

201451010A

厚生労働科学研究委託費
医薬品等規制調和・評価研究事業

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
(H26 - 医薬 B - 一般 - 010)

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 香取 典子

平成27年(2015) 3月

本報告書は、厚生労働省の医薬品等規制調和・評価研究委託事業による委託業務として、香取典子（受託者）が実施した平成 26 年度「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」の成果をとりまとめたものです。

目 次

委託業務成果報告（総括）

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 香取 典子	----- 1
---------------------------------------------------------	---------

II. 委託業務成果報告（業務項目）

1. 医薬品品質システムの国内実践に関する研究 檜山行雄、香取典子 添付資料1 国立医薬品食品衛生研究所の平成26年度公的認定試 験検査機関の認定査察時参考資料 添付資料2 日本薬局方第17改正案、「通則12」および参考情報 「品質リスクマネジメントの基本的考え方」 添付資料3 日本薬局方第17改正案、「製剤包装通則」および参考 情報「医薬品包装における基本的要件と用語」	----- 11
2. 高度品質分析・評価技術に関する研究 坂本知昭 添付資料1 国際学会「39th International Conference on Infrared Millimeter and Terahertz Waves」発表要旨 添付資料2 国際学会「39th International Conference on Infrared Millimeter and Terahertz Waves」ポスター発表資料 添付資料3 国内学会「第30回近赤外フォーラム」発表要旨 添付資料4 国内学会「第30回近赤外フォーラム」ポスター発 表資料	----- 35
3. 品質システムの実践・導入に関する研究 小出達夫	----- 53

III. 学会等発表実績	----- 65
--------------	----------

IV. 研究成果の刊行物・別刷	
-----------------	--

厚生労働科学研究委託費（医薬品等規制調和・評価研究事業）

平成 26 年度委託業務成果報告（総括）

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（H26-医薬 B-一般-010）

業務主任者 香取 典子 国立医薬品食品衛生研究所薬品部 第三室長

研究要旨

医薬品製造をめぐる環境は一定ではなく、常に変化している。規制面では、品質管理指針の国際化や医薬品製造におけるGMP のグローバル化などがある。ICHにおいて合意されたQ10を中心とする医薬品品質システムを基本とする新しい品質確保の取り組みは、日本において今なお欧米に比べかなり遅れていると言わざるを得ない。本研究班ではより具体的な指針作成など通じ医薬品品質システムの国内実践に貢献し、さらに高度分析技術を横断的に適用することによって、分光学的な観点から分子レベルでの製剤の品質特性を解析し、品質システムの構築及びその運用において科学的根拠を与えるためのアプローチを提案する。

H26年度は、医薬品品質システムの国内実践に関する研究としてGMP国際化の状況を調査すると共にリスクマネジメント関連の検討を進めた。具体的にはPIC/S加盟後の状況変化について各分野からの意見を聴取し、これらの意見に基づき、2015年2月には各界からの演者を招きGMP国際化に関するシンポジウムに参画した。また、GMPに関連した品質保証の諸概念について、第17改正日本薬局方への取り込みが予定されているが、通則、参考情報等の文案（品質リスクマネジメント、包装・容器）作成に協力した。

高度品質分析・評価技術に関する研究では、最先端の分析技術の応用化研究として遠赤外、テラヘルツ領域の電磁波を用いて医薬品製造工程中の品質解析を行い、レーザ分光技術を用いた医薬品の品質特性の可視化及び高速In-line定量分析技術の開発を行った。振動分光技術を用いた研究では、医薬品主成分の擬似結晶形転移及び脱水のメカニズムに関する分子科学的考察を行った。また、近赤外領域の分子振動解析データを活用し、市場流通医薬品の工程に特徴的と思われる振動分光情報を得ることができた。

品質システムの実践・導入に関する研究では、製造プロセスの稼働性能及び製品品質の変動原因を特定するための新たな評価技術として、近赤外ケミカルイメージングシステムを取り上げ、その品質システムへの導入およびその課題を検討した。異なる粒子径の化合物を原料に用いてモデル製剤を作製し、近赤外ケミカルイメージングシステムにより測定を行い、主成分分析を用いて含有成分の分布特性の解析を行った。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には、導入する評価法自体が解析結果に及ぼす影響を明らかにして評価法の特性を理解することが必要であり、それによって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、製造プロセスの稼働性能及び製品品質の特定、継続的改善に繋がり、品質保証が高まると考えられる。

担当責任者

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

A 研究目的

医薬品製造をめぐる環境は一定ではなく、常に変化している。規制面では、品質管理指針の国際化や医薬品製造における GMP のグローバル化などがある。ICH(日米 EU 医薬品規制調和国際会議)において合意されたガイドラインのうち、特に Q カルテット (Q8,9,10,11) と呼ばれるガイドライン群、すなわち ICH Q8 「製剤開発に関するガイドライン」、Q9 「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」、Q10 「医薬品品質システムに関するガイドライン」、Q11 「原薬開発に関するガイドライン」は、医薬品品質管理監督システムを基本とする新しい品質確保のコンセプトに基づいた指針で、旧来の品質確保の方法に比較しより科学的で、最新の製造技術や分析技術の進展に則している。しかし、こういった品質確保の取り組みは、日本において今なおかなり遅れていると言わざるを得ない。従来試験規格のみに頼った品質確保では、国際基準のリスク管理を行うための基盤が十分でない。また、我が国の PIC/S (国際的 GMP 査察団体) 加盟に伴う GMP の国際調和の進展に伴い、医薬品製造所においてはグローバルな基準に基づいた品質システムの導入とリスク管理が今後ますます要求されてくる。

本研究班ではこれまで国内の医薬品産業のグローバルな展開に必須な ICH Q10 「医薬品品質システム」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してきた。さらに、

GMP の国際化に合わせ、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 GMP 事例集の改訂を行った。また、ICH Q8 「製剤開発に関するガイドライン」に関わる研究テーマとした高度品質分析・評価技術に関する研究では、最先端の分析技術の応用化研究として遠赤外/テラヘルツ領域の電磁波を用いて医薬品製造工程中の品質解析を行った。品質システムの実践・導入に関する研究では製造プロセスの稼働性能及び製品品質の変動原因を特定するための新たな評価技術として、近赤外ケミカルイメージングシステムを取り上げ、その品質システムへの導入およびその課題を検討した。

本研究班ではこれまでの成果を活用し、医薬品の製剤開発段階から製造管理・品質管理段階までを包括する 医薬品製造・品質管理手法の系統化及び国際調和について、研究を行うことを目的とする。

B 研究方法

B-1. 医薬品品質システムの国内実践に関する研究

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、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。本研究班では特に GMP 査察の国際整合性確保および公定法の国際整合性確保に焦点を当てて研究を進める。

GMP 査察の国際整合性確保では GMP 国際化

の状況を調査すると共にリスクマネジメント関連の検討を進めた。具体的には PIC/S 加盟後の状況変化について各分野からの意見を聴取する。さらに、これらの意見に基づき、GMP 国際化に関するシンポジウム開催に貢献する。

また、公定法の国際整合性確保では、ICH ガイドラインにおける品質保証の諸概念について第 17 改正日本薬局方への取り込みが予定されているが、通則、参考情報等の文案作成のため、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する。また、海外における品質システムの課題についてシンポジウム等への参加を通じて情報収集を行う。

B-2. 高度品質分析・評価技術に関する研究

本研究では、最先端の分析技術の応用化研究として遠赤外/テラヘルツ領域の電磁波を用いて医薬品製造工程中の有効成分の擬似結晶転移現象をモニターした。テラヘルツスペクトルで観察された擬似結晶形転移及び水和物からの脱水現象に関するスペクトル変化について近赤外結合音及び中赤外基準振動を用いて分子科学的考察を行った結果、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 CH₂ 面内変角はさみ振動がシフトしたものと推察した。この非晶質化に特徴的な CH 結合音について、結合剤の有無による経時的なシフト量について検討した。また、結合剤の有無による水和医薬品の錠剤中の非晶質化主成分及び水の分布の経時変化について調べた。

近赤外光による高速 In-line 定量分析技術の開発に関する研究では、第二倍音領域に着目し、錠剤中の主薬成分由来の特徴的な分子振動の検出を試みた。

さらに近赤外領域の分子振動解析データを活用し、市場流通医薬品の工程に特徴的と思われる振動分光情報の取得を行った。錠剤表面における振動分光情報を適切に取得するため、錠剤の切削面を平滑に行えるように試料切削装置の改良を行った。

B-3. 品質システムの実践・導入に関する研究

測定用サンプル錠剤作製には、エテンザミド、コーンスターチ、乳糖 1 水和物（和光純薬）を用いた。それぞれの粒子径は D₉₀ として 56.5、31.2、64.7 μm であった。

イメージング測定用として、エテンザミドと乳糖を含量比（重量として）20：80、40：60、60：40、80：20 の割合で混合し打錠を行い、サンプル錠剤を作製した。コーンスターチと乳糖は 20：80、80：20 の割合で混合し打錠を行い、サンプル錠剤を作製した。また各化合物の外的基準用のスペクトルを取得するための平錠を作製した。

近赤外イメージングシステムは Spotlight400（Perkin Elmer）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 7600-3800cm⁻¹、ピクセルサイズ 25×25 μm の条件で行った。サンプル錠は断面上の約 4×4mm の範囲を上記の条件で測定した。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 1×1mm 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。

ケミカルイメージ図の作成にはデータ解析ソフト Isys（Malvern）を用いた。データ前処理を行う場合は SNV(Standard Normal Variate)によるスペクトル標準化を行い、PCA 若しくは PLS2(Partial Least Square type 2)による解析を行った。

C 研究結果

C-1. 医薬品品質システムの国内実践に関する研究

C-1-1. GMP 査察の国際整合性確保

これまでの PIC/S 加盟への対応が実を結び、H26 年 7 月に日本の PIC/S 加盟が承認された。加盟にあたって国内法的環境は整備されたが、実際の運用においてはまだまだ克服すべき課題眼こっている。

OMCL における品質システムの研究では、GMP 査察当局（厚労省、PMDA）の OMCL として位置づけられている国立医薬品食品衛生研究所における ISO17025 基準に準拠にした品質システムの運用について検討した。これまで品質マニュアルを中心とした SOP 等の文書を整備し、組織構築や関係者の教育訓練を行って国立医薬品食品衛生研究所の品質システムを立ち上げたが、今年度の課題は OMCL 認定査察時の指摘事項を中心とした手順書等の整備が主であった。また、各試験検査部門においては、特にトレーサビリティに関連する記録等の保管状況の改善が求められ、また、機器の校正等についても改善が必要であった。当研究班では指摘に基づく変更事項について検討を行い、変更管理の遂行に協力した。

地方庁に対する OMCL として位置づけられているのが地方衛生研究所である。今年度は地衛研への動きかけの一環として、埼玉県衛生研究所の要請で「PIC/S 加盟への対応—これからの公的医薬品試験検査機関のあり方」と題した研修講演を行った。講演内容は、行政システムの構築、GMP 施行通知の改定など PIC/S 加盟申請準備および国立医薬品食品衛生研究所に対する PIC/S による評価であった。

GMP 要件の実施に関する検討では、実行に

移してからの時間が短い安定性モニタリングおよび参考品保管について、特に QRM の適用例を調査し、公表に漕ぎ着けた。また、プロセスバリデーションについては、ICH の議論、欧米行政当局からの指針発行についての解説が必要と考え、ICHQ7 ガイドライン（原薬 GMP）における記載など経緯を踏まえ、欧米の指針の背景を解説し、我が国のバリデーション基準の改定について整理し発表した。

また、PIC/S 加盟後の状況変化について各分野からの意見を聴取し、これらの意見に基づき、2015 年 2 月には各界からの演者を招き GMP 国際化に関するシンポジウム、第 17 回 医薬品品質フォーラム討論会「日本の PIC/S 加盟によるインパクト — 企業および規制当局に求められる変化」、平成 27 年 2 月 9 日を企画し開催した。

C-1-2. 公定法の国際整合性確保

GMP に関連した品質保証の諸概念について、第 17 改正日本薬局方への取り込みが予定されているが、通則、参考情報等の文案（品質リスクマネジメント、包装・容器）作成に協力した。具体的には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。

日本薬局方の製法問題小委員会では ICH Q9、すなわち QRM について日本薬局方への取り込みを決めた。具体的には通則への「品質リスクマネジメント」の文言の取り込みの他、ガイドラインの骨子を参考情報に取り込むこととした。当研究班ではこれらの文案の作成を行うと共に、取り込み後の医薬品申請へ与える影響について考察し、成果を発表した。

製剤・包装についても、品質保証の観点から日本薬局方の改訂が検討された。検討の結果の成果物として製剤包装通則案を作成し、第 17 改正日本薬局方に「製剤包装通則」として導入

することとした。また、製剤包装通則と同時に「医薬品包装における基本的要件と用語」と題した参考情報を収載予定である。これには製剤包装通則で適格性評価の解説、具体例、生産に入ってから留意事項、および用語の解説が記載されている。

C-2. 高度品質分析・評価技術に関する研究

擬似結晶形転移における結合剤の影響については、結合剤がない（水和物の）場合には、CH結合音は真空乾燥開始後15分まで大きくシフトし、60分にかけてはわずかにシフトし、ほぼ完了となった。この際、水由来のOH結合音は真空乾燥開始後120分まで観察された。一方、結合剤が存在する（水和物顆粒物の）場合には、CH結合音は30分まで緩やかにシフトし、60分後にはシフトはほぼ完了した。水由来のOH結合音は真空開始60分後まで観察された。CH結合音のシフト量は、結合剤存在下においてやや大きくなった。また、結合剤存在下では、真空乾燥開始直後からCH結合音がシフトし始めたのに対し、結合剤がない場合には、真空乾燥開始後5分までシフトは起こらなかった。これらの結果から、結合剤が脱水の開始直後から構造安定化を図ることでシフトが始まるものと推察した。これに対して、結合剤がない場合ではある程度脱水が進行し、構造中の立体的な空隙が増えた後に主薬成分自身による安定化が進行したものと推察している。一方で、CH結合音のシフトの経時的変化については、結合剤が存在する場合では緩やかなシフトを示しており、結合剤との相互作用がシフトの速度を抑制しているものと推察した。また、シフトによるピーク位置の変化の差はシフト初期を除きほぼ一定であり、結合剤の有無に関係なく、シフト量は一定であることが分かった。続いて、真空乾燥下における錠剤中の水和物の分布の経時変化では、一般に真空乾燥で

は試料全体において均質に乾燥の影響が加わることから、乾燥前の水和物の分布に依存した強度の経時的な減少が予想されたが、必ずしも依存的ではないことが明らかとなった。これに対して、水和水の分布は乾燥前には水和物の分布と同様の傾向を示したが、乾燥開始後の分布の経時変化では、水和水の分布に対応する変化を示さなかった。

近赤外光による高速In-line定量分析技術の開発に関する研究では、アセトアミノフェンを例にとり、CH第二倍音について標準物質、モデル錠剤について比較した。本研究で用いたNIR分光器（プロトタイプ）において、波数分解能を1nm、積算回数を1回とした測定では、積算回数が1回であるにもかかわらず、測定時間0.8秒で十分なSN比をもつスペクトルの取得が可能であった。標準物質では、CH第二倍音（CH₃由来）の二次微分吸収が添加剤として加えた乳糖—水和物及びコーンスターチ由来のCH第二倍音と分離して検出され、モデル錠剤の透過スペクトルにおいても同様にアセトアミノフェン由来のCH第二倍音を検出することが可能であった。この吸収の二次微分吸収強度と主薬含量（80 w/w%～120 w/w%）の相関を検討したところ、良好な相関を得ることができた。別途、NIR測定に用いた錠剤を用いて高速液体クロマトグラフィーによりアセトアミノフェンを測定した結果と比較したところ、ほぼ同等の直線性ならびに精度をもつことがわかった。

市販錠剤の表面を平滑に切削するための試料切削装置の改良においては、平坦な切削面の取得とカミソリ刃による切削面のダメージを最小限度に防止することが可能な切削機構をもつ装置の開発を行った。これにより、錠剤の平面に水平に、かつ切削による錠剤構成成分のすり切りによる影響を最小限に抑えることができ、切削面における試料構成成分の分布を正

確に測定することが可能となった。

C-3. 品質システムの実践・導入に関する研究

PCA を用いた錠剤の近赤外イメージング分析におけるスペクトル前処理の影響について検討した結果、スペクトル標準化を行っても、行わなくともローディングが示す情報は大きくは変わらなかったが、イメージ図中のコントラストが大きく変わることから、以降の解析については標準化を行うこととした。

PCA と PLS を用いて解析した錠剤（エテンザミド：乳糖）のイメージ図を比較すると、いずれの含量比でも、どちらかの成分のイメージ図と PCA 第 2 主成分のイメージ図がほぼ一致した。一方、PLS によるもう一方の成分のイメージ図と PCA 第 1 主成分のイメージ図は含量比が均衡するほど異なる点が多く見られた。このことから、第 1 主成分はエテンザミドでも乳糖の分布でもないことが明らかとなった。

PCA と PLS を用いて解析した錠剤（スターチ：乳糖）イメージ図を比較すると、同じくどちらかの成分のイメージ図と PCA 第 2 主成分のイメージ図がほぼ一致した。一方、PLS によるもう一方の成分のイメージ図と PCA 第 1 主成分のイメージ図は錠剤（エテンザミド：乳糖）の場合より異なる点が多く見られた。

D 考察

D-1. 医薬品品質システムの国内実践に関する研究

D-1-1. GMP 査察の国際整合性確保

OMCL における品質システムでは、国立医薬品食品衛生研究所で運用されることになった品質システムであるが、実際に OMCL としての

業務を行っている部が総務部を含めても 4 部であり、全ての部でフルに OMCL システムが運用されているわけではない。しかし、今年度は実働の内部に関しても自己点検を行うなど、稼働時に備えて体制が整いつつある。今後は、マネジメントレビューを中心とした PDCA サイクルが回るように、システムをブラッシュアップすることが重要になる。また、地衛研においても品質システムの運用は始まったばかりであり、今後さらに改善を行う余地があると考えられる。

GMP 要件の実施に関する検討では、安定性モニターおよび参考品保管については、単純な業務体系で組み上げると資源の無駄使いになることが心配されるため、QRM の適用により、リスクの高い案件に対し重点的な資源配分が強く望まれる。また、プロセスバリデーションに関しては日米欧の三局に規制上の違いが見られるが、調査検討した結果、欧州行政の方針がリスクに応じた妥当なものに思える。規制側の体系構築にも、リスクベースの判断が必要と考える。

D-1-2. 公定法の国際整合性確保

我が国においては新薬とそれ以外の医薬品において承認申請時の要件が大きく異なるという実情がある。しかし、今まで主に新薬のみが対象とされてきた ICH ガイドラインを日本薬局方に取り込むことにより、局方品のみならずジェネリック医薬品や OTC に関しても、品質保証の内容にグローバルな基準が意識されることになる。

また、これまでの日本薬局方の本文では、試験法と判定基準の記載が主流であり、設計段階から始め、品質管理まで言及している例はほとんど無かった。その観点から「製剤包装通則」は、他に比べ突出している印象がある。このためか、

日本薬局方のスタイルとは異なるのでこのような記載に反対する意見もあった。しかし、医薬品の品質保証の3つの柱は設計、基準設定および品質管理であることを鑑みれば、日本薬局方の記載もその柱に沿って充実させていく必要があると考える。

品質保証のさらなる充実と国際整合を図る目的のためにも、日本薬局方に新たな品質保証の考え方を取り込み、グローバル化する医薬品製造、流通、販売に適応していくことが、我が国の医薬品行政に重要である。

D-2. 高度品質分析・評価技術に関する研究

本研究では、テラヘルツ、近赤外及び中赤外領域における分光情報を活用することにより、結合剤などの添加剤が主薬成分の擬似結晶形転移や脱水過程などにどのような影響を与えるかどうか分子レベルで評価することが可能であった。また、非晶質化に伴いシフトする吸収の分布を経時的に追跡することで錠剤表面における非晶質化ならびに脱水が測定エリアにおいて均質に起こっていないことが示唆された。この点については、錠剤の深部からの経時的な脱水により主薬成分の擬似結晶形が影響を受ける、あるいは錠剤を特徴付けている何らかの物性が真空乾燥における試料全面における均質な非晶質化及び脱水を妨げているなどの可能性を考えているが、これらの詳細については次年度以降の検討課題とする。近赤外光による高速In-line定量分析技術の開発に関する研究では、第二倍音を活用することにより、市販錠剤における主薬成分に由来する特徴的な透過スペクトルを得ることが可能であった。また、良好な二次微分吸収強度-濃度相関、及び精度を得ることができ、NIR分光法を用いたインライン含量測定に適用できる可能性が示された。

錠剤における構成成分の分布の解析においては、測定エリア内の各測定スポットにおける光路長を一定とすることが適切な質のスペクトルを得る上で重要であるが、切削の仕方によっては平坦な切削、または錠剤平面に対して水平に切削できないことがあり、広範囲にわたる分布計測が困難なことをしばしば経験する。また、切削時に表面を刃がなぞることによるすりきりで切削面における各成分の分布を正確に得られているかどうか疑問となることもあるが、本研究において製作した切削装置では試料面に当たるカミソリ刃の角度及び錠剤保持治具の工夫によりこれらの問題を概ね改良することができ、正確な分布計測に有用であ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

PCAの第1主成分のローディングは含量が多い化合物のスペクトルに類似した傾向を示していたが、含量が多ければその化合物のスペクトルにローディングが似ることになると考えられる。しかし第1主成分と特異性の高いPLSによる含量の多い成分の分布は一致しなかった。特に各成分の含量が等量に近いときに顕著であった。これまでの検討から第1主成分はイメージ図中のスペクトルの平均からの乖離を示し、混合性の良さを示していると考えられている。このことから第1主成分中には含量の多い化合物の情報を多く含むが、少ない化合物の情報も含量に応じて含まれるため、含量が均衡するほどに第1主成分とPLSによる含量の多い成分の分布との相違が出ると考えられた。第2主成分はどちらかの化合物の分布と一致した。主に第1主成分に抽出された化合物とは別の化合物の情報が抽出されたと考えられた。第3主成分は含量の多い化合物と少ない化合物の双

方と重複分布していること、及びこれまでの研究結果から物理的要因の可能性が考えられた。

本検討ではエテンザミド：乳糖とスターチ：乳糖の粒子径違いの化合物に関しても検討を行った。粒子径が比較的小さいスターチでは大きいエテンザミドと比べて、第1主成分と含量の多い化合物の分布の相違が大きくなる傾向があった。近赤外イメージングによる解析では、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、他の成分との混合スペクトルとして観察される。スターチは比較的小さい粒子径のため、ひとつのピクセル中で乳糖との混合状態が作られ、乳糖との混合スペクトルとして観察されるピクセルが多いため、エテンザミドの場合とは異なった結果が得られたと考えられた。このことから粒子径が小さい化合物であるほど第1主成分に混合均一性の情報が抽出されやすいと考えられた。

このようなイメージによる情報はこれまでの一般的な分析試験からは得られない品質に関わる情報であり、これまで解らなかった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あぶり出すことができると考えられた。

E 結論

E-1. 医薬品品質システムの国内実践に関する研究

医薬品品質システムの国内実践に関する研究として GMP 国際化の状況を調査すると共にリスクマネジメント関連の検討を進めた。具体的には PIC/S 加盟後の状況変化について各分野からの意見を聴取し、これらの意見に基づき、2015年2月には各界からの演者を招き GMP 国

際化に関するシンポジウムに参画した。また、GMP に関連した品質保証の諸概念について、第17改正日本薬局方への取り込みが予定されているが、通則、参考情報等の文案（品質リスクマネジメント、包装・容器）作成に協力した。

E-2. 高度品質分析・評価技術に関する研究

本研究では、テラヘルツ、近赤外及び中赤外領域において得られる多角的分光情報を活用することにより、結合剤などの添加剤が主薬成分の擬似結晶形転移や脱水過程などにどのような影響を与えるかどうか評価することができた。今後、このようなアプローチを活用することで、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。また、フォトダイオードアレイ型高感度NIR分光器の導入によるNIR第二倍音の活用で、インラインで錠剤の高速計測が行える可能性が示された。これにより、より多くの錠剤の工程内含量測定が期待でき、今後、リアルタイムリリースへの活用など有用な工程内分析ツールになる可能性が示された。これらの分析技術の導入により、品質システムの運用における適切な管理戦略を構築する上でより多くの科学的根拠（知識）を得ることに貢献できると考えられた。

E-3. 品質システムの実践・導入に関する研究

異なる粒子径の化合物を原料に用いて含量違いのモデル製剤を作製し、近赤外ケミカルイメージングシステムにより測定を行い、PCAを用いて含有成分の分布特性の解析を行った。そ

の結果、原料の粒子径や含有量、またスペクトルの前処理方法によって解析結果に違いが見られた。含量が多い化合物であるほど第1主成分への影響が大きく、また粒子径が小さい化合物であるほど第1主成分から混合均一性の情報が得られやすいことを明らかとした。これはイメージングの空間分解能と原料の粒子の大きさの相対比からくるものと考えられた。よって近赤外イメージングシステムにおいて、主成分分析による製剤の品質評価を行う際には、含有成分の物性及び含量も考慮に入れて解析する必要があることが示唆された。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

各分担研究報告書に記載した。

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。

厚生労働科学研究委託費（医薬品等規制調和・評価研究事業）

平成 26 年度委託業務成果報告（業務項目）

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（医薬品品質システムの国内実践に関する研究）

担当責任者 檜山 行雄 国立医薬品食品衛生研究所薬品部 客員研究員

担当責任者 香取 典子 国立医薬品食品衛生研究所薬品部 第三室長

研究要旨

医薬品製造をめぐる環境は一定ではなく、常に変化している。規制面では、品質管理指針の国際化や医薬品製造における GMP のグローバル化などがある。ICH において合意された Q10 を中心とする医薬品品質システムを基本とする新しい品質確保の取り組みは、日本において今なお欧米に比べかなり遅れていると言わざるを得ない。本研究班ではより具体的な指針作成など通じ医薬品品質システムの国内実践に貢献し、さらに高度分析技術を横断的に適用することによって、分光学的な観点から分子レベルでの製剤の品質特性を解析し、品質システムの構築及びその運用において科学的根拠を与えるためのアプローチを提案する。

H26 年度は、医薬品品質システムの国内実践に関する研究として GMP 国際化の状況を調査すると共にリスクマネジメント関連の検討を進めた。具体的には PIC/S 加盟後の状況変化について各分野からの意見を聴取し、これらの意見に基づき、2015 年 2 月には各界からの演者を招き GMP 国際化に関するシンポジウムに参画した。また、GMP に関連した品質保証の諸概念について、第 17 改正日本薬局方への取り込みが予定されているが、通則、参考情報等の文案（品質リスクマネジメント、包装・容器）作成に協力した。

A. 研究目的

医薬品製造をめぐる環境は一定ではなく、常に変化している。規制面では、品質管理指針の国際化や医薬品製造における GMP のグローバル化などがある。ICH(日米 EU 医薬品規制調和国際会議)において合意されたガイドラインのうち、特に Q カルテット (Q8,9,10,11) と呼ばれるガイドライン群、すなわち ICH Q8 「製剤開発に関するガイドライン」、Q9 「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」、Q10 「医薬品品質システムに関するガイドライン」、Q11 「原薬開発に関するガイドライン」は、医薬品品質管理監督システムを基本とする新

しい品質確保のコンセプトに基づいた指針で、旧来の品質確保の方法に比較しより科学的で、最新の製造技術や分析技術の進展に則している。しかし、こういった品質確保の取り組みは、日本において今なおかなり遅れていると言わざるを得ない。従来の試験規格のみに頼った品質確保では、国際基準のリスク管理を行うための基盤が十分でない。また、我が国の PIC/S (国際的 GMP 査察団体) 加盟に伴う GMP の国際調和の進展に伴い、医薬品製造所においてはグローバルな基準に基づいた品質システムの導入とリスク管理が今後ますます要求されてくる。

本研究班ではこれまで国内の医薬品産業のグローバルな展開に必須な ICH Q10「医薬品品質システム」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ことを目的とする。

B. 研究方法

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。本研究班では特に GMP 査察の国際整合性確保および公定法の国際整合性確保 に焦点を当てて研究を進める。

B-1. GMP 査察の国際整合性確保

これまでは国際 GMP 査察団体(PIC/S)への加盟申請に伴う、GMP 査察への品質システム適用について、施行通知や事例集などの整備を支えると共に、改定された GMP 施行通知に関係する広報活動を行った。又、海外の規制当局者会議における国際的議論を通じて、品質システムの改善に貢献し、同時に「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た。さらに、日本薬局方の各条の記載・運営について、ジェネリック医薬品企業に対する聞き取りを行なった。今年度からは、日本の PIC/S 加盟を見据えて、国内および国立医薬品食品衛生研究所における課題を抽出し、対応策を検討する。

また、GMP 施行通知に新たに盛り込まれた、6 項目の内、具体的な事例提示が難しい安定性モニターおよび参考品保管について企業の専門家から情報を収集する。さらに PIC/S 加盟後の活動に備えるため、PIC/S 加盟及び関連する GMP 施行通知改定に関する今までの活動についての広報活動を行い、問題点を抽出しておく。さらに、これらの意見に基づ

き、GMP 国際化に関するシンポジウム開催に貢献する。

B-2. 公定法の国際整合性確保

新たな品質保証の諸概念について、第 17 改正日本薬局方への取り込みが予定されているが、通則、参考情報等の文案作成のため、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する。具体的には、ICH Q9 品質リスクマネジメント (QRM) の取り込みおよび容器・包装の定義および品質保証への関連性の明確化に焦点を当てる。

(倫理面での配慮)

本研究は個人情報、ヒト臨床試料、動物等は対象でないため、該当しない。

C. 研究結果

C-1. GMP 査察の国際整合性確保

これまでの PIC/S 加盟への対応が実を結び、H26 年 7 月に日本の PIC/S 加盟が承認された。加盟にあたって国内法的環境は整備されたが、実際の運用においてはまだまだ克服すべき課題眼こっている。

OMCL における品質システム

PIC/S 加盟条件には、GMP 査察当局は ISO17025 基準に準拠にした OMCL との連携が求められる。国立医薬品食品衛生研究所は OMCL として位置づけられている。PIC/S の試験施設に対する要求事項は以下の通りである。

- 規制当局は必要な分析を実施する能力のある試験機関を利用することができるか？
- 委託試験機関は認定された基準 (ISO 17025, EDQM が審査したネットワーク等) に従ってクオリファイされているか？

- 試験機関に対して期待される業務、予測される結果、及びその機関の機能を充足するために投入される資源について詳細に記載した文書があるか？
- 試験機関の業務の全ての要素をカバーする手順があり、それが遵守されているか？
- 全ての製品不合格は文書化され、究明されているか？

以前から国立医薬品食品衛生研究所では市販医薬品の品質確保の一環として一斉収去試験を行ってきたが、これまでは試験を担当した部または室がそれぞれ個別に試験結果に責任を持つような仕組みであり、所としての統一的な品質システムは存在していなかった。そこで、品質マニュアル及び手順書が作成され、品質システムが構築された。国立医薬品食品衛生研究所は20の部より組織され、各研究部の業務は行政対応だけでなく基礎研究部門による探索的研究も行われているが、この中でOMCLとして関与する部は、既に収去試験を行っている薬品部、生薬部および生活衛生部の他、現在は受け入れていないが将来GMP検体を受入れる可能性のある生物薬品部及び遺伝子細胞医薬品部が指定された。品質システムに欠かせないのは信頼性保証部門であるが、当研究所は各部、各室の専門に独自性があり、他の部門の人間が容易に当該部の試験内容を理解することは難しいと考えられた。そこで、所全体を統括する信頼性保証部門責任者に紐付ける形で、各部に信頼性保証副責任者を置くことになり、原則として各部の部長がこの責任者に当たることとした。また、試験検査部門責任者は原則として試験を担当する室の室長がなることとした。個々の試験検査の結果をチェックする品質管理責任者は当該試験検査部門（担当する室）の試験担当者以外の者があ

ることになった（誌上発表1、2、口頭発表1）。

今年度の課題はOMCL認定査察時（添付資料1）の指摘事項を中心とした手順書等の整備が主であった。また、各試験検査部門においては、特にトレーサビリティに関連する記録等の保管状況の改善が求められ、また、機器の校正等についても改善が必要であった。当研究班では指摘に基づく変更事項について検討を行い、変更管理に協力した。

地方庁に対するOMCLとして位置づけられているのが地方衛生研究所である。今年度は地衛研への働きかけの一環として、埼玉県衛生研究所の要請で「PIC/S加盟への対応—これからの公的医薬品試験検査機関のあり方」と題した研修講演を行った（口頭発表2）。講演内容は、行政システムの構築、GMP施行通知の改定などPIC/S加盟申請準備および国立医薬品食品衛生研究所に対するPIC/Sによる評価であった。この中で、米国における再包装、再輸入、EU内における自由流通について触れ、これらが偽薬流通の一原因となっていることを紹介した。さらに、偽薬をも視野に入れた欧米の公的試験機関の活動も紹介した。衛生研究所の方々からの質問から判断し、日本とは全く異なる欧米での医薬品流通ルートについての認識は少なかったように感じた。なお、平成25年9月に行われたPIC/Sによる公的試験機関評価に際しては偽薬を業務の視野に入れているかとの質問がされていたが、現状では否定的な答であった。

GMP要件の実施に関する検討

GMP国際化の状況を調査すると共にQRM関連の検討を進めた。安定性モニターおよび参考品保管については、実行に移してからの時間が短いこともあり、企業からの事例発表が少なく、情報も限られていた。QRMの適用例を探したところ該当する事例が見つ

り、公表[1]をしていただくことができた。

プロセスバリデーションについては、ICHの議論、欧米行政当局からの指針発行についての解説が必要と考え、ICHQ7ガイドライン（原薬GMP）における記載など経緯を踏まえ、欧米の指針の背景を解説し、我が国のバリデーション基準の改定について整理し発表した（誌上発表3、4）。この中で、プロセスバリデーションの品目ごとの評価は、審査側（GMP査察ではなく）で行うという欧州行政当局の姿勢が浮かび上がった。

また、PIC/S加盟後の状況変化について各分野からの意見を聴取し、これらの意見に基づき、2015年2月には各界からの演者を招きGMP国際化に関するシンポジウムとして第17回 医薬品品質フォーラム討論会「日本のPIC/S加盟によるインパクト - 企業および規制当局に求められる変化」[2]を企画した。

C-2. 公定法の国際整合性確保

新たな品質保証の諸概念について、今後日本薬局方への取り込みが予定されているが、通則、参考情報等の文案作成のため、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。

日本薬局方へのICHガイドラインの取り込みも、新たな品質保証へのアプローチとして重要である。日本薬局方の製法問題小委員会ではICH Q9、すなわちQRMについて日本薬局方への取り込みを決めた。具体的には通則12への「品質リスクマネジメント」の文言の取り込みの他、Q9ガイドラインの骨子を参考情報「品質リスクマネジメントの基本的考え方」に取り込むこととした。当研究班ではこれらの文案（添付資料2）の作成を行うと共に、取り込み後の医薬品申請へ与える影響について考察し、成果（誌上発表5）を発表した。薬局方の試験規格は原則として出来上が

った最終製品に対する規格であり、出荷試験に対応する。しかしQRMにおいては、品質リスクはそれを管理するために最適な局面で行うことが推奨されており、出荷試験万能主義ではない。例えば、原料のからの不純物を管理するためには、原料受け入れ時のチェックが重要であり、あえて最終製品で試験を行う意義は低い。従って薬局方にQRMの考え方が導入されると、局方品であっても最終製品以前の段階での試験、または工程管理による品質保証の道が開かれることになる。

製剤・包装についても、品質保証の観点から日本薬局方の改訂が検討された。平成24年11月の医薬品品質フォーラムの「局方における医薬品容器・包装」討論会[3]、平成25年5月のアメリカPDA・FDA合同集会（ガラス容器会議および容器施栓系会議）からの意見・情報を踏まえ日本薬局方の包装関係の記載の充実を検討した。検討にあたっては、試験法にだけ注目するのではなく、設計段階の検討、基準あるいは規格の設定、および設計後の品質管理という「ライフサイクル」全般を考慮した。米国FDAが1999年に発行した、容器施栓系に関する指針[4]も参考とした。なお、この指針は医薬品国際調和会議（ICH）のコモンテクニカルドキュメントおよび製剤開発ガイドライン（Q8）に少なからず影響を与えたものである。

検討の結果の成果物として平成27年3月3日現在の製剤包装通則案（添付資料3）を添付する。記載の場所としては製剤総則の前半部分に新しく、「製剤包装通則」として導入することとした。「製剤包装の原則」部分には、開発段階における適格性の十分な検討が必要であることを強調し、開発の結果を受けて、基準を設定し、品質管理の手法の組み合わせ（ICHQ10の管理戦略と同義）を決める流れを記載した。「包装適格性」の項には保護

適合性、安全性及び機能を上げ基本的事項を記載した。又、製剤包装通則と同時に「医薬品包装における基本的要件と用語」と題した参考情報（添付資料 3）を収載予定である。これには製剤包装通則で適格性評価の解説、具体例、生産に入ってから留意事項、および用語の解説が記載されている。

D. 考察

D-1. GMP 査察の国際整合性確保

OMCL における品質システム

国立医薬品食品衛生研究所で運用されることになった品質システムであるが、実際に OMCL としての業務を行っている部が総務部を含めても 4 部であり、全ての部でフルに OMCL システムが運用されているわけではない。しかし、今年度は実働の内部に関しても自己点検を行うなど、稼働時に備えて体制が整いつつある。今後は、マネジメントレビューを中心とした PDCA サイクルが回るように、システムをブラッシュアップすることが重要になる。

また、地衛研においても品質システムの運用は始まったばかりであり、今後さらに改善を行う余地があると考えられる。

GMP 要件の実施に関する検討

安定性モニターおよび参考品保管については、単純な業務体系で組み上げると資源の無駄使いになることが心配されるため、QRM の適用により、リスクの高い案件に対し重点的な資源配分が強く望まれる。

欧州の審査当局は（申請書資料作成用の）プロセスバリデーションガイドラインを長年にわたり発行している。リスクの高い、複雑な製造工程へ対してはプロセスバリデーションのプロトコールおよび場合により結果の記載を要求し、審査段階で評価の大部分

を終える方針を採用している。これに対し、日米はこのような資料を申請時には要求せず、GMP 査察官による評価としている。一方、企業の大多数が「開発側が初回の予測的プロセスバリデーション終了までは強く関与（又は実行）する」方針を採用している。この企業の作業方針を観察する限り、欧州行政の方針がリスクに応じた妥当なものに思える。規制側の体系構築にも、リスクベースの判断が必要と考える。

D-2. 公定法の国際整合性確保

我が国においては新薬とそれ以外の医薬品において承認申請時の要件が大きく異なるという実情がある。しかし、今まで主に新薬のみが対象とされてきた ICH ガイドラインを日本薬局方に取り込むことにより、局方品のみならずジェネリック医薬品や OTC に関しても、品質保証の内容にグローバルな基準が意識されることになる。

また、これまでの日本薬局方の本文では、試験法と判定基準の記載が主流であり、設計段階から始め、品質管理まで言及している例はほとんど無かった。その観点から「製剤包装通則」は、他に比べ突出している印象がある。このためか、日本薬局方のスタイルとは異なるのでこのような記載に反対する意見もあった。しかし、医薬品の品質保証の 3 つの柱は設計、基準設定および品質管理であることを鑑みれば、日本薬局方の記載もその柱に沿って充実させていく必要があると考える。

品質保証のさらなる充実と国際整合を図る目的のためにも、日本薬局方に新たな品質保証の考え方を取り込み、グローバル化する医薬品製造、流通、販売に適用していくことが、我が国の医薬品行政に重要である。

E. 結論

医薬品品質システムの国内実践に関する研究として GMP 国際化の状況を調査すると共にリスクマネジメント関連の検討を進めた。具体的には PIC/S 加盟後の状況変化について各分野からの意見を聴取し、これらの意見に基づき、2015 年 2 月には各界からの演者を招き GMP 国際化に関するシンポジウムに参画した。また、GMP に関連した品質保証の諸概念について、第 17 改正日本薬局方への取り込みが予定されているが、通則、参考情報等の文案（品質リスクマネジメント、包装・容器）作成に協力した。

参考文献

1. レギュラトリーサイエンス エキスパート研修会（第 168 回）平成 27 年 1 月 13 日開催の以下の 3 講演
A) 長江晴男、施行通知及び事例集解説
B) 前田友宏、安定性モニタリング (On-going stability program) の事例について
C) 小久保久仁彦、参考品保管の事例について
2. 第 17 回 医薬品品質フォーラム討論会「日本の PIC/S 加盟によるインパクトー 企業および規制当局に求められる変化」、平成 27 年 2 月 9 日、きゅりあん（品川区総合区民会館）大ホール
3. 局方における医薬品包装・容器、医薬品品質フォーラム討論会、平成 24 年 11 月 15 日、国立医薬品食品衛生研究所講堂
4. FDA Guidance for Industry, Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics, May 1999

F. 研究成果発表

誌上発表

- 1) 香取典子、PIC/S 加盟と医薬品品質システム、国立医薬品食品衛生研究所報告、132、22-35 (2014)
- 2) 香取典子、日本の PIC/S 加盟と薬事行政へのインパクト、薬剤学、74(6)、414-421 (2014)
- 3) 檜山行雄、プロセスバリデーションの国際的期待と改定バリデーション基準（その 2）ー欧米のガイドラインの発行状況、我が国のバリデーション基準の改定方針と概説、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 45 (5)、380-386(2014)
- 4) 檜山行雄、プロセスバリデーションの国際的期待と改定バリデーション基準（その 1）ーICH ガイドライン及び質疑応答・留意事項における国際的期待一、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 45 (4)、282-287(2014)
- 5) 香取典子、坂本知昭、小出達夫、「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」、レギュラトリーサイエンス学会誌、4(2)、177-187 (2014)

口頭発表

- 1) 香取典子、日本の PIC/S 加盟によるインパクトー公的試験機関に求められる変化ー、ファームテックジャパンセミナー、東京、2014 年 11 月
- 2) 檜山行雄、「PIC/S 加盟への対応ーこれからの公的医薬品試験検査機関のあり方」、埼玉県衛生研究所研修講演、平成 27 年 2 月 17 日

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

添付資料

1. 国立医薬品食品衛生研究所の平成 26 年度公的認定試験検査機関の認定査察時参考資料
2. 日本薬局方第 17 改正案、「通則 12」および参考情報「品質リスクマネジメントの

基本的考え方」

3. 日本薬局方第 17 改正案、「製剤包装通則」案（平成 27 年 3 月時点、平成 27 年 12 月時点公表の案からさらなる修正が加えられた）および参考情報「医薬品包装における基本的要件と用語」

国立医薬品食品衛生研究所の公的認定試験検査機関の認定に係る 調査スケジュール

日時：平成26年10月31日（金） 13：00～18：00

場所：国立医薬品食品衛生研究所 11号館3階講堂、生活衛生化学部第二室、
他

調査実施者：志岐 久美子（監麻課）、長嶋 孝司（PMDA）

（13時00分～13時30分、講堂）

- ・ 開始ミーティング
- ・ 挨拶（川西所長）
- ・ スケジュールの確認（香取室長）
- ・ 施設の概要説明（奥田副所長）
 - 従業員数、組織体制
 - 移転計画
 - 試験検査部門、責任者、本年度の収去品の試験実績
 - 構造設備図面、試験部門配置図（検体受入、試験区域、標準品の保管）
 - 文書体系図
- ・ 前回の認定調査の対応についてのフォローアップ（坂本主任研究官）
- ・ 前回の認定調査以降の変更管理、逸脱管理、OOS及び苦情処理についてのリスト（件名、重要度の分類、対応の概要を含む）（香取室長）

（13時30分～14時30分、生活衛生化学部、総務部業務課）

ラボツアー：生活衛生化学部第二室を中心に、サンプルの受入から試験結果のとりまとめまでの一連の流れを確認。（秋山室長、薬品部担当者）

（14時30分～17時00分、講堂）

品質マニュアル、文書類、記録類の確認

- ・ 平成25年度の収去試験についての代表的な記録（秋山室長）
- ・ 逸脱、変更、教育訓練および苦情処理の実績の確認（香取室長）
- ・ 各種手順書類の確認（前回の認定調査実施以降の変更点を中心に）（小出主任研究官、坂本主任研究官）
- ・ 自己点検・マネジメントレビューの記録（奥田副所長）