

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

医薬品の国際調和された品質管理監督システムの我が国
への導入に際しての最適化に関する研究
(H20-医薬-一般-004)

平成21年度総括・分担研究報告書

研究代表者 檜山 行雄

平成22年(2010) 5月

目 次

I 総括研究報告書

- 医薬品の国際調和された品質管理監督システムの我が国への
導入に際しての最適化に関する研究 1
檜山 行雄

II 分担研究報告書

- I 包括的医薬品品質管理監督システムに関する研究 11
檜山 行雄

- II 品質管理監督システム構築のための高度品質分析・評価
技術に関する研究 17
坂本 知昭

刊行物 一覧 及び 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）
医薬品の国際調和された品質管理監督システムの我が国への導入に際しての最適化に関する研究
平成21年度 総括研究報告書

研究代表者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 第三室長 檜山 行雄

医薬品品質管理監督システムに関する研究ではICHQ10モデルの導入に関して、国際的な共通課題と国内導入の課題を検討した。前年度までにQ10の国内導入の課題を抽出するためにQ10ガイドラインとGMP省令および医薬品に係わるGQP省令の関連を調査した。Q10では、任意とされるマネジメントレビュー、委受託の契約などが、日本国内では法的な要件であることが認識されていた。厚生労働省の行ったパブリックコメントへの意見、他の広報活動において出された意見には、『Q10における上級経営陣の役割とGQP省令の要件との関連が理解しにくい』というものが見られた。又、変更管理システムガイドライン案に寄せられた意見を参考にし、修正を行った。経営陣の責任に対する理解を深め、Q10の国内導入を進めるためには品質関連担当者だけでなく企業の経営層へ対する広報活動も必要であると結論した。

高度品質分析・評価技術に関する研究では遠赤外／テラヘルツを含む赤外領域の電磁波を用いて異なる製錠プロセス間で得られる品質特性の違いに関する分光学的解析を行った。代表的な製錠プロセスである直打法、攪拌造粒法、及び流動層造粒法について、テオフィリンを主薬成分（10w/w%）とする同一処方によるモデル錠剤を調製した。各工程で得られる造粒物及び錠剤について測定を行った。また、遠赤外／テラヘルツ吸収に関する分光学的基礎研究として、位置構造異性体をもつアミノ酸及びその脱水酸化アミノ酸を用いた吸収帰属アプローチを検討した。これらの分析手法を品質システムにおける基礎分析技術として導入することにより、科学的根拠に基づいた、より優れた品質管理監督システムが達成できるものと考えられた。

国際調和された包括的品質管理監督システムが我が国に導入されることにより、製造販売業としての製薬企業の品質関係の責任（企業経営陣の品質へのコミットメント）の体系化が推進される。それにより、流通する医薬品の品質向上につながり、一方では、平成17年施行の改正薬事法医薬品品質関係の規制体系の効率化を進める効果が期待できる。又、新評価技術の品質システムへの取り込みを通じ、企業へのイノベーションへの姿勢を向上させ、結果として、高度な医薬品品質保証が達成できる。国際調和を更に進める土台づくりとなり、国際的な医薬品の安定供給及び医薬行政機関間の共同関係を推進することが期待される。

分担研究者

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では、医薬品規制国際調和専門家会議（ICH、参考文献1）において合意された「医薬品品質システム」（Q10）ガイドラインの日本国内への導入のため、国内規制体系における具体的課題を検討した上で必要な指針を作成し、国際調和をされた医薬品品質管理監督システムの国内導入の最適化に貢献する。

医薬品の頑健な品質管理監督システムの構築において、製造プロセス及び製品の深い科学的理解は重要である。品質管理監督システム構築のための高度品質分析・評価技術に関する研究では、非破壊的に固形医薬品の分光学的特徴を検出することが可能な近赤外（NIR）及びテラヘルツ領域を含む赤外領域の分光技術を導入して製剤の品質特性の評価への適用性を検討してきた。本年度は、医薬品製剤において主要な剤形として用いられる錠剤の製造工程に着目した。直打法、流動層造粒法及び攪拌造粒法などの代表的な製錠プロセスを選択し、これらの製錠プロセスで得られる中間生成物（混合末及び造粒物）並びに最終生成物（錠剤）の赤外領域における分光学的特徴を調べた。また、未解明な部分が多い有機化合物のテラヘルツ吸収の帰属等の基礎的研究も併せて進めることにより、医薬品品質評価のためのテラヘルツ吸収の振動分光学的解釈を行うことを目的とした。これらの研究により、製錠プロセスに起因する製造中間物及び錠剤から得られるテラヘルツ吸収の振動分光学的特性を解明し、構成成分間における分子間相互作用と製剤品質特性との関連性を調べることに貢献できると期待している。

テラヘルツ分光技術の適用性研究に関しては、テラヘルツパルス波技術について英国TeraView社及びブルカーオプティクス社と、また、非パルステラヘルツ波（連続波、CW）技術については東北大学大学院工学研究科並びに上智大学半導

体研究所との共同研究により実施した。

これらの赤外領域の電磁波を用いた医薬品製剤の振動分光学的研究の成果は、開発段階における医薬品の品質特性を分子レベルで解明することに寄与し、最適な製剤設計のための基礎的科学基盤を構築するとともに、製造工程における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、優れた品質管理監督システムを構築、また達成できるものと考えられる。また、テラヘルツ波技術の分光学的基礎研究を行うことにより、分光学的なデータ評価を適切な測定の実施に大きく貢献できるものと考えられる。

また、本研究で実施した研究成果は第70回分析化学討論会（和歌山市）、日本薬剤学会第24年会（静岡市）、第10回アジア分析科学会議（マレーシア、クアラルンプール）、日本分析化学会第58年会（札幌市）、米国東部分析科学シンポジウム2009年会（米国、サマーセット）第26回製剤と粒子設計シンポジウム（広島市）、国際テラヘルツ技術フォーラム（大阪市）、日本薬学会130年会（岡山市）で発表するとともに、会場に集まった国内外の分光分析技術研究者及び製剤技術者らと議論し、今後の研究の方向付けを行った。

B. 研究方法

B-1 ICH Q10 の国際的な導入と ICHQ1WG における議論からの検討

2008年から開始されたICH Q8、Q9、Q10実践作業部会におけるPharmaceutical Quality System (PQS)テーマにおける議論を通じ、国際的な課題を抽出・検討をする。

B-2 ICH Q10 の国内導入に関する問題

ICH Q10 医薬品品質システムガイドラインは22年2月19日に厚生労働省より通知された。通知と同時に公表されたパブリックコメント及びその回答から課題を選び、又、学会・講演会などにおける質疑から問題点を考察する。

B-3 変更管理システムガイドライン案の修正

20年度に決めた修正方針に基づき研究班として最終のものとする。

B-4 高度品質分析・評価技術に関する研究

主薬成分としてテオフィリン (10w/w%)、添加剤として乳糖一水和物 (50w/w%) 含む処方において、直打法、流動層造粒法及び攪拌造粒法を用いてそれぞれ錠剤を製した。各構成成分は共同研究先の東和薬品株式会社研究所にて製造した。これらの製錠プロセスによって得られる混合末又は造粒物、及び錠剤についてテラヘルツ分光器を用いて測定した。

また各アミノ酸の試薬 (フェニルアラニン、*o*、*m*、*p*-チロシン) については市販試薬を購入した。

(1) 位置構造異性化合物及び構造最適化シミュレーションを用いたテラヘルツ吸収の帰属に関する研究

フェニルアラニン、*o*、*m*、*p*-チロシンをそれぞれ10w/w%の濃度になるようにポリエチレン末 (テラヘルツ測定用、テラヘルツ研究所 (秋田) 製) を加えて希釈し、同様に加圧してペレットを製し、透過モードにて測定した。また各化合物の中赤外吸収を得るため、ダイヤモンドプリズムを用いた減衰全反射測定による測定を行った。

構造最適化はB3LYP/6-31G (d) レベルで Gaussian03を用いて行った。計算に必要な入力パラメータはケンブリッジデータベースから引用し、また実測中赤外吸収による補正を行った。以上の計算結果とテラヘルツ領域における実測吸収を比較し、分子内振動と分子間振動の識別を行った。

(2) 異なる製錠プロセスに起因する造粒末及び錠剤の分光学的特性の解析

テオフィリン、乳糖一水和物等から構成される

同一処方原料を乾式製錠法 (直打法) 及び2種類の湿式造粒製錠法 (流動層造粒法及び攪拌造粒法) を用いて調製した。

それぞれの工程から得られる混合末、各造粒末及び各錠剤についてテラヘルツ吸収を得た。

中赤外及びテラヘルツ吸収測定 (50 cm⁻¹以上) はFT-IR 6300 フーリエ変換型赤外分光光度計 (JASCO, Tokyo) を、また50 cm⁻¹以下のテラヘルツスペクトルはTPS Spectra3000テラヘルツ分光器 (TeraView, UK) を用いた。測定条件は、測定波数範囲、分解能、積算回数について、それぞれ380~30 cm⁻¹、4 cm⁻¹、512回及び120~2 cm⁻¹、1.5 cm⁻¹、1800回に設定した。

また、製造物から得る吸収スペクトルの由来を確認するため、各構成成分の標準物質についてそれぞれ同様の条件で測定した。

前処理として試料粉末を約10 w/w%の濃度となるようにポリエチレン末を加えて希釈し、約100 kNで3分間加圧してペレットを製し測定した。また、錠剤については直接測定ポートに静置し透過モードで測定した。

C. 研究結果

C-1 ICH Q10の国際的な導入とICHQ1WGにおける議論

2008年米国ポートランド会議から開始されたQ1WGにおいてはQuality by Design、PQS、およびKnowledge Management (知識管理) の3つのテーマにわけ議論が行われ、40以上のQ&Aが発行され、又、Q-IWGによる教育資料が作成された。PQS及び知識管理のQ&Aから本研究に関係の深いところを以下に示す。

医薬品品質システムについては、その実施の利点として以下の7点をQ&Aで挙げている。

- ・ 科学とリスクに基づく承認後プロセスを通じた継続的改善の促進による製造工程の頑健性の促進
- ・ 地域間における国際的な薬事環境の一貫性

- ・ システム、プロセス、組織及び経営陣の責任の透明性の実現
 - ・ 製品ライフサイクルを通しての品質システムの適用のより明確な理解
 - ・ 製品欠陥のリスクと苦情及び回収の発生率の更なる低減、ひいては医薬品の一貫性と患者への安定供給のより大きな保証
 - ・ 製造プロセスの稼働性能の向上
 - ・ 企業と規制当局間の相互理解の促進、及び企業と規制当局の資源利用の最適化推進の機会の提供、ならびに、製造業者側と規制当局側の製品品質に対する信頼度の向上
 - ・ 規制当局からの信頼を構築する GMP 適合性の向上とその結果として査察時間の短縮
- 「知識管理」は Q10 において「製品、製造プロセス及び構成資材の情報を獲得、分析、保管及び伝播するための体系的取り組み」と定義され、Q&A においては「知識管理は新しい概念ではない。開発手法にかかわらず常に重要なものである。Q10 で知識管理を強調しているのは、適切な取り組みにより生み出される、より複雑な情報を製品ライフサイクル中に取得、管理及び共有することが必要だからである。品質リスクマネジメントとあわせれば、知識管理により過去の知識、デザインスペースの開発、管理戦略、技術移転及び継続的改善といった概念の利用を、製品ライフサイクルを通じて促進することが可能となる。」との記述があり、知識管理に求める機能・利点を明確に説明している。これらに関連し、医薬品品質システムの Q&A の中で「医薬品開発情報は、開発場所において閲覧できる。重要工程パラメータ及び重要品質特性の選択根拠を含む、製造工程及び管理戦略の根拠を確実に理解するために有用な医薬品開発情報は、製造所において閲覧できるようにすべきである。生産部門への技術移転を確実に成功させるには、医薬品開発部門と医薬品製造部門との間の科学に基づいた協力及び知識の共有が不可欠である。」と医薬品の製造における知識管理

の重要性を特記している。このように、真剣な知識管理への取り組みを強く期待している。

Q10 ガイドライン及び Q&A によって、ICH は医薬品品質システムの各製薬企業での導入を強く推奨している。ただ、上記のような概念的な記述が多く、具体的な例、課題の掘り下げはあまりみられず、一般論にとどまっている印象がある。

C-2 ICH Q10 の国内導入に関する問題点

我が国では、医薬品品質システムガイドラインは平成 22 年 2 月に厚生労働省から通知をされた。期待どおり、Q10 ガイドラインの 1.1 にある原則のひとつ：「ICH Q10 は、現行の規制要件を越えて新たな期待を創出する意図はない。従って、現行の GMP 要件に付加的な ICH Q10 の内容は任意である。」は「ICH Q10 は、現行の規制要件を越えて新たな期待を創出する意図はない。従って、現行の GMP 要件および医薬品 GQP に付加的な ICH Q10 の内容は任意である。」と読みかえねばならないことを通知は明示した。同時に公表されたパブリックコメントには、企業内あるいは企業間の役割分担を具体的に規定することを求めるような意見が多く出された。特に日本の GMP、GQP に規定されている管理者と上級経営陣の関係についての意見が目をついた。33 では「上級経営陣とは、「5.用語」において定義しているように、企業又は製造所に対して、その企業又は製造所の資源を動員する責任と権限を持ち、最高レベルで指揮及び管理する者である。一方、総括製造販売責任者とは、品質管理及び製造販売後安全管理を行う者であり、その業務として、品質保証責任者からの報告等に基づき、所要の処置を決定し、その実施を品質保証部門その他品質管理業務に関係する部門又は責任者に指示することがある。したがって、総括製造販売責任者は、上級経営陣により任命される職責の 1 つであり、上級経営陣と同等の立場を有する、又は上級経営陣に

含まれることもある。」としている。上級経営陣と日本の責任者の関係を一対一に規定しない立場を回答の中で示した。

フランスでの ISPE 会議、日本 PDA 製薬学会などにおいて本研究の成果を発表し、参加者からの意見を集めた。欧州の会議においては、欧州規制当局から「日本は Marketing Authorisation Holder の品質管理責任を GQP という規制にしているのは重要点である。それを基にすれば Q10 の実施は他の ICH 地域よりも導入のハードルは低いのではないか」というコメントが出された。国内の広報活動において出された意見には、『Q10 における上級経営陣の役割と GQP 省令の要件との関連が理解しにくい』、『Q10 に述べられる経営陣の責任は、日本においては、事業所単位でしか求められないのではないか』といった実施・導入に悲観的なものが見られた。

C-3 変更管理システムガイドラインの修正

平成 20 年度厚生労働科学研究において決めたガイドライン修正方針に基づき修正した。主な修正論点を以下に示す。

1. 現ドラフトの基本的な構成は変更しない。すなわち、設計品質と製造品質の概念をもとに、継続的改善の促進を可能とする GMP における変更管理の考え方を提示することを目的とし、承認書の一変と軽微変更届の手続きと区別する方針は維持した。

2. パブリックコメントを参考に、以下に列挙する方針に基づき、内容の補足および明瞭化を行った。

(1) 設計品質と製造品質は、ICH Q6 の概念と比較的よく整合していること、および Quality by Design を想起させることも期待できるため、設計品質と製造品質に関して、用語説明を補足した。

(2) Q9 の考え方を基本としているが、リスク

マネジメントに関わる表現の一部がガイドラインと整合していないとの指摘を受け入れ、修正した。

(3) 「変更が品質におよぼす影響の度合いを評価する」「変更実施後の検証」など、変更可否変更実施後の評価に関する記述(6項)について、より明瞭な記述となるように表現を再考するとともに、具体的例示の追加あるいは既存記載内容の削除なども含め修正した。

(4) 当ガイドライン案作成時点では、ドラフト段階の Q10 の内容を先取りしたが、通知された Q10 の内容は変更管理システムに関する部分は修正はされておらず、Q10 通知による当ガイドラインの修正は必要ないと判断した。

C-4. 品質管理監督システム構築のための高度品質分析・評価技術に関する研究

(1) 位置構造異性化合物及び構造最適化シミュレーションを用いたテラヘルツ吸収の帰属に関する研究

α -チロシン、 m -チロシン及びフェニルアラニン(脱水酸化物)から得たベクター正規化テラヘルツスペクトルを測定した。 m -チロシンでは、1.5 THz (約50 cm⁻¹) ~ 2.0 THz (約66.6 cm⁻¹) の範囲で特徴的な吸収が検出された。この吸収は他の2化合物では検出されず、 m -位に水酸基が付加することによって特徴的に検出される吸収であることが推定された。また2.2 THz ~ 2.5 THz の範囲に観察された吸収は m -チロシンの他、 α -チロシンからも検出された。これらの二次微分吸収では、 m -チロシンに特徴的な吸収は1.59 THz と 1.79 THz に、また m -、 α -チロシン共通に検出された吸収は、2.22 THz と 2.41 THz にそれぞれ分割したピーク位置を示し、2つの吸収が含まれることがわかった。 p -チロシンのスペクトルでは2.43 THz 付近に非常に強い吸収が観察され、低周波数側に吸収の肩が検出された。これらの結果から、1.79 THz と 2.43 THz 付近に検出された吸収は芳

香性水酸基に由来するものと推察した。*m*及び*o*-チロシンの二次微分スペクトルにおいては、*o*-チロシンでは3つ(1.64 THz、1.98 THz及び2.74 THz)、*m*-チロシンでは4つ(1.59 THz、1.79 THz、2.65 THz及び2.83 THz)の特徴的な吸収がそれぞれ検出された。また5つの吸収(1.13 THz、2.22 THz、2.41 THz、3.02 THz及び3.24 THz)が両者に共通する吸収として観察された。これらの結果から、それぞれに特徴的な吸収は両者間で異なる構造部分、即ち水酸基をもつ芳香環部分から得られる吸収、また共通する吸収は両化合物で共通してもつ化学構造部分に由来する吸収であると推察した。*p*-チロシンは4つの特徴的な吸収が観察されたが、フェニルアラニンと共通する吸収は認められなかった。これらの結果から、*p*-チロシンで観察される2.43 THz付近の非常に強い吸収は*p*位の水酸基(芳香性水酸基)を特徴付け、かつ結晶構造の水素結合ネットワークを形成する吸収であると推察した。

Lorentz振動モデル及び量子化学理論に基づき、フェニルアラニン及び各チロシン位置異性化合物は63及び66の基準振動(分子内振動)をそれぞれもつと計算される。Gaussian03を用いた分子軌道計算では、12 THz(約400 cm⁻¹)以下で9つの分子内振動があることが示された。本研究の測定範囲(1 THz~5 THz)では、各化合物3つの分子内振動があることが推定された。これらの計算結果では、テラヘルツ領域に合計4つの分子内振動が存在することが示唆された。すべての位置異性化合物から検出された1.13 THz付近の吸収、*o*及び*m*-チロシンから検出された2.41 THz及び3.02 THz付近の吸収、またフェニルアラニンを含むすべての化合物から検出された2.8 THz及び3.24 THz付近の吸収は、計算値とほぼ一致した。以上の結果から、これらの吸収は分子内振動であると推察した。*m*-チロシンから検出した1.79 THz付近の強い吸収は、本異性化合物に特徴的な吸収であること、また分子軌道シミュレーションから分子間振動と予測されることなどから隣接する

分子と結晶構造を形成する水素結合に由来する吸収であると推察した。*p*-チロシンで観察された2.43 THz付近の非常に強い吸収は、その付近に予測される分子内振動はないことから分子間振動であることが、また2.30 THz及び2.38 THz付近で観察された吸収は分子内振動であることが予想された。芳香性水酸基をもたないフェニルアラニンの二次微分吸収で観察された分子内振動と計算された吸収は、芳香環にあるC-Hと-NH³⁺又は-COO⁻の間の分子内振動であることがその化学構造から推定された。フェニルアラニン又は*o*-チロシンで観察された2.74 THz又は2.84 THz付近の吸収は、計算された2.98 THz付近の分子内振動に近い位置にあったが、*o*-チロシン及び*m*-チロシンで観察された3.02 THz付近の吸収がより近い位置であったことからこの3.02 THz付近の吸収を分子間振動であると結論付けた。これらの推察はフェニルアラニン又は*o*-チロシンで観察された2.74 THz又は2.84 THz付近の吸収が両者に共通する化学構造部分において形成される分子間振動であり、かつ隣接する分子間で結晶を形成する水素結合ネットワークに由来する振動であることが推察された。更に、これらの分子間水素結合ネットワークを形成する官能基が芳香性水酸基と離れた位置にあることが推察されたことから、これらの2化合物の結晶構造を形成する主な水素結合ネットワークに-NH³⁺や-COO⁻などの官能基が貢献していることを示唆するものであった。

(2) 異なる製錠プロセスに起因する造粒末及び錠剤の分光学的特性の解析

220 cm⁻¹~190 cm⁻¹の範囲のテラヘルツ吸収では、205 cm⁻¹付近に乳糖一水和物由来の吸収が観察され、特に造粒用乳糖一水和物の二次微分吸収の方が直打用のものと比べて強く検出された。この標準物質の強度と関連して造粒物において乳糖由来の吸収が強く検出されたが、そのピーク位置は2 cm⁻¹程度低波数側にシフトする現象が観察された。120 cm⁻¹~90 cm⁻¹の範囲のテラヘルツ吸収では、107 cm⁻¹及び95 cm⁻¹付近に乳糖一水和

物由来の吸収が検出され、乳糖の吸収が支配的であった。直打用（粗い粒子）と造粒用（細かい粒子）と比較すると造粒用乳糖に由来する3つの吸収が直打用の吸収と比較して高波数側に検出された。50 cm⁻¹以下では、46 cm⁻¹、17 cm⁻¹付近に比較的強い吸収、40 cm⁻¹付近に非常に弱い吸収が検出された。これらの吸収は乳糖一水和物に由来する吸収であった。また32 cm⁻¹付近にはテオフィリンに由来すると思われる非常に弱い吸収が検出された。混合末及び造粒物においては、これらの吸収は構成成分であるそれぞれの乳糖一水和物の標準物質の吸収と一致した。一方で、打錠操作後の各吸収を比較すると、造粒錠で標準物質、造粒物、錠剤の何れも同じピーク位置を示したが、直打錠においては46 cm⁻¹及び40 cm⁻¹付近の吸収で高波数側へのシフトが観察された。

液速の異なる流動層造粒物における220 cm⁻¹～80 cm⁻¹の範囲のテラヘルツ吸収では、205 cm⁻¹、190 cm⁻¹、108 cm⁻¹及び95 cm⁻¹付近に乳糖一水和物由来の吸収が検出され、各液速で製した造粒物からもこれらのピーク位置付近に吸収が観察された。この範囲に検出された4つの吸収のうち、低波数側の3つの吸収で乳糖と良く一致した。95 cm⁻¹付近の吸収では低速（4.5 ml/min）の流動層造粒物で乳糖の吸収とピーク位置が一致したが、基準速度（6.5 ml/min）と高速（9.8 ml/min）では当該吸収のピーク位置が低波数側にシフトした。90 cm⁻¹～50 cm⁻¹の範囲では85 cm⁻¹付近に乳糖位置水和物由来の吸収についてシフト現象が観察された。また78 cm⁻¹～60 cm⁻¹の範囲では、73 cm⁻¹付近に乳糖の吸収と72 cm⁻¹付近に結合剤であるHPC-Lの吸収が検出された。これらの吸収について、高速及び基準液速から得た造粒物では乳糖に由来する吸収に比較的一致するピーク位置及びピーク形状を示したが、低速の造粒物から得た吸収では74 cm⁻¹～70 cm⁻¹にかけてHPC-Lと同様のピーク位置及び形状を示した。これらの結果から基準速度以上の液速で得た流動層造粒物では乳糖に支配的な吸収が得られるが低速の液

速ではHPC-Lに支配的な吸収が観察されることが明らかとなった。さらに67 cm⁻¹付近にテオフィリンの吸収が検出され、基準液速で得た流動層造粒物でテオフィリン由来の吸収が最も強く観察された。高速の液速ではこの吸収は小さくなり、また低速ではほとんど観察されなかった。

50 cm⁻¹以下では、46 cm⁻¹、40 cm⁻¹及び17 cm⁻¹付近に乳糖由来の吸収が検出され、液速に依存したピーク位置のシフトは観察されなかった。

D. 考察

D-1 医薬品品質システムに関する研究

日本において Q10 ガイドラインの導入に際し課題となるのが GQP 省令との関係である。この省令は医薬品工場ごとの GMP では含まれていない、製薬企業（製造販売業者）へ対する品質管理基準であり、以前から認識されていたように、Q10 ガイドラインの少なくない部分と重複がある。このためか、Q10 のパブリックコメントには GQP との関連についての質問・意見が多く出された。意見の中には GQP・GMP 省令の中で規定されている管理者と Q10 で記述されている管理者、経営者の関係を一対一に決めて欲しいという趣旨のものが多く見られた。企業の事情・組織は様々であろうから一律に決めることには無理があり、又、その必要性も無いという認識が通知の作成段階においてなされたものと推察される。

Q10 と日本の GMP・GQP 規制との関連は、『日本の省令の主語、「業者」を Q10 の「上級経営陣」に読み替えること』によって良く理解できるものと思われる。「業者」の本質は「上級経営陣」によって指揮をされた会社であるため、ほとんどの場合、この読み替えが有効であると考えられる。

研修会の意見からは、Q10 の趣旨は理解できるものの、事業所単位の導入にとどまるという懸念がうかがえる。これは会社の部門間の調整に課題・困難を感じているのではないだろうか。

知識管理への真剣な取り組みが期待されている根源には研究開発部門と生産部門の連携は重要であるものの、連携が有効に機能しないことが見られるからであろう。部門間の連携の推進の責任はそれぞれ部門の中に期待するのではなく複数の部門を経営統括する上級経営陣の関与が必要であるように思われる。

医薬品品質システムの導入是非の決定および知識管理の取り組みの推進の重要な鍵を握っているのは開発部門でも生産部門でもなく企業統括機能のように思われる。従ってQ10ガイドラインが通知された機をとらえ経営陣への啓蒙活動あるいは意識調査を行う意義があると考えられる。

ICHからの推奨においては、具体的な例、課題の掘り下げはあまりみられず、一般論にとどまっている印象がある。知識管理の機能を担うべき人員・部署の適格性を考察は組織形態に依存せず必要と考えこれを今後の検討課題とした。

日本においては、欧米では枠組みのない製薬企業本社機能（製造販売業者）に対して品質管理関連の査察（GQP 調査）権を日本では行政側が保有していることをテコに医薬品品質システムの有効な導入という切り口の検討も必要と思われる。

変更管理システムガイドライン案作成時点では、ドラフト段階のQ10の内容を先取りしたが、通知されたQ10の内容は変更管理システムに関する部分は大きく修正はされておらず、Q10通知による修正はしなかった。Q10においては、変更マネジメントはリスクマネジメントと並び達成のための手法として捉えられている。変更管理システムが扱うGMPの変更管理システムは医薬品品質システムの中で整合良く取り込まねばならない。

D-2 品質管理監督システム構築のための高度品質分析・評価技術に関する研究

本研究では、位置異性化合物をもつチロシンを用いてテラヘルツ吸収の帰属アプローチを示すことができた。二次微分スペクトル前処理は、比較的ブロードでかつ重なっている可能性のある吸収を分離し、明確でシャープな吸収を得ることが可能とした。また分子軌道最適化シミュレーションでは、テラヘルツ領域における分子内振動位置を高精度に予測することが可能であった。これらの組み合わせによるアプローチによって、分子内と分子間振動の識別ばかりでなく、従来までは観察することは困難とされていた官能基間に形成される分子間水素結合ネットワークを検出することも可能であることが明らかとなった。これらの帰属アプローチを様々な化合物に適用することによって、テラヘルツ吸収の振動分光学的な基礎特性の解析が大きく進展し、化学情報に基づいた分子間相互作用の分子レベルでの解明に大きく寄与できるものと期待される。このようなテラヘルツ振動分光分析手法の進展は、製剤分野における構成成分間の分子間相互作用の研究に貢献し、製剤の安定性や溶出性との関連など、品質特性の解明・評価に向けた新しい分析技術を提案するものとする。

また、同一処方で三種類の製錠プロセスで製した混合・造粒末及び錠剤で異なるテラヘルツスペクトルを得ることができた。各構成成分の標準物質から得た吸収と比較すると50 w/w%の含有率である乳糖一水和物に由来する吸収が主として検出され、また本研究で用いた直打用乳糖一水和物及び造粒用乳糖一水和物で二次微分吸収のピーク位置が $1\sim 2\text{ cm}^{-1}$ 程度のシフト現象が観察された。このシフト現象はピーク位置により低波数側へのシフトと高波数側へのシフトが観察されており、主としてそれぞれの乳糖一水和物の結晶構造の違い（結晶多形）によるものと推察している。今後、X線回折等により得た結晶構造と比較する

予定であり、その情報を基にこれらの吸収を帰属することで結晶構造を構成する水素結合ネットワークとテラヘルツ吸収の関連が明らかとなるものと考えている。混合・造粒末ではそれぞれに特徴的な吸収及びシフト現象が観察されており、これらは製法に起因すると考えられる

今回の研究では、テラヘルツ吸収は透過モードで取得しており、光路上にある試料のほとんどを反映したスペクトルである。したがって、個々の構成成分に由来する特異的な吸収にピーク位置のシフトやピーク形状、出現や消失などの変化が観察されることはその吸収が関連する結晶形の変化や分子間結合等に相互作用が起こっている可能性を示唆するものと考えられる。今後、各吸収が帰属されることによりこれらの詳細が明らかにされ、製錠工程で起こっている各成分間の相互作用を解明することで医薬品の品質確保に分子レベルから貢献することが期待される。

E. まとめ

変更管理システムガイドライン案に寄せられた意見を参考にし、修正を行った。医薬品品質システムの導入に関する検討を ICH 及び国内活動を通じ行った。その結果、経営陣の責任に対する理解を深め、Q10 の国内導入を進めるためには品質関連担当者だけではなく企業の経営層へ対する広報活動も必要であると結論した。

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、製剤開発における品質特性の解明、製剤の品質管理監督システムにおける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。前年度からの継続研究の成果も含め、これらの研究成果については、第10回アジア分析科学シンポジウム（マレーシア、クアラルンプール）、日本分析化学会第58年会（札幌市）、米国東部分析科学シン

ポジウム（米国、ニュージャージー州、サマーセツト市）、第26回製剤と粒子設計シンポジウム（広島市）国際テラヘルツテクノロジーフォーラム

（大阪市）、日本薬学会第130年会（岡山市）で発表するとともに、会場に集まった国内外の分光分析技術研究者及び製剤技術者らと議論し、今後の研究の方向付けを行うことができ、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。また誌上発表については、TDDSテープの品質特性評価に関する原著論文について、テラヘルツパルスイメージングによるTDDSテープ中の主薬結晶の検出に関する報文、またアミノ酸光学異性体混晶の解析に関する報文の計2報が欧文誌に公表された。

F. 健康被害情報

なし。

G. 研究発表

（誌上発表）

1. 檜山行雄 ICH ガイドライン (Q8, Q9, Q10) の実践の展望について, 薬剤学 69(3) 210-216 (2009)
2. 檜山行雄, 品質に関するトピックに動向, Q-IWG: 品質実施作業部会, 医薬品研究, 40, 848-852 (2009)
3. T. Sakamoto, A. Portieri, P.F. Taday, Y. Takada, D. Sasakura, K. Aida, T. Matsubara, T. Miura, T. Terahara, D.D. Arnone, T. Kawanishi, Y. Hiyama, Detection of tulobuterol crystal in transdermal patches using terahertz pulsed spectroscopy and imaging, *Pharmazie*, 64, 361-365 (2009)
4. T. Sakamoto, T. Tanabe, T. Sasaki, Y. Oyama, J. Nishizawa, T. Kawanishi, Y. Hiyama, Chiral analysis of re-crystallized mixtures of D-, L-amino acid using terahertz spectroscopy, *Malaysian J. Chem.*, 11, 88-93 (2009)

口頭発表

1. Yukio Hiyama, Quality Topics Q-IWG: Quality Implementation Working Group, ICH Tokyo Symposium 2009
2. Yukio Hiyama Global Challenges – Japan and beyond, PQLI-Global Realisation and Implementation of the ICH Quality Vision, ISPE, October 1, 2009(Strasbourg)
3. 檜山行雄, “ICH Q8 「製剤開発」, Q9 「品質リスクマネジメント」, Q 10 「医薬品品質システム」の背景など”, 日本PDA製薬学会 教育コース 「ICH Q トリオの内容解説」平成21年12月8日 KFC ホール 東京都墨田区
4. 坂本知昭, A. Portieri, 笹倉大督, 松原智之, 三浦 剛, P.F. Taday, D.D. Arnone, 川西 徹, 檜山行雄, テラヘルツ波を用いた医薬品評価技術の開発に関する研究 II. テラヘルツパルス分光イメージング技術を用いた市販錠剤コーティングの解析, 第70回分析化学討論会, 2009年5月(和歌山市)
5. 坂本知昭, 田邊匡生, 佐々木哲朗, 小山 裕, 西澤潤一, 川西 徹, 檜山行雄, テラヘルツ波を用いた医薬品の機能性・品質評価手法の開発 I 結晶作製条件とテラヘルツスペクトル, 日本薬剤学会第24年会, 2009年5月(静岡市)
6. 中山幸治, 坂本知昭, 檜山行雄, 笹倉大督, Global Spectroscopy の固形製剤評価への提案, 日本薬剤学会第24年会, 2009年5月(静岡市)
7. T. Sakamoto, T. Tanabe, T. Sasaki, Y. Oyama, J. Nishizawa, T. Kawanishi, Y. Hiyama, Chiral analysis of amino acids using terahertz spectroscopy, 10th Asian Conference on Analytical Science, 2009. 8 (Kuala Lumpur, Malaysia)
8. 坂本知昭, 田邊匡生, 佐々木哲朗, 小山 裕, 西澤潤一, 川西 徹, 檜山行雄, テラヘルツ波を用いた医薬品評価技術の開発に関する研究 III.

構造異性とテラヘルツスペクトル, 日本分析化学会第58年会, 2009年9月(札幌市)

9. T. Sakamoto, A. Portieri, D. Sasakura, T. Matsubara, T. Miura, P.F. Taday, D.D. Arnone, T. Kawanishi, Y. Hiyama, Coating analysis of film- and entero-coated tablets using terahertz pulsed imaging, Annual Meeting of Eastern Analytical Symposium (EAS2009), 2009.11 (Somerset, NJ, USA)
 10. 坂本知昭, 中山幸治, 檜山行雄, 笹倉大督, 遠赤外・テラヘルツ波及び近赤外波を用いた打錠プロセスの異なる錠剤の分光学的特性の解析, 第26回製剤と粒子設計シンポジウム, 2009.11(広島市)
 11. T. Sakamoto, A. Portieri, D. Sasakura, T. Matsubara, T. Miura, P.F. Taday, D.D. Arnone, T. Kawanishi, Y. Hiyama, Coating evaluation of commercial tablets using Terahertz Pulsed Spectroscopy and Imaging, Terahertz technology Forum, 2009. 12, (Osaka, Japan)
 12. 坂本知昭, 中山幸治, 笹倉大督, 川西 徹, 檜山行雄, 製錠プロセス理解のためのテラヘルツ分光法の適用性に関する研究 異なる製錠プロセスとテラヘルツ吸収, 日本薬学会第130年会, 2010年3月(岡山市)
- H. 知的財産件の出願・登録状況
なし。

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）
医薬品の国際調和された品質管理監督システムの我が国への導入に際しての最適化に関する研究

平成21年度 分担研究報告書

包括的医薬品品質管理監督システムに関する研究

分担研究者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 檜山 行雄

平成20年6月に、医薬品品質システム（ICH Q10）ガイドラインが、委託・受託の項目を増強し最終合意され、我が国においては平成22年2月に厚生労働省より通知された。このガイドラインと我が国における製造販売業者の品質管理に関する責任要件（GQP）との対比を行ったところ、GQP およびその他の要件を合わせると、ほぼICHQ10の要素を網羅していることが再認識された。Q10では、任意とされるマネジメントレビュー、委受託の契約などが、日本国内では法的な要件であることが認識されていた。厚生労働省の行ったパブリックコメントへの意見、他の広報活動において出された意見には、『Q10における上級経営陣の役割とGQP省令の要件との関連が理解しにくい』というものが見られた。これは、企業内の研究開発部門と生産部門、あるいは企業間（例えば原薬メーカーと製剤メーカー）の業務連携における問題を想起させる。ICHQ10ガイドラインの有用性を広めるためには企業内の部門間の調整・橋渡しをすべき上級経営陣への働きかけが鍵となることが示唆された。従って、経営陣の責任に対する理解を深め、Q10の国内導入を進めるためには品質関連担当者だけでなく企業の経営層に対する広報活動も必要であると結論した。

又、変更管理システムガイドライン案に寄せられた意見を参考に修正を行った。

研究協力者

（ICH Q10の国内導入）

浅田隆太（医薬品医療機器総合機構）、木納康博（医薬品医療機器総合機構）、清原孝雄（医薬品医療機器総合機構）、坂本知昭（国立衛研）

（変更管理システムガイドライン）

秋元雅裕（東レ）、今村雅志（富山化学）、伊井義則（小野薬品）、石川茂行（田辺三菱製薬）、小出達夫（国立衛研）、只木晋一（埼玉衛研）、生藤正敏（参天製薬）、井出貴人（持田製薬工場）、今井昭生（エーザイ）、小山靖人（塩野義製薬）、坂本知昭（国立衛研）、斉藤泉（塩野義製薬）、石井勇司（静岡県）、渡辺恵市郎（日揮）

A. 研究目的

医薬品規制国際調和専門家会議 (ICH) (参考文献1) において合意された「医薬品品質システム」(Q10) ガイドラインの日本国内への導入のため、国内規制体系における具体的課題を検討した上で必要な指針を作成し、国際調和をされた医薬品品質管理監督システムの国内導入の最適化に貢献する。

B. 研究方法

B-1 ICH Q10 の国際的な導入と ICHQIWG における議論からの検討

2008 年から開始された ICHQ8, Q9, Q10 実践作業部会における Pharmaceutical Quality System (PQS) テーマにおける議論を通じ、国際的な課題を抽出・検討をする。

B-2 ICH Q10 の国内導入に関する問題

ICHQ10 医薬品品質システムガイドラインは22年2月19日に厚生労働省より通知された。通知と同時に公表されたパブリックコメント及びその回答から課題を選び、又、学会・講演会などにおける質疑から問題点を考察する。

B-3 変更管理システムガイドライン案の修正

20 年度に決めた修正方針に基づき研究班として最終のものとする。

C. 研究結果

C-1 ICHQ10 の国際的な導入と ICHQIWG における議論

2008 年米国ポートランド会議から開始された QIWG は製剤開発(Q8)、品質リスクマネジメント(Q9)及び医薬品品質システム(Q10)の各ガイドラインの系統的な調和された導入を狙い活動を開始した。Quality by Design, PQS、および Knowledge Management (知識管理)の3つのテーマにわけ議論が行われ、40以上のQ&A(参考文献1のICHサイト)が発行され、

又、Q-IWG による教育資料が作成された(参考文献2)。教育資料はリアルタイムリリース試験などを含んだ Enhanced Approach の事例を基にしており、Q&A の多くが Enhanced Approach に関するものとなっている。PQS 及び知識管理の Q&A の仮翻訳を添付資料1に示す。

医薬品品質システムについては、その実施の利点として以下の7点を Q&A で挙げている。

- ・ 科学とリスクに基づく承認後プロセスを通じた継続的改善の促進による製造工程の頑健性の促進
 - ・ 地域間における国際的な薬事環境の一貫性
 - ・ システム、プロセス、組織及び経営陣の責任の透明性の実現
 - ・ 製品ライフサイクルを通しての品質システムの適用のより明確な理解
 - ・ 製品欠陥のリスクと苦情及び回収の発生率の更なる低減、ひいては医薬品の一貫性と患者への安定供給のより大きな保証
 - ・ 製造プロセスの稼働性能の向上
 - ・ 企業と規制当局間の相互理解の促進、及び企業と規制当局の資源利用の最適化推進の機会の提供、ならびに、製造業者側と規制当局側の製品品質に対する信頼度の向上
 - ・ 規制当局からの信頼を構築する GMP 適合性の向上とその結果として査察時間の短縮
- 「知識管理」は Q10 において「製品、製造プロセス及び構成資材の情報を獲得、分析、保管及び伝播するための体系的取り組み」と定義され、Q&A においては「知識管理は新しい概念ではない。開発手法にかかわらず常に重要なものである。Q10 で知識管理を強調しているのは、適切な取り組みにより生み出される、より複雑な情報を製品ライフサイクル中に取得、管理及び共有することが必要だからである。品質リスクマネジメントとあわせれば、知識管理により過去の知識(他の類似製品から得られたものも含む)、デザインスペースの開発、管理戦略、技

術移転及び継続的改善といった概念の利用を、製品ライフサイクルを通じて促進することが可能となる。」との記述があり、知識管理に求める機能・利点を明確に説明している。さらに Q&A には「規制当局は、査察中に形式化された知識管理アプローチの閲覧を要求しない。形式化された知識管理システムに関する付加的な規制要件はない。しかし異なるプロセスやシステムに由来する知識が適切に活用されることが期待される。」としている。これらに関連し、医薬品品質システムの Q&A に中で「医薬品開発情報（例えば、デザインスペース、ケモメトリクスモデル、リスクマネジメントの補足情報）は、開発場所において閲覧できる。重要工程パラメータ及び重要品質特性の選択根拠を含む、製造工程及び管理戦略の根拠を確実に理解するために有用な医薬品開発情報は、製造所において閲覧できるようにすべきである。生産部門への技術移転を確実に成功させるには、医薬品開発部門と医薬品製造部門との間の科学に基づいた協力及び知識の共有が不可欠である。」と医薬品の製造における知識管理の重要性を特記している。このように、知識管理のシステム化は規制要件とはしないものの、真剣な知識管理への取り組みを強く期待している。

Q10 ガイドライン及び Q&A によって、ICH は医薬品品質システムの各製薬企業での導入を強く推奨している。ただ、上記のような概念的な記述が多く、具体的な例、課題の掘り下げはあまりみられず、一般論にとどまっている印象がある。

C-2 ICH Q10 の国内導入に関する問題点

我が国では、医薬品品質システムガイドラインは平成 22 年 2 月に厚生労働省から通知をされた。その通知を添付資料 2 に示す。期待どおり、Q10 ガイドラインの 1.1 にある原則のひとつ：「ICH Q10 は、現行の規制要件を越えて新たな期待を創出する意図はない。従って、現行

の GMP 要件に付加的な ICH Q10 の内容は任意である。」は「ICH Q10 は、現行の規制要件を越えて新たな期待を創出する意図はない。従って、現行の GMP 要件および医薬品 GQP に付加的な ICH Q10 の内容は任意である。」と読みかえねばならないことを通知は明示した。（GQP 省令：「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令」）

同時に公表されたパブリックコメントに寄せられた意見とその回答を添付資料 3 に示す。この中で、企業内あるいは企業間の役割分担を具体的に規定することを求めるような意見が多く出された（パブリックコメント番号 18, 19, 27, 33, 34）。特に日本の GMP、GQP に規定されている管理者と上級経営陣の関係についての意見が目をつけた。33 では「上級経営陣とは、「5. 用語」において定義しているように、企業又は製造所に対して、その企業又は製造所の資源を動員する責任と権限を持ち、最高レベルで指揮及び管理する者である。一方、総括製造販売責任者とは、品質管理及び製造販売後安全管理を行う者であり、その業務として、品質保証責任者からの報告等に基づき、所要の処置を決定し、その実施を品質保証部門その他品質管理業務に関係する部門又は責任者に指示することがある。したがって、総括製造販売責任者は、上級経営陣により任命される職責の 1 つであり、上級経営陣と同等の立場を有する、又は上級経営陣に含まれることもある。」としている。上級経営陣と日本の責任者の関係を一対一に規定しない立場を回答の中で示した。

フランスでの ISPE 会議、日本 PDA 製薬学会などにおいて本研究の成果を発表し、参加者からの意見を集めた。

欧州の会議においては、欧州規制当局から「日本は Marketing Authorisation Holder の品質管理責任を GQP という規制にしているのは重要点である。それを基にすれば Q10 の実施は他

の ICH 地域よりも導入のハードルは低いのではないか」というコメントが出された。

国内の広報活動において出された意見には、『Q10 における上級経営陣の役割が GQP 省令の要件との関連が理解しにくい』、『Q10 に述べられる経営陣の責任は、日本においては、事業所単位でしか求められないのではないか』といった実施・導入に悲観的なものが見られた。(添付資料 4)

C-3 変更管理システムガイドラインの修正

平成 20 年度厚生労働科学研究において決めたガイドライン修正方針に基づき修正した。主な修正論点を以下に示す。

1. 現ドラフトの基本的な構成は変更しない。すなわち、設計品質と製造品質の概念をもとに、継続的改善の促進を可能とする GMP における変更管理の考え方を提示することを目的とし、承認書の一変と軽微変更届の手続きと区別する方針は維持した。

2. パブリックコメントを参考に、以下に列挙する方針に基づき、内容の補足および明瞭化を行った。

(1) 設計品質と製造品質は、ICH Q6 の概念と比較的よく整合していること、および Quality by Design を想起させることも期待できるため、設計品質と製造品質に関して、用語説明を補足した。

(2) Q9 の考え方を基本としているが、リスクマネジメントに関わる表現の一部がガイドラインと整合していないとの指摘を受け入れ、修正した。

(3) 「変更が品質におよぼす影響の度合いを評価する」「変更実施後の検証」など、変更可否変更実施後の評価に関する記述(6項)について、より明瞭な記述となるように表現を再考するとともに、具体的例示の追加あるいは既存記載内容の削除なども含め修正した。

(4) 当ガイドライン案作成時点では、ドラフ

ト段階のQ10の内容を先取りしたが、通知されたQ10の内容は変更管理システムに関する部分は修正はされておらず、Q10通知による当ガイドラインの修正は必要ないと判断した。研究班としてのガイドラインを添付資料5に示した。

D. 考察

日本においてQ10ガイドラインの導入に際し課題となるのがGQP省令との関係である。この省令は医薬品工場ごとのGMPでは包含されていない、製薬企業(製造販売業者)へ対する品質管理基準であり、以前から認識されていたように、Q10ガイドラインの少なくない部分と重複がある。このためか、Q10のパブリックコメントにはGQPとの関連についての質問・意見が多く出された。意見の中にはGQP・GMP省令の中で規定されている管理者とQ10で記述されている管理者、経営者の関係を一対一に決めて欲しいという趣旨のものが多く見られた。企業の事情・組織は様々であろうから一律に決めることには無理があり、又、その必要性も無いという認識が通知の作成段階においてなされたものと推察される。

Q10と日本のGMP・GQP規制との関連は、『日本の省令の主語、「業者」をQ10の「上級経営陣」に読み替えること』によって良く理解できるものと思われる。「業者」の本質は「上級経営陣」によって指揮をされた会社であるため、ほとんどの場合、この読み替えが有効であると考えられる。

研修会の意見(添付資料4)からは、Q10の趣旨は理解できるものの、事業所単位の導入にとどまるという懸念がうかがえる。これは会社の部門間の調整に課題・困難を感じているのではないだろうか。

知識管理への真剣な取り組みが期待されている根源には研究開発部門と生産部門の連携は重要であるものの、連携が有効に機能しないことが見られるからであろう。では、なぜ技術移

転など部門間における連携がいつも課題として挙げられ続けるのであろうか？ 推測の域を出ないが、『製剤研究開発部門の機能は開発行為であり、生産部門の機能は生産行為である。それぞれが自らの機能を果たすことだけに集中するのであれば、知識管理そのものはどちらの部門の責任とも自然には答えが出ない。』というような状況が考えられる。では、知識管理を誰がどのように行うべきか。企業形態によって答えは異なるだろうが、部門間の連携の推進の責任はそれぞれ部門の中に期待するのではなく複数の部門を経営統括する上級経営陣の関与が必要であるように思われる。

医薬品品質システムの導入是非の決定および知識管理の取り組みの推進の重要な鍵を握っているのは開発部門でも生産部門でもなく企業統括機能のように思われる。従って Q10 ガイドラインが通知された機をとらえ経営陣への啓蒙活動あるいは意識調査を行う意義があると考えられる。

ICH からの推奨においては、具体的な例、課題の掘り下げはあまりみられず、一般論にとどまっている印象がある。推進そのものは経営陣の主導力に依るとしても、知識管理の機能を担うべき人員・部署の適格性の考察は組織形態に依存せず必要と考えこれを今後の検討課題としたい。

日本においては、欧米では枠組みのない製薬企業本社機能（製造販売業者）に対して品質管理関連の査察（GQP 調査）権を日本では行政側が保有していることをテコに医薬品品質システムの有効な導入という切り口の検討も必要と思われる。

Q10、パブコメ回答、ICHQIWG の Q&A を読み合わせれば、構築すべき医薬品品質システムの全体像は理解できるものと思われる。しかし、これは ICH ガイドライン作成に係わった者

の解釈かもしれない。今年度の検討により浮かび上がった問題点の解決の助けとなるような啓蒙活動により重点を置くべきかと考える。

変更管理システムガイドライン案作成時点では、ドラフト段階の Q10 の内容を先取りしたが、通知された Q10 の内容は変更管理システムに関する部分は大きく修正はされておらず、Q10 通知による修正は必要ないとした。Q10 においては、変更マネジメントはリスクマネジメントと並び達成のための手法として捉えられている。変更管理システムが扱う GMP の変更管理システムは医薬品品質システムの中で整合良く取り込まねばならない。

E. まとめ

変更管理システムガイドライン案に寄せられた意見を参考にし、修正を行った。医薬品品質システムの導入に関する検討を ICH 及び国内活動を通じ行った。その結果、経営陣の責任に対する理解を深め、Q10 の国内導入を進めるためには品質関連担当者だけではなく企業の経営層に対する広報活動も必要であると結論した。

参考文献

1. 医薬品規制国際調和専門家会議 (ICH)
The International Conference on
Harmonisation of Technical Requirements for
Registration of Pharmaceuticals for Human
Use (ICH)
ICH サイト
<http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>
総合機構サイト
http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html
2. 檜山行雄、(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) 医薬品の製造開発から市販後に及ぶ品質確保と改善に関する研究、平成 21 年度 分担研究報告書、製剤の開

発・製造情報に関する研究

又、ICHの教育資料は完成次第公表される。

添付資料

- 1 品質システムおよび知識管理に関する ICH Q-IWGによるQ&A参考翻訳付き
- 2 医薬品品質システムガイドライン Q10 通知
- 3 Q10パブリックコメント
- 4 日本PDA製薬学会研修会質問票
- 5 変更管理システムガイドライン

G. 研究発表

(口頭発表)

1. Yukio Hiyama, Quality Topics Q-IWG: Quality Implementation Working Group, ICH Tokyo Symposium 2009
2. Yukio Hiyama Global Challenges - Japan and beyond, PQLI-Global Realisation and Implementation of the ICH Quality Vision, ISPE, October 1, 2009 (Strasbourg)
3. 檜山行雄, "ICH Q8「製剤開発」, Q9「品質リスクマネジメント」, Q10「医薬品品質システム」の背景など", 日本PDA製薬学会 教育コース「ICH Qトリオの内容解説」平成21年12月8日 KFCホール 東京都墨田区

(誌上発表)

1. 檜山行雄 ICHガイドライン(Q8, Q9, Q10)の実践の展望について, 薬剤学 69(3) 210-216 (2009)
2. 檜山行雄, 品質に関するトピックに動向, Q-IWG:品質実施作業部会, 医薬品研究, 40, 848-852 (2009)

H. 知的財産件の出願・登録状況

なし。

- 1.1 For general clarifications
 - 1.1 一般的な説明のために
- 2. QUALITY BY DESIGN TOPICS
 - 2. クオリティ・バイ・デザインに関連する項目
 - 2.1 Design Space
 - 2.1 デザインスペース
 - 2.2 Real Time Release Testing
 - 2.2 リアルタイムリリース試験
 - 2.3 Control Strategy
 - 2.3 管理戦略

3. PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM

3. 医薬品品質システム

承認日	質問	回答
1 2009年 4月	What are the benefits of implementing a Pharmaceutical Quality System (in accordance with ICH Q10)? (ICH Q10 に準拠して) 医薬品品質システムを実施した場合にどのような利点があるか？	<p>The benefits are:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Facilitated robustness of the manufacturing process, through facilitation of continual improvement through science and risk-based post approval change processes; • Consistency in the global pharmaceutical environment across regions; • Enable transparency of systems, processes, organisational and management responsibility; • Clearer understanding of the application of a Quality System throughout product lifecycle; • Further reducing risk of product failure and incidence of complaints and recalls thereby providing greater assurance of pharmaceutical product consistency and

医薬品システム及び知識管理に関する ICHQ-IWG による Q&A および参考訳（正式訳ではない）

2	2009年 4月	How does a company demonstrate implementation of PQS in accordance with	<p>availability (supply) to the patient;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Better process performance; • Opportunity to increase understanding between industry and regulators and more optimal use of industry and regulatory resources. Enhance manufacturer's and regulators' confidence in product quality; • Increased compliance with GMPs, which builds confidence in the regulators and may result in shorter inspections. <p>利点は以下の通りである：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 科学とリスクに基づく承認後プロセスを通じた継続的改善の促進による製造工程の頑健性の促進 • 地域間における国際的な薬事環境の一貫性 • システム、プロセス、組織及び経営陣の責任の透明性の実現 • 製品ライフサイクルを通しての品質システムの適用のより明確な理解 • 製品欠陥のリスクと苦情及び回収の発生率の更なる低減、ひいては医薬品の一貫性と患者への安定供給のより大きな保証 • 製造プロセスの稼働性能の向上 • 企業と規制当局間の相互理解の促進、及び企業と規制当局の資源利用の最適化 <p>推進の機会の提供、ならびに、製造業者側と規制当局側の製品品質に対する信頼度の向上</p> <ul style="list-style-type: none"> • 規制当局からの信頼を構築する GMP 適合性の向上とその結果として査察時間の短縮
		When implemented, a company will demonstrate the use of an effective PQS through its documentation (e.g., policies, standards), its processes, its training/qualification its	