



Opportunities by ICH CTD based application

- Complete description of product specific quality system including PAT
- Better knowledge transfer tool within the sponsor organization, between industry and regulator, and within the regulator organizations---Module 2 is the place!
- ICH Pharmaceutical Development Q 8 (step 2 in Yokohama)

Challenges

- Training for reviewers and inspectors process/manufacturing sciences
- Industry side
Reluctant or unable to give a complete story
Regulatory personnel training
Superficial development (meeting specs is all) ← Are you still doing this?

Adoption of Q8 delivers a new state:
(as agreed by EWG) John Berridge

Product quality and performance achieved and assured by design of effective and efficient manufacturing processes

Product specifications based on mechanistic understanding of how formulation and process factors impact product performance

An ability to effect Continuous Improvement and Continuous "real time" assurance of quality

Q8 presents the opportunity to tell a great story

分担研究報告書

医薬品等の品質・安全性評価

分担研究者 豊島 聡 （医薬品医療機器総合機構 理事）

研究協力者 奥田 晴宏 （国立医薬品食品衛生研究所有機化学部長）

研究要旨 米国は医薬製造および品質に関する規制・制度を現状に即したものとするため、2002年にGMPに関する新しい行動指針案を発表するとともに、各種作業グループを編成し様々な活動を実施している。本分担研究では公表された2通の報告書から米国の活動状況、活動の背景にある原則を分析した。米国はリスクベースの規制に大きく方針転換するとともに、製薬企業の技術革新を促進する規制環境を創造しようとしている。また、制度の見直しは米国規制当局の品質システムそのものにも及んでおり、より効率的な体制構築に向けて努力が払われている。このリスクベースの管理方法は最近のICHの化学薬品ガイドラインにも反映し、今後国際的な規制の枠組みもリスクベースのものとなることが強く想定される。

A. 研究目的

米国は、医薬製造および品質に関する規制・制度を現在の状況に即したものとするため、2002年にGMPに関する新しい行動指針案を発表した。その後、各種作業グループを編成し、矢継ぎ早にガイドラインあるいはガイドライン(案)を公表している。これらの活動はGMPのみに限定されるものではなく、医薬品品質に係わる規制当局の制度も含めて広範な分野にわたっている。その活動の大きな特徴は、品質管理制度を従来のやり方からリスクベースな管理へと改め、製造方法の継続的改善を促進することを意図するとともに、一層の国際調和に向けて努力することを謳っているところにあると思われる。

いうまでもなく、米国は世界でもっとも

大きな医薬品市場であり、2003年には売上高で全世界の46%を占め(表1)、米国の規制制度は世界の医薬品産業に大きな影響を与える。さらに多国籍メガ企業はICH加盟国及びその他の国を対象として一層グローバルな活動を続けており、例えば、2003年には世界売上げ上位10社で、世界総売上の実に49.6%を占める(Chemical and Engineering News, 2004, December 6, pp 18-29)。このような事情を背景に、医薬品品質規制の国際調和が産業界からも強く求められている。

今後の医薬品規制制度の国際調和の動向を考察する上で、米国の新しい品質規制に関する活動を把握することは極めて重要である。上述したように、米国の医薬品品質規制制度の改革に係わる活動は極めて多岐

表1 国別医薬品売り上げ

The U.S. is far and away the largest market for pharmaceuticals			
	SALES TO JUNE (\$ BILLIONS)	SHARE OF GLOBAL SALES	ANNUAL CHANGE ^a
U.S.	\$ 228.7	46.0%	10%
Japan	55.4	11.1	3
Germany	27.8	5.6	6
France	26.4	5.3	7
U.K.	18.4	3.7	11
Italy	17.9	3.6	6
Spain	12.8	2.6	11
Canada	10.5	2.1	1
China	6.6	1.3	19
Mexico	6.3	1.3	11
TOP 10 MARKETS	\$ 410.8	82.6%	9%
<small>NOTE: Sales, in U.S. dollars, for the 12 months ending June 2004. The figures covers direct and indirect pharmaceutical purchase from pharmaceutical wholesalers and manufacturing; they include prescription and certain over-the-counter data and represent manufacturer's prices. ^a Based on local currencies. SOURCE IMS Health</small>			

Chemical and Engineering News, 2004, December 6, pp 18-29

にわたっているが、FDA の公衆衛生に係わる戦略的行動計画に関する指針と、改革案が発表された 2002 年以降の活動に関する総括報告は FDA の動向を把握する上で極めて興味深い。本研究は今後の医薬品品質管理の国際調和の動向調査に資するため、FDA が公表した 2 通の報告を対象に、医薬品品質規制に関する米国規制当局の方針を考察することを目的とする。

B. 研究方法

FDA が 2002 年 8 月以降公表した下記報告書を調査の対象とした。

- The Food and Drug Administration's Strategic Action Plan: Protecting and Advancing America's Health: Responding to New Challenges and Opportunities, August 2003
 ▶ <http://www.fda.gov/oc/mcclellan/strategic.html>
- Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century - A Risk-Based Approach: Final Report - Fall 2004
 ▶ <http://www.fda.gov/cder/gmp/gm>

p2004/GMP_finalreport2004.htm#_Toc84065736

さらに FDA 当局者の ICH 横浜会合(2004 年 11 月、横浜)における FDA の品質規制に係わる方針に関する講演も参考とした。

C. 結果

I The Food and Drug Administration's Strategic Action Plan: Protecting and Advancing America's Health: Responding to New Challenges and Opportunities, August 2003 (FDA の戦略的実行計画：米国の健康の防衛と増進：新しい局面と課題への対応, 2003 年 8 月) に関して：

本報告書は、序文を含め 6 章より構成されており、米国が直面している新たな公衆衛生上の課題にいかに対応するかのロードマップとして、および国民が医薬品と食品に関して 21 世紀に相応しい知識を享受することを FDA がいかに促進するかのロードマップとして作成されている(序文より)。目次を図 1 に示す。

図1 目次

FDAの戦略的行動計画 アメリカの健康の防衛と増進: 新しい局面と課題への対応

- ・ 序文
- ・ 効率的なリスク管理
- ・ より良い情報提供による健康改善
- ・ 患者及び消費者の安全性の改善
- ・ テロリズムからの防衛
- ・ 強力な要員による効果的な規制

各章はそれぞれ米国が現在抱えている課題を取り扱い、極めて興味深い。本分担研究報告書では医薬品品質規制にもっとも関連の深い章「効率的なリスク管理：規制のコストに見合った最大限の公衆衛生上の利益」に焦点を当てる。

本章において、FDAは医薬品産業の現状を下記のように分析している。

- ・ 知的犯罪者の存在：医薬品、特殊調製粉ミルク等FDAが監視している製品を対象とした犯罪が増加しつつある。また、インターネットによる匿名性を利用した合法的なインターネットサイトを通じた非合法薬の販売、偽薬の製造が行われている。
- ・ 医薬品や関連する商品に関わる不正やキックバックの存在
- ・ 貿易やひとの移動の活発化に伴う新興感染症（SARS）の危険性の増大
- ・ 食料供給に関わるテロの潜在的危険性
- ・ 複雑で急速に変化する製造プロセス

さらに、医薬品開発費の増大と新規承認医薬品数の減少を指摘し、審査・承認過程の効率、透明性、わかりやすさを保証することにより、新薬開発の育成促進をはかること必要であるとしている。また、生物医学の知識に基づいて確実かつ速やかにそし

てより費用をかけずに、安全で有効な医薬品が開発されることを補助する必要があることを指摘している。

当局の人的資源を最も効果的に運用し、これらの難問に取り組むための主たる方策として、FDAは、効率的なリスク管理が必要であると強調している。そして、効率的なリスク管理のためには、最高の科学的なデータ、品質基準の開発、および社会と医薬品業界に対して明確で一貫した判断と意志の疎通を提供する効率的な組織と経験が必要であると述べている。

規制当局が取り組むべき課題と課題解決のための戦略計画について、本ガイダンスの見出しに従って、各項目の概要を記載する。

1. 実行計画：最も効果的な公衆衛生の保持のために限りある人的資源が対象となること。

本項では課題解決のための行動基準について指摘している。即ち、

FDAの管理対象は医薬品医療機器15万、開発中の医薬品3000、栄養補助食品、600万を超える食品（急激な輸入増加）などである。この様に多くの医薬品・食品が利用可能であるということは、国民の健康と生活がより向上する機会が存在するということであるが、一方、国民生活に新たな脆弱性とリスクをもたらしている。

この状況に対応するためにFDAは2002年に食品分野を中心に800名の増員を行ったが、増大する課題に取り組むためには、最良の科学と新規のアイデアが重要である。

法令を遵守させるために、FDAはもっとも効果的な方策に資源を集中する。実施のため戦略は科学に裏打ちされる必要があり、

その戦略の中には以下の主要原則が存在する。即ち、

- ・ 明快性： 規制に関する理解が深まることで法令遵守に必須
- ・ 科学性： FDA の活動は常に最新の技術革新を反映したものであることを保証する必要がある。FDA の規制は必要以上の負荷を与えるものではなく、技術革新を推進すべきものである。
- ・ 連携： 他の連邦及び州の機関、民間監査機関と連携する。そのことにより多くの人材を活用し、強力かつ協調的活動とする。
- ・ 抑止： 犯罪行為に従事するもの、あるいは故意に FDA の重要な規則を無視するものに対する有効な行動をとる。罰則の適用も含む。

2. 新薬開発： 生産性の向上の必要

本項では医薬品開発の問題点を分析している。即ち、

- ・ 新薬開発には 10 年 8 億ドルを要し、しかもその費用は過去 10 年間で倍増した。しかし、生物医学の進歩が治験の成功率の向上に反映しておらず、FDA による承認率は臨床試験を実施した医薬品候補化合物のわずかに 21.5%に留まっている。また IND の段階の医薬品は多いものの、新規医薬品の数は減少（1996 年に 53 品目承認されたが、2002 年には承認数 17 品目）し、かつ申請数も減少している。
- ・ 生物医薬品開発研究においてゲノミクス、プロテオミクス、イメージング、情報処理技術の点で大きな進展があったものの、生物医薬品開発における巨大投資が安全で有効な医薬品の増加に寄与

するには時間がおそらく掛かる。成功までには更に費用を要するおそれがある。

- ・ 製品開発のコスト増大は医療費増大の原因となり、また最も有効な最新の治療へのタイムリーなアクセスを困難にしている重要な要因になっている。もし臨床試験の期間を 41%減少することが出来るか、あるいは成功率を 21.5%から 31%に引き上げることが出来れば、開発費を 2 億ドル減少することが出来る。

3. 製造： 安全で有効な医薬品製造における効率向上の必要性

本項では医薬品製造と製造に関する規制の問題点を下記のように分析している。即ち、

- ・ 医薬品製造に関するガイダンス(cGMP ガイダンス)に効率的なリスク管理の原則を特に注意深く適用する。
- ・ cGMP ガイダンスは 25 年間更新されておらず、その間に生産技術及び製造方法は顕著な進歩した。他のハイテク産業では進歩した製造技術が用いられ、その結果、例えば半導体産業では極めて低い不純物の許容範囲を実現し、継続的な改善を通じて、生産コストと品質の大きな改善を実施してきた。一方、医薬品産業では継続的改善は関心の対象とならず、医薬品製造の専門家は純度と正確性に関して高い基準を維持し続けることこそが、製造コストを節約する道であると信じてきた。
- ・ FDA は製造方法の進歩を促す規制・制度を確立することを望んでおり、リスク管理と品質保証に関する最も新しい科学に基づいて新しいガイダンスを作成するために作業をしている。新しいガイ

ダンスはコスト削減と製造と技術において改革を促進することを意図している。

4. 輸入： 通関量の飛躍的増大に迫いつく安全査察が必要

FDA は、輸入品の増大に関して懸念を抱き、新しい対応策を指摘している。即ち、FDA が管轄している製品の輸入通関量は過去5年間で約2倍に増大しているが、検査態勢は輸入量の増大に追いついていない。例えば、2002年では当局が検査した数は、通関申請の1.3%に過ぎない。輸入の増大に対応するためには、輸出国の規制当局との協力と新規人的資源の投入が必要である。

5. 主要な公衆衛生上の脅威となっている食物起源疾患：

食中毒のための米国の費用は年間77億ドル～230億ドルに達し、次の10年間で10-15%増加すると予想される。製造のための教育訓練、集約的流通、環境条件、食品消費パターン等における変化が新興病原体の脅威を生んでいる。FDAはHACCPなどの効果的なリスク管理手法をより活用して食中毒発生を減少させる。

6. 効果的なリスク管理： FDAの目的

本項ではリスク管理の概念を適用する上での原則を指摘している。即ち、

- ・ 効率的なリスク管理にFDAが取り組むためには、ガイダンスを改め、業界との緊密なコミュニケーションを図ると共に、最も現代的な生物医学に関する科学、経営学、経済学を利用することが必要である。その取り組みの結果、不必要な規制上の負荷の減少、査察及びコンプライアンスを改善し、より安全で有効な医薬品・食品を通じて公衆衛生の一層の向上

の達成が速やかに可能となると結論している。

- ・ 各種医薬品、医療機器、食品に関する審査過程を効率化し、基も効果的に人的資源を配置し、食品の安全性に係わるハザードの特定、疾病や健康被害の軽減を図る。

- ・ FDAのリスク管理の目標は具体的には以下4つを含む

① タイムリーな、質の高い費用効果に優れた、新技術および市販前の申請の審査プロセスの提供： 重複した審査の原因を分析し、可能ならば追加的な審査を防ぐ方法の確立する。

② リスクを軽減するための質の高い、費用効果に優れた、製造・加工・流通に関する査察：

- ・ リスク管理に関する現在の科学的知識をcGMP査察、コンプライアンス等に適用する。
- ・ 新しい人材によるより高率な査察方法を開発する。

③ 最小限の費用による食品、化粧品の実用性の確保と消費者保護

④ 方法論に関する戦略の開発とオプションの評価分析手法の開発： 最も効果的かつ有効なリスク管理戦略を明らかにし、規制当局の意志決定を最適化する。そのために、新製品上市前後の段階において規制当局が最適な判断を行うための、科学データに基づく戦略の開発と評価を実施する。さらに政策立案者のための効果的なリスク管理の方策を示すために、適宜総括的なリスク評価と経済分析を実施する。

II Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century-A Risk-Based Approach

(21世紀の医薬品 cGMP—リスクに基づく方策)に関して:

2002年8月にFDAはPharmaceutical cGMPs for the 21st Century-A Risk-Based Approach: A science and risk-based approach to product quality regulation incorporating an integrated quality systems approachを公表し、cGMPに代表される現在実施されている医薬品品質管理を再評価することを明らかにした。この再評価はcGMPガイドラインの見直しにとどまらず、様々な活動が実施され、規制当局の審査査察システムのあり方も含めて広範な範囲に及び、2004年9月に最終報告書にまとめられ公表された。

本報告書の目次を図2に示す。分担研究報告書ではこの中から、エクゼクティブサマリーと「医薬品製造に関する規制の将来像とその実現」の項を中心に考察する。

II-1

エクゼクティブサマリー・主要な業績

本サマリーではFDAの2002年8月以降の活動について3点について特に論じるとともに、主要な業績を紹介している。即ち、

1. 製剤及びCMCに関する規制を下記方針に沿って再評価した。

- 製薬業界が進歩した新技術を採用することを促進すること。
- 現代的な品質管理技術の適用を促進すること(医薬品製造と品質保証にあらゆる局面において品質システムに基づく方法を実行することを含む。)
- 産業界および当局の注意を重要な領域に集中する、リスクに基づく方法を促進すること。
- 最新の医薬品科学に基づく審査、コンプライアンス、査察方針を保証すること。
- 一貫性のある協調的なFDAの医薬品品質の規制の促進すること(品質システムに基づく方法を当局の新事業並びに審査や査察活動に関する規制方針に取り込むことによる)。

図2 目次 21世紀の医薬品cGMP—リスクに基づく方策

- エクゼクティブサマリー・主要な業績
 - 当局のための品質システムモデルの採用
 - CGMPのための品質システムガイドラインの作成
 - リスクベースの管理計画の実現
 - 製品品質の科学的な規制
- 医薬品製造に関する規制の将来像とその実現
 - リスクに基づいた方法
 - 品質システムの採用。
 - 規制に関わる当局内部の連携
 - 国際共同
 - CGMP要件の分析
- 2003年経過報告書以降の達成事項
 - 21 CFRパート11・電子記録要件
 - CGMP問題解決のための技術的手順
 - CGMP警告書に関する手順の変更
 - 諸外国の規制当局との協力
 - 改革を促進する科学的な方針と基準
- 1. 無菌工程ガイダンス
- 2. PATガイダンスとPATチームの採用
- 3. 同等性プロトコール
- 製造科学: 医薬品開発における技術革新と継続的改善のための基礎
- 査察における専門員
- 承認前とCGMP査察プログラムとの統合改革
- 品質管理システム
 - 1. 品質システム枠組み
 - 2. 品質システムガイダンス作成
 - 3. GMP調和のための分析
 - 4. プロセス評価
 - 5. GMP/グッドガイダンスプラクティス
 - 6. 関連活動
- リスク管理、・、リスクに基づく査察事業所の選定
- 生物製品チーム
- イニシアチブの評価
- 将来の必要を満たすための計画

2. cGMP プログラムの評価を終了した。

この評価は品質システムとリスク管理に基礎をおく製造の質に関する規制監督の新しい枠組みを創造するために有効であり、これに基づき当局は査察のやり方を再構築中である。将来の医薬品品質規制システムは検討中であるが、構築する際の原則は、

- ・ リスクに基づいた位置付け
- ・ 科学に基づいた方針と基準
- ・ 統合された品質システムの方向性
- ・ 公衆衛生の堅持

である。

3. 医薬品品質システムのビジョンの実施には高度に教育訓練された統合的専門家チームが必要である。専門家はリスクベース、科学ベースの方法を用いて、医薬品のライフサイクルに亘って規制上の意志決定を行う。新しいフレームワークを構築し、貴重な人材をより効果的に活用して、多数の医薬品の品質審査を能率的に実施する。

4. 主要な業績

21 世紀の cGMP のための各種活動は多くの業績をあげたが、特記すべき事項として4点を挙げ、説明している。即ち、

① 当局の活動のための品質システムモデルの採用：

当局の全活動および計画に品質システムモデルを採用することが目標である。個別の目標としてはより組織的な取組を実施して、医薬品の品質を規制すること、医薬品の品質に係わる当局の各部局を統合し、協調的に運営することである。

② cGMP のための品質システムガイダンスの採用：

「Guidance for Industry Quality Systems Approach to Pharmaceutical Current

Good Manufacturing Practice Regulations (cGMP 規制のための産業界における品質システムに関するガイダンス)」案を作成した。

上記ガイダンスが発行された後は、包括的な品質システムに基づいて FDA 当局の cGMP の要求事項に対応することが必要となるとともに、上記ガイドラインは ONDC* により構築される新たなリスクベースの品質評価システムと共同して、機能することとなる。

* Office of New Drug Chemistry の略、CDER 内の組織の一つ。

③ リスクベースの管理計画の実行：

リスクに基づく方針決定は本 cGMP イニシアチブの最も主要な原則であると FDA は認識している。リスクベースの原則を採用する前提として、以下の計画、ガイダンスが策定された。

- 1) FDA 当局の戦略的計画
- 2) 査察監視のためのリスクに基づいたモデル
- 3) 継続中のデータ分析
- 4) Part11 ガイダンス
- 5) 無菌工程ガイダンス
- 6) ONDC 医薬品品質評価システム

④ 製品品質の科学的な規制：

医薬品製造は熟練した技能からから科学と工学に基づく活動へと転換しつつある。規制当局の意志決定、規格設定、製造工程評価の各分野で科学的かつ工学的な知識がより広く適用され、産業界及び規制当局の意志決定が有効および効率なものに変革されるべきである。米国が採用する科学的枠組みは、医薬品製造法の継続的改善と改革を促進しつつ、リスクを軽減する方策を見

出すものであり、その枠組みの構築は主要な公衆衛生の達成目標である。

ONDC で実施している cGMP から新たなリスクベースの医薬品品質評価システムへのシフトはその一例である。

品質と製造性には共通の要素－変動性の減少－がある。変動性を減少させることは企業にとっても公衆衛生にとっても共に利益がある。

II-2

医薬品製造に関する規制の将来像とその実現

本項では医薬品産業界における製造行為の現状が分析されている。即ち、

FDA は継続して高品質な医薬品の供給を保証するために、医薬品製造業を管理指導してきた。過去には、医薬品製造には不確実な面があるために、医薬品製造のあらゆる局面において厳しい管理を課してきた。そのため、製薬会社はしばしば、想定される（あるいは現実の）規制のハードルの高さのために、製造工程や製造施設を変更することを好まなくなった。しかし最近では製造科学、品質管理システム、リスク管理方法に大きな進歩があり、製造品質を保証することのできる現代的な製造ツールが生まれた。それらのツールを用いることにより、製造業者は製造工程を検査し、分析し、正しく修正し、継続的な改善が可能になった。

現代的なツールの使用促進のための規制の枠組みの構築が本報告書の目的であり、その枠組み構築により、高品質の医薬品を信頼性高く製造可能であり、かつ継続的な改善が可能な頑健な製造工程の実現が促進される。

新しく構築される枠組みには以下に列挙する多数の要素が存在する。

1. リスクに基づいた方法

審査、コンプライアンス、査察の各要素にリスクベースの方法を取り入れる。

査察頻度は当該医薬品や工程理解の程度、工程管理を実施している品質システムの頑健性等の幾つかの要素と関連づけられる。例えば、複雑な製造工程から製造される複雑な医薬品（タンパク質医薬品、天然由来医薬品）はより規制当局の査察が必要であり、変更の際しても追加データの提出が要求されよう。しかし、工程が良く理解されている場合の製造方法の変更は会社の変更管理プロトコールに基づき管理することでよいと思われる。

2004 年秋より、特定の医薬品に関してリスクベースで製造所査察の優先順位付けを実施する。

CMC 審査システムの変更を意図している。即ち、重要な製剤の品質特性に審査を集中させるとともに製造業者の製造工程、工程管理、品質システムの理解度を反映した審査を行う。

2. 品質システムの採用

品質管理方法は GMP が最後に更新された 1978 年以降著しい進歩を遂げ、医薬品産業以外のハイテク産業分野で実践されてきた。FDA は医薬品産業分野で同様の取り組みを促進するために、新しいドラフトガイダンス案 Guidance for Industry Quality Systems Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practice Regulations を作成した。このガイダンスは、包括的品質システムを採用した企業が cGMP を遵守していることを如何に保証す

るかを解説しており、1978年の規制と現代の品質システムをつなぐ橋としての機能が期待されている。

3. 国内的な規制制度の調整

高度な教育訓練を受けた医薬品査察官 (Pharmaceutical Inspector) を Office of Regulatory (ORA) 内に設立する。医薬品査察官は処方箋薬その他複雑かつハイリスクな医薬品並びに承認前査察も担当し、継続的に最新の科学及び製造工学に関する教育訓練を受けることとなる。審査部門、コンプライアンス部門、GMP 査察部門の人材の共同作業により、一貫性がより向上し、判断の際の科学的な基礎が築かれる。

4. 国際共同

医薬品品質の基準や要求事項は最大限可能な限り国際的にハーモナイズされるべきである。

FDA は他国の規制当局と一層協同する。さらに ICH、VICH (International Cooperation on Harmonization of Technical Requirement for Registration of Veterinary Medicinal Products) 等とも連携を図る。

Pharmaceutical Inspection Scheme ((PIS/C) のメンバーとなることを強く希望する。このメンバーとなることにより、他の加盟国と情報交換の機会獲得、相互信頼関係の構築、査察官の相互訓練、及び GMP 及び関連分野における情報交換の促進が期待される。

5. cGMP 要求事項の分析

2003年に品質システムを含め、国内外の GMP を分析するため、cGMP 調和分析作業グループを組織した。EU の規則と米国の規則との比較した結果、多くの点で違いよ

りむしろ一致が認められ、差異は特定の製品の性質によって説明されることが判明した。

ICH および PIC/S との協調を図りつつ、連邦規則集パート 210, 211 の修整のために追加的措置を講じる。

1996 Proposed Rule: Current Good Manufacturing Practice: Amendment of Certain Requirements for Finished Pharmaceuticals を撤回し、科学ベース、新しい技術革新の観点からそのルールの記載の見直しを行う。

1996年 Proposed Rule に規定されるプロセスバリデーションの明確化を行い、既に Process Validation Requirements for Drug Products and Active Pharmaceutical Ingredients Subject to Pre-Market Approval (CPG 7132c.08, Sec.490.100) の改訂版を作成した。

D. 考察

FDA は医薬品品質管理において四半世紀にわたって実施し、成功してきた cGMP を含め、医薬品品質に関する規制制度を改める方向へ大きく舵を切った。その理由は、医薬品製造における不確定な要素を危惧する余り、その製造方法の変更に高いハードルを引き、他のハイテク産業で実践されている現代的な製造・品質管理手法が医薬品産業に導入されにくい状況となり、高コストな生産になっているという認識にある。また、規制当局の承認審査・査察システムも、対象品目の増加や高度化・複雑化に対応するため、従来の方法から変革し、新たな品質システムモデルが必要であるとの認識もその理由の一つである。

FDA は活動の一環として 2004 年 1 月に FDA Staff Manual Guides, FDA Quality System Framework for Internal Activities を公表した。この中で FDA は高品質な成果やサービスを提供するために用いるプロセスを管理し、保証し、改善するために品質システムを使用するとして、品質システムにおいて用いられる要素を特定している。ここで、「品質」とは顧客の要求を満足させる成果物又はサービスの程度と定義されている。また「品質システム」は経営責任を特定した、正式に承認された経営慣行と定義され、そこでは、成果物・サービスの要求事項、顧客満足、継続的改善を満たすために必要な組織上の構成、プロセス、人的資源に対する経営責任が特定される。従って、FDA が想定する品質システムは極めて広範に亘り、規制当局および製薬企業の体制全体が対象とされる。

FDA のリスクベースの考え方に基づく、審査・査察の効率化は米国を市場とする製薬企業に大きな影響を与える。米国を主要な市場としている我が国の製薬企業も、次に述べる ICH の動きとも相まってリスク管理手法が積極的に導入されることとなろう。

現在、ICH の化学薬品の品質分野では 2 つのガイドライン、即ち「製剤開発」および「品質リスク管理」がそれぞれ Q8 および Q9 として検討され、Q8 は 2004 年 11 月に、Q9 は 2005 年 3 月にステップ 2 に達した。

Q8 ガイドラインは医薬品開発時に実施して、当局に提示すべき製剤開発研究内容を明らかにするものである。一方で、製剤開発研究の一般原則についても検討し、製剤開発研究にリスク管理の手法を取り入れ、

さらに柔軟な審査・査察が可能となることを意図している。一方、Q9 は医薬品品質のあらゆる局面において適用可能なリスク管理の手法の原則と応用例を提示することを目的としている。ここで言う「局面」は、医薬品ライフサイクル全てを対象としており、開発、製造、流通、審査、査察が含まれる。

これらの ICH の活動は 2002 年以降の米国が医薬品品質（製造行為も含む）において採用しようとしている品質管理システムの方向と完全に一致する。また、FDA はこれら新しい品質ガイドラインの作成に貢献するとともに米国の品質システムの構築にこれらのガイドラインを活用することになる。

E. 結論

米国が 2002 年以来実施している医薬品品質に関わる規制・制度の改革を公表された 2 通の報告書より分析した。米国はリスクベースの規制に大きく方針転換するとともに、米国規制当局の品質システムも変更することを計画している。この流れは最近の ICH の化学薬品ガイドラインにも反映し、今後国際的な規制の枠組みもリスクベースのものとなることが強く想定される。

F 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

「国際的動向を踏まえた医薬品等の品質・安全性確保に関する研究」
国際的動向を踏まえた日本薬局方の国際化
平成 16 年度 分担研究報告書

武田 寧 ((財)日本公定書協会、専務理事)

要旨

薬局方は、医薬品品質評価の薬事規制上の基準となるものであり、薬局方国際調和を反映した薬局方の国際化は、国際的動向を踏まえた医薬品品質確保に重要な役割を果たすものである。

近年成果をあげ始めている薬局方国際調和とそれを取りまく環境の現状を調査し、最近の動向を踏まえた薬局方国際調和とその結果を反映した日本薬局方の国際化の推進に必要な事項を整理し、考察した。

キーワード：薬局方国際調和、PDG、Pharmacopoeial harmonization、Regulatory interchangeability、薬局方検討会議

A. 研究目的

我が国のみならず欧米諸国のような先進国においては、薬局方は、その国の医薬品品質確保の基本とされているものであるため、国際的動向を踏まえた医薬品等の品質確保をはかるには、外国薬局方との調和動向を的確に反映した日本薬局方の国際化を図ることが必要不可欠である。

日米欧三薬局方の国際調和は、ICH による薬事規制調和の動きに先立ち、1990 年に日本薬局方 (JP)、欧州薬局方 (EP) 及びアメリカ薬局方 (USP) の自主的な活動として、薬局方検討会議 (Pharmacopoeial Discussion Group, PDG) の名の下に開始され、一般試験法 (理化学試験法、製剤試験法、微生物関連試験法、物性試験法及びバイオ医薬品関連試験法) 及び医薬品添加剤各条について、15 年余りにわたり努力が積み重ねられている。

本研究は、PDG による薬局方国際調和の最新動向及び日本薬局方の PDG への対応を調査、整理し、国際的動向を踏まえた医薬品品質確保に欠くことの出来ない日本薬局方の国際化推進に資することを目的としている。

B. 研究結果

1. 薬局方国際調和の概要

薬局方調和は、日米欧の薬局方が 1990 年 2 月に薬局方検討会議 (Pharmacopoeial Discussion Group, PDG) を組織して以来、ほぼ半年毎に会合を持ち、薬局方調和の方針、手順、調和項目の選定等薬局方調和の推進に必要な事項を協議するとともに、調和項目別の調和進捗状況を確認し、より効率的な薬局方調和の推進を図っているものである。なお、近年の PDG による薬局方国際調和の進展に伴い、日米欧三薬局方が調和に合意し、その内容を各地域の薬局方改正に反映した他地域薬局方を規制当局が相互に受け入れる「日米欧三極の薬事規制における薬局方互換性 (Regulatory interchangeability)」の確立が ICH の枠組みにより進展してきているため、Regulatory interchangeability 確立の促進に対応しうる薬局方国際調和とするために必要な協議、調整も PDG の任務となってきた。

薬局方調和は、医薬品添加物各条の調和から始まったが、その後原薬及び製剤の試験に用いられる一般試験法を対象を拡大し、微生物試験法、理化学試験法、製剤試験法、物性試験法、生物薬品関連試験法の調和が進められている。一般試験法のうちの ICH 品質規格ガイドライン (Q6A Guideline) 策定に関連して医薬品業界団体から調和要請があった試験法のうち規制当局の関与が不可欠な事項については、ICH 品質専門家会合 (Q6A) に組織されたタスクフォースとの協調の下に調和が検討された。

薬局方国際調和の第一段階ともいえる当初の約 10 年間は、各薬局方の歴史、環境や編纂方針の相違を克服するための試行錯誤の繰り返しのため、目に見える調和成果をほとんどあげることなく経過したが、2000 年頃には峠を越え、徐々に薬局方利用者からの評価も得られるようになった。

薬局方国際調和の進展には、当初目指した各条及び試験法の全体調和へのこだわりから、調和が困難な部分を明示的に除外した部分的調和 (Harmonization by attribute) への路線修正が果たし

た役割も小さくないが、薬局方国際調和から Regulatory interchangeability への展開に伴い、PDG が当初棚上げにした非調和部分の調和を再検討が求められる傾向にあり、薬局方国際調和は新たな局面にあるとも考えられる。

なお、薬局方の調和作業は、PDG において合意された手順に沿って、原則として専門家の会合によることなく、薬局方間の文書による意見交換により進められることとされており、定期的な開催される PDG 会合において、調和作業の進捗状況を確認し、調和の推進に必要な措置をとることとしているが、局方間の見解に大きな乖離がある場合には、文書交換による調整には限界があり、必要に応じた専門家会合の開催が必要となる。

PDG による薬局方国際調和の方針、手順及び現況、並びに PDG により調和された他地域薬局方の日米欧三極の規制当局による相互受け入れ (Regulatory interchangeability) の動向は、次のとおりである。

2. 薬局方国際調和の方針

1990 年に組織された PDG は、薬局方調和の方針を内外に示すために 1994 年に「薬局方国際調和の方針 (Statement of harmonization policy)」をまとめ、公表した (日本薬局方フォーラム 4 巻 4 号、65 頁、1995)。これには、PDG による調和の最終目的は、各薬局方の考え方、試験方法、判定基準、医薬品各条を一致させることであり、その重要性は認識するが、一致が困難な現実を踏まえ「調和(harmony)であり、必ずしも一致(unison)ではない」とし、一致に到達できない場合には、客観的な同等性(objective comparability)と薬局方間の差異を明確にして調和するとされている。正論であり、理想的には受け入れられたものの、この精神を薬局方国際調和作業の現場で具現するにはやや具体性に欠けることも否めず、三薬局方間の調和作業の方針としてはやや不満の残る面を残したものと思われる。

2000 年に始まった、従来の「全体調和」とともに必要に応じて「部分的調和」をはかることとした薬局方国際調和の方針の修正をはじめとする PDG、各薬局方及びそれらの環境の様々な変化を踏まえ、薬局方国際調和の方針をよりの確に、具体的にすべく、2002 年に見直しが始まった。

見直しの中心は、「客観的な同等性」の理解に幅があり、規制当局による、薬局方国際調和成果を反映した他地域薬局方の相互受け入れ (Regulatory interchangeability) に問題を生じかねないことから「医薬品の適否判定に差異を生じない試験結果が得られること」を判断基準とし、これを「薬局方調和の定義」として明記するとともに、PDG が主体として進める薬局方国際調和 (Pharmacopoeial harmonization) と、その成果を受けて規制当局が保証する調和済薬局方の行政的互換性 (Regulatory interchangeability) の切り分けを明確にすることであった。

薬局方国際調和は、“A pharmacopoeial general chapter or other pharmacopoeial document is harmonised when a substance or preparation tested by the harmonised procedure yields the same result and the same accept/reject decision is reached.”とされ、Interchangeability に関しては、薬局方国際調和は他地域の調和済薬局方の規制当局による受け入れの根拠を提供するもの (provides a basis for interchangeability) であるとされている。

改定調和方針は、2003 年 11 月の PDG 会議における三薬局方の合意署名を経て確定し、我が国の薬局方利用者への周知をはかるため日本薬局方フォーラムに掲載されている (13 巻 1 号、166 頁、2004)。

3. 薬局方国際調和の手順

薬局方の国際調和作業は、前項に記した方針に沿い、ほとんどの場合文書交換により進められるが、PDG 会合において合意した手順書が、Working procedures of the Pharmacopoeial Discussion Group である。本手順書は、PDG 設立当初に検討が始まり、合意された手順は、その後改定が重ねられ、最新版は 2003 年 11 月の PDG 会議において三薬局方が合意署名した 2003 年 7 月版 (日本薬局方フォーラム 13 巻 1 号、170 頁、2004) である。なお、最近の ICH における Regulatory interchangeability の確立に向けた動き呼応した薬局方国際調和手順の修正も必要とされているが、未だ具体的な議論には至っていない。

2003 年 7 月版の調和手順は、① 薬局方調和手順、及び② 調和後の改定手順からなり、それらの概要は次のとおりであるが、総論的事項として、薬局方既収載事項のみならず、未収載事項についても調和をすること、日米欧三薬局方は、合意した調和手順尊重し、所定の意見陳述期間遵

守すべきこと、各薬局方は、調和案に対するパブリックコメントを各薬局方の手順により求める等、調和の公開性を確保するとともに、各薬局方委員会の決定に基づいて調和を進めること、調和困難な事項の解決については専門家会合を開催することも規定されている。

① 薬局方調和手順

薬局方調和は、7段階 (Stage) からなり、PDG が調和項目毎に指定する担当薬局方 (Coordinating Pharmacopoeia, CP) が調和案の作成、調整の中心となり、進められるが、PDG が関与するのは試験法あるいは各条の調和文書に合意署名する Stage 5 迄であり、調和内容を各薬局方改正に反映する Stage 6 以降は、各薬局方がそれぞれの薬局方所定の改正手順により進めることとされている。

各 Stage の概要は次のとおりである。

Stage 1, Identification : 薬局方調和項目の選定

PDG は、薬局方国際調和項目を選定し、CP を指定する。なお、CP は、三薬局方間のバランスを考慮し、薬局方の合意により、指定することとされている。

Stage 2, Investigation : Proposal Draft (Stage 3 Draft) の作成

CP は、担当項目につき、日米欧の薬局方を比較検討の上、必要な調査・研究を実施し、国際調和第一次案である Proposal Draft (Stage 3 Draft) を作成し、その設定根拠等の説明を付して他の薬局方事務局に送付する。

Stage 3, Proposal for Expert Committee Review : Official Inquiry Draft (Stage 4 Draft) の作成

各薬局方事務局は、それぞれの専門家集団に Stage 3 Draft 及びその付属文書を回付し、検討を依頼する。事務局は、2~4 ヶ月以内に専門家の意見を収集し、その後 2 ヶ月以内に当該薬局方内の意見を集約したコメントを、CP に送付する。(薬局方事務局が Stage 3 Draft を受領してからコメントを提出するまでの期間は最大 6 ヶ月である)

CP は、各薬局方から提出されたコメントを検討し、第二次案である Official Inquiry Draft (Stage 4 Draft) を作成し、各薬局方からのコメントへの対応を解説した文書を付し、他の薬局方事務局に送付する。

なお、Stage 4 Draft の記載様式 (Style) は、できるだけ CP 固有の記載様式を排除した "global style" とすることとされている。

Stage 4, Official Inquiry : Draft Harmonized Document (Stage 5A Draft) の作成

各薬局方事務局は CP から送付された Stage 4 Draft 及びその解説文書の全てをそれぞれの薬局方機関誌 (EP: *Pharmeuropa*, JP: 日本薬局方フォーラム (JPF), USP: *Pharmacopoeial Forum*。以下「フォーラム」という) の直近号に掲載し、薬局方利用者にコメントを求める (コメント期間: 4~6 ヶ月)。なお、Stage 4 Draft の掲載に当たっては薬局方利用者の便を図るための翻訳を付加や各薬局方独自の表記スタイルへの編集をしたものを掲載することができることとされている。

各薬局方事務局は、薬局方利用者からのコメントを分析、整理し、集約したコメントをコメント期間満了後 2 ヶ月以内に、CP に送付する。(Stage 4 Draft をフォーラムに掲載してからコメントを提出するまでの期間は最大 8 ヶ月である)

CP は、各薬局方のコメントを検討し、必要な修正を加えた調和文書案 Draft Harmonized Document (Stage 5A Draft) を作成し、各薬局方からのコメントへの対応を解説した文書を付し、他の薬局方事務局に送付する。

Stage 5, Consensus : 調和合意

本 Stage は、PDG による調和の最終作業となる三薬局方の調和合意文書署名に至る段階であるが、最終合意文書の作成に至る Stage 5A と合意署名の Stage 5B に分割されている。

Stage 5A, Provisional : Consensus Document (Stage 5B document) の作成

各薬局方事務局は CP から送付された Stage 5A Draft を、調和合意に向けての最善の考慮を払いつつ検討し、その受け入れ可否、及び必要がある場合には修正意見を、4 ヶ月以内に CP に報告する。

三薬局方の合意に至らない場合には、CP は修正意見を考慮した改定調和文書案 (Stage 5A/2 Draft) を作成し、各薬局方に送付する。各薬局方事務局は受け入れ可否を 2 ヶ月以内に CP に報告する。この調和文書改定作業を 3 薬局方の合意が得られるまで繰り返す。

この段階で CP が全面的な調和が困難であると判断した場合には、部分的な調和 (Harmonization by attribute) を採用することができる。Harmonization by attribute による調和合意の場合には、調和署名文書には調和した事項 (Harmonized attributes/provisions) のみを記載し、非調和事項

(Non-harmonized attributes) 及び特定の薬局方のみが規定する事項 (Local attributes) は記載しないこととされ、また調和署名文書の表紙には、調和合意の状況を表形式で記載する所定の書式を用いることとされている。

Stage 5B, Draft sign-off : Consensus Document (Stage 5B document)の合意署名

Stage 5A の合意を受け、直近の PDG 会議開催時に調和合意署名することとなるが、最終合意署名文書の事前確認のため、CP は最終文書案となる Stage 5B Document を PDG 会合の 4 週間前までに各薬局方に送付する。

PDG 会議における三薬局方による合意署名により PDG による調和作業は終結し、調和合意結果を反映した薬局方改正と施行は各薬局方に委ねられることとなる。

Stage 6, Regional adoption and implementation : 各薬局方の改正と施行

本 Stage は、各薬局方は、それぞれの所定手順に従い、調和合意文書の内容を直近の改正または追補に反映し、施行する段階であり、改正作業段階である Stage 6A と改正薬局方の施行段階である Stage 6B に分割されている。

Stage 6A, Adoption : 各薬局方における薬局方改正

各薬局方は、それぞれの所定手順に従い、調和合意文書の内容を反映した薬局方改正を実施し、改正した試験法または医薬品各条を、改正薬局方またはその追補に収載し、出版する。

各薬局方の事情により必要な場合には、当該薬局方に固有の条項 (Local attribute) を付加するなどにより調和合意文書の内容を一部改変して薬局方に収載することができるが、調和合意署名文書に明記されていない一部改変を実施した場合には、それを PDG に報告することとされている。

Stage 6B, Implementation : 各薬局方における改正薬局方の施行

各薬局方は、自域における調和内容を反映した薬局方の施行日を他域薬局方に通報する。

PDG による薬局方国際調和は、三薬局方の全てにおいて調和内容を反映した薬局方が施行されることにより達成にされる。

Stage 7, Inter-regional implementation : Regulatory interchangeability の基盤が整備された調和

PDG による調和合意日米欧 3 薬局方の全てに PDG 合意内容が反映された状態であり、各薬局方の本文には、国際調和した部分が明示され、Regulatory interchangeability の基盤が整備された状態となる。

② 調和後の改定手順

調和手順により合意した後に、ある薬局方が調和内容の修正が必要となり、独自に調和内容とは異なる内容の薬局方改正を実施したために新たな不調和が生じることとなった経験から、調和後の改定手順について定め、この手順によらない調和合意後の混乱を避けることが合意されている。

調和改定の提案は、PDG に改定理由と改定内容を提案し、PDG の合意と CP の指名により、調和手順の Stage 2 (Stage 3 Document の作成) から開始することとされている。なお、緊急を要する場合などには、PDG の合意により手順が簡略化できることとされている。

改定提案が認められる場合として次のような場合が挙げられている。

- ・ 公衆衛生または安全性に係る理由がある場合
- ・ 現行規格に適合する製品の入手が困難となった場合
- ・ 試薬の入手が不可能な場合
- ・ 新規の製造法による製品が現行規格に適合しなくなる場合
- ・ より優れた試験方法に変更する場合

4. 薬局方国際調和の現況

薬局方調和は、既収載項目の調和 (Retrospective harmonization) と未収載項目の調和 (Prospective harmonization) の両面にわたって進められている。前者には医薬品添加物各条及び一般試験法の調和があり、後者は生物薬品関連試験法及び医薬品添加物関連の物性試験法がある。

医薬品添加物各条の調和は、医薬品製剤の国際的流通の円滑化に資するとの考え方により薬局方調和の最優先課題として PDG が当初に採り上げたものであり、約 50 品目について調和が進められた。各薬局方の各条制定方針の相違もあり、当初は調和が難航したが Harmonization by attribute の採用により、2004 年 11 月までに 29 品目が調和合意された。調和の進捗を踏まえ、2003 年 2 月

に、関連業界団体の意見も聴取の上、10品目を新規調和項目として選定し、調和対象品目総数は62となった。

一般試験法は、医薬品添加剤各条の調和作業の過程において調和の必要性が認識され、調和項目に採択されたものである。対象分野は、理化学試験、微生物関連試験、製剤試験、物性試験、生物薬品関連試験法にわたり、約30の試験法について調和が進められている。ICHによるQ6Aガイドライン策定に伴い11の試験法の調和がPDGに付託され、このうちの5試験法(Dissolution, Disintegration, Microbial contamination, Uniformity of content, Uniformity of Mass)の判定基準に関する部分はICH品質分科会タスクフォースによる調和合意事項がPDGに提供されている。2004年11月現在20試験法(Q6A関連の8項目を含む)が調和合意されている。Q6Aガイドライン関連試験法のうちのColour/clarityについては、これまでの検討から、古典的な目視法を調和することが極めて困難であることが明らかとなり、機器による測定法のProspective harmonizationがより現実的であるとの考えから、これをQ6Aリストから削除することをICHに提案し、了承されている。

生物薬品関連試験法は、薬局方既収載項目の調和とは異なり、未収載項目の調和に該当するものである。各薬局方に収載された後の調和には既収載であるが故の種々の困難が経験されたことから、収載前に調和をはかることにより効率的な薬局方調和を期待し、採択されたものである。

① PDGによる作業を終了した調和項目

2004年11月現在の調和合意署名に至ったものは、下記のとおりである。(末尾は署名年月である)

試験法 (20)

- Sodium Dodecyl Sulphate Polyacrylamide Gel Electrophoresis (SDS-PAGE) : 1999年10月
- Bacterial Endotoxin Test : 2000年1月
- Test for Extractable Volume of Parenteral Preparations : 2000年7月、改定 : 2004年10月
- Test for Particulate Contamination: Sub-visible Particles : 2001年5月、改定 : 2004年10月
- Residue on Ignition/Sulphated Ash Test : 2000年11月、改定 : 2002年9月、2004年10月
- Sterility test : 2002年9月
- Amino acid determination : 2002年9月
- Capillary electrophoresis : 2002年9月
- Isoelectric focusing : 2002年9月
- Protein determination : 2002年9月
- Peptide mapping : 2002年9月
- Specific Surface Area : 2003年11月
- Uniformity of Content: 2004年2月(調和文書は、Uniformity of Mass と併合した”Uniformity of Dosage Units”である)
- Uniformity of Mass: 2004年2月(調和文書は、Uniformity of Content と併合した”Uniformity of Dosage Units”である)
- Friability of tablets : 2004年3月
- Dissolution : 2004年6月
- Disintegration : 2004年6月
- Analytical sieving : 2004年6月
- Flowability : 2004年6月
- Optical microscopy : 2004年6月

医薬品添加剤各条 (29)

- Benzyl Alcohol : 2000年7月
- Citric Acid, Anhydrous : 2001年5月、改定 : 2003年11月
- Citric Acid, Monohydrate : 2001年5月、改定 : 2003年11月
- Sodium Chloride : 2001年5月、改定 : 2001年10月、2003年11月
- Starch, Corn : 2001年10月、改定 : 2004年2月
- Starch, Potato : 2001年10月
- Starch, Wheat : 2001年10月
- Ethanol, Anhydrous : 2001年10月、改定 : 2002年9月

- Ethanol (95) : 2001 年 10 月、改定 : 2002 年 9 月
- Carboxymethylcellulose Calcium : 2001 年 10 月、改定 : 2003 年 7 月
- Cellulose Acetate Phthalate : 2001 年 10 月
- Croscarmellose Sodium : 2001 年 10 月
- Cellulose Acetate : 2001 年 10 月、改定 : 2003 年 2 月
- Ethylcellulose : 2002 年 2 月
- Lactose, Anhydrous : 2002 年 9 月、改定 : 2003 年 2 月、再改定中
- Lactose, Monohydrate : 2002 年 9 月
- Saccharin : 2003 年 2 月
- Saccharin Calcium : 2003 年 2 月 (JP : 非収載)
- Saccharin Sodium : 2003 年 2 月、改定 : 2004 年 2 月
- Hydroxypropylmethylcellulose : 2003 年 11 月
- Methylcellulose : 2003 年 11 月
- Sodium Starch Glycolate : 2003 年 11 月、改定中
- Talc : 2003 年 11 月
- Methyl Paraben : 2004 年 2 月
- Ethyl Paraben : 2004 年 2 月
- Propyl Paraben : 2004 年 2 月
- Butyl Paraben : 2004 年 2 月
- Cellulose, Microcrystalline : 2004 年 2 月
- Cellulose, Powdered : 2004 年 2 月

② PDG による調和途上にある項目

PDG により調和項目として採択され、調和作業が進められている試験法及び医薬品添加物各条を、分野別に分類して示す。[]内は Coordinating Pharmacopoeia であり、行末の調和 Stage は 2004 年 11 月現在の状況である。

ICH Q6A ガイドライン関連試験法の調和進捗状況

- Microbial contamination [EP], Stage 5A

理化学試験法

- Colour/clarity [EP], Stage 2
- Conductivity [EP], Stage 2
- Heavy metals [USP], Stage 3

製剤試験法

- Inhalation [EP] Stage 4

物性試験法

- Bulk density/Tapped density [EP], Stage 4
- Density of solids[EP], Stage 4
- Powder fineness [USP], Stage 4
- Mercury intrusion porosimetry [EP], Stage 4 (JP : 調和参画辞退)
- Laser diffraction measurement of particle size [EP], Stage 3
- X-ray powder diffraction [EP], Stage 3
- Gravimetric water sorption of powders [EP], Stage 2
- Thermal behaviour of powders [EP], Stage 2

医薬品添加剤各条

- Calcium disodium edetate [JP] , Stage 5A
- Calcium phosphate, dibasic [JP] , Stage 5A
- Calcium phosphate, dibasic, anhydrous [JP] , Stage 5A
- Carboxymethylcellulose sodium [USP] , Stage 4
- Crospovidone [EP] , Stage 4
- Hydroxyethylcellulose [EP] , Stage 4
- Hydroxypropylcellulose [USP] , Stage 4
- Hydroxypropylcellulose, low-substituted [USP] , Stage 4
- Hydroxypropylmethylcellulose phthalate [USP] , Stage 5A

- Magnesium stearate [USP] , Stage 4
- Petrolatum [USP] , Stage 4
- Petrolatum, white [USP] , Stage 4
- Polyethylene glycols [USP] , Stage 4
- Polysorbate [EP] , Stage 3
- Povidone [JP] , Stage 5A
- Silicon dioxide [JP] , Stage 4
- Silicon dioxide, colloidal[JP] , Stage 4
- Starch, rice [EP] , Stage 5A
- Stearic acid [EP] , Stage 4
- Sucrose [EP] , Stage 4
- Titanium dioxide [JP], Stage 5
- Glycerol [USP], Stage 3
- Carmellose [JP] , Stage 3
- Calcium Carbonate [USP], Stage 2
- Copovidone [JP], Stage 3
- Gelatin [EP], Stage 2
- Glucose/Dextrose [EP], Stage 2
- Glyceryl monostearate [USP], Stage 2
- Mannitol [EP], Stage 2
- Propylene Glycol [EP], Stage 3
- Sodium lauryl sulphate [USP], Stage 3
- Starch pregelatinized [JP], Stage 2
- Water for injection in container [USP], Stage 2

5. PDG により調和された他地域薬局方の日米欧三極の規制当局による相互受け入れ (Regulatory interchangeability)

薬局方は、医薬品品質評価の薬事規制上の基準となるものであり、日米欧三極の規制当局は、それぞれの地域の薬局方に基づいて薬事行政を進めている。PDG による薬局方調和は、地域による規制の差異に起因するさまざまな障害を克服すること目的としたものである。PDG による調和成果を反映した他の地域の薬局方が当該地域の薬局方と同等と見なされて始めてその意義を発揮するものである。

薬局方国際調和の進展に伴い、PDG は、薬局方利用者である日米欧三極の製薬企業団体からの、薬局方国際調和の成果が各域の薬事規制の国際調和に結びつかない事態を改善し、Regulatory interchangeability を確立することの要請を受けるに至った。

PDG は、薬局方編纂と薬事規制との関係の地域間差を踏まえ、薬局方に収載される試験法及び医薬品添加物各条の国際調和 (Pharmacopoeial harmonization) を推進するものであるが、その成果である調和した他の地域の薬局方の規制当局による相互受け入れ (Regulatory interchangeability) を確立することへの関与は薬局方組織の域を超えるものであり、「Pharmacopoeial harmonization」と「Regulatory interchangeability」とは切り分けて考える必要があるとの認識の下に、「Regulatory interchangeability は、規制当局が参画している ICH の枠組みの下で確立するべきものである」との見解を ICH 運営委員会に表明した。

これを受けて、ICH 運営委員会は専門家会合 (Q4B EWG) を組織して対応することとなり、2004 年 6 月の ICH 専門家会合において第 1 回の Q4B EWG 会合が開催され、調和された Q6A 関連試験法について、PDG が提供する資料に基づく認定作業が開始され、2004 年 11 月に開催された第 2 回会合において、Test for Extractable Volume of Parenteral Preparations (注射剤の採取容量試験法) の Regulatory Acceptance of Pharmacopoeial Interchangeability (RAPI) が確認された。

このように、Regulatory interchangeability に関する道筋が明確になったので、Q4B EWG による認定が円滑に進み、実効を伴った薬局方国際調和が実現することが期待される。

C. 考察

日本薬局方の国際化は、我が国における医薬品の品質確保の国際的な整合性向上に寄与するも

のであるが、単に欧米の薬局方編纂組織との調和作業のみによって完結しうるものではなく、規制当局の参画の下に Regulatory interchangeability が確立されて始めて実現するものであるとの認識がようやく定着し始めたので、これをさらに発展させ、国際的動向を踏まえた日本薬局方の国際化を推進するために、我が国の薬局方関係者が考慮すべき事項について考察する。

1. PDG による薬局方国際調和への日本薬局方の対応

日本薬局方の調和対応は、PDG 関連調整会議（現、国際調和検討委員会）の設置により、国際調和に関与する薬局方委員会の共通理解形成が進み、委員会間の調和案への対応の食い違いも少なくなり、調和案の審議及び審議結果に基づくコメント提出等の対応にかなりの改善が見られているが、調和合意内容を反映した日本薬局方改正案の作成段階で、調和案検討時に見逃していた Regulatory interchangeability 確立上問題になりうる事項への対処に困難が生じることが少なくない。これは、合意に至る調和案の担当委員会における審議が、薬局方改正、施行の過程で生じうる問題を棚上げにした、表面的な他人事のような検討に止まっていたためと考えられる。

調和案に審議においては、薬局方国際調和は、組織、伝統、文化の異なる欧米の薬局方との、相互理解と協調の精神が求められる共同作業であることを認識しつつ、日本薬局方の本質を曲げることない調和成果が得られるよう、慎重に検討し、必要な時にはキッパリと、コメントするよう心がけることが必要であり、近視眼的な迎合主義は厳に廃すべきである。

PDG 開始当初から継続していた混沌状態を脱し、成果を十分に挙げ得る状態になり、調和が定常的に進む状況となり、薬局方利用者の関心は、PDG による調和作業の進捗に加え、各薬局方による調和内容の薬局方改正への反映状況にも及びつつある。日本薬局方の国際調和推進には、調和案の薬局方委員会における審議の促進とともに、調和事項を反映した日本薬局方改正を迅速に進めることが求められる。

2. Regulatory Acceptance of Pharmacopoeial Interchangeability 確認への対応

ICH Q4B EWG による PDG 調和成果の Regulatory Acceptance of Pharmacopoeial Interchangeability 確認が開始され、日本薬局方もこれへの対応を進めることが求められている。

Q4B による認定を受けるには、調和成果を反映した各地域の薬局方改正案の提示が必須であるが、調和合意からその成果を反映した日本薬局方改正までにかかなりの期間を要しており、合意署名から日本薬局方改正までに 5 年を超えるものさえあるのが実態である。このため、迅速な薬局方改正を実現するのが急務ではあるが、目先にとらわれた拙速な対応は避けるべきであり、功を焦るあまりに、我が国の医薬品品質規制の基本である日本薬局方の本質を損なうようなことのないよう、広い視野に立った、思慮深い対応が望まれる。

また、これまでは、調和合意署名後に日本薬局方への反映に支障を生じる問題点が議論にのぼることが少なくなかったが、調和合意に至る過程における調和案の検討に際しては、日本薬局方改正までを充分に見通した対処を心がけるべきであることを、先ず日本薬局方事務局が十分に理解し、調和案審議を担当する薬局方委員会が道を外すことのないよう議事運営に意を用いることが必要である。

3. 日本薬局方事務局機能の整備強化

日本薬局方事務局の大半の業務が、平成 16 年度に、厚生労働省医薬安全局審査管理課から独立行政法人医薬品医療機器総合機構品質管理部基準課に移行したことに伴い、薬局方担当職員数も増え、事務局体制が整備された。新事務局の精力的な活動により、日本薬局方改正作業が進捗するとともに、薬局方国際調和への対応においても、これまでの事務局外関係者の個人的奉仕精神への依存度の高い「場当たりの対応」から、事務局が主体的に関与する本来の対応へと改善される方向に向かっていることは特筆すべきことである。しかし、従来に比べて改善されたとはいえ、数及び質の両面にわたり、米国薬局方や欧州薬局方の事務局に肩を並べるにはほど遠い状況であることに変わりはない実態を十分に踏まえて、薬局方国際調和に取り組むことが必要である。時折耳にする、彼我の差の認識に乏しい「米国薬局方や欧州薬局方と同じように……」との声に惑わされることなく、現実的で着実な対応を積み重ねることが大切であり、薬局方国際調和への「身の丈に合った」「地に足の着いた」対応に徹することが、内外からの信頼と評価を受ける日本薬局方につながる道にほかならない。

「国際調和の推進」は日本薬局方改正の 5 本柱のひとつに掲げられているものであるが、これ

を空念仏に終わらせないためには、さらなる事務局機能の充実が必要と考えられる。厚生労働省が日本薬局方事務局であった当時には、慢性的人手不足であったためか、薬局方国際調和に関する対外的な対応のみならず、本来は事務局が処理すべき事務局事項まで薬局方委員会委員に「丸投げ」していたといっても過言でない状態であったが、事務局の質的、量的充実により、事務局事項は事務局内で自立的に対処しうる体制を整え、専門家集団たる薬局方委員会は科学的な判断に専念できる環境を整えることが、「国際調和の推進」を具現するために必要と考えられる。

薬局方国際調和は、多数の調和項目について、同時並行的に、他の薬局方と歩調を合わせ進める共同作業である。このような息の長い活動に円滑かつ効率的に対応するには、事務局の継続性が必要不可欠である。日本薬局方事務局が厚生労働省におかれていた時には、頻繁な「日替わり定食」的人事異動とそれに伴う不十分な引継ぎが常識化し、薬局方委員会運営や薬局方国際調和への対応に円滑を欠く場合が少なからずあったが、このような「非常識」が医薬品医療機器総合機構に継承され、突然の人事異動により、新事務局の精力的な活動により形成されつつある主体的な自立性が、従来の関係者依存の「丸投げ」状態に逆戻りするようなことのないように関係方面の十分な理解が得られるよう努める必要がある。