

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23年度～25年度 総合研究報告書

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	1
香取 典子	
添付資料 1. 安定性モニタリング分科会による検討課題と参考情報	23
添付資料 2. 安定性モニタリング GMP 施行通知	35
添付資料 3. 安定性モニタリングにおける保存条件に関する考察	37
II 研究成果の刊行に関する一覧表	41
III 研究成果の刊行物・別刷	43

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)

総合研究報告書

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った。

H23年度は『製薬企業経営陣への品質システムに関する調査結果』、日本開催ICH教育研修会からのフィードバックを基に、国内外の調査、広報活動を行った。又、欧州及び米国で行われたQ10研修会について、主催した欧州EMA、米国FDAの担当者から聞き取り調査を行った。日本PDA製薬学会においては既存製品へのQbD適用事例が検討され、研究部門・薬事部門など他部門との連携が必須であることが示された。さらに、24年度後半にGMPの要件とされる見込みの定期の品質照査、安定性モニターなどを品質システムへの取り込みが新たな課題と認識された。

H24年度は前年度に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、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。

H25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、H23年度は高速透過測定が可能な近赤外分光器を用いて工程における錠剤の透過含量測定のための導入研究を行い、工程内での分光情報の評価の際の対照となる基準スペクトル取得用に作製した冶具により適確に基準スペクトルを得ることができた。また、分析法の適格性評価については、日本薬局方参考情報及びICH Q2A,B

で提唱される分析法バリデーション、及び日本薬局方参考情報近赤外吸収スペクトル測定法で規定される内容に従って評価のためのアプローチを検討した。医薬品のライフサイクルを構成する医薬品の開発段階及び実生産段階、流通段階の3ステージを想定し、各ステージにおける近赤外分光法の導入例に必要な評価項目の検討を行い、導入目的や分析のタイプに対応させる必要があると結論付けた。一方、近赤外分光法を用いて定性モデルや定量モデルを構築する際には、一般的に要求される分析法のバリデーションによる評価が困難な場合があることが考えられた。今年度は、主としてこれらの違いを抽出し、その検討結果を品質システムにおける分析技術導入における妥当性検証として用いることにより、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が達成できるものと考えた

H24年度は遠赤外／テラヘルツ領域の電磁波を用いて医薬品製造工程において起こり得る主薬成分の水和または脱水等の疑似結晶形転移現象の経時的解析を行った。工程における疑似結晶形転移現象は、溶出性など物性の変化を引き起こす可能性があり、製剤開発及び製造工程において重要な管理項目の1つである。本研究において、遠赤外／テラヘルツ領域の電磁波を用いることで工程中における主薬成分等の物性の変化に結びつく分子分光情報を得ることが可能であることが示された。

H25年度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・導入に関する研究はH24年度より開始し、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。まず、モデル錠剤を用い、実際に近赤外イメージングを用いて測定を行い、解析は外的基準を必要としない主成分分析(PCA)及び必要とするPLS2の2種類の多変量解析により行った。PCA及びPLS2それぞれを相互に活用することにより単独では得られない情報が得られ、より正確な分布特性評価が行えることを明らかとした。そしてこの結果を活用して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、継続的改善が進み、品質保証が高まると考えられた。

H25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。

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

研究協力者

品質システムに関する研究

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)

品質システムにおける新評価技術に関する研究

佐々木哲朗 静岡大学 木村寛子 静岡大学
西澤潤一 上智大学 藤巻康人 東京都立産業技術研究センター
小金井誠司 東京都立産業技術研究センター 田邊匡生 東北大学
Axel Zeitler ケンブリッジ大学 Philip F. Taday, テラビュー
Alessia Portieri, テラビュー Donald D. Arnone テラビュー
村山広大 横河電機株式会社 小宮山誠 横河電機株式会社
中山幸治 東和薬品株式会社研究開発本部 笹倉大督 スペクトリス株式会社
北川雅博 株式会社エーザイ

品質システムの実践・導入に関する研究

日本大学 深水啓朗 帝京平成大学 山本佳久

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することを目的とする。

A-1 品質システムに関する研究

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、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する。

又、高度な分析・解析技術を用いた評価技

術の採用に際して生じる品質保証上の問題も国際的議論を通じ、検討する。

A-2 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導入研究を行った。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。

A-3 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

B-1 品質システムに関する研究

初年度であるH23年度は『製薬企業経営陣

への品質システムに関する調査結果』、日本開催 ICH 教育研修会からのフィードバックを基に、国内外の調査、広報活動を行った。又、欧州及び米国で行われた Q10 研修会について、主催した欧州 EMA、米国 FDA の担当者から聞き取り調査を行った。

また、近年、高度な分析・解析技術が開発され、数百以上の試料数が可能となる含量均一性の評価が実用化された。試料数がこのように多くなる場合に対して、欧州行政当局との情報交換や、米国での学会に参加するなど調査を行い、品質システムにおける問題点を考察した。日本 PDA 製薬学会技術教育委員会の既存品への Quality by Design の適用検討事例から品質システムへ対する考慮点を抽出した。

さらに PIC/S の GMP ガイドラインを導入する場合の品質システムにおける問題点を考察した。

H24 年度は前年度に 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、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お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。又、国内外の調査、広報活動、欧州 EMA、米国 FDA の担当者から聞き取り調査を行った。

H25 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。

B-2 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、コーティング層や内部圧密度などの情報を非破壊で測定可能なテラヘルツパルスイメージングを用いたコーティング錠剤の品質解析に関する研究及び最も高段の適格性評価が必要な含量測定について、近赤外分光法を用いた工程内測定への導入研究を対象として研究を行った。

テラヘルツパルスイメージングを用いた錠剤コーティングの解析に関する研究では、10 w/w%の主要成分を含み、Hydroxypropyl methylcelluloseを主成分としたコーティング層をもつモデル錠剤を作製した。コーティング層については、コーティング工程開始後経時的に錠剤を採取し、異なる膜厚をもつモデルコート錠を得た。これらの錠剤について、テラヘルツパルスイメージング装置を用いて、錠剤表面から得られるテラヘルツパルス反射強度の分布とコーティング厚の分布を調べた。

近赤外分光器を用いたIn-line高速含量測定に関する研究では、高速透過測定を例とした工程内含量測定のためのNIR分光法の導入アプローチを検討した。更に、データ評価アプローチの妥当性の検証手段として現行の分

析法バリデーションにおける検証基準とNIR分析法の定量的応用において一般的に用いられている計量的方法並びに対照分析法との比較による予測的データ解析法とのギャップを検討し、これらの手法における脆弱性(品質評価における潜在的リスクの増大)を補完し、客観的な妥当性確認を行うために必要な背景データの選定を行った。

最終年度は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 μm 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 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。

B-3 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 16cm^{-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 $25 \times 25 \mu\text{m}$ 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

C-1 品質システムに関する研究

グローバルな医薬品品質システムの国内への取り組み

ICH 実施作業部会留意事項(Q-IWG Points to Consider)

6つの留意点の文書から医薬品品質システムに関する記載を注目した。

『管理戦略』には、より進んだ開発アプローチの採否に関わらず、GMP におけるバッチ出荷手順は守られねばならないとしている。『モデルの開発及び実施』には、モデルの検証手法に関して、リスクに基づいたモデルによる予測と対照法による予測の比較頻度、モデル更新の要因、モデルによって予測された規格外試験結果の取り扱い手順、定期的な評価及びモデルの再キャリブレーション手法についての文書が必要であるとしている。『プロセスバリデーション/継続的工程確認』には、「医薬品品質システム」は、製品ライフサイクルの段階ごとの連携を強化し、それによってプロセスバリデーションのライフサイクルアプローチを促進するものであるとしている。

QIWG の留意事項は『より進んだ開発手法』だけを対象としているという誤解があるが、多くの記載が開発手法に関わらず、多岐にわたる国際的な共通認識が示した有益な文書であることが分かる。

欧米で開催された ICHQ10 研修会

米国 FDA、欧州 EMA の協力で、ISPE・PDA 主催の ICHQ10 の研修会が 2011 年 10 月、11 月に米国、欧州で開催された。経営陣の責任、マネジメントレビュー、技術移転などのセッションが構成され具体的な事例が紹介された。又、製薬会社の社長による講演が行われた。

同様の研修会が、ICHの極の一つである日本において、アジア諸国からの参加も期待し、2012 年 11 月に計画されている。日本の行政・企業からの講演内容に注目したい。

日本PDA製薬学会技術教育委員会の既存品へのQbDの適用検討

日本PDA製薬学会技術教育委員会では既存製品(ICHQ8 ガイドラインに記載されている系統的な製剤開発が行われていないもの)について、製造工程データをもとに製品および製造工程に関するより高度な理解が得られないか検討を行った。

商用生産段階でサイエンスベース、リスクベースで継続的改善を実践するためには、研究開発組織から技術移転を受けて安定操業するだけの組織体制では困難であるとし、「プロセス改善などを担っている生産技術のような部署」の役割、技術力の強化の必要性を説いている。同時に、継続的改善(変更管理)を前提とする品質システムが必要であるとした。

PDA 主催 Q10 コンフェレンス(平成 24 年 11 月東京)

2012年に欧米で開催されたPDA主催(米国FDAと欧州EMAとの共催)のQ10会議を日本においても開催することとなり、筆者(檜山)は共同議長としてプログラム編成から参画した。編成したプログラムは、欧米開催のプログラムを骨格にしたものの、3日の日程を2日に短縮した。又、欧米開催においては、共通の演者(欧米出身者のみ)で講演を行ったが、日本開催においては日本企業関係者から3名、行政関係者から4名を入れ、日本特有な課題(例えば、医薬品品質システムとGQPとの関連)を取り入れた。さらに、開催に際して、米国FDAに加え、医薬品医療機器総合機構(PMDA)、日本製薬工業協会(JPMA)に協賛として入ってもらい広報活動などの協力を得た。

欧州医薬品庁(EMA)審査官会議(Quality

Working Party:QWP)オブザーバー参加

平成25年1月29日から1月31日ロンドン欧州医薬品庁のQWPにオブザーバー参加した。

Human drugだけでなく動物薬の審査の合同会議であるため、各国からの参加者は50名程度でEMAの事務局側からは担当議題により常に2-3名の参加があった。主な議題、教育セッションを以下にリストする。

1. 新有効成分に関する議論一何を新有効成分として承認すべきか、という議論。

2. ICHのリスクマネジメントプランのプロセスのDesign Space, Genotoxic impurityの変更管理に活用。

3. ブロックコポリマーミセルのReflection Paperの教育セッション。

4. ICH Q3Dのプレステップ2案について一記載の問題点。

5. プロセスバリデーションガイドライン分科会一申請資料作成のための文書を確認。Continued Process Verificationの代わりにOn-going Process Verificationという表現を採用することを確認。

6. GMP遵守宣言を動物薬申請においても求めるべきか。

7. 安定性試験に関するQuality by Designの提案が企業からあった。

ジェネリック医薬品開発企業への聞き取り

医薬品品質システムにおいて公的基準および医薬品の承認審査は大きな位置を占める。公的基準のひとつである日本薬局方の化学薬品各条の各条の記載内容の評価のため、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。

ジェネリック医薬品開発企業に対する聞き取り調査聞き取りに際しては事前論点および研究

者側のコメントを配布した。要望には薬局方への掲載時期、不純物、方針に係るものから、試験法記載の解釈、情報開示に関する要望・質問など技術的なものまで広範であった。表に現れる要望は様々ではあるが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」が浮かび上がる。現在の審議プロセスを顧みると、記載のすべてが要求事項と解釈することには合理性が無いがこれが理解されていない。この認識の違いを統一した上で企業、行政(GMP 査察担当、承認審査担当)の意見を反映させ、掲載内容決定プロセスの改善をし、運営を改善していくことが必要と考える。

試料数の多い場合の含量均一性(Large N)の保証にまつわる品質システムの課題

数百以上の試料数が可能となるになる近赤外スペクトル法を用いた含量均一性の評価が実用化されたため、基準の検討が技術的、統計的及び品質システムの観点で国際的に行われた。この中には消費者リスク生産者リスクに基づいた基準設定の必要性、基準の運営上の問題、企業内および行政内の管理の問題、すなわち品質システム上の問題が含まれた。

欧州 GMP ガイドラインにおける Q10 の要素の取り込み

2012年3月現在、欧州の GMP ガイドラインには、ICHQ10 の要点が盛り込まれる方向である。原則の項には製薬企業(承認ホルダー、製造販売業者と同義)は承認内容を守り、医薬品を製造(製造させる)しなければならないとし、GMP とリスクマネジメントを包含した医薬品品質システムの採用が重要であるとしている。

PICS の GMP ガイドラインの導入に関連し、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

であるとの提案がなされている。定期的品質照査および安定性モニターはマネジメントレビューには欠かせない項目であり、これら項目が GMP の要件とされていない日本では、品質システムの実質的な導入は困難と思われた。

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。

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 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 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。[添付資料 1、2]

製造販売承認申請時に求められる製品の安定性は、もちろん市販後にも求められるものであるが、現行の GMP 施行通知では市販後の安定性モニタリングは要求されていない。そのため、製品及び原薬について、定められた保存条件下でその有効期間に変化しやすい項目がその規格内にあることを実際にモニターすることが必要である。「安定性モニタリング」の議論に際して問題とされたのは、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。この条件を達成するためには相応の施設設備が必要であり、現在広く認められている室温下(0～30℃)でのなりゆき保存は PIC/S では容認されない。これに関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ための検討を行い、外挿法について案を提出した。

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。[添付資料 3]

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も適用され、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。

C-2 品質システムにおける新評価技術に関する研究

テラヘルツパルスイメージング技術の導入研究

モデルコート錠の解析では、刻印部分を除く錠剤中央部で相対強度28～30の強い反射強度が、外周部では相対強度20～21程度の低い反射強度であることが観察され、膜厚は錠剤外周において、中央部より薄くなることが明らかとなった。また、刻印部分は照射光が異常散乱を起こすために適切に膜厚を測ることは困難であった。反射パルス波の時間領域測定結果から、刻印を除く曲面部分では、コーティング皮膜の厚みは38 μm ～50 μm の範囲であ

ることがわかった。

一方、錠剤側面帯(Central Band)のテラヘルツパルス波の反射強度の分布はエッジ部分の反射強度が小さく、中央になるに従って反射強度が大きくなる傾向が見られた。

帯の中央部分のコーティング皮膜の厚み(計算値)は37 μm ～47 μm の範囲であった。

コーティング層検出初期の錠剤の錠剤表面からのテラヘルツパルス波の平均反射強度は25.7 \pm 2.1であり、工程終了時の錠剤から得られた平均反射強度(26.8 \pm 2.4)と比較すると、有意な差は認められなかった。また、本コーティング工程では、工程開始後30分(65分の工程)までは、当該装置の検出限界以下の膜厚であることが明らかとなった。

In-line高速透過NIR測定条件及び基準透過スペクトルの設定

ラボ用装置とIn-lineプロセス解析用装置のでは、導入目的に応じてスペックが限定されるなどの違いはあるが、試料導入部を除いてその本質は基本的に同じと考えて差し支えない。即ち、試料が確実に保持されない環境では光路が変動する可能性があり、このことが測定で得る透過分光情報に影響を与えることが懸念される。このため、将来的に実施する分析法バリデーションを適切に実施することが困難となることも考えられた。そこで、本研究ではIn-line測定の運用において、基準となる透過分光スペクトルを設定することが、発生し得る分光情報の変動要因を判断するための背景データになるものと考え、基準透過NIRスペクトルを得るための治具を製作した。

十分なシグナルノイズ比が得られた積算回数(平均化回数)10回における同一モデル錠剤の30回繰り返し測定から得た原スペクトルについて、ピークとして識別できる吸収の最大値

における吸光度の相対標準偏差(RSD: %)を基準変動値とした。得られた基準変動値は0.23%であったが、同一のモデル錠剤を固定したまま繰り返し測定を行っており、この変動は分光器がもつ固有の吸光度の変動であると解釈した。また、測定範囲において比較的強い吸収(乳糖C-H第二倍音由来)における吸光度の平均値を“合意された標準値(真値)”として、スペクトル前処理及びモデル工程測定(治具なし)におけるスペクトル情報に対する基準とした。基準スペクトルの吸光度(正規化後)の平均値(標準値(合意された真値))は1.299であり、モデル工程(治具なし)で得たスペクトルの吸光度(正規化処理後)は1.084~1.211の範囲を示した。モデル工程から得られた当該吸収における吸光度の標準値からの差は-0.2149~-0.0883の範囲を示し、差の平均値の90%信頼区間は-0.162~-0.130の範囲であった。これらの差は、モデル工程において測定された透過NIRスペクトルの吸光度が通常示す標準値からの差であり、分析法バリデーションで評価の対象となる真度に相当するとみなすことができる。ただし、例えばHPLCによる定量法における分析法バリデーションにおける真度のように、測定値の偏りとしての評価ではなく、工程内測定において得られるスペクトル情報の本質を理解するために有用な背景データとしての役割を果たすものと考えられた。

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 cm^{-1} 及び 1661 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 cm^{-1} 付近の吸収強度は減少し、 1661 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 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 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 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。

C-3 品質システムの実践・導入に関する研究

クラリスロマイシン 200mg 錠の先発品に含まれる主薬及び添加剤について、それぞれの市販試薬を入手し、その近赤外スペクトルを測定した。クラリスロマイシンについては製造元が異なる2種類の試薬が入手できたのでそれぞれを測定したところ、スペクトルのピーク位置はほぼ同じであったが吸収強度が異なっており、純度や粒子径などの何らかの物理化学的性質が異なることが原因と考えられた。ステアリン酸マグネシウムについては3種類の試薬を入手して測定したところ、和光純薬の試薬一級のススペクトルが他の2種類と大きく異なっていた。ステアリン酸マグネシウムは原料によって

パルミチン酸との混合比、結晶形、水和の違いなどの品質の幅が大きいことが知られており、それが原因と考えられた。近赤外イメージング測定において外的基準が必要な方法で解析する場合、今回示したクラリスロマイシンやステアリン酸マグネシウムなどのように入手先によりスペクトルが異なり、正確な解析ができない可能性が示された。

PCAによる解析では、第1主成分は主にクラリスロマイシンに関する分布情報を示していると推測された。第2主成分は化学情報ではなく、錠剤内空隙による断面作製時の凹凸の形成若しくは密度の違いからなる吸光度の強度を反映しているものと考えられた。第3主成分は何らかの添加剤由来の情報、第4主成分がクラリスロマイシン由来の情報を示していると考えられた。第5主成分は和光・製造専用及びシグマ製品ステアリン酸マグネシウムと類似するピークが見られたためステアリン酸マグネシウムに由来する情報が含まれており、ステアリン酸マグネシウムはこれらと同様の原料を使っていると推測された。

PLS2による解析では、クラリスロマイシンは和光製またはLKT製の2種類のクラリスロマイシンスペクトルを外的基準として解析を行ったが、LKT製が製造に使われている原料に近いと推察された。またステアリン酸マグネシウムはPCA解析より和光の製造用ステアリン酸マグネシウムに近い原料が使われていると推察されたため、最終的にそれらを外的基準として用いた。解析結果から、クラリスロマイシンのPLSイメージ図と分布が似ているPCA第4成分はクラリスロマイシン自体の分布を示し、第3成分はそれ以外の何らかの添加物の分布を示していることを支持する結果となった。ステアリン酸マグネシウムとコーンスターチのイメージはクラリスロマイシンのスコアが低い部分が高く

PCA 第4主成分と対照的なイメージを示した。この結果も PCA で行った第4成分はクラリスロマイシンの分布を示して第3成分はそれ以外の添加物を示している結果を支持していた。

PCA 及び PLS 解析を行うことにより、クラリスロマイシン、ステアリン酸マグネシウムとコーンスターチに関しては情報が得られたが、他の4成分は PCA では主成分として情報が現れず、また PLS でもスコアも低く特徴のある結果は得られなかった。カルボキシメチルセルロースナトリウムは添加される量がそもそも少ないため、ケイ酸は近赤外領域に吸収を持たないため検出されなかったと考える。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、造粒の際に水に溶けて一様に分散し、検出感度以下となったと考えられる。

PCA のローディングプロットからは第1主成分及び第4主成分についてクラリスロマイシンに関連する情報と推測されたが、PLS より第4主成分がクラリスロマイシンの情報を示すと考えられた。第1主成分は、含有成分が凝集を起こしておらず混合性が良好であればイメージ図中の多くのピクセルは含量の高いクラリスロマイシンを主としてわずかに添加剤が混ざった混合スペクトルとなることから、含量の高いクラリスロマイシンとわずかに添加剤の情報が混ざったクラリスロマイシンに類似した情報が抽出されたと推測された。言い換えると、第1主成分はクラリスロマイシンとしての純粋な情報ではなく、均一性の良い個所、いわゆる混合性の良さを示していたと言える。

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 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 はクロスポビドン、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 はクロスポビドン、後発品 B、C、D は先発品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

D-1 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。

規制あるいはガイドラインによる明確化の必要性としては、欧州 GMP ガイドラインへの Q10 の要素の取り込み、及び我が国における PICSGMP ガイドラインの導入において共通に取り上げられる、原則的な概念であるもの、例えばリスクマネジメントを基礎とした製品品質の定期的モニターは推奨事項としてするだけでは不十分で要件化の必要があろう

ジェネリック医薬品開発企業に対する薬局

方に関する聞き取り調査では、表に現れる要望は様々ではあるが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。問題解決策としてジェネリック医薬品企業および承認審査担当などユーザー側の意見を聞くための方策として、例えば薬局方の作成委員に加わるなどの工夫が必要と思われる。

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。

D-2 品質システムにおける新評価技術に関する研究

テラヘルツパルスイメージング技術の導入研究

本研究では、コーティング皮膜形成における経時的変化、ならびにイメージングと遅延反射波との関連性を検討した。コーティング皮膜の形成初期は工程開始後30分で刻印の周囲から検知され始めた。電場記録から算出した皮膜の厚みでは、搭載するレーザのパルス間隔における検出限界付近であるために、皮膜形

成初期の薄い段階では正確な厚みの算出が困難となる可能性が考えられた。また、錠剤両面及び側帯面の皮膜量の分布から、エッジ部分の方が中央部分と比べて皮膜形成量(皮膜の厚み)が少ないことが観察されたが、これはコーティング工程において、エッジ部分がコーター内で錠剤が回転する際に周囲の錠剤に接触する確率が高いために皮膜形成量が少ないものと推察した。このような錠剤の幾何学的影響によるコーティング皮膜の品質特性について今後の検討課題としたい。

錠剤の高速In-line透過含量測定のためのNIR分光器の導入アプローチ

工程内に導入する分光器から得られる分光情報を的確に把握し、工程管理の運用中に発生し得る想定外の外的因子によるスペクトルの品質変化を適切に検知・判断するためにも、基準スペクトルの設定が有用であるものと思われた。基準透過スペクトルは全透過光によるスペクトルを採用するべきであり、そのためには、一般的に治具を用いる必要があるが、治具の適用による基準透過スペクトルの設定アプローチを示すことが出来たと考えられた。現行の分析法バリデーションに準じたIn-line NIR透過含量測定法における具体的評価アプローチについて引き続き検討したい。

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

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が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。

D-3 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の解析は多くの場合外的基準を必要とするPLSを用いることが多い。しかし外的基準として用いたサンプルが製造に使用された物と同一のスペクトルを持たないケース、特に今回示したステアリン酸マグネシウムや結合剤に使われるポリマーなどは、入手先の違い等により原料の特性、そしてスペクトルが大きく変わる可能性があるため、長期間にわたり継続的に測定・解析を行う場合は原料の特性の変動に注意が必要と考えられた。

一方、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。しかし、今回のように第1主成分が混合性の良さのような品質特性を示すことを明らかにできれば、第1成分を比較することによりある程度の品質特性の評価が可能であると考えられる。また、PCAを行うことにより、含有成分の構成が推定され、その結果PLSのような外的基準を必要とする解析に活用できるという利点もある。

以上のように、外的基準の要不要で解析における得られる結果が大きく変わるが、2種類の方法による解析結果を相互に活用することにより、より正確な評価が行えることが明らかとなった。そしてこれらを活用して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。

H24 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 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が見て取れた。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 μm 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、均一性の良い箇所、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

E-1 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、PDA 主催 Q10 コンフェレンス、欧州医薬品庁(EMA) 審査官会議、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、さらに米国薬学会への参加を果たし、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。

E-2 品質システムにおける新評価技術に関する研究

遠赤外/テラヘルツ領域の電磁波を用いて医薬品製造工程において起こり得る主薬成分

の水和または脱水等の疑似結晶形転移現象の経時的解析を行った。工程における疑似結晶形転移現象は、溶出性など物性の変化を引き起こす可能性があり、製剤開発及び製造工程において重要な管理項目の 1 つである。本研究において、遠赤外/テラヘルツ領域の電磁波を用いることで工程中における主薬成分等の物性の変化に結びつく分子分光情報を得ることが可能であることが示された。

特に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、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。

E-3 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によるクラリスロマイシン錠についての測定を行い、2種の異なる解析方法、すなわち外的基準の不要な PCA 及び外的基準の必要な PLS2 により、含有成分の分布特性解析を行った。PCA の特徴として各主成分が必ずしも含有される化合物に対応して示されないことから、含有する化合物個々の分布イメージを表現することは難しかったが、錠剤中の成分及び分布の特性情報がある程度得られることがわかった。そしてその結果を基に PLS2 によって個々の成分を解析することができた。PCA 及び PLS2 それぞれの方法による解析結果を相互に活用することにより単独