

## 高度分析評価技術を応用した医薬品製剤開発および製造工程管理手法の研究

所 属 国立医薬品食品衛生研究所  
研究者 檜山 行雄

研究要旨：医薬品製造における科学的品質保証を目的として、製品設計段階及び実製造プロセスにおける評価に関する課題を現在の科学技術を基準にし、スクリーニングを行い、その結果に基づき現時点で最も有用性が高い医薬品設計・製造管理評価手法を選び、検討を行った。

### 分担研究者

エーザイ（株）製剤研究所 岩本 清  
参天製薬（株）生産物流本部 森島 健司  
塩野義製薬（株）生産技術研究所 中西 敏和  
田辺製薬（株）製薬研究所 浮田 辰三  
（株）パウレック技術本部 高嶋 武志  
ファイザー（株）名古屋工場 播磨 武  
藤沢薬品工業（株）技術研究所 大池敦夫

### A. 研究目的

科学的な検証・管理をもとに優れた品質の医薬品を恒常的に生産出来る製造プロセスを構築することは医薬品の有効性、安全性を確保する上での重要な研究課題である。医薬品製造における科学的品質保証を達成するには、原薬特性の把握、最適な処方、要因分析に基づいた製造プロセス構築、規格設定における妥当性が不可欠である。これらの要点を踏まえた上で、医薬品製剤開発は機能性担保と製造性担保の両輪で動くべきものである。

しかし、あるべき姿と現実にはギャップがある。研究開発の機能性担保においては、“狭い範囲での成功”を選べば、不成功の根本原因を追求しないのが実態である。変更管理においては本来“狭い範囲”であるものを不完全な規格をもとに“狭い範囲”の外へ製造法を変更しようとする動きが少なからずある。これらの問題の原因として、評価技術が不十分であることがあげられる。医薬品規制国際調和会議（ICH）製剤開発ガイドライン作成においては、Design Space を十分確保することが品質保証のレベルアップになり、結果として行政手続きの効率化につながる事が議論された。この国際的な展開においても評価手法の一層の進歩が必要とされる。

この意識のもとに、本年度は医薬品原薬、固形製剤、半固形製剤、注射剤の製品設計段階及び実製造プロセスにおける評価に関する課題を現在の科学技術レベルを基準にし、スクリーニングを行なった。その結果に基づき現時点で最も有用性が高いと思われる以下の手法を選び、評価を開始した。

#### 1) 製造工程内での in-line 制御

1. 晶析時の結晶転移現象における高度分析技術を利用した製造工程管理手法の研究
2. 打錠およびカプセル充填の終点確認法の開発
3. 近赤外分光法による製剤顆粒中有効成分の定量とスペクトルに影響を与える要因についての研究

#### 2) 製剤設計開発

1. 眼軟膏の製剤開発及び製造工程管理手法の研究
2. 溶出制御薬物粒子コーティング操作及び薬物レイヤリング操作におけるリアルタイム粒子表面分析による溶出制御性能および薬物含量の予測

3. 多成分系非晶質医薬品製剤の開発への近赤外(NIR)の製剤設計への活用
- 3) 逸脱管理(不具合の原因調査)
  1. 製造移管に伴う溶出障害の解明
  2. 錠剤表面の分析法の検討
- 4) 近赤外分光法の医薬品設計・品質管理への利用の基礎的研究とその応用

## B. 研究方法

### 1) 製造工程内での in-line 制御

#### 1. 晶析時の結晶転移現象における高度分析技術を利用した製造工程管理手法の研究

医薬用原薬の結晶多形の制御は、品質に大きな影響を及ぼすため、晶析における結晶多形の析出及び転移現象に関して、従来の粉末X線やIRに替わる測定・管理手法を検討した。研究対象としては Taltirelin及び臭化チメピジウムを用い、適当な条件のスラリーを調整し、安定形を接種することによって溶媒媒介転移を開始させ、ラマン、近赤外、FBRM(Focused Beam Reflectance Measurement; 収束ビーム反射測定)を用い結晶転移をリアルタイムで測定した。

#### 2. 打錠およびカプセル充填の終点確認法の開発

打錠およびカプセル充填の終点は初期移管時のバリデーションに基づき錠剤含量均一性のバッチ内経時的変化から品質が保証できる時点で工程を終了するバリデーションに管理を行なっている。そこで、科学的根拠に基づいた終点確認法の技術確立について検討を行った。モデル薬物(打錠粒)として、主薬はイソプロピルアンチピリン、化合物Aを用い、乳糖、カルボキシメチルスターチナトリウム、ステアリン酸マグネシウムを混合したものを用いた。打錠終点を管理するために近赤外分光装置が適用可能であるかを検討するため、混合されたモデル薬物について静的に測定した。また、実際に装置中で測定を行い、動的系での検討も行った。

#### 3. 近赤外分光法による製剤顆粒中有効成分の定量に関する研究

医薬品製造の工程管理には、これまでサンプリング操作を介したオフライン測定が主流であったが、オフライン測定では抜き取った一部のサンプリングを用いて各工程の全体像を評価していることや、更にサンプリングから測定までタイムラグがあるため、工程の真の状態を捉えているとは言い難いため、近赤外分光法を用いて、工程稼働中の状態を直接かつリアルタイムに測定・管理することを検討した。開発品化合物A(イミダゾール環及びピリジン環を含むリン酸塩となった水和物)を用いて各種濃度における製錠顆粒末を調整し、HPLC及びNIRを用いて検量線を作成し、実際に未知試料の測定を拡散反射法を用いて行い、濃度範囲の異なる検量線を作成し、未知試料の定量を行い、HPLCによって得られた定量値との比較を行った。また、測定の際に日間変動を認められ、外的要因の影響が考えられたので、その要因の抽出とスペクトルに与える影響を調査した。

### 2) 製剤設計開発

#### 1. 眼軟膏の製剤開発及び製造工程管理手法の研究

非水性製剤の保存効力に影響を及ぼす要因として、接種菌の増殖に影響する含有水分に着目し、近赤外法で解明を行った。白色ワセリン、流動パラフィン、及び精製ラノリンを混合して眼軟膏用の基剤を調製し、滅菌を行い、水分を添加した。この基剤を用いてカールフィッシャー法及びNIR法で水分測定を行うとともに日本薬局方に準じて保存効力試験を行い、その相関について検討を行なった。

#### 2. 溶出制御薬物粒子コーティング操作及び薬物レイヤリング操作におけるリアルタイム粒子表面分析による溶出制御性能および薬物含量の予測

溶出制御のための薬物コーティング操作において、目的に応じた溶出制御性能を発揮するための被膜性能の評価は、溶出試験、HPLCによる定量、電子顕微鏡などで実施され、膨大な時間を要している。そこで、近赤外分析装置をコーティング工程中の粒子表面分析に応用し、リアルタイムでの溶出特性を予測することを検討した。また、In lineでの測定についての検討を行った。セルロース核粒子にエテンザミドをレイヤリングし、徐放性被膜をコーティングしたモデル顆粒を用い近赤外スペクトル測定と溶出試験を行いその関係について検討を行った。また、セルロース核粒子にアセトアミノフェン、テオフィリン、エテンザミドを順にレイヤリングし、近赤外光の到達深度を検

討した。

3. 凍結乾燥や溶融体の急速冷却により作られる非晶質固体は速い溶解や生体高分子の構造安定化など製剤の機能化に優れた特性を持つ。一方で非晶質固体は熱力学的に準安定形であり、結晶に比べ高い分子運動性を持つことから物理・化学変化が起こりやすく、その活用には合理的な製剤設計と適切な工程管理による安定性の確保が課題となっている。そこで凍結乾燥による非晶質固体の安定性確保に向けて、高度分析技術を活用した合理的かつ緻密な製剤設計と工程管理法の開発を目的とし、L-arginine をモデルとして凍結乾燥品の近赤外分析による物性と分子間相互作用の把握と制御について検討した。L-arginine 試料溶液を凍結乾燥し FT-IR 測定、近赤外測定を行い、構成成分の結晶性、運動性、分子間相互作用等の情報を得るとともに得られる情報の有用性について検討した。

### 3) 逸脱管理（不具合の原因調査）

#### 1. 製造移管に伴う溶出障害の解明

カプセル製剤を製造移管したところ、バリデーションの3ロットで製造したカプセルが溶出試験の規格の限度に近い値を示した。移管前のロットにおいて溶出性に問題は無く、製造移管先との大きな違いはローラーコンパクター工程の圧力(3vs.7kN)であった。この溶出遅延の障害を究明するため、溶出障害をおこしたカプセル製剤を画像解析による粒度分析、近赤外スペクトル、近赤外ケミカルイメージングの測定を行った。

#### 2. 錠剤表面の分析法の検討

製造条件による状態変化の精度よい評価方法の確立を目的として、ステッキングやキャッピングなどの打錠障害に焦点をあて、これらを予測するための方法を検討した。製造条件の異なるビタミンC錠剤をマクロでの近赤外等の測定、ミクロでのマッピング赤外測定や特性X線解析を行った。

### 4) 近赤外分光法の医薬品設計・品質管理への利用の基礎的研究とその応用

近赤外分光法は前処理無しに非破壊で迅速に分析が可能のため、医薬品の品質管理への適用が期待されているが、得られるデータは多数のデータが複雑に絡み合っているため、その解析方法が課題となっている。そこで、モデル製剤に対して近赤外スペクトルを測定し、実際にデータ処理を行い、測定方法や処理方法によるデータへの影響を検討した。

また、日本の医薬品分野ではほとんど実績のない近赤外イメージング装置の性能評価を行い、その導入を行った。

## C. 研究結果

### 1) 製造工程内での in-line 制御

1. Taltirelinの結晶転移をラマンを用いて追ったところ、懸濁状態ではスペクトルが平均化される傾向があるが、結晶形を識別可能であることがわかった。また $555\text{cm}^{-1}$ のピークを追跡することで結晶転移とみられるトレンドが得られることがわかった。臭化チメピジウムについても $578$ 、 $586\text{cm}^{-1}$ のピークを追うことにより確認できることが明らかとなった。近赤外の場合、固体では評価可能であったが懸濁状態の場合、水の吸収が大きく、測定する際の課題となった。FBRMではTaltirelinは評価可能であったが臭化チメピジウムでは結晶転移と連動する変動は見られなかったことから、結晶形の変化と粒子形の変化が連動している化合物については測定可能であることが明らかとなった。本研究より、ラマン、近赤外、FBRMによって、in及びon Lineで結晶転移現象が評価できることを見出し、新たな工程管理手法としての可能性を見出した。

2. 近赤外分光法によってインプット側である打錠粒の主薬含量推移を静的に測定して、終点決定への適用可能性について検討した結果、2種の主薬について、PLS解析により高い相関性のある検量線が作成可能であり、ローディングデータからその妥当性が検証され、検量線より含量予測が可能であり、混合物の主薬含量を測定できる可能性が示唆された。しかし、主薬以外の他の成分が同時に変化する場合は予測値と理論値がはずれ、課題を残した。また動的系で測定した場合は主薬以外の部分も追っており検討が必要と思われた。

3. 近赤外スペクトルを用いた顆粒製剤中の主薬の定量について、検量線の濃度範囲が定量値に与える影響を評価したところ濃度範囲が狭い方が良い結果を与えるが、今回検討した広い範囲でも精

度は劣るものの工程を管理する上では十分利用可能であると考えられた。また、定量に影響を及ぼす外的要因として温度、明るさ、充填量、容器のガラス厚などが影響を及ぼすことが明らかとなった。また積算回数、測定時間、バイアルの接地状態などの操作条件も変動要因として明らかとなり、測定環境や条件のわずかな違いが近赤外スペクトルに大きな影響を与えることを確認した。近赤外分光法を用いた工程管理の際には影響の大きい要因を排除することにより信頼度の高い検量線の作成が可能となることが示唆された。

## 2) 製剤設計開発

1. 水を少量添加した非水性眼軟膏基剤の近赤外スペクトルにおいて、水の-OHの結合音領域を解析することにより水分定量性を得ることが確認できた。また、眼軟膏原料に温度負荷して結合音領域に存在する複数ピークの強度変動を調べたところ、温度上昇に依存したことから、結合音領域のピークは存在状態の異なる水で加成され、本波数領域を解析することで自由水および結合水を識別分析できることが明らかとなった。また、現段階の保存効力試験の結果より、0.1-1.0%程度の水分量を工程管理できれば眼軟膏の保存効力試験を省略できる可能性が示唆された。以上のことより眼軟膏の製品開発及び工程管理の際の水分測定法としての近赤外分光法の有用性が明らかとなった。

2. 近赤外分析装置をコーティング工程中の粒子表面分析に応用するため、オフラインでの溶出特性の予測性に関して検討したところ、近赤外スペクトルからコーティング量が推定できることが明らかとなった。また、コーティング粒子の溶出速度定数とコーティング量との相関性を調べたところ高い相関性を示すことが明らかとなった。そしてコーティング及びレイヤリング操作を行った顆粒のスペクトル評価より近赤外光は 50  $\mu\text{m}$  程度の深さの情報を得られることが明らかとなった。これらのことより、徐放性コーティング操作及び薬物レイヤリング操作においてリアルタイムによる製品品質の予測が可能であることが推察された。また、In line での実測定を行ったが、流動層内部での直接測定では外的要因の多さから一定のスペクトルを得られることが困難であったため、サンプリング機構の導入によって近赤外分析用プローブを流動層造粒装置に設置することを考え試作を行った。

3. IR と近赤外スペクトルから  $\text{H}_3\text{PO}_4$  や  $\text{HCl}$  共存下の凍結乾燥により L-arginine のアミノ基またはグアニジル基の周辺環境が大きく変わることが示された。L-Arginine と酸を含む水溶液の緩速乾燥により生じる L-arginine phosphate monohydrate (LAP) 結晶ではリン酸イオンと二価の L-arginine が  $\text{H}\cdots\text{O}-\text{H}$  水素結合でカルボキシルの酸素と、 $\text{O}\cdots\text{H}-\text{N}$  結合でアミノ基またはグアニジル基の窒素と結合することが報告されており、アモルファス固体中においては同様な結合を持つ分子がランダムに分布し、水素結合ネットワークに影響を与え構成成分の分子運動性を低下させることが想定された。 $\text{H}_3\text{PO}_4$  は分子間相互作用への影響を介して L-arginine の乾燥固体中における非晶質構造を安定化することが明らかとなった。L-arginine は一般的に用いられる添加剤であり比較的低濃度で作用することから製剤設計上での自由度が高く、主薬となる物質の非晶質構造を直接的に安定化するとともに分子分散基剤の安定化を介して、難溶性薬品の可溶化や生体高分子製剤の保存安定性向上に向けた有効な選択肢となると考えられた。凍結水溶液の凍結乾燥固体の近赤外測定は非晶質状態の物性や分子間相互作用について短時間で有用な情報を与え、合理的な製剤設計に寄与するとともに、工程管理への活用が期待された。

## 3) 逸脱管理（不具合の原因調査）

1. 移管によるカプセル製剤の溶出遅延を究明するため、移管先において問題のなかったデモンストラーションロットと問題のあったバリデーションロットの近赤外スペクトルを比較したところ粒子サイズの違いによるものと思われるスペクトルの差違が見られた。そこで画像解析により、粒子サイズの検討を行ったところ、問題のなかったロットは粒子サイズが小さく、表面積が広がっていることが明らかとなった。顕微 NIR のケミカルイメージングを測定すると、移管先のロットではステアリン酸マグネシウムが小さな粒子となって広く分布していることが判明し、これが溶出遅延の原因と考えられた。

2. 近赤外スペクトルの測定より、錠剤密度とそれに関係した各種製剤物性を評価できることが明らかとなり、打錠障害を予測するための方法として応用できると考え、今後の検討の観点とした。またマッピングIR測定では課題は多いが、特性X線解析ではステアリン酸マグネシウムが特異的に

検出でき、また顕微IRなどから得られる情報を対照とすることにより有用な方法になりうることが示唆された。

#### 4) 近赤外分光法の医薬品設計・品質管理への利用の基礎的研究とその応用

測定法の原理にまで立ち返り評価すべき分析手法として、近赤外分光法、その応用である近赤外の顕微イメージング法をとりあげ、基礎的研究を行った。

エテンザミドを主薬とするモデル製剤を用い分解能、規格化処理による影響を、差スペクトル法による推定含有量を指標として比較検討したところ、測定時の波数分解能や規格化処理方法によるデータへの影響に大きな違いはなかった。波数分解能についてはスペクトルのピーク検出能に影響を与えることを確認したが、測定領域全体で処理する差スペクトル法では、測定時の分解能による定量性への影響は小さいことがわかった。しかし、親水性であるメチルセルロースなどは造粒中に水との相互作用による状態変化によるスペクトルの変化が起きている可能性があり、そのため定量性に影響を及ぼす可能性が示唆された。

近赤外分光法の応用である近赤外顕微イメージング法について、現在市販されている測定方法の異なる2機種（Spotlight）の近赤外イメージングシステムの評価を行った。Spotlightは測定には時間がかかるが解析能力に優れ、定量性が高いので研究所での分析向きであり、一方、Sapphireは定量性には欠けるが測定が早く、工程管理などの定性に優れている傾向があることが示唆され、その結果を踏まえてSpotlightを導入した。

応用例として、造粒時間の異なるモデル錠剤についてそれぞれ測定、解析したところ、造粒時間に依存して各成分が均一に混合されていくことを示すイメージングが得られた。これらのことより、混合均一性の評価に利用できることが示唆された。また、イメージングの解析結果は使用した各成分の割合と近似しており、含量の均一性の評価に使用できる可能性も示唆された。しかし、結合剤として使われたHPC-SLは、定量値がほとんど0であった。同じ現象が前述したメチルセルロースでも起こっていることを考えると、結合剤は溶解し、再固化する時点で状態が変化して、スペクトルが変化した可能性が考えられる。今後、結合剤については検討する必要があると思われる。

まだ実際に応用するにはいくつかの問題点があると考えられるが、固形製剤の状態を分子レベルで解析・特定し、視覚化するため、各成分の分布状態（含量・混合状態など）、粒子形、結晶形などが視覚的に判断可能となり、混合・含量均一性の評価や溶出挙動の予測などに応用できる可能性が報告されており、また、近赤外イメージングシステムを用いることにより、これまで原因不明であった設計や工程の不具合を解明できる可能性も明らかとなってきている。今後、医薬品製剤の設計、品質管理に近赤外の顕微イメージングシステムを応用するためには、分光学的原理やデータ解析を理解し、科学的根拠をあたえ、方法論を一般化していく必要があると考えられる。

#### D. 考察

医薬品設計に潜在的有用性を持つ高度分析技術がなぜ過去応用されなかったかは以下のような原因があるとおもわれる。行政の仕組みでは、規格設定・試験法設定（分析）を審査する部門と製造の管理の監視をする部門は日本、世界的にみても切り離されていることが多い。それに呼応するかのようになり、一般的に製薬企業内では分析・評価技術を担当する部署は主に規格・試験法の開発を行い、製品の機能設計を担当する部署と強い連携をとるべきであるが、実際には乖離しがちである。分析技術に熟知している研究者は製品設計に関与する機会が少ないという現状を生み出し、そのために分析技術と製品設計の融合が図られなかったことがある。そこで、本研究では産官の製剤技術者や分析技術者など幅広い分野の研究者が集まり、製造工程、品質管理からだけでなく、上流の製剤設計から手をつけ、どこに技術的障害・問題点があるのかを洗い出し、設計から製造まで一貫した品質管理を行えることを目標に、近赤外を用いた製品設計、近赤外、ラマンなどの技術を用いた工程管理、近赤外、X線を用いた逸脱管理について検討を行い、有用なデータが得られた。また、近赤外分光法は医薬品設計から品質管理まで一貫した品質管理を行える最も有効な品質管理手法として考えられ、基礎的な検討も行った。近赤外分光法は以前から、食品や化成品の品質管理に用いられており、基盤となる研究例が数多く報告されているのに対し、医薬品分野での研究はここ数年で注目されるようになってきたばかりであり、技術的な問題を抱えている。近赤外分光法は物質の物理状態を前処理なしで迅速・

非破壊に測定できる利点はあるが、一方で分光学的原理やデータ解析の複雑さからまだまだブラックボックスの分析技術であり、本研究でも定量的測定の場合には精度・真度、そして多変量解析をはじめとする解析法についての妥当性の検討が重要課題であると認識された。そのため近赤外分光法で理想的な製造プロセスが生まれようとしている一方、取得データの理解不足・短絡的使用、安易な技術の誤用がおこる危険性が認識された。この問題を解決し、医薬品の設計・品質管理手法に近赤外分光法を応用するためには、今後、その手法に更なる科学的根拠を与えていく必要があると考えられる。

現在の品質試験では製剤の問題を発見することには役立つが必ずしも製造プロセスについての理解を深める手段ではないため、今後、本研究において検討された分析技術を用いることにより、より信頼度の高い医薬品製剤設計、よりメカニズムを理解した、明確な製造工程管理が可能となり、高度な医薬品品質保証ができると考えられる。また、現在あまり根本的追及をせずに行われている製薬企業の開発過程に、より科学的なアプローチを行う文化が根づくことが期待できる。国際規制調和会議（ICH）で採択された製剤開発ガイドラインへのアプローチにも役立ち、コモンテクニカルドキュメントに基づく新薬申請への貢献としては、化学・製造・品質管理の提出資料が、より品質、機能へ直接関連したデータとなり、審査の効率化が図れるものと考えられる。結果として、社会的にはより望ましい品質設計をされ、製造管理をされた医薬品が流通することになる。また将来的にこれらの技術が一般化されていけば、従来からある重要医薬品の高品質で安定な供給に貢献できるものと思われる。

## E. 結論

### 1) 製造工程内での in-line 制御

晶析時の結晶転移現象においてラマン、近赤外、FBRMなどの分析技術を利用して製造工程管理できることが示唆された。また、近赤外分光法を用いて主成分の定量を行うことにより混合均一性や打錠およびカプセル充填の終点確認法の開発が可能になることが示唆された。

### 2) 製剤設計開発

近赤外分光法を用いることにより、眼軟膏、非晶質医薬品、徐放性製剤の設計開発及び工程管理に活用できる可能性が示唆された。

### 3) 逸脱管理（不具合の原因調査）

近赤外イメージングシステムやその他の顕微技術を用いることにより、製剤に関する種々の化学的情報を得られることが明らかとなり、製造移管に伴う溶出障害の原因を調査することができた。

### 4) 近赤外分光法の医薬品設計・品質管理への利用の基礎的研究とその応用

近赤外を用いる解析条件および解析法についての考察を行った。また近赤外イメージングシステムの基礎的情報について明らかにした。

## F. 研究発表

### 論文発表

固形製剤製造におけるプロセスバリデーションと高度分析評価技術の応用

平成 16 年度創薬等ヒューマンサイエンス総合研究推進事業 研究成果等普及事業 予稿集

檜山行雄 他 2005 年 2 月

### 学会発表

固形製剤製造におけるプロセスバリデーションと高度分析評価技術の応用

平成 16 年度創薬等ヒューマンサイエンス総合研究推進事業

檜山行雄 他

2005 年 2 月 東京

近赤外イメージングシステムを用いた製剤評価に関する研究

小出達夫、藤巻康人、坂本知昭、Fiona Clarke、檜山行雄

日本薬学会第 125 年会 2005 年 3 月（東京）

G. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得

特許出願番号 2004-326484

実用新案登録

その他