

表2 Comparative Table on TLC Conditions of Identification for Crude Drugs in JP 16 (including non-JPS) and Hong Kong Chinese Materia Medica Standards (HKCMMS)(その4)

Latin name	TLC condition (1) developing solvent	(2) detection	(3) color tone on TLC	(4) marker compounds
109 <i>Saposhnikovia divaricata</i> Schiskin JP SAPOSHNIKOVIAE RADIX HS RADIX SAPOSHNIKOVIAE	ethyl acetate / methanol / water (10 : 2 : 1) dichloromethane / methanol (4 : 1)	UV 254 nm UV 254 nm	blue	4' - O - glucosyl-5 - O - methylvisaminol prim-O - glucosylcimifugin, 4'-O -β-D - glucosyl-5-O - methylvisaminol
110 <i>Schisandra chinensis</i> Baillon JP SCHISANDRAE FRUCTUS HS SCHISANDRAE CHINENSIS FRUCTUS	hexane / ethyl acetate / acetic acid (100) (10 : 10 : 1) petroleum ether (60-80°C) / ethyl acetate / formic acid (15 : 5 : 1)	UV 254 nm UV 254 nm	blue-violet	schisandrin schisandrin, schisandrin B
112 <i>Schizonepeta tenuifolia</i> Briquet JP SCHIZONEPETAE SPICA HS SCHIZONEPETAE SPICA	hexane / ethyl acetate (3 : 1) petroleum ether (60-80°C) / ethyl acetate (37 : 3)	4-methoxybenzaldehyde-sulfuric acid TS, 105°, 5 min, UV 365 nm 1% vanillin in sulfuric acid, 105°, 5-7 min	bluish fluorescent (Rf 0.5), yellowish fluorescent (Rf 0.1)	pulegone
113 <i>Scrophularia ningpoensis</i> Hemsley, <i>S. buergeriana</i> Miquel JP SCROPHULARIAE RADIX HS SCROPHULARIAE RADIX	TLC identification method is not prescribed (Non-JPS) ethyl acetate / methanol / formic acid (4 : 1 : 0.1)	10% sulphuric acid in ethanol, 105°, 1 min, UV 366 nm		harpagide, harpagoside
114 <i>Scutellaria baicalensis</i> Georgi JP SCUTELLARIAE RADIX HS RADIX SCUTELLARIAE	1-butanol / water / acetic acid (4 : 2 : 1) toluene / ethyl acetate / methanol / formic acid (10 : 3 : 1 : 2)	iron (III) chloride-methanol TS iron (III) chloride hexahydrate in ethanol (1 in 100), 105°, 10 min	dark-green	baicalin baicalein, baicalin, wogonin
117 <i>Smilax glabra</i> Roxb. JP SMILACIS RHIZOMA HS SMILACIS GLABRAE RHIZOMA	TLC identification method is not prescribed ethyl acetate / water / formic acid (10 : 0.8 : 1)	1% aluminium trichloride in ethanol, 105°, 5 min, UV 366 nm		astilbin
118 <i>Sophora flavescens</i> Aiton JP SOPHORAE RADIX HS SOPHORAE FLAVESCENTIS RADIX	TLC identification method is not prescribed ammonium hydroxide solution (25%) / water / ethanol / ethyl acetate (1.5 : 1 : 3.5 : 15)	iodine - potassium iodide - glacial acetic acid TS		matrine, oxymatrine, sophoridine
119 <i>Sophora japonica</i> Linne JP SOPHORAE FLOS HS SOPHORAE FRUCTUS	ethyl acetate / formic acid / water (4 : 1 : 1) ethyl acetate / ethanol / acetic acid (7.5 : 1 : 0.5)	dilute sulfuric acid, 105°, 5 min UV 254 nm	yellow-brown	rutin sophoricoside
124 <i>Trichosanthes kirilowii</i> Maximowicz JP TRICHOSANTHIS SEMEN HS TRICHOSANTHIS SEMEN	TLC identification method is not prescribed (Non-JPS) cyclohexane / ethyl acetate (3 : 1)	10% sulphuric acid in ethanol, 105°, 5-10 min		3,29-dibenzoyl-karounitriol
131 <i>Vitex trifolia</i> Linne JP VITICIS FRUCTUS HS VITICIS FRUCTUS	TLC identification method is not prescribed (Non-JPS) petroleum ether (60-80°C) / ethyl acetate (1 : 2)	UV 254 nm		casticin

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）
研究分担報告書

研究分担課題 生薬の品質確保と国際調和に関する研究

研究分担者 独立行政法人医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター
センター長 川原 信夫
研究協力者 独立行政法人医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター
主任研究員 河野 徳昭

第 11 回 Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH)
国際会議に関する報告

第 11 回 FHH Standing Committee 会議がシンガポール、Concorde Hotel で開催された。本会議では各地域における生薬並びに生薬製剤の規制の現状に関する報告並びに Nomenclature and Standardization、Quality Assurance and Information 及び Adverse Drug Reaction に関する 3 つの Sub-Committee の活動報告がなされた。近年の世界的な生薬の使用量の増加に伴う副作用報告の増加や、混入物等による品質問題等に対し、国際的な標準生薬の規格化や、副作用情報の解析手法等に関する報告及び討議が活発に行われた。

日本が主催する Sub-Committee I (Nomenclature and Standardization) では、各国薬局方の比較検討を以前より遂行してきたが、本年は FHH 事務局より提供を受けた香港特別行政区の香港中薬材標準について、日本薬局方（及び局外生規）との収載生薬の品目の比較を行い、さらに両者の共通生薬について TLC 確認試験法の比較表を作成し、本会議において報告した。本比較表は、生薬の安全かつ効果的な利用に関する国際調和を推進する上で、香港と日本の両国のみならず、他の FHH 参加国をはじめとする生薬利用国にとっても有益な情報となるものと考えられる。

A. 研究目的

2002 年 3 月に北京において「生薬・薬用植物に関する国際調和のための西太平洋地区討論会」（FHH : Western Pacific Region Forum for the Harmonization of Herbal Medicines）設立のための国際会議が開催され、日本はその下部組織である Nomenclature and Standardization に関する Sub-Committee 会議を主催することを受諾し、2002 年 5 月、東京で、Sub-Committee I 会議が開催され、本会議において以下の 5 つの専門部会（Expert working group）が設立された。

1) Nomenclature

2) Testing Method in Monographs

3) List of Chemical Reference Standards (CRS) and Reference of Medicinal Plant Materials (RMPM)

4) List of Analytically Validated Method

5) Information on General Test

これらの専門部会では、それぞれの分野における各国薬局方の比較表を作成することが課題事項として議決された。

これらの課題事項の進捗状況に関しては 2003 年 11 月に中国・昆明で開催された第 1 回 FHH Standing Committee、2004 年 9 月に中国・上海で開催された第 2 回 FHH Standing Committee、2005

年6月に東京で開催された第3回 FHH Standing Committee、2006年11月に東京で開催された第4回 FHH Standing Committee、2007年10月及び2008年11月に韓国、ソウルで開催された第5回及び第6回 FHH Standing Committee、香港で開催された第7回及び第8回 FHH Standing Committee並びにハノイで開催された第9回及び第10回 FHH Standing Committee おいて報告がなされ、比較表の完成に向けて継続的な活動を行うことが了承された。さらに本研究の研究代表者並びに研究分担者は、本 Sub-Committee I の実質的な運営者であり、本報告書では、シンガポールで行われた第11回 FHH Standing Committee 会議の内容を中心に報告する。

B. 研究方法

本会議は平成25年10月22-23日、シンガポール、Concorde Hotel で開催された。日本側の参加者は合田幸広（国立医薬食品衛生研究所、薬品部長）、袴塚高志（同、生薬部長）、川原信夫（医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター、センター長）、河野徳昭（同、主任研究員）木内文之（慶應大学薬学部教授）及び Dr. Lida Teng（東京大学大学院薬学系研究科）の6名で、諸外国からの確認されている参加者は WHO より Dr. Narantuya Samdan、カナダより Dr. Duc Vu、中国より Prof. Shuangcheng Ma、Mr. Le Yang、香港より Ms. Polly Chan、韓国より Dr. Rackseon Seon、Dr. Jonghwan Kim、Prof. So-Young Park、シンガポールより Ms. Lee Li Lim、Assoc. Prof. Chan Cheng Leng、Asst. Prof. Raymond Chua、Mr. Shen Kuan Yee、Ms. Hui Keng Lee、Mr. Pang Tit Keong ベトナムより Mrs. Phong Cao Thi Mai、Mrs. Nguyen Thi Phuong Mai、Mrs. Phuong Nguyen Thi Lan、の総勢23名のメンバーで行われた。今回の会議のスケジュールを別紙に示す。

C. 研究結果、考察

第11回 FHH Standing Committee 会議の概要

10月22日午前

1. 開催挨拶及び WHO 伝統薬戦略の概要説明

開催国シンガポールを代表して Health Sciences Authority (HSA), Singapore の Assoc. Prof. Chan Cheng Leng より開催の祝辞が述べられた。引き続き WHO 西太平洋地域事務所(WPRO)の伝統医薬に関する地域アドバイザーである Dr. Narantuya Samdan より、開催の挨拶が述べられた。各国代表者の自己紹介ののち、再び Dr. Narantuya Samdan より、WHO の伝統薬戦略について「WHO の伝統薬戦略に対する取り組み」と題して詳細な報告がなされた。

その報告では、まず、伝統薬の規制に関する課題について、WHO 加盟国が直面している問題として、研究データの不足や、生薬製品を規制する適切な方策が欠如していることが挙げられた。また、WHO 加盟国から生薬の規制問題に関する情報共有や、規制を確立するために国家の役割を強化する方策についての支援が WHO に求められていることが報告された。

現在、伝統薬の使用量および貿易量が増加しており、それにともない、混入物や、根拠のない公告、販売促進活動が活発化しており、伝統薬製品に対する効果的な規制が求められるようになっている状況が報告された。

次いで、2011年-2020年の WHO 西太平洋地域における戦略について報告があり、伝統薬製品の安全性、品質、効果効能を保障するため、より強い規制による伝統薬の安全性と品質の確保を最重要視すること、伝統薬の安全かつ効果的な利用を推進すること、そして伝統薬に関する知識と技能の開発及び共有に関する協力関係を強化することの重要性等について報告がなされた。

また、2014年-2023年における WHO の伝統薬戦略についても紹介があり、伝統薬及び代替医療を参加国の保険機構に組み込むことや、保健及び医療保障への伝統及び代替医療の寄与の潜在力を最大化するために、これまで以上に保健サー

ビス、保健システムの周辺事項についても包括化を進めること目指すことが示された。また、伝統薬の国民皆保険制度への寄与についても言及された。

全体写真の撮影後、座長の Assoc. Prof. Chan Cheng Leng より本会議の暫定的なプログラムの説明がなされ、本プログラムに沿って審議を行うことが了承された。

2. 各国における生薬の規制に関する最近の話題について Part 1 (セッション1)

1) カナダ

Dr. Duc Vu (Health Canada)から「カナダ保健省の Natural Health Products に対する監視活動について」と題し、カナダ保健省における Natural Health Products (NHP) に対する監視活動の詳細について、同国で明らかになった NHP の安全性問題のサマリーとともに、報告がなされた。また、毒物管制センタープロジェクトおよび、NHP に関する啓蒙教育活動戦略、規制広報活動についても報告がなされた。

さらに、NHP に対する監視の新しい方向性が提示され、OTC 医薬品と比較して NHP に関する情報が少ないこと、市場調査を中心とする必要があること、NHP の市場流通及び使用に関する信頼性の高い評価手法を検討する必要があることが示された。

カナダ国内の 2012 年 1 月 - 2013 年 3 月における NHP による副作用の報告の比率は、全報告の 1.46%であったこと、また、2012 年-2013 年会計年度における NHP による副作用報告は 675 件で、全件数 46797 件の 1.5%であったことが報告された。これらの NHP による副作用報告の件数は 2008 年から 2010 年にかけて上昇し、その後横ばいを続けていることが示された。

また、2011 年-2012 年にブラックコホシュ製品の循環器系への影響について、また、2013 年-2014 年にエキナセア製品の 12 歳以下の子供に対する

呼吸器系の副作用についてアセスメントを行ったことなどが報告された。

2) 中国

Prof. Shuangcheng Ma (中国食品薬品検定研究院) から、「中医薬の監理について」と題し、報告がなされた。

はじめに、中国国家食品薬品监督管理局 (SFDA) から 2013 年 3 月 19 日に中国国家食品薬品監督管理総局 China Food and Drug Administration (CFDA) が設立されたことが紹介された。そこで、CFDA の任務および、伝統中医薬の監理の歴史的経緯について説明があり、2001 年に「薬物管理法」が制定され、現在は第 3 期にあることが示された。

そのうえで、伝統中医薬の監理の現状について説明があり、約 60,000 の文書、10,000 件近くの標準品を扱っていることが紹介された。

次いで中国食品薬品検定研究院(NIFDC)の紹介があり、NICPBP から NIFDC に 2010 年 9 月に改組されたことが報告された。

NIFDC においては、中医薬(TCM)の reference standard (RS)の整備事業について説明がなされ、1985 年から CRS 565 品目、標準生薬(RHD) 740 品目、標準生薬抽出物 32 品目の合計 1337 品目を収集していることが紹介された。

3) 香港

Ms. Polly Chan (Department of Health, SAR)からは、「香港における中医薬の監理体制の整備について」と題し、香港特別行政区における中医薬の貿易業者の免許制度について紹介がなされた。また、香港の中医薬 GMP について説明があり、現在 11 社が GMP を取得していることが報告された。

香港中薬材標準(HKCMMS)の整備については、2013 年現在、第 5 巻まで発刊済みであり、約 140 生薬が収載されているが、さらに 60 種を収載し、約 200 種へ拡張する予定であることが報告された。

4) 日本

国立医薬品食品衛生研究所合田幸広薬品部部長より、「生薬の標準化に用いられる基準物質の規格化に向けた qNMR の日本薬局方への導入」と題し、定量 NMR(qNMR)の基本原理と SI トレーサビリティについての概説、そして日本薬局方においては、生薬中の化合物の定量分析に用いられる内標準物質の標準化に qNMR 法の利用が開始されたことが報告された。

生薬に含まれる基準物質は一般に含有量が低く、有機合成が困難なものが多いため、認証標準物質(Certified Reference Standards, CRS)を調製するためには天然物からの精製に拠ることになるが、そのコストが最大の問題となっており、JP においてはわずか 10 種の化合物のみが標準品(JP-RS)として用意されていることが説明された。

これら標準物質の定量においては不純物、とくに水の存在が正確な定量の妨げとなっているが、日本薬局方標準品の試薬供給業者が qNMR で決定された純度情報と共に標準試薬を供給することができれば、SI トレーサビリティを確保したうえで、生薬中の標準物質の HPLC による正確な定量が可能になることが解説され、日本での qNMR に関する産官共同の研究体制について紹介がなされた。

5) 韓国

Dr. Seong, Rack Seon (Ministry of Food and Drug Safety)より、「韓国における生薬の規制に関する最新の動向について」と題し、報告がなされた。

はじめに、韓国食品医薬品局 KFDA (The Korean Food and Drug Administration)から食品薬品安全省(MFDS)への改組について報告があった。

韓国における生薬の規格化(specification)については、Korean Pharmacopoeia (KP)、Korean Herbal Pharmacopoeia (KHP)、Korean Pharmaceutical Codex (KPC)の 3 つの生薬に関するレギュレーションが

存在することが紹介された。

また、標準生薬(Herbal Reference Materials、HRM)の構築における、形態、成分(ケモタキノンミー)、遺伝子(DNA バーコーディング)による *Angelicae dahuricae Radix* を例にした、品質保証体系を確立する手法について詳細な報告がなされた。

10月22日午後

3. 各国における生薬の発展に関する最近の話題について Part 1 (セッション2)

6) シンガポール

Mr. Pang Tit Keong (Health Sciences Authority)より、「シンガポールにおける補完保健製品の規制について」と題し、報告がなされた。

シンガポールにおける Chinese Proprietary Medicine (CPM) (中国漢方製剤、中成薬)の規制については、CPM の取扱業者を免許制にし、安全性及び品質に関わる事項の表示を義務化することが示された。

また、最新の取り組みとして、伝統医薬品や生薬の規制に関する国際調和、消費者啓蒙を中心とした CHP の安全性確保に対する啓発活動、CHP と西洋薬の混同(混入)の問題、監視・監理の徹底を進めていることが紹介された。

食薬区分のグレーゾーンにあるものの分類については、シンガポール農獣医局(AVA)との連携を進める方針が示された。

7) ベトナム

Mrs. Nguyen Thi Phuong Mai (ベトナム薬局方委員会)から、「ベトナム薬局方における医薬品各条(モノグラフ)の作成」と題し、報告がなされた。

ベトナムでは、ベトナム薬局方(VP)第5版について、2015年の出版を目標に約1,500の医薬品各条(モノグラフ)を収載予定であることが報告された。VP5においては約370種の薬物が収載され

る見込みであり、FHH メンバー国の局方との調和を考慮していること、品質管理において新技術を導入することが示された。

VP 構築における問題点については、市場には多種多様な生薬が流通しており、VP にこれらの製品を標準化することは困難である一方、生薬の同定にフィンガープリント法を適用する研究を進めていること、また、標準物質や標準生薬が無いことが、VP の生薬の各条を作製するうえで障害になっていることが報告された。

同じくベトナムの Mrs. Nguyen Thi Lan Phuong (National Institute of Drug Quality Control)からは、ベトナムの市場に流通する生薬の品質について報告がなされた。

収集した品質の疑わしい生薬 84 検体について NIDQC と TMA において調査したところ、そのうち 36 検体について、低品質のもの、異物の混入が多いもの、基原相違、偽品の問題が発覚した。

そこで、2012年9月にTMAは、とくに深刻な、Poria、Flos Carthami tinctorii、Tuber Dioscoreae persimilis、Semen Cuscutae の4品目を含むものについて確認を求める通達を出している。

国家及び地方の薬物品質管理センターでは、低品質、誤認、偽品の生薬を検知するために、精力的に検査を行っており、結果として、偽品等の割合は、2012年には42.8%だった割合を、2013年には22.2%減少させることができたことが報告された。さらに、生薬加工品の品質管理の増加に対応するため、人材の育成と設備の増強を進めており、16拠点についてISO/IEC-17025を取得し、5拠点についてGLPを取得したことが報告された。

8) ASEAN 伝統医療、健康補助製品ワーキンググループ

Ms Lee Li Lim (シンガポール HAS) から、「ASEAN における伝統医療と健康補助製品ワーキンググループ(TMHSPWG)について」と題し、報告がなされた。

ASEAN においては、2015 年を目途に ASEAN Economic Community (AEC)の創設を目指しているが、その設立のうえでの12重要課題のひとつが保健衛生であり、国家間における保健サービス提供の動きと、保健製品の標準化について、異物混入限界のガイドラインの設定、表示項目のガイドラインの設定、GMPのガイドラインの設定が等をなされたことが報告された。

4. Sub-committee I (Nomenclature and Standardization) に関する報告 (セッション3)

1) 独立行政法人医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター川原信夫センター長から、「Comparative studies on Japanese Pharmacopoeia and Hong Kong Chinese Materia Medica Standards」と題し、香港中薬材標準と日本薬局方の比較研究として、共通に記載されている生薬のリスト化及び、TLCを用いた確認試験法の比較について報告がなされた。

その結果、香港中薬材標準に記載されている植物由来の生薬133種のうち日本薬局方に記載されている共通生薬は局外生規に記載されているものを含め67種であった。

香港中薬材標準に記載されている生薬については、全てTLCによる確認試験法が規定されていることは特筆されるべきことであり、我が国におけるTLCによる確認試験法の確立においても参考とすべき点が多いことが紹介された。

なお、日本薬局方と香港中薬材標準に共通に記載されている生薬67種のうち、日本薬局方及び局外生規においてTLCの確認試験法が規定されているものは39種であり、TLC条件が同一なのは、サンシュユの1種のみであることが報告された。

2) 袴塚高志 国立医薬品食品衛生研究所生薬部長からは、ISO/TC249における伝統東アジア医療に関する標準化について解説がなされた。

その中で、ISO/TC249の各ワーキンググループ

において議題とされている事項について以下のとおりであることが解説された。

WG1 (幹事国：中国) 原材料及び伝統的加工の品質及び安全性

WG2 (ドイツ) 工業的TCM*製品の品質及び安全性 *TCMはTC249の仮のタイトル

WG3 (中国) 鍼灸鍼の品質及び安全性 (仮題)

WG4 (韓国) 鍼灸鍼以外の医療機器の品質と安全性

WG5 (中国・韓国) 用語と情報科学

JWG1 TC249(WG5), TC215(WG3) 情報科学

また、生薬の国際的標準化に向けた FHH の戦略が「調和、比較」を根幹とするものであるのに対し、ISO では「独占、統一化」を根幹とするものであり、両者のアプローチの相違について説明がなされた。

5. Sub-committee II (Quality Assurance and Information)に関する報告 (セッション4)

1) Dr. Jonghwan KIM から、「国際 RMPM のガイドライン案」と題し、2013年6月4-5日に韓国 Daejeon で行われた Sub-committee II の会議について報告がなされた。

標準生薬 (Reference of Medicinal Plant Materials, RMPM)の規格化に向け、RMPM の確立と運営のための2ndドラフトガイドラインの詳細について、DNA バーコードプライマーを使用したPCR産物の多型解析と塩基配列解析法、TLC及びHPLCを用いたクロマトグラフィックプロファイリング法、について報告がなされた。

詳細については翌日のセッション6において討議された。

2) So-Young Park, Ph.Dからは、「Revitalization of FHH Website」と題し、FHHのウェブサイトの概要の説明及び、FHHウェブサイトの再活性化について報告がなされた。

再活性化については、まず、簡便にアクセス、情報交換、ファイルのアップロードを可能にする

ことが必要であるとし、最新の情報が欠落している等の問題点に対応する必要性について言及し、システム面としては、OSをWindowsからLinuxに変更すること、サーバの設置場所を Tradimed® から Dankook Universityに変更すること、また、近年のモバイル端末の普及に伴い、スマートフォンやタブレットでの利用に対応すること、といった達成目標が示され、システム更新が2014年1月までに完了する見込みであることが報告された。新システムについては、2014年9月まで意見等を受け付け、更新の内容については2014年のFHH standing committee 会議において報告する旨説明がなされ、メンバー各国には情報の更新の依頼がなされた。

6. Sub-committee III (Adverse Drug Reaction (ADR))に関する報告 (セッション5)

1) 中国の Mr. Le Yang (National Center for ADR Monitoring)より、中国におけるADRモニタリングと薬事監視の最新の状況について、とくに、中国国内で近年問題となった2種の中成薬の事例について詳細な報告がなされた。

一つは、Natural Indigo Compound (soft capsules, capsule, tablet)であり、注意喚起を行うとともに、添付文書の表記の変更がなされたことが報告された。もう一つは、Gu Kang Capsuleであり、添付文書の表示の変更について報告がなされた。

2) 日本からは、Dr. Lida Teng (東京大学大学院薬学系研究科)より、「医療用漢方製剤に関連する副作用報告に対する予備的調査」と題し、医療用漢方製剤の使用と副作用に関する統計学的手法による相関解析の予備的なアセスメント結果について報告がなされた。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (PMDA)の日本薬物副作用データベース (Japanese adverse drug event database: JADER)及び、厚生労働省の薬事・食品衛生審議会において報告された副作用情報報告データ (年3回、

http://www.info.pmda.go.jp/fukusayou/menu_fukusayou_new_attention.html) のそれぞれより収集した副作用情報を基に、医療用漢方製剤と副作用症状との相関について、ROR (Reporting Odds Ratio) 値 (ある処方についての、ある副作用例数/他の副作用例数の確率と、データベース内の他のすべての処方の同確率との比)、または、IC (Information Component) 値 (実測値と予測値の不均一を表す指数。IC 値が正ならば、副作用の発生が予測よりも高いことを示し、負ならば予測よりも少ないことを示す) を用い、統計解析を行った。

その結果、柴胡を含む漢方処方では間質性肺炎に対するリスク、また、オウゴンを含む処方は、肝障害に対するリスクの可能性があることが示された。

以上のように、データベースを調査することにより、漢方薬と副作用の関連に示すことが可能で、本手法が、signal detection (漢方薬と副作用の相関の検知) に有用であることが示された。

10月23日午前

7. Sub-committee II (Quality Assurance and Information)に関する報告 (セッション6)

韓国の Prof. Park So-Young より、「Collaborative Study Plant for International RMPM」と題し、International reference of Medicinal Plant Material (国際 RMPM、薬用植物国際標準品) の構築に向けた FHH における共同研究案について発表があった。

まず、背景として、生薬の品質管理においては、RMPM の必要性が高まっている反面、RMPM は一般に市販されておらず、現在 RPMP は各国で異なる手法により調製されている状況を鑑み、国際 RMPM の必要性について説明がなされた。

そこでまず、国際 RMPM の品目の選択方法について、頻用されている品目、各国で共通に関心の高い品目、CP、JP、KP、VP の各薬局方の共通品目 (2007 年の Sub-committee I の資料によると

30 種の生薬が 4 薬局方で共通収載されている) もしくは、同じ生薬だが、基原植物の異なるものを収集する案がそれぞれ提示された。

韓国側は、植物の基原を鑑別するため、ケモタキソノミー (化学成分による植物分類)、DNA バーコード、形態 (外部形態、内部形態) の 3 要素による「三次元評価、3D-evaluation」を行い、その評価ののち、RPMP の候補を選択することを提案した。

それに対し、日本側は、先に品目を選択して feasibility study を行う方がよいと提案を行った。他参加国からの意見としては、ベトナムは、DNA バーコーディングは技術、設備の問題からできないとの意見があり、また中国からは、いわゆる「国際薬局方」が存在しない中で、国際 RMPM、FHH RMPM を構築する意義について疑問が呈せられた。日本からは、当初の国際 RMPM として設定する品目について、同じ生薬で基原が異なるもの (Angelica 等) がよいという意見が挙げられた。

8. WHO 地域戦略における共同行動計画と FHH の今後の発展について (セッション7)

Dr. Narantuya Samdan より「WHO の伝統医療に関する新地域戦略 2011-2020 の実施に関する FHH との共同活動の提案について」と題し、WHO の伝統医療に関する新地域戦略 2011-2020 の実施に際し、注力すべき優先事項として、生物質の品質、最終製品の品質、生薬の安全性、メンバー国間の意思疎通が重要であることが示された。

地域戦略 2011-2020 においては、伝統医薬品を用いた地域保健活動の拡大は、その安全性および副作用を監視することにより達成されるということが認識されており、その実施のために、副作用や安全性に関する事項の報告、監視、応答システムの構築、生薬の収集と分析に関わるシステムを構築し、国際標準との調和を図り、生薬を国家の薬物監視下に置く、ということを各国に求めていくことが示された。

また、WHO/WPRO からの FHH への提案事項として、FHH のホームページ機能の拡充や、伝統医薬品の安全性や副作用、混入物質に関する情報の地域データベースの開発の援助などが提示された。

9. その他事項について

1) FHH とアセアンの調和について

マレーシア、フィリピン、ブルネイの FHH への参画は意義があると考えられるが、カンボジア、ラオスについてはメリットが少なく時期尚早であるとの見解が示された。またオーストラリアの本会合への出席を促すことで合意した。

2) 今後の Standing Committee 及び Sub-committee の運営における確認事項について

Sub-committee I の chair person に川原信夫センター長が就任することが報告され、次回は 2014 年 11 月下旬にシンガポールで、会議及びシンポジウムを開催することが決定された。

(会議後、12th FHH Standing Committee Meeting & 5th FHH International Symposium の日程(案)は 2014 年 11 月 25-27 日とする連絡があった。)

10. 閉会の辞

最後にシンガポール HSA の Asst. Prof. Raymond Chua より閉会の辞が述べられた。FHH の今後のさらなる発展を祈念して会議を終了した。

D. 結論

第 11 回 FHH Standing Committee 会議がシンガポール、Concorde Hotel で開催された。本会議では各地域における生薬並びに生薬製剤の規制の現状に関する報告並びに Nomenclature and Standardization、Quality Assurance and Information 及び Adverse Drug Reaction に関する 3 つの Sub-Committee の活動報告がなされた。

近年の世界的な生薬の使用量の増加に伴う副(別紙)

作用報告の増加や、混入物等による品質問題等に対し、国際的な標準生薬の規格化や、副作用情報の解析手法等に関する報告及び討議が活発に行われた。

日本が主催する Sub-Committee I (Nomenclature and Standardization) では、各国薬局方の比較検討を以前より遂行しており、その成果として各国薬局方における生薬関連試験法の比較表を作成し、これらの内容に関する冊子を順次刊行してきた。

本年は FHH 事務局より提供を受けた香港特別行政区の香港中薬材標準について、日本薬局方(及び局外生規)との収載生薬の品目の比較を行い、さらに両者の共通生薬について TLC 確認試験法の比較表を作成し、本会議において報告した。本比較表は、生薬の安全かつ効果的な利用に関する国際調和を推進する上で、香港と日本の両国のみならず、他の FHH 参加国にとっても有益な情報となるものと考えられる。

E. 健康危険情報

本研究において健康に危険を及ぼすような情報は無い。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 川原信夫：FHH における東アジア地域の生薬・薬用植物の国際調和の現状. 特産種苗, **16**, 103-108 (2013)

2. 学会発表

1) 川原信夫：伝統医学の国際標準化：薬物分野を中心に WHO/FHH の話題. 第 30 回和漢医薬学会学術大会 (2013.9.1, 金沢)

G. 知的財産権の出願、登録状況

特になし



Western Pacific Regional
Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH)
11th Standing Committee Meeting

PROVISIONAL PROGRAMME

22 October 2013 (Day 1)

Time	Agenda Item
8:00 – 8:30 am	Registration
8:30 – 8:50 am	Welcome Remarks by Chairman of FHH (Term 2013 – 2014) <i>Assoc Prof Chan Cheng Leng, Deputy Group Director, Health Products Regulation Group, Health Sciences Authority, Singapore</i>
8:50 – 9:00 am	Opening Address by WHO Representative <i>Dr Narantuya Samdan; Regional Adviser in Traditional Medicine, WHO Regional Office for the Western Pacific</i>
9:00 – 9:30 am	Introduction of Participants Adoption of Provisional Programme Nomination of Co-Chairpersons
9:30 – 9:50 am	World Health Organisation WHO Strategies on Traditional Medicine <i>Dr Narantuya Samdan; Regional Adviser in Traditional Medicine, WHO Regional Office for the Western Pacific</i>
9:50 – 10:00 am	Photo-Taking
10:00 – 10:20 am	Tea Break
Standing Committee Meeting (Session 1) – Presentation of Regional/Country Reports Related to Latest Developments in Herbal Medicines	
10:20 – 10:40 am	Canada Health Canada's Vigilance Activities of Natural Health Products <i>Dr Duc Vu; Director, Marketed Biologics, Biotechnology and Natural Health Products Bureau, Marketed Health Products Directorate, Health Canada</i>

10:40 – 11:00 am	<p>China Introduction of Traditional Chinese Medicine Supervision</p> <p><i>Prof Ma Shuangcheng; Director, Institute for Control of Chinese Traditional Medicine and Ethnic Medicine, National Institutes for Food and Drug Control, China Food and Drug Administration</i></p>
11:00 – 11:20 am	<p>Hong Kong Development of Regulatory Regime for Chinese Medicines in Hong Kong – the Latest Update</p> <p><i>Ms Polly Chan; Acting Senior Pharmacist, Department of Health, Hong Kong Special Administrative Region</i></p>
11:20 – 11:40 am	<p>Japan Introduction of qNMR to the Japanese Pharmacopoeia (JP) for Specification of Marker Compounds Used for Standardization of Herbal Medicines</p> <p><i>Dr Yukihiro Goda; Head, Division of Drugs, National Institute of Health Sciences, Ministry of Health, Labour and Welfare</i></p>
11:40 am – 12:00pm	<p>Korea Recent Progress on Regulations of Herbal Medicines in Korea</p> <p><i>Dr Seong Rackseon; Director of Herbal Medicine Research Division, National Institute of Food and Drug Safety Evaluation, Ministry of Food and Drug Safety</i></p>
12:00 – 1:00pm	Lunch
<p>Standing Committee Meeting (Session 2) – Presentation of Regional/Country Reports Related to Latest Developments on Herbal Medicines</p>	
1:00 – 1:20 pm	<p>Singapore Overview of Complementary Health Products Regulation in Singapore</p> <p><i>Mr Pang Tit Keong; Senior Regulatory Specialist, Complementary Health Products Branch, Health Products Regulation Group, Health Sciences Authority</i></p>

1:20 – 1:35 pm	<p>Vietnam Development of Monographs of Materia Medica in VP From 2010-2013</p> <p><i>Mrs Nguyen Thi Phuong Mai; Deputy Manager, Pharmacopoeia Division of the Vietnamese Pharmacopoeia and Formulary Center, Vietnamese Pharmacopoeia Commission National Institute of Drug Quality Control</i></p>
1:35 – 1:50 pm	<p>Vietnam Quality of Herbal Materials in Vietnamese Market</p> <p><i>Mrs Nguyen Thi Lan Phuong; Deputy Manager, Lab For Testing of Traditional Medicines and Medicinal Plants, National Institute of Drug Quality Control</i></p>
1:50 – 2:10 pm	<p>Association of Southeast Asian Nations (ASEAN) ASEAN Traditional Medicines & Health Supplements Product Working Group</p> <p><i>Ms Lee Li Lim; Deputy Director, Health Supplements Unit, Complementary Health Products Branch, Health Products Regulation Group, Health Sciences Authority</i></p>
<p>Standing Committee Meeting (Session 3) – Report of Sub-Committee I – Nomenclature and Standardisation</p>	
2:10 – 2:30 pm	<p>Comparative studies on Japanese Pharmacopoeia and Hong Kong Chinese Materia Medica Standards</p> <p><i>Dr Nobuo Kawahara, Director, Research Center for Medicinal Plant Resources, National Institute of Biomedical Innovation</i></p>
2:30 – 2:50 pm	<p>Standardization of Traditional East Asian Medicine in ISO/TC249</p> <p><i>Dr Takashi Hakamatsuka, Head, Division of Pharmacognosy, Phytochemistry and Narcotics, National Institute of Health Sciences, Ministry of Health, Labour and Welfare</i></p>
2:50 – 3:10 pm	Discussion
3:10 – 3:30 pm	Tea Break

Standing Committee Meeting (Session 4) – Report of Sub-Committee II – Quality Assurance and Information	
3:30 – 3:50 pm	Report of Sub-Committee II – Draft Guideline on International RMPM Establishment and Feedback <i>Dr Kim Jonghwan;</i> <i>Senior Scientific Officer,</i> <i>Herbal Medicine Research Division,</i> <i>National Institute of Food and Drug Safety Evaluation</i>
3:50 – 4:10 pm	Revitalization of FHH Website <i>Prof Park So-Young;</i> <i>Professor, College of Pharmacy,</i> <i>Dankook University</i>
4:10 – 4:30 pm	Discussion
Standing Committee Meeting (Session 5) – Report of Sub-Committee III – Adverse Drug Reaction	
4:30 – 4:50 pm	ADR Monitoring and TCM Administration in China (2012 – 2013) <i>Mr Yang Le;</i> <i>Center for Drug Reevaluation,</i> <i>National Center for ADR Monitoring,</i> <i>China Food and Drug Administration</i>
4:50 – 5:10 pm	A Preliminary Assessment of Reported Adverse Drug Reaction Associated with Ethical Kampo Medicines in Japan <i>Dr Lida Teng;</i> <i>Department of Drug Policy & Management,</i> <i>Graduate School of Pharmaceutical Sciences,</i> <i>University of Tokyo</i>
5:10 – 5:30 pm	Discussion
7:00 – 9:00 pm	Welcome Dinner

23 October 2013 (Day 2)

Time	Agenda Item
Standing Committee Meeting (Session 6) – Sub-Committee II – Quality Assurance and Information	
8:30 – 10:30 am	Collaborative Study Plan for International RMPM and Discussion <i>Prof Park So-Young; Professor, College of Pharmacy, Dankook University</i>
10:30 – 10:50 am	Tea Break
Standing Committee Meeting (Session 7) – Discussion on Joint Action Plans on WHO Regional Strategy and the Way Forward for FHH	
10:50 – 11:20 am	Discussion on Joint Action Plans of FHH Members on WHO Strategies on Traditional Medicine <i>Dr Narantuya Samdan; Regional Adviser in Traditional Medicine, WHO Regional Office for the Western Pacific</i>
11:20 – 11:50 am	Discussion – Other Matters Arising <i>Mr Yee Shen Kuan; Senior Advisor, Health Products Regulation Group, Health Sciences Authority</i>
11:50 am – 12:20 pm	Any Other Business
12:20 – 12:40 pm	Closing Remarks <i>Asst Prof Raymond Chua; Group Director, Health Products Regulation Group, Health Sciences Authority</i>
12:40 – 2:00 pm	Lunch



**Western Pacific Regional
Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH)**

**Report of the Eleventh Standing Committee Meeting
of the Western Pacific Regional Forum
for the Harmonization of Herbal Medicines**

**22 - 23 October, 2013
Concorde Hotel, Singapore**

Members

- | | | |
|-----|---------------------------|--|
| 1. | Dr Narantuya SAMDAN | World Health Organization |
| 2. | A/Prof CHAN Cheng Leng | Singapore, Chairperson of FHH (Term 2013-2014) |
| 3. | Prof MA Shuangcheng | China |
| 4. | Mr YANG Le | China |
| 5. | Ms Polly CHAN | Hong Kong, China |
| 6. | Dr Yukihiro GODA | Japan |
| 7. | Prof Fumiyuki KIUCHI | Japan |
| 8. | Dr Rackseon SEONG | Korea |
| 9. | Prof So-Young PARK | Korea |
| 10. | Mr YEE Shen Kuan | Singapore |
| 11. | Ms LEE Hui Keng | Singapore |
| 12. | Mrs NGUYEN Thi Phuong Mai | Vietnam |
| 13. | Mrs CAO Thi Mai Phuong | Vietnam |

Special Member

- | | | |
|----|-----------|--------|
| 1. | Dr Duc VU | Canada |
|----|-----------|--------|

Observers

- | | | |
|-----|---------------------------|-----------|
| 1. | Dr Nobuo KAWAHARA | Japan |
| 2. | Dr Noriaki KAWANO | Japan |
| 3. | Dr Takashi HAKAMATSUKA | Japan |
| 4. | Dr Lida TENG | Japan |
| 5. | Dr KIM Jonghwan | Korea |
| 6. | Mr PANG Tit Keong | Singapore |
| 7. | Ms LEE Li Lim | Singapore |
| 8. | Ms LOW Min Yong | Singapore |
| 9. | Dr GE Xiaowei | Singapore |
| 10. | Dr ZENG Yun | Singapore |
| 11. | Ms Patricia NG | Singapore |
| 12. | Ms Chua Siew Wei | Singapore |
| 13. | Mrs HA Thi Thuy | Vietnam |
| 14. | Mrs NGUYEN Thi Lan Phuong | Vietnam |

I. Opening of the Meeting

1. The Chairperson, A/Prof Chan Cheng Leng, commenced the meeting by extending a warm welcome to all participants and then invited Dr Narantuya Samdan to deliver the opening address. After that, the participants were invited to introduce themselves.

II. Adoption of Provisional Agenda

2. The provisional agenda was adopted by the participants.

III. Nomination of Co-chairpersons

3. The nomination of Co-chairpersons was adopted with a minor change (please see *Annex 1* for finalized list of Co-chairpersons).

IV. Presentation by Dr Narantuya Samdan, World Health Organization (WHO)

4. Dr Samdan was invited by the Chairperson, A/Prof Chan to present on “WHO Strategies on Traditional Medicine”. A/Prof Chan asked Dr Samdan for her views on the classification of herbal medicines. Dr Samdan shared that classification was a difficult issue, and that standardization would help to achieve regional uniformity. She also briefly mentioned WHO’s International Classification of Traditional Medicine project, which aimed to develop an international set of harmonized terminology and classification for traditional medicines, for inclusion into the International Classification of Diseases.

V. Standing Committee Meeting (Session 1)

Presentations of Regional/Country Reports Related to Latest Developments in Herbal Medicines

5. The Co-chairperson, Mr Yee Shen Kuan invited Dr Duc Vu to present on “Health Canada’s Vigilance Activities of Natural Health Products”. Dr Lida Teng asked Dr Vu if the statistics on adverse reactions were pertaining only to licensed products. Dr Vu explained that the information covered both licensed and unlicensed products.

6. Mr Yee then invited Prof Ma Shuangcheng to share about the “Introduction of Traditional Chinese Medicine Supervision”. In response to Dr Yukihiro Goda’s question on whether ethnic medicine referred to natural medicines and Indian medicine, Prof Ma replied that ethnic medicine in China covered those used by the 56 ethnic groups e.g. Tibetan medicine.

7. After Ms Polly Chan’s presentation on “Development of Regulatory Regime for Chinese Medicines in Hong Kong – the Latest Update”, A/Prof Chan sought clarification on the use of the Hong Kong Chinese Materia Medica Standards (HKCMMS). Ms Chan explained that the HKCMMS served as reference standards and that it was not mandatory for the industry to comply with them.

8. For the next presentation, Dr Goda shared with the Meeting on the topic “Introduction of qNMR to the Japanese Pharmacopoeia for Specification of Marker Compounds Used for Standardization of Herbal Medicines”. He also informed that Supplement II to the 16th Edition of the Japanese Pharmacopoeia would be published in 2014.

9. Dr Seong Rackseon was then invited to speak on “Recent Progress on Regulations of Herbal Medicines in Korea”. He also shared that the Korean version of the Korean Herbal Pharmacopoeia would be sent to all FHH member states, and they also planned to have the English version by

2014. Mrs Ngyuen Thi Phuong Mai asked about the difference in herbal material standards between the Korean Pharmacopoeia and Korean Herbal Pharmacopoeia. Dr Seong replied that information on the herbal materials in the Korean Herbal Pharmacopoeia was more updated than the Korean Pharmacopoeia.

VI. Standing Committee Meeting (Session 2)

Presentations on country / region report related to the latest development on herbal medicines

10. The Co-chairperson, Prof Fumiyuki Kiuchi invited Mr Pang Tit Keong to present “Overview of Complementary Health Products Regulation in Singapore”. Prof Kiuchi asked if artemisinin was in Singapore’s Poisons Act because of its toxicity. Mr Pang clarified that the rationale was based on the need for restriction of its use, rather than its toxicity. Dr Seong commented that some poisons (e.g. aconitine) were toxic but very useful and it might not be appropriate to impose absence of poisons in medicinal materials. Mr Pang explained that the Poisons Act was a very old piece of legislation and administrative limits for aconite alkaloids had been imposed based on safety considerations. He also shared that a review of the relevant legislation would be required in future to make the necessary allowance for use of the affected ingredients.

11. The Co-chairperson, Ms Chan called upon Mrs Nguyen to share about the “Development of Monographs of Materia Medica in VP from 2010 – 2013”. Ms Chan asked if there was an English version of the VP and Mrs Nguyen confirmed there was. To Dr Seong’s question on how to check for mistaken herbs, Mrs Nguyen replied that comparison against reference standards and verification using microscopy, TLC and HPLC were employed.

12. Ms Lee Li Lim then presented on updates on the “Association of Southeast Asian Nations (ASEAN) Traditional Medicines & Health Supplements Product Working Group”.

VII. Standing Committee Meeting (Session 3)

Report of Sub-committee I – Nomenclature and Standardization

13. The Chairman of Sub-committee I, Dr Goda invited Dr Nobuo Kawahara to present on “Comparative studies on Japanese Pharmacopoeia and Hong Kong Chinese Materia Medica Standards”.

14. This was followed by Dr Takashi Hakamatsuka’s presentation on “Standardization of Traditional East Asian Medicine in ISO/TC249”. Dr Goda commented that owing to the differences in history and tradition among various countries, there were difficulties in harmonizing the name of the herbs in English. Hence, the focus of standardization would be on technical issues instead, such as identification processes.

VIII. Standing Committee Meeting (Session 4)

Report of Sub-committee II - Quality Assurance and Information

15. The Chairman of Sub-committee II, Dr Seong invited Dr Kim Jonghwan to present on the “Draft Guideline on International RMPM Establishment and Feedback”. Dr Seong clarified that the RMPM served as a guideline for member states but would not be mandatory. Mr Yee commented that Singapore had no objection to the guideline, but there should be more discussion on its implementation. Prof Ma opined that China would like to bring the guideline back for further deliberation. The Meeting agreed to endorse the second draft of the RMPM guideline, and would continue discussion on it at the 12th FHH Standing Committee Meeting in 2014.

16. For the next presentation, Prof Park So-Young shared on the plans for “Revitalization of FHH Website”. Mr Yee commended Sub-committee II for maintaining the website and also expressed appreciation to Korea’s Ministry of Food and Drug Safety for the funding. Dr Goda commented that revamping the website was a very good idea, because the current site was quite slow in its downloading process. Prof Kiuchi raised the suggestion to have separate public and private sections on the website, so that the latter could only be accessed by FHH member states.

17. Dr Samdan opined that with FHH reaching its current level of maturity, it was necessary to discuss whether the WHO logo should still be displayed on the FHH website. She also shared concerns of the quality and credibility of the website’s contents, and whether they were in alignment to WHO’s mandate. Dr Samdan suggested for links on the FHH website to the webpages of the WHO Western Pacific Regional Office (WPRO), as well as official websites of member states for easy access by all.

IX. Standing Committee Meeting (Session 5)

Report of Sub-committee III - Adverse Drug Reactions

18. The Chairman of Sub-committee III, Prof Ma called upon Mr Yang Le to present “ADR Monitoring and TCM Administration in China”. In reply to Dr Goda’s question on which component in the product Natural Indigo Compound was responsible for the ADR, Mr Yang explained that it was difficult to establish causality because the product contained 14 herbs, but it was understood that the formulation could result in hepatic damage. Mr Yee shared that Singapore encountered adulteration cases from time to time, and sought clarification as to how many of China’s cases were due to adulteration. Mr Yang informed Mr Yee that if there were specific details provided, his team could search the database for the relevant figures. Mr Yang also shared that apart from publishing about 10 bulletins a year, the China authorities published the relevant safety information on their website, but it was only available in Chinese.

19. Next, Dr Teng presented on “A Preliminary Assessment of Reported Adverse Drug Reaction Associated with Ethical Kampo Medicines in Japan”. Prof Park wanted to know if the age of the affected subjects was captured in the ADR database. Dr Teng advised that the information was

included in the database which was on the public domain, but the website was only in the Japanese language.

X. Standing Committee Meeting (Session 6)

Discussion Led by Sub-committee II - Quality Assurance and Information

20. Prof Park went through details of the “Collaborative Study Plan for International RMPM and Discussion” with the Meeting. The proposal was to choose a herb for collaborative study among the FHH member states for further discussion at the Sub-committee II Meeting scheduled early 2014, and then the results would be shared at the 2015 Sub-committee II Meeting.

21. The Co-chairperson, Mr Yee invited comments from member states with herbal pharmacopoeia. Mrs Nguyen shared that Vietnam would have the capability to conduct the required analysis. Prof Ma commented that the study plan was good, but might not be appropriate to be named “International RMPM”, and that considering there was no international pharmacopoeia, it could perhaps be titled “Korea RMPM”. Dr Seong suggested that the term “FHH RMPM” be used, to which Mr Yee proposed for further discussion at the next Sub-committee II Meeting. Prof Ma also informed that China would work on RMPM in 2014 and share their findings. The FHH member states generally agreed for the Sub-committee II Meeting to be held in Seoul in Feb 2014.

22. Sub-committee II also brought up the issue on the participation of non-member organizations (e.g. interested laboratories from other countries) at Sub-committee II Meetings for discussion. The Meeting generally agreed that Sub-committee II could have the choice to invite such organizations as observers at the Sub-committee II Meetings.

(Post-meeting note as of 5 Mar 2014: The Sub-committee II Meeting was held in Seoul, Korea on 26-27 Feb 2014. Dr Eike Reich, Head of CAMAG Laboratory in Switzerland and Dr Namcheol Kim from the United States Pharmacopoeia also attended the meeting as observers.)

XI. Standing Committee Meeting (Session 7)

Discussion on Joint Action Plans on WHO Regional Strategy and the Way Forward for FHH

23. For the “Discussion on Joint Action Plans of FHH Members on WHO Strategies on Traditional Medicine”, Dr Samdan emphasized the need for FHH to develop a clear direction because the current platform seemed to be more for information exchange than a harmonization forum. She also encouraged FHH to increase coordination among member states, especially since all faced the same challenges such as contamination and adulteration.

24. Dr Samdan then suggested the following as a list of priority areas for collaboration among FHH member states:

- a) Update and improve quality of contents on FHH website, including providing links to the webpages of the WPRO and official websites of member states;