

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、工程依存性あるいは処方依存性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 Cecila TL. Performance-based Monographs. *Pharmaceutical 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

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いる。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言うことである。

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、Alternate 1 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):

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

変数定義	
M:	含量の基準値 (100.0%)
X:	表示量に対する n 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に应用することは、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 ($13333\sim 4000\text{cm}^{-1}$)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、導入のし易い分析法であり、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化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

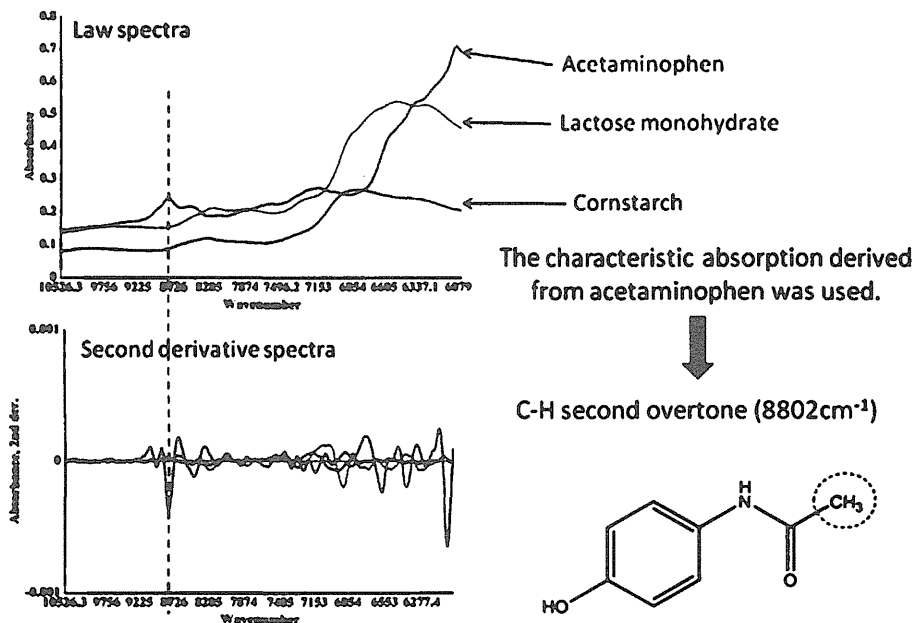


図2 各標準物質から得た透過 NIR スペクトル

困)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、光波と電波の中間に位置し、両者の性質を併せも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

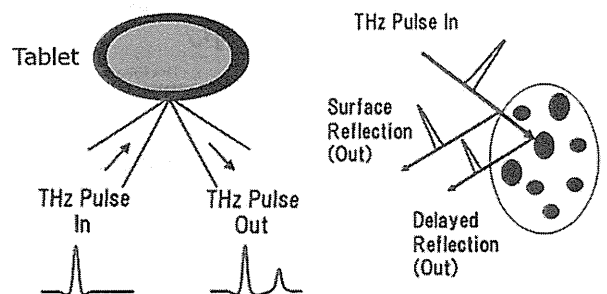


図3 コーティング層並びに内部異物(密度の変化)に起因するエコー・反射

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、ならび

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

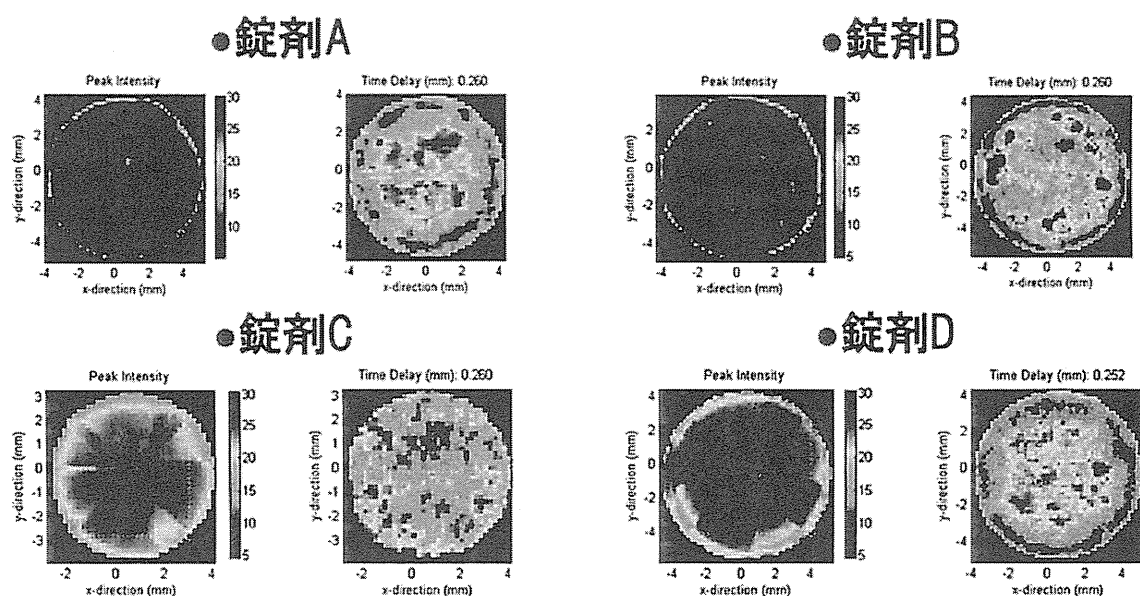


図4 4種類の市販フィルムコート錠のTHzイメージ
(左側：表面部分，右側：表面から0.26mmの平面における屈折率変化の分布)

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

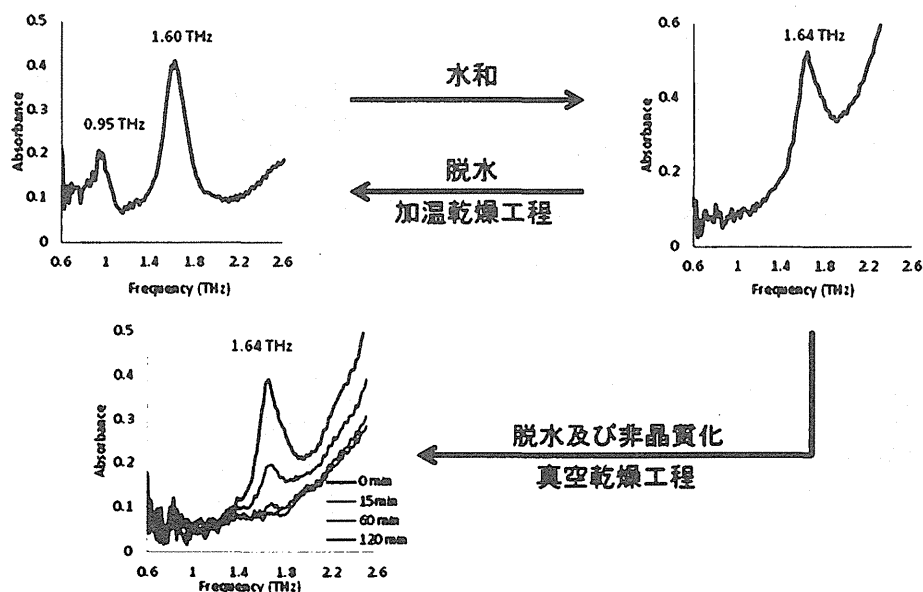


図5 テオフィリンの水和・脱水及び非晶質化に基づく THz スペクトルの変化

よくなることから、精度良く解析、定量できるようになった。さらに検量線のメンテナンスが不要になる等、NIRより解析が簡素化できる。また、超低波数、アンチストークス領域のスペクトルを利用すれば蛍光の妨害が少なくなり、より多くの化学情報が得られる等の利点がある。

一方、薬局方における医薬品原料の確認試験ではIR分光法が使われることが多いが、測定時にはKBr、パラフィン等による希釈など前処理を必要とする場合がほとんどである。そのため、KBr法などの前処理中に塩交換を起こす等によりスペクトルが変化するなどの欠点があるが、最近の医薬品には結晶多形を持つ化合物が増加する傾向にあり、通常のIRスペクトルによる判別が難しいケースも増えている。近年、携帯型ラマン分光器を用いた医薬品原料の受入のための確認試験²⁴⁾が行われているが、これはラマン分光法ではIR分光法とは異なり、KBrなどによるサンプル前処理が不要で、測定が非破壊、迅速であるため、前処理中に化合物が変化を起こすことなく結晶多形が識別可能なためである(図6)。現在、日本ではPIC/Sへの加盟申請が行われる中、国際的に受け入れられる医薬品品質管理システムの確立が必要とされる。GMPが十分機能していな

い国からの医薬品原材料の受入れ試験(確認試験)は、欧州では既にロット毎ではなく、小分けされた容器毎に実施している。先に述べたようにIR分光法の場合は前処理を必要とする場合がほとんどであり、このような容器ごとの全数試験には不向きである。こういった情勢を背景に、最近ではラマン分光法を医薬品原料の受入時の確認試験として導入する企業が増えてきている。

多くの利点があるラマン分光法ではあるが、現状はUSPやEPには既に記載されているが、日局にはまだ記載されておらず、そのため日本ではラマン分光法を用いた規格試験を採用するケースは少ない。また、錠剤によく使われる乳糖など、蛍光の影響でベースラインシフトを起こす化合物も多いため、製剤の測定、解析には注意が必要である。また照射レーザーのエネルギーが比較的高く、場合によっては試料が焦げることもある等の欠点もある。しかしこれらは改善の方向にあり、ラマン分光法は次世代のPATの実用化技術として有望視されている。

5. 製剤のケミカルイメージング

近年の医薬品品質管理法を変革するひとつのきっかけとなったICH Q8のQbDアプローチを

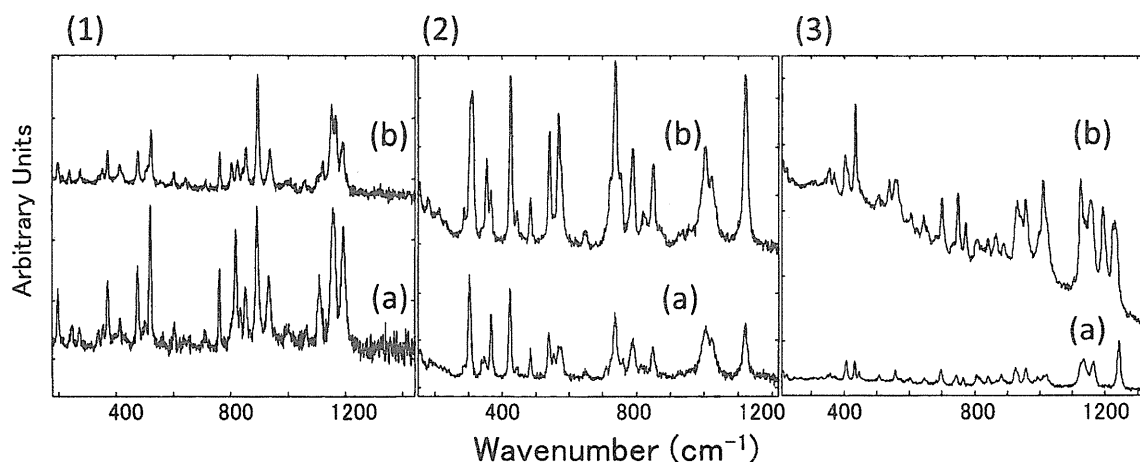


図6 結晶多形のラマンスペクトル

- | | | |
|---------------|----------------|----------------|
| (1) アセトアミノフェン | (a) 1形 | (b) 2形 |
| (2) プロブコール | (a) 1形 | (b) 2形 |
| (3) インドメタシン | (a) γ 形 | (b) α 形 |

基にした理想の製剤開発及び品質管理とは、品質を製品試験や製造工程のバリデーションだけで保証するのではなく、製造工程を理解し、それを基に目的の品質の製品が製造されるように設計を行い、製造工程を適切にコントロールし「品質を製品中に造り込む」ことによって製品の品質を保証することである。そのため製造工程を理解することは特に重要であり、それに対応する分析評価技術が必要となる。ケミカルイメージングとは、測定対象試料の平面において微少な区画 (Pixel) ごとにスペクトルを順次測定し、得られた大量のスペクトルデータを解析、位置情報と組み合わせでイメージング=画像化する技術であり、化学のデジタルカメラといえる手法である。現在のところ赤外、近赤外、テラヘルツやラマンなど様々な分光技術を用いた顕微分光イメージングシステム²⁵⁾や特性X線、TOF-SIMS²⁶⁾などが利用されているが、用いる手法により得られる情報が異なるため、一つの手法だけでなく他のケミカルイメージング技術と複合的に用いるという手法も用いられている。

医薬品錠剤の表面をケミカルイメージングシステムにより画像化した場合、目では見えない化学的な情報が視覚化され (図4)、これまでHPLCなどの分析技術では測定できなかった錠剤中の主薬や添加剤の分布、混合状態などの情報が得られることになり、製造中で何が起こったのかを明確に示すために、工程理解に最適なツールである。そのためケミカルイメージング技術は製造工程の不具合の原因解明にもよく使われており、流動性が悪くなり工程トラブルが起こった混合物を調べると滑沢剤の分散が偏っていた事例²⁷⁾、過造粒により偏析及び溶出遅延が起きた事例²⁸⁾などが報告されている。また、PATツールとして混合工程での均一性のモニタリングに活用できることが報告されている²⁹⁾。米国ではインターネット経由で国外から輸入される問題のある医薬品の調査に活用した例³⁰⁾が報告されている。この調査の結果、混合状態及び均一性に非常に問題のある錠剤が見

つかっている。このようなケースはHPLCを用いた試験では明らかにならないと考えられ、ケミカルイメージング技術は特に製剤中の粒子やその混合状態の評価に優れている技術と言える。

ケミカルイメージング技術を製剤開発、工程管理に導入することにより製剤に対する理解が高まり、適切なPATの導入に繋がる³¹⁾。またイメージング技術は単独でも混合均一性評価などのPATとして活用できるので、今後応用がさらに発展すると考えられる技術と考えられる。

ま と め

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。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り、日本薬局方もこういった新たな技術を取り入れると共に、品質確保のあり方についてもQbDのようなより進んだ概念を取り込む必要に迫られてきている。

文 献

- 1) Holte O, Horvat M. the Ph. Eur. PAT working group, Evaluation of Uniformity of Dosage Units using Large Sample Sizes. *Pharmaceutical*. 2011; 23: 286-293.
- 2) PhRMA CMC Statistics Expert Team (Bergum J; Vukovinsky KE), A PROPOSED CONTENT UNIFORMITY TEST FOR LARGE SAMPLE SIZES. 2009.
- 3) 香取典子. 薬局方の試験規格をPAT, RTRTへ適用する場合の諸問題-PATにおける製剤均一性試験法の判定基準について. *PHARM TECH JAPAN*. 2013; 29: 7-10.
- 4) Shen M, Tsong Y. Bias of the USP harmonized test for dose content uniformity. *Pharmaceutical Forum*. 2011; 37.

- 5) Hauck WW, DeStefano AJ, Tyle P, Williams RL. Methods for Measuring Uniformity in USP. Pharmacopeial Forum. 2012; 38.
- 6) Luypaert J, Massart DL, Van der Heyden Y. Near-infrared spectroscopy applications in pharmaceutical analysis. Talanta. 2007; 72: 865-883.
- 7) Sulub Y, LoBrutto R, Vivilecchia R, Wabuye BW. Content uniformity determination of pharmaceutical tablets using five near-infrared reflectance spectrometers: a process analytical technology (PAT) approach using robust multivariate calibration transfer algorithms. Anal Chim Acta. 2008; 611: 143-150.
- 8) Tok AT, Goh X, Ng WK, Tan RB. Monitoring granulation rate processes using three PAT tools in a pilot-scale fluidized bed. AAPS Pharm Sci Tech. 2008; 9: 1083-1091.
- 9) De Beer TR, Verduyck P, Burqraeve A, Quinten T, Ouyang J, Zhang X, Vervaet C, Remon JP, Baeyens WR. In-line and real-time process monitoring of a freeze drying process using Raman and NIR spectroscopy as complementary process analytical technology (PAT) tools. J Pharm Sci. 2009; 98: 3430-3446.
- 10) Mantanus J, Ziemons E, Lebrun P, Rozet E, Klinkenberq R, Streel B, Evrard B, Hubert P. Moisture content determination of pharmaceutical pellets by near infrared spectroscopy: method development and validation. Anal Chim Acta. 2009; 642: 186-192.
- 11) Lee MJ, Park CR, Kim AY, Kwon BS, Banq KH, Cho YS, Jeong MY, Choi GJ. Dynamic calibration for the in-line NIR monitoring of film thickness of pharmaceutical tablets processed in a fluid-bed coater. J Pharm Sci. 2010; 99: 325-335.
- 12) De Beer TR, Wiqqenhorn M, Veillon R, Debacq C, Mayeresse Y, Moreau B, Burqraeve A, Quinten T, Friess W, Winter G, Vervaet C, Remon JP, Baeyens WR. Importance of using complementary process analyzers for the process monitoring, analysis, and understanding of freeze drying. Anal Chem. 2009; 81: 7639-7649.
- 13) Wu H, Khan MA. Quality-by-Design (QbD): an integrated process analytical technology (PAT) approach for real-time monitoring and mapping the state of a pharmaceutical coprecipitation process. J Pharm Sci. 2010; 9: 1516-1534.
- 14) Jiang JH, Berry RJ, Siesler HW, Ozaki Y. Anal. Chem. 2002; 74: 3555-3565.
- 15) Sakamoto T, Fujimaki Y, Takada Y, Aida K, Terahara T, Kawanishi T, Hiyama Y. Non-destructive analysis of tulobuterol crystal reservoir-type transdermal tapes using near infrared spectroscopy and imaging. J Pharm Biomed Anal. 2013; 74: 14-21.
- 16) Murayama K, Genkawa T, Ishikawa D, Komiya M, Ozaki YA. polychromator-type near-infrared spectrometer with a high-sensitivity and high-resolution photodiode array detector for pharmaceutical process monitoring on the millisecond time scale. Rev Sci Instrum. 2013; 84: 023104.
- 17) Jiang JH, Berry RJ, Siesler HW, Ozaki Y. Anal. Chem. 2002; 74: 3555-3565.
- 18) Savitky A, Golay MJE. Smoothing and Differentiation of Data by Simplified Least Squares Procedures. Anal Chem. 1964; 36: 1627-1639.
- 19) 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. 2014; 30: 1-8.
- 20) Sakamoto T, Portieri A, Taday PF, Takada Y, Sasakura D, Aida K, Matsubara T, Miura T, Terahara T, Arnone DD, Kawanishi T, Hiyama T. Detection of tulobuterol crystal in transdermal patches using terahertz pulsed spectroscopy and imaging. Pharmazie. 2009; 64: 361-365.
- 21) Sakamoto T, Portieri A, Arnone DD, Taday PF, Kawanishi T, Hiyama Y. Coating and density distribution analysis of commercial ciprofloxacin hydrochloride monohydrate tablets by

- terahertz pulsed spectroscopy and imaging. *J Pharm Innov.* 2012; 7: 87-93.
- 22) Eliasson C, Macleod NA, Jayes LC, Clarke FC, Hammond SV, Smith MR, Matousek P. Non-invasive quantitative assessment of the content of pharmaceutical capsules using transmission Raman spectroscopy. *J Pharm Biomed Anal.* 2008; 47: 221-229.
- 23) Carriere J, Heyler R, Smith B. Polymorph identification and analysis using Ultralow-Frequency Raman Spectroscopy. *Raman Technology for Today's Spectroscopists.* 2013; June: 44-50.
- 24) 藪崎敬彦, 山領美由紀, 十枝内元子. 原料ID試験における携帯型ラマン分光装置の有用性検証. *Pharm Tech Japan.* 2012; 28: 37-42.
- 25) 小出達夫. *ファルマシア.* 2009; 45: 343-347.
- 26) 小出達夫. 飛行時間型二次イオン質量分析法 (TOF-SIMS) を用いた医薬品の分析. *薬剤学.* 2013; 73: 19-23.
- 27) Clarke FC, Jamieson MJ, Clark DA, Hammond SV, Jee RD, Moffat AC. Chemical image fusion. The synergy of FT-NIR and Raman mapping microscopy to enable a more complete visualization of pharmaceutical formulations. *Anal Chem.* 2001; 73: 2213-2220.
- 28) Koide T, Nagato T, Kanou Y, Matsui K, Natsuyama S, Kawanishi T, Hiyama Y. Detection of component segregation in granules manufactured by high shear granulation with overgranulation conditions using near-infrared chemical imaging. *Int J Pharm.* 2013; 441: 135-145.
- 29) El-Hagrasy AS, Morris HR, D'amico F, Lodder RA, Drennen JK. Near-infrared spectroscopy and imaging for the monitoring of powder blend homogeneity. *J Pharm Sci.* 2001; 90: 1298-1307.
- 30) Veronin MA, Youan BBC. Magic bullet gone astray: medications and the internet. *Science.* 2004; 305: 481-481.
- 31) 小出達夫, 香取典子, 檜山行雄, 奥田晴宏. PATによる医薬品品質管理の課題と展望. *Pharm Tech Japan.* 2012; 28: 7-10.

