

## 第12回 講演会報告

Report of the 12th Lecture Meeting of JSPME

協和発酵工業(株)製剤研究所  
KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD

石川 康裕  
Yasuhiro ISHIKAWA

Drug Formulation Research Laboratories



会場となった静岡県立大学

2003年8月22日、静岡県立大学において、約160名の参加者を迎えて製剤機械技術研究会 第12回講演会が開催された。本講演会のメインテーマは、『変革期における医薬品製造技術』である。新医薬品開発のグローバル化、ICHによる国際調和、CTD申請など多くの要因により、医薬品製造技術

はまさに『変革期』となっており、そのため講演会のメインテーマとして取り上げられている。本講演会では、この『変革期』に係わるトピックスの中から特別講演2題、一般講演2題、ケーススタディー2題が発表された。

### 〈特別講演(1)〉

青柳伸男先生（国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 第一室長）は、「経口製剤の製法変更の同等性試験ガイドライン（JPAC-IR）Q&A」と題して講演された。EU,米国では、製法変更に対する生物学的同等性試験が既に定められている。一方、我が国では、「医薬品製造工程の変更が品質に与える影響および品質確保のあり方に関する研究」が2年間行われ、この研究から作成されたのが上記ガイドライン（案）である。ガイドライン（案）では、標準製剤、試験製剤、製法変更の水準、変更時に要求さ



会場内風景

れる試験などが記載されている。今回のご講演では、ガイドラインのQ&A（案）における事例を基にガイドラインのポイントに関して解説が行われた。



青柳伸男先生

### 1. 基準となる製剤、製法、標準製剤

前提となる考え方は、「医薬品の有効性・安全性は臨床試験ロットで確認されるので、市販製剤は製法変更を行っても臨床試験ロットと同じ品質でなければならない。」である。最初のスケールアップの段階では臨床試験ロットを基準とすべきであるが、以後は変更前の製法を基準とすべきである。また、標準製剤に関しては、臨床試験ロットの有効期限が限られているため、変更前の製法で製造された市販ロットから標準ロットを選択すべきであると解説された。

### 2. 製法の変更水準

「製造規模」に関しては、スケールの影響は薬物の物性などで異なるので明確な線引きが難しい。そのため、ガイドラインでは10倍の数値は示されず、Q&Aにおいて示された。「製造場所」に関しては、SUPAC-IRでは変更を同一敷地内、離れた場所などで区分しているが、本ガイドラインでは、作業員に対する教育、訓練システムが同じかどうかでレベル分けを行っている。これは場所の変更で問題となるのは作業員、環境（温度、湿度）が変わることとの認識からである。「製造工程」に関しては、重要パラメータを変えても品質に影響を与えないレベルまで十分にバリデーションが行われているとは限らないため、それを変えた場合にはチェックが必要とされる。「原薬の物性」も変更の対象となったのは、原薬粒度など、重要な物性が申請書に記載されていない場合があるためである。「複数項目の同時変更」に関しては、それぞれの変更について医薬品の品質に及ぼす影響を検討し、相互作用が起きないと判断できれば各変更項目の中で最も高いレベルを適応で

きる。

### 3. 生物学的同等性試験

ガイドライン（案）では、消費者危険を考慮し、界面活性剤を使用した難溶性医薬品の溶出試験に関しては識別性が劣るため、その適応を制限した。また、製法変更に関しても、溶出特性、溶出プロファイルが変わらないことが基本であり、従ってpHが異なる複数の試験液で溶出プロファイルが変化しないことを確認する必要がある。溶出試験規格に適合することで確認が十分なのは、マイナーな製法変更で且つ規格の妥当性が示されている時だけであることなどが解説された。

### 〈特別講演(2)〉

渡辺純男先生（共和薬品工業株式会社 執行役員 研究部長）は、『製剤の研究・開発におけるCMC』と題して講演された。CMCは、Chemistry, Manufacturing and Controlを略したもので、医薬品の品質は、CMCによって制御・保証された原材料、製造方法、規格とその試験法、有効期限などによって作り上げられる。また、近年わが国のCMCに係るガイドラインは、ICHでの検討を反映して、日米欧共通のものとなっている。ご講演は、このような環境を踏まえて、ICHにおけるCMCおよび製剤の研究・開発におけるCMCを中心に行なわれた。



渡辺純男先生

### 1. ICHにおけるCMC

CMCに関連するICHの検討事項がご講演において紹介された。ICHにおける検討対象は、品質（Q）、有効性（E）、安全性（S）、複合領域（M1、M2、M3、M4）で、品質（Q）からCMCに係る多くのガイドラインなどが出されている。例を挙げると『新医薬品の規格および試験法の設定』、『分析法バリデーションに関するテキスト』、『安定性試験ガイドライン改定について』などがあり、CMCの根幹をな

すものである。これらのガイドラインは、製剤研究・開発計画を容易にし、CMC関連の検討の筋道を様変わりさせた。

## 2. 製剤の研究、開発におけるCMC

ご講演の中心部であり、製剤化研究から工業化研究へと続く製剤の研究・開発の流れについて、整理して解説されていた。製剤化研究では、1) 製剤設計に必要な情報の収集（原薬物性、薬効、体内動態、安全性など前臨床データ）、2) 製剤設計（剤形選択、処方検討、分析法検討）、3) 製造法の検討とプロトタイプ製剤の作製が行なわれる。工業化研究は、プロトタイプ製剤の製造法に改良を加えながらスケールアップを行い、商業生産の製造法を確立する研究である。スケールアップ初期において製造条件の製剤特性に及ぼす影響を求め、製造条件の限界を把握する。重要工程に関しては、その許容幅を設定し、工程内管理を設定する。次に製造方法のqualificationを行い、単位プロセスの製造条件が製剤品質に及ぼす影響を検討する。この情報は、治験薬の製造方法や予測的バリデーションにおいて製造法設定の根拠となる。

### 〈一般講演(1)〉

中澤 秀夫先生（協和発酵工業㈱ 医薬総合研究所 開発推進部 主査）は『CTD申請とその応用』について、現状のCTDの課題を含め、CTD-Qを中心に解説された。ICHの目標の一つであった新医薬品の申請資料の共通化に関するCTDガイドラインは、現在、3極で広い範囲の医薬品への適応が要請されている。以下に「日本におけるガイドラインおよび資料」に関する講演内容を紹介する。

CTDの品質分野に関する資料は「第二部 品質に関する概括評価（Module 2 Quality Overall Summary、以下QOS）」と「第三部 品質に関する文書（Module 3 Body of Data、以下M3）」に格納される。規格や安定性などの資料については、本質的には従来と同様であるが、CTDの要求に対応して変更が必要と考えられる。これまで日本では、QOSを中心に審査が行なわれていることから、審査に必要なデータはM3だけでなく、QOSにも盛り込む必要がある。公表されているモックアップでもこの点が意識され作成されている。また、製造に関するQOSにおいて、国内申請ではパイロットスケールの実績や情報を記載する場合が多いと考えられる。この時、開発から実生産への連続性すなわち予定される実生産での適合性、恒常性や開発段階に

おいて各分野で取得されたデータの妥当性を説明する必要があることが注意点である。

### 〈一般講演(2)〉

谷野 忠嗣先生（塩野義製薬㈱ 生産技術研究所 製剤研究部 主席研究員）は、「PATと製造技術」と題して講演された。PAT（process analytical technology）はFDAのAjaz S. Hussain博士により「製造プロセスの連続的な分析および管理のためのリアルタイムな計測を基盤としたシステム、もしくは生産完了時において最終製品の品質適合性を保証するために原料や中間製品の品質および操作手順の稼動性能を工程中において迅速に計測するシステム」と定義されている。リアルタイムの分析により、例えば打錠中の含量均一性を測定できれば、ロットの品質保証の制度は飛躍的に向上することになる。近年、近赤外分光法の技術の著しい進歩に伴いPATが注目されて来た。欧米では、盛んに近赤外分光法での混合均一性や打錠時の含量均一性の評価が報告されている。しかし、これはあくまでも品質保証の精度を向上させるものであり、製造工程の改善につながるものではない。PATを理想的に運用すると、製品の品質を安定的に維持・向上させ、工程能力の向上とともに生産効率を高めることが可能となる。上記混合均一性への応用より一歩進んで、PATを製造工程の改善につなげるためには、PATで測定された情報を工程にフィードバックするシステムが必要となる。日本は、この分野では先行しており、先生は日本における検討例（PAT用いた各種造粒工程における粒度分布の制御）を紹介された。

### 〈ケーススタディー〉

ケーススタディーでは下記の『医薬品添加剤の3極調和』と『生産用水の製法と規格』の2題のご講演があった。

小久保 宏恭先生（信越化学工業㈱有機合成事業部 セルロース部 技術担当部長）は、『医薬品添加剤の国際調和』と題して、医薬品添加剤の国際調和の流れについて具体的事例を交えて、以下の内容を中心に紹介された。現状のUSP、EP、JPは各局方で、試験方法、規格に違いがあり、品目によっては追加分析が行われる。このような不便さは製薬会社、添加剤メーカー、規制当局の間で早くから認識されていたため、薬局方の国際調和はICHに先立って、PDG（Pharmaceutical Discussion Group）として発足した。PDGにおける薬局方の国際調和は、

添加剤の個別のモノグラフを起点として始められるが、具体的な検討の段階になると一般試験法、通則、試薬・試液に関わる事項が多い。課題として、各局の方針の違いがある。例えばUSPは新しい分析法の取り入れに積極的であるが、JPは慎重である。各局で生じている違いに関しては、現在、部分調和を行うことで進められている。部分調和は、結果的には各局特有の分析項目が残ることになるが、大筋は調和されるため一歩前進といえる。このようにして調和されたモノグラフは、日本薬局方に取り込まれることになるが、ここでもハードルが生じる。例として、マクロゴール類がある。マクロゴール類はJPではマクロゴール6000などのように分子量別の個別モノグラフであるが、USP (200-8000), EP (300-35000) ではファミリーモノグラフである。調和案はファミリーモノグラフ (200-35000) であり、JPとしては使用実績がないものが含まれることになる。

佐下橋 武男先生 (石川島プラントエンジニアリング(株) INE事業部 専門部長) は、『生産用水の製法と規格』と題し、医薬品製造に用いる水の製法および規格について主に次の説明をされた。医薬品製造工程において水は製造室の洗浄、原料医薬品の製造、製剤の調製などに用いられ、その用途に応じて適切な水質が求められる。JPでは、水は常水、精製水、滅菌精製水、注射用水が規定されている。また、グローバルな医薬品に対する製造では、輸出先の規格に合った水質が必要となる。

## 1. 製造方法

まず、前処理方法としては、1) 濁度と微粒子の除去、2) 硬度と金属の除去、3) 有機物と微生物学的不純物の除去、4) 微生物の繁殖の管理と微生物管理用化学薬品の除去が行われる。各生産用水により次の処理が用いられている。

常水：原水が工業用水、井水などの場合は砂ろ過+活性炭+フィルター、市水の場合はフィルタ処理

精製水：イオン交換+MFフィルター、RO膜+イオン交換+MFフィルターなど

滅菌精製水：除菌を目的に、UF、RO膜、蒸留器が用いられる。

注射用水：蒸留および超ろ過法 (RO膜またはUF)

注射用水の場合、無菌とパiroジェン除去が求められるが、もちろん残留イオンや金属・有機物を出来るだけ少なくする必要がある。この目的には超ろ過法が優位と考えられるが、バリデーションが取り難い。そのため蒸留法が広く用いられている。

## 2. グローバルな生産用水

JPとUSP、EPとでは製造法や品質管理に違いがある。例えば、注射用水の製法の場合、JPでは蒸留法および超ろ過法 (RO膜またはUF) が認められているが、USPでは蒸留法および超ろ過法 (RO膜)、EPでは蒸留法のみが認められている。また、USPでは、精製水の規格として、TOCと伝導率の2点が求められ理化学物質試験が必要なくなっている。JPでは現状では理化学物質試験が必要であるが、将来的は改正されTOCが採用されると思われる。

本製剤機械技術講演会は、講演中心の形態であるが、今回は講演会後に交流会が行われた。これは、今回初めての試みとして行われたが、演者の先生方と共にまたは参加者同士で、講演会の質疑応答では時間の関係で十分に議論できなかった点について意見交換が可能となった。ざっくばらんな雰囲気の中、積極的な意見交換が行われ有意義な時間となったと考える。

最後に、実行委員長の園部先生を始め、会場運営を行って頂いた静岡県立大学関係者の方々に厚く御礼を申し上げる。