

厚生労働科学研究費補助金

(医薬品等医療技術リスク評価研究事業)

医薬品基準のグローバル化と科学技術の
進展を視野に入れた日本薬局方の改正と
国際調和に関する研究

平成15年度 総括／分担研究報告書

主任研究者 小嶋茂雄

平成16年(2004年)4月

目 次

I. 総括研究報告書

- A : 医薬品基準のグローバル化と科学技術の進展を視野に入れた日本薬局方の改正と国際調和に関する研究
.....小嶋茂雄

II. 分担研究報告書

- B : 薬局方試験法の国際調和 - Interchangeability に関する考察
.....小嶋茂雄

- C : キャピラリー電気泳動法に関する研究 - 糖タンパク質性医薬品中の糖鎖の評価 -
.....早川堯夫

- D : 生薬に関する試験法及び各条規格の改正と国際調和に関する研究
.....関田節子

- E : 理化学試験法の改正と国際調和に関する研究 - 近赤外分光法による薬物鑑別 -
.....中村洋

- F : 物性試験法及の改正と国際調和に関する研究 - 粉体の流動性測定法策定のための基礎的検討 -
.....松田芳久

- G : 製剤の分類, 各条製剤の種類及び規格項目に関する局方間の比較, 検討
.....青柳伸男

- H : 科学の進歩と国際調和に対応した医薬品の名称, 化学名, 構造式の改正に関する研究
.....宮田直樹

III. 総合研究報告書 (3年間のまとめ)

- I : 医薬品基準のグローバル化と科学技術の進展を視野に入れた日本薬局方の改正と国際調和に関する研究
.....小嶋茂雄

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品等医療技術リスク評価研究事業)
総括研究報告書

医薬品基準のグローバル化と科学技術の進展を視野に
入れた日本薬局方の改正と国際調和に関する研究

主任研究者 小嶋茂雄 国立医薬品食品衛生研究所薬品部長

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）
総括研究報告書

医薬品基準のグローバル化と科学技術の進展を視野に入れた
日本薬局方の改正と国際調和に関する研究

主任研究者 小嶋茂雄 国立医薬品食品衛生研究所薬品部長

研究要旨 ICHにおいて医薬品の品質に関する種々のガイドラインの調和が達成され、医薬品基準のグローバル化が進む中で、薬局方の国際調和が促進されつつある。また、昨今の科学技術の飛躍的な発展の中で、日本薬局方（日局）を現在の科学技術の水準に相応しいものに改めていくための不断の努力が求められている。本研究は、このような状況を踏まえて、日局を現在の科学技術の水準に見合うとともに、国際的に整合性をもったものとすることを目指して行った。

平成15年度には、各分野において下記のような研究を行い、大きな成果を挙げることができた：

- ・ **化学合成医薬品関連：** 遅々として進まないとの批判を受けてきた薬局方国際調和であるが、かなりの数の一般試験法や添加物各条の調和が達成されて、3 薬局方に取り込まれつつあり、関係者の関心は調和の最終段階にあるInterchangeabilityの課題に移ってきている。この課題について検討するための専門家会議（ICH-Q4）が設けられることになり、準備が進められている。そこで、日米欧の3 薬局方で調和されて各薬局方に取り込まれた試験法を三極の行政当局がお互いにInterchangeableなものとして受け入れ得るようにするにはどうすればよいかについて考察した。
- ・ **生物医薬品関連：** 糖タンパク質性医薬品中の糖鎖は、生産細胞や培養条件を敏感に反映してその組成が微妙に変化すると考えられるため、医薬品のレギュレーションには特に有力な手段となることが期待されるが、糖タンパク質中の糖鎖の分析は比較的煩雑である。本研究では、市販の抗体医薬品の糖鎖を分担研究者らが開発した3-AAを用いて誘導体化したのち、キャピラリー電気泳動法により分析して、分離能ならびに分離の再現性について検討したところ、3-AAが糖鎖のキャピラリー電気泳動にしばしば利用されている蛍光標識試薬APTSよりも良好な結果を与えることを見出した。シアル酸を含有する糖タンパク質性医薬品の評価への適用が期待される。
- ・ **生薬関連：** 前年度に設立されたアジア規模での薬局方生薬の調和を図る組織 Forum for Harmonization of Herbal Medicine (FHH) の発展を図るべく、日中韓で協力して検討作業を進めている。本研究では、FHHに先立ち、日中韓各国の薬局方に基づく試験データの比較を行っており、今年度は、微生物限度試験法についてお互いの理解を深めるとともに、生薬、生薬製剤の実測結果について討議した。また、残留農薬や重金属の管理の現状と対策について、各国のデータに基づいて検討した。
- ・ **理化学試験法関連：** 前年度に引き続き、近赤外分光法（NIR）の薬品鑑別への応用の可能性について検討した。微分法に変わる新しいNIRSスペクトルの変換方法として、NIRSスペクトルを2次微分し、正規化したのち、さらに吸光度変換を施した。一般用医薬品およびその主成分の標準品のNIRSスペクトルにこれらの変換を施したところ、標準品のスペクトルでは固有のピークを、一般用医薬品のスペクトルではその標準品に起因すると思われるピークを確認することができた。この変換方法を応用して、アスピリンとダイアルミネートの2重層で構成される錠剤の定性分析を行った。
- ・ **物性試験法関連：** 粉体力学的原理に基づく剪断セル法を日本薬局方の中で流動性測定法の一つとして推奨できるか否かについて検討した。その結果、市販装置を用いた場合には十分に信頼性と有用性のあるデータを収集できることが判明した。しかしながら、この装置を用いる場合でも測定にあたっては熟練を要することも確認された。

- ・**製剤試験法関連：** 製剤試験法の国際調和の過程で薬局方間の製剤の種類、名称、定義の相違が問題点として浮上してきている。薬局方の国際調和は、最終的に各条製剤の規格項目まで進展させることが望ましい。本研究では、こうした認識を踏まえ、日局製剤総則の改定を念頭に置いて、USP、EPの製剤の分類体系、製剤の規定を調査検討するとともに、各条に収載された製剤の種類、規格項目について日米欧3薬局方間で比較検討した。その結果、USP、EPでは、製剤を適用部位、形態、機能性から分類して規定する方向に進んでいることが分かった。多種多様な製剤を合理的に分類し、製剤の規定の国際調和を進展させるためには、日局も同様の分類体系を採用することが望ましい。
- ・**名称関連：** 日本薬局方（日局）に収載されている生物薬品の名称（正名）について、諸外国や国際機関の公定書（USP、EP、BPなど）や医薬品集（USAN、BAN、INNなど）との比較調査研究を行った。生物薬品は、産生する方法の違いが医薬品の本質にかかわることが多い。生物薬品では、ステム、二語式命名、さらには「遺伝子組換え」表記などが、医薬品の本質の規定と基原（動物種、細胞種、糖鎖構造、アミノ酸配列など）を示し、名称が本質の規定や基原に関する情報を与えて、医薬品の本質を正確に理解するのに寄与している。国際調和の観点からは、INN委員会が決めた二語式名称（「エポエチン イブシロン」のようにスペースをつけた名称）を正確に日本名に反映させることが必要と考えられる。

主任研究者	
小嶋 茂雄	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部長
分担研究者	
早川 堯夫	国立医薬品食品衛生研究所 副所長
関田 節子	国立医薬品食品衛生研究所 筑波薬用植物栽培試験場長
中村 洋	東京理科大学薬学部 分析化学教授
松田 芳久	神戸薬科大学製剤学教授
青柳 伸男	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第一室長
宮田 直樹	名古屋市立大学大学院 薬学研究科教授

A. 研究目的

ICH（医薬品審査ハーモナイゼーション国際会議）において医薬品の品質に関する種々のガイドラインの調和が達成され、医薬品基準のグローバル化が進む中で、薬局方の国際調和を求める声が強まっており、ICHとPDG（薬局方検討会議）との連携の下で、日米欧3薬局方間で種々の一般試験法や医薬品添加剤各条の調和が促進されつつある。また、昨今の科学技術の飛躍的な発展の中で、日本薬局方（日局）に収載された試験法や各条規格を現在の科学技術の水準に相応しいものに改めていくための不断の努力が求められている。

本研究は、このような状況を踏まえて、日局が直面している改正や国際調和に関する多くの基

礎的ならびに実際の課題について各分野の専門家の協力の下で検討を行い、日局を現時点での科学技術の水準に見合ったものとするとともに、国際的に整合性をもったものとするを通して、国民の福祉の向上に資することを目指すものである。

B. 研究結果

平成15年度には、各分野において下記のような研究を行い、大きな成果を挙げることができた。

1. 化学合成医薬品関連（分担研究者 小嶋茂雄研究報告書参照）

米国薬局方（USP）、欧州薬局方（EP）ならびに日本薬局方（JP）の3薬局方は、1990年に薬局方検討会議（PDG）を組織して以来、ほぼ半年毎に会合をもち、調和の方針や手順、対象項目の選定について協議するとともに、項目別の調和の進捗状況と解決すべき問題点を確認することにより、薬局方の国際調和を図ってきている。しかしながら、この13年間の努力は必ずしも十分な成果を挙げてきているとは言い難い。ICHにより、この10年余りの間に有効性、安全性ならびに品質の各分野において50を超えるガイドラインの調和が達成される中で、薬局方の国際調和が遅々として進まないことがICHの挙げた成果をフルに生かす上で障害となっているとの認識がICH関係者の間に強まり、ICH運営委員会から実効のある調和を強く求められるようになってきている。

薬局方の調和が新たな展開を見せる契機とな

ったのは、化学合成医薬品の規格及び試験方法に関するガイドラインを検討するための専門家会議（ICH-Q6A）において薬局方試験法の調和が取り上げられて、重要な5つの試験法の判定基準について日米欧3薬局方を含む三極間で合意が得られたことである。その後の薬局方国際調和の動きは必ずしも順調とばかりは言えないが、現時点ではかなりの数の一般試験法ならびに添加物各条の調和が達成されて、3薬局方間でサインオフが行われつつあり、関係者の関心は調和の最終段階にあるInterchangeabilityの課題に移ってきている。現時点では、調和が終わった試験法が各薬局方に取り込まれたとしても、三極の行政当局が直ちにInterchangeableなものとして受け入れうる状況にあるとはまだ必ずしも言えず、三極の行政当局、製薬団体、薬局方が協力してこの状況の打開を図る必要がある。

このような認識に立って、2003年11月に開催されたICH6（大阪）において関係者の話し合いが持たれた結果、3薬局方間の調和合意事項のInterchangeabilityについて検討するための専門家会議（ICH-Q4）が設けられることになった。

本研究では、これまでの経緯を振り返る中で、3薬局方間の調和合意事項のInterchangeabilityの問題について考察した。

2. 生物医薬品関連（分担研究者 早川堯夫研究報告書参照）

糖タンパク質性医薬品中の糖鎖は、生産細胞や培養条件を敏感に反映してその組成が微妙に変化すると考えられるため、医薬品のレギュレーションには特に有力な手段となることが期待されるが、糖タンパク質中の糖鎖の分析は比較的煩雑である。今回、生物製品の試験に適したキャピラリー電気泳動法、ポリアクリルアミドゲル電気泳動法や等電点電気泳動法などのいくつかの試験法が日本薬局方フォーラムに収載された。

本研究では、糖タンパク質製医薬品の評価について、(1)グリコフォーム解析および(2)糖鎖分析へのキャピラリー電気泳動法の適用について検討を行った。シアル酸含量の高い糖タンパク質の場合には、糖鎖の不均一性に基づく糖タンパク質分子種の分離手段と糖タンパク質から切り離された糖鎖の評価の2種類の方法を適用できる。一方、抗体医薬品のように比較的糖含量の低い糖タンパク質性医薬品の場合は、糖鎖の変化がタンパク質に及ぼす影響が小さいため、キャピラリー電気泳動のような高分解能分離手段をもってしても糖タンパク質の直接分析では糖鎖を評価する

ことができない。したがって、糖タンパク質から糖鎖を切り離して分析する必要がある。

糖タンパク質から切り離された糖鎖を分析する方法としては、切り離された糖鎖を蛍光標識して、キャピラリー電気泳動により蛍光検出する方法が選択性が高く、最も推奨できる方法と考えられる。蛍光標識試薬としては電荷を持っていることが望ましく、HPLCで広く使用されている2-アミノピリジンや2-アミノベンズアミドなどは必ずしも適切でない。

そこで、本研究では、市販の抗体医薬品を糖鎖のキャピラリー電気泳動にしばしば利用されかつ高い分離例が報告されているAPTSと分担研究者らが開発した3-AAを用いて誘導体化した糖鎖をキャピラリー電気泳動法により分析し、分離能ならびに分離の再現性について評価を行った。APTSと3-AAのいずれによってもほぼ満足し得る結果が得られたが、特に3-AAは良好な結果を与えたことから、今後、シアル酸を含有する糖タンパク質性糖鎖の評価法への適用が期待される。

キャピラリー電気泳動法は、糖タンパク質性医薬品のグリコフォーム解析ならびに糖鎖分析の両者に対応でき、装置は自動化を前提として設計されているために、糖タンパク質性医薬品の品質評価法として有用であることが示された。

3. 生薬関連（分担研究者 関田節子研究報告書参照）

本研究は、日中共通に用いる生薬の品質基準を認識することにより、両国間での生薬及び漢方製剤の有用性の科学的解明を促進し、両国民の健康増進に寄与することを目的として両国間の薬局方の調和を検討することから始まり、次いで、韓国の参加要望を取り入れ、日韓薬局方の比較・調和を経て、日中韓3国間の薬局方の調和へと進んできた。前年度には、環太平洋地域の日・中・韓・ベトナム・シンガポール・オーストラリア・香港のアジア地域での薬局方生薬の調和に進展し、Forum for Harmonization of Herbal Medicine (FHH) が発足しており、その発展を図るべく、日中韓で協力して検討作業を進めている。

本研究では、FHHに先立ち、日中韓それぞれの国における薬局方試験に基づくデータの比較を行っている。今年度は、日中韓各国の薬局方に基づく試験データの比較を行っており、今年度は、微生物限度試験法についてお互いの理解を深めるとともに、生薬、生薬製剤の実測結果を討議した。また、残留農薬や重金属の管

理の現状と対策について、各国のデータに基づいて検討した。

4. 理化学試験法関連 (分担研究者 中村 洋研究報告書参照)

前年度に引き続き、近赤外分光法 (NIR) の薬品鑑別への応用の可能性について検討した。

微分法に変わる新しい近赤外吸収スペクトル (NIRSスペクトル) の変換方法について検討を行った。NIRSスペクトルを2次微分し、正規化したのち、さらに吸光度変換を施した。一般用医薬品およびその主成分の標準品のNIRSスペクトルにこれらの変換を施したところ、標準品のスペクトルでは固有のピークを、一般用医薬品のスペクトルではその標準品に起因すると思われるピークを確認することができた。

この変換方法を応用して、アスピリンとダイアルミネートの2重層で構成されるバファリン®錠の定性分析を行った。錠剤の識別コードを有する面とその反対側の面をそれぞれ個別に測定して、得られたスペクトルをアスピリン、ダイアルミネート標準品のスペクトルと比較したところ、識別コード面にはダイアルミネート、反対側の面はアスピリンのスペクトルと一致し、識別コードはダイアルミネート層、その反対側はアスピリン層であることが示唆された。

5. 物性試験法関連 (分担研究者 松田芳久研究報告書参照)

粉末状原薬及び添加剤の粉体物性の評価方法を確立するために、各種の試験法がUSP及びEPから提案されている。日本薬局方でもこれらの動向を踏まえて国際調和のための新しい試験法を可及的速やかに収載すべく検討を重ねてきた。多岐にわたるこれらの物性の中で、2次物性である流動性は固形製剤の製剤工程の円滑性と製剤の均質性に密接に関係するため、これらの物性をあらかじめ的確に把握しておくことは、製剤開発過程の原点において必須の要件である。

粉体の流動性測定法としては、原理の異なるいくつかの測定法が提案されているが、これらのうちの一つに剪断セル法がある。しかし、本法は粉体工学分野で基礎的研究はなされているものの、大多数の報告は研究者が試製した装置を用いたものである。したがって、測定法の実用性・汎用性やデータの互換性等の面において、本測定法を薬局方の中で収載する場合には、種々の難点が予想される。また、測定法が簡便で、かつ流動性をもっとも直接的に評価できる安息角法と本法と

の関係についても十分に明らかにされていない。

そこで、本研究では、粉体力学的原理に基づく剪断セル法を日本薬局方の中で流動性測定法の一つとして推奨できるか否かについて検討した。その結果、市販装置を用いた場合には十分に信頼性と有用性のあるデータを収集できることが判明した。しかしながら、この装置を用いる場合でも測定にあたっては熟練を要することも確認された。

6. 製剤試験法関連 (分担研究者 青柳伸男研究報告書参照)

製剤試験法の国際調和が進展しつつあるが、その過程で薬局方間の製剤の種類、名称、定義の相違が問題点として浮上してきている。薬局方の国際調和は、最終的に製剤各条の規格項目の調和にまで進展させることが望ましい。

本研究では、こうした認識を踏まえて、欧米薬局方の製剤の分類体系、製剤の規定を調査するとともに、各条収載製剤の種類、規格項目についても日米欧3薬局方間で比較・検討した。その結果、USPもEPと同様、製剤を適用部位、形態、機能性から分類して規定する方向に進んでいることが分かった。多種多様な製剤を合理的に分類し、製剤の規定の国際調和を進展させるためには、日局も同様の分類体系を採用することが望ましい。

製剤各条の種類、規格項目に関しては、USPの方が多種多様な製剤を形態、機能面から区別して収載していることが分かった。また、各製剤に対する規格項目も、USPの方が多く、溶出試験、微生物限度試験などの適切な規格項目が設けられていることが分かった。日局も収載する製剤の種類を増やすと同時に、各製剤に対し適切な規格項目を設定していく必要がある。

USPでは、徐放性製剤で複数の製品がある場合には複数の放出試験規格を設けている、また、配合剤では原則的に全成分の試験を求めているが、作用緩和なビタミン剤については指標成分の試験だけでよしとしている。日局も、製品毎の規格、指標成分を指標とした溶出試験を取り入れることが望ましい。USPでは、含量の異なる製剤に対して別規格を設定することはしていないが、溶解度が溶出性に著しい影響を及ぼし得るときは、別の規格を設けるべきであろう。

製剤に関する国際調和を進展させるには、欧米薬局方の長所を取り入れ、日局製剤の分類および規定、各条収載製剤の種類、規格項目の改善を図っていく必要がある。

7. 名称関連 (分担研究者 宮田直樹研究報告書参照)

日本薬局方(日局)に記載されている生物薬品の名称(正名)について、諸外国や国際機関の公定書(USP、EP、BPなど)や医薬品集(USAN、BAN、INNなど)との比較調査研究を行った。

生物薬品は、産生する方法の違いが医薬品の本質にかかわることが多い。生物薬品では、ステム、二語式命名、さらには「遺伝子組換え」表記などが、医薬品の本質の規定と基原(動物種、細胞種、糖鎖構造、アミノ酸配列など)を示し、名称が本質の規定や基原に関する情報を与えて、医薬品の本質を正確に理解するのに寄与している。平成14年12月、薬事・食品衛生審議会は、「今後の日本薬局方のあり方について(薬食審第1210001号)」を答申し、保健医療上重要な医薬品の全面的収載による日局の充実の方針が示された。今後、短期間のうちに既承認医薬品(日局未収載医薬品)の多くが日局に収載されることが予想される。生物薬品の名称は、化学薬品の名称以上に医薬品の本質を示すための重要な情報(構造、基原)を意味する機会が多いことから、国際的に調和し、正確に表記されることが必要である。

国際調和の観点からは、INN委員会が決めた二語式名称を正確に日本名に反映させることが必要と考えられる。しかしながら、実際には、エポエチンでは、

エポエチンアルファ(遺伝子組換え)、

エポエチンベータ(遺伝子組換え)

エポエチン イプシロン(遺伝子組換え)

のように、一語式名称と二語式名称が混在している。この理由は、以前はスペースのない一語式の命名法が使われていたのに対して、最近承認された医薬品ではスペースをつけた二語式の命名法が採用されるようになったためと考えられる。インターフェロンについては、平成13年に名称の一斉見直しが行われ、全てのインターフェロンがスペースをもつ二語式名称に変更された。今後、エポエチンやトロピンなどの生物薬品の名称についても、同様の一斉見直しが実施されることが望ましい。

C. 考察

本研究の成果は、日本薬局方の改正作業に生かされて、平成16年12月に公布予定の日局14第2追補に反映されるとともに、ICHやPDGなどの国際的な場において、薬局方の一般試験法や添加剤各条などの調和に関する検討が行われる際の日本側の主張に基礎を与えるものとな

っている。また、生薬の分野では、日・中・韓・ベトナム・シンガポール・オーストラリア・香港の6ヵ国1地域を含むアジア規模での薬局方生薬の調和を検討するフォーラム(FHH)の活動が定着しつつあり、本研究はそれに向けての日本側の活動をサポートするものとなっている。

我が国における医薬品の承認審査や監視指導は、科学技術が急速な進展を見せ、ICHなどによる国際調和の動きが加速する中で、そのあり方が大きく変わろうとしており、日本薬局方にも検討すべき課題が次々に提起されてきている状況である。特に、平成14年7月に成立した改正薬事法では、医薬品の承認・許可制度の枠組みが「製造承認」に基づくものから「販売承認」に基づくものに抜本的に改められるとともに、医薬品の全面的な製造委託が可能となったこと、原薬等登録原簿(マスターファイル)制度が導入されたこと、GMPが承認要件となったことなど、我が国における医薬品の品質や安全性の保証のあり方に大きなインパクトを与えるものとなっている。この改正薬事法も、平成17年4月の施行まで1年余りとなり、制度の具体的な運用面についても検討が進みつつある。

従来製造承認制度の下では、原薬は製剤とは別個に承認の対象とされていたが、日局、日本薬方外医薬品規格(局外規)、医薬品添加物規格(薬添規)、食品添加物公定書などの公定書に記載された原薬、添加物については、公的に定められた規格ということで、これらの公定書規格に適合するものであれば、個別の承認は不要とされて、製剤の承認申請書に、例えば、「日本薬局方適合品」と記載すればよいことになっていた。しかしながら、販売承認制度の下では、実際に市場に出回ることになる製剤が承認の対象となり、原薬はその一部として審査の対象とされることになる。

すなわち、日本薬局方の位置付けに大きな変化が起こることになる。そうした大きな変化に対応するためにも、本研究の果たす役割は今後もますます大きなものとなっていくと考えられる。

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品等医療技術リスク評価研究事業)
分担研究報告書

薬局方試験法の国際調和
－ Interchangeability に関する考察

分担研究者 小嶋茂雄 国立医薬品食品衛生研究所薬品部長

薬局方試験法の国際調和 - Interchangeability に関する考察

分担研究者 小嶋茂雄 国立医薬品食品衛生研究所薬品部長

研究要旨 米国薬局方（USP）、欧州薬局方（EP）ならびに日本薬局方（JP）の3薬局方は、1990年に薬局方検討会議（PDG）を組織して以来、ほぼ半年毎に会合をもち、調和の方針や手順、対象項目の選定について協議するとともに、項目別の調和の進捗状況と解決すべき問題点を確認することにより、薬局方の国際調和を図ってきている。しかしながら、この13年間の努力は必ずしも十分な成果を挙げてきているとは言い難い。ICHにより、この10年余りの間に有効性、安全性ならびに品質の各分野において50を超えるガイドラインの調和が達成される中で、薬局方の国際調和が遅々として進まないことがICHの挙げた成果をフルに生かす上で障害となっているとの認識がICH関係者の間に強まり、ICH運営委員会から実効のある調和を強く求められるようになってきている。

薬局方の調和が新たな展開を見せる契機となったのは、化学合成医薬品の規格及び試験方法に関するガイドラインを検討するための専門家会議（ICH-Q6A）において薬局方試験法の調和が取り上げられて、重要な5つの試験法の判定基準について日米欧3薬局方を含む三極間で合意が得られたことである。その後の薬局方国際調和の動きは必ずしも順調とばかりは言えないが、かなりの数の一般試験法ならびに添加物各条の調和が達成されて、3薬局方間でサインオフが行われつつある。こうしたことから、2003年11月のICH6（大阪）では、調和が終わってそれぞれの薬局方が調和文書を取り込んだ段階において、各極の行政当局が日米欧3薬局方の試験法や添加物各条をInterchangeableなものと認めるためには何が必要かについて関係者間で話し合いが行われた。その結果、ICHの場に3薬局方の試験法のInterchangeabilityについて検討するための専門家会議（ICH-Q4）が設けられることとなり、現在、その開催のための準備が行われている。

本研究では、これまでの経緯を振り返る中で、このInterchangeabilityの問題について考察した。

キーワード： 薬局方の国際調和、薬局方検討会議（PDG）、薬局方間の立場の違い&国際調和に対する考え方の違い、遅々とした調和の進展、ICH-Q6Aによる薬局方試験法の調和の方策の模索、ICH-Q4によるInterchangeabilityの検討

A. 研究目的

米国薬局方（USP）、欧州薬局方（EP）ならびに日本薬局方（JP）の3薬局方は、1990年2月に薬局方検討会議（Pharmacopoeial Discussion Group = PDG）を組織して以来、ほぼ半年毎に会合をもち、調和の方針や手順、対象項目の選定について協議するとともに、項目別の調和の進捗状況と解決すべき問題点を確認することにより、薬局方の国際調和を図ってきている。調和の対象項目は、当初は医薬品添加物に限られていたが、その後、一般試験法、さらに

生物薬品関連試験法にも拡大されている。

日米欧薬局方の自発的事業として始められた薬局方の国際調和であるが、この13年間の努力は必ずしも十分な成果を挙げてきているとは言い難い。ICHにより、この10年余りの間に有効性、安全性ならびに品質の各分野において50を超えるガイドラインの調和が達成される中で、薬局方の国際調和が遅々として進まないことがICHの挙げた成果をフルに生かす上で障害となっているとの認識がICH関係者の間に強まり、ICH運営委員会においてPDGの代表が薬局方国際調和の進捗状況を報告する度に、

薬局方を利用する立場にある製薬企業から実効のある調和を強く求められるようになってきている。

薬局方の調和が新たな展開を見せる契機となったのは、化学合成医薬品の規格及び試験方法に関するガイドラインを検討するための専門家会議（ICH-Q6A）において、薬局方試験法の調和が取り上げられて、重要な5つの試験法の判定基準について日米欧3薬局方を含む三極間で合意が得られたことである。その後の薬局方国際調和の動きは必ずしも順調とばかりは言えないが、かなりの数の一般試験法ならびに添加物各条の調和が達成されて、3薬局方間でサインオフが行われつつある。

こうしたことから、2003年11月のICH6（大阪）では、調和が終わってそれぞれの薬局方が調和文書を取り込んだ段階において、各極の行政当局が日米欧3薬局方の試験法や添加物各条を Interchangeableなものと認めるためには何が必要かについて関係者間で話し合いが行われた。その結果、ICHの場に3薬局方の試験法の Interchangeability について検討するための専門家会議（ICH-Q4）が設けられることとなり、現在、その開催のための準備が行われている。

本研究においては、これまでの経緯を振り返る中で、この Interchangeability の問題について考察した。

B. 研究方法

小嶋が医薬品研究32巻10号（2001）に発表した「ICH/PDGにおける薬局方試験法調和の動向」¹⁾における考察をベースとし、その後の国際調和の展開を踏まえて、Interchangeabilityに日局としてどう対応すべきかを考察した。

C. 研究成果ならびに考察

1. 薬局方国際調和が遅々として進まなかったのは何故か？

薬局方一般試験法の調和については、理化学試験法、微生物試験法、製剤試験法、物性試験法、タンパク解析関連の試験法などについて調和が進められているが、十分な成果を挙げたとは言えない。

各薬局方が国際調和に向けて真摯な努力を続けてきたにもかかわらず、十分な成果を挙げられなかった理由として、次のような点を

挙げることができる：

① 薬局方の編纂に当たる組織と薬事規制当局との関係が相互に異なること

薬事規制当局と一体の日本薬局方、薬事規制当局との関係は日本薬局方と同様ではあるが規制当局とは組織的に別の国際薬局方であるEP、薬事規制当局から独立した民間団体であるUSPといったように、3薬局方がそれぞれの立場を異にしていること、ならびにこのように薬局方間に立場の相違があることへの認識が十分でないことから、国際調和への考え方、対処方法に違いが生じ、円滑な調和への障害となっている。

② 国際調和の考え方に薬局方間の差があること

各薬局方の国際調和に対する考え方には、薬事規制との関係の相違を反映した差があるのみならず、（USPのように）自国の薬局方改正のある段階が国際調和のあるStageに相当するとして両者を同一のプロセスの中で扱うか、（日本薬局方のように）両者を切り離して考えるかについても差があり、これらが調和の歩調の乱れにつながっている。

また、PDGにおける合意事項が各薬局方に取り込まれた後には、他の薬局方の合意なしに独自に改定しないことが国際調和の維持に必須の要件となるが、この点の理解にもなお差があるのが現状である。

③ 日本薬局方の国際調和への対応が十分とは言えないこと

日本薬局方の事務局体制はUSPやEPに比べて格段に貧弱であり、日本薬局方改正に関する実務を優先的に処理せざるを得ないことから、国際調和に的確に対応できないことも多々ある。

この点については、その後、医薬品副作用救済・研究振興調査機構（医薬品機構）の支援の下で国際調和への対応体制の強化が図られているが、日本薬局方がUSPやEPに伍して今後も国際調和の一角を占めて行くには、事務局体制の更なる強化は不可欠と考えられる。

2. 薬局方国際調和が新たな展開を見せる契機となったもの - ICH-Q6A 専門家会議による薬局方試験法の調和方策の模索

化学合成医薬品の規格及び試験方法に関するガイドライン（Q6A）は、1995年11月に横浜で

開催された ICH3 において、新たな調和の課題として取り上げられたもので、新医薬品の承認申請に必要な規格及び試験方法の設定とその根拠データの記載に関する三極共通のガイドラインの作成を目的としたものであった。

Q6A は、検討開始後 2 年経った 1997 年 7 月にステップ 2 に達したが、その際に先送りとした薬局方試験法の調和を巡って紆余曲折があり、1999 年 11 月にようやく最終合意（ステップ 4）に達することができた。

ICH-Q6A 専門家会議における薬局方試験法の調和を巡る経緯の概略を以下に記す：

2-1. 薬局方試験法の調和の課題の提起

1996 年 11 月のロンドンでの ICH-Q6A 専門家会議では、薬局方試験法の問題が議論の焦点となった。企業側は、日米欧 3 薬局方間で試験法の違いがあると、せつかく規格の項目について調和が達成されても、結局、試験を繰り返さざるを得ず、あまりメリットがないことになるので、3 薬局方間の違いを何らかの形で解消して統一した試験法とすることを強く主張した。

そこで、薬局方試験法の統一を促進する方策について議論が行われ、企業側からの調和の要望の強かった表 1 の 12 の試験法について、今後調和の方策を探っていくこととされた。

2-2. Q6A ステップ 2 文書における薬局方試験法の調和に関する記載

Q6A は、1997 年 7 月のブリュッセルでの専門家会議（ICH4）においてステップ 2 に漕ぎ着けたが、その合意文書には『本ガイドラインが最終合意に達することができるかどうかは、新原薬あるいは新製剤の規格に設定されることの多い項目に関連する薬局方試験法の調和がうまく行くかどうかにかかっている。・・・以下の項目の試験方法と判定基準に関しては、本ガイドラインが最終合意（ステップ 4）に達するまでに、調和が

達成されるものとする： 溶出性、崩壊性、含量均一性、重量偏差、微生物限度、保存効力、注射剤の排出可能容量』との記載を盛り込まれ、薬局方試験法の調和の課題の解決はステップ 4 の段階まで先送りされた。

2-3. 薬局方試験法の調和のためのタスクフォースの結成

その後の各極での内示を経て、1998 年 8 月の東京での専門家会議において、Q6A のステップ 4 に向けての検討が始められた。

この会議において、日本側は、薬局方試験法の調和を薬局方間での検討に任せておくと、日米欧 3 薬局方間の方針の食い違いなどからなかなか進まない状況を踏まえて、ICH-Q6A 専門家会議が判定基準絡みの 6 つの試験法の調和達成のためのイニシアチブをとるべきことを提案した。議論の結果、この提案が受け入れられ、下記の方策に沿って薬局方試験法の調和が進められることになった。

判定基準絡みの 6 つの薬局方試験法の調和のための方策：

日米欧三極が下記の試験法を分担し、それぞれタスクフォースを結成して担当した試験法の判定基準の調和に当たる。このタスクフォースは、それぞれの地域の行政当局、企業側ならびに薬局方の代表から構成する。

担当：	日本	含量均一性試験法、重量偏差試験法
	EU	溶出試験法、崩壊試験法
	米国	微生物限度試験法、保存効力試験法

〔なお、保存効力試験法は、1999 年 3 月のブリュッセルでの会議において、ICH における調和の対象から外された。〕

表1 調和が必要とされた薬局方の試験法

含量均一性試験法	不溶性微粒子試験法
重量偏差試験法	注射剤の排出可能容量試験法〔Extractable volume〕
溶出試験法	強熱残分試験法
崩壊試験法	着色度および澄明度（溶状）試験法
微生物限度試験法	無菌試験法
保存効力試験法	エンドトキシン試験法

2-4. Q6A 最終合意文書における薬局方試験法の調和に関する扱い

その後、1年余りを経過した1999年10月のワシントンでの専門家会議の時点に至っても、薬局方試験法の調和作業は、タスクフォースの役割ならびにこれとPDGにおける当該試験法の担当薬局方との任務分担に対する関係者の理解に差があったことなどから、必ずしもスムーズに進んだとは言えず、なお時間がかかるものと考えられた。議論の結果、Q6A合意後もICHの場にextra working groupを設けて調和作業を続けることで合意が得られ、Q6Aのステップ4サインオフが行われた。

最終合意文書における薬局方試験法の調和に関する記載を次に示す：

『2.8. 薬局方の一般試験法とその判定基準

日米欧の薬局方には、種々の一般試験法が収載されている。適切なものがあれば、新医薬品の承認申請においても、薬局方の一般試験法を利用すべきである。日米欧の薬局方の間には、規定されている一般試験法や判定基準に違いがあるため、承認申請書に記載された試験方法と判定基準を三極の行政当局がいずれも受け入れる場合にだけ、調和した規格となる。

本ガイドラインが十分に活用されるものとなるかどうかは、新原薬あるいは新製剤の規格に設定されることの多いいくつかの属性に関連する薬局方の一般試験法の調和がうまく行くかどうかにかかっている。欧州薬局方 (EP)、日本薬局方 (JP) ならびに米国薬局方 (USP) の3者から構成される薬局方検討会議 (PDG) は、時宜に適った形で試験法の調和を成し遂げることを公約した。

調和が達成された一般試験法とその判定基準については、それをを用いることを適切な形で示すことにより、三極のいずれにおいても受け入れられるであろう。例えば、無菌試験法の調和が達成された後には、日本薬局方の方法を用いて得られたデータは、日本薬局方の方法それ自体及びその判定基準と同様に、三極のいずれにおける承認申請においても受け入れられるであろう。一般試験法の調和が達成されたことを示すため、各薬局方は、日米欧3薬局方に収載された当該一般試験法とその判定基準は同等であり、したがって、そのいずれを用いても

よい旨の記載をそれぞれの薬局方に適切な形で取り入れることに合意した。

本ガイドラインの全体としての価値は、日米欧3薬局方の一般試験法とその判定基準の調和の度合いと結びついたものであるため、本ガイドラインの専門家会議のメンバーは、3薬局方のいずれであろうとも調和が達成された各条や一般試験法を勝手に変更すべきでないとするので合意した。調和の達成された各条ならびに一般試験法の改定に関する薬局方検討会議 (PDG) の取り決めにおいても、「調和した旨の署名がなされた後、あるいは調和した各条や一般試験法が公布された後には、いかなる薬局方も各条や一般試験法を勝手に変更してはならない」とされている。』

2-5. ICHにおける5つの薬局方試験法の判定基準の調和の達成

2000年2月の東京でのICH-Q6A extra working group 会議では、これまで調和が特に困難と考えられていた含量均一性試験法、重量偏差試験法、溶出試験法ならびに崩壊試験法の4つの重要な製剤試験法の判定基準が合意に達するという非常に大きな成果が得られた。

このような大きな成果が得られた背景には、日本側が調和に向けて方向性を打ち出す役割を積極的に果たしたことが挙げられる。すなわち、含量均一性試験法と重量偏差試験法については、日本側がタスクフォースとしての役割を積極的に果たすことにより、調和が最も難しいと考えられていたこれらの試験法の調和をまとめ上げたものであり、また、溶出試験法についても、日本側から USP の Q 値を判定基準に用いることを提案し、EU 側も歩み寄った結果、調和が達成されたものである。

また、微生物限度試験法については、2000年7月のブリュッセルでのICH-Q6A extra working group 会議において、米国タスクフォースが作成した調和案を基に検討が行われ、非無菌性製剤の微生物限度値などに関して合意に達した。

ICHの場で判定基準について合意された5つの試験法は、PDGにおける調和のプロセスに (Stage 4 案として) 再び戻されて、担当薬局方の手で調和作業が進められているところである。

表2 ICH-Q6A専門家会議で調和が必要とされた11試験法の調和状況

試験法	ICH Task Force	担当 薬局方	Stage		
			1999.10	2001.5	2003.11
含量均一性試験法	日本	USP	2	4	5A2
重量偏差試験法	日本	USP	2	4	5A2
溶出試験法	EU	USP	3	4	4
崩壊試験法	EU	USP	3	4	4
微生物限度試験法	米国	EP	2	4	4
不溶性微粒子試験法	—	EP	4	6	6
注射剤の排出可能容量試験法	—	EP	4	6	6
着色度及び澄明度試験法	—	EP	2	3	3
無菌試験法	—	EP	4	4	6
エンドトキシン試験法	—	JP	→6	6	6
強熱残分試験法	—	JP	→5B	6	6

注) ICH Task Forceは判定基準の調和を、担当薬局方は試験法の調和を担当する。

Stage 4: 第1次案へのコメントを基に第2次案を作成中のもの

Stage 6: 3薬局方間で合意に達し、サインオフを終わったもの

2-6. 薬局方試験法をInterchangeableなものとするために

その後の薬局方国際調和の動きは必ずしも順調とばかりは言えないが、2003年11月に大阪で開催されたICH6の時点においては、かなりの数の一般試験法ならびに添加物各条の調和が達成されて、3薬局方間でサインオフが行われつつある。

表2に、ICH-Q6A専門家会議において調和が必要とされた11の試験法の調和の進展状況を示した。

2-6-1. Q6AにおけるInterchangeabilityに関する記載

Q6Aの2.8項には、「調和が達成された一般試験法とその判定基準については、それを用いることを適切な形で示すことにより、三極のいずれにおいても受け入れられるであろう。

・・・ 一般試験法の調和が達成されたことを示すため、各薬局方は、日米欧3薬局方に収載された当該一般試験法とその判定基準は同等であり、したがって、そのいずれを用いてもよい旨の記載をそれぞれの薬局方に適切な形で取り入れることに合意した。」との記載があり、日米欧の3薬局方間で調和が達成された薬局方試験法については、日米欧の各行政当局がinterchangeablyに扱うこと、また、日米欧の各薬局方がそのような扱いが受けられる試験法となったことをユーザーに分かるように示すことが求められている。

2-6-2. 各薬局方は国際調和が達成された試験法であることをどのようにユーザーに示しているか

PDGでは、このQ6Aの要請を受けて、薬局方国際調和の最終段階にあるInterchangeabilityの課題を解決するための糸口を探ってきた。

まず、現在、各薬局方が国際調和が達成された試験法であることをどのようにユーザーに示しているかを見てみよう：

USPとEPは、「日米欧の3薬局方に収載された試験法とその判定基準は同等であり、いずれを用いてもよい」旨の文章をそれぞれの一般試験法の条文中に直接記載することとしており、例えば、USP27のResidue on Ignition Test (強熱残分試験法)の条文中には、"Sulphated Ash tests found in the European and Japanese Pharmacopoeias are considered equivalent to this test, except where noted."と記載されている。

一方、わが国においては、国際調和に関する事項を、通則、製剤総則、一般試験法あるいは医薬品各条などの日局本文中に記載するのは難しいとされてきたため、国際調和が達成されて日局に取り込まれた試験法や添加剤各条については、参考情報欄に設けられた「第十四改正日本薬局方における国際調和」の項に表形式で記載されている。なお、薬局方調和文書と日局に取り込んだものとの間の違いについては、必要に応じて、表の備考欄に記載することとされている。

第14改正日本薬局方(JP14)の段階では、こ

の項に記載されていたのはエンドトキシン試験法だけであったが、JP14第1 追補では、強熱残分試験法、塩化ナトリウム、クエン酸、無水クエン酸、SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動法の5つが追加された。これらのうちから、エンドトキシン試験法および強熱残分試験法に関する表を表3(1)&(2)に示した。

まず、エンドトキシン試験法に関しては、備考欄には何らの記載もされておらず、日局の試験法は基本的に薬局方調和文書をそのまま取り込んだものであることが分かる。

一方、強熱残分試験法に関しては、備考欄の記載から、前書きおよび操作法の項に日局独自の記載事項(それぞれ日本薬局方医薬品各条における記載事項に関する説明、および試料採取に関する注意事項)が追加されていることが分かる。これらの独自記載事項は、薬局方調和文

書の記載内容を何ら変更するものではなく、単に補足説明を加える意図で追加されたものであるため、本試験法を日米欧の行政当局がinterchangeablyに扱う上で何らの問題も生じないと考えられる。

しかしながら、日局のこの記載方式については、当該試験法の調和に関する情報が試験法本文とは全く別な箇所に記載されることになるため、欧米の行政当局や企業側からは、必要な情報を把握するのにあちこち見なければならず、不便であるとの批判が寄せられている。このため、日局においても、USPとEPと同様に「日米欧の3 薬局方に収載された試験法とその判定基準は同等であり、いずれを用いてもよい」旨の文章をそれぞれの試験法の条文中に直接記載することができないか、検討が進められている。

表3(1) 薬局方調和事項と第十四改正日本薬局方における記載 (エンドトキシン試験法)

薬局方調和事項	第十四改正日本薬局方	備考
Bacterial Endotoxin Test	エンドトキシン試験法	
Apparatus	器具	
Preparation of standard endotoxin stock solution	エンドトキシン標準原液の調製	
Preparation of standard endotoxin solution	エンドトキシン標準液の調製	
Preparation of sample solutions	試料溶液の調製	
Determination of maximum valid dilution	最大有効希釈倍数の求め方	
Gel-clot technique	ゲル化法	
(1) Preparatory testing	(1) 予備試験	
(2) Limit test	(2) 限度試験法	
(3) Assay	(3) 定量試験法	
Photometric techniques	光学的測定法	
(1) Turbidimetric technique	(1) 比濁法	
(2) Chromogenic technique	(2) 比色法	
(3) Preparatory testing	(3) 予備試験	
(4) Assay	(4) 定量	
Reagents, Test solutions	試薬・試液	
Amebocyte lysate	ライセート試薬	
Lysate TS	ライセート試液	
Water for bacterial endotoxins test (BET)	エンドトキシン試験水	

表 3 (2) 薬局方調和事項と第十四改正日本薬局方における記載 (強熱残分試験法)

薬局方調和事項	第十四改正日本薬局方	備考
Residue on Ignition / Sulphated Ash Test (Introduction)	強熱残分試験法 (前書き)	前書きにおける日本薬局方独自記載事項： (日本薬局方医薬品各条における記載事項に関する説明) 「医薬品各条に、例えば 0.10%以下 (1g) と規定するものは、本品約 1g を精密に量り、次の操作法によって強熱するとき、その残分が本品 1g につき 1.0mg以下であることを示す。また、乾燥後とあるときは、乾燥減量の項の条件で乾燥した後、試料を採取する。」
Procedure	操作法	操作法の項における日本薬局方独自記載事項： (試料採取に関する注意事項) 「ただし、採取量が容量で示されているときは医薬品各条に規定する量を正確に量り、前記のるつぼに入れる。蒸発後と規定されているものは、そのまま適度に加熱して、液を蒸発させる。」

2-6-3. 調和が終わって各薬局方に取り込まれた試験法は三極の行政当局がInterchangeableなものとして扱える状況にあるか？

1 ①項において、PDGを構成する3薬局方と行政当局との関係が相互に異なっていることを薬局方国際調和が十分な成果を挙げてこられなかった理由として挙げたが、調和の最終段階でInterchangeabilityの課題を解決する上でもこの点が係わってくる。

すなわち、厚生労働省とEU行政当局は、それぞれ日局とEPと密接な関係にあり、PDGによる薬局方国際調和の情報を詳しく知りうる立場にあるが、米国FDAは、民間団体であるUSPと協力関係にはあるものの、USPの独自活動である薬局方国際調和の情報については詳しく知りうる立場にはない。

このため、FDAは、このInterchangeabilityの課題に対して、PDGによる活動の成果として調和が達成されて各薬局方に取り込まれた試験法であっても直ちにInterchangeableなものとして扱うわけにはいかず、強熱残分試験法の場合のように、USPが、当該試験法の条文中において、他の薬局方の試験法もUSPと同等である旨を表明する必要があるとの自国薬局方尊重の立場を取っている。

一方、EPは、すでに調和が終わって各薬局方に取り込まれた(あるいは取り込まれつつある)エンドトキシン試験法や強熱残分試験法などについて各薬局方間の違いを調査したところ、かなりの違いが見出され、その一部には調和合意文書から明らかに逸脱していると見られる違いもあることを報告している。

このように、調和が終わった試験法が各薬局方に取り込まれたとしても、三極の行政当局が直ちにInterchangeableなものとして扱える状況にあるとは必ずしも言えない。

2-6-4. ICH-Q4専門家会議の開催へ

こうしたことから、2003年11月のICH6(大阪)では、調和が終わってそれぞれの薬局方が

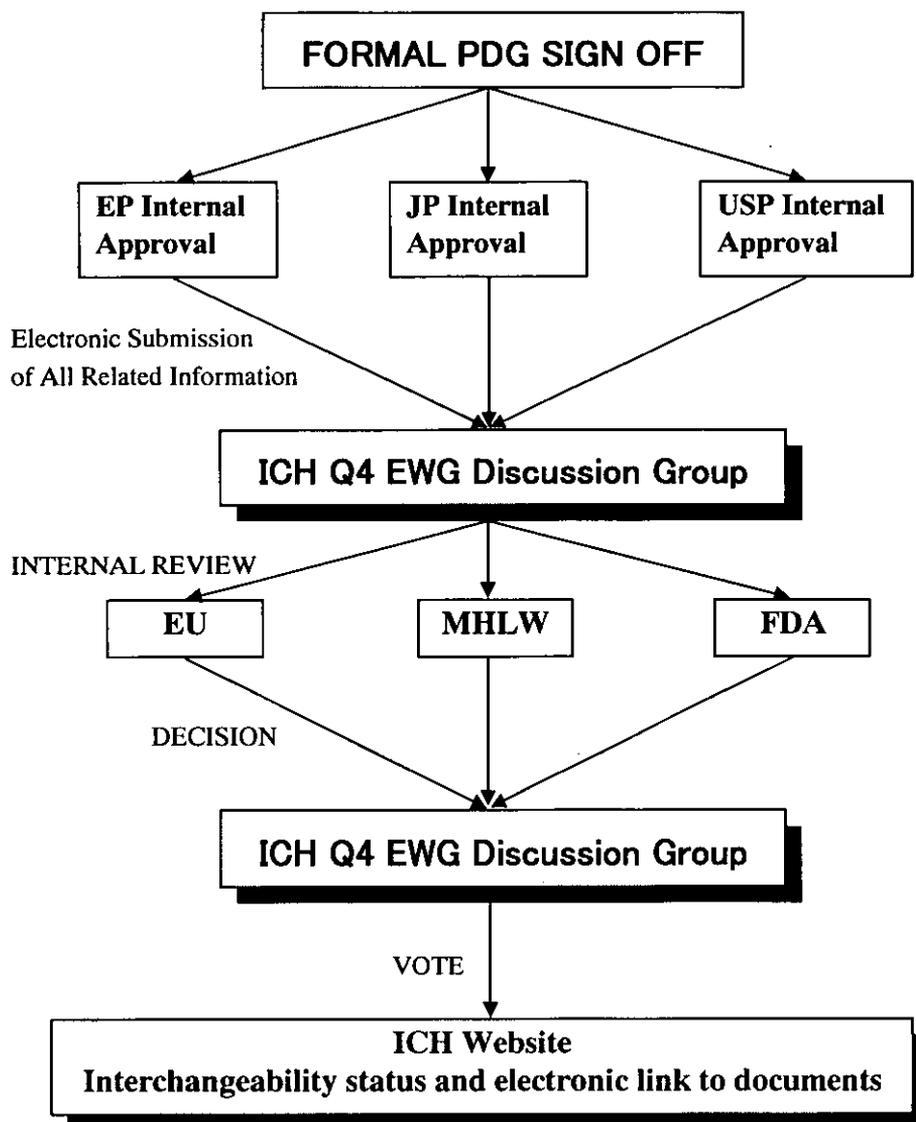
調和文書を取り込んだ段階において、各極の行政当局が日米欧3薬局方の試験法や添加物各条をInterchangeableなものと認めるためには何が必要かについて関係者間で話し合いが行われた。

この話し合いにおいて、①調和が終わって各薬局方に取り込まれた試験法を三極の行政当局がInterchangeableなものとして扱うには、3薬局方から調和合意文書、調和の根拠データ、各薬局方に取り込まれた試験法、(調和合意文書と違いがある場合には)違いのある箇所ならびに違う規定とした理由などを提出してもらい、当該試験法がInterchangeableなものとして扱いかどうかを三極の行政当局が協力し

て評価する必要がある、また、②その評価の場として、ICHに3薬局方の試験法のInterchangeabilityについて検討するための専門家会議(ICH-Q4)を設ける、さらに、③薬局方試験法のInterchangeabilityに関する情報をまとめて、ICH Websiteに載せ、行政当局、製薬企業、その他の関係者がアクセスしやすくする必要があるなどの点で合意を見た。この②と③は、厚生労働省のメンバーとして参加した分担研究者(小嶋)の提案が受け入れられたものである。

現在、ICH-Q4開催のための準備が精力的に進められている。ラポター(Dr.King, FDA)が提案したICH-Q4におけるInterchangeabilityの検討のフローを図1に示した。

図1 ICH-Q4におけるInterchangeabilityの検討のフロー



D. 結論

遅々として進まないとの批判を受けてきた薬局方の国際調和ではあるが、現時点ではかなりの数の一般試験法ならびに添加物各条の調和が達成されて、3薬局方間でサインオフが行われつつあり、関係者の関心は調和の最終段階にあるInterchangeabilityの課題に移ってきている。上述のように、現時点では、調和が終わった試験法が各薬局方に取り込まれたとしても、三極の行政当局が直ちにInterchangeableなものとして受け入れうる状況にあるとはまだ必ずしも言えず、三極の行政当局、製薬団体、薬局方が協力してこの状況の打開を図る必要がある。

このような認識に立って、2003年11月に開催されたICH6（大阪）において関係者の話し合いが持たれた結果、3薬局方の試験法のInterchangeabilityについて検討するための専門家会議（ICH-Q4）が設けられることになり、現在、専門家会議開催に向けての準備が進められている。このICH-Q4が、予想される幾多の困難を乗り越えて、実り多き結果をもたらすことを期待してやまない。

E. 参考資料

- 1) 小嶋茂雄, ICH/PDGにおける薬局方試験法調和の動向, 医薬品研究, 32(10), 627-638 (2001)
- 2) 平成13年5月1日付医薬審発第574号厚生労働省医薬局審査管理課長通知「日本薬局方における薬局方の国際調和における合意事項の取扱いについて」

F. 研究発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

なし

20031263

以降の12ページは、雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、
下記の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。

「研究成果の刊行に関する一覧表」

ICH/PDG における薬局方試験法調和の動向(総説)

小嶋茂雄

医薬品研究. 32 卷 10 号 Page627-638(2001.10)

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品等医療技術リスク評価研究事業)
分担研究報告書

キャピラリー電気泳動法に関する研究
—糖タンパク質性医薬品中の糖鎖の評価—

分担研究者 早川堯夫 国立医薬品食品衛生研究所副所長

協力研究者 掛樋一晃 近畿大学薬学部医薬品情報学研究室
教授