

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年度総合研究報告書

研究代表者 檜山 行雄

平成23年(2011) 5月

目 次

総合研究報告書

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
檜山 行雄

1

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年度総合研究報告書（H20—医薬—一般—004）
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においては、医薬品規制国際調和専門家会議の医薬品品質システムガイドライン（ICHQ10）に基づいた医薬品品質管理監督システムの国内導入の最適化を国際的共通課題、国内導入の課題を精査し、検討した。共通課題としての変更管理システムのガイドラインを国内外から寄せられた意見を参考にし、作成した。国内製薬企業の経営陣の意思を直接調べるために、アンケート調査を行なった。アンケートをICHQ10の実践導入に関する段階として：医薬品品質システムそのものに対する理解不足の段階、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、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の3つに分類して解析した。

国際調和された包括的品質管理監督システムがわが国に導入されることにより、製造販売業としての製薬企業の品質関係の責任の体系化が推進される。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。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。

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においては、最新の分析技術であるテラヘルツ波技術、及び近赤外分光技術を用いた医薬品の機能性及び製剤・品質特性の解析を行った。特殊な剤形を有する全身適用性経皮吸収製剤における製剤品質特性の解析手法の開発、フィルムコーティング錠におけるコーティング状態の解析、また分光学的基礎研究として結晶作製条件に基づくアミノ酸のテラヘルツスペクトルの比較及び光学活性の識別性について検討した。また、遠赤外/テラヘルツ吸収に関する分光学的基礎研究として、位置構造異性体をもつアミノ酸及びその脱水酸化アミノ酸を用いた吸収帰属アプローチを検討した。さらに遠赤外/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。

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
分担研究者 檜山 行雄 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第三室長

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
分担研究者 坂本 知昭 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部主任研究官

A. 研究目的

A-1 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においては、医薬品規制国際調和専門家会議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。

A-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においては、医薬品の頑健な品質管理監督システムの構築において重要な製造プロセス及び製品の深い科学的理解に向けた新評価技術の導入アプローチを検討し、その有用性及びデータ評価手法の開発を行うことを目的としている。特に放出制御など特殊な処方をもつ製剤の品質特性に起因する品質システム構築時の脆弱性の補完のための分析技術の導入、そして製剤開発時における品質特性を的確に評価するための分析法の開発ならび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であり、その解析のための分析技術の導入アプローチについて検討を行った。

平成20年度は、製剤の有効性及び安全性を従来の剤形より優れたものとするために機能性を持たせるなど、剤形に特殊な工夫を施した製剤の品質特性の解析手法の開発を中心に行った。特殊な処方をもつ剤形の中には既存の典型的な分析技術においては、その品質特性の解析が適切に評価できないこともある。そこで、新規分析技術であるテラヘルツ波技術を中心として、近赤外分光(NIRS)法などを導入し、製剤品質特性の評価への適用性を検討した。対象とした製剤は、基剤中で主薬成分を結晶化することによって放出制御を行う全身作用型経皮吸収製剤のツロブテロール(TBR)TDDS製剤であり、本補助金研究の前サイクルより研究を継続して行った。主薬成分のTBRの結晶多形について、準安定形であるI型結晶に着目し、基剤中での緩やかな結晶析出工程において、結晶形の変化の起こる可能性について分光法を用いて検出を試みた。また、TBRの結晶化に伴い特徴的に検出される吸収を用いて基剤中のTBR結晶を非破壊で検出する方法を前サイクルにて開発したが、製剤の全面に析出していることを確認するために、約3mmの空間分解能に

よるNIRマクロスコピックマッピング技術を開発し、短時間にTDDS製剤基剤中のTBR結晶の分布の確認を行うことを試みた。TDDS製剤以外の製剤機能性の評価については、錠剤中の主薬成分の分解防止及び苦味の遮蔽のために用いられるフィルムコートについて、テラヘルツパルス波技術を用いた製造工程に起因するコーティング状態の解析評価を試みた。またテラヘルツ波領域では、主として水素結合などの分子間相互作用、またフォノン振動や結晶格子モードなどの比較的弱いエネルギーを捉えることから、結晶多形などの結晶構造の違いや変化を鋭敏に検出することがわかっているが、分光学的にまだ未解明の部分が多い。そこで、光学活性をもつアミノ酸を用いて結晶作製条件の違いに基づく、結晶構造の変化とテラヘルツスペクトルの関連性について解明することを試みた。テラヘルツパルス波技術の適用性研究に関しては、英国TeraView社及びブルカーオプティクス社との共同研究により実施した。また、テラヘルツ波(非パルス、CW)技術の適用性研究に関しては、東北大学大学院工学研究科並びに首都大学東京戦略研究センター(当時)との共同研究により実施した。

平成21年度は、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た。特に新規の分析技術であるテラヘルツ分光法ではその電磁波領域の特徴から、分子結晶モードのフォノン振動、ファンデルワールス力や水素結合などの弱い分子間力を測定でき、今までに検出することが困難であった医薬品製剤中の構成成分間の相互作用等の変化を検出できる可能性が期待されている。そこで、医薬品製剤において主要な剤形として用いられる錠剤の製造工程に着目し、直打法、流動層造粒法及び攪拌造粒法などの代表的な製錠プロセスを選択し、これらの製錠プロセスで得られる中間生成物(混合末及び造粒物)並びに最終生成物(錠剤)における赤外領域における分光学的特徴を調べた。また、未解明な部分が多い有機化合物のテラヘルツ吸収の帰属等の基礎的研究も併せて進めることにより、医薬品品質評価のためのテラヘルツ吸収の振動分光学的解釈を行うことを目的とした。テラヘルツ分光技術の適用性研究に関しては、テラヘルツパルス波技術について英国TeraView社及びブルカーオプティクス社と、また、非パルステラヘルツ波(連続波、CW)技術については東北大学大学院工学研究科並び

に上智大学半導体研究所との共同研究により実施した。

平成22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。

これらの研究結果は、経皮吸収製剤、コーティング製剤がもつ品質特性について、製造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るものであり、品質システムにおける基礎技術として導入することにより、品質システムの脆弱性を補完し、優れた品質管理監督システムを構築、また達成できるものと考えられる。また、テラヘルツ波技術の分光学的基礎研究を行うことにより、分光学的なデータ評価を適切な測定の実施に大きく貢献させることができるものと考えられる。また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の構築を達成できるものと考えられた。

B. 研究方法

B-1 医薬品品質管理監督システムに関する研究

テーマごとに採用した研究手法を年度を追って以下に示す。

(20年度)

ICH Q10の国際的な議論

ICHQ10 ガイドライン作成過程をモニターし、本研究に直接影響を与える論点を抽出する。

ICH Q10の国内導入に関する問題点 ICHQ10 医薬品品質システムガイドラインならびに

日本国内の GMP・GQP の規制を考慮し問題点をまとめる。

変更管理システムガイドラインの作成

平成 19 年度厚生労働科学研究においてまとめた変更管理システムガイドライン案を内外に公表し意見をもとめ論点を整理し、ガイドライン修正の方向を検討する。

研究成果の発表およびその反応

改正薬事法下に構築された薬事規制体系の概説、これまでの研究班活動に基づく成果、又、国際調和の議論における日本の視点を内外の学会・講演会などで発表し、研究方針の基礎の一要素とする。

(21年度)

ICH Q10の国際的な導入と ICHQ10W における議論からの検討

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

ICH Q10の国内導入に関する問題

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

変更管理システムガイドライン案の修正

20 年度に決めた修正方針に基づき研究班として最終のものとする。

(22年度)

ICH Q10の国際的な導入と ICHQ10W 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、国際的な課題を引き続き抽出・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。

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。

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。

B-2 高度品質分析・評価技術に関する研究

【平成20年度】

B-2-1. テラヘルツパルスイメージング及び NIR マクロスコピックマッピング手法による TBR TDDS テープ中の TBR 結晶の分布評価

B-2-1-1. 材料

市販のツロブテロール（TBR）TDDS 製剤は市販品を購入した。TBR 原薬は共同研究者である久光製薬株式会社 TDDS 研究所より供給された。TBR 準安定形は、TBR 原薬を 100℃ 付近まで加熱して溶解し、約 50℃ 付近まで緩やかに熱を下げることにより作製した。

B-2-1-2. 測定機器及び分析条件

市販 TBR テープについて、3mm の間隔で近赤外（NIR）レーザ光を照射し、製剤のほぼ全面にわたり測定（30mm×30mm、測定点 81 点）を行った。それぞれの測定により得られたスペクトルについて、TBR の結晶化に特徴的な吸収（ 6436cm^{-1} 付近、二級アミンの第一倍音）の積分値を用いてマッピングを作製した。同一ロットから得られた複数のテープ断片について、同様に測定し、基剤中の TBR 結晶の分布状況を比較した。NIRS 測定は MPA フーリエ変換形近赤外分光光度計（Bruker Optik GmbH, Germany）を用い、迅速な測定を行うため、測定波数範囲、分解能、積算回数について、それぞれ $8000\sim 4000\text{cm}^{-1}$ 、 16cm^{-1} 、8 回に設定した。また、TBR 標準物質のテラヘルツパルススペクトルの測定は TPS Spectra 1000 (TeraView Ltd., UK) を用いて行い、測定波数範囲、分解能、積算回数はそれぞれ $120\sim 2\text{cm}^{-1}$ 、 1.5cm^{-1} 及び 1800 回で測定を行った。TPS 測定の場合は、前処理として試料粉末を約 10w/w% の濃度となるようにポリエチレン末を加えてすり混ぜ、約 2ト

ンで 2 分間加圧してペレットを製し測定した。また、TBR 準安定形のテラヘルツスペクトルの測定は、FT-IR6300（日本分光製）を用い、波数範囲 $250\text{cm}^{-1}\sim 30\text{cm}^{-1}$ 、波数分解能 4cm^{-1} 、積算回数 64 回に設定した。

B-2-2. テラヘルツパルスイメージングによるフィルムコーティング錠におけるコーティングの解析・評価

B-2-2-1. 材料

シプロフロキサシン塩酸塩錠及び標準物質として用いたシプロフロキサシン試薬については、市販品を購入した。

B-2-2-2. 原理、測定機器及び分析条件

テラヘルツパルスイメージング技術は、フェムト秒レベルの超短パルスを用いるため、試料内部に層や異質物の存在など密度の変化がある領域ではパルス波の屈折率が大きく変化し、パルス波の遅延反射に変化が生じる。単位（ピクセル）当たりの遅延反射の変化（屈折率の変化）の相対強度についてマッピングすることにより 2 次元的な屈折率変化の分布を得ることができる。また、テラヘルツ波は波長の性質から固形試料内部に深く浸透するため、錠剤内部の情報を得ることが可能である。一定間隔で放射されるパルス波の反射遅延を検出するパルス分光法は時間領域分光法とも呼ばれ、反射波の遅延時間から空間的距離を測定することもできる。この原理を利用して錠剤のコーティングの厚みや錠剤内部の密度変化などを解析することが可能である。本研究では、主薬成分分解防止のための光遮蔽効果や苦味遮断効果など錠剤に施すコーティング機能を保証するための品質解析を行うため、市販製剤のコーティング状態の解析を試みた。モデル錠剤として、幅広い抗菌スペクトルをもち、炭そ菌感染症にも有効であるシプロフロキサシン塩酸塩錠を選定した。コーティングの解析は TPI Imaga 2000 Coating Scan (TeraView Ltd., UK) を用いて行った。測定範囲は錠剤の全周、空間分解能は $100\mu\text{m}$ に設定した。

B-2-3. 結晶作製条件によるアミノ酸光学活性体のテラヘルツスペクトルの比較

B-2-3-1. 材料

各アミノ酸の試薬については市販試薬を購入した。また、ロイシン及びアラニンの D 体、L 体、DL 体についてそれぞれ水を用いて再結晶を行った。

試薬及び再結晶物について、テラヘルツ測定を行った。測定は GaP テラヘルツ波信号発生

装置 (CW) 及び室温動作の焦電型検出器 (東北大学開発装置) を用いて行った。テラヘルツスペクトルの測定に際しては、前処理として試料粉末を約10w/w%の濃度となるようにテラヘルツ測定用ポリエチレンに混合し、約100kNで3分間加圧してペレットを製した。

【平成21年度】

B-2-1. 位置構造異性化合物及び構造最適化シミュレーションを用いたテラヘルツ吸収の帰属に関する研究

B-2-1-1. 材料

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

B-2-1-2. 測定機器、分析条件及びシミュレーション方法

フェニルアラニン、*o*-, *m*-, *p*-チロシンをそれぞれ10w/w%の濃度になるようにポリエチレン末 (テラヘルツ測定用、テラヘルツ研究所 (秋田) 製) を加えて希釈し、同様に加圧してペレットを作製し、透過モードにて測定した。また各化合物の中赤外吸収を得るため、ダイアモンドプリズムを用いた減衰全反射測定による測定を行った。反射回数、測定範囲、分解能、積算回数はそれぞれ1回、4000~400 cm^{-1} 、1 cm^{-1} 、64回に設定した。

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

B-2-2. 異なる製錠プロセスに起因する造粒末及び錠剤の分光学的特性の解析

B2-2-1. 試料の調製、材料

主薬成分としてテオフィリン (10w/w%)、添加剤として乳糖一水和物 (50w/w%) 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作製した。各処方成分は共同研究先の東和薬品株式会社研究所にて製造又は供給された。これらの製錠プロセスによって得られる混合末又は造粒物についてテラヘルツ分光器を用いて測定した。

B-2-2-2. 測定機器及び分析条件

中赤外 (MIR) 及びテラヘルツ吸収測定 (50 cm^{-1} 以上) はFT-IR 6300 フーリエ変換型赤外分光光度計 (JASCO, Tokyo) を、また50 cm^{-1} 以下のテラヘルツスペクトルはTPS Spectra3000 テラヘルツ分光器 (TeraView, UK) を用いた。

測定条件は、測定波数範囲、分解能、積算回数について、それぞれ380~30 cm^{-1} 、4 cm^{-1} 、512回及び120~2 cm^{-1} 、1.5 cm^{-1} 、1800回に設定した。また、製造物から得る吸収スペクトルの由来を確認するため、各構成成分の標準物質についてそれぞれ同様の条件で測定した。

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

【平成22年度】

B-2-1. 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作製した。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1 g) 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。

B-2-2. 測定装置及び分析条件

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フーリエ変換型NIR分光器 (ブルカー・オプティクス社製) 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 cm^{-1} ~4000 cm^{-1} 、2 cm^{-1} 及び128回に設定した。MIR領域及び遠赤外 (FIR) /テラヘルツ領域の測定はFT-IR 6300フーリエ変換型赤外分光器 (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、測定波数範囲、分解能及び積算回数はそれぞれ4000 cm^{-1} ~400 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、測定波数範囲、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・オプティクス社製）を用いて、スペクトル処理等を行った。

(倫理面への配慮)

動物を用いた研究を行っておらず、配慮すべき事項は特になし。

C. 研究結果

C-1 医薬品品質管理監督システムに関する研究

C-1-1 ICH Q10 ガイドライン作成と関連する国際的な議論

2008 年前半の Q10 ガイドライン作成の最終段階においては、サプライチェーンの問題に焦点が当てられた。昨今起きた原材料流通の問題は合法内の活動において引き起こされたものではないが、合法内で運営される企業活動のシステム、すなわち品質システムの弱さを反映したものであるとの結論に達した。この結論に基づき、外部委託作業及び購入原材料の管理に対し以下の原則および手順を経営陣の責任の章に盛り込むこととなった。

① 医薬品品質システムは、あらゆる外部委託作業及び購入原材料の質の監督及びレビューにまで及ぶ。

② 外部委託の運用及び原材料供給者の決定に先立ち、相手方が業務を遂行するまたは規定されたサプライチェーンを用いて原材料を供給する適性及び能力についても審査すること；

- (a) 関与する当事者の品質関連活動に対する責任及び情報伝達プロセスを規定すること。外部委託作業については、このことは委託者と受託者間の契約書に含まれること；
- (b) 受託者の業務遂行能力または供給者からの原材料の品質をモニタリング及びレビューすること、またあらゆる必要とされる改善を特定及び実施すること；
- (c) 入荷した成分及び原材料について、それらが合意されたサプライチェーンを用い、承認された供給源からのものであることを確実にするためにモニタリングを実施すること。

2008 年 6 月の米国ポートランド会議において Q10 ガイドラインが最終合意されるとそれに引き続き、Quality Implementation Group(QIWG)が製剤開発(Q8)、品質リスクマネジメント(Q9)及び医薬品品質システム(Q10)の各ガイドラインの系統的な調和された導入を狙い活動を開始した。Quality by Design, PQS (Pharmaceutical Quality System 品質システム)、および Knowledge Management (知識管理)の3つのテーマにわけ議論が行われた。40以上のQ&Aが発行され、又、Q-IWGによる教育資料が作成された。教育資料はリアルタイムリリース試験などを含んだEnhanced Approachの事例を基にしており、Q&Aの多くがEnhanced Approachに関するものとなっている。

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

- ・ 科学とリスクに基づく承認後プロセスを通じた継続的改善の促進による製造工程の頑健性の促進
- ・ 地域間における国際的な薬事環境の一貫性
- ・ システム、プロセス、組織及び経営陣の責任の透明性の実現
- ・ 製品ライフサイクルを通しての品質システムの適用のより明確な理解
- ・ 製品欠陥のリスクと苦情及び回収の発生率の更なる低減、ひいては医薬品の一貫性と患者への安定供給のより大きな保証
- ・ 製造プロセスの稼働性能の向上
- ・ 企業と規制当局間の相互理解の促進、及び企業と規制当局の資源利用の最適化推進の機会の提供、ならびに、製造業者側と規制当局側の製品品質に対する信頼度の向上
- ・ 規制当局からの信頼を構築するGMP適合性の向上とその結果として査察時間の短縮

「知識管理」はQ10において「製品、製造プロセス及び構成資材の情報を獲得、分析、保管及び伝播するための体系的取り組み」と定義され、Q&Aにおいては「知識管理は新しい概念ではない。開発手法にかかわらず常に重要なものである。Q10で知識管理を強調しているのは、適切な取り組みにより生み出される、より複雑な情報を製品ライフサイクル中に取得、管理及び共有することが必要だからである。品質リスクマネジメントとあわせれば、知識管理により過去の知識(他の類似製品から得られたものも含む)、デザインスペースの開発、管理

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

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

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。

『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こともした。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査察官会議にオブザーバー参加した際には、欧州の GMP ガイドラインの改訂作業が議論された。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（Part I）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-1-2 ICH Q10 の国内導入に関する問題点

日本へ Q10 ガイドラインの導入に際し課題となるのが「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令」（GQP 省令）との関係である。この省令は医薬品工場ごとの GMP では包含されていない、製薬企業（製造販売業者）に対する品質管理基準であり、以前から認識されていたように、Q10 ガイドラインの多くの部分と重複がある。

従って、Q10 の 1.1 にある原則のひとつ：

「ICH Q10 は、現行の規制要件を越えて新たな期待を創出する意図はない。従って、現行の GMP 要件に付加的な ICH Q10 の内容は任意である。（ICH Q10 is not intended to create any new expectations beyond current regulatory requirements. Consequently, the content of ICH Q10 that is additional to current regional GMP requirements is optional.）」は「ICH Q10 は、現行の規制要件を越えて新たな期待を創出する意図はない。従って、現行の GMP 要件および医薬品 GQP に付加的な ICH Q10 の内容は任意である。」と我が国においては読みかえねばならない。

主な重複点を上げていくと、まず、GQP 省令第 13 条の「自己点検」は Q10 のマネジメントレビューと解釈できる。

Q10 におけるマネジメントレビューの記述：

- 上級経営陣は、医薬品品質システムの継続する適切性及び実効性を確実にする、マネジメントレビューを通じ統括管理に責任を有しなければならない。
- 経営陣は、3 章及び 4 章に記載されているように、定期的なプロセス及び製品品質、並びに医薬品品質システムレビューの結果を評価しなければならない。

又、Q10 2.7 「外部委託作業及び購入原材料の管理」における「関与する当事者の品質関連活動に対する責任及び情報伝達プロセスを規定すること。外部委託作業については、このことは委託者と受託者間の契約書に含まれること」という事項は GQP 省令第 7 条の「取り決め」の要件と同義である。

さらに、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。

これらの国内問題は国内内外講演の講演（口頭研究発表 1, 3, 4, 5, 6, 8, 10）において説明した。

以上の導入に際する国内問題を整理した上

で Q10 は国内通知されることが望まれる。

我が国では、医薬品品質システムガイドラインは平成 22 年 2 月に厚生労働省から通知をされた。期待どおり、Q10 ガイドラインの 1.1 にある原則のひとつ：「ICH Q10 は、現行の規制要件を越えて新たな期待を創出する意図はない。従って、現行の GMP 要件に付加的な ICH Q10 の内容は任意である。」は「ICH Q10 は、現行の規制要件を越えて新たな期待を創出する意図はない。従って、現行の GMP 要件および医薬品 GQP に付加的な ICH Q10 の内容は任意である。」と読みかえねばならないことを通知は明示した。（GQP 省令：「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令」）

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

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）

21 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、2010 年 11 月に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。

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の回答が比較的多い。

(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とした回答に分かれた。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人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。

平成22年4月に開催された日本PDA製薬学会関西勉強会セミナー(PDA検討)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。

グローバル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ている。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。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。

『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。』

(経営陣ではなく)実務担当者を対象に製剤機械技術研究会の PAT 委員会は 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。

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 変更管理システムガイドラインの作成

平成 19 年度厚生労働科学研究においてまとめられた変更管理システムガイドライン案を内外に公表し意見をもとめ論点を整理し、ガイドライン修正の方向を 20 年度に検討した。

国立医薬品食品衛生研究所薬品部のホームページから意見募集を行った。同時に日薬連品質委員会に赴きガイドライン案の概略説明と意見出しの依頼を行った。

用語の使用など編集上の修正も含め、国内外から多数の意見が寄せられた。これらの意見を

基に以下のような修正の方針を立てた。

1. 現ドラフトの基本的な構成は変更しない。すなわち、設計品質と製造品質の概念をもとに、継続的改善の促進を可能とする

GMPにおける変更管理の考え方を提示することを目的とし、承認書の一変と軽微変更届の手続きと区別する方針は維持する。

2. パブリックコメントを参考に、以下に列挙する方針に基づき、現ドラフトの内容の補足および明瞭化することを検討する。

(1) 設計品質と製造品質は、ICHQ6の概念と比較的よく整合していること、および Quality by Design を想起させることも期待できるため、設計品質と製造品質に関して、用語説明を補足する。

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

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

(4) 現ドラフト作成時点では、Q10の内容を先取りしたものの、Q10ドラフトの公表とタイミングがあわず、意図的に、その概念について説明する文章としたところがある。再度、Q10ドラフトの公表状況を考慮し、必要な部分への引用等考慮する。

21年度には20年度において決めた修正方針に基づき修正を行った。主な修正論点を以下に示す。

(1) 設計品質と製造品質に関しては、JIS旧版の定義を引用して用語説明を補足した。

(2) リスクマネジメントに関わる表現の一部をICHガイドラインに整合させ修正した。

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

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

C-1-3 研究成果の発表およびその反応

20年度には、改正薬事法下に構築された薬事規制体系の概説、これまでの研究班活動に基づく成果、又、国際調和の議論における日本の視点を内外の学会・講演会などで発表し、研究方針の基礎の一要素とした。

(ISPE コペンハーゲン会議-2008年4月)

アジア諸国では、GMP教育プログラムの要望が高く実施の予定もある。FDA、EUともICH、APECなどで間接的には中国行政当局とは連絡はとれるが、直接の対話に関しては課題が多いとのこと。それぞれが、アジア諸国での教育プログラムを紹介し、筆者は、JICAAによるGMP研修プログラムと4月東京で開催予定の総合機構の東アジアシンポジウムを説明した。アジア諸国に必要なプログラムはICHで取り上げられているような高度化したものではなく、基礎的なものであることと教育プログラムには相互に協力していくことを確認した。Heparinが繰り返し話題となった。なお、FDAは、中国には事務所を開設し、常駐をするようになった。筆者は“Recent changes in Japanese Quality Regulations”と題する講演で本研究成果を発表した。

(ISPE フロリダ会議 2008年10月)

Regulators meeting (FDA: Nasr, Famulare, Friedman, Holcombe, EU: Cooke, Morenas, Robert, Keitel, Tor, MHLW: Kazama, Kino, Hiyama)では以下の内容の情報交換が行われた。FDA:製造所の情報を電子化し、6ヶ月ごとに更新しなければならない法律となった。又、議会では添加剤の登録(具体的内容未定)も規制化を考慮中。EU:原薬の流れは歴史的な事情もあり、供給元から製剤メーカーにいたる経路が複雑である。適格性の認められたソース(製造所、国、MRA国など具体的なことは未定)だけに限定するような規制を考慮中。MHLW:製造販売業者の一部がsupply chainの管理責任を果たしていないことが表面化している。ICHQ10を施行するのに合わせ、注意喚起を行う。

主要企業の代表約25名と上記行政関係者の出席した国際リーダー会議(ILF)では企業側からsupply chain/counterfeitの状況説明に続き、US Department of Homeland Securityの発行している輸入品にたいするガイドをもとにしたガイドラインドラフトおよびQ10に沿った添加剤の品質関連契約ガイドの説明・提案があった。行政側からは上記の情報交換した内容が説明された。

PQLI workshopにおいては、行政3極からの講演がおこなわれ、EUはICHガイド

作成中心の説明、FDAのNasr氏の講演はこれまでのQbD中心から大きく変わり、Heparin事件の記述から始めシステムの問題を注視する内容であった。MHLWは改正薬事法の規制を一通り説明し、製造販売業者の問題をQ10の施行に焦点をあてた。EU・FDAからは12月北京で行われるICHGCGのICH workshopをとり上げ、新興国の関与の重要性が強調された。

又、欧米間では新薬の承認前GMP査察を一定数以上、共同で行う約束があり、すでに実行されているという情報も得られた。

2009年秋に、フランスストラスブールISPE会議、日本PDA製薬学会などにおいて本研究の成果を発表し、参加者からの意見を集めた。欧州の会議においては、欧州規制当局から「日本はMarketing Authorisation Holderの品質管理責任をGQPという規制にしているのは重要点である。それを基にすればQ10の実施は他のICH地域よりも導入のハードルは低いのではないか」というコメントが出された。国内の広報活動において出された意見には、『Q10における上級経営陣の役割とGQP省令の要件との関連が理解しにくい』、『Q10に述べられる経営陣の責任は、日本においては、事業所単位でしか求められないのではないか』といった実施・導入に悲観的なものが見られた。

C-1-4 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認知している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和標準的な手法の規定であるとした。

C-2 高度品質分析・評価技術に関する研究

【平成20年度】

C-1. NIRマクロスコピックマッピング手法によるTBR TDDSテープ中のTBR結晶の分布評価及びテラヘルツ波を用いたTBR準安定形の

測定

テープ剤は一般的に、大きなシート（同一ロット）に製造され、必要な大きさにカットされる製法が用いられることが多い。そこで同一ロットの複数のテープ片について同様に測定を行った。4枚のテープ片のうち、1枚で製剤のほぼ中央付近に1ピクセル分に相当する領域に強い吸収が観察された。また、他の2枚のテープ片では、複数の結晶塊が観察されたものの、そのうち1枚においては相対吸収強度が中程度を示した。一方で4枚目では、比較的広い領域に強い相対強度をもつ吸収が観察された。このようにテープにより、結晶の分布に差があることが明らかとなった。

一方、研究協力者から入手したTBR安定形について、示差走査熱量測定装置（DSC）を用いた熱分析結果では、融点が96℃であり、また、安定形結晶を融解し、緩やかに温度を下げることにより生成した準安定形結晶における融点は80℃であった。以上の結果から、再結晶物を準安定形と推察し、テラヘルツスペクトルを測定した。250cm⁻¹～150cm⁻¹の領域では、準安定形の吸収が安定形より高波数側にシフトし、150cm⁻¹～110cm⁻¹及び80cm⁻¹～30cm⁻¹の領域において波形に違いが認められた。

C-2-2. テラヘルツパルスイメージングによる錠剤コーティング及び錠剤構成物の圧密状態の解析

市販されている4種類のシプロフロキサシン塩酸塩錠（A～D）についてテラヘルツイメージの測定を行った。錠剤Aについては、表層部分のテラヘルツパルス波の屈折率の変化分布が均質であり、比較的均一の厚みの層、又は密度の分布をもつことが推察された。また、0.26mmの深さにおける錠剤内部の圧密度等の状態は錠剤中心部において比較的強い屈折率の変化の分布を示し、外縁部分は比較的弱い屈折率の変化を示していることが明らかとなった。この結果は、打錠前の構成物、例えば造粒物の充填状態や打錠時の圧の掛かり方などの製造工程を反映しているものと思われる。錠剤Bについては、比較的強い屈折率の変化の分布を示しているが、錠剤Aと比較して分布に斑が存在することが観察された。また、錠剤Aでは、表層部分に屈折率の変化が小さい部分（これはコーティング層の欠損部分と推察）が点状に1つ確認されたが、錠剤Bでは、複数存在することが明らかとなった。また錠剤内部の状態は比較的屈折率の変化の大きな部分が錠剤の外縁部に沿って分布していることがわかった。錠剤

C)については、表層部分の屈折率の変化の分布が不均質であることがわかった。また内部の状態については、錠剤外縁部の方が屈折率の変化の強度が高く、かつその分布も不均一であることが明らかとなった。錠剤Dでは、錠剤表面における屈折率の変化の分布が不均一であったが、錠剤内部については、中央に比較的屈折率変化が強い部分が分布していることが観察された。以上の結果から、テラヘルツパルスイメージング技術を用いることにより、錠剤の製造工程に起因する錠剤内部のある深さにおける構成物の圧密状態や工程に由来するコーティングの状態を非破壊で確認することが可能であった。

各市販錠剤の深さ方向のテラヘルツイメージ(B-Scan)では、錠剤内部へ侵入したパルス波が層や異質成分の塊などの存在で、その境界面より反射される反射波の時間遅延から反射部位までの距離、厚み等を算出することができる。本測定では、錠剤表面から内部1mmの深さまでの遅延反射を観察したが、打錠工程の圧縮時に形成された錠剤構成成分の層がエコーとして観察することができた。錠剤A及びCでは、比較的きれいな層を形成しているが、錠剤Dでは層の厚みやその間隔がやや不規則となる傾向を示し、錠剤Bでは不規則な構成物の圧密状態を示していることが観察された。これらのエコー画像が示している層の不規則さの本質については、更なる検討が必要であるが、恐らくは錠剤構成成分の粉末又は造粒物の打錠臼への充填の状態や打錠時の圧の伝達が錠剤構成物の圧密状態に影響を与えるものと推察している。

続いて、均質に厚密度の分布が得られた錠剤A及び不均質であった錠剤Dについて、コーティングの厚みの分布イメージとその分布のヒストグラムを求めた。錠剤Aの場合、コーティングの厚みが105 μm ~125 μm の比較的狭い範囲で観察され、115 μm 付近を頂点とした正規分布に近い分布を示した。一方で、錠剤Dから得られたイメージでは、厚みは30 μm ~160 μm の広範囲にわたり、その厚みは40 μm ~80 μm (青色部分)及び120 μm ~160 μm (オレンジ色部分)の二峰性を有することが明らかとなった。

C-2-3. テラヘルツ分光法によるアミノ酸光学活性化合物の解析

モデル化合物としてアラニン(不斉炭素をもつ最小のアミノ酸)及びロイシン(タンパクを構成する重要アミノ酸)を用い、L化合物、D化合物、DL化合物、これらの再結晶物、並び

にL,D混合物及びその再結晶物についてTHzスペクトルを取得し、その波形を比較した。

DL-アラニン試薬では約3.1THz付近に1つの吸収が観察されたが、D-アラニン試薬又はL-アラニン試薬では3.2THz付近の小さな吸収の他、3.4THz付近に吸収が認められた。また、それぞれのスペクトルについてベースライン補正を行った後の吸収係数を比較すると、DL-アラニン試薬の0に対して、D-アラニン試薬が+10、L-アラニン試薬が-10となり、D-アラニン試薬の方が高い吸収係数を示した。一方、D-, L-各アラニン試薬、D, L-混合アラニン試薬

(D:L, 75:25及び25:75)の再結晶物について同様に得たテラヘルツスペクトルでは、購入試薬において3.0THz~3.7THzの範囲で観察された吸収が4.0THz~4.7THzの範囲にシフトする現象が観察された。両光学活性化合物の混合再結晶物については、比率にかかわらずに1つの吸収が観察された。これらの混合再結晶物より得られたテラヘルツスペクトルの類似性については、それぞれの混晶の存在比率などについて、旋光度等を測定することにより明らかとする予定である。また、D-アラニン試薬とL-アラニン試薬間のテラヘルツスペクトルについて2.2THz~2.8THzの吸収におけるガルシアン関数を用いたカーブフィッティングを試みた。両化合物とも3つの主ピークが認められたが、D-アラニン試薬ではピーク③の高周波数側にサブピークC、L-アラニン試薬ではピーク①の両側にサブピークA及びBの存在が示唆され、両化合物間でピーク②及び③におけるピーク強度(吸収係数)の違いが認められた。

L-, D-, DL-各ロイシン試薬から得たテラヘルツスペクトルでは、各光学活性試薬とDL(ラセミ)試薬において、明確な吸収の差が認められるが、光学活性試薬間で明瞭なスペクトルの差は認められなかった。各光学活性試薬と混合した試薬(D75%-L25%混合物及びD25%-L75%混合物)の再結晶物から得たテラヘルツスペクトル(ベースライン補正後)では、D体の存在比が低くなるにつれて吸収係数(ベースライン)が低くなる傾向が認められた。更にD-, L-両アラニン再結晶物では3.7THz付近に観察されるピークの半値幅が何れも0.8THzであったが、他方の光学活性化合物を混合した再結晶物では、その吸収の半値幅が0.4THzに狭くなった。この現象については、更なる検討が必要であるが、他方の光学活性体が再結晶時に結晶中に混在したためと推察している。また3.7THz付近の吸収についてガルシアン関数を用いてピーク分離を試みたところ、比較的高い吸収係数と低

い吸収係数を示す2つのサブピークをもつ計3つのピークに分離された。これらのピークについて、L-ロイシンの混在量に対するピーク位置及びピーク面積との相関を調べたところ、L-ロイシンが50%含まれる再結晶物を中心として、左右対称の傾向を示した。ピーク位置については、L-ロイシンがD-ロイシンと非等量の場合に、それぞれのサブピークがメインピークに近づき、他方の光学活性化合物が混在しない場合に最も離れていることが明らかとなった。一方、ピーク面積値については、メインピークのピーク面積が鏡像異性体の存在により小さくなったが、低いサブピークにおいては、L体の含量0%を除き鏡像異性体の存在比率に応じて大きくなった。

以上の結果から、アラニンについては吸収の数の変化、またロイシンにおいては吸収の半値幅の変化が観察され、これらのテラヘルツスペクトルの変化は他鏡像異性体の存在及び再結晶により結晶形の変化が生じたことに起因すると考えられた。一方で、アラニンについては、2.1 THz~2.8 THzの間でそれぞれの鏡像異性体間でスペクトルの違いが観察され、テラヘルツ波による各鏡像異性体の識別が可能であることが示唆された。

【平成21年度】

C-2-1. 位置構造異性化合物及び構造最適化シミュレーションを用いたテラヘルツ吸収の帰属に関する研究

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

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

Lorentz振動モデル及び量子化学理論に基づき、フェニルアラニン及び各チロシン位置異性化合物は63及び66の基準振動(分子内振動)をそれぞれもつと計算される。Gaussian03を用いた分子軌道計算では、12 THz (約400 cm⁻¹) 以下で9つの分子内振動があることが示された。本研究の測定範囲(1 THz~5 THz)では、各化合物3つの分子内振動があることが推定された。これらの計算結果では、テラヘルツ領域に合計4つの分子内振動が存在することが示唆された。実測スペクトルから得られた各化合物の吸収については、すべての位置異性化合物から検出された1.13 THz付近の吸収、*o*-及び*m*-チロシンから検出された2.41 THz及び3.02 THz付近の吸収、またフェニルアラニンを含むすべての化合物から検出された2.8 THz及び3.25 THz付近の吸収は、計算値とほぼ一致した。以上の結果から、これらの吸収は分子内振動であると推察した。*m*-チロシンから検出した1.79 THz付近の強い吸収は、本異性化合物に特徴的な吸収であること、また分子軌道シミュレーションから分子間振動と予測されることなどから隣接する分子と結晶構造を形成する水素結合に由来する吸収であると推察した。*p*-チロシンで観察された2.43 THz付近の非常に強い吸収は、その付近に予測される分子内振動はないことから分子間振動であることが、また2.30 THz及び2.38 THz付近で観察された吸収は分子内振動であることが予想された。芳香性水酸基をもたないフェニルアラニンの二次微分吸収で観察された分子内振動と計算された吸収は、芳香環にあるC-Hと-NH³⁺又は-COO⁻の間の分子内振動であることがその化学構造から推定された。フェ

ニルアラニン又は o -チロシンで観察された2.84THz又は2.74THz付近の吸収は、計算された2.98 THz付近の分子内振動に近い位置にあったが、 o -チロシン及び m -チロシンで観察された3.02 THz付近の吸収がより近い位置であったことからこの3.02 THz付近の吸収を分子間振動であると結論付けた。これらの推察はフェニルアラニン又は o -チロシンで観察された2.84THz又は2.74 THz付近の吸収が両者に共通する化学構造部分において形成される分子間振動であり、かつ隣接する分子間で結晶を形成する水素結合ネットワークに由来する振動であることが推察された。更に、これらの分子間水素結合ネットワークを形成する官能基が芳香性水酸基と離れた位置にあることが推察されたことから、これらの2化合物の結晶構造を形成する主な水素結合ネットワークに $-NH_3^+$ や $-COO^-$ などの官能基が貢献していることが示唆された。

C-2-2. 異なる製錠プロセスに起因する造粒末及び錠剤の分光学的特性の解析

直打用混合末と造粒物から得たスペクトルを比較したところ、 205 cm^{-1} 付近に乳糖一水和物由来の吸収が観察され、特に造粒用乳糖一水和物標準物質の二次微分吸収の方が直打用のものと比べて強く検出された。この標準物質の強度と関連して造粒物において乳糖由来の吸収が強く検出されたが、そのピーク位置は 203 cm^{-1} と低波数側にシフトする現象が観察された。一方、 $120\text{ cm}^{-1}\sim 90\text{ cm}^{-1}$ の範囲のテラヘルツ吸収では、 107 cm^{-1} 及び 95 cm^{-1} 付近に乳糖一水和物由来の吸収が検出され、乳糖の吸収が支配的であった。直打用（粗い粒子）と造粒用（細かい粒子）と比較すると $220\text{ cm}^{-1}\sim 90\text{ cm}^{-1}$ の範囲において、 205 cm^{-1} 付近、 107 cm^{-1} 付近、 95 cm^{-1} 付近の何れも造粒用乳糖に由来する吸収が直打用の吸収と比較して高波数側に検出された。 $50\text{ cm}^{-1}\sim 2\text{ cm}^{-1}$ の範囲のテラヘルツ吸収では、 46 cm^{-1} 、 17 cm^{-1} 付近に比較的強い吸収、 40 cm^{-1} 付近に非常に弱い吸収が検出された。これらの吸収は乳糖一水和物に由来する吸収であった。また 32 cm^{-1} 付近にはテオフィリンに由来すると思われる非常に弱い吸収が検出された。混合末及び造粒物においては、これらの吸収は構成成分であるそれぞれの乳糖一水和物の標準物質の吸収と一致した。一方で、打錠操作後の各吸収を比較すると、造粒錠で標準物質、造粒物、錠剤の何れも同じピーク位置を示したが、直打錠においては 46 cm^{-1} 及び 40 cm^{-1} 付近の吸収で高波数側へのシフトが観察された。

液速の異なる流動層造粒物から得た 220 cm^{-1}

$\sim 80\text{ cm}^{-1}$ の範囲のテラヘルツ吸収では、 205 cm^{-1} 、 190 cm^{-1} 、 108 cm^{-1} 及び 95 cm^{-1} 付近に乳糖一水和物由来の吸収が検出され、各液速で製した造粒物からもこれらのピーク位置付近に吸収が観察された。この範囲に検出された4つの吸収のうち、低波数側の3つの吸収で乳糖と比較的良く一致した。 95 cm^{-1} 付近の吸収では液速の遅い（ 4.5 ml/min ）流動層造粒物で乳糖の吸収とピーク位置が一致したが、基準速度（ 6.5 ml/min ）と高速（ 9.8 ml/min ）では当該吸収のピーク位置が低波数側にシフトした。 $90\text{ cm}^{-1}\sim 50\text{ cm}^{-1}$ の範囲のテラヘルツ吸収では 85 cm^{-1} 付近に乳糖一水和物由来の吸収が観察され、各造粒物から得た吸収は 95 cm^{-1} 付近の吸収と同様のシフト現象が観察された。また $78\text{ cm}^{-1}\sim 60\text{ cm}^{-1}$ の範囲では、 73 cm^{-1} 付近に乳糖の吸収と 72 cm^{-1} 付近に結合剤であるヒドロキシプロピルセルロース（HPC-L）の吸収が検出された。これらの吸収について、高速及び基準液速から得た造粒物では乳糖に由来する吸収に比較的一致するピーク位置及びピーク形状を示したが、低速の造粒物から得た吸収では $74\text{ cm}^{-1}\sim 70\text{ cm}^{-1}$ にかけてHPC-Lと同様のピーク位置及び形状を示した。これらの結果から基準速度以上の液速で得た流動層造粒物では乳糖に支配的な吸収が得られるが低速の液速ではHPC-Lに支配的な吸収が観察されることが明らかとなった。さらに 67 cm^{-1} 付近にテオフィリンの吸収が検出され、基準液速で得た流動層造粒物でテオフィリン由来の吸収が最も強く観察された。高速の液速ではこの吸収は小さくなり、また低速ではほとんど観察されなかった。

3種類の液速で製した流動層造粒物及び錠剤から得た $50\text{ cm}^{-1}\sim 2\text{ cm}^{-1}$ の範囲のテラヘルツ吸収では、 46 cm^{-1} 、 40 cm^{-1} 及び 17 cm^{-1} 付近に乳糖由来の吸収が検出され、液速に依存したピーク位置のシフトは観察されなかった。

50 cm^{-1} 以下では、 32 cm^{-1} 付近に検出されるテオフィリン由来の非常に弱い吸収を除き、乳糖一水和物に由来する3つの吸収が検出された。 17 cm^{-1} 付近の吸収はAllisらの文献から結晶中 β 軸における回転モード（結晶構造では“Hindered rotational mode”）と帰属されている。また文献では $33\text{ cm}^{-1}\sim 34\text{ cm}^{-1}$ に分子モード（固体状態）における水素結合ネットワークに由来する吸収が帰属されている。しかしながら、この吸収付近では、 32 cm^{-1} にテオフィリンに由来する吸収が検出されたが乳糖に由来すると思われる吸収は観察されなかった。本研究で用いた乳糖一水和物標準物質においても当該波数付近に吸収は認められていない。文献で用い

られた乳糖一水和物と本研究で用いられた乳糖一水和物と結晶構造が異なることにより当該吸収が別の波数位置に検出されていることが推察された。これらの違いも含めて、本研究で観察された各吸収について解析を進めており、近い将来帰属することができるものと思われる。

【平成22年度】

C-2-1. 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

直打錠用混合末、攪拌造粒末及び流動層造粒末から得たNIRスペクトルを比較したところ、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+CH₂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-CH₃のC-H伸縮振動（2821 cm^{-1} ）と-CH₃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、-CH₂-のC-H伸縮振動（2900 cm^{-1} ）及び-CH₂-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-CH₃の-CH₃部分、また乳糖一水和物の-CH₂OHの-CH₂-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-2-2. 各造粒末から得たMIR吸収

各造粒末から得たATR-MIRスペクトル（1160 cm^{-1} ～900 cm^{-1} ）を比較したところ、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-CH₃）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-CH₃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-CH₃部分において、-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-CH₃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-CH₃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の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-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CH₃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、CH₃基のC-H結合における非調和性が影響を受け、CH₂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(オフセットスペクトル)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二次微分NIRスペクトルでは、乾式混合末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 $1410\text{ cm}^{-1}\sim 1260\text{ cm}^{-1}$ 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。乳糖一水和物がもつ水酸基について、MIR吸収から $3380\text{ cm}^{-1}\sim 3185\text{ cm}^{-1}$ 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された。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($1150\text{ cm}^{-1}\sim 1040\text{ cm}^{-1}$)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-2-3. 各造粒末から得られた遠赤外(FIR) / テラヘルツ(THz) 吸収

各造粒末から得たFIR/THzスペクトル($110\text{ cm}^{-1}\sim 25\text{ cm}^{-1}$)では、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スペクトルでは、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医薬品品質管理監督システムに関する研究

(20年度)

ICH においては『医薬品品質システム』ガイドライン (Q10) がステップ4 (各極での正式通知待ち) に到達した。したがって、国際調和された包括的品質管理監督システムがわが国に導入されることにより、製造販売業としての製薬企業の品質関係の責任(企業経営陣の品質へのコミットメント)の体系化が推進され、医薬品の品質向上につながり、一方では、平成17年施行の改正薬事法医薬品品質関係の規制体系の効率化を進める効果が期待できる。これらを実現するためには、課題として以下のことが考えられる。

1. Q10の国内通知を発出する際にはGQP省令との関連の説明が少なくとも必要であり、さらにGQP省令施行に関しておさなりのなっている部分を強化する機会でもあるため、関連のQA (又はガイドライン) を作成する必要がある。

2. Q10 付属書1に示されている「薬事的アプローチを向上させる機会」を日本がどうするかについては、改正薬事法下の諸規則の開発・制定はICHの基本議論を考慮しつつ行ってきた(例えば、GMP・QMS調査要領通知、承認書製造法欄記載要領通知)ため、大きな制度変更を行うのではなく、運営を必要に応じ改善することで対応はつくものと思われる。一方、これらの機会(例えばリアルタイムリリースの実現)に関する具体的な議論が必要である。

3. 変更管理システムガイドラインの最終発行が必要である。

(21年度)

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

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

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

知識管理への真剣な取り組みが期待されている根源には研究開発部門と生産部門の連携は重要であるものの、連携が有効に機能しないことが見られるからであろう。では、なぜ技術移転など部門間における連携がいつも課題として挙げられ続けるのであろうか? 推測の域を出ないが、『製剤研究開発部門の機能は開発行為であり、生産部門の機能は生産行為である。それぞれが自らの機能を果たすことだけに集中するのであれば、知識管理そのものはどち