

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22年度総括・分担研究報告書

研究代表者 檜山 行雄

平成23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 13
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 21
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 22 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 檜山 行雄

医薬品品質システムの研究では、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。この結果を踏まえ、本 22 年度は製薬企業の経営陣の意思を直接調べるために、日本製薬工業協会の協力のもと、アンケート調査を行なった。ICHQ10 の実践導入に関する段階として：1 医薬品品質システムそのものに対する理解不足の段階、2 企業の一部で医薬品品質システムが導入されているものの全社的な導入には至っていない段階、3 全社規模の医薬品品質システムがすでに動いている段階に分類して解析した。1 に対しては『品質システム』の概念に関する教育が、2 に対しては、既存の業務体系からの変更がハードルになると思われ、上級経営陣のイニシアチブが必要である。すでに 3 に達している段階では、上級経営陣への報告・提案の効率化が必要であろう。又、企業間の状況の差が大きいと、一つのあり方を示すことは困難であるので、現在の業務体系を良く企業内で相互に理解した上で、効果的な品質システム構築が望まれる。これらの解析から、医薬品品質システムの導入に関する、さらなる広報・教育活動が必要であると結論した。又、平成 16 - 17 年度に本研究分担者らがまとめた医薬品・医薬部外品（製剤）GMP 指針（平成 18 年事務連絡）と PICS の GMP ガイドラインのギャップ分析を行った。内容に関するギャップは無かったものの、我が国の GMP 省令、通知、関連 GMP ガイドラインが系統的ではないことが指摘され、医薬品品質システムの重要要素であるガイドラインの整備の必要性が強く認識された。

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、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工程から得られる造粒物について、近赤外、中赤外及び遠赤外/テラヘルツ領域の電磁波を用いて測定を行った。これらの結果の振動分光学的解析により、湿式造粒工程において主薬成分と添加剤間に相互作用が形成されていることが明らかとなった。本研究により、今まで経験則に基づき管理されていた造粒物の品質特性について、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の構築に貢献可能な分析手法が提案できるものと考えられた。

分担研究者

坂本知昭（国立医薬品食品衛生研究所）

A. 研究目的

医薬品品質システムの研究では、医薬品規制国際調和専門家会議（ICH EWG）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の作成をし、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。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。同時に公表された意見公募には、『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』というものが見られ、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。昨年度の検討から、製薬企業の経営陣の意思を直接調べる必要を認識し、アンケート調査を行なった。

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。特に製造プロセスに起因する製剤中の物理化学的状態の違い及び変化は構成成分間の相互作用など製剤の安定性にも関連する重要な品質特性に影響を与えるため重要な品質管理パラメータの1つであると考えられる。本研究では、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、有機分子の骨格振動以外の独立した高周波数帯域の振動情報が検出可能なNIR領域において、特に有機分子の配置構造の変化などにより引き起こされる振動の変化を鋭敏に反映する基準振動の結合音領域に着目して工程由来の中間製造物の品質特性の違いについて分子レベルでの解明を試みた。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ケンブリッジ大学、英国TeraView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貢献できる。

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ICHQ8, Q9, Q10実践作業部会（Q-IWG）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。又、2010年欧米日の順にQ-IWG主催で開催された教育研修会の講演・議論内容を精査する。さらに、欧州の審査官、査察官会議にオブザーバー参加をし、欧州の意見を参考に考察する。

B-2 ICH Q10の国内導入に関する問題

製薬企業の経営陣の認識・意思を直接調査するため、日本製薬工業協会の理事会および品質委員会の協力を得て経営陣向けのアンケート調査を行う。又、国内学会による、ICHQ10に関する検討、調査結果を考察の対象とする。

B-3 医薬品・医薬部外品（製剤）GMP指針とPIC/S-GMPとのギャップ分析（ギャップ分析）

当研究班は、医薬品・医薬部外品（製剤）GMP指針（平成18年事務連絡；以下、GMP指針）をまとめたグループであることから、GMP指

針を対象にギャップ分析を分担した。対象文書には、GMP 指針の前身である医薬品製剤 GMP ガイドライン(平成 16 年度厚生労働科学研究)、ならびに医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理基準(平成 17 年度厚生労働科学研究)も含めた。

B.4. モデル造粒末の調製

主薬成分としてテオフィリン(10w/w%)、賦形剤として乳糖一水和物(約50w/w%)及び結合剤としてヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L、約2%)を含む処方において、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。

また、構成成分間における相互作用を調べるためにテオフィリンとHPC-L、乳糖一水和物とHPC-L、及びテオフィリンと乳糖一水和物の組み合わせにおいて、総量が10g程度となるようにそれぞれの化合物を処方比率と同比率で加えて混合した。混合物の一部(約1g)を乾式混合末試料として採取し、残りの混合末に水を計約3.5 ml加え、小型ミルを用いて良く攪拌して造粒物を調製した。造粒過程の終末は、直径2~3 mm程の造粒末が全体に認められた時点とした。

これらの製錠プロセスによって得られた混合末又は造粒末についてNIR分光器、減衰全反射測定装置付属中赤外(ATR-MIR)分光器、ならびにテラヘルツ分光器を用いて測定した。

NIR領域の測定はMPAフーリエ変換形NIR分光器(ブルカー・オブティクス社製)を用いて行った。試料をMPA FT-NIR専用ガラスバイアルに入れ、拡散反射モードで測定を行った。測定条件は、測定波数範囲、分解能及び積算回数はそれぞれ $12000\text{ cm}^{-1}\sim 4000\text{ cm}^{-1}$ 、 2 cm^{-1} 及び128回に設定した。中赤外(MIR)領域及び遠赤外(FIR)／テラヘルツ領域の測定はFT-IR 6300フーリエ変換形赤外分光器(日本分光社製)を用いて行った。MIR測定では、減衰全反射(ATR)モードで測定を行った。測定条件は、波数測定範囲、分解能及び積算回数

はそれぞれ $4000\text{ cm}^{-1}\sim 400\text{ cm}^{-1}$ 、 4 cm^{-1} 及び64回に設定した。FIR／テラヘルツ測定では、透過モードにて測定を行った。測定条件は、波数測定範囲、分解能及び積算回数はそれぞれ $220\text{ cm}^{-1}\sim 30\text{ cm}^{-1}$ 、 4 cm^{-1} 及び512回に設定した。

それぞれの装置から得たデータは OPUS 6.5 ソフトウェア(ブルカー・オブティクス社製)を用いて、スペクトル処理等を行った。

C. 研究結果

C-1 ICHQ10の国際的な導入とICHQIWGにおける議論

2010年に行われたQ-IWGによる研修は、ICHQ8Q9Q10の相乗効果についての導入講演に続き、開発事例、審査における留意点、製造および品質システム、GMP査察の4つの主講演とデザインスペース、管理戦略、品質システム、リスクマネジメントの4つの分科会から構成された。このうち『製造および品質システム』の講演、『品質システム』と『リスクマネジメント』のふたつの分科会が医薬品品質システムの課題を主に取り上げた。

『品質システム』の分科会では経営陣の参加、品質リスクマネジメントおよび知識管理、ライフサイクルの取り組みといったICHQ10ガイドラインに推奨されている品質向上のための主要論点が説明された。経営陣の役割とし、品質システムへの資源の配分、品質システムの重要性のコミュニケーション、開発・生産・品質保証など関連機能・組織の連携を上げた。開発事例からリスクマネジメントの適用、および開発情報を生産組織へ提供する知識管理についてマネジメントレビューを行うことの重要性を強調した。品質システムは、組織の目的、大きさ、複雑度に見合ったものであるべきことと日々の実務に密接につながったものでなくてはならないことを注意した。分科会議論の論点としては、経験不足、既存のシステムの変更が上位に顔を出した。さらに、上級経営陣の役割、品質照査

を意味のあるものにする、システム構築前の業務理解、審査官と査察官の連携なども課題とされた。

22年11月にロンドンで開催された欧州医薬品庁の審査官、査察官会議にオブザーバー参加した。

欧州のGMPガイドラインの改訂作業が査察官会議において議論された。EUGMPガイドラインの構成にGMP関連のパートを新たに設け、ICHのQ9品質リスクマネジメントとQ10医薬品品質システムを収載する方針を確認した。その一方で、GMPガイドライン本体(PartI)にQ10の要点を盛り込むように改訂作業中であった。ICHQ10全体、特に製剤開発など研究開発の領域についての導入は任意であるもののGMPに関係するところは要件とする方向であるという結論であった。

C-2 ICH Q10の国内導入に関する問題点

C-2.1 Q10ガイドラインに関する経営陣向けのアンケート(経営陣アンケート)

昨年度の検討に基づきQ10ガイドラインが企業にどのように認識されているかが鍵であると考え、経営陣に対するアンケートを実施した。アンケートの依頼文の中で、『経営陣』を『医薬品品質システムが包含する製品開発、製造、品質保証、薬事の各業務領域の代表の経営陣の方々(製剤研究所長、製造本部長、品質保証本部長など担当役員クラス以上)とそれら業務領域を統括される上級経営陣の方々』と説明を交え定義づけした。アンケートの構成は、回答者の属性、ICHQ10ガイドラインの認知・導入の程度、ガイドラインモデルの導入の範囲、導入予定の(した)システム的全社との関係、導入に際しての課題、ガイドライン導入のメリット、ICH Q10ガイドラインの記述および教育研修、厚労省・製薬協・その他関係団体の取り組み、自由意見とした。

以下に集計の概略を述べる

(回答者の属性など)

38社から68の回答を受けた。11社が複数の専門・役割からの回答をし、4人、5人からの回答を寄せた会社はそれぞれ1社あった。専門・役割の内訳は品質保証が27、複数機能の統括が15、生産が10、その他が8、薬事担当が6、製剤開発が1であり、ほとんどが新薬メーカーであった。その他と答えた方の多くは総括製造販売責任者であった。

規模では2千人から1万人までに75%が入るものの、3万人以上が18%の7社あった。企業の統括中心地として5社が欧州、3社が米国、その他は日本であった。又、回答者の全員が日本勤務であった。

(認知度・導入度) 導入中・計画中が70%あるものの、これから考える・導入を考えないとしたものも18%あった。導入の範囲としてはQ10モデル全体を導入するとした回答が68%あったのに対し、全社で導入とした回答は54%にとどまった。

(課題：国内規制との関連) 国内規制との調整が必要とした回答は、GQP、ISO9001との調整を言及している。(無駄な)重複業務をしないための調整が必要との回答もあった。GQPはQ10の重要な役割を果たすとの意見もあり、調整についての意見は分かれるものの調整の必要は無いとも回答が比較的多い。

(課題：上級経営陣の関与について) 上級経営陣の関与そのものが困難であるとした回答と関与の手法を課題についての回答に分かれた。関与が困難とした中には、部署ごとの認識の差と経営陣への教育を課題としていた。医薬品だけではなく、化学、食品の事業も行っている会社の回答ではISO9000の適用をすでに行っているため、Q10の導入にあまり困難を感じていない回答が見受けられた。これらの会社は3以上の回答を寄せている。

(知識管理) 意義は大いにあるとしつつも具体

的には課題が多いとする回答が大勢であった。

(Q10に関する広報活動) 一部に ICH の教育研修会を引用し、積極的に広報活動がされているという評価はあるものの、全体には広報活動が足りないという意見が多かった。

(自由意見) 他社の状況を知りたいという要望が最も多かった。

C-2.2 日本 PDA 製薬学会関西勉強会セミナー

平成 22 年 4 月に開催された表記セミナーに参加し、ICHQ10 に関連する GMP 管理者および経営陣の役割についての当該勉強会の検討・講演内容を精査した。

関西勉強会検討グループの講演 4 題からは：『「管理者の GMP 教育」について、「どのようなアプローチをしたら良いかイメージがわからない」あるいは、管理者に「何を、どのレベルまで求めるか？」という観点で、企業間の状況の差が大き過ぎ、一つのあり方を示すことが極めて困難であった。一方、経営陣の品質経営の理解不足あるいは品質システムの不備が、企業存続を決定づけるようになってきた。また、管理者の GMP の知識不足、判断ミスで回収あるいは品質事故に至る事例も見られる。

グローバリズムが持つ一つの側面は、優れた技術力と巨額な研究開発費を背景に新薬を開発し続けるメガファーマと同様のレベルで、既存医薬品の製造を行うその他企業でも、医薬品の品質マネジメントが要求されることである。すなわち、企業間競争の重要な要素として、質の高い品質システムの理念がその重みを増してくるのである。

管理者の GMP 教育システムは、管理者の主体性を尊重する仕組みを工夫しながらも、偏らず、バランスの取れた管理者を育成するために、管理者の教育実効性評価や指導に対する上級経営陣の関与が、重要な要素となってきた。これらの上級経営陣の積極的関与が、優れた管理者を育て、その管理者が、さらに成熟した

PQS の構築を成功へと導く。優れた PQS の構築と優れた管理者の育成は、表裏一体の関係にあり、改善のスパイラルを強力に推進する。管理者の教育に関して上級経営陣の果たすべき役割は大きい。』

というメッセージが出された。

当該学会では関連する検討を公表し、上級経営陣への報告システムの構築についての以下のような実際的な推奨を上げている。

『①上級経営陣への定期的な報告：一般的に考えられるのは経営会議などで、GMP にかかわる問題点を報告する場を設けることである。②上級経営陣への報告形式：上級経営陣は、GMP 以外のさまざまな問題に直面している。報告では上級経営陣にとって何がリスクかを明確にし、重大性を評価して、簡潔に行う。報告内容は、簡潔な文書としても提出すべきである。③具体的対応策の提案：管理者は問題点を報告するだけでなく、具体的施策を提案し、判断事由を示すべきである。④選択肢の幅の提示：上級経営陣への報告では、懸念事項や、提案した対応策の前提を明確にすべきである。管理者の間で当該問題の対応について議論した過程を簡潔に報告し、提言に対する選択肢の幅を示すべきである。⑤近い将来を見据えた提言：GMP に関わる法規制および業界の動向を基に、企業として対応すべき課題を明確にし、問題の発生を未然に防止することが必要である。⑥行動計画の策定：管理者は上級経営陣からの指示を具現化するために、行動計画を策定すべきである。また、行動計画を上級経営陣ならびに関連する部署に明確にするとともに、確実に実行し、定期的に進捗を報告することが必要である。その進捗に対する責任は、管理者が負うべきである。⑦GMP 情報の収集と分析システムの構築：管理者は、製造所内の PQS の課題や、企業／製造所を取り巻く GMP 環境の変化の情報を的確に収集し、把握できるシステムを構築すべきである。また、その情報を分析し「何をなすべきか？」

ということを、上級経営陣に提言し、担当部門内で対応の準備を進めるべきである。

以上のように、重要なことは、システムとして構築され、正しい情報がタイムリーに関係者に流れ、上級経営陣だけでなく、各責任者が適切な判断を下せるようにすることである。』

又、経営陣のための教材として ICH Q10、ISO の品質マネジメントに加え、FDA の警告文書を事例研究の好例として以下のように取り上げている。

『ここで紹介する教材あるいは事例は、上級経営陣の定期的教育に関わるものである。これらの教育資料の作成は、GMP の教育担当者あるいは品質保証に関わる管理者が事例などを集め、管理者が経営的視点から問題点を明確にすべきである。場合によっては、上級経営陣の中に実施責任に関わる者を定め、管理者はその責任者と相談し、方向性を模索することになる。教材としては次の資料などが考えられる。

- ・ICH Q10、品質マネジメント (GMP、ISO)
- ・FDA の警告書など

FDA の警告書は特に有用な資料である。警告書の中で、経営判断に関する指摘事項あるいは GMP 違反で Consent Decree (同意判決) に至った事例などを教材として、上級経営陣に何が問題であったかなどを明確にすべきである。特に、米国で起きた Consent Decree の事例は、上級経営陣が、GMP に関わる投資あるいは資源配分などを判断する上で参考になる。』

C-2.3 製剤機械技術研究会の PAT 委員会アンケート

実務担当者を対象に ICHQ10 導入に関するアンケートを 2010 年 9 月から 10 月に行った。27 の回答が寄せられた。Q10 ガイドラインの理解と導入に関しては、理解できていない (30%強)、理解できたがまだ導入していない (30%弱) と未導入が 60%を超え、理解しており取り入れているとした回答は 10%強であった。Q10 が理解でき

ない点としては品質システムと従来の方法との違い (約 90%)、ガイドラインで例示されている具体的な手法 (60%)。経営陣の理解度と関与 (マネジメントレビュー) については、理解しているがマネジメントレビューはされていない (42%)、理解されていない (23%) に対し経営会議などで医薬品品質システムのマネジメントレビューがされているとした回答は 8% (2 回答) にとどまった。

C-2.4 第 11 回医薬品品質フォーラムシンポジウム (薬事法改正施行 5 年を迎えて・製造販売業者の役割) の講演・議論から

このシンポジウムの論点のひとつに、『いままで振り返る機会の少なかった GQP および医薬品品質システムにスポットをあてる』がとりあげられた。この中で、ICHQ10 と GQP の関連および製造販売業者の経営層の品質マネジメントにおける役割を強調した講演が Q10 の ICH メンバーから行われた。又、大手製薬企業から『担当者だけでなく経営陣も交えて品質の継続的な改善を行い、患者さんを念頭に置いた品質保証を経営の柱の一つとする』という医薬品品質システムへの取り組み事例が紹介された。

C-3 医薬品・医薬部外品 (製剤) GMP 指針と PIC/S-GMP とのギャップ分析

当研究班が現時点で考える PIC/S-GMP とわが国の法令、指針等とのギャップに関する所見、ならびにそれに関連した今後の GMP の整備に向けた提言をまとめた。

所見の要点としては GMP 省令および GMP 指針を合わせた要求事項と要求内容には、概略、PIC/S-GMP を含む海外の GMP と根本的なギャップはないと考えられる一方、体系化されているとは言い難いこと。提言の要点としては GMP の系統的整理の必要性と標準的な手法の規定であるとした。

C-4

C-4.1. 製錠プロセスの異なる中間製造物から得たNIR結合音領域の吸収

3種類の製法でそれぞれ異なる波形を示したが、特に 4300 cm^{-1} 付近の波形に大きな違いが観察された。この波数領域はC-Hの結合音(C-H伸縮振動+ CH_2 変角振動)領域に位置する。この結合音領域においては、構成成分の標準物質のスペクトルから、テオフィリンと乳糖一水和物に由来する吸収が観察されることが分かった。 4302 cm^{-1} 付近に観察されたテオフィリンの吸収について、MIR測定の結果から、 N-CH_3 のC-H伸縮振動(2821 cm^{-1})と $-\text{CH}_3$ のC-H変角振動(1483 cm^{-1})の結合音に由来する吸収と帰属した。一方、 4306 cm^{-1} 付近に観察された乳糖一水和物の吸収は、同様にMIR測定の結果から、 $-\text{CH}_2$ のC-H伸縮振動(2900 cm^{-1})及び CH_2 変角振動(1424 cm^{-1})の結合音に由来する吸収であると帰属した。

以上の帰属結果から、当該結合音領域で観察された波形の違いは、テオフィリンの N-CH_3 の $-\text{CH}_3$ 部分、また乳糖一水和物の $-\text{CH}_2\text{OH}$ の $-\text{CH}_2$ 部分に由来する吸収が影響を受けている可能性が高いと考えられた。

C-4.2. 各造粒末から得たMIR吸収

湿式造粒末では乳糖に由来する吸収が主として観察され、乳糖一水和物に酷似する波形が得られることがわかった。一方で、直打錠用造粒末の場合には湿式造粒末とは異なる波形が観察された。特に 1048 cm^{-1} にテオフィリン由来で観察されるC-N伸縮振動(N-CH_3)が観察されたが、この吸収は湿式造粒末では消失した。この結果について、 N-CH_3 部分に、例えば湿式条件下で他の構成成分と分子間相互作用などが形成し、その結果C-Nの伸縮振動が影響を受けることで当該吸収が消失(又はシフト)したものと推察した。この点について、どの成分間で相互作用が起こり得るのか明確にするために、テオフィリンとHPC-Lの2成分を用いて製した乾式混合末と湿式攪拌造粒

末のATR-MIRスペクトルを比較した。 1048 cm^{-1} に検出されたC-N伸縮振動は乾式混合末では標準物質と同様に検出されているが、湿式造粒末では消失した。また、この結果から、テオフィリン由来のC-N伸縮振動が結合剤であるHPC-Lとの間に相互作用を形成していることが明らかとなった。しかしながら、一般に N-CH_3 部分において、 $-\text{C-H}$ 部分が分子間相互作用に寄与することはなく、また N- 部分も他分子と分子間相互作用を形成することは立体構造的に障害を受けることが考えられるため、 N-CH_3 部分が直接的に関与していない可能性が高いものと推察した。

テオフィリンは化学構造中に第三アミドをもち、 N-CH_3 に隣接する C=O をもつことから、乾式混合末と湿式攪拌造粒末について 1740 cm^{-1} から 1600 cm^{-1} 付近のカルボニル吸収帯を比較した。乾式混合末、湿式造粒末、テオフィリン、乳糖一水和物及びHPC-Lから得たスペクトルにおいて、二次微分吸収の比較から、 1660 cm^{-1} にテオフィリンの第三アミドに由来する C=O 伸縮振動が、また 1666 cm^{-1} にHPC-L、及び乳糖一水和物の $-\text{C-O-C-}$ 部分に由来する C-O 伸縮振動がそれぞれ検出された。乾式混合末では、第三アミドの吸収が検出されているが、湿式造粒末では吸収が消失している。以上の結果から、第三アミドの伸縮振動が湿式条件下で相互作用等の影響を受けている可能性が示唆された。

これらの結果から、NIR領域において観察されたC-H結合音領域での波形の違いについて、キサンチン骨格中の第三アミド部分が主として寄与しているものと考えられた。さらに第三アミドを構成するC-N結合ならびに第三アミンに結合する CH_3 基との間のC-N伸縮振動が C=O の水素結合形成によって引っ張られることにより、 CH_3 基のC-H結合における非調和性が影響を受け、 CH_2 変角振動のシフトが起こり、結果としてC-H結合音が変化したものと推察した。

この点について、2成分間の相互作用によるNIR吸収の違いを検出するため、テオフィリンと

HPC-Lの2成分を用いて乾式混合末と湿式攪拌造粒末を製し、これらのNIRスペクトルを比較した。4302 cm^{-1} 及び4358 cm^{-1} 付近に乾燥混合末で観察されるテオフィリン由来の吸収は湿式造粒末では約1 cm^{-1} 高波数側にシフトし、4276 cm^{-1} 、4332 cm^{-1} 及び4348 cm^{-1} 付近に新たに吸収が観察された。また、4302 cm^{-1} 及び4358 cm^{-1} 付近に位置する湿式造粒末から得た吸収の二次微分強度は、乾燥混合末と比較して減少した。以上の結果について、現時点ではHPCとの相互作用がC-H結合音領域に影響を及ぼした結果と推察している。

一方で、乳糖一水和物とHPC-Lの2成分を用いて製した乾式混合末と湿式攪拌造粒末のNIRスペクトルでは、おそらく混合末と造粒末との間にある粒子径の違いで生じたと推察するベースラインの吸光度の違いが観察されるものの、二次微分吸収では、その強度及びピーク位置に両者の違いはなく、乳糖一水和物中のC-H結合音に変化は認められなかった。これらのことから、乳糖一水和物とHPCとの間に、化学的相互作用は形成されていないものと結論付けた。

さらにテオフィリンと乳糖一水和物について同様に操作して得た乾式混合末と湿式造粒末のNIRスペクトルの二次微分スペクトルでは、乾式混合末（赤線）が示すスペクトルにおいて4302 cm^{-1} のテオフィリン由来の吸収（オレンジ線はテオフィリン標準物質から得られた吸収）が観察され、両化合物の混合スペクトルと考えられる吸収が観察されたが、湿式造粒末から得たスペクトルでは、テオフィリンに由来する吸収はほぼ消失し、4350 cm^{-1} 付近に観察された吸収との相違点を除いて乳糖一水和物標準物質から得たスペクトルと酷似する波形パターンが観察された。乳糖一水和物標準物質で観察された4345 cm^{-1} の吸収はC-H伸縮振動とCH₂変角振動の結合音領域に含まれるが、乳糖一水和物のC-H伸縮振動は2900 cm^{-1} に帰属されており、このことから理論的には1445 cm^{-1} 付近に観察されると推定される吸収と関連深いものと考えられる。1445 cm^{-1} 付近は-CH₃又は-CH₂-

におけるC-Hの変角振動に由来する吸収が観察され、このことから乳糖一水和物の-CH₂OHの-CH₂-部分が関与している可能性が示唆された。ただし、-CH₂-部分は一般に水素結合などの分子内又は分子間相互作用に寄与しないことから、隣接する-OH基の分子内又は分子間相互作用に影響を受けた可能性も考えられた。この点について、O-H変角振動は1410 cm^{-1} ～1260 cm^{-1} の範囲にグループ振動が認められるが、得られたATR-MIRスペクトルからは、湿式造粒末から得られた1261 cm^{-1} の吸収が、乾式混合末から得られた同波数における吸収に比べると著しく小さくなっていることが観察された。乳糖一水和物がつ酸基について、MIR吸収から3380 cm^{-1} ～3185 cm^{-1} 及び3522 cm^{-1} においてO-H伸縮振動に由来すると思われる吸収が観察された。このうち、アルコール性水酸基由来のO-H伸縮振動と帰属できる3522 cm^{-1} の吸収とO-H変角振動が観察されるグループ振動域において吸収に違いが観察された1261 cm^{-1} の相加振動数は4783 cm^{-1} と計算され、実測吸収4778 cm^{-1} に観察された乳糖一水和物の吸収がO-H結合音と推察された。以上の結果から、1261 cm^{-1} に観察された吸収は-CH₂OH部分のO-H変角振動であることに矛盾しない推論であり、湿式造粒条件下では、O-H変角振動が振動分光学的に影響を受けている可能性が示した。しかしながら、乾式混合末及び湿式造粒末からそれぞれ得られたO-H伸縮振動のピーク位置の間に分子間結合形成時に特徴的に観察されるシフト現象は認められなかった。さらに、-CH₂OH部分におけるC-O伸縮振動領域（1150 cm^{-1} ～1040 cm^{-1} ）においても、乳糖一水和物標準物質、乾式混合末また湿式造粒物の何れのMIRスペクトルの間に違いが認められなかった。これらの結果から、乳糖一水和物の-CH₂OH部分の水酸基では分子間結合が形成されていないことを示していると結論付けた。現時点で、乳糖一水和物の4345 cm^{-1} に観察された湿式造粒条件での吸収の吸収強度の増大及びピーク位置のシフト現象について明確に説明することは困難であるが、テオフィリ

ンに見られたような隣接基の分子間相互作用による影響とは異なる要因によるものと考えられた。

C-4.3. 各造粒末から得られた遠赤外 (FIR) / テラヘルツ (THz) 吸収

テオフィリンは 54 cm^{-1} 及び 31 cm^{-1} に特徴的な吸収を示し、乳糖一水和物(紫破線)は 96 cm^{-1} 、 85 cm^{-1} 及び 47 cm^{-1} にそれぞれ吸収を示した。各造粒末から得たスペクトルでは、テオフィリンに特徴的な吸収は認められず、乳糖に由来する 47 cm^{-1} の吸収が共通して観察された。また、湿式造粒物においては、流動層造粒物及び攪拌造粒物ともに乳糖一水和物に由来する 96 cm^{-1} 及び 85 cm^{-1} の吸収が観察された。乾式(直打用)混合末においてもテオフィリンが検出できていないことについて、FIR/THz領域での透過測定では、適切な吸収強度を得るためにポリエチレン末で約10 w/w %の濃度となるように希釈してペレットを調製している。そのため、サンプルに約10 w/w %の濃度で混在しているテオフィリンはペレット中では約1 w/w %程度の混在量となることから検出限界以下の濃度となっている可能性があることが考えられた。

テオフィリンと結合剤であるHPC-Lとの相互作用についてFIR/THz領域での吸収の変化を調べるため、テオフィリンとHPC-Lの2成分を用いて製した乾式混合末と湿式攪拌造粒末のFIR/THzスペクトルを比較した。乾式混合末から得たスペクトルでは、テオフィリン標準物質から得たスペクトルとほぼ同様の波形を示し、吸収の強度もほぼ同じであった。一方、湿式造粒末から得たスペクトルでは、 54 cm^{-1} 及び 31 cm^{-1} に観察されたテオフィリンに特徴的な吸収は消失した。

乳糖一水和物とHPC-Lの乾式混合末及び湿式攪拌造粒のFIR/THzスペクトルにおいて、を乳糖一水和物に特徴的な3つの吸収のうち、 47 cm^{-1} の吸収を除いた、 96 cm^{-1} 及び 85 cm^{-1} の吸収が消失した。

FIR/THz領域では、主として分子の骨格振動や

水素結合などの分子間相互作用を検出する。テオフィリンとHPC-L、ならびに乳糖一水和物とHPC-Lのそれぞれの湿式造粒末において、吸収が消失する現象が観察された。この現象の詳細については今後の検討課題であるが、現時点では、テオフィリン又は乳糖一水和物が糊化したHPC-Lと混合される過程において、テオフィリンの場合はHPC-Lとの分子間相互作用により、また乳糖一水和物の場合には、恐らくは分子間相互作用以外の物理(化学)的作用の影響により結晶構造において形成されている水素結合ネットワークが変化した結果、それぞれの標準物質から得たFIR/THz吸収が消失したものと推察している。

D. 考察

D-1 医薬品品質システム

アンケート調査等の結果から、ICHQ10 医薬品品質システムガイドラインの実践導入に関する段階は以下のように階層に分け、それぞれの段階における障害・課題を調査結果から抽出してみた。

1 導入が開始されていない、医薬品品質システムそのものに対する理解不足の段階:

ICH 研修会では『経験不足』という言葉で要約されている。実務者アンケートでは理解できない理由として『品質システムと従来の方法との違い』が上がっている。又、経営陣アンケートでは ISO9000 導入の経験がある企業では Q10 の導入が実践の段階になっていることがわかる。これらのことから、『品質システム』の概念の理解がなされていない段階であると考えられる。

2 企業の一部で医薬品品質システムが導入されているものの全社的な導入にはなっていない段階:

ICH 研修会、経営陣アンケートにも課題とされた関連の部署間の連携が困難な状況が根本問題のようである。この段階から進めるためには既存の業務体系からの変更がハードルになると

思われ、上級経営陣のイニシアチブが必要となっている段階かと考えられる。

3 全社規模の医薬品品質システムがすでに動いている段階:

この段階では質照査を意味のあるものにする、システム構築前の業務理解を十分にすることが重要であるとされた。又、多岐に渡る課題を処理しなければならない上級経営陣への報告・提案の効率化が必要とされた。

企業間の状況の差が大き過ぎ、一つのあり方を示すことは困難であるので、現在の業務体系を良く企業内で相互に理解した上で、効果的な品質システム構築が望まれる。

これらの解析から、医薬品品質システムの導入に関する、さらなる広報・教育活動が必要であると結論できる。

欧州査察官会議からの情報によると、欧州においてはQ10ガイドラインの主要点をGMPガイドラインに要件として取り入れようとしている。このこと自体の積極性は評価できるものの、医薬品品質システムは製造だけの問題ではないので、片手落ちの感がある。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、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の工夫ができるのではないかと考える。

医薬品・医薬部外品（製剤）GMP指針とPIC/S-GMPとのギャップ分析により明らかになった、我が国のGMPガイドラインの系統化の必要性はGMPガイドラインだけの問題ではなく医薬品品質システムの重要な要素である故に、改善が図られることが強く望まれる。

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では、製錠工程における造粒法の違いで、製造中間物から得た分光スペクトルに変化が観察され、その変化の振動分光学的解析により、主薬成分（テオフィリン）と結

合剤（HPC-L）が相互作用を起こしていることを調べることができた。また、同様に波形に変化が観察された領域に吸収をもつ乳糖一水和物では、結合剤と相互作用を起こしている振動分光学的特徴は認められず、このことから、テオフィリンと乳糖一水和物は造粒末の形成プロセスにおいてそれぞれ異なる付着凝集力が影響しているものと考えられた。

FIR/THzからNIRまでの赤外領域の電磁波から得られる分子の振動分光情報を解析することで、医薬品製造工程における構成成分の分子レベルでの品質特性を見出すことができた。これらの振動分光学的解析を導入することで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、日本薬剤学会第25年会（徳島市）、第35回赤外ミリ波テラヘルツ波国際会議（ローマ、イタリア）、日本分析化学会第59年会（仙台市）、第26回近赤外フォーラム（つくば市）、日本薬学会第131年会（静岡市）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とともに、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。

E. まとめ

医薬品品質システムの指針を作成することを目標として、技術面ではGMPに重心をおいた変更管理システムのガイドラインをまとめた。しかし、当初目指していた医薬品品質システムそのものについての指針は作成できなかった。その理由としては、Q10の通知発行が平成22

年になったことが主因ではあるものの、Q10が包含する品質システム全体は他の技術的 ICH ガイドライン(例えば、製剤開発ガイドライン(Q8R(2))と比較して非常に広いものであることが指針作成の難しさに寄与したと思われる。加えて、当初 ICHQ10 の作成開始時点において、企業側の関心の高さに比べ企業側からの事例研究発表は、例外を除き、今までのところ非常に限定的であることも挙げられる。

今年度は Q10 ガイドラインの受け取られ方をアンケートにより調査して、より関係者の懸念・要望が明らかになった。今後、Q10 の実践導入を進めるための指針を作成する場合は、対象者、あるいは領域をしばり、より具体的なものを作成すべきであろうと思われる。

23年4月時点で欧州EMA、米国FDAも参加して欧米では ICHQ10 の教育研修会が企画されている。これらの動向を注視しながら、医薬品品質システムの導入努力をさらなる広報活動を通じ行う必要がある。

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FIR/THzからNIRまでの赤外領域の電磁波から得られる分子の振動分光情報を解析することで、医薬品製造工程における構成成分の分子レベルでの品質特性を見出すことができた。これらの振動分光学的解析を導入することで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、日本薬剤学会第25年会(徳島市)、第35回赤外ミリ波テラヘルツ波国際会議(ローマ、イタリア)、日本分析化学会第59年会(仙台市)、第26回近赤外フォーラム(つくば市)、日本薬学会第131年会(静岡市)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とともに、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。

(注)平成22年度より厚生労働省医薬食品局において、GMP 調査の国際標準への引き上げ検討を主目的とした『GMP 調査強化検討会』が発足した。検討項目は行政の品質システム、GMP ガイドラインおよび査察実態とされ、GMP ガイドラインについては、PIC/S のGMP と日本国内のGMP 関連ガイドラインとの差異の評価する『GMP ギャップ分析グループ』が『GMP 調査強化検討会』の下に総合機構を事務局として編成された。

研究発表

(口頭発表)

1. 檜山行雄、ICHQ8Q9Q10 ガイドラインの実践の動向と課題、日本 PDA 製薬学会関西圏強会セミナー (平成22年4月、豊中)
2. 檜山行雄、医薬品品質システムガイドライン(ICHQ10) についてのアンケート結果の概要、第11回医薬品品質フォーラムシンポジウム(平成23年2月東京)
3. 坂本知昭, 中山幸治, A. Portieri, D. Arnone, P. Taday, 笹倉大督, 川西 徹, 檜山行雄, テラヘルツパルス波を用いた製錠プロセスにおける構成成分の振動分光学的解析, 日本薬剤学会第25年会, 2010年5月(徳島市)
4. 中山幸治, 坂本知昭, 檜山行雄, 笹倉大督, 近赤外分光法による製錠プロセスの異なる錠剤の分光学的特性に関する検討, 日本薬剤学会第25年会, 2010年5月(徳島市)
5. Tomoaki Sakamoto, Koji Nakayama, Alessia Portieri, Donald D. Arnone, Philip F. Taday, Daisuke Sasakura, Toru Kawanishi and Yukio Hiyama, Vibrational terahertz spectroscopic

analysis of ingredients in granules and tablets by three tablet production processes, 34th International Conference on Infrared, Millimeter and Terahertz Waves (IRMMW-THz 2010), Rome, Italy (2010.9)

6. 坂本知昭, 田邊匡生, 山形 卓, 小山 裕, 檜山行雄, 川西 徹, 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 IV. 拡散反射スペクトルによる粉末・造粒医薬品の解析, 日本分析化学会第 59 年会, 2010 年 9 月 (仙台市)
7. 坂本知昭, 中山幸治, 笹倉大督, 檜山行雄, 川西 徹, テオフィリン錠製錠プロセスの近赤外分光分光学的解析, 第 26 回近赤外フォーラム, 2010 年 12 月 (つくば市)
8. 坂本知昭, 中山幸治, 笹倉大督, 川西 徹, 檜山行雄, 錠剤プロセス解析のための振動分光学的アプローチ, 日本薬学会第 131 年会, 2011 年 3 月 (静岡市)

(誌上発表)

1. 檜山行雄, 医薬品の品質確保とGMP、国立医薬品食品衛生研究所報告, 128, 1-16(2010)
2. Tomoaki. Sakamoto, Koji Nakayama, Alessia Portieri, Donald D. Arnone, Philip F. Taday, Daisuke Sasakura, Toru Kawanishi and Yukio Hiyama, Vibrational terahertz spectroscopic analysis of ingredients in granules and tablets by three tablet production processes, Proceeding of 35th International Conference on Infrared, Millimeter and Terahertz Waves, 1-2 (2010)

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 22 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

医薬品規制国際調和専門家会議 (ICH EWG) 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の作成をし、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。

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。この結果を踏まえ、本 22 年度は製薬企業の経営陣の意思を直接調べるために、日本製薬工業協会の協力のもと、アンケート調査を行なった。

この調査結果、ICH 教育研修会からのフィードバックおよび他の学術団体からの情報を基に、ICHQ10 の実践導入に関する段階として：1 医薬品品質システムそのものに対する理解不足の段階、2 企業の一部で医薬品品質システムが導入されているものの全社的な導入には至っていない段階、3 全社規模の医薬品品質システムがすでに動いている段階に分かれる。

1 に対しては『品質システム』の概念に関する教育が、2 に対しては、既存の業務体系からの変更がハードルになると思われ、上級経営陣のイニシアチブが必要である。すでに 3 に達している段階では、上級経営陣への報告・提案の効率化が必要であろう。又、企業間の状況の差が大きいため、一つのあり方を示すことは困難であるので、現在の業務体系を良く企業内で相互に理解した上で、効果的な品質システム構築が望まれる。これらの解析から、医薬品品質システムの導入に関する、さらなる広報・教育活動が必要であると結論した。

平成 16-17 年度に本研究分担者らがまとめた医薬品・医薬部外品（製剤）GMP 指針（平成 18 年事務連絡）と PICS の GMP ガイドラインのギャップ分析を行った。内容に関するギャップは無かったものの、我が国の GMP 省令、通知、関連 GMP ガイドラインが系統的ではないことが指摘され、医薬品品質システムの重要要素であるガイドラインの整備の必要性が強く認識された。

研究協力者

（ICH Q10 の国内導入）

浅田隆太（東北大学）、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）、寶田哲仁（持田製薬）

経営陣への Q10 アンケートの素案：栄木憲和（バイエル薬品）、西畑利明（参天製薬）

経営陣への Q10 アンケートの実施：日本製薬工業協会理事会、日本製薬工業協会品質委員会

管理者・経営陣教育についての情報提供：日本 PDA 製薬学会 関西勉強会教育訓練検討グループ

アンケート結果の情報提供：製剤機械技術研究会 PAT 委員会アンケートグループ

（医薬品（製剤）GMP 指針と PICS GMP とのギャップ分析）

小山靖人（塩野義製薬）、伊井義則（小野薬品工業）、石井勇司（静岡県）、紀井良明（メルシャン）、原 芳明（ザルトリウス・ステディム）

A. 研究目的

医薬品規制国際調和専門家会議 (ICH EWG、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の作成をし、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。

昨年度までに、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。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。同時に公表された意見公募には、『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』というものが見られ、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。

昨年度の検討から、製薬企業の経営陣の意思を直接調べる必要を認識し、アンケート調査を行なった。同時に国内外の学会などの議論、海外行政からの情報を精査し、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 ICHQ1WG 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 (Q-IWG) 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。又、2010 年欧米日の順に Q-IWG 主催で開催された教育研修会の講演・議論内容 (参考文献 2) を精査する。さらに、欧州の審査官、査察官会議にオブ

ザーバー参加をし、欧州の意見を参考に考察する。

B-2 ICH Q10 の国内導入に関する問題

Q10 の意見公募の結果の解析を含めた昨年度の検討をもとに、製薬企業の経営陣の認識・意思を直接調査するため、日本製薬工業協会の理事会および品質委員会の協力を得て経営陣向けのアンケート調査を行う。

国内学会による、ICHQ10 に関する検討、調査結果を考察の対象とする。

B-3 医薬品・医薬部外品 (製剤) GMP 指針と PIC/S-GMP とのギャップ分析 (ギャップ分析)

我が国の GMP 規則・ガイドラインと PIC/S-GMP ギャップ分析については、医薬品医療機器総合機構を事務局として進められている (注)。当研究班は、医薬品・医薬部外品 (製剤) GMP 指針 (平成 18 年事務連絡; 以下、GMP 指針) をまとめたグループであることから、GMP 指針を対象にギャップ分析を分担した。対象文書には、GMP 指針の前身である医薬品製剤 GMP ガイドライン (平成 16 年度厚生労働科学研究)、ならびに医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理基準 (平成 17 年度厚生労働科学研究) も含めた。

C. 研究結果

C-1 ICHQ10 の国際的な導入と ICHQ1WG における議論

2010 年に行われた Q-IWG による研修は、ICHQ8Q9Q10 の相乗効果についての導入講演に続き、開発事例、審査における留意点、製造および品質システム、GMP 査察の 4 つの主講演とデザインスペース、管理戦略、品質システム、リスクマネジメントの 4 つの分科会から構成された。このうち『製造および品質システム』の講演、『品質システム』と『リスクマネジメント』のふたつの分科会が医薬品品質システム

の課題を主に取り上げた（参考文献2）。

『製造および品質システム』の講演においては、医薬品品質システム、スケールアップと技術移転、プロセスバリデーション、変更マネジメントと継続的改善、品質部門と出荷の5項目に分けた。技術移転の項では、事例を基に臨床第三相のスケール、申請上のスケール、実生産スケールへの移行に際する留意点を上げた。プロセスバリデーションのライフサイクルについて触れ、リスクマネジメントの役割を示した上で、継続的な製造工程の検証の意義を述べた。又、変更マネジメントと知識管理のリンクの重要性も述べた。製品の定期照査、プロセスバリデーションによって変更の成功度が評価できるともした。品質部門の項では、リアルタイムリリースの採用により部門の役割は変わるものではないとしながらも、責任範囲の明確化、NIRなどの適格性への役割を強調した。

『品質システム』の分科会では経営陣の参加、品質リスクマネジメントおよび知識管理、ライフサイクルの取り組みといったICHQ10ガイドラインに推奨されている品質向上のための主要論点が説明された。経営陣の役割とし、品質システムへの資源の配分、品質システムの重要性のコミュニケーション、開発・生産・品質保証など関連機能・組織の連携を上げた。開発事例からリスクマネジメントの適用、および開発情報を生産組織へ提供する知識管理についてマネジメントレビューを行うことの重要性を強調した。品質システムは、組織の目的、大きさ、複雑度に見合ったものであるべきことと日々の実務に密接につながったものでなくてはならないことを注意した。議論のトピックとしてはQ10に示されているような品質システムを導入するメリットはどのようなものか、既存の品質システムにどのような修正が必要か、継続的改善にどのように役立つか、Q10のようなシステムを導入する際の課題は何か、などが提示された。分科会議論の論点としては、経験不足、

既存のシステムの変更が上位に顔を出した。さらに、上級経営陣の役割、品質照査を意味のあるものにする、システム構築前の業務理解、審査官と査察官の連携なども課題とされた。

22年11月にロンドンで開催された欧州医薬品庁の審査官、査察官会議にオブザーバー参加した。

欧州のGMPガイドラインの改訂作業が査察官会議において議論された。EUGMPガイドラインの構成にGMP関連（直接GMPではないという性格）のパートを新たに設け、ICHのQ9品質リスクマネジメントとQ10医薬品品質システムを収載する方針を確認した。その一方で、GMPガイドライン本体（PartI）にQ10の要点を盛り込むように改訂作業中であった。ICHQ10全体、特に製剤開発など研究開発の領域についての導入は任意であるもののGMPに関係するところは（製造所としての）要件とする方向であるという結論であった。

C-2 ICH Q10の国内導入に関する問題点

C-2.1 Q10ガイドラインに関する経営陣向けのアンケート（経営陣アンケート）

昨年度の検討に基づきQ10ガイドラインが企業にどのように認識されているかが鍵であると考え、経営陣に対するアンケートを実施した。アンケートの依頼文の中で、『経営陣』を『医薬品品質システムが包含する製品開発、製造、品質保証、薬事の各業務領域の代表の経営陣の方々（製剤研究所長、製造本部長、品質保証本部長など担当役員クラス以上）とそれら業務領域を統括される上級経営陣の方々』と説明を交え定義づけした（添付資料1）。アンケートの構成は、回答者の属性、ICHQ10ガイドラインの認知・導入の程度、ガイドラインモデルの導入の範囲、導入予定の（した）システムの全社との関係、導入に際しての課題、ガイドライン導入のメリット、ICH Q10ガイドラインの記述

および教育研修、厚労省・製薬協・その他関係団体の取り組み、自由意見とした。

回答を添付資料2に示すとともに、以下に集計の概略を述べる

(回答者の属性など)

38社から68の回答を受けた。11社が複数の専門・役割からの回答をし、4人、5人からの回答を寄せた会社はそれぞれ1社あった。専門・役割の内訳は品質保証が27、複数機能の統括が15、生産が10、その他が8、薬事担当が6、製剤開発が1であり、ほとんどが新薬メーカーであった。その他と答えた方の多くは総括製造販売責任者であった。

規模では2千人から1万人までに75%が入るものの、3万人以上が18%の7社あった。企業の統括中心地として5社が欧州、3社が米国、その他は日本であった。又、回答者の全員が日本勤務であった。

(認知度・導入度) 導入中・計画中が70%あるものの、これから考える・導入を考えないとしたものも18%あった。導入の範囲としてはQ10モデル全体を導入するとした回答が68%あったのに対し、全社で導入とした回答は54%にとどまった。

(課題：国内規制との関連) 国内規制との調整が必要とした回答は、GQP、ISO9001との調整を言及している。(無駄な)重複業務をしないための調整が必要との回答もあった。GQPはQ10の重要な役割を果たすとの意見もあり、調整についての意見は分かれるものの調整の必要は無いとも回答が比較的多い。

(課題：上級経営陣の関与について) 上級経営陣の関与そのものが困難であるとした回答と関与の手法を課題についての回答に分かれた。関与が困難とした中には、部署ごとの認識の差と経営陣への教育を課題としていた。医薬品だけではなく、化学、食品の事業も行っている会社の回答ではISO9000の適用をすでに行っているため、Q10の導入にあまり困難を感じていな

い回答が見受けられた。これらの会社は3以上の回答を寄せている。

(知識管理) 意義は大いにあるとしつつも具体的には課題が多いとする回答が大勢であった。

(Q10に関する広報活動) 一部にICHの教育研修会を引用し、積極的に広報活動がされているという評価はあるものの、全体には広報活動が足りないという意見が多かった。

(自由意見) 他社の状況を知りたいという要望が最も多かった。

C-2.2 日本PDA製薬学会関西勉強会セミナー (PDA検討)

平成22年4月に開催された表記セミナー(添付資料3)に参加し、ICHQ10に関連するGMP管理者および経営陣の役割についての当該勉強会の検討・講演内容を精査した。

関西勉強会検討グループの講演4題(参考文献3,4,5,6)からは：

『「管理者のGMP教育」について、「どのようなアプローチをしたら良いかイメージがわからない」あるいは、管理者に「何を、どのレベルまで求めるか？」という観点で、企業間の状況の差が大き過ぎ、一つのあり方を示すことが極めて困難であった。一方、経営陣の品質経営の理解不足あるいは品質システムの不備が、企業存続を決定づけるようになってきた。また、管理者のGMPの知識不足、判断ミスで回収あるいは品質事故に至る事例も見られる。

グローバリズムが持つ一つの側面は、優れた技術力と巨額な研究開発費を背景に新薬を開発し続けるメガファーマと同様のレベルで、既存医薬品の製造を行うその他企業でも、医薬品の品質マネジメントが要求されることである。すなわち、企業間競争の重要な要素として、質の高い品質システムの理念がその重みを増してくるのである。

管理者のGMP教育システムは、管理者の主

ず、バランスの取れた管理者を育成するために、管理者の教育実効性評価や指導に対する上級経営陣の関与が、重要な要素となってきた。これらの上級経営陣の積極的関与が、優れた管理者を育て、その管理者が、さらに成熟した PQS の構築を成功へと導く。優れた PQS の構築と優れた管理者の育成は、表裏一体の関係にあり、改善のスパイラルを強力に推進する。管理者の教育に関して上級経営陣の果たすべき役割は大きい。』

というメッセージが出された。

これらの講演に先立ち当該学会では関連する検討を公表している。上級経営陣への報告システムの構築についての以下のような実地的な推奨を上げている（参考文献7）

『①上級経営陣への定期的な報告：一般的に考えられるのは経営会議などで、GMP にかかわる問題点を報告する場を設けることである。また、緊急対応の仕組み作りも重要である。

②上級経営陣への報告形式：上級経営陣は、GMP 以外のさまざまな問題に直面している。報告では上級経営陣にとって何がリスクかを明確にし、重大性を評価して、簡潔に行う。報告内容は、簡潔な文書としても提出すべきである。

③具体的対応策の提案：管理者は問題点を報告するだけでなく、具体的施策を提案し、判断事由を示すべきである。提案や根拠は、科学的であるとともに、上級経営陣の立場に立った内容でなくてはならない。

④選択肢の幅の提示：上級経営陣への報告では、懸念事項や、提案した対応策の前提を明確にすべきである。管理者の間で当該問題の対応について議論した過程を簡潔に報告し、提言に対する選択肢の幅を示すべきである。

⑤近い将来を見据えた提言：GMP に関わる法規制および業界の動向を基に、企業として対応すべき課題を明確にし、問題の発生を未然に防止することが必要である。

⑥行動計画の策定：管理者は上級経営陣からの

指示を具現化するために、行動計画を策定すべきである。また、行動計画を上級経営陣ならびに関連する部署に明確にするとともに、確実に実行し、定期的に進捗を報告することが必要である。その進捗に対する責任は、管理者が負うべきである。

⑦GMP 情報の収集と分析システムの構築：管理者は、製造所内の PQS の課題や、企業／製造所を取り巻く GMP 環境の変化の情報を的確に収集し、把握できるシステムを構築すべきである。また、その情報を分析し「何をなすべきか？」ということ、上級経営陣に提言し、担当部門内で対応の準備を進めるべきである。

以上のように、重要なことは、属人的な方法や個人的努力で実施するのではなく、システムとして構築され、正しい情報がタイムリーに関係者に流れ、上級経営陣だけでなく、各責任者が適切な判断を下せるようにすることである。』

又、経営陣のための教材として ICH Q10、ISO の品質マネジメントに加え、FDA の警告文書を事例研究の好例として以下のように取り上げている（参考文献8）。

『ここで紹介する教材あるいは事例は、上級経営陣の定期的教育に関わるものである。これらの教育資料の作成は、GMP の教育担当者あるいは品質保証に関わる管理者が事例などを集め、管理者が経営的視点から問題点を明確にすべきである。場合によっては、上級経営陣の中に実施責任に関わる者を定め、管理者はその責任者と相談し、方向性を模索することになる。教材としては次の資料などが考えられる。

- ・ ICH Q10、品質マネジメント（GMP、ISO）
- ・ FDA の警告書など

FDA の警告書は特に有用な資料である。警告書の中で、経営判断に関する指摘事項あるいは GMP 違反で Consent Decree（同意判決）に至った事例などを教材として、上級経営陣に何が問題であったかなどを明確にすべきである。

特に、米国で起きた Consent Decree の事例は、上級経営陣が、GMP に関わる投資あるいは資源配分などを判断する上で参考になる。』

C-2.3 製剤機械技術研究会の PAT 委員会アンケート(実務者アンケート)

実務担当者を対象に ICHQ10 導入に関するアンケートを 2010 年 9 月から 10 月に行った。27 の回答が寄せられた。Q10 ガイドラインの理解と導入に関しては、理解できていない (30%強)、理解できたがまだ導入していない (30%弱) と未導入が 60%を超え、理解しており取り入れているとした回答は 10%強であった。Q10 が理解できない点としては品質システムと従来の方法との違い (約 90%)、ガイドラインで例示されている具体的な手法 (60%)。経営陣の理解度と関与 (マネジメントレビュー) については、理解しているがマネジメントレビューはされていない (42%)、理解されていない (23%) に対し経営会議などで医薬品品質システムのマネジメントレビューがされているとした回答は 8% (2 回答) にとどまった。(参考文献 9)

C-2.4 第 11 回医薬品品質フォーラムシンポジウム(薬事法改正施行 5 年を迎えて-製造販売業者の役割)の講演・議論から

このシンポジウムの論点のひとつに、『いままで振り返る機会の少なかった GQP および医薬品品質システムにスポットをあてる』がとりあげられた。この中で、ICHQ10 と GQP の関連および製造販売業者の経営層の品質マネジメントにおける役割を強調した講演が Q10 の ICH メンバーから行われた。(参考文献 10)

又、大手製薬企業から『担当者だけでなく経営陣も交えて品質の継続的な改善を行い、患者さんを念頭に置いた品質保証を経営の柱の一つとする』という医薬品品質システムへの取り組み事例が紹介された (参考文献 11)。

C-3 医薬品・医薬部外品(製剤) GMP 指針と

PIC/S-GMP とのギャップ分析

当研究班が現時点で考える PIC/S-GMP とわが国の法令、指針等とのギャップに関する所見、ならびにそれに関連した今後の GMP の整備に向けた提言を添付資料 4 のようにまとめた。

所見の要点としては GMP 省令および GMP 指針を合わせた要求事項と要求内容には、概略、PIC/S-GMP を含む海外の GMP と根本的なギャップはないと考えられる一方、体系化されているとは言い難いこと。提言の要点としては GMP の系統的整理の必要性と標準的な手法の規定であるとした。

D. 考察

アンケート調査等の結果から、ICHQ10 医薬品品質システムガイドラインの実践導入に関する段階は以下のように階層に分け、それぞれの段階における障害・課題を調査結果から抽出してみた。

1. 導入が開始されていない、医薬品品質システムそのものに対する理解不足の段階

ICH 研修会では『経験不足』という言葉で要約されている。実務者アンケートでは理解できない理由として『品質システムと従来の方法との違い』が上がっている。又、経営陣アンケートでは ISO9000 導入の経験がある企業では Q10 の導入が実践の段階になっていることがわかる。これらのことから、『品質システム』の概念の理解がなされていない段階であると考えられる。筆者の想像にすぎないが、製薬業では、薬事法に基づく規制が業務を指示する機会が多く、自主的に業務体系を組む機会に恵まれなかったせいではないかと思われる。

2. 企業の一部で医薬品品質システムが導入されているものの全社的な導入にはなっていない段階

ICH 研修会、経営陣アンケートにも課題とされた関連の部署間の連携が困難な状況が根本