

タイトル: 変化する医薬品製造のニーズに応える米国薬局方 (U.S. Pharmacopeia)

著者: Anthony DeStefano, Antonio Hernandez-Cardoso, Kevin T. Moore, Tina Morris, Horacio Pappa, and Radhakrishna Tirumalai

翻訳: 山内由紀枝 (Yukie Yamauchi)

医薬品産業は世界的な拡大を続けているため、製造業者および規制機関は医薬品成分および最終製品の品質を保証する上で、これまでになく複雑な問題に直面している。関係する影響は公衆衛生および企業の評判の両方に及ぶ。米国人が使用する薬剤に含まれる医薬品有効成分 (Active Pharmaceutical Ingredients; APIs) の 80%までが国外で製造されると見積もられているが、その規模を正確に測ることは困難である。中国とインドが製薬大国として台頭しつつあるが、ブラジル、東南アジア、それ以外の国々でも APIs の生産が急増している。その結果生じた、複雑で広範囲に及ぶサプライチェーンにおいて、品質および安全性を守るため、製造業者および規制機関は、あらゆる利用可能な手段を講じなければならず、新たなアプローチも必要になっている。そうしたアプローチは、費用から始まり複数の施設や会社での試験能力、ひいては規制権限の行使可能性に至る広範囲の要求を満たし、変化を続ける医薬品産業の現実に対応するものでなければならない。

医薬品およびそれらの成分の同一性、力価、品質および純度の保証に役立つ薬局方を通じたアプローチは、製造倫理および有効な規制構造とともに、医薬品供給を守るセーフティネットとして、長く中心的な役割を果たしてきた。米国の消費者、患者および医療関係者は、信頼できる安全な医薬品を期待しており、彼らにはそのように期待する権利がある。しかし近年、そうした期待を裏切る成分によって医薬品への信頼が揺らいでおり、利益を上げるために、意図的に安い材料で不正に水増しされたヘパリン（広く使用されている抗凝固薬）によって副作用や死亡者が出た 2007～2008 年の公衆衛生上の危機を見過ごすことはできない。医薬品への信頼を揺るがす痛ましい出来事はこれだけにとどまらない。

非営利の公的基準設定機関である U.S. Pharmacopeial Convention (USP 事務局) は、1820 年から医薬品の品質基準を作成、改訂してきた。1938 年の Food, Drug, and Cosmetic Act (食品医薬品化粧品法) 成立に伴って、ほとんどの USP 基準の遵守は、Food and Drug Administration (FDA; 食品医薬品庁) による行政措置により行われ、医薬品製造業者がその製品の品質を保証し、規制要件を遵守する上で必要な規格、試験方法および手順を提供してきた。米国内で販売される医薬品は、すべて同一性、力価、品質および純度に関する適切な USP 基準に適合しなければならず、USP 基準は世界 130 カ国以上でも使用されている。あらゆる科学的な活動と同様に、方法論および技術の進歩を活用するために、USP 基準にも継続的な改訂と更新が必要である。この目標のため、世界的に活動している卓越した科学者、

規制当局者、研究者および公衆衛生の担当官がボランティアとしてさまざまな専門家委員会およびその他の組織において USP 品質基準の改訂に焦点をあてており、このような業界および規制当局の支援によって、USP 基準は常に適切で最新の状態に保たれている。

近代化

高品質の医薬品を世界規模で製造するには、最新の科学知識の伝達と先進的な分析方法の応用が重要な役割を果たす。最新の科学的思考および手法をよりよく反映し、API および添加物の基準における一部の情報不足を補うため、USP 事務局は規格の大規模な近代化を進めている。USP 事務局のこうした努力と並行して、FDA は USP 事務局による近代化の優先順位決定を支援するために、医薬品各条の近代化特別委員会を設置した。USP 事務局は医薬品市場で支配的位置にある低分子医薬品に関する基準の策定に加え、増加しつつある複雑な各種バイオリジクスの製造に役立つ基準を作成する新たなアプローチにも取り組んでいる。

USP 基準は大まかに言うと、「医薬品各条」、「医薬品総則」および「標準物質」からなる。「医薬品各条」は、個々の原薬または医薬品の基準（規格）を文書化したものである。「医薬品総則」は、広く応用可能な試験方法の基準（1 から 999 までの項目からなり、医薬品各条での法的要件となる）と一般情報（1000 から 1999 までの項目からなる）を文書化したものである。「標準物質」は、製造業者が自社物質を試験する際に使用する対照物質サンプルである。基準は文書化され、USP 事務局が出す正式な公定書で公表されるが、その中で最も有名なものは、U.S. Pharmacopeia-National Formulary (USP-NF; 米国薬局方-国民医薬品集) である。USP 近代化作業は、医薬品各条および医薬品総則のどちらにも関わり、個々の医薬品各条で言及されるか、USP-NF の「一般的注意事項」として明示されているものに適用されているが、ここでは世界中の製造業者および規制当局に影響を及ぼす医薬品総則の USP 事務局による改訂について述べる。

バリデーション、ベリフィケーションおよび方法の移転

分析方法のバリデーションおよびベリフィケーションは、どちらも試験を通じた製造業者による品質管理活動において重要な役割を果たす。これらは類似しているが、目的は異なっており、USP 事務局は、USP-NF での関連ガイドラインの再評価を実施している。

USP-NF は、その「一般的注意事項」において、該当する公定書中の試験方法および手順によって得られた結果だけが決定的な結果であると定めている。代替的な試験方法および手順の取り扱いを希望する者のために、USP-NF は公定書中にない手順のバリデーションに関するガイドラインを提示している。バリデーションとは、ある分析方法の真度、感度、精度、選択性などが使用目的から見てふさわしいと立証することである。たとえば、公定書の方法を使用せず、錠剤中のアスピリンを分析しようとした場合、まず使用する分析方法のバリデーションを実施し、その方法で錠剤中のアスピリン量が実際に正確かつ精密に測定できるこ

とを立証しなければならない。

これに対して、ベリフィケーションとは、ある物質が USP-NF 中の方法を利用した分析に適していると証明することである。科学者が USP-NF に定められている試験方法を公定書収載物質に使用する場合、試験方法の真度や信頼性についてバリデーションを実施する必要はない。しかし、たとえば USP 試験方法を初めて使用するときには、それが目的通りに機能することを立証するベリフィケーションを行うべきである。

バリデーションとベリフィケーションは、「方法の移転」の概念に密接に関係している。ベリフィケーションやバリデーションと同様に、ある試験方法に付随するある手順を移転する場合には、特定の内容において適切性を検討する。移転とは、ある試験に対し別の試験に由来する分析方法をあてはめて使用し、移転された方法を使用して得られた結果が信頼できることを保証する文書化されたプロセスのことである。方法の移転時には、その方法を受け入れる側の試験員の取り扱いの知識や予定通りにその方法を実施する彼らの能力といった因子を考慮する。

最近、USP 事務局は、分析方法のバリデーション、ベリフィケーションおよび移転に関する専門家パネルを設けた。このパネルの最終的な目標は USP の 3 つの医薬品総則、すなわち <第 1224 章> 分析手続きの移転、<第 1225 章> 公定書収載手続きのバリデーション、および <第 1226 章> 公定書収載手続きのベリフィケーションの改訂に向けた提案を行うことである。

新たに分光法に関して義務付ける 3 つの医薬品総則として、<第 852 章> 原子吸光光度法、<第 854 章> 中赤外分光法、および <第 857 章> 紫外可視分光法が提案されている。これらの医薬品総則に、それぞれバリデーションおよびベリフィケーションの項があり、真度、精度およびその他の性能特性に関する具体的な合格判定基準が提示される。USP 事務局は、このやり方で受け入れ可能と見なされる代替手段をより明確に定義づけようとしている。

微生物学

すでに述べたように、USP の一部の医薬品総則は、複数の物質に適用可能である。最終製品における微生物汚染の程度は、製造業者が常に考慮しなければならない問題である。USP 事務局の微生物学専門家委員会は、無菌製剤および非無菌製剤の両方における微生物の有無について検討している。経口の固形製剤またはシロップ剤といった非無菌製剤の場合、少量の微生物の存在は許容される。これに対し、注射剤などの無菌製剤は血流中に投与されることから、いかなる微生物も存在しないように製造され、取り扱われなければならない。無菌製剤での微生物汚染は感染症を引き起こし、時には死をもたらす可能性さえある。無菌製剤は必ず、医薬品総則 <第 71 章> 無菌試験の要件を満たさなければならず、バリデーション済

みの頑健な滅菌工程の利用によってのみ無菌性が保証される。

USP は、医薬品総則<第 1211 章> *公定書収載品の滅菌および無菌性保証*において無菌性保証の一般原則および滅菌工程に関する情報を述べることにより、具体的な滅菌工程に関する詳しい説明を求めるユーザーや関係者の声に応えてきた。<第 1211 章>は、今後の改訂を通じて無菌性保証に特化していく予定であり、USP 事務局は<1229.x>で表される個々の滅菌工程を扱った一連のチャプターの作成に着手した。<第 1229 章>が、滅菌の一般概念を網羅する包括的な医薬品総則となる予定である。これまでのところ、11 の特定項目に関する新たな医薬品総則の作成が計画されており、そのうち以下の 8 つの項目は個々の滅菌工程に焦点をあて、それらの実施方法およびそれらの利用に最も適した物質を提示することになっている。

- <1229.1> 直接接触による高圧蒸気滅菌
- <1229.2> 水性液の高圧蒸気滅菌
- <1229.4> 液体の濾過滅菌
- <1229.6> 化学滅菌
- <1229.7> ガス滅菌
- <1229.8> 乾熱滅菌
- <1229.10> 放射線滅菌
- <1229.11> 蒸気滅菌

1229.x シリーズのこれら以外の 3 つの項目は、滅菌工程に係る分野を論じる予定である。

- <1229.3> 微生物学的負荷のモニタリング
- <1229.5> 滅菌の生物学的インジケータ
- <1229.9> 滅菌の物理化学的インテグレーターおよびインジケータ

微生物の存在に関する製造業者が考慮しなければならない重要な問題として、そのほかに汚染管理がある。医薬品総則<第 1116 章> *無菌操作環境の微生物学的管理およびモニタリング*に関しては、大規模な改訂が行われており、2012 年に公開される予定である。改訂後の<第 1116 章>は、クリーンルームの評価から無菌の医薬品製造工程の環境に関する主要ガイダンスに焦点を移し、特に人が接触することによって引き起こされる微生物汚染を防ぐために役立つさまざまな対策を論じる。このガイダンスおよび微生物学的評価用のモニタリングパラメータが適用されるのは、無菌的製造に用いられるクリーンルーム、アクセス制限バリアシステム (Restricted-Access Barrier Systems; RABS) およびアイソレータだけである。<第 1116 章>に加えらるる変更には、サンプル採取、回収、データ追跡および傾向解析などの微生物学的評価に用いられるカウント方法の限界を明らかにすることも含まれる。この医薬

品総則では、予定された回収に関連した微生物培養条件（典型的な温度および時間、または微生物の増殖が遅い場合の変更）に関する記述が改善されている。さらにサンプル採取計画および採取場所の決定、微生物学的サンプル採取方法（空気サンプル採取、表面サンプル採取など）、コンタミネーションによる回収率、ならびにその他の重要な微生物学的管理パラメータに関するガイダンスを提示する。

非無菌製剤の微生物汚染管理に関する情報は、薬局方にも規制ガイダンス文書にもほとんど含まれていない。原料の質、製造時の周辺環境および試験員によって行われる品質管理活動が、製品の微生物汚染に寄与する因子の一部なのは明らかである。2012年のUSPフォーラムで発表予定のパブリックコメント募集用の試案において、USP事務局はリスクに基づいた微生物汚染管理アプローチを提言することになっている。製品の質および患者の安全性に影響を及ぼすおそれのある因子を検討し、それらへの最善の対処法を考慮することで、ユーザーは製品に付随するリスクを特定し、適切な微生物汚染管理方法を適用することができる。非無菌製剤の製造に付随する潜在的リスクの評価時に考慮すべきポイントは次の通りである。

- 原薬の合成、分離、精製、包装および保管
- 固有の抗微生物特性
- 水分活性
- 設備の設計および清掃
- 工程水の製造、貯蔵、配給および使用
- 投与経路
- 医薬品の使用が予想される患者集団の年齢および全身健康状態

抗生物質の場合、標的微生物への増殖阻害作用を調べる微生物検査によって、その医薬品の効力が測定される。このような検査の実施に伴うさまざまな問題や所要時間（3～4週間）を理由に、USP事務局は、より迅速な高性能液体クロマトグラフィー（High-Performance Liquid Chromatography; HPLC）による分析法の代替利用を検討している。すべての抗生物質に使用が認められる共通のHPLC法はないが、USP事務局はこの問題に関する専門家パネルを新たに設置し、抗生物質の微生物検査をHPLC法に切り替える際のバリデーション基準を推奨するガイダンスの作成を依頼する予定である。さらに、特定の抗生物質の医薬品各条に組み入れるために、規制当局が承認したバリデーション済みのHPLC法に関する情報の提供を製造業者に呼びかける。

無菌試験といった現行の局方による微生物学的試験も同様に微生物増殖の実証に基づく。これらの試験には感度が低い、時間や人手がかかるといった限界がある。USP事務局は、より迅速に高感度で微生物を検出し、カウントすることができる近代的な方法に基づいた

(FDA や第 3 者が規制遵守の評価目的で利用する) 新しいチェック試験の方法および手順の特定を試みている。USP 事務局の微生物学専門家委員会も、ユーザーが近代的な技術に基づく試験方法などの微生物学的試験方法のバリデーションを行えるように、医薬品総則<第 1223 章> 微生物学的代替試験法のバリデーションの改訂作業を進めている。

近代的な微生物学的試験方法、滅菌に関する医薬品総則の<第 1229 章>シリーズ、および非無菌製剤における微生物汚染管理についての USP 事務局の作業は、USP 事務局本部 (米国メリーランド州ロックビル) で 2012 年 7 月に開催される微生物学的品質基準に関する USP ワークショップ (<http://www.usp.org/meetings-courses/workshops?>) の主要な検討分野になるであろう。

医薬品中の不純物

一般用 (Over-The-Counter; OTC) 医薬品および医療用医薬品の両方における不純物も USP 事務局の基準近代化活動における主要分野である。USP 事務局は、有機不純物の適切な管理の保証に役立つ、より近代的な科学的基準を特定するため、FDA および製薬業界と共同で専門家パネルを設置した。OTC 医薬品は、USP 医薬品各条に基づいて販売されるか、FDA 医薬品各条に基づいて販売されるかにかかわらず、医療用医薬品と同等な品質を持つという国民と規制当局に共通の期待がある。FDA の OTC 医薬品各条がカバーするすべての有効成分に対して USP 医薬品各条は対応するが、FDA 医薬品各条に基づく販売が可能である有効成分の混合物 (医薬品) に対しては、USP 医薬品各条は、その大部分に対応できておらず、USP 事務局は、現在 USP-NF に欠けているそうした医薬品各条の組入れ作業を進めている。販売されているそうした OTC 薬の剤型、色および矯味・矯臭剤はさまざま、市場の需要に応じて頻繁に変化するうえ、世界中に数多く存在する製造業者によっても異なる。既存の USP 品質基準は、あらゆる OTC 薬に適用され、USP 事務局はその総合的な近代化作業に関連して FDA から優先すべき OTC 薬のリストを受け取っている。そのリストによると、アセトアミノフェンおよびジフェンヒドラミンに加え、いくつかの不活性成分が最優先となっている。これらの医薬品各条の近代化では、不純物 (分解産物を含む) に関する試験がない、または時代遅れであるといった品質ギャップや非特異的な確認試験から特異的な試験方法への切り替えに取り組んでいる。

USP 事務局と FDA が共催した 2011 年 9 月のワークショップにおいて、出席者は OTC 医薬品が持つ品質上の主要な問題をいくつか検討した。重要な 1 つの因子は、原薬 1 種類に対して数多くの剤型が存在することである。たとえば USP-NF には、現在、アセトアミノフェンの剤型だけで 37 の医薬品各条がある (アセトアミノフェンを網羅する 1 つの FDA OTC 医薬品各条はない)。USP 事務局は、欠落している、または時代遅れになっている医薬品各条を作成する作業の効率化に役立つ数々の新たなアプローチを検討しているところである。FDA や業界関係者との今後の協議は、最適な進むべき道を決めるのに役立つだろう。医薬品

総則<第 1086 章>原薬および医薬品中における不純物は、他の薬局方および医薬品規制調和国際会議 Q3B (International Conference on Harmonization; ICH Q3B) の定義に沿った不純物に関連する主要な定義を含んでいる (どの地域および ICH 参加国においても、過去に登録されていない化学的に合成された原薬から製造される医薬品に含まれる不純物の量および質に関する登録申請のためのガイダンスである)。現在、USP 事務局は<第 1086 章>の改訂に取り組んでおり、その改訂案には有機不純物の検出および適格性評価に関する一般ガイドラインに加え、製造工程に関係する不純物への取り組みまたはその報告に対して、必要に応じて利用するディシジョンツリーが組み込まれる可能性がある。

今日、USP-NF の約 400 の医薬品各条が OTC 薬に関するもので、<第 1086 章>の変更はそれらだけでなく USP 事務局の公定書にまだ組み込まれていない新たな OTC 医薬品各条にも関わってくるであろう。さらに、USP 事務局の医薬品各条近代化リスト (<http://www.usp.org/USPNF/submitMonograph/improveMon.html>) には、最終的に近代化が必要な約 2,600 の低分子および添加物に関する医薬品各条のうち約 700 がリストアップされており関係者からの情報提供が強く推奨される。

確認試験

USP 事務局の医薬品総則化学分析専門家委員会は、不純物の検出および測定に伴う諸問題のほかに、医薬品総則<第 191 章>一般確認試験法での確認試験に関する近代化ニーズも検討している。最近のいくつかの不良医薬品の問題を受け、FDA は偽造および汚染に対する最初の防御壁となる、あらゆる確認試験への適合とくに注意を払うようになった。数百もの医薬品各条で言及される中でも、<第 191 章>は USP-NF で最も多く参照されるチャプターの 1 つである。

昔から、医薬品の確認には湿式化学分析法 (酸性-アルカリ性、沈殿、または複合体形成などの色を利用した試験) および古典的な炎色反応試験 (ナトリウム、カリウム、カルシウム、銅およびリチウムに関する補完試験) が利用されてきた。これらの試験はユーザーが色などの特性を識別するため、主観的になりかねない。<第 191 章>に含まれる 44 試験のうち 19 試験は、現行の環境基準や安全上の配慮から考えて不適当な物質を未だに利用している (臭化物確認試験におけるクロロホルムや、チオ硫酸塩確認試験における硝酸第一水銀など)。専門家委員会は、予定される改訂に向けてこれら 44 試験を一度にまとめて検討するのではなく、この章に含まれるすべての試験を対象とした 1 つの全体的なアプローチを採用し、従来の確認試験に替わる機器を利用した手順を検討している。

USP 事務局は、すべての製造業者が機器を利用した確認試験を採用するわけではないだろうと考え、2011 年にユーザー側の現在のニーズおよび実際の状況を製造業者に質問調査している。回答を寄せた約 400 社のうち大多数 (92%) が湿式化学分析法を用いた確認試験の利

用を報告したが、その中に追加的試験方法も利用していると報告した製造業者も多く存在した（64%）。たとえば原子吸光法や分光光度法が少なからず利用されており（それぞれ 35%および 30%）、それほどではないものの、イオンクロマトグラフィー（22%）や誘導結合プラズマ（19%）も利用されていた。＜第 191 章＞の改善または近代化方法について質問したところ、10 社に 7 社近く（68%）が何らかの提案を行った。提案が集中したのは、近代技術の追加または手順の明確化であった。湿式化学分析法からの切り替えを希望する一番の理由は、代替法の方が定量的かつ客観的だからであり、切り替えに反対する一番の理由は機器にかかる費用であった。そのほか 5 社に 1 社近くが、ほかの試験方法も選択肢にすべきだと回答した。これらの回答やこの調査のそれ以外の結果は、USP 事務局が＜第 191 章＞の今後の改訂に関する考えを具体化する際に役立つであろう。

バイオリジクスとバイオテクノロジー

合併症を伴う障害や疾患の治療への使用が増えつつある高分子医薬品も USP 医薬品総則に関する集中的な作業の対象となっている分野である。「バイオリジクス」に総称される医薬品には、構造の単純な小さなペプチドからワクチンのようなより複雑な混合物が含まれる。それらに共通するのは生きた材料を使って作られることである。バイオリジクスの治療に果たす役割が急速に拡大しつつあるため、それらの品質評価は重大な問題である。

バイオリジクスに関して拡大し続ける USP の医薬品各条およびチャプターは、垂直方向の（薬剤特異的）基準、水平方向の（一般的）基準および薬剤クラス基準からなるモジュール式アプローチの利用が増えている。バイオリジクスは複雑で多岐にわたるため、分子構造に基づいてそれらをいくつかの製剤クラスに分けることが有用である。一つの分子構造によるクラス内であれば、複数の製剤に同じ分析方法や少なくとも類似する分析方法を適用できる場合が多い。モノクローナル抗体（Monoclonal Antibodies; MAbs）のような近代的バイオリジクスの多くのクラスに、この「プラットフォームアプローチ」が適用される。共通する品質特性、および共通して期待される試験に絞り込むことで、これらのアプローチを 1 つの医薬品総則にまとめることができる。USP 事務局のある専門家パネルは、抗体療法を総括する、医薬品総則＜第 1260 章＞治療用モノクローナル抗体に取り組んでいる。さらに USP 事務局は、医薬品総則＜第 129 章＞モノクローナル抗体の品質特性において、モノクローナル抗体に関連する一連の望まれる品質が明確に定義された項目を作成中である。＜第 129 章＞は、MAbs の製造に使用される補助材料および加工材料の関連分析方法および期待される品質を取り扱う他の USP-NF 医薬品総則に参照される予定である。また＜第 129 章＞には、モノクローナル免疫グロブリン（IgG）製剤の分析方法および合格判定基準も盛り込まれることになっている。このチャプターに取り組んでいる専門家パネルは、幅広い企業からの参加者によって持ち回り試験を実施し、提案される手順の一部について関係者からのフィードバックを入手し、この医薬品総則中で意味のある規格が設定できるようなバッチデータを収集する予定である。

モノクローナル抗体製剤に関するすべての試験手順や品質特性に対応した共通規格を実現することは、明らかに不可能であるが、複数の製剤の分析に「共通する基礎」を定義することは、この基準設定作業における大きな挑戦である。専門家パネルは今のところ、異なるサイズの分子を検出する排除クロマトグラフィー法 (Size-Exclusion Chromatography; SEC) および純度を調べるドデシル硫酸ナトリウム (Sodium Dodecyl Sulfate; SDS) キャピラリー電気泳動法のような共通手法が、プラットフォームアプローチとして最も有望だと考えている。これにも増して困難なのが、各抗体の作用機序に固有な生物学的効力測定の実験分野である。したがって、この分野は MAb の効力検定への取り組み方に関する一般的な推奨の作成にしか役立たない。この製剤特異性を考慮し、クラス単位のチャプターは、それぞれの製剤に特異的な品質特性を記述した個々の製剤の医薬品各条への参照を目的とする。しかし、バイオロジクスは複雑なため、広い基盤を持つ一般基準で個々の製剤の医薬品各条を支持し、1つの分子クラスに共通して最小限期待される品質のレベルバーをさらに設定することが決定的に重要である。図1は、モノクローナル抗体を例に水平方向の基準（医薬品総則）と垂直方向の基準（医薬品各条）との関係を示している。

バイオロジクスに関連した USP が取り組む項目としては、ほかに、タンパク質構造や翻訳後修飾についての医薬品総則がある。医薬品総則<第 1084 章>糖タンパク質およびグリカン分析、一般要件は、バイオロジクスの特徴を複雑にする糖鎖付加によって生じる修飾を扱っている。この医薬品総則は、分子タイプに応じて ICH Q6B に沿った製剤分析をデザインする上で利用可能な分析方法をユーザーが選択できるようにディシジョンツリー図を利用した一種の分析戦略文書である。ICH Q6B ガイダンス文書は、バイオテクノロジー応用医薬品および生物起源由来医薬品の新たな販売承認申請のための規格の設定および妥当性に関する一般原則を提示している。こうしたディシジョンツリーの一例を図2に示す。

さらに、情報提供用の医薬品総則としての<第 1084 章>とは別に、USP 事務局はオリゴ糖および単糖の分析方法を論じる2つの医薬品総則に取り組んでいる。これらの医薬品総則には、分析方法の開発、適格性評価およびバリデーション時にシステムの適切性を確認および検証する上で役立つようデザインされた標準物質が提示される予定である。

バイオロジクスの効力評価も品質に関して考慮すべき中心的な問題である。USP 事務局は数年をかけて、生物検定に関する情報を提供するための包括的な一連の医薬品総則を作成してきた。生物学的効力測定のための適切な戦略策定に関する助言を行う、医薬品総則<第 111 章>生物検定法のデザインおよび解析に加え、新たに生物検定の開発、解析およびバリデーションに関するガイダンスおよび情報を含む一連の医薬品総則を完成させた。<第 1032 章>、<第 1033 章>および<第 1034 章>が、2012 年 8 月に USP35-NF30 の第 1 追補で公表される予定である。

バイオロジクスの製造には、ワクチンおよび細胞や組織を利用した治療薬の製造における増殖因子や処理酵素などの補助材料の使用という重要な要素もある。一般的に、これらの物質は、製造工程が完了した時点で最終製品から除去されなければならない。医薬品総則<第1024章>ウシ血清は、この種の補助材料の生産、調達および特性評価に関連した品質問題を、それらの使用に伴うリスク評価やリスク軽減策と共に考察する。さらに、医薬品総則<第90章>ウシ胎児血清、品質特性および機能性試験が2011年にUSP-NFに収載された。<第90章>には、個々のウシ胎児血清 (Fetal Bovine Serum; FBS) ロットの機能性を求め、FBS存在下に哺乳動物培養細胞の増殖条件を最適化するのに役立つ試験方法が含まれている。

チャプターの国際的な調和

世界中に創薬や製薬の拠点が広がったことで、製薬会社は規制要件および（または）法的要件に影響を及ぼす重複業務を最小化し、患者が医薬品をいち早く入手できるようにする方策を探し求めるようになった。こうした重複業務の問題の解消に役立つ1つの方法が、欧州薬局方 (European Pharmacopoeia; EP)、日本薬局方 (Japanese Pharmacopoeia; JP) および USP の代表からなる薬局方検討会議 (Pharmacopoeial Discussion Group; PDG、世界保健機関はオブザーバーとして参加) による基準の調和である。PDGは1989年の設立以降、同一医薬品の試験や手順を国ごとに繰り返し、それぞれ異なる合格判定基準を満たさなければならないという企業側の負担をなくす、あるいは最小化する努力を続けてきた。添加物に関するものや医薬品総則は、広範囲の医薬品に影響を及ぼすことから、PDGの作業計画では63の添加物と34の医薬品総則が調和対象になっている。これまでに41の添加物と27の医薬品総則について調和がなされた。

調和対象に関する提案は、USP事務局による基準設定と同様に専門家委員会による審査とオープンな意見募集を含む公開プロセスを経る。調和プロセスは全部で7つのステージからなり、ステージ4「公式調査」およびステージ6「採択」という、2つのステージでPDGが内容を発表する。担当薬局方が主導して調和対象に関する提案を起草し、そのPDGプロセスを担当する。

バイオテクノロジー応用医薬品および生物起源由来医薬品の分野では、PDGの共同作業を通じて6つのUSP医薬品総則の調和がなされた。そのうち医薬品総則<第1055章>バイオテクノロジー由来品、ペプチドマッピング、<第1056章>バイオテクノロジー由来品、ポリアクリルアミドゲル電気泳動法、および<第1057章>バイオテクノロジー由来品、総タンパク質量測定の3つについては、現在改訂作業が行われている。これら3つの医薬品総則はPDGのプロセスでは、それぞれステージ3、ステージ3および2の段階である。この記事内で言及した医薬品総則では、<第71章>の一部が欧州薬局方および（または）日本薬局方の対応する部分と調和済みである。地域特異性を理由に、このチャプター内では調和箇所と非調和（地域特異的）箇所がわかるようになっている。

公衆衛生の保全に向けた協力関係

製薬、規制、公定書および技術の分野における数々の変化に対応していくことは容易でない。USP 事務局は業界、FDA および他の規制機関との協力によって基準を最新の状態に維持している。医薬品の製造、調達、流通および登録はかつてないほど国際化しているため、こうした協力に基づく医薬品の品質基準は、これからも引き続き公衆衛生の保全のための総合的なセーフティーネットにおいて重要な役割を果たしていくであろう。

本文ここまで

<図表の説明>

図1 モノクローナル抗体を例にした水平方向の基準（医薬品総則）と垂直方向の基準（医薬品各条）との関係（出典：米国薬局方）

図2 ディシジョンツリーの図表化（出典：米国薬局方）

以上