances in part II of the dossier CPMP/QWP/297/97
- F. 研究発表
1. 論文発表
 - 1) Nana KAWASAKI, Miyako OHTA, Satsuki ITOH, and Takao HAYAKAWA: Analyses of glycoproteins and glycopeptides by liquid chromatography/mass spectrometry, and liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Methods Molecular Biology*, 251, HPLC of Peptides and Proteins, Edited by M. I. Aguilar, 263-274 (2003)
 - 2) Masashi HYUGA, Satuki ITOH, Nana KAWASAKI, Miyako Ohta, Akiko ISHII, Sumiko HYUGA, and Takao HAYAKAWA: Analysis of site-specific glycosylation in recombinant human follistatin expressed in Chinese hamster ovary cells, *Biologicals*, (2004) (in press)
 - 3) Masashi HYUGA, Sumiko Hyuga, Nana KAWASAKI, Miyako Ohta, Satuki ITOH, Shingo NIIMI, Toru KAWANISHI, and Takao HAYAKAWA: Enhancement of hepatocyte growth factor-induced cell scattering in N-acetylglucosaminyl-transferase III-transfected HepG2 cells, *Biol. Pharm. Bull.* (submitted)
 - 4) T. Kobayashi, H. Kawai, T. Suzuki, T. Kawanishi, and T. Hayakawa: Improved sensitivity of insulin in MALDI-TOF MS by premixing matrix CHCA with transferrin. *Rapid. Com. In Mass Spec.* (in press)
 - 5) Hiroyuki MIZUGUCHI, Zhi-Li Xu, Fuminori Sakurai, Tadanori MAYUMI, Takao HAYAKAWA: Tight positive regulation of

- transgene expression by a single adenovirus vector containing both the rtTA and tTS expression cassettes in separate genome regions. *Hum. Gene Ther.*, 14, 1265-1277 (2003)
- 6) Sakurai F., Mizuguchi H., Yamaguchi T., Hayakawa T. Characterization of in vitro and in vivo gene transfer properties of adenovirus serotype 35 vector. *Mol. Ther.*, 8, 813-821 (2003)
 - 7) Fuminori SAKURAI, Hiroyuki MIZUGUCHI, Takao HAYAKAWA: Efficient gene transfer into human CD 34⁺ Cells by an Adenovirus type 35 vector, *Gene Ther.*, 10, 1041-1048 (2003)
 - 8) Koizumi, N., Mizuguchi, H., Sakurai, F., Yamaguchi, T., Watanabe, Y., Hayakawa, T.: Reduction of natural adenovirus tropism to mice liver by fiber-shaft exchange in combination with both CAR- and α 5 β 1 integrin-binding ablation. *J Virol.* 77, 13062-13072 (2003)
 - 9) Naoya KOIZUMI, Hiroyuki MIZUGUCHI, Naoki UTOGUCHI, Yoshiteru WATANABE, Takao HAYAKAWA: Generation of Fiber-Modified Adenovirus Vectors Containing Heterologous Peptides in both HI Loop and C-terminus of the Fiber Knob, *J. Gene Med.*, 5, 267-276 (2003)
 - 10) Zhi-Li Xu, Hiroyuki MIZUGUCHI, Tadanori MAYUMI, Takao HAYAKAWA : Woodchuck Hepatitis Virus Post-transcriptional Regulation Element Enhances Transgene Expression from Adenovirus Vectors, *Biochim Biophys Acta* ., 1621, 266-271 (2003)
 - 11) Zhi-Li Xu, Hiroyuki MIZUGUCHI, Tadanori MAYUMI, Takao HAYAKAWA: Regulated Gene Expression from Adenovirus Vectors: A Systematic Comparison of Various Inducible Systems, *Gene.*, 309, 145-151 (2003)
 - 12) Xu, Z., Mizuguchi, H., Sakurai, F., Koizumi, N., Hosono, T., Kawabata, K., Watanabe, Y., Yamaguchi, T., Hayakawa, T. : Approaches to Improving the kinetics of adovirus-delivered genes and gene products. *Adv Drug Del Rev.* In press.
 - 13) Gotoh Y, Niimi S, Hayakawa T, Miyashita T, Preparation of lactose-silk fibroin conjugates and their application as a scaffold for hepatocytes attachment. *Biomaterilas* 25 1131-1140 (2004)
 - 14) Tadashi OSHIZAWA, Teruhide YAMAGUCHI, K. Suzuki, Y., Yamamoto, Takao HAYAKAWA: Possible Involvement of Optimally Phosphorylated L-plastin in Activation of Superoxide Generating NADPH Oxidase. *J. Biochem.*, 134, 827-834 (2003)
 - 15) Kanayasu-Toyoda T, Yamaguchi T, Oshizawa T, Uchida E, Hayakawa T: The role of c-Myc on granulocyte colony-stimulating factor-dependent neutrophilic proliferation and differentiation of HL-60 cells. *Biochem. Pharmacol.* 66:133-140 (2003)
 - 16) Kanayasu-Toyoda T, Yamaguchi T, Oshizawa T, Hayakawa T: CD31 (PECAM-1)-bright cells derived from AC133-positive cells in human peripheral blood as endothelial-precursor cells. *J Cell. Physiol.* 195:119-129 (2003).
 - 17) Iwata, A., Satoh, K., Murata, M., Hikata, M., Hayakawa, T., Yamaguchi, T.: Virus concentration using sulfonated magnetic beads to improve sensitivity in nucleic acid amplification tests. *Biol. Pharm. Bull.* 26, 1065-1069 (2003)
 - 18) Iwata, A., Satoh, K., Yamaguchi, T., Tomoda, A.: Antiviral activity of 2-amino-4,4a-dihydro-4a'-7-dimethyl-3H-phenoxazine-3-one on polyiovirus. *Tohoku J. Exp. Med.* 200, 161-165 (2003)
 - 19) Satoh, K., Iwata, A., Murata, M., Hikata, M., Hayakawa, T., Yamaguchi, T.: Virus Concentration Using Polyethyleneimine-conjugated Magnetic Beads for Improvement of Sensitivity in Nucleic Acid Amplification Tests. *J Virol, Methods*, 114, 11-19 (2003)
 - 20) Ishii-Watabe, A., Uchida, E., Iwata, A., Nagata, R., Satoh, K., Fan, K., Murata, M., Mizuguchi, H., Kawasaki, N., Kawanishi, T., Yamaguchi, T., Hayakawa, T.: Detection of Replication-Competent Adenoviruses Spiked into Recombinant Adenovirus Vector Products by Infectivity-PCR Combined with Glass Beads-Based DNA Extraction. *Mol. Therapy*, 8, 1009-1016 (2003)
 - 21) Eriko Uchida, Koei Sato, Akiko Iwata, Akiko Ishii-Watabe, Hiroyuki Mizuguchi, Mikio Hikata, Mitsuhiro Murata, Teruhide Yamaguchi, and Takao Hayakawa: An improved method for detection of replication competent retrovirus in retrovirus vector products, *Biologicals* (submitted)
 - 22) 早川堯夫：米国における新薬開発の動向、大阪医薬品協会会報、662, 1-18 (2004)
 - 23) 早川堯夫；バイオ創薬の新たな展開と効果的な推進に向けて、*Drug Delivery System*, 19(2), 18 (2004)
 - 24) 早川堯夫：我が国発のゲノム創薬基盤研究への期待、ヒューマンサイエンス、14, 3 (2003), (財) ヒューマンサイエンス振興財団、東京
 - 25) 早川堯夫：品質 (Quality) 分野[バイオ]、ICH 6 最前線 -国際調和の新潮流-、日刊薬業別