

# 厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス  
総合研究事業

医薬品品質システムにおける医薬品製造・品質管理手  
法の系統化及び国際調和に関する研究  
(H23-医薬—一般—010)

平成24年度総括・分担研究報告書

研究代表者 香取 典子

平成25年(2013) 5月

## 目 次

I 総括研究報告書		
医薬品の国際調和された品質管理監督システムの我が国への導入に際しての最適化に関する研究		1
香取 典子		
II 分担研究報告書		
1 包括的医薬品品質管理監督システムに関する研究		11
檜山 行雄、香取 典子		
添付資料 1. 安定性モニタリング検討課題		17
添付資料 2. 安定性モニタリング GMP 施行通知案		29
添付資料 3. 安定性モニタリングにおける保存条件に関する考察		31
添付資料 4. PDA Q10 コンフェランスプログラム		35
添付資料 5. 日本薬局方および関連事項に関する非公式意見聞き取り論点		41
添付資料 6. ジェネリック医薬品開発企業への聞き取り調査要項		42
2 品質システムにおける新評価技術に関する研究		45
坂本 知昭		
添付資料 1. 海外旅行記録書		53
添付資料 2.、3. 国際学会発表要旨、資料		55
添付資料 4.～9. 国内学会発表要旨、資料		61
3 品質システムの実践・導入に関する研究		77
小出 達夫		
添付資料 国内学会発表要旨		87

刊行物 一覧 及び 刊行物 写し

**医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業**  
**医薬品品質システムにおける医薬品製造・品質管理手法の系統化及び国際調和に**  
**関する研究（H24-医薬—一般—010）平成24年度総括研究報告書**  
**国立医薬品食品衛生研究所薬品部 第三室長 香取 典子**

**研究要旨**

医薬品規制国際調和専門家会議（ICH）により作成された「医薬品品質システム」（Q10）ガイドラインの実践のため、より具体的な指針作成など通じ医薬品品質システムの国内実践に貢献する。又、新たな評価技術の品質システムへの導入方法および課題を検討する。

品質システムに関する研究においては平成22年度に厚生労働研究班の行った『製薬企業経営陣への品質システムに関する調査結果』、日米欧で開催されたICH教育研修会からのフィードバック、ならびにICHの実践導入部会からの成果を基に国内実践を効果的に行うための、より具体的な指針作成などを行う。本年度は前年度にGMPの国際整合性に関する新たな要件と認識された定期の品質照査、安定性モニターなどの品質システムへの取り込みを行う目的で、PMDAおよび日薬連の協力の下に、品質システムの実践導入にいて考慮すべき点に関する文案を作成した。さらに、GMP施行通知の主に「安定性モニタリング」の項の作成を行い、合わせて事例集の改訂を行った。また、PDA主催Q10コンフェレンス、欧州医薬品庁（EMA）審査官会議への参加を果たしたほか、ジェネリック企業への聞き取り調査を実施した。

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

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。モデル錠剤を用い、実際に近赤外イメージングを用いて測定を行い、解析は外的基準を必要としない主成分分析（PCA）及び必要とするPLS2の2種類の多変量解析により行った。PCA及びPLS2それぞれを相互に活用することにより単独では得られない情報が得られ、より正確な分布特性評価が行えることを明らかとした。そしてこの結果を活用して製品ライフサイクルを通して製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングを継続的に行うことにより、継続的改善が進み、品質保証が高まると考えられた。

研究分担者

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

**A 研究目的**

医薬品規制国際調和専門家会議（ICH）により作成された「医薬品品質システム」（Q10）ガイドラインの実践のため、より具

体的な指針作成など通じ医薬品品質システムの国内実践に貢献する。又、新たな評価技術の品質システムへの導入方法および課題を検討する。

### 品質システムに関する研究

昨年までは(Q10)ガイドラインの実践のため、厚生労働科学研究成果、ICH教育研修会からのフィードバックなどを基に、より具体的な指針作成など通じ医薬品品質システムの国内実践に貢献した。

今年度は昨年同様に医薬品品質システムの実践を行うと共に、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ための科学的検討を行い、さらに国内状況の改善に向けて国際的議論を通じ検討する。国内での医薬品品質システム(ICH Q10)に関連したコンフェレンスを企画し、合わせて海外の規制当局者会議における国際的議論を通じて、医薬品製造における品質システムについての国内状況の改善を行うことを目的とする。

### 品質システムにおける新評価技術に関する研究

医薬品の頑健な品質管理監督システムの構築において、製造プロセス及び製品の深い科学的理解は重要である。そこで、振動分光領域を用いた非破壊測定技術を中心に医薬品の品質特性解析のための新評価技術の研究を行った。本研究により、製剤設計のための基礎的科学基盤を構築するとともに、製造工程における品質の一貫性及び製剤設計に基づく適切な製品品質が維持されていることに対する科学的根拠を与え、優れた品質管理監督システムを構築、また達成することに貢献する手法を開発することを目的とした。

### 品質システムの実践・導入に関する研究

製造プロセスの稼働性能及び製品品質をモニタリングするシステムには、管理戦略の中で特定されたパラメータ及び特性を測

定、分析するためのツールが必要である。また、管理戦略の中で特定されたパラメータ及び特性を分析し、変動を低減し、又は管理し得る継続的改善活動のために、製造プロセスの稼働性能及び製品品質に影響を与える変動原因を特定するためのツールも必要となる。本研究ではそのためのツールとなりうる新たな評価技術として、近赤外分光法を利用した顕微分光ケミカルイメージングシステム(以下、近赤外イメージングとする)を取り上げ、その品質システムへの導入およびその課題を検討することとした。

## **B 研究方法**

### 品質システムに関する研究

本年度は前年度にGMPの新たな要件と認識された定期の品質照査、安定性モニターなどの品質システムへの取り込みを行う目的で、PMDAおよび日薬連の協力の下に、品質システムの実践導入において考慮すべき点に関する文案を作成した。さらに、GMP施行通知の主に「安定性モニタリング」の項の作成を行い、合わせて事例集の改訂を行った。また、PDA主催Q10コンフェレンス、欧州医薬品庁(EMA)審査官会議への参加を果たしたほか、ジェネリック企業への聞き取り調査を実施した。又、国内外の調査、広報活動、欧州EMA、米国FDAの担当者から聞き取り調査を行った。

### 品質システムにおける新評価技術に関する研究

本研究では、コーティング層や内部圧密度などの情報を非破壊で測定可能なテラヘルツパルスイメージングを用いたコーティング錠剤の品質解析に関する研究及び最も高段の適格性評価が必要な含量測定につい

て、近赤外分光法を用いた工程内測定への導入研究を対象として研究を行った。

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

近赤外分光器を用いたIn-line高速含量測定に関する研究では、高速透過測定を例とした工程内含量測定のためのNIR分光法の導入アプローチを検討した。更に、データ評価アプローチの妥当性の検証手段として現行の分析法バリデーションにおける検証基準とNIR分析法の定量的応用において一般的に用いられている計量的方法並びに対照分析法との比較による予測的データ解析法とのギャップを検討し、これらの手法における脆弱性（品質評価における潜在的リスクの増大）を補完し、客観的な妥当性確認を行うために必要な背景データの選定を行った。

#### 品質システムの実践・導入に関する研究

近赤外イメージングを医薬品品質管理に導入するための問題点の改善及び適切な手法の検討を行うため、多くのメーカーより販売されており一般的な製剤であるクラリスロマイシン錠について、実際に近赤外イメージングを用いて測定を行った。

クラリスロマイシン錠は形状がR錠でフ

ィルムコーティングされているため、表面をトリミングして測定切断面の平面化を行った。サンプルとは別に主薬及び添加剤の比較対照若しくは外的基準用のスペクトルを取得するために、各含有成分の試薬それぞれの平錠を作製した。

近赤外イメージングシステムはリニアMCT アレイ検出器を用いた。近赤外イメージング測定は、波数分解能  $16\text{cm}^{-1}$ 、積算回数 4 回、測定波数範囲  $7600\text{--}3800\text{cm}^{-1}$ 、ピクセルサイズ  $25\times 25\ \mu\text{m}$  の条件で行った。クラリスロマイシン錠は切断面上の約  $3.5\times 3.5\text{mm}$  の範囲を上記の条件で測定した。較対照・外的基準用の近赤外スペクトルは、作製した各含有成分の平錠表面約  $1\times 1\text{mm}$  の範囲を上記の条件で測定し、その平均スペクトルを用いた。

得られたスペクトルは、データ前処理としてSNV(Standard Normal Variate)によるスペクトル標準化を行ってから、外的基準を必要としないPCA(principal component analysis)及び外的基準を必要とするPLS(Partial Least Square)の2種類の多変量解析により行った。解析から得られたそれぞれのファクターに対するスコア値に基づき、スコアが高い部分は赤色、低い部分は青色のグラデーションでイメージ図を作成した。

## C 研究結果

### 品質システムに関する研究

#### **GMP 査察の国際整合性確保**

国内のGMPガイドラインを整備するひとつとして、法的拘束性があるGMP課長通知の改訂、及びその具体的な事例を記載したGMP/QMS事例集（事務連絡）の改訂に着手した。PICSのGMPガイドラインの導入に関

連し、定期品質照査、安定性モニター、品質リスクマネジメントなどを日本におきても要件化すべきであるとの提案がなされている。定期的品質照査および安定性モニターはマネジメントレビューには欠かせない項目であり、これら項目が GMP の要件とされていない日本では、品質システムの実質的な導入は困難と思われる。本研究班では日薬連の協力の下、数回の検討会を開催し、GMP 施行通知の「安定性モニタリング」の項の作成を行い、合わせて事例集の改訂を行った。

製造販売承認申請時に求められる製品の安定性は、もちろん市販後にも求められるものであるが、現行の GMP 施行通知では市販後の安定性モニタリングは要求されていない。そのため、製品及び原薬について、定められた保存条件下でその有効期間に変化しやすい項目がその規格内にあることを実際にモニターすることが必要である。「安定性モニタリング」の議論に際して問題とされたのは、PIC/S ガイドラインでは ICH Q1 に規定される条件とされているサンプルの保存条件が、我が国では通常、25°C、60%RH とされている。この条件を達成するためには相応の施設設備が必要であり、現在広く認められている室温下 (0~30°C) でのなりゆき保存は PIC/S では容認されない。これに関する対応策の一つとして、保管温度をなりゆきから 25°C としたときの安定性の外挿を行うための検討を行い、外挿法について案を提出した。

#### **PDA 主催 Q10 コンフェレンス (平成 24 年 11 月東京)**

2012 年に欧米で開催された PDA 主催 (米国 FDA と欧州 EMA との共催) の Q10 会議を日本においても開催することとなり、筆者

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

#### **欧州医薬品庁 (EMA) 審査官会議 (Quality Working Party:QWP) オブザーバー参加**

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

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

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

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

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

4. ICH Q3D のプレステップ 2 案について一記載の問題点。

5. プロセスバリデーションガイドライン分科会一申請資料作成のための文書を確認。Continued Process Verification の代わりに On-going Process Verification と

いう表現を採用することを確認。

6. GMP 遵守宣言を動物薬申請においても求めるべきか。

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

### ジェネリック医薬品開発企業への聞き取り

医薬品品質システムにおいて公的基準および医薬品の承認審査は大きな位置を占める。公的基準のひとつである日本薬局方の化学薬品各条の各条の記載内容の評価のため、薬局方の主要ユーザーである、ジェネリック医薬品開発企業に対する聞き取り調査を実施した。

ジェネリック医薬品開発企業に対する聞き取り調査聞き取りに際しては事前論点および研究者側のコメントを配布した。要望には薬局方への収載時期、不純物、方針に係るものから、試験法記載の解釈、情報開示に関する要望・質問など技術的なものまで広範であった。表に現れる要望は様々ではあるが根源的な問題として、「薬局方各条の記載の性格に関する認識の違い」が浮かび上がる。現在の審議プロセスを顧みると、記載のすべてが要求事項と解釈することには合理性が無いがこれが理解されていない。この認識の違いを統一した上で企業、行政（GMP 査察担当、承認審査担当）の意見を反映させ、収載内容決定プロセスの改善をし、運営を改善していくことが必要と考える。

### 品質システムにおける新評価技術に関する研究

### テラヘルツパルスイメージング技術の導入研究

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

一方、錠剤側面帯（Central Band）のテラヘルツパルス波の反射強度の分布はエッジ部分の反射強度が小さく、中央になるに従って反射強度が大きくなる傾向が見られた。帯の中央部分のコーティング皮膜の厚み（計算値）は37 $\mu\text{m}$ ~47 $\mu\text{m}$ の範囲であった。

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

### In-line高速透過NIR測定条件及び基準透過スペクトルの設定

ラボ用装置とIn-lineプロセス解析用装置のでは、導入目的に応じてスペックが限定されるなどの違いはあるが、試料導入部を除いてその本質は基本的に同じと考えて差し支えない。即ち、試料が確実に保持されない環境では光路が変動する可能性があり、このことが測定で得る透過分光情報に影響を与えることが懸念される。このため、将

来的に実施する分析法バリデーションを適切に実施することが困難となることも考えられた。そこで、本研究ではIn-line測定の運用において、基準となる透過分光スペクトルを設定することが、発生し得る分光情報の変動要因を判断するための背景データになるものと考え、基準透過NIRスペクトルを得るための治具を製作した。

十分なシグナルノイズ比が得られた積算回数（平均化回数）10回における同一モデル錠剤の30回繰り返し測定から得た原スペクトルについて、ピークとして識別できる吸収の最大値における吸光度の相対標準偏差（RSD: %）を基準変動値とした。得られた基準変動値は0.23%であったが、同一のモデル錠剤を固定したまま繰り返し測定を行っており、この変動は分光器がもつ固有の吸光度の変動であると解釈した。また、測定範囲において比較的強い吸収（乳糖C-H第二倍音由来）における吸光度の平均値を“合意された標準値（真値）”として、スペクトル前処理及びモデル工程測定（治具なし）におけるスペクトル情報に対する基準とした。基準スペクトルの吸光度（正規化後）の平均値（標準値（合意された真値））は1.299であり、モデル工程（治具なし）で得たスペクトルの吸光度（正規化処理後）は1.084~1.211の範囲を示した。モデル工程から得られた当該吸収における吸光度の標準値からの差は-0.2149~-0.0883の範囲を示し、差の平均値の90%信頼区間は-0.162~-0.130の範囲であった。これらの差は、モデル工程において測定された透過NIRスペクトルの吸光度が通常示す標準値からの差であり、分析法バリデーションで評価の対象となる真度に相当するとみなすことができる。ただし、例えばHPLCによる定量法

における分析法バリデーションにおける真度のように、測定値の偏りとしての評価ではなく、工程内測定において得られるスペクトル情報の本質を理解するために有用な背景データとしての役割を果たすものと考えられた。

#### 品質システムの実践・導入に関する研究

クラリスロマイシン 200mg 錠の先発品に含まれる主薬及び添加剤について、それぞれの市販試薬を入手し、その近赤外スペクトルを測定した。クラリスロマイシンについては製造元が異なる2種類の試薬が入手できたのでそれぞれを測定したところ、スペクトルのピーク位置はほぼ同じであったが吸収強度が異なっており、純度や粒子径などの何らかの物理化学的性質が異なることが原因と考えられた。ステアリン酸マグネシウムについては3種類の試薬を入手して測定したところ、和光純薬の試薬一級のスペクトルが他の2種類と大きく異なっていた。ステアリン酸マグネシウムは原料によってパルミチン酸との混合比、結晶形、水和の違いなどの品質の幅が大きいことが知られており、それが原因と考えられた。近赤外イメージング測定において外的基準が必要な方法で解析する場合、今回示したクラリスロマイシンやステアリン酸マグネシウムなどのように入手先によりスペクトルが異なり、正確な解析ができない可能性が示された。

PCAによる解析では、第1主成分は主にクラリスロマイシンに関する分布情報を示していると推測された。第2主成分は化学情報ではなく、錠剤内空隙による断面作製時の凹凸の形成若しくは密度の違いからなる吸光度の強度を反映しているものと考え



られた。第 3 主成分は何らかの添加剤由来の情報、第 4 主成分がクラリスロマイシン由来の情報を示していると考えられた。第 5 主成分は和光・製造専用及びシグマ製品ステアリン酸マグネシウムと類似するピークが見られたためステアリン酸マグネシウムに由来する情報が含まれており、ステアリン酸マグネシウムはこれらと同様の原料を使っていると推測された。

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

PCA 及び PLS 解析を行うことにより、クラリスロマイシン、ステアリン酸マグネシウムとコーンスターチに関しては情報が得られたが、他の 4 成分は PCA では主成分として情報が現れず、また PLS でもスコアも低く特徴のある結果は得られなかった。カルボキシメチルセルロースナトリウムは添

加される量がそもそも少ないため、ケイ酸は近赤外領域に吸収を持たないため検出されなかったと考える。ヒドロキシプロピルセルロースやポビドンなどの結合剤は、造粒の際に水に溶けて一様に分散し、検出感度以下となったと考えられる。

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

## D 考察

### 品質システムに関する研究

QIWG の留意事項、欧米開催の Q10 研修会、欧州 GMP ガイドラインにおける Q10 要素の取り込み、試料数の多い場合の含量均一性、日本 PDA 製薬学会の検討をこれまで行ってきた。

今年度は品質保証のさらなる充実と国際整合を図る目的のため、GMP 施行通知に反映すべき事項として下記の 6 項目が挙げられた。

- (1) リスクマネジメントの概念の取り込み

- (2) 製品品質の照査の導入
- (3) 原材料メーカーの管理
- (4) 安定性モニタリング
- (5) 原材料の参考品としての保管
- (6) バリデーション基準の改訂

これらのうち、技術的手法の開発の必要なものとして特に取込が必要とされた安定性モニタリングの具体的な手法開発に取り組んだ。特に製剤の安定性モニタリングの組み立ては、異なる製剤・包装により効率的なプログラムが望まれるため、今後更なる検討が必要なテーマである。

運営上の課題としては、Q10と同じく品システムの要である経営責任者のコミットメント、すなわち製造側へ対する技術的支援体制の構築が挙げられる。又、同じく要件となった定期照査の結果をまとめ生産における問題点を経営層に持ちあげるマネジメントレビューが重要である。国際調和された品質システムがわが国に効果的に導入されることにより、製薬企業の責任の体系化が推進され、医薬品の品質向上につながる。一方、医薬品品質関係の規制体系の効率化が期待できる。

ジェネリック医薬品開発企業に対する薬局方に関する聞き取り調査では、表に現れる要望は様々ではあるが根源的な問題として、「薬局方各条の記載の性格に関する認識の違い」が浮かび上がった。問題解決策としてジェネリック医薬品企業および承認審査担当などユーザー側の意見を聞くための方策として、例えば薬局方の作成委員に加わるなどの工夫が必要と思われる。

#### 品質システムにおける新評価技術に関する研究

##### テラヘルツパルスイメージング技術

#### の導入研究

本研究では、コーティング皮膜形成における経時的变化、ならびにイメージングと遅延反射波との関連性を検討した。コーティング皮膜の形成初期は工程開始後30分で刻印の周囲から検知され始めた。電場記録から算出した皮膜の厚みでは、搭載するレーザーのパルス間隔における検出限界付近であるために、皮膜形成初期の薄い段階では正確な厚みの算出が困難となる可能性が考えられた。また、錠剤両面及び側帯面の皮膜量の分布から、エッジ部分の方が中央部分と比べて皮膜形成量（皮膜の厚み）が少ないことが観察されたが、これはコーティング工程において、エッジ部分がコーター内で錠剤が回転する際に周囲の錠剤に接触する確率が高いために皮膜形成量が少ないものと推察した。このような錠剤の幾何学的影響によるコーティング皮膜の品質特性について今後の検討課題としたい。

#### 錠剤の高速In-line透過含量測定のためのNIR分光器の導入アプローチ

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

## 品質システムの実践・導入に関する研究

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

一方、PCA はデータの分散が最大になるような何らかの指標（主成分）を作成して有意義なデータを抽出、解析する方法であり、各主成分が必ずしも化合物ごとに対応して示されない。しかし、今回のように第 1 主成分が混合性の良さのような品質特性を示すことを明らかにできれば、第 1 成分を比較することによりある程度の品質特性の評価が可能であると考えられる。また、PCA を行うことにより、含有成分の構成が推定され、その結果 PLS のような外的基準を必要とする解析に活用できるという利点もある。

以上のように、外的基準の要不要で解析における得られる結果が大きく変わるが、2 種類の方法による解析結果を相互に活用することにより、より正確な評価が行えることが明らかとなった。そしてこれらを活用して製造プロセスの稼働性能及び製品品質に影響を与える変動原因を特定すること、また製剤開発、技術移転時や商用生産など、製品ライフサイクルを通して製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングを継続的に行うことにより、工程のトレンド

分析及び不具合における原因究明などが進み、継続的改善に繋がり、品質保証が高まると考えられる。

## E 結論

### 品質システムに関する研究

品質システムに関する研究においてはこれまでの品質システムに関する調査結果からのフィードバック等から、GMP の国際整合性に関する新たな要件と認識された定期的品質照査、安定性モニターなどの品質システムへの取り込みを行う目的で、PMDA および日薬連の協力の下に、品質システムの実践導入にいて考慮すべき点に関する文案を作成した。さらに、GMP 施行通知の主に「安定性モニタリング」の項の作成を行い、合わせて事例集の改訂を行った。また、PDA 主催 Q10 コンフェレンス、欧州医薬品庁 (EMA) 審査官会議への参加を果たしたほか、ジェネリック企業への聞き取り調査を実施した。医薬品品質システムにおいて公的基準のひとつである日本薬局方の主要ユーザーである、ジェネリック医薬品開発企業に対する聞き取り調査を実施した結果、根源的な問題として、「薬局方各条の記載の性格に関する認識の違い」が浮かび上がった。

### 品質システムにおける新評価技術に関する研究

遠赤外／テラヘルツ領域の電磁波を用いて医薬品製造工程において起こり得る主薬成分の水和または脱水等の疑似結晶形転移現象の経時的解析を行った。工程における疑似結晶形転移現象は、溶出性など物性の変化を引き起こす可能性があり、製剤開発及び製造工程において重要な管理項目の 1 つである。本研究において、遠赤外／テラヘ

ルツ領域の電磁波を用いることで工程中における主薬成分等の物性の変化に結びつく分子分光情報を得ることが可能であることが示された。

#### 品質システムの実践・導入に関する研究

クラリスロマイシン錠について近赤外イメージングによる測定、含有成分の分布特性解析を外的基準の不要な PCA 及び外的基準の必要な PLS2 により行った。PCA の特徴として各主成分が必ずしも含有される化合物に対応して示されないことから、含有する化合物個々の分布イメージを表現することは難しかったが、錠剤中の成分及び分布の特性情報がある程度得られることがわかった。そしてその結果を基に PLS2 によって個々の成分を解析することができた。PCA

及び PLS2 それぞれの方法による解析結果を相互に活用することにより単独では得られない情報が得られ、より正確な分布特性評価が行えることが明らかとなった。

#### **F. 健康危険情報**

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**

なし

平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)  
分担研究報告書

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  
-品質システムに関する研究-

研究分担者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 第三室長 香取 典子  
研究分担者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 客員研究員 檜山 行雄

研究要旨 医薬品規制国際調和専門家会議(ICH)により作成された「医薬品品質システム」(Q10)ガイドラインの実践のため、より具体的な指針作成など通じ医薬品品質システムの国内実践に貢献する。又、新たな評価技術の品質システムへの導入方法および課題を検討する。

品質システムに関する研究においては平成 22 年度に厚生労働研究班の行った『製薬企業経営陣への品質システムに関する調査結果』、日米欧で開催された ICH 教育研修会からのフィードバック、ならびに ICH の実践導入部会からの成果を基に国内実践を効果的に行うための、より具体的な指針作成などを行う。本年度は前年度に GMP の国際整合性に関する新たな要件と認識された定期の品質照査、モニタリングなどの品質システムへの取り込みを行う目的で、PMDA および日薬連の協力の下に、品質システムの実践導入にいて考慮すべき点に関する文案を作成した。さらに、GMP 施行通知の主に「安定性モニタリング」の項の作成を行い、合わせて事例集の改訂を行った。また、PDA 主催 Q10 コンフェレンス、欧州医薬品庁(EMA) 審査官会議への参加を果たしたほか、ジェネリック企業への聞き取り調査を実施した。

研究協力者

阿曾幸男 国立医薬品食品衛生研究所  
尾山 和信 医薬品医療機器総合機構  
川俣知己 日新製薬(日本ジェネリック製薬協会)  
杉江正継 小林製薬(全国家庭薬協議会)  
富塚弘之 ツムラ(日本漢方生薬製剤協会)  
中島 誠 大正製薬(日本 OTC 医薬品協会)  
由田 薫 大日本住友製薬(大阪医薬品協会)

A. 研究目的

医薬品規制国際調和専門家会議(ICH)により作成された「医薬品品質システム」(Q10)ガイドラインの実践のため、より具体的な指針作成など通じ医薬品品質システムの国内実践に貢献する。これまでは(Q10)ガイドラインの実践のため、厚生労働科学研究成果、ICH 教育研修会からのフィードバックなどを基に、より具体的

な指針作成など通じ医薬品品質システムの国内実践に貢献した。

今年度は昨年同様に医薬品品質システムの実践を行うと共に、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ための科学的検討を行い、特に GMP 施行通知の「安定性モニタリング」の項の作成をおよび事例集の改訂を目指す。

また、国内での医薬品品質システム(ICH Q10)に関連したコンフェレンスを企画し、合わせて海外の規制当局者会議における国際的議論を通じて、医薬品製造における品質システムについての国内状況の改善を行うことを目的とする。さらに、医薬品品質システムにおいて公的基準および医薬品の承認審査は大きな位置を占めるが、公的基準のひとつである日本薬局方の化学

薬品各条の各条の記載内容の評価のため、薬局方の主要ユーザーである、ジェネリック医薬品開発企業に対する聞き取り調査を実施し、国内状況の把握を行う。

## B. 研究方法

### B-1. GMP 査察の国際整合性確保

本年度は前年度に GMP の新たな要件と認識された定期の品質照査、安定性モニタリングなどの品質システムへの取り込みを行う目的で、PMDA および日薬連の協力の下に、品質システムの実践導入において考慮すべき点について議論し、PIC/S ガイドライン適用の際に問題点となる事項を洗い出す。さらに、GMP 施行通知の主に「安定性モニタリング」の項の作成を行い、合わせて事例集の改訂に向けて議論を行い、文案を確定する。

### B-2. PDA 主催 Q10 コンフェレンス(平成 24 年 11 月東京)

本コンフェレンスは 2012 年に欧米で開催された PDA 主催(米国 FDA と欧州 EMA との共催)の Q10 会議の日本での開催を目指したものである。分担研究者(檜山)は共同議長としてプログラム編成から参画し、さらに、開催に際して、米国 FDA に加え、医薬品医療機器総合機構(PMDA)、日本製薬工業協会(JPMA)に協賛として入ってもらい広報活動などの協力を得る。

### B-3. 欧州医薬品庁(EMA)審査官会議(Quality Working Party:QWP)オブザーバー参加

欧州医薬品庁審査官会議へのオブザーバー参加を通じて欧州 EMA、米国 FDA の担当者から聞き取り調査により情報収集し、合わせて日本からの意見・情報提供を行う。

### B-4. ジェネリック医薬品開発企業への聞き取り

ジェネリック医薬品開発企業への聞き取り調査を実施し、品質に対する意識調査を行う。聞き取り調査聞き取りに際しては事前に論点および研究者側のコメントを配布した。平成 25 年 2 月に 5 社の方々に集まっていたき、2 つのグループでそれぞれ約 2 時間使い聞き取りを実施した。

## C. 研究結果

### C-1. GMP 査察の国際整合性確保

PIC/S の GMP ガイドラインの導入に関連し、定期品質照査、安定性モニタリング、品質リスクマネジメントなどを日本におきても要件化すべきであるとの提案がなされている。定期的品質照査および安定性モニタリングはマネジメントレビューには欠かせない項目であり、これら項目が GMP の要件とされていない日本では、品質システムの実質的な導入は困難と思われる。国内の GMP ガイドラインを整備するひとつとして、法的拘束性がある GMP 課長通知の改訂、及びその具体的な事例を記載した GMP/QMS 事例集(事務連絡)の改訂に着手した。本研究班では日薬連の協力の下、数回の検討会を開催し、GMP 施行通知の「安定性モニタリング」の項の作成を行い、合わせて関連する事例集の項目について改訂を行った。

製造販売承認申請時に求められる製品の安定性は、もちろん市販後にも求められるものであるが、現行の GMP 施行通知では市販後の安定性モニタリングは要求されていない。そのため、製品及び原薬について、定められた保存条件下でその有効期間に変化しやすい項目がその規格内にあることを実際にモニターすることが必要である。「安定性モニタリング」の議論に際してまず検討課題の抽出を行った結果、改訂にあたって次の様な方針案が挙げられた。(添付資料1)

- 目的を明記する
- 安定性モニターのプログラム構築を求める
- リスクマネジメントの適用を記載する

- ・ 原則は PIC/S ガイドラインにそえる
- ・ 「年次照査」に含まれることをどこかに記載する。
- ・ 施行通知では特殊な場合についての記載はしない。→ 事例集へ
- ・ モニター条件は書かない。→ 事例集へ

これらの論点を元に改訂案(添付資料 2)が作成され、提出された。実際に適用された場合の最大の問題点とされたのは、PIC/S ガイドラインでは ICH Q1 に規定される条件とされているサンプルの保存条件であり、我が国では通常、25℃、60%RH で保存される。この条件を達成するためには相応の施設設備が必要であり、現在広く認められている室温下(0~30℃)でのなりゆき保存は PIC/S では容認されない。これに関する対応策の一つとして、保管温度をなりゆきから 25℃としたときの安定性の外挿を行うための検討を行い、外挿法について案を提出した。(添付資料 3)

## C-2. PDA 主催 Q10 コンフェレンス(平成 24 年 11 月東京)

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

以下セッションごとの論点を列挙した。

医薬品品質システムの概要および意義(セッション1, 2)

- ・ 厚生労働省から ICHQ10 の概略と GQP との関連

- ・ 「品質コスト」は経営に大きな負担となること

経営陣の責任(セッション3, 4)

- ・ 米国 FDA から製品ライフサイクルにおける管理の重要性について。

- ・ PMDA から製造販売業者の責任

ライフサイクルのゴール(セッション5)

- ・ 技術移転の重要性

- ・ 医薬品品質システムと GQP の融合

品質リスクマネジメントと知識管理(セッション6)

- ・ 米国大手企業から知識を捉えることの困難さについて

- ・ 既存製品へたする Quality by Design の適用、知識管理の応用

管理された状態の構築・保守(セッション7)

- ・ 米国企業における品質システム導入の課題、品質文化の導入の困難さ

- ・ 日本大手企業のシステム導入事例

モニターシステム(セッション8)

- ・ プロセスモニターのシステム化

プロセスの継続的改善(セッション9)

- ・ 日本大手企業のシステム導入事例

変更マネジメント(セッション10)

- ・ 原材料メーカー管理などのシステム継続の重要性

医薬品質システムの継続的改善(セッション11)

- ・ 米国企業における品質システム導入の課題、品質文化の導入の困難さ

## C-3. 欧州医薬品庁(EMA)審査官会議(Quality Working Party:QWP)オブザーバー参加

平成 25 年 1 月 29 日から 1 月 31 日ロンドン欧州医薬品庁の QWP にオブザーバー参加し情報収集および日本からの意見・情報提供を行った。

Human drug だけでなく動物薬の審査の合同会議

であるため、各国からの参加者は 50 名程度で EMA の事務局側からは担当議題により常に 2-3 名の参加があった。主な議題、教育セッションを以下にリストする。

1. 新有効成分に関する議論一何を新有効成分として承認すべきか、という議論。近年制度の悪用と思われる新薬申請が増加している。塩違い、誘導體、活性代謝物などを例に上げられた。
2. ICH のリスクマネジメントプランのプロセスの活用に Quality 部門も、現在の一部変更申請になじまない Design Space, Genotoxic impurity の変更管理に活用すべきではないか。
3. ブロックコポリマーミセルの Reflection Paper の教育セッションー日本と共同で開発したペーパーを Ruth Duncan 氏が説明。
4. ICH Q3D のプレステップ2案について一記載の一部が一般的過ぎて企業・行政ともに使いづらい案となっているという指摘があった。
5. プロセスバリデーションガイドライン分科会一申請資料作成のための文書であることをガイドラインの表題に書きこむ方向を確認。又、米国 FDA が用いている Continued Process Verification は ( Continuous Process Verification と混同されるため)ICH Q-IWG が用いた On-going Process Verification という表現を採用することを確認。
6. Qualified Person(QP)の申請書中での GMP 遵守宣言を動物薬申請においても求めるべきか。又、QP の宣言は本年 2 月から Audit に基づくことが要件となった。
7. 安定性試験に関する Quality by Design の提案が企業からあった。当該企業だけではなく論文誌に発表されたアルゴリズムを使用。一般的に使用できるか否か(一般的プロトコールになるか)がカギになりそう。

#### C-4. ジェネリック医薬品開発企業への聞き取り

ジェネリック医薬品開発企業に対する聞き取り調査では、事前に添付資料 5 の論点および研究者側のコメントを配布した。聞き取りに際しては意見、要望、質問および情報提供が活発に行われた。聞き取り結果のまとめを添付資料 6 に示す。

要望には薬局方への収載時期に関するもの、各条記載の不純物に関するものなど、方針に係るものから、試験法記載の解釈、試験手順の情報開示に関する要望・質問など技術的なものまで広範囲であった。又、一部の意見・要望は背景の理解不足又は誤解に基づくものもあった。

表に現れる要望は様々ではあるが根源的な問題として、「薬局方各条の記載の性格に関する認識の違い」が浮かび上がる。すなわち、各条の記載はすべて要求される基準と厳密に解釈されることが多い。一方、現在の審議プロセスを顧みると、記載のすべてが要求事項と解釈することには合理性が無い。この認識の違いが審査上の個別対応につながり、又、試験実施における困難を生じさせている。各条の性格の認識を統一した上で企業、行政(GMP 査察担当、承認審査担当)の意見を反映させ、収載内容決定プロセスの改善をし、運営を改善していくことが必要と考える。

#### D. 考察

QIWG の留意事項、欧米開催の Q10 研修会、欧州 GMP ガイドラインにおける Q10 要素の取り込み、試料数の多い場合の含量均一性、日本 PDA 製薬学会の検討をこれまで行ってきた。

今年度は品質保証のさらなる充実と国際整合を図る目的のため、GMP 施行通知に反映すべき事項として下記の 6 項目が挙げられた。

- (1) リスクマネジメントの概念の取り込み
- (2) 製品品質の照査の導入
- (3) 原材料メーカーの管理
- (4) 安定性モニタリング
- (5) 原材料の参考品としての保管



#### (6) バリデーショ基準の改訂

これらのうち、技術的手法の開発の必要なものとして特に取込が必要とされた安定性モニタリングの具体的な手法開発に取り組んだ。特に製剤の安定性モニタリングの組み立ては、異なる製剤・包装により効率的なプログラムが望まれるため、今後更なる検討が必要なテーマである。

運営上の課題としては、Q10と同じく品質システムの要である経営責任者のコミットメント、すなわち製造側へ対する技術的支援体制の構築が挙げられる。又、同じく要件となった定期照査の結果をまとめ生産における問題点を経営層に持ちあげるマネジメントレビューが重要である。国際調和された品質システムがわが国に効果的に導入されることにより、製薬企業の責任の体系化が推進され、医薬品の品質向上につながる。一方、医薬品品質関係の規制体系の効率化が期待できる。

ジェネリック医薬品開発企業に対する薬局方に関する聞き取り調査では、表に現れる要望は様々ではあるが根源的な問題がとして、「薬局方各条の記載の性格に関する認識の違い」が浮かび上がった。問題解決策としてジェネリック医薬品企業および承認審査担当などユーザー側の意見を聞くための方策として、例えば薬局方の作成委員に加わるなどの工夫が必要と思われる。

#### E. 結論

品質システムに関する研究においてはこれまでの品質システムに関する調査結果からのフィードバック等から、GMPの国際整合性に関する新たな要件と認識された定期的品質照査、安定性モニタリングなどの品質システムへの取り込みを行う目的で、PMDAおよび日薬連の協力の下に、品質システムの実践導入にいて考慮すべき点に関する文案を作成した。さらに、GMP 施行通知の主に「安定性モニタリング」の項の作成を行い、合わせて

事例集の改訂を行った。また、PDA 主催 Q10 コンフェレンス、欧州医薬品庁(EMA) 審査官会議への参加を果たしたほか、ジェネリック企業への聞き取り調査を実施した。医薬品品質システムにおいて公的基準のひとつである日本薬局方の主要ユーザーである、ジェネリック医薬品開発企業に対する聞き取り調査を実施した結果、根源的な問題として、「薬局方各条の記載の性格に関する認識の違い」が浮かび上がった。

#### 研究成果発表

##### 誌上発表

- 1) 檜山行雄、最近の国際調和について—活動を通じ学んだこと、GMP News 37 (3) 3-24(2012).
- 2) 檜山行雄、PIC/S 加盟について—申請の課題と展望—、Pharm Tech Japan 28(12)、2229-2236(2012).
- 3) 檜山行雄、ICHQ8, Q9, Q10 ガイドライン実施作業部会(ICH Q-IWG)の完結と関連の活動、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 43、823-827(2012).
- 4) 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 29 (1) 7-10(2013).

##### 口頭発表

- 5) 香取典子、小出達夫、檜山行雄、奥田晴宏；PAT における製剤均一性試験法の判定基準について - Large N の妥当性、日本薬剤学会第 27 年会、神戸 (2012.05)
- 6) N. Katori, T. Koide, Y. Hiayama, T. Kawanishi, H. Okuda: Large sample size test for uniformity of dosage units – applicability of pharmacopeial test criteria for real time release testing, 8th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology (2012.3)

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

## 安定性モニタリング検討課題

## 施行通知改訂方針(分科会案):

- 目的を明記する
- 安定性モニターのプログラム構築を求める
- リスクマネジメントの適用を記載する
- 原則は PIC/S ガイドラインにそろえる
- 「年次照査」に含まれることをどこかに記載する。
- 施行通知では特殊な場合についての記載はしない。 → 事例集へ
- モニター条件は書かない。 → 事例集へ

## 検討項目(事例集への反映が必要)

- モニタリングロットの選択はリスクベースで行うべきである。
  - 原薬以外の処方と同じで原薬の含量違いの製剤については、開発時の安定性でワーストのものに限定して良いこととする。その他の要因についても、リスク評価にもとづいて限定して実施することを可とする。(ICH Q1D 参照)
- 保存条件については製品の特性に応じてリスクベースで行う。成り行き条件を選択した場合のリスクは製造者が負うことになる。
- 承認後の工程上の何らかの変化により、安定性が影響を受けていた場合に検出できるプログラムが必要。
- モニター結果の評価・判断・アクションに対する議論が必要である。
- 一般薬や漢方薬等で、承認された安定性データの条件や安定性試験条件等が明確でないものについてどうモニタリングするのか。

## 参考情報

## 目薬連

## 施行通知改訂案:

## 第3章 医薬品・医薬部外品GMP省令、第3 逐条解説

(12)製品(医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令(平成16年厚生労働省令第136号)第9条第2項の市場への出荷の可否の決定に供されるものに限る。)の安定性の問題(例えば、含量、溶出性等)を確認するため、出荷後の製品の安定性モニタリングを行い、その結果を記録し保管すること。

## コメント:

(PIC/S 6.23)

- 保管条件は事例集に記載することで対応したい。
- 一方、現在の事例集では以下のとおり。  
 現行のGMP事例集 GMP11-55(参考品保管) GMP11-56(参考品保管)  
 において、  
 「安定性モニタリング(原薬 GMP ガイドライン(平成13年11月2日医薬発第1200号)の規定を参照)のための検体保管は参考品保管とは別のものであり、上記の答は、安定性試験のための検体を ICH 安定性試験ガイドラインに規定されている条件において保管することを妨げるものではない。」  
 の記載がある。

- なりゆき室温と ICH 条件と比較してどちらが厳しい条件か？  
施行通知の中で限定するのは問題だが、リスクに応じてワーストが何か、根拠をもって対応するのは如何か。
- ICH 以外で実施した場合、結果が微妙になるときの判断に困らないのか
- ICH は申請時の条件を設定しているものではないか。
- 海外では現実的に ICH ガイドラインに従っているのか？
- 米国では年次レビューで安定性モニタリングが求められていないか？
- 事例集で記載できないか。課長通知の記載とすみ分けが必要。
- 文言について検討する必要があるが、ICH の条件での安定性試験条件を妨げるものではないという方向性でどうか。

#### 6/15 キックオフミーティングの議事録から：

- 全ての品目について、一様にモニタリングを求めることは疑問がある。
- 承認時の安定性が、その後の工程上の何らかの変化により影響を受けていた場合に早期に検出するのが目的である。
- 一般薬や漢方薬等で、承認された安定性データの条件や安定性試験条件等が明確でないものについてどうモニタリングするのかという議論もある。
- 施行通知では特殊な場合についての記載までは必要ない。原則として必要な項目を規定する。品目の実情に応じた対応はリスクベースで行うべきであり、事例集で記載する。

#### 指針又は事例集：

1. PIC/S ガイドライン(第 6 章 品質管理、安定性監視プログラム)
2. ICH Q7 の 11.5(原薬の安定性モニタリング)
3. ICH Q1A(評価項目、保存条件等)
4. ICH Q1D(ブラケットティング法及びマトリキシング法)

## 1. PIC/S ガイドライン中の安定性モニタリング

### 第 6 章 品質管理

#### 原則

品質管理は、サンプリング、規格及び試験、ならびに必要で関連する試験が実施され、原料又は製品の品質が満足できると判断されるまでは原料が使用のため出庫許可されず、また製品が販売又は供給のため出荷許可されないことを保証する、組織、文書化及び出荷許可手順について取り扱う。品質管理は試験室作業に限定されず、製品の品質に関わる可能性のあるすべての決定に関与しなければならない。品質管理が製造から独立していることは品質管理の満足すべき業務に必須であると考えられる。

(第 1 章も参照)。

...中略...

#### 安定性監視プログラム

6.23. 市販されているパッケージ内の製剤に関連するいかなる安定性の問題(例えば、不純物レベル又は溶出プロファイルにおける変化)も検出可能である適切な継続的プログラムに従い、市販後に医薬品の安定性はモニターされること。

6.24. 安定性監視プログラムの目的は、製品を有効期限にわたりモニターすること、及び製品が表示された保管条件下で規格内に留まっており、また留まり続けることが期待できるかを決定することである。

6.25. これは主に市販包装形態での医薬品に対して適用されるが、バルク製品をこのプログラムに含めることについても考慮すること。例えばバルク製品が、包装される前及び/又は製造場所から包装場所へ移送される前に長期間保管される場合は、包装後の製品の安定性に対する影響が成り行き条件下で評価され、また検討されること。さらに、長期間にわたり保存され、使用される中間製品にも考慮を払うこと。(凍結乾燥製品や濃厚溶液等の投与前の)再溶解後の製品の安定性検討は製品開発期間中に実施され、その場合は同時にモニターする必要はない。しかし、該当する場合には、再溶解後の製品の安定性も又モニターすること。

6.26. 安定性監視プログラムは文書化されたプロトコル中に、第 4 章の全般事項に従い記載され、結果は報告書として正式なものとする。安定性監視プログラムで使用される機器(とりわけ安定性チャンバー)は第 3 章の全般事項並びに Annex 15 に従い適格性を確認し、及び保守管理すること。

6.27. 適格性安定性プログラムについてのプロトコルは使用期限の最終時点にまで及び、限定はされないが以下のパラメータを含むこと

- 力価当り、及び該当する場合には異なるバッチサイズ当りのバッチ数
- 関連する物理的、化学的、微生物学的及び生物学的な試験方法
- 合格基準
- 試験方法への参照
- 容器蓋システムの記述
- 試験間隔(タイムポイント)
- 保存条件についての記述(製品の表示に整合する、長期試験に対する標準化された

ICH 条件が用いられること)

- 医薬品に特に適用されるパラメータ

6.28. 安定性監視プログラムに対するプロトコルは、もしそれが正当化されプロトコルに文書化されているなら、販売承認申請書中で提出された当初の長期安定性検討に対するプロトコルと異なってもよい(例えば試験頻度、又は ICH 勧奨条件へ更新する場合)。

6.29. バッチ数及び試験頻度は傾向分析を可能とする十分なデータ量を提供するものであること。別途正当化されない限り、毎年製造される製品につき、該当する場合は各力価及び、各一次包装のタイプ毎に少なくとも 1 バッチが安定性プログラムに含められること(該当年に何も生産されない場合を除く)。通常、動物を用いる試験が同時的安定性モニタリングに必要であり、検証済の適切な代替の方がない場合は、試験頻度にリスク-ベネフィットの考えをいれてよい。ブラケティング法及びマトリキシングデザインの原則は、プロトコル中で科学的な正当性がある場合には適用してよい。

6.30. ある状況下では、追加のバッチを安定性監視プログラムに含めなければならない。例えば、安定性監視は、工程又は包装に対するいかなる重大な変更又はいかなる重大な逸脱の後でも検討されること。いかなる再処理、再加工又は回収の作業も安定性プログラムに含めることについて考慮すること。

6.31. 安定性監視試験の結果は主要責任者及び、特にオーソライズドパーソンが利用できるようにしなければならない。安定性監視試験が、バルク製品又は最終製品の製造場所以外のサイトで実施される場合には、関係者間の文書化された取り決め書があること。同時的安定性検討の結果は、所轄官庁による照査のため製造場所にて利用可能であること。

6.32. 規格外、又は重大な非定常の傾向は調査しなければならない。いかなる確認された規格外の結果、又は重大な有害傾向も関連する所轄官庁に報告すること。市場に流通しているバッチに対しておこり得る影響については本 GMP ガイド第 8 章に従い、また関連する所轄官庁に相談して考慮すること。

6.33. プログラムに関するいかなる中間的結論も含め、生成された全データのまとめが文書化され保存されること。このまとめは定期的照査の対象であること。

## 2. 11.5 原薬の安定性モニタリング

- 11.50 文書化された実施中の安定性試験プログラム(安定性評価及び確認を含む。)は、原薬の安定性特性をモニタリングするように設計されていること。また、その結果は、適切な保管条件及びリテスト日又は使用期限を確認するために用いること。
- 11.51 安定性試験に使用する試験手順は、バリデーションが行われたものであり、安定性を評価できるものであること。
- 11.52 安定性用の検体は、販売用に用いる容器と同等な容器に保管すること。例えば、原薬をファイバードラム内の袋に入れて販売する場合には、安定性用検体は同じ材質の袋及び材質の組成が販売用のドラムと同等又は同一の小スケールのドラムに入れること。
- 11.53 通常、リテスト日又は使用期限を確認するために、最初の市販用 3 ロットを安定性のモニタリングプログラムに用いること。ただし、それまでの研究データにより原薬が少なくとも 2 年間安定であることが予測されている場合には、3 ロットより少ないロット数を用いる場合がある。
- 11.54 その後、生産した原薬について、少なくとも年 1 ロット(その年に製造がない場合を除く)を安定性モニタリングプログラムに用い、また、安定性を確認するために少なくとも年 1 回試験を行うこと。
- 11.55 有効期間が短い原薬については、試験を更に頻繁に行うこと。例えば、有効期間が 1 年以下の、バイオテクノロジー原薬、生物由来原薬及びその他の原薬については、安定性用検体を採取し、最初の 3 ヶ月間は毎月試験を行い、その後は 3 ヶ月間隔で試験を行うこと。原薬の安定性が低下しないことを確認できるデータが存在する場合には、特定の試験間隔(例えば 9 ヶ月試験)の削除を考慮する場合がある。
- 11.56 必要な場合には、保存条件は、ICH の安定性に係るガイドラインの規定によること。

### 3. Q1A(R2) 施行通知(抜粋)

#### 2. ガイドライン

##### 2.1. 原薬

###### 2.1.5. 規格

規格, 即ち測定項目, 分析方法及び判定基準は, ICH ガイドライン Q6A 及び Q6B に記載されている。原薬中の分解生成物の規格は, ICH ガイドライン Q3A で論議されている。

安定性試験は, 保存により影響を受け易い測定項目及び品質, 安全性又は有効性に影響を与えるような測定項目を選定する。試験には, 原薬の物理的, 化学的, 生物学的及び微生物学的測定項目を適切に含める。測定方法としては, 安定性試験に用いる方法として適合性が検証された分析方法を採用する。測定の繰り返しの必要性及び回数は, バリデーション試験の結果に基づき決定する。

###### 2.1.6. 測定時期

長期保存試験における測定時期は, 原薬の安定性の特性を十分に把握できるように, 1年以上のリテスト期間を設定する原薬については, 通常, 1年目は3ヵ月毎, 2年目は6ヵ月毎, その後はリテスト期間を通して1年毎とする。

###### 2.1.7. 保存条件

一般に, 原薬の安定性は, 熱安定性と必要であれば湿度に対する安定性が試験できるような適切な保存条件において評価されるべきである。保存条件及び試験期間は, 貯蔵, 流通及びそれに続く使用を十分考慮にいれたものとする。

長期保存試験は, 申請時において, 試験の途中であっても3ロット以上の基準ロットの12ヵ月以上の期間の試験成績をもって承認申請して差し支えないが, 申請されるリテスト期間を保証する十分な期間継続する。承認申請後引き続き実施した成績は, 行政当局の求めに応じて提出する。加速試験成績又は必要に応じて中間的な保存条件で試験された成績は, 輸送中に起こりうる貯蔵方法からの短期的な逸脱の影響を評価するために利用される。

原薬の長期保存試験の保存条件, 加速試験の保存条件及び必要な場合の中間的試験の保存条件の詳細は, 下記に示す。後続の項に該当しない原薬は, 一般的な原薬として取り扱う。根拠があれば, 他の保存条件を採用することができる。

試験の種類	保存条件	申請時点での最小試験期間
長期保存試験*	25°C±2°C/60%RH±5%RH 又は 30°C±2°C/65%RH±5%RH	12ヵ月
中間的試験**	30°C±2°C/65%RH±5%RH	6ヵ月
加速試験	40°C±2°C/75%RH±5%RH	6ヵ月

\* 申請者は, 長期保存試験として25°C±2°C/60%RH±5%RH 又は30°C±2°C/65%RH±5%RHどちらの条件で行うかを決定する。

\*\* 30°C±2°C/65%RH±5%RH が長期保存条件の場合は, 中間的条件はない。

###### 2.1.7.1. 一般的な原薬



25°C±2°C/60%RH±5%RHで長期保存試験を行い、加速試験において、6か月の試験のいずれかの時点で、「明確な品質の変化」が認められた場合、中間的な条件で追加の試験を実施し、「明確な品質の変化」の基準に対して評価しなければならない。中間的試験は、別に何か根拠がない限りすべての試験を実施する。承認申請時には、中間的な条件で実施される12か月の試験より、6か月以上の試験成績を提出する。

以下、原薬についての「明確な品質の変化」とは、規格からの逸脱が認められた場合をいう。

#### 2.1.7.2. 冷蔵庫での保存の場合

試験の種類	保存条件	申請時点での最小試験期間
長期保存試験	5°C±3°C	12か月
加速試験	25°C±2°C/60%RH±5%RH	6か月

#### 2.1.7.3. 冷凍庫での保存の場合

試験の種類	保存条件	申請時点での最小試験期間
長期保存試験	-20°C±5°C	12か月

#### 2.1.7.4. -20°C以下での保存の場合

-20°C以下で保存される原薬は、個別に妥当な保存条件の下で試験を実施する。

#### 2.1.9. 評価

安定性試験は、3ロット以上の原薬について実施し、必要な物理的、化学的、生物学的及び微生物学的試験等で得られる安定性の情報を適正に評価することにより、同様の条件で製造されるすべてのロットに適用できるリテスト期間を設定するものである。将来生産されるロットがリテスト期間を通じて規格に適合する確かさは、各ロットのばらつきの程度に影響される。

得られたデータから原薬がリテスト期間中ほとんど分解せず、変動もほとんどないことが示され、申請するリテスト期間が十分保証される場合は、通常、正式な統計解析を実施する必要はないが、解析を省略する正当性を記載する。

経時的に変化する定量的測定項目のデータからリテスト期間を求める場合、母平均の曲線の95%片側信頼限界が判定基準と交差する時期をもって決定する。ロット間の変動が小さいことが統計解析から明らか場合は、全ロットのデータを一括して評価し、全体として一つのリテスト期間を求めるのが有益な方法である。この解析は、個々のロットの回帰直線の傾き及び縦軸切片に対して適切な統計解析を適用することによって行うことができる(たとえば、棄却の有意水準として0.25より大きいp値を用いる)。また、全ロットのデータを一括して評価することが不適切な場合は、個々のロットのリテスト期間のうちの最短の期間をリテスト期間とする。

直線回帰分析のためにデータを変換する必要があるかどうかは、分解曲線の形によって決まる。通常、分解曲線は算術目盛あるいは対数目盛で時間の1次、2次又は3次関数によって表わされる。個々のロットのデータ又は全ロットを一括したデータが、推定された分解直線又は曲線に適合するかどうかは統計解析により検定する。

正当化できれば、承認時に、長期保存試験の成績を外挿することにより、実測範囲以上にリテスト期間を限られた範囲で延長することができる。分解機構について明らかになっていること、加速試験の成績、数式モデルの適合性、ロットサイズ、参考資料の存在等に基づいて正当化することができる。ただし、この外挿は実測期間を超えても同一の分解曲線が継続するとの仮定に基づいている。

含量のみならず、分解生成物の量やその他の適切な測定項目についても評価する必要がある。

## 2.2. 製 剤

### 2.2.5. 規 格

規格、即ち測定項目、分析方法及び判定基準は、出荷判定時の規格と有効期間中の規格の異なった判定基準の考え方を含めて、ICHガイドラインQ6A及びQ6Bに記載されている。製剤中の分解物の規格は、ICHガイドラインQ3Bに記載されている。

安定性試験には、保存により影響を受け易い測定項目及び品質、安全性又は有効性に影響を与えるような測定項目を選定する。試験には、物理的、化学的、生物学的及び微生物学的測定項目、保存剤含量(例えば、坑酸化剤、抗菌剤)、並びに機能性試験(例えば、一回当りの投与量)を適切に含める。分析方法は、安定性試験に用いる方法として適合性が十分に検証された方法を採用する。測定の繰り返しの必要性及び回数は、分析法バリデーションの結果に基づき決定する。

有効期間の判定基準は、得られるすべての安定性試験の成績を考察して決定する。有効期間の規格は、安定性評価及び保存中に観察された変化に基づき、妥当な理由がある場合には、出荷判定の判定基準と異なることもある。保存剤含量試験において、出荷判定の判定基準と有効期間の判定基準の間に差がある場合は、製剤開発中に、市販予定の最終処方(保存剤濃度以外)の製剤について、化学的含量と保存効力との相関関係を検証することによって説明する。保存剤含量試験における出荷判定と有効期間の判定基準の違いの有無に係らず、一つの基準ロットの製剤を用い、有効期間の最終時点において、保存剤含量試験に加え、保存効力試験を行い、確認する。

### 2.2.6. 測定時期

長期保存試験における測定時期は、製剤の安定性の特性を十分に把握できるように、1年以上の有効期間を設定する製剤については、通常、1年目は3ヵ月毎、2年目は6ヵ月毎、その後は有効期間を通じて1年毎とする。

また、加速試験にあっては試験開始時と終了時を含めて、6ヵ月の試験につき3回以上(例えば、0, 3, 6ヵ月)行うことが望ましい。開発時の経験に基づいて、加速試験の結果に品質の明確な変化が示されることが予想される場合には、測定終了時において検体数を増やして試験を行うか、又は試験計画に4番目の測定時点を加えることにより、増強した試験を行う。

加速試験において、品質の明確な変化が示されたために中間的な条件での試験が必要になった場合には、試験開始時と終了時を含めて、12ヵ月の試験につき4回以上(例えば、0, 6, 9, 12ヵ月)行うことが望ましい。

妥当であれば、マトリキシング法やブラケットティング法等、測定時点を減らす減数試験、ある

いはある要因の組み合わせの製剤については全く試験を行わない減数試験を適用することができる。

## 2.2.7. 保存条件

一般に、製剤の安定性は、熱安定性、必要であれば、湿度に対する安定性、また溶媒の損失の可能性について試験できる保存条件において評価されるべきである。保存条件及び試験期間は、貯蔵、流通及びそれに続く使用を十分考慮にいたしたものとする。

溶解又は希釈後の製剤の安定性についても、調製方法、保存条件並びに溶解又は希釈後の使用期間についての表示のための情報を提供するために必要に応じて実施する。この試験は試験開始時と最終時点において正式な安定性試験の一部として、基準ロットの製剤について溶解又は希釈後に使用期間まで行う。申請前に有効期間までの長期保存試験成績が得られていない場合は、12ヵ月又はデータの得られる最終時点で行う。一般的に、この試験はコミットメントロットについて繰り返す必要はない。

長期保存試験は、申請時において、試験の途中であっても、3ロット以上の基準ロットの12ヵ月以上の期間の試験成績をもって承認申請して差し支えないが、申請される有効期間を保証する十分な期間継続する。承認申請後引き続き実施した成績は、行政当局の求めに応じて提出する。加速試験成績又は必要に応じて中間的な保存条件で試験された成績は、輸送中に起こりうる貯蔵方法からの短期的な逸脱の影響を評価するために利用される。

製剤の長期保存試験の保存条件、加速試験の保存条件及び必要な場合の中間的試験の保存条件の詳細は、下記に示す。後続の項に該当しない製剤は、一般的な製剤として取り扱う。根拠があれば、他の保存条件を採用することができる。

### 2.2.7.1. 一般的な製剤

試験の種類	保存条件	申請時点での最小試験期間
長期保存試験*	25°C±2°C/60%RH±5%RH 又は 30°C±2°C/65%RH±5%RH	12ヵ月
中間的試験**	30°C±2°C/65%RH±5%RH	6ヵ月
加速試験	40°C±2°C/75%RH±5%RH	6ヵ月

\* 申請者は、長期保存試験として25°C±2°C/60%RH±5%RH又は30°C±2°C/65%RH±5%RHどちらの条件で行うかを決定する。

\*\* 30°C±2°C/65%RH±5%RHが長期保存条件の場合は、中間的条件はない。

25°C±2°C/60%RH±5%RHで長期保存試験を行い、加速試験において、6ヵ月の試験のいずれかの時点で、「明確な品質の変化」が認められた場合、中間的な条件で追加の試験を実施し、「明確な品質の変化」の基準に対して評価しなければならない。承認申請時には、中間的な条件で実施された12ヵ月の試験より、6ヵ月以上の試験成績を提出する。

一般に、製剤に関する「明確な品質の変化」とは、次に掲げる場合である。

1. 試験開始時から含量が5%以上変化した場合、生物学的又は免疫学的方法を用いる時は、力価が判定基準から逸脱した場合
2. 特定の分解生成物が判定基準を超えた場合
3. 外観、物理的項目及び機能性試験が判定基準から逸脱した場合(例えば、色、相分離、再懸濁性、ケーキング、硬度、1回当りの投与量)、しかし、加速試験条件下では、物理

的特性の変化(例えば、坐剤の軟化、クリーム<sup>1</sup>の融解)が予想されることもある。さらに、剤型により必要に応じて

4. pHが判定基準を逸脱した場合
5. 溶出試験(12投与単位)で判定基準を逸脱した場合

### 2.2.7.3. 半透過性の容器に包装された製剤

水を基剤とする製剤で半透過性の容器に容れられたものについては、物理的、化学的、生物学的及び微生物学的安定性に加えて、予想される水分の損失についても評価する。この評価は下記のように、低い相対湿度条件下で行われる。最終的には、半透過性の容器に容れられた水を基剤とする製剤は、低い相対湿度条件における貯蔵に耐えることを示す必要がある。非水溶媒を基剤とした製剤については、同様の方法を開発し、報告する。

試験の種類	保存条件	申請時点での最小試験期間
長期保存試験*	25℃±2℃/40%RH±5%RH 又は 30℃±2℃/35%RH±5%RH	12ヵ月
中間的試験**	30℃±2℃/65%RH±5%RH	6ヵ月
加速試験	40℃±2℃/25%RH以下	6ヵ月

\* 申請者は、長期保存試験として25℃±2℃/40%RH±5%RH又は30℃±2℃/35%RH±5%RHどちらの条件で行うかを決定する。

\*\* 30℃±2℃/35%RH±5%RHが長期保存条件の場合は、中間的条件はない。

### 2.2.7.4. 冷蔵庫での保存の製剤

試験の種類	保存条件	申請時点での最小試験期間
長期保存試験	5℃±3℃	12ヵ月
加速試験	25℃±2℃/60%RH±5%RH	6ヵ月

### 2.2.7.5. 冷凍庫での保存の製剤

試験の種類	保存条件	申請時点での最小試験期間
長期保存試験	-20℃±5℃	12ヵ月

冷凍庫での保存の場合の有効期間は、長期保存試験で得られる試験成績(リアルタイムのデータ)に基づいて申請する。冷蔵庫での保存の場合は、加速試験がないため、貯蔵方法からの短期的な逸脱の影響を説明するため、上昇させた温度(例えば、5℃±3℃又は25℃±2℃)で適切な期間にわたる試験を1ロットについて実施する。

### 2.2.7.6. -20℃以下での保存の場合

-20℃以下で保存される製剤は、個別に妥当な保存条件の下で試験を実施する。

## 2.2.9. 評価

製剤の安定性に関する情報は、物理的、化学的、生物学的及び微生物学的試験結果、さらには剤型に特有な項目(例えば、経口固形製剤の溶出時間)を適切に含めて、系統的に記載し、評価しなければならない。

安定性試験は、3ロット以上の製剤に基づき、同様の条件で将来にわたって製造及び包装

されるすべてのロットに適用できる有効期間及び取扱い上の注意を設定するものである。将来生産されるロットが有効期間を通じて規格に適合する確かさは、各ロットのばらつきの程度に影響される。

得られたデータから製剤が有効期間中ほとんど分解せず、変動もほとんどないことが示され、申請する有効期間が十分保証される場合は、通常、正式な統計解析を実施する必要はないが、解析を省略する正当性を記載する。

経時的に変化する定量的測定項目のデータから有効期間を求める場合、母平均の曲線の95%片側信頼限界が判定基準と交差する時期をもって決定する。ロット間の変動が小さいことが統計解析から明らかな場合は、全ロットのデータを一括して評価し、全体として一つの有効期間を求めるのが有益な方法である。この解析は、個々のロットの回帰直線の傾き及び縦軸切片に対して適切な統計解析を適用することによって行うことができる(たとえば、棄却の有意水準として0.25より大きいp値を用いる)。また、全ロットのデータを一括して評価することが不適切な場合は、個々のロットの有効期間のうちの最短の期間を有効期間とする。

直線回帰分析のためにデータを変換する必要があるかどうかは、分解曲線の形によって決まる。通常、分解曲線は算術目盛あるいは対数目盛で時間の1次、2次又は3次関数によって表わされる。個々のロットのデータ又は全ロットを一括したデータが、推定された分解直線又は曲線に適合するかどうかは統計解析により検定する。

正当化できれば、承認時に、長期保存試験の成績を外挿することにより、実測範囲以上に有効期間を限られた範囲で延長することができる。分解機構について明らかになっていること、加速試験の成績、数式モデルの適合性、ロットサイズ、参考資料の存在等に基づいて正当化することができる。ただし、この外挿は実測期間を超えても同一の分解曲線が継続するとの仮定に基づいている。

含量のみならず、分解生成物の量やその他の適切な測定項目についても評価する必要がある。必要に応じて、物質収支の妥当性や異なる分解挙動についても注意を払うべきである。

### ブラケットティング法(Bracketing)

全数試験において設定する全測定時点において、含量や容器サイズ等の試験要因の両極端のものを検体とする安定性試験の手法である。この手法は、中間的な水準にある検体の安定性は、両極端の検体の安定性により示されるとの仮定に基づいている。一連の異なる含量の製剤が試験される場合、製剤の成分が同一であるか類似しているならば、ブラケットティング法が適用できる(例:同様の組成の原料顆粒を使用して製造した含量違いの錠剤、異なるサイズのカプセルに異なる量の同一組成の成形粉末を充填して製造したカプセル剤)。

ブラケットティング法は同じ包装仕様で異なるサイズの容器もしくは容れ目違いにおいても適用できる。

### マトリキシング法(Matrixing)

ある特定の時点で全ての要因の組み合わせの全検体のうち選択された部分集合を測定する安定性試験の手法である。連続する2つの測定時点では、全ての要因の組み合わせの異なる部分集合を測定する。この手法は、ある時点における全検体の安定性は各部分集合の安定性により代表されているという仮定に基づいている。従って、同じ品目の試料間で見られる差が何に起因する差であるかを明らかにする必要がある。例えば、ロットの違い、含量の

違い, 同じ容器/栓システムのサイズの違い, 又, 場合によっては異なる容器/栓システムの違いに起因するのかを明らかにする必要がある。

関連するICHガイドライン

Q1B:「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」(平成9年5月28日薬審第422号薬務局審査課長通知)

Q1C:「新投与経路医薬品等の安定性試験成績の取扱いに関するガイドラインについて」(平成9年5月28日薬審第425号薬務局審査課長通知)

Q1D:「原薬及び製剤の安定性試験へのブラケットティング法及びマトリキシング法の適用について」(平成14年7月31日医薬審発第0731004号医薬局審査管理課長通知)

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ついて」(平成7年9月25日薬審第877号薬務局審査課長通知)

Q3B:「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインについて」(平成9年6月23日薬審第39号薬務局審査課長通知)

Q5C:「生物薬品(バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品)の安定性試験について」(平成10年1月6日医薬審第6号医薬安全局審査管理課長通知)

Q6A:「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」(平成13年5月1日医薬審発第568号医薬局審査管理課長通知)

Q6B:「生物薬品(バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品)の規格及び試験方法の設定について」(平成13年5月1日医薬審発第571号医薬局審査管理課長通知)

## 安定性モニタリング GMP 施行通知改訂案 (2012.10.1 版)

## 第 3 章 第 3 第 11 条 (品質管理) 関係 (8) イとして規定

(8) 第 1 項第 6 号の「その他品質管理のために必要な業務」とは以下のとおり。

## イ 安定性モニタリング

(ア) 製造業者等は、最終製品及び製する際に用いられた原薬（両品とも輸出用に出荷されたものも含む。）が定められた保管条件下で、有効期間、リテスト期間又は使用の期限にわたり、保存により影響を受け易い測定項目及び品質、安全性又は有効性に影響を与えるような測定項目が規格内に留まっており、また留まり続けることが期待できることを、適切な継続的プログラムに従った安定性モニタリングにより監視し、その結果を記録し保管する必要があること。

(イ) 安定性モニタリングを行う必要がある場合において、対象とする製品、ロットの選択は製造業者等が自ら決定し、その必要量を採取しておくこと。

\* 目的、実施条件、実施頻度、実施項目、グルーピング等は事例集で解説する。





## 安定性モニタリングにおける保存条件に関する考察

## (1) ICH ガイドラインの保存温度(=25°C)の根拠

実際に市場に流通する医薬品は季節や保存する地域によって変動する温度条件に保存されます。季節により変動する温度条件に保存したときの安定性と一定温度に保存したときの安定性を関連付けるパラメーターとして平均キネティック温度があります。平均キネティック温度とは変動する温度条件に保存された医薬品が分解するのと同じだけ分解する一定の保存温度と定義されます。1991年から2010年までの気温のデータ(気象庁において測定)をもとに算出した日本の主な都市における平均キネティック温度を表に示します。日本の中で最も暑い地域の一つと考えられる沖縄県那覇市の平均キネティック温度は25°Cと算出されています。沖縄県まで医薬品を流通させるためには、那覇市において成り行き温度で安定性試験を行うか、25°Cの一定温度で安定性試験を行い、安定であることを示す必要があると考えられます。

	日本の主な都市の平均キネティック温度		
	平均キネティック温度(°C)		
	活性化エネルギー (kcal/mol)		
	10	20	30
札幌	11.7	14.1	15.9
仙台	14.6	16.5	18.1
東京	18.2	20.0	21.4
大阪	19.0	20.9	22.5
鹿児島	20.3	21.8	23.0
那覇	23.8	24.4	25.0

1991年から2010年の1時間ごとの気温をもとに計算

(2) 平均キネティック温度( $T_{MK}$ )の計算法

医薬品の保存温度が実測されていれば、アレニウス式(1式)を用いて平均キネティック温度( $T_{MK}$ )を計算することができます。

アレニウス式：反応速度の温度依存性を表す経験式

$$k_i = A \exp(-E_a / RT_i) \quad (1)$$

$k_i$ ：絶対温度  $T_i$  の条件において保存したときの分解速度定数

$A$ ：分解速度定数の高温極限值

$E_a$ ：活性化エネルギー

変動する温度条件に保存したときの平均の分解速度( $k_{MK}$ )は2式で表されるから、

$$k_{MK} = A \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \exp(-E_a / RT_i) = A \exp(-E_a / RT_{MK}) \quad (2)$$

$T_{MK}$ は3式になります。ここで注意すべき点は平均キネティック温度は反応の活性化エネルギー(Ea)に依存することです。いま問題としている医薬品の分解反応の活性化エネルギーが既知であればその値を用いて計算できますが、活性化エネルギーが未知の場合はリスクを軽減できるような活性化エネルギーの値を用いて計算する必要があります。

$$T_{MK} = \frac{-Ea/R}{\ln\left\{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \exp(-Ea/RT_i)\right\}} \quad (3)$$

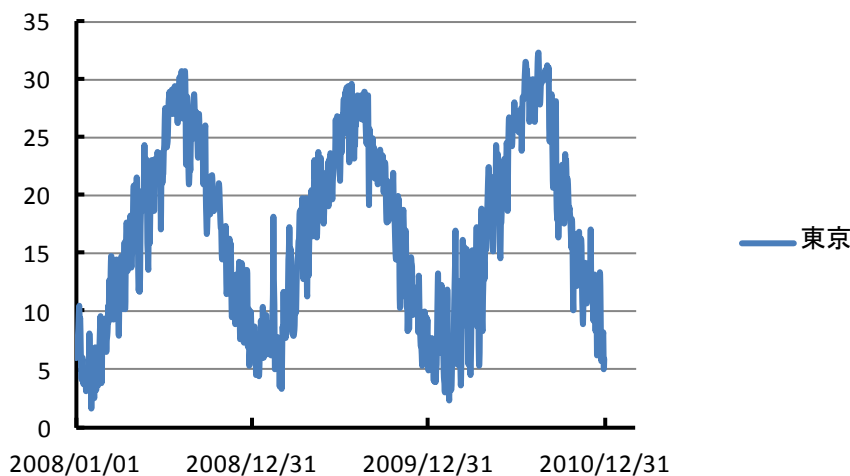
(2) 成り行き温度保存により得られた安定性データをもとに、25°C一定温度における安定性の評価

成り行き温度に保存したときの安定性データがないので、シミュレーションにより、安定性データを作成し、25°C一定温度における安定性の予測について説明いたします。保存温度データは気象庁発表の東京都の2008年から2010年の日別の平均気温(図1)を用いました。モデル製剤は1錠当たり10mgの有効成分を含有し(規格値95.0%~105.0%)、分解は0次反応速度式に従い(4式)、25°Cにおける分解速度は0.0006mg/dayと仮定しました。

$$\text{含量} = 10 - kt \quad (4)$$

このような仮定の下で算出された1、2、2.5、3年間保存した時の錠剤の含量は、それぞれ、9.88、9.77、9.73、9.63mg/錠となりました。これらの値を成り行き温度で得られた含量の実測値とし、25°C保存における含量を推定する方法を以下に記します。

東京都 2008年から2010年の日別平均気温



(A) 温度のデータと **20kcal/mol** の活性化エネルギーの値を用い、1、2、2.5、3 年間保存した時の平均キネティック温度( $T_{KM}$ )を 3 式に従い計算します。

(B) 含量のデータと保存期間から分解速度を計算します。

(C) 分解速度と  $T_{KM}$  の値を 5 式に代入し、25°Cにおける分解速度を計算します。

$$k_{25} = k_{KT} \frac{\exp[-Ea / \{R(273 + 25)\}]}{\exp(-Ea / RT_{KT})} \quad (5)$$

(D) 25°Cにおける分解速度と保存期間から 4 式を用いて、25°Cにおける含量を計算します。

(E) 得られた 25°Cの残存率と規格値を比較します。

表1 成り行き温度で得られた含量の値から 25°C保存における含量の推定							
使用した温度データ	期間(年)	平均気温(°C)	$T_{KM}^{1)}$ (°C)	含量(mg/錠) <sup>2)</sup>	$k_{obs}(T_{KM})$ (mg/day)	$k_{est}(25°C)$ (mg/day)	含量(mg/錠)(25°C)
2008/1/1-2008/12/31	1	16.5	19.5	9.88	0.000320	0.000601	9.78
2008/1/1-2009/12/31	2	16.6	19.5	9.77	0.000318	0.000601	9.56
2008/1/1-2010/6/30	2.5	15.9	18.9	9.73	0.000295	0.000598	<b>9.45</b>
2008/1/1-2010/12/31	3	16.7	19.9	9.63	0.000334	0.000600	<b>9.34</b>
1) Ea:20kcal/mol を仮定して計算							
2) 初期に含量 : 10mg/錠、25°Cにおける分解速度 : 0.0006mg/day、Ea : 20kcal/mol の製剤を東京都の気温データに保存したときの含量							

この例では 2.5 年と 3 年のデータから、25°Cに保存したときには規格から外れることが推定されます。

この方法では分解の活性化エネルギーに関する知見が不可欠です。今回は 20kcal/mol を仮定して計算しましたが、どのような値を用いるべきか議論が必要と思われます。

また、バラツキの小さな分析法を用いる必要があると思います。





**Pharmaceutical Quality System (ICH Q10) Conference**  
*A Practical Approach to Effective Lifecycle Implementation of Systems and Processes for  
 Pharmaceutical Manufacturing*  
 Keio Plaza Hotel (Oogi Ballroom)  
 Located on 4F South Tower  
**November 5 – 6, 2012 | Tokyo, Japan**  
**As of October 25, 2012**

**Monday, November 5, 2012**

7:00 a.m. – 5:00 p.m. Oogi Foyer  
**Registration Open**

7:00 a.m. – 8:30 a.m. Oogi Foyer  
**Continental Breakfast**

8:30 a.m. – 8:40 a.m.  
**Welcome and Opening Remarks from Co-Chair of the Planning Committee**  
**Richard Friedman**, Associate Director, OMPQ, CDER, FDA and **Co-Chair**, Program Planning Committee

8:40 a.m. – 10:10 a.m.  
**P1: Pharmaceutical Quality System**  
**Moderator: Junko Sasaki**, QA Principal, Dainippon Sumitomo and **Co-Chair**, Program Planning Committee

**Session Description:** Why is a strong Quality System so fundamental to achieving and maintaining operational excellence? What can we learn from other industries? What are the cost benefits of more effective and efficient manufacturing? In the opening session, senior leaders will discuss how the industry and consumers benefit when science-based risk management is used throughout the lifecycle to assure a robust state of control. The session will address the tangible quality-business synergy reaped by "learning organizations" who proactively seek out sources of variability through daily vigilance and take advantage of contemporary technological solutions to improve product quality.

8:40 a.m. – 9:10 a.m.  
**Outline of ICH Q10**  
**Kouchirou Koike**, Deputy Director, Compliance and Narcotics Division, *Pharmaceutical and Food Safety Bureau Ministry of Health, Labour and Welfare*

9:10 a.m. – 9:40 a.m.  
**Industry Keynote**  
**Anders Vinther, PhD**, Vice President, Quality Biologics Operating Unit, Global Quality, Roche

9:40 a.m. – 10:10 a.m.  
**The Cost of Non-Compliance and Other Industries**  
**G.K. Raju, PhD**, CEO, *Light Pharma, Inc.*

10:10 a.m. – 10:30 a.m. Oogi Foyer  
**Refreshment Break**

10:30 a.m. – 12:00 p.m.  
**P2: Pharmaceutical Quality System - Continued**  
**Moderator: Anders Vinther, PhD**, Vice President, Quality Biologics Operating Unit, Global Quality, Roche

**Session Description:** Why is a strong Quality System so fundamental to achieving and maintaining operational excellence? What can we learn from other industries? What are the cost benefits of more effective and efficient manufacturing? In the opening session, senior leaders will discuss how the industry and consumers benefit when science-based risk management is used throughout the lifecycle to assure a robust state of control. The session will address the tangible quality-business synergy reaped by "learning organizations" who proactively seek out sources of variability through daily vigilance and take advantage of contemporary technological solutions to improve product quality.

10:30 a.m. – 11:00 a.m.  
**U.S. Regulatory Perspectives**  
**Richard Friedman**, Associate Director, OMPQ, CDER, FDA

11:00 a.m. – 11:30 a.m.  
**Pharmaceuticals Quality Management System (PQS) from the Perspective of Japanese Regulations**  
**Takao Kiyohara, PhD**, Advisory Expert, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

11:30 a.m. – 12:00 p.m.  
**Q&A – Panel Discussion P1 & P2**

Monday, November 5, 2012 – Page 2 (continued)

12:00 p.m. – 1:00 p.m.

TBD

Lunch

1:00 p.m. – 2:30 p.m.

**P3: Management Responsibility****Moderator: Neil Wilkinson**, Senior Partner, NSF-DBA

**Session Description:** ICH Q10 deliberately brings to the forefront the critical area of management responsibility within a Pharmaceutical Quality System (PQS). Deming recognized this 50 years ago, and it subsequently became a key part of the ISO 9000 series of Quality Management standards. ICH Q10 aims to reinforce the importance of management in establishing and maintaining a companywide quality culture and an effective PQS that assures a state of control and drives improvement. In this session we will hear how these concepts are used in practice within companies, and throughout their supply chains for outsourced activities and purchased materials. We will also hear current expectations as to how management should oversee the PQS.

1:00 p.m. – 1:30 p.m.

**What QS Means and How Management Should Oversee the System****Steven Mendivil**, Executive Director International Quality External Affairs, Amgen, Inc.

1:30 p.m. – 2:00 p.m.

**Case Study: Role of Management to Drive Industry Improvement****Anders Vinther, PhD**, Vice President, Quality Biologics Operating Unit, Global Quality, Roche

2:00 p.m. – 2:30 p.m.

**Case Study: Use of Management Review to Drive Quality and Business Improvement****Xiao Zhijian**, Regional Quality Director, Astra Zeneca

2:30 p.m. – 3:00 p.m.

Oogi Foyer

Refreshment Break

3:00 p.m. – 4:30 p.m.

**P4: Management Responsibility- Continued****Moderator: Neil Wilkinson**, Senior Partner, NSF-DBA

**Session Description:** ICH Q10 deliberately brings to the forefront the critical area of management responsibility within a Pharmaceutical Quality System (PQS). Deming recognized this 50 years ago, and it subsequently became a key part of the ISO 9000 series of Quality Management standards. ICH Q10 aims to reinforce the importance of senior management in establishing and maintaining a companywide quality culture and an effective PQS that assures a state of control and drives improvement. In this session we will hear how these concepts are used in practice within companies, and throughout their supply chains for outsourced activities and purchased materials. We will also hear the regulators current expectations as to how management should oversee the PQS.

3:00 p.m. – 4:00 p.m.

**Case Study: Management of Outsourced Activities and Purchased Materials: Addressing the Interfaces and Management of Supply Chain (APIs and Excipients)****Janeen Skutnik-Wilkinson**, Partner, NSF-DBA

4:00 p.m. – 4:30 p.m.

**Q&A /P3 & P4 Panel Discussion**

4:30 p.m. – 5:30 p.m.

**P5: Lifecycle Goals****Moderator: Richard Johnson**, President, PDA

**Session Description:** While the PQS is applicable from development through to product discontinuation, certain elements of the PQS become more and less relevant over the lifecycle. The principles of Quality by Design can be embraced during development stage to help assure a product can be successfully commercialized using effective manufacturing and testing approaches. This session will look at how the elements and the tools of the PQS can be applied to development of drug substance and drug product, and enhance the potential for smooth technology transfer into commercial launch. Moreover, this session will look at lessons learned through commercialization and post market surveillance to effect continuous improvement of the product.

4:30 p.m. – 4:50 p.m.

**Technology Transfer****Neil Wilkinson**, Senior Partner, NSF-DBA

4:50 p.m. – 5:20 p.m.

**Commercial Manufacturing - Integration of PQS into GQP****Tetsuhito Takarada**, Advisory Deputy Director/QA, Mochida Pharmaceutical Co., Ltd

5:20 p.m. – 5:30 p.m.

**Q&A/Discussion**

Monday, November 5, 2012 (continued) - Tuesday, November 6, 2012 – Page 3

5:30 p.m. – 6:30 p.m.  
Networking Reception

Starlight/Subaru/Comet

**Tuesday, November 6, 2012**7:00 a.m. – 5:00 p.m.  
Registration Open

Oogi Foyer

7:00 a.m. – 8:00 a.m.  
Continental Breakfast

Oogi Foyer

8:00 a.m. – 9:30 a.m.

**P6: Quality System Enablers: Knowledge Management and Quality Risk Management****Moderator:** *Barbara Mary Allen, PhD., Senior Director Global Quality Systems, Eli Lilly & Company***Session Description:** The lifecycle of a product can extend over many decades and so it is important that product and process knowledge is acquired, analyzed, stored and disseminated in a systematic manner. Having knowledge enables confident quality risk management to assure quality. Use of structured, formal risk management methodology facilitates consistent science-based decision-making related to products and process controls. Speakers at this session will share how these key topics relate to their quality management system and achievement of quality objectives.

8:00 a.m. – 8:30 a.m.

**Case Study: Knowledge Management: An Iterative Process****Marty Lipa**, Director, Knowledge Management Leader, Global Science, Merck & Co., Inc.

8:30 a.m. – 9:00 a.m.

**Regulatory Perspective on QRM and Knowledge Management****Yukio Hiyama, PhD.**, Visiting Scientist, National Institute of Health Sciences, and **Co-Chair**, Program Planning Committee

9:00 a.m. – 9:30 a.m.

**Q&A/Discussion**

9:30 a.m. – 10:00 a.m.

Oogi Foyer

**Refreshment Break in Exhibit Area**

10:00 a.m. – 11:00 a.m.

**P7: Establishing and Maintaining a State of Control****Moderator:** *Yukio Hiyama, PhD., Visiting Scientist, National Institute of Health Sciences, and Co-Chair, Program Planning Committee***Session Description:** As defined by Q 10 a state of control is a condition in which the set of controls consistently provides assurance of continued process performance and product quality. This session will discuss the effective monitoring and control systems that can achieve assurance of continued suitability and capability of processes. Featured in this session will be how effective monitoring can support these goals and how they enable lifecycle approaches to validation, i.e., continued process verification. This session applies to both conventionally manufactured products and those that feature advanced manufacturing and control technologies that enable innovations in process validation.

10:00 a.m. – 10:30 a.m.

**State of Control Over the Lifecycle and Process Validation (New and Legacy Products)****Richard Friedman**, Associate Director, OMPQ, CDER, FDA

10:30 a.m. – 11:00 a.m.

**Case Study: Conventional and Modernized Process using Knowledge from Development and Lifecycle Monitoring to Support Continued Product Verification****Barbara Mary Allen, PhD**, Senior Director, Global Quality Systems, Eli Lilly & Company

Tuesday, November 6, 2012 – Page 4 (continued)

11:00 a.m. – 12:00 p.m. <b>P8: Pharmaceutical Quality System Elements: Process Performance and Product Quality Monitoring System</b> <b>Moderator: Richard Friedman</b> , Associate Director, OMPQ, CDER, FDA
<b>Session Description:</b> This session will focus on the ability of a company to drive continual improvement of the lifecycle of a product through a robust PPPQM system element. Using sound approaches in development form the basis for a quality product, however implementation of this PQS element captures the rich data and knowledge that is obtained throughout the lifecycle phases of tech transfer, commercial manufacturing, through product discontinuation. Topics will include traditional indicators such as batch data, deviations, complaints, CAPAs, and leading indicators such as the product steward model, evaluating quality across a global network and use of statistical tools. The opportunity exists to provide process capability measurements to have a true state of control in pharmaceutical manufacturing and support modern day approaches to lifecycle validation.
11:00 a.m. – 11:25 a.m. <b>Product Quality Management</b> <b>Zena Kaufman</b> , Senior Vice President, Global Quality, Hospira, Inc.
11:25 a.m. – 11:45 a.m. <b>Case Study: Use of Statistical Process Control Approaches to Detect Process Drift; Using Process Capability Measurement</b> <b>Takuya Suenaga</b> , Program and Coordination Group, Quality Assurance Department, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. A member of Roche Group
11:45 a.m. – 12:00 p.m. <b>Q&amp;A /P7 &amp; P8 Panel Discussion</b>

12:00 p.m. – 1:00 p.m.

Hana Room (Main Tower)

**Lunch**

1:00 p.m. – 2:30 p.m. <b>P9: Pharmaceutical Quality System Elements: Continual Improvement of the Process (CAPA)</b> <b>Moderator: David Chesney</b> , Vice President, Strategic Compliance Services, PAREXEL Consulting
<b>Session Description:</b> An effective CAPA system has been an expectation for many years for companies operating to ISO 9000 Quality Management standards, including Medical Devices operating to ISO 13485. The Pharmaceutical Industry has over last decade put significant effort and resources, in a reactive mode, to managing and investigating deviations, resulting in corrective actions. However, there has been less focus on proactively undertaking preventative actions within the CAPA system. ICH Q10 requires an effective CAPA system that identifies areas that need special attention as product and process understanding expands, and implements and monitors effectiveness of related improvements. It is essential that the CAPA system does not work in isolation and that there are strong linkages with other aspects of the PQS, including Management Review. In this session speakers will present real examples of how a CAPA system can be linked within the PQS to contribute to continual improvement and a reduction in repeat issues.
1:00 p.m. – 1:30 p.m. <b>CAPA</b> <b>Steven Mendivil</b> , Executive Director International Quality External Affairs, Amgen, Inc.
1:30 p.m. – 2:00 p.m. <b>Process Improvement</b> <b>John Geissler</b> , Head of Group Compliance and Audit, Novartis
2:00 p.m. – 2:30 p.m. <b>Management Support for Continual Improvement</b> <b>Susumu Endo</b> , Global Quality Assurance Department, Takeda Pharmaceutical Co., Ltd
2:30 p.m. – 3:00 p.m. <b>Q&amp;A/Discussion</b>

3:00 p.m. – 3:15 p.m.

Oogi Foyer

**Refreshment Break**



Tuesday, November 6, 2012 – Page 5

3:15 p.m. – 3:45 p.m.

**P10: Change Management****Moderator:** *Barbara Mary Allen, Senior Director Global Quality Systems, Eli Lilly & Company*

**Session Description:** The management of change is critical in our business, whether it concerns changes to our facilities, products, processes, equipment, computerized systems, etc. Our change management system has on the one hand to be robust enough to deal with both major change and small incremental change, but also simple and efficient enough on the other hand for people to easily understand and apply correctly. While change management systems are generally well understood and defined, lack of timely and thorough change management can lead to lingering or new quality and compliance issues. This session will reinforce the importance of carefully managing all changes, even if a change appears to be small.

3:15 p.m. – 3:45 p.m.

**Change Management: Enabling Quality Improvement****Janeen Skutnik-Wilkinson, Partner, NSF-DBA**

3:45 p.m. – 5:35 p.m.

**P11: Continual Improvement of the Pharmaceutical Quality System****Moderator:** *Richard Friedman, Associate Director, OMPQ, CDER, FDA*

**Session Description:** Throughout the conference participants will have been shown how the key elements that make up a successful pharmaceutical quality system can be implemented in a practical way including continual improvement of products and processes. Once the pharmaceutical quality system is established it will need to be maintained and developed. The final session focuses on continual improvement of the pharmaceutical quality system itself. The session will show how the system contributes to its own improvement, and will include discussion of the internal and external factors that must be taken into account to keep the system fit for purpose.

3:45 p.m. – 4:15 p.m.

**GMP Compliance Inspection by ICH Q10 & PMDA****Masatoshi Morisue, RPh., MSc., Director of GMP Inspection, Office of GMP/QMS Inspection, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)**

4:15 p.m. – 4:45 p.m.

**Case Study: How do You Know if Your PQS is a Healthy One?****Zena Kaufman, Senior Vice President, Global Quality, Hospira, Inc.**

4:45 p.m. – 5:15 p.m.

**Complacency is not an Option****Barbara Mary Allen, Senior Director Global Quality Systems, Eli Lilly & Company**

5:15 p.m. – 5:35 p.m.

**Panel Discussion**

5:35 p.m. – 5:45 p.m.

**Closing Remarks from Co-Chair of the Planning Committee****Richard Friedman, Associate Director, OMPQ, CDER, FDA**



日本薬局方および関連事項に関する非公式意見聞き取り論点

厚生労働科学研究班 分担研究者 国立医薬品衛生研究所 檜山行雄

日本薬局方は医薬品の品質保証に必要な 3 要素（規格・基準、製品開発、GMP）の内、規格・基準を示す重要な役割を担っている。

しかし、その目的と実際の実績の間にはギャップがあるように思われる。

以下の領域についての意見を非公式に受け、今後の提案などに活かしたいと考えております。

以下の記述は議論の開始点として提供する個人的な観察を述べているものであり、所属団体あるいは、日本薬局方の委員会の意見を代表するものではありません。

#### A. 薬局方の基礎的事項から

— 通則の解釈（例：5 条の医薬品適否判断、12 条（スキップ試験の概念）GMP との関連（製造工程のバリデーション/適切な管理）において、試験の一部の省略、13 条の代替試験：規定の方法以上の真度・精度がある場合は用いることができる。

— 各条の記載の解釈：何が要件で、何が参考情報か、操作条件の許容範囲

原薬の場合、製剤の場合

— 薬局方特有の記載（考えてもわからないもの）

#### B. 各条作成の方針・過程から

審議プロセスの概要、標準品設定の概要など

— 原案作成会社からの提案をもとに作成、意見公募を経て最終化されているので、『日本で流通するものを網羅している』との立場をとっているが、意見公募についての問題（短期間、日本語のみ）、不純物情報の非公表、記載の解釈の硬直性、また改定プロセスが長期であることによって、適切な基準の提示というよりは、『一成功例による基準提示と情報の一部提供』となってしまう。

#### C. GMP 管理上の問題点

— 試験方法記載そのものの理解（日本薬局方等の公定書に記載されている分析法は一般的な方法であり、必ずしもすべての分析対象に支障なく適用できるとは限らないことから分析法バリデーションその他適切な方法によりその適格性を検証しておく必要がある。製剤 GMP 指針の注）

— 局方の記載と試験 SOP との関連・ギャップ（スキップ試験の適用、不純物の同定、操作のバリデーション）

#### D 申請・審査からの問題点

#### E 局方委員会で正式に問題として取り上げられているもの

— 異なる製造工程（および処方）に取扱い-QbD も含め

— 容器・包装の基準・ガイド

平成 25 年 2 月ジェネリック医薬品開発企業 5 社の有志の方々に 2 グループにわけ、聞き取りを行った。

聞き取りの担当：檜山行雄

要望、質問、情報を記載し、つづいて\*に背景説明・回答および考察を記載した。さらに問題のクラス分けのキーワードを入れた。

### 1. 各条（モノグラフ）の収載時期に対する要望

収載時期に関して GE 開発企業の事情を聞いて欲しい。状況により、各条の局方収載自体が GE 開発の妨げになるケースがある。

\*状況により、妨げになるケースも理解できるが、各条の性格の透明化、意見募集の機能化などを通じて多くの部分は解決可能と考える。このためには GE 開発会社からの意見表明が必要だ。さらに局方委員会、行政における広い議論が必要。

（キーワード）各条の性格の認識統一、収載内容決定プロセスの改善

### 2. 特許期間中は掲載を見送って欲しい

再審査期間内であっても、収載を早めることが最近表明されている。先発原薬、製剤の規格・試験法だけで審議が行われ、GE 開発会社は検討結果・開発/申請データを基に意見を述べる事が出来ない。一旦収載されると、収載内容以外の申請は非常に困難になる。最近、試験法の差（すりつぶし対溶解）については追加的に承認書に記載し、認めていただいたことがあるものの、過去の経験からは困難である。又、「別に規定する」として、内容をブロックされる可能性もある。  
\*各条審議のプロセスを説明した。委員会側としては、特殊な試験法・規格の設定提案に対しては注意しなければならない。また、改訂作業が長時間かかることが問題。各条の記載の「幅」を広げると同時に「情報提供」部分と「基準」部分を明確に分ける記述などの工夫が必要。「別に規定する」の意図は「処方、製造法が異なるため各条に統一的に記載出来ない場合で、かつ当規格項目は個別に規定すべきであることを示す」ことにあり、情報をブロックすることが意図ではない。

（キーワード）各条の性格の認識統一、収載内容決定プロセスの改善、広報活動の充実

### 3. 意見公募期間は一カ月では短すぎるので余裕がほしい。

特殊な分析機器、カラムが設定されることがあり検討が間にあわない。1 月とするのであれば、一般的機器・試験に限定すべきである。又、標準品使用に関しては不可能。

\*現在の意見公募期間は短すぎるものとする。定量用の標準品であれば、原薬で代用できそうではあるが、今後の不純物の標準品は問題となるだろう。

（キーワード）収載内容決定プロセスの改善

4. 水和物と無水物は別にとり扱われてるが、生物学的同等性などが保証できれば局方上も同等で取り扱って欲しい。

\*現実的に使用可能な原薬は採用できるようにすべきである。しかし、審査・承認の上での「類似原薬」の扱いと品質管理の基準を示す薬局方の議論は分けるべきである。

(キーワード) 各条の性格の認識統一

5. 通則 13 条の代替試験は一般試験法に記載されているものに限られるのか？

\*担当する GMP 査察当局により対応が異なることが見えるものの、適格性が確認出来ておれば収載有無にかかわらず可能。

(キーワード) 各条の性格の認識統一

6. 製剤均一性の局方規定と各条原案作成方針が食い違っている統一が必要。

\*質量偏差試験の採否は処方・製法に大きく依存することを認識した上での方針である。今後、この認識を踏まえた上で、別の手順が出されるかもしれない。

(キーワード) 各条の性格の認識統一、薬局方収載内容の運営の改善

7. 各条記載で再現の出来ないものが多いため、広めの記載又は解釈が必要ではないか。

カラムの性能が近年良くなり（分析用で少量分析が可能となるケース）記載通りの（大きな）注入量ではシステム適合性に（分離）合わないケースを見受ける。このような場合注入量を減らせば問題なく使用できる。

\*基本的に基準に合うように手順を変更することは可能と考える。委員会での議論が必要であるので、意見表明をお願いします。

(キーワード) 各条の性格の認識統一、薬局方収載内容の運営の改善、広報活動の充実

8. 原薬および製剤の不純物・分解物の同定、規格を公表すべきである。又、標準品の提供も場合により必要ではないか。又、承認申請において、審査側では不純物・分解物の内容を把握しているため、申請後何度も探り合いのような状態が続き不毛な時間が使われる。

\*現在、本省は不純物を公表しない方針であるが、これを改める必要があると考える。

(キーワード) 各条の性格の認識統一、薬局方収載内容の運営の統一、広報活動の充実

9. カラム情報などクロマトの操作に関する情報提供をしてほしい。PMDA の事務局に問い合わせセルと情報を教えてくれたことがあるが一般に公表すべきではないか。

類縁物質の構造、又標準品の提供があってしかるべきではないか。

(キーワード) 薬局方収載内容の運営の統一、広報活動の充実

10. 審査とのやりとりが主に先発メーカーが得た性能に近いものを求めるがそのような必要に疑問を持つ。又、この過程に費やす労力・時間は企業・行政ともに見合わないのではないか。

(キーワード) 審査システムの改善

11. 一般に後発開発会社は安全性部門を持たないため、先発原薬に含まれない不純物含有原薬は

自動的に不採用としている。

\*海外では、先発の無い不純物を含んだ原薬が承認申請されるケースは少なくない。これに対応するため、欧州では各国の審査担当と欧州薬局方の連携を義務化し、原薬各条の不純物記載を迅速に改訂できる体制をしいている。

12. 原薬マスターファイルの開示部分は原薬メーカーによりその内容が大きく異なり、開発・申請に十分な情報が含まれないことが多い。

(キーワード) 承認システムの改善

13. 薬局方の操作の記載で再現できない(処方違い)操作は審査とのやりとりで容認されることがある。このような承認方針に関してはあらかじめ公表すべきではないか。又、過去には操作に相違から処方変更を余儀なくされたことがある。

(キーワード) 各条の性格の認識統一、薬局方収載内容の運営の改善、審査システムの改善

平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)  
分担研究報告書

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  
- 品質システムにおける新評価技術に関する研究 -

分担研究者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 主任研究官 坂本 知昭

研究要旨 遠赤外/テラヘルツ領域の電磁波を用いて、打錠用顆粒物の製造工程における主薬成分の水和及び脱水現象を調べた。無水物の主薬成分は湿式造粒過程において水和物に転移し、加熱乾燥により無水物に再転移することをモニターすることができた。また乾燥条件により無水物への転移が影響を受けることが明らかとなった。これらの測定結果から、遠赤外/テラヘルツ分光情報を用いることにより、当該主薬成分の打錠用顆粒物製造工程における重要工程管理項目の選定及び管理幅の検討に有用な情報が得られることを示すことができた。本研究により、科学的根拠に基づいた、より優れた品質管理監督システムの構築に貢献可能な分析アプローチが提案できるものと考えられた。

研究協力者：

香取典子 国立医薬品食品衛生研究所薬品部

檜山行雄 国立医薬品食品衛生研究所薬品部

佐々木哲朗 静岡大学

木村寛子 静岡大学

西澤潤一 上智大学

藤巻康人 東京都立産業技術研究センター

田邊匡生 東北大学

Axel Zeitler ケンブリッジ大学

Philip F. Taday, テラビュー

Alessia Portieri, テラビュー

Donald D. Amone テラビュー

A. 研究目的

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ことを期待できる。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。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(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。本年度は、赤外振動領域の中でも、医薬品を構成す

るほとんどの有機化合物に対して浸透性をもち、分子結晶モードや弱い分子間（内）結合を検知することができる遠赤外／テラヘルツ領域の電磁波を用いて製造工程における医薬品の構成成分の水和及び脱水現象の解析を行った。

モデル化合物として気管支喘息の治療薬であるテオフィリンを選定した。テオフィリンは通例、無水物が有効成分として用いられるが、高湿度環境下で無水物が一水和物に擬似結晶形転移することが知られている。テオフィリン一水和物は無水物と比べて溶解性が著しく低く、錠剤などにおいて無水物から一水和物への転移による溶出遅延が発生した事例がある。本研究では、製造工程において水を使用する造粒工程に着目し、造粒工程中のテオフィリンの擬似結晶形転移現象を遠赤外／テラヘルツ電磁波を用いて観察した。また、乾燥条件を変えることによる擬似結晶形転移への影響も調べた。これらの研究により、当該主薬成分の打錠用顆粒物製造工程における重要工程管理項目の選定及び管理幅の検討に遠赤外／テラヘルツ分光情報を用いることで有用な情報が得られることを示すことを目的とした。

これらの研究成果は最適な製剤設計のための基礎的科学基盤を構築するとともに、製造工程における品質の一貫性及び製剤設計に基づく適切な製品品質が維持されていることに対する科学的根拠を与え、優れた品質管理監督システムを構築、また達成することに貢献すると期待できる。

## B. 研究方法

### B-1. 材料

テオフィリン無水物、テオフィリン一水和物及び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。

### B-2. 試料の調製

テオフィリン無水物と結合剤（HPC）の混合物に水を加えて攪拌造粒を行い、顆粒物を得た。

別にテオフィリン無水物に水を加え、同様に攪拌して混合末を得た。

100 µm以下に整粒した顆粒物及び混合末をそ

れぞれ測定用の治具に入れ、室温にて減圧乾燥（デシケータ内に治具を静置し、真空ポンプにて減圧）または常圧下にて70℃、50℃及び室温（乾燥空気中）で乾燥した。これらの乾燥物について、経時的に測定を行った。なお、室温は空調において22.5±1℃で制御した。

また、減圧乾燥を2時間行った顆粒物について、常圧下にて70℃で乾燥し、経時的に測定を行った。

なお、全ての試料は室温と同じ温度になるまで放置した後、測定に供した。

### B-3. 測定機器及び測定条件

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。

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 cm<sup>-1</sup> - 4500 cm<sup>-1</sup>、積算回数は32回、分解能は2 cm<sup>-1</sup>に設定した。

（倫理面への配慮）

配慮すべき事項は特になし。

## C. 研究結果

### C-1. テオフィリン無水物及びテオフィリン一水和物のテラヘルツスペクトル

テオフィリン無水物及び一水和物の原末から得たテラヘルツスペクトルを図1に示した。赤線は無水物を黒線は一水和物をそれぞれ示す。無水物の場合、0.95 THz及び1.60 THzに2つのピークが観察され、一水和物では1.64 THzに1つのピークが確認された。

### C-2. 造粒工程におけるテオフィリンの擬似結晶転移

テオフィリン無水物とHPCの混合物及び調製した直後の顆粒物から得たテラヘルツスペクトルをそれぞれ図2に示した。水を加える前の混合物では、得られたスペクトルはテオフィリン無水物のみから得られたスペクトルと同様のスペクトルパ



ターンを呈し、測定範囲においてHPCに由来する吸収はなく、テオフィリンに特徴的な吸収への妨害は認められなかった。乾燥前の顆粒物から得たスペクトルからは1.64 THzにのみ吸収が観察された。以上の結果から、造粒過程において、テオフィリン無水物は一水和物に転移していることがわかった。

### C-3. 乾燥条件と擬似結晶形転移現象

図3に常圧下70°Cの乾燥条件における顆粒物から得られたテラヘルツスペクトルの経時変化を示した。乾燥開始時0分の顆粒物から得られたテラヘルツスペクトルは一水和物と同様のスペクトルパターンを示したが、乾燥開始後15分経過した顆粒物から得たテラヘルツスペクトルでは、1.64 THzであった吸収のピーク位置は1.60 THzにシフトし、また0.95 THz付近に吸収が出現した。この結果から、70°Cの乾燥温度条件では、15分以内に顆粒物に含まれるテオフィリン一水和物は無水物に再転移したことが示唆された。常圧下50°Cの乾燥条件では、1.64 THzの吸収は乾燥開始60分後まで経時的に1.60 THzまでシフトし、その後（乾燥後120分）ピーク位置のシフトは1.60 THzのままシフトは起こらなかった（図4）。以上の結果から、50°Cの乾燥条件では乾燥開始後30分から60分の間に無水物への再転移が完了し、その後は乾燥による擬似結晶形転移への影響はないことが確認できた。常圧下室温（22.5°C）の乾燥条件では、乾燥開始後120分まで吸収のピーク位置に変化は認められなかったが、その後1200分（20時間）まで継続して乾燥を行った後に得たスペクトルでは、1.64 THzの吸収のピーク位置は低周波数側にシフトし（1.58 THz）、ピークのブロード化が観察された（図5）。一方、室温での減圧乾燥では、乾燥前は1.64 THzに検出された吸収のピーク位置にシフトは認められず、ピークのブロード化と吸収強度の低下が経時的に観察され、60分後（赤線）にはピークはほとんど観察されなくなり、120分後（紫線）には完全に消失した。また、120分後においても0.95 THz付近に吸収の出現は観察されなかった（図6）。主として分子結晶モードを検知する遠赤外／テラヘルツ領域における低周波数側では、

結晶質から非晶質への転移において、吸収の半値幅が広がるとともに吸収強度が減少することが過去の研究により明らかになっており、このことから、減圧環境下では、一水和物から無水物への再転移は起こらず、非晶質に転移したことが示唆された。また、以上の結果から、図5で観察された乾燥後1200分経過した顆粒物から得られた吸収は非晶質化への過程を示しているものと推察した。また、1.64 THz付近の吸収はシフトしており、このことは一水和物の結晶モードの振動に由来する吸収がシフトしていることを意味し、脱水に伴い結晶モードの振動に影響を受けているものと推察している。一方、真空環境下では1.64 THzのピーク位置にシフト現象は認められずに非晶質化が進行していることが考えられた。両乾燥共に同じ温度条件であることから、真空環境下における急速な脱水の進行と比較して、周囲の雰囲気のみにより引き起こされる非常に緩やかな脱水速度が結晶モードの振動に影響を及ぼしているものと推察している。本現象の解明は今後の検討課題としたい。

### C-4. 真空乾燥物に対する加温の影響

図7に顆粒物を120分の真空環境下に放置することで得た乾燥物から得られたテラヘルツスペクトル及び乾燥物を70°Cに加温した際の乾燥物から得たテラヘルツスペクトルの経時変化を示す。乾燥前のスペクトル（黒線）で観察された1.64 THzの吸収は真空乾燥後に消失し、非晶質であることが示唆されるスペクトルパターンを示したが、70°Cの乾燥開始後5分で1.60 THz付近に明確なピークが、また0.95 THz付近に小さな吸収が出現した。これらの2つの吸収強度は乾燥120分後まで経時的に増大した。この結果は70°Cの熱により5分以内に迅速に無水物結晶に転移し、その転移が120分後にはほぼ無水物へ転移が完了したことを示唆するものであった。図3のように一水和物からの脱水による無水物への転移が15分で完了したのと比べて、非晶質から無水物への転移では120分と長い時間を要することが明らかとなった。

### C-5. 結合剤の非共存下におけるテオフィリンの擬

## 似結晶形転移

テオフィリン無水物に水を添加して得られた加水混合物のテラヘルツスペクトルを図8に示す。水を添加前は無水物と同じスペクトルパターンを示したが、加水混合後は一水和物と同様のスペクトルパターンを示し、水和したことが確認された。この混合物を70°Cで乾燥すると1.64 THzのピーク位置を示した吸収は1.60 THzにシフトし、また0.95 THzに吸収が出現した(図9)。この結果は、顆粒物の乾燥時と同様に15分以内に無水物に再転移したことを示しており、結合剤の存在が脱水速度に影響を与えないか、あるいはその影響は小さいものと考えられた。

一方、加水混合物の真空乾燥では1.64 THzのピーク位置はシフトすることなく、顆粒物の場合と同様に吸収強度は経時的に減少し、やがて消失したが、吸収の消失までの時間は顆粒物の時と比較して約10倍の時間を要することが明らかとなった。また、2.0 THz付近に新たな吸収が乾燥後240分に出現し、1200分後まで増大した(図10)。

真空乾燥における顆粒物及び加水混合物中の水の経時変化を図11に示した。顆粒物から得た水由来のOH結合音の吸収強度は経時的に減少し、120分以降ではその吸収は消失した。1.64 THz付近のテラヘルツ吸収の経時変化と比較すると、ほぼ同じ経時変化を示しており、乾燥後60分から120分の間に脱水が完了し、同時に非晶質となっていることが明らかとなった。一方で、加水混合物から得たOH結合音の経時変化でも乾燥開始後120分のNIRスペクトル中においてOH結合音の吸収は消失しており、顆粒物と同様に60分から120分の間に脱水が完了したものと推察されたが、テラヘルツ吸収では乾燥240分後においても分子結晶モードに由来する吸収が観察されていた(図12)。これらの結果から、脱水完了時においても、非晶質化はまだ完了していないことが考えられた。この現象については、更なる検討が必要ではあるが、加水混合物中では、結合剤が存在しないことから、脱水により新たなテオフィリン-テオフィリン分子間相互作用が形成され、減圧下においてもその結晶性が長時間にわたり維持され、非晶質化速度に影響を受けたものと推察している。

## D. 考察

本研究では、テオフィリンをモデル化合物とした湿式造粒時の水和及び乾燥条件による脱水過程について、テラヘルツ波技術を用いて経時的に観察した。顆粒物を完全非破壊で測定する方法の開発により、分子結晶モードや分子間相互作用等の弱い結合を破壊せずに測定することができた。この方法の開発により、測定試料の前処理等の影響を受けることなく、精密なテラヘルツ吸収を測定することが可能となった。また、工程における主薬成分の擬似結晶形転移に関する特性を調べることができ、開発段階における工程の重要管理項目及びその管理幅の設定に有用な情報を得ることがテラヘルツ波技術を用いて調べることが可能であることを示すことができた。さらに工程管理ツールとして導入することで、主薬成分の擬似結晶形の情報を直接的にテラヘルツ分光によりモニターできる可能性を示すことができた。

## E. 結論

テラヘルツ電磁波を用いた分子スペクトル情報を解析することで、医薬品構成成分の分子結晶モードや分子間(内)水素結合などの相互作用に関する情報を得ることができると考えられる。今後、分子レベルでの分光情報を活用することで、製剤開発における品質特性や工程管理項目の設定に有用であるばかりでなく、工程における問題発生時における原因究明のための有益な情報も得ることが可能となるものと期待でき、より高度な品質保証体制の実現に貢献するものと考えられた。

これらの研究成果は日本分析化学会第61年会(金沢)、第37回赤外ミリ波テラヘルツ波国際会議(オロンゴン市、オーストラリア)、フロンティアテラヘルツ波技術に関する国際会議(奈良市)、日本薬学会第133年会(横浜市)及びピッツバーグ分析化学及び応用分光学に関する国際会議(フィラデルフィア市、米国)で発表するとともに、会場に集まった国内外の分光分析技術研究者及び製剤技術者らと議論し、今後の研究の方向付けを行うとともに、製剤の品質確保の国際的動向につい

て把握することができた。また、本研究の成果の一部を文部科学省「地域産学官連携科学技術振興事業・イノベーションシステム整備事業」、第2回イノベーションアリーナセミナー（浜松市）で講演し、研究成果を幅広く紹介することができた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- (1) ○T. Sakamoto, A. Portieri, D.D. Arnone, P.F. Taday, T. Kawanishi, Y. Hiyama, Coating and density distribution analysis of commercial ciprofloxacin hydrochloride monohydrate tablets by terahertz pulsed spectroscopy and imaging, *J Pharm Innov*, **7**, 87-93 (2012).
- (2) ○T. Sakamoto, Y. Fujimaki, Y. Takada, K. Aida, T. Terahara, T. Kawanishi, Y. Hiyama, Non-destructive analysis of tulobuterol crystal reservoir-type transdermal tapes using near infrared spectroscopy and imaging, *J Pharm and Biomed Anal*, **74**, 14-21 (2013)

### 2. 学会発表

- (1) 坂本 知昭, 佐々木哲朗, 木村寛子, 西澤潤一, 檜山行雄, 香取典子, 奥田晴宏、テラヘルツ分光法を用いた湿式打錠用顆粒物製造工程におけるテオフィリンの振動分光学的解析、日本分析化学会第61年会、金沢 (2012.9)
- (2) T. Sakamoto, T. Sasaki, J. Nishizawa, Y. Hiyama, N. Katori, H. Okuda, Vibrational spectroscopic analysis of theophylline in a pharmaceutical granulation process using near-, mid- and far-infrared/terahertz spectroscopy, 37th

International Conference on Infrared Millimeter and Terahertz Waves, Wollongong, NSW, Australia (2012.9)

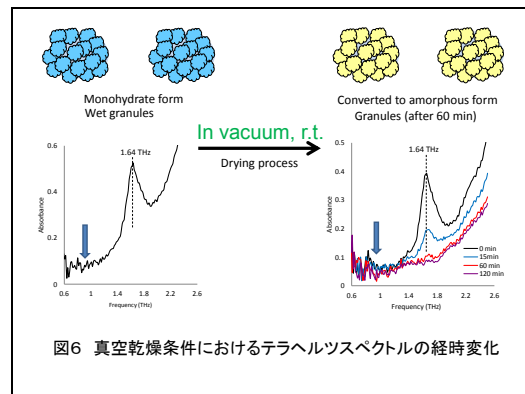
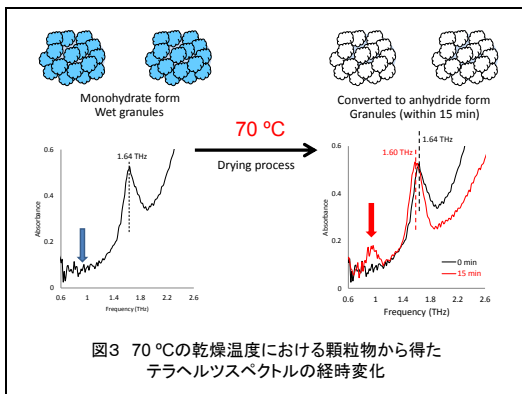
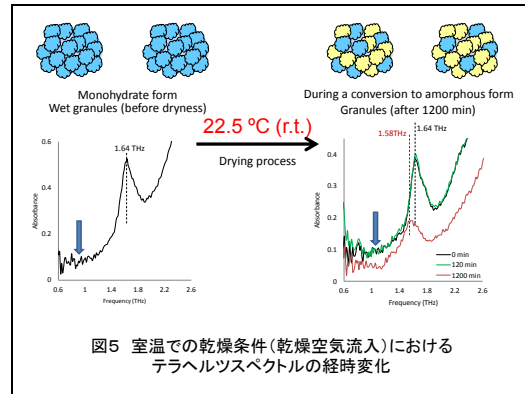
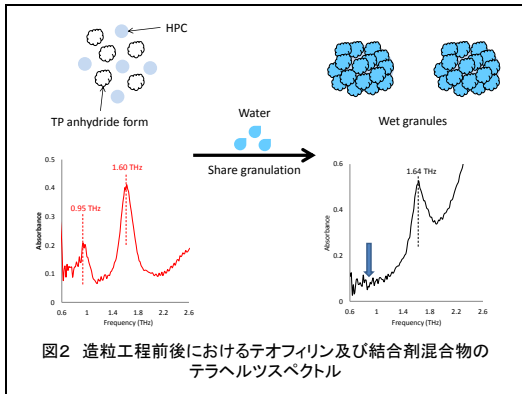
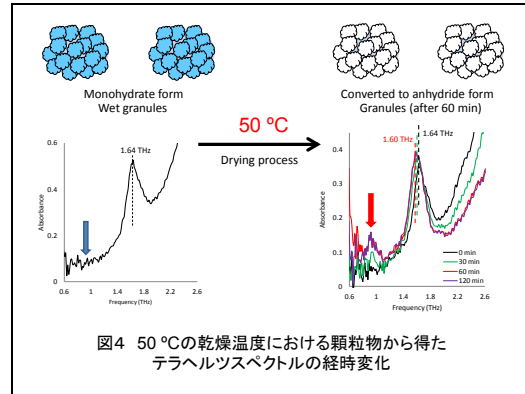
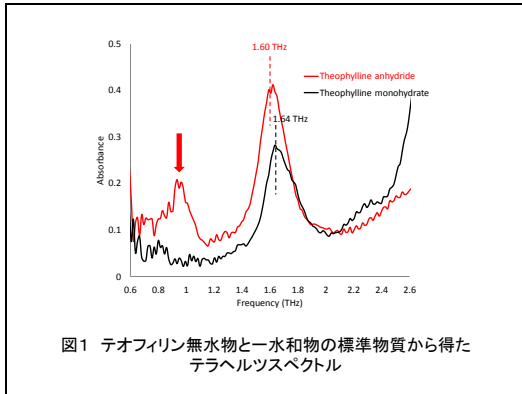
- (3) T. Sasaki, K. Itatani, T. Sakamoto, J. Nishizawa, Nondestructive sample preparation of pharmaceutical samples for wide frequency range THz spectroscopy, 37th International Conference on Infrared Millimeter and Terahertz Waves (2012.9)
- (4) T. Sakamoto, T. Sasaki, H. Kimura, T. Tanabe, J. Nishizawa, Y. Hiyama, N. Katori, H. Okuda, Understanding of pseudo-polymorphism conversion mechanism of theophylline under a wet granulation process using terahertz spectroscopy, International Symposium on Frontiers in Terahertz Technology, Nara (2012.11)
- (5) 坂本知昭, 佐々木哲朗, 木村寛子, 田邊匡生, 西澤潤一, 檜山行雄, 香取典子, 奥田晴宏, テラヘルツ分光法を用いた疑似結晶形転移プロセスの解析, 日本薬学会第 133 年会、横浜 (2013.3)
- (6) T. Sakamoto, T. Sasaki, H. Kimura, T. Tanabe, Y. Fujimaki, J. Nishizawa, Y. Hiyama, N. Katori, H. Okuda, Vibrational spectroscopic analysis of pseudo-polymorphism conversion of theophylline during a tableting process, Pittsburgh Conference on Analytical Chemistry and Applied Spectroscopy, Philadelphia, PA, USA (2013.3)

## G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。



添付資料 図表



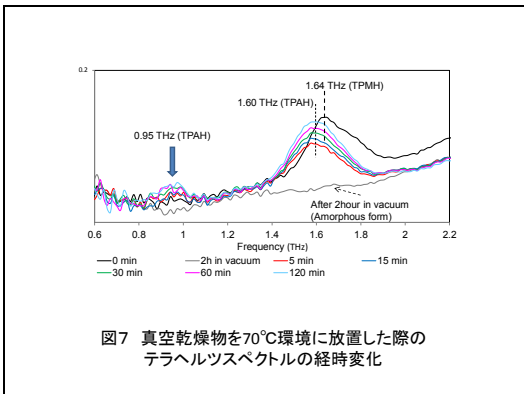


図7 真空乾燥物を70°C環境に放置した際のテラヘルツスペクトルの経時変化

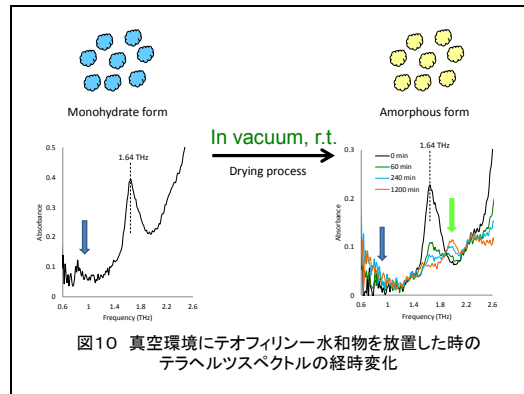


図10 真空環境にテオフィリン水和物を放置した時のテラヘルツスペクトルの経時変化

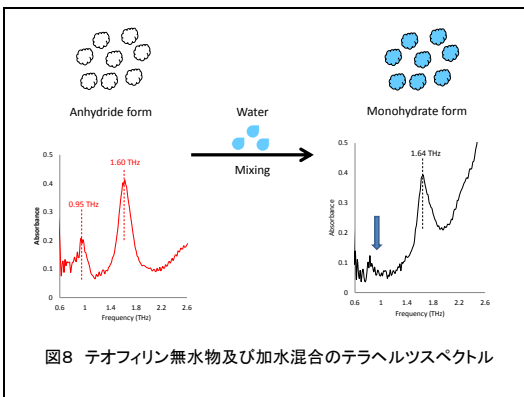


図8 テオフィリン無水物及び加水混合のテラヘルツスペクトル

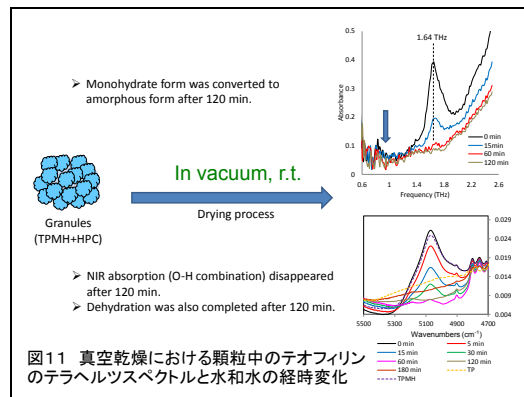


図11 真空乾燥における顆粒中のテオフィリンのテラヘルツスペクトルと水和水の経時変化

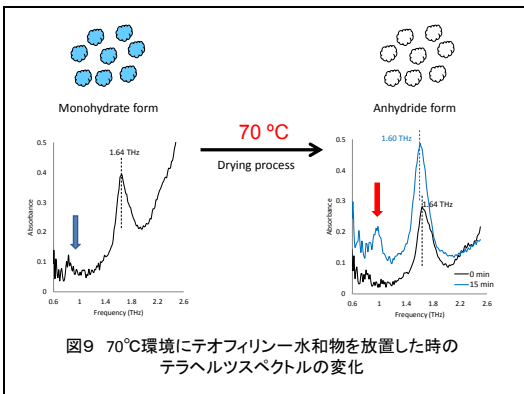


図9 70°C環境にテオフィリン水和物を放置した時のテラヘルツスペクトルの変化

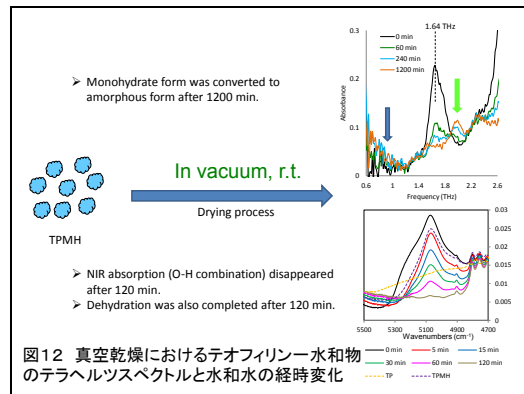


図12 真空乾燥におけるテオフィリン水和物のテラヘルツスペクトルと水和水の経時変化

## 添付資料1 海外旅行記録書

### 外国旅行記録とその成果について

所属先 国立医薬品食品衛生研究所  
薬品部  
研究者 坂本 知昭

#### 1. 渡航目的

ピッツバーグ分析化学及び応用分光学に関する国際会議年会で厚生労働科学研究費補助金政策創薬総合研究事業における研究成果を発表するとともに、学会参加者と当該研究分野に関する議論を行い、今後の研究の方向付けを行った。

#### 2. 旅行日程

日程	出発地	到着地	訪問先
3/16	成田	シカゴ	
3/16	シカゴ	フィラデルフィア	
3/16 ～ 3/21			ペンシルバニア国際会議場
3/22	フィラデルフィア	シカゴ	
3/22	シカゴ	機中泊	
3/23	機中泊	ロンドン	

#### 3. 訪問先

ペンシルバニア国際会議場（学会会場、ペンシルバニア州フィラデルフィア）

#### 4. 成果

厚生労働科学研究費補助金研究（H23-医薬-一般-010）で実施している研究テーマに関して、現在までの研究成果をPittsburgh Conference on Analytical Chemistry and Applied Spectroscopyで発表して参加者と討論を行うとともに、本研究に関連が深い他の参加者の発表を聴講し今後の研究の方向付けのための議論を行った。また共同研究者と国際会議での検討結果を踏まえた今後の研究の進め方に関する打合せを行った。





ピッツバーグ分析化学及び応用分光学に関する国際会議発表要旨

Vibrational spectroscopic analysis of pseudo-polymorphism conversion of theophylline during a tableting process

Tomoaki Sakamoto<sup>1</sup>, Tetsuo Sasaki<sup>2</sup>, Hiroko Kimura<sup>2</sup>, Tadao Tanabe<sup>3</sup>, Yasuto Fujimaki<sup>4</sup>, Jun-ichi Nishizawa<sup>2</sup>, Yukio Hiyama<sup>1</sup>, Noriko Katori<sup>1</sup>, Haruhiro Okuda<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Division of Drugs, National Institute of Health Sciences, Tokyo 158-8501, Japan

<sup>2</sup> Research Institute of Electronics, Shizuoka University, Shizuoka 432-8561, Japan

<sup>3</sup> Institute of Multidisciplinary Research for Advanced Materials, Tohoku University, Miyagi 980-8577, Japan

<sup>4</sup> Tokyo Metropolitan Industrial Technology Research Institute, Tokyo 135-0064, Japan

A pseudo-polymorphism conversion of theophylline (TP) during a pharmaceutical tableting process was investigated. In the THz spectrum obtained from theophylline granules before drying, one of two major absorptions of theophylline anhydride at 0.95 THz disappeared. The waveform which has single absorption at 1.6 THz in the frequency range below 2 THz showed the same waveform pattern as theophylline monohydrate. In case of the drying process in vacuum circumstance, the intensity of the absorption at 1.6 THz observed in both forms decreased gradually with the passage of time, and disappeared at 120 min after the drying process was started. The absorption at 0.95 THz had not appeared through the drying process under ambient atmosphere at room temperature. However, in case the temperature was set at 70 °C, the absorption was already observed at 15 min after the drying process was started. This phenomenon indicates that temperature is the important factor to convert its pseudo-polymorphism from a monohydrate form to an anhydride form. In case of vacuum circumstance, the absorption at 1.6 THz disappeared gradually with the passage of time. We guess this observation would be based on conversion from monohydrate form to amorphous form during a dehydration process. These results suggest that a binder would affect pseudo-polymorphism conversion and a dehydration of theophylline during a wet granulation process for a tableting. We will present and discuss about these phenomena using not only THz spectroscopy but also near-, mid-infrared and Raman spectroscopy.



添付資料3 国際学会発表資料

ピッツバーグ分析化学及び応用分光学に関する国際会議ポスター発表資料

1

**Vibrational spectroscopic analysis of pseudo-polymorphism conversion of theophylline during a tableting process**

Tomoaki Sakamoto<sup>1</sup>, Tetsuo Sasaki<sup>2</sup>, Hiroko Kimura<sup>2</sup>, Tadao Tanabe<sup>3</sup>, Yasuto Fujimaki<sup>4</sup>, Jun-ichi Nishizawa<sup>5</sup>, Yukio Hiyama<sup>1</sup>, Noriko Katori<sup>1</sup>, and Haruhiro Okuda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Drugs, National Institute of Health Sciences, Tokyo 158-8501, Japan  
<sup>2</sup>Research Institute of Electronics, Shizuoka University, Shizuoka 432-8561, Japan  
<sup>3</sup>Institute of Multidisciplinary Research for Advanced Materials, Tohoku University, Miyagi 980-8577, Japan  
<sup>4</sup>Tokyo Metropolitan Industrial Technology Research Institute, Tokyo 135-0064, Japan  
<sup>5</sup>Sophia University, Tokyo 102-8554, Japan

The Pittsburgh Conference on Analytical Chemistry and Applied Spectroscopy, 17-21 March 2013, Pennsylvania Convention Center, Philadelphia, PA USA

4

**Analytical condition**

**Near-infrared measurement**  
 Instrument: MPA FT-NIR Spectrometer (Bruker Optics)  
 Measurement Range: 12500 cm<sup>-1</sup> – 4000 cm<sup>-1</sup>  
 Resolution: 2 cm<sup>-1</sup>  
 Scan Number: 32  
 Measurement Mode: Diffuse reflectance

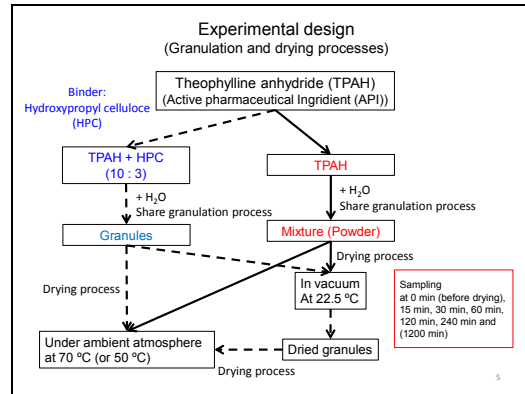
**Mid-infrared measurement**  
 Instrument: FT-IR 6300 Spectrometer (JASCO)  
 Measurement Range: 4000 cm<sup>-1</sup> – 400 cm<sup>-1</sup>  
 Resolution: 2 cm<sup>-1</sup>  
 Scan Number: 64  
 Measurement Mode: ATR (Single)

2

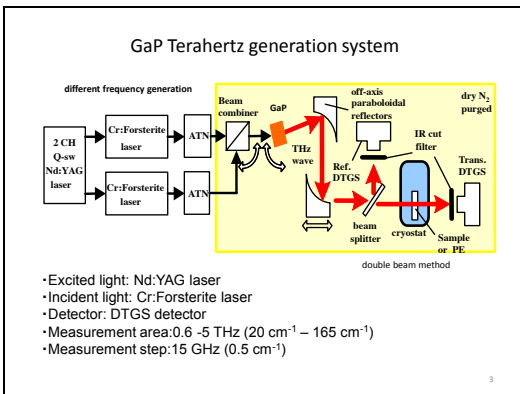
**Introduction**

Theophylline tablets contains an anhydride form of theophylline (TP) as an active pharmaceutical ingredient (API). It is known that theophylline anhydride (TPAH) will convert to monohydrate under a high humidity environment. In this study, a pseudo-polymorphism conversion which affects physico-chemical property such as a dissolution property during a tableting process was focused on. Moreover, time-dependent changes of characteristic absorptions of TP during a wet granulation process and TPMH during drying processes were investigated using a near-infrared, mid-infrared and far-infrared/terahertz electromagnetic wave.

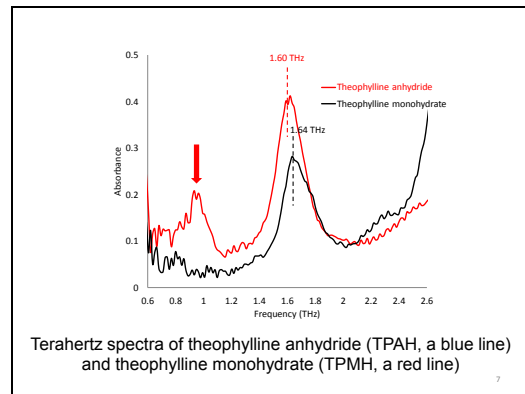
5



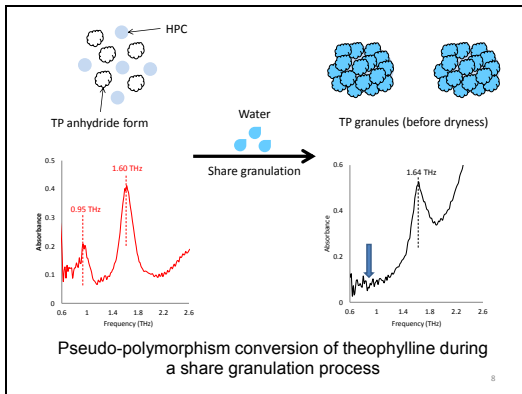
3



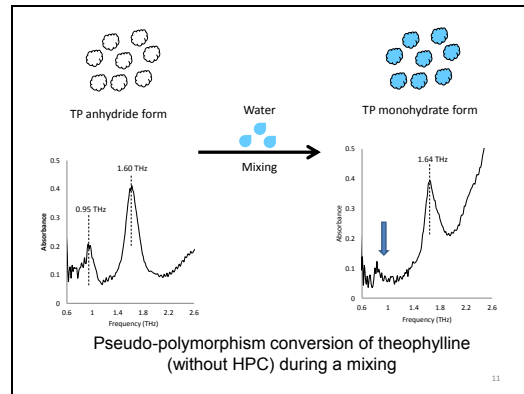
6



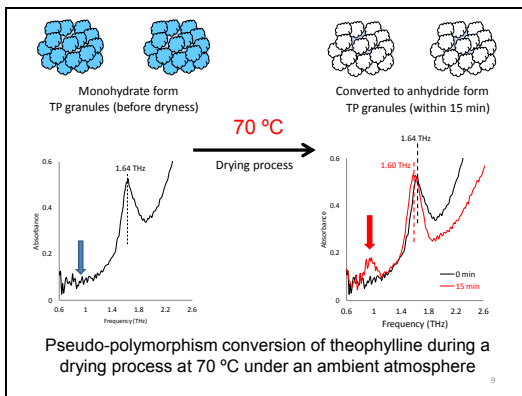
7



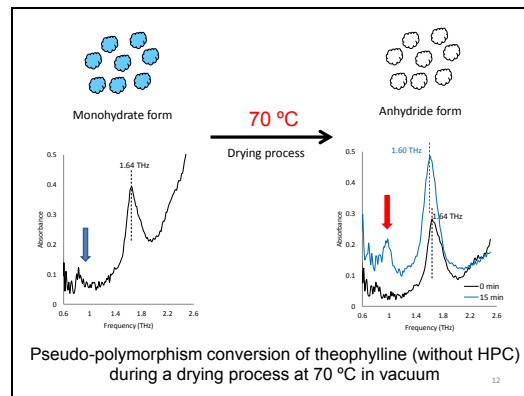
10



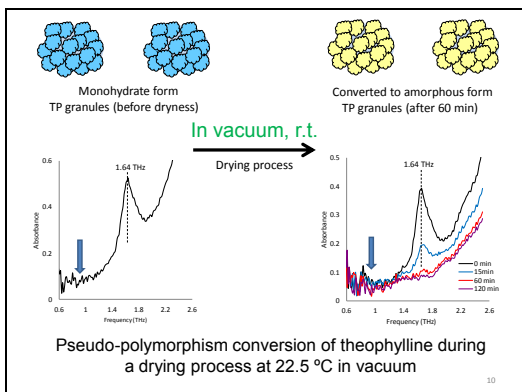
8



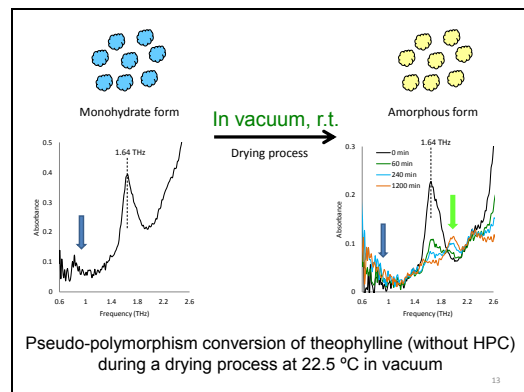
11



9



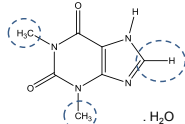
12



13

**C-H combination vibrations (C-H stretching plus C-H bending) of Theophylline monohydrate**

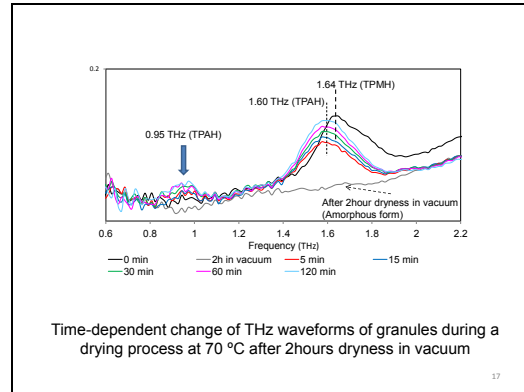
4432  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_2(\text{CH}) + \delta_4(\text{CH})$   
 4418  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_1(\text{CH}) + \delta_4(\text{CH})$   
 4351  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_1(\text{CH}) + \delta_3(\text{CH})$   
 4334  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_1(\text{CH}) + \delta_5(\text{CH})$   
 4308  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_1(\text{CH}) + \delta_2(\text{CH})$   
 4270  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_1(\text{CH}) + \delta_1(\text{CH})$



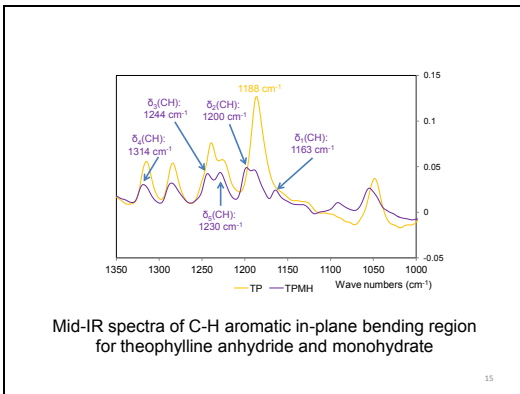
CN1C=NC2=C1C(=O)N(C)C2=O.O

14

16



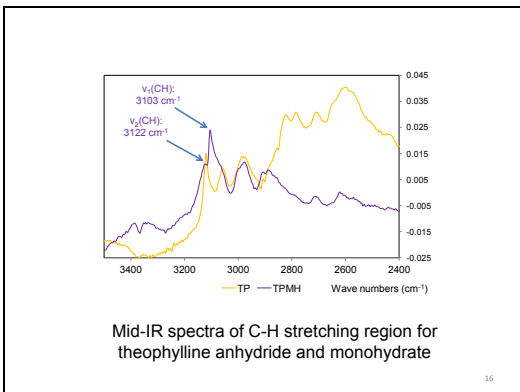
14



17

- ### Conclusion-1
1. Terahertz spectra show that pseudo-polymorphism conversion of TPAH to TPMH occurred during a wet share granulation process.
  2. A monohydrate was quickly re-converted to its original form at 70 °C under atmospheric pressure condition.
  3. The THz spectrum of granules obtained in vacuum suggests that TPMH converted to amorphous form.
  4. According to near- and mid-IR spectroscopic information, a time-dependent changes of the absorption derived from an aromatic in-plane bending (C-H) during drying processes were observed. These observations suggest that an C-H in aromatic ring will be affected by dehydration.
- 18

15



18

- ### Conclusion-2
5. The range of peak shift on C-H combination of granules (with HPC) was wider than that of the mixture (without HPC), though the tendencies of time-dependent changes of crystal water obtained from both samples were almost similar. This observation suggests that the HPC will affect an anharmonic oscillation of an aromatic in-plane bending of C-H during dehydration.
  6. The waveform which shows an amorphous form after 2 hours dryness in vacuum was changed to the waveform which shows an anhydride form by heating at 70 °C. This observation suggests that a molecular structure in amorphous form was converted to anhydride form by thermal energy.
- 19

### Acknowledgement

This study was supported in part by a research grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan and a research grant for Research on Health Sciences Focusing on Drug Innovation from Japan Health Science Foundation.

20

フロンティアテラヘルツ波技術に関する国際会議2012発表要旨

Understanding of pseudo-polymorphism conversion mechanism of theophylline under a wet granulation process using terahertz spectroscopy

Tomoaki Sakamoto<sup>1</sup>, Tetsuo Sasaki<sup>2</sup>, Hiroko Kimura<sup>2</sup>, Tadao Tanabe<sup>3</sup>, Jun-ichi Nishizawa<sup>2</sup>, Yukio Hiyama<sup>1</sup>, Noriko Katori<sup>1</sup>, Haruhiro Okuda<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Division of Drugs, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

<sup>2</sup> Research Institute of Electronics, Shizuoka University, Shizuoka, Japan

<sup>3</sup> Institute of Multidisciplinary Research for Advanced Materials, Tohoku University, Miyagi, Japan

A pseudo-polymorphism conversion of theophylline (TP) under a wet granulation and dryness processes in vacuum circumstance or under an ambient atmosphere was investigated. An attachment (jig) was made to obtain suitable spectrum of the granules, and the granules with the particle size which was below 100  $\mu\text{m}$  were used for measurements. The terahertz (THz) spectrum of the granules made from TP anhydride and the binder was changed to the different waveform compared with that of the original or a converted form (monohydrate) during the dryness process in vacuum circumstance. However, the THz spectrum obtained from mixture of TP anhydride and water without the binder was changed to that of monohydrate form and was re-changed to the waveform of the original form with the passage of time. The THz spectra obtained from the granules were re-changed to the original waveform after conversion to monohydrate form at 70 °C under an ambient atmosphere, but the time-dependent change of the spectra of the TP granules dried at room temperature showed no re-conversion from monohydrate form to the original form. We will present and discuss about the mechanism of pseudo-polymorphism of TP based on a vibrational spectroscopic study.





フロンティアテラヘルツ波技術に関する国際会議2012ポスター発表資料

## Understanding of pseudo-polymorphism conversion mechanism of theophylline under a wet granulation process using terahertz spectroscopy

Tomoaki Sakamoto<sup>1</sup>, Tetsuo Sasaki<sup>2</sup>, Hiroko Kimura<sup>2</sup>, Tadao Tanabe<sup>3</sup>, Jun-ichi Nishizawa<sup>4</sup>, Yukio Hiyama<sup>1</sup>, Noriko Katori<sup>1</sup>, and Haruhiro Okuda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Drugs, National Institute of Health Sciences, Tokyo 158-8501, Japan  
<sup>2</sup>Research Institute of Electronics, Shizuoka University, Shizuoka 432-8561, Japan  
<sup>3</sup>Institute of Multidisciplinary Research for Advanced Materials, Tohoku University, Miyagi 980-8577, Japan  
<sup>4</sup>Sophia University, Tokyo 102-8554, Japan

### Introduction

Theophylline tablets contains an anhydride form of theophylline (TP) as an active pharmaceutical ingredient (API). It is known that theophylline anhydride (TPAH) will convert to monohydrate under a high humidity environment. In this study, a pseudo-polymorphism conversion which affects physico-chemical property such as a dissolution property during a wet granulation process was focused on. Moreover, time-dependent changes of characteristic absorptions of TP during drying processes under several dryness conditions were investigated using terahertz spectroscopy.

### Conclusion

1. Pseudo-polymorphism conversion of TPAH to TPMH occurred during a wet share granulation process.
2. A monohydrate was quickly re-converted to its original form at 70 °C under both atmospheric pressure conditions.
3. The lowering of the dryness temperature from 70 °C to 50 °C under an ambient atmosphere prolonged the re-conversion time to the original form. However, the lowest dryness temperature (22.5 °C) under an ambient atmosphere or in vacuum made TPMH converted to amorphous form.
4. Dryness temperature is important factor about re-conversion from monohydrate to anhydride.
5. Although the amorphization of TPMH with HPC quickly progressed with a incomplete dehydration, that of TPMH without HPC progressed slowly with a complete dehydration. This means that a binder such as HPC prevents smooth progression of a dehydration and polymorphism conversion from TPMH to an amorphous form in vacuum.

### CaP Terahertz generation system

- Excited light: Nd:YAG laser
- Incident light: Cr:Forsterite laser
- Detector: DTGS detector
- Measurement area: 0.6-6THz
- Measurement step: 15GHz

### Experimental design (Granulation and dryness processes)

Under ambient atmosphere (At 22.5 °C, 50 °C, and 70 °C)  
 In vacuum (At 22.5 °C)

### Terahertz spectra of theophylline anhydride (TPAH, a blue line) and theophylline monohydrate (TPMH, a red line)

### Pseudo-polymorphism conversion of theophylline during a share granulation process

### Pseudo-polymorphism conversion of theophylline (without HPC) during a dryness process at 70 °C under an ambient atmosphere

### Pseudo-polymorphism conversion of theophylline during a dryness process at 50 °C under an ambient atmosphere

### Pseudo-polymorphism conversion of theophylline during a dryness process at 22.5 °C under an ambient atmosphere

### Pseudo-polymorphism conversion of theophylline during a dryness process at 22.5 °C in vacuum

### Pseudo-polymorphism conversion of theophylline (without HPC) during a dryness process at 70 °C in vacuum

### Pseudo-polymorphism conversion of theophylline (without HPC) during a dryness process at 22.5 °C in vacuum

- > Monohydrate form was converted to amorphous form after 60 min.

### Pseudo-polymorphism conversion of theophylline (without HPC) during a mixing

### Pseudo-polymorphism conversion of theophylline (without HPC) during a dryness process at 22.5 °C in vacuum

- > NIR absorption (O-H combination) was still observed after 120 min.
- > Water still remained after monohydrate was converted to amorphous.

### Pseudo-polymorphism conversion of theophylline (without HPC) during a dryness process at 22.5 °C in vacuum

- > Monohydrate form was converted to amorphous form after 240 min.
- > NIR absorption (O-H combination) disappeared after 240 min.
- > Dehydration was also completed after 240 min.

International Symposium on Frontiers in Terahertz Technology, 27-29 Nov. 2012, Todajji Culture Center, Nara, Japan



日本分析化学会第61年会発表要旨

## テラヘルツ分光法を用いた湿式打錠用顆粒物製造工程におけるテオフィリンの振動分光学的解析

Vibrational spectroscopic analysis of theophylline during a wet-granulation process using terahertz spectroscopy

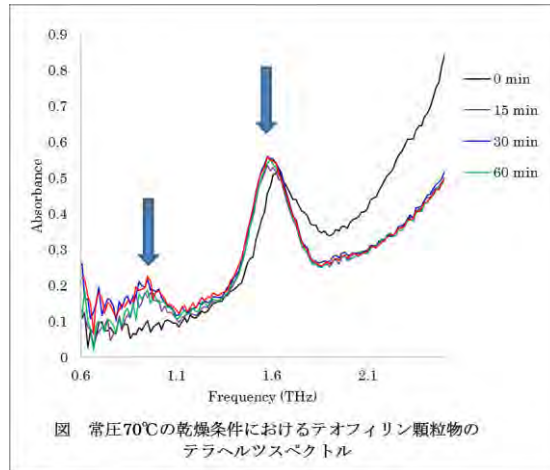
国立医薬品食品衛生研<sup>1</sup> 上智大半研<sup>2</sup>

○坂本 知昭<sup>1</sup>、佐々木哲朗<sup>2</sup>、木村寛子<sup>2</sup>、西澤潤一<sup>2</sup>、檜山行雄<sup>1</sup>、香取典子<sup>1</sup>、奥田晴宏<sup>1</sup>

【目的】テオフィリンは無水物が主薬成分として用いられるが、一水和物に転移することで溶解性が低下し、溶出遅延などの製剤上の問題が発生することが知られている。そこで著者らはテオフィリン錠の製錠工程における重要工程の一つである造粒工程に着目し、乾燥工程でのテオフィリン顆粒物をテラヘルツ分光法により経時的に測定し、異なる乾燥条件における疑似結晶多形転移現象について振動分光学的解析を行った。

【方法】テオフィリン無水物と結合剤 (HPC)の混合物に水を加えて攪拌造粒を行い、顆粒物を得た。これについて、減圧 (室温) 下又は常圧乾燥空気気流下 (70℃又は室温) で乾燥し、経時的に測定を行った。顆粒物は整粒し (100 μm 以下)、治具に封入して測定した。室温動作の焦電型検出器を装備した GaP-テラヘルツ波信号発生装置を用いて 1 THz~4 THz の範囲でスペクトルを測定した。

【結果及び考察】HPC を加えて製した顆粒では、無水物に観察される 0.95 THz と 1.5 THz 付近の吸収について、調製直後は 0.95 THz 付近の吸収が消失し、一水和物と同様に 1.5 THz の吸収のみが観察された。減圧乾燥の場合では、両化合物で観察される 1.5 THz 付近の吸収は経時的に減少し、240 分で消失した。常圧環境下では、室温で 0.95 THz 付近の吸収は消失したままであったが、70℃では 15 分で当該吸収が観察され、無水物に転移したと考えられた。本結果から、常圧環境下では、乾燥温度が湿式造粒工程で得られるテオフィリンの疑似結晶形転移に影響を与えることが明らかとなった。また、減圧乾燥では 1.5 THz 付近の吸収が経時的に消失し、一水和物が脱水過程で非晶質状態になったものと推察している。この点について、HPC なしに造粒工程を経て得た粉末では無水物への転移が示唆され、HPC が水の脱水過程に関与していると考えられた。





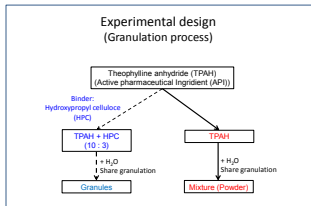
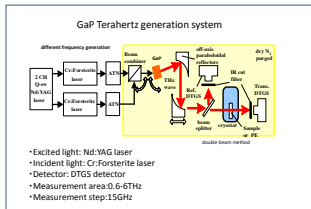
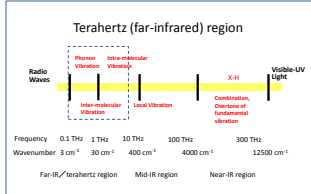


テラヘルツ分光法を用いた湿式打錠用顆粒物製造工程における  
テオフィリンの振動光学的解析

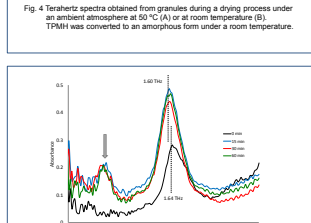
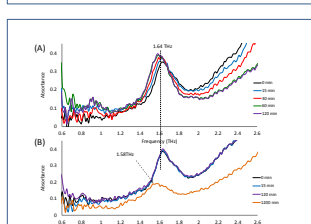
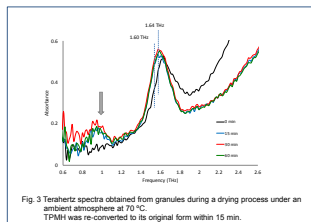
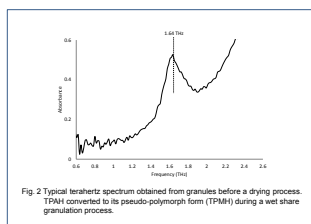
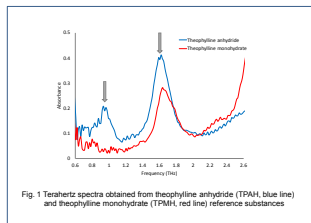
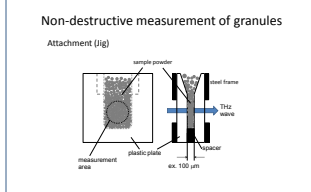
○坂本 知昭<sup>1</sup>, 佐々木 哲朗<sup>2</sup>, 木村 寛子<sup>2</sup>, 西澤 潤一<sup>3</sup>, 檜山 行雄<sup>1</sup>, 香取 典子<sup>1</sup>, 奥田 晴宏<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 国立医薬品食品衛生研究所, <sup>2</sup> 静岡大学, <sup>3</sup> 上智大学

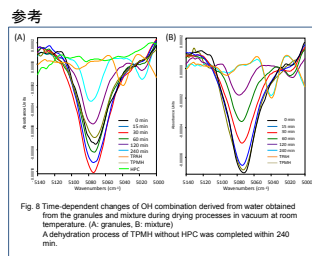
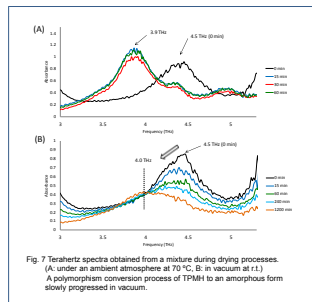
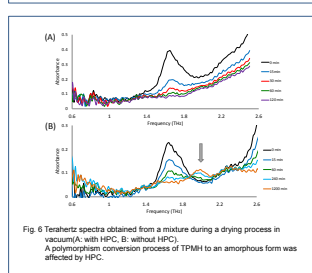
**結言**  
テオフィリンは無水物が主成分として用いられるが、一水合物に転移することで溶解性が低下し、溶出遅延などの製剤上の問題が発生することが知られている。そこで著者はテオフィリン錠の製錠工程における重要工程の一つである造粒工程に着目し、撹拌造粒工程及び乾燥工程でのテオフィリン顆粒物をテラヘルツ分光法により経時的に測定し、異なる乾燥条件における疑似結晶多形転移現象について振動分光学的解析を行った。



**Drying condition for granules or powder**  
Under ambient pressure  
at 70 °C, 50 °C or 22.5 °C (room temperature)  
In vacuum  
at 22.5 °C  
**Sampling**  
at 0 min (before drying), 15 min, 30 min, 60 min, 120 min, 240 min and (1200 min)



**まとめ**  
▶ 開発した治具を用いることにより、テラヘルツ分光法による顆粒状試料の非破壊測定を行うことができた。  
▶ 湿式撹拌造粒工程において、テオフィリン無水物は一水合物に転移した。  
▶ 常圧下70°Cの乾燥条件において、テオフィリン一水合物は15分以内に無水物に再転移した。  
▶ テオフィリン一水合物は常圧室温乾燥または真空乾燥で非晶質に転移した。  
▶ HPCなどの結合剤の存在により、水和水の脱水過程及び一水合物から非晶質への結晶形転移の円滑な進行が阻害される可能性が示唆された。





日本薬学会第133年会発表要旨

テラヘルツ分光法を用いた疑似結晶形転移プロセスの解析

坂本知昭<sup>1</sup>、佐々木哲朗<sup>2</sup>、木村寛子<sup>2</sup>、田邊匡生<sup>3</sup>、西澤潤一<sup>4</sup>、檜山行雄<sup>1</sup>、香取典子<sup>1</sup>、  
奥田晴宏<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 国立医薬品食品衛生研、<sup>2</sup> 静岡大、<sup>3</sup> 東北大、<sup>4</sup> 上智大

【目的】医薬品製造工程において起こり得る主薬成分の水和または脱水等の疑似結晶形転移は、溶出性など物性の変化を引き起こす可能性があり、製剤開発及び製造工程において重要な管理項目の1つである。そこで、演者らはテオフィリン水和物を用いて脱水（乾燥）条件と疑似結晶形転移について着目し、テラヘルツ分光法を用いて転移現象の解析を行った。

【方法】テオフィリン水和物とHPCの混合顆粒物及びテオフィリン水和物を減圧（室温）下又は常圧乾燥空気気流下（70℃、50℃又は室温）で乾燥し、経時的に測定を行った。顆粒物は整粒し（100 μm以下）、治具に封入して測定した。室温動作の焦電型検出器を装備したGaP-テラヘルツ波信号発生装置を用いて0.6 THz～5 THzの範囲でスペクトルを測定した。

【結果及び考察】常圧下70℃の乾燥条件では、混合顆粒物及び水和物ともに乾燥開始後15分で0.95 THz付近に吸収が観察され、無水物に転移したことがわかった。乾燥温度が50℃の場合では、混合顆粒物において無水物に特徴的な吸収の増大が60分以降はほぼ一定となり、無水物となったが、温度の低下により無水物となるまでの時間が長くなることが観察された。しかしながら、室温（22.5℃）の乾燥温度では、1.6THz付近に観察される特徴的な吸収が経時的にブロード化しながら消失し、非晶質となったことが示唆された。さらに一水和物を室温で減圧乾燥した場合では、混合顆粒物の場合と比較して早めに非晶質化が進行することが明らかとなった。


【謝辞】本研究は厚生労働科学研究費補助金医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究推進事業の一部として行ったものである。





日本薬学会第133年会ポスター発表資料


1



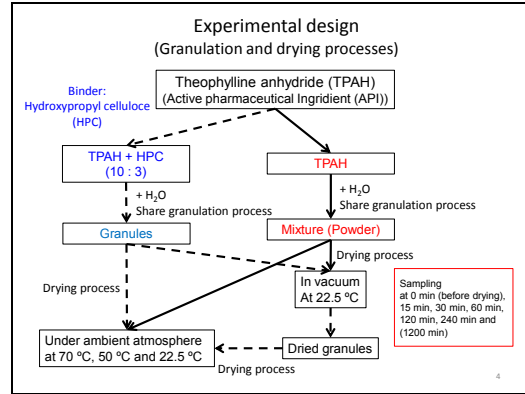
**テラヘルツ分光法を用いた疑似結晶形転移プロセスの解析**

○坂本知昭<sup>1</sup>, 佐々木哲朗<sup>2</sup>, 木村寛子<sup>2</sup>, 田邊医生<sup>3</sup>, 西澤潤一<sup>4</sup>, 檜山行雄<sup>1</sup>, 香取典子<sup>1</sup>, 奥田晴宏<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 国立医薬品食品衛生研究所, <sup>2</sup> 静岡大学, <sup>3</sup> 東北大学, <sup>4</sup> 上智大学



4

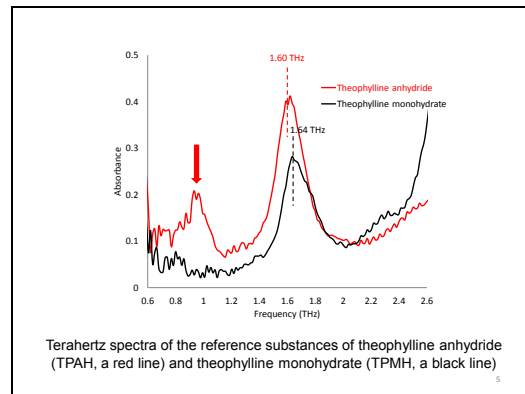


2

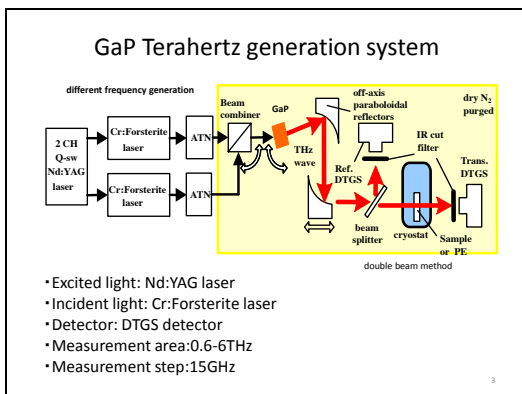
**緒言**

テオフィリンは高湿度環境下で無水物が一水和物に疑似結晶形転移することが知られている。水和等の疑似結晶形転移は溶解性などの物性に影響を与えることがあり、医薬品の品質上重要な管理項目のひとつである。本年会ではテオフィリンを用いた製錠工程における疑似結晶形転移をテラヘルツ分光法を用いて解析を行ったので報告する。

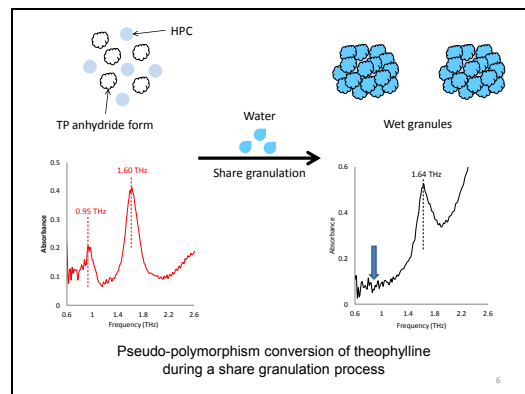
5



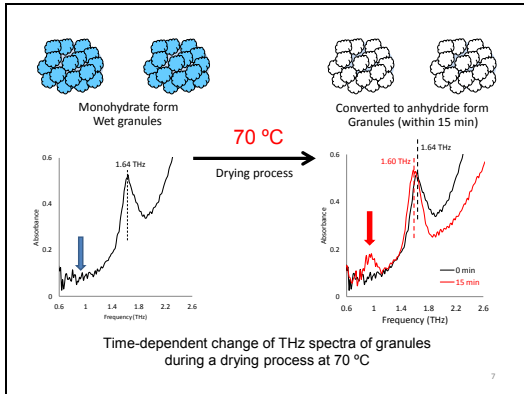
3



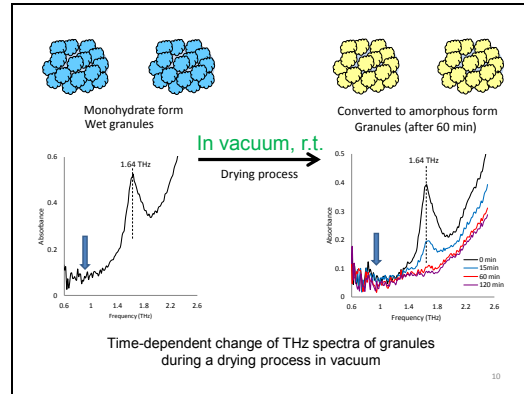
6



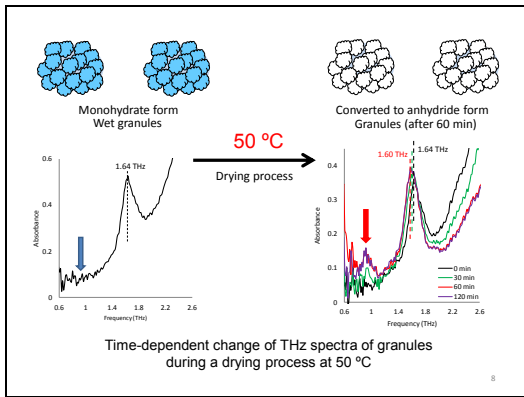
7



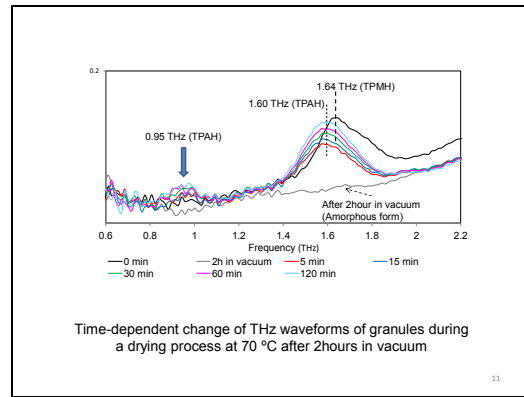
10



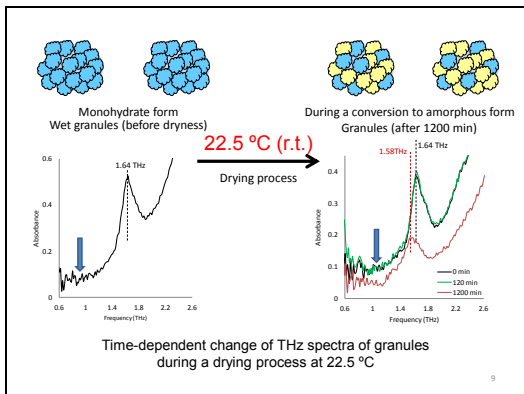
8



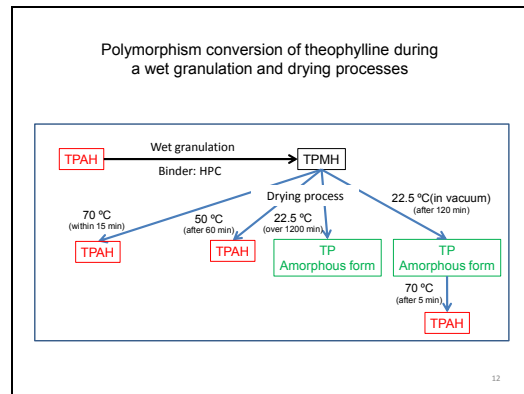
11



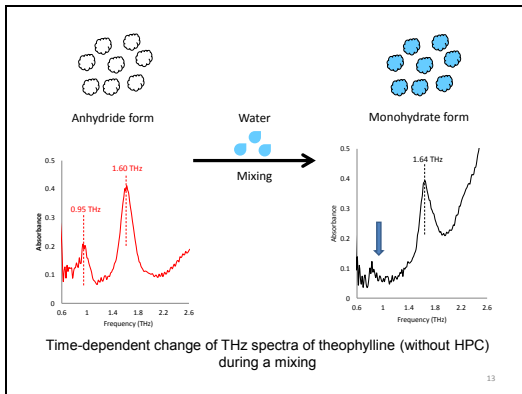
9



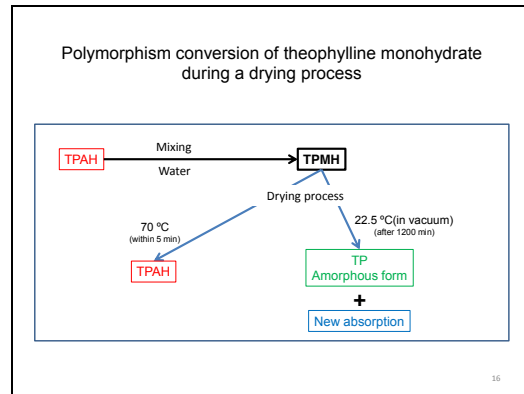
12



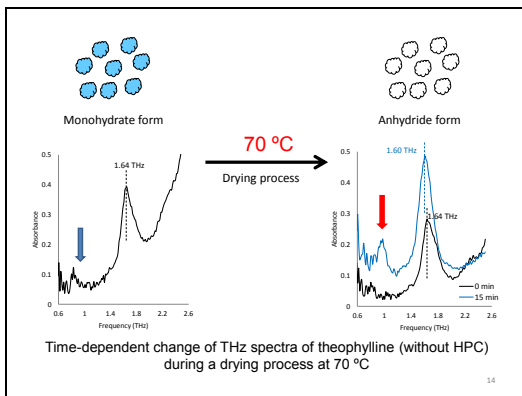
13



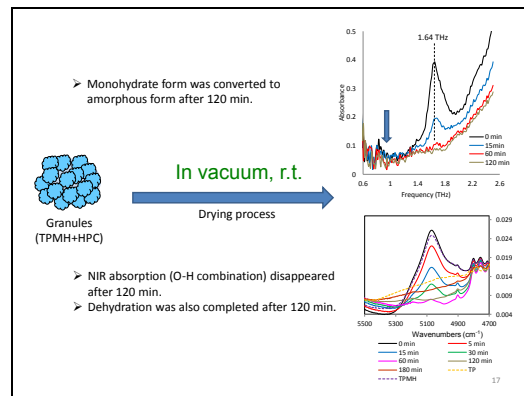
16



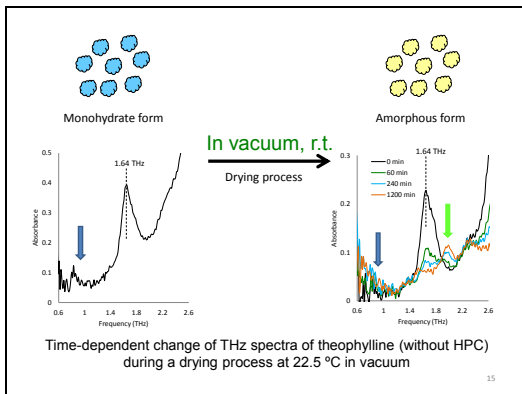
14



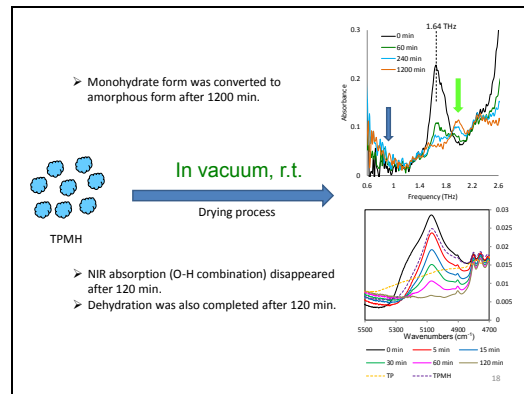
17

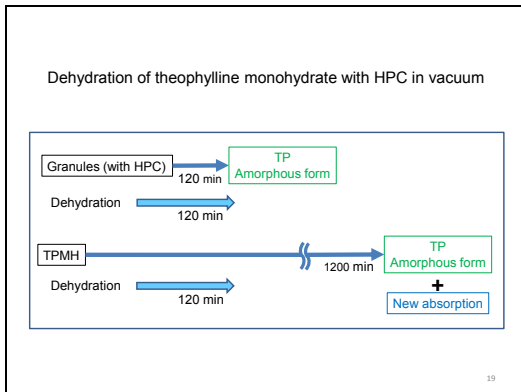


15



18





### まとめ

1. 造粒工程において、テオフィリン無水物は一水和物に転移した。
2. 70 °C及び50 °C の加熱乾燥では、15分以内及び60分以内に無水物と同じに波形に変化し、無水物に再転移した。また温度が高いほど早く再転移した。
3. 室温での乾燥及び真空乾燥では、テラヘルツ波形は経時的にブロード化し、一水和物が非晶質化したことが推察された。
4. 一水和物(結合剤なし)の加熱乾燥では結合剤の存在下と同様に15分以内に無水物に再転移したが、真空乾燥では非晶質化を示すテラヘルツ波形の経時変化の他、2 THz付近に新たな吸収が発現した。この吸収について、結晶モードと異なる、例えば分子間水素結合等が新たに形成された可能性が示唆された。
5. HPCを含む顆粒物では、一水和物と比較して脱水終了までの時間は同じであったが、非晶質化の時間は約1/10であり、HPCが一水和物の非晶質化に影響を与えることがわかった。

### 謝辞

本研究は厚生労働科学研究費補助金医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究推進事業及び政策創薬総合研究事業の一部として行ったものである。

添付資料 10 論文発表 (1)、(2) 写し  
その他添付資料 別添



平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)  
分担研究報告書

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  
-品質システムの実践・導入に関する研究-

研究分担者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 主任研究官 小出 達夫

研究要旨 本研究では管理戦略の中で特定されたパラメータ及び特性を測定、分析する若しくは製造プロセスの稼働性能及び製品品質に影響を与える変動原因を特定するためのツールとなりうる新たな評価技術として、近赤外分光法を利用した顕微分光ケミカルイメージングシステムを取り上げ、その品質システムへの導入およびその課題を検討した。近赤外イメージングを医薬品品質管理に導入するための問題点の改善及び適切な手法の検討を行うため、一般的な製剤であるクラリスロマイシン錠について、実際に近赤外イメージングを用いて測定を行った。そして解析手法として外的基準を必要としない PCA 及び外的基準を必要とする PLS2 の 2 種類の多変量解析を選択して含有成分の分布及びその特性解析を行った。

PCA の特徴として各主成分が必ずしも含有される化合物に対応して示されないことから、含有する化合物個々の分布イメージを表現することは難しかったが、第 1 主成分が混合性の良さのような品質特性を示していることを明らかとし、また錠剤中のステアリン酸マグネシウムの同定に繋がる情報が得られ、錠剤中の成分及び分布などの特性情報が得られることを明らかとした。そしてその結果を基に PLS2 によって個々の成分を解析することができた。PCA 及び PLS2 それぞれの方法による解析結果を相互に活用することにより単独では得られない情報が得られ、より正確な分布特性評価が行えることを明らかとした。そしてこの結果を活用して製品ライフサイクルを通して製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングを継続的に行うことにより、継続的改善が進み、品質保証が高まると考えられた。

研究協力者

国立医薬品食品衛生研究所 香取典子

#### A. 研究目的

医薬品規制国際調和専門家会議 (ICH) により作成された「医薬品品質システム」(Q10) ガイドラインは、適切な品質特性を有する製品を供給するためのシステムを確立し、製造プロセスの稼働性能及び製品品質について恒常的な保証を与え、継続的な製品品質及び製造プロセスなどの改善を行う、いわゆる管理できた状態の確立及び維持を目的としたものである。そして管理できた状態が維持されていることを確実にするために、製造プロセスの稼働性能及び製品品質をモニタリングす

るシステムを計画し、実行しなければならないと記述されている。製造プロセスの稼働性能及び製品品質をモニタリングするシステムには、管理戦略の中で特定されたパラメータ及び特性を測定、分析するためのツールが必要である。また、管理戦略の中で特定されたパラメータ及び特性を分析し、変動を低減し、又は管理し得る継続的改善活動のために、製造プロセスの稼働性能及び製品品質に影響を与える変動原因を特定するためのツールも必要となる。本研究ではそのためのツールとなりうる新たな評価技術として、近赤外分光法を利用した顕微分光ケミカルイメージングシステム(以下、近赤外イメージングとする)を取り上げ、その品質システムへの導入およびその課題を検討す

ることとした。

近赤外イメージングは、微少な画素(ピクセル)一つ一つの近赤外スペクトルを測定し、得られた大量のスペクトルデータを解析して抽出された化学的情報と位置情報を組み合わせてケミカルイメージを作成することによって、不均一固体である固形製剤中の含有成分の分布を視覚化することができるシステムである。そして視覚化することにより固形製剤、特に錠剤において製剤設計や製造工程の不具合が原因となる含有成分の分布の異常が検出できる。そのため医薬品の品質をわかりやすい形で示すことができる有用な手法と言える。これまでに様々な近赤外イメージングのための解析手法が提案されているが、近赤外イメージングにおける解析の場合には、近赤外分光法を用いた定量などに用いられる多変量解析等とは異なる手法が必要とされる。しかしその解析手法の理解が進んでいないために、基準物質の確保や解析結果の解釈など実際の運用において問題のあるケースが見られ、その改善が課題となっている。そこで近赤外イメージングを医薬品品質管理に導入するための問題点の改善及び適切な手法の検討を行うため、多くのメーカーより販売されており一般的な製剤であるクラリスロマイシン錠について、実際に近赤外イメージングを用いて測定を行った。そして解析手法として一般的によく使われる外的基準を必要としない PCA(principal component analysis)及び外的基準を必要とする PLS (Partial Least Square)の2種類の多変量解析を選択して含有成分の分布及びその特性解析を行った。

## B. 研究方法

### B-1. 試料

本研究の対象として、クラリスロマイシン錠 200mg(先発、アボット)を選択した。1錠あたりの重量は 250mg で添加剤としてコーンスターチ、無水ケイ酸、カルボキシメチルセルロースナトリウム、

ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ポビドン含有している。

解析する際に対照として用いる近赤外スペクトルの取得には、市販の試薬を用いた。クラリスロマイシンについては製造元が和光純薬(生化学用)及び LKT Laboratories の2種類の市販試薬を用いた。同じく添加剤は、コーンスターチ、カルボキシメチルセルロースナトリウム、無水ケイ酸(和光純薬)、ポビドン(シグマ・アルドリッチ)、ヒドロキシプロピルセルロース(信越化学)を用いた。ステアリン酸マグネシウムは製造元および用途の異なる、和光純薬製の試薬一級及び製造専用、シグマ・アルドリッチ(Technical grade)製の試薬の3種類を用いた。

### B-2. イメージング測定用サンプル前処理

クラリスロマイシン錠は形状が R 錠でフィルムコーティングされているため、EM Trim(Leica Microsystems)を用いて表面をトリミングして測定切断面の平面化を行った。サンプルとは別に主薬及び添加剤の比較対照若しくは外的基準用のスペクトルを取得するために、各含有成分の試薬それぞれの平錠を作製した。

### B-3. 近赤外イメージング測定

近赤外イメージングシステムはリニア MCT アレイ検出器を装備した Spotlight400(Perkin Elmer)を用いた。近赤外イメージング測定は、波数分解能  $16\text{cm}^{-1}$ 、積算回数 4 回、測定波数範囲  $7600\text{-}3800\text{cm}^{-1}$ 、ピクセルサイズ  $25\times 25\ \mu\text{m}$  の条件で行った。クラリスロマイシン錠は切断面上の約  $3.5\times 3.5\text{mm}$  の範囲を上記の条件で測定した。較対照・外的基準用の近赤外スペクトルは、作製した各含有成分の平錠表面約  $1\times 1\text{mm}$  の範囲を上記の条件で測定し、その平均スペクトルを用いた。

### B-4. ケミカルイメージ図の作成

得られたスペクトルはデータ解析ソフト Isys (Malvern)を用いて解析した。データ前処理として SNV(Standard Normal Variate)によるスペクトル標



準化を行ってから、PCA 及び PLS type 2(PLS2)による解析を行った。解析から得られたそれぞれのファクターに対するスコア値に基づき、スコアが高い部分は赤色、低い部分は青色のグラデーションでイメージ図を作成した。

## C. 研究結果

### C-1. クラリスロマイシン錠に含まれる各化合物の対照・標準用近赤外スペクトル

クラリスロマイシン 200mg 錠の先発品に含まれる主薬及び添加剤について、それぞれの市販試薬を入手し、その近赤外スペクトルを測定した。主薬であるクラリスロマイシンの近赤外スペクトルを図1に示す。クラリスロマイシンについては製造元が異なる2種類の試薬が入手できたのでそれぞれを測定したところ、スペクトルのピーク位置はほぼ同じであったが吸収強度が異なっており、純度や粒子径などの何らかの物理化学的性質が異なることが原因と考えられた。ステアリン酸マグネシウムの近赤外スペクトルを図2に示す。ステアリン酸マグネシウムについては3種類の試薬を入手して測定したところ、和光純薬の試薬一級のスペクトルが他の2種類と大きく異なっていた。ステアリン酸マグネシウムは原料によってパルミチン酸との混合比、結晶形、水和の違いなどの品質の幅が大きいが知られており、それが原因と考えられた。近赤外イメージング測定において外的基準が必要な方法で解析する場合、今回示したクラリスロマイシンやステアリン酸マグネシウムなどのように入手先によりスペクトルが異なり、正確な解析ができない可能性が示された。上記以外の添加剤の近赤外スペクトルを図3に示す。ケイ酸のような無機物で特異的な吸収をほとんどもたない化合物を除けばピークがブロードで類似しているものが多く、またスペクトル吸収位置が互いに重なりあっていた。

### C-2. PCA を用いた錠剤のイメージング分析

PCA による解析を行った先発品の錠剤断面のイ

メージ図および、各波数の主成分への寄与の大きさを示すローディングプロットを図4に示す。第1主成分は広範囲で高いスコア値を示しており、またそのローディングプロットは主薬クラリスロマイシンのスペクトルと相似していることから、主にクラリスロマイシンに関する分布情報を示していると推測された。第2主成分はローディングだけからでは明確な情報が得られなかったため、スコア値が高いイメージ領域と低いイメージ領域から得られた平均スペクトルを比較した結果、スペクトル形状は互いに類似していたが吸収強度に大きな差があり、第2主成分のスコアが高い位置では全体的に吸光度が低かった。第2主成分と生スペクトルにおける吸収平均イメージがほぼ同一なこととスペクトルパターン自体は大きな変化がないことから、第2主成分は化学情報ではなく、錠剤内空隙による断面作製時の凹凸の形成若しくは含有物の締め具合、いわゆる密度の違いからなる吸光度の強度を反映しているものと考えられた。SNV によるスペクトル前処理を行ってはいるが、実際はSNV による前処理によりある程度の物理情報はキャンセルされて化学的情報を際立たせる効果はあったものの、すべての物理情報がキャンセルされず程度によって差が出るため、情報として抽出されたと考えられる。第3及び第4主成分は対照的なイメージ図を示した。第4主成分のローディングには4800, 5200, 5800-5900 及び 6800 $\text{cm}^{-1}$  付近など、クラリスロマイシンと共通の位置にピークがあることから第4主成分がクラリスロマイシン由来の情報を示し、またローディングも対照的な第3主成分はその他の何らかの添加剤由来の情報を示していると考えられた。第5主成分はローディングプロットに5176 及び 5776 $\text{cm}^{-1}$  に和光・製造専用及びシグマ製品ステアリン酸マグネシウムと類似するピークが見られたためステアリン酸マグネシウム由来の情報が含まれており、ステアリン酸マグネシウムはこれらと同様の原料を使っていると推測された。第6主成分以下はPCA スコアも低くイメー

ジ図も特徴がないため意味を持つ情報を示しているとは考えられなかった。そのためここではデータを示さなかった。

### C-3. PLS 2 を用いた錠剤のイメージング分析

PLS2により解析を行った錠剤断面のクラリスロマイシンの分布イメージを図6に示す。含有している7種の化合物のスペクトル(図1, 2, 3)を、PLS2解析を行うための外的基準に用いた。クラリスロマイシンは和光製またはLKT製の2種類のクラリスロマイシンスペクトルを外的基準として解析を行ったが、(図5)外的基準スペクトルにどちらの製品を使うかによって結果のイメージ図が変わった。LKT製品で解析した場合、イメージ図中のスコア値が高い部分が約1に近い値であり、その地点のスペクトル形状が外的基準として用いたクラリスロマイシンとはほぼ一致していることを示しているのに対し、和光製品で解析した場合はイメージ図中の最高スコア値が約0.9と若干低く、和光製品の外的基準スペクトルとわずかながら異なっていることが示された。そのためLKT製が製造に使われている原料に近いと推察された。和光製で解析した場合はPCA第2成分の情報と似た分布を示した。これは製品に用いられている原料と若干スペクトルが異なり和光製の方が吸収は低かったためPCA第2成分のイメージと似たと考えられる。

PLS2によるその他の添加剤の分布イメージの解析結果を図6に示した。これまでの結果からクラリスロマイシンはLKT製を基準として用いた。ステアリン酸マグネシウムは3種類の製品のスペクトルを測定したが、(図2)和光の製造用ステアリン酸マグネシウムのスペクトルがPCA第5成分に近かったことからこれに近い原料が使われていると推察されたため、それを外的基準として用いた。解析結果から、クラリスロマイシンのPLSイメージ図と分布が似ているPCA第4成分はクラリスロマイシン自体の分布を示し、第3成分はそれ以外の何らかの添加物の分布を示していることを支持する結果

となった。ステアリン酸マグネシウムとコーンスターチのイメージはクラリスロマイシンのスコアが低い部分が高くPCA第4主成分と対照的なイメージを示した。この結果もPCAで行った第4成分はクラリスロマイシンの分布を示して第3成分はそれ以外の添加物を示している結果を支持していた。

### C-4. 解析より得られる情報

PCA及びPLS解析を行うことにより、クラリスロマイシン、ステアリン酸マグネシウムとコーンスターチに関しては情報が得られたが、他の4成分はPCAでは主成分として情報が現れず、またPLSでもスコアも低く特徴のある結果は得られなかった。近赤外イメージングシステムによる解析では、理論上、原料の粒子径が最小測定単位(ピクセル)より大きければその化合物に特徴的なスペクトルが観察されるのに対し、粒子径が1ピクセルより小さい場合は、ひとつのピクセル中で他の化合物との混合状態となるため、他の成分との混合スペクトルとして観察され、さらに粒子が小さければ小さいほど1ピクセル中の割合が少なくなるため特異的なスペクトル吸収が小さくなり検出が難しくなる。近赤外光はある程度サンプル内へ入るため、測定範囲は平面×深さとなる。深さ方向の情報は波数によるが100 $\mu\text{m}$ 程度と報告されているため、今回の測定条件では1ピクセルは約25 $\times$ 25 $\times$ 100 $\mu\text{m}$ となる。主薬クラリスロマイシンは含量の8割程度を占めているため、粒子の大きさにかかわらず特徴的なスペクトルが現れていたが、一般的に添加剤として用いられるコーンスターチやステアリン酸マグネシウムは、粒子径が数 $\mu\text{m}$ 程度と1ピクセルあたりの面積と比べて小さく含量も少ないため、不明瞭な情報として第3主成分や第5主成分などとして一部に抽出されたと考えられる。カルボキシメチルセルロースナトリウムは添加される量がそもそも少ないためほとんど検出されなかったと考える。そしてヒドロキシプロピルセルロースやポビドンなどの結合剤は、造粒の際に水に溶けて一様に

分散すると考えるといずれも1ピクセルの大きさよりはるかに小さくなる。そして通常結合剤の含量は数%以下のため一様に分散すると検出感度以下となることから情報が抽出できなかつたと考えられる。

#### C-5. PCA 第1成分が示す情報

先発品のローディングプロットからは第1主成分及び第4主成分についてクラリスロマイシンに関連する情報と推測されたが、PLSより第4主成分がクラリスロマイシンの情報を示すと考えられた。そこで第1主成分は何を示すかについて考察した。イメージ図より、今回測定に用いた製剤に使われている原料は1ピクセルの大きさを超すような原料はほとんど無いと推測される。含有成分が凝集を起こしておらず混合性が良好であればイメージ図中の多くのピクセルは含量の高いクラリスロマイシンを主としてわずかに添加剤が混ざった混合スペクトルとなり、そのため第1主成分は含量の高いクラリスロマイシンとわずかに添加剤の情報が混ざったクラリスロマイシンに類似した情報が抽出されたと推測される。言い換えると、第1主成分はクラリスロマイシンとしての純粋な情報ではなく、均一性の良い個所、いわゆる混合性の良さを示していたと言える。第4主成分は、ローディングにおいてクラリスロマイシンの特徴的なピーク位置が特に強調されていたことから、第4主成分のローディングは第1主成分である混合性の情報が抽出されたあとに残った純粋なクラリスロマイシンの情報であると考えられる。言い換えると、第4主成分は賦形剤が混ざっていないクラリスロマイシン純粋の分布(クラリスロマイシンの塊)を示していると推測され、PLSの結果を支持するものであった。

#### D. 考察

近赤外イメージングの解析は多くの場合外的基準を必要とするPLSを用いることが多い。但し近赤外イメージングの場合、分析対象化合物を全く

含まないピクセルから分析対象化合物で占められるピクセルまで、言い換えると0-100%までの広い範囲をカバーする必要があるため、通常の近赤外による定量を行うために使われるPLS回帰分析とは異なり、外的基準に一致するスペクトルのスコアを1として他のスペクトルと一致するスペクトルのスコアを0としてスペクトルの類似性から計算を行う、PLS2、またはPLS-DA(Discriminant Analysis)とも言われている判別分析に近い手法を用いた。しかし外的基準として用いたサンプルが製造に使用された物と同一のスペクトルを持たないケース、特に今回示したステアリン酸マグネシウムや結合剤に使われるポリマーなどは、入手先の違い等により原料の特性、そしてスペクトルが大きく変わる可能性があるため、長期間にわたり継続的に測定・解析を行う場合は原料の特性の変動に注意が必要と考えられた。

一方、PCAはデータの分散が最大になるような何らかの指標(主成分)を作成して有意義なデータを抽出、解析する方法であり、各主成分が必ずしも化合物ごとに対応して示されないため、各主成分は何を示すかについてすべてを明らかにすることは困難であることが多い。しかし、各主成分が何を示すかについての理解が難しく、すべてを明らかにすることは困難でも、今回のように第1主成分が混合性の良さのような品質特性を示すことを明らかにできれば、第1成分を比較することによりある程度の品質特性の評価が可能であると考えられる。また、PCAを行うことにより、含有成分の構成が推定され、その結果PLSのような外的基準を必要とする解析に活用できるという利点もある。

以上のように、外的基準の要不要で解析における得られる結果が大きく変わるが、2種類の方法による解析結果を相互に活用することにより、より正確な評価が行えることが明らかとなった。そしてこれらを活用して製造プロセスの稼働性能及び製品品質に影響を与える変動原因を特定すること、ま

た製剤開発、技術移転時や商用生産など、製品ライフサイクルを通して製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングを継続的に行うことにより、工程のトレンド分析及び不具合における原因究明などが進み、継続的改善に繋がり、品質保証が高まると考えられる。

## E. 結論

一般的な製剤であるクラリスロマイシン錠について近赤外イメージングによる測定、含有成分の分布特性解析を外的基準の不要な PCA 及び外的基準の必要な PLS2 により行った。PCA の特徴として各主成分が必ずしも含有される化合物に対応して示されないことから、含有する化合物個々の分布イメージを表現することは難しかったが、錠剤中の成分及び分布の特性情報がある程度得られることがわかった。そしてその結果を基に PLS2 によって個々の成分を解析することができた。PCA 及び PLS2 それぞれの方法による解析結果を相互に活用することにより単独では得られない情報が得られ、より正確な分布特性評価が行えることが明らかとなった。

研究成果発表

誌上発表

- 1) 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* 28 (4) 7-10 (2012)
- 2) T. Koide, T. Nagato, Y. Kanou, K. Matsui, S. Natsuyama, T. Kawanishi, Y. Hiyama, Detection of component segregation in granules manufactured by high shear granulation with over-granulation conditions using near-infrared chemical imaging, *Int. J. Pharm.* 441 135-145 (2013)

口頭発表

- 1) 小出達夫、香取典子、深水啓朗、山本佳久、奥田晴宏  
近赤外ケミカルイメージングによる製剤評価～原料の粒子径が測定に与える影響についての検討  
第 28 回近赤外フォーラム (2013. 3 那覇)

## G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

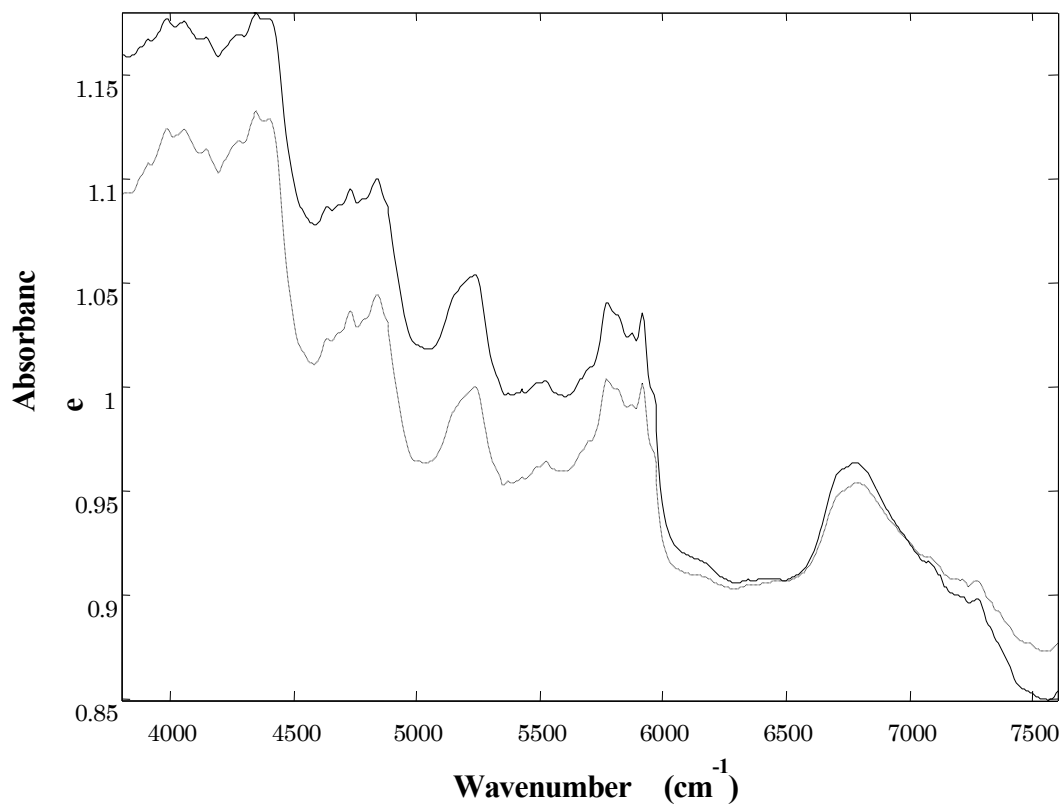


Fig. 1 NIR Spectra of Clarithromycin  
 Solid : Wako, Dot : LKT Lab.

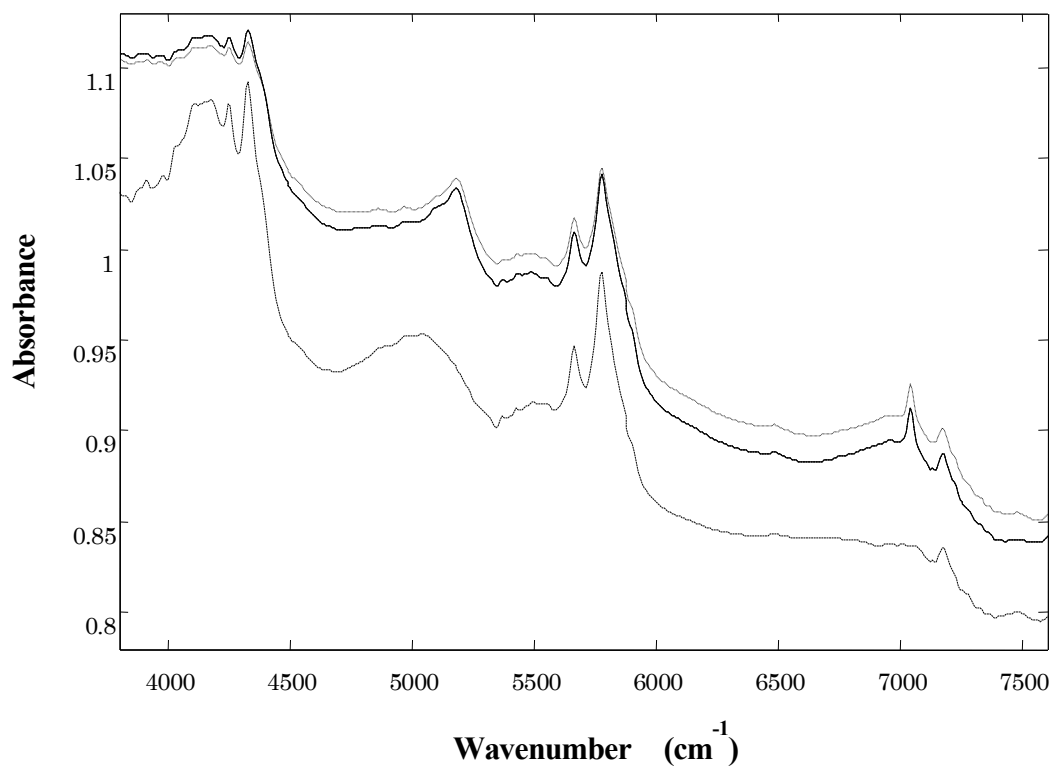


Fig. 2 NIR Spectra of Magnesium Stearate  
 Solid : Wako(manufacturing grade), Dash : Wako(first grade), Dot : Sigma(tech grade)

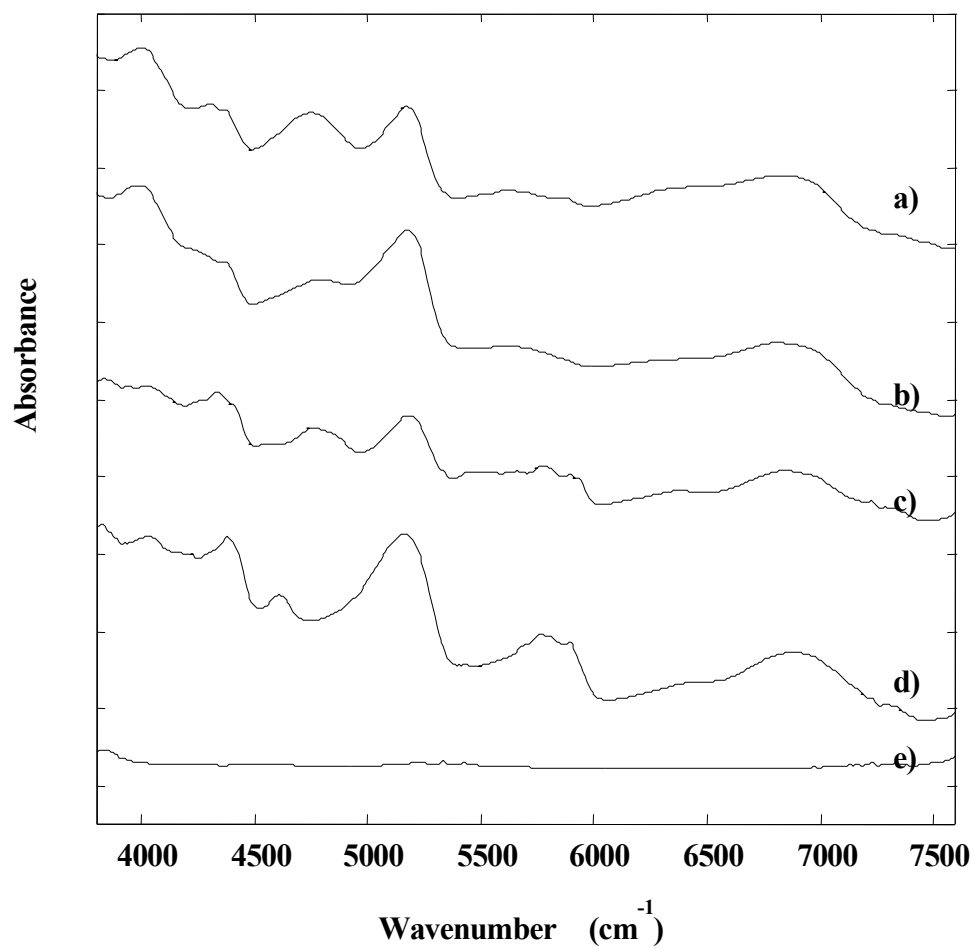


Fig. 3 NIR Spectra of Additives in Innovator's Product  
a) Cornstarch , b) CMC-Na , c) HPC , d) Povidone, e) SiO<sub>2</sub>

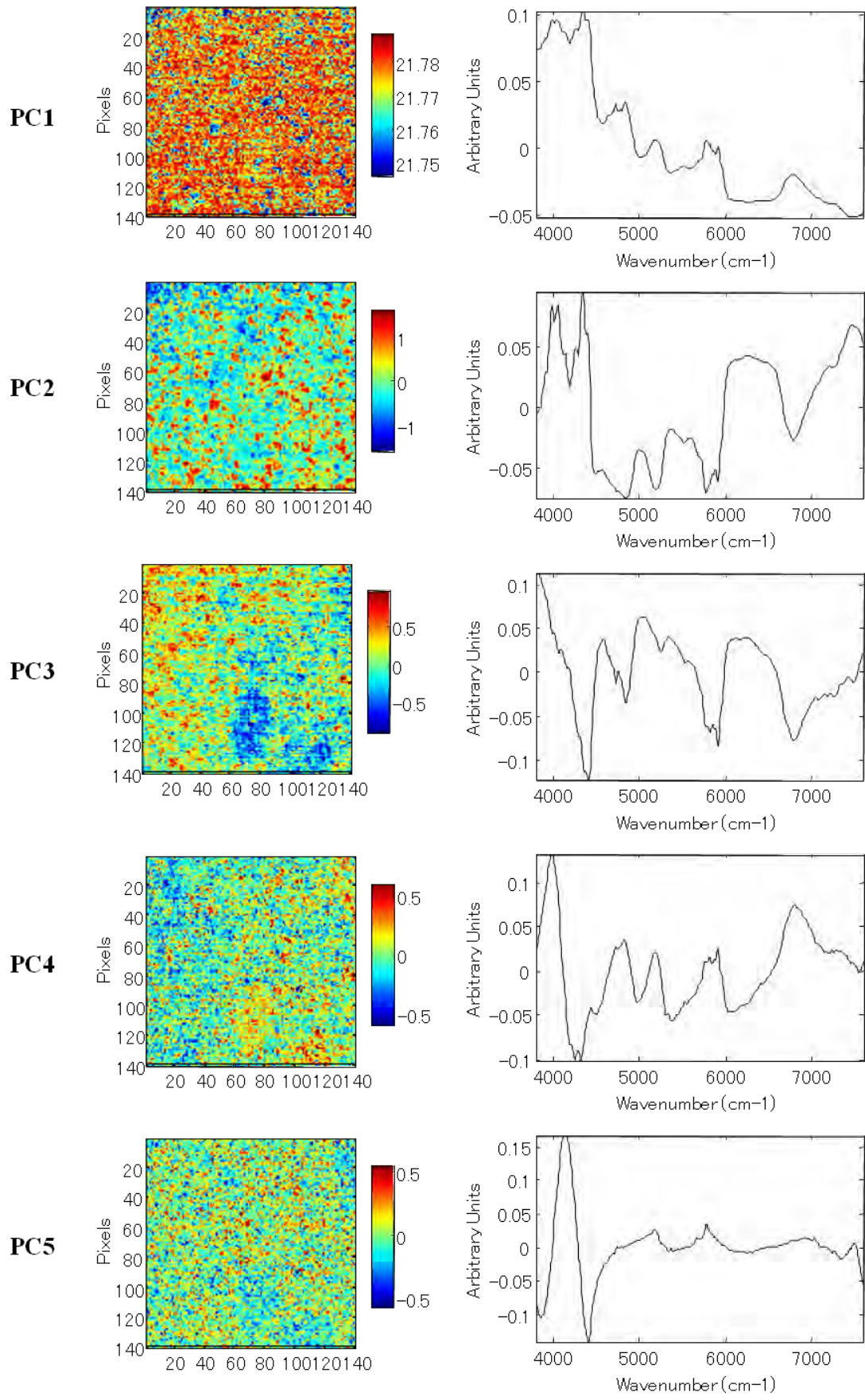


Fig. 4 NIR Images and Its Loading Plot Generated by PCA

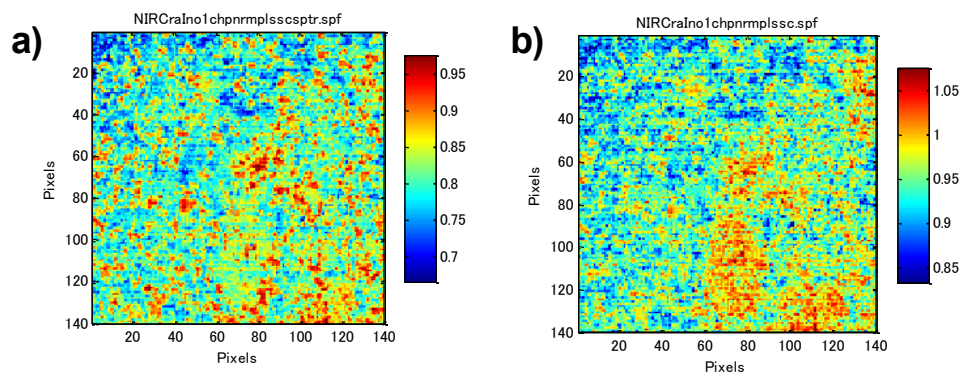


Fig. 5 NIR Images of Clarisromysin on the tablet of Innovator's Product Generated by PLS2  
a)Wako, b)LKT

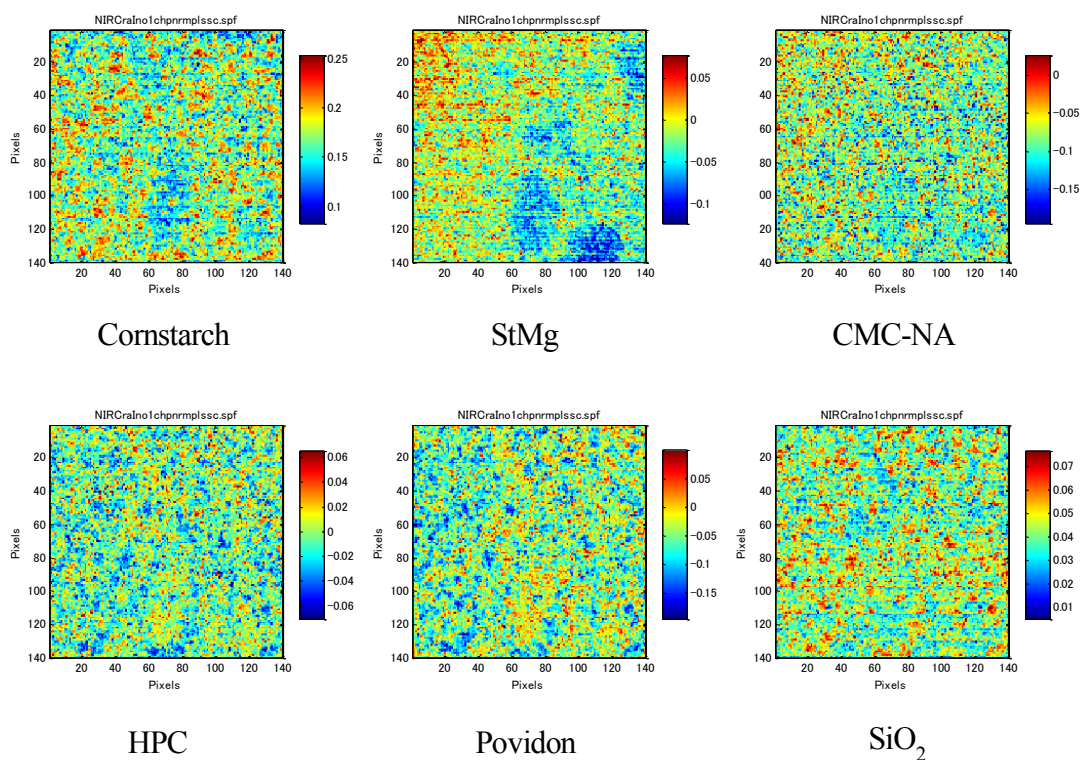


Fig. 6 NIR Images of Additives of Innovator's Product Generated by PLS2



## 近赤外ケミカルイメージングによる製剤評価～原料の粒子径が測定に与える影響についての検討

小出達夫<sup>1</sup>、香取典子<sup>1</sup>、深水啓朗<sup>2</sup>、山本佳久<sup>3</sup>、奥田晴宏<sup>1</sup>

<sup>1</sup>国立衛研薬品部、<sup>2</sup>日本大薬学部、<sup>3</sup>帝京平成大薬学部

Evaluation of pharmaceutical dosage forms using Near-Infrared Chemical Imaging System-Effect of particle sizes of ingredient on measurement

Tatsuo Koide,<sup>1</sup> Noriko Katori,<sup>1</sup> Toshiro Fukami,<sup>2</sup> Yoshihisa Yamamoto<sup>3</sup> and Haruhiro Okuda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Institute of Health Sciences, <sup>2</sup>Nihon University and <sup>3</sup>Teikyo Heisei University,

E-mail: koide@nihs.go.jp

### 1. 目的

近赤外分光法を利用した顕微分光ケミカルイメージング技術は、微少な画素（ピクセル）各々の近赤外スペクトルを測定し、得られた大量のスペクトルデータを解析することにより抽出された化学的情報と位置情報を組み合わせてケミカルイメージを作成することによって、不均一固体である固形製剤中の含有成分の分布を視覚化することができる。そして視覚化することにより固形製剤、特に錠剤において製剤設計や製造工程の不具合が原因となる含有成分の分布の異常が検出できる。そのため医薬品の品質を評価できる有用な手法の一つと言える。

医薬品原料の粒子はそれぞれ大きさが異なり、それが医薬品の品質を左右する重要な要因の一つとなることはよく知られている。そのため原料の粒子径及び固形製剤中の分散状態をケミカルイメージングで測定、解析し、評価することがよく行われている。近赤外イメージングの空間分解能は約10 $\mu$ m、深さ方向に100 $\mu$ m程度と言われており、通常測定は1ピクセルあたり20-50 $\mu$ m四方程度で行われるが、最終的なイメージ図の見え方は深さ方向も含めた空間分解能に依存するため、それを考慮して解析を行わなければならない。そこで本研究では原料の粒子径が測定に与える影響について検討を行った。

### 2. 方法

粒子径の異なるサリチル酸ナトリウム ( $D_{50}$ : 約310 $\mu$ m)、エテンザミド ( $D_{50}$ : 21 $\mu$ m)、ステアリン酸マグネシウム ( $D_{50}$ : 9 $\mu$ m) 等の化合物とコーンスターチ (20 $\mu$ m) を1:1の割合で混合し打錠を行い、サンプル錠剤を作製した。それぞれの錠剤は表面及び断面について近赤外イメージングシステムによる測定を行った。

近赤外イメージングシステムはリニアMCTアレイ検出器を装備したSpotlight400 (Perkin Elmer) を用いた。近赤外イメージング測定は、波数分解能16 $\text{cm}^{-1}$ 、積算回数4回、測定波数範囲 7600-3800 $\text{cm}^{-1}$ 、ピクセルサイズ25 $\times$ 25 $\mu$ mの条件で行った。サンプル錠は断面上の約4 $\times$ 4mmの範囲を上記の条件で測定した。対照用の近赤外スペクトルは、作製した各含有成分

の平錠表面約1 $\times$ 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。

得られたスペクトルはデータ解析ソフトIsys (Malvern) を用いて解析した。データ前処理としてSNV(Standard Normal Variate)による標準化を行ってから、PLS2(Partial Least Square type 2)多変量解析を行い、解析から得られたPLSスコア値に基づきイメージ図を作成した。

### 3. 結果・考察

粒子径が比較的大きいアスコルビン酸やエテンザミドはイメージ図上で粒子の分布を確認することができたが粒子径の小さいステアリン酸マグネシウムは粒子として確認できなかった。粒子の大きいアスコルビン酸では断面と比較して表面では粒子が小さくなっていた (Fig. 1) がエテンザミドでは変化はなかった。近赤外ではある程度光がサンプル内部に入るが、それより大きい粒子だと粒子の一部しか測定できないことと、打錠するときに粒子径の小さい化合物は表面へ出るのに対し、粒子径が大きい化合物は中に埋もれることから、粒子径が小さいスターチが表面に出て、粒子径の大きいアスコルビン酸は表面に多く出ていなかったことが原因と考えられた。

Figure 1 NIR chemical Images on the surface (left) and section (right) of the tablet of ascorbic acid.

### 4. 結論

近赤外イメージングによる製剤の測定においては、原料の粒子径が測定、解析に影響することを明らかとした。粒子の大きさを考慮して測定、データ解析を行う必要があることが示された。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
T. Sakamoto, Y. Fujimaki, Y. Takada, K. Aida, T. Terahara, T. Kawanishi, Y. Hiyama	Non-destructive analysis of tulobuterol crystal reservoir-type transdermal tapes using near infrared spectroscopy and imaging	J Pharm Biomed Anal	74	14-21	2013
Tomoaki Sakamoto, Alessia Portieri, Donald D. Arnone, Philip F. Taday, Toru Kawanishi, Yukio Hiyama	Coating and density distribution analysis of commercial ciprofloxacin hydrochloride monohydrate tablets by terahertz pulsed spectroscopy and imaging	J Pharm Innov	7	87-93	2012
Yoshihisa Yamamoto, Toshiro Fukami, Tatsuo Koide, Toyofumi Suzuki, Yukio Hiyama, Kazuo Tomono	Pharmaceutical evaluation of steroidal ointments by ATR-IR chemical imaging: Distribution of active and inactive pharmaceutical ingredients	Int. J. Pharmaceutics	426	54-60	2012
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	29 (1)	7-10	2013
小出達夫	飛行時間型二次イオン質量分析法(TOF-SIMS) を用いた固形製剤の解析	薬剤学	73 (1)	19-23	2013
檜山行雄	PIC/S 加盟について—申請の課題と展望—	Pharm Tech Japan	28 (12)	2229-2236	2012
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	28 (4)	7-10	2012
檜山行雄	檜山行雄、最近の国際調和について—活動を通じ学んだこと	GMP News	37 (3)	3-24	2012
檜山行雄	ICHQ8, Q9, Q10 ガイドライン実施作業部会(ICH Q-IWG)の完結と関連の活動	医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス	43	823-827	2012
小出達夫	化学薬品の最新の特性解析技術	Pharmstage	11 (11)	1-2	2012