

1) 生化学反応を利用した代替試験法

ヘパリンはアンチトロンビンⅢと複合体を形成し、この複合体が活性型血液凝固X因子(Xa)やトロンビンと三者複合体を形成して血液凝固阻止作用を示す。この生化学反応を利用して、図4に示すような測定原理に基づく試験法を考案した。すなわち、ヘパリンをアンチトロンビンⅢに加え、更にXaを添加してヘパリン-アンチトロンビンⅢ-Xa複合体を形成させる。Xaはペプチダーゼ活性を有するので、発色性合成ペプチドを基質にして残余のXaを酵素化学的に測定する。測定されたXa活性はヘパリン濃度に反比例する。

この測定原理に基づいたヘパリン定量法(抗Xa活性測定法)案のプロトコールを別紙1のように作成した。

2) 代替試験法と日局試験法の相関

測定原理を変更した場合、得られた値が従前の方法による値と良好な相関関係を有することが医薬品の品質、特に含量の継続性の維持にとって重要である。見かけの表示量(単位)が同じであっても実際の含有量が異なることになることと臨床上的有効性などに大きな混乱を生じさせる可能性がある。そこで、抗Xa活性測定法と日局の試験法との相関性を検討するために、パリン標準品を対照とした各種ヘパリンナトリウム原薬の力価を両試験法で測定し、その相関を検討した。表4は日局試験法による値を1としたときの抗Xa活性測定法での値を示している。6機関で試験したところ、機関間で若干の差異が認められたが、全体の平均では日局試験法の値を1としたときの抗Xa活性測定法での値が0.997となり、両試験法の間には極めて良好な相関が認められた。

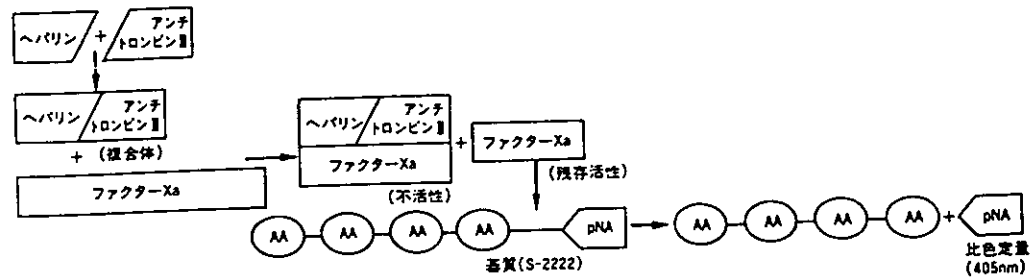


図4 ヘパリンの生化学的測定原理

表4 ヘパリンナトリウムの日局試験法に対する抗Xa活性測定法の力価比

試験機関	力価比 (抗Xa活性測定法/日局試験法)				
	1	2	3	4	平均
A	1.049	1.027	1.005	1.057	1.034
B	0.975	0.941	0.972		0.963
C	0.914	1.041			0.977
D	1.057	0.980	1.012		1.017
E	1.029	1.055	1.070		1.051
F	0.954	0.922	0.947		0.941
総平均±SD					0.997±0.040

D. 考 察

日局標準品の品目数はUSP及びEP標準品の品目数に比べて圧倒的に少ない。これは日局標準品の製造体制が極めて貧弱であることに起因しており、本来標準品として設定すべきと考えられるものも製造体制の現状から日局の試薬・試液の項に試薬として「定量用〇〇」と規定している。また、日局標準品294品目のうち、約半数の137品目は抗生物質標準品が占めている。これは日抗基の廃止に伴う日局への移行という特殊事情によるものである。

医薬品の確認試験は、標準品が存在する場合は当該標準品との比較によって試験することが最も望ましい。USPは収載医薬品のほぼすべてに標準品が設定されている。そのため、紫外吸収スペクトル(UV)や赤外吸収スペクトル(IR)による確認試験には標準品との比較による確認試験法が設定されている。EPにおいても標準品が設定されている医薬品のUVやIRによる確認試験は標準品との比較によって行うこととされ、標準品が設定されていない医薬品の場合には試験の信頼性と簡便性を確保するために参照標準としての参照スペクトル(Reference Spectrum)と比較して試験することとされている。そのために、EPでは参照スペクトルを広義の標準品の一種として有償で提供している。日局では標準品の種類が少ないことから、UVやIRによる確認試験は原則として参照スペクトルとの比較で行うこととし、当該標準品がある場合は標準品との比較による試験法も使用できるような規定になっている。参照スペクトルは標準品が確立されるまでの次善の策としての意味合いが強く、標準品整備体制の強化を図り、標準品の充実を図っていくことが日局の質的向上にとっての一つの課題と考えられる。標準品製造業務に関しては、来年度から抗生物質標準品を除いて全面的に国から外部の公益法人に移管される予定であるが、これは標準品に関する諸々の体制を強化していく良い機会ではないかと考えられる。

標準品に関する緊急の課題としてBSE問題に関するものがある。すなわち、標準品原料がウシ脳から調製されているもの、ウシ脳や血液が医薬品の品質評価法に使用されそれに伴って標準品の品質評価にもこれらが使用されているものがあり、これらに対する対策を早急に講じる必要性があった。本年度の本研究においては、この点についても検討した。

脳下垂体後葉標準品はウシ脳から調製されるが、オキシトシン原薬を用いてこれに代わる標準品として新たにオキシトシン標準品を設定することが可能になった。オキシトシン標準品が設定されればその本質が化学合成されたペプチドであり、しかもHPLCによるクロマトグラフ条件も本研究で確立されていることから、定量試験法がニワトリを用いる生物検定法である必然性はなくなってくる。精度や操作性に優れるHPLC法による定量法の確立も可能であり、この方法が採用されれば標準品の整備に伴って品質試験法がより高度化されることの前例となる。

ヘパリンの定量にはウシ脳アセトン乾燥粉末と新鮮ウシ全血を使用するin vitro生物検定法が日局に規定されている。したがって、ヘパリン標準品の力価認定においてもこのin vitro生物検定法が採用されている。しかし、ウシの脳や血液などを日常的に入手することが不可能となったことから、ヘパリン-アンチトロンビンIII-活性型血液凝固X因子の三者複合体による血液凝固阻止作用を利用した生化学的試験法を検討した。この試験法は日局試験法(in vitro生物検定法)と良好な相関性を有することが認められたため、日局試験法の有力な代替試験法になりうると考えられた。ヘパリンの定量には抗Xa活性測定法のような生化学的測定法のほかに、活性化部分トロンボプラスチン時間測定法があり、この方法も若干検討した。この測定法には抗Xa活性測定法よりも更に多くの血液凝固系因子が含まれることから、測定系としては日局試験法により近く、日局試験法との相関性もより高かった。この方法も試薬として脳リン脂質を用

いるが、ウサギ脳が使用できることから、BSEに関しては特に問題はなかった。ただ、この方法には特殊な専用測定機器を必要とすることから、ヘパリン製剤の品質試験のための一般的試験法とするには問題があると考えた。

E. 結 論

- (1) 日米欧の薬局方標準品の整備状況の調査から、日局標準品の整備状況がUSP及びEPにおけるそれと比べて著しく立ち後れていることが明白となったことから、標準品整備体制の強化の必要性を提言した。
- (2) BSE問題の発生に関連して、ウシ脳から調製されている脳下垂体後葉標準品の代替標準品への変更が標準品整備に関する緊急課題となり、化学合成されたオキシトシン原薬を用いた代替標準

品（オキシトシン標準品）の設定が可能であることを示した。

- (3) BSE問題の発生に関連して、ウシの脳や血液を使用するヘパリン標準品及びヘパリン製剤の品質試験法の代替試験法の開発が緊急課題となり、抗Xa活性測定法を基本原理とした生化学的試験法を確立した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

特になし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

ヘパリン定量法（案）（抗 Xa 活性測定法）

- 1) 基質液：N-ベンゾイル-L-イソロイシル-L-グルタミル(γ -OR)-グリシル-L-アルギニル-p-ニトロアニリド・塩酸塩 (S-2222) 15mg を水 20ml に溶解する。
- 2) アンチトロンビンⅢ液：ヒト由来アンチトロンビンⅢを水に溶かし、1 mL 中に 1 単位を含む液を調製する。
- 3) ファクターXa 液：ウシ由来ファクターXa を水に溶かし、1 mL 中に 0.426 単位 (7.1 nkat ; 基質 S-2222) を含む液を調製する。
- 4) ヒト正常血漿 凍結乾燥したヒト正常血漿の 1 mL 相当量を精製水 1 mL に溶かす。調製した液は 2～10℃に保存し、1 週間以内に使用する。
- 5) 緩衝液：pH 8.4 の 50mM 2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール緩衝液。
- 6) 反応停止液：酢酸(100)20mL に水を加え、40mL とする。
- 7) ヘパリン標準液：ヘパリンナトリウム標準品を生理食塩液に溶かし、1 mL 中に 10 単位を含む液を調製し、標準原液とする。標準原液 100 μ L に緩衝液を加えて正確に 5 mL とし、標準溶液とする。下表の従い、ヘパリン標準液の希釈系列を調製する。

ヘパリン標準液		緩衝液 (μ L)	アンチトロン ビン III 液 (μ L)	ヒト正常血漿 (μ L)	標準溶液 (μ L)
No.	ヘパリン濃度 (IU/ml サンプル)				
1	0	800	100	100	0
2	0.02	700	100	100	100
3	0.04	600	100	100	200
4	0.06	500	100	100	300
5	0.08	400	100	100	400

- 8) 試料溶液：本品の表示単位に従い、その適量を精密に量り、生理食塩液に溶かし、1 mL 中に約 0.5 単位を含む液を調製する。この液 100 μ L にアンチトロンビンⅢ液 100 μ L、ヒト正常血漿 100 μ L 及び緩衝液 700 μ L を加え、試料溶液とする。
- 9) 操作法：試験管に試料溶液 400 μ L を入れ、37℃で 4 分間加温する。これにファクターXa 液 200 μ L を加えてよく混和し、37℃で正確に 30 秒間加温した後、あらかじめ 37℃に加温した基質液 400 μ L を加えてよく混和する。37℃で正確に 3 分間加温した後、反応停止液 600 μ L を加え、直ちに混和する。別に、試料溶液 400 μ L に反応停止液 600 μ L 及び水 600 μ L を加えて混和したものを対照とし、波長 405nm における吸光度を測定する。ヘパリン標準液 1, 2, 3 及び 4 につき、同様に操作して、波長 405nm における吸光度を測定する。
- 10) 算出法：縦軸に吸光度を、横軸にヘパリン濃度を取り、各ヘパリン標準液の濃度に対応する吸光度をグラフ用紙にプロットし、各点を通る直線を検量線とする。この検量線を用いて、試料溶液の吸光度からヘパリン濃度を求める。

厚生労働科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）
分担研究報告書

先進諸外国における薬局方の作成等に関する調査研究

分担研究者 宮田直樹 名古屋市立大学大学院薬学研究科 教授
分担研究者 谷本 剛 国立医薬品食品衛生研究所大阪支所 薬品試験部長

研究要旨 薬事食品衛生審議会が答申した「保健医療上重要な医薬品の全面的収載による充実」などの5本の柱を中心とした「日本薬局方作成基本方針」に沿って質的に充実した信頼性の高い日局を作成していくための一助として、国際的に高い評価を受けている米国薬局方及び欧州薬局方の作成実態を詳細に調査した。この調査から、日本薬局方作成基本方針に従った日局改正には、①新規収載品目の選定基準の再考、②薬局方への収載目的の見直し、③企業からの提出される原案及び資料に対する知的財産権の保護及び機密保持のための方策、④事務局機能の強化、⑤薬局方収載原案を評価できる専門家の養成、⑥標準品制定作業方法の改善、などについて早急に検討し、必要な方策を決定することが緊急の課題と考えられた。

分担研究者 宮田直樹（名古屋市立大学
大学院薬学研究科）
分担研究者 谷本 剛（国立医薬品食品
衛生研究所）
協力研究者 麻生伸一郎（大阪医薬品協
会技術研究委員会）
協力研究者 森田 収（(社)東京医薬品
工業協会技術委員会）

A. 研究目的

日本薬局方（日局）は薬事法に規定された医薬品の品質基準を示す重要な規格書である。一方、近年の著しい科学技術の進歩にともなう医薬品の品質管理のあり方は多様化とともに高度化されてきている。このような状況において、医薬品の承認審査や監視等の薬事行政や医薬品の承認申請業務により有用な薬局方、更には医薬品の品質に関する国民への情報提供と説明責任を十分に果たし得るより信頼性の高い充実した薬局方を作成していく

ことが必要になってきた。このため、薬事・食品衛生審議会は「保健医療上重要な医薬品の全面的収載による充実」、「日本薬局方改正に係る透明性の確保及び日本薬局方の普及」など、5本の柱を中心とした「日本薬局方作成基本方針」を厚生労働大臣に答申した。

今後、日本薬局方作成基本方針に従って保健医療上重要な医薬品の日局への早期収載を図り、質的に充実した信頼性の高い日局を作成していくには、従来の日局改正方法では十分に対応できない懸念があり、薬局方作成の全体的な組織のあり方、収載品目選定の考え方、作成方法のあり方などで何らかの対策を講じる必要があると考えられた。この対策を考える場合に、国際的に高い評価を受けている米国薬局方（United States Pharmacopeia: USP）や欧州薬局方（European Pharmacopoeia: EP）の長所を参考にすることは非常に意義のあることと考えられた。そこで、薬局方の作成組織、その組織の運営形態、収載品目選定の考え方、医薬品各条の作成方法などについて、USP及

びEPの実態を詳細に調査し、その調査結果を踏まえて日局改正作業のあり方や改善点を検討することとした。

B. 研究方法

USPを作成しているUSPC（USP Convention, Inc.）及びEPを作成しているEDQM（European Directorate for the Quality of Medicines）を訪問し、薬局方関連業務に携わっている責任者及び専門家から事前に研究班が伝達しておいた調査事項に対する回答及び説明を受け、必要な資料を入手した。更にそれぞれの薬局方の現状と問題点について意見交換した。研究班の調査事項は次のようなものである：作成母体の組織、組織の運営形態、薬局方の法的位置づけ、作成のルール（収載品目の選定方法、収載時期、作成過程、改正頻度等）、標準品。また、米国FDA及び代表的な大手製薬企業をも訪問し、規制当局及び製薬企業から見た薬局方の意義と役割、局方作成への関与などについても併せて調査した。これらの調査結果を日局改定作業の実態と比較検討し、日局改定作業のあり方や改善点について検討した。

C. 研究結果

1. 外国薬局方の調査

USP及びEPの調査報告書を資料1として末尾に添付した。

2. 薬局方の法的根拠

2-1. 米国薬局方

“Section 501(b) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act”に定められた公的な医薬品の基準書である。

2-2. 欧州薬局方

EC加盟国の各国内法及びEC指令（2001/82/EC、2001/83/EC）で定められた公的な医薬品の基準書である。

2-3. 日本薬局方

薬事法第41条に規定された公的な医薬品の基準書である。

3. 薬局方作成の運営母体

3-1. 米国薬局方

1. 概要

USPの作成はUSPC（公式名称：United States Pharmacopeial Convention Inc.）で行われている。USPCは1820年に設立された民間の非営利団体である。公的な政府機関ではないが、その設立は“Section 501(c)(3) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act”に根拠をもつ。

2. 組織

USPCはPolicy Body、Fiduciary Body、Scientific Bodyの3つの母体で構成されている（資料1：図5参照）。Policy Bodyでは、医学・薬学関係団体、大学、政府、国際学術団体、製薬企業、消費者団体などの代表者約400名で構成されるUSP評議会が5年毎に総会を開き、5年間の方針決議案を採択し、役員、理事会や専門家会議の委員を選任する。この各界代表者の任期は5年であり、その構成は医学薬学関係の大学及び学術団体が60%、国内のその他の専門家及び学術団体が15%、製薬関連業界、外国薬局方及び国際機関、政府関係機関、消費者団体等、一般会員がそれぞれ5%ずつとなっている。Fiduciary Bodyでは、11名の理事や役員で構成される理事会がUSPCの方針策定と運営に責任を持っている。Scientific Bodyには、62名の専門家からなる専門家会議（Council of Experts）が設置されており、各専門家は専門家会議の中に組織された各種専門委員会（Experts Committee）の委員長を務めている。

USPCの日常業務を行う専従職員の数は約340名であり、科学事務局（Scientific Liaisons）、出版部門、試験研究部門、標準品製造部門、情報部門、顧客サービス部門などに配属されている。

薬局方の改正に直接的に関与するのは専門家会議であり、この専門委員会は4部門に分かれている（資料1：図6参照）。部門Aには総則や一般試験法などに関係する12の委

員会があり、部門Bは主として化学薬品や添加剤を検討する15の委員会があり、部門Cは主に生物薬品や生物学的製剤を検討する5つの委員会がある。部門Dは情報部門であり、器官別疾患ごとの臨床薬に関する問題を扱う委員会と老人、小児、感染症、治療法、健康管理などの横断的な問題を扱う委員会など31の委員会がある。また、栄養補助食品に関する委員会が部門A～Dのそれぞれに設置されている。薬局方に直接関与する委員会は

部門A、B、Cの委員会であり、その委員会一覧を表1に示す。

専門委員会には各界から700名以上がボランティアとして参加しており、現在のその構成は政府機関関係者16%、業界関係者36%、学界関係者48%である。

3. 財政

財源は主に出版物と標準品の販売収益である。政府からの財政的支援はない。2002年の収益は5,570万ドルである。

表1 専門家会議に設置された専門委員会

Division	Name of the Committee	Abbreviation
General Policies & Requirements	Analytical Microbiology	AMB
	Bioavailability & Nutrient Absorption	BNA
	Biopharmaceutics	BPC
	Biostatistics	BST
	Compounding Pharmacy	CRX
	General Toxicology & Biocompatibility	GTR
	Nomenclature & Labelling	NL
	Packaging, Storage & Distribution	PSD
	Parenteral Products - Compounding & Preparation	PPC
	Parenteral Products - Industrial	PPI
	Pharmaceutical Dosage Form	PDF
	Safe Medication Use	SMU
Noncomplex Actives & Excipients	Aerosols	AER
	Dietary Supplements - Botanicals	DSB
	Dietary Supplements - Non-Botanicals	DSN
	Excipient Monograph Content	EMC
	Test Methods	ETM
	Pharmaceutical Analysis 1	PA1
	Pharmaceutical Analysis 2	PA2
	Pharmaceutical Analysis 3	PA3
	Pharmaceutical Analysis 4	PA4
	Pharmaceutical Analysis 5	PA5
	Pharmaceutical Analysis 6	PA6
	Pharmaceutical Analysis 7	PA7
	Pharmaceutical Waters	PW
	Radiopharmaceuticals & Medical Imaging Agents	RMI
Veterinary Drugs	VET	
Complex Actives	Biotechnology & Natural Therapeutics & Diagnostics	BNT
	Blood & Blood Products	BBP
	Dietary Supplements - Botanicals	DSB
	Gene Therapy, Cell Therapy & Tissue Engineering	GCT
	Vaccines, Virology & Immunology	VVI

3-2. 欧州薬局方

1. 概要

EPの作成はEDQM (European Directorate for the Quality of Medicines)で行われている。EDQMに設置されている欧州薬局方協議会 (European Pharmacopoeia Convention)には2002年5月現在、EC (欧州評議会)に加盟する30カ国及びEUの31メンバーが参加しており、更に16の国と機関 (欧州7カ国、アルジェリア、オーストラリア、カナダ、中国、マレーシア、モロッコ、チュニジア、シリア及びWHO)がオブザーバーとして参加している。EDQMはEC条約の下に組織された医薬品の品質管理に関する業務を所轄する行政機関である。

2. 組織

EDQMには所長の下に4つの部局と2つの部署があり (資料1: 図2参照)、全職員数は約120名である。部局には、科学事務局としての第1部、出版・データベースを所轄する第2部、試験研究を行う第3部、OMCL (Official Medicines Control Laboratories; 医薬品の品質管理を行う各加盟国の公的な試験研究機関)のネットワークを管理する第4部の4つがある。その他、技術部署としての標準品製造部と認証部、総務関係の部署がある。EPの作成はEP委員会 (EP Commission)を組織し、第1部がその事務局を担当している。

EP委員会は加盟各国の代表者で構成される。各国は規制当局、業界、学会等から3名の委員を参加させるが、少なくとも1名は規

制当局から参加しなければならない。委員会は年3回開催され、作業プログラムと方針を設定する。オブザーバーの参加も認められている。EP委員会の下には16の専門家グループが組織されている。2002年12月現在は表2の12グループが活動中である。専門家グループのメンバーは各国の推薦を受け、EP委員会が任命する。特殊な作業については民間の専門家を任命することもある。1グループのメンバー数は約12名で、原則1国1名である。

3. 財政

財源は加盟国からの出資金と出版物及び標準品の販売収益である。

3-3. 日本薬局方

1. 概要

日局の作成は、厚生労働省医薬局審査管理課が事務局となり、厚生労働大臣が薬事食品衛生審議会に日局の改正を諮問することから開始される。改正作業は薬事食品衛生審議会に組織された日本薬局方部会を中心にして行われる。

2. 組織

薬事食品衛生審議会に組織された日本薬局方部会には、日本薬局方調査会、医薬品名称等調査会、医薬品添加剤調査会があり、日本薬局方調査会は総合委員会、理化学試験法委員会、生物試験法委員会、化学薬品委員会、生物薬品委員会、抗生物質委員会、生薬等委員会から構成されている (資料1: 図8参照)。これらの部会、各調査会、各委員会の委員総数は2002年12月現在約120名であり、政府によって任命される。その他、薬業界か

表2 EP委員会で活動中の専門家グループ

グループNo.	検討内容	グループNo.	検討内容
G1	微生物試験	G12	製剤総則
G6	生物薬品	G13A, B	生薬
G6B	血液製剤	G13H	油脂
G7	抗生物質	G14	放射線医薬品
G10 A~D	有機化学薬品	G15	ワクチン
G11	天然物、アルカロイド等	G16	プラスチック容器

ら参考人として約40名が参加している。委員及び参考人を含めた全構成員の構成は中央省庁・地方庁関係者46%、参考人としての企業関係者26%、大学関係者21%、公益法人等の学術団体や病院等の医療機関関係者7%である。

3. 財政

財源は一般国家予算によって賄われている。

4. 薬局方の改正頻度

4-1. 米国薬局方

2001年より毎年改訂版を発行し、追補を1年に2回発行する。

4-2. 欧州薬局方

3～5年毎に改訂版を発行し、追補は1年に3回発行する。

4-3. 日本薬局方

5年毎に改訂版を発行し、追補は5年に2回発行する。部分改正を官報告示で適時行う。

5. 薬局方の利用者

5-1. 米国薬局方

製薬企業が薬局方の対象者であり、規制当局と製薬企業が利用する。

5-2. 欧州薬局方

製薬企業が薬局方の対象者であり、規制当局と製薬企業が利用する。

5-3. 日本薬局方

医薬品に関連する者全般を対象とし、規制当局、医薬品関連企業、医療機関、教育機関が利用する。

6. 新規収載品目の選定方法と収載時期

6-1. 米国薬局方

全医薬品の収載を最終目的にしている。収載は遅くとも特許が切れる前までに行う意向であり、特許の残存期間を勘案して収載品目をリストアップする。収載品目は原薬とその製剤である。医薬品各条への収載は製薬企業からの要望によることが事実上多く、一部FDAの要望によって収載する品目もある。収載候補品目のリストアップ作業を含めれば

特許が切れる6年位前から作業を開始している。FDAは特許が切れる3～4年位前から準備を始めるのが適切ではないかとの意見であり、原案を提出する企業側は特許の切れる2年位前から事実上の作業を開始すると言っている。承認後1年で収載した品目が1例あるが、USPCも企業側も収載品目の選定を承認後からの経過時間で判断することは実際的でないと考えている。

6-2. 欧州薬局方

EC内の各国で多品目が上市されている医薬品の収載では、その重要性や繁用性に加え、加盟国での使用状況、品質上の問題、国家間の調和の必要性などを判断材料として選定する。添加剤の場合はこの他に使用方法も考慮され、注射剤に使用される場合は優先度が高くなる。市場に1品目しかない医薬品の場合は、特許切れの2～3年前から収載の作業を開始し、特許が切れる前には収載されるように計画している。収載品目は原則として原薬である。製剤は加盟国間の製法の違いが大きく、統一基準としてEPに収載することは困難であるので、加盟国間で製法に差のないワクチン等の一部の製剤を除いては収載しない。

収載候補品目は加盟国の代表、専門部会、事務局から提案され、個別の企業はこれらを介して提案できる。この提案を受けてEP委員会が決定する。

6-3. 日本薬局方

日局14までは、医療上重要で繁用されている医薬品が収載品目の選定基準であり、5銘柄以上が市場に流通していることが重要で繁用されている医薬品としての判断根拠に用いられていた。したがって、収載時期は新薬の再審査期間を経た後、更に特許が切れてから複数の後発医薬品が上市された後になっていた。収載品目は原薬と一部の製剤である。収載品目は医療機関等の意見を聞いて事務局（審査管理課）が決定していた。

7. 薬局方収載原案の作成

7-1. 米国薬局方

企業が原案を作成する。原案提案会社は原則として新薬承認または一変承認された規格及び試験方法に基づいた原案を提出する。

7-2. 欧州薬局方

原則として収載候補品目に関わりのある企業が作成する。

7-3. 日本薬局方

事務局が原案作成会社を決定し、依頼された会社が規格及び試験方法の原案を作成し、根拠データとともに提出する。

8. 薬局方の改訂プロセス

8-1. 米国薬局方

企業から提案された事項は Scientific Body である専門家会議 (Council of Experts) に組織された専門委員会 (Experts Committee) で検討され、提案事項が承認されると薬局方フォーラム (PF) に掲載される。PF に掲載後、60 日間パブリックコメントを求める。パブリックコメントは専門委員会で再検討し、回答を Scientific Liaisons (SL) の担当者へ送付する。SL の担当者はコメントやそれに対する専門委員会の回答を取りまとめ、解析する。コメントに基づいて修正が必要な場合はコメントと回答を PF に掲載し、更なる修正案を提案する。修正の必要がない場合は提案事項を正式に承認し、PF の “Interim Revision Announcements” 又は追補に発効期日と共に収載する。(資料1：図7参照)

USP の場合、審議及び改正の過程における PF の役割が非常に大きい。PF に掲載される修正案、新収載案には Preview、In-Process Revision、Interim Revision Announcements の 3 ステージがある。各ステージの位置づけを表3に示すが、最終案が承認された後、次改正版又は追補版の出版までに長期の空白時間がある場合は、第3ステージで修正案の発効期日を示し、早期の施行が可能な措置が取られている。この場合、次期追補版または改正版に自動的に収載されることになる。

8-2. 欧州薬局方

複数の銘柄が上市されているか1品目のみかによって次のいずれかの方法(表4)で作業が開始される。

方法1：複数銘柄がある品目の作業方法で、原案を専門家グループ及び1カ所以上の OMCL で検討する。作業計画は公表され、希望すれば企業も検討に参加できる。

方法2：複数の加盟国の薬局方に収載されている品目を EP に整合させるための作業方法で、各国で原案を作成し、EDQM で検討する。各国からの原案が古い場合は作業量が多くなるので、検討を専門家グループに移す場合もある。

方法3：承認されたものが1品目しかない場合で、加盟国の薬局方当局が先発企業と共同して作業する方法。

方法4：承認されたものが1品目しかない場合で、EDQM が先発企業と共同して作業する方法。

作業計画を各国代表、専門家グループ又は EDQM から EP 委員会に提案し、委員会は作業計画を決定し、上記のいずれかの方法で作業を開始する。作業計画に関して、企業は各国代表又は EDQM の事務局を介して提案することができる。改訂案が諮問委員会です承されれば、薬局方フォーラムである Pharmeurope (PF) に掲載し、4ヶ月間のコメント聴取を行う。この間に公的な試験機関での実験的な確認が行われる。コメントを専門家グループで検討し、変更がなければ EP 委員会に収載を提案する。変更がある場合は修正案を PF に掲載して再度コメント聴取を行う。委員会に提案されてから6ヶ月後に公示され、公示後6ヶ月で施行される。検討開始から早くても2~3年で施行に至るが、4年位を要する場合もある。(資料1：図4参照)

既収載事項の改正提案は、理由とデータを添付して行う。理由としては、製法変更で不純物が増加した場合、品質が改善された場合、新たに品質上の問題が生じたとき、分析法の

進歩、ICHの調和事項とEPテキスト内容に不整合が生じた場合、単純ミス訂正などがある。改正の手続きは新規収載と基本的に同じであるが、利害関係を伴わない軽微な改正では手順を省略する場合がある。

8-3. 日本薬局方

新規収載に関しては、厚生労働省が収載候補品目を決定する。厚生労働省が主に先発企業に候補品目の収載原案の作成を依頼する。提出された原案は局方調査会等の担

当委員会（資料1：図8参照）で審議し、日局収載案を作成し、日本薬局方フォーラム（JPF）に掲載する。通常3ヶ月間のコメント聴取を行い、修正の必要がない場合は日本薬局方部会及び薬事食品衛生審議会の承認を得た後、厚生労働大臣が直近の改正又は追補で局方に収載する。既収載事項の改正は企業又は担当委員会の提案に基づいて審議し、以下新規収載と同様の手順による。（資料1：図9参照）

表3 Pharmacopeial Forumの内容

PF Stages	内容
Preview	改正初期案 <ul style="list-style-type: none"> ・公的にするのにスケジュール化されていないもの ・検討の初期段階(新技術のもの) ・新規各条で多品目が市販されているもの ・長期間のパブリックコメントが必要なもの
In-Process Revision	採用を前提とした改正案 <ul style="list-style-type: none"> ・公的な実施のためにスケジュール化されたもの ・公的实施前にコメントを求めるもの ・パブリックコメント期間は60日
Interim Revision Announcements	採用された改正事項 <ul style="list-style-type: none"> ・追補の間に早くofficialにする機構 ・効力を発する期日を記載 ・自動的に次回追補に収載される。 ・新規標準品のリスト

表4 EP改訂手法

手法	品目	作業方法
Procedure 1	複数銘柄が上市されている品目	専門家グループとOMCLで検討
Procedure 2	複数の加盟国薬局方に収載されている品目	EDQMで検討
Procedure 3	単一銘柄のみが上市されている品目	加盟国の薬局方当局と先発企業とで検討
Procedure 4	単一銘柄のみが上市されている品目	EDQMと先発企業とで検討

9. 薬局方標準品

9-1. 米国薬局方

USPC職員の約30%が標準品業務に携わっている。研究者10名、実験室要員25名をはじめとして総数約120名である。

原料供給は原則として先発企業に依頼するが、後発企業が供給する場合もある。原料は

通常、無償で提供される。原料の品質試験はUSPC、FDA、製薬企業の少なくとも3試験施設で行う。試験結果は外部委員11名で構成される標準品評価委員会で評価される。評価委員は3グループに分かれ、試験結果が送付されてから2週間以内に試験結果に対す

るコメントを提出する。標準品として頒布できるには全員の了承を必要とする。1グループは1年に約130品目を評価している。

新規標準品は医薬品各条の収載と同時に頒布できるように計画して作業を進めている。標準品の品質は原則として医薬品各条収載原薬と同じレベルである。2000年までの標準品には含量表示はないが、順次、含量表示をしていく予定である。

企業における自家標準品（社内標準品）の設定は認められている。

9-2. 欧州薬局方

標準品製造のための試験研究部には、化学薬品関係で責任者4名、技術者12名、生物薬品関係で責任者2名、技術者5名が従事している。これとは別に、小分け包装、ラベリング、配送などに従事する者がいる。

年間計画に基づき、供給元の確認、原料の発注、受領した原料の登録、保管を行う。原料は通常無償で提供されるが、不純物標準品などで高価な原料は有償の場合もある。原料の品質は複数の試験施設で試験し、試験報告書を専門家グループに提出する。専門家グループが試験結果を承認すると、小分け包装・ラベリングを行い、最終報告書をEP委員会に提出する。EP委員会の承認を得た後、頒布される。

品質の試験はその用途によって異なる。確認試験用の標準品原料はEDQMの試験研究部（第3部）で試験する。定量法に用いる標準品は通常5カ所（EDQM、OMCL、製薬企業等を含む）の試験施設で試験を行う。定量法に用いる標準品には医薬品各条に記載された方法で試験した値に基づいて含量が表示されるが、HPLC法による場合は100%から不純物、水分、残留溶媒等を差し引いたマスバランスに基づく値で表示される。純度試験に使用する標準品はEDQMの試験部が構造決定、医薬品各条の試験、純度試験、水分、クロマトグラム等のデータを提出する。

自家標準品の使用を認めているが、EP標準品を対照にして評価したものでなければな

らない。

9-3. 日本薬局方

日局標準品の製造は、国立医薬品食品衛生研究所、日本公定書協会、国立感染症研究所の3機関で行われている。原料供給は国内外の製薬関連企業に求めており、原則として購入している。原料の品質試験及びその評価の方法は3機関で若干異なるが、基本的には各製造機関が中心となって外部機関（企業、地方庁の公的試験機関）を含めた複数の試験施設で試験する。試験結果は各製造機関が独自に設置した評価委員会で評価し、そこで了承されたものが小分け包装及びラベリングされ、頒布される。新規標準品は医薬品各条の収載と同時に頒布できる必要があるが、現状においては標準品の準備作業が遅れがちである。標準品の品質は原則として医薬品各条収載原薬と同じレベルであるが、含量は99.5%以上が望ましく、この場合は含量100%と見なしで使用することとしている。99.0%以下の場合は含量表示している。

現在、企業における自家標準品（社内標準品）の設定は原則として認めていない。

10. 薬局方の普及活動

10-1. 米国薬局方

USPCは新しい課題などについて薬業界との意見交換を行う場、情報を収集する場として公開会議（Open Conference）を適時主催している。また、薬局方の教育課程として年間30回程程度のコースを開講している（別紙1）。この教育コースは国外で行われることもある。

USPは今や普及の段階ではなく、上記の活動はUSPCの情報収集あるいは収益の利用者（企業）への還元としての意味合いが強いものと位置づけられている。

10-2. 欧州薬局方

セミナーや会議を開催して業界への情報提供や業界との意見交換の場としている。EPに収載されている試験法を指導するためのトレーニングコースを開講し（別紙2）、医薬

品品質管理へのEPの利用を普及している。これには業界の品質管理部門の関係者のみならず規制当局の担当官や査察官も参加している。

また、“Pharmaeuropa”（EPの薬局方フォーラム）やwebサイトを積極的に活用し、改定作業計画やPDG関連事項などについてのEP利用対象者である企業とのコミュニケーションの場としていることは普及活動の一環として大きな役割を果たしている。

10-3. 日本薬局方

医薬品の承認申請などに際しては、日局収載の試験法の利用や日局に準じた記載方法などの指導が個別的になされることはあるが、品質管理等への日局の活用・利用に関する教育・啓蒙活動が体系的に計画されてはいない。また、日局とその利用者との間のコミュニケーションの場が十分に整備されているとはいえない。

11. その他

11-1. FDAのUSPへの関わり

FDAには5部門あるが、USPと深い関係をもつのはCDER（The Center for Drug Evaluation and Research）である。CDERにはPFを中心としたUSPのレビュー要員が配属されており、化学薬品を中心にそのレビューや試験を行っている。FDAは全米19カ所に地方事務所を有し、その内の13カ所の事務所には試験施設を併設している。この試験施設でUSPからの依頼試験を行うことができ、通常は標準品の品質試験を行っている。

FDAはUSP/PFのレビューだけでなく、多くのFDA職員がUSPCの専門委員会に個人の立場で参加することによって、USPに深く関与している。

PFの内容に問題があれば、FDA内でCDER以外の部署とも協力して広範なレビューを行い、必要な場合にはFDA地方事務所の試験施設とも情報交換し、FDAとしての統一意見をUSPへ提出する。企業機密はFDAが管理しているが、この際に企業機密

に関する情報を提出することはない。USPには添加剤、GMP、BSEなどに関する17のプロジェクトがあるが、これらにFDAとして参加することもある。また、USPCとFDAは定期的なトップ会談を3～4ヶ月に1回の割合で行い、その他の会合も頻繁に行われており、USPCとFDAは緊密な関係を維持している。ただし、FDAはUSPCの運営委員会には参加せず、最終決定権はUSPCにある。

後発医薬品のFDA審査はUSP規格を基本としている。後発企業がUSP収載案を提案し、これがUSPに収載されると、先発企業はこの基準に適合させなければならなくなることから、必要に応じてFDAは適切な基準を設定するようUSPに助言することになる。しかし、企業との調整はUSPが行う。

FDAは薬局方の作成に責任を持つ立場ではないので、PDG（Pharmacopeia Discussion Group）に直接的な関与はしていない。しかし、PDGでの薬局方の国際調和は重要であると考えており、ICHやPFを通じて間接的に関与している。3薬局方間で国際調和された事項はFDAも認めるが、部分調和などで調和していない部分はUSPに従って評価する。

11-2. USPに対する米国企業の取り組み

USPは公的な基準書（Official Standards）であるため、有用な医薬品はできるだけ早期に収載し、国民に品質が担保された医薬品であることを示していきたいとの考えを企業は持っている。ただ、特許有効期間内に収載することは、標準品を介して当該物質自体を他社が入手可能になること、規格内容が公になることなどから、先発企業にとっては知的財産保護の点から問題があると考えている。しかし、特許が切れた後では後発医薬品が速やかに市場に参入するため、品質確保上の問題が生じる可能性がある。そのため、先発企業としては、特許が切れる2年位前から収載作業を開始し、特許が切れる直前に局方に収載されるように計画している。局方原案は承認又はその後の一変した規格・試

験方法で提出するため、収載に際して新たな作業が提案会社に発生することはない。ただ、PF掲載後のコメントによって変更される場合にこの点は問題となる。

米国企業がUSP収載に積極的である背景には、特許が切れると極めて速やかに後発医薬品が市場に参入し、価格が著しく低下する実態を踏まえ、次のような収載意義を見いだしているためであった。

- ・先発企業にとっては自社製品の品質水準を後発医薬品に強制でき、先発医薬品の優越性の維持を可能にする。
- ・USP 収載医薬品になると、65 歳以上を対象とした高齢者医療保険制度（Medicare）の適用を受けることができる（米国では USP 収載医薬品以外は老人医療保険の適用を受けられない）。
- ・公的品質基準、すなわち USP の作成過程での発言権が得られる。
- ・標準品原料を提供できる（標準品の品質評価試験に参加でき、標準品頒布開始後に当該標準品を購入する必要がなくなる）。

なお、USPのモノグラフに収載されている医薬品はUSP規格に適合することが原則であり、局方医薬品と見なされるが、USP規格に適合していないもの（まれにこのような医薬品がFDAで承認されることがある）は局方医薬品ではないので、“Non-USP”と表示しなければならない。

11-3. EPにおける不純物（類縁物質）の考え方

加盟国で承認されたすべての製法を考慮して、明らかになっている不純物の構造式、化学名を収載する。その情報は企業から得ており、開発初期には存在したが、その後の改良によって除去された不純物も掲載する。第5版EPでは“Qualified Impurities”を“Specified Impurities”とする予定である。不純物の管理をEPにおける重要な課題と位置付け、ICHで合意された考え方に整合させていく予定である。

D. 考 察

日本薬局方作成基本方針に基づいた日局を作成するための一助として、USP及びEPの組織・機能、薬局方の役割等、作成のルール（収載品目の選定方法、収載時期、作成過程、改正頻度等）、標準品などについてその実態を詳細に調査した。以下、それぞれの事項について調査結果を考察する。

（1）組織及び機能：薬局方を作成するための日本の組織や作成過程は外形的には欧米と類似したものであったが、その内実は相当に見劣りするものであった。欧米では事務局機能が充実しており、このことが膨大な薬局方の具体的作成作業を極めて円滑に進めている大きな要因と考えられた。日局作成においては、事務局人員の絶対的欠如の改善を図り、事務局機能を明確化し、更には事務局の専門性の強化が必要と思われた。薬局方の内容に関しては、日米欧ともに専門家委員会方式を採用している。専門家委員会には基本的には直接の利害関係を伴わない者で構成するのが望ましいが、こうした場合に日本の実態を省みると専門家としての人材の不足がうかがわれる。

（2）薬局方の目的/役割およびその利用：日米欧とも、国民に有効性と安全性が確保された医薬品を供給するための品質基準を定めることでは、薬局方の役割は共通している。薬局方は公的な品質基準書であるので、規制当局がこれを利用することでも日米欧は共通している。しかし、薬局方が一義的に対象としているのは、USP及びEPは製薬企業であり、他の何者でもない。一方、日局は薬局等の調剤業務、薬学教育での利用もその役割とされており、この点が医薬品各条の作成方法や収載品目の選定などで明確な説得力のある方針を示しにくくしているのではないかと考えられる。ちなみに、USPやEPが薬学教育に利用されることはなく、医療機関関係者にはUSPそのものではなく、USP-DI（USP Drug Information）が利用されている。

(3) 薬局方への収載目的：公的品質基準を国民に公開する意味以外に、USP及びEPは後発医薬品の品質確保を収載の大きな目的にしている。これは収載時期の方針に現れている。EPには更に加盟各国間の品質の標準化も目的の一つである。一方、日局の場合には、その収載品目の選定基準にも見られるように、後発医薬品の品質水準を確保するという目的意識はあまり強くないように思われる。しかし、今後はこの点を強く考慮していく必要があると考えられる。

(4) 新規収載品目の選定方法

医療上重要な医薬品、繁用されている医薬品を収載していくことは、基本的には日米欧で共通の考え方である。一方で、USPとEPは特許の有効期限が切れる時期を収載時期の目安として、収載品目を選定している。特許期間中は市場には先発医薬品しか流通していない。先発医薬品は当局の厳格な審査を経て承認されたものであり、承認規格によって品質の確保が図られている。他に同じ医薬品が流通していない状況において公的基準を公開する必要性は小さくなく、知的財産権の保護の観点からも妥当な選定基準ではないかと考えられる。

日局においても、先発医薬品の保護と後発医薬品の育成を考えた場合、特許期限の終了から逆算して収載作業を開始し、少なくとも特許終了直前（実際的には、特許終了直前から1年くらい前まで）に収載するような方策を確立する必要があるのではないかと考えられる。また、医薬品開発が国際化している現状においては、外国企業が開発した医薬品を承認後早期に日局が先行して収載しようと試みても、欧米での収載時期の考え方からすると協力を得ることは極めて困難ではないかと思われる。

(5) 原案の作成と審議：原案は実質的には企業が作成し、原案の内容が基本的には承認内容のレベルを超えるものではない点は、日米欧で共通である。原案審議に関しては、USPやEPでは原案提案会社が検討委員会

に直接接触する機会があり、ここにも企業の薬局方作成への積極的関与を促す要素があるかもしれない。新薬（後発医薬品のない医薬品）の新規収載では基本的には承認内容と同等の基準で可とし、複数の原薬がある場合は最もレベルの高い品質基準にする、などのUSPやEPでの考え方を日局の原案審議に取り入れることも薬局方を充実していくためには必要な方策であるかもしれない。

(6) 原案審議における機密保護：日局に新薬を積極的に収載していくには、原案作成会社が有する機密の保持、知的財産権の保護に関する方策を確立しないと企業の協力は得にくくなる。当該企業と調査会委員（官学、第三者機関）との間で原案を検討し、その場には利害関係者が同席することのないシステムの構築を検討する必要があると考えられる。

(7) 改正作業の透明性：USP、EPは薬局方フォーラムで改正作業を公開し、パブリックコメントを求めている。日局もほぼ同様の対応をとっていることになっているが、ルール通りの運用がなされないことも少なくない。また、コメントに対する対応がすべて公表されているわけではなく、コメントが不採用の場合の理由が不明との不満意見も少なからず存在する。改正作業の透明性を高めるためには、JPフォーラムの運用方法を再考し、ルールの明確化を図り、その遵守を徹底させる必要があると考えられる。

(8) 標準品：標準品の充実度はUSP/EPと日局とでは歴然とした差が認められる。日局の課題としては、標準品の品目数を増やすことは諸般の事情で容易に解決できないが、少なくとも新たに設定する標準品は薬局方（追補を含む）に収載されると同時に頒布も開始できるような作業計画を立てていく必要がある。このためには、標準品の設定作業は各条審議から切り離し、各条審議で標準品を用いる試験法が確定した段階で、独立した標準品に関する委員会等で設定・製造に関する検討を行う体制の確立が必要と考えられる。

E. 結 論

1. 日本薬局方作成基本方針に沿って質的に充実した信頼性の高い日局を作成するために、国際的に高い評価を受けている米国薬局方及び欧州薬局方の作成実態を詳細に調査した。

2. この調査から、日本薬局方作成基本方針に従った日局改正には、次の点について早急に検討する必要があると考えられ、若干の対応策を示した。

- ① 新規収載品目の選定基準の再考
- ② 薬局方への収載目的の見直し
- ③ 企業からの提出される原案及び資料に対する知的財産権の保護及び機密保持のための方策
- ④ 事務局機能の強化
- ⑤ 薬局方収載原案を評価できる専門家の養成
- ⑥ 標準品制定作業の改善、

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

特になし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

(別紙 1)

米国薬局方の普及活動

Calendars and Schedules

The following table indicates tentatively scheduled course dates.

Calendar of Pharmacopeial Education Courses- 2003		
Date	Name of Course	Location
January 13 & 14	Fundamentals of Dissolution	USP Headquarters, Rockville, MD
January 21 & 22	Fundamentals of Dissolution (Europe)	Basel, Switzerland
February 10 & 11	Fundamentals of Dissolution (Spanish)	USP Headquarters, Rockville, MD
February 26	Standards 100: Fundamentals of the Use of <i>USP-NF</i> and the Standards Development Process	USP Headquarters, Rockville, MD
February 27	Standards 101: Advanced use of <i>USP-NF</i> , General Notices, & Monograph Chapters	USP Headquarters, Rockville, MD
March 20	Microbiology	USP Headquarters, Rockville, MD
March 24 & 25	Fundamentals of Dissolution	USP Headquarters, Rockville, MD
April 1 & 2	Fundamentals of Dissolution (Europe)	Basel, Switzerland
April 10 & 11	Fundamentals of Dissolution	USP Headquarters, Rockville, MD
April 23	Analytical Method Validation	USP Headquarters, Rockville, MD
May 1 & 2	Fundamentals of Dissolution	Hyatt Regency, Bethesda, MD
May 14	Standards 100: Fundamentals of the Use of <i>USP-NF</i> and the Standards Development Process	USP Headquarters, Rockville, MD
May 15	Standards 101: Advanced use of <i>USP-NF</i> , General Notices, & Monograph Chapters	USP Headquarters, Rockville, MD
May 19 & 20	Fundamentals of Titration	USP Headquarters, Rockville, MD
June 9 & 10	Fundamentals of Dissolution	USP Headquarters, Rockville, MD
June 18	Fundamentals of Microbiology	USP Headquarters, Rockville, MD
July 14 & 15	Fundamentals of Dissolution	USP Headquarters, Rockville, MD
July 23	Analytical Method Validation	USP Headquarters, Rockville, MD
August 11 & 12	Fundamentals of Dissolution	USP Headquarters, Rockville, MD
August 20	Standards 100: Fundamentals of the Use of <i>USP-NF</i> and the Standards Development Process	USP Headquarters, Rockville, MD
August 21	Standards 101: Advanced use of <i>USP-NF</i> , General Notices, & Monograph Chapters	USP Headquarters, Rockville, MD
September 15 & 16	Fundamentals of Dissolution	USP Headquarters, Rockville, MD
September 18	Fundamentals of Microbiological Testing	USP Headquarters, Rockville, MD
September 24 & 25	Fundamentals of Titration	USP Headquarters, Rockville, MD
October 8	Analytical Method Validation	USP Headquarters, Rockville, MD
October 20 & 21	Fundamentals of Dissolution	USP Headquarters, Rockville, MD
November 17 & 18	Fundamentals of Dissolution	USP Headquarters, Rockville, MD
December 8	Standards 100: Fundamentals of the Use of <i>USP-NF</i> and the Standards Development Process	USP Headquarters, Rockville, MD
December 9	Standards 101: Advanced use of <i>USP-NF</i> , General Notices, & Monograph Chapters	USP Headquarters, Rockville, MD
December 15 & 16	Fundamentals of Dissolution	USP Headquarters, Rockville, MD

Call 301-816-8530 to get information on custom courses offered at USP or at your site.

欧州薬局方の普及活動



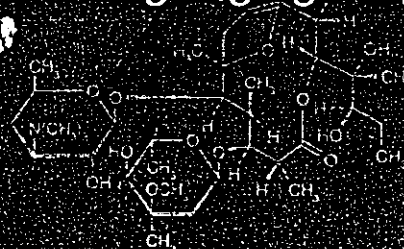
Copenhagen, Denmark, 5-6 May 2003

*Microbiological Control
Methods in the European
Pharmacopoeia:
Present and Future*

International symposium organised
by the EDQM, European Pharmacopoeia

Scientific Programme

Working language: English



ヨーロッパ薬局方、米国薬局方調査報告

出張期間：2002年12月8日～18日

訪問先：EDQM（フランス）；USPC、FDA、Pfizer社（アメリカ）

調査団メンバー：谷本 剛（国立医薬品食品衛生研究所）
麻生 伸一郎（大阪医薬品協会技術研究委員会）
森田 收（(社)東京医薬品工業協会技術委員会）

日本薬局方は制定から100年以上経過し、これまで科学技術の進歩にあわせて14回の改正が行われてきた。しかし、医療技術の急速な進歩の中にあつて、現在の日本薬局方を更に充実させ信頼性の高いものにしていく必要があると指摘され、薬事食品衛生審議会からも新しい日本薬局方作成基本方針が示された。この指摘や基本方針に応えるには、日本薬局方の作成体制の改善が必要と考えら、そのための方策を探るために国際的に高く評価されている欧米薬局方の作成システムの調査研究が厚生労働科学研究の一貫として計画された。そこで、今回ヨーロッパ薬局方（EP）及び米国薬局方（USP）を調査するためにEDQM及びUSPCを訪問し、現地調査した。また、この機会に規制当局及び製薬企業にとっての薬局方の意義等についても調査することとし、米国FDA及びファイザー社を訪問し調査を行った。

以下に、本調査研究の結果を報告する。

I. EP 調査報告

調査日：12月9～10日

調査機関：EDQM

対応者：Dr. Agenes Artiges (Director)、Peter Castle (Secretary of the Commission EP)、John H. McB. Miller (Head of the Division III)、Ulrich Rose (Lab. Officer)、V. Egloff (Head of Management Unit)、Corine Pouget (Head of Certification Unit)

1. EDQM の概要

1) 全般について

ヨーロッパの組織にはEU(ヨーロッパ共同体)と Council of Europe (欧州評議会：EC)がある。EUは現在15カ国の条約から構成されているが、2004年には10カ国増加する。一方、ECは人権、法体系などのハーモナイゼーションが目的でEU参加国を含めて44カ国が参加している。ヨーロッパの医薬品規制機関としてEUにはEnterprise DG(規制総局)、Pharmaceuticals Unit (医薬品部門)、EMA(The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products)があり、ECにはEDQM(European Directorate for the Quality of Medicines-Council)がある。

EDQMには30カ国及びEUの31メンバーが参加しており、更に16の国と機関(欧州7カ国、アルジェリア、オーストラリア、カナダ、中国、マレーシア、モロッコ、チュニジア、シリア及びWHO)がオブザーバーとして参加している。

EDQMにはDirectorの下に部署としてScientific Secretariat(事務局EP)、Publication(出版)、Laboratory、OMCL(the Official Medicines Control Laboratories) Networkの4つがある。OMCLはEMAのインスペクターと緊密に連携を取りながら作業している。技術部門としては標準品製造部(PRD)と認証部(CEP；certification)があり、Certification UnitはEPモノグラフやTSEの適合証明を行っている。

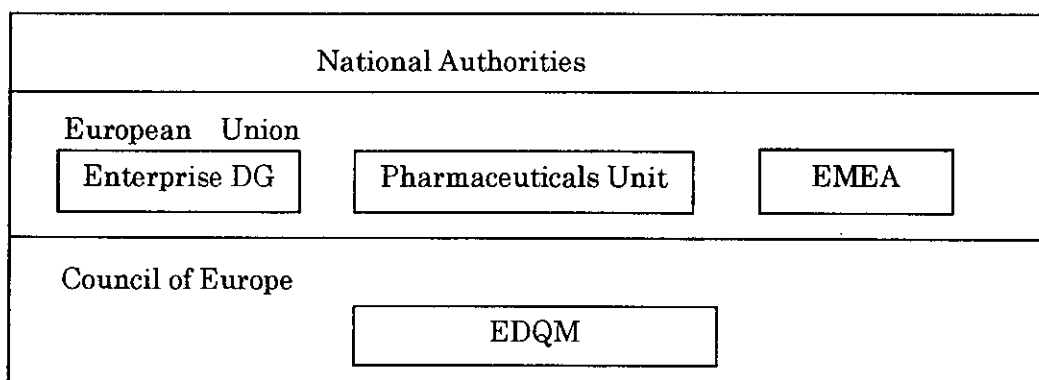


図 1. ヨーロッパの規制の仕組み

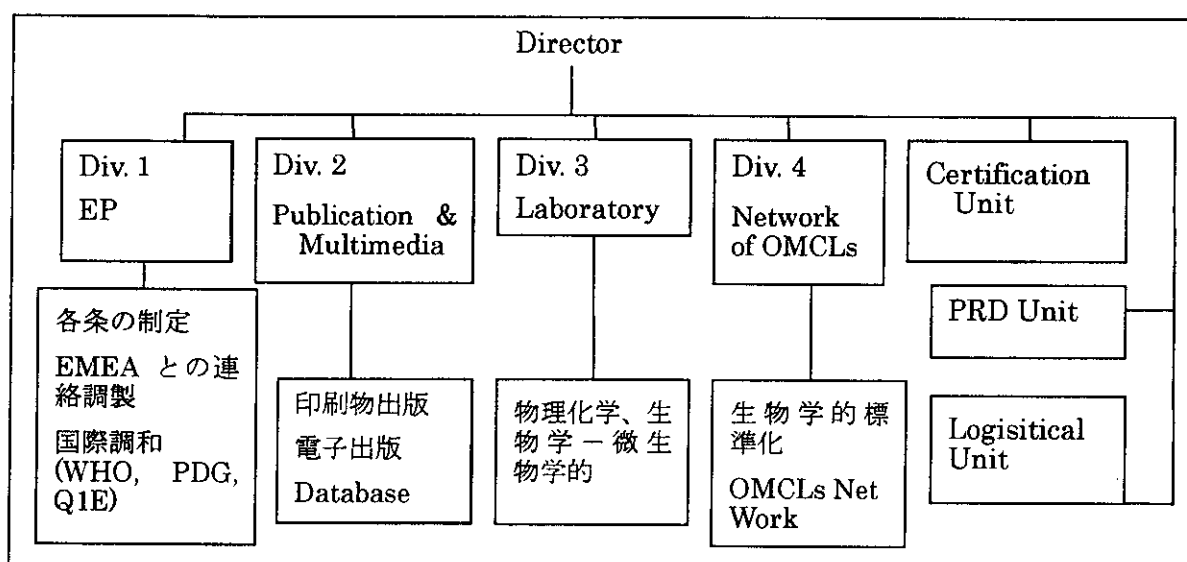


図 2. EDQMの組織

2) EDQM の役割

EDQM の目標は人体薬と動物薬の品質とその管理についてヨーロッパの調和、健康保護への貢献、医薬品のヨーロッパ内の自由流通の促進にある。EC 条約の下、31 カ国が活動の基盤である。

- (1) 薬局方等の作成と公示：EP は現在 4th. Edition であるが、年 3 回の Supplement を発行しており、さらに印刷物、CD、ネットで Pharmeurope & Pharmeurope bio を提供している。その他 Official GL を作成している。
- (2) 化学・生物薬品の標準品の製造及び提供：現在 1450 品目以上を公布
- (3) ヨーロッパ規制システム：医薬品、添加剤の品質の一極集中評価とし、EP 各条への適合証明書の発行。
- (4) European Biological Standardisation Programme (BSP)：生物試験法の標準化及び標準品の設定、動物試験の代替法のバリデーション。
- (5) OMCL (the Official Medicines Control Laboratories) ネットワーク：各国の国立ラボとのネットワークの構築と相互認識の促進。

3) EP の改訂と各国への展開

メンバーは EU を含めて 31 カ国である。各条とテキストの改定を行い、各国の品質基準の