

タイトル：リスクと信用：ブランド保護に向けての科学とリスクに基づくアプローチ

著者：Gary E. Ritchie, Emil W. Ciurczak, Sharon Flank, Stephen W. Hoag, and James E. Polli

(Pharmaceutical Engineering, 2012, vol 32, No3, 1-8)

翻訳：三宅 修 (Osamu Miyake) 京都大学大学院医学研究科 薬剤疫学

## はじめに

医薬品は、模倣・転用・不正加工といった経済的な動機による品質悪化により、その供給が脅かされている。最近のアプローチは外部からの保護機構を求める傾向にある。本稿では、品質基準値を確立しモニターすることにより、品質と安全保証対策として使用可能なリアルタイム・モニタリングを取り入れたアプローチを紹介する。低コストでの導入が容易で、迅速かつ非侵襲的で、リアルタイムに行える非破壊的な品質検査システムに関して、新たなデータが調剤薬局の現場において示されている。今回提案されたブランド保護に向けての科学とリスクに基づくアプローチの副効用とは、高い製品品質をブランドの特色の1つとするために、ブランド保護に対する支出に再びフォーカスさせることかもしれない。

## 製造を超えた品質

サプライチェーンのすべての段階での品質に関する問い合わせ対応について製薬企業に対する圧力は年々増している。懸念の範囲には、原料のコンタミネーションや規格不適合も含まれる。好ましくは、既存の品質プロセスが、予測と観測及びブランド保護のシステムとして活用されることが期待される。

品質アプローチは、コストの制限とプロセスの改善による無駄の削減にフォーカスしている。これらの原則は医薬品産業に限定されていない。すなわち、生産性の向上やシックス・シグマは今やありふれた話である。工程の欠陥は設計段階など出来る限り早期に掴んで、低コストで解決していくことが望ましい。この単純な原則の復唱は、おそらく念には念を (measure twice, cut once)、である。実際、これは製剤処方成分を採用するためのデザインスペースを確立することを意図して用いられる。

品質に基づいたブランド保護を適用している製造業者は、製品供給のより良いコントロールにより、その他の競合製品に対してだけでなく模倣品 (counterfeit) に対しても市場競争や品質面の優位性を獲得することになる。出荷時の品質が重要となる。製造所からの製品に欠陥が無いにも拘らず、顧客に模倣品や不良品が渡るようであれば、その品質プロセスは欠陥があるとされ、当該企業はフォローした方がよい。(製品やプロセスへの) 品質の組み込みだけでなく、防御策についても組み込まれるべきである。

まず、商業製品であるノルバスクの既存の変化についてのデータを提示する。1つの標識

機構として、その強い変動の探索を許容するに十分なほど現状の変動が小さいものであることは確立されている。次に 模倣品業者や転用業者 (diverters) からの脅威に曝されることによって、製品、ブランド及び用量の識別が進化可能であることが、1つの効率良い標識方法によって示されている。それはデザインスペースからデータを用い、米国食品医薬品局 (FDA) のスケールアップおよび承認後の変更 (Scale-Up and Post-Approval Change; SUPAC) のパラメータ内で制御される意図的な変動の活用法を示している。最後に、ある小売販売薬局における実証実験のデータを提供することで、調剤の時点での非専門家による分光光度計を用いた随時の検査の実用性を示す。

### スペクトル・フィンガープリント

調剤時点での品質モニタリングの利用の為に、まずは 1つの基準値が確立されねばならない。その基準値は、その既存の製品からの分光特性のモデル構築により確立される。分光分析はその製品のスペクトル・フィンガープリントの記録だけでなくその後の調剤時点で適合する同一の分光特性の点検にも用いることが可能である。

最初に取り組みされたのは商業的な変動、すなわち標準的な市販用製品における十分な品質管理とは、という疑問である。製品バッチ間の変動のどれくらいが、分光分析検査で検出されているのであろうか。この検討のため、ノルバスク 10mg の 12 ロットが使用され、各ロットから 15 サンプルが採取された。図 1 のプロットは Foss 社の NIR 分析装置 Rapid Content Analyser™ で分析されたノルバスクの 5 つの異なるロットを示す。サンプルは密封されたガラス製のシンチレーションバイアルに収められて、反射モードでスキャンされた。各サンプルは 62 回スキャンされ、1つの波長に平均化された結果、その波長は 2nm のスペクトル分解能で、400nm~2500nm であった。生の波長データは、Foss の Vision software パッケージを使用した 2 次的な導出処理により  $\text{Log}1/R$  に変換された。

### 意図的な変動による実験：スケールアップおよび承認後の変更 (SUPAC)

FDA は製品製造時の成分組成の変更について、面倒な規制手続が不要となる幅を認めている。医薬品評価研究センター (CDER) はその Guidance for Industry の中で一連の文書を発出している<sup>1</sup>。その文書「スケールアップおよび承認後の変更 (SUPAC)、即ち in vitro での溶解試験及び in vivo の生物学的同等性試験の CMC 文書」は、様々な許容可能な剤型変更と報告要件について扱っている<sup>2</sup>。添加物のレベル 1 の変更とは、製剤処方品質や機能特性に何の影響もなさそうなものを指し、レベル 1 の変更の規制上の届出文書はアニュアルレポートに限定される。レベル 1 の変更は 5% までと上限が定められており、処方変更に関する類似の欧州での規定 (Type 1A) では 10% と定められている<sup>3</sup>。

重大な模倣行為や転用行动の場合や又は高価な製品の場合では、意図的に多様なフィンガープリントを行うことが、厳密な識別の目的で導入されるかもしれない。この照合方法は今般の製造委託環境に最適化されていて、すなわち別々のフィンガープリントとするか

それぞれの委託製造所ごとの転用を識別し易くするフィンガープリントのセットを導入することが可能である。

意図的なフィンガープリントの実験において記述されている SUPAC レベル 1 の変更は、模倣品を防止し、分光スペクトルにより模倣品の検出を促進するために、本物の製品にはタグをつけるアプローチとして使用される。このアプローチは、固定した 1 つの追跡用物質或いはその目的で処方中に含まれている追跡用物質の使用を回避する。追跡用タグを処方するアプローチは検出力が低いため、より鋭敏で、より費用対効果的であるほど、すなわちナノ粒子やアレルゲンの摂取について潜在する消費者の不安も回避してくれる。

### 材料

次の原薬と添加物は受け入れたままの状態で用いられた：アスピリン（スペクトラム社、カリフォルニア州・ガーデナ市）、プレドニゾン（シグマ社、ミズーリ州・セントルイス市）、インドメタシン（スペクトラム社、同上）、アシクロビル（スペクトラム社、同上）微結晶性セルロース（Emocel 90M、メンデル社、ニューヨーク州・パターソン市）、ステアリン酸マグネシウム（スペクトラム社、同上）クロスカルメロースナトリウム（FMC Biopolymer 社、ニュージャージー州・プリンストン）、スターチ（Lycatab C、ROQUETTE 社、フランス、レストレム市）及びラクトース水和物（Supertab、The Lactose Company 社、ニュージーランド、ハウエラ市）。

### 製剤処方の方法

3 つの錠剤用の製剤処方がデザインされ、各 4 剤に対してそのような 12 処方が作られて評価された。4 種の薬剤はアスピリン、プレドニゾン、インドメタシン、及びアシクロビルであり、それぞれ drug A, B, C, 及び D とそれぞれ記載してある。これらの薬剤はそれらの治療的用途、物理化学的性質、分光特性、及び用量範囲が異なる。それぞれの薬剤は 3 つの錠剤処方が製造されていた。表 A~D は 12 種の製剤処方の組成について記述しており、A1、A2、A3、B1、等の各製剤処方について参照している。それぞれのテーブルでは、最初に基準の処方が示されている（即ち、A1、B1、C1、D1 が基準処方となる）。それぞれの薬剤において、製剤処方は基準となる製剤処方と比べて、SUPAC レベル 1 の範囲内で 1 つ又はそれ以上の添加物の変更により変更された結果、その 2 番目、3 番目の製剤処方となっている（即ち、製剤処方 A2、A3 は製剤処方 A1 の変化体、B2、B3 は B1 の変化体となる）。第 2 の派生処方は図 2~5 にプロットされ、製剤処方間の NIR の違いが明示されている。製剤処方の変化体は基準品に関連して以下の変更を経て得られたものである。アスピリンにおいては微結晶性セルロースの増量または減量、プレドニゾンにおいては、ステアリン酸マグネシウムが減少または増量された。インドメタシンでは微結晶性セルロースとクロスカルメロースナトリウムが同時に変更された。アシクロビルでは微結晶性セルロース、ラクトース水和物が同時変更され、錠剤の重量が変更された。

## 近赤外分光法

製剤処方は、高速 NIR 分析装置によりスキャン及び分析された。以下の試験条件が使用された。試料は密閉されたガラス製のシンチレーションバイアルに収められ、反射モードでスキャンされた、それぞれの試料は 62 回スキャンされ、1 つのスペクトルに平均化された。波長は 2nm の分光分解能を有し 400~2500nm の範囲であった。スペクトルの原データは  $\log 1/R$  に変換され、その後、FOSS の Vision ソフトウェアパッケージを用いて 2 次処理された。

## 調剤時点での検査

殆どの製造業者では製造過程での模倣品について心配をしていないが、委託業者の発展とその他の外部委託によって、受け入れる原材料の確認が賢明であると示唆されている。表示の誤りは、単にそのラベルだけでなく医薬品それ自体の確認の重要性を強調している。ファイザーの前立腺癌の薬剤であるフィナステリドが抗うつ薬のシタロプラムとして幾つかのボトル容器が同定されたのである。Upsher Smith 社の誤表示された Jantoven (ワルファリンナトリウム) はある薬局の薬剤師により発見された。彼は 3 mg 用量と表示されたボトル中の 10 mg錠を識別した。Qualitest 社の酒石酸ヒドロコドンやアセトアミノフェン錠はフェノバルビタールと表示された錠剤が見つかった<sup>4</sup>。

製造行為と患者との間に幾つかの受け渡しがあり、それらの過程それぞれが模倣品や転用品への好機を与えている。電子履歴は包装工程だけの保護ではなく、贈賄や恐喝などの影響を受けやすいかもしれない。中華日報は今般、患者への模倣品が詰め込まれている医療機関からの反偽造に備えた空容器の売り上げを報告した<sup>5</sup>。最良の保護は消費者により近いものであるということ及び、好ましくは製薬の専門家の管理下に、との共通認識がある。市場における深刻な模倣品問題に関しては、(SMS コードのような中央当局への送信する為の) 消費者による確認が有用かもしれない。米国においては幾つかの薬局 (例えば、Target、Walmart、又は CVS) はバイアル上に製剤処方の記述を加えている。非公式検査において、人口の 10%未満はその記述がそこにあることにすら気づいていない。このように、米国の消費者は、彼らの関心を必要とするそんな単純な機構よりも、薬剤師によりちゃんと守られている。

## 実証実験：米国内薬局での調剤時の検査

政策的な事案として、全国的な統合された分光スペクトルのライブラリーを作ることが有用であろう。しかし、ある程度の調整と情報公開を要するため、短期間の運用で達成するのは難しいかもしれない。分光スペクトルは製剤処方の量的な詳細情報までは明らかにしないが、製造者はそれでもそれらを手放す気にはなれない。その他のオプションでは製造者間でそれぞれ異なる検査を含む。その中で言われているのが、ファイザー社の現場

の検査員による自社品での抜き取り検査であり、これにオプションとして前述したフィンガープリンティング法が含まれている。それとは別の選択肢として、単独の薬局、薬局チェーン、包装業者、あるいは医療機関は独自のライブラリーに対して検体検査を行うかもしれない。

## 方法

メリーランド州ベセスダにある独立した薬局である **River Rx** では、全米の薬局の次の標準的手順に従って、薬剤師は棚から処方された医薬品を持ってきて、適切な錠数及びカプセル数をバイアルに入れている。充てんされた処方薬（元の大型梱包、その薬剤及び調剤されたバイアル）は数分間プラスチック製のバスケットに入れられ、管理薬剤師による確認を待つことになる。それら数分間は薬局内での低侵襲性検査に理論的に要する時間で構成される。その時間の中で、バイアル全体での検査か、この検討中の実施としてのどちらかで、個別の錠/カプセルがバイアルから回収され得る。サンプル提示の検討は、直接検体採取法または分光光度計を備えたいくつかの錠剤固定器を用いることでも実施された。

以下の検査条件が使用された。すなわち、検体はサンプルホルダーを用いて検査され、拡散反射モード（diffuse reflectance mode）にてスキャンされた。波長範囲は 1600nm~2400nm であり、ピクセル間隔は 8nm、及び光学解像能は 11nm であった。Thermo Scientific microPHAZIR software, version 1.0.3 がスキャンに使用され、分光スペクトルの採集をモニターした。計量化学分析の為に、Thermo Scientific Method Generator, version 3.101 R2 がモデル作成と分光スペクトル予測に用いられ、すなわち、Umetrics SIMCA P+12, version 12.0.1.0 が分光スペクトルの前処理の調査と Method Generator と連動してプロット生成に用いられた。

## 装置

初期の一連の検査では Thermo Scientific の携帯型近赤外線分光計の Micro PHAZIR を用いた。後続の検討では Real-Time Analyzer 社からの携帯型ラマン分光計を用いた方法下でも行われ、予備的な結果により、ゼラチンカプセルへのレーザー損傷を例外とすれば高い簡便性と良質性が示された。これはより短い補足時間での検査によって改善し得る。検体採取のばらつきや分光ノイズを最小化するため、特に分光スペクトルを得る際に特に携帯用装置を用いる際には、注意を払わなければならない。

## サンプル

薬局での検査のため、**Riber RX** が共通して調剤した錠剤とカプセル剤が、1 回以上あるいは 1 社以上からの薬剤に絞って選択された。表 E に示されるように、7 つの処方が検査され、12 の投与量レベルと 7 つの製薬会社をカバーしている。3 つの分光スペクトルが 18 容器のそれぞれから、54 件の観察データとして得られた。3 つのはずれ値は捨てられたこ

とで、51 検体が得られた。図 6 はそれら観察から得られた Savitzky-Golay 法の Second derivative Plots を示し、図 7 に示すように分光吸収スペクトルの確認検査について成功を納めた。

## 結果

品質が顧客に寄り添うものであることを確かめられないならば、品質を届けることは出来ないかもしれない。調剤時点での検査の実施可能性は River RX 薬局の検討により証明されている。

検査はすべての品質特性を示すべきであり、我々の記憶に新しいジエチレングリコール、メラミン、及びヘパリンの問題にあるように、不純物の混じる可能性がある単一の成分だけを見るべきではない。長期的な運転においてもっとも安全な方法は単位あたりの用量の検査を調査時に分光分析を用いて行うことと一般に考えられている。その操作の簡便性、速さ、低コストによって最良の患者保護をもたらし、そして迅速、非侵襲性、非破壊的な医薬品の化学的分析である。意図的なスペクトル・フィンガープリンティング及び分析の実施可能性は上述の研究において実証されている。

## ディスカッション

2012 年の反偽造品と品質に関する状況は、Rathore と Winkle らによる科学性とリスクに基づくアプローチとバイオロジクスの調査に概説されている 10 年前の一般的な製造上の問題に似ている：

「2000 年には、最善ではない医薬品製造業の状態と時代遅れの FDA 審査プロセスによって、医薬品規制にとって幾つかの好ましくない影響をもたらされた。企業が懸念する範囲で製品の品質は適切ではあったが、新技術の実現においては、規制側がどの程度そのような技術革新を把握しているのかが認識してなかった為、躊躇があった。多くの製薬企業は製造時の過ちの結果として非常に大量の製品の無駄があったにもかかわらず、製造やその問題にほとんど重きを置いてないようでもあった。場合によってはその無駄は製造された製品の 50%を上回るとも報告された。しかも、FDA とともに解決され、或いは少なくとも共有された多くの情報は、実践的なものであった。最終製品のスケールアップの影響を予測することが困難だけでなく、製造不良における根本原因の分析又は理解することができないようにも映った。その上、業界がよりグローバル化してきたこと、製品が地域間で受ける規制の差異によって、その規制要件に適合させるための準備期間は長期化され、追加的な手続き書類が作り出されてきた。」<sup>6</sup>

事実、この論文において示されているアプローチはバイオロジクスにも適用可能かもしれない。模倣バイオロジクスは市場に姿を現してきており、将来より多くなることは疑いない。バイオロジクスでは、医薬品の製剤処方ではなく原薬自体からもたらされるばらつきが大ききがあるかもしれない。プロセス管理の同定はより難しく、品質特性はそのプロ

セスの後半で同定される<sup>7</sup>。それにも拘らず、末端レベルでの品質アプローチは未だ恩恵をもたらすかもしれない。例えば Genentech 社は、最近科学とリスクに基づくアプローチが承認時と査察において役立ち得ることを指摘した<sup>8</sup>。

多くの製造業者は購入する原材料の分光スペクトル検査について、プラスチックバッグによる検査でより早く結果が出て、クリーンルーム工程を不要にすることが出来るため、その優位性を既に理解している。余談ではあるが、分光スペクトルが、本来、連続製造よりもバッチ生産に限定された品質モニタリング向けに作られた訳でもないことはもっと指摘されるべきである。PAT の為の分光スペクトルの工程内での使用による無駄の削減に役立つ。

品質製造と売渡し時点での検査は関連している。その関連は「我々は高品質の製品を製造する」から延長し、ずっと続いて「我々は高品質の製品を供給する」へ至ったものではないが、別けることなく包装に基づいてコストと分けて対模倣品の方法へと集中している。

## 結論

もし顧客は受け取る製品が本物ではない、不当な扱いを受けたものであれば、どんなに製造業者の品質管理工程が良いものであるかは問題ではない。

流通の最終過程での問題は、サプライチェーンのすべての部分に影響を与える。製造業者は流通をコントロールしたいが、卸売業者や小売業者が製造業者と顧客との間には介在する。調剤薬剤師は本当に最終過程の守護者である。これらの経験は、1つのユニークな分光スペクトル分析モデルを用いることでコントロールが薬剤師によってもたらされ得ることを示している。

薬剤師はラベルを信じ、その品質が約束されていることを信じている。我々の領域の結果は、調剤薬局に追加される価値、即ち、取り違えが無い、改ざんが無い、模倣品が無いということを示した。迅速で、非破壊的な検査はサプライチェーンを通じて有用である。品質保証プロセスには、検査された成分、確認されたサプライヤー、そしてその最終課程が組み込まれる。これらの結果によって示されたのは、製造業者と品質間の連携を示し、すなわち、製造業者のデータベースへ戻して連結され簡単に確認できる。

品質の最適化は2つの価値あるゴールを結びつける。すなわち、最小限の労力で最低限のコストで最良の製品を提供すること、サプライチェーン中に問題や偽物抜きでずっと消費者へ安全な製品をいきわたらせるということである。このベネフィットの融合がブランド保護のための科学及びリスクに基づくアプローチのビジネス例を作る役に立つ。表示機構としての意図的な変動は、サプライチェーンを通じて簡単にモニター可能な品質フィンガープリントを生み出す事が出来る。さらには、科学及びリスクに基づいたアプローチは対模倣品支出と cGMP とを一致させ、投資への見返りを拡大させる。

本文以上

<図表の説明>

表 A アスピリン処方組成

表 B プレドニゾン処方組成

表 C インドメタシン処方組成

表 D アシクロビル処方組成

表 E 薬局で検査された医薬品

図 1 ノルバスクのスペクトルのプロット (N=150) が、それが狭い単一のスペクトルを有し、商業用製品の変動が非常に小さいものであることを示す。

図 2 アスピリン処方の二次派生品である処方 A3 (黄色)、A1 (青)、A2 (赤) は含有する微結晶性セルロースの量が増えている；すなわち、1955nm と 2055nm 付近の強度が、処方間の近赤外の差異を反映している。

図 3 プレドニゾン処方の二次派生品である処方 B3 (黄色)、B1 (青)、B2 (赤) は含有するステアリン酸マグネシウムの量が増えている；すなわち、1705nm 付近だけでなく、1725 から 1735nm、1735 から 1790nm の領域の強度が、処方間の近赤外の差異を反映している。

図 4 インドメタシン処方の二次派生品である処方 C3 (黄色)、C1 (青)、C2 (赤) は含有する微結晶性セルロースの量が増えている；すなわち、1890nm と 1920nm 付近の領域の強度が、処方間の近赤外の差異を反映している。

図 5 アシクロビル処方の二次派生品である処方 D3 (黄色)、D1 (青)、D2 (赤) は微結晶性セルロースの量が増えとスターチの量が減っている；すなわち、2175nm、2205nm 及び 2225nm 付近の強度が、処方間の近赤外の差異を反映している。

図 6 Savitsky-Golay Second Derivative Plots が、9 点及び 5 点の 2 次の多項定理とモデル 1 とモデル 2 でそれぞれのデータを前処理するための波長選択を用いて作られた。

図 7 薬局データによって正しい薬、正しい用量を、小売薬局の業務フロー内で非侵襲的分光スペクトル検査を用いて、識別できることを示す。