

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュトリーサイエンス 総合研究事業

科学とリスクマネジメントに基礎をおいた医薬品及び
医療機器の品質管理監督システムに関する研究
(H17-医薬-040)

平成19年度総合研究報告書

主任研究者 檜山 行雄

平成20年(2008) 4月

目 次

総合研究報告書 科学とリスクマネジメントに基礎をおいた医薬品及び医療機器の
品質管理監督システムに関する研究

檜山 行雄

刊行物 一覧

刊行物 写し

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）

科学とリスクマネジメントに基礎をおいた医薬品及び医療機器の

品質管理監督システムに関する研究 総合研究報告書

主任研究者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 檜山 行雄

医薬品品質管理監督システムに関する研究においては、GMP 省令、通知とともに使える「指針」をガイドライン（医薬品製剤 GMP ガイドライン、技術移転ガイドライン及び試験検査室管理ガイドライン）を基礎として編集し、「GMP 事例集」に併載できる構成とした。又、医薬品製剤 GMP ガイドライン、技術移転ガイドラインの参考英語訳を作成した。ICH「製剤開発」ガイドライン（Q8）、「品質リスクマネジメント」ガイドライン（Q9）、及び医薬品の品質管理監督システムに関する見解を講演し、意見収集を行った。この調査から、医薬品の品質管理監督システムに必要な要素は①品質に対する経営者層のコミットメント、②科学とリスクマネジメントに基づいた、製品開発・製造工程開発、③リスクマネジメントに基づいた製造工程管理、④企業集団内における知識・技術の伝達、及び⑤企業から行政当局へ対する品質管理監督システムに関する適切な説明などであることを抽出した。18 年度には①欧州における医薬品行政の実態調査、②ICH Q9 品質リスクマネジメントブリーフィングパック（教育資料）の翻訳、③ICHQ8・Q9 導入に関わる国際的な議論の調査及び④ICH Q8 および Q9 を踏まえた変更管理ガイドライン作成を手がけた。欧州の調査では、ルクセンブルグ国立衛生研究所、EMA 査察官・審査官合同会議、欧州薬局方、ドイツ連邦医薬品医療機器審査機関およびドイツ州の査察調整団を訪問し、欧州医薬品行政の枠組みを調査するとともに、国際的に医薬品が流通する過程における課題を調査した。又、ICH Q9 の教育資料の翻訳に参画することにより、リスクマネジメントの適用例を示すことに貢献した。変更管理ガイドライン素案には ICH の製剤開発およびリスクマネジメントガイドラインの概念を取り入れた。19 年度は変更管理の本質、薬事法体系および国際調和ガイドライン（Q6A:規格設定、Q7:原薬 GMP, Q8, Q9, Q10:医薬品品質システムなど）を踏まえた変更管理システムガイドライン素案の修正を行った。又、米国食品医薬局（FDA）を訪問し、新薬および後発品審査の実態調査を行った。さらに国内外の学会などにおいて研究成果発表を行い、平成 17 年度に作成した医薬品・医薬部外品（製剤）GMP 指針及び医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針の参考英語訳既存のガイドラインの参考英語訳を作成し、研究成果の広報に努めた。変更管理システムのガイドライン案は、わが国における医薬品品質管理監督システムの向上に貢献するのみならず、国際的にも、今後導入が進む ICH 医薬品品質システム（Q10）に関わる中心的なガイドラインの一つになることが期待される。指針・ガイドラインの参考英語訳は研究成果の国際的な認知に貢献し、わが国における医薬品の品質保証制度への理解向上にも役立つものと考えられる。

平成 17 年 4 月に施行された改正薬事法では、医療機器の製造販売承認（認証）の要件として、国際規格 ISO13485:2003 に準拠した医療機器等の製造所の QMS 省令への適合が求められている。QMS 省令は、旧法における許可要件 GMP より管理監督者の責任、設計開発管理等の要求事項が追加、拡大されたため、我が国の法制上運用するためには、QMS 省令のガイダンスが必要とされている。薬事法上の承認（認証）申請において適合すべき QMS 省令の研究を行い、QMS 省令ガイダンスの提案を行うものである。本年度は、QMS 省令と ISO13485:2003 との要求事項相違点比

較、ISO/TR14969:2004、QMS 省令関連通知及び関連文献等を調査し、医療機器と体外診断用医薬品とに分け「QMS 省令ガイダンス（案）」を 17 年度作成した。18 年度は多方面からこの「QMS 省令ガイダンス（案）」の精査を行い、また新たに生物由来医療機器のガイダンスも追加し、「QMS 省令ガイダンス」を完成させ、当該年度で研究活動を終了した。

17 年度の経皮吸収製剤における品質確保に関する研究においては、ニコチン経皮吸収製剤を例として、Franz 型拡散セルを用いた in vitro 放出性評価について、評価結果の信頼性を低下させる因子について要因分析的手法を用いて検討し、また最適な放出条件を設定する具体的なアプローチを示した。また、米国食品医薬品局（US-FDA）への訪問及び“科学とリスクに基づく医薬品の品質評価会議”への出席により、経皮吸収製剤の品質確保の国際的動向について把握することができた。18 年度には、基礎分析技術の導入を行うために、近赤外分光(NIR)法、顕微レーザーラマン分光・マッピング(MLRSM)法、顕微赤外分光・イメージング(MIRSI)法及びテラヘルツパルス分光・イメージング(TPSI)法を用いた基剤中の主薬の化学状態に関する分光学的解析を行った。結晶化により放出速度を制御するツロブテロール(TBR、気管支拡張薬)テープ中の結晶の検出と分布について解析した。NIR 法により、TBR の結晶化に特徴的な吸収が検出され、結晶化の確認に適用できると考えられる。MLRSM 法では、顕微的な基剤中結晶の観察及び分布のケミカルマップを得ることができ、異なる種類の基剤間において、結晶群の形成状態が異なることを明らかにできた。MIRSI 法では非晶質の TBR のケミカルマップを得ることができ、低濃度でも基剤中で TBR のドメインが形成していることが明らかとなった。TPSI 法では、特徴的なテラヘルツ波形を得ることができ、この波形領域を用いた TBR 結晶の特異的検出に成功した。またレーザー屈折率によつて結晶を検出することも可能であった。19 年度には、ツロブテロール(TBR)テープに関して、主として近赤外分光分析／イメージング（NIRS/NIRI）及びテラヘルツパルス分光分析／イメージング(TPS/TPI)技術を用いて非破壊品質評価手法を開発した。NIRS では結晶化により検出される吸収を経時的に測定することにより基剤中の TBR 結晶化過程の終末点を推定可能であることが示唆された。また NIRI では主薬結晶の成長に伴う結晶の分布を経時的に得ることが可能であった。TPS/TPI 分析では、昨年度の研究実績に基づき、TDDS 製剤に対するテラヘルツ波の有用性について検討し、TDDS テープにおける機能性に関する品質特性を解析することができた。これらの研究により、経皮吸収テープ中の主薬結晶の検出及び分布の分光学的解析手法を開発すると共に、得られた成果は品質システムにおける基礎分析技術の導入に大きく貢献できるものである。

分担研究者

菊地 眞 防衛医科大学校 防衛医学研究センター センター長
医用電子工学講座 教授（兼）
坂本 知昭 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 主任研究官

A. 研究目的

医薬品品質管理監督システムに関する研究は ICH「製剤開発」ガイドライン（Q8）、及び ICH「品質リスクマネジメント」ガイドライン（Q9）の内容を改正薬事法下に取り込むための「医薬品品質管理監督システム」のガイドラインの作成を 3 年計画で行なう。18 年度には、①欧州における医薬品行政の実態調査、②ICH（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）Q9 品質リスクマネジメントブリーフィングバック（教育資料）の翻訳、③ICH Q8/Q9 導入に関わる国際的な議論の調査及び④ICH Q8 および Q9 を踏まえた変更管理ガイドライン作成を手がける。19 年度には、平成 19 年 6 月に合意された ICH 医薬品品質システムのガイドライン案（Q10）を踏まえ、『変更管理システムガイドライン』案を作成する。さらに、『変更管理システムガイドライン』案、平成 17 年度に作成した二つの指針の参考英文翻訳を行い、関連の広報活動を支援する。又、米国食品医薬品局（FDA）を訪問し情報収集を行い研究活動の一助とする。

QMS 省令ガイダンス（案）の作成は、医療機器及び体外診断用医薬品の製造業者の品質管理監督システム構築を支援することにあるが、さらに改正薬事法により、QMS の調査権者が、複数の調査権者となることから、QMS 構築の方向性が確認できる内容とすることを研究目的とし、18 年度で完成させる。

経皮吸収製剤における品質確保に関する研究は経皮吸収製剤のもつ剤形の特殊性を考慮し、製造工程で管理すべき項目とその管理手法について検討を行う。品質管理で適用する、製剤間の物理化学的な特性の差を鋭敏に検出できる *in vitro* 放出性の評価手法について設定するアプローチを提案することを目的とする。又、テラヘルツパルススペクトル法／イメージング技術（TPS/TPI）による TDDS 製剤基剤中の主薬成分（ツロブテロール：TBR）の結晶検出に関する適用性研究の他、基剤中で成長する TBR の結晶に特徴的な吸収を

用いた NIR イメージング（NIRI）測定により、基剤中の TBR 結晶の経時的な分布特性の解析を試みる。これらの研究により、経皮吸収製剤がもつ品質特性について、製造品質の一貫性及び製剤設計に基づく適切な製品品質が維持されていることに対する科学的根拠を与えるものであり、品質システムにおける基礎技術として、優れた品質管理監督システムの構築に貢献することを目的とする。

B. 研究方法

17 年度の医薬品の品質管理監督システムに関する研究においては、「医薬品の最新の品質管理システムのあり方・手法に関する研究（H16-医薬-59）」（以下「医薬品 GMP 研究」）の成果を精査するとともに、国際的な動向を睨みながら、包括的な医薬品品質監督システムのあり方の要件を洗い出す。「医薬品 GMP 研究」の成果である医薬品製剤 GMP ガイドライン、技術移転ガイドライン及び試験検査室管理ガイドラインに関する広報活動を内外で行う。GMP 省令、通知とともに使える「指針」をガイドライン（医薬品製剤 GMP ガイドライン、技術移転ガイドライン及び試験検査室管理ガイドライン）を基礎として編集する。海外において「医薬品 GMP 研究」の成果発表を行ったところ、英語訳の強い要望があったため、成果のガイドラインの翻訳を完成させ公表することとした。国内外における学会、講演会などの機会を捉え、ICH 専門家作業部会で採択された「製剤開発」及び「品質リスクマネジメント」ガイドラインの下での医薬品の品質管理監督システムがどのようなものであるべきかの調査を行った。これを基に医薬品の品質管理監督システムに必要な要素の抽出を行う。18 年度には、欧州の主要行政機関を訪問し、審査および査察の業務体系および薬局方などの基準の管理運営を調査した。これに並行し ICH Q8 および ICH Q9 の導入に関する議論の注視を通じ品質管理監督システムのあるべき姿を検討した。ICH Q9 の教育スライドを、わが国における

ガイドライン適用を推進するために翻訳を行った。平成 16 年度厚生労働科学研究においてまとめた「変更管理の基本要件に関する考察」に基づき、変更管理ガイドライン素案をまとめた。19 年度には、前年にまとめた変更管理ガイドラインの素案を出発点とし、ICHQ10 医薬品品質システムガイドライン案ならびに日本国内の GMP・GQP の規制を考慮して変更管理システムガイドラインをまとめた。又、米国 FDA の新薬審査、後発品審査、および米国薬局方の役割などを調査し、共通課題について意見交換を行う。

17 年度の QMS 省令ガイダンス（案）の作成においては、QMS 省令（厚生労働省令第 169 号）の調査及び ISO13485:2003 の要求事項相違点、GMP/QMS に係る省令についての通知（薬食監麻発第 0330001 号）、ISO/TR14969:2004「医療機器—品質マネジメント—ISO13485:2003 の適用のための指針」の調査研究を行い、医療機器及び体外診断用医薬品について、別々に QMS 省令ガイダンス（案）の提案を行った。18 年度は、各種調査等に基づき作成した「QMS 省令ガイダンス（案）」精査を行ったが、その基本方針、留意点は以下の通りとした。

- ①ISO/TR14969 を基にする。 ②薬発にて解説されていれば、ガイダンス解説書では言及しない。
- ③【解説】部分の記述にて不足部分を補う。 ④用語及び表記は権威あるものを用いる。
- ⑤ISO/TR14969 の QMS 省令になじまない部分及び冗長な部分は削除する。 ⑥ QMS 省令要求事項として適合しなければならない要求事項は“・・する必要がある。”とし、よりよい品質管理監督システム構築のために推奨する事項については、“するとよい。”又は“することが望ましい”という表現にする。また各種用語統一についても精査した。

新規に検討した生物由来医療機器のガイダンスも、これら方針に準じて作成した。

17 年度の経皮吸収製剤における品質確保に関

する研究においては、製造工程における重要パラメーターを抽出するために、モデル製剤を調製する際の製造工程を例として、医薬品等 GMP における品質に影響を与える可能性のある重要ポイントを検討した。また、モデルとして、全身作用を期待した経皮吸収製剤として臨床適用に関することを含めて多くの情報が得られているニコチンを選択し、Franz タイプの垂直型拡散セルにおいて *in vitro* 放出性に影響を与える因子とその程度について検討を行った。影響因子として放出制御機構の有無、合成メンブランフィルターの設置と材質、脱気状態、サンプリング時間と間隔、製剤からの放出径（面積）について選定し、また本実験で設定した *in vitro* 放出条件での製剤からの放出性の差の検出能を調べるために、主薬含量と基剤の異なるモデル製剤を調製した。放出性は経時的な累積放出量を評価パラメーターとし、時間の平方根 (\sqrt{t}) との相関により放出速度を求めた。放出性について、測定した範囲における各点間の相関から得られた近似式（一次回帰式）の傾き（放出量の変化率、放出速度）について、有意水準 5% で有意差検定を行い、非同等であると推定された場合に差があるとした。18 年度の研究では、近赤外(NIR)分光装置、顕微レーザーラマン分光分析・マッピング(MLRSM)装置、顕微赤外分光分析・イメージング(MIRSI)装置及びテラヘルツパルス分光分析・イメージング(TPSI)装置の品質分析への適用性について検討した。モデルテープは久光製薬株式会社 TDDS 研究所にて調製した。基剤間での TBR 結晶形成の詳細を検討するために 2 種類の基剤を用いた。結晶化プロセスの解析手法として、MIRSI を用いた非晶質 TBR のケミカル分布の測定も試みた。モデルテープについて、各分析装置による測定を行い、TBR の化学状態及び分布について解析した。また、市販の製剤はホクナリンテープ 2mg、1mg（マルホ株式会社）を購入し、NIR 及び MLRSM において、市販製剤を用いた解析を試みた。19 年度の研究では、モデルテープに

ついて、それぞれの分析装置による測定を行い、基剤中の TBR 結晶の分布について解析した。18 年度の研究成果から、TBR の結晶化に伴い検出される特徴的な吸収（ 6436cm^{-1} 付近、二級アミンの第一倍音）を市販製剤において、ライナーを剥がすことなく検出することが可能であり、品質管理における結晶化の確認に適用する手法として期待された。そこで、本年度は当該波数付近に見られる結晶化に由来する吸収の詳細を調べ、結晶化の進行に伴う NIR 吸収強度の変化を経時的に測定するとともに、顕微イメージング技術を用いて基剤中の結晶の経時的な分布の状況を観察した。一方、屈折率の変化を鋭敏に検出することにより基剤中の結晶の確認が可能な TPS/TPI の適用性を今年度も引き続いて検討するとともに、未知の部分が多いテラヘルツスペクトル及びイメージに観察される結果と TDDS 製剤の品質特性の関連について検討した。

C. 研究結果

（医薬品の品質管理監督システム）

平成 16 年度の厚生労働科学研究「医薬品の最新の品質管理システムのあり方・手法に関する研究（H16-医薬-59）」において、わが国初となる包括的な医薬品製剤 GMP に係る指針を検討し、今後の GMP のあるべき姿として、「医薬品製剤 GMP ガイドライン」（以下「GMP ガイドライン」という。）を提示した。17 年度は、GMP ガイドラインの考え方を国内製薬企業に広め、企業の GMP に係る自主的な活動により一層貢献できるよう、当 GMP ガイドラインを再検討したものが厚生労働省の「GMP 事例集」に収載されることを企図し、改訂作業を実施した。その結果として、「医薬品・医薬部外品（製剤）GMP 指針」（以下「GMP 指針」という。）を作成した。同様の方針で「技術移転ガイドライン」及び「試験検査室管理ガイドライン」においても編集作業を行いそれぞれ「医薬品製造技術移転指針」、「医薬品・医薬部

外品 GMP 試験検査室指針」を完成させた。又、医薬品製剤 GMP ガイドライン、技術移転ガイドライン参考翻訳を作成した。ICH 専門家作業部会で採択された「製剤開発」及び「品質リスクマネジメント」ガイドラインの下での医薬品の品質管理監督システムがどのようなものであるべきかの調査を行った。ISPE（国際製薬エンジニアリング学会）の欧州 GMP 会議、米国 AAPS 審査ワークショップ（10 月ワシントン）、欧州製薬協との製剤開発・PAT（Process Analytical Technology）に関する意見交換会議（9 月ストックホルム）、化学工学会関東支部 GMP・バリデーション見学会講演（7 月秋田）、製薬協 GMP 事例研究会講演（11 月大阪、東京）など海外、国内の機会を捉え、医薬品の品質管理監督システムに関する見解を講演した。同時に参加者からの意見収集に努めた。意見聴取をまとめると医薬品の品質管理監督システムに必要な要素は①品質に対する経営者層のコミットメント、②科学とリスクマネジメントに基づいた、製品開発・製造工程開発、③リスクマネジメントに基づいた製造工程管理、④企業集団内における知識・技術の伝達、及び⑤企業から行政当局へ対する品質管理監督システムに関する適切な説明が挙げられた。18 年度の欧州訪問調査におけるルクセンブルグでは欧州における審査・GMP 調査の枠組み全体の説明をうけた。EMA 査察官・審査官合同会議においては、偽薬検出の技術、ICH への参加状況も説明された。固形製剤の同等性評価のプロトコル、代替試験の妥当性、薬局方記載の試験法と個別承認の試験法登録などが議論された。EDQM /欧州薬局方においては EDQM の組織・機能に関する説明を受けた。欧州薬局方では多くの既収載原薬の不純物規格を ICH Q3A の基準に合わせるため改訂した。ドイツ連邦医薬品医療機器審査機関においては、組織、審査体制に関する説明を受けた。新薬申請は EU の中央審査が使われ、ドイツ単独の申請は実質的に無い。EU 全体に年間 15-25 の新薬申請がある。ドイツへは年間およ

そ 2200 の後発品申請がある。後発品の品質審査では EDQM の不純物・製造所情報が不可欠。欧州外の実業製造業者は多くの場合、緩和な基準を引用することが多く、問題である。生物学的同等性の評価は一般に品質担当ではなく、臨床評価担当が行う。さらにドイツ薬局方の内容の説明を受けた。ドイツでは GMP 査察は国レベルでは行わず、州が担当しているためドイツの代表として ZLG が存在する。EU では GMP 査察結果を 2007 年前半にデータベース化する。ICHQ9 の内容を広く理解させるため、研修用スライドが 2006 年に完成した。日本においては、日本製薬工業協会を中心として、チームを結成して翻訳を進め、本厚生労働科学研究班も参画し校閲を行った。2007 年 3 月に完成し、医薬品医療機器総合機構の ICH サイトに原文とともに掲載した。平成 16 年度にまとめた「変更管理の基本要件に関する考察」に基づき、ICHQ8、Q9 の概念を考慮して変更管理ガイドライン素案をまとめた。19 年度は、「品質」の定義を見直すとともに、STEP2 段階の ICH『医薬品品質システム』ガイドライン（Q10）に示された品質マネジメントの構成要素を参考に、「変更管理システムに関するガイドライン案」を策定した。又、広報活動のため英語参考訳の作成も合わせて行った。本案をまとめる上での主な論点は以下のとおりであった。

1. 製品ライフサイクルにおいては、承認後の製造工程の最適化や、製造管理・品質管理の高度化を図る継続的改善が重要である。特に、逸脱の是正と予防、定期照査や傾向分析に基づいて、工程および品質の安定化を目的とする変更は、適正な品質の医薬品を安定して供給するために、必要に応じて、製薬企業が自主的かつ積極的に行うべきものであり、そのために適切な変更管理システムが必要である。

2. ICH Q6A（規格および試験方法）と Q9 における規格の定義および品質の考え方を参考に、品質の概念（設計品質と製造品質）を考察し、GMP に

おける変更が主として製造品質を扱うものであることを明確にした。変更後の品質は、規格適合のみならず、設計品質すなわち開発過程で安全性と有効性に関連する品質を確立させた経緯に基づいて、意図した用途に適した品質の維持についての評価の重要性を再認識すべきである。意図した用途が変わるような変更は、GMP における変更管理の範囲を超えるという理解も必要である。

3. 変更管理には、Q9 に示されている品質リスクマネジメントを適用するべきである。リスクアセスメントは、製品毎に個々の変更の起案、方針決定等の計画段階で、設計品質に関する技術資料、工程の理解と製造品質の実績、最新の製造科学を考慮し品質への影響を評価するうえで有効な手段となる。また、計画の審査と実行管理はリスクコントロール、変更後の検証はリスクレビューとして捉えることができ、このサイクルが管理の一連の手順として行われることも必要となる。検証においては、主要な製品特性について、規格適合の再現性と設計品質について多面的かつ慎重に評価するとともに、必要に応じて、定期照査や追加試験計画の設定による恒常性の確認も考慮されるべきである。

4. 変更管理の前提として、変更の重要性のクラス分けが行われることが多い。ただし、製品の特性が異なるのにもかかわらず、制度上の一部変更申請あるいは軽微変更の分類に基づき、一義的に、重要、中程度、軽微等のクラス分けを行い、変更可否の判断と実施することは本質的に問題がある。本案では、GMP における変更管理の意義に焦点を合わせ、変更のクラス分けについては、リスクアセスメントに基づき、品質への影響の顕在化という科学的な観点で行うことを推奨した。

5. GMP における変更管理の手順は、「医薬品・医薬部外品（製剤）GMP 指針」に解説されており、GMP と GMP の関係において考慮すべきことが共通の理解となっていることが期待できるため、

手順については、この内容を基本に考えた。

6. 変更内容の適格性の判断は、企業の品質システムの基で行われる必要があり、GMP/GQP で、情報（knowledge）の共有と連携が重要である。

平成 19 年 10 月 1 日、2 日には FDA を訪問し以下の調査を行った。

CDER の Office of Pharmaceutical Science(化成品新薬審査、後発品審査、バイオテク審査、試験研究の 4 つの Office を持つ品質関係担当の super office)及び Office of Compliance を訪問し情報交換を行った。

Office of Compliance では、承認前 GMP 査察（PAI）、ルーチン GMP 査察、リスクマネジメントに基づく査察先の選択の 3 つについて説明を受けた。

OPS Office of Generic Drugs（OGD：後発品審査）では組織・機能、USP との関係、Question based Review（QbR:既定重要質問に対する回答に対する審査）の 3 つの解説を受けた。2000 年はじめには 300 前後の申請が今年は 900 となる見込み。1000 を超える滞貨品目があり議会からの圧力が高い。QbR は ICH の CTD フォーマットを使い、モジュール 2（QoS）に質問への回答を書くように推奨したスキームである。適用は任意であるものの、申請の 90%以上がこのスキームを用い、審査を効率化させているとのことである。後発品への supplement（日本の一部変更申請に相当）は年間 6000 あり、Design Spaceなどを推奨して数を減らしていきたいとのことであった。

OPS Office of New Drug Quality Assessment には新薬審査部門（Office of New Drug）の各治療領域部門に対応し、CMC 審査の部門を配置し、製造法専門部門、ならびに上市後変更担当部門

（FDA では新薬は継続して新薬審査部門が担当）がある。年間約 100 の新規申請、500 の商業 IND、1000 の研究 IND が提出される。Pilot program は 2005 年 7 月に開始され、新薬 9 品目、変更申請 2 品目の参加、7 品目が正式申請された。この

うち 5 品目が承認された。Pilot program においては comprehensive QoS の提出を要求した。各品目終了時には Lessons Learned と称されるフォローメモを取り交わす。Design Space の審査においてはどの部分を supplement にするかどうかの判断に時間がかかるため、より良い手法を模索中。製造法の実験計画は pilot scale で行い full scale で確認する手法が多い。既承認新薬（originator）に対する一部変更申請は年間 2000 に上る。リスクアセスメント手法を用い切り分けを試み、現在 44 項目まで一部変更申請対象をしぼった。既存品にも Quality by Design 及び Quality System の手法を推奨し一部変更申請を減らした。新薬開発時に存在した知識が Life cycle の進行とともに製造委託、企業買収などで失われていく傾向にあり審査は大変手間のかかるものとなっている。

改正薬事法施行下での品質課題をテーマに開催された 19 年 9 月の第 6 回医薬品品質フォーラムにおいて変更管理システムが持つべき要素などを強調し、本研究班活動を紹介した。9 月に米国ワシントンで開催された PDA Japanese workshop の審査関連のセッションにおいて日本の審査プロセス、改正薬事法概略、GMP 査察、日薬局方の役割などを解説した。このワークショップではあらゆるレベルの質問が数多く出され、関心の高さを感じた。

10 月の FDA 訪問に際して、FDA の要望で厚生労働省の薬事規制関連の組織・役割、HS 研究、改正薬事法下の薬事規制（承認書、海外 GMP 査察）、厚生労働科学研究班活動、日本薬局方、科学院の GMP 査察官教育のそれぞれの概略についてセミナーを行った。聴衆からは、厚生労働省本省、医薬品医療機器総合機構、国立医薬品食品衛生研究所、国立保健医療科学院と国の機関だけでも関係機関が多すぎるのではないか、一方、日本薬局方が厚生労働省の直接の責任となっていることに対しては優れているとのコメントがあった。又、

組織体系はアメリカとは異なるが、取り上げた課題はほとんど共通するので、情報交換・協同作業を今後進めたらどうかとの意見も示された。質問としては、ICHQ8 の取り込みに関する質問が多く出され、海外査察の結果に関する質問もされた。11月のISPE年会においては日本の薬事行政事情の概説とICHQ8-Q10の取り組みについて発表した。又、ISPE年会と同様内容のポスターを用いAAPS年会においても発表を行った。平成17年度の本分担研究において作成を行った、医薬品・医薬部外品（製剤）GMP指針及び医薬品・医薬部外品GMP試験検査室管理指針の参考英語訳を作成した。

（QMS省令ガイダンス作成）

QMS省令（厚生労働省令第169号）の調査及びISO13485:2003の要求事項相違点調査においては、要求事項は同じではあるが、用語がQMS省令ではカタカナ用語から漢字用語になったこと、QMS省令では、製造業許可区分ごとの要求事項が設定されている。通知（薬食監麻発第0330001号）では、逐条解説が示されているので、その内容調査、及びISO品質システム関連文献の調査を行い、QMS省令ガイダンス（案）の作成を行った。

QMS省令ガイダンス（案）の構成は、各条項ごとにQMS省令要求事項及び通知（薬食監麻発第0330001号）の逐条解説部分をそれぞれ枠内に掲載し、解説を記載することとした。ガイダンス（案）は、医療機器版ではQMS省令の第一節から第六節、体外診断用医薬品版では、第四節から第六節とした。

18年度には、17年度に設定した上記方針に基づき用語統一、表現統一等を行い、医療機器及び体外診断用医薬品の製造業者の品質管理システム構築を支援するように作成した。GMS省令ガイダンスの構成は、条項ごとにQMS省令要求事項及び通知（薬食監麻発第0330001号）の逐条解説

部分をそれぞれ枠内に掲載し、解説を記載した。医療機器及び体外診断用医薬品の統合については、それぞれの運用のためのガイダンス提供が主目的であることから、統合版は作成しないこととした。また生物由来医療機器についても独立したガイダンスとして作成した。

（経皮吸収製剤の研究）

17年度の経皮吸収製剤の研究においては、モデル製剤の調製法を基に、経皮吸収製剤の製造工程について調査した結果、粘性のある液体状の基剤に主薬成分及び添加剤等を加えてよく攪拌後、溶媒を乾燥除去し、一定の厚みとした後に支持体を張り合わせて適当な大きさに裁断する工程を経るが、主薬成分の角質への浸透性を改善するために、種々の吸収促進剤を添加する。そのため、製剤の貼付面の何れの部分においても均等な主薬の浸透性を保証するためには、主薬ばかりではなく、添加剤（主として吸収促進剤）もまた均等に分布している必要があることなどがわかった。放出性への変動因子として検討した項目の中で、①合成メンブランフィルターについては、設置しない場合と比べて何れも16~20%程度の累積放出量の低下が認められた。累積放出量- \sqrt{t} 曲線から得られた近似式の傾き（放出速度）について、検討した4種類の合成メンブランフィルターのうち3種類について、設置しない場合の傾きと比較して有意差が認められた。②脱気条件については、加温超音波脱気装置を用いて、40℃、2時間の脱気を行った場合の24時間までの累積放出量は、室温での15分間超音波照射による脱気の場合を比較して最大1,400 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ の差が認められ、両条件における放出速度間に有意差が認められた。③サンプリング開始時間について、放出開始後5分又は60分からのサンプリングにおける累積放出量の経時変化を比較したところ、放出開始後60分における累積蓄積量では5分よりサンプリングを開始した場合の累積放出量の方が数百 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 程度

高い値を示したが、放出開始後3時間からは両者においてほぼ同じ累積蓄積量の経時変化を示した。④製剤からの放出径について製剤径18、26及び36mmの製剤径についてその累積放出量を比較したところ、ニコチネルTTSでは18mmと26mmの製剤径における全ての測定点で26mmの方が有意に高い蓄積放出量を示し、26mmと36mmでは経時的な累積放出量に差は認められなかった。一方、モデル製剤においては、いずれの製剤径においても経時的な累積放出量に差は認められなかった。

主薬含量（基剤中ニコチン濃度1.19%～6.68%）と基剤（アクリル系基剤とゴム系基剤）を変更したモデル製剤を調製し、本研究における放出条件での製剤からの放出性の差の検出能を経時的な累積放出量を比較することにより検討したところ、検討した主薬含量の範囲と基剤の種類の間において適切に差を検出することが可能であった。

18年度は、経皮吸収テープの品質解析では、NIR分光分析において結晶化に特徴的な吸収を検出することが可能であり、市販のTBRテープの測定でも同吸収が認められた。以上の結果から、NIR測定法はTBRテープの製造・品質管理において結晶化の確認に適用可能であることが示唆された。MLRSMを用いたゴム系基剤の顕微視的観察では、柱状結晶が無秩序な配列で生成していたが、アクリル系基剤においては、結晶の核部分から放射状に結晶が成長する様子が確認できた。同領域についてラマンケミカルマップを作成したところ、顕微視的に観察された結晶の形成・分布状態と同様の化学分布が示された。また市販テープの測定では、TBR結晶は塊を形成せずに点在している様子が観察され、ゴム系基剤と類似していた。これらの結果から処方不明な市販テープにおいても結晶塊の形成状況から基剤の推定が可能となることが明らかとなった。MIRSI分析では非晶質のTBRの分布が確認でき、低濃度においても結晶のドメインが形成されつつあることが示唆され

た。新規の分光分析技術であるTPSIの適用性については指紋的波形が観察され、TBR結晶のTHzイメージを明確に検出した。各マッピング分画からTBRに特徴的な吸収を検出することが可能であったが、パルスレーザ光の結晶による屈折率の変化により明確に結晶を示すことができた。

19年度にはNIRSによる経皮吸収テープ中のTBR結晶の経時変化、NIRIによる経皮吸収テープ中のTBR結晶の分布と経時変化、及び屈折率の変化によるテラヘルツパルス分光イメージング技術の適用性を検討した。

NIRSによる経皮吸収テープ中のTBR結晶の経時変化の検討においては、モデルTDDS製剤の調製後3日から63日までの期間にわたり経時的にNIRスペクトルを測定した。

調製後10日目まで当該波数における吸収強度が増大し、49日以降はその強度はほぼ一定となった。以上の結果を基に、同一ロット（1シート）から得られた3枚のモデルテープにおけるTBR結晶化の経時変化を検討した。相対的な吸収強度にばらつきが観察されるものの、概ね30日～42日の間で結晶化がほぼ終了することが確認された。

NIRIによる経皮吸収テープ中のTBR結晶の分布と経時変化の検討においては、保存期間6ヶ月以上のモデルテープ（ゴム系基剤、10w/w% TBR, R-10）から得られた基剤中のTBR結晶のNIRケミカルイメージを測定した。1.2mm四方のイメージ中にTBR結晶の分布を明確に観察することができ、結晶に由来するケミカルイメージを検出できていることがわかった。NIRIにより得られたイメージからは、数十 μm ～数百 μm の結晶塊が複数確認することができた。以上の結果を基に、調製後1日目(a)、17日目(b)、23日目(c)、37日目(d)のモデルテープにおける基剤中のTBR結晶のケミカルイメージを測定した。1日目では、測定領域(3mm)中にTBR結晶に由来するドメインは認められなかったが、17日目において、ドメインが出現していることが確認できた。出現したドメインは37日目にかけて徐々

に大きくなっていることが観察された。また、37日目のNIRイメージでは、3mm×3mmの領域において複数のTBR結晶のケミカルイメージを得ることができた。

屈折率の変化によるテラヘルツパルス分光イメージング技術の適用性の検討においては、TBRのテラヘルツパルススペクトルを得るために、10w/w%の濃度で均一に製したTBR-ポリエチレン錠を用いて電場記録を求めた。波数範囲70～45cm⁻¹にかけてTBRに特徴的な波形が得られることがわかった。TPS/TPIでは、試料中のパルス波の屈折率の変化及びその強度を捉えることにより、異物質の存在や粒度、密度等の変化（違い）を検出することができ、また主薬成分に指紋的な波形を得ることにより検出した屈折率の変化の本質を推定することが可能である。

D. 考察

「医薬品・医薬部外品（製剤）GMP 指針」および「医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室指針」は医薬品・医薬部外品省令・通知と合わせ、企業へのガイダンスとなる。一方、これらの指針は厚生労働科学研究班が作成・提案した「GMP 査察のチェックリスト」の評価参照として使われ、行政側からの参考としても活用が期待される。このような企業・行政双方から使われる参照の存在は企業・行政間の議論の土台となり、品質保証体系の継続的改善・発展に貢献できるものと考えられる。ガイドラインの参考訳は海外の企業・行政関係者に日本のGMP のガイダンスをより容易に理解してもらう役割を果たすと同時に国際的な議論の土台となることが期待される。企業内の品質管理監督システムを支援するためには、行政内部における呼応する品質管理監督システムが必要である。技術開発・評価に関する行政側の役割を考察するならば、「すでに一般化した技術に基づく製品評価は企業からの製剤設計・プロセス設計の提案を受け、評価すべきである。一方、未だ一般化していない技術を

用いた製品に関しては、評価をするためのサイエンス確立にある程度自ら関与すべきである。」となるであろう。

欧州における原薬の不純物の基準および規制体系は審査、査察、局方が一体となり体系的に運営しており、優れたシステムのような印象を受ける。ドイツの査察調整団体(ZLG)は、団体間の調整および国際的な代表の役割も担っている。多国間の調整を行わねばならないのが欧州の宿命であろうが、それらの努力から出てきた体系的運営は学ぶべきものが多い。ICH Q9 研修資料・スライドは、ガイドラインの趣旨/適用事例を理解してもらうには優れたものとなっている。又、著作権を気にすることなく誰でも使用できるものとなった。ICHにおいては『医薬品品質システム』ガイドライン（Q10）がステップ2に向け作成されている。この構成要素を考慮した上で変更管理ガイドラインを完成させる必要がある。

変更管理システムのガイドライン案はリスクアセスメントによる変更のクラス分けなど比較的新しい概念が含まれる。したがって、当ガイドライン案の理解しやすさ、表面に出てきていない課題もあろうかと思われるので、国内外に意見を募集することにより、認識の調査、医薬品品質システムとして今後どのような点が足りないかを明確にすることが必要である。

現在、ICH においては『医薬品品質システム』ガイドライン（Q10）がステップ4に向け最終調整をされているところである。案段階の『医薬品品質システム』には①製造プロセスおよび製品品質の監視システム、②CAPA、③変更管理、および④経営者レビューが重要な構成要素され、各Life cycle 段階において、それら構成要素どのようにあるべきかが整理される。今後ICH Q10 ステップ4文書を精査し、国際調和による構成要素を考慮した上で変更管理システムガイドラインを完成させる必要がある。

FDA の後発品審査で用いられている QbR の質

問リストは ICH の Q8 製剤開発ガイドラインの「逆引き辞書」のように質問で構成されている。これらの質問は Q8 ガイドラインに対応した鍵になる質問集となり、開発企業側にも審査側にも有用なものと思われる。「より良き結果に導くためには適切な設問をすべき(Ask right questions)である」との格言どおり、教育資料としての有用性も認められる。

ICH Q8, Q9 導入に関わる国際的議論においては、新たな技術・手法およびリスクマネジメントの導入に関する製品開発および製造管理技術に係わることで、それらに対応すべき行政システムの議論の流れの二つがある。後者の議論については ICH 各極の行政システムも多かれ少なかれ、従来の枠の修正を迫られる影響があるように思われる。特にリスクマネジメントに基づくシステム構築と個別案件では、一般ルール、例えば一定のプロトコルに基づくガイドラインなどのような従来のやり方ではなく個別の製品なり、仕事のやり方に対し、リスクアセスメントに基づく判断を推進するようなガイドラインが求められる方向になると思われる。

海外における講演への反応から判断する限り、日本の薬事システムへの理解は、基本的なものの理解（例えば、承認書の存在）の欠如を含めかなり低いものと感じた。欧米などの研究開発・生産関係の実践部隊の方たちの理解を進めていくことと、生産関係のさらなる発展が予想される欧米外の海外への広報活動の必要性が痛感された。

改正薬事法の施行によって、製造管理及び品質管理の基準が、国際整合の観点から ISO 13485:2003 に基づく品質管理監督システム（QMS）となり、従来の許可要件 GMP より管理監督者の責任、設計開発管理とそれに付随するリスクマネジメントの実施、測定、分析及び改善等が追加され要求事項が拡大された。従来の許可要件 GMP を遵守していた製造業者にとっては、2

年間の猶予期間中に QMS 省令への適合が義務付けられることになる。なお、体外診断用医薬品については、旧法において自主基準 GMP で運用していたが、改正薬事法の施行によって品質管理システム（QMS）として、義務付けられることとなった。

国際的には、ISO/TR 14969:2004「医療機器—品質マネジメントシステム ISO13485:2003 の適用のための指針」が発行されているが、QMS 省令として法制上、運用のための QMS 省令に関するガイダンスが必要である。

本研究班が目指すガイダンスは製造業者等の QMS 構築を目的にしているが、QMS 適合性調査権者にとっても参考になる。完成させた QMS 省令ガイダンスは、製造業者等及び QMS 適合性調査権者にとって有益なものとなると考える。

経皮吸収製剤の製造工程では、用いる基剤溶液は一般的に粘性を有するため、基剤溶液への主薬成分や添加剤の混合過程がその分布に大きな影響を与えるものと推察された。後半の行程では、ある一定の大きさの支持体に一定の厚みとなるように基剤が展延されて乾燥・裁断される。したがって、各ロットにおける支持体への膏体（基剤）厚と主薬成分及び添加剤の基剤中での分布が不均一である場合又は乾燥が不完全で基剤溶液中の溶媒が残存する場合には、同一ロット製剤においても、裁断された製剤片間の品質の不均一化や角質浸透性の差が生じる可能性があることが推察された。

放出性への変動因子として検討した項目の中で、合成メンブランフィルターでは、設置することによる放出量の低下や放出速度への影響が生じることが明らかとなった。したがって、設置する場合には、必要に応じて回収率などを確認し、材質やブランドを変更する場合の変更管理が不適切であると放出性の評価に影響が生じることが示唆された。本研究における脱気条件では累積放出量に大

きな差が生じることが明らかとなり、放出速度も有意差が認められたことから、放出性の試験条件の設定時には脱気状態と放出性の相関を十分に検討し、例えば溶存酸素量を測定して放出性に影響を与えない頑健性の高い範囲を設定するなどの管理が必要であることが示唆された。製剤からの放出径については、ニコチネル®TTS®の場合では、試験液との接触するマトリクス層を介して流動性の高い状態で貯蔵層内に存在するニコチンが、26mm から 36mm の間のセル内径よりも広い範囲から拡散して放出していることが示唆された。一方、放出制御をもたないモデル製剤からはセル内径に比較的近い範囲からのみ放出していることが示唆された。拡散セルを用いて放出性を検討する場合では、セル径が限定されているために試験に供する製剤を適当な大きさに切断することが必要となることがあるが、試験対象となる製剤の持つ放出機構によっては、放出する領域が影響を受けることを考慮する必要があることが示唆された。

また、設定する放出評価の条件が鋭敏に差の検出能を有することを確認するために、適切な分析能パラメータを設定することが重要であり、本研究において、そのためのアプローチの一例を示すことができた。

これらの顕微的的分析手法の適用は経皮吸収テープの開発段階において、特性及び科学状態の解析に非常に有用であると考えられた。更に、モデルテープのライナーを剥がすことなく、非破壊で基剤中の TBR の検出及び分布の解析が可能であったことから、製品の工程管理への適用や最終製品における全数検査への適用性も有するものと思われた。

基剤中でのTBRの結晶化過程は調製後30日～42日で終了（平衡化）することが明らかとなった。また、顕微NIRイメージング技術（NIRI）を導入し、基剤中のTBR結晶化過程における結晶の分布の追跡を試みたところ、調製後17日目からTBR結晶がケミカルイメージとして確認でき、調製後37

日目までに3mm×3mmの領域において結晶の出現と成長の様子を観察することが可能であった。

TPS/TPI技術では、屈折率の変化の強度又は光学遅延の程度をコントラストの差として視覚化する。つまり、強く屈折率を変化させる物質や反射遅延を起こさせる物質において、より強いコントラストが得られ、明瞭なテラヘルツイメージを得ることができる。このことは、得られたイメージが試料中の物理的な変化である屈折率の変化又は反射遅延に起因して得られていることを意味する。したがって、試料中の分析種を定性的又は定量的に検出するためには、分析種の化学的情報を得る必要がある。本研究では、TBRが試料中に存在することにより生じる電場記録波形をフーリエ変換することにより指紋的なテラヘルツ波形を得ることで、TDDS製剤を測定することにより得られた結晶塊と思われるイメージについてTBRに由来するものであることを強く支持するデータを得ることに成功した。また、テラヘルツ波の特性上、顕微NIRイメージング及び顕微ラマンイメージング技術などの他のイメージング技術と比較して空間分解能が低いことが挙げられる。したがって、微細構造の解析やその分布に対する定量的評価においては、この“粗さ”を考慮しなければならないものとする。一方で、深さ方向のイメージにより、表面の状態のイメージを側面から捉えることも可能であり、本研究において結晶の生成による厚みの変化を捉えることに有用であった。深さ方向のイメージについては、例えば基剤表面の気泡の検出など、経皮吸収製剤の品質欠陥に係る重要な情報を与えてくれるものと期待される。

E. 結論

「医薬品・医薬部外品（製剤）GMP 指針」および「医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室指針」は医薬品・医薬部外品省令・通知と合わせ、企業へのガイダンスとなるとともに、行政へ対する参

考としても活用が期待される。ガイドラインの参考訳は海外の企業・行政関係者に日本の GMP のガイダンスを、より容易に理解してもらう役割を果たす。医薬品の品質管理監督システムに関する意見聴取をまとめると医薬品の品質管理監督システムに必要な要素は①品質に対する経営者層のコミットメント、②科学とリスクマネジメントに基づいた、製品開発・製造工程開発、③リスクマネジメントに基づいた製造工程管理、④企業集団内における知識・技術の伝達、及び⑤企業から行政当局へ対する品質管理監督システムに関する適切な説明が挙げられる。これに加え、一般化していない新技術などを用いた製品に関しては、評価をするためのサイエンス確立へは行政自ら関与すべきである点も重要である。

18 年度には変更管理ガイドラインの検討および欧州行政当局訪問などによる情報収集を行った。変更管理ガイドライン作成においては変更管理の妥当性は、開発時のデータや経験に基づいて評価・実施可能であること、変更の適格性の判断は、企業の品質管理監督システムのもとで行われるべきであることが認識された。

変更管理の本質、薬事法体系および ICH Q9 および Q10 を踏まえた変更管理システムガイドライン作成を手がけた。又、米国 FDA を訪問し、新薬および後発品審査手順の実態調査を行った。さらに、平成 17 年度に作成した医薬品・医薬部外品（製剤）GMP 指針及び医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針の参考英語訳既存のガイドラインの参考英語訳を作成した。国内外の学会などにおいて研究成果発表を行い今後の研究への問題収集を行った。

改正薬事法による品質管理監督システム（QMS 省令）及び関連通知の発出により、製造業者等が、製造販売承認（認証）の要件となる要求事項が明確になり、早急にこれへの適合が必要になることから、本研究班の成果である QMS 省令ガイド

スの作成も急がれることになる。本年度は、QMS 省令、通知薬食監麻発第 0330001 号により要求事項の把握、ISO/TR 14969:2004 指針及び関連文献等を調査研究し、要求事項と対比した形で、QMS 省令ガイダンス（案）の基本案を作成し、17 年度の計画を達成することができた。

最終年度の 18 年度は、昨年度の QMS 省令と ISO 13485:2003 との要求事項の比較、ISO/TR 14969:2004、QMS 省令関連通知及び関連文献等の調査に基づき作成した「QMS 省令ガイダンス（案）」の精査を行い「QMS 省令ガイダンス」を完成させ、所期の目的を達成することができた。

医薬品 GMP に係る品質確保のための評価手法の 1 つとして、動物の剥離皮膚等を用いた透過試験と比較して鋭敏に製剤の物理化学的特性の差を検出することが可能な *in vitro* 放出性評価手法について、評価結果の信頼性を低下させる要因を抽出した。その結果、本研究で用いた Franz 型拡散セルにおける放出性評価に影響を与える因子の種類とその影響の程度を示すことができ、放出性評価を実施する際の注意点などの情報提供やより適切な条件設定を行うためのアプローチを示すことが出来たと考えられる。分光分析技術が新たに経皮吸収製剤の品質特性解析に適用できることを示すことができた。特に従来の品質確保のあり方と比べると製剤中の主薬成分の化学状態を非破壊に直接的に解析することができるため、開発段階における製剤のより深い理解を助けるばかりでなく、製品品質の恒常性を確認するための重要な分析ツールとなるものと思われる。品質システムを構築・運用する上で、また変更管理等において、これらの分析ツールが有用な科学的情報を与えるものと考えられた。

結晶化による放出制御機能という TDDS テープのもつ機能性に関する分光学的な品質特性の解析手法を開発することができた。特に、結晶化由来して特異的に検出される NIR 吸収を利用する分

析手法は、試料テープ中の確実な結晶の生成を裏付ける科学的根拠を与えるものであり、経時的な当該吸収の検出は結晶化過程の追跡や結晶化の程度の推定などに有用な手法であることが明らかとなった。ライナーや支持板を通しての検出の達成は、製造後におけるTDDSテープの非破壊での結晶化の確認を可能とするものである。更に市販製剤に対しても当該吸収を検出することができ、今後の品質管理手法としての適用も大いに期待されるものであった。また当該吸収を用いた顕微NIRイメージング技術の適用性研究においては、基剤中での主薬結晶の分布を経時的に観察できるばかりでなく、その成長過程も追跡することができた。これらの手法は開発段階や変更管理における結晶化速度の検討や基剤中の結晶の分布特性の解析手法として非常に有用であるものと考えられる。

一方で、テラヘルツパルス分光／イメージング技術については、テープ基剤中の主薬成分の特異的検出及び主薬結晶のTHzイメージを検出することができ、具体的な適用に向けた測定や解析へのアプローチを示すことができた。テラヘルツ波は紙やある種のプラスチック素材等を透過して内部のイメージを得ることが可能であることから、将来的には一次包装を含めた包装外からのテープ中の結晶の検出など、TDDS製剤を対象とした品質管理手法としての実用化などが大いに期待される。

これらの非破壊分析を可能とする品質評価手法の開発は、特殊な処方設計が施され、品質特性として機能性をもたせたTDDSテープなどの品質管理監督システムにおいて、システムの構築や変更管理の際の判断材料となる基礎科学情報を与えるものであり、品質システムの脆弱性を補完するための非常に強力な分析ツールとなり得るものと期待するものであった。これらの研究成果のうち、テラヘルツパルス分光／イメージングに関する成果は、赤外ミリ波テラヘルツ波国際会議2007（英国、カーディフ市）で発表し、テラヘルツ波分析の専門家及び経皮吸収製剤の専門家と技術的な意

見交換を行うことができ、経皮吸収製剤の品質確保の国際的動向について把握することができた。

F. 健康被害情報

なし。

G. 研究発表

（17年度）

論文発表

小山靖人、檜山行雄：医薬品製剤GMPガイドライン—これからのGMPのあるべき姿と国際調和 PHARMA TECH JAPAN, 21, 1365-1376(2005)

檜山行雄 坂本知昭：GMPをめぐる動向について、医薬品研究 37(1) 42-56 (2006)

檜山行雄：医薬品に関するトピックの動向—Q9—、医薬品研究 37(2) 131-139 (2006)

学会発表

檜山行雄 “医薬品の品質保証における承認書の役割” 製剤機械技術研究会大会講演 2005年4月 東京

檜山行雄 ‘Process Analytical Technology と医薬品品質保証の展望’ インターフェクス ジャパンセミナー 2005年5月 東京

檜山行雄 ‘医薬品品質保証と Process Analytical Technology’ 化学工学会関東支部 GMP・バリデーション見学会講演会 セミナー、秋田大学、2005年7月

三川正明、「製剤開発と治験薬GMP/技術移転における品質保証」日本QA研究会 GCP部会教育講演会 「GMPにおける品質保証のあり方」

小山靖人、「医薬品の品質保証のあり方 - 「医薬品製剤GMPガイドライン」の検討をもとに-」日本QA研究会 GCP部会教育講演会 「GMPにおける品質保証のあり方」平成17年10月

坂本知昭、「品質管理と分析法バリデーションについて」、三重県薬事高度化研修 平成17年10月

三川正明、「技術移転における品質保証（技術移

転ガイドライン）」安定試験研究会 第3回例会
平成17年11月

檜山行雄 “製剤開発とリスクマネジメント” 製
剤機械技術研究会 第15回大会 講演 2005年
11月 東京

檜山行雄 ‘医薬品品質保証に係わる最近の動向に
ついて’製薬協GMP事例研究会 2005年11月 大
阪、東京

斉藤 泉 「委受託(アウトソーシング)における
技術移転(ガイドラインと品質保証)」東薬工会員
セミナー平成17年12月

渡辺恵市郎、特別講演「変更管理と品質保証」第
14回埼玉県医薬品GMP等研修会、埼玉県製薬協会、
平成18年2月

坂本知昭, 檜山行雄, 「科学及びリスクに基づく医
薬品品質試験検査の質の維持とその管理に関する
考察例」, 日本薬学会第126年会平成18年3月

Yukio Hiyama, 'Global GMP Harmonization-
Japanese Perspective' ISPE European GMP
Conference, 2005年9月 チェコ プラハ

Yukio Hiyama, 'Japanese CMC Review System
with Quality overall Summary'
AAPS/FDA/ISPE workshop on CMC
Assessment, 2005年10月 米国 ワシントン

(18年度)

論文発表

1. 寶田哲仁ら, “ICH Q9 プリーフィング パッ
ク解説” PHARM TECH JAPAN, 23, 805-842
(2007)

2. 檜山行雄, “わが国における製剤GMPの展望”
医薬品の品質確保 増補改訂, 奥田、清原、小嶋
編 エル・アイ・シー (2006)

3. 檜山行雄, “品質リスクマネジメント(Q9)” 医
薬品の品質確保 改訂増補, 奥田、清原、小嶋編
エル・アイ・シー (2006)

4. 檜山行雄, “医薬品の品質のためのガイドライ
ン ICHQ8 及び Q9 について”, ファルマシア, 43 (4),

337-342 (2007)

(19年度)

論文発表

R-1 坂本知昭, 藤巻康人, 檜山行雄, 分光分析技
術を用いた医薬品の品質分析手法の開発に
関する研究 I. 顕微レーザーラマン分光分
析・マッピングを用いたテープ剤と顆粒剤
の品質評価技術としての適用性について,
PHARMTECH JAPAN, 23(11), 27-36 (2007)

R-2 坂本知昭, A. Portieri, 笹倉大督, 高田恭憲,
松原智之, 間 和之助, 三浦 剛, P.F. Taday,
寺原孝明, D.D. Arnone, 檜山行雄, 分光分
析技術を用いた医薬品の品質分析手法の開
発に関する研究 II. ーテラヘルツ波技術
の医薬品分析への適用性研究 その1ー
テラヘルツパルス分光分析・イメージング
技術におけるTDDS製剤の品質評価技術と
しての適用性について, PHARMTECH
JAPAN, 24(3), 7-13 (2008)

R-3 笹倉大督, 松原智之, 坂本知昭, 藤巻康人,
布村 渉, 顕微赤外・顕微ラマン分光法の
基礎と応用, “第6章 顕微ラマン分光法の
応用, 第4節 顕微ラマン・赤外分光イメ
ージングのバイオ・製薬関連への応用事例”
pp342, (株)技術情報協会, 東京, 2008

R-4 T. Sakamoto, A. Portieri, P.F. Taday, D. Sasakura, T.
Terahara, T. Miura, N. Higo, D.D. Arnone, Y.
Hiyama, Detection of Tulobuterol Crystal in
Transdermal Tapes using Terahertz Pulsed
Spectroscopy and Imaging, *Proceeding of Joint
32nd International Conference on Infrared and
Millimetre Waves, and 15th International
Conference on Terahertz*, 569-570 (2007)

R-5 T. Sakamoto, T. Matsubara, D. Sasakura, Y. Takada,
Y. Fujimaki, K. Aida, T. Miura, T. Terahara, N.
Higo, T. Kawanishi, Y. Hiyama, Chemical
mapping of tulobuterol in transdermal tapes

using Microscopic Laser Raman Spectroscopy,
Pharmazie, in press.

学会発表

G-1 Yukio Hiyama: The Benefits of PAT in ICH and Japanese Regulation SIMPOSIUM: What benefits does Process Analytical Technology bring to the design and assurance of product quality?

Pharmaceutical Sciences World Congress 2007, Amsterdam (2007.4)

G-2 Yukio Hiyama: Change Management under revised Japanese Pharmaceutical Affairs Law with ICH Q Principles: PDA FDA Joint Regulatory Conference, Washington DC (2007.9)

G-3 Yukio Hiyama: GMP Harmonization Issues Japanese Perspective: PDA FDA Joint Regulatory Conference, Washington DC (2007.9)

G-4 Yukio HIYAMA, 「Current Japanese Regulations and Implementation of ICH Q8-Q10」

2007 ISPE Annual Meeting (2007.11), Las Vegas

G-5 Yukio Hiyama: Quality by Design Approaches and Japanese Regulatory Framework

American Association of Pharmaceutical Scientists, Annual meeting, San Diego (2007.11)

G-6 T. Sakamoto, A. Portieri, P.F. Taday, D. Sasakura, T. Terahara, T. Miura, N. Higo, D.D. Arnone, Y. Hiyama,

Detection of tulobuterol crystal in transdermal tapes using terahertz pulsed spectroscopy and imaging, Joint

International Conference on Infrared and Millimetre

Waves, and International Conference on Terahertz

Electronics, 2007. 9 (Cardiff, UK)

G-7 坂本知昭, 笹倉大督, 高田恭憲, 間 和之助, 藤巻康人, 三浦 剛, 寺原孝明, 檜山行雄, 近赤外分光分析及イメージング技術による経皮薬物伝送システム (TDDS) 製剤中の主薬結晶の特異的検出に関する研究, 第23回近赤外フォーラム年会, 2007年11月(つくば市)

講演

K-1 檜山行雄, 「ICH Q10 医薬品品質システム (Pharmaceutical Quality System) ガイドライン案作成の経緯」, 医薬品品質フォーラム ICHQ10 説明会 (2007. 8) 東京

K-2 Yukio Hiyama, 「ICH Harmonisation and Japanese Pharmaceutical Regulations」, APEC LSIF ICH Quality Guidelines Q8 and Q9 Challenges of Implementations COEX (2007, 9) Seoul

K-3 Yukio Hiyama: Japanese Pharmaceutical Affairs Law Regulations and International Collaboration: PDA Japanese Workshop, Washington DC (2007.9)

K-4 Yukio Hiyama : Market Application in Japan

PDA Japanese Workshop, Washington DC (2007.9)

K-5 秋元雅裕, 「変更管理システムに関する提言」第6回医薬品品質フォーラム、東京 (2007、9)

K-6 Yukio Hiyama, 「Science and Regulatory Studies at National Institute of Health Sciences」, Seminar at US FDA, Silver Spring (2007.10)

K-7 檜山行雄, 「ICH ガイドライン Q9 の概略と展望 ICH 専門家会議から」, 第7回医薬品品質フォーラムシンポジウム、東京 (2007. 12)

K-8 檜山行雄, 「ICH 品質関連トピックの最近の動向」, 日本医薬品添加剤協会大阪、東京 (2008. 2)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

17 年度

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
小山靖人 檜山行雄	医薬品製剤 GMP ガイドラインーこれからの GMP のあるべき姿と国際調和	PHARMA TECH JAPAN	21	1365-1376	2005
檜山行雄 坂本知昭	GMP をめぐる動向について	医 薬 品 研究	37	42-56	2006
檜山行雄	医薬品に関するトピックの動向ーQ9ー	医 薬 品 研究	37	131-139	2006

18 年度

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
寶田哲仁、檜山行雄、松村行榮、大内正、岡崎公哉、紺田哲哉、佐々木秀樹、山原弘、渡辺務、北澤義夫	ICH Q9 プリーフィング パック解説	PHARMA TECH JAPAN	23	805-842	2007
檜山行雄	わが国における製剤 GMP の展望	医薬品の品質確保 増補改訂、奥田、清原、小嶋 編 エル・アイ・シー		520-528	2006
檜山行雄	品質リスクマネジメント (Q9)	医薬品の品質確保 増補改訂、奥田、清原、小嶋 編 エル・アイ・シー		490-502	2006
檜山行雄	医薬品の品質のためのガイドライン ICHQ8 及び Q9 について	ファルマシア	43	337-342	2007

19年度

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
坂本知昭, 藤巻康人, 檜山行雄	分光分析技術を用いた医薬品の品質分析手法の開発に関する研究 I. 顕微レーザーラマン分光分析・マッピングを用いたテープ剤と顆粒剤の品質評価技術としての適用性について	PHARMTECH JAPAN	23 (11)	27-36	2007
坂本知昭, A. Portieri, 笹倉大督, 高田恭憲, 松原智之, 間 和之助, 三浦 剛, P.F. Taday, 寺原孝明, D.D. Arnone, 檜山行雄	分光分析技術を用いた医薬品の品質分析手法の開発に関する研究 II. テラヘルツ波技術の医薬品分析への適用性研究 その1 テラヘルツパルス分光分析・イメージング技術における TDDS 製剤の品質評価技術としての適用性について	PHARMTECH JAPAN	24	7-13	2008
笹倉大督編, 坂本知昭, 藤巻康人, 布村渉共著	第6章 顕微ラマン分光法への応用, 第4節 顕微ラマン・赤外分光イメージングのバイオ・製薬関連への応用事例, 3. 顕微 Raman イメージングの製剤技術分野へのアプリケーション	顕微赤外・顕微ラマン分光法の基礎と応用 (単行本, 技術情報協会)		369 - 378	2008
T. Sakamoto, A. Portieri, P.F. Taday, D. Sasakura, T. Terahara, T. Miura, N. Higo, D.D. Arnone, Y. Hiyama	Detection of tulobuterol crystal in transdermal tapes using terahertz pulsed spectroscopy and imaging	Proceeding of the Joint International Conference on Infrared and Millimetre Waves, and International Conference on Terahertz Electronics	1	569-570	2007