

された $200\sim 100\text{cm}^{-1}$ の波数範囲を図5に示した。流速が $4.5\text{mL}/\text{min}$ 及び $6.5\text{mL}/\text{min}$ で造粒した場合では得られたスペクトルに有意な差は認められなかったが、流速 $9.5\text{mL}/\text{min}$ で製した造粒物で波形の変化が観察された。このスペクトルの違いについて造粒物のかさ密度及び粒度分布の違いと関連性が得られなかったことから、この差は粒度分布の影響などの物理的変化に由来するものではなく、例えば造粒物中の水分や構成成分との相互作用の違いなど、造粒物そのものにおける物理的及び/または化学的変化を検出している可能性が高いものと推察した。

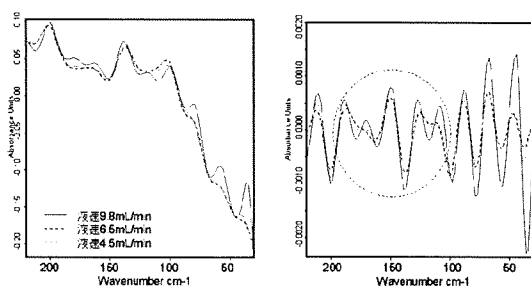


図5 流速の異なる流動層造粒法により製したモデル錠剤から得られた透過FIR/THzスペクトル
(左:SNVスペクトル, 右:二次微分スペクトル)

【まとめ】

本研究では、NIR波及びFIR/THz波を用いて打錠プロセス間の違い、また流動層造粒時の条件の変化に基づく錠剤及び造粒物の分光学的特徴について検討を行った。その結果、直打法と湿式造粒法と異なるNIRスペクトルが得られ、本処方においてはその違いは乳糖の種類に大きく影響を受けていることがわかった。また、流動層造粒法における条件の違いを拡散反射法で量的に検出することができ、プロセス解析工学 (PAT) 等の製錠工程における管理分析評価ツールとしてのアプローチの1つを示すことができた。一方で、FIR/THz波では造粒物の品質を分光学的に評価できる可能性を示唆する結果を得た。まだ未解明な部分が多い電磁波領域であるが、医薬品評価分析技術としての有用性を示すことができた。

第26回製剤と粒子設計シンポジウム口頭発表資料



遠赤外・テラヘルツ波及び近赤外波を用いた製錠プロセスの異なる錠剤の分光学的特性の解析

○坂本知昭, 檜山行雄
 国立医薬品食品衛生研究所
 中山幸治
 東和薬品株式会社
 笹倉大督
 ブルカーオプティクス株式会社

1

＜動機＞
 ■近年、分光手法は発展を見せており、製剤分野においては多用されつつある。
 ■しかしその適用に関しては、一つの分光手法に対してひとつの評価結果を検討するという各論的なものであった。このような評価の流れでは、良好な結果を得る評価系の構築に時間がかかる。

いくつかの分光手法を“多角的”に組み合わせた評価手法



“Global Spectroscopy”の提案

What is “Global Spectroscopy”?

FIR～NIR までの赤外分光手法、Raman、MIR-NIRなどの各種イメージング技術、時間依存型核磁気共鳴法 (TD-NMR) などの非破壊分析法を組み合わせ、総合的な解釈に基づいての製剤特性の評価するというコンセプト

製剤開発及び工程管理技術としての分析法の選択及び管理パラメータ検討のための導入アプローチを提案する。

2

本研究で用いたモデル製剤処方

成分名	商品名	処方分量 (mg/T)
テオフィリン		20.0
乳糖水和物	乳糖 200 M	98.0
トウモロコシデンプン	コーンスターチ	41.0
結晶セルロース	セオラス PH-101	36.0
ヒドロキシプロピルセルロース	HPC-L	4.0
ステアリン酸マグネシウム	植物性	1.0
合計		200.0

調製サンプル

異なる製錠プロセス	流動層造粒条件変更
● 直打 錠剤及び混合末	● 液速 9.8mL/min 錠剤及び造粒物
● 攪拌造粒 錠剤及び造粒物	● 液速 6.5mL/min(基準) 錠剤及び造粒物
● 流動層造粒 錠剤及び造粒物	● 液速 4.5mL/min 錠剤及び造粒物

3

測定装置及び測定条件

●近赤外分光

MPA FT-NIR分光器
(Bruker Optics社製)

波数測定範囲
: 12000~4000 cm^{-1}
分解能
: 4 cm^{-1}
積算回数
: 64 回

●遠赤外・THz分光

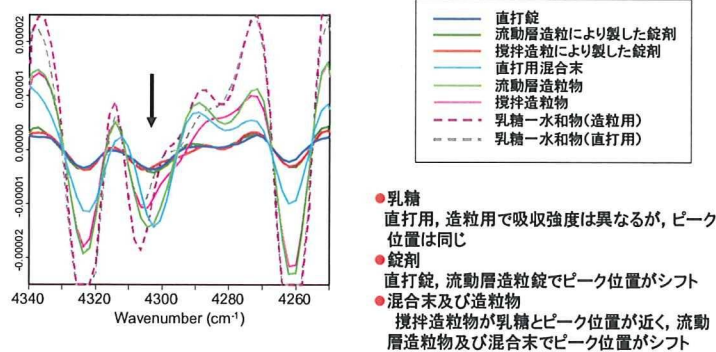
FT-IR6300分光器
(JASCO製)

波数測定範囲
: 380~200 cm^{-1} (7~12THz)
220~30 cm^{-1} (1~7THz)
分解能
: 4 cm^{-1}
積算回数
: 256 回

4

拡散反射NIR分光法による比較

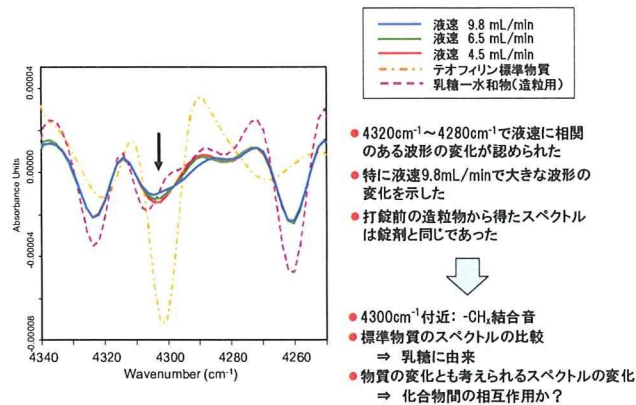
5



造粒物では、直打用混合末と流動層造粒物において乳糖のピーク位置がシフトし(打錠後も同様の傾向)、攪拌造粒物では波形が大きく変化した

異なる製錠プロセスで得た造粒物と錠剤の二次微分拡散反射 NIR スペクトル

6



液速の異なる流動層造粒物から製した錠剤の NIR拡散反射スペクトル

拡散反射NIR測定まとめ

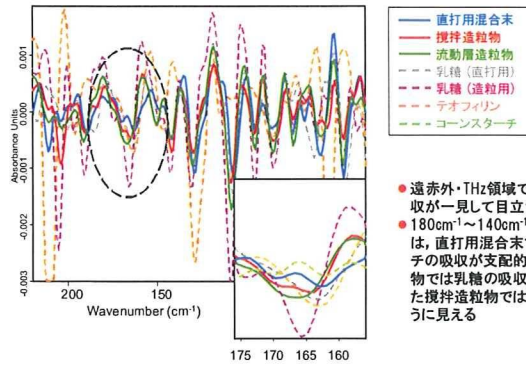
異なる製錠プロセス

- ①直打錠が造粒錠と異なる吸収パターンを示した。
- ②錠剤では攪拌造粒錠が乳糖と類似吸収パターンを示し、流動層造粒錠と直打錠のピーク位置がシフトした。
- ③造粒物では攪拌造粒物が乳糖と一致する吸収を示し、流動層造粒物、直打混合末の順でピークシフトが大きくなった。

液速の変化

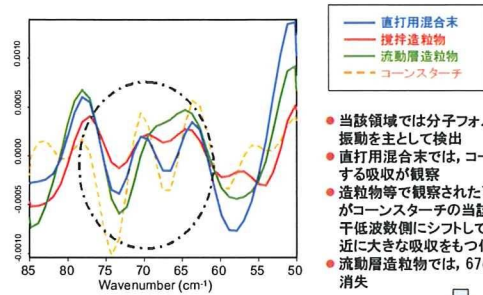
- ①液速と-CH_x結合音領域の吸収強度に相関が認められた。
- ②処方成分標準物質と異なるピーク位置に相関する吸収が観察され、乳糖の他成分間との相互作用が生じている可能性が示唆された。

FIR/THz分光法による比較



- 遠赤外・THz領域では、乳糖の吸収が一見して目立つ
- 180cm⁻¹~140cm⁻¹の波数範囲では、直打用混合末でコーンスターチの吸収が支配的、流動層造粒物では乳糖の吸収が支配的、また攪拌造粒物ではその中間のように見える

各製錠プロセスにおける二次微分FIR/THzスペクトル

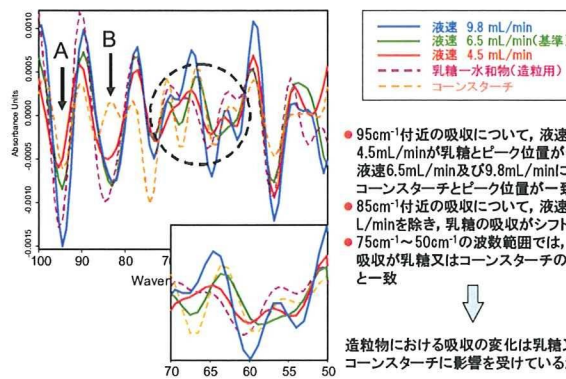


- 当該領域では分子フォノンモードや分子間振動を主として検出
- 直打用混合末では、コーンスターチに対応する吸収が観察
- 造粒物等で観察された73cm⁻¹付近の吸収がコーンスターチの当該付近の吸収より若干低波数側にシフトしているが、他にこの付近に大きな吸収をもつ化合物はない
- 流動層造粒物では、67cm⁻¹付近の吸収が消失



コーンスターチが相互作用か？

液速を変えた流動層造粒物における二次微分FIR/THzスペクトル



- 95cm⁻¹付近の吸収について、液速4.5mL/minが乳糖とピーク位置が一致するが、液速6.5mL/min及び9.8mL/minについては、コーンスターチとピーク位置が一致(矢印A)
- 85cm⁻¹付近の吸収について、液速4.5mL/minを除き、乳糖の吸収がシフト(矢印B)
- 75cm⁻¹~50cm⁻¹の波数範囲では、造粒物の吸収が乳糖又はコーンスターチのピーク位置と一致



造粒物における吸収の変化は乳糖又は/及びコーンスターチに影響を受けているか？

液速を変化させた流動層造粒物における二次微分FIR/THzスペクトル

FIR/THz測定まとめ

異なる製錠プロセス

- ①各製錠法に特徴的な吸収パターンが観察された(380 cm^{-1} ~200 cm^{-1}).
- ②原料に支配的な吸収の差が観察された(200 cm^{-1} 以下).
- ③コーンスターチに由来する吸収に特徴的な変化が観察された(100 cm^{-1} 以下).

流速の変化

- ①流速9.8mL/minが他の低い流速と異なる吸収パターンを示した.
- ②各流速に特徴的なピーク位置より、造粒物における吸収の変化は乳糖又は／及びコーンスターチに影響を受けている可能性が示唆された.

13

総括

- 拡散反射NIR測定及び透過FIR/THz測定において製錠法による吸収パターンの違いを観察することができた.
- 拡散反射NIR測定で流動層造粒における流速の変化をモニターできる可能性が示唆された.
- 透過FIR/THz測定で原料に特徴的な吸収及び製造法に由来した成分の相互作用を検出できる可能性が示唆された.
- これらの分光学的手法の組み合わせ適用により、製剤のより深い品質特性の解析・理解及び製造工程管理における評価ツール・パラメータの選定に有用な情報が得られることが示された.

14

日本薬学会第130年会発表要旨

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

坂本知昭, 中山幸治, 笹倉大督, 川西 徹, 檜山行雄

国立衛研薬品部, 東和薬品株式会社研究開発本部, ブルカーオプティクス株式会社

【目的】著者らは、様々な分光法を横断的に用いることにより、それぞれの分光法の特徴を活かして製剤の品質特性を探る多角的分光解析手法“Global Spectroscopy”による品質評価アプローチを提案している。その研究の一環として遠赤外・テラヘルツ波領域の電磁波を用いた分光法に着目し、代表的な製造方法である直打法、流動層造粒法及び攪拌造粒法による製錠工程から得られた混合末及び造粒物の分光学的特徴について比較した。

【実験方法】テオフィリンを主薬（含量約10%）としたモデル処方について、3種類の製錠工程により混合末、造粒物及び錠剤を製した。造粒物については、ポリエチレン末で希釈後、100kNで3分間加圧し、ペレットを調製した。これらのペレットにつき、透過モードにて測定を行った。また本処方で用いた各原料についても同様に測定した。装置はIR6300 FT-IR分光光度計（日本分光製）を用いた。測定波数範囲は $380\sim 30\text{cm}^{-1}$ 、分解能は 8cm^{-1} 、積算回数は256回に設定した。

【結果及び考察】 $380\text{cm}^{-1}\sim 200\text{cm}^{-1}$ の範囲において、直打用混合末が2種類の湿式造粒法から得られた造粒物と比較して異なる波形を示した。また造粒物は類似する波形を示したが、両造粒物間でピーク位置のシフトが観察され、両法間の識別が可能であった。また $200\text{cm}^{-1}\sim 100\text{cm}^{-1}$ の範囲では、乳糖に由来する吸収が目立つが、 $180\text{cm}^{-1}\sim 140\text{cm}^{-1}$ の範囲において造粒法に特徴的な添加剤の吸収が観察された。また $90\text{cm}^{-1}\sim 40\text{cm}^{-1}$ の範囲では、コーンスターチに由来する吸収が造粒法に特徴的な変化が観察された。年会ではこれらの結果に加えて他分析法から得た結果も交えてこれらの分光学的特性について考察する。本研究は厚生労働科学研究費補助金研究（H20-医薬-一般-040）により行ったものである。



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

○坂本知昭¹, 中山幸治², 笹倉大督³, 川西 徹¹, 檜山行雄¹
¹国立医薬品食品衛生研究所薬品部, ²東和薬品株式会社研究開発本部,
³ブルカーオプティクス株式会社

目的

著者らは、様々な分光法を横断的に用いることにより、それぞれの分光法の特性を活かして製剤の品質特性を探る多角的分光解析手法“Global Spectroscopy”による品質評価アプローチを提案している。その研究の一環として遠赤外・テラヘルツ波領域の電磁波を用いた分光法に着目し、代表的な製造方法である直打法、流動層造粒法及び攪拌造粒法による製錠工程から得られた混合末及び造粒物の分光学的特徴について比較した。

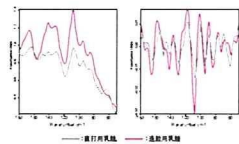
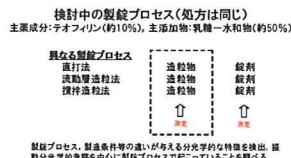
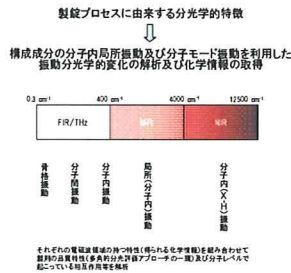


図1 FIR/THz領域における乳糖一水和物のスペクトル(左:原スペクトル, 右:二次微分スペクトル)

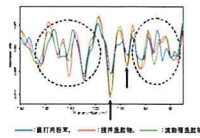


図2 異なる3製錠プロセスから得た造粒物のFIR/THzスペクトル

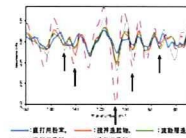


図3 3製錠プロセスから得た造粒物と乳糖のFIR/THz吸収の比較

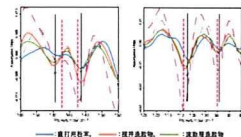


図4 各製錠法の造粒物と乳糖のFIR/THzスペクトル(1600cm⁻¹~850cm⁻¹)

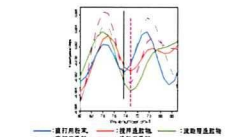


図5 各製錠法の造粒物と乳糖のFIR/THzスペクトル(820cm⁻¹~650cm⁻¹)

まとめ

- ◆ FIR/THz領域(分子内振動も含む)において製法に応じた乳糖(直打用及び造粒用の結晶形)の違いを鋭敏に識別することができた。
- ◆ 異なる製錠プロセスで製した造粒物間でスペクトルの相違点が観察された。
- ◆ 造粒物からは主として乳糖に由来する吸収が観察され、造粒用乳糖の吸収の多くが高波数側に観察された。
- ◆ 一方で、75cm⁻¹付近の吸収では、造粒用の乳糖の吸収が高波数側に観察され、造粒物から得た吸収もそれに対応するものであった。
- ◆ 45cm⁻¹付近の吸収では、混合末及び造粒物から得られた吸収は製造に用いた乳糖の吸収と一致したが、錠剤では、直打錠から得た吸収が造粒用乳糖と同じピーク位置へシフトし、造粒錠ではやや高波数側にシフトし、打錠により乳糖の結晶形が変化し得た可能性が示唆された。
- ◆ 40cm⁻¹付近では、乳糖の種類にかかわらず同じピーク位置に吸収が観察されたが、錠剤ではその吸収が高波数側にシフトし、造粒錠と比べて直打錠から得た吸収がより高波数側にシフトした。
- ◆ NIR帯では、C-H結合音領域にシフト現象が観察された(参考)。

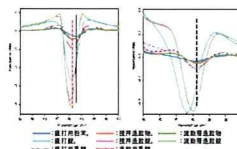


図6 各製錠法の造粒物と乳糖のFIR/THzスペクトル(500cm⁻¹~370cm⁻¹)

【参考】

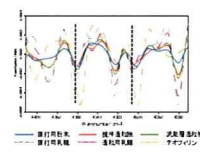


図7 各製錠法の造粒物、乳糖、テオフィリンのNIRスペクトルC-H結合音領域で造粒法による吸収の違いが観察された

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 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
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
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. 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

《イントロダクション》

ICH ガイドライン (Q8, Q9, Q10) の実践の展望について†

檜 山 行 雄 * Yukio Hiyama
国立医薬品食品衛生研究所

質などが解析できるためその応用範囲は広い。カンチレバー先端をアミノ基またはビオチン修飾させることで、原子間力とは異なるバイオ的な力による測定も行われている。また、酵素やたんぱく質などバイオサンプルは、温度やpHなどで活性が大きく変化することが知られている。細胞を浸す液体を変えることにより細胞表面の特性が変化してしまうことは少なくない。そこで Asylum Research 社では、温度が80°Cまでコントロールできる密閉型セル(バイオヒーター)など、バイオサンプル測定向けのアクセサリーの提供もしている。一度イメージングを行った後に、ヒーターで液体温度を変化させた場合のサンプル表面の変化や、セルのポートからシリンジを用いてセル内に別の物質を注入することで起こるサンプルの構造変化などを観察することも可能となっている。さらに、近年特に注目されているバイオ分野とナノ分野が融合するナノバイオ分野を研究する上で、高分解能AFMを液中で使用できるメリットは大きい。しかも、ナノバイオ分野はバイオの専門家だけでなく、ナノ材料や機械、化学、電気、磁気などの専門家が参加できる非常に興味深い分野

である。さまざまな分野の研究者がAFMを利用することによって、新たなAFMの使い方やサンプルの応用が今後も生み出されると考えている。

引用文献

- 1) G. Binnig, C.F. Quate, Ch. Gerber, Atomic force microscope, *Phys. Rev. Lett.*, **56** (9), 930–933 (1986).
- 2) Y. Martin, H.K. Wickramasinghe, Magnetic imaging by “Force microscopy” with 1000 Å resolution, *Appl. Phys. Lett.*, **50** (20), 1455–1457 (1987).
- 3) S. Kalinin, A. Gruverman, Scanning probe microscopy, Springer-Verlag, New York, 2007.
- 4) S.V. Kalinin, B.J. Rodriguez, S. Jesse, B. Mirman, E. Karapetian, E.A. Eliseev, A.N. Morozovska, Nanoscale electromechanics of ferroelectric and biological systems: A new dimension in scanning probe microscopy, *Annu. Rev. Mat. Res.*, **37**, 189–238 (2007).
- 5) A. Buguin, O. Du Roure, P. Siliherzan, Active atomic force microscopy cantilevers for imaging in liquids, *Appl. Phys. Lett.*, **78** (19), 2982–2984 (2001).
- 6) Y.L. Lyubchenko, P.I. Oden, D. Lampner, S.M. Lindsay, K.A. Dumker, Atomic force microscopy of DNA and bacteriophage in air, water and propanol: The role of adhesion forces, *Nucleic Acids Res.*, **21** (5), 1117–1123 (1993).

《イントロダクション》

ICH ガイドライン (Q8, Q9, Q10) の実践の展望について†

檜 山 行 雄* Yukio Hiyama

国立医薬品食品衛生研究所

医薬品規制調和国際会議 (ICH: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) により最近発効された製剤開発 (Q8), 品質リスクマネジメント (Q9), 医薬品品質システム (Q10) の各ガイドラインの主論点を概説する。又, 3つのガイドラインの実践を推進する ICH IWG (Implementation Working Group) の活動を紹介する。IWGの課題の中からリアルタイムの品質管理の意義を考えてみる。

1. ICH の経緯

『優れた新薬は患者の手にすみやかにわたるべきである。しかし, 医薬品開発の中心となっている日本, 米国, 欧州の3つの地域 (3極) 間での新規医薬品の審査の基準の違いがこの目的の障害になっている。』との認識から3極の行政 (日本: 厚生労働省, 米国: 食品医薬品庁 (FDA), EU: 欧州委員会 (EC)), 企業 (日本: 日本製薬工業協会 (JPMA), 米国: 米国研究製薬工業協会 (PhRMA), EU: 欧州製薬団体連合会 (EFPIA)) の6者が集まり, 提出データの国際調和を進めるため ICH が1990年に組織された¹⁾。これまでに, 有効性 (E: Efficacy), 安全性 (S: Safety), 品質 (Q: Quality) の3分野

* 昭和54年東京大学大学院工業化学博士課程修了。米国イリノイ大学, NIH 研究員を経て米国アップジョンに勤務。平成14年4月より国立衛研薬品部室長。ICH Q9, Q10 厚生労働省トピックリーダー。

連絡先: 〒158-8501 東京都世田谷区上用賀1-18-1
E-mail: hiyama@nihs.go.jp

† 本稿は「医薬品の品質のためのガイドライン ICH Q8 及び Q9 について」, フェルマシア, Vol. 43, 337-342 (2007) に加筆修正したものである。

で約60のガイドラインが作成され規制の国際調和に大きな貢献をしてきた。

2003年7月にGMP (Good Manufacturing Practices) ワークショップが開催され, 医薬品品質保証の将来のあるべき姿を考え, 今後, 国際調和ガイドラインとして何が必要であるのかが議論された。厚生労働省は, 改正薬事法下における品質関連規制の概説をするとともに, 経営者責任, 技術移転などの新しい項目を取り込んだ品質保証体制の構築 (図1) を提案した。会議は“科学とリスクマネジメントに基づいた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保証体系: A harmonised pharmaceutical quality system applicable across the lifecycle of the product emphasizing an integrated approach to risk management and science”とのビジョンを採択した。これにより, 品質システムの基礎となる製剤開発 (Q8: Pharmaceu-

2003年7月ブラッセル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.

図1 2003年 ICH GMP ワークショップにおける厚生労働省代表の講演スライドの一部

tical Development)と品質リスクマネジメント(Q9: Quality Risk Management)を新たなトピックにとりあげてを合意し、段階的にビジョン達成をめざすこととなった。

2年をかけQ8、Q9の二つのガイドラインが作成され、我が国では平成18年9月に厚生労働省より通知された。この間、以下のような意見が出され活発な議論が行われた。

1) 現在、世界的に行政と企業の間には相互不信があるのではないか、これを解決するためにICHなどの場で積極的なコミュニケーションを図るべきだ。この議論のベースはリスクマネジメントと科学である。

2) 医薬品の製造プロセスは他の産業のそれと比較し遅れが目立つ。この理由には、規制による妨げ、開発スピードの要求により本質的な“品質”がおろそかになったことが考えられる。

3) 製造工程管理の重要点は変動を管理することが本質である。今までGMPでは逸脱管理の名のもとに異常事態、異常値に対するspecial causeだけが追跡される傾向があったが、実際にはspecial causeによる逸脱はほとんどなく、開発研究が不十分なため通常の変動要因(normal cause)に対する解析がおろそか過ぎたのではないか。

4) さまざまな新分析法を応用したデータとりがここ1~2年で行われた。その結果、想定していた以上に、今までの製造工程におけるブラックボックスが理解され、次々にきめ細かいプロセス管理法が採用されつつある。このような動きを規制側は支援すべきである。

この後、ISOの品質マネジメントの概念を基に医薬品品質システム(Q10)ガイドラインが2008年6月に、Q8の補遺Q8R1が2008年11月に最終合意され、現在、各極内における通知の準備が行われている。さらに、これらの三つのガイドラインに基づく品質システムの運営を推進するためIWGが2008年6月に編成され、Q&A、教育資料作成を開始した。

2. ICH Q8 製剤開発ガイドラインの主論点

ガイドラインの構成は目的、適用範囲、製剤成分(原薬、添加剤)、製剤(製剤設計、過量仕込み、物理的・化学的性質及び生物学的性質)、製造工程の開

発経緯、容器及び施栓系、微生物学的観点から見た特徴、溶解液や使用時の容器/用具との適合性、用語で合計8ページと簡潔にまとめられている。又、『QbD (Quality by Design)』、『デザインスペース』という新しい概念が導入されている。

製剤開発研究とは『適正な品質を有する製品を設計すること』および『意図した機能を有する製品を一貫して供給できる製造工程を設計すること』と規定している。ガイドラインの意図は、新薬申請資料の『製剤開発の経緯』の項にどのような記載をするかを示すことであつたが、審査に用いるだけではなく、GMP査察官へ対する情報提供も目的としたこととなった。

このガイドラインでは科学的手法と品質リスクマネジメントの適用を強く推奨し、

『製剤開発研究や製造経験を通して得られた情報や知識により科学的理解が深まり、これがデザインスペース、規格、及び製造管理の確立に役立つ』

『意図した品質の製品を確実に生産する工程の能力(異なる操作条件、異なる製造スケールまたは異なる装置を用いた場合の製造工程の性能など)に関する評価結果をこの項に示すことができる。工程の頑健性に対する理解があれば、リスク評価とリスク低減に有用であり、将来の製造と工程の改善、特にリスクマネジメント手法を用いた改善に役立てることができる。』という記載がある。

製剤研究のあり方として最低限記載が必要な事項と追加的(任意)事項と分け、示されている。前者として『原薬、添加剤、容器及び施栓系、製造工程に関わる性質のうち製品の品質にとって重要なものを特定し、それらを管理する戦略の妥当性を示す。一般に、どの製剤処方の特性と工程パラメータが重要であるかは、その変動が製剤の品質に及ぼし得る影響の程度を評価して特定する。』ことが期待されている。一方、後者は『原料特性、代替の操作、製造工程パラメータなどの製品性能に関する知識をより広い範囲にわたってさらに深めるための研究、実験計画法; Process Analytical Technology; 品質リスクマネジメントの適用; デザインスペースの拡大など、高度な科学的理解の提示。』である。追加的事項も示した場合には『弾力的な規制』が可能となるとしている。これには、リスクに基づいた規制当局の判断(審査及び査察)、追加の審査を受けることな

く、承認書に記載されたデザインスペース内で製造工程を改善すること、承認後申請の低減、最終の製品出荷試験（実施）の減少につながる「リアルタイム」の品質管理を挙げている。

新しい概念として導入された『QbD (Quality by Design)』は、『製品の品質は、製造工程で造り込まれるものであって、試験 (Quality by Testing) によって造られるものではない。』という考え方である。一方『デザインスペース』は品質を確保することが立証されている入力変数（原料の性質など）と工程パラメータの多角的な組み合わせと相互作用と定義され、このデザインスペース内で変更することは、行政手続き上では、変更とはみなされない。

規制の弾力性の程度は、提示した関連する科学的知識のレベルによって決まるという原則を明確に示したことは大きな意義がある。この原則に沿い、承認後の変更手続きにリスクの程度によりメリハリがつくように ICH の各極において制度改革が行われている。

Q8 本文に示された理念の明確な説明の記載を望む声が強く補遺としての Q8R1 が作成され、2008 年 11 月には最終合意された。その中では製剤の品質に大きく影響を与える「重要品質特性 (CQA: critical quality attribute)」の特定が要求され、特に CQA と製造工程との関係の理解を進めることが強く推奨されている。また、製剤開発の知識をもとに、リスクマネジメントを有効に使いながら、製造管理及び品質管理の組み合わせである「管理戦略」を設定することが期待されている。

3. ICH Q9 品質リスクマネジメントガイドライン

ガイドラインの構成は序文、適用範囲、原則、一般的なプロセス、リスクマネジメントの手法、医薬品業界及び規制当局における活動への統合、定義、参照文献である。リスクの定義として『危害の発生の確率とそれが発生したときの重大性の組み合わせ』を採用し、危害の定義を『健康への被害、製品品質の不良又は安定供給の欠如による被害を含む。』とし製品の供給欠如も含めている。

序文において、“リスクマネジメントとは『リスクのアセスメント、コントロール、コミュニケーション、レビューの各作業に対し、品質マネジメントの方針、手順、実施を系統立てて適用すること』であ

り、多くの産業活動や行政活動、及びこれらの企業を規制管轄する機関において有効に活用されている。製薬企業においても品質システムの重要性は認識されてきており、リスクマネジメントは、効果的な品質システムにおける重要な構成要素であるということが明らかになりつつある。しかし、医薬品の品質分野ではリスクマネジメントが十分に適用されていない。このため、医薬品品質のためのリスクマネジメントの定義、典型的なプロセスを示し、品質リスクマネジメントの体系的なアプローチを提供することである。”と現状認識およびガイドラインの目的を述べている。

具体的な適用範囲としては原料、溶剤、添加剤、包装および表示材料を含み、医薬品原薬、製剤、生物起源由来医薬品、及びバイオテクノロジー応用医薬品における開発、製造、配送、査察、承認申請/審査といったライフサイクルにわたる医薬品品質のあらゆる側面とされている。

品質リスクマネジメントの原則としては、品質に対するリスクの評価は科学的知見に基づき、かつ最終的に患者保護に帰結すること及びリスクマネジメントの過程における資源配分はリスクの程度に相応するべきであることの二つが挙げられている。

Q9 の作成過程において、本文によるプロセスなどの説明と付属書の説明だけでは、具体的にどのように使って良いかわからないとの意見が多く寄せられた。これに応えるため Q9 のメンバー有志は 400 枚を超える教育スライドを作成し、日本語訳も含め ICH のホームページに掲載した²⁾。又、ガイドラインの作成の過程については文献³⁾を参照されたい。

医薬品品質保証領域において企業、行政を問わず、リスクマネジメントの概念・手法が今後有効に使われ、他の品質関連のガイドラインあるいは行政方針の基礎となるような重要ガイドラインとなることが期待される。

4. ICH Q10 医薬品品質システムガイドラインの概略

医薬品品質システムとは「品質に係わる事項について製薬企業を指揮管理するマネジメントシステム」であり、Q10 ガイドラインは医薬品品質システムの一つのモデルを示している。端的に言えば、医薬品の製品研究開発から製造・品質管理全般を包括管理し、継続的改善を推進するためのガイドライン

である。又、GMPには包含されていない経営者の責任、製品開発（製剤：ICHQ8，原薬：ICHQ11）と生産工場間の知識の共有などが内容となっている。

ガイドラインの第一章は適用範囲を規定し、手法として知識管理並びに品質リスクマネジメントを示し、システム設計上の考慮点を列挙し、品質システムモデルの全体像を示している。これに続き、経営陣の責任、プロセス稼働性能及び製品品質の継続的改善、医薬品品質システムの継続的改善と流れる章立てをしている。又、「科学及びリスクに基づく薬事上のアプローチを向上させる今後見込まれる機会」が付属書1に示され、ICH Q8, Q9, 並びに Q10 を実践した場合、例えば「プロセスバリデーションへの革新的な取り組みを可能とする」ことなどが列挙されている。

医薬品品質システムモデルの理解を助けるために図（図2）が示されている。図の上段に示すとおり、医薬品開発、技術移転、商業的製造及び製品の終結の全ての製品ライフサイクル段階を適用範囲としている。医薬品品質システムは、図に示すようにICH各極のGMPを補強する。また、各極のGMPが治験薬にも適用されることを示している。次の横枠は、経営陣の責任が製品ライフサイクルの全ての段階に対して重要であることを示している。その下の横枠は、医薬品品質システムにおいて中核をなす要素を列挙している。一番下の横枠は、ライフサイクルの各段階を通じて適用される、達成のための手法、すなわち知識管理と品質リスクマネジメントを図示している。これらの達成のための手法は、製品実現の達成、管理できた状態の確立並びに維持、及び継続的改善の促進という、医薬品品質システムの目的を

支援するものである。

「ICHQ10は現行の規制要件を超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。」との原則がある。現行の規制に加えた規制を創出する意図は無いことは確かであるものの、我が国においては製薬企業、つまり製造販売業者へ対する品質管理基準（GQP）が法的な要件となっているためQ10の内容の多くが日本においては、すでに法的な期待となっていることを認識しておく必要がある。

医薬品品質システムガイドラインは、2003年のGMPワークショップ以来、「製造科学について深い理解が示された場合の柔軟な規制」の受け皿として期待されてきた。それに加え、昨今のグリセリン、ヘパリン問題から、サプライチェーンの強化へと関心がシフトした。その結果、ガイドライン作成の最終段階において、経営陣の責任に「医薬品品質システムは、本章で記述されている経営陣の責任も含め、いかなる外部委託作業及び購入資材の質の監督及びレビューにまで及ぶ。製薬企業は、外部委託作業及び購入資材の質の監督を保証するためのプロセスが実施されていることを確実にする、最終的な責任を負う。」という記載が追加・拡充された。

5. 三つのガイドラインの役割とICH Q IWGの活動

Q8には製剤開発が科学とリスクマネジメントに基づき行われるべきことと製剤開発によって得られた知識が他の領域のリスクマネジメントの基礎となることが強調されている。一方、Q9には製剤開発はリスクマネジメントの適用領域とされ、付属文書II3『開発におけるリスクマネジメント』には、適用機会として、安定生産のための製剤設計及び製造工程設計過程全体、幅広い物質物性（粒度分布、水分含量、流動特性など）に関する化合物特性解析、適切な規格や製造管理法の確立、品質特性の変動の抑制/スケールアップや技術移転時に関連して必要な追加検討項目の評価などが例示されている。

このように製剤・製造プロセス開発はリスクマネジメントの適用が強く推奨される領域である。製剤・工程開発から製造・品質管理にいたる過程をリスクマネジメントの用語で説明すると、『研究開発において行われる基礎データ収集、製品設計、プロセス設計、評価法設計など開発はリスクアセスメン

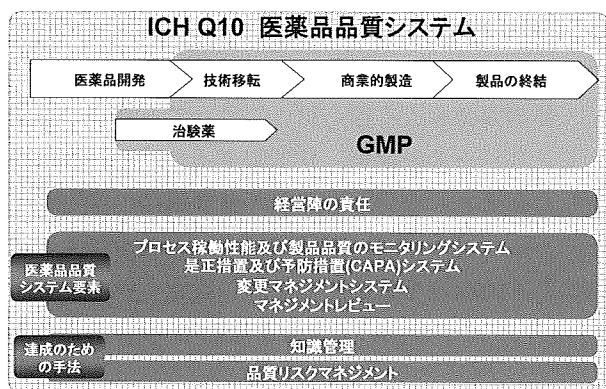


図2 ICH Q10 医薬品品質システムモデルの図解

トと捉えられ、開発段階で定められた製造プロセスに従い製造し、品質試験の結果により品質の恒常性を保証しようとする実生産はリスクコントロール段階ととらえることができる。』となる。

一方、Q8ガイドラインの目的には“(申請書の)製剤開発の経緯の項において、製品及びその製造工程の開発に対して科学的手法と品質リスクマネジメントを適用することで得られた知識を提示する機会が提供されることとなる。製剤開発の経緯の項は、製造販売承認申請のためにまず作成されるが、製品のライフサイクルを通じて新たな知識が得られた場合は、これを更新することができる。又、審査官及び査察官が製品と製造工程を総合的に理解できるように設けたものである。本ガイドラインには、製剤学と製造科学の観点から理解が進んだことを証明できた場合、規制当局が柔軟な取組みを行うための基盤となる領域を示す。規制の柔軟性の程度は、提示した関連の科学的知識のレベルによって決まる。”とある。これにより、製品設計・製造プロセス設計におけるリスクアセスメント及び製造におけるリスクコントロールの重要点を申請書に記述すること(国民間のリスクコミュニケーション)を求めている。さらに、規制適用の程度がリスクの程度によることを述べている。

又、Q10の序文には「ICH Q10は、公衆衛生の利益のために、世界中で医薬品の品質及び安定供給を強化する実効的な医薬品品質システムに対する、企業及び規制当局の支持を具体的に示している。製品ライフサイクルの全期間にわたりICH Q10を実施することは、イノベーションと継続的改善を促進し、医薬品開発と製造活動の連携を強化するものでなければならない。」とあるように、企業のみならず行政への高い期待を示している。

このように3つのガイドラインは、企業へ対しては「科学」と「リスクマネジメント」に根ざした努力を促し、それに呼応し、行政の係わりを弾力的に行える体制を構築していくことを推奨している。

さて、2005年にQ8、Q9ガイドラインが仮合意されて以来、各ガイドラインに関する議論には以下のような印象がある。

1) Q8ガイドラインに関連しては、デザインスペースをどのように構築していくのかという技術論、デザインスペースをどのように承認書の製造法

欄に書き込むのかといった薬事上の議論が活発に行われた。その一方、Q8が強く求める基本的な製剤開発に係わる議論は影に隠れた印象がある。

2) Q9については、リスクアセスメントの手法の使用方法についての質問が多くICHメンバーに多く寄せられる一方、リスクマネジメントのプロセスをどのように導入すべきかといった本質的な議論はあまり広がっていない。

3) Q10に関しては、「GMPとの違いが良くわからない」、「新薬メーカー以外は考慮しなくて良いガイドラインではないか」などガイドラインの内容・意義の理解が進んでいない印象がある。

三つのガイドラインが作成者の意図に反し、理解が進まない理由としては1)それぞれのガイドラインには概念的記述が多く、具体的な指示がない。2)対象にしている業務が広範囲に渡っている。3)相互に関連する3つのガイドラインの作成が五月雨的であった。などが考えられる。

Q10のパブリックコメントを募集している2007年半ばには個別のガイドラインを発行するだけでは、ICHが目指すビジョン(本稿 ICHの経緯の項を参照)へ対する理解は得られないという認識が大勢をしめるようになった。この結果ICHではQ8、Q9、Q10導入・実践を進めるためにImplementation Working Group(IWG)が編成された。Quality by Design(Enhanced approach)、Quality System、Inspection、Knowledge Managementをテーマに選び、それぞれアメリカ、欧州、日本が素案作成を担当した。合計40を超えるQ&Aが2008年11月に持ち寄せられ約30がたたき台として合意された。表1に仮合意されたQ&Aの例を示す。これらのQ&Aは多少の修正はあると思われるが、示されている基本方針はコンセンサスがとれているものと考えられる。
Q:「Quality by Designにはデザインスペース、リアルタイムリリース、管理戦略の設定は必要か?」
A:「製剤開発を広く深く行った場合でも必ずしもデザインスペースの設定、リアルタイムリリースは必ずしも必要としない。しかし、管理戦略の設定は必須である。」といったQ&Aにより、誤解を解くと同時に基本的要件を確認するように設定されている。2009年中には数十のQ&Aが発行される予定である。

Q8、Q9、Q10の実践に関して事例研究が世界的

表1 ICH IWGによるQ&A 案例

- ・ **Q01: Is it always necessary to have a Design Space, RTR testing and CS to implement QbD?**
- ・ Under Quality by Design, establishing a design space or using real time release testing is not necessarily expected [ICH Q8R, step 4]. However, a control strategy is always expected regardless of the development approach, minimal or enhanced. A control strategy needs to be based on product and process understanding together with risk assessment.
- ・ **Q06: Is there a regulatory expectation to develop a design space for an existing product?**
- ・ No, development of design space for existing products is not necessary unless the applicant desires to achieve a higher degree of manufacturing flexibility.
- ・ **Q07: Is it possible to develop a design space for existing products?**
- ・ Yes, it is possible. Manufacturing data and process knowledge can be used to support a design space for existing products. Relevant information should be utilised from e.g. commercial scale manufacturing, process improvement, CAPA and existing development data.
- ・ Typically, manufacturing operations run under narrow operational ranges in fixed equipment. Consequently, an expanded region of operation and an understanding of multi-parameter interactions may not be achievable from existing manufacturing data alone.
- ・ **Q11: What is the difference in a control strategy for products developed using the minimal approach vs. 'quality-by-design' approach?**
- ・ Control strategies are expected irrespective of the development approach. Control strategy includes different types of control proposed by the applicant to assure compliance with specifications, such as in-process testing and end product testing. For products developed following the minimal approach, the control strategy is derived empirically and typically relies more on discrete sampling and end product testing. Under QbD, the control strategy is derived using a systematic science and risk-based approach. Testing, monitoring or controlling is often shifted earlier into the process and conducted on- or at-line. Some traditional tests may not be necessary based on demonstrated process knowledge, process control and robustness.
- ・ **Q21: What is the difference between "real time release" and real time release testing?**
- ・ The definition of real time release testing in Q8R, step 4 is 'the ability to evaluate and ensure the acceptable quality of in-process and/or final product based on process data, which typically includes a valid combination of measured material attributes and process controls.'
- ・ "Real time release" encompasses real time release testing as described above plus the quality release decision, including GMP requirements
- ・ **Q22: How is batch release affected by employing real time release testing?**
- ・ Batch release is the final decision to release the product to the market regardless whether RTR testing or end product testing is employed. End product testing involves performance of specific analytical procedures on a defined sample size of the final product after completion of all processing for a given batch of that product. Batch release involves an independent review of batch conformance to predefined criteria through review of testing results and manufacturing records.
- ・ **Q24: Is a product specification still necessary in the case of RTR testing?**
- ・ Yes, product specifications [see ICH Q6a and Q6b] still need to be established and met, if tested.

に活発に行われている。ここで厚生労働科学研究により作成された製剤開発申請資料モック⁴⁾を参照しながらリアルタイムの品質管理の意義を考察してみる。このモックでは、リアルタイムの品質管理が溶出性、含量均一性、含量に対して適用され、最終の品質試験を実行することなく、製造工程内で得られるリアルタイムの品質管理のデータに基づき、出荷の判断が行われるリアルタイムリリースが採用されている。

リアルタイムの品質管理を行うためには、製品の規格の項目に対して、どのような（中間製品の）品

質特性が寄与しているかの理解と、それらを製造工程中においてリアルタイムに評価できること、さらに、工程条件の調整により品質特性が管理できることが条件となる。例えば、溶出性については、原薬の粒子径、滑沢剤の比表面積及び量、滑沢剤混合時間、打錠圧により溶出率が決まることが製剤・プロセス開発により把握できている。それぞれのデータに基づき溶出率を算出し、溶出試験は通常実施しない管理戦略、すなわちリアルタイムリリースを選択している。このように製剤・プロセスの理解が進んだ場合でも、IWGのQ&A例にもあるように、リア

リアルタイムリリースを採用しない伝統的な管理戦略でも勿論かまわない。

リアルタイムの品質管理、つまり工程運転中に連続的に工程の進行を評価し続けることの重要な意義は、品質管理のレベル向上と製造の実績データを積み上げによる、将来の工程の変更・改善を容易にすることにあると考えられる。Q8にはリアルタイムの品質管理は「出荷試験の（実施）の減少につながる」という記述がある一方で、用語欄には「連続的
工程モニター」はプロセスバリデーションの革新的アプローチを可能にするとの記述もある。リアルタイムの品質管理は今までのバリデーションのパラダイム、つまり「研究開発データに基づき、工程パラメーターを決め、工程が安定していることを仮定し運転をする。」というアプローチを大きく変えていく可能性を秘めているものとする。

本稿ではICH Q8, Q9, Q10の主論点及び導入に際する課題を事例紹介を交えながら紹介した。理解

が難しいと言われるガイドラインではあるが、全体を読み通した後に、担当されている仕事・専門を通じて多少距離を置いて読み込んでいただくと、より良く理解していただけるものと思われる。

参 考 文 献

- 1) ICH のホームページは <http://www.ich.org/>、日本における ICH のホームページは http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html で英文ガイドラインとともに日本語訳が掲載されている。
- 2) 参考文献 1 の Q9 の項目参照。
- 3) 檜山行雄, ICH Q9 品質リスクマネジメント—議論経過の解説—, *PDA Journal of GMP and Validation in Japan*, **8**, 39–46 (2006).
- 4) 平成 19 年度厚生労働科学研究, 「医薬品製造開発・承認審査の確実かつ効率的なプロセス構築に関する研究 (H18—医薬—一般—003)」の分担研究報告書「原薬・製剤開発研究に基づいた製造・品質管理手法の研究—重要工程におけるデザインスペース及び Control Strategy としての Real Time Release 等の研究—」, <http://www.nihs.go.jp/drug/DrugDiv-J.html> にて報告書を公開。

品質に関するトピックの動向
Q-IWG：品質実施作業部会**
檜山行雄*

後に残る課題に関する留意点が記載されております。

5番目のQ&Aは、高齢者で注視するデータに関する留意点であり、例えば、認知機能、バランスの能力及び転倒等について記載されております。

最後の6番目のQ&Aは、高齢者における薬物動態試験についての留意点であり、現行のE7ガイドラインに加えて、留意すべき点が記載されております。

4. 終わりに

今回の横浜会議では、Q&A作成上の大きな論点

は解決することができましたが、残念ながら目標のStep 2には到達できなかったため、今後、E7(R1)のトピックは、メールもしくは電話会議により議論を進め、近い将来、Step 2に到達することを予定しています。また、Step 2に到達後は、速やかにQ&AのPublic Consultationに移行することを目標としております。Public Consultationの時期としては、次回の日米EU医薬品規制調和国際会議セントルイス会議頃を考えています。