

平成28年度医療研究開発推進事業費補助金  
(医薬品等規制調和・評価研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業  
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

補助事業課題名： (日本語) 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  
(英語) Studies on systematization and international harmonization of pharmaceutical manufacturing and quality control in pharmaceutical quality system

補助事業担当者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部室長 坂本 知昭  
所属 役職 氏名： (英語) National Institute of Health Sciences  
Division of Drugs, Section Chief, Tomoaki Sakamoto

実施期間： 平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月31日

分担研究 (日本語) 高度品質分析・評価技術に関する研究  
分担課題名： (英語) Study on advanced quality analytical techniques for quality evaluation and process control of pharmaceuticals

補助事業分担者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所薬品部 薬品部室長 坂本知昭  
所属 役職 氏名： (英語) National Institute of Health Sciences,  
Division of Drugs, Section Chief, Tomoaki Sakamoto

分担研究 (日本語) 医薬品品質システムの国内実践に関する研究  
分担課題名： (英語) Study on the implementation of pharmaceutical quality system

補助事業分担者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所薬品部 薬品部主任研究官 香取典子  
所属 役職 氏名： (英語) National Institute of Health Sciences,  
Division of Drugs, Senior Researcher, Noriko Katori

分担研究 (日本語) 医薬品品質システムの国内実践に関する研究  
分担課題名： (英語) Study on the implementation of pharmaceutical quality system

補助事業分担者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所薬品部 薬品部客員研究員 檜山行雄  
所属 役職 氏名 : (英語) National Institute of Health Sciences  
Division of Drugs, Guest Researcher, Yukio Hiyama

分担研究 (日本語) 品質システムの実践・導入に関する研究  
分担課題名 : (英語) Study on introduction and practice of quality system

補助事業分担者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所薬品部 薬品部主任研究官、小出達夫  
所属 役職 氏名 : (英語) National Institute of Health Sciences  
Division of Drugs, Senior Researcher, Tatsuo Koide

## II. 成果の概要（総括研究報告）

最新の品質保証コンセプトである ICH Q カルテットの概念と具体的な医薬品製造管理・品質管理との有機的なリンクを達成するために、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・評価技術の導入が望まれる。このため、開発段階でより多くの品質特性を解析し、また QbD (Quality by Design: 系統的な開発アプローチ) で示されるような品質頑健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は重要である。本研究では、より具体的な指針作成などを通じ、医薬品品質システムの国内実践に貢献し、企業の品質マネジメント体制強化のみならず、行政活動および薬事体制の効率化による医薬品申請、GMP の国際化にも貢献することを目的とした。これらの効果は日本国内だけでなく、発展途上国の医薬品製造を含め国際的な波及効果が期待できる。さらに高度分析技術を横断的に適用することによって、分光学的な観点から分子レベルでの製剤の品質特性を解析し、品質システムの構築及びその運用において科学的根拠を与えるためのアプローチを提案することを目的とした。このような多角的分光技術を用いた製剤の品質特性解析に関する研究は世界的にもまだ例が少なく、我が国において先駆的な適用性研究となるものと考えられた。本研究事業の特色は、国内外での情報収集を通じて得た知見を、具体的な指針、推奨事項などにまとめて文書を作成するドライ型の研究と、最先端の分析装置等を使用して実際の測定技術の開発を行うウェットな研究の両者を結びつけることにより、医薬品規制と工程管理技術の有機的なリンクの達成を目指していることである。以下、具体的項目毎に内容を示す。

### ① 高度品質分析・評価技術に関する研究

先端的分析技術として、テラヘルツ/遠赤外分光法、中赤外分光法、近赤外分光法及びラマン分光法などの赤外振動分光法を用いた医薬品の品質特性の可視化ならびに近赤外分光器を用いた高速 In-line 定量分析技術の開発を行った。医薬品の品質特性解析に関しては、湿式造粒工程ならびに乾燥工程中に発生する可能性のある擬似結晶形転移現象について、テオフィリン無水物から一水和物への転移をモデル擬似結晶転移過程として、擬似結晶形転移及び脱水のメカニズムに関する分子科学的考察を行った。また、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った。さらにテラヘルツ分光法、ラマン分光法を用いて医薬品添加物の酸化チタンの光触媒作用による医薬品成分の分解現象についてメカニズムの解明を行った。赤外光による高速 In-line 定量分析技術の開発に関する研究では、第二倍音領域における分子振動を活用することにより、混在する医薬品添加剤から得られる分子振動と重複しない有効成分由来の分子振動を検知することで、検量モデルの構築及び維持が簡便でかつ特異性の高い定量分析が実施可能であることを示した。また、近赤外領域の分子振動解析データを活用し、市場流通医薬品の工程に特徴的と思われる振動分光情報を得ることができた。

### ② 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、RTRT の含量均一性試験に対するラージサンプルサイズ判定法に関する文書が、参考情報「プロセス解析工学によるリアルタイムリリース試験における含量均一性評価のための判定基準」として第 17 改正日本薬局方第一追補案の参考情報へ収載された。また、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 共同会議、PDA/PQRI 共催ワークショップ等の国際会議、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。

### ③ 品質システムの実践・導入に関する研究

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、品質が良好な顆粒を用いて作製した場合と比較して溶出遅延が生じた。過造粒となった顆粒はラマン及び近赤外イメージング測定により、含有成分の偏析が生じていることが確認された。また核磁気共鳴画像法による分析では溶出試験時に錠剤への水の浸透が遅くなることが明らかとなった。さらにX線コンピューター断層撮影から顆粒が圧縮状態になっていることが確認された。これらの結果から、過造粒が生じる際に経る顆粒の圧縮過程において、水の動きと共に水溶性の高い成分が凝集することによって疎水性主薬が凝集・偏析し、溶出試験時に水の浸透が悪くなったことが示唆された。イメージング技術の活用により、これまで明らかとなっていなかった製造プロセスの稼働性能及び製品品質に影響を与える変動原因を明らかにすることができると考えられた。そして、このような情報を生かし、頑健な製造プロセスを設計、ライフサイクルにおいて継続的に情報を蓄積していくことにより、信頼度の高い品質管理を継続して行えるようになると考えられた。

#### (Summary)

In order to linkage the ICH Q concept with actual pharmaceutical manufacturing process and quality control, introduction of innovative analytical technologies which can be used from the development to the manufacturing and quality control stage are desired. To introduce analytical methods which are useful to investigate various critical quality attributes in the development stage and to determine a robust quality range such as the Quality by Design (QbD) and to propose an approach of adequate quality evaluation techniques and accurate data analysis will be important.

The purpose of this study is to contribute to introduce “the pharmaceutical quality system” based on ICH Q concept into the Japanese pharmaceutical industry in order to construct a global quality management system. This will be applicable to pharmaceutical manufacturing system not only inside Japan but also outside Japan including the developing countries. The other purpose of this study is to propose scientific enhanced approach for construction and practice of the quality system by means of applying of cross-sectional use of innovative analytical methods such as terahertz/far-infrared, near-infrared and Raman spectroscopy. The study on development of an analytical approach for pharmaceutical quality attributes using a cross-sectional vibrational molecular spectroscopic procedure is rarely performed all over the world, so our study is pioneering in Japan.

The aim of our research group is consisted in the survey study group and the experimental study groups, and fusion of two research types will achieve an organic linkage between the pharmaceutical regulation and process control technology.

The concrete achievement at each research theme is described below.

#### ① Study on advanced quality analytical techniques for quality evaluation and process control of pharmaceuticals;

An investigation of pharmaceutical quality attributes using an molecular vibrational spectroscopy such as a terahertz/far-infrared, mid-infrared, near-infrared and Raman spectroscopy, and development of the rapid in-line near-infrared quantitative analytical

technique were performed. For study on pharmaceutical quality attributes evaluation approach, molecular scientific investigation against the pseudo-polymorphism conversion during a wet granulation and drying process and dehydration process using theophylline as a model compound was performed. The chemical imaging system using a high-sensitive terahertz spectrometer was built and the time-dependent diffusion of polymorphism conversion from the heating point on the model tablet was investigated. Moreover, decomposition mechanism of an active pharmaceutical ingredient (API) by photocatalytic reaction of titanium oxide was investigated by vibrational spectroscopic analysis using terahertz spectroscopy and Raman spectroscopy. For development of a quantitative analysis using a rapid in-line near-infrared spectrometer, characteristic molecular vibration in the second overtone could be used to apply a high-specific univariate spectroscopic analysis of API spectroscopically separated from medical additives. This result suggests high-specific quantitative NIR spectroscopic analysis with simple calibration model will be applicable as a PAT tool. Furthermore, characteristic molecular vibrational data in the near-infrared region obtained from the commercial pharmaceuticals can be acquired. This may be used as a finger-print information to identify product quality of commercial pharmaceuticals on the market and applicable to detect counterfeit and substandard drugs.

② Study on the implementation of pharmaceutical quality system;

This fiscal year, we continued to cooperate in preparing the revised version of the Japanese Pharmacopoeia and the document of “large sample size determination method for RTRT content uniformity test” was listed in the draft Reference Information for the First Supplement of the 17th Edition of the Japanese Pharmacopoeia. Also, our research group continued to maintain OMCL's quality system at NIHS following that the Japan joined PIC/S, an international GMP inspection organization.

③ Study on the introduction and practice of pharmaceutical quality system;

Tablets made of over-granulation granules by high shear granulation showed significantly delayed dissolution compared with the tablets made of good-quality granules. In the chemical imaging analysis, ingredients in these tablets were segregated. Magnetic resonance imaging revealed decreasing speed of water permeation into the over-granulation tablets during the dissolution test. X-ray computed tomography revealed significant differences in density between the good-quality and the over-granulation granules. These results suggested that the segregation of hydrophilic and hydrophobic ingredients occurred during the consolidation step of granulation and that caused decreasing speed of water permeation into the tablets. The imaging techniques enable us to know capacity of performance and unprecedented factor affecting to product quality. By designing the robust manufacturing process and gaining knowledge during the life cycle of pharmaceutical products based on that information, we were able to perform continuous high quality control of pharmaceutical products.

### III. 成果の外部への発表

#### (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 2件、国際誌 1件）

1. Sakamoto T, Sasaki T, Katori N, Goda Y. Analysis of Pseudo-polymorphism Conversion of Theophylline During Wet Granulation and Drying Processes and Effect of Binder on Dehydration and Amorphization, *J. Infrared Milli Terahz Waves*, 2016, 37, 1007-20.
2. Single crystal growth and polarization absorption spectroscopy of theophylline anhydrous for terahertz vibrational mode assignment, Sasaki T., Kambara O., Sakamoto T, Otsuka M., Nishizawa J., *Vibrational Spectroscopy*. 2016, 85, 91-6.
3. 檜山行雄. ICHQ8 の理解および QbD 実践のための PQS/GMP, *PHARM TECH JAPAN*, 2016, 32, 2021-2026.
4. 小出達夫. ラマン分光法と製剤のケミカルイメージング・マッピング. *ファルマシア*. 2016, 52, 412-416.

#### (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 日本薬局方における医薬品包装の考え方について, 口頭, 檜山行雄, 柘植英哉, PDA Prefilled Syringe Seminar 2016, 2016/5/17, 国内.
2. プローブ型低波数ラマン分光器による結晶転移のモニタリング, ポスター, 井上元基, 久田浩史, 小出達夫, 深水啓朗, 日本薬剤学会第31年会, 2016/5/21, 国内.
3. 赤外, 近赤外及びラマン分光法を用いたキノロン系合成抗菌剤の酸化チタン (IV) 光触媒分解の分子振動解析, ポスター, 坂本知昭, 副島武夫, 赤尾賢一, 香取典子, 合田幸広, 平成27年度日本分光学会年次講演会, 2016/5/25, 国内.
4. 日本薬局方における医薬品包装の考え方について, 口頭, 檜山行雄, 柘植英哉, 創包工学研究会第63回講演会, 2016/5/27, 国内.
5. アナターゼ型酸化チタン (IV) の水和医薬品への光触媒作用に関するフォノン及び分子振動解析, ポスター, 坂本知昭, 佐々木哲朗, 香取典子, 合田幸広, 日本分析化学会第65年会, 2016/9/15, 国内.
6. Pharmaceutical evaluation of atorvastatin calcium tablets available on the Internet, 口頭, Toshiro Fukami, Motoki Inoue, Hiroshi Hisada, Tatsuo Koide, 2016/9/19, 海外.
7. 液剤の Quality by Design アプローチ, 口頭, 浅川みちる, 坪井貴司, 檜山行雄, 松田憲司, 日本 PDA 製薬学会技術教育委員会発表会, 2016/9/27, 国内.
8. Quality by Design のメリットについて, 口頭, 檜山行雄, 製剤と添加剤研究会第2回シンポジウム, 2016/11/25, 国内.
9. 液剤の Quality by Design アプローチ, 口頭, 浅川みちる, 坪井貴司, 檜山行雄, 松田憲司, 日本 PDA 製薬学会年会, 2016/11/28 および 2016/11/29, 国内.
10. ICH 各極におけるプロセスバリデーション関連ガイドの作成経緯と使用用語による混同・混乱, 口頭, 檜山行雄, 日本 PDA 製薬学会年会, 2016/11/29, 国内.
11. 医薬品品質システムをめぐる最近の話題-ICHQ10 と GMP 省令改正, ICHQ12 における PQS- 口頭, 檜山行雄, 山口 GMP/QMS 研究会 2017, 2017/2/3, 国内.
12. Sakamoto T, Sasaki T, Chikuma T, Katori N, Goda Y, Phonon and molecular vibration analysis on photocatalytic reaction of anatase-type titanium dioxide (IV) against hydrate active pharmaceutical ingredients using terahertz and Raman spectroscopy, Pittsburg conference on analytical chemistry and applied spectroscopy, 2017/3/8, 海外.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 科学とリスクマネジメントをもとにした ICH 国際調和活動と製剤開発研究, 檜山行雄, 日本薬剤学会技術伝承講習会, 2016/6/15, 国内.
2. 日本における医薬品認可制度, 檜山行雄, 日中容器添加剤監督管理交流会講演/中国食品薬品検定院, 2016/6/15, 国外.
3. ICH 品質ガイドライン概説, 檜山行雄, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団品質認定コース講義, 2016/10/4, 国内.
4. リスクに基づいた品質管理のあり方と GMP-QC 運用におけるリスクの考え方とリスクに基づく品質試験の実施一, 坂本知昭, H28 年度医薬品・化粧品等品質管理研修会, 2016/10/7, 国内.
5. 日本薬局方における医薬品包装の課題について, 檜山行雄, 第16回日本薬局方に関する研修会, 2016/10/14 および 2016/10/20, 国内.
6. 治験薬 GMP, 檜山行雄, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団品質認定コース講義, 2016/10/31, 国内.
7. 局方の試験規格と RTRT-含量均一性試験の場合, 香取 典子, 大阪医薬品協会 技術研究委員会, 2017/1/31, 国内.

(4) 特許出願

該当なし