

薬学の基礎「品質保証」と レギュラトリーサイエンス

創立150周年記念特別衛研シンポジウム

2024, Aug. 6, 13:35 – 14:15

合田幸広

国立医薬品食品衛生研究所

本日の話題

1 薬学と品質保証

2 品質とは何か

3 医薬品・食品の品質保証とは

4 レギュラトリーサイエンスと品質保証

5 薬学教育と品質保証(アンケート調査とその結果)

6 「報告」発出と関連活動

薬の始まりは生薬であり、この生薬について、まがい物を排除し、どのように品質を保証するのかという品質保証学が、西洋・東洋を問わず薬学の始まり



19世紀のドイツの薬局薬品棚(薬事博物館,
ドイツ薬局方は1872年初版, JPは1887年

バーゼル大学
薬学博物館

スイス薬局方(1771)

Materiam Medicam



昔から生薬の品質保証をどうするかは、大きな命題

薬学的发展

15世紀末 都市薬局方の制定

18世紀 国定薬局方 1771スイス、1772デンマーク薬局方

19世紀 薬用植物からの有効成分の発見

アヘンからモルヒネの抽出と単離(1805年)

各種薬用植物からの有効成分の抽出・単離(1817年～)

緒方洪庵の薬箱(江戸末期) 塩酸モルヒネ存在

19世紀後半 有機化学と病原菌の発見、実験薬理学の発展

アスピリンの合成(1853年, 医薬品化1899年)

明治維新(1868)ゲールツ長崎医学校赴任(1869)

開国に伴うコレラの流行 薬局方(品質保証)の必要性

第一大学区医学校製薬学科開設(1873) 東京司薬場(1874)

コッホの炭疽菌の分離(1876), クラーレの骨格筋弛緩作用の発見

日本薬局方(1886) 医科大学薬学科(1893) **生薬学**/衛生化学/薬化学

20世紀 化学療法薬の登場

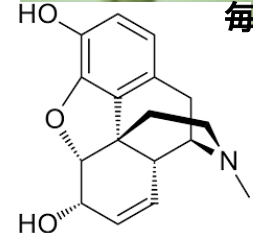
サルバルサンの登場(1909), サルファ剤(1935～), 抗生物質(1940～)

20世紀後半 精神疾患に対する近代的薬物療法の開始

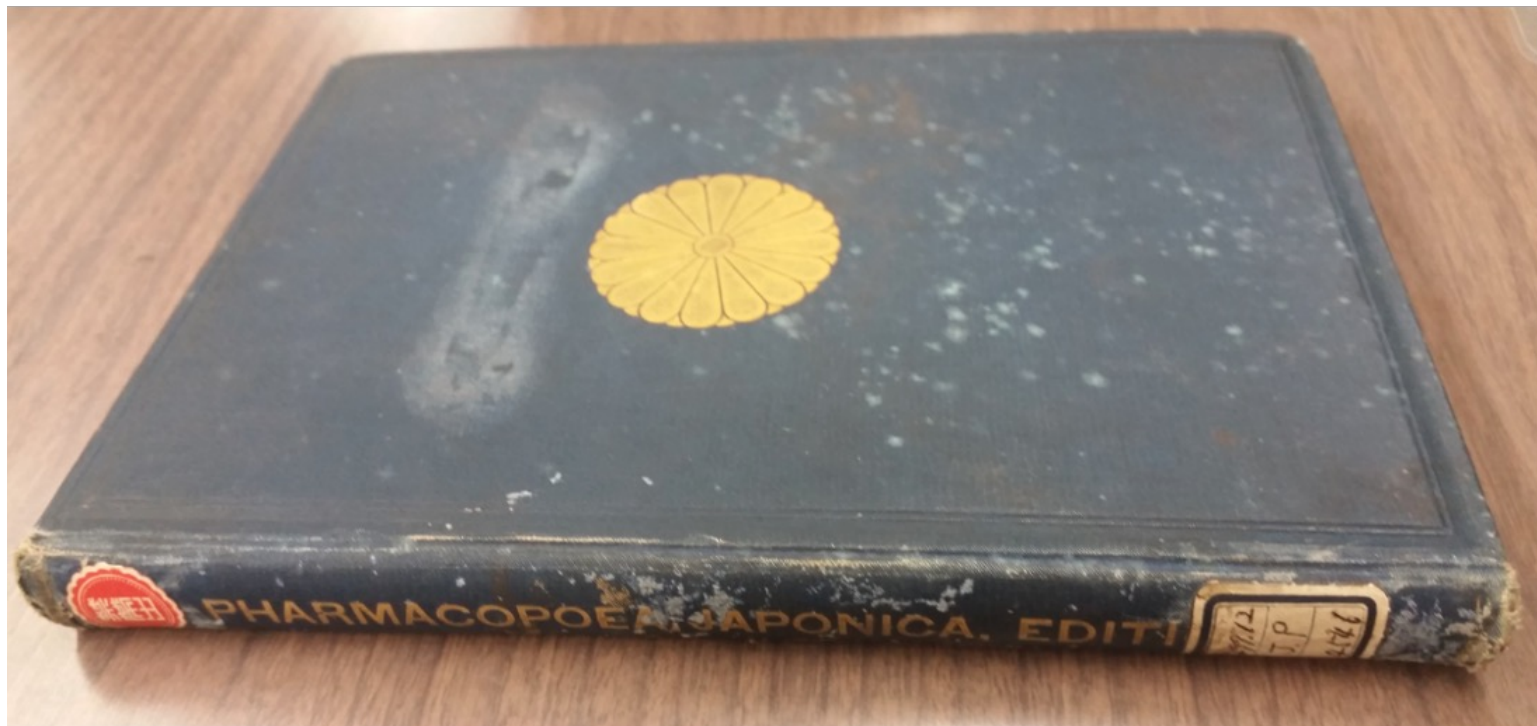
リチウム抗躁効果(1949) クロルプロマジン(1952) ハロペリドール(1957)



毎日新聞より



JP1 in Latin in 1888



薬学が目指すもの

Service Science

創薬
科学

医療
薬学

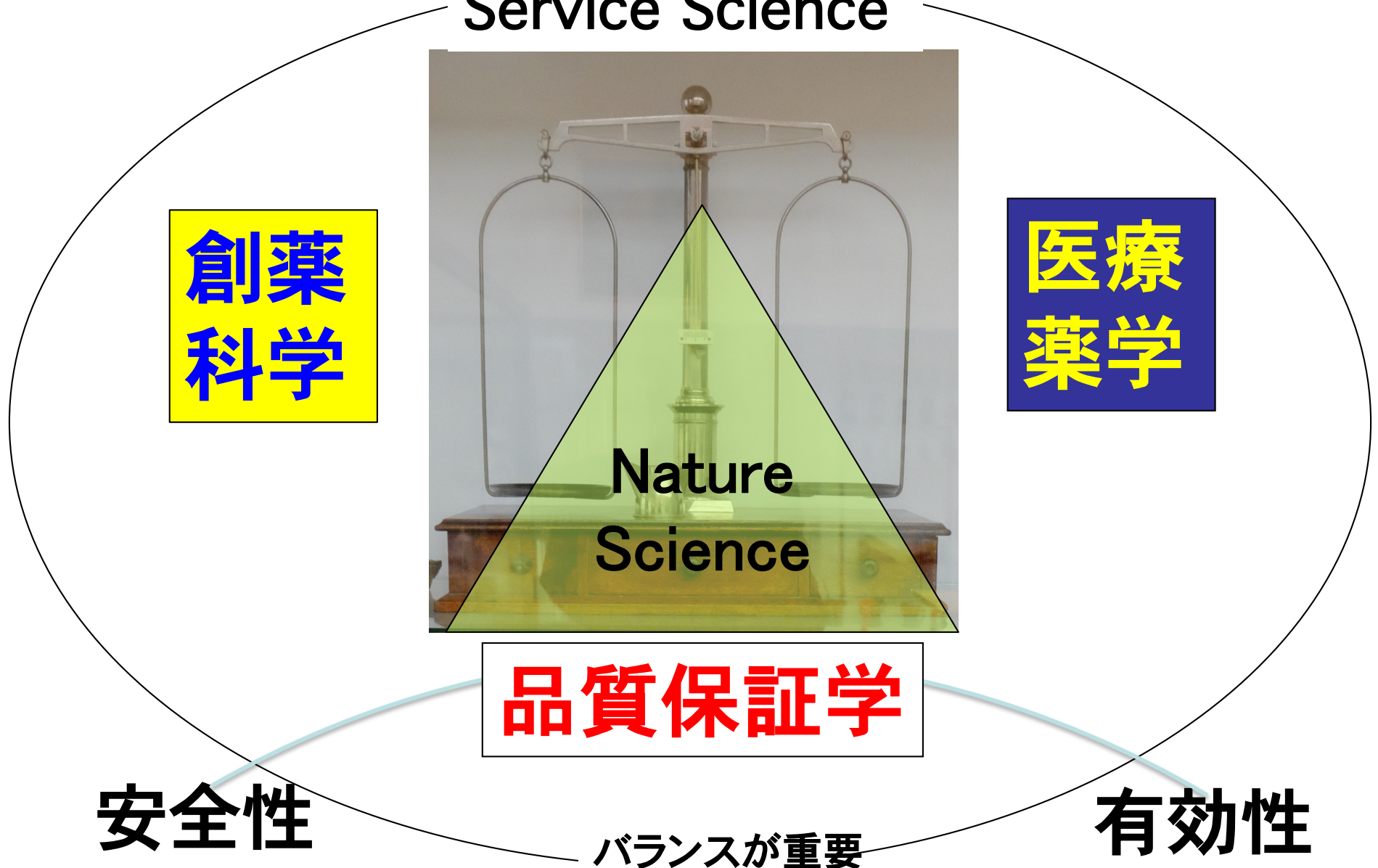
Nature
Science

品質保証学

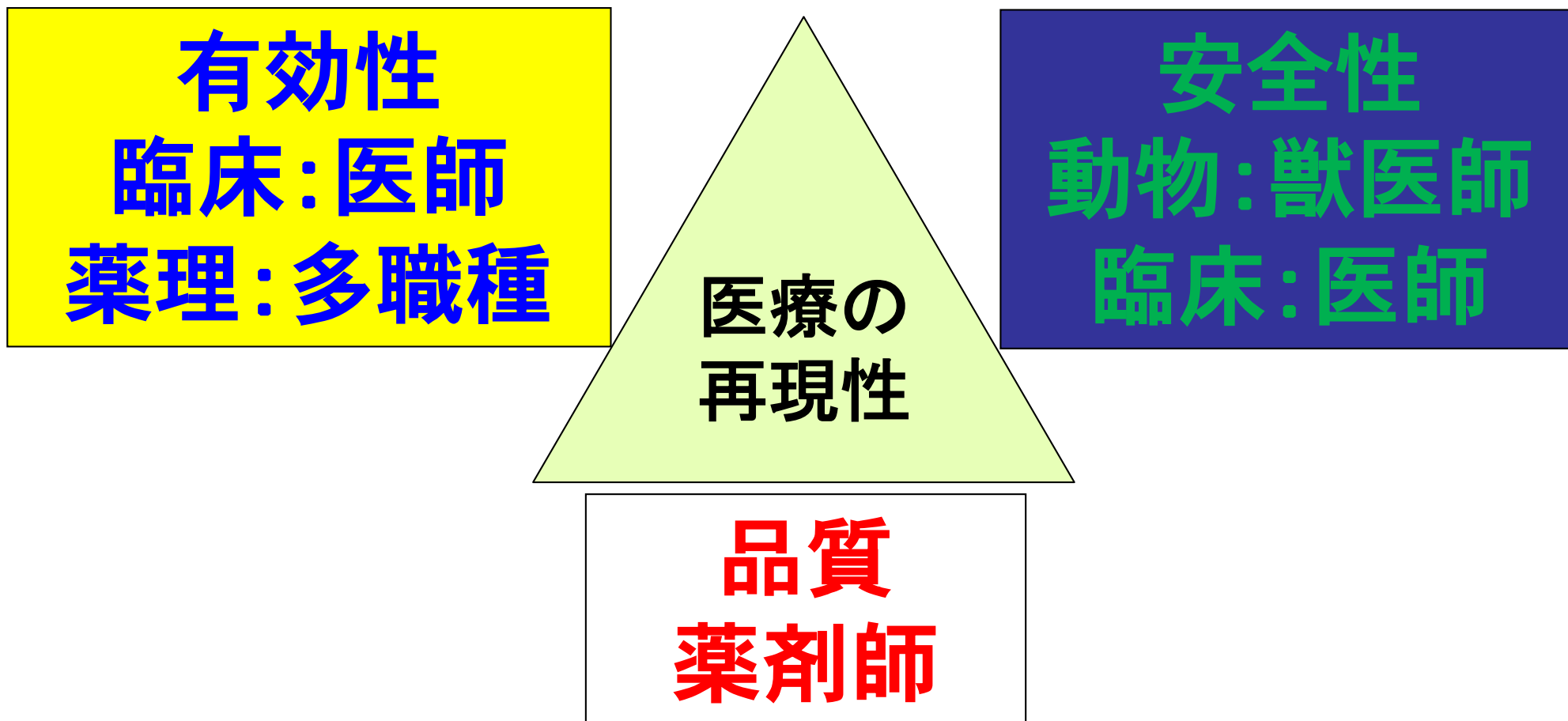
安全性

バランスが重要

有効性



PMDAでの医薬品の承認審査



薬学における医薬品分野とそれ以外の分野

厚労省の薬学系公務員の配置割合

医薬品系62%, 食品系・環境・化学物質系20%, 総合調整系18%(2015年)

従って、医薬品系:それ以外=3:1

医療用医薬品とOTC+補完医療製品

医療用医薬品10.6兆円 (2015) 薬価ベース

OTC医薬品0.8兆円; 特定保健用食品 0.64兆円, 機能性表示食品
0.05兆円, 栄養機能食品+健康食品1.4兆 合計2.9 兆円(2015)

従って、医療用医薬品:それ以外=4:1

医療用医薬品以外への関与も
社会から要求されている

医師法

第一条 医師は、医療及び保健指導を掌ることによつて公衆衛生の向上及び増進に寄与し、もつて国民の健康な生活を確保するものとする。

歯科医師法

第一条 歯科医師は、歯科医療及び保健指導を掌ることによつて、公衆衛生の向上及び増進に寄与し、もつて国民の健康な生活を確保するものとする。

薬剤師法

第一条 薬剤師は、調剤、医薬品の供給その他薬事衛生をつかさどることによつて、公衆衛生の向上及び増進に寄与し、もつて国民の健康な生活を確保するものとする。

獣医師法

第一条 獣医師は、飼育動物に関する診療及び保健衛生の指導その他の獣医事をつかさどることによつて、動物に関する保健衛生の向上及び畜産業の発達を図り、あわせて公衆衛生の向上に寄与するものとする。

薬剤師は、調剤だけが仕事では無い！ 医薬品の供給（総括製造販売責任者は薬剤師、即ち、製造面での医薬品の品質管理は薬剤師の仕事）とその他薬事衛生（食品衛生も含まれる）も重要な任務

薬学と国家資格

医薬品の総括製造販売責任者は薬剤師（企業で製造する医薬品の品質は、薬剤師が責任を負）CMC（医薬品の原薬・製剤の化学、製造およびその品質管理）部門には、多数の薬学出身者PMDAでも、品質を審査する部門は薬学出身

食品衛生管理者は薬剤師であれば取れる資格、同様に麻薬取扱者、薬事監視員、医薬部外品、化粧品又は医療用具の製造責任技術者、放射線取扱主任者、毒物劇物取扱責任者、環境衛生指導員、労働衛生管理者などが、薬剤師国家資格に付帯

品質保証は、薬剤師の責務のひとつ

本日の話題

- 1 薬学と品質保証
- 2 品質とは何か
- 3 医薬品・食品の品質保証とは
- 4 レギュラトリーサイエンスと品質保証
- 5 薬学教育と品質保証

品質とは？



ISO9000 :

本来備わっている特性の集まり
/**要求事項を満たす程度**

ICH Q9:

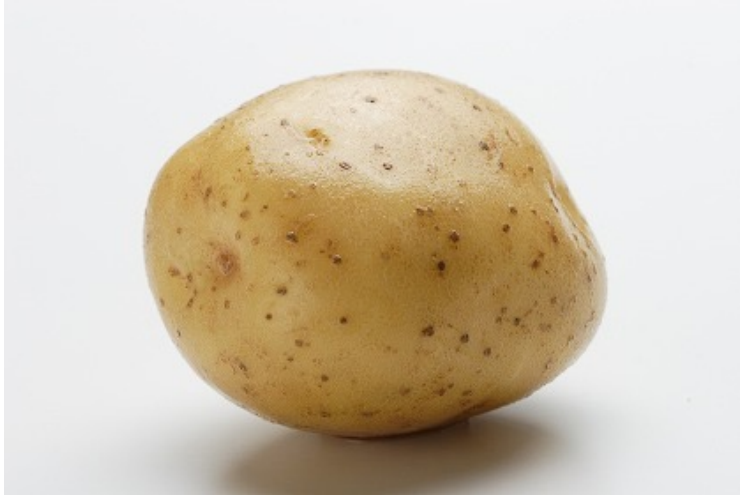
製品、システム又は工程に係る
本質的性質の組み合わせが**要
求事項を満たす程度**

エアコンの場合

どれくらいの時間で、どれくらい冷やすことができ、
どのような特別な機能を持って(湿度コントロール、風の送り方、人の検知 etc)

どれくらい耐久性があって、どれくらい故障しないか

品質とは？



ISO9000 :

本来備わっている特性の集まり
/**要求事項を満たす程度**

ICH Q9:

製品、システム又は工程に係る
本質的性質の組み合わせが**要
求事項を満たす程度**

じゃがいもの場合

味が良い, 栄養価が高い, 香りが良い; 要素: 成分(バランス)

長持ちする; 要素: 皮厚, 水分含量等

加工し易い; **要素: 凸凹しない、適当な大きさ等**

こふきいもやフライをつくるなら、デンプン質の男爵

煮込み料理なら、煮崩れしにくいメークイン

品質とは？



ISO9000：

本来備わっている特性の集まり/
要求事項を満たす程度

ICH Q9:

製品、システム又は工程に係る本
質的性質の組み合わせが**要求事
項を満たす程度**

医薬品の場合

要求事項: 治療効果があり(有効性)副作用が少ない(安全性)
服用回数が少ない, 口腔内で崩壊する 等

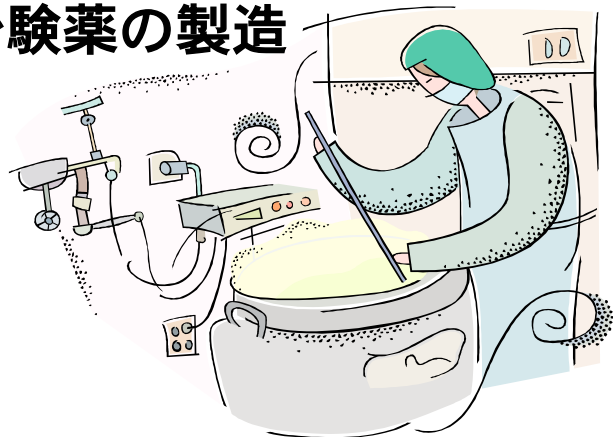
要素: 成分とその含量値, 純度, 均一性, 溶出性, 等

本日の話題

- 1 薬学と品質保証
- 2 品質とは何か
- 3 医薬品・食品の品質保証とは
- 4 レギュラトリーサイエンスと品質保証
- 5 薬学教育と品質保証

医薬品の要求事項(有効性・安全性)を 満たす程度は 何で確認されているか

治験薬の製造

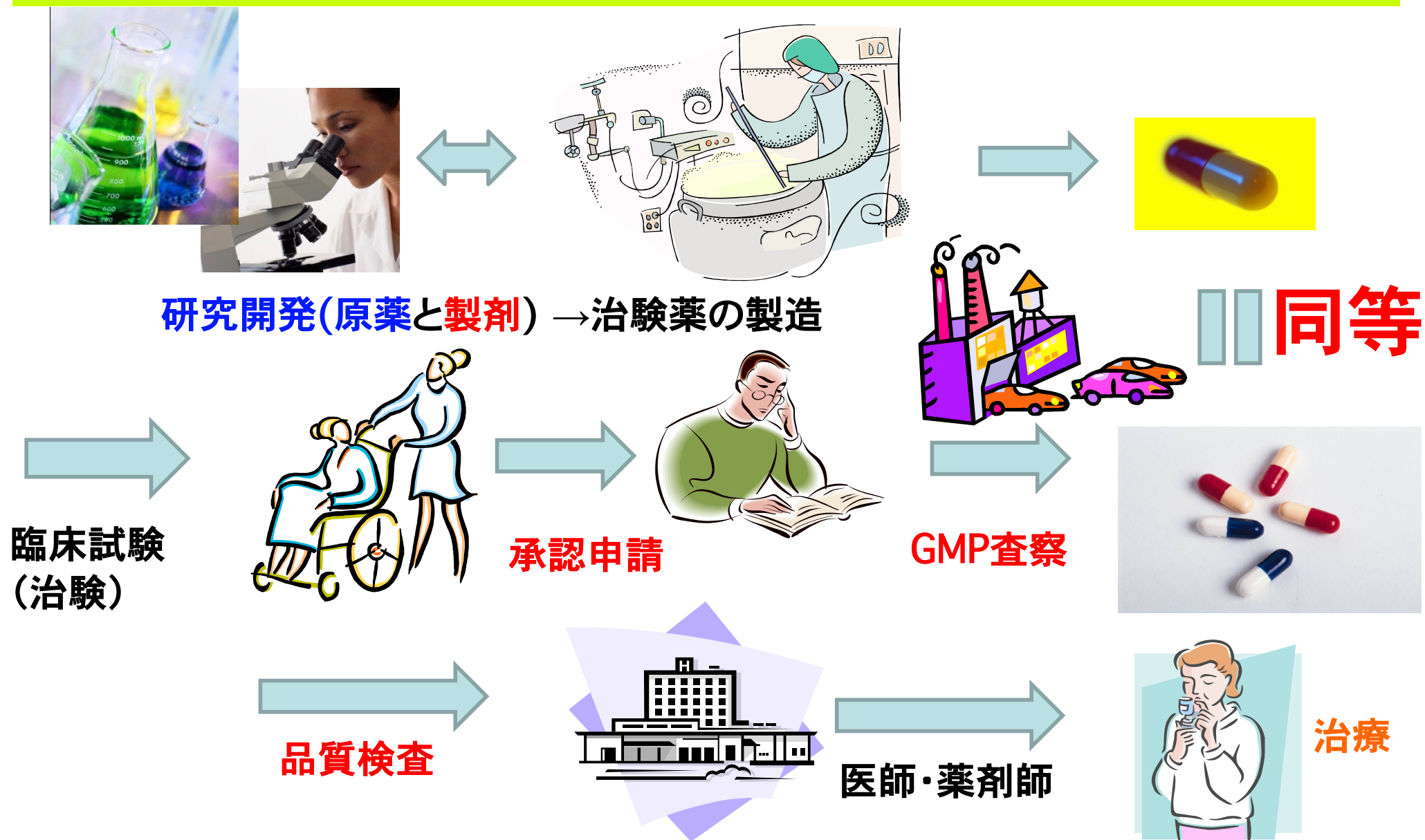


治験薬

ゴールドスタンダード

- ・ 治験(臨床試験)で確認されている
- ・ 医薬品の有効性・安全性は、臨床試験で評価された**治験薬に相当する品質**のものが恒常的に医療現場に供給される事で**保証**

医薬品の品質保証とは



医薬品にとって良い品質とは

食品： より栄養価の高い、
おいしい、機能性のあること

臨床的に確かめられたものと
常に同じ有効性・安全性が保証されること

→ 医療の再現性を保証するため標準化されたもの

医薬品(薬学)領域における原則

医薬品の品質は何で決まるか

品質の確保のために行う事



1製品設計



2GMPの遵守

生産工程での管理

3規格設定

生産物での管理

全て、標準化を目標としている

本日の話題

- 1 薬学と品質保証
- 2 品質とは何か
- 3 医薬品・食品の品質保証とは
- 4 レギュラトリーサイエンスと品質保証
- 5 薬学教育と品質保証(アンケート調査とその結果)

食品と品質保証

食品衛生法第6条 不衛生な食品又は添加物の販売等の禁止

食品衛生法第10条 添加物の販売等の禁止

食品衛生法第11条 食品又は添加物の基準、規格の制定

食品衛生法第16条 有毒有害な器具又は容器包装の販売等の禁止

食品衛生法第18条 器具又は容器包装の規格、基準の制定

食品衛生法第25条 検査(11条,18条)

食品衛生法第26条 検査命令(6条,10条,11条,16条,18条)

食品衛生法第48条 食品衛生管理者

次の各号のいずれかに該当する者でなければ、食品衛生管理者となることができない。

1 医師、歯科医師、**薬剤師**又は獣医師

無承認添加物, カビ毒, 天然毒, 残留農薬, 異物, アレルギー物質, 重金属, 放射性物質, ダイオキシン, 可塑剤, 残留物----
-- etc.

全て安全性確保(衛生)が原則

食品と医薬品の違いは？



味(好き嫌い)・栄養性
機能性(生理活性)が穏やか

食経験に基づき品質を自分で判断
できる(不純物や残留物,発がん性は
食経験では判断できない)



生理活性が強い
(毒物である場合もある)

見た目では品質が判断できない



規制のための科学（レギュラトリーサイエンス）が必要

食薬区分の通知

薬発第476号厚生省薬務局長通知「無承認無許可医薬品の指導取り締まりについて」(昭和46年6月1日) いわゆる4-6通知 別紙「医薬品の範囲に関する基準」1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 3の6段階に分類

医薬発第243号厚生労働省医薬局長通知「医薬品の範囲に関する基準の改正について」(平成13年3月27日、一部改正平成14年11月15日)
従来の1a以外は、基本的に「医薬品的効能効果を標榜しない限り食品」と判断 2段階に分類

別紙1: 判断基準を明示 別紙2: 専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)リストを例示 別紙3: 医薬品的効能効果を標榜しない限り医薬品と判断しない成分本質(原材料)リストを例示

**錠剤やカプセル形状でも2001年以降、
食品として販売可能となった**

錠剤・カプセル形状の食品の品質は？

医薬品と同じく、最終消費者は、自分で品質の良否を判断することが困難



過去に、医薬品成分が検出された、錠剤、カプセル製品

健康医療戦略（閣議決定）

健康か病気かという二分論ではなく健康と病気を連続的に捉える「未病」の考え方が重要になり、健康・医療関連の社会制度も変革が求められ、その流れの中で、新しいヘルスケア産業が創出が求められ、**機能的表示食品**等の活用といった趣旨の記載

平成26年7月閣議決定、平成29年2月一部変更

機能性表示食品にとって良い品質とは

食品： より栄養価の高い、おいしい、 香り良い等

臨床的に確かめられたものと
常に同じ有効性・安全性が保証されること

→ 医療（効果・安全性）の再現性を保証するため
標準化されたもの

医薬品（薬学）領域における原則

紅麹サプリメント事件

品質保証の原則が守られていなかった！

変異があり得る、またコンタミのリスクがある紅麹菌由来のものをサプリメントとする（製品設計の失敗：機能性表示食品にこのようなものが出てくるとは当初予想していない）

製造工程管理が不適切（青カビの混入）

製品での規格設定が不適切（不純物混入に対する適切な試験を設定していない）

重要な3ステップがすべて破綻を来していた！

トリプトファン事件の教訓が守られていない

トリプトファン事件

1989 年秋、米国で好酸球増多筋肉痛症候群（Eosinophilia Myalgia Syndrome; EMS）と呼ばれる事例が多数発生； 唱和電工製のL-トリプトファンを多量摂取した人に多発

トリプトファン大量摂取，**特定の不純物**，EMSと摂取者の体質（自己免疫疾患や代謝異常）が組み合わさってEMSが発生と推定

過剰摂取と不純物の監視が重要

多量摂取する食品の場合には0.01%の不純物でも事故を引き起こすことがある（内山先生総説 食衛誌 40, 335（1999）） 製造方法が変わった時、不純物のトータルプロファイルの変化に注目すべき

精製過程（精製用の活性炭の使用量削減）が不純物プロファイルが変わった際、昭和電工製のL-トリプトファンを受け取らなかった（購入しなかった）会社も存在する

食品の場合安全性が最優先。大量摂取する可能性がある製品の場合、不純物プロファイルは最も重要である。既に利益が得られているものであれば、無理をして製造コストを下げる必要はない（日本のアミノ酸メーカー）

本日の話題

- 1 薬学と品質保証
- 2 品質とは何か
- 3 医薬品・食品の品質保証とは
- 4 レギュラトリーサイエンスと品質保証
- 5 薬学教育と品質保証



国立医薬品食品衛生研究所

旧名：国立衛生試験所（薬学系の研究機関）



国立衛研の使命：レギュラトリーサイエンス(RS)の実践

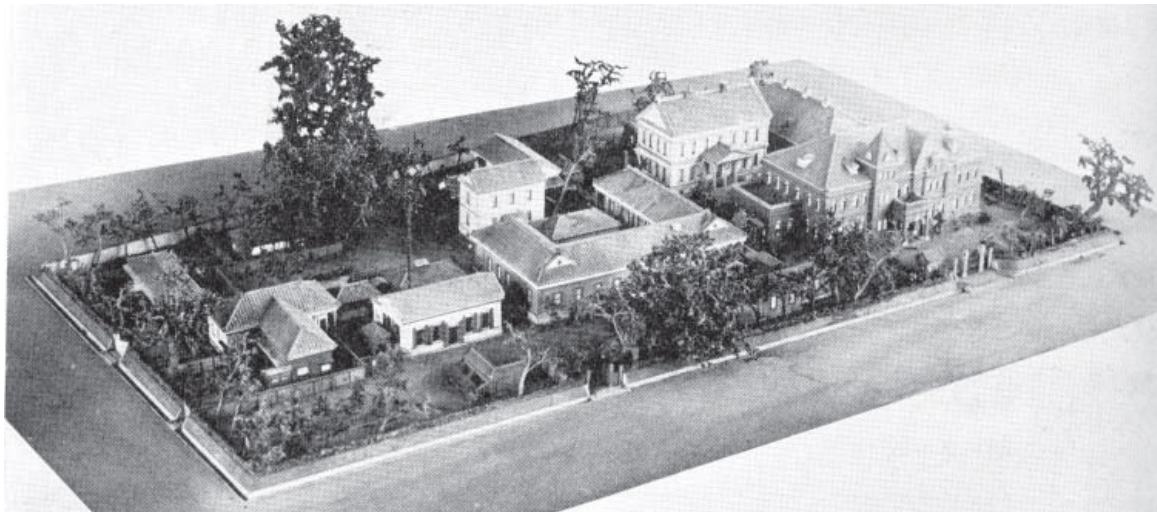
レギュラトリーサイエンス：科学技術の進歩によって生み出されたものを、
真に国民の利益にかなうよう調整する（生活に即した）科学
（科学技術と人間との調和を保つための科学）

医薬品や，医療材料，食品，生活関連製品，環境化学物質等の安全性，
有効性を正しく評価するための手法を開発，安全性，有効性を正しく評価
し，実行可能な品質保証の方法を考え，それを科学的な規制に反映

国立衛研は日本で最も古い薬学系の 国立試験研究機関(明治7年1874年創立)

文明開化とともに伝染病が流行 → 輸入(国産)(医)薬品を検査しその良否を判定する機関が必要 → 1874年 東京司薬場として発足 → 医薬品に加え空気・上水・食品など**国民の生活に密着した試験を行う必要性**
→ 明治20年(1887年)東京衛生試験所と改称

薬学の基礎は品質保証であり
レギュラトリーサイエンスは品質
保証学を基礎として発展



東京衛生試験所の模型



品質保証学

安全性

バランスが重要

有効性

国立衛研のルーツ

明治初期、輸入西洋医薬には品質の悪いものが多く、ゲールツらは医薬品品質試験を行う司薬場の設置を進言。これをうけて明治政府で医務局長を務めていた長与専斎が明治7年(1874年)に神田和泉町に設置した東京司薬場を起源とする。

ゲールツは明治新政府によって外国人教師として招聘されたオランダ人薬剤師。司薬場教師として、長崎・京都・横浜と歴任。日本人と結婚、横浜外国人墓地に眠る。



長与専斎
(1838-1902)



アントン・ヨハネス・ゲールツ
(1843-1883)



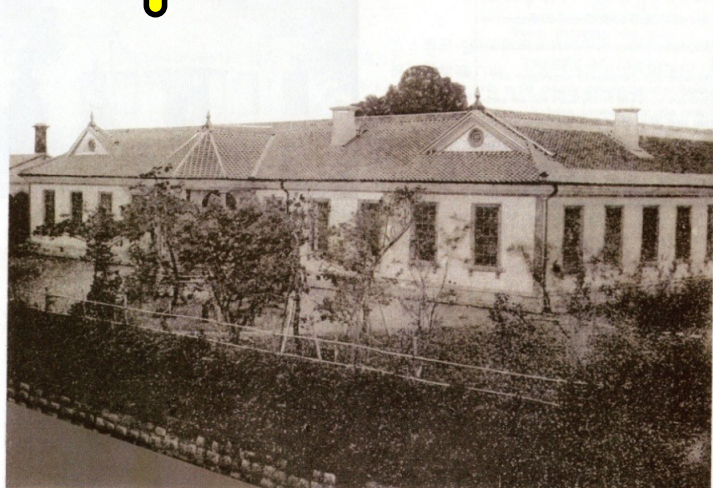
ゲールツ顕彰碑(正門右)

Bij het samenstellen van deze Pharmacopoe heeft de Commissie, waaraan deze taak door het Ministerie van Binnenlandse Zaken was opgedragen, gemeend alleen die geneesmiddelen op te nemen, welke in de nieuwere geneeskunde gebruikt worden, terwijl de talrijke oudere geneesmiddelen, welke tegenwoordig meer en meer ongebruikt blijven, daarin niet vermeld zijn.

ゲールツによる日本薬局方草稿(オランダ語)
(1階ロビーの壁面に表示、草稿原本は図書室蔵)

国立衛研の歴史

東京司薬場和



明治7年より昭和20年まで
(神田和泉町)

沿革

- | | |
|--------------|------------------|
| 明治 7年(1874年) | 東京司薬場(神田和泉町) |
| 明治20年(1887年) | 東京衛生試験所 |
| 昭和24年(1949年) | 国立衛生試験所(世田谷区上用賀) |
| 平成 9年(1997年) | 国立医薬品食品衛生研究所 |
| 平成29年(2018年) | 川崎キングスカイフロントに移転 |



昭和21年より平成29年まで
(世田谷区上用賀)

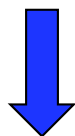


平成29年より(川崎キングスカイフロント地区)

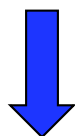
レギュラトリーサイエンス

サイエンティフィックレギュレーションのための科学
科学に基づいたルール(ガイダンス～通知～法規制)作りの科学

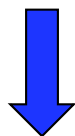
予測



推定



評価



判断

実態調査
Speed
Accuracy

医療の再現性と
標準化

食品/生活環境物質
安全性確保

緊急対応(国民
の安心・安全)

品質保証(QA)

規制の必要性
の判断

新モダリティ対応の1st in class の 評価法

構造
決定

評価法の開発
Speed
Accuracy
Robustness

ルール明示がないとコスト判断不能

分析法
開発

レギュレーションを制する者は
イノベーションを制する

リスク分析・リスク管
理・リスクコミュニケー
ション

科学者としてのニュートラルな評価
(予測・推定も含む)

行政官はロービーム
レギュラトリーサイエンティストはミドルビーム

判断のアシスト(判断は行政官/政治家)

国際調和

本日の話題

- 1 薬学と品質保証
- 2 品質とは何か
- 3 医薬品・食品の品質保証とは
- 4 レギュラトリーサイエンスと品質保証
- 5 薬学教育と品質保証



日本学術会議医療系薬学分科会の報告

報告

表2 広義の医療系薬学の研究・教育に含まれる分野

社会に貢献する医療系薬学研究の推進



本報告には品質保証に関する記述がない

平成29年(2017年)9月29日

日本学術会議

薬学委員会

医療系薬学分科会

<https://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-23-h170929-6.pdf>

2008年の報告

- 薬剤学系
薬剤学、製剤学、薬物動態学、
医薬品製造学、薬物送達学
(DDS)
- 医療薬学系
臨床薬学、医薬品管理学、
医薬品情報学、個別化医療学、
地域健康管理学
- 臨床分析学系
臨床分析化学、臨床検査学、
放射性医薬品学、画像診断学
- 臨床開発薬学系
臨床試験・治験、薬剤疫学、
医療統計学・生物統計学
- 薬理学系
基礎薬理学、ゲノム薬理学、
臨床薬理学、薬物治療学、
医薬品安全性学、
病態生理学、疾病病理学
- 生薬学系、健康科学系
生薬学、漢方医薬学、
伝統医薬学
- 衛生化学系
環境薬学、公衆衛生学、
食品衛生学、
感染予防医薬学
- 医薬品評価科学、行政薬学、
社会薬学系
薬学倫理学、薬剤経済学、
中毒学

2017年の報告

- ~~薬剤学系~~
~~薬剤学、製剤学、~~
~~製剤工学、薬物動態学、~~
~~薬物送達学(DDS)~~
- ~~医療薬学系~~
~~臨床薬学、医薬品管理学、~~
~~医薬品情報学、個別化医療学、~~
~~地域健康管理学、~~
~~医薬品安全性学、医療安全学~~
- ~~臨床分析学系~~
~~臨床分析化学、臨床検査学、~~
~~放射性医薬品学、画像診断学~~
- ~~臨床開発薬学系~~
~~臨床試験・治験、薬剤疫学、~~
~~医療統計学・生物統計学~~
- ~~薬理学系~~
~~基礎薬理学、ゲノム薬理学、~~
~~臨床薬理学、薬物治療学、~~
~~毒性学~~
- 生理・病理系
病態生理学、疾病病理学
- 健康科学系
漢方・生薬学、伝統医薬学、
化粧品学、機能性食品科学
- 衛生化学系
環境薬学、公衆衛生学、
食品衛生学、予防医薬学、
中毒学
- 社会薬学系
薬学倫理学、行政薬学、
薬剤経済学

出展：報告「医療系薬学の学術と大学院教育のあり方について」日本学術会議薬学委員会医療系薬学分科会、平成20年(2008年)7月24日

望月真弓, 寺崎哲也, 高倉喜信, 南 雅文,
平井みどり, 伊藤美千穂, 乾 賢一, 入江徹
美, 内海英雄, 杉山雄一, 橋田 充, 安原眞
人, 山本恵司

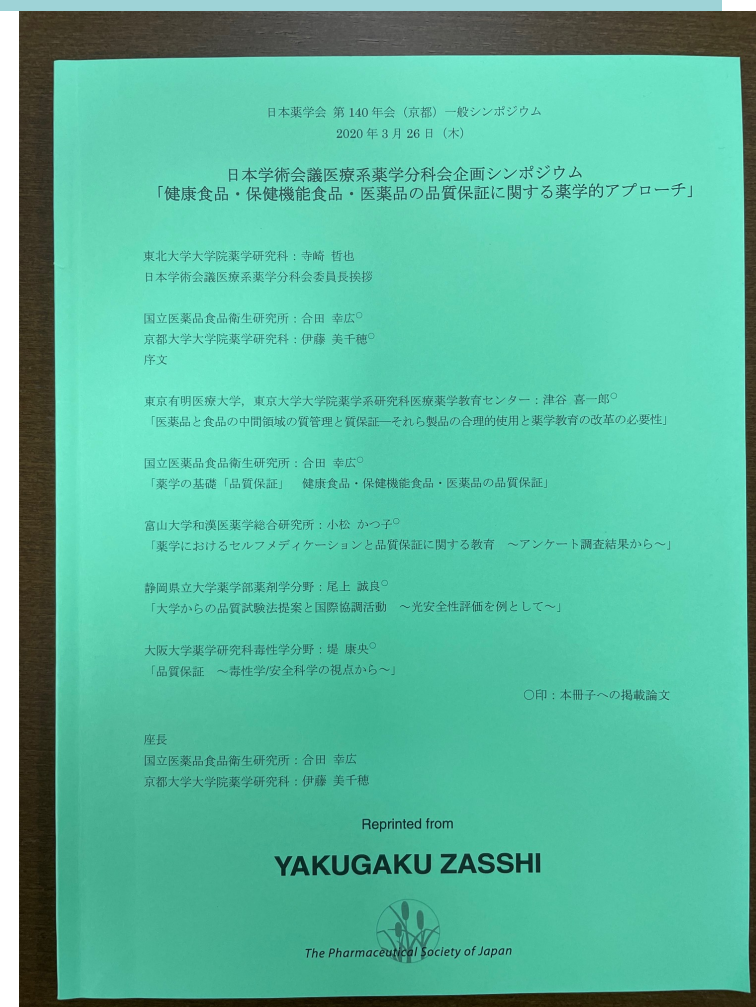
2017年10月から日本学術会議連携会員になり薬学委員会医療系薬学分科会に所属

第24期分科会: 寺崎哲也, 高倉喜信, 伊藤美千穂, 入江徹美, 望月真弓, 池谷裕二, 今泉裕治, 笠原 忠, 黒川洵子, 合田幸広, 小松かつ子, 高野幹久, 堤 康央, 橋田 充, 南 雅文, 安原真人

品質保証の重要性を訴える活動が必要との認識(広義の医療薬学系研究者)

全国の薬学部を設置する 75 大学で, 2019 年6-9月に行ったアンケート 調査より、モノの品質保証を担当する分野は、薬理学をも包含する広義の医療系薬学分野であることが明らかになった。一方で、現在の薬学教育では「品質の定義」や「品質保証」、「CMC」等に対する教育が十分ではない傾向が見られた。

日本学術会議薬学委員会医療系薬学分科会では、2020 年3月に日本薬学会との合同でシンポジウム「健康食品・保健機能食品・医薬品の品質保証に関する薬学的アプローチ」を実施、品質保証は、薬学の根幹にある考え方であることを確認した。



薬学雑誌 141, 771-816 (2021)

報告

品質保証に係るモノからの
健康・医療へのアプローチ



令和3年（2021年）12月28日

日 本 学 術 会 議

薬学委員会

医療系薬学分科会

<https://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-25-h211228.pdf>

第25期分科会: 高倉喜信, 合田幸広, 黒川洵子, 武田真莉子, 望月真弓, 石井伊都子, 伊藤美千穂, 入江徹美, 奥田真弘, 小松かつ子, 高野幹久, 堤 康央, 南 雅文, 安原真人

日本学術会議薬学委員会医療系薬学分科会

合同でシンポジウム「健康食品・保健機能食品・医薬品の品質保証に関する薬学的アプローチ」を実施

アンケート 調査より、モノの品質保証を担当する分野は、薬理学をも包含する広義の医療系薬学分野現在の薬学教育では「品質の定義」や「品質保証」、「CMC」等に対する教育が十分ではない

分科会では、報告「品質保証に係るモノからの健康・医療へのアプローチを、2021年12月に発出

「報告」発出に関連した活動

報告発出以前

2020年 食品化学学会, 薬理学会関東支部, 和漢医薬学会等でアンケート調査結果報告

2021年 薬学雑誌でアンケート調査結果の報告、薬学教育学会でのシンポジウム

「報告」発出

2022年

- ・「報告」の関連学会等への配布
- ・ファルマシア巻頭言, ・東京医薬品工業会での講演
- ・医療薬学フォーラム2022/第30回クリニカルファーマシーシンポジウムでのシンポジウム
- ・薬学モデル・コア・カリキュラム(再改訂版)への薬学会を通じてのアプローチ
- ・日本薬理学会年会(12月2日)でのシンポジウム

2023年

- ・公開シンポジウム「薬剤師のプロフェッショナリズム」を考えるでの講演
- ・日本漢方生薬製剤協会での講演
- ・富山大学薬学部大学院講義, ・薬学教育学会での講演, ・熊本大学薬学部大学院講義

2024年

- ・上記シンポジウムの薬学雑誌での報告, 薬系連合シンポジウムでの発言, RS学会での関連シンポジウム(予定)

国民の生活を守るには、モノと行為の「品質保証」が必須であり、その社会的実現のためにRSが重要です。このことを広く社会に理解して頂くために、引き続き出来ることを進めて行きたいと考えています。

Thank you for your attention

