

18. 硫酸

公定書名	JPE(2003)	USP/NF 21(2003)
名称	硫酸	Sulfuric Acid
分子式:分子量	H ₂ SO ₄ :98.08	H ₂ SO ₄ :98.08
含量	95.0%以上	95.0% ~ 98.0%
性状	無色～微帯褐色の澄明又はほとんど澄明な粘稠の液。放置すると強く水分を吸収する。 水溶液(1 → 100)は強酸性 比重 d ₂₀ ²⁰ :約1.84	無色澄明の油状の液。水、アルコールと多少発熱して混和。非常に腐食性、侵食性。 比重:約1.84 NF Category:酸性化剤
確認試験	硫酸塩の定性反応	硫酸塩の定性反応
純度試験	D	
(1) 塩化物	0.005%以下	•塩化物 0.005%以下
(2) 硫酸塩	0.001%以下	•ヒ素 1 ppm以下
(3) 重金属	20 ppm以下(水 10 mL, 1.0 g, アンモニア試液で中和, 希酢酸 2 mL, 水で 50 mL)	•重金属 5 ppm以下
(4) 鉄	0.01%以下	
(5) ヒ素	2 ppm以下(1.0 g, 第1法)	
(6) 過マンガン酸カリウム還元性物質	限度内	•還元性物質 限度内
強熱残分	0.02%以下(10 g)	0.005%以下(2 mg/22 mL(40 g))
定量法	中和滴定法(2 g, 水 100 mL, この液 25 mL, 0.5 mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定(指示薬:プロモチモールブルー試液 1 ~ 2 滴))	中和滴定法(1 N水酸化ナトリウム液, 指示薬:メチルオレンジ試液)
貯法	気密容器	気密容器
投与経路	筋肉内注射, 一般外用剤, 静脈内注射, 動脈内注射	—

●海外出張報告

平成 17 年 2 月 21 日～3 月 3 日

日本薬局方に収載または収載される可能性のある医薬品添加剤の品質の信頼性を高めるため、この方策の一つとして医薬品添加剤の国際的整合性を図ることは有用なことである。米国やカナダにおける医薬品添加剤の規格やその設定に関する情報交換は重要である。

今回は Health Canada (カナダ保健省)、USP、IPEC-Americas 及び IPEC-Americas の Regulatory Affairs Conference の出席など医薬品添加剤に関しての上記の目的を達成するために上記各機関などを訪問した。

その結果、医薬品添加剤に関して規格作成の考え方、特に不純物や FRC などについても議論し、本研究調査のために有益な情報を得ることができた。

以下にその概要を記述する。

● JPEC and Health Canada Staff 会議メモ (2005. 2. 22)

会議の目的は、医薬品添加剤のカナダ、日本及びアメリカにある多くのシステム、実状、手順を添加剤の管理、モノグラフの大要及び登録の要請に関連付けて討議することであった。

Health Canada からの出席者は医薬品科学局 (Bureau of Pharmaceutical Science) の Director である Dr. Sultan Ghani の他に 8 人である。この部署では一般薬の臨床レビューと同様に新薬及び一般薬のすべての CMC レビューを取り扱っている。Dr. Ghani は医薬品科学局がいかにして Health Canada 内でオペレートするかという提唱を行った。

以下の件が会議中に討議された。

1. 添加剤の定義

Health Canada は添加剤の公的な定義は、取締当局では所有していないが、ICH の定義を利用するであろう。ICH の定義が非常に一般的なものと認識している。D. Schoneker は IPEC と

JPEC で調和されている定義を Health Canada が使用することを考慮するよう推奨した。この定義は Health Canada に既述の (即ち GMP, Audit, Sig. の変更, COA) IPEC Americas ガイドライン中にリストされている。

2. 各条の数, 成分のタイプ (カナダで認可された薬の)

・以前に用いれた添加剤を薬剤に使用できるかというリストはない。しかし、Health Canada は BSE を意味する可能性のものについてのリストを第一に作っている。

・受諾できる非医薬成分 (dietary supplements) のリストは Health Canada にある。Health Canada が食事の補完成分を取締りとは切り離して規制することを理解するのは大事である。それらは食品でも薬品でもない。それらは natural products として分類されている。

3. カナダで公的に認められている薬局方

・カナダ薬局方はない。Health Canada は USP 及び PhEur の活動や委員会に積極的に参加している。彼らは FDA との協定メモを持っている。

・カナダの Food and Drug Act は職務上、USP/NF、BP 及び PhEur を認知している。会議では何人かの人々が JP が最近、公的な薬局方として規正に加えられていると解釈していると述べた。

Health Canada は、これが本当なのかを確かめた。これらの薬局方の何れかに適合する添加剤はカナダで薬品への適用を受諾するものとみなすであろう。

・使用前例はケースバイケースで評価され、その評価自体は一つの添加物が他の応用 (即ち、食品とか dietary supplements) にいかにか用いられるかを考察することであり、薬品中に含まれる添加剤を評価する上で、どれ程のデータを必要とするかを定めることでもある。

・Health Canada は ICH 及び多くの他の国際的活動 (オブザーバーの立場) に大変注目してお

り、ハーモナイズへの要請の動きを十分支持している。

4. 薬局方の基本的な標準品

・Health Canada では、USP 及び PhEur で用いているのと同じ薬局方の標準品を利用している。一つの添加剤が添加剤として使用できるというモノグラフが承諾されることを示すこと他にモノグラフ中に何があるべきかについての現実的な意見は持っていない。

・Health Canada は医薬品添加物中の添加物に関する現在の議論はあまり行われていない。説明を受けた後で真の付加物、即ち第一段階としての工程の手助けや共工程の材料というベターな定義をする必要性を支持した。

5. 薬局方中のファミリーモノグラフの概念

・Health Canada は USP 又は PhEur を承諾し、これらの概要中にあるファミリーモノグラフのすべてを認める。

6. 製造標準及び添加剤 GMP の要求

・Health Canada は添加剤の特定の GMP 要求を所有していない。工業会では IPEC GMP ガイドのような工業上のガイドラインが自主的な承諾で管理されるのがベストと感じている。今の時点では、添加剤 GMP の正式な取締りの必要性を感じていない。

7. 薬局方収載添加剤及びそうでない添加剤の安全性の標準

・Health Canada は添加剤の独立した安全性の標準を所有していないし、IPEC 又は FDA の添加剤安全性ガイドライン (Excipient Safety Guidelines) には気にしていないようであるが、新しい投与経路に使用するものは安全性評価される。

・薬局方に収載されていない添加剤の安全性はケースバイケースで評価される。他の受諾される添加剤の用途は(薬剤のすべての安全性評価

の一つ) として評価されるであろう。

8. 共工程及びプレミックス添加剤の規正

・Health Canada はこれらの添加剤タイプは FDA と同じ方式で取り扱っている。これらの材料のすべてが医薬品成分に用いられるという特定の関与はない。それらの材料が適切な大要又は取締り基準を満たす添加剤でもある。

・各成分が製剤レベルを立証する上での特定の分析上の要求はない。唯一の要求は、対象の各成分が定量的に薬剤へ適用できるものか、又は規格に沿った DMF へ参照されるものであるかのどちらかである。

9. 特質に関与した機能性 (FRCs) の取扱い

・Health Canada は新添加剤及び API (有効成分) や薬剤に対してより注意を払うものでない限り、これまで添加剤に特別注意しなかった。しかし、PAT や修飾された放出剤に、現在焦点が合わされており、添加剤も将来より注意が払われるであろうということは認識している。FRCs に対してより良い理解をする必要があることと薬剤の適用に臨界的な FRCs を設定する規格であると思っている。

10. 添加剤のドラッグマスターファイル (DMF)

・Health Canada は添加剤 DMF システムをいかにするかの提唱を行った。詳細は提案文書中にリストされている。

・カナダの添加剤 DMF システムはアメリカ FDA と非常に類似した方式で組織化されている。

・カナダの添加剤 DMFs は、多くのプレミックス添加剤がアメリカと同じ方式である。

● カラコン訪問 (2005. 2. 23)

出席者 : David Schoneker, Alexa E Smith, Jeannial L Metzinger, Christopher C Demerlis

医薬品添加物規格の各国の比較が話題となり、

次いで酸化チタンの国際調和の話題が議論された。

規格については各試験項目について、USP/NF, EP, JP, FCC (Food Chemical Codex), JPE などとの比較表ができており、これらに加えてサプライヤーの分析結果、当社の規定、安定性の確認などモノグラフの規格が一見してわかるようになってきている。本研究でも試験項目については評価したが、更にユーザーやメーカー間の要求に基づく規格値など、広く調査することにより、医薬品添加剤の品質の向上に関与できると思えた。

更に、酸化チタンに関してはCFRに2% Al_2O_3 , 又は SiO_2 が含有されていることは認められている。これを差し引いて残りが99%以上としている。

JPでは Al_2O_3 et. は考えずに98.5%以上としている。これらを考慮すれば調和可能とのことであった。

● IPEC-Americas の office (対応者: Mr. Alan Mercial) において次の話題が議論された (2005. 2. 24)

UPS Expert Committees

USP スタッフ (一般的に1人), FDA スタッフ (一般的に1人)

大学関係者 (一般的に2, 3人), Industry (一般的に3~4人)

USPは政府機関ではないためUSPの公的な決定はFDAが全体として認めるか認めないかにかかわらずUSPのExpert Committeesによって行われる。

PDGがモノグラフや試験方法を変更しようとするときは、変更のためのデータと正確な情報をUSPのExpert Committeesに提供する。

適切なExpert Committeesは情報を評価し、USPの立場から投票をする。投票と議論の結果から公的なUSPモノグラフの変更を要求したときは、変更を支持するデータを提供することを規

制当局が期待している。USPは一般的には行わない。

更に、有害試薬については、新しいモノグラフに本質的に有害な物質を含む試薬を用いるのは避けるべきということに全面的に賛成する。しかし、長年用いられてきた分析方法があるモノグラフをハーモナイズされている時に、この試薬を用いる時には例外である。もっと良い別の試験法ができるまでは、この有害試薬を用いることに3極は異存はないとすべきである。それまでは試験する人が注意深く操作する。例としてUSPのHPCのモノグラフ中にクロム酸使用あり。唯一の正確な定量法である。JPは有害試薬を使用はさけるべきとしている。また、このほか規格の作成についても議論された。この他IPEC-Americasとして国際調和の対応、自主GMP, MFなど実際の作業を行う場合の方策について議論された。

● JPEC and USP Staff 会議メモ (2005. 2. 25)

会議の目的は、添加剤の管理及びモノグラフの概要について、USPにある多くのシステム、実際、手順を討議することであった。

USPからEric Sheinin, PhD. Chief Science officerら12人の人達が出席した。以下のトピックが会議中に討議された。

1. USP 機関の構成

・USPは現時の機関の構成をレビューした。詳細はスライドで示された。最終の決定権を持つExpert Committeesは現在、おおよそ50%が民間産業工業の代表者である。

・全メンバーはボランティアである。

・各ボランティアはUSPの活動に従事している時には、彼らの会社からの代表ではない。

・USPは補足する興味あるポリシーには厳密な意見調整を行う。

2. 局方品の基準的標準

・USP は局方品とするガイドラインを討議した。すなわち、医薬品添加剤をモノグラフに収載することへのあらゆる依頼に関しての詳述がなければならない。

・USP がすべてのモノグラフにヒ素試験を何故要求しないかを討議した。しかし、ヒ素は以前は大抵のモノグラフに含まれていたのだが、USP はこの試験はある程度過多であると判断した。というのは、長年、ヒ素は各品目で設定されていなかったことと、現在は特に合成物質ではヒ素の存在は期し得なかったからである。USP はまた、ヒ素が意味あるレベルまであればヒ素を含む多くの元素が重金属試験で検出されるであろうとも感じた。ヒ素試験は添加剤でも無機物のようなヒ素の混在があり得る添加剤のみにと固執している。

3. USP 中のフレキシブルモノグラフの概念(考え方)

・USP は異なった試験と限度を持つ多くの製造工程からの材料への新しい柔軟なモノグラフの考えをレビューした。これらの試験と限度は各製造工程からの不純物プロファイルと定量法が期待できることに基づくものである。

・モノグラフの第1版に用いられている最初の製造工程は固定した試験と決めてはいないであろうが、他の製造工程からの付加的材料が通常の方法とは異なる場合の試験を設定する必要があるであろう。

・この作業はいくつかの API モノグラフに対して既に用いられており、現在、添加剤に用いられるものに対しても行っている。

・USP は PhEur が適合性の証明で何を取り扱う必要があるかということのカバーするのに似たものであると感じている。

4. 特質に関与した機能性 (FRCs) の取扱い

・USP は FRCs を評価するのに用いる標準的な試験方法が存在しなければならないことを認識している。添加剤に用いる試験及び方法の選

択は協議する供給業者とユーザーに向けられるべきである。

・USP は、添加剤モノグラフ中に非強制的試験として FRCs を含むことが PhEur で用いられるかに関しては確かでないとしている。

●我国の医薬品添加剤メーカーの米国における医薬品添加物規格の問題点 (2005. 2. 26)

ASAHI KASEI AMERICA, Inc., Shin-Etsu Chemical Co. Ltd., New York Liaison office, NISSO AMERICA Inc.

3 社において医薬品添加剤の規格についてアメリカにおける問題点を特に国際調和の観点から種々の問題点について議論した。

1. モノグラフの Specification

現状においては通常、USP/NF, EP, JP に収載品については specification については各々すべての試験項目についてデータをとっている。

例えば、USP/NF にパスしても EP, JP に規格項目がある場合は、その項目についてのデータも保管している。ユーザーによっては上記で設定されている規格値の幅を狭める要求が多々ある。

2. 最近のモノグラフ中の試験法の設定例

Hydroxypropylmethylcellulose Asetate Succinate の USP 収載 (案) についてのトピックスとして定量法の問題があった。この物質は Enteric coating agent (腸溶性コーティング剤) として広く使用され日本では JPE に収載されている。

規格の中で JPE はガスクロマトグラフィー (GC) になっている。最近、USP/NF でのコメント液体クロマトグラフィー (LC) に変更が余儀なくされた。JP, 国際調和では Hydroxypropylmethylcellulose は GC であるので LC の方法のバリデーションが示された。

したがって、USP 収載時は LC 法になることが十分考えられた。この例でもわかるように JPE 収載品を JP 収載に検討する時は、単に規格の項目のみでなく、試験法も十分検討すべきことかと思われた。

3. 粉体物性の特性要求と FRCs

粉体物性の規格特性についてはユーザーから要求されることが多い。

現在、話題となっている FRCs の取扱いについては慎重に取り扱うべきとの話題が提供された。一般に医薬品添加剤は使用される用途が広く、用途別に粉体物性値が要求されても添加剤メーカーとしては不可能である。

したがって、FRCs として用途が多い医薬品添加剤は、例えその項目が非強制力 (non-mandatory) であっても現実的には困難と考えられる。更に製剤の機能に与える影響を試験項目で保証することは困難ではないか？ 何故なら、局方は安全性確保をメインに考えるべきであるとも意見が出された。しかしながら、Hydroxypropylcellulose の様に結合剤、増粘剤、コーティング剤に使用されるものでも、メーカーとして 2 種類のみグレードの製品を提供しているのです、その他のものの要求はレアケースであるので問題はない物質もあると考えられている。

更に、ステアリン酸マグネシウムのように、用途が限定されている物質は特に問題はないと考えられる。

4. その他

規格の設定においてアメリカのユーザーでは、確認試験においては呈色反応よりも赤外吸収スペクトルにおいては臭化カリウム錠剤法以外に ATR 法の要求や、近赤外吸収スペクトルを用いた方法が要求される。

5. まとめ

モノグラフの規格設定は現状では USP/NF, EP,

JP 等に記載されている規格全項目の試験が余儀なくされており、3 極対応の国際調和のスピード化をはかるべきである。これにより、医薬品添加剤の国際的流用がスムーズに行われ、メーカーの試験に関する労力も合理的に消滅できると考えられる。

更に規格項目の調和のみならず、既存の試験法についても機器分析の導入も積極的に行い、国際的見地から検討すべきと考えられる。また、FRCs については医薬品添加剤は用途は多面的なものが多く、その導入にあたっては慎重に行うべきと考えられる。

● IPEC-Americas Regulatory Affairs Conference (2005.2.28-3.3)

2005 年 2 月 28 日～3 月 1 日の 2 日間、アメリカ Va 州, Arlington Key Bridge Marriott において標記の conference が開催された。

IPEC Americas としては、年間では最大の meeting で、次のようなテーマについて議論された。FDA' s PAT, 医薬品添加剤の国際調和、添加物の不純物、GMP、マスターファイル、安全性問題など、多岐に渡って本研究に直接、間接的に関連あるテーマについて議論された。特に本研究に直接的に関連ある国際調和や規格に関しては、有益な情報が得られた。具体的には次のテーマについて話題が提供された。

- 1) FDA' s PAT initiative and its impact on the excipient specification development process, excipient manufacturing and batch uniformity issue, etc.
- 2) The USP Vision
- 3) Current IPEC Europe programs and 2005 plans
- 4) Status of ongoing USP excipient activities and possible next steps
- 5) Excipient master files
- 6) FDA' s Inactive Ingredient Database

7) New developments concerning global excipients good manufacturing practice standards

8) Issues related to pharmaceutical impurities

9) A proposed concept for global evaluation of new excipients

特に本研究に関連の部分を記述すると次のようである。

EP の立場では医薬品添加剤の包括的な話題について、医薬品添加剤のモノグラフの将来、調和品目の改訂、モノグラフの利用法などについて講演された。また、最近の話題については不純物の管理、添加剤の機能性、国際調和について述べられた。

医薬品添加剤のモノグラフの基礎は安全性が第一で、安全が証明された物質であることを強調された。不純物管理に関しては分析データ、特定の不純物、不純物の上限が示されていることが必要であること、特に残留溶媒の問題についても述べられた。

次に特質に関連した機能性 (FRCs) に関しては FRC の管理については製薬企業の全品質取扱い (TQM) 上の一部である。FRCs の重点分類として粉末の特性化の例として、粒度分布、流動性、比表面積結晶性化、熱的な挙動、界面活性剤の性状、フィルム形成能、コーティング膜の挙動などがあげられる。EP のポリシーとしては PDG の調和を妨害しない、そしてモノグラフはしばしば FRC's を含めてサインオフされるであろう。

USP の Update に関しては、現在 61 品目が国際調和品目として進行中で、Stage 6 が 29 品目、新規品目は 10 品目である。

PDG は ICH の regulatory と 2003 年 11 月にミーティングを開催した。regulatory は interchangeability の概念を認識している。USP の Project Team 3—添加剤メンバーの紹介

があった。そして Team 3 の活動の紹介があった。USP/NF 中の添加剤のモノグラフは 384 品目である。

次に official な USP Reference standard が紹介され、1) 成分、2) 不純物、3) Procedural Standard、4) 生物学上の副次的物質、5) 試薬の標準品、などである。また、今度は Metrology (度量衡学) についても考慮に入れられている。更に、USP/NF は食用品、veterinary の健康管理に関する補足やスペイン語版や中国、ロシア、アラビア語版も企画している。

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
分担研究報告書

諸外国における日本薬局方の活用等に関する調査研究

分担研究者 木村和子 金沢大学大学院国際保健薬学
教授

研究概要 アジア・太平洋島嶼国・領土について日本薬局方を中心に局方の使用状況について調査した。その結果、16カ国・領土の中で自国の局方を有するのは6カ国・領土のみであった。また、多くの国が複数の薬局方を併用していた。日本薬局方は3割(5カ国)で使用されていた。これに対して、米国薬局方(USP)、英国薬局方(BP)、欧州薬局方(EP)は6割の国・領土で使用されていた。これらの国・領土で薬局方は品質管理、薬事規制の根拠として使用されているが、標準品の提供や技術的訓練が不足している。また、局方不適合の品質不良医薬品や偽造医薬品の存在が指摘されており、医薬品の品質管理、薬事規制の強化が必要であり、局方の活用は重要な方策であることが明らかとなった。

この調査結果から、わが国はアジア・太平洋島嶼国での局方の整備を通じ医薬品の品質確保と薬事規制の強化に協力することが緊要である。

研究協力者 松下 良 金沢大学大学院
国際保健薬学 助教授
研究協力者 小野俊介 金沢大学大学院
国際保健薬学 助教授
研究協力者 小竹尚子 金沢大学大学院
国際保健薬学
研究協力者 谷本 剛 国立医薬品食品
衛生研究所大阪支所

A. 研究目的

薬局方の国際調和がICHやPDG(薬局方国際調和会議)等で検討されているが、薬局方は先進国のみならず発展途上国を含む世界各国において活用されており、世界各地域の社会的背景や保健医療事情を汲み取りつつ薬局方のあり方を考える必要がある。そこで、日本の近隣のアジアや太平洋島嶼国における薬局方の活用状況を調査し、利用者が今何を求めているのか、ま

た、課題を明らかにし、日本薬局方へのニーズを探り、普及と活用に役立てることを目的とした。

B. 研究方法

アジア12カ国及び太平洋諸島嶼国18カ国(または領土)の薬事規制当局の薬局方担当者や医薬品品質担当者に調査票(資料1)を配付し、各国における薬局方の利用状況、使用目的を確認した。また、局方の諸問題と関係して、各国の医薬品品質の確保、特に不正(偽造)医薬品の状況を合わせて調査した。

調査票の配布は2004年9月、21th Meeting of the ASEAN working group on technical cooperation in pharmaceuticals (Vientiane, Lao PDR) および11月のWorkshop for Pacific Island countries on EC-WHO partnership on pharmaceutical policies and the

implementation of the regional strategy for improving access to essential medicines (Nadi, Fiji) の折りに主宰者の了解を得て行った。韓国及びフィリピンについては現地出張時にカウンターパートの協力を得た。回収は会議中あるいは後日メールまたは郵便によった。

調査項目は自国の薬局方の有無、使用している薬局方、日局を使用しない理由、日局を使用している場合の要望、薬局方の使用目的、薬局方に準拠上の困難、薬局方に適合しない医薬品の存在についてである。更に、日局の利用状況等を一部の国で観察した。

C. 研究結果

1. 回答状況

最終的に次の16カ国(または領土)から回答を得た(回収率53.3%)。回答国(領土)は以下の通りである。

ASEAN諸国(5カ国) : インドネシア、ラオス、マレーシア、フィリピン、タイ

太平洋島嶼国(5カ国5領土) : アメリカ領サモア、北マリアナ諸島(米国自治領)、仏領ポリネシア、マーシャル諸島共和国、ニウエ(ニュージーランド自由連合)、パプアニューギニア独立国、パラウ共和国、ソロモン、トケラウ諸島(ニュージーランド領)、バヌアツ共和国

東アジア(1カ国) : 韓国

計 11カ国 5領土

国・領土別回答状況は別紙に記載した。

2. 薬局方の利用実態

2-1. 自国の薬局方の整備

自国の薬局方を有している国は6カ国(38%)であった(表1)。

2-2. 薬事規制に使用している薬局方

薬局方の使用頻度はUSP、EP、BPは6割の国・領土で使用されていた。JPとIPの使用国は3割程度である。また、その他の薬局方としてはドイツ薬局方、中国薬局方、タイ薬局方が使用されていた(表1)。

表1 各国で使用している薬局方(複数回答)

使用している薬局方	計(国・領土)	割合*** (%)
自国の薬局方	6*	38
米国薬局方(USP)	11	69
欧州薬局方(EP)	10	63
英国薬局方(BP)	9	56
日本薬局方(JP)	5	31
国際薬局方(IP)	4	25
その他の薬局方**	3	19
使用していない	1	6.3
延べ回答国・領土数	49	—

* 北マリアナ諸島(米国自治領、USPを使用)、仏領ポリネシア(フランス薬局方、EPを使用)を含む

** ドイツ薬局方、中国薬局方、タイ薬局方

*** (国・領土数/16) X100

実際の薬事規制に使用している薬局方は、自国の薬局方を有している国であっても殆どが、米国薬局方(USP)、欧州薬局方(EP)、英国薬局方(BP)、日本薬局方(日局)、国際薬局方(IP)などを併用する傾向が見られた。

特に、東南アジアと韓国では自国局方の有無にかかわらず併用が盛んであり、一国あたり平均5.5局方を使用している。島嶼国では1.8局方の使用である。一方、領土では統治国または旧統治国の薬局方が使用されていた(表2-1、2-2)。

表2-1 アジア(ASEAN諸国+東アジア:6ヶ国)の薬局方の使用状況(複数回答)

	自局	USP	BP	EP	JP	other	計
KOR	1	1	1	1	1	DAB	6
LAO	0	1	1	1	1	TP 中局	6
MAS	0	1	1	1	1	0	4
INA	1	1	1	1	1	IP	6
PHI	1	1	1	1	1	IP	6
THA	1	1	1	1	0	IP	5
計	4	6	6	6	5	4	11*

KOR:韓国 LAO:ラオス MAS:マレーシア

INA:インドネシア PHI:フィリピン THA:タイ

DAB:ドイツ薬局方 TP:タイ薬局方 中局:中国薬局方

* 薬局方の総数

表 2-2 太平洋島嶼国(5ヶ国・5領土)の薬局方の使用状況(複数回答)

	自局	USP	BP	EP	JP	other	計
仏ポリ	1	0	0	1	0	0	2
CNMI	1*	1*	0	0	0	0	1*
ASA	0	1	0	0	0	0	1
Marl	0	1	0	0	0	0	1
Niue**	0	0	0	0	0	NZ	1
PNG	0	1	1	1	0	0	3
PLW	0	0	0	1	0	0	1
SOL	0	1	1	1	0	IP	4
Tokelau	0	0	1	0	0	0	1
VAN	0	0	0	0	0	不使用	0
計	2	5	3	4	0	3	5***

仏ポリ:仏領ポリネシア CNMI:北マリアナ諸島
 ASA:アメリカ領サモア Marl:マーシャル諸島共和国
 PNG:パプアニューギニア独立国 PLW:パラウ共和国
 SOL:ソロモン VAN:バヌアツ共和国

* 北マリアナ諸島は自国の薬局方としてUSPを使用しているため、合計は1。

** ニウエからNZとの回答を得た。NZは自国の薬局方を有しておらず、BPを使用し、現在はEP、USPを使用している模様。ニウエの詳細情報は得られていない。

*** 薬局方の総数

2-3. 日局を使用しない理由

日局を使用していない国について、その理由を尋ねた結果を表3に示す。

日局を使用しない理由としては、日局に馴染みがない、または、日局に関して技術的な面での熟達者がいないことなどがあげられ、他の薬局方との利便性の差を指摘する意見は少なかった。

2-4. 日局を使用している国の日局に対する要望

日局を使用している国の日局に対する要望を表4に示す。

新しい試験法やICHに関するセミナーおよびワークショップの開催、技術的な助言と訓練、標準試薬の提供、ならびに最新版の配布が要望として寄せられた。最新の日局の提供に関しては、現地で旧版の局方の使用が散見され、その

必要性が感じられた。

表 3 日本薬局方を使用しない理由(複数回答)

日本薬局方を使用しない理由	計(国・領土)
日本薬局方に馴染みがないから	10
日本薬局方の熟達者がいないから	4
伝統的または歴史的な理由	4
技術的な支援が得られないから	3
日本薬局方よりも米国・英国・欧州薬局方が役に立つから	1
その他: ・すべての医薬品はUSFDAにより承認されている(北マリアナ諸島) ・フランス領諸国の法的根拠はフランス薬局方とEP(仏領ポリネシア) ・USP又はBPには収載されておらず、JPにある場合は使用する(タイ)	3
回答国・領土数	11

表 4 日本薬局方への要望

日本薬局方への要望	計(国・領土)
ICHのセミナー/ワークショップ	5
標準物質の提供	4
新しい試験法に関するセミナー/ワークショップの開催	3
技術面での助言と訓練	2
その他の要望: 最新の日局の提供(ラオス)	1
回答国・領土数	5

2-5. 薬局方の使用目的

実際の薬局方の使用目的を表5に示す。

薬局方は品質不良医薬品や偽造医薬品の検出検査の基準書として使用されており医薬品の品質確保の基盤となっている。品質不良医薬品や偽造医薬品は世界的な問題となっており、その駆逐に薬局方が役立っていることがわかった。

また、薬局方は薬事監視や免許許可にも使用されており、薬事制度の運用上も重要である。

表5 薬局方の使用目的（複数回答）

薬局方の使用目的	計（国）
品質不良医薬品の検出検査	10
卸売業者と小売業者の品質管理	9
製造許可	7
輸入許可	7
偽造医薬品の検出検査	6
輸出許可	3
その他： 典拠（米サモア）、国立品質管理研究所の 使用（ラオス）、研究、医薬品安定性（品質 管理/保証）（PNG）、地元での医薬品製造、 輸入時（ソロモン）	6
回答国・領土数	15

2-6. 薬局方準拠上の困難

薬局方に準拠する上で遭遇する困難については、標準物質、実験機器、薬局方の専門家等の物的、人的不足を挙げる意見が多かった（表6）。

表6 薬局方準拠上の困難（複数回答）

薬局方準拠上の困難	計（国）
試験に必要な実験器具の不足	10
標準物質の不足	10
薬局方の専門家の不足	8
取締者・検査官の薬局方に対する知識・経験の不足	6
卸売業者と小売業者の薬局方に対する知識・経験の不足	6
薬局方の技術的困難さ	5
外国の薬局方に関して必要な技術的情報が入手困難であること	5
その他：困難なし（米サモア、北マリアナ）	2
回答国・領土数	15

3. 薬局方に適合しない医薬品の存在

3-1. 薬局方に適合しない医薬品の流通

薬局方に適合していない医薬品が流通してい

るとの報告または証拠の有無は、「あり」が7カ国、「なし」が8カ国、不明が1カ国であった。

3-2. 薬局方に適合しない医薬品の原因

薬局方に適合しない医薬品が流通していると答えた国において、不適合品流通の原因は次のように大別された：

- ・品質試験およびその管理不十分（3カ国）
- ・保存条件（温度、湿度）等の品質の問題（2カ国）
- ・製品表示の不備（2カ国）
- ・外国製品の未登録（1カ国）
- ・GMPの不履行（1カ国）
- ・部外業者からの供給（1カ国）
- ・偽造医薬品（1カ国）

これより、故意に薬局方に適合しないものと、過失により適合しない場合があることがわかった。これらは、患者の不利益になるという点では一致するが、その成因が異なり、成因毎の個別の対応が必要である。

3-3. 薬局方に適合していない医薬品対策

薬局方に適合していない医薬品をなくすために必要な対策については以下の通りであった。

- ・法執行の強化（3カ国）、
- ・品質管理試験の実施と技術訓練（4カ国）、
- ・GMPおよびGDPの遵守（2カ国）
- ・表示に関する十分な情報（1カ国）

い いずれの方策に対しても、薬局方は根拠となるものであり、各国が最新の薬局方を十分活用できるような態勢にあることが必要である。

D. 考察

日本薬局方の初版は明治19年（1886）に発布された。欧米以外では初めての医薬品公定書であり、ラテン語も作成し国内外に公表したという輝かしい歴史をもつ。英語版も作成されてきたが、それが諸外国でどれだけ利用されているかは今まで調査されていなかった。

今回の調査でアジア太平洋諸国の調査協力

国・領土では必ずしも自国の薬局方が整備されているとは限らず、USP、EP、BP、日局、IPを並行して参照されていることが明らかとなった。日本薬局方が3分の1（5カ国）で使用されていた。これは、USPやBP、EPの普及の半分である。また、日局を使用している国は、ICHや新しい試験法のセミナー・ワークショップ、標準物質の提供、技術訓練、新版の局法の提供を要望している。

これらの国々のほとんどで局方が医薬品の品質確保や薬事規制の基盤として使用されていた。局方に適合しない品質不良医薬品、偽造医薬品の存在も指摘された。

これらのことを踏まえて日局が諸外国で活用されるための環境を整備することはアジアの医薬品流通事情を改善する上で有益なことと考えられる。

なお、今回の調査対象国でもっとも頻用されていたのはUSPであったが、USPには次のような特徴がある。

USPは、米国だけでなく多くの国々で利用されている。そのために品質試験用標準品の整備がなされている。

また、品質不良医薬品および偽造医薬品の検出検査に使用するには、製剤の適合規準や試験法が薬局方に掲載されていることが有益であるが、USPが日局やEPよりも製剤の収載品目が多く、このような目的で利用する際に便利である。

別途、アジアの発展途上国で必須医薬品として汎用されている数種の薬物（アエトアミノフェン、アンピシリン、アモキシシリン、クロラムフェニコール、硫酸キニーネ）について、TLCまたはHPLCによる確認試験法を各薬局方で比較したところ、実験機材や手法において日局、USP、EP間で差違がみられた。複数の局方を併用する国にとっては複数の基準が存在することになり、薬事規制の混乱を引き起こす。早晚、各国が自国の事情を踏まえた局方を整備すべきである。

国際経済の発展によっても必ずしも医薬品のアクセスがよくなっていないばかりでなく、偽

造医薬品の蔓延がWHOをはじめ関係機関で危惧されており、局方の普及をはじめとした薬事規制の国際的強化は緊要である。

日本は、保健医療に関して国際貢献を積極的に行っており医薬品分野での支援に対する近隣諸国の期待も大きい。日局の普及を図ることもひとつの方策ではあるが、むしろ、日局制定の経験に基づき、自国の局方が未整備の国々に対して局方整備を支援することを協力目標とすべきである。独自に局方を制定するには小さすぎる国においては最も適した局方を見定めて借用するという決断もありえる。いずれにせよ、局方に伴う技術支援が必要であり、今回の調査結果に基づき、これらを積極的に行うことはアジアの医薬品事情の改善に大いに役立つと考えられる。

E. 結果

1. 諸外国における日局の活用状況をASEAN諸国および太平洋島嶼国について調査し、その利用傾向を明らかにした。
2. 薬局方の医薬品の品質管理および偽造医薬品の検出方法への需要が高いこと、また諸外国での日局の利用促進のための問題点が整理された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 学会発表

- 1) 田村奈巳, 宮川慶子, 韓瑛路, アカエブケレ, 松下良, 谷本 剛, 野崎慎仁郎, 木村和子: カウンターフェイトドラッグの蔓延とその対策に関する調査研究方法, 日本薬学会北陸支部台110回例会 (2004. 7. 10)
- 2) Lara Riveroll Dorval Alverto, Aka Eboukele, Keiko Miyakawa, Ying-Lu Han, Nami Tamura, Ryo Matsushita, Tsuyoshi Tanimoto, Shinjiro Nozaki, Kazuko Kimura: Detection Methods of Counterfeit Drugs,

日本社会薬学会第23年会・(2004.9.19)

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。

アジア・太平洋洋島諸国における薬局方の活用等に関する調査(国別・質問別回答一覧表)

別紙

Q1 貴国では自国の薬局方を有していますか?

Q2 医薬品規制にはどの薬局方を参照していますか?(複数回答) 1)自国の薬局方 2)米薬局局方 3)英国薬局方 4)欧州薬局方 5)日本薬局方 6)その他

Q3 (Q2で日本薬局方を使用しないと答えた国に対して)日本薬局方を使用しない理由は何ですか?(複数回答)

1)日本薬局方に馴染みがないから 2)日本薬局方の専門家がいないから 3)技術的な支援が得られないから

4)日本薬局方よりも米・英・欧・州薬局方の方が役に立つから 5)伝統的または歴史的な理由 6)その他

Q4 (Q2で日本薬局方を使用していると答えた国に対して)日本薬局方への要望は何ですか?(複数回答)

1)技術面での助言と訓練 2)新しい試験法に関するセミナー/ワークショップ 3)ICHのセミナー/ワークショップ 4)標準物質の提供 5)その他

(0はチェックなし、1はチェックありを示す)

国名	Q1			Q2			Q3						Q4								
	はい	いいえ	不明	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	
アメリカ領サモア	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
北マリアナ諸島	1	0	0	1*	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
仏領ポリネシア	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
韓国	1	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ラオス	0	1	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0
マレーシア	0	1	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0
マーシャル諸島共和国	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ニウエ	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
パプアニューギニア	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
インドネシア	1	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1	1	0	0
フィリピン	1	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
パラウ共和国	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
ソロモン	0	1	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
タイ	1	0	0	0	1	1	1	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
トケラウ諸島	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
バヌアツ共和国	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
計	6	10	0	6	11	9	10	5	8	10	4	3	1	4	3	2	3	5	4	1	1

* 北マリアナ諸島の自国局方とはUSPのことである。

Q3の6)その他の回答

・すべての医薬品はUS FDA(Food & Drug Administration)により承認されている(北マリアナ諸島)

・フランス領諸国の法的根拠はフランス薬局方とヨーロッパ薬局方(仏領ポリネシア)

・米薬局方または英国薬局方には記載されておらず、日本薬局方にある場合は使用する(タイ)

Q4の5)その他の回答

・最新版の薬局方を提供して欲しい(ラオス)

- Q5 薬局方の使用目的は何ですか？(複数回答)
 1)製造許可 2)輸入許可 3)輸出許可 4)卸売業者と小売業者の品質管理 5)品質不良医薬品の検出検査
 6)偽造医薬品の検出検査 7)その他
- Q6 薬局方に準拠する上で困難なことは何ですか？(複数回答)
 1)試験に必要な実験器具の不足 2)標準物質の不足 3)薬局方の専門家の不足 4)取締者・検査官の薬局方に対する知識・経験の不足 5)卸売業者・小売業者の薬局方に対する知識・経験の不足 6)薬局方の技術的困難さ 7)外国の薬局方に関して必要な技術的情報が入手困難であること 8)その他

(0は子エックなし、1は子エックありを示す)

国名	Q5							Q6							8
	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	
アメリカ領サモア	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
北マリアナ諸島	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
仏領ポリネシア	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0
韓国	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ラオス	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
マレーシア	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
マーシャル諸島共和国	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
ニウエ	1	1	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0
パプアニューギニア	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	0
インドネシア	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0
フィリピン	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0
パラウ共和国	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	1	1	0
ソロモン	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
タイ	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0
トケラウ諸島	1	0	0	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0
バヌアツ共和国	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0
計	7	7	3	9	10	6	6	10	10	8	6	6	5	5	3

- Q5の6)その他の回答
 ・典拠(アメリカ領サモア)
 ・国立品質管理研究所の利用(ラオス)
 ・研究、医薬品の安定性(品質管理/保証)(パプアニューギニア)
 ・地元での医薬品製造、輸入時に使用(ソロモン)
- Q6の8)その他の回答
 ・なし(アメリカ領サモア)
 ・なし。前述の通り、全ての医薬品は販売前にUSFDAの承認を受けている(北マリアナ諸島)

- Q7 薬局方に適合していない医薬品が存在していることを示す報告または証拠がありますか？
 Q8 薬局方に適合していない医薬品が存在する原因は何であるかと思いませんか？
 Q9 薬局方に適合していない医薬品をなくすためのどのような対策を行えばよいと思いませんか？

国名	Q7の回答		Q8の回答	Q9の回答
	あり	なし/不明		
アメリカ領サモア	0	1	0	
北マリアナ諸島	1	0	0	FDAの承認を得ていない医薬品は没収し、破壊するか、輸入業者の費用負担で生産国に送り返す
仏領ポリネシア	0	1	0	私たちは製造業者を変更し、300mgと600mgのDEC citrate錠は製造中止とした
韓国	0	0	1	
ラオス	0	1	0	
マレーシア	1	0	0	1) 薬局方に記載されている試験法についての理解が欠けている 2) 良い標準品、標準物質が使えること 3) 適切な実験器具、施設が無いこと
マーシャル諸島共和国	0	1	0	
ニウエ	0	1	0	
パプアニューギニア	1	0	0	品質を保証する機関がない
インドネシア	1	0	0	1) 安定性の問題: インドネシアは暑いし湿度が高い 2) 流通時の保管状態がよくない 品質管理が不十分である、標準品の品質が不十分である。 機器の不備による局方試験の不履行 偽造医薬品の存在 保存状態の不備 GMPの遵守不履行
フィリピン	1	0	0	厳格な規制と指導 局方試験の徹底 偽造医薬品規制法(R.A.8203)の厳格な適用 GMPの遵守 品質検査のための製品のサンプリングを含む定期的な製造業者または輸入業者に対する査察 臨時に設備のある近隣諸国により検査を支援してもらう
パラウ共和国	1	0	0	医薬品の品質や供給が監視されていない業者から製品が供給される
ソロモン	0	1	0	
タイ	1	0	0	1) 英語を理解するのが難しい 2) 原木の記載に誤解がある 例えば、colchicine 原木は、USP26 では換算した脱水及び脱酢酸エチル物に対し、コルヒチン(C ₂₂ H ₂₅ NO ₆)を94.0~101.0%を含むと規定されている。
トケラウ諸島	0	1	0	
バヌアツ共和国	0	1	0	
計	7	8	1	

Survey of Pharmacopoeia Use in Asian Countries

By Kazuko Kimura, Prof., PhD., Drug Management and Policy, Graduate School of Natural Science and Technology, Kanazawa University, Japan

Objective and summary of this survey

The appropriate use of the pharmacopoeias is a critical key to ensure the quality of pharmaceutical products in each country. The pharmacopoeias are used in many stages and processes in pharmaceutical regulations focusing on the quality of pharmaceutical products. They are the regulatory standards for drug companies and other providers in legitimate manufacturing, and import/export. Also, they play an important role in the countermeasures against illicit manufacturing, and import/export by providing explicit quality standards. The regulations both for legitimate and against illicit sectors must be implemented in cooperation with other countries to make the most of the limited resources.

The objective of this survey is to obtain information on the use of the pharmacopoeias in Asian countries. The focus of this survey is on in what ways the pharmacopoeias are used in each country's pharmaceutical regulations. Based on the survey results reflecting the specific situations in Asian countries, we will provide a list of items on what should be considered in further discussions to harmonize the pharmacopoeias in various countries. The final report will be sent to each respondent. This survey is one of the research activities to promote appropriate use of the pharmacopoeia in Japan and is granted by the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare, under the title of "Quality Improvement and Quality Assurance of the Japanese Pharmacopoeia to meet the advanced quality control measures of pharmaceutical products and the amended pharmaceutical affairs law (PI: Dr Tsuyoshi Tanimoto)."

We would appreciate it if you would kindly take the time to fill out the form attached and send it to the address below, or by email, by November 1, 2004.

The address to which the answers to return:

Prof. Kazuko Kimura, Drug Management and Policy, Graduate School of Natural Science and Technology, Kanazawa University, Kakuma-machi, Kanazawa-shi, 920-1192, Japan

If the answers are sent by FAX: please send to: +81-76-234-4403

If the answers are sent by email, please send: ono-shun@p.kanazawa-u.ac.jp

inquires about this survey:

If you have any questions about this survey, please contact:

Kazuko Kimura: kimurak@mail.p.kanazawa-u.ac.jp; phone & FAX: +81-76-234-4402

ShunsukeOno:ono-shun@p.kanazawa-u.ac.jp; Phone & FAX: +81-76-234-4403

Pharmacopoeia Use in Asian Countries: Survey Form

Name of your country:

Your name (name of respondent):

Job title:

Name of agency or institution:

Address of agency or institution:

Phone:

FAX:

E-mail:

Q4: (For those who answered in Q2 that the Japanese Pharmacopoeia IS referred) :
Please provide your request(s) to Japan to further enhance the use of the Japanese pharmacopoeia in your country.

-] Technical advice and training on testing
-] Seminar/workshop for new testing methods
-] Seminar/workshop for international harmonization in Japan/US/EU
-] Provision of standard substances
-] Other

()

Q5: In what ways is(are) the pharmacopoeia(s) used in your country? (Check all that apply.)

-] Manufacturing licensing
-] Import licensing
-] Export licensing
-] Quality control in wholesalers and retailers
-] Inspections to detect substandard drugs
-] Inspections to detect counterfeit drugs
-] Other

()

Q6: What kinds of difficulties are there in implementing the pharmacopoeia(s) in your country? (Check all that apply.)

-] Lack of laboratory equipment necessary for the testing
-] Lack of pure standard substances
-] Lack of technical experts and scientists in pharmacopoeia(s)
-] Lack of knowledge and experiences of pharmacopoeia in the regulators and inspectors
-] Lack of knowledge and experiences of pharmacopoeia in pharmacists at wholesalers and retailers
-] Technical difficulties in the pharmacopoeia(s)
-] Unavailability of necessary technical information on foreign pharmacopoeia(s)
-] Other

()