

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。

(22年度)

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

この段階にある企業からの経験に基づく助言として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、例えば、上級経営陣への報告システムの構築については参考文献 4 にしめされている実際的な推奨が役立つものと思われる。

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 高度品質分析・評価技術に関する研究

これまでの研究から、結晶化による放出制御機能（結晶レジポア機構）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、結晶化に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。また、同一ロットから得られるテープ片において、TBR結晶の分布が不均等であることがNIRマクロスコピックマッピング技術によって明らかとなった。本法のようにライナーや支持板を通してのテープ全域にわたる迅速な測定の実現は、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し、市販製剤における今後の品質管理手法としての適用ばかりでなく、流通医薬品における収去試験への適用も期待され、監視指導上有用であることも示唆される。

一方で、テラヘルツ波技術を用いてテープ剤主薬成分の結晶多形を鋭敏に検出することができた。これらの成果はテープ剤基剤などに用いられる高分子などの固液体中での結晶化過程を経時的に追跡することを可能とするものと期待している。また、テラヘルツパルス分光／イメージング技術については、フィルムコーティングなどの苦味遮蔽効果や主薬の安定性確保のための製剤処方と与えた機能性の確認に有用であることを示すことができた。特にコーティング層の厚みやその分布、さらに錠剤内部の密度変化も視覚化するテラヘルツパルスイメージング技術の導入により、打錠工程及びコーティング工程におけるより強固な品質確認手法の提供が可能となるほか、工程管理技術

の一つとして実用化が期待できるものと考えている。

アミノ酸を用いた結晶作製条件によるテラヘルツ波形の特徴や鏡像異性体の識別に関する研究では、光学的に不純物が混入する医薬品主成分の識別や鏡像異性体の分光学的な識別性の可能性を見出した。結晶フォノン振動や分子間力などの弱いエネルギーを鋭敏に捉えることからテラヘルツ波によるラセミ体と光学活性体の分光学的識別に関する報告は既にされているが、それぞれの鏡像異性体を識別する手法は確立されていない。これらの結晶形や鏡像異性体の識別法の確立は、例えばサリドマイドなど、鏡像異性体の違いにより薬害が生じる可能性のある医薬品における光学純度の迅速な非破壊評価につながるものと期待されるとともに、分子レベルでの結晶化メカニズムの解明などにも応用が期待される。

位置異性化合物をもつク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によるテラヘルツ吸収の精査は、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を可能とした。またGaussian関数を用いた分子軌道最適化シミュレーションでは、結晶状態の分子中の各原子の座標とその距離の情報、及び中赤外領域での実測データ（各官能基の吸収が示す局所基準振動）を用いた補正によって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化学構造中の官能基より形成される局所的な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するものと考えられる。さらに、テラヘルツ吸収の変化を調べることによって、成分間で起こる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考えている。

本研究では同一処方と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1~2 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。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、これらは製法に起因すると考えられる。特徴的な吸収が帰属されることで構成成分の結晶構造の変化や成分間相互作用等がテラヘルツ吸収の違いから推定できるものと思われる。得たテラヘルツ吸収は透過モードで取得しており、ペレット中に含まれる造粒末全体又は錠剤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。

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。

E. 結論

E-1 医薬品品質管理監督システムに関する研究

(20年度)

20年度の本分担研究は、「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、品質システムの核となる変更管理システムガイドラインの作成をさらに進めた。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。

(21年度)

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。

(22年度)

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、今までのところ非常に限定的であることも挙げられる。

22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。

E-2 高度品質分析・評価技術に関する研究

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製剤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。

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。

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。

本研究成果については、主著者及び共著者も含めて国内外学会での発表を行った。

平成20年度は、国際薬学連合年会（スイス、バーゼル市）、応用物理学会2008年秋季第69回学術講演会（仙台市）、日本分析化学会第57年会（福岡市）、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、サマーセット市）、第1回アジア国際近赤外シンポジウム（つくば市）、日本分光学会国際シンポジウム（仙台市）、第63回冬季応用物理学会東北支部学術講演会（仙台市）、日本薬学会129年会（京都市）、第56回春季応用物理学会東北支部学術講演会（米沢市）で発表した。

平成21年度は、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）で発表した。

平成22年度は、日本薬剤学会第25年会（徳島市）、第35回国際赤外ミリ波テラヘルツ波国際会議（IRMMW-THz 2010）（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）で発表した。

これらの発表を通じて、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。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 檜山行雄

ICH-Q8 と承認申請の関係

大阪医薬品協会会報 716号 1-32 (2008)

2. 檜山行雄, 開発段階の品質管理と治験薬
GMP PHARM TECH JAPAN 25(2)
233-237(2009)

3. 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)

4. 檜山行雄, 品質に関するトピックの動向、
Q-IWG:品質実施作業部会、医薬品研究、40、
848-852 (2009)

5. 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)

6. 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, **64**, 166-171 (2009)

7. T. Sakamoto, A. Portieri, P.F. Taday, D. Sasakura,
T. Terahara, T. Miura, N. Higo, D.D. Arnone, Y.
Hiyama, Terahertz spectroscopy and imaging study
for quality evaluation of generic drugs I.
Ciprofloxacin hydrochloride tablets, *Proceeding of
Annual Meeting of International Pharmaceutical
Federation*, 569-570 (2008)

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,
展望とトピックス, 日本分析化学会編, pp15
(2008)

9. T. Sakamoto, T. Tanabe, T. Sasaki, Y. Oyama, J.
Nishizawa, T. Kawanishi, Y. Hiyama,
Development of quality evaluation method for
pharmaceuticals using terahertz wave - terahertz
spectral features in re-crystallization DL mixture
of amino acids and applicability for an optical
purity analysis -, *Proceeding of Annual Meeting of
the Spectroscopical Society*, pp46 (2008)

10. T. Sakamoto, D. Sasakura, Y. Takada, K. Aida,
Y. Fijimaki, T. Matsubara, T. Miura, T. Terahara,
T. Kawanishi, Y. Hiyama, Qualitative
investigation of tulobuterol transdermal (TDDS)
tapes using near infrared spectroscopy and imaging,
*Proceeding of the first Asian symposium and the
24th Japanese NIR forum*, 170-171 (2008)

11. 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)

12. 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)

13. 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, *Proceeding of the Terahertz technology Forum*, 2P-19 (2009)

14. T. Sakamoto, T. Tanabe, T. Ohashi, S. Yamagata, T. Kawanishi, Y. Hiyama, Analysis of terahertz absorptions of structural isomers of tyrosine using a molecular orbital simulation and mid-infrared absorptions, *Proceeding of 35th International Conference on Infrared, Millimeter and Terahertz Waves*, 1-2 (2010)

2. 学会発表

1. Yukio Hiyama, Recent changes in Japanese Quality Regulations, ISPE European Conference, April 2008, Copenhagen

2. 檜山行雄、「治験薬 GMP の改訂について」製薬協品質委員会、2008年4月(東京)

3. 檜山行雄、ICH-Q8 と承認申請の関係、平成 20 年度東西薬事法規(研究)委員会、2008年6月

4. 檜山行雄 「ICH 品質ガイドラインの最近の動向と展望」、医薬品関連産業技術者を支援する商品開発、製剤開発、生産技術、生産管理に関する講習会、大阪府家庭薬工業会、平成 20 年9月大阪

5. Hidemoto Kazama, Yukio Hiyama Implementation of 2005 Pharmaceutical Affairs Law and ICH Q8-Q10 in Japan ISPE annual meeting (2008.10), Boca Raton

6. 檜山行雄、ICH 品質関連トピックの動向、2008年 成形技術研究会、(2008.11) 豊中

7. 檜山行雄、開発段階の品質管理と改訂治験薬 GMP 日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会第 5 回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム(2008.12) 東京

8. Yukio Hiyama, Implementation of ICH guideline and Japanese regulations, ICH GCG training seminar (2008.12) Beijing, China

9. 奥田晴宏、檜山行雄

原薬品質保証に関する国際的視点から見た問題点の提起、第 8 回医薬品品質フォーラムシンポジウム：原薬を考える (2009.1) 東京

10. 檜山行雄、ICH 品質ガイドライン Q8、Q9、Q10 の実践に関する課題、第 8 回医薬品添加剤セミナー (2009.3) 東京、大阪

11. Yukio Hiyama, Quality Topics Q-IWG: Quality Implementation Working Group, ICH Tokyo Symposium 2009

12. Yukio Hiyama Global Challenges - Japan and beyond, PQLI-Global Realisation and Implementation of the ICH Quality Vision, ISPE, October 1, 2009 (Strasbourg)

13. 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

14. 檜山行雄、ICH Q8 Q9 Q10 ガイドラインの実践の動向と課題、日本 PDA 製薬学会関西勉強会セミナー (平成 22 年 4 月、豊中)

15. 檜山行雄、医薬品品質システムガイドライン (ICH Q10) 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)

16. T. Sakamoto, A. Portieri, D. Sasakura, T. Matsubara, T. Miura, P. Taday, D. Arnone, T. Kawanishi, Y. Hiyama, Terahertz spectroscopy and imaging study for quality evaluation of generic drugs I. Ciprofloxacin hydrochloride tablets, Annual Meeting of International Pharmaceutical Federation (FIP2008), 2008. 8 (Basel, Switzerland)

17. 佐々木哲朗, 坂本知昭, 田邊匡生, 小山 裕, 西澤潤一, 川西 徹, 檜山行雄, ロイシンのテラヘルツスペクトル-テラヘルツ波による医薬品評価に向けて、第 69 回秋季応用物理学会学術講演会、2008 年 9 月 (仙台市)

18. 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 I, 日本分析化学会第 57 年会, 2008 年 9 月 (福岡市)

19. A. Portieri, T. Sakamoto, T. Matsubara, T. Miura, Y. Hiyama, P. Taday, Screening of generic and counterfeit drugs by Terahertz pulsed spectroscopy and imaging: a study on Ciprofloxacin Hydrochloride Tablets, Annual Meeting of Eastern Analytical Symposium (EAS 2008), 2008. 10 (NJ, USA)

20. T. Sakamoto, D. Sasakura, Y. Takada, K. Aida, Y. Fujimaki, T. Matsubara, Y. Miura, T. Terahara, T.

- Kawanishi, Y. Hiyama, Qualitative investigation of tulobuterol transdermal (TDDS) tapes using Near-Infrared Spectroscopy and Imaging, The 1st Asian NIR Symposium, 2008.10 (Tsukuba, Japan)
21. T. Sakamoto, T. Tanabe, T. Sasaki, Y. Oyama, J. Nishizawa, T. Kawanishi, Y. Hiyama, Development of quality evaluation method for pharmaceuticals using terahertz wave – terahertz spectral features in re-crystallization DL mixture of amino acids and applicability for an optical purity analysis--, Annual Meeting of the Spectroscopical Society, 2008.11 (Miyagi, Japan)
22. 橋本政史, 田邊匡生, 坂本知昭, 佐々木哲朗, 川西 徹, 檜山行雄, 小山 裕, 西澤潤一, ロイシンのテラヘルツスペクトルにおける結晶状態の影響, 第 63 回冬季応用物理学会東北支部学術講演会, 2008 年 12 月 (仙台市)
23. 坂本知昭, A. Portieri, 笹倉大督, 松原智之, 三浦 剛, P. Taday, D. Arnone, 川西 徹, 檜山行雄, テラヘルツパルス分光イメージング技術を用いた同薬効錠剤間の識別性及び密度分布の比較, 日本薬学会第 129 年会, 2009 年 3 月 (京都市)
24. 橋本政史, 田邊匡生, 坂本知昭, 佐々木哲朗, 川西 徹, 檜山行雄, 小山 裕, 西澤潤一, ロイシンのテラヘルツスペクトルにおける結晶状態の影響, 第56回春季応用物理学会東北支部学術講演会, 2009年3月 (米沢市)
25. 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)
26. 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)
27. 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)
28. 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)
29. 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)
30. 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)
31. 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)
32. 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)
33. 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)
34. 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)
35. 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)
36. T. Sakamoto, T. Tanabe, T. Ohashi, S. Yamagata, Y. Oyama, T. Kawanishi and Y. Hiyama, Analysis of terahertz absorptions of structural isomers of tyrosine using a molecular orbital simulation and mid-infrared absorptions, 35th International Conference on Infrared, Millimeter and Terahertz Waves (IRMMW-THz 2010), Rome, Italy (2010.9)
37. 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)
38. 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)
39. 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)

G. 知的財産権の出願・登録状況
特になし。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
檜山行雄	ICH-Q8と承認申請との関係	大阪医薬品協会会報	716	1-32	2008
檜山行雄	開発段階の品質管理と治験薬GMP	PHARM TECH JAPAN	25	233-237	2009
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	210-216	2009
檜山行雄	品質に関するトピックの動向、Q-IWG:品質実施作業部会	医薬品研究	40	848-852	2009
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
発表者氏名 Tomoaki Sakamoto, Tadao Tanabe, Takahiro Ohashi, Suguru Yamagata, Yutaka Oyama, Toru Kawanishi, Yukio Hiyama 論文タイトル名 Analysis of terahertz absorptions of structural isomers of tyrosine using a molecular orbital simulation and mid-infrared absorptions		<i>Proceeding of 35th International Conference on Infrared, Millimeter and Terahertz Waves</i>		1-2	2010
発表者氏名 T. Sakamoto, T. Kawanishi, Y. Hiyama, 論文タイトル名 Coating evaluation of commercial tablets using Terahertz Pulsed Spectroscopy and Imaging		<i>Proceeding of the Terahertz Technology Forum</i>		2P-19	2009
発表者氏名 T. Sakamoto, T. Tanabe, T. Sasaki, Y. Oyama, J. Nishizawa, T. Kawanishi, Y. Hiyama 論文タイトル名 Chiral analysis of re-crystallized mixtures of D-, L-amino acid using terahertz spectroscopy		<i>Malaysian J. Chem.</i>	11	88-93	2009
発表者氏名 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, 論文タイトル名 Detection of tulobuterol crystal in transdermal patches using terahertz pulsed spectroscopy and imaging		<i>Pharmazie</i>	64	361-365	2009
発表者氏名 T. Sakamoto, T. Matsubara, D. Sasakura, Y. Takada, Y. Fujimaki, K. Aida, T. Miura, T. Terahara, N. Higo, T. Kawanishi, Y. Hiyama 論文タイトル名 Chemical mapping of tulobuterol in transdermal tapes using Microscopic Laser Raman		<i>Pharmazie</i>	64	166-171	2009

Spectroscopy				
発表者氏名 T. Sakamoto, A. Portieri, P.F. Taday, D. Sasakura, T. Terahara, T. Miura, N. Higo, D.D. Arnone, Y. Hiyama 論文タイトル名 Terahertz spectroscopy and imaging study for quality evaluation of generic drugs I. Ciprofloxacin hydrochloride tablets	<i>Proceeding of Annual Meeting of International Pharmaceutical Federation</i>		184	2008
発表者氏名 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 論文タイトル名 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	展望とトピックス, 日本分析化学会編		15	2008
発表者氏名 T. Sakamoto, T. Tanabe, T. Sasaki, Y. Oyama, J. Nishizawa, T. Kawanishi, Y. Hiyama 論文タイトル名 Development of quality evaluation method for pharmaceuticals using terahertz wave - terahertz spectral features in re-crystallization DL mixture of amino acids and applicability for an optical purity analysis -	<i>Proceeding of Annual Meeting of the Spectroscopical Society</i>		46	2008
発表者氏名 T. Sakamoto, D. Sasakura, Y. Takada, K. Aida, Y. Fijimaki, T. Matsubara, T. Miura, T. Terahara, T. Kawanishi, Y. Hiyama 論文タイトル名 Qualitative investigation of tulobuterol transdermal (TDDS) tapes using near infrared spectroscopy and imaging	<i>Proceeding of the first asian symposium and the 24th Japanese NIR forum</i>		170-171	2008

ICH-Q8と承認申請の関係

（平成20年6月13日（金）開催）



国立医薬品食品衛生研究所

薬品部第三室長

ひ やま ゆき お
檜 山 行 雄

皆様、今日は、国立衛研の檜山です、よろしくお願いたします。

今日はこのような場を与えて頂きまして、大阪医薬品協会、東京医薬品工業協会の皆様方にお礼を申し上げます。特に薬事関係の方たちが聴衆におられるということで、工夫を

してお話ししようと思えます

今日の話の目的でありますけれども、内容的に結論から申し上げますと、ICHの議論、ICHQ8を中心にした議論と日本の承認制度の変更、つまり、3年ほど前から変わりました承認の変更は非常に密接に関係しているということです。一見、ICHは新薬だけのものだと思われがちですけれども、そうではなくて、制度的に基本的になることを議論して国際的に合意をしてきているということでもあります。

以上の結論を理解して頂くということが本講演目的の一つでもあります。品質関連、製剤関係の開発をされている方、それから工場で生産をされている方々と皆様、特に薬事関係の方とのコミュニケーションがよく図れるようにしてほしいという要望がありましたので、品質関連でどんな仕事をしているのかということを少しお話して、お互いのコミュニケーションがより良くなればと思っております。

スライド1をご覧ください。

スライド1

講演の項目

- 品質分野の基本的なこと
- 薬事法の改正とICHの議論
- 承認書の機能
- ICH-Q8ガイドラインの骨子
製品開発の成果としての製造管理・品質管理
- 製造法の記載の意義

スライド2

製品研究開発と恒常生産の関係

医薬品の有効性、有用性、安全性、安定性を決定する品質の設計は、前臨床段階での薬物の有効性、安全性に関する情報をもとに臨床段階で得られる製剤としての有効性、安全性、安定性等の情報を基に行う。臨床第2相試験の段階で設計された医薬品の品質は、その後の工業化検討、臨床第3相試験等を経て製造・試験標準が設定され、各種バリデーションによる妥当性検証を受けた上で製造品質へと落とし込まれ生産が開始される。生産が開始された後からも取得される様々なデータに基づいて標準が見なおされ、必要に応じて標準の変更が行われる。

（技術移転ガイドラインから引用 16年度研究報告書）

スライド3

製品研究開発と恒常生産の関係の続き

1. 品質設計
2. スケールアップ、品質変動要因の検出
3. 技術移転
4. バリデーションと生産
5. 市販後の変更管理

（技術移転ガイドラインから引用）

従いまして、講演の項目ですが、品質分野の基本的なことというのを最初にお話しして、それから薬事法の改正の意義とICHの議論の関連のことをお話いたします。そのあたりで、先程申し上げた結論を、一度、お話しした上で、ICHの議論、特にICHQ8のガイドラインの内容をお話いたします。それから承認書、特に、今日、話題になっております承認書への製造法の書き方の考え方についてお話しいたします。といった順番でお話したいと思います。

スライド2、3をご覧ください。

スライド2は、厚生労働科学研究、平成16年度の研究報告書の技術移転のガイドラインから引用したものであります。また、スライド3は、製品の研究開発と生産との関係、流れを簡単に示したものであります。

医薬品の有効性、安全性を決定する品質の設計は、前臨床段階での薬物の有効性、安全性に関する情報とともに臨床段階で得られる製剤、製品としての有効性、安全性などの情報をもとに行っていくことであります。臨床第II相試験段階で設計された医薬品の品質は、その

後の工業化検討、臨床の第Ⅲ相試験などを通して、製造法、試験法などの標準が設定されていくわけです。工業化検討の中でありますバリデーション等で、或いはGMPの中に含まれますバリデーションによる妥当性の検証を受けた上で、製造品質等へ落としこまれて生産が開始されるということになります。

今申し上げたところまでのところの前半部分が、主に研究開発の組織におられる方が実行されて、後半、最後のあたりところから工場の方が担当されることになると思います。

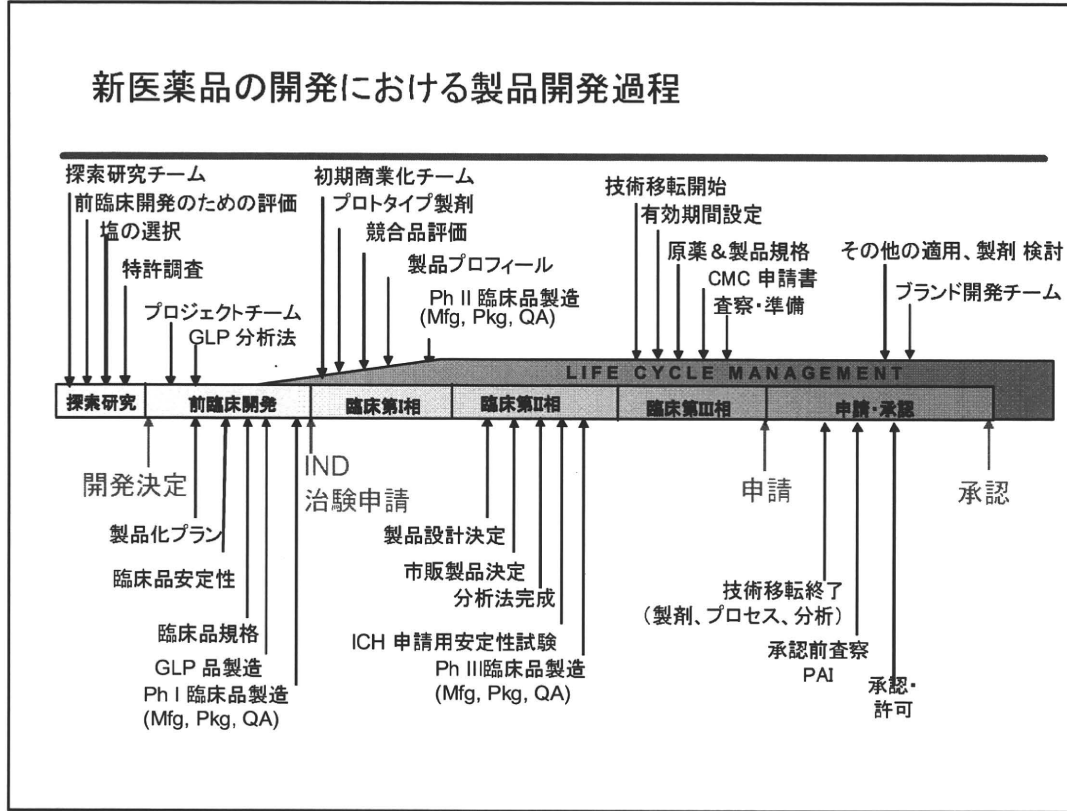
生産が開始された後も新しい情報が出てまいります。そのさまざまなデータをベースにして標準、これは製造法なり、試験法なり、それに対する判断基準が見直されるということになります。必要に応じて標準の変更が行われることになります。例えば、大きな変更であれば、承認書で約束していることであれば、評価をした上で、中には一部変更申請になるようなものもあるということでもあります。今、申し上げたことを段階に分けますと、スライド3の5段階になろうかと思えます。これも技術移転のガイドラインから引用しております。スケールアップ、この段階では品質変動の検出を行うわけです。ここで気がつかれると思えますけれども、スケールを変えると何か変わってくるかということ、スケールというのは単純に比例で、簡単に換えられる場合もありますけれども、換えられない場合が多いということでもあります。スケールを変えることによってどういう影響があるだろうかということを検討する段階があります。従いまして、一度決めたスケールを変更する場合でも、この段階と同様なことを行う必要があるということ。出来上がりました製造法、試験法を工場の方に移管する段階が技術移転の段階であります。それから4番、5番が工場に移ってからの製造法のバリデーション、生産の段階、市販後の変更の管理というふうの流れでいくわけです。

スライド4をご覧ください。

このスライドは、少しビジーでありますけれども、新規の医薬品の開発における開発の流れを示したものであります。主に臨床のフェーズを左から右に図示しております。その中に製剤を開発する方たち、製品を開発する人たちの活動を主に下の方に記載しております。開発が決定してから前臨床の開発が行われます。その段階ではG L P品の製造であるとか、その分析を供給するというのが化学系、製剤系での仕事だと思えます。この全体の中を見渡してみても、臨床の第Ⅱ相、この部分が先程の技術移転のガイドラインで申し上げたように、この段階で製品の形ができてくるということになります。ここが大きなポイントであります。臨床の第Ⅰ相、Ⅱ相、Ⅲ相の前、Ⅰ相の前には、治験申請或いは治験届というのがございます。これは薬事的なアクションであります。それから、当然、申請というのがあって、それから申請後、審査が行われるわけですが、製品関係では、製造関係のGMPの調査が行われると、承認前の査察が行われるということになります。

一般化して申し上げますと、この製品の開発をするとか、製造法を作る、それから規格及び試験法を作ること、それから、それに基づいて生産、品質保証をやっていく中での技術的な3本柱というのがございます。

スライド4



スライド5

品質保証の技術的三本柱 (ICH ガイドラインQ6Aより)

①規格は、製品の品質ならびに恒常性を確保するために用いられる原薬や製剤を管理するための方策の一つである。この方策としては、この他にも規格を設定する際の基礎とすべき。

②開発段階における徹底的な製品特性の解析。

③GMPの遵守(例えば、適切な施設、バリデートされた製造工程、バリデートされた試験方法、原料の試験、工程内試験、安定性試験など)がある。

ICH: International Conference on Harmonisation
GMP: Good Manufacturing Practices :製造管理・品質管理規則

スライド5をご覧ください。

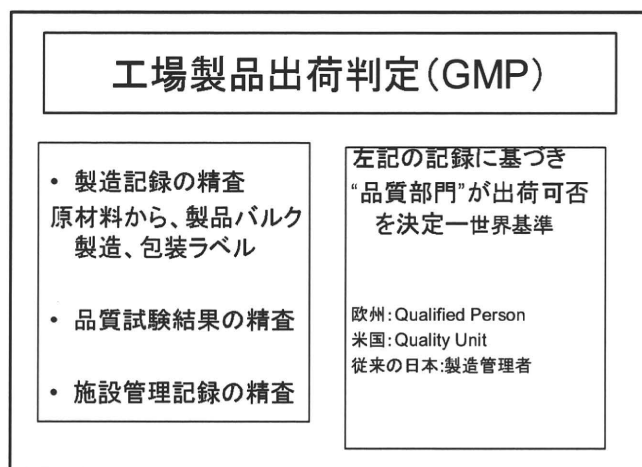
スライド5に示しましたように、ICHの規格設定のガイドラインQ6Aに明確に書かれております。ひとつは規格であります。製品の品質並びに恒常性を確保するために用いられる原薬や製剤を管理するための方策の一つであります。しかしこれだけではないということをおっしゃっております。このほかに何かあるかという、開発段階における徹底的な品質特性の解析、これが後ほど出てきます製剤開発のガイドライン（Q8）の中で、詳細に述べられます。この2番目の製品特性の解析というのは、ここだけでは少し言葉足らずかなと思います。製品特性を解析した上で、製造法を作っていくということです。製造法の開発というものも含まれると思います。それから、管理、GMPの遵守であります。この三つが品質分野での重要なポイントであります。

スライド6をご覧ください。

話が飛びますけれども、工場で出荷判定をする方が何をやっているかを説明します。ルール上はGood Manufacturing Practice、GMPのもとで行われる作業であります。スライド6の左側に示しましたように、出荷判定の時に何をやっているか、上から言いますと製造記録の精査、原材料から最後の包装、ラベルに至るまでの製造の記録の精査をすること、品質試験の結果の精査、3番が施設の管理の記録の精査、を行い出荷します。上の二つというのは品目ごと、当たり前ですけども、品目ごとの情報です。いちばん下の施設に関しては品目特有のことではなくて、一般的な施設の管理のことです。この三つのことを合わせて、品質部門の何方かが出荷の可否を判定するというようになっております。これが世界的な基準になっております。従来、数年前までの日本ですと、この役割が製造管理者の役割であったわけですが、現在では、品質部門の何方かがすることになっております。

ここで申し上げたいポイントですけども、この左側に書きました一般的なこの管理、これはさておき、品目ごとに何をしなければいけないかという、製造の記録と品質試験の記

スライド6



録、この二つを基本にしているということです。規格試験に合格したから出荷できるわけではない。規格試験というのは、ある一定の製造法が固定された上で、はじめて有効なものであって、製造法が動いている場合、ぐらぐらしている時に、生産された製品の評価法は必ずしも有効ではないからであります。ですから、製造法が決められたとおりに行われるということが大事なことであります。その上で確認を行うために試験を行うと、この二つが揃ってはじめて製造行為が完成できたこととなります。もちろん、三番目にあります一般的な管理がぐらついているのも困ります。この三つを確認した上で出荷します。もちろん、ここの製造法であるとか品質の管理の手法であるというものは、開発段階で決められたことであります。ですから、研究開発段階で得られた知識と生産の途中で得られた知識を基にして決められているものであります。先程言いました、スライドひとつ戻りますけれども（スライド5）、この三つの柱が非常に重要であります。

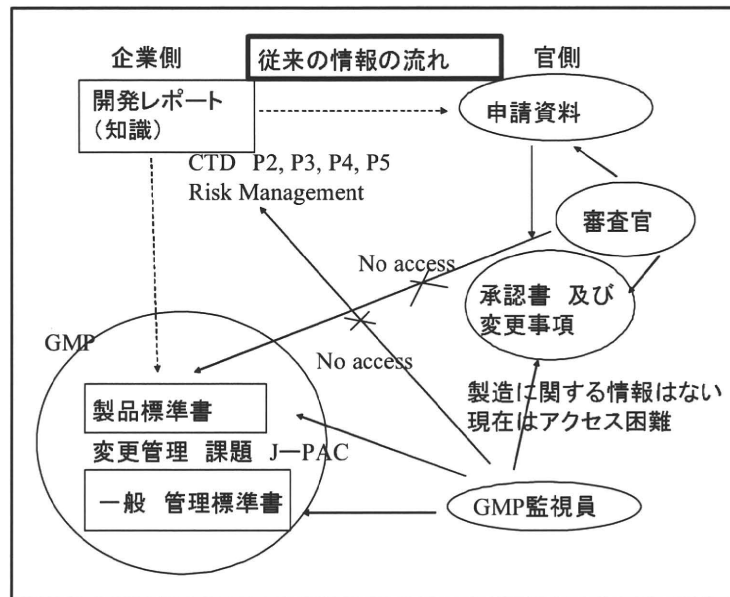
スライド7をご覧ください。

改正薬事法の前に、日本がどういった状態であったかということ、情報の流れについて整理したものがこのスライドであります。

左側が企業側の情報の流れです。研究開発の組織なり、工場の技術部なりで製造法、試験法などが開発されたものを、工場の中で使うための製品標準書となる製造法なり、試験法なり、そういったものを渡していくということがあると思います。

申請する時には開発レポート、開発のレポートというのはどういう形であるのか、企業の中でそれぞれ違うと思いますけれども、情報を申請書の形に変えて、新薬であればCTDのP2項からP5項までのところで内容が書かれて申請されるわけです。それに基づいて審査、これ

スライド7



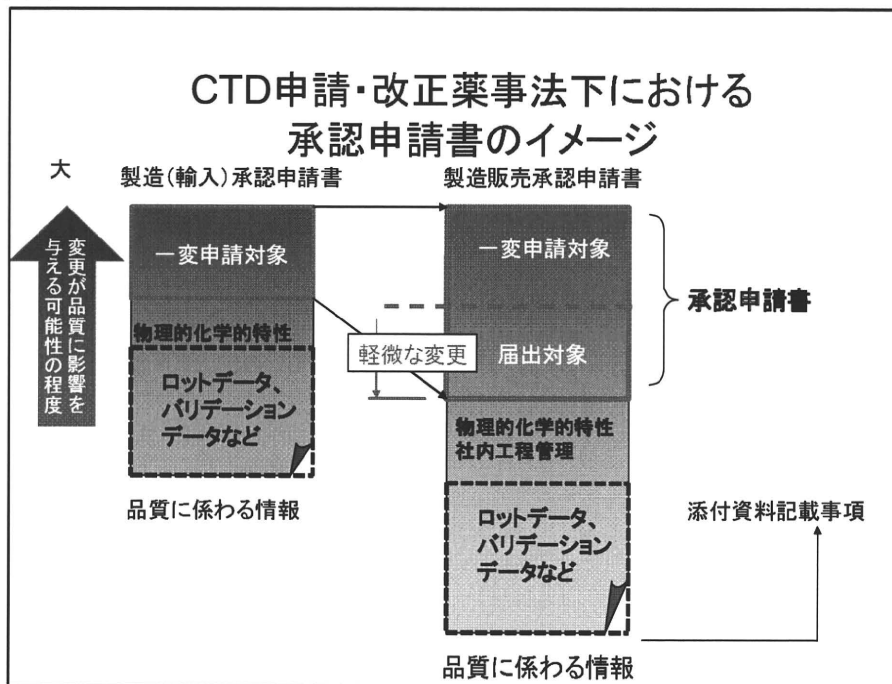
は右側ですけれども、審査を行って、最終的にOKであれば承認をしていくということです。

スライドの右側は、3年以上前の話でありますけれども、ご存知のとおり、日本における承認事項には製造法が実質的に何もなかったという状態があります。GMPの査察官から見ますと、どういうことであつたらうかと言いますと、工場に出かけて調べますと、製品標準書はあるけれどその標準書の根拠はどこにありますかという、何も無い。承認書には日局製剤総則によると書いてあるだけで何も無い。何も無い状態から製品標準書を判断しなければならないという状況であつたわけです。これは好ましくない状況であつたわけでありまして、先程申し上げたとおり、規格の話と製造法を合わせることを物を作る時の基本になりますので、旧来の承認書の内容というのは非常に不十分であつたものと思います。情報の流れからしても、非常におかしな状態でありました。

スライド8をご覧ください。

このスライド、左側が旧来の申請書の構造であります。詳しく書いていないのですが、承認事項の中、左側の一番上の箱の中は、主に規格及び試験法だけであつたわけです。新しい法律になってからは、製造法も加わり、なおかつ、製造法の中には一部変更申請対象となるものと軽微変更届になるものに分けられてきたわけです。構造を大きく変えてきたわけです。後ほど欧米との比較をどこかで言おうと思っておりますけれども、現在でも、欧米の製造法に関する約束事は、申請書の第3部に書かれている非常に詳細なところまでが約束になります。一部変更申請に相当するものが全部必要であるかということ、そうではないのです

スライド8



スライド9

承認書記載事項の改正 * の意義

- 品質に悪影響を与えるおそれのある製造方法の変更については規制当局が事前に確認
- 製造方法のトレーサビリティーの向上
 - 時間的: 工程管理等の記載
 - 空間的: 製造場所の記載
- GMPの範囲を明確化

スライド10

改正薬事法のポイント

承認・許可制度の見直し

- ・販売承認制度の創設（製造・輸入承認から販売承認へ）
元来業者(ライセンスホルダー)が医薬品を市場に供給するに当たり最終責任を負う
- ・全面的な委託製造の実現：*ビジネスモデルの規制緩和*
- ・製造法の承認書への記載・マスターファイル制度の導入：*‘品質システム’の完全記述、ICH CTDからの必要性*
- ・GMPが承認要件に（承認審査とGMP調査の一体化）
一貫した品質保証の支援

けれども、必ず行政に対する変更の手続きなど、何らかのアクションが必要です。

一方、日本はそうではなくて、限定された部分だけを行政上の手続きが必要なようにするというような制度を持っております。これは日本特有の制度であります。量的にも日本で約束される事項は、比較的、非常に少ない量であります。

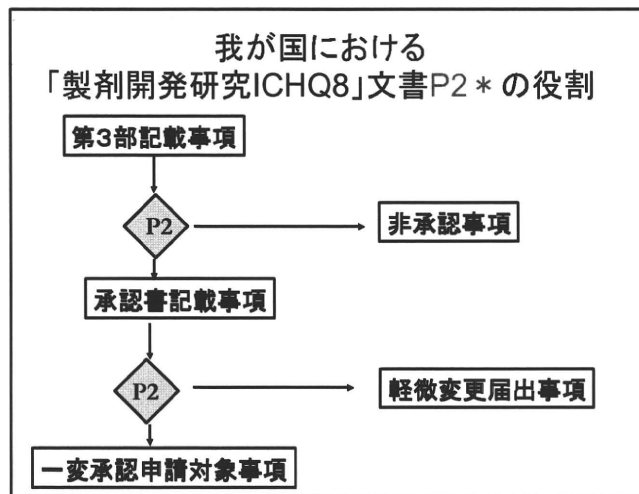
スライド9をご覧ください。

承認事項の記載の改正の意義は、製造法の変更について、大事なところは当局の事前の確認が必要であるという点、それから先程の図に示しました製造方法のトレーサビリティー(Traceability)の向上というところです。トレーサビリティーに関しては時間的にもそうですし、空間的にも、つまり研究開発から事業所の間でのコミュニケーションにも役立つのではないかと思います。更にGMPの範囲を明確にすることも可能になったと思います。

スライド10をご覧ください。

改正薬事法のポイントです。最も大事なのは製造販売承認制度の創設です。それにとりま

スライド11



って、製造の全面委受託が実現したということでもあります。全面的な委受託を行う場合、製造法を約束しないでおいて委託というのは乱暴な話であろうということかと思えます。薬事法の改正のポイントは製造販売承認制度そのもののフレームワークであります。日本だけがかつてのような制度をとっておいて、欧米はすでに製造販売承認制度と同じ制度を長い間とっております。

スライド11をご覧ください。

ここで結論めいたことを先に言ってしまいます。ICH-Q8に基づく製剤開発研究の文書は、CTDのP2項であります。これは第3部で、非常に詳しい説明がされ、2部では重要点が要約されます。この中から、どの部分を承認書、日本における承認書に記載すべきかということを決めるベースになる文書となります。なおかつ、それが一変事項であるべきものなのか、そうではなくて、軽微変更届でいいものなのかということ判断する材料を提供することにもなります。P2は非常に重要な文書だろうと思えます。

このあとのスライド二つほどに、今、申し上げたことを掻い摘んで書いてあります。ICH-Q8そのものは、新薬の製剤開発の経緯を書く文書なのです。ですから、新薬だけかなと、制度的にはそうですけれども、実質的にはどんな製品であっても製剤開発研究、Q8に求められているような基本的な事項が理解されていないと承認書に何を記載すべきかという切り分けがほとんど不可能です。

今申し上げた情報・理解を、行政側は持っていません。既存製品に関しては企業側が既に持っているはずで、もし集約されていなければ、既存の経験を通して、まとめ直していく必要があるかと思えます。

ICH-Q8に言われている内容を把握されていなければ、変更が非常に難しいことになります。変更するとき、その変更の内容がどういうふうに影響を与えるかわからない状態、やってみなければわからない状態ということになりますので、非常に企業にとっても大変な

スライド12

P2文書の活用ー1

- ・特に品質に影響を与える可能性の大きい変更を行うときは、変更を実施する前に規制当局に資料と承認事項一部変更申請と提出し、承認をうける。その際には必要に応じて資料として改訂されたP2文書が提出される。規制当局はP2文書およびその他の資料を査読し、承認の適否を審査する。

スライド13

P2文書の活用ー2

- ・一方、品質に影響を与える危険性の少ない軽微な変更に関しては、製造業者は品質に影響のないことを確認後、変更した内容を変更後30日以内に規制当局に届ける。その際にはCTD第3部に相当する文書の提出の必要ないが、各製造業者は当該文書を保管する義務を有する。GMP査察官は査察時に変更が適切に行われたことを、保管された資料から確認することとなる。従って、その時にP2文書も査察の対象となると考えられる。

スライド14

ICHビジョンとその背景

ことでありますし、そういった状態を官の方に知らせて、どうしたらいいでしょうかと聞かれても、そのような品目に関する技術情報は官側には一切ないということでもあります。

スライド12、13をご覧ください。

この二つのスライド、このP2文書の活用ということで二つ書きましたけれども、これはICHで議論をしている時に、日本ではどういうふうにP2を使いますか、ということに対する国際的に答えた時の返事でございます。ICHの議論は日本の制度を作っている最中でありましたので、こういった書き方をしております。リスクの高い方を一部変更申請というふうにする。それから、軽微なところと分けた考え方を示してあります。くどいようですが、ICH-Q8というのは新薬の申請の添付資料の中身ですけれども、内容的にはすべての製品に対して使えるものだというふうに認識しております。

スライド14をご覧ください。

ICHのビジョンとその背景ということで、今までお話してきたこととかなり重複しますが、今からお話します。今から5年ほど前、7月だったと思いますが、ICHで非公式のワークショップが開かれました。これは通常の専門家会議のメンバーと同じようなメンバーでありまして、トピックが特に決められているわけではないのですけれども、ワークショップが行われました。

スライド15

ICH GMPワークショップ(2003年)

- “科学とリスク管理に基づく医薬品のライフサイクル(開発から市販後)全般に適用可能な調和された品質システム”の構築
ICHビジョンの採択
- まず、製剤開発(Q8)およびリスクマネジメント(Q9)のガイドラインを作成し、その後、品質システム(Q10)に関するガイドラインを作成するという段階的な取り組みを採択

スライド16

Expected Outcome
2003年7月厚生労働省スライド14/15

For Industry

- Establishment of quality management system from development to post-marketing

For regulatory authority

- Improvement of the approval review system by integration of the review and the GMP inspection
- To concentrate on higher risk products
- The establishment of effective, efficient, and streamlined quality regulation

スライド17

2003年7月厚生労働省スライド15/15

MHLW's Expectation to ICH

Comprehensive approach for quality management

- Throughout the product life cycle
 - From development to post-marketing
- Includes;
 - Risk management
 - Technology transfer
 - Change control, etc.

スライド15をご覧ください。

その時にビジョンが、ここに書いてありますようなビジョンが採択されました。科学とリスクマネジメントに基づく医薬品のライフサイクル、開発から市販後までを通した全般に適用可能な調和された品質システムの構築をするというビジョンが採択されました。それに沿って製剤開発Q8、リスクマネジメントQ9、医薬品品質システムQ10が、先週の火曜日あたりにステップ4に最終的に合意いたしました。

5年かけて段階的に取り組んだことが合意されたわけです。

スライド16、17をご覧ください。

ワークショップにおいて、厚生労働省が何を言ったか、スライド17、18に示してあります。この時は、右端に示していますが、15枚のスライドを使って、厚生労働省の代表は話しております。最初の13頁は何を話したかという、改正薬事法の内容です。当時はGMP省令も出ておらない状態ですし、承認書の記載の方法、省令部分のところはまだ全然出てない状況でありましたが、薬事法の改正の枠組みを話しております。そのあとこの2枚のスライドを使って、期待、或いは意思表示をしております。企業に対しては品質マネジメントシステ