

Table 1 Formulation of Clarithromycin 200mg Tablet

	Weight (mg)	Additives
Innovator	250	Cornstarch, SiO ₂ , CMS-Na, HPC, Mg-St, Povidone
Generic A	290	Cornstarch, Cellulose, HPC, Ca-St, SiO ₂ , Crospovidone, Povidone
Generic B	270	Cornstarch、SiO ₂ ,Mg-St, Crospovidone, Povidone、Magnesium Aluminometasilicate
Generic C	290	D-mannitol, Mg-St、Crospovidone, Povidone, Talc
Generic D	250	Lactose, SiO ₂ , Mg-St、Crospovidone, Povidone
Generic E	260	CaHPO ₄ , SiO ₂ , Mg-St, Povidone

SiO₂; 無水ケイ酸、CMS-Na ; カルボキシメチルスターチナトリウム、HPC ; ヒドロキシメチルセルロース、Mg-St ; ステアリン酸マグネシウム、Ca-St ; ステアリン酸カルシウム

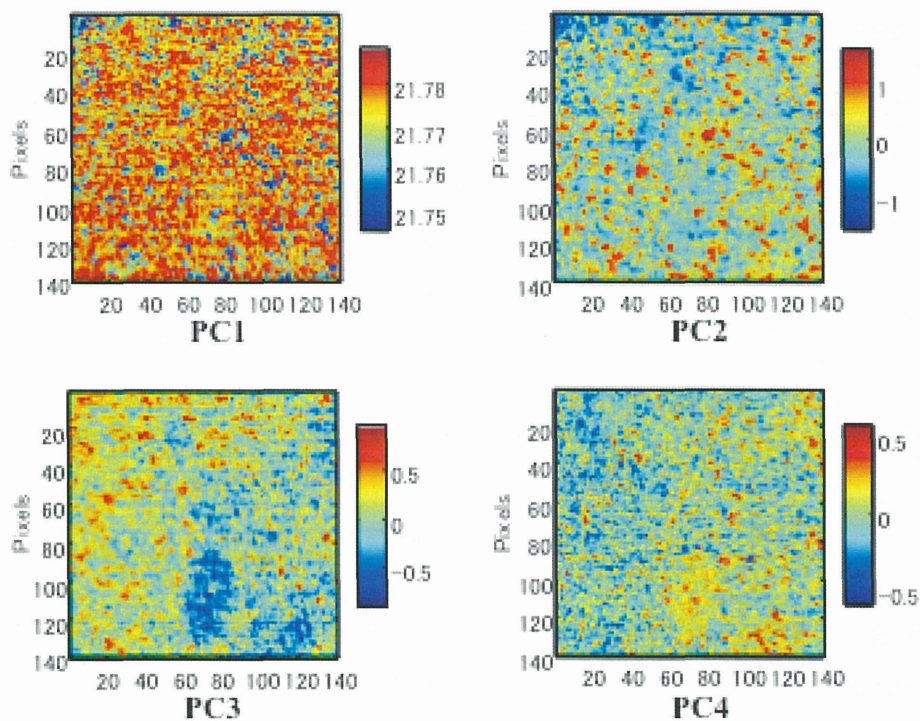


Fig. 1 NIR chemical images of original generated by PCA

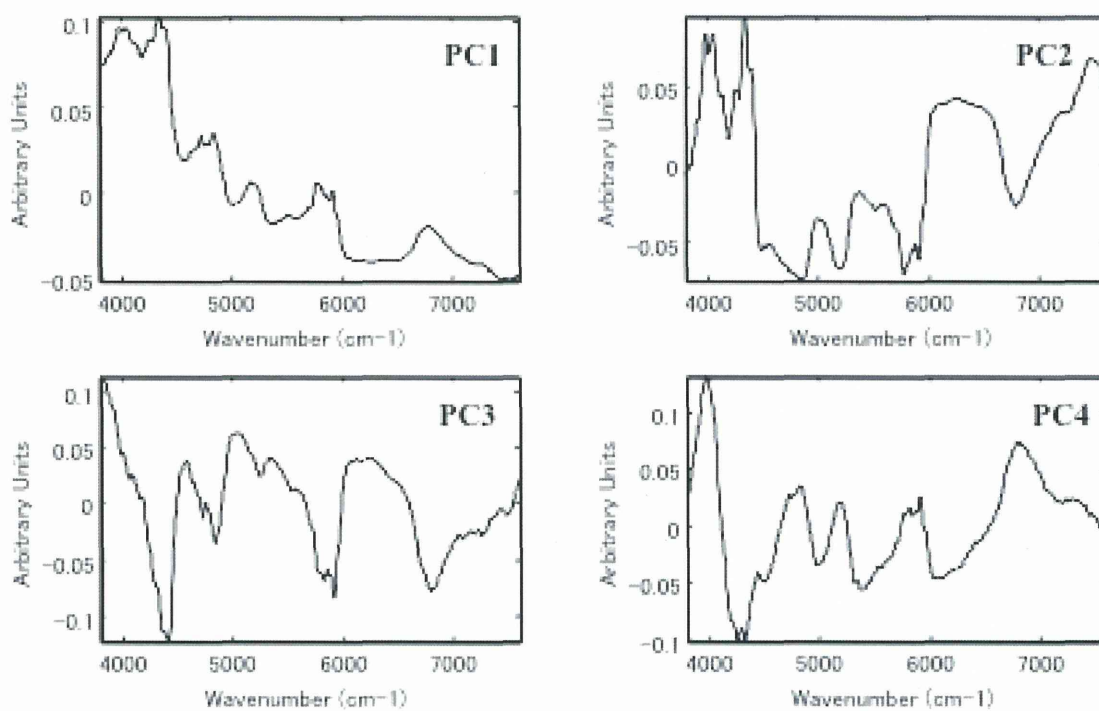


Fig. 2 PCA loading of original

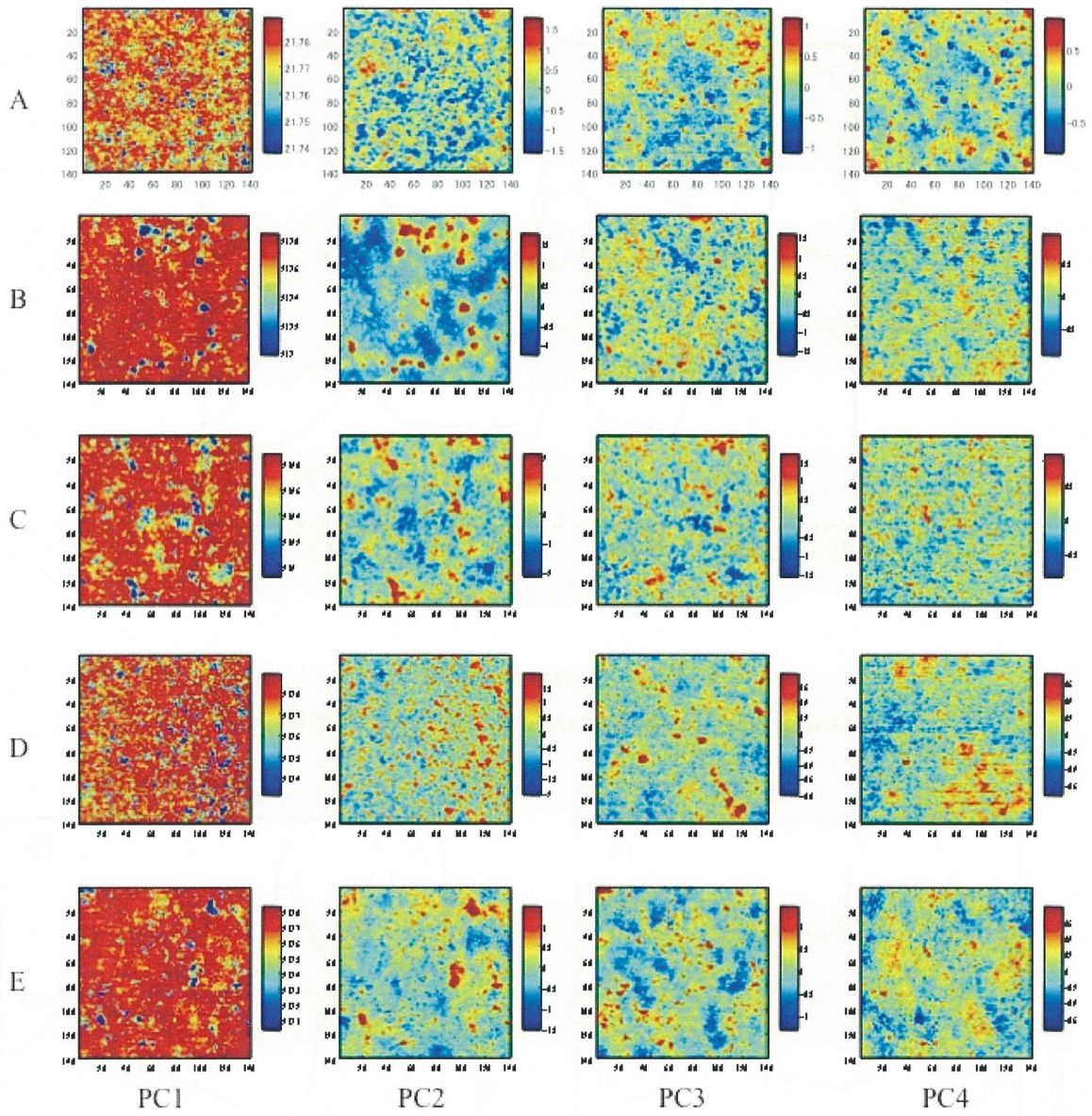


Fig. 3 NIR chemical images of generic products generated by PCA

The number of X and Y axis is pixels

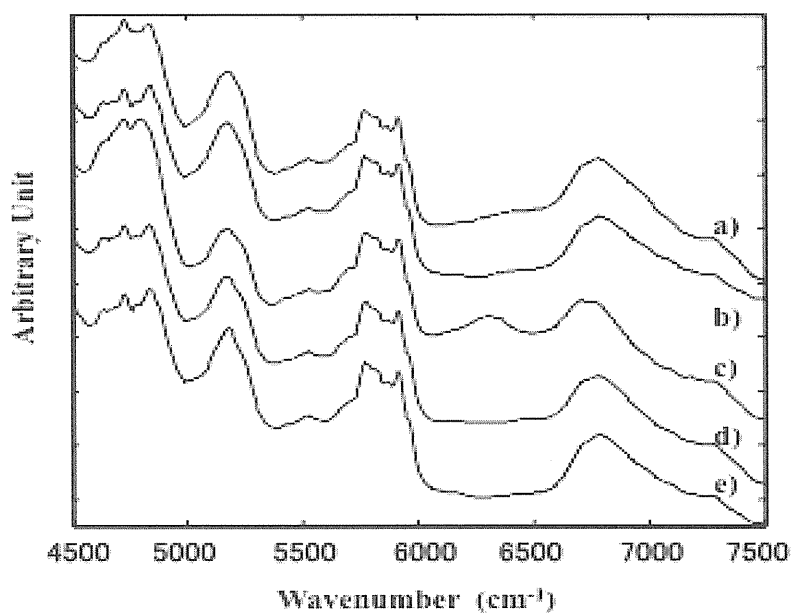


Fig. 4 Loading Plots of PC1

a) Generic A, b) Generic B, c) Generic C d) Generic D, e) Generic E

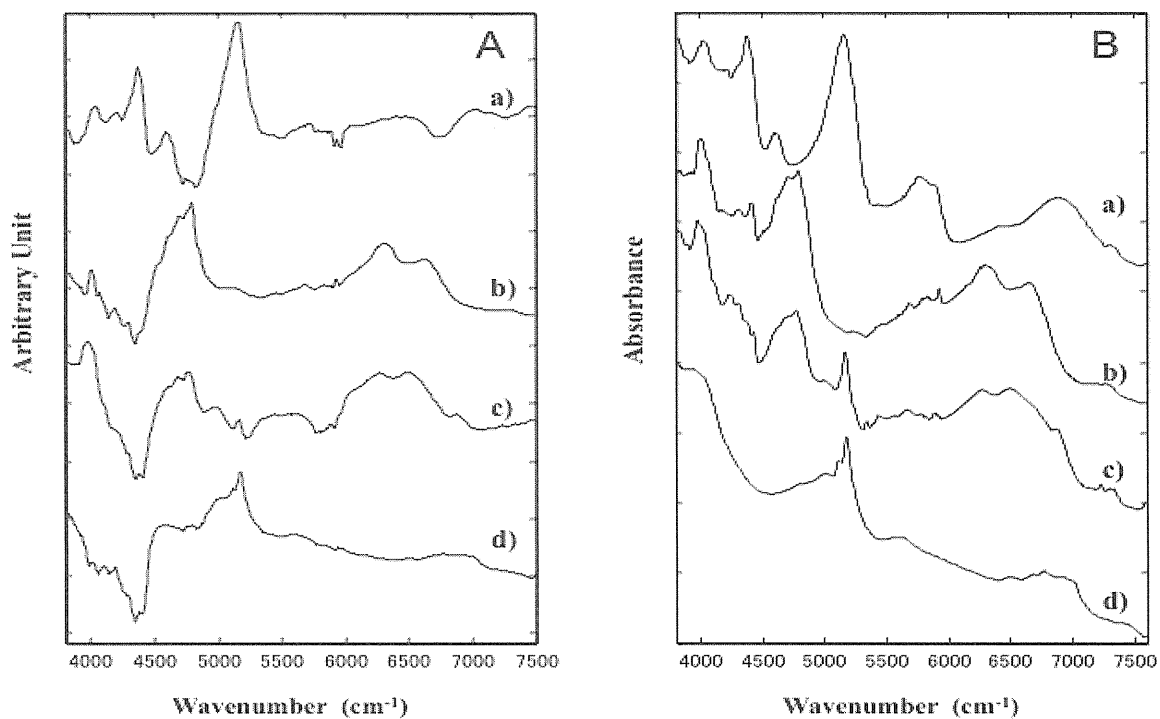


Fig. 5

A) Loading Plots of NIR Image

a) PC2 of Generic B, b) PC2 of Generic C c) PC3 of Generic D, d) PC2 of Generic E

B) NIR Spectra of Additives in the Products

a) Crospovidone, b) D-mannitol c) Lactose, d) CaHPO₄

Analyzing the quality of solid dosage forms by using pharmaceutical imaging techniques

Tatsuo Koide,¹ Noriko Katori,¹ Toshiro Fukami,² Yoshihisa Yamamoto³ and Haruhiro Okuda¹

¹National Institute of Health Sciences, ²Nihon University and ³Teikyo Heisei University,

Purpose: Highly sophisticated evaluation methods are necessary for providing high-quality pharmaceutical products. Imaging techniques are among the best methods for analyzing pharmaceutical products, because these techniques can help characterize heterogeneous solid dosage forms at a micron level and provide information about spatial, chemical, and physical properties. The purpose of this investigation was to analyze pharmaceutical products by using imaging techniques.

Methods: Four compounds (ethenzamide, cornstarch, lactose, and methylcellulose) were granulated using different granulation times and blade speeds in a high shear granulation method to produce good- and poor-quality tablets. The tablets were evaluated using near-infrared chemical imaging (NIR-CI), X-Ray computed tomography (X-CT), and magnetic resonance imaging (MRI), and the relationships between the images and dissolution rate and particle size were analyzed.

Results: Granule particle size increased with an increase in granulation time and blade speed. Tablets made using big granules had a poor quality and showed significantly delayed dissolution. And ingredients in these tablets were observed segregation by NIR-CI. X-CT revealed no significant differences in physical characteristics such as density between good- and poor-quality tablets. MRI revealed decreased speed of water permeation into the poor-quality tablets during the dissolution test. These results suggested that the strong chemical bonds formed because of granulation caused a delay in dissolution.

Conclusion: The imaging techniques used enabled us to gain very useful information, based on which we were able to predict the quality of the tablets.

Analyzing the Quality of Solid Dosage Forms by Using Pharmaceutical Imaging Techniques

Tatsuo Koide¹, Noriko Katori¹, Toshiro Fukami², Yoshihisa Yamamoto³, Haruhiro Okuda¹

¹Division of Drugs, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo, Japan,

²Laboratory of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Nihon University

³Unit of Community Health Management, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Teikyo Heisei University

INTRODUCTION

Highly sophisticated evaluation methods are necessary for providing high-quality pharmaceutical products. Imaging techniques are among the best methods for analyzing pharmaceutical products, because these techniques can help characterize heterogeneous solid dosage forms at a micron level and provide information about spatial, chemical, and physical properties. The purpose of this investigation was to analyze pharmaceutical products by using imaging techniques.

Four compounds were granulated using different granulation times and blade speeds in a high shear granulation method to produce good- and poor-quality tablets. The tablets were evaluated using near-infrared chemical imaging (NIR-CI), X-Ray computed tomography (X-CT), and magnetic resonance imaging (MRI), and the relationships between the images, dissolution rate and particle size were analyzed.

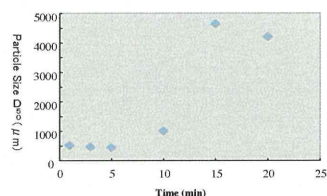


Fig.1 Particle size growth in high shear granulation (120rpm)

Table 1 D ₅₀ (μm) of granule size						
	40	80	120	160	200	240
3min	313	362	313	324	502	417
5min	296	306	455	412	698	1064
10min	339	504	922	1298	1439	519

EXPERIMENTAL METHODS

Materials

Ethenzamide, which was the active ingredient, was provided by Shionogi & Co., Ltd. (Osaka, Japan). Cornstarch, 200 Mesh lactose monohydrate, and methylcellulose were purchased from Nihon Shokuhin Kako Co., Ltd., DMV International and Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., respectively. The other reagents used in this experiment were of laboratory grade.

High Shear Granulation

The granules were manufactured on a scale of 5 kg. Four compounds (ethenzamide, 70% (w/w); cornstarch, 7.9%; lactose, 18.6%; and methyl cellulose, 3.5%) were mixed with an impeller rotation speed of 240 rpm for 2 min, then supplemented with water (1100 g) and granulated using a VG-25 high shear granulator (Powrex Corporation). The chopper rotation speed was 3000 rpm and the water addition rate was about 27.5 g/sec. The granules were made using different granulation times (3, 5, and 10 min) and impeller speeds (40, 80, 120, 160, 200 and 240 rpm). The coarse milling of the wet granules was performed using a Comill QC-197S screening mill (Powrex Corporation) with an open mesh screen of 4.75 mm diameter and an impeller speed of 2400 rpm. The granulated wet mass was dried with a compartment dryer (Yamato Scientific Co., Ltd.) at 60°C for 12 hours. The final water content of the granules was less than 1.0% (Loss on Drying test).

NIR-CI

Spotlight400 (Perkin Elmer) was used to collect NIR spectra of the tablets. Each spectrum came from a square pixel with 25x25μm. The sample scan was recorded at 16 cm⁻¹ spectral resolution with 4 scans across the wavelength 7600-3800cm⁻¹. Analysis of the data was conducted using Isys chemical imaging software (version 5.0, Malvern Instruments). The NIR spectra were normalized to the method of SNV (Standard Normal Variate) and the normalized data of tablets generated chemical images using partial least square type2 (PLS2) multivariate analysis method.

X-CT

The X-CT data were kindly measured by Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation.

MRI

Pharma Sense (Oxford Instruments) was used to collect MRI data of the tablets. Water ingress and gel layer data were measured during tablet dissolution in a US Pharmacopeia 4 Flow Cell.

Dissolution Test

DT-810 (JASCO Corporation) was used to measure dissolution data of the tablets by paddle method.

Particle Size

The size of granules produced by high shear granulation was measured by the sieve analysis method using an Iida Testing Sieve (Iida Manufacturing Co., Ltd.). The particle size of the granules was evaluated using an 8.6, 16, 22, 30, 50, 83, 140, or 200 mesh sieve. The granule size distributions were calculated by determining the ratios of the residual weight of the granules on each sieve to the granule weight before sieving. On the basis of these results, a particle size distribution curve was drawn and the median diameter (D₅₀) was calculated.

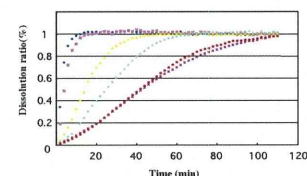


Fig.2 Dissolution ratio of the tablets made by high shear granulation

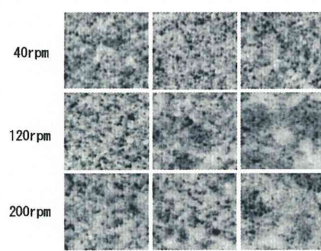


Fig.3 NIR chemical images of ethenzamide in the tablets made by high shear granulation

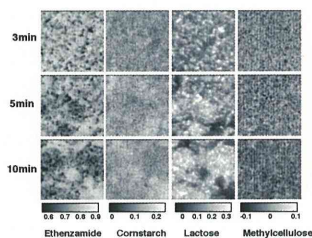


Fig.4 NIR chemical images of each of the four components in the tablets made of granules at 120 rpm impeller rotation speed

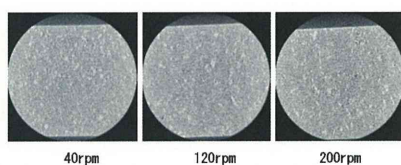


Fig.5 X-CT of the tablets made by high shear granulation

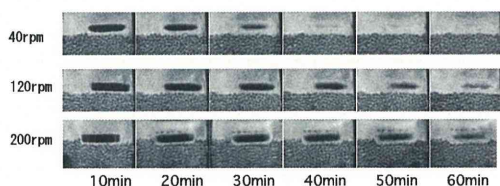


Fig.6 Water ingress and gel layer formation during the flow cell dissolution test by MRI

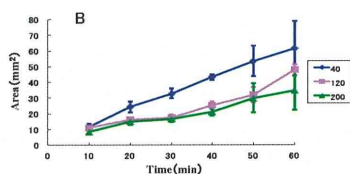
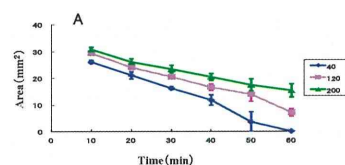
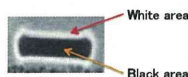


Fig.7 Water ingress and gel layer formation during the flow cell dissolution test by MRI (A) Black area (B) White area (gel layer)



RESULTS AND DISCUSSION

◆ Granule particle size increased with an increase in granulation time and blade speed. (Fig.1 and Table1)

◆ Tablets made using big granules had a poor quality and showed significantly delayed dissolution (Fig.2).

◆ Ingredients in poor quality tablets were observed segregation by NIR-CI (Fig.3 and Fig.4).

◆ X-CT revealed no significant differences in physical characteristics such as density between good- and poor-quality tablets (Fig.5).

◆ MRI revealed decreased speed of water permeation into the poor-quality tablets during the dissolution test (Fig.6 and Fig.7).

◆ These results suggested that the strong chemical bonds and granules size growth formed because of over-granulation caused a delay in dissolution.

◆ The imaging techniques used enabled us to gain very useful information, based on which we were able to predict the quality of the tablets.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by a grant from the Japan Health Sciences Foundation.

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
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	790-801	2013
坂本知昭, 村山広大, 藤巻康人, 小金井誠司, 北川雅博, 小宮山誠, 香取典子, 合田幸広	高速 NIR 分光器を活用した錠剤含量分析法 -PAT の可能性を探る	Pharm Tech Japan	30 (3)	45-52	2014
Y. Yamamoto, T. Fukami, T. Koide, Y. Onuki, T. Suzuki, K. Metori, N. Katori, Y. Hiyama, K. Tomono	Comparative pharmaceutical evaluation of brand and generic clobetasone butyrate ointments	Int. J. Pharmaceutics	463	62-67	2014

今後の日本薬局方の新しい流れ

川西 徹(国立医薬食品衛生研究所)

清原 孝雄(医薬品医療機器総合機構)

檜山 行雄(国立医薬食品衛生研究所)

司会 津田 重城(医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団)

平成 25 年 6 月 21 日(金), 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団会議室

◎◎医薬品製造の国際化のニーズに対応した日本薬局方へ

津田(司会) 今日は、「今後の日本薬局方の新しい流れ」と題して、お話をいただきます。まず、最近の日本薬局方を取り巻く国内外の情勢について、川西先生からお話いただけますでしょうか。

川西 私は、今の日本薬局方(日局) でこれから考えなくてはならないことの最も大きな要因は、国際化問題ではないかと思っています。医薬品の製造における原料の供給先や製造の国際化と共に、流通自体も国際化していることです。これは以前からあったことですが、医薬品を消費する段階、すなわち使用する医療の場でも国際化が著しいということです。

世界の薬局方をみると、米国薬局方である USP は、米国のみでなく中南米、東アジア、西アジア等への影響力は強く、一方、ヨーロッパ圏ではヨーロッパ薬局方(EP) が取りまとめ役であったのですが、最近では EP の重要性がどんどん増して、もともとあったヨーロッパ各国の局方は非常にマイナーになったり、局方の作成をやめてしまったりしています。両薬局方の影響は非常に強く、現在では、EP、USP が世界的な流れをコントロールするということになりつつあります。このあたりは、薬局方の本質的な問題と国際的な問題も含めて、日局が今後目指す方向を考えるときに、考慮しなくてはならないことです。

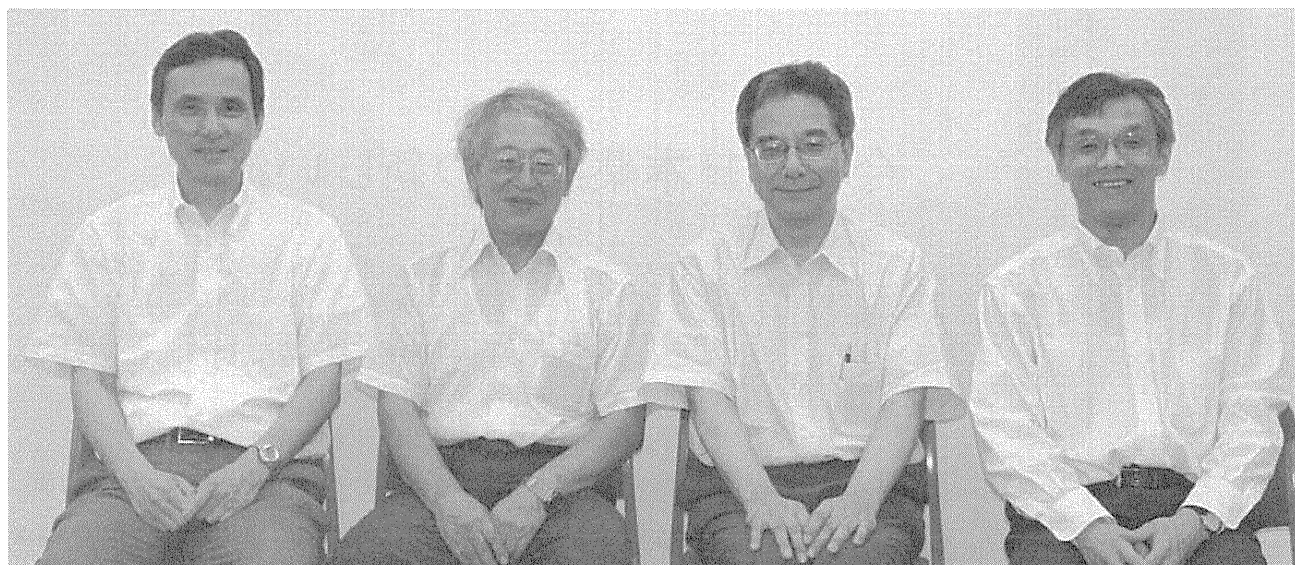
もちろん、日本の国策としてのジェネリック薬の使用促進に配慮した日局のありようなども考えるべきかもしれませんが、医薬品を取り巻く状況の国際化に対応すべく、日

局も変わっていくことを考えていかななくてはならないタイミングではないでしょうか。今のままでは、日局はこの流れに遅れて、21 世紀の薬局方として生き残れないというか、皆さんから参照される医薬品の規格基準書であり続けることが難しくなると、強く感じているところです。

清原 私は GMP に関連する仕事をしているので、GMP も含めて製造方法と局方をどうリンクするかという問題があると思っています。実際、欧米の局方の中には GMP マターの内容がかなり取り込まれています。製造方法あるいは無菌医薬品に関する管理などについても、局方に規格があります。

局方は法律ですし、GMP はガイドラインだという差がありますが、実際に運用しているときは GMP に沿ってやっているということもあるので、詳細ではなくとも、日局の中で製造方法等に関することもある程度規定していかないと、時代に遅れるというか、世界に通用しなくなっていくのではないかという感じは持っています。

檜山 私は 10 年前から、日局の化学薬品各条の作成に関与し、また、GMP のガイドライン作りにも参加し、新薬審査にも従事してきました。規格などの基準、製剤設計や研究開発のプロセス、GMP の三つの領域が品質保証の基本だと考えております。しかし、現実においては、それぞれの間の運営に関する連携があまり取られていないように思います。現在、医薬品の生産から流通までが国際化しているところから発生する課題は大きいですが、三つの領域の基準書なりガイドラインのバランスの中で、日局がどのような位置を占めるかが大事になっていくのではないかと思います。日本では品質保証の三つのバランスは比較的



良好であると思いますが、まだまだその連携が足りないのではないかと見ています。

司会 最近、川西先生はPMDAの局方の総合委員会委員長としてリーダーシップを発揮され、いろいろな新しい取り組みを始めていらっしゃいます。先生のお考えになっている新しい方向、あるいは今後進めていく方向についてお話しいただけますでしょうか。

川西 今、一番キーになる言葉を国際化としましたが、薬局方の国際化というよりは、本質的には医薬品に関するいろいろな動き、すなわち製造や流通、消費などを含めた国際化への対応ということかと思っています。それには、海外の方に日局をわかっていただくという意味もありますが、原料や製品が海外と行き来する際に日局が参照されるようにというか、認められるようにすることと考えています。

先ほどGMPとの関係などが不明確だご指摘を受けましたが、日本国内の専門家は日本国内のルールに関する知識があるので、補って日局を解釈することが可能です。しかし、たとえば海外から日本に輸出しようとする場合とか、海外で日本から輸入した製品を受け入れるときに、日局の受け入れについて説明するときに、日局に書いてあること以外のことまで理解してもらった上でというのはなかなか難しいでしょう。

国際化という言葉にかけて、日本で製造された医薬品を海外に出すという場合でも、海外からの原料を日本の会社が受け入れる場合にも、日局の考え方を海外の関係者に理解していただく必要があるでしょう。日本の規格基準を海外に認めてもらうという意味で、日局がどのような考え方でできているかということも、もう少し理解できるようにしないといけないと思っています。

それと付随して国際調和なり相互認証という話が展開

してくると思いますが、日局は、専門家でないと、その規定は、本当はどういうことを求めているかがわからない部分が少なからずあるかと思っています。例えば先ほど清原先生がおっしゃった、製造方法にかかわる内容であっても、製造工程関連事項は「GMPに関する規定」として触れないのではなく、日局を見れば基本的な要件は記述されているという形に整備していくことが必要だと思っています。具体的な整備については1年、2年の単位でできることではありませんが、何が問題であって、その解決のために何をやるべきかという議論は、今のタイミングで始めないと医薬品の品質管理方法の変化に追いつけません。まず問題はどのようなところなのかという共通認識を関係者が持たなくてはならないという意味で呼び掛けているところです。この問題は、来年までに解決というほど性急に進めることはありませんが、早く議論を開始して、対応方針をきめてゆくことが重要と思います。

もう一つは、先ほど述べたように、海外からいろいろな情報を求められたり、薬局方の国際交流を求める声もありますので、日局自身も外に広報していく必要があると思っています。

司会 川西先生の中長期的なお考え、たとえば製造方法やGMPなどと局方との関係について、今までのご経験からのアイデアや提案などはありますか。

清原 川西先生が述べられた国際化は、日本に輸入する場合、あるいは輸出する場合に、日本では日局の規格で管理していますが、それが国際的に通用するかどうかでしょう。あるいは逆のケースもあります。製品を輸入する場合、原薬などで日局に規定された素材を使うには日局の試験を実施しなければならないという問題もあります。

基本的に言うと、なぜ日局がこういうことを要求してい

るのかを理解していただく必要があるということです。過去にICH-Q4Bで検討されましたが、ICHでは日局、USP、EPの3局ですが、本来、薬局方の相互承認は試験法などまでで、医薬品各条の議論までは全く行っていません。すると製品で個々に少しずつ違いがあったりする部分が、どこまで理解できているのか、逆に対応できているかという問題があると思います。流通を活発にしようとするとき、特に障害という意味で、求められる品質にかかわる試験法が違っているとか、規格が違っているという部分をどのように整理していくかが、非常に重要ではないかと思っています。

◎◎将来は収載の品目数より、製造法関連事項を含めた記述の質を充実すべき

司会 檜山先生のご意見はいかがですか。

檜山 清原先生が指摘された点も、非常に重要なことで、進めていかなければいけないと考えます。しかし私が、十数年来日局にかかわってきて思うことは、川西先生が、日本国内のエキスパートの方はわかっているとおっしゃったのですが、最近になって改正要望等々の背景をいろいろ調べていくと、薬局方編成に従事しているエキスパートの方のあいだでも、薬局方の守備範囲、記載事項の認識は異なるし、薬局方を使用しているエキスパート方の間でも認識がかなり違っているということを経験し、身にしみて感じるところです。

今まで、化学薬品では各条への収載数を増すことに努めてきました。そのためか、各条の性格についての議論が必ずしも十分でないようです。すなわち、内容によってどのように解釈されているかという認識の違いには相当の差があるようで、共通認識については、正直言ってあやういところがあると思っています。

共通認識を再確認すること自体が、国際化に向けての準備にもつながるのだと思います。国内でもそういう状態ですから、当然ながら海外ではもっとわからないということは言えると思います。

司会 私も日局の事務局の経験がありますが、欧米と比べて事務局も、専門家も担当する人数が少ないです。そのため業界の関与の仕方も含めて、できるだけ効率よく審議する必要があるのは理解できました。

ただ個人的には、今後は、品目数よりはむしろ内容の充実ではないかと思っています。過去にはリソースが少なかったため、各条も試験法なども、必要最低限の記述でいいではないかということを経験してきました。しかし、試験法などはわかりやすく記述したほうがいいのではないかと思います。いかがでしょうか。

川西 私自身は、ユーザーにやさしいという視点はこれ

から必要だと思いますし、日局の場合、リソースに制約があるという今の体制でやる限りは、量より質を求めることが大切だと思います。では質を高めるためには何をしたらいいかということが、現状では必ずしも整理されていません。

量は、今の中国薬局方 (Chinese Pharmacopoeia) のように、豊富なヒューマンリソースを利用して、どんどん各条を増やしているところに対抗してやりましょうと言っても無理です。日局の今のスタイルのまま各条の数を増やしても、海外でどれくらい認められるかわかりません。今のタイミングは、世界でもそれが将来的に使われるというか、リスペクトされるような規格はどのように作っていったらいいだろうかということを見直しつつ、日局を作っていくのはどうでしょう。

では、小粒だけでも光るところがある日局にするためには、どうしたらいいか。

近頃は、新薬はICHガイダンスをもとに、Quality by Design (QbD) という管理戦略に基づいて開発、製造管理された医薬品が少なくありません。このような医薬品を日局に収載するタイミングを見据えた上で、最初に清原先生がおっしゃったように、製造工程における品質管理を、医薬品の規格基準書である日局に取り込むことを考える。そういう日局にどのように衣替えしていくかをよく検討して、保守的にならず、作り替える方を議論するタイミングではないかと思っています。今はまだブレイク状態です。檜山先生がおっしゃったように、たとえば生物薬品を担当している人たちと、化学薬品の委員会の人たちとでは、意識が相当違って当然です。

檜山 はい、違うと思います(笑)。

川西 皆が同じである必要はありません。必要な違いは違いを残していくべきだし、そろえられるところはそろえるという形で、外から見てもわかるように、それぞれに整理していく検討をしたほうが良いのではないのでしょうか。課長通知などで補足的説明をして辻褄合わせをするのでは、後になって考えてみると、「いったいこれは何だ?」ということが少なくありません。日局を見て、ある程度考え方がわかるという形を作るためには、どのような問題があって、どのような解決策があるかを議論することは、今のタイミングでとても重要ではないかと、私自身は思っています。

清原 日局については、収載品目数を増やす意味があるのかという話と、本当に必要な医薬品を増やしていけるかという話は、昔から問題になっていました。今は、医薬品を日局に収載するときには、かなり定着した品目が対象となっています。すると、現在市場に出回っている医薬品はフォローされない可能性が出てきます。

今までの日局の記載の仕方や書きぶりは、各条医薬品がきちっと記述されている必要がありました。それを、ある程度代表例みたいな品目、たとえばリーダープロダクトのような品目は基本的な記述をして、関連する品目については、そのリーダープロダクトの記述を上手に使いながら、品質の考え方を述べていくような方式もあるのではないのでしょうか。

そうすると品目を増やすのではなくて、新たに出てきた品目をどのように定義し、扱ったかが日局を見るとかなりわかるのではないのでしょうか。今までの日局とあまりにも違いますが、そのような方向を目指していくと、皆さんも参考にしてくれるでしょうし、これならば、新しく出てくる今後の医薬品についても対応していけるでしょう。

日局って古いのではないかと、いう言い方もあります。要するに、再審査前の現在市場で多量に使用されている医薬品は全然記載していません。バイオ医薬品などの新しい製品には、なかなか対応できませんでした。そういう意味で、このような考え方で製法ともリンクさせるやり方で記述すると、皆さんも参考にしてくださるのではないのでしょうか。外国の人にも、こういう考え方があるかということ、日局をもっとよく見てくれるのではないかという気がします。これはあまりにも大胆な意見かもしれません。

◎◎局方へ記載するタイミングのルールは

司会 EPでは、特許がまだ有効なうちに、産業界を除く、中立な人たちだけで各条の審議を開始して、記載を早めるという新しい記載の方法を実行しています。

一方、製造方法についての記述は、特に後発医薬品の審査に関係してくると思うのですが、檜山先生、いかがでしょうか。

檜山 量から質へという方向転換では、薬局方の Prospective ハーモナイゼーションでは、欧米薬局方間で日本の化学薬品の各条とは全く違う内容で、パイロット的に審議されています。そうした新しい取り組みを通じて、考え方や議論の結果を解説も含めて公表するの、日局をわかりやすくするための一つの工夫ではないかと思います。

大手の後発品製薬企業の方に薬局方について何うと「薬局方は、本当にわかりやすくするように考えていてくれるのですか」という疑問を聞きます。現在の書きぶりでは、解釈の差にせよ、不必要な縛りの多い、先発品製薬企業の案をそのまま記載したもので、後発品製薬企業は合わせられないことが多い、という意見でした。

そこで指摘されている問題は、どこまでが薬局方の基準、あるいは縛りとして採用する内容なのか、また、何を情報として提供しているのかということの切り分け方が明確でないということです。どこが情報で、どこが基準であるか



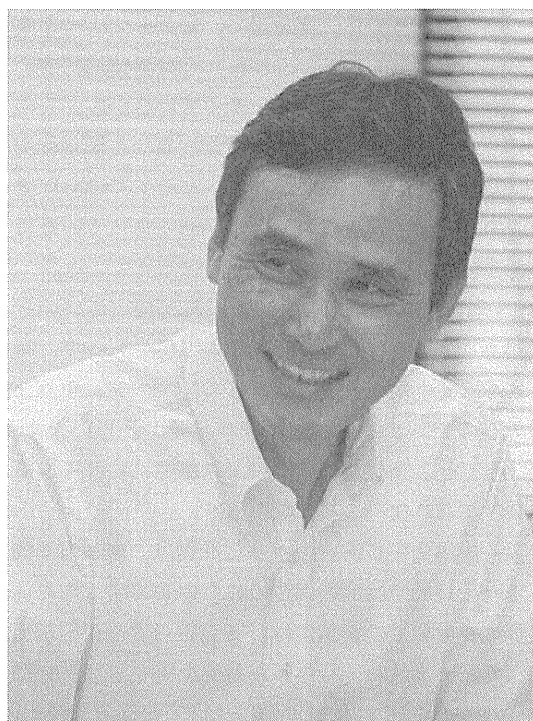
川西 徹

は、日局の委員会のメンバーのあいだではおおよそ認識されていますが、それが必ずしも外部に対して説明できていないので、情報部分まで縛りと解釈する方は世の中では多いと思います。細かい点のようですが、質を上げていくためのポイントの一つだと思います。

川西 日局への記載のタイミングが遅いというご発言がありましたのでコメントします。日局では従来、再審査が終了したときに記載を検討するというクライテリアが暗黙の了解のように実践されていました。ただ、いろいろ調べてみても、この基準は明文化されたものではありません。そういうこともあって、最近この方針を変えて、再審査終了よりはるか前の製品も記載候補品目として挙げ、各条案の作成を開始するというも行っています。

再審査終了の意味は、有効性、安全性に関して確認がとれたということです。したがって従来は、再審査終了ということが日局記載の一つの目安になっていた訳ですが、審査管理課の表現を借りれば、「製造販売後調査基本計画書に基づく調査及び評価を終了し、有効性・安全性に問題がない旨の文書を提出することを再審査期間終了前の品目の記載の条件とする」ということにして、再審査期間が終了しない製品についても記載候補対象にできるという方針に変更、今では、相当新しい品目も記載へ向けた審議がされています。

司会 それは承認を持っている側から文書をもらうのですか？



檜山 行雄

川西 そうです。再審査のための資料提出の前でも、製造販売後調査基本計画書に基づく調査及び評価結果をまとめ、有効性・安全性に問題がない旨の文書を提出することで、再審査期間の終了を待たずに掲載対象にできるということです。この方針にしたがって、既に数品目が掲載候補品目として認められています。もちろん、特許期間が残っている期間は掲載できませんが、各条審議は開始するという新しい方針です。だから、今後はたとえばQbDにより開発・品質管理されているような品目でも、意外と早く審議対象になる可能性があります。

もう一つ、日局の審議方針について時としてご批判をうけることでありますが、先ほど檜山先生がおっしゃったように、原案審議委員会は未公開資料を用いて議論する場合があるため、審議は公開で行われておらず、基本的には結果だけが公表されてきました。委員会関係者としては、こちらの財団（医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団）に行っていただいている説明会等々の機会をいただき説明をするようにしているのですが、例えば大きな方針の変更が行われる際に、関係各方面の理解が一致しておらず、問題が生じることがありました。そこで、先ほどから触れさせていただいている、日局における製法関連事項への取り組みについては、日局の製法問題検討ワーキンググループのようなものを立ち上げて議論を開始しております。最終的には日局医薬品各条の構成のフレームワークの変更も含めて提案させていただこうと考えておりますが、その過

程では関係各方面との意見交換等も行いつつ、進めようと考えているところです。

◎◎製法問題検討小委員会は柔軟な記載を目指し協議を開始

清原 今回のフレームワークについてですが、載る前段階ぐらいで、ある程度こういう物質の場合には、このような考え方を取り入れて検討を進めているといった話もどこかに公表することも考えられているのですか。

川西 具体的には、日局原案審議委員会総合委員会の中に製法問題検討小委員会を組織して議論を始めています。まだブレンストームング段階です。局方は、基本的な規格を中心とした医薬品品質基準書ですが、先ほどもお話ししたように、一つの品目でもいろいろな供給先の原薬が使用されるようになれば、いろいろな製法の製品が対象となるので、従来の日局の規格設定では適切にカバーできず、基準書として問題がでてくるでしょう。また、生物製品であるバイオ後続品を日局でどのように記載していくかという別の問題もあります。製法の異なる製品の品質管理の基準を表現できるような日局のフレームワーク作り、これには製法関連事項の柔軟な記載も含んだ各条規格のフレームワークが中心となると思いますが、この点について、原案審議委員会の関連各委員会等から一人ずつぐらい参加していただいて、現状の日局の問題点を整理している段階です。

小委員会で議論を始めるにあたってあげた論点は以下の通りです。一つ目は、製造工程の違いが原因で、既存の医薬品各条の様式では妥当な医薬品の品質管理基準を示すことが困難な場合はどういう場合があるだろうか。二つ目は、医薬品の品質管理において製造工程で管理することが合理的な場合はどういう場合があるだろうか。三つ目は、工程管理をするときの工程管理試験の中で、従来の日局では、一般試験法は比較的各条規格の試験に使われるものを優先していたように思います。しかし、工程管理試験の中でも非常に標準的で、今後も使用される試験法も日局の一般試験法として掲載したほうがいいのか。そして、そういう試験法には何があるだろうか。四つ目としては、局方医薬品で各条に書き込めないような、製造工程の開発・確立、あるいは製造工程管理に関して、日局の総則や参考情報等にまとめると有益な事項があるだろうか、ということです。

ICHのガイダンスには製造工程関係の要件が相当程度取り入れられていますが、わが国ではICHガイダンスの適用対象は基本的には新薬という扱いかと思います。とはいえ、新薬もやがて局方に掲載する段階になりますから、掲載にあたっては製造工程で担保される品質要件についても局方で理解できるようにする必要があります。わが国では、ICHのガイダンスは課長通知の場合が多いため、海

外の日局ユーザーから見るとわかりにくいものになります。それなら、ICH ガイダンスをそのまま日局に収録するという方策もあります。また、このような問題について、化学薬品、生物薬品、生薬など、局方の各条の対象になっている医薬品群別に、どのように整理されるだろうか。そのような問題の議論を行い、整理しているところです。

今後、問題の整理が終われば、解決策の議論に進む予定でおります。解決策については医薬品全体で解決をはかるべき問題、例えば医薬品各条のフレームワークの変更の議論などは全体で、一方、医薬品群別、例えば生物薬品固有の問題については関連する専門家グループで議論していただき、また製剤の問題もまた特殊な部分があると思われるのでその専門家に議論していただく必要があるでしょう。小委員会は今まで3回開催し、問題点については整理されつつあります。

◎◎医薬品の審査に関する局方の法的な位置づけへの疑問

司会 局方については、法律上の位置づけの問題があります。たとえば、当財団が開催する「日本薬局方に関する説明会」のアンケートでは、参考情報の位置づけがよくわからないという質問が出ます。

清原 そうですね。日本だけではなくて、欧米でも薬局方は法律だという言い方をします。EUのGMPの場合、DIRECTIVE はちょっと別にして、ANNEXなどはあくまでもガイドラインとして、それを参考としてやりなさい、と指示しています。

一方、薬局方は法律だという認識があると、薬局方の中の参考情報の位置づけはわかりにくいと思います。

司会 薬局方の各条原薬の定量値が98.0～102.0%まででなければいけないという規定は、変えるのはなかなか難しいでしょうけれども、試験法については、一応、ジェネラルな記載があって、薬局方の試験法と同等以上のものであれば、別に薬局方に書いてあるとおりにやらなくてもいいと書いてあるのですよね。

檜山 各条の記述には、今おっしゃった規格の幅などの基準として縛り、試験法の中に入ると、試料の前処理のような具体的操作に関する記述があります。非常に定性的に書いてある場合は、広く解釈をすることを想定しています。たとえば、錠剤の各条では、かき混ぜれば容易にとけるものにも超音波処理が必要なものも含め、「溶かす」とか記述しません。しかし、超音波について記述がないので使用してはならないとの解釈があるようです。これは法律だという理解から来ているのでしょうか。今、言いました操作に関する広い解釈については、周知はされていないようですので広報活動の必要はあります。

もう一つ細かいことです。前処理で、錠剤をすりつぶすとか、全部溶かすとか、ということも、今は具体的に書いています。それは原案の製剤がそうやっているから、そのまま書いています。では局方記載の操作と異なる製剤を局方製剤として承認をあたえないかというところではありません。個別の承認で、審査段階で別に手当てをしている旨の複数の証言を得ています。

通則の13条に、同等以上のものであれば使っていという記述があります。ただ、13条には問題があって、疑義が出たときは元へ戻れと書いてあるのです。元に戻れない場合があるので、この通則も工夫が必要かと思えます。法的なところでどこまでが縛りなのか、厳密にいつてしまうと全然動きが取れないことになります。

川西 今、檜山先生がおっしゃった問題は、規制当局側が発行している日局では問題は生じにくい筈です。ただ従来、原案審議委員会での審議には、審査担当者や査察担当者は参加しておりません。もちろん意見を聞くステップは踏んでいるのですが、しばしば問題は生じているようです。そこで、製法問題検討小委員会には、信頼性保証の担当者も後発医薬品審査の担当の方も出ていただいて、更に新薬審査の担当者にも声をかけつつ、規制担当がどういうふう審査をしているかを説明いただいたり、またご意見を伺いつつ審議しています。

司会 このような取り組みは、初めてのことでないでしょうか。

川西 委員会に参加される方はベテランの方たちであることもあり、審査にあたっては、非常にフレキシブルに日局を利用していただいているように伺っています。

檜山 期待しています。

司会 3年前に当財団の会長が、本誌の座談会で薬局方というのはミニマム・リクワイアメント(最低限の要件)なのか、それとも十分条件なのか、と質問をしたと思います。今のお話を聞いていると、どっちでもないのでしょうか。

檜山 別の言い方をすると、各条は成功例の情報提供です。正式にはそうではないのですが、現実にはそうなっていると思います。

司会 そういうことは時代の流れで工夫がされていると思うのですが、申請者から見るとよくわからないということになると思います。

それと関係があるかもしれませんが、各会社の品質に関わっている方で、GMPは毎日のことなので当然それは知らなければいけないけれども、薬局方というのは毎日の業務という観点では関係する情報が少なく、少し縁遠いという印象を持つ方もおいでになるからです。

清原 いちばん極端な言い方をすると、会社で製造を担

当している方で局方を読んでいる方は、正直言ってかなり少ないと思います。要は試験をするために局方は必要だから読みます。もっと言うと、解説書付きの局方を読むという感じです。それ以外の人はほとんど局方を読んでいないと思います。当然、承認を受けるためには必要だし、日常的に品質管理をやるためには必要だということはわかっているけれども、実際に製造や販売・営業を担当している人を含めて、会社のいったい何割ぐらいの人が読んでいるのか、というのが現状ではないでしょうか。

先ほど檜山先生が言われましたが、局方の試験を実施する場合、もう少しユーザーフレンドリーであってもいいのではないですかね。これでは、ユーザーは局方を使う意義というか有用性があまりないと感じます。

◎◎異業種の関係者に薬局方の基本的思想を伝える

川西 日局の有用性の再認識は、国際化が契機になると思います。日本が医薬品品質管理について本当に国際化を考えようとしたときに、日本の品質管理はどういう考え方かということを知っていただく手段になると思います。言ってみれば、国内の、仲間内でやっているうちは、日局がわかりにくくても破綻なくやれるかもしれなませんが、国際化の時代を迎え、海外に日本の医薬品品質管理の基本的な考えを示す上で、日局の再活用ができるのではないかと考えているところです。

司会 欧米でこのようなテーマにぶつかったら、パブリックのコンファレンス等を何回か開催し、ステークホルダー(利害関係者)に集まってもらって、意見を聴取するといったことをやるのでしょうかね。

川西 先ほどのミニマム・リクワイアメントといったお話ですが、たとえばこれを後発医薬品の規制にうまく使えるようにと考えるとすると、各条規格はフル・リクワイアメントであってほしいということになるかもしれません。そして、製造工程で配慮すべきポイントを通則、総則、あるいは参考情報に記載するという考え方はどうでしょう。バイオ医薬品の場合は、各条規格はミニマム的な表現となりがちですので、後者を充実させる。そういうところに落とし込んでいったほうがよいのではないかと。

いずれにせよ、日局が日本の医薬品品質基準書を標榜する限り、医薬品品質として配慮すべきポイントは局方の中に表現することが将来的にはあるべき姿だと思います。バイオ医薬品はまだ関係企業も限られ、今まではICHガイドンスの事項は日局バイオ医薬品にも適用と専門家のあいだでは理解できていたかもしれません。しかし、広いユーザーの理解を可能にするため、あるいは海外のユーザーに対して日局バイオ医薬品の品質管理の考え方を表現しようと思ったら、各条がミニマム的なものとなっても、製造工程

で配慮すべきポイント等については局方の中に示すことが必要だと思います。たとえば、生物薬品総則のような生物薬品の特殊性をまとめた総則を作る、加えて製造工程管理関係の事項を参考情報に入れ、フレキシブルに相互を補完することを可能にすることによって、日局を見れば必要な基本的な品質管理要件は理解できるようにすることが望ましいと考えます。

今後、細胞治療を含めた再生医療関係の品目を日局に収載することを考えたときには、必然的にそういう方向に行かざるを得ません。

清原 一つ私が思っているのは、今の再生治療も含め、異業種の人がどんどん参入しています。そのときに、“根本的なところ”という言い方をしたらいいのでしょうか、局方を見れば、こういう考え方が必要だということがわかるような局方であるべきではないでしょうか。だから各条ではないと思いますが、そのような内容であれば、皆、局方を見ようかと考えるのではないですか。

司会 そうすると、日局の通則や一般試験法ではなくて、むしろ USP や EP のジェネラル・チャプターに相当する部分でしょうか。最近、EP も USP も解説的な、これはこういうベーシックな考え方ですよという項目がけっこうあります。そういう方向になると、異業種から参入してくる人には、これが品質の日本の基本になる考え方だからぜひ読んでくださいと言えますね。

川西 解説としては必要だとは思っていないですが、たとえば医薬品の製造工程関連の要件ですと医薬品各条に表現できない要件について、総論として相当程度補わないとまらない内容はあるでしょう。具体的に今の ICH ガイドンスの内容を相当程度入れればよいと思いますから、それはそんなに大変ではありません。

しかし、化学薬品の場合、国内的には現状の ICH ガイドンスは基本的には新薬が対象と扱われていますので、たとえば ICH ガイドンスをそのまま局方に入れたら困るという意見は出るでしょうから、そこは非常にナイーブです。一方バイオ医薬品は困るということはないと思います。局方で課長通知としてでている ICH ガイドンスについては、それを参照する表現法があれば局方に収載する必要はないかもしれませんが、日局本体に課長通知を参照する表現をいれることは意外に大変でしょうね(笑)。

司会 それは工夫のしようがあるのではないのでしょうか？

川西 法令に詳しい賢者に期待できればよいのですが、いっそのことコピーアンドペーストでもいいから局方バージョンを作成、前後の関係からうまく呼び込めるようにするというのはいっぺいできることだろう、と私自身は思っています。

檜山 私はそれに大賛成です。ICHのガイドラインをほとんどコピーペーストでできるのではないかと思います。それをいちばん頭のところに持って行って原則論として入れるのが、抵抗はあるにしろ、いちばんすっきりするのではないかと考えています。ICHのQのガイドラインのたとえばQ6のところの基本的なところとか、あとはQ8になると少し気を使いながら書かないといけないと思うけれども。

川西 少しではない。たくさん気を使わないで(笑)。

檜山 ICHのQ8とQ11も気を使いながら書き込んでいく。原則論はそこに書かれているので、あとは製造工程や開発の部分を取り入れて、工程の部分は、別立てにしななければいけないでしょう。原則論には、驚くような新しいことはないと思いますので、個人的には参考情報ではなくて、むしろ通則の前のところ入れてはどうかと考えています。あるいは通則を書き替えるか、少し大なたをふるうようなやり方がいいのではないかと思います。あとは川西先生がどのようにまとめを書くかでしょう。

川西 今の小委員会では、どういうガイダンスを入れる必要があるかを議論しています。今後業界に説明すると徐々にいろいろな意見が出てくると思いますから、化学薬品のほうはまだ紆余曲折はあるかもしれませんが、基本的な局方医薬品の品質管理の考え方は入れていっていいのではないかと考えているところです。

清原 先ほど参考情報と言われましたが、参考情報の位置づけは今でも不明です。あまり詳細で具体的な記述にならないようには注意しなければいけないけれども、基本的な考えですから、ベースとして法的な位置づけにすべきです。逆にいうと、審査のときにそれを使えるわけですから、企業側が主張できる内容になるわけです。書きぶりなどは相当工夫はいるとは思いますが、本当の意味の参考ですから、根拠とできるようなところに何らか当てはめられるといいのではないかと気がします。

司会 そうすると、先ほど清原先生がおっしゃった、企業の中で薬局方を読まないといけない人も当然、増えてくるわけですね(笑)。

清原 そうなるのではないですかね。

司会 当財団では国立衛研の先生方を中心にご協力いただいで説明会を開催しています。先ほど出た、収載品目はこういうルールで選ばれていく、あるいは化学薬品の場合は局方にこうやって書いてあるけれども、審査はこうあるとか、生物薬品はこうなのだけれども審査はこうなのとか、生薬はこうやって書いてあるけれども審査はこうなのとか、そういう講演があると、ぜひ私は聞いてみたいという気がします。

ところで、小委員会というのは、特に具体的なタイムフ



清原 孝雄

レームを設けているのでしょうか。

川西 小委員会ではブレンストーミング的な内容はあと数回にしようと思っています。それから各委員会に下ろせるものは下ろして、共通的なフレームワークのところは続けて何回か検討したいです。たとえば不純物の規格をこれからどういうふうに扱うのかといったら、不純物標準品の問題にも拘わりますから、別途標準品委員会を再開するというようにリンクさせて動かしていくということになっていくと思います。

ブレンストーミングを終わらせたなら、あとは具体的に、たとえばバイオの医薬品などは生物薬品委員会に、どのような対応策を選ぶかはお任せします。また、共通してフレームワークそのものを変えるべきところは変えればよいといったスケジュールです。大きな問題ですので、17局に間に合わせるのはなかなか難しいかもしれません。

◎◎海外での薬局方を取り巻く状況

司会 檜山先生に伺ったのですが、EMA(欧州医薬品庁)のCHMR(ヒト用医薬品委員会)にはクオリティワーキンググループがあって、およそ品質に関することは何でもそこで話すそうですね。

わが国では、なぜ局方とジェネリック薬の審査が連携していないのでしょうか。檜山先生が外国で見聞きしたお話をご紹介いただけますか。

檜山 7年前から、ほぼ年1回オブザーバー参加をした



津田 重城

経験からお話しします。Quality Working Party (QWP) が CHMP の中にあって、これは主に欧州加盟国全部の審査官代表が集まる会議で、一般的なことから個別の審査のやり方など、非常に綿密に議論されています。たとえばガイドライン作成は、2人ぐらいの担当を決めて、継続的に作っていく。この会議自体は通常年4回、だいたい3日間かけて行われるのですが、そこには必ず欧州薬局方の方はいつもオブザーバー参加していて、お互いに連携を取っている。審査のほうから局方への作業のリクエストもあります。逆に局方のほうから審査のほうにもいろいろなことが提案されるわけです。傍聴していて、その連携は非常にうらやましいと思ったところがあります。

また、GMP 査察官会議と QWP は、年1回は合同で会議を行っています。EDQM (欧州医薬品品質局) の査察担当者もいつも一緒に出ています。ですから、局方関係のところから見ても、審査あるいは GMP の査察は、定式化された会議体を通じて相談の機会が欧州では作られています。30か国近い国が集まってもできることですので日本でもそのやり方の一部でも取り入れたらいいのではないかと思います。

司会 WHO や USP で、現在、薬局方に関していろいろな会議が開かれています。日局の基本的な立場は、日局を知ってもらうこともありますが、中立的な立場で国際的なガイドライン作成やたとえば WHO を中心としたいろいろな集まりに参加して、作業をして、国際貢献に資する

というのが基本的立場と思うのですが、如何でしょうか。

川西 現在の薬局方の国際交流状況をお話しします。先ほどお話したように、今、日米欧だけではなく、世界各国の薬局方が元気になっていて、それが国際交流を求める時代になっています。今、その場としては一つは Global Summit of Pharmacopoeia というのがあって、Chinese Pharmacopoeia (CP) が USP との共催で今まで2回主催しています。実際は、USP が一緒に企画を検討し、CP を強力に支援しているという関係です。3回目は USP が企画・主催、CP が共催する形になり、米国で行うことになっています。ただ、実際のところ何をやるかはいまだによくわからないです。

もう一つは、WHO が取りまとめ役を果たしている International Meeting of World Pharmacopoeias というシリーズの集まりがあって、これは WHO が開催を呼びかけ、去年2月に1回目をやりました。こちらは議論の結果 Good Pharmacopoeial Practices (GPhP) を作るようになって、この4月に第2回目が開催され、コンセプトペーパードラフト作成を行い、各薬局方にコメントを求めているところです。一方あわせて GPhP 本体のほうもドラフティングを開始しています。WHO は取りまとめをやっていますが、世界の薬局方が共同で作成するという位置づけです。作成にあたっては、WHO の品質管理にかかわる専門家委員会がオーソライズするという形をとる予定ですが、International Pharmacopoeia を作るためのものではなくて、それぞれが薬局方をこれから作成、改正、充実させていくためというものです。

International Meeting of World Pharmacopoeias のほうは、背後で EP が支えているという印象があります。GPhP の作成の趣旨は、薬局方の作成にあたっての要件をまとめるという意味がありますが、EP は今少し戦略的に動いているようです。薬局方の調和活動については PDG では今までレトロスペクティブなハーモナイゼーションを行ってきましたが、限界が来ているという批判があり、今後の調和はプロスペクティブな方向とならざるを得ないという認識をもっているようです。これは PDG で言われている原薬各条のプロスペクティブハーモナイゼーションではなく、広い意味でのプロスペクティブです。対象は一般試験法も含み、各薬局方が GPhP に添って局方を作れば、ある局方が作った試験法でも、他の薬局方も受け入れ可能性が増すので、国際分業にもなるという話です。ところが EP が投げ込んできている EP の担当部分の GPhP ドラフト案部分は、EP の原案作成要領そのものなので(笑)。

それはそれとして、このような薬局方の国際交流の場に参加していて感じるのですが、各薬局方が参照する他の薬局方名を説明する場合、EP と USP は必ず入るわけ

ですが、それ以外で三つ、四つ、薬局方の名前をあげると、多くの場合、日局が含まれます。これは日局が英語バージョンをずいぶん古くからコンスタントに出していたということが、非常に大きな影響を持っていることと思われま。これまで日局を支えてこられた先達に感謝するとともに、今後も、薬局方の国際交流等の活動には積極的に関わっていくようにすべきと思います。

PDGのことも追加しておきます。PDGでは、日米欧の局方間で一般試験法と添加物各条の国際調和を行ってきましたが、その結果についてのその他の局方への影響力も相当あります。ですから、PDGの活動を止めようということとはたぶんEPもUSPも考えてないと思います。ただ他の薬局方からPDGに対して、オブザーバーでいいから参加させて欲しいという要望が具体的に来ているから、PDGの枠組みについて日局、EP、USPの3局だけ参加ということは、いずれ難しくなるのではないのでしょうか。そうすると、多くの薬局方にとっては、ハーモナイゼーションとは各条のハーモナイゼーションだと受け取られているので、そのあたりがこれからどのような展開になっていくのが問題となるでしょう。その時日局が今の体制でどのぐらい対応できるかは問題でしょう。日局はPDGで今まで実績を積んでいるからこそ、PDGは日局にとって大切だと思っています。PDGも今後は、取り扱うテーマもプロスペクティブ的なものを選択していくのではないかと想像しています。

司会 先ほど標準品委員会の話がありましたが、当財団では抗生物質以外の標準品を扱っています。先ほどモンテルカスト(プロスペクティブハーモナイゼーションで取り上げられている)の話が出ましたが、標準品のあり方もこれから変わっていかざるを得ないという理解でいいのでしょうか。

川西 私自身は、これからの時代、標準品の製造、管理、供給のすべてを日局単独でやろうということは困難という印象を持っています。諸外国の局方などとネットワーク的な製造、管理、供給体制を組むことが将来的には必要と思っていますが、日本は日本での標準品を供給するシステムはきちんと作っていく必要があります。それをどのようにやっていくかは、いろいろな考え方で柔軟にやっていくことが、必要になってくるのではないかと考えています。

◎◎標準品の問題も含め、今後の日本薬局方の目指すところ

清原 教えていただきたいのですが、2次標準の使用に関する検討の方はどうなっているのでしょうか。欧米ではIR(赤外吸収スペクトル測定法)などは当然標準品でやるのが基本です。でも日本は、標準品が手に入らないから参

照スペクトルでやっています。ご存じのように、機器がちょっと違ったりすると狂うという問題もあります。ですから、本来は標準品があれば標準品を使うべきでしょう。ただ、量的な問題もあるので、欧米を含めて2次標準、いわゆる自家標準を使うことを許しているわけです。私が局方に関わっていたときも、この件について話をし、かなりのところまで検討しましたが、最後はどこかで消えてしまったように記憶しています。その後、どうなっているのでしょうか。

科学的に言うと、標準品を使う方法で実施しないと、きちとした方法にはなりません。ただ、供給を考えると、2次標準を1次標準と適切に照合するというやり方を決めていかないと、供給もできないだろうと気にはなっています。

川西 2次標準については以前、標準品委員会で議論を開始しましたが、反対があつて中断しました。今、標準品委員会を再開しようというのは、先ほどの不純物標準品もそうですが、2次標準についても空気は変わったと思えるからです。そのあたりのことを少し議論していただいて、日局の2次標準使用の議論で是となれば、更には、どのように2次標準を確立するのかという条件みたいなものを、検討していただければと考えています。

清原 要は標準品を使わないと、機器が変わると違いが生じる可能性があるのです。

司会 私の拙い理解では、2次標準品に関する話は、欧米でも薬局方の中に記述はありますが、詳しく記述されてはいないと記憶しております。個人的な希望としては、ぜひ専門家の皆様でよく議論をしていただいて、ガイダンスみたいなものを出していただきたいと思いますが。

檜山 2次標準品とは何かという認識が、まず、違うと思うのです。先発メーカーがフルにキャラクタライズしたようなもので、そういったものが薬局方の標準品に採用された場合に、オリジナルのものが2次になるという考え方をしている方もいらっしゃるし、あまりやってはいけないやり方ですが、オリジナルの先発メーカーが使っているもの、あるいはフルでキャラクタライズされたものに対して、フルキャラクタライゼーションではなくて、部分的な比較だけをして、それを2次と呼んでいる場合もあります。後者は、技術的に突き詰めていくと問題があります。

清原 確かに一つの項目だけやっていて、その試験用にそれだけでいいというような使い方をしているケースもあります。

檜山 局方の化学薬品の標準品は、主に赤外吸収スペクトルの同定原薬の定量と製剤の定量の三つの目的で使われています。そのため高精度の定量、結晶形の評価を含めたフルの評価が必要です。しかし製剤だけを対象にしている

業務の場合、原薬を標準品に代えて試験をするということは、ある程度許さないといけないのだと思います。

清原 本当は配布できるのがいいのですよね。ただ、先ほど言ったように、どういふことを担保しなければいけないかという問題点はあると思います。

司会 また標準品に関する議論が始まるので、当財団としても、これはきちっと対応しなくてはならない問題と思っています。

川西 こちらの財団からも参加していただけるようにお願いしていると思います。

もう1点、お話ししておいたほうがいいと思っているのは、こここのところPMDAが今の活動等々を含めて、国際展開に向けたロードマップなどを作られています。その中で、日本薬局方に言及されています。PMDAが全体方針の中で医薬品の品質管理に目を向けてくれたことについて、画期的なことと思っています。一般用医薬品及び後発医薬品等の領域に関するロードマップの中で、日本薬局方収載原案の作成及び医薬部外品原料規格原案作成業務の推進という言葉で、収載原案の作成の推進という小さな言葉ですが、こういうのを入れていただいたというのは非常にありがたいことです。さらに国際戦略の一端に日本薬局方のことが挙がっており、ありがたいことだと思っています。

とはいえ、日本薬局方自体は、PMDA以外のかかなり大勢の関係者の無償の協力により作られているし、そのリソースをうまく使うような形でこれから発展させていくことを考える必要があるのではないかと考えています。実行段階のときは関係者とよく検討して、今までの有用な資源はうまく使うようにしたほうがいいのではないかと考えています。

司会 私もある意味では画期的なことではないかと思いました。

今後の日本薬局方の新しい流れということでお話を聞いてきて、長い歴史がある日局ですが、いよいよ大きく変

わるのかなという雰囲気というか印象を持ちました。最後にひと言ずついただいて座談会を終わりにしたいと思います。

川西 日本薬局方、たかが薬局方ですが、日本の21世紀の医薬品の品質管理を説明するものというような形に変えていく方向をそろそろ考えたほうがいいのではないかと考えています。これはすぐにできるということではありませんけれども、それを考えて、それに添って改善していくことに関しては、関係者の一人として努力したいと思ひますし、関係各位にはくれぐれもよろしくお願ひしたいと思ひます。

清原 日局というのは日本の医薬品の一つの基準です。ですから、どういふものをもって医薬品にするのか、どういふ製造方法やどういふ管理をするのかというところをもう少し加えて、皆がそれを読むというか、皆の参考になるという言い方でもいいかもしれませんが、そういうものを目指していただければいいのではないかと。希望として述べさせていただきます。

檜山 薬局方にかけているリソースは、ほかのGMPのガイダンスや審査のガイドライン作りのリソースと比べて圧倒的に多く、また定式化されたルートで、今まで10年以上にわたってやってきました。それだけのリソースをすでにかけているものですから、基本方針、日本の医薬品はどうあるべきかというものを書く場所としてはほかにはないと思いますので、ぜひこれは皆様方の協力のもとに、いいものに変えていくべきだと考えております。よろしくお願ひいたします。

司会 3年前の座談会と比べても、取り巻く環境の大きな変化に伴って、日本薬局方の今後もかなり変わっていくようです。川西先生を中心に大きなイニシアチブを発揮され、日本薬局方の新しい地平線が見えてくるのではという希望を持たせてくれるようなお話を聞けたと思います。今日は各先生方、ありがとうございました。

<< 出席者紹介 >>

かわにし とおる
 川西 徹: 国立医薬品食品衛生研究所 所長
 1978年 東京大学大学院薬学系研究科修士課程修了(1986年薬学博士)
 1978年 国立衛生試験所安全性生物試験研究センター薬理部研究員
 1991年 同センター病理部室長
 1995年 同試験所生物薬品部室長
 2002年 国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部長
 2006年 国立医薬品食品衛生研究所薬品部長
 2011年 同研究所副所長
 2013年 現職

ひやま ゆきお
 檜山 行雄: 国立医薬品食品衛生研究所 客員研究員
 1979年 東京大学工学系研究科工業化学博士
 1979年 米国イリノイ大学化学教室研究員
 1983年 米国国立衛生研究所(NIH)研究員
 1987年 米国及び日本のアップジョン(ファルマシア)社 品質部門, 製剤開発部門
 2001年 国立公衆衛生院衛生薬学部室長
 2002年 国立医薬品食品衛生研究所薬品部室長
 2011年 国立医薬品食品衛生研究所を定年退職 客員研究員 現在に至る
 2012年 一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団 研修担当参事

きよはら たかお
 清原 孝雄: 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 専門委員
 1975年 東京大学薬学研究科博士課程修了, 薬学博士号取得.
 1975年 住友化学株式会社入社 その後医薬事業部が住友製薬株式会社として分社化)
 1984~1999年 愛媛バイオ工場に勤務
 1995年以来 業界代表として局方委員会及びICHの品質部門に参加
 2005年 住友製薬株式会社 退社
 2005年~2011年 医薬品医療機器総合機構に嘱託(GMPエキスパート)として勤務
 2011年 医薬品医療機器総合機構 専門委員の委嘱を受ける. 現任.

つだ しげき
 津田 重城: 一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団 専務理事
 1983年 北海道大学大学院薬学研究科修士課程修了
 1983年 厚生省入省
 1989年 経済協力開発機構(OECD)派遣
 1992年 厚生省薬務局安全課課長補佐
 2004年 医薬品医療機器総合機構品質管理部基準課長
 2007年 厚生労働省退職, 日本公定書協会学術・研修部長
 2009年 日本公定書協会常務理事
 2012年 現職



高速NIR分光器を活用した錠剤含量分析法

PATの可能性を探る

Rapid quantitative analysis of acetaminophen in tablets using a high-sensitive near infra-red spectrometer -Applicability for PAT

国立医薬品食品衛生研究所¹⁾, 横河電機株式会社²⁾, 東京都立産業技術研究センター³⁾, エーザイ株式会社⁴⁾

坂本知昭¹⁾, 村山広大²⁾, 藤巻康人³⁾, 小金井誠司³⁾,
北川雅博⁴⁾, 小宮山誠²⁾, 香取典子¹⁾, 合田幸広¹⁾

TOMOAKI SAKAMOTO¹⁾, KOUDAI MURAYAMA²⁾, YASUTO FUJIMAKI³⁾, SEIJI KOGANEI³⁾,
MASAHIRO KITAGAWA⁴⁾, MAKOTO KOMIYAMA²⁾, NORIKO KATORI¹⁾, YUKIHIRO GODA¹⁾

National Institute of Health Sciences¹⁾, Yokogawa Electric Co.²⁾,

Tokyo Metropolitan Industrial and Technology Research Institute³⁾, Eisai Co. Ltd.⁴⁾

緒言

近赤外 (NIR) 分光法は、日米EU医薬品規制調和国際会議 (ICH) Q8の概念の導入に伴い、プロセス解析工学 (PAT) による品質管理体制の運用における有望な分析法の1つとして製薬分野で注目されてきた。現在までに多くの適用性研究がなされ、また第十五改正日本薬局方第二追補から参考情報として、近赤外吸収スペクトル測定法が記載されている。

NIR分光法は多くの固形試料を迅速、非破壊で測定できるだけでなく、光学ファイバプローブを用いて分光器本体から離れた場所にある試料の遠隔測定が可能である。したがって、製薬分野では、工程管理を含めた製造および品質管理現場で、導入のしやすい分析法であり、品質規格・基準のためのオフラインでの分析法として利用されるばかりではなく、プロセス解析ツールの1つとしての応用研究が進められている¹⁻⁹⁾。特に錠剤などの固形製剤中の主薬成分の定量を製造プロセス中に行うことができれば、リリースのための定量試験や製剤試験の一部を効率化できる可能性があり、出荷までの期間の短縮や試験検査に係る人員の低減などにつながる事が期待される。しかしながら工程中で、より多くの錠剤を測定するためには、錠剤中の分析種に由来する分光情報を得るのに必要な透過NIR光について、高速でかつ少ない

積算回数でより高いシグナル/ノイズ (S/N) 比を得ることが可能な、高感度NIR分光検知システムが必要となる。

そこで筆者らは、高速高感度透過測定が可能な分散NIR分光器を用いた錠剤中の主薬成分の迅速定量への適用性を検討した。また、工程中に導入することを想定し、装置の導入適格性の評価に必要な項目ならびに定量分析の妥当性を客観的に評価するための分析バリデーションについて、日本薬局方ならびにICH Q2で提唱されている分析能パラメータに基づく評価を行った。また、倍音領域において比較的吸収バンドのオーバーラップが少ない第二倍音領域の吸収に着目し、主薬成分に由来する特徴的な吸収を用いた単回帰解析と多変量解析による解析アプローチを比較したので、本稿で紹介したい。

1. NIRで得られる情報

NIR領域で得られる吸収は、基準分子振動の中でも特に伸縮振動および変角振動の倍音や結合音である。したがって、主としてC-H、O-H、N-HなどのX-H部分に由来する倍音や結合音などの分光情報がスペクトルに反映されている。これらは分析種の化学構造を反映する分子振動情報として非常に有用である。しかしながら、これらの近赤外領域で観察される結合音および倍音は振動の非調和性により生じるものであり、非調和性は水素結合などの分子間相互作用の影響を強く受ける。すなわち、