

(17時00分～17時30分、別室)  
調査チーム内のミーティング

(17時30分～18時00分、講堂)  
クロージングミーティング及び改善事項に関する意見交換

以上

指摘事項:

(1) 重度の不備事項

なし。

(2) 軽度の不備事項

- ① 収去試験に使用する試験機器（LC-MS、HPLC 及び天秤）について、校正を含む定期点検の実施を検討すること
- ② 収去試験の信頼性を保証する観点から、以下の5点を見直すこと。
  - 試験実施前に試験方法の妥当性について確認を受けたその記録を残すこと。
  - 予め承認された試験方法の条件どおりに、実施されたことがわかるように試験記録を作成すること
  - 試験の測定条件、日付や時間がわかるようにチャート類を試験記録に添付すること
  - 実験ノートには全てのページにページ番号を振っておくこと
  - エクセルのスプレッドシートの計算式が正しいことを予め確認しておくこと
- ③ OOS 処理手順の改訂を完了させること

## 医薬品等一斉監視指導プログラムにおける 変更管理、逸脱管理、OOS及び苦情処理

国立医薬品食品衛生研究所  
公的認定試験検査機関 認定調査  
2014年10月31日

## 変更管理、逸脱管理、OOS及び苦情処理の件数

項目	件数(H25年度)	件数(H26年度)
変更管理	5	3(処理中)
逸脱	0	0
OOS	0	0
苦情処理	0	0

## 変更管理

### H25年度の変更管理状況

No.	管理番号	変更内容	状況
1	変更H25-001	管理体制の変更	承認、教育訓練、評価終了
2	変更H25-002	品質マニュアルの改訂	承認、教育訓練、評価終了
3	変更H25-003	利益相反に関する手順書作成	承認、教育訓練、評価終了
4	変更H25-004	教育訓練に関する手順書改訂	承認、教育訓練、評価終了
5	変更H25-005	自己点検に関する手順書改訂	承認、教育訓練、評価終了

### H26年度の変更管理状況

No.	管理番号	変更内容	状況
1	変更H26-001	自己点検に関する手順書改訂	承認済み
2	変更H26-002	利益相反に関する手順書改訂	改訂案作成
3	変更H26-003	OOSに関する手順書作成	改訂案作成

## 変更管理フロー



## H26度 変更管理の詳細

平成26年10月31日

### 変更H26-001 自己点検に関する手順書改訂

変更理由	変更内容
監麻課の査察による指摘を受けて変更。	直接収去試験を実施しない部門についても、収去試験に関わる部門について、自己点検を実施することを検討する。

### 変更H26-002 利益相反に関する手順書作成

変更理由	変更内容
監麻課の査察による指摘を受けて変更。	利益相反の自己宣誓書について、試験を割り当てる各室長が、利益相反が起きないために必要な情報を把握できることを、手順書に規定する。

### 変更H26-003 OOSに関する手順書改訂

変更理由	変更内容
監麻課の査察による指摘を受けて変更。	試験操作等に起因しない、原因があいまいもしくは不明なOOSが発生し、原因究明のための再試験を実施する場合の、最終的な試験結果を判定するための追試験等の実施についての判断のプロセスについて、OOSの手順書本文及び別紙1のフローチャートについて見直し、適切に規定する。



1 **通則 5条を次のように改める。**

2 5 日本薬局方の医薬品の適否は、その医薬品各条の規定、通  
3 則、生薬総則、製剤総則及び一般試験法の規定によって判定  
4 する。ただし、医薬品各条の規定中、性状の項及び製剤に関  
5 する貯法の項は参考に供したもので、適否の判定基準を示す  
6 ものではない。なお、生薬を主たる有効成分として含む製剤  
7 に関する貯法の項の容器は適否の判定基準を示す。

8 **通則 11条の次に次を追加し、番号を順次繰り下げる。**

9 12 品質確保の観点から、規格に加え、製造過程において留意  
10 すべき要件を医薬品各条の製造要件の項に示す。当該要件に  
11 は、原材料、製造工程及び中間体の管理に関する要件のほか、  
12 工程内試験に関する要件や出荷時の試験の省略に関する要件  
13 が含まれる。この項に記される要件は、通常開発段階で製法  
14 を確立する間で得られた知見、製造工程における管理、又は  
15 出荷時の試験等によって確認される。なお、医薬品各条にお  
16 いて製造要件の項がないものについても、個々の医薬品にお  
17 いて、適切な原材料、製造工程及び中間体の管理に留意する  
18 ことは重要である。

19 13 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  
20 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  
21 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  
22 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  
23 省略できる。

24 **通則 12条の追加により順次繰り下げられた通則 33(現行通  
25 則 32)の次に次の2条を追加し、番号を順次繰り下げる。**

26 34 日本薬局方の医薬品は、医薬品各条において規定する場合  
27 を除き、原則として、一般試験法の残留溶媒に係る規定に従  
28 って、適切に管理を行う。

29 35 医薬品への意図的な混入が報告されている有害物質につい  
30 ては、必要に応じて、医薬品各条の意図的混入有害物質の項  
31 に混入の有無の管理要件を示す。当該物質は、原材料、製造  
32 工程、中間体、又は最終製品の試験によって管理される。そ  
33 の試験の要否や頻度等は、サプライチェーン全体に関する知  
34 識を含む品質リスクマネジメントの一環として実施される管  
35 理戦略に応じて、個々の医薬品において別に規定する。

36 36 乾燥又は強熱するとき、恒量とは、別に規定するもののほ  
37 か、引続き更に1時間乾燥又は強熱するとき、前後の秤量差  
38 が前回に量った乾燥物又は強熱した残留物の質量の0.10 %  
39 以下であることを示し、生薬においては0.25 %以下とする。  
40 ただし、秤量差が、化学はかりを用いたとき0.5 mg以下、  
41 セミマイクロ化学はかりを用いたとき0.05 mg以下、マイクロ化  
42 学はかりを用いたとき0.005 mg以下の場合は、恒量とみな  
43 す。

44 **通則 12条、34条及び35条の追加により順次繰り下げられ  
45 た通則 39(現行通則 36)の次に次を追加し、番号を順次繰り下  
46 げる。**

47 40 無菌とは、定められた方法で対象微生物が検出されないこ  
48 とをいう。滅菌とは、対象とするものの中の全ての微生物を

49 殺滅又は除去することをいう。無菌操作とは、無菌を維持す  
50 るために管理された方法で行う操作をいう。

51 41 容器とは、医薬品を入れるもので、栓、ふたなども容器の  
52 一部である。容器は内容医薬品に規定された性状及び品質に  
53 対して影響を与える物理的、化学的作用を及ぼさない。

54

## 1 品質リスクマネジメントの基本的考え方

### 2 はじめに

3 品質リスクマネジメント(QRM: Quality Risk  
4 Management)は医薬品品質システム(PQS: Pharmaceutical  
5 Quality System)の重要な構成要素である。PQSは品質に関し  
6 て企業の指揮及び管理を行うための品質システムであり、品質  
7 システムは国際規格ISO 9001, ISO 14001, ISO 27001等の  
8 基本概念となっている。PQSは、PDCAサイクル(計画Plan→  
9 実行Do→評価Check→改善Act)による業務の維持、継続的改  
10 善等をその骨子とするものであり、ICH Q10ガイドラインに  
11 基本理念として取り入れられた。QRMは、原薬、製剤、生物  
12 薬品(生物由来医薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品)を含  
13 むあらゆる医薬品の品質確保に適用できるものである。QRM  
14 は、製品及び製造工程についての最新の知識及び理解を反映し  
15 た管理戦略とあいまって、品質に関わるリスクへの柔軟かつ確  
16 実な対応を可能とし、一貫した品質の医薬品製造の実現及び維  
17 持に資するものである。

18 医薬品そのものの設計上の品質に関わるリスクは、日本薬局  
19 方収載時に評価され、その結果は各条規格に反映される。しか  
20 し、各条に規定される同じ医薬品であっても、製造方法が異な  
21 れば、それに応じて生じる品質に関わるリスクも異なることか  
22 ら、実際の医薬品の開発及び製造においては、そうした製造上  
23 の品質に関わるリスクについて適切な評価及び管理が行われて  
24 いることが必要である。また、医薬品の品質に関わるリスクは、  
25 そのライフサイクル、すなわち医薬品の初期開発から市販を経  
26 て製造販売中止に至るまでの過程に応じて、定期的に再評価さ  
27 れるべきであり、その結果に基づき適切な対策を講じることが  
28 必要である。

29 QRMと日本薬局方との関係について付言すれば、医薬品品  
30 質を適正に保持するためには、日本薬局方の規格試験の実施に  
31 加え、原料・資材変更その他、製造・品質管理上の変更におい  
32 て生じる、規格試験のみでは十分に管理できない隠れたリスク  
33 を適切にコントロールするための方策を立て、実施することが  
34 重要である。リスクの再評価の結果によっては、日本薬局方で  
35 規定されている規格試験の改定が必要となる場合も考えられる。

### 1. QRMの意義

37 一般に、リスクとは危害の発生する確率とそれが顕在化した  
38 場合の重大性の組み合わせであると認識されている。しかし、  
39 利害関係者ごとに認識しているリスクの種類と大きさが異な  
40 っており、多様な利害関係者の間でリスクマネジメントの適用に  
41 ついて共通の認識を得ることは困難である。医薬品に関して  
42 えば、患者、医療従事者、行政、企業等多様な利害関係者が存  
43 在しているものの、QRMを適用することにより患者を保護す  
44 るということが最優先されるべきである。

45 医薬品及びその成分の製造や使用には、必然的にある程度の  
46 リスクが伴う。品質に関するリスクは、その全体のリスクの一  
47 部分である。医薬品の品質を維持するための要素は、臨床試験  
48 で使用された時のものと一貫していなければならないというよ  
49 うに、医薬品の品質は、その製品ライフサイクルを通して維持  
50 されていなければならない。有効なQRMの取り組みは、開発  
51 及び製造中の品質問題を特定し、リスクへの予防的な手段を提  
52 供し、結果として患者に対しより高品質な医薬品を提供するこ

53 とにつながる。さらにQRMを実施することで、品質問題が生  
54 じた場合の対策の質、意思決定の早さを改善させることができ  
55 る。また、行政は企業の潜在リスクへの対応能力を確認でき、  
56 また、それが規制当局の薬事監視能力に好影響を与えうる。

57 QRMについては、常に形式に従ったリスクマネジメントプ  
58 ロセスの運用が適切であるとは限らず、また必要というわけ  
59 もない。形式にとられないリスクマネジメントプロセスも許  
60 容される。QRMを適切に使用すれば、規制要件の遵守が容易  
61 になるが、製薬企業が遵守すべき規制要件がなくなったり、企  
62 業と規制当局間の適切なコミュニケーションに置き換わったり  
63 するものではない。

### 2. 適用範囲

64 QRMは、原薬、製剤、生物薬品(生物由来医薬品及びバイオ  
65 テクノロジー応用医薬品(製剤、生物由来医薬品及びバイオテ  
66 クノロジー応用医薬品への原料、溶剤、添加剤、包装及び表示  
67 材料の使用を含む))のライフサイクル全般における、開発、製  
68 造、配送、査察及び承認申請/審査のあらゆる側面に適用しう  
69 る。

### 3. QRMの原則

70 QRMの二つの主要原則は以下の通りである。

- 71 ・品質に対するリスクの評価は、科学的知見に基づき、かつ  
72 最終的に患者保護に帰結されるべきである。
- 73 ・QRMプロセスにおける労力、形式、文書化の程度は当該  
74 リスクの程度に相応すべきである。

### 4. 一般的なQRMのプロセス

75 QRMとは、医薬品のライフサイクルにわたる品質に関わる  
76 リスクのアセスメント、コントロール、コミュニケーション、  
77 レビューに対する系統立ったプロセスである。QRMの一つの  
78 モデル例を図1に示す。図中の枠内の各要素のうち、強調すべ  
79 きものは事例によって異なるかもしれないが、頑健なプロセス  
80 では、これら全ての要素が特定のリスクの程度に適切に対応し  
81 たレベルで組み込まれると考えられる。プロセスのどの時点で  
82 も意思決定が必要になる可能性があるため、図中には意思決定  
83 ノードが示されていない。これらの意思決定は、その決定を裏  
84 付ける情報に基づき、前のステップに戻り、更なる情報を求め  
85 たり、リスクモデルを変更したり、さらにはリスクマネジメント  
86 トプロセスを終結する場合もある。

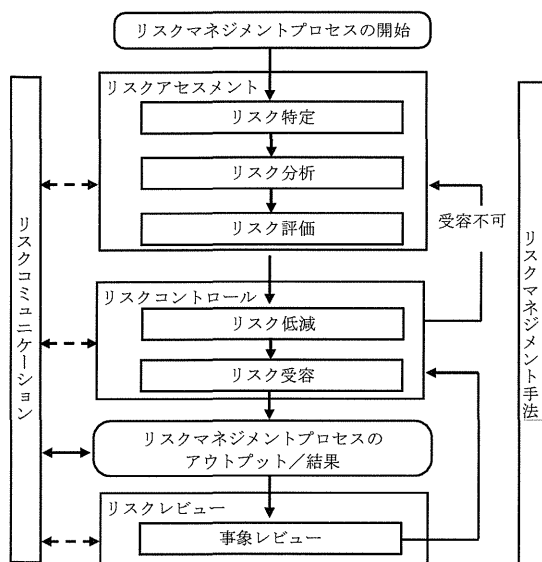


図1 QRMの概要

#### 4.1. QRMのプロセスの開始

QRMは、リスクに関する科学に基づいた決定を調整、促進、改善するように設計された体系的なプロセスを含むべきである。QRMプロセスを開始、計画するために用いられるステップには、以下が考えられる。

- ・ 課題及びリスクの可能性を特定する適切な仮定も含むリスクに関する質問を定義すること。
- ・ 当該リスクアセスメントに関連する潜在的なハザード(危害の潜在的な原因)、危害又は健康への影響に関する背景情報及びデータを集約すること。
- ・ リーダーと必要な資源を明確にすること。
- ・ リスクマネジメントプロセスの実施計画、成果物及び意思決定の適切な水準を明確にすること。

上記において責任者(意思決定者)は、組織内の様々な機能及び部門にわたるQRMを調整する義務を負う。また、QRMプロセスの定義づけ、適切な経営資源の投入、QRMプロセスのレビューなどを確実に実施する義務を負う。

#### 4.2. リスクアセスメント

リスクアセスメントはハザードの特定及びこれらハザードが引き起こすリスクの分析及び評価から構成される。ステップには、「リスク特定」、「リスク分析」、「リスク評価」が含まれる。

リスクアセスメントの目的に対してリスクを明確に定義する一助として、以下の三つの基本的な質問が役立つ場合が多い。

1. 何がうまくいかないかもしれないのか。
2. うまくいかない可能性はどれくらいか。
3. うまくいかなかった場合、どんな結果(重大性)となるのか。

「リスク特定」とは、リスクに関する質問又は問題点の記述を参照しながらハザードを特定するために体系的に情報を利用することである。情報には過去のデータ、論理的分析、寄せられた意見、利害関係者の懸念等が含まれる。リスクの特定とは、起こりうる結果の特定を含めて「何がうまくいかないかもしれないのか」という質問を取り扱うことである。これが、

QRMプロセスの次のステップの基礎となる。

「リスク分析」とは、特定されたハザードに関連するリスクの推定である。それは、危害が生じる確率とその重大性を定性的又は定量的に結びつけるプロセスである。一部のリスクマネジメント手法においては、危害を検出する能力(検出性)もリスク推定の因子に含まれる。

「リスク評価」では、特定、分析されたリスクを所定のリスク基準に従って比較する。リスク評価では、前述の三つの基本的な質問全てに対する証拠の確実さを考慮する。

リスクアセスメントの結果は、リスクの定量的な算定か、リスク範囲の定性的な表現のどちらか一方である。リスクを定量的に表現する場合、発生の可能性は数値により表される。一方、リスクは「高」「中」「低」等の定性的な記号を使って表現することもできるが、それらの記号はできるだけ詳細に定義されるべきである。時として、リスクランキングにおいて、更に明確に記述するために「リスクスコア」が用いられる。定量的なリスクアセスメントにおいては、リスク算定は、一定のリスク発生環境における特定の(危害の)事象の起こりやすさを示す。このように定量的なリスク算定では、一時に一つの特定の事象を算定するのに有用である。一方、リスクマネジメントの手法によっては、相対リスクの測定手段を用いて多様なレベルの重大性と確率を組み合わせ、相対リスクの総合的な推定を行うこともある。リスクスコアプロセスの中間段階では、定量的なリスク算定が採用されることもある。

#### 4.3. リスクコントロール

「リスクコントロール」には、リスクを低減及び受容するための意思決定が含まれる。リスクコントロールの目的はリスクを受容できるレベルまで減らすことである。リスクコントロールのための労力は当該リスクの重大性に比例すべきである。意思決定者は、リスクコントロールの最適なレベルを知るために費用便益分析等、異なる方法を使用することがある。

リスクコントロールは以下のような質問に焦点を合わせる必要がある。

- ・ リスクは受容レベルを超えているか。
- ・ リスクを低減、除去するために何ができるか。
- ・ 利益、リスク、資源の間のバランスをどの程度にするのが良いか。
- ・ 特定のリスクを制御した結果、新たなリスクが発生しないか。

「リスク低減」では、品質に係るリスクが規定した(受容可能な)レベルを超えた場合(図1参照)の、そのリスクを低減又は回避するプロセスに着目する。リスク低減は、危害の重大性や発生の確率を軽減するための行為を含むことがある。リスクコントロール方策の一部としてハザードや品質に係るリスクの検出性を改善するプロセスが用いられる場合もある。リスク低減方策の実施により、新たなリスクがシステムの中に生じたり、既存の他のリスクの重大性が増加したりする場合がある。そのため、リスク低減のプロセスを実行した後は、可能性のあるリスクの変化を特定及び評価するためにリスクアセスメントに戻ることが妥当である場合がある。

「リスク受容」とはリスクを受容する意思決定である。リスク受容は、残留リスクを受容するための形式に従った意思決定、又は残留リスクが明確になっていない場合には受動的な意思決定となることがある。ある種の危害に対しては、最良のQRM

181 を実践しても、完全にはリスクを取り除くことはできないかも  
182 しれない。このような状況下では、適切なQRM方策が適用さ  
183 れており、品質に係るリスクは規定された(受容可能な)レベル  
184 まで低減されているということで合意に達するかもしれない。  
185 この(規定した)受容可能なレベルは多くの要因に依存しており、  
186 個別に決定されるべきである。

#### 187 4.4. リスクコミュニケーション

188 「リスクコミュニケーション」とは、リスクとそのマネジメ  
189 ントに関する情報を、意思決定者とそれ以外の人との間で共  
190 有することである。関係者はリスクマネジメントプロセスのど  
191 の段階においても情報共有ができる(図1、破線矢印参照)。リ  
192 スクマネジメントプロセスのアウトプット/結果は適切に伝達  
193 され、かつ文書化されるべきである(図1、実線矢印参照)。コ  
194 ミュニケーションには、規制当局と企業間、企業と患者間、会  
195 社内、業界内、規制当局内等、様々な利害関係者間でのコミュ  
196 ニケーションが含まれることがある。情報の内容は、品質に対  
197 するリスクの有無、本質、形態、発生の確率、重大性、受容可  
198 能性、管理、対応、検出性、その他の側面等に関するかもしれ  
199 ない。コミュニケーションは、個別にかつ全てのリスク受容に  
200 対して実施される必要はない。企業と規制当局間において、  
201 QRMの意思決定に関するコミュニケーションは、法規制やガイ  
202 ダンスに規定されているような既存の方法を用いて実行され  
203 ることがある。

#### 204 4.5. リスクレビュー

205 リスクマネジメントは、品質マネジメントプロセスの継続的  
206 な一部であるべきであり、事象のレビューや監視のための仕組  
207 みを働かせるべきである。

208 リスクマネジメントプロセスのアウトプット/結果は、新し  
209 い知見や経験に基づいて見直すべきである。一度、QRMを開  
210 始した後は、もともとのQRMの決定を左右する恐れのある事  
211 象に対しては、そのリスクマネジメントプロセスを継続して活  
212 用すべきである。なお、これら事象には計画されたもの(製品  
213 レビュー、査察、監査、変更管理の結果等)も計画されていな  
214 いもの(不良調査や回収で判明した根本原因等)も含まれる。見  
215 直す頻度はリスクの程度に応じるべきである。リスクレビュー  
216 は、リスク受容決定の再検討を含む場合もある(4.3.参照)。

#### 217 5. まとめ

218 QRMの厳密さや形式の程度は、利用できる知識の量を反映  
219 すべきであり、また対応する問題の複雑さ及び重大性に比例す  
220 べきである。

221 QRMは、それが品質システムに統合されると、科学的根拠  
222 に基づく現実的な意思決定を支援するプロセスとなる。ただし、  
223 適切にQRMを使用したとしても、企業が遵守すべき規制要件  
224 が免除されるわけではない。

#### 225 6. QRMに関する用語

226 意思決定者：適切かつタイムリーな品質リスクマネジメントに  
227 関する決定を行う能力及び権限を有する人又は人々。

228 危害：健康への被害、製品品質の不良又は安定供給の欠如によ  
229 る被害を含む。

230 検出性：ハザードの存在、出現、事実を発見又は決定する能力。

231 重大性：ハザードから生じうる結果の大きさ。

232 ハザード：危害の潜在的な原因(ISO/IEC Guide 51)。

233 製品ライフサイクル：初期開発から市販を経て製造販売中止に  
234 至るまでの製品寿命の全過程。

235 品質：製品、システム、又は工程に係る本質的性質の組合わせ  
236 が要求事項を満たす程度(ICH Q6Aにおける原薬及び製剤の  
237 『品質』に関する定義参照)。

238 品質システム：品質方針を実行し、品質目標への適合を保証す  
239 るシステムに係るあらゆる側面の総和。

240 品質リスクマネジメント(QRM)：製品ライフサイクルを通じ  
241 て、医薬品の品質に係るリスクについてのアセスメント、コン  
242 トロール、コミュニケーション、レビューからなる系統立った  
243 プロセス。

244 要求事項：患者やその代弁者(医療従事者、規制当局、国会議  
245 員等)により明確化された又は暗黙のニーズ又は期待。本文書  
246 においての要求事項とは、法令上、立法上、若しくは規制上の  
247 要求事項のみならず、上記のようなニーズ及び期待を含むもの  
248 とする。

249 利害関係者：リスクに影響を与え、リスクの影響を受け、又は  
250 リスクの影響を受けると認識する個人、グループ又は組織。意  
251 思決定者もまた利害関係者である場合がある。本ガイドライン  
252 の目的においては、主要な利害関係者とは、患者、医療従事者、  
253 規制当局、企業を指す。

254 リスク：危害の発生の確率とそれが発生したときの重大性の組  
255 合わせ(ISO/IEC Guide 51)。

256 リスクアセスメント：リスクマネジメントプロセスの中で、リ  
257 スクに係わる決定を支持する情報を整理する系統立ったプロセ  
258 ス。ハザードの特定、及びそれらハザードへの曝露に伴うリス  
259 クの分析と評価からなる。

260 リスクコミュニケーション：リスク及びリスクマネジメントの  
261 情報を意思決定者及び他の利害関係者の間で共有すること。

262 リスクコントロール：リスクマネジメントの意思決定を実施す  
263 る行動(ISO Guide 73)。

264 リスク受容：リスクを受容する意思決定(ISO Guide 73)。

265 リスク低減：危害の発生の確率及びその危害の重大性を低減す  
266 るための行動。

267 リスク特定：リスクへの質問又は問題の記述を参照して、危害  
268 の潜在的な原因(ハザード)を特定するための情報を系統立てて  
269 使用すること。

270 リスク評価：リスクの重大性を決めるため、定量的又は定性的  
271 な尺度を使い、推定されたリスクを一定のリスク基準と比較す  
272 ること。

273 リスク分析：特定されたハザードに関連するリスクの推定。

274 リスクマネジメント：リスクのアセスメント、コントロール、  
275 コミュニケーション、レビューの各作業に対し、品質マネジ  
276 メントの方針、手順、実施を系統立てて適用すること。

277 リスクレビュー：リスクに係る新しい知見や経験を(適切なら  
278 ば)考慮して、リスクマネジメントプロセスのアウトプット/  
279 結果を見直し、監視すること。

280

281



1 [1] 製剤通則

2 [1]製剤通則 (7)の項の次に次の(8)を追加し、(8)以下  
3 を次のように改める。

4 (8) 無菌製剤とは無菌であることを検証した製剤である。

5 無菌製剤の基本的な製造法には、最終滅菌法と無菌操作法が  
6 ある。

7 最終滅菌法は、製剤を容器に充填した後、滅菌する方法をい  
8 う。本製造法では、滅菌後の微生物の死滅を定量的に測定又は  
9 推測し、通例、適切な滅菌指標体を用いるなどして、 $10^6$ 以下  
10 の無菌性保証水準を担保する条件において行う。

11 無菌操作法は、微生物の混入リスクを適切に管理する方法で、  
12 原料段階又はろ過滅菌後から、一連の無菌工程により製剤を製  
13 造する方法をいう。本製造法は、通例、あらかじめ使用する全  
14 ての器具及び材料を滅菌した後、環境微生物及び微粒子が適切  
15 に管理された清浄区域内において、適切な操作法を用いて一定  
16 の無菌性保証が得られる条件で行う。

17 (9) 非無菌製剤であっても、微生物による汚染や増殖を避け、  
18 必要に応じて、微生物限度試験法 (4.05) を適用する。

19 (10) 製剤均一性試験法の中の含量均一性試験及び溶出試  
20 験法は、生薬又は生薬関連製剤を原料とする製剤中の生薬成分  
21 については適用されない。

22 (11) 製剤は、別に規定するもののほか、室温で保存する。

23 製剤の品質に光が影響を与える場合、遮光して保存する。

24 [2] 製剤包装通則

25 (1) 製剤包装通則は、容器・包装を用いた製剤包装の原則及  
26 び包装適格性の基本的な事項を示すものである。

27 (2) 製剤包装の原則

28 製剤包装は、有効期間にわたって規定される品質規格を保証  
29 できるよう、製剤の開発段階からその適格性を十分に検討する  
30 ことが重要である。製剤特性に応じた包装適格性の検討に基づ  
31 き、規格及び試験方法、その他の試験方法並びに容器・包装に  
32 用いる資材の評価等からなる品質管理を、製剤包装の要件とし  
33 て定める。設定した要件の適切性は、製剤の安定性により最終  
34 的に確認する必要がある。

35 製剤包装の変更に際しては、上記の要件に基づく評価を行う  
36 必要がある。

37 また、意図しない変動を監視するために適切な試験を行う必  
38 要がある。

39 (3) 包装適格性(Packaging suitability)

40 包装適格性には、保護(Protection)、適合性(Compatibility)、  
41 安全性(Safety)及び機能(Performance)の要素が含まれる。

42 包装は、その製剤特性に応じて、耐熱性、防湿性、遮光性、  
43 気体及び微生物に対するバリア機能、並びに輸送時等の衝撃に  
44 対する保護性能を持たねばならない(保護)。

45 包装は、製剤と物理的、化学的な相互作用を起こさない形状、  
46 材料から構成されねばならない(適合性)。

47 包装は、製剤に有効性と安全性を阻害する物質が移行しない  
48 材料から構成されねばならない。製剤に直接触れる材料に対し  
49 ては特に重要である(安全性)。

50 包装の性能には、単純に製剤を保護するだけでなく、患者  
51 の服薬遵守の向上、使いやすさなどが含まれるべきであり、場  
52 合により薬剤の送達機能、医療機器としての機能、医療従事者、  
53 患者の安全性向上の機能などが含まれるべきである(機能)。

54 包装適格性は、一般試験法記載の試験法、記載試験以外の試  
55 験法、その他製剤の剤形、特性に応じた適切な評価手法に基づ  
56 き評価する。包装適格性の評価に使用された試験法、評価手法  
57 に基づき、適切な品質管理を設定し、製剤包装の要件として定  
58 める。

59 注射剤の包装設計においては、注射用ガラス容器試験法  
60 (7.01)、プラスチック製医薬品容器試験法 (7.02)、輸液用ゴ  
61 ム栓試験法 (7.03)、容器完全性試験、水蒸気透過性、光安定  
62 性、製剤総則各条の記述などに基づき包装適格性を評価し、包  
63 装の要件を定める。

64 その他の剤形の包装設計においては、適切な試験法及び製剤  
65 総則各条の記述などに基づき包装適格性を評価し、包装の要件  
66 を定める。

67 [3] 製剤各条

68 (1) 製剤各条は、剤形の定義、製法、試験法、容器・包装及  
69 び貯法を示すものである。

70 (2) 製剤各条における試験法に関する記述は基本的な要求事  
71 項であり、また、製法は一般的な製法を示したものである。

72 (3) 分包品とは、一回使用量ずつ包装したものである。

73 |  
74 略  
75 |

76 [4] 生薬関連製剤各条

77 |  
78 略  
79 |

## 1 医薬品包装における基本的要件と用語

2 本参考情報は、医薬品の品質保証における医薬品包装の役割  
3 の観点、さらには国際調和の視点を加味しながら、医薬品包装  
4 に求められる基本的要件を記載すると共に、医薬品包装に用い  
5 る用語及びその定義等について記載する。

6 ここでは、包装を容器の上位概念とし、容器は包装に含まれ  
7 るものとした。

### 8 1. 医薬品包装に関する基本的要件

9 医薬品包装は、医薬品の品質確保と共に、適正な使用及び投  
10 与時の安全性確保に適したものとする。なお、基本的要件とし  
11 て記載する事項は、製剤関連の包装を中心とするが、包装がよ  
12 り簡単な原薬又は添加物の輸送、保管等における品質確保にも  
13 必要な事項である。

14 医薬品包装は製剤開発段階において、製剤の有効期間にわた  
15 って規定される製剤の品質規格を保証するために、選択する包  
16 装形態及び包装材料の適格性を十分に検証することが重要であ  
17 る。医薬品包装の適格性は、静脈投与、経口投与又は経皮投与  
18 など投与経路からのリスクの程度、及び注射剤、液剤、半固形  
19 剤、固形剤等の剤形と一次包装との相互作用からくるリスクの  
20 大きさにより、適格性評価の厳格性が求められるべきものであ  
21 る。また、製品ライフサイクルを通じて、医薬品包装の適格性  
22 は適切な品質保証計画に基づいて維持されなければならない。  
23 そのためには、包装材料(包材)に含まれる添加物の情報など包  
24 材の製造過程を含む全ての情報を得ることが望ましい。

#### 25 1.1. 医薬品包装の設計段階における基本的要件

26 製剤総則[2] 製剤包装通則に示すように、設計段階で確認す  
27 べき適格性には、保護(Protection)、適合性(Compatibility)、  
28 安全性(Safety)及び機能(Performance)の要素が含まれる。

29 ここでは、適格性として評価すべき基本的要件について包装  
30 設計の流れに沿って記載する。

##### 31 1.1.1. 包装材料の安全性

32 医薬品と直接接触する容器等の一次包装は、その設計段階に  
33 おいて原料や構成成分の毒性等の品質評価を実施する必要があ  
34 る。

35 プラスチック容器、ガラス容器等の一次包装からの高分子樹  
36 脂のモノマー及び添加剤、若しくは金属不純物などの溶出物又  
37 は移行物が医薬品の安全性を損なってはならない。一次包装か  
38 ら内容医薬品への化学物質の溶出量又は移行量は安全性の見地  
39 から十分に低くなければならない。

##### 40 1.1.2. 内容医薬品との適合性

41 医薬品の包装設計段階において、内容医薬品と包材との適合  
42 性について評価を実施し、包材の適切な選択を行う。一次包装  
43 との適合性は個別の材質と内容医薬品の組合せの中で判断され  
44 るべきである。試作した一次包装が基本要件、すなわち、水分  
45 や光からの保護、一次包装への収着、一次包装からの溶出物等  
46 の課題に対して設計仕様に適合するか否かを試験及び/又は学  
47 術文献などに基づいて検証し、この判断を行うべきである。

48 一次包装は、製剤の有効期間にわたって医薬品の品質を低下  
49 させてはならない。内容医薬品が一次包装の表面に吸着したり、  
50 包材内部に移行したりして、医薬品濃度が一定以上変動しては  
51 ならない。また、包材との相互作用によって医薬品が変質して  
52 はならない。

53 また、容器等の医薬品と直接接触する一次包装は、内容医薬  
54 品によって変形したり、劣化したり、変質したりしてはならな  
55 い。必要に応じて、二次包材も含めて設計の妥当性を評価する  
56 こと。

##### 57 1.1.3. 包装による保護の確認

58 一次包装は、内容医薬品の損失、風解、潮解、蒸発等を防止  
59 し、製剤に応じて防湿、遮光、ガスバリア性などを付加して内  
60 容医薬品を保護できることを確認する。一次包装のみで内容医  
61 薬品の品質確保ができない場合は、二次包材も含めて複数の包  
62 材を組み合わせて、医薬品の品質を確保する。

63 包装による保護は包装設計段階において評価を行い、最終的  
64 には安定性試験により確認される。その際、輸送等における物  
65 理的な衝撃に耐えることも検証する必要がある。

66 加水分解されやすいなど水分が品質に影響を与えるおそれの  
67 ある医薬品では、乾燥剤を使用することや、一次包装等に低水  
68 蒸気透過性の包材を用いるなどの防湿包装とすることができる。  
69 水分の蒸散により品質が変化するおそれのある製剤では、容器  
70 等の一次包装に低水蒸気透過性の包材を用いることができる。  
71 また、注射剤や点眼剤等の容器には、異物混入が目視で確認で  
72 きるような透明性の高い包材を用いることが望ましい。

73 酸化されやすい医薬品は、空気中の酸素等から医薬品の品質  
74 を保護するために、脱酸素剤を使用することや、容器等の一次  
75 包装に低気体透過性の包材を用いることができる。

##### 76 1.1.4. 容器の完全性(微生物汚染防止)

77 医薬品にあっては、微生物汚染から医薬品を保護する必要があ  
78 り、特に無菌製剤に用いる容器では、容器と栓の嵌合(かん  
79 ごと)性試験など、一次包装の完全性を確認する必要がある。

80 滅菌を必要とする医薬品にあっては、一次包装の品質は滅菌  
81 後の製剤にも、上記の医薬品容器の基本要件を満たしている必要  
82 がある。滅菌後の製剤に、一定以上の毒性物質の残留や生成が  
83 あってはならない。また、一次包装の構造及び材質は、滅菌後  
84 の保管・輸送時にあって医薬品の微生物汚染を防ぐものでなけ  
85 ればならない。

##### 86 1.1.5. 包装の機能

87 識別性、使用性、廃棄に配慮した包装設計を行う。

88 識別性として、患者に医薬品が正しく確実に投与又は使用さ  
89 れるような表示も含めた配慮が必要である。タンパレジスタ  
90 ント包装やチャイルドレジスタント包装など誤飲誤用やいたずら  
91 を防ぐためにわかりやすい表示や容器を工夫する。投与量の少  
92 ない小児や多くの薬剤が投与される高齢者の使用についても考  
93 慮する必要がある。

94 使用性として、調剤における取扱いの容易さ、投与又は使用  
95 における容器からの取出しやすさ、投与性、保管収納性、携  
96 帯性など投与製剤ごとに考慮することが望ましい。

97 廃棄については、資源の有効利用に配慮し、容器包装リサ  
98 イクル法や各自治体の廃棄ルールに従い、容器包装廃棄物の減  
99 量に努める必要があることから、容器の選択や検討においては  
100 廃棄も考慮する必要がある。なお、一次包装においては、材料  
101 組成を保証できないようなりサイクルされた包材は使用しては  
102 ならない。

##### 103 1.2. 医薬品包装の設計段階における適格性評価の具体例

104 設計段階で選択された医薬品包装が基本的要件を満たしてい  
105 るかどうか適格性の評価を行う必要がある。以下にその具体例  
106 を示す。

### 107 1.2.1. 経口固形製剤に用いる容器の選択

108 選択した容器等の包装を用いた製剤について保存期間中に安  
109 定性に影響を及ぼさないことが確認できれば気密容器として用  
110 いて差し支えない。

111 経口固形製剤について、以下の試験により容器の選択を行う。

112 ・瓶等を用いる場合は、選択した栓との開栓トルクの測定を  
113 行う。

114 ・PTP包装又はストリップ包装等を用いる場合は、水蒸気  
115 透過性試験を行う。

### 116 1.2.2. 注射剤に用いる容器の適格性評価

117 注射剤に用いる容器について、以下の試験を行う。

118 ・アンプルを用いた注射剤は、ピンホール試験を行い、完全  
119 性を確認する必要がある。

120 ・アンプルを除くバイアル／ゴム栓、ガラス製充填済みシリ  
121 ンジ等を用いた注射剤は、嵌合性試験を行い、容器として  
122 の完全性を確認する必要がある。

123 ・注射剤に用いるプラスチック製医薬品容器(充填済みシリ  
124 ンジ、プラスチックボトル、プラスチックバック等)は、  
125 製剤の有効期間にわたって「微生物が混入しない気密容  
126 器」を選択したことを検証する必要がある。

### 127 1.2.3. 容器栓システムの金属不純物評価

128 注射剤、液剤、又は半固形剤において、用いる一次包装から  
129 の金属不純物の溶出が疑われる場合には、原子吸光度法  
130 (2.23)、誘導結合プラズマ発光分光分析法及び誘導結合プラ  
131ズマ質量分析法(2.63)などを用いて、製剤中に含まれる金属  
132 不純物の量が安全性の見地から十分に低いことを検証する必要  
133 がある。

### 134 1.2.4. キット製品の適格性評価

135 充填済みシリンジ剤、注射用カートリッジ剤、定量吸入式吸  
136 入粉末剤などの投与デバイスを用いる場合、製品使用状況にで  
137 きる限り近い試験条件下で正確な用量が再現性をもって投与で  
138 きることを検証する必要がある。

### 139 1.2.5. 遮光包装の適格性評価

140 有効成分が光の影響を受けやすく、処方設計で製剤の品質に  
141 与える光の影響を克服することが困難な製剤は、容器を含む遮  
142 光包装の検討を行う。苛酷条件での光安定性試験等を用い、適  
143 切な遮光包装を選択したことを検証する必要がある。

## 144 1.3. 医薬品の包装工程、保管及び流通における品質の維持管 145 理

146 包装を含む医薬品の品質は適切な品質保証計画に基づいて維  
147 持されなければならない。

148 製剤の製造に使用している一次包材等について、材質変更等  
149 の有無について供給メーカーを管理する必要がある。そのため  
150 にも、製造時に添加された物質に関する情報などを含む包装の  
151 製造過程に関する全ての情報を得ることが望ましい。

152 市場出荷された医薬品包装が設計通りに基本的要件を満たし  
153 ているかどうか評価を行い、満たしていない場合は変更管理を  
154 通じて包装形態又は包材の変更を行う必要がある。

### 155 1.3.1. 包装材料の評価

156 生産適性のほか、異物や昆虫などの付着しにくい包材を選択  
157 する。選択された包材は、一般試験法7.容器・包装材料試験  
158 法の該当する試験法を用い、適否の判定を行う。また、一般試  
159 験法に記載のない試験は各自適切に試験法を設定して実施する。

### 160 1.3.2. 保管に適した包装

161 医薬品と接触する一次包装は、保存中に医薬品の品質を低下  
162 させてはならない。

163 安定性モニタリング又は保管された参考品を通じて、包装形  
164 態が製剤の安定性に悪影響を及ぼさないことを確認しなければ  
165 ならない。包材が製剤の安定性等の品質に影響を及ぼすと考え  
166 られる場合は、品質を確保する手段として適切なものを参考品  
167 として保管し、品質をモニターし、変更管理を通じて必要に応  
168 じて包装を改善する。

### 169 1.3.3. 輸送等に適した包装

170 医薬品包装は、輸送時に医薬品によって変形したり、劣化し  
171 たり、変質したりしてはならない。また、保管・輸送時の温度  
172 変化により、許容できないような容器等一次包装の変形等によ  
173 り、医薬品包装は本来の機能の低下をきたしてはならない。

## 174 1.4. 医薬品の包装工程における品質の維持管理の具体例

175 設計段階で選択された医薬品包装が包装工程においても基本  
176 的要件を満たすように生産されているかどうか包装工程に使用  
177 する製造機器も含めて適格性の評価を行う必要がある。

178 以下にその具体例を示す。

### 179 1.4.1. 経口固形製剤の具体例

180 PTP包装された錠剤について、市場に出荷する際には設計  
181 通りにシールの完全性が確保されているかPTPシートの気密  
182 試験(例えば、水中減圧試験)等により確認する必要がある。

### 183 1.4.2. 注射剤の具体例

184 ・アンプルを用いた水性注射剤は、ピンホールのないことを  
185 確認する必要がある。

186 ・注射剤に用いるプラスチック製医薬品容器(充填済みシリ  
187 ンジ、プラスチックボトル、プラスチックバック等)は、市場  
188 に出荷する際には、設計通りに微生物が混入しない気密容器と  
189 して生産できていることを確認する必要がある。

## 190 2. 医薬品包装に関する用語

### 191 2.1. 基本的な用語

192 **一次包装(primary packaging)**: 有効成分、添加剤又は製剤と  
193 直接接する包装であり、医薬品の品質を保持するとともに利  
194 便性などの機能を付与することができる。一次包装は、内容物  
195 に対し、物理的又は化学的な変化を与えてはならない。

196 例えば、一次包装としては、注射剤における「直接の容器」  
197 であるアンプル、錠剤又はカプセル剤における「内袋」である  
198 PTP包装がある。

199 **外部の容器又は外部の被包(outside container or outside  
200 wrapper)**: 医薬品の直接の容器又は直接の被包が小売りのた  
201 めに更に包装されており、かつ法令<sup>1)</sup>の法定表示が付されてい  
202 るものである。

203 **気密容器(Tight container)**: 通常の取扱い、運搬又は保存状態  
204 において、固形又は液状の異物が混入せず、内容医薬品の損失、  
205 風解、潮解又は蒸発を防ぐことができる容器。気密容器の規定  
206 がある場合には、密封容器を用いることができる。(通則43)

207 気密容器としては、プラスチック樹脂を用いた容器(瓶、バ  
208 イアル、シリンジ、プリスター(PTP)包装、ストリップ包装等)  
209 がある。

210 **最終包装(final packaging or marketed packaging)**: 医薬品の  
211 小売りのための包装であり、法令<sup>1,2)</sup>により規定された表示等  
212 を施す等により、市場出荷される製品としての形態。

213 放射線滅菌法を用いる場合に、最終包装で照射を行うことが  
214 ある。

- 215 資材<sup>3)</sup>(**labeling and packaging materials**) : 製品の容器, 被包  
216 及び表示物(添付文書を含む).
- 217 直接の被包(**immediate wrapper**) : 医薬品がじかに収められた  
218 容れ物(紙, 布, ビニール, アルミ袋等). そのままの形態で小  
219 売等ができる. なお, 被包には, そのままの形態で小売等され  
220 ない場合, 法令<sup>2)</sup>の法定表示を付す必要のないものとして内袋  
221 がある.
- 222 また, 医薬品がじかに収められている直接の被包は一次包装  
223 ともいう.
- 224 直接の容器(**immediate container**) : 医薬品がじかに収められ  
225 た固形の容れ物(缶, 瓶, アンプル, バイアル, チューブ, 点  
226 眼剤用ユニットドーズ容器, 箱等). そのままの形態で小売等  
227 ができる. なお, 錠剤のように内袋としてPTP包装を用いる  
228 場合は, 紙箱が直接の容器となる.
- 229 また, 医薬品がじかに収められている直接の容器は一次包装  
230 ともいう.
- 231 内袋(**inner bag**) : 例えば防湿や遮光等を目的として被包の下  
232 に用いるビニールの袋, 散剤を1回分の服用量ずつ収めた薬袋  
233 等である. ポリ袋, ストリップ包装, プリスター包装(PTP包  
234 装等), 坐剤プラスチックコンテナなどをいう. なお, 内袋に  
235 は医薬品がじかに収められているので, 直接の被包に該当する  
236 が, そのままの形態で小売等されない場合は, 法令<sup>2)</sup>の法定表  
237 示を付す必要はない.
- 238 また, 医薬品がじかに収められている内袋は一次包装ともい  
239 う.
- 240 二次包装(**secondary packaging**) : 一次包装を補うための単一  
241 又は複数の包装であり, 有効成分, 添加剤又は製剤と直接接  
242 触しない. 二次包装は, 医薬品の品質を保持すると共に医薬品の  
243 使用時の過誤防止並びに利便性などの機能を付与することがで  
244 きる.
- 245 被包<sup>5)</sup>(**wrapper**) : 製品の包装材料を意味し, 梱包材料は含ま  
246 ない. 「直接の被包」又は「外部の被包」を参照すること.
- 247 表示物<sup>6)</sup>(**labeling**) : 法令<sup>1,2)</sup>により規定された表示等を実施した  
248 もので, 製品のラベル及び添付文書.
- 249 封(**sealing**) : 法令<sup>4)</sup>により, 封を開かねば医薬品を取り出すこ  
250 とができず, かつ, その封を開いた後は容易に原状に復するこ  
251 とができないように施すもの.
- 252 包装<sup>6)</sup>(**packaging**) : 医薬品の通常の取扱い, 運搬, 保存又は使  
253 用などに当たって, その品質を維持するために, 適切な材料,  
254 容器などに医薬品を収納すること及びそれらを施す技術, 又は  
255 施した状態.
- 256 包装材料<sup>6)</sup>(**packaging material**) : 包装, 容器などに用いる材  
257 料, 表示物及び添付文書等. 略して包材ともいう.
- 258 密封容器(**Hermetic container**) : 通常の取扱い, 運搬又は保存  
259 状態において, 気体の侵入しない容器. (通則44)
- 260 注射剤においては, アンプルのほか, 容器栓システムである  
261 バイアル/ゴム栓, ガラス製のプレフィルドシリンジなどが,  
262 その他剤形では, 両面アルミ製のプリスター(PTP)包装, 金属  
263 製の押出しチューブなどがこれに当たる.
- 264 密閉容器(**Well-closed container**) : 通常の取扱い, 運搬又は保  
265 存状態において, 固形の異物が混入することを防ぎ, 内容医薬  
266 品の損失を防ぐことができる容器. 密閉容器の規定がある場合  
267 には, 気密容器を用いることができる. (通則42)
- 268 密閉容器としては, 柔軟な材料で作られた一つの開口部をも  
269 つ紙類又はプラスチックを用いた袋等, また, 金属又はプラス  
270 チック樹脂を用いた缶等がある.
- 271 容器(**container**) : 医薬品を入れるもので, 栓, ふたなども容  
272 器の一部. 容器は内容医薬品に規定された性状及び品質に対  
273 して影響を与える物理的, 化学的作用を及ぼさない. (通則37)
- 274 医薬品容器としては, 袋, 缶, 瓶(ボトル), チューブ, アン  
275 プル, バイアル, 箱などがある.
- 276 なお, 容器は包装に含まれる.
- 277 容器栓システム(**container closure system**) : 有効成分, 添加  
278 剤又は製剤と直接接触する一次包装及びその他の構成材料から  
279 なる包装形態. 容器栓システムは内容医薬品との組み合わせで  
280 考えるべきもので, 一次包装のみで品質が保証できない場合に  
281 は, 二次包装も含まれる.
- 282 2.2. 個別の包装又は容器に関する用語
- 283 アンプル(**ampule**) : 注射剤などの薬液又は凍結乾燥した内容  
284 医薬品などを封入する透明又は着色のガラス製又はプラスチッ  
285 ク製の容器. 通例, 口部を熔閉又は熔着して封じる.
- 286 押出しチューブ<sup>6)</sup>(**collapsible tube**) : 一方の端に, ノズルとキ  
287 ャップがあり, 他方は閉じられており, 軟膏等の内容物を押し  
288 出せる柔軟性を持つ容器. 金属チューブ, プラスチックチュー  
289 ブ, ラミネートチューブなどがある.
- 290 シリンジ(**syringe**) : 外筒(バレル), ガスケット, 押し子(プ  
291 ランジャー), トップキャップからなる容器. 注射針を含む場合  
292 もある. 充填済みシリンジ剤に用いられる.
- 293 ストリップ包装<sup>6)</sup>(**strip packaging**) : じかに錠剤, カプセル剤,  
294 散剤, 顆粒剤などを2枚の包装材料の間に挟み込み, その周囲  
295 を接着した包装. 略してSP包装ともいう. 医薬品がじかに収  
296 められているため内袋に該当し, 一次包装である.
- 297 バイアル(**vial**) : 注射剤などに用いる透明又は着色のガラス製  
298 又はプラスチック製の容器. 瓶の一種である. ゴム栓及びアル  
299 ミキャップを用い密封する.
- 300 PTP包装<sup>6)</sup>(**press through packaging**) : プリスター包装の一種  
301 で, プラスチック成形品の開口部をアルミ箔などの押し出し性  
302 の良い材料を用いた包装. じかにカプセル剤, 錠剤等と接する  
303 包装であり, 内袋に該当し, 一次包装である.
- 304 ピロータイプ包装<sup>6)</sup>(**pillow type packaging**) : 袋状の包装の一  
305 種であり, 例えば, 包装材料の縦の中央部を貼り合わせ, 上下  
306 の端をシールした包装. 一次包装のみで品質確保が困難な場合  
307 に, 水分や光からの保護のためアルミニウム箔などがラミネー  
308 された複合フィルムを利用したものを二次包装として用いる  
309 ことが多い.
- 310 プラスチックバッグ(**plastic bag**) : ポリエチレン, ポリプロピ  
311 レン等の樹脂を単独又は複合の材料として用い, 一つ又は複数  
312 の開口部をもつ柔軟な容器. 通例, 栓体としてゴム栓を用いる.  
313 主として輸液剤のような容量の大きな注射剤の容器として用い  
314 る.
- 315 プリスター包装<sup>6)</sup>(**blister packaging**) : プラスチック又はアル  
316 ミ箔のシートを加熱成形して, 1個又は複数個のくぼみを作り,  
317 その中に製剤を入れ, 開口部をプラスチックフィルム又はシー  
318 ト, アルミ箔などで覆い, 周辺部を基材に接着又は固定した包  
319 装. 製剤を取り出すときには, フィルムや箔等を剥離して行  
320 う形態のものをいい, カプセル剤, 錠剤, 充填済シリンジ剤, 複  
321 数個のアンプルを入れたキット製品等で用いられる.
- 322 なお, 錠剤等がじかに収められている場合は, 内袋に該当す

323 る。

324 分包装(single-dose packages)：1回使用量ずつ包装したもの。

325 例えば、散剤又は顆粒剤を1回分の服用量ずつ収めたストリッ

326 プ包装がこれに当たる。

327 2.3. 包装機能に関する用語

328 ガスバリア包装<sup>6)</sup>(gas barriered packaging)：目的とする気体  
329 の透過を抑制する機能をもたせた包装。低気体透過性の包装。

330 遮光容器／遮光包装(light resistant container and  
331 packaging)：通常の取扱い、運搬又は保存状態において、内

332 容医薬品の品質に光が影響を与える場合に、光の透過を防ぎ保

333 護するための容器又は包装。(通則41)

334 着色した容器を用いる場合のほか、シュリンクフィルムで容  
335 器を覆う場合もある。

336 タンパレジスタント包装<sup>6)</sup>(tamper-resistant packaging,  
337 tamper-proof packaging)：人が無意識に扱った場合、又は悪

338 意をもって“いたずら”をした場合にも危険を生じないような  
339 工夫を施した包装。

340 チャイルドレジスタント包装<sup>6)</sup>(child-resistant packaging,  
341 child-proof packaging)：小児の誤飲事故防止を目的とし、誤

342 って開封、開栓、開包等ができないように、成人が適正に使用  
343 することが可能な包装。

344 防湿包装<sup>6)</sup>(moisture-proof packaging)：医薬品を湿気の影響  
345 から保護する目的で防湿機能を有する包装材料を用い、必要に  
346 応じて乾燥剤を入れ、内部を乾燥状態に保つ包装。

347

348 参考資料

349 1) 平成26年11月25日施行、「医薬品、医療機器等の品質、  
350 有効性及び安全性の確保等に関する法律」(以下、医薬  
351 品医療機器等法)第51条

352 2) 医薬品医療機器等法 第50条

353 3) 厚生労働省令第179号、平成16年12月24日「医薬品及び  
354 医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省  
355 令」第二条第2項

356 4) 医薬品医療機器等法 第56条

357 5) 薬食監麻発0830第1号、厚生労働省医薬食品局監視指  
358 導・麻薬対策課長、平成25年8月30日「医薬品及び医薬  
359 部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の取  
360 扱いについて」

361 6) 日本工業規格JIS Z0108:2012「包装—用語」

362



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（高度品質分析・評価技術に関する研究）

担当責任者 坂本 知昭 国立医薬品食品衛生研究所薬品部 主任研究官

**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、高度品質分析・評価技術に関する研究として、テラヘルツ／遠赤外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、近赤外及び中赤外領域における分子振動情報を横断的に活用することによって、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。また、フォトダイオードアレイ型高感度近赤外分光器により、インライン高速含量測定の可能性について検討した。

**担当協力者**

佐々木 哲朗 静岡大学  
藤巻 康人、小金井 誠司  
東京都立産業技術研究センター  
村山 広大、小宮山 誠  
横河電機株式会社  
北川 雅博 エーザイ株式会社  
大塚 誠、服部祐介 武蔵野大学  
福田 晋一郎 ジャスコエンジニアリング  
香取 典子 国立医薬品食品衛生研究所  
(順不同)

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

**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

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。

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。特に開発段階において製剤を構成する成分の品質特性ならびに製剤の製造工程におけるこれらの構成成分の分子レベルでの挙動を理解することは、処方・剤形設計において有用な品質特性に関する情報を与えるばかりではなく、製造工程における品質変化の予測につながる事が期待できる。また、これらの基礎データは生産段階において、潜在的リスクの検知や品質トラブルの解明に寄与する可能性もある。

多くの分子振動エネルギーは電磁波スペクトルの赤外振動領域のエネルギーに対応する。したがって、赤外領域の電磁波を分子に照射すると、分子が光のエネルギーを吸収し、量子化された振動の状態が変化する。このため、照射する電磁波エネルギーの領域により対応する異なる分子の振動情報を得ることができる。発振される電磁波の波長に応じて分子からの得られる情報は異なり、一般的に赤外と称されることが多い中赤外領域では分子の官能基の振動を検知する(局所基

準振動)。中赤外領域よりも波長の短い近赤外領域では官能基がもつ C-H, N-H, O-H などの X-H などに由来する振動(基準振動の結合音や倍音)が検知される。逆に波長の長い遠赤外/テラヘルツ領域では分子結晶モードに由来する振動や水素結合などの分子間相互作用に由来する弱いエネルギーを検知することができる。これらの振動スペクトル情報は物質の化学構造等に特徴的であり、これらの赤外電磁波領域を網羅した振動分光情報を横断的に解析することにより、製剤に含まれる成分の化学的・物理的状态を分子レベルで解析することが期待できる。

## B. 研究方法

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。これまで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  $\text{CH}_2$  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 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、標準物質ならびに 10 w/w% のアセトアミノフェンを含むように製したモデル錠剤について近赤外分光法による In-line 定量分析

の可能性を検討した。本研究では、CH第二倍音領域で観察される吸収を対象として定性・定量分析の開発を行った。また、レボフロキサシンを用いて、市販錠剤中の主薬成分由来の特徴的な分子振動の検出を行った。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試みたが、錠剤表面における切削面が平滑にならないこと、また切削時のすりきれにより切削面における錠剤構成成分の分布が正確に得られない可能性があった。そこで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器具の改良を行った。

#### B-1. 材料

テオフィリン無水物、テオフィリン水和物及びセルロース誘導体（ヒドロキシプロピルセルロース（Hydroxypropyl cellulose: HPC））は和光純薬製の試薬特級品を購入した。また、テオフィリン無水物及びHPCについては、製薬用の原末を入手し、物性及び分光学的データが同等であることを確認した。

レボフロキサシンは東京化成工業製の試薬（純度98.0%以上）を購入し、標準物質として用いた。クラビット®錠（第一三共株式会社製）は市場流通品を購入して用いた。

#### B-2. 試料の調製

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（テオフィリン水和物）を得た。

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（デシケーター内に治具を静置し、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+/-1°Cで制御した。

NIRを用いたIn-line分析に関する研究では、定量分析への応用検討としてアセトアミノフェンを主薬成分としてモデル錠剤を調製した。アセトアミノフェン、乳糖一水和物、コーンスターチ、HPC-Lおよびステアリン酸マグネシウムは医薬品原末および医薬品製造用のグレードのものを用いた。これらの原末はエーザイ株式会社より提供されたものを用いた。主薬成分として用いたアセトアミノフェン、乳糖一水和物、コーンスターチ、HPC-Lおよびステアリン酸マグネシウムは医薬品原末および医薬品製造用のグレードのものを用いた。これらの原末はエーザイ株式会社より提供されたものを用いた。モデル錠剤の調製については、アセトアミノフェンを10 w/w%の濃度含む錠剤を中央濃度とし、8 w/w%～12 w/w%の5水準の錠剤を調製した。1錠当たりの質量は200mgとなるようにし、仕込み量は各水準において4000gとした。添加剤の中で含量の高い乳糖水和物については主薬成分の量の増加に伴い増加しないように留意し、また、その他の添加剤は各水準において添加量を一定とすることで、主薬成分の濃度に対する非共線性を確保した。各水準におけるアセトアミノフェン及び添加剤の処方方をTable 1に示した。錠剤は攪拌造粒後、整粒したものを打錠して製した。

#### B-3. スペクトル解析

単回帰解析については、アセトアミノフェンに由来するCH第二倍音を選択し、スペクトル前処理としてSNV正規化及び二次微分処理（Savitzky-Golay, Smoothing point;31point）を行った。各スペクトルの解析及びスペクトル前処理は、ソフトウェア The Unscrambler 10.1（Camo Software, Oslo, Norway）を用いて行った。多変量解析については、Moving

Window Partial Least-Squares Regression (MWPLSR 法を用いて行った。ソフトウェアは MATLAB R2011b (Mathworks, Massachusetts, USA) を用いた。

#### B-4. 測定機器及び測定条件

##### B-4-1. テラヘルツ吸収測定

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。

##### B-4-2. 中赤外吸収測定

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 $4000\text{ cm}^{-1}$ ~ $400\text{ cm}^{-1}$ 、分解能及び積算回数は $2\text{ cm}^{-1}$ 及び256回に設定した。

##### B-4-3. 近赤外吸収測定

試料中の水の測定は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。測定は拡散反射モードにて行い、測定範囲は $8000\text{ cm}^{-1}$ ~ $4500\text{ cm}^{-1}$ 、積算回数は32回、分解能は $2\text{ cm}^{-1}$ に設定した。錠剤表面の水和物及び水の分布測定は、FT/IR-6300フーリエ変換形赤外分光器に精密移動ステージを接続して行った。アパーチャ径を $50\mu\text{m}$ に絞り、X軸方向及びY軸方向に光軸を移動させて合計400点の測定を行った。波数測定範囲は $7500\text{ cm}^{-1}$ ~ $4000\text{ cm}^{-1}$ 、積算回数は64回/測定点、分解能は $4\text{ cm}^{-1}$ に設定した。また、高速In-line定量分析は、フォトダイオードアレイ検出器を採用したポリクロメーター方式の分散形NIR分光器(プロトタイプP-NIRs、横河電機株式会社製)を用いた。測定波長、波長分解能、積算回数(平均化回数)は930nm

~ $1735\text{ nm}$  ( $10752.7\text{ cm}^{-1}$ ~ $5763.7\text{ cm}^{-1}$ )、1nm、積算回数は1回にそれぞれ設定した。NIR光照射部は錠剤の径に合わせて照射光が当たるように調節し固定した。錠剤はステージ上に静置し、錠剤上方からNIR光を照射し、錠剤上方より拡散反射光を、また錠剤下部より透過光を受光した。

#### (倫理面での配慮)

本研究は、本邦を含む各国の関連ガイドランス及び文献等の公開資料のみを基礎に検討した研究であり、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. テラヘルツ/遠赤外波ならびに近赤外光などを用いた擬似結晶転移及び脱水工程の評価

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(図1)。一方、結合剤が存在する(水和物顆粒物の)場合では、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(図2)。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に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(図3)。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(図4)。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(図5)。

## C-2. 近赤外光による高速In-line分析技術の開発

### C-2-1. アセトアミノフェンを用いた定量性の検討

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(CH<sub>3</sub>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(図6)。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(図7)。

### C-2-2. レボフロキサシンを用いた市販錠剤中の主薬成分の検出

レボフロキサシンのCH第二倍音について標準物質及びモデル錠剤から得たスペクトルを比較した。アセトアミノフェンの測定の場合と同様に、波数分解能を1nm、積算回数を1回とした測定で十分な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(CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>, CHならびに芳香族由来)、CH結合音(CH第一倍音+CH変角振動)及びOH結合音(OH第一倍音+CO伸縮振動)が観察され、二次微分スペクトルにおいて、単一ピークとして検出することが可能であった(図8)。市販製剤から得た第二倍音領域の拡散反射スペクトルでは、CH第二倍音について主薬成分由来の吸収群及びCH結合音が観察されたが、OH結合音については、タルクに由来する特徴的な吸収に妨害された(図9)。一方、透過スペクトルでは、CH第二倍音の吸収群、CH結合音ならびにOH結合音が明瞭に観察された(図10)。

## D. 考察

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拡散反射スペクトル及び透過スペクトルを得ることが可能であった。定量分析に関する適用性の研究は次年度以降の検討課題とする。

市販錠剤の表面を平滑に切削するための試料切削用器具の改良においては、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器具の開発を行った。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。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、切削時に刃が表面をなぞることによるすりきれで、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用器具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。次年度以降、本切削器具を活用する予定である。

## E. 結論

テラヘルツ／遠赤外、近赤外及び中赤外領域の電磁波を横断的（多角的）に用いた分子スペクトル情報を解析し、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情報を得ることが可能となることが示された。また、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。

## F. 研究成果発表

### 誌上発表

- 1) 坂本知昭, 村山広大, 藤巻康人, 小金井誠司, 北川雅博, 小宮山誠, 香取典子, 合田幸広, 高速 NIR 分光器を活用した錠剤含量分析法 –PAT の可能性を探る, Pharm Tech Japan, 30(3), 45-52 (2014)
- 2) 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・高感度分散形近赤外分光器を用いた錠剤中主薬成分の定量と工程内導入への適用性、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス、45(4)、361-367 (2014)
- 3) 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

- 4) 坂本知昭、テラヘルツ波を用いた医薬品の分子センシングと産業応用に向けた取

- り組み、大阪大学レーザーエネルギー学  
研究センター 第 5 回高強度レーザー施  
設共用促進セミナー「医・薬・バイオ分  
野におけるテラヘルツ技術の新展開」、  
大阪市 (2014.7)
- 5) Sakamoto, T., Terahertz spectroscopy and  
imaging in pharmaceutical sciences,  
International Symposium on Frontier of  
Terahertz Sciences, Okinawa (2014.8)
  - 6) Sakamoto, T., Sasaki, T., Katori, N., Goda, Y.,  
Effect on Viscosity of Cellulose Derivatives  
against Pseudo- polymorphism Conversion  
of Amorphous Theophylline using a  
Terahertz Spectroscopy, 39<sup>th</sup> International  
Conference on Infra-red, Millimeter, and  
Terahertz Waves, Arizona, USA (2014.9)
  - 7) 坂本知昭, テラヘルツ・赤外波を用いた医  
薬品のプロセスモニタリング及び品質解  
析のための分子センシング,  
InterOpt2014/BioOpt Japan 2014, 横浜  
(2014.10)
  - 8) Sakamoto, T., Application of terahertz  
imaging in pharmaceutical sciences, The 16th  
Takayanagi Kenjiro Memorial Symposium,  
Shizuoka (2014.11)
  - 9) 坂本知昭, 村山広大、藤巻康人、北川雅  
博、小金井誠司、小宮山誠、香取典子、  
合田幸広, 光学活性医薬品を用いた第二  
倍音領域の振動分光解析, 第 30 回近赤外  
フォーラム, つくば市 (2014.11)
  - 10) 坂本知昭, 製薬におけるテラヘルツ分光  
及びイメージング技術の応用、産学行政  
連携支援テラヘルツ波産業応用研究会第  
26 年度講演会、名古屋市 (2014.12)
  - 11) 坂本知昭, 佐々木哲朗、香取典子、合田  
幸広、テラヘルツケミカルイメージング  
システムを用いた錠剤中の医薬品成分の  
擬似結晶形転移の拡散過程の解析、第 62  
回応用物理学会春季学術講演会、平塚市  
(2015.3)
  - 12) 坂本知昭, 佐々木哲朗、香取典子、合田  
幸広、テラヘルツ分光及び近赤外分光マ  
ッピングを用いた水和医薬品の擬似結晶  
形転移及び脱水に及ぼすセルロース誘導  
体の影響に関する研究、日本薬学会第 135  
年会、神戸市 (2015.3)
- G. 知的財産権の出願・登録状況**  
特になし。
- 添付資料**
1. 国際学会「39th International Conference on  
Infrared Millimeter and Terahertz Waves」発  
表要旨
  2. 国際学会「39th International Conference on  
Infrared Millimeter and Terahertz Waves」ポ  
スター発表資料
  3. 国内学会「第 30 回近赤外フォーラム」  
発表要旨
  4. 国内学会「第 30 回近赤外フォーラム」  
ポスター発表資料