

	個別医薬品		事業者
平成17年 3月31日 以前	製造承認 品質・有効 性・安全性	品目追加 許可 GMP	製造業許可 構造設備基準 GMP
平成17年 4月1日 以降	製造販売承認 品質・有効性・安全性 GMP		製造業許可 構造設備基準 GMP
		製造販売 業許可 GVP GQP	

図1 承認・許可に関する制度変更

を公表している¹⁾。即ち、PMDAは2005～2013年度の8年間に36か国504製造所を調査し、そのうちアジア地域の調査件数が43%（主要国の製造所数：中国98，韓国58，インド34）を占めたことを報告している。さらに医療用後発医薬品に関する地域別、分野別にGMP調査品目統計を公表しており、総品目数が1,238品目に達し、そのうち75%が原薬であり、その63%がアジア地域で生産された原薬であったことを明らかにしている。

後発品原薬を中心にアジア地域に日本企業の医薬品サプライチェーンが伸長していることは、別途厚生労働省の調査結果からも確認できる。厚生労働省は、後発医薬品（ジェネリック医薬品）の使用促進に取り組んでいるところであるが、その事業の一環として、平成24年度に「ジェネリック医薬品の信頼性向上のための評価基準等に関する調査検討事業」を実施した。その事業では、武藤正樹教授（国際医療福祉総合研究所所長）を座長とする検討委員会が日本ジェネリック協会加盟製薬企業や後発医薬品の薬価収載実績のある製造販売業者等にアンケート調査を実施し、「後発医薬品の原薬調達状況に関する調査結果」を公表している²⁾。そのアンケートの取りまとめによると、後発医薬品の生産では、すべての工程を国内で製造する原薬を使用するものが全体の38%であるのに対して、輸入した原薬をそのまま使用するものが購入金額ベースで46%と全体の半分近くを占めること、そのまま使用する輸入原薬の調達先としては、購入金額ベースでは韓国、中国、次いで、スペイン、イタリア、ハンガリー、インド

などが続いており、その韓国、中国およびインドを合わせたシェアは購入金額ベースで約5割を占めること、さらに粗製品または最終品を輸入し国内精製または加工して用いる場合には、金額は輸入原薬をそのまま使用する場合の20%弱ではあるものの、インド、韓国、中国のシェアが購入金額ベースで合わせて80%を占めることなどの現状が明らかにされている。後発品原薬の調達先を海外に求めることは医薬品製造コストの引き下げに有効であるが、一方で安定供給の点で懸念があり、欠品のリスクに対応しなければいけないことが本報告書から窺える。

サプライチェーンが延長し、複雑化することによるより深刻なリスクは、不良医薬品が医療現場に流入することである。幸いにして我が国では起きていないが、海外では死亡事例が報告されている。添加物に起因する事例ではあるが、2006年パナマでグリセリンと偽って輸入されたジエチレングリコールによる咳止めシロップ剤による死亡事故が生じた。さらに、2007～2008年には米国バクスター社等のヘパリン製剤を投与された患者にアレルギーや死亡事故が生じており（死者は約100名に及ぶと言われている）、同時期にドイツにおいてもヘパリン製剤に起因すると思われるアレルギーが報告されている。我が国では、予防的措置として国内メーカー3社がヘパリン製剤を自主回収するなどの措置が行われた。原因究明が行われ、その原因は意図的に混入された過硫酸化コンドロイチン硫酸によることが明らかとなった。問題となったヘパリンは中国の粗ヘパリンから生産され、欧州や米国に流通されたものである

と言われている。このヘパリンの事例は大手製薬会社を含む事故だけに、我が国においても常に不良医薬品によるリスクが存在することの教訓となった事件である³⁾。

我が国ではこれらの事件に関しては日本薬局方が対応した。日本薬局方は大臣告示であり、局方で示された基準は法的拘束力を有する（一定の経過措置の後には基準に合致しない医薬品は販売することができない）ため、緊急にリスク対応をする必要があるときは局方基準の改正が有効な手段となり得る。先に述べたジエチレングリコールとヘパリンの事例に関しては、局方の一部改正という手段がとられ、局方各条が迅速に改正された。即ち、2008年2月には医薬品各条グリセリンが一部改正され、純度試験にジエチレングリコールの試験が追加、さらに同年7月には医薬品各条ヘパリンナトリウムおよびヘパリンカルシウムに純度試験として過硫酸化コンドロイチン硫酸が追加された。意図的な混入物・不純物（工程由来不純物や分解物でなく）を純度試験に記載することに関しては、局方の科学的な立場から議論がなされたところであるが、リスク対応の立場から、局方各条に純度試験として位置付けることが適切と判断されたのである。

4. PIC/S

もはや世界のどの国も一国で世界各地に展開されている医薬品サプライチェーンの監視を継続していくことは困難である。GMP 査察情報を各極が共有する体制整備が必須であり、その枠組みとして1995年に The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme（医薬品査察協定および医薬品査察協同スキーム：PIC/S）が設立され、2014年5月現在、44当局（40か国）が加盟している。PIC/Sの使命は次のように要約されている：「PIC/S' mission is "to lead the international development, implementation and maintenance of harmonised Good Manufacturing Practice (GMP) standards and quality systems of inspectorates in the field of medicinal products."」。即ち、医薬品分野において、国際GMP基準と査察に関する品質システムを作成、実行し、さらに維持する活動を国際的に主導することである。

PIC/Sは査察当局間の非公式な協力の枠組みであ

り、当初は欧州が主体であった。現在は、先進諸国の多くが加盟し、アジア地域からは、台湾、シンガポール、マレーシア、インドネシアが既に参画している。さらに、2011年1月には世界各地に多数のGMP 査察官を派遣し、独自に医薬品品質に関して監視活動を推進していたFDAがついにPIC/Sに参加を果たし、事実上PIC/SのGMP基準が国際標準となっている。

日本もGMP 査察体制を整備し、2012年に加盟申請した。PIC/S当局により我が国のGMP体制に関して書面評価、実地調査（原薬2013年4月、製剤2013年9月）がなされ、2014年5月15、16日ローマで開催された総会で、45番目のメンバーとして加盟が承認された。我が国ではGMP調査権を47の都道府県が保有するため、加盟に際して、47の調査当局およびPMDAが統一したシステムで、PIC/S基準に従ったGMP調査を実施しうることを示すための体制の整備が必要となった。新たなGMP施行通知の発出およびGMP事例集の改訂、都道府県のGMP査察の品質システムの整備、GMP査察官の教育、都道府県の連絡協調体制の構築、GMP取去サンプルを試験検査する公的試験検査機関（都道府県の衛生研究所、国立医薬品食品衛生研究所、国立感染症研究所）の整備等の一連の作業を実施した¹⁾。

5. 薬局方の国際調和

円滑なサプライチェーンの確保には国際的な整合性のある、局方を整備することが重要である。科学的合理性に乏しい独自の基準は、徒に出荷時の試験を増加させ、コストアップの要因となるとともに、円滑な医薬品の流通を阻害する。一方、他極に比べ脆弱な規制の部分があれば、不良な医薬品が混入するリスクを増大させかねない。

局方の国際調和を図る組織としては1990年に Pharmacopoeia Discussion Group（日米欧三薬局方検討会議、PDG）が設立され、局方の一般試験法や各条の調和活動を続けている。まわり持ちで半年に1回 face to face の会議を開催し、開催国が議長を務める。直近は2013年11月東京で会議が開催された。その会議報告として、三薬局方による調和活動の対象とされている試験法と医薬品添加物各条は、それぞれ合計35項目と62項目に上っており、今回の会議の結果、試験法については、累計28項目、

医薬品添加物については、累計 45 項目が調和に至ったことが報告されている⁴⁾。

6. お わ り に

2005 年の薬事法の改正により、我が国の製造販売に関する薬事承認は欧米と同様の「市場に最終的に医薬品を供給する企業が責任を負う」制度へと変更されるとともに、生産設備を有せずとも、薬事承認が取得できることとなった。その結果、全面委受託を含めたような多様なビジネスモデルが可能となり、企業活動の自由度が増加したと言える。一方、医薬品のサプライチェーンは海外にまで及ぶものとなり、特に後発品分野ではアジア地域への依存が著しい。このような状況に対応して、我が国は GMP の国際調和組織である PIC/S への加盟が承認され、他国と協力して、世界にまたがるサプライチェーン監視にあたらうとしている。さらに日本薬局方も米
国薬局方や欧州薬局方とともに局方調和に貢献し、

医薬品の円滑かつ安全な製造と流通に努めている。医薬品品質リスクを一定レベルに保ちつつ、製薬企業の多様な活動を保証することが求められており、我が国も各地域の規制当局や国際機関との連携を一層強化することが必要である。

引 用 文 献

- 1) PMDA 品質管理部, GMP 適合性調査等に関する指導と PIC/S 加盟に向けた活動について, <http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/iyaku/file/gmpgqp-slide20131114.pdf>
- 2) 厚生労働省医政局経済課, 委託事業平成 24 年度ジェネリック医薬品の信頼性向上のための評価基準等に関する調査検討事業一報告書, http://www.mhlw.go.jp/bunya/iryoku/kouhatu-iyaku/dl/h24-02_1.pdf
- 3) 川崎ナナ, ヘパリン不純物問題とその対応, *ファルマシア*, 44, 1167-1171 (2008).
- 4) PDG プレスリリース (翻訳版) 日米欧三薬局方検討会議の成果—2013 年 11 月 5・6 日東京会合開催—, http://www.pmda.go.jp/kyokuhou/pdf/jpdata/pdg_press_release_jp.pdf

特集 (日本薬局方)

化学薬品の局方収載の現状と課題

Current Situations and Challenges of Official Monographs on Chemical Drugs

奥田 晴宏*, 檜山 行雄

Haruhiro OKUDA and Yukio HIYAMA

Abstract

The purpose of monographs is to publish the specifications as official standards so as to assure quality of drugs marketed in Japan. Monographs of chemical drugs are prepared by JP expert committee based on the innovator's specification (test procedures and acceptance criteria) and supporting data. Although generic drugs are approved after confirmation of equivalency between generic and innovators drugs, test methods described in draft monographs are occasionally not applicable to generic drugs. Feasibility of draft monographs is confirmed by public comment procedures, and specification and testing methods are modified if needed. The preparation process of monographs on chemical drugs, that is to say, is a process in which specifications specific to innovators' drugs are universalized so as to be applicable to all of the drugs marketed in Japan. Test procedures requiring adverse reagents as well as special reagents and apparatuses are modified through the process. Recent ICH guidelines Q8-Q11 encourage pharmaceutical companies to develop new drugs on a QbD basis, emphasizing scientific approach of pharmaceutical development and establishment of quality control strategy, where control of starting materials, reagents and intermediates as well as in-process control are recommended. Requests for publication of drugs developed by the new approach are predicted within several years. It is probably not only difficult but also inappropriate to adopt the conventional JP approach to the critical quality attributes assured by methods other than final product testing. In order to resolve the problem derived from discrepancy between the role of JP and the QbD approach, the following two issues should be addressed; 1) to recognize the importance on complementary relationship between the role of review process on generic drugs and that of JP and to strengthen the relation, 2) to construct additional frameworks being able to incorporate new concepts such as real time release testing and process analytical technology in JP.

抄 録

各条の目的は規格を公的基準として公開し、わが国で流通する医薬品の品質を保証することである。化学薬品各条は先発医薬品の規格に実績値をもとに作成される。後発医薬品は先発医薬品と同等であることを確認して承認されるが、先発医薬品の試験方法が適用できないことが稀ではない。原案の実施可能性はパブリックコメントの手続きを経て確認し、必要があれば原案を修正する。各条の作成過程は、

国立医薬品食品衛生研究所

〒158-8501 東京都世田谷区上用賀1-18-1

*連絡先著者

言い換えると、新薬に固有の規格をわが国で流通している全ての医薬品に普遍化する過程であるといえる。有害試験や特殊な試験や装置を使用する試験はこの過程を経て除外される。最近のICHガイドライン Q8-11は製薬会社に QbD の方法論による製剤開発を奨励しており、科学的な製剤開発と品質管理戦略の確立が強調されている。品質管理戦略では、出発物質、原材料、中間製品の管理、工程内管理が奨励されている。数年以内にこの新しい方法で開発された医薬品の収載要望が予想される。最終製品の試験以外の方法によって保証されている重要品質特性に従来の日局の方法論を適用することはおそらく困難であるだけでなく適当でないであろう。日局の役割と QbD 方法論のかい離から発生する問題を解決するためには、次の2点が必要である：1) 後発医薬品承認審査プロセスと JP の役割に関する相補的な関係の重要性を認識し、関係を強化すること、2) リアルタイムリリース試験やプロセス解析工学のような新しい概念を取り込むためのフレームワークを構築すること。

Key words: monographs, chemical drugs, specification, QbD, generic drugs

はじめに

日本薬局方は、学問・技術の進歩と医療需要に応じて、我が国の医薬品の品質を適正に確保するために必要な規格・基準及び標準的試験法等を示す公的な規範書であると位置づけられている。薬事行政、製薬企業、医療、薬学研究、薬学教育などに携わる多くの医薬品関係者の知識と経験を結集して作成されたものであり、それぞれの場で関係者に広く活用されることが期待されている。化学薬品各条の目的の第一はわが国で流通する医薬品の規格を設定・公開し、医療に必要な医薬品全般の品質を適正に確保することである。一方、一部の産業界の関係者を除き、化学薬品の各条がどのような経緯を経て作成され、どのように運用されているか、他極の局方と比べてどのような特徴があるか、等に関して十分に知られていないと思われる。本総説では、それらの点に関して解説するとともに、局方各条の課題を抽出し、解決すべき方策を検討する。

I 化学薬品各条の現状

医薬品各条は生薬総則に規定される生薬等の各条とそれ以外の各条から構成されている。生薬等以外の各条には化学薬品（化学合成医薬品および高度に精製された天然物等）、抗生物質等、添加物、生物薬品などが含まれる、それぞれの専門原

案審議委員会で審議される。化学薬品に分類される医薬品が最も多い。

I-1 各条記載内容

表1に医薬品各条に記載される項目を示す。原則として、13)-21)が出荷試験項目となり、この基準に適合しないと、局方医薬品とはならない。ただし、医薬品各条の規定中、性状の項及び製剤に関する貯法の項の保存条件は参考に供したもので、適否の判定基準を示すものではない。

I-2 化学薬品各条の作成過程

1) 新規収載品目の選定

新規収載に当たっては以下の①-④の観点から優先的に新規収載すべき品目が検討され、改正のたびに70-80品目程度の医薬品が新規収載される。；①医療上汎用性があり、かつ必要性が高いと考えられる医薬品（対象患者が多く、医療現場で広く用いられている医薬品等）、②優先審査がなされた画期的な医薬品、③代替薬が無い医薬品（希少疾病用医薬品等）、④米国薬局方（USP）や欧州薬局方（EP）等に収載され、国際的に広く使用されている医薬品

日局改正のスケジュールに合わせて新規収載候補品目に関して企業から要望を受けるとともに、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）が新規収載候補品目を選定し提案している。企業の要

表1 医薬品各条の記載項目

項目	原薬	製剤
1) 日本名	○	○
2) 英名	○	○
3) ラテン名（生薬関係品目についてのみ記載する）	△	△
4) 日本名別名	△	△
5) 構造式	○	×
6) 分子式及び分子量（組成式及び式量）	○	×
7) 化学名	○	×
8) ケミカルアブストラクトサービス登録番号	○	×
9) 基原	△	△
10) 成分の含量規定	○	○
11) 表示規定	△	△
12) 製法	×	○
13) 性状	○	△
14) 確認試験	○	○
15) 示性値	△	△
16) 純度試験	○	△
17) 乾燥減量，強熱減量又は水分	○	△
18) 強熱残分，灰分又は酸不溶性灰分	△	×
19) 製剤試験	×	△
20) その他の特殊性能試験	△	△
21) 定量法又は成分の含量	○	○
22) 貯法	○	○
23) 有効期限	△	△
24) その他	△	△

(注) ○印は原則として記載する項目，△印は必要に応じて記載する項目，×印は原則として記載する必要がない項目を示す

望品目には再審査終了直後（予定）品目が多く、医療上汎用されている医薬品や国際的に汎用されている長い実績のある医薬品が候補として挙がっていないケースがあるからである。両プロセスによる新規収載候補品目案は、まず局方原案審議委員会で収載の妥当性を審議し、パブリックコメントを経て決定される。

有効性及び安全性が確認された医薬品を収載するという観点から、かつては、日局収載時までには再審査が終了した医薬品を収載していたが、再審査が終了していない場合にあっては「製造販売後調査及び評価が終了し、有効性および安全性に問題がない旨の文書」が提出されていれば収載される¹⁾。いち早く新しい品目の収載を可能にする体制に変更したといえる。

2) 各条作成過程

図1に化学薬品各条作成の手順を示す。通例最短でも1年半を要するかなり複雑なプロセスである。①から⑤はPMDAと原案審議委員会の作業、⑥以降は厚生労働省が実施する作業であり、2回のパブリックコメントの機会を設けている²⁾。

① PMDA 内に設置された事務局の原案作成依頼を受けて、原案作成会社（先発会社）は原案を事務局に提出、②事務局による原案事前整備（追

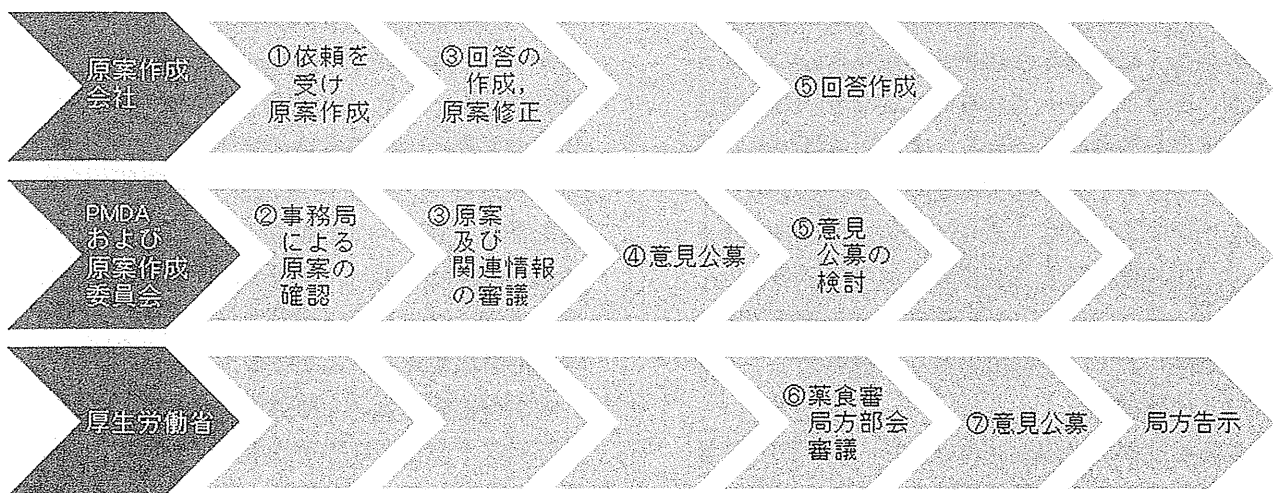


図1 局方作成プロセス

加情報提出と原案修正), ③原案審議委員会審議: 原案及び関連情報(バリデーションデータ等)の審議と原案作成会社への追加情報及び原案修正依頼(回答了承となるまで審議継続), ④PMDAによる原案に対する意見公募, ⑤原案審議委員会による提出意見の審議(原案作成会社への問い合わせを含む)。すでに市場に供給されている後発医薬品が提示された試験方法では異なった結果を与えた事例などが収集され, 試験法を修正するなどの解決が図られる。⑥PMDAから厚生労働省に提出された原案の薬食審局方部会による審議, ⑦厚生労働省による意見公募, ⑧日本薬局方告示

3) 化学薬品原案審議委員会の審議

新薬の審査と異なり, 局方ではわが国で実施可能な標準的な規格及び試験法の設定が求められている。言い換えると, 原案審議とは, 先発会社の製品に特化された規格及び試験方法を公的, 普遍的な規格及び試験方法に変換する作業である。試験項目(組み合わせも含む), 試験方法, 規格値の妥当性について今日の科学水準から見直される。一般試験法に記載されていない試験法は原則として採用されない(わが国での実施可能性を重視)。

原案審議の過程では承認を得ている先発会社の提案(即ち承認規格)が重要視されるが, 特殊な装置や入手困難な試薬・標準物質を用いる試験や海外の局方に準拠した試験などは見直しの対象となる。クロロホルム等の有害試薬を用いた試験法は, 可能な限り修正される。また, 承認時は製造実績が少ないために許容限度の大きい規格値を採用したケースなども, その後の製造実績等を踏まえて, 規格値の見直しが求められることがある。

以下, 局方で原則として設定される確認試験, 純度試験, および定量法に関して解説する。

3)-1 確認試験

原薬及び製剤の確認試験は, 日・米・欧の三極の規制当局による新薬承認審査の基準を国際的に統一するための規制調和国際会議である ICH の

Q6A「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」で述べられている方針で設定される(なお, ICH ガイドラインは, PMDA の ICH に関する HP: http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html で閲覧可能である)。少なくとも2種以上の確認試験が設定され, そのうち1つは, 存在すると考えられる非常に類似した構造をもつ化合物同士を識別できるようなものである必要がある。原薬の場合には, 特異的に確認できる試験法として, 赤外吸収スペクトル法(IR試験法)が通常採用されるとともに, もう一つの方法として紫外可視吸収スペクトル法が採用されるケースが多い。さらに, 塩の場合には対塩に関する確認試験が求められる。

日局は, 赤外吸収スペクトル試験設定に付随して, 標準品が設定されない場合であっても, 参照スペクトルを必ず設定している。USP や EP は, 参照スペクトルを設定せずに標準品を設定している。日局のこの方針は, 標準品が設定されないことがあるため, 直接スペクトルの比較ができないケースはあるが, 入手の困難を伴うことがある標準品なしに簡便, 低コストで確認試験が可能となるメリットもある。

赤外吸収スペクトルは, 化学構造とともに結晶構造を反映することから, IR試験法による確認とは, 化学構造と結晶形を同定することが目的となる。結晶形は安定性や溶解性に影響を与えることから, 医薬品製造に当たっては管理すべき重要項目である。一方, 日局16改正では結晶形特許を有する医薬品の収載要望を受け, 各条を審議することとなった。特許対象となっている結晶形原薬を標準品あるいはそのIR参照スペクトルをIR試験法に採用すると, 実質的には他の結晶形を有する原薬は局方基準に適合しないこととなり, 市場から排除されることとなる。

原案審議委員会は, 物質特許が失効した後も結晶形特許が存在する医薬品原薬について, 収載の可否を検討した。その結果, 結晶多形は溶出性や安定性等に影響するものの, 一旦溶解してしまえ

ば、結晶多形による品質上の違いはなく、同一の生物活性が期待されるはずである。従って、原薬間で異なる結晶形であっても同等以上の製剤が製造できる場合は局方への収載は可能であると結論した。ただし、異なる水和物および溶媒和に起因する結晶多形（疑似結晶多形）は別品目として取り扱われることから、この検討の対象外である。

結晶形特許を有する原薬の IR 試験法に関しては、スペクトルに差を認めるときは適切な方法で再結晶し、IR 試験を行うこととして、結晶形を変換して測定することを可能とした。結晶多形が存在しても、結晶形特許を原案作成会社が保持していない場合には、この限りではない。製造会社は自社で定めた特定の結晶形の原薬を恒常的に製造する必要があり、そのために自社の原薬の結晶形の一貫性を保証可能な（自社の結晶形を社内標準物質に設定するなど）試験方法を設定する必要がある。

3)-2 純度試験（類縁物質）

原薬の規格で最も時間をかけて審議している試験である。原則として、ICH が作成したガイドライン Q3A「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」に準拠し、審議している。TLC を用いた試験が設定されているような承認の古い品目の場合、ICH 準拠規格にするよう照会が提出される場合がある。

典型的には、個別規格設定不純物、その他の不純物（0.1% 以下）、不純物総量が規格に設定される。ただし、ICHQ3A とは異なり、個々の不純物が 0.1% 以下で設定されている場合には、不純物総量の設定が免除されている。米国薬局方（USP）や欧州薬局方（EP）と最も異なる点は、日局では個別規格設定不純物であっても、類縁物質の名称は特定されず、有効成分との相対保持比を用いて、試験方法が設定されている点である。通常不純物標準品は設定されず、HPLC 試験に際して規定されるシステム適合性のうちシステムの性能は、原薬の直近の存在する不純物との分離度でなく、理論段数とシンメトリー係数で規定されることが

通例である。なお、安全性の観点から特に必要な場合は、その類縁物質だけを別項目として、物質が特定され、規格が設定される。

残留溶媒の取り扱い

化学合成医薬品である原薬は製造工程で有機溶媒を使用し、最終原薬に持ち込まれ残存するケースが多く、特に残存する有機溶媒の種類は最終精製工程で使用する溶媒より決定される。残留溶媒は患者にとって利益はないので、ICHQ3C で、その残留溶媒のヒト健康へのリスクに応じて許容量が厳しく規制されている。日本薬局方は日局15第2 追補から、有機溶媒を製造工程で使用している原薬に関しては、残留溶媒を規制することとし、その際に一律に残留する溶媒の種類と量を規定するのではなく、「別に規定する」とし、医薬品ごとの個別承認で規制することとした。第16改正では計73品目に残留溶媒が「別に規定する」として設定された。

3)-3 定 量

定量は、原案作成会社の製造の実測値（製造のバラつきも含む）および安定性を評価して決定される。標準品を設定したうえで、HPLC 法による定量あるいは滴定法で定量されることが多い。HPLC 法による定量は、特異性に富むものの、精度が滴定法より劣る。原薬の定量規格は、精度を考慮して HPLC 法の場合には 98.0-102.0%、滴定法では 99.0-101.0% のレンジで設定されることが多い。一方、製剤の場合は原薬に比べて製造工程でのバラつきが大きいことから、多くのケースで 95.0-105.0% かそれ以上の許容幅で設定される。

II EP および USP の取り組み

EP の製法依存的問題に対する取り組み並びに USP の各条に関する興味深い提案に関して紹介する。なお、津田・田邊らが 2013 年に欧米局方の取り組みを解説しており、参照いただきたい³⁾。

EP では、原薬中の不純物管理は ICHQ3A に準拠して実施され、不純物が構造式及び化学名とともに収載されている。EU 地域において、一定限

度以上の新たな不純物新しい後発品原薬が承認された場合、あるいは製法変更により一定限度以上の新たな不純物が生成した場合、当該原薬の各条に反映される新たな不純物を追加する制度を整え、製法依存的な不純物の存在に対応している (EP 8.0 Chapter 5.10 Control of impurities in substances for pharmaceutical use; New impurities above the specified limit の項参照)。

USP は、分析担当者が試験操作手順を選択する柔軟性を許容しうる performance-based monographs という概念を提案している⁴⁾。例えば HPLC による定量試験では、従来の標準品の代わりに、CRM (certified reference material) を供給するとともに、許容基準は設定するが試験方法に関しては、試験の性能 (真度, 精度, 特異性, 直線性等) を規定するのみに留め、試験従事者の裁量の余地を大幅に拡大する提案であり、今後の動向に興味を持たれる。

III 課 題

III-1 局方各条と薬事法

各条記載内容と薬事法との関係を理解しておくことは重要である。

薬事法第56条は、「日本薬局方に収められている医薬品であって、その性状又は品質が日本薬局方で定める基準に適合しないものは販売し、授与し、又は販売若しくは授与の目的で製造し、輸入し、貯蔵し、若しくは陳列してはならない」としており、局方収載された医薬品は基準に合わない場合、製造・販売が禁じられている。従って、新たに局方に規格が収載された医薬品は、すでに承認を得て流通している医薬品であっても、一定の経過措置の後、製造販売が禁止される。局方の告示と同時に発出される課長通知で「局長通知第●の● (別紙●) に示す新規収載品目については、平成●●年●月●日までは、なお従前の例によることができるものとされているが、同日以降は、日本薬局方に収められていない医薬品として、製造販売又は販売することは認められないので、遅

滞なく次の手続きを行わせること。」として、局方記載の基準に適合させることを求めている。

III-2 各条における試験方法の記載

局方各条における試験方法の記載のレベル (詳細の程度) は各条担当の委員として常に悩むところである。各条の記載に基づいて試験を担当するものにとって、もう少し丁寧な記載がほしいと思われるケースも多々あると思う。例えば、前処理方法の詳細、攪拌時間など、記述があったほうが、実施者にとって試験が容易と思われるかもしれない。

現在の記載を採用している理由は、局方各条は先発会社の規格基準を基に作成されていることによる。従って、その試験方法は先発会社の製造方法及び処方にも最も適した方法として開発される。後発薬は先発医薬品と品質的に同一・同等であることが必要であり、先発医薬品の規格基準を満たすように設計される。しかしながら、製造方法や処方は、各会社の所有する技術や特許等によって当然異なり、必ずしも先発医薬品にとって最適であった試験方法がそれ以外の医薬品にとって最適とは限らない。

このことから、局方試験法の操作方法の記述は、各社における調整の余地を残すため、各工場の試験室に備えられている試験手順書のような詳細な記述でなく、操作手順や必須なパラメータを中心に記載される。

通則13条には、「日本薬局方に規定する試験法に代わる方法で、それが規定の方法以上の真度及び精度がある場合は、その方法を用いることができる。ただし、その結果について疑いのある場合は、規定の方法で最終の判定を行う。」との規定があり、日局の記載と異なる試験方法、試験手順であっても、実施を可能としている。従って、各条試験法を修正することも可能であるが、現実的には局方の手順を修正することは好まれない。

先発医薬品と異なる添加物の影響を受けて、そのまま局方試験法を適用すると、結果が異なる場

合もあり得る。例えば製剤の有効成分の確認や定量に汎用される UV 試験は、有効成分によっては pH や供雑物の影響を受けやすい場合があり、添加物の違いにより異なった結果を与えることがあり得る。この様に処方や製造方法の違いの影響を受けて、各条の試験方法が修正なしでは適用不可能な場合は、対策がより複雑となる。解決策の一つは、その試験方法を「別に規定するとして」、医薬品ごとの承認事項とすることである。溶出性の様に規格基準値そのものが異なる医薬品が既に流通している場合などは、この方式が採用される。前述した残留溶媒に関しても日局15第2改正から、「別に規定する」とされた。他の方策は局方には先発医薬品の試験方法を記載し、加えて承認審査の過程で異なる試験法を承認する方法、あるいは修正が軽微な場合には、各企業の GMP の範囲で修正を認めるとする方策である。試験項目そのものを削除する方法は、規格基準を公開するという観点からは可能な限り避けるべきであろう。GMP 上の運用で解決することは、各都道府県の GMP 査察の見解が企業の見解と異なった時に、生産に支障が生じる懸念がある。

審査と局方とは相補的であり、局方でカバーしきれない個々医薬品の試験方法は、現時点では承認審査の過程で解決を図らざるを得ないものと考え（現在、製法依存的な問題に関して局方がどのように将来的に対応すべきか、検討されている）。なお、生物学的な試験法に関しては、通則14条では特別に「試験の本質に影響のない限り試験方法の細部については変更することができる」としている。また液体クロマトグラフィーの試験条件に関しては、一般試験法「液体クロマトグラフィー」で、「医薬品各条の試験条件のうち、カラムの内径及び長さ、充てん剤の粒径、…中略…、移動相の流量並びに反応時間及び化学反応槽温度は、システム適合性の規定に適合する範囲内で一部変更することができる。」として各試験者の裁量を認めている。

Ⅲ-3 品質保証と局方各条

上記「化学薬品原案審議委員会の審議」で局方各条審議と新薬審査の違いに関して若干述べた。ICH Q6A では、「規格は、製品の品質ならびに恒常性を確保するために用いられる原薬や製剤を管理するための方策の一つである。」と規定し、この他にも、規格を設定する際の基礎とすべき開発段階における徹底的な製品特性の解析、GMP の遵守（例えば、適切な施設、バリデートされた製造工程、バリデートされた試験方法、原料の試験、工程内試験、安定性試験など）が、製品品質を確保するための要素として存在することを述べている。規格は製品品質を保証するための要素（重要ではあるが）の一つであるとの立場から、規格の各項目を選択する目的は、原薬及び製剤の特性を遍く示すことよりも、それらの品質が適切なことを確認するためであることをこのガイドラインは謳っている。したがって、新薬の承認審査では、最終製品の出荷試験のかわりに、上流における工程管理試験を規格と位置づけて、品質を保証することも可能である。

一方で、局方の場合は、複数の（場合によっては数十の）製造販売会社で製造販売され、管理方法も各社ごとに異なる可能性もある医薬品を対象とするため、現状の局方のフレームワークでは、「工程内試験」や「バリデートされた製造工程」による品質保証を各条に取り込むことはしばしば困難で、自ずと網羅的な品質規格の設定にならざるを得ない。

日局通則第12条は「製造工程のバリデーション及び適切な工程管理と品質管理の試験検査に関する記録により、その品質が日本薬局方に適合することが恒常的に保証される場合には、出荷時の検査などにおいて、必要に応じて各条の規格の一部について試験を省略できる。」として、医薬品各条に設定した試験であっても、スキップ試験のように、ロット毎に実施する必要がないことを明らかにしている（「適合することを恒常的に保証」できているかという判断を含むため、運用は現実

的には容易ではない)。

21世紀に入った直後 ICH の品質専門家は、「科学とリスク管理に基づく医薬品のライフサイクル(開発から市販後)全般に適用可能な調和された品質システム」の確立を目指すというビジョンを掲げ、一連のガイドライン(ICH Q8-11)を作成した。そこでは、製薬会社の品質システムの強化と新しい科学に基づく体系的な医薬品開発を促進し、品質リスクマネジメントを利用した重要品質特性(CQA)や重要工程への集中的研究開発による、総合的な品質管理戦略の必要性を明らかにした。この新たな品質管理戦略では、出発物質、原材料、中間製品の管理、工程内管理、最終製品の出荷試験を組み合わせ、総合的にCQAを保証するべきであることが強調されている。この新しい方法論(QbDアプローチ)で開発された医薬品では、最終製品の品質試験は、重要ではあるが品質管理の一要素と考えられており、品質管理に関して日局の現行の在り方からはみ出している部分が多い。表2に現在の局方への期待事項とICHの新しいビジョンに関してまとめた。

最終製品の試験以外の方法によって保証されているCQAに従来の日局の方法論を適用することはおそらく困難であるだけでなく適当でないであろう。日局の役割とQbD方法論のかい離から発生する問題を解決するためには、次の2点が必要である:1)後発医薬品承認審査プロセスとJPの役割に関する相補的な関係の重要性を認識し、関係を強化すること、2)リアルタイムリリース試験やプロセス解析工学のような新しい概念を取り込むためのフレームワークを構築すること。

数年後には、新しいガイドラインに沿って開発

された医薬品が局方収載される可能性があり、対応が急がれる。

製剤均一性試験

工程あるいは処方依存的な事項に関する化学薬品の審査部門と連携した取り組んだ事例を示す。含量均一性試験は、局方国際調和のプロセスで検討され、「硬カプセル、素錠又はフィルムコーティング錠で、有効成分含量が25mg以上で、かつ製剤中の有効成分の割合が質量比で25%以上のもの。ただし、有効成分を含まない部分(コーティング部、カプセル殻など)を除いて計算する。」とされ、比較的高含量の製剤に対しては含量均一性でなく、質量偏差試験の設定が許容できるとした。一方、我が国では、原案作成要領で品質への懸念から「1錠、1カプセル等の1投与単位中の有効成分量が200mg以上であり、かつ製剤中の有効成分の割合が質量比で70%以上である場合には、質量偏差試験を設定することができる」として、高含量製剤のみに質量偏差試験の適用を認めてきた。製剤均一性は処方や製造工程の頑健性によって異なり、一律に25mg、25%ルールを適用すべきではなく、質量偏差試験の一律適用は製造プロセスの影響を受ける懸念が小さい200mg、75%以上の製造に限定すべきであると判断されてきたからである。有効成分含量が25mg以上で、かつ製剤中の有効成分の割合が質量比で25%以上のものに対しても、質量偏差試験を許容すべきであるとの要望を受けて、製造工程の適切性の判断は個別に審査過程で実施することとして、25mg、25%以上の製剤に関しては質量偏差試験、含量均一性試験のいずれかを選択することが可能とする方向で検討中である。ただし、含量均一性試験を

表2 局方と新たなICHの品質保証に関する方針

局方に従来要請されている事項	ICHの新しい品質保証に関する方針
公的監視の手段	企業の品質システムの強化と自発的な品質保証
標準化	企業毎の品質管理戦略
普及した技術の使用	最新の科学技術の導入
最終製品の出荷試験による品質管理	研究開発と製造工程管理の重視

実施する場合の試験方法は従来と同様、局方に規定する。

おわりに

販売額の大きい医薬品では、再審査期間が終了すると、十を優に超える後発医薬品が申請され、承認を受けて市場化される。一旦これらの医薬品が局方に収載されると、先発・後発医薬品を問わず、各条の規定（試験方法ならびに規格値・許容基準）を満たすことが要求される。一方、医薬品各条は原則的には先発医薬品の規格および試験方法ならびに実測値をもとに作成される。後発医薬品は先発医薬品と同等であることを確認して承認されるが、工程依存的あるいは処方依存的な要素の影響を受け、先発医薬品の試験方法が適用できない場合がある頻度で存在する。原案作成に際して、パブリックコメントを求め、試験方法の実施可能性を確認し、必要があれば原案を修正する。

現在の各条の記載は長い歴史があり、汎用的な試験方法であるために、比較的低コストで多くの事業所で実施することができるという長所を有す

る。一方、新薬開発においては、体系的科学的医薬品開発（QbD 開発）が推進され、製造工程開発も含めた総合的品質管理戦略の確立が求められている。今後開発される新薬の規格設定は、従来よりも変化に富むものとなることが予想される。数年後にはこれらの新医薬品が局方収載の対象となるため、各条作成に際しては、審査との連携強化も含め、新医薬品の円滑な各条設定の体制整備を急ぐ必要がある。

文 献

- 1) 審査管理課, 東西合同説明会 (平成24年12月).
- 2) 新田晃子. 最近の原案審議の話題 - 第16改正第一追補収載に向けて. *Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science*. 2012; 43: 1033-1040.
- 3) 津田重城, 田邊豊重. 最近の欧米薬局方の動向等について. *Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science*. 2013; 44: 921-930.
- 4) Abernethy DR, Koch WF, Hauck WW and Cecilia TL. Performance-based Monographs. *Pharmacopeial Forum*. 2009; 35: 765-771.

日本薬局方における品質試験と製造工程管理：
プロセス解析工学（PAT）と新たな品質パラダイム
Quality Tests and Manufacturing Process Control
in the Japanese Pharmacopoeia:
Process Analytical Technology (PAT)
and New Paradigm of Pharmaceutical Quality

香取 典子, 坂本 知昭, 小出 達夫

Noriko KATORI, Tomoaki SAKAMOTO and Tatsuo KOIDE

特集 (日本薬局方)

日本薬局方における品質試験と製造工程管理： プロセス解析工学 (PAT) と新たな品質パラダイム

Quality Tests and Manufacturing Process Control in the Japanese Pharmacopoeia: Process Analytical Technology (PAT) and New Paradigm of Pharmaceutical Quality

香取 典子*, 坂本 知昭, 小出 達夫

Noriko KATORI, Tomoaki SAKAMOTO and Tatsuo KOIDE

Abstract

The basic quality concept in Pharmacopoeias has been "Quality by Test", a quality assurance with the test standard. However, recently, the new concept in quality assurance for pharmaceuticals called QbD (Quality by Design) is widely used. QbD is a systematic approach based on scientific principles. New analytical technologies such as Near Infrared Spectroscopy (NIR), terahertz and Raman spectroscopy enable to measure a lot of products rapidly without destroying products in manufacturing process. In this article, we introduce these new technologies for Process analytical technology (PAT) and indicate situation that Pharmacopoeias facing with the need to incorporate a more advanced concept such as QbD also the way of quality assurance.

抄 録

薬局方が基本概念としてきた試験規格による品質確保 (quality by tests) に代わり、新たな品質確保のコンセプトとして QbD (quality by design) と呼ばれる概念が広く医薬品規制の場に取り入れられてきている。近赤外 (NIR)、テラヘルツ、ラマン分光法のような最新の分析技術により、工程中においてリアルタイムで多数の製品が迅速かつ非破壊で分析されるようになってきている。ここでは、Process analytical technology (PAT) に用いられる最新の分析技術を紹介すると共に、各国薬局方が品質確保のあり方について QbD のようなより進んだ概念を取り込む必要性に迫られてきていることを述べる。

Key words: ICH Q8, PAT, NIR, terahertz, Raman spectroscopy, QbD, real time release testing

国立医薬品食品衛生研究所薬品部
〒158-8501 東京都世田谷区上用賀1-18-1
* 連絡先著者

はじめに

日本薬局方 (JP) の試験規格は長らく我が国における医薬品の品質確保の土台であったし、また現在においてもその重要性は変わらない。しかし、医薬品を実際に製造する工場での品質確保は、薬局方に記載されているような、最終製品に対する出荷試験だけでは十分とは言えなくなってきた。すなわち、GMPでカバーされる製造工程内の工程管理がきちんとなされない限り、出荷時の試験だけでは医薬品の品質確保は難しいということである。

新薬の申請に関わる交際調和の場である ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) の 2003 年 ブラッセル会議において、FDA の提案による「リスク管理と科学を取り入れた、製品ライフサイクル全体に適用可能な調和された品質システム」というトピックが採用され、現在 Q カルテット (Q8, 9, 10, 11) と呼ばれる新しい品質のパラダイムに基づくガイドライン群が作成される契機となった。

新しい品質のパラダイムとは QbD (quality by design) と呼ばれるもので、最初に Q8 ガイドラインにおいて提示された。それまでの quality by tests と呼ばれる方法が、主に最終製品を試験することにより医薬品の品質を担保していたのに比べ、製造時の品質管理に重きを置き、さらにデザインスペース (DS)、プロセス解析工学 (PAT; Process analytical technology) などの新しい概念、技術を取り入れて、経験より科学を重視した品質確保の方法によるものである。さらには、リスクに応じた対応を基本とする、Q9 ガイドラインの示すリスク管理と管理戦略が、適切で負担の少ない品質確保を推奨している。近年、こういった新しい手法に基づく医薬品申請が増えつつあり、従来の quality by tests を基本概念とする薬局方も、医薬品品質確保の概念として、こういっ

た新しいパラダイムへの対応が求められている。

1. 薬局方における PAT と製造管理、 含量均一性試験

こういった新しい概念に一早く対応したのがヨーロッパ薬局方 (EP) である。PAT による工程内管理での結果を最終製品の出荷試験と同等と見なすことによって、RTRT (real time release testing) が可能になる。近赤外 (NIR) 分光法のような非破壊的測定法は、多量のサンプルをリアルタイムで測定することができる。その結果、小さいサンプルサイズで試験を行う従来のロット出荷試験に比べ、PAT では推定精度が高いサンプルサイズの多い試験によって確実に品質の悪いロットを排除することが可能となるが、今までの薬局方に準じた出荷試験の判定基準 (図 1) をそのまま用いると、通常に比べ試験が厳しくなりすぎるなどの問題が生じることが指摘されてきた。このような事態に対応するため、EP は現行の製剤均一性試験法 (JP と同じ国際調和規格) の代替法として、Alternate1 または Alternate 2 の 2 種の試験規格を提示し、RTRT においてサンプルサイズが膨大になるケースに対応した¹⁾。Alternate 1 は JP16 の製剤均一性試験法と同じ計量試験 (判定値) と計数試験 (c2: 表示量 ± 25.0% の outlier の個数) の組合せであり、Alternate 2 は限度値の異なる 2 種の計数試験 (c1: 15% を超える偏差の outlier の個数, c2 の規定: 25% を超える偏差の outlier の個数) の組合せである (表 1)。

JP16 6.02 製剤均一性試験法

判定基準

計量試験 (parametric):

$$\text{判定値} = |M - \bar{X}| + ks$$

$$\text{判定係数: } k = 2.4 \text{ (n=10)}$$

$$k = 2.0 \text{ (n=30)}$$

計数試験 (nonparametric):

$$c2 \text{ (許容個数)} = 0 \text{ (}\pm 25\%, n=30\text{)}$$

実数定数	
M	含量の基準値 (100.0%)
X	表示量に対する%で表した個々の含量の平均
n	試料数 (試験した試料の全個数)
k	判定係数
s	標準偏差

図 1 日本薬局方の製剤均一性試験法における判定基準

表1 Acceptance constants and numbers for the Uniformity of Dosage Unit Tests by EP

Sample size (n)	Alternative 1		Alternative 2	
	Acceptance constant (k)	C2 ($\pm 25.0\%$)	C1 ($\pm 15.0\%$)	C2 ($\pm 25.0\%$)
≥ 50	-	-	-	-
≥ 75	-	-	-	-
≥ 100	2.15	0	3	0
≥ 150	2.19	0	4	0
≥ 200	2.21	1	6	1
≥ 300	2.23	2	8	2
≥ 500	2.25	4	13	4
≥ 1000	2.27	8	25	8
≥ 2000	2.29	18	47	18
≥ 5000	2.30	47	112	47
≥ 10000	2.31	94	217	94

EPが新しい製剤均一性試験規格を提案する以前に、米国製薬工業会（PhRMA）が製剤均一性試験法の代替法、「Large-N」法²⁾を提案している。この方法は表示量から15%を超える偏差の製剤が規定の数（c1）以下なら適合するという、1段階の計数試験である。しかし含量が15%を超える outlier の規定のみで、25%を超える含量の偏りの大きい outlier に対する規定が無く、ロットの含量が正規分布しない場合の対応が取られていない。前述のEPの試験規格は、25%を超える outlier の規定があり、より頑健性が高いと言える。日本では厚生労働科学研究「医薬品のライフサイクルを通じた品質確保と改善に関する研究」の報告書でEPのRTRT規格の優位性が述べられている³⁾。

米国食品医薬品局（FDA）は許容限界（tolerance limit）を理論的背景とした parametric two-sided tolerance interval（PTSTI）と parametric two one-sided tolerance intervals（PTOSTI）を製剤均一性試験法の判定基準として提案⁴⁾した。PTSITは両側許容限界規格と考えられる判定基準で、統計的にはリスクを数値計算で求めることが出来ないため、シミュレーションで計算し、判定に用いる係数Kを定めている。一方、PTOSTI

は日本薬局方の計量試験と基本的には同じ理論を背景にしているが、日本からの提案規格である判定基準は合格率5%の消費者危険レベルの coverage が約80%と設定しているが、FDAのPTOSTIはもっと coverage の設定を高くしているため、判定に用いる係数Kが調和UDU試験法より厳しくなっている。すなわち、調和UDU試験法の1回目10個における $k=2.4$ 、2回目30個における $k=2.0$ が、FDAの提案では1回目 $k=3.12$ 、2回目 $k=2.16$ と、現行の製剤均一性試験法に比較し相当厳しくなっており、このコンセプトをそのままPATに応用することは、その根拠の妥当性も含めて、生産者に受け入れられるかどうか危ぶまれる。米国薬局方（USP）はPATへの対応も含めて幾つかの考察を行っている⁵⁾。今後、薬局方の国際調和においてRTRT等の新しい品質コンセプトへの対応を提案する見込みである。

日本薬局方では従来の試験規格では対応が難しいケースについて今後の方策を検討するため「製法問題に関する小委員会」を2013年2月より立ち上げた。この委員会では製法の異なる製品を収載する場合のルールを定めると共に、日本薬局方の試験規格（出荷試験）と工程管理について概念・役割の整理を行い、医薬品申請とGMP査察との関係性をも踏まえ、医薬品規制における日本薬局方の位置づけを明確にすることが目的とされている。PATやRTRT等における試験規格についても何らかの対応が取られることが期待される。

2. 近赤外分光法とPAT

近赤外光は、可視光と赤外光の間であって、通例、750～2500nm（13333～4000 cm^{-1} ）の波長（波数）範囲の光を指す。近赤外（NIR）分光法は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。現在までに主に水分量、主薬含量、含量均一性の測定などについて多くの適用研究がなされ、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」が収載さ

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、光学ファイバースコープ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。従って、製薬分野では、工程管理を含めた製造及び品質管理現場で、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⁶⁻¹⁵⁾。

PAT として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低減などにつながることを期待される。アセトアミノフェンを主薬成分 (10 w/w%) とするモデル錠剤を調製し、In-line 測定 (PAT 適用) への可能性について検討を行った例について¹⁶⁾、モデル錠剤処方成分のうち、主薬成分のほかに含量の高い乳糖一水和物及びコーンスターチの各標準物質から得た NIR スペクトルを図2に示した。得られたスペクトルをデータ解析して濃度などの値に変換するためには検量モ

デルを構築する必要がある。添加剤など共存する物質の量が主薬成分の濃度に対して相関 (共線性) が無い場合は特定の波長を用いて単回帰解析が可能だが、複数の原料が混合されて製造されている製剤の NIR 吸収ピークは、通常は種々の官能基由来のピークが複雑に重なりあったブロードなピークとなるため、目的とする成分に特異的なバンドを抽出する過程で、多変量解析手法を利用する。中でも、錠剤中の主薬含量測定法のように定量を目的とする検量モデルを構築する場合は、PLS (部分最小二乗法) が主に用いられる¹⁷⁾。さらに、解析を行う前にスムージング、正規化や二次微分処理などをスペクトルデータに施し、環境に影響されにくいより頑健なデータを得ることが重要である¹⁸⁾。また、実験計画法 (DoE; design of experiments) を用いて、検量モデル作成に必要な錠剤数が多くなり過ぎないように工夫することも奨められる。

医薬品の出荷試験に用いるためには、ICH Q2 及び日本薬局方等で提唱される分析法バリデーションに準じた分析能パラメータの評価、すなわち特異性、真度、精度 (併行精度)、直線性 (範

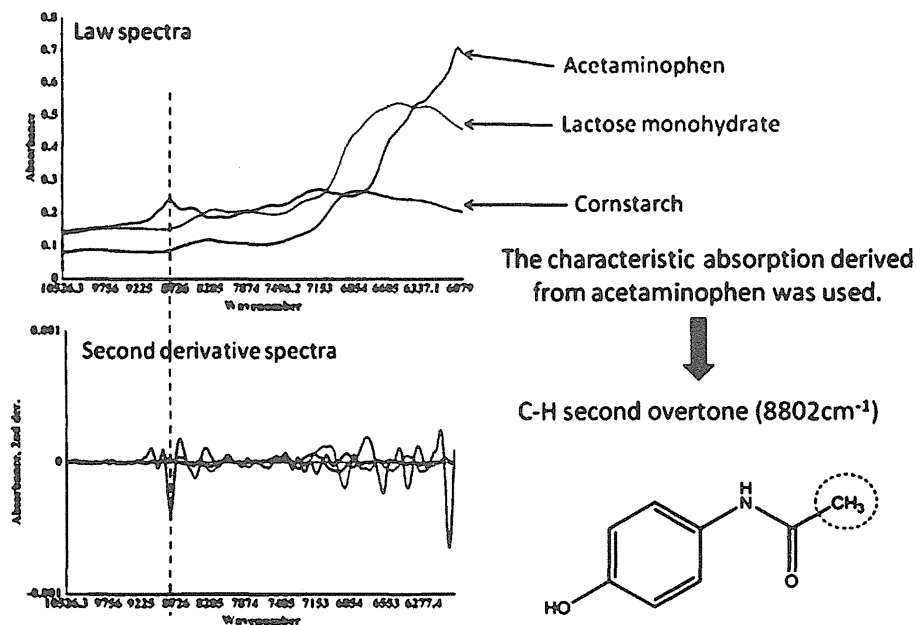


図2 各標準物質から得た透過 NIR スペクトル

図)を評価の対象としたバリデーションが必要である¹⁹⁾。しかし、検量モデルを用いた定量法では、モデルが適切かどうかを常日頃メンテナンスによって確認し、モデルを改訂しつつ分析の質を維持して行かなくてはならない。従って、薬局方におけるシステム適合性試験の他に、キャリブレーション、バリデーション及び再バリデーションと言った項目が、分析法を規定する際に必要となってくる。

3. 遠赤外/テラヘルツ分光法とPAT

遠赤外/テラヘルツ波は、光波と電波の間に位置し、両者の性質を併せ持つ魅力的な電磁波領域である。この領域の波長は現時点で3 mm~30 μm (100GHz~10THz または約 3.3cm^{-1} ~約 333.3cm^{-1})と定義されている。この領域については、赤外の長波長側(光波側)及びマイクロ波の短波長側(電波側)から研究が進められていたが、“テラヘルツギャップ”と呼ばれるエネルギーが低下する領域であることから、長年、“未踏の光”として、その実用的用途は限定されていた。しかし、近年では、半導体ならびに超電導技術の進歩など光エレクトロニクスの新技術の出現により、“未踏の光”の領域も実用化されつつある。製薬分野においては、従来から遠赤外分光法としてその名は知られていたが、赤外(中赤外)分光法ならびにNIR分光法と比べてあまり活用されてこなかった。最近では、“テラヘルツ”の名称が浸透し、製薬分野でも活用され始めている。ここでは、遠赤外/テラヘルツ分光法に関する製薬分野での活用例と展望について解説する。

遠赤外/テラヘルツ波の光源として、高圧水銀ランプ(遠赤外分光)やレーザーなどが用いられることが多い。その他には、ジャイロトロンやシンクロトロン放射などがある。高圧水銀ランプを光源とする場合には、ビームスプリッターの選択にもよるが、中赤外領域から連続した広範囲な分光情報の取得が可能である。一方、レーザーを光源とする場合には、レーザー及び半導体の種類により得

られる帯域が異なることがあるので、分光計測を行う場合には注意を要する。発振原理・検出方法の違いにより、大きくテラヘルツ時間領域分光法(terahertz time domain spectroscopy: THz-TDS)及びテラヘルツ連続波分光法(terahertz continuous wave: THz-CW)に分けることができる。

THz-TDSでは、超短パルスによるテラヘルツ波の時間応答(テラヘルツ波形)を記録し、そのフーリエ変換スペクトルを得る。試料に固有の複素屈折率から、試料に特徴的なフーリエ変換スペクトルが得られる。また、層をもつ試料などでは、各層のインターフェイスからの反射パルス波を検知することで、層の厚みなどを算出することもできる(図3)。一方、THz-CWの場合では、時間分解測定はできないが、THz-TDSと比べて周波数分解能が高く、一般に高感度であるとされる。また二つの赤外レーザー光の差周波数(ビート周波数)によって、光学結晶中の格子振動を励起してテラヘルツ波を発生させる差周波法などにより広帯域での測定が可能である。その他として、テラヘルツ帯に相当するラマン散乱光(低波数ラマン散乱)を得る分光法もあるが、通例、テラヘルツ分光法には含まれない。

遠赤外/テラヘルツ波はある種のプラスチックや医薬品に用いられるほとんどの有機化合物などの多くの材料に対して半透過的であり、医薬品製造工程において非破壊測定への適用が期待されている。特にTDSでは、時間領域測定の特長を活かしたコーティング錠の膜厚測定や錠剤内部の構

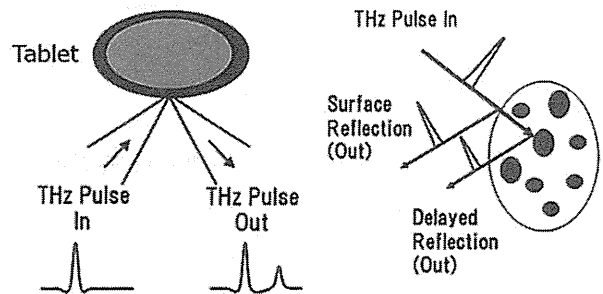


図3 コーティング層並びに内部異物(密度の変化)に起因するエコー・反射

成分の圧密度の傾向を調べることができる。さらに全身適用経皮吸収 (TDDS) 製剤²⁰⁾など特殊な処方をもつ製剤などにおいて基剤中に含まれる結晶性成分の検知などへの応用も可能である。これは有機材料への高浸透性と時間分解から得られる物理的情報を用いたものであるが、コーティングなどの品質評価やコーティング工程管理への適用においては有用な情報をもたらすものと期待される。

図4にフィルムコーティングが施された複数の市販錠剤のTHzパルスイメージを示した。この図は4つの市販製剤について、錠剤表面からのTHz反射強度 (各錠剤左側) 及び深さ0.26mmにおける錠剤横断面からのTHz反射強度の分布を示している。THz波が医薬品成分の内部深くに浸透する性質を利用した時間領域分光により、非破壊で錠剤内部の物理情報を可視的に観察することも可能である²¹⁾。装置によっては3Dイメージングを得ることもできる。これらの情報と品質への相関はまだ検討の余地があるが、工程依存的なTHzイメージが得られることが分かっており、工程品質が恒常的に維持されていること、ならば

に市場流通品の品質確保 (偽造医薬品の検知など)にも応用可能である。In-line測定など、PATツールとしての実用化に関しては、まだ多くの検討課題があるものの、コーティング品質の解析・評価などへの応用が期待されている。

一方、遠赤外/テラヘルツ帯電磁波で得られる分子スペクトルでは、主として骨格振動や分子間 (内) 水素結合などに由来する振動分光情報を与える。特に結晶性化合物においては、結晶フォノン振動がこの電磁波領域に発現することから、結晶多形転移や水和等の擬似結晶形転移を鋭敏に検知することができる。製薬分野においては、主としてこれらの結晶形に関する情報を得ることが期待されている。例として、テオフィリンにおける擬似結晶形とTHzスペクトルについて図5に示す。医薬品の主薬成分として用いられるテオフィリンの無水物が水分存在下において水和物となった後、加熱乾燥工程において無水物へ再転移すること、また真空乾燥工程において非晶質に転移することがTHzスペクトルにより確認できる。結晶フォノン振動を検知するために (擬似) 結晶形転移によってスペクトルが大きく変化するが、非

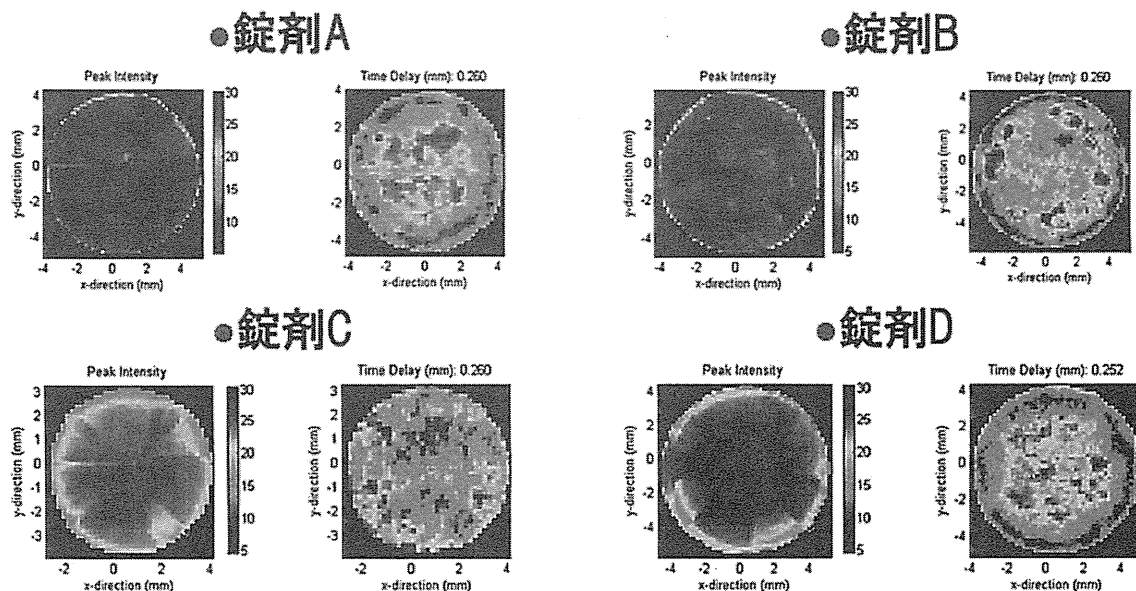


図4 4種類の市販フィルムコート錠のTHzイメージ
(左側：表面部分，右側：表面から0.26mmの平面における屈折率変化の分布)

晶質化が進行する場合には、一般的に吸収はブロードとなり、やがて消失する。このように、結晶形の変化について鋭敏に検知できることがテラヘルツ分光計測の利点として挙げられる。

テラヘルツ帯の電磁波は生体に対して安全であるとされ、これらの利点は、工程中の結晶形管理など、試験（作業）者の安全性に留意したPATツールの導入が可能となると期待されている。

4. ラマン分光法による製造管理と薬局方

ラマン分光法は赤外（IR）分光法と同じく、光を照射することによって生じる分子振動等のエネルギー変化を測定しており、化合物の構造に応じて特有のピークシフトを生じることから化合物の同定や結晶多形の判別、定量などに用いる。すなわち、ある一定の波長の光（レーザー光）を化合物に照射すると照射光の散乱（レイリー散乱）とは異なる波長の散乱光（ストークス及びアンチストークス散乱）が発生するが、これを分光して得たスペクトルを分析に利用する手法がラマン分光法である。但しIR分光法とは検出しやすい化学構造が異なり（IRは例えばC-H結合がよく見えるが、ラマンはC-C結合などが得意である）、

それゆえラマン分光法とIR分光法は互いに補完的な方法とも言える。一般的には照射する光の波長は532や785nmが用いられるが、最近ではレーザーを照射した際に発生する蛍光の影響を避けるために1000nm以上の光も用いられるようになってきている。

PATとしては現在、NIR分光法が最も実用化が進んでいるが、温度、湿度などの外部環境や粒子径など原料の物性に測定結果が大きく影響される。そのため、製造現場において実際にリアルタイムモニタリングに用いるには、先に述べたように検量線のキャリブレーション、バリデーションや再バリデーションなどのメンテナンスに手間がかかる。またNIR分光法による測定が不可能な化合物もある。そこでこれらの影響を受けにくいラマン分光法をPATへ応用することが検討されている。特に最近では前方散乱型（透過型）ラマン²²⁾や超低波数、アンチストークス領域のスペクトルを利用した²³⁾新しいラマン分光技術の開発、導入の検討が積極的に行なわれている。ラマン分光法はこれまで後方散乱型（反射型）が主であったが、前方散乱型ラマン分光法を導入することにより、製剤の表面だけでなく広範囲が測定できる

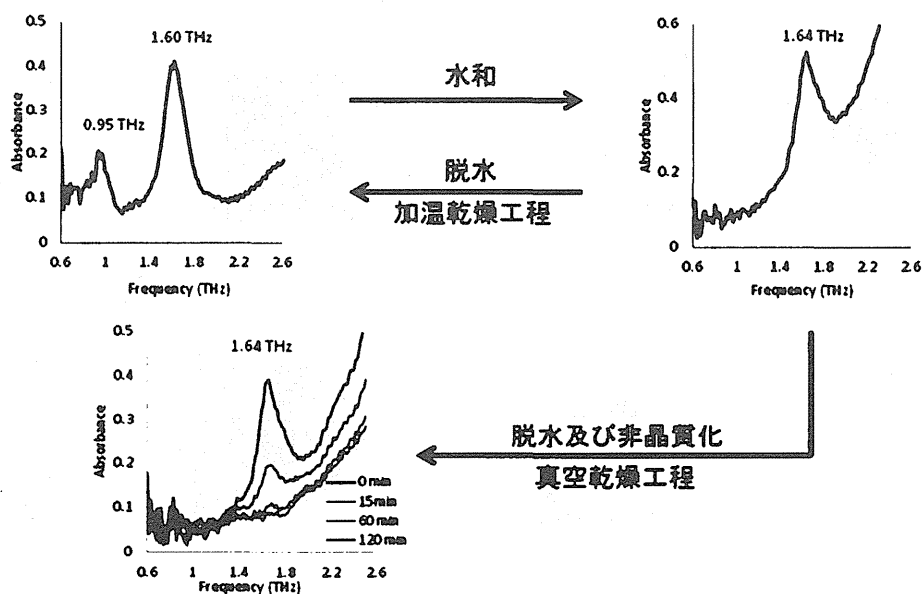


図5 テオフィリンの水和・脱水及び非晶質化に基づくTHzスペクトルの変化