

総括研究報告書

1.研究開発課題名： 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

2.研究開発代表者： 香取 典子 (国立医薬品食品衛生研究所 主任研究官)

3.研究開発の成果：

本研究班の目的は最新の品質保証コンセプトである QbD (Quality by Design: 系統的な開発アプローチ) を達成するために、製剤開発段階から製造管理・品質管理までを包括する医薬品品質特性の解析・評価技術の導入し、また QbD で示されるような品質・健全性の範囲を決定するための分析評価技術、また製造工程管理・品質管理における適切な評価技術及び的確なデータ解析評価手法の導入アプローチを提案することである。以下、具体的項目毎に内容を示す。

① 医薬品品質システムの国内実践

今年度は引き続き日本薬局方の改訂案に対し作成協力を行い、成果は第 17 改正日本薬局方へ品質リスクマネジメント(参考情報)、包装・容器(通則、参考情報等)として収載された。また、含量均一性試験(UDU)に関する国際調和において USP の提示文書に対する検討を行い、日本薬局方の製剤委員会に意見を提出した。さらに調査、情報収集のための基礎的調査を行い、収集の場として PDA/FDA 共催ワークショップ、AAPS Annual Meeting 等の国際会議、学会に参加した。

また、GMP の国際化に伴い日本が国際的 GMP 査察団体である PIC/S に加盟したため、GMP 調査当局も品質システムを持つことを要求されており、当研究班では公的認定試験検査機関(OMCL)として位置づけられた国立医薬品食品衛生研究所および地方衛生研究所の品質システムの構築、維持に力を注いできた。今年度も引き続き当研究所において OMCL の品質システム維持に努めた。

② 高度品質分析・評価技術に関する研究

今年度は高感度テラヘルツ分光法及びケミカルイメージング装置を構築し、モデル錠剤中の擬似結晶形転移の経時的解析を行うとともに、製錠用造粒物中の有効成分の擬似結晶形転移に対して医薬品添加物が与える影響についてテラヘルツ分光法を用いて評価した。

テラヘルツ分光法を用いることにより、製造工程中の有効成分の擬似結晶形転移現象をモニターすることができた。特に、造粒法による製錠プロセスにおいて、重要な役割を果たす結合剤の粘度による擬似結晶形転移への影響を調べることは、湿式造粒工程中に擬似結晶形転移を起こす有効成分の確実な結晶形管理に役立つばかりでなく、不測の製造トラブルにおける原因究明に有用な情報を与えるものと考えられる。今後、テラヘルツ分光ばかりでなく、赤外分光及びレーザ分光測定により得られる分光情報を多角的に解析することにより、製造工程における不良製品の検知、さらには流通過程における正規製造品と偽造医薬品の識別に活用することが期待できる。

③ 品質システムの実践・導入に関する研究

今年度は医薬品品質の変動原因の検証を行うために、造粒工程パラメータを変動させた顆粒を作製し、ケミカルイメージングシステムを用いた測定を行い、得られた含有成分分布と品質との関連について解析を行った。その結果、造粒工程において造粒工程パラメータを変動させ、過造粒になった顆粒を用いて作製した錠剤では主薬成分の偏析及び溶出遅延が生じ、その溶出遅延の原因は錠剤への水の浸透速度の低下であることを明らかとした。

また、昨年度から引き続き行っているケミカルイメージングシステムにおける市販製剤に対応した多変量解析方法の検証については、成果を取り纏めたものが学術雑誌へ掲載された。製造プロセスにおける工程パラメータ等の変動に伴う品質への影響及び継続的改善への検討については、ケミカルイメージングシステムを用いて測定、データ収集を行い、医薬品品質の変動原因の原因究明までを行った。以上について概ね計画通りに達成された。