

Pharm. Bull., 32 (5) 796-800 (2009)

- 76)山口照英：開発戦略と研究の流れ、考え方。「先端バイオ医薬品の評価技術」 シーエムシー出版 (2010)
- 77)山口照英：バイオ後続品の開発における品質・安全性・有効性評価の留意点と承認申請。「先端バイオ医薬品の評価技術」 シーエムシー出版 (2010)
- 78) 瀧野裕之, 川原信夫, 木内文之：生薬ソヨウの成分含量測定法とペリルアルデヒドの安定性の検討について. 生薬学雑誌, 64 (1) 7-14 (2010).
- 79)C. K. Brown, L. Buhse, H. Friedel, S. Keitel, J. Kraemer, M. Morris, M. Stickelmeyer, C. Yomota and V. P. Shah, FIP Position Paper on Qualification of Paddle and Basket Dissolution Apparatus, *AAPS Pharm Sci Tech.* 10:924-927 (2009)
- 80)四方田千佳子、溶出試験－医薬品製剤の品質保証ツール、ファルマシア、45, 1201-1206、(2009)
- 81)宮田直樹、川崎ナナ、内田恵理子、蜂須賀暁子：日本薬局方の名称関連事項の科学的整備に関する研究、医薬品研究、40, 587-598(2009)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

厚生科学研究費補助金（医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
医薬品を巡る環境の変化に対応した日本薬局方の改正のための研究

分担研究総合報告書

局方国際調和の促進に関する研究

分担研究者 早川堯夫（近畿大学薬学総合研究所長）

協力研究者 掛樋一晃（近畿大学薬学部 教授）

協力研究者 原田重徳（(独)医薬品医療機器総合機構品質管理部基準課）

協力研究者 丸山良亮（(独)医薬品医療機器総合機構品質管理部基準課）

研究要旨

第十六改正日本薬局方の改正の5つの基本方針の1つに、医薬品規準のグローバル化に対応した国際化の推進がうたわれているところから、薬局方の国際調和及び規制当局による薬局方の国際間の受入れを推進するための研究を目的とした。すなわち、国際的動向も踏まえながら、局方において国際調和すべき項目を選定し、日米欧三薬局方による検討会議（PDG: Pharmacopoeia Discussion Group）活動を通じて三薬局方間の国際調和を進めるとともに、ICHQ4Bにおける活動をベースに薬局方国際調和案の各極規制当局による国際間受入れの推進に必要な事項と方策について検討した。

2007年度から2009年度にかけて6回のPDG及びICHQ4Bが開かれた。PDGでは、7項目の一般試験法及び5項目の医薬品添加物が新規に国際調和に至った。改定項目数は、一般試験法が8、医薬品添加物が11であった。これらは、2009年3月、2009年9月に日本薬局方（JP）に収載、もしくは、2011年3月、2012年9月に日本薬局方（JP）に収載予定である。しかし、エチルセルロースは日局に収載しない方針である。調和対象とされた全項目数に対する現時点までに国際調和した総計項目数は、一般試験法35項目中28項目、医薬品添加物62項目中40項目となった。薬局方国際調和のプロセスを改善するため、毎月の電話会議で作業課題の進捗確認を行い、その効果は顕著であると確認できたが、2009年7月以降はWebExを利用したWeb会議に切り替えて実施した。電話会議中に関連ファイルをモニター上で確認・操作できて有用である。また、PDG関連情報を、共通のWeb siteに保管して利用することに合意し、Web siteの開発を進めることとされた。

薬局方間で国際調和した項目を各極規制当局が受入れるための活動（ICHQ4B）については、その遂行・推進に必要な事項と方策を定めたICHQ4BガイドラインがICH Step 4に達した。また、Q6A関連11項目のうち、2009年度までに、強熱残分試験法がstep5、溶出試験法の本体部分がstep4、崩壊試験法がstep4、無菌試験法がstep4としてそれぞれ合意に達した。なお、製剤均一性試験法は一部、FDAの合意が得られずstep4以前で足踏み状態、注射剤の採取容量試験法がstep4に合意済みであるがUSPで検討事項が残っている状態、微生物限度試験法もstep4に合意済みであるが菌名の変更があり検討中、注射剤の不溶性微粒子試験法もstep4に

合意済みであるがJPの一部記載の改正待ちである。Colourについては、未だPDGでの調和に至っていない、残されたQ4B評価対象項目となっている。一方、Q4B評価対象品目の拡大が提案され、新たに取り上げられることとなった5項目のうち、錠剤の摩損度試験法がstep4、キャピラリー電気泳動法がstep2、SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動法がstep4、粒度測定法:ふるい分け法がstep2としてそれぞれ合意に達した。また、Q4B/PDG間のプロセスを改善するための方策やさらなるQ4B評価対象品目の拡大が提言されている。

科学技術等の進歩を受けて既存のPDG国際調和文書に関する改定が溶出試験法及び製剤均一性試験法の2項目、医薬品添加物2項目について提案され、各局方からのコメントを吟味した結果、一般試験法については方向性が定まりCPも指名された。また、PDGに新規調和項目としてQ4Bから提案された一般試験法やTri-PECから提案された医薬品添加物への対応に関してPDG内で検討された。一般試験法については、一部で優先順位が高いとされたChromatographyを調和項目とするか否かの検討を開始する前のfeasibility studyの段階である。添加物に関しては、将来の調和品目として保留し、現在は、当面の調和品目に集中すると結論された。

PDGではさらに、薬局方の国際調和に関連して、以下の検討課題が提案され、そのいくつかについては一定の結論を得た。(1)一般試験法の国際調和における解説的な部分の取り扱い、(2)EPのFRC(Functionality-related Characteristics)、(3)医薬品添加物の微生物限度試験、(4)システム適合性の要求項目、(5)Harmonization by provisions、(6)IR確認試験の取り扱い、(7)科学的で本質に係わるFAQ(Frequently Asked Questions)について三薬局方間で共通理解が得られるための措置と合意したFAQのWeb siteでの記載、(8)非調和箇所について該当局方に問い合わせる調査、(9)非調和箇所の表示に関するJP独自の立場と取り扱いの容認、(10)合意署名後のlocal requirementの変更後の対応など取り扱い方の合意とこれを盛り込んだPDG Working Procedures 改正案の作成開始、(11)金属不純物の純度試験に対するPDGの限定的関与の確認、(12)Glycerin及びPropylene Glycolの国際調和案の純度試験にDEG(Diethylene Glycol)及びEG(Ethylene Glycol)試験を設定する件に関して非調和項目とすることの合意、(13)オブザーバー追加(中国薬局方)提案への不合意、(14)容器の定義を含む貯法を非調和項目とすること。

JPは、以上の諸課題に関して、項目毎に対応策を検討し、必要に応じて、調査、情報収集、feasibility studyなどをふまえ、国際調和検討委員会で議論し、JPとしての立場、考え方、方向性を定め、これをPDG及びQ4Bで積極的に表明した。

A. 研究目的

医薬品規準のグローバル化に対応した国際化の推進がうたわれているところから、薬局方の国際調和及び規制当局による薬局方の国際間の受入れを推進するための研究を目的とする。

B. 研究方法

国際的動向も踏まえながら、局方において国際調和すべき項目を選定し、日米欧三薬局方による検討会議(PDG:Pharmacopoeia Discussion Group)活動を通じて三薬局方国際調和を進めるとともに、ICHQ4Bにおける活動をベースに薬局方国際調和案の各極規制当局による国際間受入

れの推進に必要な事項と方策について検討する。

C. 研究結果

1. 薬局方検討会議(PDG)及び薬局方間で国際調和した項目を各極規制当局が受入れるための活動(ICHQ4B)に関する専門家会議の開催について

日米欧三薬局方による検討会議(PDG)及び ICHQ4B 専門家会議は、19-21 年度で下記の 6 度開催された。こうした会議の合間には、電話会議や普段のメール等でのやりとりを通じて活動を続けている。

- (1) PDG/ICHQ4B ブリュッセル会議：2007 年 5 月 7 日～10 日、ブリュッセル、ベルギー
- (2) PDG/ICHQ4B 横浜会議：2007 年 10 月 28 日～11 月 1 日、横浜、日本
- (3) Portland 会議：2008 年 6 月 1 日～5 日、Portland, Oregon, USA
- (4) Brussels 会議：2008 年 11 月 9 日～13 日、Brussels, Belgium
- (5) PDG 横浜会議：2009 年 6 月 7 日～11 日、横浜、日本
- (6) PDG St. Louis 会議：2009 年 10 月 26 日～29 日、St. Louis, Missouri, USA

2. PDG における国際調和の合意署名：署名年月(日局収載予定年月)について

PDGにおいて国際調和の署名がなされた新規項目、改定項目、誤記訂正、PDG調和手順書の改定及び調和対象とされた全項目数に対する現時点までに国際調和した総計項目数は以下のとおりである。

なお、新規項目、改定項目、誤記訂正については、署名年月及び日局収載予定年月を示した。後者は括弧内に記載している。

(1) 新規項目

① 一般試験法

- ・ Bulk and tapped density of solids (かさ密度及びタップ密度測定法)：2007.5(2009.3)
- ・ Gas pycnometric density of solids (粉体の粒子密度測定法)：2007.5(2009.3)
- ・ Powder fineness (粉体の細かさの表示法)：2007.5(2009.3)
- ・ Porosimetry and pore size distribution of solids by mercury porosimetry (—)：2007.5 (—)
- ・ Characterization of crystalline and partially crystalline solids by X-ray powder diffraction (粉末 X 線回折測定法)：2007.10(2011.3 予定)
- ・ Laser light diffraction (レーザー回折法による粉体粒度測定法)：2008.11(2011.3 予定)
- ・ Water-solid Interaction (固体-水間の相互作用：吸・脱着等温線と水分活性の測定)：2009.10(2012.9. JP16 第一追補収載予定)

② 医薬品添加物

- ・ Sucrose (精製白糖)：2007.10(2011.3 予定)
- ・ Magnesium Stearate (ステアリン酸マグネシウム)：2008.6(2011.3 予定)
- ・ Polysorbate 80 (ポリソルベート 80)：2008.6(2011.3 予定)
- ・ Stearic Acid (ステアリン酸)：2008.6(2011.3 予定)
- ・ Carmellose(カルメロース)：2008.11(2011.3 予定)

(2) 改定項目

① 一般試験法

- ・ Particle size distribution by analytical sieving (粒度測定法): 2007.5(2009.3)
(改定内容: USP 標準ふるいの目開き寸法の単位を改定)
 - ・ Disintegration (崩壊試験法): 2007.10(2009.3)
(改定内容: 補助盤の切り込み深さ寸法を改定)
 - ・ Sterility (無菌試験法): 2007.10(2009.3)
(改定内容: 2002.9 調和署名時の非調和 11 箇所をすべて解消)
 - ・ Microbial Enumeration Tests (微生物限度試験法・生菌数試験): 2008.6(2009.3)
(改定内容: Negative control の記載箇所を追加)
 - ・ Test for Specified Micro-organisms(微生物限度試験法・特定微生物試験): 2008.6(2009.3)
(改定内容: ①菌の命名、②Clostridia の試料採取法、③XLD 培地の鑑別菌 E. coli 削除、
④Negative control の追記)
 - ・ Bulk Density and Tapped Density of Powders (かさ密度及びタップ密度測定法): 2008.6
(2009.9)
(改定内容: タップ密度測定法(第3法)試験の繰り返し数を3回と規定)
 - ・ Dissolution (溶出試験法): 2008.11(2009.3)
(改定内容: Non-pulsated flow を規定、署名ページの Residual Differences 欄の記載整備)
 - ・ Bacterial Endotoxins Test (エンドトキシン試験法): 2008.11(2011.3 予定)
(改定内容: ①規格値:M の定義の明確化、②光学的測定法:4項目、③ゲル化法:半定量試験の判定基準を限度試験と整合させる)
- ② 医薬品添加物
- ・ Corn Starch (トウモロコシデンプン): 2007.10(2011.3 予定)
(改定内容: 偏光顕微鏡による確認試験法を改定)
 - ・ Potato Starch (パレイシヨデンプン): 2007.10(2011.3 予定)
(改定内容: 偏光顕微鏡による確認試験法を改定)
 - ・ Wheat Starch (コムギデンプン): 2007.10(2011.3 予定)
(改定内容: 偏光顕微鏡による確認試験法を改定)
 - ・ Benzyl Alcohol (ベンジルアルコール): 2008.6(2011.3 予定)
(改定内容: 純度試験の GC 条件、溶状を非調和)
 - ・ Lactose, Anhydrous (無水乳糖): 2008.6(2009.9)
(改定内容: 純度試験(酸又はアルカリ)のフェノールフタレイン色調)
 - ・ Lactose, Monohydrate (乳糖水和物): 2008.6(2009.9)
(改定内容: 純度試験(酸又はアルカリ)のフェノールフタレイン色調)
 - ・ Talc(タルク):2008.6(2011.3 予定)
(改定内容: アスベスト不含の規定の仕方、純度試験(Ca)の標準溶液濃度)
 - ・ Methyl Parahydroxybenzoate (パラオキシ安息香酸メチル): 2009.6(2012.9. JP16 第一追補収載予定)
(改定内容: 純度試験の TLC を HPLC に変更、定量法の滴定を HPLC に変更)
 - ・ Ethyl Parahydroxybenzoate (パラオキシ安息香酸エチル): 2009.6(2012.9. JP16 第一追補収載予定)
(改定内容: 純度試験の TLC を HPLC に変更、定量法の滴定を HPLC に変更)

- Propyl Parahydroxybenzoate (パラオキシ安息香酸プロピル): 2009.6(2012.9. JP16 第一追補収載予定)
(改定内容: 純度試験の TLC を HPLC に変更、定量法の滴定を HPLC に変更)
- Ethylcellulose(エチルセルロース): 2009.6(日局に収載しない)

(3) 誤記訂正

① 一般試験法

- Sterility (無菌試験法): 2008.6(2009.3 予定)
(訂正内容: ①前書きの最下文を削除、②Table 2.6.1.-3.に前書きを追加)
- Sterility (無菌試験法): 2008.11(テキスト変更なし)
(訂正内容: 署名ページの Local requirements 欄の記載整備)
- Microbial Enumeration Tests (微生物限度試験法: 生菌数試験): 2009.6(2011.3. JP16 収載予定)
(訂正内容: 菌名の変更)
- Sterility (無菌試験法): 2009.6(2011.3. JP16 収載予定)
(訂正内容: 菌名の変更)
- Bulk and Tapped Density (かさ密度及びタップ密度測定法): 2009.6(2011.3. JP16 収載予定)
(訂正内容: ①装置 2; 寸法の変更 ②装置 3; 試験条件の追加 ③記号の変更)
- Bacterial Endotoxins Test (エンドトキシン試験法): 2009.10(2011.3. JP16 収載予定)
(訂正内容: ①LAL 試薬の認証要件を削除 ②LAL 試薬の区分 ③EP の Local requirements)
- Capillary Electrophoresis (キャピラリー電気泳動法): 2009.10(変更なし)
(訂正内容: 記号の変更)

② 医薬品添加物

- Povidone (ポビドン): 2007.5(2011.3 予定)
(訂正内容: 2-pyrrolidone に対する純度試験法の HPLC カラムを訂正)
- Povidone (ポビドン): 2008.6(2011.3 予定)
(訂正内容: 純度試験(ギ酸)の HPLC カラムの記載)
- Magnesium Stearate (ステアリン酸マグネシウム): 2008.11(2011.3 予定)
(訂正内容: 純度試験(ステアリン酸・パルミチン酸含量比): システム適合性(再現性)繰り返し数を「6 回」と記載)
- Polysorbate 80 (ポリソルベート 80): 2009.10(2012.9. JP16 第一追補収載予定)
(訂正内容: 用語の変更)

(4) PDG 文書

- Working procedures of the pharmacopoeial discussion group (PDG) (PDG 調和手順書)の改定: 2007.10
(改定内容: 改定内容に応じて、迅速に改定できる手順を規定)
- Working procedures of the pharmacopoeial discussion group (PDG) (PDG 調和手順書)の改定: 2007.10
(改定内容: 改定内容に応じて、迅速に改定できる手順を規定)

(5) 国際調和した総計項目数／全項目数

- ① 一般試験法： 28 項目／35 項目
- ③ 医薬品添加物： 40 項目／62 項目

3. PDG プロセス改善

- (1) 薬局方国際調和のプロセスを改善するため、各局担当者が毎月電話会議で進捗確認し、PDG 関連情報をオンライン上で保管利用する方法を開発することとされた。(2008.6)
- (2) 月次電話会議による効果が確認できた。また、PDG 関連情報を共有するサーバーを EP に設置することとされた。(2008.11)
- (3) 毎月の電話会議で作業課題の進捗確認を行っているが、2009年7月以降は WebEx を利用した Web 会議に切り替えて実施した。電話会議中に関連ファイルをモニター上で確認・操作できて有用である。
- (4) PDG 関連情報を、共通の Web site に保管して利用することに合意し、Web site の開発を進めることとされた。

4. 薬局方間で国際調和した項目を各極規制当局が受入れるための活動 (ICHQ4B) について

薬局方間で国際調和した項目を各極規制当局が受入れるための活動 (ICHQ4B) では、まず、ICHQ4B ガイドライン“EVALUATION AND RECOMMENDATION OF PHARMACOPOEIAL TEXTS FOR USE IN THE ICH REGIONS”と題するガイドラインが約4年間の検討の結果、2007年11月に ICH Step 4 に達した。このガイドラインに示された手順によって各極規制当局が PDG での個別の試験法等に関する調和国際文書を受入れるかどうか検討する。受入れ可能となれば、Q4B ガイドラインの Annex として添付されることになる。検討対象は Q6A で示された11項目の一般試験法及び新たに Q4B 評価対象とされた5項目の一般試験法である。そのうち、2007年度から2009年度における調和済み項目の Q4B 評価、すなわち各 Annex については、以下に示すような状況あるいは進捗があった。Q6A 関連 11 項目のうち、Colour については、依然 PDG での調和にさえ至っていない。新たに Q4B 検討対象に拡大された5項目のうち3項目については Q4B 評価が行われた。Bacterial Endotoxins test 及び Bulk and Tapped Density については、Q4B 評価資料を作成することとされた。また、新たに Q4B/PDG 間のプロセス改善に向けて進捗があった。Q4B 評価対象についてはさらなる拡大が検討され、選定作業が開始された。さらに PDG 未調和の5項目の PDG 調和を依頼しており、PDG の検討課題となっている。

(1) 調和済み項目の Q4B 評価

- ① Dissolution (溶出試験法)： Q4B は、2005.8 調和文書 (Rev.1) を評価し、step 4 に sign-off した (2009.10)。2008.11 調和文書 (Rev.2) (フロースルーセル法で脈流のない装置の使用を追加規定) の内容は、Q4B で step 4 の評価を行うために、各薬局方の正式テキストを提出することとされた (日局は 2010 年 3 月に一部改正で告示する予定)。別に、回転バスケット法に使用する網の mesh size 範囲を変更することの検討を始めた。
- ② Disintegration (崩壊試験法)： Q4B は step 4 に sign-off した (2009.6)。
- ③ Uniformity of dosage units (製剤均一性試験法)： Q4B は、step 2 に sign-off した (2008.11)。Q4B で step 4 合意されるために、PDG は、T 及び W-bar の定義に合意できたが、2% exemption (25 mg/25% の閾値に達しない場合でも、有効成分の濃度の RSD が 2% 以下であれば質量偏差試験を採用できる) は FDA の合意が得られていない。
- ④ Microbiological quality (微生物限度試験法)： Q4B は、2005.11 調和文書及び 2008.6 調和

文書(Rev.1)の内容を評価し、step 4 に sign-off した(2008.11)。生菌数試験の Correction (菌名の変更)が、Q4B に伝えられた。

- ⑤Test for extractable volume of parenteral preparations (注射剤の採取容量試験法): Q4B は、2004.6 調和文書(Rev.1)を評価し、Step 4 に sign-off した(2008.6)。USP は、用時溶解して用いる注射剤に対する記載について検討を始めた。
- ⑥Test for particulate contamination: sub-visible particles (注射剤の不溶性微粒子試験法): Q4B は、2004.6 調和文書(Rev.1)を評価し、Step 4 に sign-off した(2008.6)。JP は、微粒子試験用水の定義として「0.45 μ m 以下の MF でろ過する」を記載するように改正する(2011.3. JP16 収載予定)。
- ⑦Residue on ignition/Sulphated ash (強熱残分試験法): Q4B は、Q4B は 2005.8 調和文書(Rev.2)を評価し、step 4 に sign-off した(2007.10)。現在は Step5 である。
- ⑧Sterility (無菌試験法): Q4B に各薬局方の正式テキストを提出し、Q4B は step 4 に sign-off した(2009.6)。
- ⑨Analytical Sieving (粒度測定法:ふるい分け法): Q4B は、2007.5 調和文書(Rev.1)を評価し、step 2 に sign-off した(2009.10)。Q4B は、評価結果を PDG に送付した。
- ⑩Tablet Friability (錠剤の摩損度試験法): Q4B は、2004.2 調和文書を評価し、step 4 に sign-off した(2009.10)。
- ⑪Capillary Electrophoresis (キャピラリー電気泳動法): Q4B は、2002.9 調和文書を評価し、step 2 に sign-off した(2009.10)。Q4B は、評価結果を PDG に送付した。
- ⑫Polyacrylamide Gel Electrophoresis (SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動法): Q4B は、2007.5 調和文書を評価し、step 4 に sign-off した(2009.10)。

(2) 残りの Q4B 評価対象項目

- ①Bacterial Endotoxins test (エンドトキシン試験法): PDG は、2009.10 調和文書(Rev.1-Corr.1)に基づき、Q4B 評価資料を作成することとされた。
- ②Colour (Instrumental method)(一): EP は、Fab 表色系を溶状試験(色調)に適用する Stage 3 rev 案を作成することとされた。
- ③Bulk and Tapped Density (かさ密度及びタップ密度測定法): PDG は、2008.6 調和文書(Rev.1)に基づき、Q4B 評価資料を作成することとされた。

(3) Q4B/PDG 間のプロセス改善

- ①USP は、Q4B/PDG 間のプロセスを改善するため、相互連絡の促進、正式な交信方式、関連情報のオンライン共有を提案した。(2008.11)
- ②MHLW/JP は、Q4B 内で電話会議等を開催すること、PDG/Q4B 間で正式な文書を発行すること、PDG/Q4B 間で関連情報をウェブサイト保管することに、賛成することとされた。
- ③Q4B/PDG 間で、評価項目について正式に交信する場合、OCD (Official Communication Document)に記入して行うこととされた(2009.10)。
- ④PDG は、Q4B が開発する IT 文書管理で Q4B-PDG 関連資料を保管するコンセプトを支持した。
- ⑤Q4B は、評価項目の status 表である ATT (Annex Tracking Table)を定期的に更新し、PDG に提供することとされた。

(4) Q4B 評価対象の拡大

- ①Q4B の評価対象を Q6A 関連試験法から拡大し、5 項目 (Tablet Friability /Bulk Density and Tapped Density /Analytical Sieving /Capillary Electrophoresis /Polyacrylamide Gel Electrophoresis) を新たに対象とすることとした。(2008.11)
- ②Q4B は、今後 PDG で国際調和を検討してほしい試験法 5 項目 (Chromatography /Heavy Metals /pH /Spectrophotometry including NIR /Water Determination) を提案した。(2008.11)
- ③Q4B は、評価対象をさらに拡大し、これまで調和された試験項目のうち、2 項目 (Powder fineness、Porosimetry by Mercury Intrusion) 以外の 10 項目から選定する作業を開始した (2009.10)。
- ④Q4B は、これまでにまだ調和されていない試験法 5 項目の調和を PDG に依頼した (2009.6)。PDG は、Q4B から提案された 5 項目のうち、Chromatography を最優先の項目とし、新規調和項目への採択の可否について検討を開始することを了承した (2009.10)。

5. PDG 調和文書の改定

下記のように各局方から PDG 調和文書の改定が提案され、PDG で採否が検討された。

(1) 一般試験法

- ①Dissolution (溶出試験法) : JP は Q 値の判定基準について改正提案した (2009.2.3) が合意が得られず、一方、USP の改正提案 (basket mesh size) は採択され、USP が CP に指名された (2009.6)。
- ②Uniformity of dosage units (製剤均一性試験法) : USP は、質量偏差試験で規定している W bar (個々の質量の平均値) の定義を改定することを提案し、(2008.10.16)、EP の改正提案 (2009.5.18) を含めて採択され、USP が CP に指名された (2009.6)。
- ③Microbiological examination of non-sterile products (微生物限度試験法) :
 - ・Test for specified micro-organisms (特定微生物試験) : JP 及び EP は、試験菌の名称、試料調製法、培地の鑑別特性を改定することを提案し、採択された (2008.6)。
 - ・Microbial enumeration tests (生菌数試験) : EP は、陰性対照の記載を改定することを提案し、採択された (2008.6)。

(2) 医薬品添加物

- ①Benzyl Alcohol (EP) : 純度試験 (類縁物質) のガスクロマトグラフィー条件を改定する。2008.6 採択 (Stage 2)
- ②Lactose, Anhydrous (EP) : Rev.3 (異性体比の GC カラムをキャピラリー、微生物限度試験を規定) の Stage 3 案に対して、JP 及び USP はコメントし、EP が検討中。
Rev.4 (滴定終点のフェノールフタレイン色調) は、EP が Stage 5A 案を作成。2008.6 採択。
- ③Lactose, Monohydrate (EP) : Rev.2 (滴定終点のフェノールフタレイン色調) Stage 5A 案を作成。2008.6 採択。
- ④Parabens of Methyl, Ethyl, Propyl and Butyl (EP) : Rev.1 (純度試験 (類縁物質) の TLC 法及び定量法の滴定法をいずれも HPLC 法に変更) の Stage 3 案に JP 及び USP はコメントし、EP が検討中。
- ⑤Sodium Starch Glycolate (USP) : 定量法 (前処理条件) の改定 (Rev.2) を提案 (次回 PDG 会議 2008.6 で採否予定)。

- ⑥Talc (EP): アスベスト試験を非調和とし、Ca 試験を改定する Rev.1 を検討中。
- ⑦Review of excipient monographs including test for microbial contamination in order to harmonize corresponding attribute (EP): 微生物限度試験法の国際調和に伴って、調和済み各条品目に微生物限度試験を追加する改正提案があったが、品目毎に、設定する根拠、データに基づく判定基準値、特定微生物の種類等の資料を添えて提案することとされた。
- ⑧Povidone (JP): 純度試験の HPLC 条件などを改正する提案が採択され、JP が CP に指名された。(2008.11)

6. PDG に新規調和項目として Q4B や Tri-PEC から提案された事項への対応

(1) 一般試験法

JP は、Chromatography を調和項目として可否の検討を開始する前に、三薬局方の専門家が face-to-face で協議することを提案した。その結果、まず、Chromatography の相違点と論点が明確となる資料を三薬局方それぞれが作成し、それを基に、次回 PDG 会議で、相違点を解消した試験法を起案するための専門家会議をどのように開始するかについて協議することとされた(2009.10)。

(2) 医薬品添加物

Tri-PEC から提案された新規調和候補品目リストについて、三薬局方は次の優先品目を報告した。

JP: 氷酢酸、カルナウバロウ、セタノール、クエン酸ナトリウム水和物、D-ソルビトール

USP: IPEC の優先品目 (Sorbitol and Sorbitol Liquid, Xylitol, Sodium Citrate Dehydrate, Cetyl Alcohol, Acetic Acid (100%), Dextrin) に同意する。

EP: Isomalt

結論は、将来の調和品目として保留し、現在は、当面の調和品目に集中することとされた。

7. 薬局方の国際調和に関する検討事項

上記で述べた事項以外で薬局方の国際調和に関して以下のような検討事項が挙げられている。JPは、項目毎に対応策を検討し、必要に応じて、調査、情報収集、feasibility studyなどをふまえ、JPとしての考え方、方向性を決めることとしている。

(1) 一般試験法の国際調和における解説的な部分の取り扱い

一般試験法の国際調和において、解説的な内容の部分をもどのように取り扱うか。

JP の見解としては、解説的な部分は必須でなく、調和すると規制の対象扱いとなるので、削除する方向で考えたい。

EP 及び USP の見解は、解説的な部分も有用であるので、ケース・バイ・ケースで対応することである。

現在、JP は、Water-solid interactions 及び Density of solids について、解説的な部分を必須な部分とそうでない部分に区別し、必須な部分だけを調和するように提案するべく検討中である。

(2) EP の FRC (Functionality-related Characteristics)

EP は、医薬品添加物の用途に応じた物性(機能性関連物性、FRC)を各条規格の中に Non-mandatory section として規定することを開始した。

EP は、これに伴って Hypromellose (国際調和での名称 Hydorxypropyl Methylcellulose)を

EP5.7 で改正し、調和試験項目の置換度と見かけ粘度を FRC 項に規定した。

国際調和で合意した試験項目を、合意署名表紙の表に脚注で記すことだけで、EP が Non-mandatory な FRC 項に規定することに問題はないかを、PDG の中で継続議論する。

医薬品添加物について、EP の他に USP も、FRC 試験項目を各条規格の中に Non-mandatory として規定する方向である。一方、JP は、Non-mandatory な FRC 試験項目は各条に規定しない方針である。

(3) 医薬品添加物の微生物限度試験

これまで国際調和した医薬品添加物は、微生物限度試験の項目は含んでいない。この理由は、微生物限度試験法が国際調和されていないためであった。

今回、三薬局方の微生物限度試験法が調和文書(2005.11)を反映した内容に改正されることに伴って、医薬品添加物の国際調和文書に微生物限度試験が提案されることになる。

JP は、原薬に対して日本薬局方の各条に微生物限度試験を規定していないことが原則であったが、必要に応じて設定の可否を判断していく方針である。

(4) システム適合性の要求項目

液体クロマトグラフィー及びガスクロマトグラフィーに対するシステム適合性の評価要求項目が、三薬局方で相違するため、医薬品添加物の国際調和において問題となっている。

JP の見解は、「分析法バリデーションが適切に実施されていることを EP, USP に確認することができれば、調和文書に『分析法バリデーションが成立している』等の適切な記載をすることで、システム適合性の評価要求項目は各薬局方に委ね非調和事項とする」こととする方針である。

(5) 試験法の国際調和: Harmonization by provisions

Water-solid interactions は、解説的な部分の記載について3局の見解が異なるため、項目別に各局方での収載を記載した調和表を署名ページに追加する Harmonization by provisions の提案が、EP から提出された。JP は、その提案を受け入れることとされた。

(6) 国際調和における IR 確認試験の取り扱い

赤外吸収スペクトル測定法による確認試験において、標準品のスペクトル又は参照スペクトルと比較する方法は原理的に同じであること、標準品及び参照スペクトルは各薬局方が適正に選定したものであり同等の判定結果が得られることなどから、IR 法による確認試験を harmonized attribute とし、標準品又は参照スペクトルにより確認することを調和テキストに記載し、また、各薬局方がどの確認方法を採用するかについても記載することとされた。

(7) 科学的で本質に係わる FAQ (Frequently Asked Questions) について三薬局方間で共通理解が得られるための措置と合意した FAQ の Web site での記載

EP は、国際調和した微生物限度試験法に対して受けた質問に対する EP の応答について、JP 及び USP にコメントを求め、三薬局方で回答を調和することを提案した。これをうけて JP は、科学的で本質に係わる FAQ については、三薬局方間で共通理解が得られるよう、前向きに進める方針であることを表明した。その後、国際調和した微生物限度試験に対する EP の質疑応答 FAQ 案は 3 局で合意される情勢となった。合意した FAQ は、署名する形式はとらないが、各局の Website に掲載できること、日本国内の Q&A についても、必要に応じて、他局にコメントを求めて 3 局で合意した内容とすることとされた。このように国際調和した試験法に対する質疑応答 FAQ は、三薬局方で合意すれば、各局の Web site に掲載できることとされたが、JP は、その Web site に「三薬局方で合意された FAQ である」旨を記載しないよう要請し、合意された(2009.6)。そのような Q&A は本省から通知されるものであり、Web site を見た JP ユーザーが日

本にも自動的に適用されると誤解しないためである。

(8) 非調和箇所について該当局方に問い合わせる調査

各条品目について、調和テキストとの非調和箇所を削減するために、当該品目の CP は 3 局のテキストを調和テキストと照合し、非調和箇所について該当局方に問い合わせる調査を開始した。

(9) 非調和箇所の表示に関する JP 独自の立場と取り扱いの容認

各局方テキストに、調和テキストからの non-harmonized 箇所(三薬局方で相違あり)、local requirement 箇所(一薬局方だけ記載あり)及び削除箇所を、それぞれ区別して表示することに JP は同意した(2009.10)。ただし、削除箇所について、日局本文(法律の扱い)に記載又は表示することは困難であること、及び参考情報(行政通知の扱い)には記載できることを説明し、PDG に受け入れられた(2009.10)。

(10) 合意署名後の local requirement の変更後の対応など取り扱い方の合意

一薬局方だけの非調和箇所(local requirement)について、調和署名ページに署名した時点での情報を記載し、その後、Local requirements を変更する場合は、新規に別の調和署名ページを Appendix 4 として設定することで合意した。EP は、この合意に基づいて、PDG Working Procedures の改正案を作成することとされた(2009.10)。

(11) 金属不純物の純度試験に対する PDG の限定的関与の確認

重金属試験の代わりに個別金属を測定する方向性は良いが、現在の重金属試験法との関係、各条品目及び承認審査への影響、規格限度値の設定等、幅広い feasibility study が必要であることとされた。

USP 提案の<232>金属不純物の限度値には、各金属の許容限度値が記載されているので、PDG で調和する対象外であり、ICH の Q3 が担当する業務であるとの考えで合意した(2009.10)。ICH において、金属不純物のガイドラインを調和するため、新しいトピックとして Q3D が承認された(2009.10)。USP 提案の<233>測定法についても、PDG での協議を継続することとされた(2009.10)。

(12) Glycerin 及び Propylene Glycol の国際調和案の純度試験に DEG(Diethylene Glycol)及び EG(Ethylene Glycol) 試験を設定する件に関して非調和項目とすることの合意

USP は、FDA の勧告に応じて、Glycerin 及び Propylene Glycol の純度試験に DEG(Diethylene Glycol)及び EG(Ethylene Glycol)の試験を設定することを提案した(2009.6 及び 2009.10)。

JP は、意図的に混入されるものを特定して試験することは薬局方の趣旨ではなく、意図的な混入に対する対応は、薬事法上の課題であり、GMP を含めた行政措置で対応するのが適切であるとの最終判断を伝えた(2009.10)。

結論として、DEG 及び EG 試験は非調和項目とし、Glycerin 及び Propylene Glycol の調和を進めることとされた(2009.10)。

(13) オブザーバー追加(中国薬局方)提案への不合意

PDG のオブザーバーとして中国薬局方を加える USP 提案は、EP 及び JP に同意されなかった。PDG は、現在の課題解決を優先することとされた。

(14) 容器の定義

JP は、容器の定義が三薬局方で異なることを説明し、非調和項目とするか、要件を global style で記載し、各局方が該当する容器を規定するか選択することを提案した。EP は、貯法は

non-mandatory であるので、非調和項目とすることを提案し、合意された。

D. 結論

第十六改正日本薬局方の改正の5つの基本方針の1つに、医薬品規準のグローバル化に対応した国際化の推進がうたわれているところから、薬局方の国際調和及び規制当局による薬局方の国際間の受入れを推進するための研究を目的とした。すなわち、国際的動向も踏まえながら、局方において国際調和すべき項目を選定し、日米欧三薬局方による検討会議(PDG: Pharmacopoeia Discussion Group)活動を通じて三薬局方間の国際調和を進めるとともに、ICHQ4Bにおける活動をベースに薬局方国際調和案の各極規制当局による国際間受入れの推進に必要な事項と方策について検討した。

2007年度から2009年度にかけて6回のPDG及びICHQ4Bが開かれた。PDGでは、7項目の一般試験法及び5項目の医薬品添加物が新規に国際調和に至った。改定項目数は、一般試験法が8、医薬品添加物が11であった。これらは、2009年3月、2009年9月に日本薬局方(JP)に収載、もしくは、2011年3月、2012年9月に日本薬局方(JP)に収載予定である。しかし、エチルセルロースは日局に収載しない方針である。調和対象とされた全項目数に対する現時点までに国際調和した総計項目数は、一般試験法35項目中28項目、医薬品添加物62項目中40項目となった。薬局方国際調和のプロセスを改善するため、毎月の電話会議で作業課題の進捗確認を行い、その効果は顕著であると確認できたが、2009年7月以降はWebExを利用したWeb会議に切り替えて実施した。電話会議中に関連ファイルをモニター上で確認・操作できて有用である。また、PDG関連情報を、共通のWeb siteに保管して利用することに合意し、Web siteの開発を進めることとされた。

薬局方間で国際調和した項目を各極規制当局が受入れるための活動(ICHQ4B)については、その遂行・推進に必要な事項と方策を定めたICHQ4BガイドラインがICH Step 4に達した。また、Q6A関連11項目のうち、2009年度までに、強熱残分試験法がstep5、溶出試験法の本体部分がstep4、崩壊試験法がstep4、無菌試験法がstep4としてそれぞれ合意に達した。なお、製剤均一性試験法は一部、FDAの合意が得られずstep4以前で足踏み状態、注射剤の採取容量試験法がstep4に合意済みであるがUSPで検討事項が残っている状態、微生物限度試験法もstep4に合意済みであるが菌名の変更があり検討中、注射剤の不溶性微粒子試験法もstep4に合意済みであるがJPの一部記載の改正待ちである。Colourについては、未だPDGでの調和に至っていない、残されたQ4B評価対象項目となっている。一方、Q4B評価対象品目の拡大が提案され、新たに取り上げられることとなった5項目のうち、錠剤の摩損度試験法がstep4、キャピラリー電気泳動法がstep2、SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動法がstep4、粒度測定法:ふるい分け法がstep2としてそれぞれ合意に達した。また、Q4B/PDG間のプロセスを改善するための方策やさらなるQ4B評価対象品目の拡大が提言されている。

科学技術等の進歩を受けて既存のPDG国際調和文書に関する改定が溶出試験法及び製剤均一性試験法の2項目、医薬品添加物2項目について提案され、各局方からのコメントを吟味した結果、一般試験法については方向性が定まりCPも指名された。また、PDGに新規調和項目としてQ4Bから提案された一般試験法やTri-PECから提案された医薬品添加物への対応に関してPDG内で検討された。一般試験法については、一部で優先順位が高いとされたChromatographyを調和項目とするか否かの検討を開始する前のfeasibility studyの段階である。

添加物に関しては、将来の調和品目として保留し、現在は、当面の調和品目に集中すると結論された。

PDG ではさらに、薬局方の国際調和に関連して、以下の検討課題が提案され、そのいくつかについては一定の結論を得た。(1)一般試験法の国際調和における解説的な部分の取り扱い、(2)EP の FRC (Functionality-related Characteristics)、(3)医薬品添加物の微生物限度試験、(4)システム適合性の要求項目、(5)Harmonization by provisions、(6)IR 確認試験の取り扱い、(7)科学的で本質に係わる FAQ (Frequently Asked Questions)について三薬局方間で共通理解が得られるための措置と合意した FAQ の Web site での記載、(8)非調和箇所について該当局方に問い合わせる調査、(9)非調和箇所の表示に関する JP 独自の立場と取り扱いの容認、(10)合意署名後の local requirement の変更後の対応など取り扱い方の合意とこれを盛り込んだ PDG Working Procedures 改正案の作成開始、(11)金属不純物の純度試験に対する PDG の限定的関与の確認、(12) Glycerin 及び Propylene Glycol の国際調和案の純度試験に DEG(Diethylene Glycol)及び EG (Ethylene Glycol) 試験を設定する件に関して非調和項目とすることの合意、(13)オブザーバー追加(中国薬局方)提案への不合意、(14)容器の定義を含む貯法を非調和項目とすること。

JPは、以上の諸課題に関して、項目毎に対応策を検討し、必要に応じて、調査、情報収集、feasibility study などをふまえ、国際調和検討委員会で議論し、JPとしての立場、考え方、方向性を定め、これを PDG 及び Q4B で積極的に表明した。

E. 健康危機情報

なし

F. 参考文献

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kurachi S, Koizumi N, Sakurai F, Kawabata K, Sakurai H, Nakagawa S, Hayakawa T, Mizuguchi H: Characterization of capsid-modified adenovirus vectors containing heterologous peptides in the fiber knob, protein IX, or hexon. *Gene Ther.* 14, 266-274 (2007)
- 2) Kanayasu-Toyoda T, Suzuki T, Oshizawa T, Uchida E, Hayakawa T, Yamaguchi T: "Granulocyte colony-stimulating factor promotes the translocation of protein kinase Ciota in neutrophilic differentiation cells.", *Journal of Cell. Physiol.*, 211, 189-196(2007)
- 3) Mizuguchi H., Funakoshi N., Hosono T., Sakurai F., Kawabata K., Yamaguchi T., Hayakawa T. :Rapid construction of small interfering RNA-expressing adenovirus vectors on the basis of direct cloning of short hairpin RNA-coding DNAs. *Hum. Gene Ther.*, 18, 74-80 (2007)
- 4) Koizumi N., Yamaguchi T., Kawabata K., Sakurai F., Sasaki T., Watanabe Y., Hayakawa T., Mizuguchi H.: Fiber-modified adenovirus vectors decrease liver toxicity through reduced interleukin 6 production, *J. Immunol.*, 178(3):1767-73 (2007)
- 5) 早川堯夫:Biotechnology (品質)に関するガイドラインの動向について. 医薬品研究, 38(1),

- 14-23 (2007)
- 6) Sakurai F., Akitomo K., Kawabata K., Hayakawa T., Mizuguchi H.: Downregulation of human CD46 by adenovirus serotype 35 vectors, *Gene Ther.*, 14(11):912-9. (2007)
 - 7) Kawai H, Suzuki T, Kobayashi T, Ishii-Watabe A, Sakurai H, Ohata H, Honda K, Momose K, Hayakawa T., Kawanishi T.: Caspase Cascade Proceeds Rapidly After Cytochrome c Release From Mitochondria in Tumor Necrosis Factor- α -Induced Cell Death, *J Pharmacol Sci.* 103(2):159-167 (2007)
 - 8) 早川堯夫: 細胞基材の品質・安全性評価、バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp.51-67 (2007), エル・アイ・シー, 東京
 - 9) 早川堯夫、福永悟史: 感染性物質概論、バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp.125-150 (2007), エル・アイ・シー, 東京
 - 10) 早川堯夫: 生物由来製品の指定、バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp.249-261 (2007), エル・アイ・シー, 東京
 - 11) 早川堯夫: 製品の特性解析・品質規格及び安定性、バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp.265-284 (2007), エル・アイ・シー, 東京
 - 12) 川崎ナナ、早川堯夫: 糖鎖構造解析、バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp. 308-329 (2007), エル・アイ・シー, 東京
 - 13) 堤康央、石井明子、早川堯夫: 機能性人工タンパク質 バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp.369-378 (2007), エル・アイ・シー, 東京
 - 14) 早川堯夫: コンパラビリティ及び後続品の評価<概論>、バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp.381-399 (2007), エル・アイ・シー, 東京
 - 15) 永田龍二、早川堯夫: 非臨床における安全性評価ガイドライン、バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp.403-422 (2007), エル・アイ・シー, 東京
 - 16) 早川堯夫、安藤 剛: 細胞・組織利用医薬品等の品質及び安全性の確保、バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp.445-478 (2007), エル・アイ・シー, 東京
 - 17) 早川堯夫、前田大輔、水口裕之: 遺伝子治療用医薬品の品質、安全性等の確保、バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp.551-562 (2007), エル・アイ・シー, 東京
 - 18) 水口裕之、早川堯夫: アデノウイルスベクター バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp.563-577 (2007), エル・アイ・シー, 東京
 - 19) 石井明子、鈴木琢雄、川西 徹、山口照英、早川堯夫: 植物を用いた医薬品の現状と品質・安全性の確保、バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp.702-718 (2007), エル・アイ・シー, 東京
 - 20) Xin H, Kanehira M, Mizuguchi H, Hayakawa T., Kikuchi T, Nukiwa T, Saijo Y. : Targeted-Delivery of CX3CL1 to Multiple Lung Tumors by Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells*, 25(7):1618-26(2007)
 - 21) 早川堯夫: 品質に関するトピックの動向 (Quality Strategy Discussion). 医薬品研究、14、1199-1207(2007)
 - 22) 早川堯夫: バイオリジクス開発に関する規制と今後の動向. *PHARMASTAGE*、7、1-4 (2007)
 - 23) Moriuchi A, Yamasaki H, Shimamura M, Kita A, Kuwahara H, Fujishima K, Satoh T, Fukushima K, Fukushima T, Hayakawa T., Mizuguchi H, Nagayama Y, Abiru N, Kawasaki E, Eguchi K.: Induction of human adiponectin gene transcription by telmisartan, angiotensin receptor blocker, independently on PPAR- γ activation. *Biochem Biophys Res Commun.*,

- 18;356(4):1024-30. (2007)
- 24) Murakami S., Sakurai F., Kawabata K., Okada N., Fujita T., Yamamoto A., Hayakawa T., Mizuguchi H.: Interaction of penton base Arg-Gly-Asp motifs with integrins is crucial for adenovirus serotype 35 vector transduction in human hematopoietic cells. *Gene Ther.*, 14, 1525-1533 (2007)
 - 25) Kanehira M., Xin H., Hoshino K., Maemondo M., Mizuguchi H., Hayakawa T., Matsumoto K., Nakamura T., Nukiwa T., Saijo Y. Targeted delivery of NK4 to multiple lung tumors by bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Cancer Gene Ther.*, 14(11), 894-903(2007)
 - 26) 早川堯夫: 想像力と創造力、*Drug Delivery System*, 22, 617 (2007)
 - 27) 早川堯夫: バイオ医薬品等をめぐる最近の動向と話題、*ヒューマンサイエンス*, 19, 32-37 (2008)
 - 28) 新見 伸吾, 原島 瑞, 日向 昌司, 山口 照英, 早川堯夫, 癌に対する抗血管新生療法の現状と展望 (その1) *医薬品研究*, 39(1), 1-37(2008)
 - 29) Fuminori Sakurai, Shin-ichiro Nakamura, Kimiyo Akitomo, Hiroaki Shibata, Keiji Terao, Kenji Kawabata, Takao Hayakawa, Hiroyuki Mizuguchi: Transduction properties of adenovirus serotype 35 vectors after intravenous administration in nonhuman primates, *Mol. Ther.*, 16(4):726-33 (2008)
 - 30) Shibata H, Yoshioka Y, Ohkawa A, Minowa K, Mukai Y, Abe Y, Tani M, Nomura T, Kayamuro H, Nabeshi H, Sugita T, Imai S, Nagano K, Yoshikawa T, Fujita T, Nakagawa S, Yamamoto A, Ohta T, Hayakawa T., Mayumi T, Vandenabeele P, Aggarwal BB, Nakamura T, Yamagata Y, Tsunoda S, Kamada H, Tsutsumi Y.: Creation and X-ray structure analysis of the tumor necrosis factor receptor-1-selective mutant of a tumor necrosis factor-alpha antagonist, *J Biol Chem.* 283(2):998-1007(2008)
 - 31) Satsuki Itoh, Akiko Hachisuka, Nana Kawasaki, Noritaka Hashii, Reiko Teshima, Takao Hayakawa, Toru Kawanishi, and Teruhide Yamaguchi: Glycosylation analysis of IgLON family proteins in rat brain by liquid chromatography and multiple-stage mass spectrometry, *Biochemistry*, 47, 10132-54 (2008)
 - 32) 早川堯夫: バイオ医薬品等をめぐる最近の動向と話題、*ヒューマンサイエンス*, 19, 32-37 (2008)
 - 33) 早川堯夫: バイオ医薬品等をめぐる最近の動向、*ジャピックジャーナル(JAPIC J)*, 11 (5), 41-64 (2008)
 - 34) 新見 伸吾, 原島 瑞, 日向 昌司, 山口 照英, 早川堯夫, 癌に対する抗血管新生療法の現状と展望 (その2) *医薬品研究*, 39(1), 359-387(2008)
 - 35) 早川堯夫: 医薬品の品質管理について、*大阪医薬品協会会報*, 712, 1-31 (2008)
 - 36) Hayakawa T.: Regulatory perspective on biodrug development. *BIODRUG DELIVERY SYSTEMS: FUNDAMENTALS, APPLICATIONS, AND CLINICAL DEVELOPMENT*(eds. by Mariko Morishita and Kinam Park), Informa Health Care USA, Inc., New York, USA (in press)
 - 37) Hayakawa T. and Ishii A.: Japanese Regulatory Perspective on Immunogenicity. *Detection and Quantification of Antibodies to Biopharmaceuticals : Practical and Applied Considerations* (ed. by Michael G. Tovey), John Wiley & Sons, Inc., New Jersey, USA (in press)
 - 38) Kawabata K., Tashiro K., Sakurai F., Osada N., Kusuda J., Hayakawa T., Yamanishi K., Mizuguchi H.: Positive and negative regulation of adenovirus infection by CAR-like soluble protein, CLSP., *Gene Ther.*, (in press)

- 39) Huang H., Sakurai F., Higuchi Y., Kawakami S., Hashida M., Kawabata K., Hayakawa T., Mizuguchi H. Suppressive effects of sugar-modified cationic liposome/NF- κ B decoy complexes on adenovirus vector-induced innate immune responses. *J. Control. Release.*, in press.
- 40) Yamada K, Watanabe S, Kita S, Kinoshita M, Hayakawa T, Kakehi K.: Determination of Tn antigen released from cultured cancer cells by capillary electrophoresis. *Anal Biochem.*,396(1):161-3 (2010)
- 41) Mizuguchi, H., Hayakawa, T., et al: Efficient osteoblast differentiation from mouse bone marrow stromal cells with polylysine-modified adenovirus vectors. *Biochem Biophys Res Commun.*, 391(1), 127-32 (2009)
- 42) Sakurai, F., Nakamura, S-I., Akitomo, K., Shibata, H., Terao, K., Kawabata, K., Hayakawa T., Mizuguchi, H.: Adenovirus serotype 35 vector-mediated transduction following direct administration into organs of nonhuman primates. *Gene Ther.* 16(2), 397-302 (2009).
- 43) Tashiro K., Kondo A., Kawabata K., Sakurai H., Sakurai F., Yamanishi K., Hayakawa T., Mizuguchi H.: Efficient osteoblast differentiation from mouse bone marrow stromal cells with polylysine-modified adenovirus vectors. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 379, 127-132 (2009)
- 44) Yamada K, Kinoshita M, Hayakawa T, Nakaya S, Kakehi K.: Comparative Studies on the Structural Features of O-Glycans between Leukemia and Epithelial Cell Lines. *J Proteome Res.* 8(2):521-537 (2009)
- 45) Kinoshita M, Ohta H, Higaki K, Kojima Y, Urashima T, Nakajima K, Suzuki M, Kovacs KM, Lydersen C, Hayakawa T, Kakehi K. : Structural characterization of multi-branched oligosaccharides from seal milk by combination of off-line HPLC-MALDI-TOF MS and sequential exoglycosidase digestion. *Anal Biochem.*, 388(2):242-53 (2009)
- 46) Kakoi N, Kinoshita M, Kawasaki N, Yamaguchi T, Hayakawa T, Kakehi K. : Capillary electrophoresis analysis of contaminants in heparin sodium for the Japanese pharmacopoeia purity test. *Yakugaku Zasshi.*,129(10):1255-64 (2009)
- 47) Tashiro K, Inamura M, Kawabata K, Sakurai F, Yamanishi K, Hayakawa T, Mizuguchi H.: Efficient Adipocyte and Osteoblast Differentiation from Mouse Induced Pluripotent Stem Cells by Adenoviral Transduction. *Stem Cells*, 27(8), 1802-11 (2009)
- 48) 嶽北 和宏, 廣瀬 志弘, 鹿野 真弓, 早川 堯夫. 薬事承認と病理-再生医療の早期実現化に向けた細胞・組織利用製品の審査-. *病理と臨床.* 27(4), 386-391(2009)
- 49) 早川 堯夫, 嶽北和宏: 再生医療実用化推進のための指針等の整備と運用, *医学のあゆみ*, 第5土曜日特集 -細胞医療 Update-, 889-892(2009)
- 50) 早川 堯夫, 梅澤明弘, 山中伸弥, 小澤敬也, 大和雅之, 澤 芳樹, 山口照英, 松山晃文, 佐藤陽治, 中内啓光: 組織加工医薬品等の品質及び安全性確保に関する研究 (その1) ヒト(自己)体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針案(中間報告). *再生医療*, 9(1), 116-127 (2010)
- 51) 早川 堯夫, 梅澤明弘, 山中伸弥, 小澤敬也, 大和雅之, 澤 芳樹, 山口照英, 松山晃文, 佐藤陽治, 中内啓光: 組織加工医薬品等の品質及び安全性確保に関する研究 (その2) ヒト(同種)体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針案(中間報告). *再生医療*, 9(1), 128-138 (2010)

- 52) 早川堯夫, 梅澤明弘, 山中伸弥, 小澤敬也, 大和雅之, 澤 芳樹, 山口照英, 松山晃文, 佐藤陽治, 中内啓光:組織加工医薬品等の品質及び安全性確保に関する研究 (その3) ヒト (自己) iPS (様) 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針案 (中間報告). 再生医療, 9(1), 139-151 (2010)
- 53) 早川堯夫, 梅澤明弘, 山中伸弥, 小澤敬也, 大和雅之, 澤 芳樹, 山口照英, 松山晃文, 佐藤陽治, 中内啓光:組織加工医薬品等の品質及び安全性確保に関する研究 (その4) ヒト (同種) iPS (様) 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針案 (中間報告). 再生医療, 9(1), 152-165 (2010)
- 54) 早川堯夫, 梅澤明弘, 山中伸弥, 小澤敬也, 大和雅之, 澤 芳樹, 山口照英, 松山晃文, 佐藤陽治, 中内啓光:組織加工医薬品等の品質及び安全性確保に関する研究 (その5) ヒト ES 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針案 (中間報告). 再生医療, 9(1), 166-180 (2010)
- 55) 早川堯夫: 日本薬局方におけるバイオ医薬品の現状と今後、ヒューマンサイエンス、21(1), 28-32 (2010)
- 56) 早川堯夫: 最近の局方における生物薬品各条及び生物薬品関連試験法の改正について. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス、41, (2010) 印刷中
- 57) 川西 徹, 柘植英哉, 早川堯夫, 寺尾允男: 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. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス、41 (4), (2010) 印刷中
- 58) 早川堯夫: 日本における現状と今後の展望. 薬事エキスパート研修シリーズ 33 日米欧におけるバイオ後続品の現状と今後の展望、pp.1-18、(財) 公定書協会編集、じほう、東京 (2010)

2. 学会等発表

- 1) Hayakawa T: Evaluation of Subsequent-entry Protein Products -A View from Japan, *Biosimilar 2007*, Washington DC, USA (2007.9)
- 2) Hayakawa T: Current Topics in Japan with Respect to Evaluation and Control of Biotechnology Products, *PMDA:2nd International Symposium on Biologics*, Tokyo, Japan (2008.1)
- 3) Hayakawa T: Regulation of Biopharmaceutical Products from a Japanese Perspective including Subsequent-Entry Protein Products, *WCBP 2008: Symposium on the Interface of Regulatory and Analytical Sciences for Biotechnology Health Products*, Washington DC, USA (2008.1)
- 4) Hayakawa T: Observations in GMP Inspections on Biologics Manufacturing Sites by PMDA, *WCBP 2008: Symposium on the Interface of Regulatory and Analytical Sciences for Biotechnology Health Products*, Washington DC, USA (2008.1)
- 5) Hayakawa T: A View from Japan Regarding Evaluation and Control of Subsequent-Entry Protein Products, *Biogenerics 2008*, Boston, USA, (2008.3)
- 6) 早川堯夫: バイオロジクス、特にバイオ医薬品の安全性評価について、第 23 回日本実験動物学会 (2007.5)
- 7) 早川堯夫: バイオ医薬品をめぐる最近の動向、第 129 回薬事研究会、東京 (2007.12)

- 8) 早川 堯夫: 医薬開発の進展に必要な要素、近畿大学薬学総合研究所・大学院薬学研究科ハイテクリサーチセンター第1回シンポジウム、大阪、(2007.12)
- 9) 早川 堯夫: 医薬品の品質管理について、平成 19 年度医薬品総括製造販売責任者講座、大阪(2007.12)
- 10) 早川 堯夫: 細胞・組織加工医薬品等をめぐる最近の話題～ヒト細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性評価指針1314号改正案、バイオリジクスフォーラム第5回学術集会 (2008.1)
- 11) 早川 堯夫: ヒト細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針の改訂、第7回日本再生医療学会総会、名古屋(2008.3)
- 12) Hayakawa T: Points to Consider on Effective Development of Cells/Tissue-Based Products, *BIOJAPAN 2008*, Regenerative Medicine, Stem Cell, Yokohama, JAPAN (2008.10)
- 13) Hayakawa T: Some Aspects of Evaluation and Control Regarding Subsequent-Entry Protein Products, *AusBiotech 2008*, Melbourne, Australia (2008.10)
- 14) Hayakawa T: Current Topics in Japan on Evaluation and Control of Biotechnology Products, *WCBP 2009: Symposium on the Interface of Regulatory and Analytical Sciences for Biotechnology Health Products*, San Francisco, USA (2009.1)
- 15) 早川 堯夫: ヒト細胞組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針について、(財)先端医療振興財団 シンポジウム(2008.10)
- 16) 早川 堯夫: バイオ医薬品の現状と将来、近畿大学卒後研修会、(2008.11)
- 17) 早川 堯夫: 再生医療実用化に向けて、BTJ プロフェッショナルセミナー、東京、(2008.11)
- 18) 早川 堯夫: 再生医療実用化に向けたガイドライン、第8回医薬品等ウイルス安全性シンポジウム、東京(2008.12)
- 19) 早川 堯夫: バイオリジクスにおける品質とは一改めて思いつくままに、バイオリジクスフォーラム第6回学術集会、東京(2009.2)
- 20) 早川 堯夫: iPS 細胞等も考慮した細胞製品の指針の整備状況について、第2回 iPS 細胞研究産業応用懇話会、京都(2009.2)
- 21) 早川 堯夫: 再生医療の規制基準動向、レギュラトリーサイエンスの視点、第4回再生医療の技術動向に関する調査委員会、東京(2009.3)
- 22) 早川 堯夫: 最近の局方における生物薬品各条及び生物薬品関連試験法の改正について、第3回日本薬局方に関する説明会、東京、大阪(2009.8, 2009.9)
- 23) 早川 堯夫: 第十六改正日本薬局方の方針、それから、第6回医薬品 RS フォーラムシンポジウム、東京(2009.12)
- 24) 早川 堯夫: 再生医療の現状と課題、私立大学戦略的研究基盤形成事業第一回講演会、大阪(2009.5)
- 25) 早川 堯夫: 日本における現状と今後の展望、第56回薬事エキスパート研修会 日米欧におけるバイオ後続品(後続タンパク質性医薬品)の現状と今後の展望について、東京(2009.9)
- 26) 早川 堯夫: 再生医療:レギュラトリーサイエンス四方山話、CS スーパー特区第1回分科会、東

- 京女子医大(2009.7)
- 27) 早川堯夫: 幹細胞臨床研究におけるGTP/(治験薬)GMPの考え方. ヒト幹細胞臨床研究指針見直し検討会、東京(2009.7)
- 29) Hayakawa T.: Japanese Regulations about Cell & Tissue Therapy. *Italy in Japan 2009*, Tokyo (2009.10)
- 30) 早川堯夫: 再生医療実用化をにらんだ有効性・安全性・品質の考え方. 第2回ライフサイエンスセミナー、東京(2009.11)
- 31) 早川堯夫: 再生医療実用化をにらんだ有効性・安全性・品質の考え方. BTJ プロフェッショナルセミナー iPS細胞実用化への課題、東京(2009.12)
- 32) 早川堯夫: タンパク質性医薬品の変遷とトレンド. 第12回 HS 総合研究ワークショップ、東京(2010.1)
- 33) 早川堯夫: 再生医療製品の審査と指針について、「学術振興会再生医療の実用化」に関する研究開発専門委員会第3回委員会」、東京(2010.1)
- 34) 早川堯夫: 再生医療の現状と今後の動向. HS 規制基準委員会勉強会、東京(2010.1)
- 35) Hayakawa T.: Current Topics in Japan with Respect to Evaluation and Control of Biotechnology Products, *WCBP 2010: Symposium on the Interface of Regulatory and Analytical Sciences for Biotechnology Health Products*, Washington DC, USA (2010.1)
- 36) 早川堯夫: これからの細胞治療・再生医療. バイオロジクスフォーラム第7回学術集会、東京(2010.3)
- 37) 田中佑樹、三ツ井洋輔、木下充弘、早川堯夫、掛樋一晃: ヒト組織球性リンパ腫細胞に発現する Poly lactosamine-Carrier Protein のグライコプロテオーム解析. 第129回日本薬学会年会、京都(2009.3)
- 38) 梶直孝、木下充弘、川崎ナナ、早川堯夫、掛樋一晃: ヘパリンナトリウム純度試験へのキャピラリー電気泳動法の適用について. 第129回日本薬学会年会、京都(2009.3)
- 39) 仲西暁良、木下充弘、浦島匡、早川堯夫、掛樋一晃: アジアゾウミルク中の高分子中性オリゴ糖の構造解析. 第129回日本薬学会年会、京都(2009.3)
- 40) 山本晃裕、山田佳太、木下充弘、森嶋祥之、早川堯夫、掛樋一晃: ヒト血清糖タンパク質糖鎖の疾患マーカーとしての可能性. 第129回日本薬学会年会、京都(2009.3)
- 41) 能登啓介、奥田茜、木下充弘、早川堯夫、掛樋一晃: 加齢マーカーとしての糖鎖の可能性. 第129回日本薬学会年会、京都(2009.3)
- 42) 山田佳太、渡辺沙木絵、木下充弘、中家修一、早川堯夫、掛樋一晃: 癌細胞上に発現する Tn 抗原の化学的分析法. 第129回日本薬学会年会、京都(2009.3)
- 43) 山田佳太、渡辺沙木絵、木下充弘、中家修一、早川堯夫、掛樋一晃: 培養癌細胞中の O 結合型糖鎖の網羅解析. 第29回日本糖質学会年会、岐阜(2009.9)
- 44) 山田佳太、宇佐美克明、早川堯夫、掛樋一晃、入村達郎: エボラウィルス表面糖タンパク質中の N-及び O-結合型糖鎖解析. 第29回日本糖質学会年会、岐阜(2009.9)