

Figure 5. Enhanced osteoblast differentiation from ES cells and iPS cells in Ad-CA-Runx2-transduced cells. (A): ES-EBs or iPS-EBs were transduced in triplicate with 10,000 vector particles/cell of Ad-CA-LacZ or Ad-CA-Runx2. After culturing for 15 days with or without OS, ALP activity in the cells was determined. Data are expressed as the mean \pm SD ($n = 3$). *, $p < .05$, compared with nontransduced or Ad-CA-LacZ-transduced ES cells. #, $p < .05$, compared with nontransduced or Ad-CA-LacZ-transduced iPS cells. Matrix mineralization in the cells was detected by von Kossa staining (B) and deposition of calcium was quantified as described in Materials and Methods (C). (B): a, nontreated ES-EBs; b, ES-EBs with OS; c, ES-EBs with OS plus Ad-CA-LacZ; d, ES-EBs with OS plus Ad-CA-Runx2; e, nontreated iPS-EBs; f, iPS-EBs with OS; g, iPS-EBs with OS plus Ad-CA-LacZ; h, iPS-EBs with OS plus Ad-CA-Runx2. Scale bar = 60 μ m. (C): Data are expressed as the mean \pm SD ($n = 3$). **, $p < .01$, compared with nontransduced or Ad-CA-LacZ-transduced cells. ##, $p < .01$, compared with nontransduced or Ad-CA-LacZ-transduced iPS cells. (D): Total RNA was isolated, and semiquantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction was performed using primers for Runx2, osterix, bone sialoprotein, osteocalcin, collagen type I, and GAPDH. Lane 1, nontreated ES-EBs; lane 2, ES-EBs with OS; lane 3, ES-EBs with OS plus Ad-CA-LacZ; lane 4, ES-EBs with OS plus Ad-CA-Runx2; lane 5, nontreated iPS-EBs; lane 6, iPS-EBs with OS; lane 7, iPS-EBs with OS plus Ad-CA-LacZ; lane 8, iPS-EBs with OS plus Ad-CA-Runx2. Abbreviations: AD, adenovirus; ALP, alkaline phosphatase; CA, cytomegalovirus enhancer/ β -actin promoter; ES, embryonic stem; EB, erythroid body; GAPDH, glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase; IPS, induced pluripotent stem; LacZ, β -galactosidase; OS, osteogenic supplements; Runx2, runt-related transcription factor 2; w/o, without.

despite the low levels of CAR expression in MEFs [16]. This would lead to high transduction efficiency in mouse iPS cells when conventional Ad vectors containing the CA and the EF-1 α promoter were used. In addition, we showed that more than 80% or 90% of the mouse iPS cells expressed mCherry after transduction with the Ad vector containing the CA promoter at 3,000 or 10,000 VPs/cell, respectively, without any decrease in the expression of pluripotent genes or viability (Fig. 2B–2D, 2F, supporting information Figs. 2, 3). Notably, Ad vector-transduced iPS cells still exhibited teratoma formation in vivo (Fig. 2E), and the efficiency of adipocyte or osteoblast differentiation in Ad-CA-LacZ-transduced iPS cells was similar to that in nontransduced iPS cells (Figs. 4, 5), indicating that Ad vector transduction did not change the pluripotency of iPS cells. These results indicate that gene transfer into mouse ES and iPS cells using an optimized conventional Ad vector would be useful for the application of these cells to both regenerative medicine and basic research.

We found that the CMV promoter, which is currently in wide use in transduction experiments, had weak activity in both mouse ES cells [16, 35] and mouse iPS cells (Fig. 2A, supporting information Fig. S1). Several groups have reported that undifferentiated ES cells expressed low levels of transgene when

the CMV promoter was used, whereas the expression levels of reporter genes, when driven by the CMV promoter, were markedly increased in ES cell-derived neurons or cardiomyocytes [36, 37]. Consistent with our results (Fig. 3, supporting information Fig. S4), other authors have shown that the activity of the CMV promoter in ES-EBs was also lower than that of the CA and the EF-1 α promoters [37]. These results suggest that the CMV promoter in the Ad vector would be silenced, possibly owing to DNA methylation [38] in mouse ES, ES-EB, and iPS cells. Interestingly, we observed that the CMV promoter was more strongly activated in mouse iPS-EBs than in ES-EBs (Fig. 3, supporting information Fig. S4). We have no idea why the CMV promoter was able to drive robust transgene expression in mouse iPS-EBs. It is possible that cellular types that comprise iPS-EBs might be different from those of ES-EBs because iPS cells showed slightly slower proliferation than ES cells (Fig. 2F) [4], which may have led to the difference in the transduction efficiency in iPS-EBs and ES-EBs when the CMV promoter was used. On the other hand, the expression levels of the three germ layer marker genes in iPS-EBs were largely comparable to those in ES-EBs (Fig. 1A), suggesting that, as for ES cells, iPS cells differentiate into ectoderm, mesoderm, and endoderm cells. Therefore, which kinds of cells in iPS-EBs

could express transgenes after the transduction with Ad vector containing the CMV promoter should be investigated. As with iPS-EBs, it has been reported that human ES cells and human ES cell-derived EBs, albeit not all ES cell clones, could also be transduced with an Ad vector containing the CMV promoter [39, 40]. Hence, further analysis of the precise mechanism regulating the CMV promoter in stem cells will be also needed.

We observed that mouse iPS cells could be differentiated into adipocytes and osteoblasts using the same protocols as those used for mouse ES cells (Figs. 4, 5). However, mouse iPS cells showed less efficient adipocyte differentiation than ES cells (Fig. 4), although almost no difference in osteoblast differentiation was observed between ES and iPS cells. *aP2* is a valuable indicator of adipocyte differentiation but there is no evidence that *aP2* is an adipocyte master gene (Fig. 4C). In addition, mouse iPS cells proliferated more slowly than ES cells as described above (Fig. 2F) [4], and thus their differentiation into adipocytes may have been delayed. To examine whether this is a general difference between ES and iPS cells or a specific characteristic of 20D17, we attempted to differentiate other iPS cell clones (38C2 and stm99-1) into adipocytes. Oil red O staining showed that the efficiency of adipocyte differentiation in 38C2-derived cells was equivalent to that in ES cell-derived cells, whereas stm99-1, like 20D17, had slightly less adipogenic potential than ES cells (supporting information Fig. S5). This result suggests that there is a difference in the differentiation potential among iPS cell clones. Therefore, to differentiate iPS cells into functional cells, the choice of appropriate iPS cell clone would be essential.

We showed that the efficiency of adipocyte differentiation from iPS cells was significantly increased by the triple transduction of the *PPAR γ* gene (Fig. 4). We found previously that single transduction with Ad-CA-PPAR γ into ES-EBs at day 5 was not enough for enhancing the adipocyte differentiation (our unpublished data). Although the transgene was not expressed in all of the cells that comprise ES-EBs or iPS-EBs even by triple transduction (Fig. 3C), transgene expression by at least triple transduction, but not by single transduction, should be necessary to trigger efficient differentiation. Thus, we concluded that gene transduction in triplicate into iPS cells would be required for promoting the differentiation of iPS cells into functional cells. Notably, PPAR γ transduction in mouse iPS cells was more effective than that in mouse ES cells probably because the efficiency of Ad vector transduction was higher in mouse iPS cells than in mouse ES cells (Fig. 2C). Our data thus demonstrate that our transduction system can be successfully applied to mouse iPS cells. We also succeeded in efficient osteoblast differentiation from mouse ES cells and iPS cells by Ad vector-mediated *Runx2* transduction. Previously, Tai et al. [41] reported that stable transduction of the *osterix* gene, which is required for osteoblastogenesis [42], in mouse ES cells promoted osteoblast dif-

ferentiation. However, a *Runx2* gene transfer into either ES cells or iPS cells is considered to be more appropriate for differentiation into osteoblasts than an *osterix* gene, because *Runx2* is necessary for mesenchymal cell differentiation toward mature osteoblasts [43] and *osterix* has been shown to function downstream of *Runx2* [42]. Indeed, the expression levels of *osterix* mRNA were increased in *Runx2*-transduced cells (Fig. 5D). Furthermore, constitutive transgene expression might lead to undesirable effects, such as oncogenesis, after cellular differentiation. Therefore, we conclude that transient transduction of the *Runx2* gene into ES and iPS cells is preferable for efficient differentiation into osteoblasts and that our system could be a powerful tool to promote the cellular differentiation of mouse ES and iPS cells.

In summary, we developed an efficient gene delivery system for mouse iPS cells and demonstrated that this system is effective in promoting cellular differentiation. As for ES cells, mouse iPS cells could be differentiated into not only adipocytes and osteoblasts but also cardiomyocytes [44], cardiovascular cells [45], and hematopoietic cells [46], and iPS cells thus would be an ideal source of cells for regenerative medicine. More recently, it was demonstrated that mouse iPS cells could be generated by transduction of reprogrammed factors using Ad vectors [47] or nonviral vectors [48] and that the reprogrammed factors were not integrated in their genomes. Because these nonintegrated iPS cells also have the same characteristics as ES cells and reprogrammed factor-integrated iPS cells, our system would probably be applicable for nonintegrated iPS cells. Therefore, our transient expression system using Ad vectors could be a valuable tool for application to safer regenerative medicine using iPS cells.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Dr. S. Yamanaka for kindly providing the mouse iPS cell lines 20D17, 38C2, and stm99-1. We also thank Dr. J. Miyazaki and Dr. T. Imai for providing the CA promoter and anti-mouse CAR monoclonal antibody, respectively. This work was supported by grants from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan. K.T. is a Research Fellow of the Japan Society for the Promotion of Science.

DISCLOSURE OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST

The authors indicate no potential conflicts of interest.

REFERENCES

- Evans MJ, Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature* 1981;292:154-156.
- Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998;282:1145-1147.
- Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006;126:663-676.
- Okita K, Ichisaka T, Yamanaka S. Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells. *Nature* 2007;448:313-317.
- Maherali N, Sridharan R, Xie W et al. Directly reprogrammed fibroblasts show global epigenetic remodeling and widespread tissue contribution. *Cell Stem Cell* 2007;1:55-70.
- Wernig M, Meissner A, Foreman R et al. In vitro reprogramming of fibroblasts into a pluripotent ES-cell-like state. *Nature* 2007;448:318-324.
- Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007;131:861-872.
- Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science* 2007;318:1917-1920.
- Lowry WE, Richter L, Yachechko R et al. Generation of human induced pluripotent stem cells from dermal fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:2883-2888.
- Park IH, Zhao R, West JA et al. Reprogramming of human somatic cells to pluripotency with defined factors. *Nature* 2008;451:141-146.
- Kyba M, Perlingeiro RC, Daley GQ. HoxB4 confers definitive lymphoid-myeloid engraftment potential on embryonic stem cell and yolk sac hematopoietic progenitors. *Cell* 2002;109:29-37.

- 12 Liew CG, Shah NN, Briston SJ et al. PAX4 enhances β -cell differentiation of human embryonic stem cells. *PLoS ONE* 2008;3:e1783.
- 13 Chung S, Sonntag KC, Andersson T et al. Genetic engineering of mouse embryonic stem cells by Nurr1 enhances differentiation and maturation into dopaminergic neurons. *Eur J Neurosci* 2002;16:1829–1838.
- 14 Kovsdi I, Brough DE, Bruder JT et al. Adenoviral vectors for gene transfer. *Curr Opin Biotechnol* 1997;8:583–589.
- 15 Benihoud K, Yeh P, Perricaudet M. Adenovirus vectors for gene delivery. *Curr Opin Biotechnol* 1999;10:440–447.
- 16 Kawabata K, Sakurai F, Yamaguchi T et al. Efficient gene transfer into mouse embryonic stem cells with adenovirus vectors. *Mol Ther* 2005;12:547–554.
- 17 Tashiro K, Kawabata K, Sakurai H et al. Efficient adenovirus vector-mediated PPAR gamma gene transfer into mouse embryoid bodies promotes adipocyte differentiation. *J Gene Med* 2008;10:498–507.
- 18 Tontonoz P, Hu E, Spiegelman BM. Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR γ , a lipid-activated transcription factor. *Cell* 1994;79:1147–1156.
- 19 Rosen ED, Sarraf P, Troy AE et al. PPAR γ is required for the differentiation of adipose tissue in vivo and in vitro. *Mol Cell* 1999;4:611–617.
- 20 Mizuguchi H, Kay MA. Efficient construction of a recombinant adenovirus vector by an improved in vitro ligation method. *Hum Gene Ther* 1998;9:2577–2583.
- 21 Mizuguchi H, Kay MA. A simple method for constructing E1- and E1/E4-deleted recombinant adenoviral vectors. *Hum Gene Ther* 1999;10:2013–2017.
- 22 Niwa H, Yamamura K, Miyazaki J. Efficient selection for high-expression transfectants with a novel eukaryotic vector. *Gene* 1991;108:193–199.
- 23 Sakurai H, Tashiro K, Kawabata K et al. Adenoviral expression of suppressor of cytokine signaling-1 reduces adenovirus vector-induced innate immune responses. *J Immunol* 2008;180:4931–4938.
- 24 Tashiro K, Kondo A, Kawabata K et al. Efficient osteoblast differentiation from mouse bone marrow stromal cells with polylysine-modified adenovirus vectors. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;379:127–132.
- 25 Maizel JV Jr, White DO, Scharff MD. The polypeptides of adenovirus. I. Evidence for multiple protein components in the virion and a comparison of types 2, 7A, and 12. *Virology* 1968;36:115–125.
- 26 Aoi T, Yae K, Nakagawa M et al. Generation of pluripotent stem cells from adult mouse liver and stomach cells. *Science* 2008;321:699–702.
- 27 Dani C, Smith AG, Dessolin S et al. Differentiation of embryonic stem cells into adipocytes in vitro. *J Cell Sci* 1997;110(Pt 11):1279–1285.
- 28 Kawaguchi J, Mee PJ, Smith AG. Osteogenic and chondrogenic differentiation of embryonic stem cells in response to specific growth factors. *Bone* 2005;36:758–769.
- 29 Bergelson JM, Cunningham JA, Droguett G et al. Isolation of a common receptor for Coxsackie B viruses and adenoviruses 2 and 5. *Science* 1997;275:1320–1323.
- 30 Tomko RP, Xu R, Philipson L. HCAR and MCAR: the human and mouse cellular receptors for subgroup C adenoviruses and group B coxsackieviruses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:3352–3356.
- 31 Mizuguchi H, Hayakawa T. Targeted adenovirus vectors. *Hum Gene Ther* 2004;15:1034–1044.
- 32 Ducy P, Zhang R, Geoffroy V et al. *Ost2/Cbfa1*: a transcriptional activator of osteoblast differentiation. *Cell* 1997;89:747–754.
- 33 Komori T, Yagi H, Nomura S et al. Targeted disruption of *Cbfa1* results in a complete lack of bone formation owing to maturational arrest of osteoblasts. *Cell* 1997;89:755–764.
- 34 zur Nieden NI, Kempka G, Ahr HJ. In vitro differentiation of embryonic stem cells into mineralized osteoblasts. *Differentiation* 2003;71:18–27.
- 35 Chung S, Andersson T, Sonntag KC et al. Analysis of different promoter systems for efficient transgene expression in mouse embryonic stem cell lines. *Stem Cells* 2002;20:139–145.
- 36 Rust EM, Westfall MV, Samuelson LC et al. Gene transfer into mouse embryonic stem cell-derived cardiac myocytes mediated by recombinant adenovirus. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 1997;33:270–276.
- 37 Hong S, Hwang DY, Yoon S et al. Functional analysis of various promoters in lentiviral vectors at different stages of in vitro differentiation of mouse embryonic stem cells. *Mol Ther* 2007;15:1630–1639.
- 38 Brooks AR, Harkins RN, Wang P et al. Transcriptional silencing is associated with extensive methylation of the CMV promoter following adenoviral gene delivery to muscle. *J Gene Med* 2004;6:395–404.
- 39 Rulfaihah AJ, Haider HK, Heng BC et al. Directing endothelial differentiation of human embryonic stem cells via transduction with an adenoviral vector expressing the VEGF(165) gene. *J Gene Med* 2007;9:452–461.
- 40 Brokhman I, Pomp O, Shaham L et al. Genetic modification of human embryonic stem cells with adenoviral vectors: differences of infectability between lines and correlation of infectability with expression of the coxsackie and adenovirus receptor. *Stem Cells Dev* 2009;18:447–456.
- 41 Tai G, Polak JM, Bishop AE et al. Differentiation of osteoblasts from murine embryonic stem cells by overexpression of the transcriptional factor osterix. *Tissue Eng* 2004;10:1456–1466.
- 42 Nakashima K, Zhou X, Kunkel G et al. The novel zinc finger-containing transcription factor osterix is required for osteoblast differentiation and bone formation. *Cell* 2002;108:17–29.
- 43 Marie PJ. Transcription factors controlling osteoblastogenesis. *Arch Biochem Biophys* 2008;473:98–105.
- 44 Mauritz C, Schwanke K, Reppel M et al. Generation of functional murine cardiac myocytes from induced pluripotent stem cells. *Circulation* 2008;118:507–517.
- 45 Narazaki G, Uosaki H, Teranishi M et al. Directed and systematic differentiation of cardiovascular cells from mouse induced pluripotent stem cells. *Circulation* 2008;118:498–506.
- 46 Schenke-Layland K, Rhodes KE, Angelis E et al. Reprogrammed mouse fibroblasts differentiate into cells of the cardiovascular and hematopoietic lineages. *Stem Cells* 2008;26:1537–1546.
- 47 Stadtfeld M, Nagaya M, Utikal J et al. Induced pluripotent stem cells generated without viral integration. *Science* 2008;322:945–949.
- 48 Okita K, Nakagawa M, Hyenjong H et al. Generation of mouse induced pluripotent stem cells without viral vectors. *Science* 2008;322:949–953.



See www.StemCells.com for supporting information available online.

医薬品の品質確保における 日本薬局方の役割と将来展望

川西 徹 (国立医薬品食品衛生研究所薬品部長)
 柘植 英哉 (日本製薬団体連合会薬局方委員会委員長)
 早川 堯夫 (近畿大学薬学総合研究所長)
 司会 寺尾 允男 (財団法人日本公定書協会)

平成 21 年 12 月 15 日 (火), 日本公定書協会会議室

寺尾(司会) 先生方, 本日はお忙しいなかを「医薬品の品質確保における日本薬局方の役割と将来展望」というテーマの座談会にご出席いただきありがとうございます。

最近, 海外でジェチレングリコールが混入したグリセリンを用いて製造されたシロップ剤による死亡事件, 過硫酸化コンドロイチン硫酸が混入したヘパリンを用いて製造されたヘパリン注射剤による死亡事件など, 新興工業国等で製造された医薬品原薬に起因する事件が相次いで起こっています。わが国では薬事法改正以後, 医薬品原薬や添加物を海外の途上国や新興工業国に依存するケースが多くなり, このような不良医薬品による事件を知るにつれ, わが国の医薬品の品質についての懸念が高まってきました。

わが国では, 医薬品の品質確保については日本薬局方が基準となる役割を担っています。本日は, 日本薬局方の性格やわが国の医薬品の品質確保に果たしている役割, 更に日本薬局方の抱える課題や将来展望などについて, 先生方のお考えを伺いたいと思います。

最初に, 日本薬局方の性格と, わが国に流通する医薬品の品質確保に果たしている役割について, 日本薬局方部会部会長の早川先生からお願いいたします。

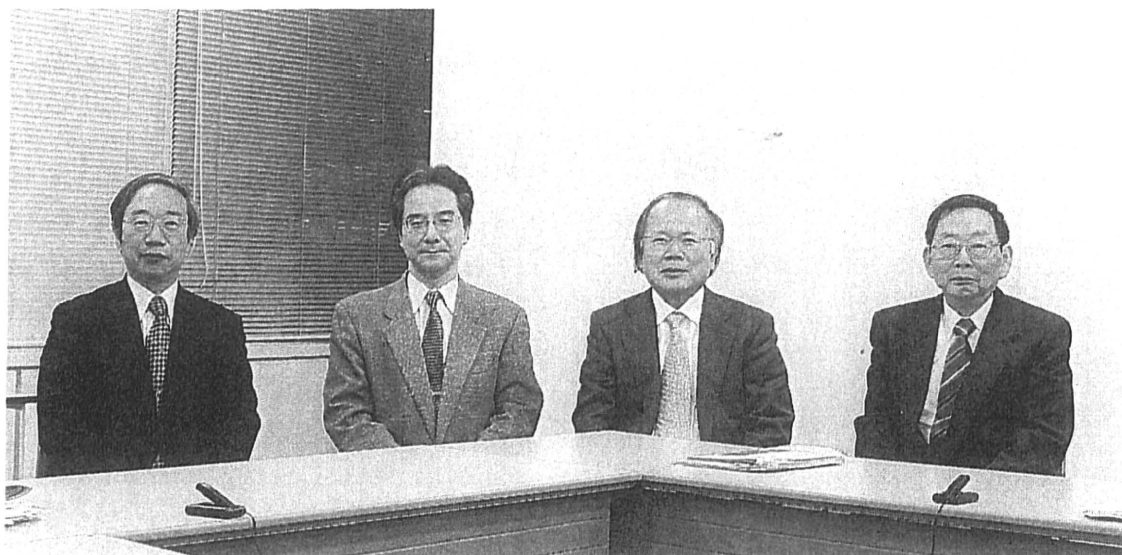
◎◎多くの局面で医薬品規範書として活躍

早川 第十六改正日本薬局方 (JP16) の作成にあたり, その作成の基本方針が定められております。日本薬局方 (JP) の役割と性格は, 端的に言えば, 公的・公共・公開の医薬品品質規範書であるとされております。すなわ

ち JP は, その時点での学問・技術の進歩と医療需要に応じて, わが国の医薬品の品質を適正に確保するために必要な規格・基準及び標準的試験法等を示す公的な規範書です。併せて, JP は薬事行政, 製薬企業, 医療, 薬学研究, 薬学教育などにかかわる多くの医薬品関係者の知識と経験を結集して作成されたものであり, 関係者に広く活用されるべき公共のものであるという性格も有しております。

また, JP はその作成に係わる透明性ととも, 医薬品の品質に関する情報を開示し, 説明責任を果たす役割が求められる公開の書でもあります。更に国際社会の中で, 医薬品の品質規範書としての先進性を持ち, 国際的整合性の維持確保に応分の役割を果たし, 貢献することも求められております。この役割を果たすために, JP16 の作成の 5 本柱, すなわち保健医療上重要な医薬品の全面的収載による充実化, 最新の学問・技術の積極的導入による質的向上, 国際化の推進, 必要に応じた速やかな部分改正及びそれによる行政の円滑な運用, 局方改正にかかわる透明性の確保及び JP の普及を掲げて, 改正作業を進めているところであります。

柘植 どのような工業製品においても, その仕様に従って一定期間の品質を確保するための一定の基準が必要です。特に医薬品は国民の健康と安全に直接かかわる製品であり, 国が医薬品としての規格を定め, 各製薬企業が同一の試験方法により試験を行うことで, 一定水準の品質を保つことが重要であると認識しております。JP が医薬品の品質を支える公的規範書とされる意味はそこにあり, 同時にわが国における医薬品の品質規格の科学



的・技術的水準を示していると理解しています。

製薬企業では、JPは医薬品のライフサイクルを通じて原薬及び製剤の開発、技術移転、工場の生産における品質確保のための用語等も含めた概念の共有と、共通の手順で行うためのツールであると認識しています。特に製剤の開発段階では、製剤研究、分析研究及び一部変更（一変）を含めた承認申請にかかわる部署が、JPを直接利用しています。

また、新薬の承認申請に関わる書類を作成する際に、規格あるいは試験方法の記載の手引きとしても利用されています。また、工場での生産過程では、出荷試験で使われています。

司会 薬学教育の場や医療現場などでは、JPはどのように扱われているのでしょうか。

柘植 病院等の薬剤師さんは、製薬企業からの医薬品情報を利用するほかに、自ら業務のなかで医薬品の品質確認や、院内製剤の製造などで利用していると思います。

司会 昔は国家試験に薬局方の問題が結構出ましたが、最近では出題数も非常に少なくなったという話ですね。

早川 私の所属する大学では、2年後期を通して週に90分の講義が組まれています。私自身はJPの講義担当者そのものではありませんが、折にふれ品質とは何かとか、医薬品とは何か、ということ講義しています。そこでは、「薬事法の第2条に“医薬品とは”という定義があり、JPの医薬品が第一に挙げられ、医薬品のまさに代表的なものです」ということから始めています。学生に、「医薬品の本質とはいったい何なんだ」という質問をするんです。誰も答えられない。「じゃあ、医薬品と化学物質の違いはいったい何なのか」と言っても、誰も答えられない。「それは品質か」というと、答えはそ

うではないわけですね。例えば品質だけだと、滴定用の標準品の方がよほど純度は高いです。結局、医薬品の本質とは何かという、そもそも論を語らないといけません。

有効性と安全性のバランスの上で、ある疾患・対象に対する有用性を示すものというのがまさに医薬品の本質です。しかし、毎回、有効性と安全性を評価しながら、生産し、使用するわけにはいかないので、有効性と安全性に直接かかっているようなcritical（必須）な品質特性を選び出し、その品質特性を守ることによって有効性・安全性、つまり医薬品としての継続性、恒常性を確保する必要があります。そういう意味でJPが非常に重要な位置にある、と説明しています。

◎◎JP規格は、フルか、ミニマムか

司会 もう一つ、JPの性格として、フル規格なのか、ミニマム規格なのかという点があると思います。

ヘパリン事件の後、JPでは過硫酸化コンドロイチン硫酸をヘパリンの純度試験に追加しました。これは私の想像ですが、米国薬局方（USP）が純度試験に過硫酸化コンドロイチン硫酸を追加したために、JPもUSPと整合をとった措置ではないかと思っています。しかし、これはフル規格に近い考え方だと思います。しかし、JPには「別に規定する」という表記があり、こういう規定があるということはミニマム規格であることを示しています。この問題は以前から議論があり、いまだにはっきりした見解が出されていないと思っております。

一方、薬事法改正によって医薬品原薬等を海外で製造できるようになり、技術の進歩で医薬品の製造方法が多様化してくると、国内でもこれまで医薬品の製造経験がない企業が参入してくることも考えられます。そうなる



柘植 英哉

と、ミニマム規格なのかフル規格なのかという点を明確にしないまま製造を行うと、医薬品品質の問題が生じることも考えられます。最終的には日本薬局方部会など、しかるべき委員会で議論いただく必要があると思います。

柘植 規格には、申請規格とか承認規格というものがあります。また、例えば原薬を受け入れるときには受入規格があり、製剤には出荷規格があります。これらの規格は承認規格よりも更に項目をプラスアルファしてあります。その点で、寺尾先生のおっしゃるフル規格は、企業の申請規格、あるいは行政側では承認規格のことでしょうか。

司会 そうです、はい。

柘植 製剤を例にしますと、処方、製造法、規格及び試験方法は一体のものです。処方が少し変われば規格が変わり、製造方法を変更したり、工場の製造ラインが違えば、当然、規格の一部が変わります。製薬各社は、製剤の設計思想や工場の生産設備がそれぞれ違います。すると、フル規格あるいは承認規格を全部記載するということは、処方と製造法がある程度固定されたものを JP に載せるという話になってきます。

通常、薬局方原案作成は先発メーカーに依頼されますが、フルに記載するということは基本的に先発メーカーの規格及び試験方法を記載することになりますので、処方と製造法が少し違う他のメーカーの製造を制約してしまいます。そういう意味で、フルで記載すればするほど、場合によってはある特定メーカーに有利になることになりませんか。

司会 フル規格というのは作り得ないというか、JP では載せられないというご意見ですか。

柘植 例えば、原薬の塩や水和物、または結晶形などを特定するような内容は製造プロセスである程度決まります。製造する会社が複数となる後々のことを考えると、あまり規格の内容を固定しないで、それぞれの規格中に別に規定することで、少し自由度を持たせていると思います。

司会 早川先生はどのようにお考えですか。

早川 医薬品にとっての品質は、有効性・安全性が評価された製品の物質的な特徴、すなわち、有効性・安全性を物質面から表現したものであると言えます。言い換えますと、医薬品の品質確保・保証・管理の目的は、最終製品の有効性及び安全性を物質面から恒常的に確保することです。

フル規格というのは、医薬品各条のみでこれを満たせば有効性・安全性が問題なく保証できるという意味だという見方ができます。つまり、有効性・安全性に関係する、あるいは影響を及ぼす品質面での要素がすべて明らかである、あるいは想定されている。そして、その製品の必須の品質特性、ある表現で言えば critical quality attribute (CQA) として把握され、これらを規格及び試験法として規定できる、すなわち、各条に適正に盛り込まれている場合を指します。

JP に記載されている医薬品は、いろいろな製造方法にもかかわらず、有効性・安全性に関して長期間、評価に耐えてきたものです。それを反映した必須の品質特性 (CQA) を現在の分析法を駆使すれば、明らかにし、規定することは、特に純度の高い化学薬品の原薬の場合、可能なケースが少なからずあるのだらうと思います。

かつての JP は、フル規格を目指していたと思います。確認試験、示性値、定量法などで有効成分の必須の品質特性を表現してきたと思います。また、純度試験で、酸化状態とか酸性・アルカリ性条件下とか、光を当てた条件とか、苛酷な条件下で、あるいは必然的に生成するであろう目的物質由来の不純物や副成物など関連物質を類縁物質として押えてきました。更に、溶状とか重金属、ヒ素、あるいは強熱残分、乾燥減量などの項目を適宜設定し、製法によって製品に存在する可能性のある不純物を一括して抑えるという非常に巧みな、工夫されたやり方で、JP はやってきたと思っております。塩や水和物、結晶形などについても規定するとか、必要な対応はしてきたと思います。CQA の反映というような言い方をするかどうかは別にして、自ずとそうになっていたのではないのでしょうか。

しかしながら、各条だけで製品のすべての必須品質特性を一括的に網羅できない場合やそうすることが合理的でない場合があります。典型的な例は、先ほど柘植先生

がおっしゃった製剤です。溶出試験のような製剤機能試験等は、各条で規定すると不都合な場合も出てきます。原薬でも各社によって異なる可能性のある製造工程由来の不純物がそれに当たるとでしょう。これらは「別に規定する」として、最近では各社の承認書に委ねていると思います。また、医薬品各条全般に関係する重要な項目ですが、残留溶媒のように、各社の製法によって、「あり」「なし」、ありの場合でも種類がさまざまという場合もあります。残留溶媒はそれぞれの規格値がICHで規定されているので、通則で、可能性のある個別製品での規定の必要性を明示し、それぞれの承認書で対応を求めるやり方も取り入れています。

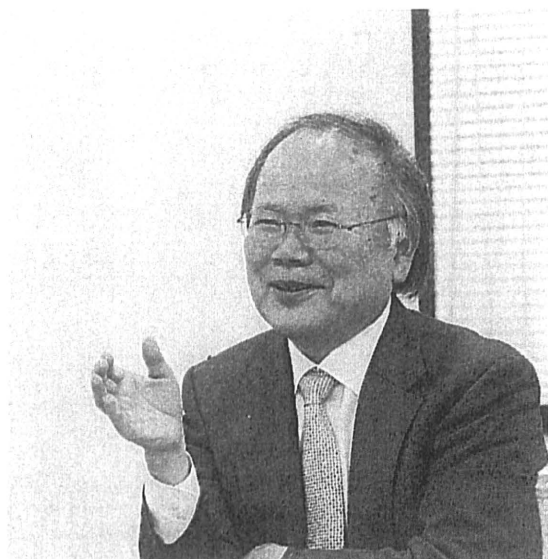
一方で、製品レベルで試験はできるけれども、効果的、合理的に品質確保を図るためには、製品レベルでの試験と製造工程レベルでのバリデーション、あるいは工程管理法を組み合わせた相互補完的な恒常性維持・管理方策が、最近、一般的になっています。JPでも、通則で「製造工程のバリデーション及び適切な工程管理と品質管理の試験検査に関する記録により、その品質がJPに適合することが恒常的に保証される場合には、出荷時の検査等において、必要に応じ各条の規格の一部について試験を省略できる」として合理的な対応を求めています。

というわけで、日局各条はもはや具体的な基準表示という意味では必ずしもフル規格ではありません。しかし、各条で規定できること、規定すべきことはできるだけそうする。また、具体的な数値等は明記できなくとも、必要な事項については、留意するよう、通則で規定したり、参考情報で補完したりとする方策を講じています。つまり、JP全体を通則から参考情報までをとおしてみただく、そして各条の中で当該医薬品の品質を適正に確保し、そこに必要な規格・基準、標準的試験法を示し、かつ、「別に規定すべきこと」を明らかにすることで「これは必要ですよ」と、品質確保のコンセプトを描いているのです。

基準書というには、フル規格を示さなければなりませんが、合理性も含め、いろいろな背景があり各条にはフルパッケージの規格は必ずしも盛り込んでいません。そこで、JP16からは、フル規格をコンセプトとしては描いているというメッセージを伝えて、全体を読めばその規範が示されているという意味で規範書といっています。

司会 審査の立場から、川西先生からご意見はありますか。

川西 新薬の審査の立場に立つと、局方はある意味ミニマムな規格と考えるようになってきているかと思っています。有効成分に関してはJPにフル規格が収載され、それが規範になっています。しかし、不純物や混入物質などは



早川 堯夫

製法に依存しますから、製造方法が異なる製品を束ねるフル規格を設定することは難しいでしょう。ただ、JPも、欧州薬局方(EP)のように、“製造に関してはPRODUCTIONの項を設けて、一般的にはこういうことに注意すべき”という方法や主な不純物を測定法とともに記載するという方法は、将来的には考えられる方策かと思っています。

また、たん白性医薬品などは有効成分にも製造依存的な部分があります。一般論として、JPもこれからは製法依存的な不純物等々についてもフル規格に近づける方策の検討も必要でしょう。そうしないと、JPはあまりリスペクトされないような存在になってしまうかもしれません。

このところICHの影響もあるのかもしれませんが、ミニマムという考え方で、「別に規定する」というやり方で対応する傾向が強くなっていると思います。ところが一方では、別に規定する形式について見直すべきではないかという意見も出てきています。これは、クラシカルな医薬品に関しては、JPはフル規格としての役割を果たすべきという意見です。

早川 これまでJPは、様々な製法で製造されても、安全性や有効性に特段の問題がない重要な医薬品を収載してきました。だから、全く新しい医薬品に対して一から始めるという話ではなく、品質やさまざまな製法も含めて、風雪に耐えてきた医薬品の品質をなるべくフルパッケージで載せるというJPの方針は、全く揺らいでいないと思います。

ただ、どうしても合理的に処理できない医薬品については、別に規定するとか、通則で規定して、それぞれ承



川西 徹

認事項の中で明確にしてくださいということです。コンセプトとしてはミニマム化しているとは思っていません。

柘植 薬事法が改正されて、医療用医薬品については製薬会社が承認申請書に詳細な製造方法を記述するようになりました。今までは、JPの製剤総則に則って製造すると記載するだけでよかったものが、詳細に記述するようになり、一般薬等審査部でも、医療用医薬品については後発品についても、処方と製造法と規格を一体にして見るのが可能になったかと思います。

早川 新薬の話と風雪に耐えた品目の話、原薬の話と製剤の話。それから原薬でも特徴付けしやすい品目と、そうではないものというふうに、やはり分けて考えざるを得ないのではないのかなと思います。

柘植 ヘパリン事件では、早川先生はご意見をお持ちのように思いますが、

早川 ジエチレングリコールとかエチレングリコールの問題をFDAがUSPに書くようにということで、最近PDG (Pharmacopoeial Discussion Group) で議論があったと聞いております。しかし、EPも本来の薬局方の役割ではないという意見のようです。これはFDA的な、ポリティカルなリアクションだと思います。

◎◎薬局方と想定外事象に対する危機管理

司会 ジエチレングリコールは、グリセリンの製造の過程でできるという話ではありませんね？

早川 まず有効成分の本質をとらえて薬局方に反映させる。次に、製造工程で入る可能性がある重金属などや、乾燥減量とか残留溶媒とかは、製法は違ってても一般的に対象とすべきことなので、想定される範囲のターゲット

ですよ。しかし、故意に入れるもの、想定外の事象にいちいち対応することは、どんな規格を作っても間に合いません。これは本来、薬事行政の中でしっかりと監視し、危機管理すべき問題であり、また業者の受入れの問題だと思います。

確かにヘパリンでは虚をつかれたというか、ヘパリンは生物活性を主体に特徴づけをしていましたので、薬局方側から言えばそこは反省点ではあります。しかし、今は一応手当てしました。方向としては、過硫酸化コンドロイチン硫酸に特化して項目設定し、その規格を厳しくしていくというよりも、もう少し一般的な合理性のある対応を考えるべきでしょう。このような事件をきっかけに理化学試験法を充実して、要するに過硫酸化してヘパリンの代替になるようなものは規制するという、薬局方的アプローチに取り組みたいものです。個人的に言えば、そういう感じを持っています。

川西 先ほど触れましたが、EPは生物薬品系統の医薬品について製法にかかわるPRODUCTIONという項目を設けており、意図的な混入物質についてはそこに記載するという方向のようです。EPも本来、意図的な混入物質に関して薬局方で扱うべき内容かという議論では、否という意見ではあるようですが、薬局方のPublic Healthに対する役割の一つとして、そういうものも入れてよいのではないかという意見もあるようです。早川先生がおっしゃったように、この種の問題に対しては規制システム全体がトータルで対応すべきですが、場合によって薬局方とその役割を果たすことについては100%否定するというものではないかと、私は個人的には思っています。

ただ、今回のグリセリン、ヘパリンのケースにあまり引きずられるのは適当ではないと思っています。まして、日本で起こっていないような混入の可能性に対して、いちいち国際調和ということと他の局方と歩調を合わせるタイミングがありません。しかし、日本で本当に健康問題として直面する可能性が高いという事例であれば、JPもある部分対応する。それは否定しなくていいのではないかと個人的には思っています。

早川 EPとUSPは組織的にみてJPとは異なる位置づけにあります。EPはEMEAとは別に、ヨーロッパ評議会が設置したEDQM (European Directorate for the Quality of Medicines) 内にあり、そのidentity、ポリシーから言えば、自分たちが品質に関するPublic Healthの砦であるとアピールするという観点から、なるべく取り込みたいのかもしれませんが、USPもそうだと思います。

JPの場合は、日本国政府全体のPublic Health政策の中でその一翼を担いますが、限られたリソースのもので、

果たすべき役割は、他の方策では為しえないところをしっかり担うということに集中して作成しているの、そういう意味で必ずしも同一線上には論ぜられない部分があるのかなと思います。なお、局方での対応を考える場合でも、特定のものより可能性があるものを網羅的に押さえる方策の方が、逆に、より効果的に Public Health に適うことになると思います。

柘植 私は30年前にコンドロイチン硫酸の物性研究をやっていました。その当時、高分子科学の研究者達は biomimetic ということを目指していて、いろいろな糖に硫酸基等を修飾する合成技術などを開発していました。そういう意味では過硫酸化コンドロイチン硫酸は、その biomimetic のある意味で悪い例なのでしょう。ただ、まだ科学技術の発展の途中段階かもしれないですね。過硫酸化コンドロイチン硫酸入りのヘパリン投与したときのある程度は薬理効果があって、副作用も、何か特別な臨床投与したときに出て、アメリカで死亡例が出たという話ですから。

そういう意味では過硫酸化コンドロイチン硫酸を薬局方の規格の中に入れて、そういう biomimetic の可能性を否定してしまうのはいかがなものかと思っています。やはりヘパリンというのは、動物から抽出する非常に高価なものですから、他の天然高分子や合成高分子を骨格として利用し模倣して安く作るという可能性を否定してはまずいとは思っております。

早川 もちろん biomimetic なものが、有効性・安全性・品質のしかるべき評価を受けて、新薬として登場する、やがて局方に収載されることは、否定されていないと思います。

◎◎ICH 品質分野の新たな発想は薬局方に なじむのか

司会 新薬の品質に関する国際調和は、ICH の品質分野で議論されています。すでに Q1 から Q6 は合意されてガイドラインが出ています。特に Q2 の分析法のバリデーションガイドライン、Q3A の原薬の不純物ガイドライン、Q3B の製剤の不純物ガイドライン、Q6A の化学合成医薬品の規格・試験法のガイドライン、Q6B のバイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品のガイドラインは、JP にも大きな影響する内容です。これらの合意事項は JP にどのように反映されているのでしょうか。

川西 今おっしゃった ICH ガイドライン群については、基本的には現在行われている品質管理の方策を反映したものですので、相当部分は局方の各所に反映されているものと思います。ただし、現在、ICH で調和が進ん

でいる Q8 や Q10 などのテーマは、今までとは少し違う品質管理の考え方が扱われています。医薬品品質管理の最も基本的な部分は変わりませんし、変わるべきではないですが、実際に設定される規格および試験法などは変わってくるでしょう。いずれにしても、大分先ではありますが、JP もこれらの新しい品質管理の考え方を考慮に取り入れないと、これからの新規収載に齟齬をきたします。一方で、同時に日本における後発医薬品や一般用医薬品を、JP はどうやってカバーすればよいのか、今のところ私には良い知恵が浮かびません。いずれにしても、その両方をカバーする必要があると思われますので、ICH の新しい考え方は参考情報などに随時取り入れ、このような考え方もこれから導入されるだろうという方向性は示していくべきだと思います。

いずれにしてもこれから申請される品目については、新規収載医薬品の場合は、やはり ICH ガイドライン抜きには語れない部分があります。取り入れるべきはどんどん取り入れ、追いつけない部分や現状では JP になじまない部分はまずは参考情報等に入れ込んで、将来的には本格的に導入するかたちをとるべきだと思っています。

早川 ICH の少なくとも Q1 から Q6 に至る品質ガイドラインの本質的な理念は、実は薬局方などで長年培われてきたコンセプトをベースにしていると私は理解しています。評価されてきた有効性・安全性を品質で継続的に担保していくということです。ただ、新薬における個別の製品に対するアプローチと、JP で標準化して規範にしようというアプローチに違いが出てくることはあると思います。

ICH ガイドラインでは、類縁物質 0.1%以上のものは明確にしてうんぬんと言われていますが、これは新薬の安全性にリンクした考え方から出てきたコンセプトです。すると長年使われてきた薬のなかで、特に目的物質由来で、実態としてそれなりの不純物が入っている場合、これを ICH ガイドラインの考え方そのまま反映することが、是か非かという判断が必要だろうと思います。いずれにしても、ICH と薬局方はおのずとアプローチの違い、役割の違いがあると思います。

ICH Q6A/B では品質確保の全体的戦略として、その原料の管理段階からプロセスコントロール、GMP 等各种要素があり、規格及び試験方法はその一要素であると言われています。新薬の規格設定については、分子特性であるとか、非臨床・臨床試験のデータ、それからロットかの分析結果とか安定性、製造工程、プロセス評価・検証、プロセスコントロール、工程内管理試験、製剤設計、製剤機能、分析法、といったことを考慮するようになっています。規格及び試験方法は JP 各条に匹敵す



寺尾 允男

るようなものです。

新薬の場合は、ある会社がある個別製品の品質確保の全体的戦略のなかで規格設定というアプローチをしていますが、これが網羅的標準化を目指すJPとどれだけ重なり合うのかということですね。別に規定するとか、通則、参考情報と補完しながら、やはりJPはJPとしての網羅的な規範書として、道を探っていかなるを得ないのではないのでしょうか。

また、ICH Qの最近、医薬品の有効性・安全性確保のための普遍的な品質のあり方というより、メーカー側からみた効率的・経済的な製品の製造戦略や個別品質管理戦略と関係する品質のあり方、品質のための品質に、より軸足を置いた議論展開をしているように思います。別の側面として、メガファーマが他の会社の追随を許さないようなかたちで自分たちの新しいコンセプトを主張し、それを国際的な規範、基準の一つにしていこうという一面も感じられます。極端に言えば、プロセスコントロールや製造法管理の中で全部やってしまっ、規格及び試験方法がなくても、品質確保は可能だということもあり得る。個性と普遍性のチョイス、そのとき、薬局方はいったいどうするのかということですね。

◎◎ICHの発想で必要なものは、段階的に導入を目指す

川西 大手先発メーカーが後発品企業を買収して後発品を製造するようですが、どういう申請をしてくるのか、非常に興味があるところです。

早川 逆に言うと、後発品もまたメガファーマによって占有される。先発品の品質確保戦略として、規格の役

割は一部の限定的なものでしかなく、他はすべて承認書（製法）の中に盛り込まれている場合、他の会社はその規格だけに依拠したのでは、自らの製品が安全で有効であるという証明は果たしてできるのか、できない。一方、メガファーマは子会社を作り、そこへ情報を渡し、その情報のもとに後発品を作る。他の企業はその後発品は作れなくなってしまう。

司会 そうすると、ある意味では後発品ではなくなってしまうということですね。

柘植 新薬の申請業務で日常的にICHのガイドラインを使っている会社は、研究開発型の製薬企業、そして外資系の製薬企業などで、その活用は定着していると思います。一方、小さな企業は、突然、JPがICH導入の考え方を前面に出すと、設備投資も必要ですし、教育訓練もしなければいけませんので負担を強いることになり、いろいろな意味で大変です。川西先生がおっしゃったように一度参考情報などに入れるプロセスを踏んで、じっくり時間をかけてやっていく必要があるだろうと思います。

最近の例では、ICH Q3Cの残留溶媒を局方にどのように取り込むべきか検討中です。もう一つは、製剤総則の改正案で、Q6Aの新医薬品の規格及び試験方法の設定の中で製剤試験を考え方として取り込んでいこうかと考えています。しかしいきなりではなく、「本剤は適切な〇〇を有する」ということで、どのように試験を行うかは、個別の企業にお任せして、ワンプロセスおているのだと思います。

一方、ICHよりもJPが先行しているのは、例えば原薬製造のための水についてです。ICH Q7Aの原薬GMPのガイドラインは飲料水ですが、JPの参考情報は最終プロセスは精製水でとなっています。そういう意味で、今の参考情報はあるべき姿であるので、GMP監視指導の中で、時間をかけてその方向に進めていただきたいと思います。

早川 私は、一般試験法は国際調和をしていっていいだろうと思います。ICH Q6あたりまでも、適切に活用すればよい。しかし各条について、特に最近の個別新医薬品の作り方をどうするかに力点を置いたICHのコンセプトをJPに取り込むべきかについてはその普遍性からみて疑問を感じています。品質確保の規範書である薬局方は、まず有効性・安全性に関して評価が定まった医薬品の品質確保のあり方とその改善・改良を追求することを旨とすべきです。医薬品の公的・公共・公開の品質規範書であるという大原則も守るべきでしょう。また、日本型ビジネスモデルのJPとして、国際性もにらみながら、日本における後発品産業の育成など、いろいろな

ことを考えながらやっていくべきではないかと思えます。

ICHの対象は世界中の患者さんに向けて販売される新しい画期的な医薬品なので、そういう意味ではももとの精神が地域を越えています。しかし、JPが担っているのは、国際性もありますが、むしろ、国内地域向けの規範書という面も大きいことを考慮すべきです。

司会 では、USPやEPはどういう考えで各条を設定しているのでしょうか。

川西 新しいことをそのまま General Informationに取り込んでいるような印象があります。特に最近のEPは非常に戦略的に行っているように思えます。

一方JPでは、一般用医薬品等に配慮するばかりに、新しいことを取り入れることにブレーキがかかるという側面があることを感じます。一般用医薬品や後発医療用医薬品も含めて、全体に品質管理のレベルを引き上げることに配慮してよいと思えます。例えば不純物に対する見方では、私自身は、後発医療用医薬品に対してもう少し配慮が必要なのではないかと思えます。

早川 JPは不純物に対して、今でも譲歩していないと思えます。

川西 各条の試験法で不純物を設定していない例があります。先発品が設定していないと、後発品も設定せずに、承認されてしまうケースがあると思えます。標準となる局方の不純物に対する設定が不十分ですと、後発品も同様に扱われてしまうことがあるように感じています。局方での製剤の不純物の設定は難しいのですが、製剤に例が多いと思えます。

早川 改正できること、すべきことはしていく必要があると思えます。ただ、一般に製剤の話は薬局方にとって、とても難しいテーマです。

ICHで扱うほとんどの原薬は化学薬品で、その純度は九十何%以上というオーダーですから、今の分析法でいろいろな解析ができ、規格も設定できます。しかし、製剤をこれから薬局方の中でどう設定するのかという問題があります。

柘植 JPの水に関する試験法は化学試験ですが、USPとEPはすでにTOCを導入しています。JPの改正で今度、TOCと導電率に変わります。数年前に日本の水道法の基準はTOCに替わっていて、JPだけが遅れていました。ただ、日本の中小企業にとってはTOCに替えることはすごくインパクトがあります。TOC計は1台500万円ぐらいいたします。導入のために猶予期間に配慮していただくなど時間をかけていただくようお願いいたします。

◎◎理想は試験法等の相互認証だが

司会 日米欧の3薬局方に収載されている一般試験法は、ICH Q4Bで含量均一性、質量偏差など、11の試験法の調和作業が進められています。ICHの品質分野では、薬局方の調和に非常に積極的になってきて、2009年10月に行われたセントルイス会議で、クロマトグラフィーなど試験法の調和をPDGに依頼しているそうです。

それとは別にPDGでも、独自に調和を進めている試験法もあると思えます。調和できたものについてJPでの改正の進捗状況はいかがでしょう。

早川 PMDAの基準課からのデータによると、ICH Q4B関係では、Q4Bガイドラインと強熱残分試験法の二つがICHのStep 5、つまりJPでももう施行されています。

それから、注射剤の採取容量試験法、注射剤の不溶性微粒子試験法、微生物限度試験法、崩壊試験法、溶出試験法、無菌試験法、錠剤の摩損度試験法、SDSポリアクリルアミド電気泳動法の八つがStep 4に上がり、ICHのSteering Committeeレベルではsign offしていることになります。それからStep 3^{*1}で、パブリックコメントを終了し、Step 4への移行を議論しているのが製剤均一性試験法です。あと、キャピラリー電気泳動法と粒度測定法（ふるい分け法）がStep 2の段階に達しています。試験法でStep 2以上が合計12です。色調試験法はまだPDGで検討中、かさ密度及びタップ密度測定法とエンドトキシン試験法がPDGで評価文書を作成中です。

一方、PDGの調和文書リスト関係では、Q6A関連11のうち、施行中であるPDGのStage 6^{*2}に該当するのが色調試験法を除いた先ほどの10の試験法です。それ以外に、12の物性試験法等と、バイオテクノロジー医薬品に関連する試験法としてアミノ酸分析法等六つがStage 6になっています。これらが次第にQ4Bの検討課

*1 ICHのStep

Step 1：新しいガイドラインピックの運営委員会における承認。Step 2：専門家作業部会でのガイドライン案の合意及び運営委員会での承認。Step 3：各極での意見公募による意見を取り込んだ専門家作業部会でのガイドライン修正案の完成。Step 4：運営委員会の規制当局代表者によるICHガイドラインの採択。Step 5：各局におけるガイドラインの施行。

*2 PDG（薬局方国際調和）のStage

Stage 1：調和項目の選定。Stage 2：調和項目に関する調査検討及びドラフトの作成。Stage 3：専門家委員会によるドラフトの審議、コメント交換、意見公募用ドラフトの作成。Stage 4：意見公募、専門家委員会による公募意見の審議、ドラフトの修正。Stage 5A：調和合意案の完成に向けた検討。Stage 5B：合意署名する最終調和案の作成。Stage 6A：調和テキストの各局方への採用および出版。Stage 6B：各局方による施行。Stage 6C：各局方テキストに調和の表示。Stage 7：ICH Q4B評価による各極規制当局の相互受け入れ。

題になっていくのではないかという状況です。

川西 私は JP の製剤委員会にかかわるようになり、Q6A 関係の製剤試験法の Q4B 国際調和に対応してわかったことなのですが、これら試験法は各局それぞれに歴史があることが実感されました。ICH の国際調和は、少なくとも文書上は完全国際調和です。でも、PDG の場合は調和内容が具体的であるので、調和に至る過程で、実は様々に複雑な妥協を行って調和しています。しかも部分調和が少なくありませんし、調和といっても、いろいろな部分で各薬局方は悩みを抱えた状態でサインをしています。

多くは各薬局方において歴史がある基本的な試験法ですので、一朝一夕で同じ内容にというのは極めて難しいので、EP からも、今後の調和については、相互に認め合うようなことができないものかという意見が出ることがあります。

柘植 製薬会社の立場からは、実務を考えると細かい部分まで一致してもらわないと困ります。試験法は一緒だけれども、キャリブレーションの方法が違うというところ、JP と USP の両方やらなければなりません。そこに一番経費がかかります。そういう意味で、USP に合わせるなら USP で結構ですので、試験方法は一つにさせていただきたいという意見もあります。

早川 ICH のガイドラインの多くはハイレベル・ガイドラインと言われ、主にコンセプトや考え方を示しています。あまり細かい技術的なことを規定せずに、基本的な留意事項のようなものが比較的多いのです。特に品質分野では、“対象となる課題を扱う際の科学的な原理・原則と根拠は何か、いかに考え、課題の解決にアプローチすべきか”というコンセプトを示すものが多いのです。

しかし、一般試験法や添加物の国際調和を進めていて、まさに各条になると、例えば無菌試験法ですと、細部にわたって操作法や試験用菌株の選択、培地の選択をどうするかとか、一つひとつ違います。私は最初から、各国の薬局方が保証している無菌試験法はその意味ではそれぞれの国、地域で目的を達しているのだから、それを相互に認めればよいのではないかと考えています。10 年以上前に Q5D で細胞基材のガイドラインを作っているときに、マイコプラズマ試験法や無菌試験法については各極のやり方を相互承認をする、薬局方に規定がある場合はそれによるという合意で Step 4 寸前まで行けたんです。ところが、署名時に FDA と EU の Steering Committee メンバーから「それはだめだ」ということで却下されました。その主な理由の一つは、薬局方、特に他極の薬局方は自らの管理下になく、内容が改正される際にもコン

トロールできないから、ということでした。

今も PDG で薬局方の国際調和はやっています。ところが PDG でやった Harmonized Text ですら、FDA や EU はそのまま受け取らない。その限界を克服するために ICH Q4B を作って、FDA を入れて、EU の規制側代表を入れたのが Q4B です。つまり ICH ベースに乗せるといけるだろうという期待からなのです。実は無菌試験法も PDG の調和案では違いがあったのですが、それは当時可能なぎりぎりまで詰めたもので、PDG 調和文書になりました。ところが Q4B ではそれはだめだということになりました。例えば FDA は USP の試験法を最優先するので、それ以外のものは受け取れない。EU も同じで、域内では EP を最優先するとのこと。そうしますと、結局、PDG レベルでぎこちなく調和しても、EU に行ったときには EP に従い、FDA に行ったときに USP に従っていないと、各規制当局は受け取らないということになります。

もっと大きな問題はどんなに調和しても、EU もそうですが、FDA は特に、最後に採否を決めるのは審査官であるというのが FDA のポリシーです。

司会 それは個人個人の審査官 (Reviewer) ですね。

早川 そうですね。審査官が最終決定権を持っています。せっかく国際調和しても、そのまま受け入れずに、Reviewer が最終判断する。例えばその試験法をある何かに当てはめたときに、本当にフィットしているかどうかはわからないので、そこを判断するんだという話です。それも一つの理屈かと思いますが、現実はそのような状態です。

そこで Q4B 調和文書 (Annex) には、ICH で調和したが、FDA では最後には Reviewer が判断しますという意味のことが必ず書いてあります。EU も必ず、EU の域内では EP がベースになるということを明確に書いています。つまり、相互承認が非常に難しい状況にあるということです。PDG が国際調和をしても、もう 1 回 Q4B で評価する。評価して、完全に調和されていないと PDG にもう 1 度返される。PDG で完全調和ができれば Q4B での調和につながる。それでもなおかつ、まだ最後の関門が待っているということです。

司会 そうですね。最後に Reviewer の判断という話になったら、すべてをぶち壊すという感じがしないでもないですね。

柘植 日本の製薬会社がワールドワイドに医薬品を売ろうとするとき、最初の臨床試験を実施するのは、おそらく USA や EU でしょう。FDA 審査官の判断の問題があるので、どうしても USP でやらざるを得ないんです。まず日本でフェーズ I を最初に開始することはなかなか

ないです。ある時期、USA が最初、その後 EU が最初という流れでしたが、最近ではシンガポールあたりで最初にやりましょうという話もあります。そういう意味で最初に治験をやる地域の薬局方に合わせますし、最終を考えるとやはり USP でずっとやっていかざるを得ないように思います。日本のグローバル展開している研究開発型の企業も、海外の企業も、結果的にはこの国際調和は最終的に JP ではなく、USP や EP の規格及び試験法でやったものを、日本当局が認めてくださいという話になってくると思います。

司会 相互承認の話は、前から非常に難しい話と伺っていましたが、そうなんですね。

柘植 日本にとって、ドラッグラグという問題がありますから、海外で売っているものを日本国内で USP の試験方法で認めてもらえるということであれば、非常に早く開発できることになります。

早川 それから、PDG 調和文書だけでなくいろいろな関連情報も入れて PDG から Q4B に送らないと、Q4B が評価しないんです。本来、Q4B は 3 極の行政的合意の場ですから、PDG 文書で非調和部分があるような場合に、ベストは相互承認することです。次善の策は Q4B が自ら調和を図り「これでよし」としたものを、「これが国際スタンダードだ。局方もそれを反映してほしい」というふうにやってくれれば、もう少し効率的だと思うので、日本側はずっとそれを主張してきました。しかし、FDA と EU には全くその気はないんです。すべてお仕事は PDG で、詰めるだけ詰めて完全調和文書になってから ICH Q4B で評価するという感じなんですかね。

司会 そうしますと、PDG と ICH はどういう関係なんですか。本来は独立したものだですよね。

早川 それぞれ独立しています。出身母体がそれぞれ違いますから、今でも独立しています。しかし、PDG 調和文書の出口が各極の規制当局に受け入れてもらうということだとすると、Q4B に依頼せざるを得ない。

今の構図はこうです。部分的相違点が残っているが、調和して問題がありませんという内容を PDG 調和文書として Q4B に提出したとする。すると Q4B が「それは困る。もうちょっと詰めない」というのですが、全く調和に向けて自ら一歩踏み出そうとはしません。私は Q4B で、「ここが最終的に決めて、規制上の世界のスタンダードにすればいいじゃないか」とずっと主張してきましたが、「ここはそんなことをする場所ではない」と言われました。作業は PDG に依存なので、ひたすら PDG は汗をかかなければなりません。

そういうやりとりの後、Q4B で固まったら、最終的に調和したものを 3 薬局方が収載して、規制当局がこれを

相互受け入れの参考として尊重するというパターンです。

司会 初めのころは結構、ICH も柔軟だったですよ。PDG で決めたことを向こうに持って行って報告して、FDA あたりが反対することもありましたが、もっと柔軟だった。

早川 以前、ICH は「薬局方は我々の管轄外です、PDG で調和したならそれは結構なことですね」というような立場だったと思います。

しかし、薬局方をいくら調和しても限界がある。FDA や EU に行ったときには、Q4B が優先されます。そこでむしろ Q4B がイニシアティブをとって調和を進める体制であれば、期待がより大きく持てるのですが、もちろん、Q4B がないよりはあった方が良いには違いありません。

柘植 ICH の品質実施作業部会 (QトリオのIWG (Implementation Working Group)) がおそらく 2010 年秋にトレーニングを実施し、その後終了すると思います。また、Q4B Annex と Q11 は 2010 年秋の福岡会議で Step 2 に上がり、Q3D 金属不純物が新トピックとして活動をはじめると、この先、3 年くらいには、ICH 品質分野は薬局方関連の話が中心になってしまうと思われれます。

川西 Q4B は今国際調和に対するモチベーションが一番強いとってよいかもしれません。ただ、PDG 側としては、ICH との関係でフラストレーションがあります。Q4B からこれからの調和試験法候補が提案されましたが、一部の試験については、PDG からみると文書上の違いに過ぎず、既に添加物各条の中に試験を取り入れており、実際には調和しているとみなせる。Q4B には、三局の試験法をそのまま提出して、非調和部分がどこかを考えてもらおうという意見も出ているくらいです。

◎◎JP の国際化推進には、海外で JP 普及の努力を

司会 規制の国際調和はまだ道のりがありますね。JP の国際化はいかがでしょうか。

早川 PDG の調和文書リストでは、既に 39 の添加物が調和されています。一部は JP に反映するために審議中です。まだ審議もしていないものが 1 点あります。

川西 セントルイスでの PDG 会議 (2009 年 11 月) 以前から、添加物についても調和候補品目を追加するという検討がされていますが、結局、追加しないで予備調査を継続することとなりました。

柘植 日本の製薬会社として、どうしても入れてほしいという品目 (例えば、カルナバワックス、デキストリン、ソルビトールなど) がいくつかあるのですが、どうも製剤の処方設計の思想が違うのでしょうか、なかなか

3 薬局方での優先順位が一致しません。

司会 薬事法の改正で、医薬品原薬や添加物を海外、特に中国やインドなどの国々に依存する流れの中で、日本の医薬品の品質を守るためには、JP をアジアの国にもっとよく知ってもらうことが重要であると思います。

USP は中国、インド、ブラジルなどの国に事務所を置いて、その影響力の増加を図っています。EP も中国とマレーシアがオブザーバーという資格を手にして関与しているということです。

日本では JP16 の作成基本方針で、アジア諸国を念頭に置いた JP の国際化を推進するための方策の検討がうたわれています。具体的には英文版の早期発行と、生薬調和フォーラムを通じた生薬分野のアジア地域での調和の活動を支援していく、ということぐらいしか書いていません。JP がアジアに普及するにはどうしたらよいもののでしょうか。

早川 いい考えというのではないのですが、かつて JICA のプロジェクトでフィリピンの薬局方制定に協力しました。JP がお手本になっています。また、インドネシアや中国の天津では品質安全性関係のサポートをすることもありました。しかし JP は自前の予算がないので、組織的で大規模な支援を継続的に行う体制がありません。

インターネット上で JP 英文版を公表していますが、そのタイミングは遅い。海外に対して JP を知ってもらうためには、なお一層いろいろな努力が必要でしょう。JP が中心になってアジアで薬局方に関するフォーラムのようなものを定期的に開催して連携を深めるというのも1つの試みとして考えて良いと思います。

川西 海外では JP に英語版があることがあまり知られていないように思います。今は、厚労省や PMDA のホームページに掲載され、認知されるようになりました。ただし、「英語版はあくまで参考である」という姿勢は、国際化を本気で考えるのだったら正しくないと思います。日英版を並立という扱いにしないと、まずいと思います。

ただ、JP にはアドバンテージがあります。USP も EP も有料ですが、JP は誰でも無料で見られます。この点を大いに活用すべきだと思います。本気になってやろうとするなら、英語版の位置づけを見直し、体制を作り、予算をつけないとならないでしょう。英語版も並行して作成するようなフレキシブルな体制はとれないものでしょうか。

早川 ボランティアベースが大半では、更に頑張っていたくとしても自ずと限界があります。機構等の関連組織、体制の強化や人員、予算の充実が求められます。もちろん、JP の政策決定に係わる行政担当部門が動か

ない限りは、なかなか難しい。USP がなぜ強いのか、それは FDA をバックにして、USP を介さないと FDA にアプローチできませんよ、あるいは受け入れられませんよというポジションがあると思います。そういうかたちで、JP もアジアに向けてメッセージを発信してはと思います。

柘植 監視指導麻薬対策課が2008年9月から2009年3月まで、外国の医薬品製造所に関する調査を行い、その結果が GMP 関係の講演会で発表されています。日本の製造販売業者（製販）が GQP 管理をしなければいけない海外製造所総数は1605か所。内訳は、ヨーロッパが716、アジア・中東が615で、その他が274です。国別では中国が1位で328、アメリカが184、インドが3番目で125、7番目に韓国で79です。したがって、日本へ輸出するなら基本的に JP でやってくださいという話のターゲットはヨーロッパです。次に、アジアでは中国、インド、韓国への普及をどうするかということです。

やはり経済的な結びつきが強い地域に対しての対策が一番重要だと思います。

早川 ヨーロッパ薬局方は European Commission の中であって、約60か国が正式メンバー及びオブザーバーとして参加しています。注目すべきは、ロシアや中国など重要な地域を、オブザーバーとして傘下に取り込んでいることです。このような手法は、JP でももしかしたらあるのかもしれないと思います。

司会 注目の製剤総則について伺います。JP16での、改正作業の進捗状況はどんな具合ですか。

川西 いま現在、原案を2回目のパブリックコメントにかけたところです。製剤総則の改正の方向としては、近年の製剤の発展を反映させて、収載する剤形を増やし、製剤について、まず適用部位、投与部位、次に形状、更に機能等を指標に分類しました。更に分類した製剤について、どのように品質管理をしたらよいかというところが、一つのスキームとして見えてくるような方向に整理を試みました。

もう一つ、剤形によっては日本独自の歴史があって、これから製剤試験の国際調和などを考えると、定義や名称が欧米と違うといろいろと不都合があります。国際調和を図るため、極力日本独自の定義、名称はなるべく避けたいと考えていますが、そこが今、非常に大きなネックになっています。

柘植 私も製剤委員会にかかわっていますが、造粒散剤を細粒剤の中に入れる話が一番大きいと思います。

川西 そうです。それに加えて軟膏剤とクリーム剤の整理などは、まだ依然として業界から要望等が出されています。これらの問題を最終的に詰めて、製剤総則で分

類、整理しますが、今後継続的に検討すべき課題としては、分類した剤形のもつべき特性として、「適切に製剤特性を有する」という表現を行っておりますので、これらの特性を調べるための局方製剤試験法などを補っていくことが、将来的には必要になると思います。JP16の改正はこのような方向性で進んでいます。

◎◎試験法も動物を使用から機器利用へ

司会 一般試験法はいかがですか。JPの一般試験法は非常にコンパクトに書かれていますが、実際に一般試験法に則って試験をやろうと思うと、具体的にどういふふうに試験をしていいかわからないという声をよく聞きます。日本公定書協会では大阪事業所で、JPの一般試験法に則った実習形式の研修を行っています。なかなか好評で、大勢の方に参加していただいています。

一般試験法は、試験が実施できるような具体的な記述をしたほうがよいのか、あるいは従来のまま、技術研修などの手段で一般の方に勉強してもらうほうがいいのか、何かお考えはありますか。

早川 試験法によりますね。無菌試験法などは具体的なほうがいいですし、液体クロマトグラフィー（HPLC）などは細かい規定はむしろよくないので、現行のやり方で合理的なのではないかと思います。

あとは、特にフレキシビリティのために、原理・原則を書いてあって、細かい規定がない試験法は、参考情報を大いに活用していただき、それに加えて、技術研修などで補完するということではないでしょうか。

柘植 企業の立場からすると、日本公定書協会に実施していただけるならば、一つは特にクロマトグラフィーなどを中心に、新入社員とか、新たに分析にかかわった方の導入教育。もう一つは微生物関係というか、あるいは細胞や動物の扱いのように各企業とも研究者が非常に少なくなっている専門家教育の二つをコアの技術研修としていただけるとありがたいです。

司会 確かにJPには各条を含め動物を使う試験がまだありますが、物質によっては動物を使わず、HPLCなど他の試験法に代替できるものもあると思います。このような新しい方法に切り替えていくことも必要だと思います。

日本公定書協会では毎年、日本薬局方の新しい試験法の確立あるいは改正について、わずかですが研究費を補助しています。動物代替法を含めて、試験法の改正の研究を行う方がおいででしたら、申請していただければ検討します。

早川 動物を用いる試験には、現在、一般試験法では発熱性物質試験法と輸液用ゴム栓試験法中の急性毒性試

験があります。医薬品各条から発熱性物質試験法を減らして、エンドトキシン試験法に替えようとしています。現在、発熱性物質試験法が残っているのは5品目です。抗原性試験がデキストランや天然抽出のたん白製剤の3品目、毒性試験も天然抽出たん白製剤1品目に設定されています。また、異常毒性否定試験が天然由来の抽出物で3品目あります。純度試験には天然由来のホルモン3品目で動物を使うバイオアッセイが残っています。それからインスリンは、豚・牛由来をJP16で削除する予定で、新たな組換え体はHPLC法で定量を行うことになっています。まだホルモン関係の定量法に動物を用いるバイオアッセイが7品目ほど残っていますが、これはなかなか難しいです。

司会 USPやEPでは、すでにHPLCに替わったものがあると聞いていますが。

早川 残っているのが、バソプレシン注射液、エルカトニン、カルシトニン（サケ）と性腺刺激ホルモン関係です。低分子のペプチドホルモン類は、比較的可変しやすいかもしれませんが、性腺刺激ホルモン関係はなかなか難しいと思っています。

◎◎一般試験法の研究事業に費用支援

柘植 輸液用ゴム栓試験法の見直しについては平成20年度から、日本公定書協会に「日局の試験法に関する研究」の研究費をいただき、東京医薬品工業協会の局方委員会と大阪医薬品協会の技術研究委員会共同で、国立医薬品食品衛生研究所の先生からアドバイスをいただいて進めております。もう少しすると研究成果が出てくると思います。輸液用ゴム栓試験法をいつまでも放っておくわけにはいかないので始めましたが、業界団体が高額の研究費をいただいて、研究をすることは極めて異例なことだと思います。研究成果はできるだけ早く生物試験法委員会か、理化学試験法委員会に報告しますので、できれば来年度は局方原案審議委員会の先生方が中心になって進めていただきたいと思います。

輸液用プラスチック製容器試験法は1996年にプラスチック製医薬品容器試験法に替わっています。動物愛護法の関連もありますので、できるだけ早く進めなければいけないと思います。

司会 その他、改正を検討したほうがよい試験法がありましたら、申請してください。

川西 製剤総則の改正に伴って、分類した製剤の試験などを局方試験法として整備したほうがよいと思っています。今回の製剤総則には間に合わないですが、提案したほうがよい候補がいくつかあると思います。

早川 国際調和したものはレベルがまちまちで、操作

条件や手順が非常に詳しく書かれていたり、使用機器や試薬に偏りがあるので、JPの一般試験法にするには、JPのポリシーに沿ったかたちで移行していかなければなりません。わが国の一般試験法として整備することが必要であると思います。

柘植 今、国際調和で一般試験法が課題に挙がりますが、そのベースはISOとJISです。JIS化は経済産業省と日本規格協会がやっている仕事です。ISOで“pharmaceutical”と検索すると、十数件が該当し、その多くは医薬品包装容器に関する内容です。それらをどこでJIS化するのかという仕組みが、どうも決まっていないうちに思います。我々が関与しないところで、“pharmaceutical”に関する事柄がだんだん溜まっているのではないかと心配しています。

製剤委員会でも、「製剤総則の後、次は包装容器ですね」という大きいテーマは決まっています。

司会 医薬品各条の収載品目や収載時期は、今、どのようなルールになっていますか。

早川 特に書いてあるということではないですが、実態として、JP15はPMDAの基準課と厚生労働省医薬食品局審査管理課で原案を作り総合委員会に提出、審議をして、部会で更に審議、了承するという流れになっています。基準課と審査管理課で案を作るのは、改正の基本的作成方針にそって、保健医療上の重要性に関係するいろいろなクライテリアをもとに、また行政当局がマーケットリサーチなどを行ったうえで、案を提出してきています。

司会 JPへの収載時期は、既承認の医薬品については可能な限り速やかに、特に後発医薬品の規格の統一を図る観点から、可能な限り速やかに収載するように検討することとされています。これはUSPやEPと比べて、どのくらい速やかになっていますか。

早川 JPは厚生労働省が出している官版であるため、三つほど大きな制約があります。最も大きいのは、新薬の場合、再審査期間が過ぎないと収載は難しいということです。再審査期間はその新薬の有効性・安全性について見定める期間でもありますから、それが過ぎないと、今のJPの性格・役割からすると収載は難しい。そしてその間は、先発メーカーの規格及び試験方法はオープンになっていない状態なので、それをオープンに審議することはできない。再審査期間制度が一つ大きな収載時期の制約ファクターになっています。

もうひとつが、改正版を出す頻度です。5年ごとの大改正と2回の追補は定着し、あとは部分改正で緊急を要する事例には対応していますが、再審査期間の切れ目と収載のタイミングがどううまくかみ合うかに関わって

るところがあります。

あと一つの制約要素は、JPの非常に大きな特徴ですが、全ての実質審議が外部専門家のボランティアな参画、努力で行われていることにあります。そこに飛躍的な多くを望むのは難しい。事務局は本省と機構ですが、人員や予算上の制約は明らかで、大幅な拡充がないと画期的な改善は望めないと思います。更に、今のJPの作り方は、機構の基準課が原案作成事務を担当していますから、大いに人員、予算を拡大するとともに、国際化、英文版発行などを含めて、もっとフレキシブルに進められるようになるとういかもしれません。

司会 それでも再審査の期間を過ぎてからの収載になりますか。

早川 かつては期間をはるかに過ぎていたように思います。日本薬局方外医薬品規格等に一旦収載して、いわばインキュベーションして、それから局方収載というのが1つのパターンでした。しかし今は、再審査の期間を過ぎてからというのは変わりませんが、直接局方に収載となっているのは進歩だと思います。ちなみにバイオ医薬品などは取り上げが欧米に比較して早いぐらいです。1980年代から90年代にかけての品目が多いですが、この辺りはかなり網羅的にリストアップされています。リストアップは素早く、審議にもすぐ入って、その時点では日本が先頭を走っていました。しかし、問題は必ずしも順調に進捗しないことです。JPの審議中に、例えば企業が一変するとなると、そこで審議ストップになります。一変の審議か、JPの審議かということですが、JPは大勢の専門家を集めているので、一変申請内容をベースにJPで審議することでも良いのではないかと思います。一応、JPとして作り上げてから一変を出していただく方法もありますが、一変で規格はまた変わってしまうという不都合があります。これは審査部門及び業界との調整やご協力を得ないと前に進まない話です。

司会 普通の化学薬品ですと、USPやEPでは承認されて2,3年後に収載されるという話ですが。

早川 そこは再審査期間を、行政府として責任を持つということの違いかなと思います。

柘植 ある製薬会社では、原案作成依頼があった後、USPやEPはパブコメまで1.5年ぐらいで、収載を含めると2.5年ぐらいのようです。日本の例でいくと、2009年は臨時に化学薬品小委員会を設けて対応したこともあり、審査期間が1年かからなかった品目もあります。途中の審議でそれほど大きな問題がなければ、2年かからず収載した品目もあるようです。そういう意味では、審議の時間は決してUSPやEPに劣っていません。

ですから、再審査期間や他の事情によって、承認から

原案作成依頼を受けるタイミングが違っているということでしょうか。

早川 取載総品目数でいうと最近はスピードアップしていると思います。JP10が1016品目で、JP11が1066品目ですから、5年間で約50品目の増でした。JP12では160近く伸びて1221品目です。JP13で1292品目、JP14で1328品目、そこからJP15では1483品目と約160品目増えています。JP15の第2追補までで1673品目ですから、JP16では相当な積み増しが実現しそうです。そういう意味では新規取載数とそのスピードは上がっていると思います。

柘植 東西の局方委員会も多大な貢献をしているということ、ぜひご理解いただけるとありがたいです(笑)。

◎◎製造管理や品質管理の考え方を如何に取り込むべきか

司会 最後に、医薬品の品質という観点から、欧米の薬局方はGMPなどの品質に関する事柄について、幅広く記述しています。また、パラメトリックリリースや製造工程において品質管理するという考え方も議論されています。

JPもGMPや、ICHのQトリオの考え方を取り入れ、広く医薬品の品質に関する記述も積極的に取り入れていくべきなのか。あるいは従来のように、厳格に範囲を守っていくべきなのか。ご意見がありますか。

早川 医薬品各条そのものに、取り込むのは難しいと思います。

あとは通則や参考情報をどう活用してそれらの考え方を盛り込むかということですが、具体的にJPでも、通則にパラメトリックリリースの考え方を適用し、製造工程中でコントロールでき、品質がJPに適合することを恒常的に保証される場合には最終規格の一部は必ずしも実施しなくてもいいとしています。あるいは、製薬用水の管理など、参考情報でGMP関連の話徐徐に取り込んできております。

先ほどEPのPRODUCTIONの項の紹介がありましたが、このように製造上留意すべき点と関係するICHガイドラインなどを引用しながら示すというのはどうでしょうか。

柘植 二つの事例があります。まずは製剤総則の改正案で、今まで散剤と顆粒剤の定義を粒度で分けていましたが、今改正では、散剤は粉末状、顆粒剤は粒状に変更して、散剤・顆粒剤の承認規格にあった粒度規定を削除しています。すなわち、ふるいでふるう承認規格を削除しましたから、今度は、顆粒剤の造粒工程をオンラインのレーザー回折で工程管理しても製品出荷できるという

ことです。これはICH Q8のPAT (Process Analytical Technology) の実践にははかばかありません。

もう一つは悩ましい話ですが、非無菌製剤の微生物学試験について、製剤通則の中に「無菌でない製剤であっても微生物による汚染を避け、必要に応じて微生物限度試験を適用する」という文章が入っています。この意味合いは、例えば吸入剤、あるいは液剤の一部で、製剤開発段階で検討し、規格及び試験方法の中にこの内容を入れてくださいと言い、一方でGMPの管理をきちんとしていけば、規格設定しなくてもいいだろうということも含んでいます。ところがこれでは企業から考えると、GMPで管理するのか、製剤開発の段階で規格に入れるのか、入れないのか分かりません。悩ましいところです。製剤総則の改正案でパブリックコメントを求めると、必ずこの話が出てきます。

川西 一般論として参考情報などに取り入れるという方法、もう一つは一般試験法にそのような記述を入れるなど、いろいろな方法はあるかと思います。

しかし、あくまで規格及び試験法だけという書き方だと、品質管理の考え方ではかえって不自由になるケースもあろうかと思えます。そのへんはこれから知恵を働かせなくてはならないところです。

柘植 今の微生物限度試験の話、実はICH Q6Aに書いてあります。結果としては、ICHをどうやってJPに取り込んでいくかという話です。

早川 これからとてもたいへんだと思うのは、製造販売承認の時代になったので、製剤を薬局方にどうやって載せていくかということが非常に大きな課題になるということです。製剤は、有効成分は同じでも各社それぞれの工夫によって製造されるものなので、果たして同じ各条の中に、どこまで何を織り込むのかというのは、これからの大きな課題で、かつ難しい問題だと思います。

先ほど出ていたICHが新しい方向でいこうとしているのは、必ずしも原薬の問題ではなくて、最終的には製造販売承認の中にある製剤をどう見るかということですから、これから相当知恵を絞らないといけません。

本来は、原薬だと今のJPの作り方、すなわちフル規格に近いかたちで、原薬として何を留意して、どうアプローチすればいいかというのは結構わかるような仕掛けになっています。しかし製剤は、どうやってJPの中に標準化していくのか、規範を示していくのか、大きな課題だと思います。

柘植 先ほどもお話ししましたように日本の製販業がGQP管理をする必要のある外国製造業者は1600を超えています。JPを使う必要のある人は日本語がわかる人たちばかりではないので、JP和文版と英文版を同時に

出すという工夫もしていただきたいです。できればパブリックコメントも英文を出せば、海外からいろいろな意見がきてよいと思います。

◎◎利用者の視点や国際的な視点も考慮したJPへ

司会 最後に、JPの将来展望について、一言ずつお願いします。

早川 JPが目指すところは、どの時代においても優良な医薬品を医療の場に供給することを目的にして、品質を適正に確保するための公的な規範書として、科学的に高水準で公共性に優れ、各方面に広く活用され、かつ世界に通用する薬局方だと思います。

その活用の状況、目指すべき活用法に関しては、行政側では承認審査での品質審査の基準、また監視指導での品質確保の標準書として、製薬企業では、医薬品開発における品質規格の科学的、技術的水準を示すものとして活用されることが、期待されると思います。

また教育現場では、薬学教育の品質に関する基本書、医療現場では医薬品の品質に関する情報集として、一層利用されることが期待されます。

今後の役割の一つですが、後発医薬品の利用促進の観点から、後発医薬品の品質確保のための公的基準書としての役割が、ますます重要になってくると思います。それから、保健医療上重要な医薬品を収載することで、保健医療上重要な医薬品を規定するものとの位置づけを、更に確立していくことが必要になるのだらうと思います。

今回は第十六改正ですが、厚生労働省、PMDA、研究者、教育関係者、企業関係者、医療従事者、公的法人、その他の専門家にご協力していただいて、目的の実現を目指して、多くの英知と献身的努力の結晶として作成されようとしています。関係者の皆様に心からの敬意と感謝の意を表したいと思います。

しかし、JPは絶えず進化し続ける必要があります。より優れたJPに向けての新たな歩みがすでに開始されていると思います。今後とも、最初述べました5本の柱は変わらないだらうと思いますが、それを堅持しつつ、それを基本にしながら、各方面の変わらないご尽力をいただいて、前に向かって進みたいというのが、私の立場からのメッセージです。

川西 私がJPを見て感じていることは、ユーザーの立場に立つという発想が少し欠けていると思う部分があることです。法律に準じた薬の規範書であるために、それが制約になって、いざJPを座右において参照しようと思うと、これだけではわからないことが色々あると思います。これからJPの国際的なポジションなどを本

気になって考えるならば、使う側にとって使いやすくするという要素を入れることについて、もう少し積極的になってはどうかと思います。

柘植 PDGの国際調和が進化したときに、International Pharmacopoeiaとして共通化できる部分、例えば概念や一般試験法、添加物といった部分と、もう一つは日本の文化を反映した医薬品という部分などが明確に区別できるようになってくると思います。

その場合、International PharmacopoeiaにJP全部が吸収されるのではなく、現在のブラックダイヤモンド部分のように、日本の文化を反映している部分は残るといえます。そういう意味で次のステップは、そういうことを意識しながら分けけていくことが非常に大事な作業なのではないかと思っています。

早川 国際化について、一言で言えば、是々非々なんだろうと思います。もう一つは単に合わせていくということではなくて、日本のほうから自分たちの、たとえば一般試験法、Methodologyなりを持って行って、それがPDGの中で認知され、利用されるというかたちの一種の国際貢献というか、JPの国際化という方向もあるべきだと思います。

一方、ユーザーフレンドリーを考えると、先ほど私が申し上げたすべての関係者がユーザーなんです。そのなかでコンセプトがわかりやすいということがすごく大事だと思うし、書いているスタイルもわかりやすいということが大事だと思います。たとえば一般試験法の並べ方を変更し、一部二部の組み直しなど、それなりの努力はしてきました。

だからもう一度、JPの基本コンセプトを明確にし、再確認しながら、更に改善策があればむしろ指摘していただき、そこが改善目標になるだらうと思います。

川西 例えば国際的な視点では、PDGなどで海外のメンバーからよく質問をうけるJPの作成要領の英語バージョンを作成してはどうでしょうか。JP独特の方針を理解するのによいですし、国際的にみたらユーザーフレンドリーなことかと思っています。

それから、余裕があればJPTIのような書籍も充実させるとよいですね。言うはやさしいけれどもなかなか苦しいところですけど。

早川 なかなかどうしても個人的なボランティアの度合いが増えていくみたいな話になりますね。機構の基準課にもっと人を増やして、予算を増やして（笑）、そういう体制強化が望まれます。

司会 本日は貴重なご意見をありがとうございました。

《出席者紹介》

川西 徹：国立医薬品食品衛生研究所薬品部長
1978年 東京大学大学院薬学系研究科修士課程修了（1986年薬学博士）
1978年 国立衛生試験所安全性生物試験研究センター薬理部研究員
1991年 国立衛生試験所安全性生物試験研究センター病理部室長
1995年 国立衛生試験所生物薬品部室長
2002年 国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部長
2006年 国立医薬品食品衛生研究所薬品部長

早川 堯夫：近畿大学薬学総合研究所長
1974年 大阪大学大学院薬学研究科博士課程修了，薬学博士
1991年 国立衛生試験所生物薬品部部長
2002年 国立医薬品食品衛生研究所副所長
2003年 薬事食品衛生審議会委員，日本薬局方部会部会長など（現在に至る）
2005年 （独）医薬品医療機器総合機構顧問
2007年 大阪大学医学部未来医療センター招聘教授（現在に至る）
2007年 近畿大学薬学総合研究所特任教授
2008年 現職

柘植 英哉：日本製薬団体連合会薬局方委員会委員長
1980年 名古屋市立大学大学院薬学研究科博士課程修了，薬学博士
1980年 旧第一製薬㈱総合研究所製剤研究センター
1987年 米国ユタ大学薬学部留学
2000年 旧第一製薬㈱製剤技術研究所大阪製剤技術センターセンター長
2006年 日本製薬工業協会・品質委員会 GMP 部会副部会長
2007年 (株)東京医薬品工業協会・局方委員会委員長
2007年 現職（第一三共㈱品質保証部）

寺尾 允男：財団法人日本公定書協会会長
1964年 東京大学大学院化学系研究科薬学専門課程博士終了，薬学博士
1971年 東京大学助教
1979年 国立衛生試験所放射線化学部長
1989年 国立衛生試験所機能生化学部長
1991年 国立衛生試験所薬品部長
1995年 国立衛生試験所（国立医薬品食品衛生研究所）所長
2000年 財団法人日本公定書協会会長
2003年 内閣府食品安全委員会委員
2006年 現職

