

201328008A-B

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

医薬品品質システムにおける医薬品製造・品質管理手法の  
系統化及び国際調和に関する研究

平成23年度～25年度 総合研究報告書  
平成25年度 総括・分担報告書

研究代表者 香取 典子

平成26年(2014) 5月

# 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

医薬品品質システムにおける医薬品製造・品質管理  
手法の系統化及び国際調和に関する研究  
(H23 - 医薬 - 一般 - 010)

平成25年度総括・分担研究報告書

研究代表者 香取 典子

平成26年(2014) 5月

## 目 次

### I 総括研究報告書

医薬品品質システムにおける医薬品製造・品質管理手法の 系統化及び国際調和に関する研究	1
香取 典子	

### II 分担研究報告書

1 品質システムに関する研究	11
檜山 行雄、香取 典子	

添付資料 1. 檜山行雄、第 146 回レギュラトリーサイエンス エキスパート 研修会講演資料	17
添付資料 2. 檜山行雄、第 155 回レギュラトリーサイエンスエキスパート 研修会講演資料	23
添付資料 3. PDA/FDA 容器・施栓系ワークショップ プログラム	33
添付資料 4. PDA/FDA ガラス包装会議 プログラム	37
添付資料 5. 檜山行雄、アイルランド医薬品庁における講演資料	41
添付資料 6. 香取 典子; インターフェックスジャパン 2013 講演資料	57
添付資料 7. 香取 典子; 日本薬剤学会主催 「PAT に関する実習講習会」 講演資料	67
添付資料 8. 香取 典子; 第 50 回全国薬事指導協議会総会講演資料	79

2 品質システムにおける新評価技術に関する研究	91
坂本 知昭	

添付資料 1. International Workshop on Optical Terahertz Science and Technology 要旨	99
添付資料 2. International Workshop on Optical Terahertz Science and Technology 発表資料	101
添付資料 3. 7th International Conference on Advanced Vibrational Spectroscopy 要旨	105
添付資料 4. 7th International Conference on Advanced Vibrational Spectroscopy 発表資料	107
添付資料 5. 38th International Conference on Infrared Millimeter and Terahertz Waves 要旨	109
添付資料 6. 38th International Conference on Infrared Millimeter and Terahertz Waves 発表資料	111
添付資料 7. 日本分光学会テラヘルツ分光部会シンポジウム要旨	115
添付資料 8. 日本分光学会テラヘルツ分光部会シンポジウム発表資料	117
添付資料 9. 第 29 回近赤外フォーラム要旨	119
添付資料 10. 第 29 回近赤外フォーラム発表資料	121
添付資料 11. 日本薬学会第 134 年会要旨	123
添付資料 12. 発表資料; 日本薬学会第 134 年会ポスター	125

3 品質システムの実践・導入に関する研究	127
小出 達夫	

添付資料 1. FIP World Congress 2013 要旨	137
添付資料 2. FIP World Congress 2013 発表資料	139

刊行物 一覧 及び 刊行物 写し

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  
医薬品品質システムにおける医薬品製造・品質管理手法の系統化及び国際調和に  
関する研究（H23-医薬—一般—010）平成25年度総括研究報告書  
国立医薬品食品衛生研究所薬品部 第三室長 香取 典子

### 研究要旨

医薬品規制国際調和専門家会議（ICH）により作成された「医薬品品質システム」（Q10）ガイドラインの実践のため、より具体的な指針作成など通じ医薬品品質システムの国内実践に貢献する。又、新たな評価技術の品質システムへの導入方法および課題を検討する。

品質システムに関する研究においては平成22年度に厚生労働研究班の行った『製薬企業経営陣への品質システムに関する調査結果』、日米欧で開催されたICH教育研修会からのフィードバック、ならびにICHの実践導入部会からの成果を基に国内実践を効果的に行うための、より具体的な指針作成などを行う。本年度は前年度に引き続きGMPの国際整合性に関する新たな要件と認識された定期の品質照査、安定性モニターなどの品質システムへの取り込みを行う目的で、GMP施行通知の主に「安定性モニタリング」に関する参考文書を作成し、国立医薬品食品衛生研究所Webページに掲載した。また、アメリカPDA・FDA共催容器包装システム会議および同ガラス容器会議に出席することにより最新の医薬品包装の課題に関する情報を収集した。

品質システムにおける新評価技術に関する研究では、テラヘルツ領域の電磁波を用いて、水和医薬品の脱水及び非晶質化速度に対するセルロース誘導体の与える影響を調べた。また、中赤外及び近赤外光を用いて分子局所振動を解析し、非晶質化メカニズムに関する分子科学的考察を行った。その結果、セルロース誘導体の存在により脱水及び非晶質化が促進されることが明らかとなった。また、中赤外及び近赤外吸収の分子振動を横断的に観測することで分子内の局所構造的な変化を経時的に追跡することができた。本研究により、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アプローチが提案できるものと考えられた。

品質システムの実践・導入に関する研究では製造プロセスの稼働性能及び製品品質の変動原因を特定するための新たな評価技術として、近赤外ケミカルイメージングシステムを取り上げ、その品質システムへの導入およびその課題を検討した。本年度は先発品とは添加剤の異なるクラリスロマイシン錠の後発品についても、近赤外イメージングを用いてPCAによる含有成分の分布及びその特性解析を行い、製剤処方異なる場合における解析への影響について検討した。製剤中の添加剤が異なると、第1主成分もその影響を受けることが示され、第1主成分から混合均一性の情報が得られることが確認された。また、添加剤によっては第2、第3主成分にスペクトル情報が抽出され、その分布特性がイメージ図として示された。よってPCAが近赤外イメージングシステムによる含有成分の分布特性解析及び製剤の品質評価を行うための有効な手法のひとつとなることが示された。

### 研究分担者

檜山行雄	国立医薬品食品衛生研究所薬品部	客員研究員
坂本知昭	国立医薬品食品衛生研究所薬品部	主任研究官
小出達夫	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

医薬品規制国際調和専門家会議（ICH）により作成された「医薬品品質システム」（Q10）ガイドラインの実践のため、より具

体的な指針作成など通じ医薬品品質システムの国内実践に貢献する。又、新たな評価技術の品質システムへの導入方法および課題を検討した。

## 品質システムに関する研究

昨年までは (Q10) ガイドラインの実践のため、厚生労働科学研究成果、ICH 教育研修会からのフィードバックなどを基に、より具体的な指針作成など通じ医薬品品質システムの国内実践に貢献し、また、国際 GMP 査察団体 (PIC/S) への加盟申請に伴う、GMP 査察への品質システム適用について、施行通知や事例集などの整備を支えるための科学的検討を行った。又、海外の規制当局者会議における国際的議論を通じて、品質システムの改善に貢献した。さらに、日本薬局方の各条の記載・運営について、ジェネリック医薬品企業に対する聞き取りを行なった。今年度は、改定された GMP 施行通知に関係する広報活動を行う。日本薬局方の各条の解釈について専門家から情報を収集し、広報活動を通じ、あるべき姿を検討する。海外の行政・企業関係者と品質システムに関する議論を継続する。又、PDAFDA 合同の容器・施栓システム会議及びガラス包装会議) に参加し、情報を収集する。

## 品質システムにおける新評価技術に関する研究

医薬品の頑健な品質管理監督システムの構築において、製造プロセス及び製品の深い科学的理解は重要である。そこで、振動分光領域を用いた非破壊測定技術を中心に医薬品の品質特性解析のための新評価技術の研究を行った。本研究により、製剤設計のための基礎的科学基盤を構築するとともに、製造工程における品質の一貫性及び製剤設計に基づく適切な製品品質が維持されていることに対する科学的根拠を与え、優れた品質管理監督システムを構築、また達成することに貢献する手法を開発すること

を目的とした。

## 品質システムの実践・導入に関する研究

製造プロセスの稼働性能及び製品品質をモニタリングするシステムには、管理戦略の中で特定されたパラメータ及び特性を測定、分析するためのツールが必要である。また、管理戦略の中で特定されたパラメータ及び特性を分析し、変動を低減し、又は管理し得る継続的改善活動のために、製造プロセスの稼働性能及び製品品質に影響を与える変動原因を特定するためのツールも必要となる。本研究ではそのためのツールとなりうる新たな評価技術として、近赤外分光法を利用した顕微分光ケミカルイメージングシステム (以下、近赤外イメージングとする) を取り上げ、その品質システムへの導入およびその課題を検討することとした。

## B 研究方法

### 品質システムに関する研究

本年度は前年度同様に GMP の新たな要件と認識された定期の品質照査、安定性モニターなどの品質システムへの取り込みを行う目的で、GMP 施行通知の主に「安定性モニタリング」の項の参考文書について、インターネットを通じて広報を行った。バリデーション基準の改定に関する広報・研修も行った。また、グローバルな品質システムに関する情報を得るため、アメリカ PDA・FDA 共催容器包装システム会議および同ガラス容器会議、さらに米国薬学会

(AAPS2013) に出席することにより最新の医薬品包装の課題、品質リスクマネジメントに関する情報を収集することができた。又、日本薬局方の各条の解釈について専門家から情報を収集し課題を抽出した。

## 品質システムにおける新評価技術に関する研究

本研究では、昨年に引き続き、モデル化合物として気管支喘息の治療薬であるテオフィリンを用いた。テオフィリン無水物とHPCの混合物に水を加えて攪拌造粒を行い、顆粒物を得た。

別にテオフィリン無水物に水を加え、同様に攪拌して混合末を得た後、100  $\mu\text{m}$ 以下に整粒した顆粒物及び混合末をそれぞれ測定用の治具に入れ、室温にて減圧乾燥（デシケータ内に治具を静置し、真空ポンプを用いて減圧）した。これらの乾燥物について、経時的にテラヘルツ吸収の計測を行った。なお、空調により室温は $22.5\pm 1^\circ\text{C}$ で制御した。

テラヘルツ吸収計測は試料の測定は室温動作焦電型検出器を装備したGaP差周波テラヘルツ波信号発振器を用いて行った。測定範囲は0.6 THz - 5 THz、周波数ステップは15 GHzに設定した。

顆粒物の中赤外測定はFT/IR-6300フーリエ変換形赤外分光器（日本分光社製）を用いて行った。測定は1回反射減衰全反射（1回反射ATR）法より行い、顆粒物をダイヤモンドプリズム上に静置し、試料押さえバーを用いて顆粒物をプリズム上に密着させた。測定範囲は $4000\text{ cm}^{-1}\sim 400\text{ cm}^{-1}$ 、分解能及び積算回数は $2\text{ cm}^{-1}$ 及び256回に設定した。

近赤外吸収計測は試料中の水の測定ならびにCH結合音領域の測定はMPAフーリエ変換形近赤外分光器（ブルカー・オプティクス社製）を用いて行った。

## 品質システムの実践・導入に関する研究

近赤外イメージングを医薬品品質管理に

導入するための問題点の改善及び適切な手法の検討を行うため、多くのメーカーより販売されており一般的な製剤であるクラリスロマイシン錠先発品及び代表的な処方を持つ5社の後発品について、実際に近赤外イメージングを用いて測定を行った。

クラリスロマイシン錠は形状がR錠でフィルムコーティングされているため、表面をトリミングして測定切断面の平面化を行った。サンプルとは別に主薬及び添加剤の比較対照若しくは外的基準用のスペクトルを取得するために、各含有成分の試薬それぞれの平錠を作製した。

近赤外イメージングシステムはリニアMCTアレイ検出器を用いた。近赤外イメージング測定は、波数分解能 $16\text{ cm}^{-1}$ 、積算回数4回、測定波数範囲 $7600\text{--}3800\text{ cm}^{-1}$ 、ピクセルサイズ $25\times 25\text{ }\mu\text{m}$ の条件で行った。クラリスロマイシン錠は切断面上の約 $3.5\times 3.5\text{ mm}$ の範囲を上記の条件で測定した。較対照・外的基準用の近赤外スペクトルは、作製した各含有成分の平錠表面約 $1\times 1\text{ mm}$ の範囲を上記の条件で測定し、その平均スペクトルを用いた。

得られたスペクトルは、データ前処理としてSNV(Standard Normal Variate)によるスペクトル標準化を行ってから、PCA(principal component analysis)による解析を行った。解析から得られたそれぞれのファクターに対するスコア値に基づき、スコアが高い部分は赤色、低い部分は青色のグラデーションでイメージ図を作成した。

## C 研究結果

### 品質システムに関する研究

#### GMP査察の国際整合性確保

国内のGMPガイドラインを整備するひと

つとして、法的拘束性がある GMP 施行通知通知（課長通知）の改訂版が平成 25 年 8 月に発出され、さらにその具体的な事例を記載した GMP/QMS 事例集（事務連絡）が平成 25 年 12 月に発出された。これらの文書は当研究班からの、PICS の GMP ガイドラインの導入に関連した、定期品質照査、安定性モニター、品質リスクマネジメントなどを日本においても要件化すべきであるとの提案に基づいている。本研究班では日薬連の協力の下、数回の検討会を開催し、GMP 施行通知の「安定性モニタリング」の項の作成を行い、合わせて事例集の改訂を行った。事例集からの参照に対応するため「安定性モニタリングにおける保存条件に関する考察」を国立医薬品食品衛生研究所の Web ページに掲載した。この文書により「安定性モニタリング」の議論に際して問題とされた、PIC/S ガイドラインでは ICH Q1 に規定される条件とされているサンプルの保存条件が、我が国では通常、25℃、60%RH とされていることに対する対応策の一つとして、保管温度をなりゆきから 25℃としたときの安定性の外挿を行うことも選択肢として提示できた。

品質照査に密接に関係するマネジメントレビューの実例を日本企業および海外製薬企業から提示を受け検討をした。品質照査結果の有効利用と品質リスクマネジメントの適用が鍵であることがこれらの事例からうかがえた。

バリデーション基準の改定に関する広報活動を行った。プロセスバリデーションのライフサイクルの概念、品質リスクマネジメントの適用が強調されるとともに、品質システムの要となる技術移転の役割の重要性も認められた。

## 公定法の国際整合性確保

現在、我が国の医薬品承認制度では、ICH ガイドラインは新成分医薬品のみに適用され、後発医薬品は適用外となっている。しかし、先に述べたように GMP 査察の国際化に伴い PIC/S ガイドラインが導入され、先発品企業のみならず後発品企業についても製造所は一律にグローバルな品質システムを要求されることとなった。後発品を収載する日本薬局方についても、現在、ICH ガイドラインは ICH-2A 分析バリデーションを除いては、ほとんど取り込まれてこなかった。本研究では日本薬局方へ品質リスクマネジメント、管理戦略などの概念を取り込む目的で、製法問題小委員会への情報提供を行うと共に、通則等の改訂案の作成を検討した。又、昨年に引き続き、化学薬品の各条に関する問題を専門家からの聞き取り調査を行った。薬局方についてジェネリック医薬品メーカーから見た課題としては、各条収載の時期および改定という運営的側面と試験法の詳細情報と柔軟性といった技術的側面が挙げられている。各条作成の過程からは、情報入手・作成の効率化の必要性および古い収載品目への資源配分が問題となっていることがわかる。各条の運営からは試験操作規定のフレキシブル化が切望されている。

日本薬局方の課題全般については誌上発表された座談会を参照されたい。

## アメリカ PDA・FDA 容器。包装会議への参加

2013 年 5 月の PDAFDA 合同集会（容器・施栓システム会議及びガラス包装会議）に参加した。容器・施栓システム会議では開発過程・



審査のレビュー、QbDアプローチ、USP改訂方針、完全性試験の選択・応用・USPの改訂案が中心テーマであった。米国FDAは容器・包装の登録・変更のために comparability protocolの採用を強く推奨した。この背景には製品ごとに設計、基準設定および品質管理を行うことが必要であり、一律の基準による規定が困難であることがある。

#### アイルランド訪問

ダブリン工科大学 (Dublin Institute of Technology:DIT) の化学・薬学部のレギュラトリーサイエンスチームの招きでアイルランドダブリンへ出向いた。主目的は同大学でのICHQ10関連の研究調査活動のインタビューを受けることであった。この他に、アイルランド医薬品庁で講演を行い、PDAアイルランドのQ10セミナーでも講演を行った。

ダブリン工科大学では、ICHQ10の知識管理、ICHQ10チーム内における議論の経過、日本での導入状況、日本の薬事体系に解説した。日本におけるモジュール2 (QoS) の使用法とFDAのQbRの内容を加味して日本スタイルのQoSの内容を持った文書の有用性を知識管理の視点からまとめる方向となった。

アイルランド医薬品庁 (Irish Medicines Board、1996年設立職員数300) では2005年の薬事法改正のフレームワーク、承認審査の流れ、承認書、モジュール2の役割、サクラ錠モック、GQP、GMPの位置付け、PMDAによる査察体制およびJP17の作成方針・製法問題について講演をし意見交換を行った。日本向けモジュール2の内容・役割に対し関心が高かった。

アイルランドPDA主催のQ10セミナーで

は Quality Culture をどのように評価出来るのかという議論もあった。

アイルランドのGDPの半分以上を医薬品産業が占めているということで、大学、行政の力の入れ方は目を見張るものがあった。

#### 品質システムにおける新評価技術に関する研究

テオフィリン水和物からの脱水及び非晶質化に対するセルロース誘導体の影響

造粒工程で水和したテオフィリンを真空乾燥した際のテラヘルツ吸収とNIR吸収の経時変化より、非晶質化及び脱水が完了する時間が共に60分であったのに対し、結合剤が存在しない場合では非晶質化に240分強、脱水に120分を要し、結合剤が存在すると非晶質化は約1/4、脱水は約1/2に短縮されることが明らかとなった。また、結合剤がない場合には非晶質化に伴って2.0 THz付近に新しい吸収が観察された。

テオフィリン一水和物の結晶構造と非晶質化における分子環境の変化

粉末X線回折の結果から計算により得たテオフィリン一水和物の結晶構造から、結晶ユニットはテオフィリン4分子から構成されているが、テオフィリン2分子が会合を形成し、三級アミドと二級アミン間で水素結合を形成していることがわかった。この結果は、過去に報告されている一水和物の結晶構造とも一致した。

一水和物の結晶構造から、テオフィリン2分子間で水素結合を形成している三級アミドと二級アミンの局所振動に着目した。真空乾燥中の三級アミド及び二級アミンの

中赤外吸収の経時変化をそれぞれ図3及び図4に示す。セルロース誘導体がない場合には、 $1638\text{ cm}^{-1}$ 及び $1661\text{ cm}^{-1}$ 付近に観察される三級アミドの波形は脱水が完了した60分以降も変化は観察されず、240分まで一水和物と同じ波形を示した。一方、セルロース誘導体が存在する場合には、脱水完了と同じ60分以降で吸収に変化が観察され、 $1638\text{ cm}^{-1}$ 付近の吸収強度は減少し、 $1661\text{ cm}^{-1}$ 付近の吸収光度は増大した。すなわち、2つの三級アミドの吸収のうち低波数側の吸収が高波数側にシフトしたことから、セルロース誘導体の存在により脱水後に会合を形成していた三級アミドの一部の水素結合が切断された可能性が高いことが示唆された。

一方、二級アミンの吸収はセルロース誘導体の有無にかかわらず、脱水後の吸収のシフトは観察されずに吸収のブロード化が観察された。この結果は、脱水の完了後に非晶質化が進行し、かつ二級アミンの吸収は非晶質化に伴う分子間結合の維持に重要な役割を果たしているものと考えられた。

テオフィリン分子構造中のアルカン周辺の分子環境の変化（三級アミド周辺のアルカン）

真空乾燥におけるCH結合音領域の近赤外吸収の経時変化では $4270\text{ cm}^{-1}$ 付近の吸収において経時的に高波数側にシフトする現象が観察された。この吸収は加熱乾燥時（一水和物から無水物への擬似結晶形転移）にはシフト現象は観察されないことから、非晶質化に特徴的な吸収であることが明らかとなった。この吸収は、CH伸縮振動と $\text{CH}_2$ 面内変角はさみ振動の結合音と帰属され、この吸収はテオフィリン化学構造に含まれ

るメチル基由来の吸収であることが確認された。テオフィリンの化学構造中のメチル基は三級アミドの窒素に結合しており、三級アミドのカルボニル基が関連する分子間相互作用の変化によりC-N伸縮振動が影響を受け、その結果 $\text{CH}_2$ 面内変角はさみ振動がシフトしたものと推察している。

#### 品質システムの実践・導入に関する研究

PCAを用いて解析した後発品5社の第1主成分はいずれも先発品の第1成分と同様に全体的にイメージ図中のスコア値が高く、クラリスロマイシンの近赤外スペクトルに非常に類似したローディングを示していた。ただし $4600\text{--}4700\text{ cm}^{-1}$ 、 $5200\text{ cm}^{-1}$ 、 $6200\text{--}6300\text{ cm}^{-1}$ 、 $6600\text{--}6800\text{ cm}^{-1}$ 付近のスペクトルに違いが見受けられた。特に後発品Cにおいて大きな違いが見られた。

第2主成分のイメージ図において後発品B、C、Eに比較的大きな直径の粒子が確認された。これらのローディングプロットと比較対照用のスペクトルを確認したところ後発品Bはクロスポピドン、後発品Cではマンニトール、後発品Eはリン酸水素カルシウムと推定された。また、後発品AやDではローディングより、先発品同様物理的情報を示すイメージであると考えられた。第3成分では、後発品Dにおいて比較的大きな直径の粒子が確認され、ローディングよりラクトースと考えられた。後発品A、Bではローディングより、先発品と同様に添加剤と思われる情報を抽出していたが、賦形剤の中の何の情報も示しているかはわからなかった。後発品Eはローディングより、第2成分と同じくリン酸水素カルシウムと推定された。第4成分ではローディングから、後発品Aはクロスポピドン、後発品B、

C、D は先発同様クラリスロマイシンに関する情報が抽出されていた。ステアリン酸マグネシウムは後発品 A を除く全ての製剤に使われているが、先発品の第 5 成分のようにその分布をローディングから推定できた後発品は無かった。また、第 5 成分以下は PCA スコアも低くイメージ図も特徴がなかった。またローディングからも何を示すかを断定できない主成分がほとんどであり、重要な意味を持つ情報を示しているとは考えられなかった。

## D 考察

### 品質システムに関する研究

QIWG の留意事項、欧米開催の Q10 研修会、欧州 GMP ガイドラインにおける Q10 要素の取り込み、試料数の多い場合の含量均一性、日本 PDA 製薬学会の検討をこれまで行ってきた。これに伴い、品質保証のさらなる充実と国際整合を図る目的のため、GMP 施行通知に反映すべき事項として下記の 6 項目が挙げられた。

- (1) リスクマネジメントの概念の取り込み
- (2) 製品品質の照査の導入
- (3) 原材料メーカーの管理
- (4) 安定性モニタリング
- (5) 原材料の参考品としての保管
- (6) バリデーション基準の改訂

これらのうち、技術的手法の開発の必要なものとして特に取込が必要とされた安定性モニタリングの具体的な手法開発に取り組んだ。特に製剤の安定性モニタリングの組み立ては、異なる製剤・包装により効率的なプログラムが望まれるため、今後更なる検討が必要なテーマである。

運営上の課題としては、Q10 と同じく品

システムの要である経営責任者のコミットメント、すなわち製造側へ対する技術的支援体制の構築が挙げられる。又、同じく要件となった定期照査の結果をまとめ生産における問題点を経営層に持ちあげるマネジメントレビューが重要である。国際調和された品質システムがわが国に効果的に導入されることにより、製薬企業の責任の体系化が推進され、医薬品の品質向上につながる。一方、医薬品品質関係の規制体系の効率化が期待できる。

日本薬局方の化学薬品各条の作成に関する課題としては、情報入手が主な課題である。製剤各条の各試験法は各社製剤に共通の適用が困難であるため柔軟性を持たせた運営が必須と思われる。又、個別の承認との関連については日本薬局方の目的に立ちかえり整理することが必要と思われる。これらの課題の根っこには、「薬局方各条の記載の性格に関する認識の違い」があるため、幅広い利害関係者間の議論を進めることが望まれる。

医薬品の容器・包装は製剤開発と同様に個別の要件を満たす必要があるため、一律・共通の基準以上の品質基準が求められる。基準を決めて行く過程は製品の開発過程に似ている。設計、基準設定、品質管理のライフサイクルの原則を日本薬局方などに明確に記載しておく必要があると考える。

### 品質システムにおける新評価技術に関する研究

本研究では、テラヘルツ領域を含む赤外領域の分子振動を解析することで、テオフィリン顆粒物の乾燥工程におけるセルロース誘導体を与える影響について分子レベ

ルで調べることができた。セルロース誘導体を加えていない場合、脱水後もテオフィリンの会合状態は維持していることが示唆され、真空による緩和な乾燥条件では、構造が不安定な状態において、緩やかに非晶質化が進行するものと推察された。一方、セルロース誘導体が存在する場合には、脱水後に生じた空隙をセルロース誘導体とテオフィリンとの間の分子間相互作用により構造が安定化に向けて動くことにより、非晶質化が促進されるものと考えられた。

#### 品質システムの実践・導入に関する研究

昨年度の先発品の解析結果では、クラリスロマイシンの近赤外スペクトルに非常に類似したローディングを示した第1主成分が、クラリスロマイシンの分布を示しているのではなく、混合性の情報を示していることを明らかとした。この結果から賦形剤の異なる処方の場合、第1主成分はそれらの影響を受けることが予想された。今回、5種類の添加剤が異なる処方の錠剤について改めて検討を行ったところ、第1成分はいずれも先発品の第1成分と同様に全体的にスコア値が高く、クラリスロマイシンの近赤外スペクトルに非常に類似したローディングを示していたが、それぞれが微妙に異なっていた。特に後発品Cにおいては明らかに  $6200\text{--}6300\text{cm}^{-1}$  にマンニトールの影響が見て取れた。その他の後発品も、添加剤の影響が出やすい  $5200\text{ cm}^{-1}$  付近のローディングプロットの形状が異なっているのを見て取れた。以上の結果は昨年度の考察を支持する結果となり、第1主成分が、含量の多い主薬クラリスロマイシンの分布を示しているのではなく、混合性の情報を示していることが確認された。

近赤外イメージングシステムによる解析では、理論上、原料の粒子径が最小測定単位（ピクセル）より大きければその化合物に特徴的なスペクトルが観察されるのに対し、粒子径が1ピクセルより小さい場合は、ひとつのピクセル中で他の化合物との混合状態となるため、他の成分との混合スペクトルとして観察され、さらに粒子が小さければ小さいほどスペクトル情報が少なくなり検出が難しくなる。後発品に含有されていた賦形剤のマンニトール、クロスポビドン、リン酸水素カルシウム、ラクトースは比較的大きな粒子であったため、特徴的なスペクトルが示され、主成分として抽出されたと考えられる。後発品Eに用いられていたリン酸水素カルシウムは、何らかの状況が異なる2種類のパターンがあったため第2と第3主成分に分かれたのではないかと推測される。一般的に添加剤として用いられるコーンスターチやステアリン酸マグネシウムは、粒子径が数 $\mu\text{m}$ 程度であり、1ピクセルあたりの体積と比べて小さく含量も少ないため、不明瞭な情報として一部に抽出されたが同定は難しかったと考える。そしてヒドロキシプロピルセルロースやポビドンなどの結合剤は、造粒中に溶解して先発品と同様に検出感度以下となることから情報が抽出されなかったと考えられる。

PCAはデータの分散が最大になるような何らかの指標（主成分）を作成して有意義なデータを抽出、解析する方法であり、各主成分が必ずしも化合物ごとに対応して示されないため、各主成分が何を示すかについてすべてを明らかにすることは困難であることが多い。しかし、各主成分が何を示すかについての理解が難しく、すべてを明らかにすることは困難でも、今回のケース

では第 1 成分は、均一性の良い個所、いわゆる混合性の良さを示すことから品質特性の評価が可能である。このことから、第 1 成分のイメージのみを調べることで、錠剤中の成分の分布の特徴、製造等の不具合で起きる凝集などがある程度視覚的に把握することが可能である。

視覚化技術を用いることにより、製造プロセスの稼働性能及び製品品質に影響を与える変動原因を特定すること、また製剤開発、技術移転時や商用生産など、製品ライフサイクルを通して製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングを継続的に行うことにより、工程のトレンド分析及び不具合における原因究明などが進み、継続的改善に繋がり、品質保証が高まると考えられる。

## E 結論

### 品質システムに関する研究

品質システムに関する研究においてはこれまでの品質システムに関する調査結果からのフィードバック等から、GMP の国際整合性に関する新たな要件と認識された定期の品質照査、安定性モニターなどの品質システムへの取り込みを行う目的で、PMDA および日薬連の協力の下に、品質システムの実践導入にいて考慮すべき点に関する文案を作成した。さらに、GMP 施行通知の主に「安定性モニタリング」の項の作成を行い、合わせて事例集の改訂を行った。また、アメリカ PDA・FDA 共催容器包装システム会議および同ガラス容器会議、さらに米国薬学会 (AAPS2014/05/14) に出席することにより最新の医薬品包装の課題、品質リスクマネジメントに関する情報を収集することができた。医薬品品質システムにおいて公的

基準のひとつである日本薬局方の主要ユーザーである、ジェネリック医薬品開発企業および各条作成を担当している専門家に対する聞き取り調査を実施した結果、「薬局方各条の記載の性格に関する認識の違い」があるため、幅広い議論が必要であると結論した。

### 品質システムにおける新評価技術に関する研究

テラヘルツ電磁波を用いた分子スペクトル情報を解析することで、医薬品構成成分の分子結晶モードや分子間（内）水素結合などの相互作用に関する情報を得ることができると考えられる。また、分子の局所基準振動ならびに基準振動の結合音及び倍音も合わせて横断的に分子振動を調べることにより、多角的に分子分光情報を得ることが出来ることを示すことができた。今後、分子振動（分光）情報を活用することで、製剤開発における品質特性や工程管理項目の設定に有用であるばかりでなく、工程における問題発生時における原因究明のための有益な情報も得ることが可能となるものと期待でき、より高度な品質保証体制の実現に貢献するものと考えられた。

### 品質システムの実践・導入に関する研究

市販されている賦形剤が異なる固形製剤において、近赤外イメージングシステムによる含有成分の分布特性解析を PCA により行った。製剤中の添加物が異なると、第 1 主成分もその影響を受けることが示され、第 1 主成分から混合均一性の情報が得られることが確認された。また、添加剤によっては第 2、第 3 主成分にスペクトル情報が抽出され、その分布特性がイメージ図とし

て示された。よって PCA が近赤外イメージングシステムによる含有成分の分布特性解析及び製剤の品質評価を行うための有効な手法のひとつとなることが示された。

**F. 健康危険情報**

なし

**G. 研究発表**

各分担研究報告書に記載した。

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

なし

平成 25 年度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)  
分担研究報告書

医薬品品質システムにおける医薬品製造・品質管理手法の系統化及び国際調和に関する研究  
－ 品質システムに関する研究 －

研究分担者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 第三室長 香取 典子  
研究分担者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 客員研究員 檜山 行雄

**研究要旨** 医薬品規制国際調和専門家会議(ICH)により作成された「医薬品品質システム」(Q10)ガイドラインの実践のため、より具体的な指針作成など通じ医薬品品質システムの国内実践に貢献する。又、新たな評価技術の品質システムへの導入方法および課題を検討する。

品質システムに関する研究においては平成 22 年度に厚生労働研究班の行った『製薬企業経営陣への品質システムに関する調査結果』、日米欧で開催された ICH 教育研修会からのフィードバック、ならびに ICH の実践導入部会からの成果を基に国内実践を効果的に行うための、より具体的な指針作成などを行う。本年度は前年度に引き続き GMP の国際整合性に関する新たな要件と認識された定期の品質照査、安定性モニターなどの品質システムへの取り込みを行う目的で、GMP 施行通知の主に「安定性モニタリング」に関する参考文書を作成し、国立医薬品食品衛生研究所 Web ページに掲載した。また、アメリカ PDA・FDA 共催容器包装システム会議および同ガラス容器会議に出席することにより最新の医薬品包装の課題に関する情報を収集した。

**研究協力者**

阿曾幸男 国立医薬品食品衛生研究所  
尾山 和信 医薬品医療機器総合機構  
川俣知己 日新製薬(日本ジェネリック製薬協会)  
杉江正継 小林製薬(全国家庭薬協議会)  
富塚弘之 ツムラ(日本漢方生薬製剤協会)  
中島 誠 大正製薬(日本 OTC 医薬品協会)  
由田 薫 大日本住友製薬(大阪医薬品協会)

また、国際 GMP 査察団体(PIC/S)への加盟申請に伴う、GMP 査察への品質システム適用について、施行通知や事例集などの整備を支えるための科学的検討を行った。又、海外の規制当局者会議における国際的議論を通じて、品質システムの改善に貢献した。さらに、日本薬局方の各条の記載・運営について、ジェネリック医薬品企業に対する聞き取りを行なった。今年度は、改定された GMP 施行通知に関係する広報活動を行う。日本薬局方の各条の解釈について専門家から情報を収集し、広報活動を通じ、あるべき姿を検討する。海外の行政・企業関係者と品質システムに関する議論を継続する。又、PDAFDA 合同の容器・施栓システム会議及びガラス包装会議)に参加し、情報を収集する。

**A. 研究目的**

医薬品規制国際調和専門家会議(ICH)により作成された「医薬品品質システム」(Q10)ガイドラインの実践のため、より具体的な指針作成など通じ医薬品品質システムの国内実践に貢献する。

昨年までは(Q10)ガイドラインの実践のため、厚生労働科学研究成果、ICH 教育研修会からのフィードバックなどを基に、より具体的な指針作成など通じ医薬品品質システムの国内実践に貢献し、

**B. 研究方法**

本年度は前年度同様に GMP の新たな要件と

認識された定期の品質照査、安定性モニターなどの品質システムへの取り込みを行う目的で、GMP 施行通知の主に「安定性モニタリング」の項の参考文書について、インターネットを通じて広報を行った。バリデーション基準の改定に関する広報・研修も行った。また、グローバルな品質システムに関する情報を得るため、アメリカ PDA・FDA 共催容器包装システム会議および同ガラス容器会議、さらに米国薬学会 (AAPS2013) に出席することにより最新の医薬品包装の課題、品質リスクマネジメントに関する情報を収集することができた。又、日本薬局方の各条の解釈について専門家から情報を収集し課題を抽出した。

## C. 研究結果

### C-1. GMP 査察の国際整合性確保

国内の GMP ガイドラインを整備するひとつとして、法的拘束性がある GMP 施行通知通知(課長通知)の改訂版が平成 25 年 8 月に発出され、さらにその具体的な事例を記載した GMP/QMS 事例集(事務連絡)が平成 25 年 12 月に発出された。これらの文書は当研究班からの、PICS の GMP ガイドラインの導入に関連した、定期品質照査、安定性モニター、品質リスクマネジメントなどを日本におきても要件化すべきであるとの提案に基づいている。本研究班では日薬連の協力の下、数回の検討会を開催し、GMP 施行通知の「安定性モニタリング」の項の作成を行い、合わせて事例集の改訂を行った。事例集からの参照に対応するため「安定性モニタリングにおける保存条件に関する考察」を国立医薬品食品衛生研究所の Web ページに掲載した。この文書により「安定性モニタリング」の議論に際して問題とされた、PIC/S ガイドラインでは ICH Q1 に規定される条件とされているサンプルの保存条件が、我が国では通常、25℃、60%RH とされていることに対する対応策の一つとして、保管温度をなりゆきから 25℃としたときの安定性の外挿を行うことも選択肢として提示できた。

品質照査に密接に係るマネジメントレビューの実例を日本企業および海外製薬企業から提示を受け(参考文献1)検討をした。日本企業の品質保証業務担当者(参考文献1 寶田)からは品質照査とマネジメントレビューを連携させる社内の手続きが、生産経営担当者(参考文献1 松田)からは日本国内外の工場を結ぶマネジメントレビューの事例がそれぞれ紹介された。欧州企業のマネジメントレビューの実例(参考文献1 山崎)では生産・品質管理関連だけのマネジメントレビューではなく、会社の全部門が参加するものであった。この点は日本企業と大きく異なった。全体からは、品質照査結果の有効利用と品質リスクマネジメントの適用が鍵であることがこれらの事例からうかがえた。

バリデーション基準の改定に関する広報活動(添付資料 1 および参考文献4;バリデーション基準研修会)を行った。プロセスバリデーションのライフサイクルの概念、品質リスクマネジメントの適用が強調されるとともに、品質システムの要となる技術移転の役割(参考文献4 齊藤)の重要性も認められた。

### C-2. 公定法の国際整合性確保

現在、我が国の医薬品承認制度では、ICH ガイドラインは新成分医薬品のみ適用され、後発医薬品は適用外となっている。しかし、先に述べたように、GMP 査察の国際化に伴い PIC/S ガイドラインが導入され、先発品企業のみならず後発品企業についても製造所は一律にグローバルな品質システムを要求されることとなった。後発品を収載する日本薬局方についても、現在、ICH ガイドラインは ICH-2A 分析バリデーションを除いては、ほとんど取り込まれてこなかった。本研究では日本薬局方へ品質リスクマネジメント、管理戦略などの概念を取り込む目的で、製法問題小委員会への情報提供を行うと共に、通則等の改訂案の作成を検討した。又、昨年引き続き、化学薬品の各条に関する問題を専門家からの聞き取り調査を行った



(参考文献2および添付資料1)。薬局方についてジェネリック医薬品メーカーから見た課題としては、各条収載の時期および改定という運営的側面と試験法の詳細情報と柔軟性といった技術的側面が挙げられている(参考文献2豊田)。各条作成の過程からは、情報入手・作成の効率化の必要性および古い収載品目への資源配分が問題となっていることがわかる(参考文献2田邊)。各条の運営からは試験操作規定のフレキシブル化が切望されている(参考文献2、参考文献3川西)。

日本薬局方の課題全般については誌上発表された座談会原稿を参照されたい。

### C-3. アメリカ PDA・FDA 容器・包装会議への参加

2013年5月のPDAFDA合同集会(容器・施栓システム会議及びガラス包装会議、添付資料3、4)に参加した。容器・施栓系システムに関して、米国FDAは20年以上前からガイダンスを発行し重視してきた。これを背景にICHの安定性ガイドライン(Q1)、CTD、製剤開発ガイドライン(Q8)には容器・施栓系の項目が設けられている。米国ではしばらくこのテーマの議論は活発ではなかったそうである。しかし、2年前に、米国で多発したガラス容器の不良(剥離)による回収がきっかけで、注目された。今回の会議は回収問題が表面化してから3回目とのこと。容器・施栓システム会議では開発過程・審査のレビュー、QbDアプローチ、USP改訂方針、完全性試験の選択・応用・USPの改訂案が中心テーマであった。米国FDAは容器・包装の登録・変更のためにcomparability protocolの採用を強く推奨した。この背景には製品ごとに設計、基準設定および品質管理を行うことが必要であり、一律の基準による規定が困難であることがある。ガラス容器は、医薬用ガラスの基材メーカー(伝統的にドイツが強く、アメリカ、日本の3-4社に限られる)、容器メーカー、製薬企業の順に流れ、それぞれの場における適切な製造・品質管理が必要である。回収事件の後、FDA主導のガラス剥離に関

する基礎研究を行った。この研究によると表面処理により剥離リスクは20倍になるとのことであった。ガラスの受けるストレスを偏光イメージング(ガラスから結晶への転移の検出)によるリアルタイムのモニターが基材メーカー、容器メーカーで採用されている。又、USPではガラス容器の要件を改定中である。

### C-4. アイルランド訪問

ダブリン工科大学(Dublin Institute of Technology:DIT)の化学・薬学部のレギュラトリーサイエンスチームの招きでアイルランドダブリンへ出向いた。主目的は同大学でのICHQ10関連の研究調査活動のインタビューを受けることであった。この他に、アイルランド医薬品庁で講演(添付資料5)を行い、PDAアイルランドのQ10セミナーでも講演を行った。

ダブリン工科大学では、ICHQ10の知識管理、ICHQ10チーム内における議論の経過、日本での導入状況、日本の薬事体系に解説した。日本におけるモジュール2(QoS)の使用法とFDAのQbRの内容を加味して日本スタイルのQoSの内容を持った文書の有用性を知識管理の視点からまとめる方向となった。

アイルランド医薬品庁(Irish Medicines Board、1996年設立職員数300)では

2005年の薬事法改正のフレームワーク、承認審査の流れ、承認書、モジュール2の役割、サクラ錠モック、GQP、GMPの位置付け、PMDAによる査察体制およびJP17の作成方針・製法問題について講演し意見交換を行った。日本向けモジュール2の内容・役割に対し関心が高かった。

アイルランドPDA主催のQ10セミナーではQuality Cultureをどのように評価出来るのかという議論もあった。

アイルランドのGDPの半分以上を医薬品産業が占めているということで、大学、行政の力の入れ方は目を見張るものがあった。

## D. 考察

品質保証のさらなる充実と国際整合を図る目的のため、QIWG の留意事項、欧米開催の Q10 研修会、欧州 GMP ガイドラインにおける Q10 要素の取り込み、試料数の多い場合の含量均一性、日本 PDA 製薬学会の検討をこれまで行ってきた。これに伴い、GMP 施行通知に反映すべき事項として下記の 6 項目が挙げられた。

1. リスクマネジメントの概念の取り込み
2. 製品品質の照査の導入
3. 原材料メーカーの管理
4. 安定性モニタリング
5. 原材料の参考品としての保管
6. バリデーション基準の改訂

特に製剤の安定性モニタリングの組み立ては、異なる製剤・包装により効率的なプログラムが望まれるため、具体的な手法開発の必要なものとして、今後更なる検討が必要なテーマである。

又、同じく要件となった定期照査の結果をまとめ生産における問題点を経営層に持ち上げるマネジメントレビューが重要である。国際調和された品質システムがわが国に効果的に導入されることにより、製薬企業の責任の体系化が推進され、医薬品の品質向上につながる。一方、医薬品品質関係の規制体系の効率化が期待できる。運営上の課題としては、Q10 と同じく品質システムの要である経営責任者のコミットメント、すなわち製造側へ対する技術的支援体制の構築が挙げられる。

日本薬局方の化学薬品各条の作成に関する課題としては、情報入手が主な課題である。製剤各条の各試験法は各社製剤に共通の適用が困難であるため柔軟性を持たせた運営が必須と思われる。又、個別の承認との関連については日本薬局方の目的に立ちかえり整理することが必要と思われる。これらの課題の根っこには、「薬局方各条の記載の性格に関する認識の違い」があるため、幅広い利害関係者間の議論を進めることが望まれる。

医薬品の容器・包装は製剤開発と同様に個別

の要件を満たす必要があるため、一律・共通の基準以上の品質基準が求められる。基準を決めて行く過程は製品の開発過程に似ている。設計、基準設定、品質管理のライフサイクルの原則を日本薬局方などに明確に記載しておく必要があると考える。

## E. 結論

品質システムに関する研究においてはこれまでの品質システムに関する調査結果からのフィードバック等から、GMP の国際整合性に関する新たな要件と認識された定期の品質照査、安定性モニタリングなどの品質システムへの取り込みを行う目的で、PMDA および日薬連の協力の下に、品質システムの実践導入にいて考慮すべき点に関する文案を作成した。さらに、GMP 施行通知の主に「安定性モニタリング」の項の作成を行い、合わせて事例集の改訂を行った。また、PDA 主催 Q10 コンフェレンス、欧州医薬品庁 (EMA) 審査官会議への参加を果たしたほか、ジェネリック企業への聞き取り調査を実施した。医薬品品質システムにおいて公的基準のひとつである日本薬局方の主要ユーザーである、ジェネリック医薬品開発企業に対する聞き取り調査を実施した結果、根源的な問題として、「薬局方各条の記載の性格に関する認識の違い」が浮かび上がった。

## 参考文献

1. (マネジメントレビュー研修会) 第 127 回 レギュラトリーサイエンス エキスパート研修会、平成 25 年 6 月 (東京) の以下 4 講演
  - 清原孝雄、PIC/S GMP ガイドライン及び ICHQ10 中に記述されている経営陣の責任、レビューをどう考えるか
  - 寶田哲仁、マネジメントレビューのシステム構築の事例について
  - 松田充功、企業経営陣としてマネジメントレ

- ビューをどう考えるか
- 山崎誠治、外資企業におけるマネジメントレビュー
2. (化学薬品各条に関する研修講演) 第 155 回レギュラトリーサイエンスエキスパート研修会、日本薬局方を医薬品の品質確保に真に役立たせるために-化学薬品各条の作成、適用及び今後の課題について-平成 26 年 3 月 5 日、東京からの以下 3 講演
    - 田邊豊重、化学薬品各条の作成プロセスと課題
    - 豊田弘、日本薬局方各条について-ジェネリック医薬品開発の立場から-
    - 檜山行雄、日本薬局方化学薬品各条及び関連通則の運営課題と今後-審査との関連、GMP・試験室内の運営-
  3. 川西徹、日局 17 以降に向けての日局の課題について-製造工程管理への日局の取り組みとフレキシブル化、第 12 回日本薬局方に関する研修会(説明会から研修会へ名前の変更があった)平成 26 年 3 月(東京)
  4. (バリデーション基準研修会) 第 146 回 レギュラトリーサイエンス エキスパート研修会、PIC/S GMP ガイドラインへの対応について、-改定バリデーション基準と事例-における以下 4 講演
    - 檜山行雄、バリデーション基準の改定の背景と経緯
    - 寶田哲仁、バリデーション基準改訂の主要点
    - 齋藤泉、技術移転とバリデーションの関わり
    - 仲川知則、バリデーション基準の改正に伴うGMP事例集の見直しについて

## F. 研究成果発表

誌上発表

- 1) 川西徹、清原孝雄、檜山行雄、津田重城、座

談会;今後の日本薬局方の新しい流れ、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 44、10、790-801

口頭発表

- 2) 香取 典子; QbD/リアルタイムリリースの現状と将来展望 - 公的試験規格を適用する場合の諸問題, インターフェックス ジャパン 2013、東京(2013.07)
- 3) 香取 典子; PAT とは何か - 品質を廻るパラダイムの変遷, 日本薬剤学会主催「PAT に関する実習講習会」、千葉(2013.09)
- 4) 香取 典子; 医薬品の収去検査における PIC/S 加盟の影響, 第 50 回全国薬事指導協議会総会、三重(2013.10)

## G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

添付資料

1. 講演スライド; 檜山行雄、バリデーション基準の改定の背景と経緯、第 146 回 レギュラトリーサイエンス エキスパート研修会、PIC/S GMP ガイドラインへの対応について、-改定バリデーション基準と事例-
2. 講演スライド; 檜山行雄、日本薬局方化学薬品各条及び関連通則の運営課題と今後-審査との関連、GMP・試験室内の運営-第 155 回レギュラトリーサイエンスエキスパート研修会、日本薬局方を医薬品の品質確保に真に役立たせるために-化学薬品各条の作成、適用及び今後の課題について-
3. PDA/FDA 容器・施栓系ワークショップ プログラム
4. PDA/FDA ガラス包装会議 プログラム
5. Yukio Hiyama, Science and Regulatory Studies at National Institute of Health Sciences-Overview of Japanese Regulations,

- Review,GMP inspection and JP アイルランド  
医薬品庁における講演(2013年12月)
6. 講演スライド;香取 典子;QbD/リアルタイムリリースの現状と将来展望 - 公的試験規格を適用する場合の諸問題, インターフェックス ジャパン 2013
  7. 講演スライド;香取 典子; PAT とは何か - 品質を廻るパラダイムの変遷, 日本薬剤学会主催「PATに関する実習講習会」
  8. 講演スライド;香取 典子; 医薬品の収去検査におけるPIC/S加盟の影響, 第50回全国薬事指導協議会総会