

平成18年度

政策創薬総合研究
重点研究報告書（I）

目 次

課題番号		
KH11001	バイオフィotonicsを利用した細胞組織障害を視る、測る、解析する技術の開発	川西 徹 …… 1
KH11002	成長制御機構の解明と成長障害治療法の開発	緒方 勤 …… 16
KH12072	変異を克服した画期的抗ウイルス薬の開発	野口博司 …… 21
KH21004	動脈硬化症と血栓症にかかわるスフィンゴシン1-リン酸 (S1P) 受容体 (S1P3) の拮抗薬の開発	望月直樹 …… 30
KH21005	遺伝子改変動物を用いた病態関連因子の解明と創薬への応用に関する研究	田上昭人 …… 40
KH21006	病態時の侵害情報伝達に関与するプリン受容体の機能解明	井上和秀 …… 100
KH21007	蛋白立体構造異常を原因とするコンフォメーション病に対する病態解明と創薬探索システムの確立	桃井 隆 …… 126
KH21008	高密度CGHアレイを用いた新規白血病・リンパ腫治療薬の標的分子の探索	小川誠司 …… 144
KH21009	脂質代謝・機能の解明とその抗微生物薬開発への応用	花田賢太郎 …… 154
KH21010	繊維芽細胞の放出するmacrophage活性化因子とJAG1蛋白の関連と臓器繊維化の機序解明	香坂隆夫 …… 168
KH21011	血管におけるレクチンを介する生体防御システムの解明と創薬への応用	若宮伸隆 …… 181
KH21012	コネキシン遺伝子の癌抑制機能の網羅的解析；癌予防および治療への応用	矢野友啓 …… 196
KH21013	免疫グロブリン大量静注療法的作用機序解明と新しい治療標的分子の探索	阿部 淳 …… 208
KH21014	受精および初期胚発生における糖鎖の役割解析とその応用に関する研究	藤本純一郎 …… 221
KH21015	細胞内エネルギー代謝制御分子の機能発現機構の解明と新規治療薬への応用	江崎 治 …… 235
KH21018	アルツハイマー病における新規創薬ターゲット検索のための、APP細胞内ドメインの機能解析	中山耕造 …… 247
KH21019	創薬への応用を目標としたB細胞の分化・増殖・細胞死の制御機構解明に関する研究	上出利光 …… 262
KH21021	エンドトキシン認識・刺激伝達機構の解明と医療への応用に関する研究	西島正弘 …… 286
KH21022	ウイルスRNA結合ペプチドを用いたC型肝炎治療薬の開発	鈴木哲朗 …… 300
KH21023	末梢血幹細胞の分化増殖機構の解明と創薬への応用に関する研究	葛西正孝 …… 310
KH21101	DNAマイクロアレイによる多発性硬化症の迅速診断法の樹立に関する研究	佐藤準一 …… 318

KH22073	機能性精神疾患のハイスループットSNPs解析と機能解析による創薬標的分子の解明	功刀 浩 …… 344
KH31024	超難溶性薬物の効率的製剤化に非晶質の特異性を活用する技術とその評価法の確立	吉岡澄江 …… 358
KH31025	生薬及び漢方処方of科学的品質保証に関する研究	合田幸広 …… 373
KH31026	食中毒細菌の新規迅速検査法の開発とその評価法に関する研究	工藤由起子 …… 390
KH31027	ハイスループット・ヒト型遺伝毒性試験系の構築	能美健彦 …… 402
KH31028	ヒト肝細胞で置換された肝臓を持つマウスの医薬品開発への利用ー非拘束マウスの胆汁採取分析技術の確立ー	吉里勝利 …… 417
KH31029	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	檜山行雄 …… 435
KH31030	患者個別化薬物治療のための遺伝子タイピング法及びメタボロミクス的手法の開発に関する研究	斎藤嘉朗 …… 449
KH31031	細胞医療に用いられる細胞組織利用医薬品の品質・安全性評価技術の開発	山口照英 …… 466
KH31032	医薬品等の有効性・安全性を保証するための分析・解析技術の評価と標準化に関する研究	林 讓 …… 481
KH31034	プロテオミクス及び構造生物学的アプローチ等を用いたバイオ医薬品の特性解析・品質評価技術の開発	川崎ナナ …… 494
KH31035	生物由来製品のウイルス安全性に関する基盤研究	内田恵理子 …… 509
KH31036	臨床薬理学的視点による薬効ゲノム情報活用のための基盤研究	東 純一 …… 525
KH32074	IT技術を用いた低コストかつ高品質な大規模臨床試験実施基盤の構築	永井洋士 …… 537
KH41037	抗フリーラジカル療法を目指した基盤研究と創薬への応用	綱脇祥子 …… 551
KH41038	ボツリヌス神経毒素有効成分を利用したジストニア・痙縮等の治療法の確立と筋萎縮性側索硬化症に対するdrug delivery systemの開発	梶 龍兒 …… 566
KH42075	熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬の輸入・保管・治療体制の開発研究	名和行文 …… 576

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のスクリーニングを行った。その結果に基づき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

東邦大学 薬学部 寺田勝英
国立医薬品食品衛生研究所 伊豆津 健一
国立医薬品食品衛生研究所 小出 達夫
アステラス製薬（株）製剤研究所 伊吹 リン太
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）CMC 開発研究所 片岡 隆博
田辺製薬（株）CMC 研究所 浮田 辰三
（株）パウレック 高嶋 武志
ファイザー（株）名古屋工場 播磨 武

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、平成 16 及び 17 年度に医薬品原薬、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い、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手法を選び、評価を行ってきた。本年度も引き続き以下の項目について検討を行った。

- 1) 製造工程内での in-line 制御
 1. 原薬プロセス研究への *in situ* Raman の適用
 2. 打錠工程における含量迅速測定法の開発
 3. 近赤外分光法を用いた製剤および包装品の識別性に関する研究
 4. 流動層粒子コーティング操作におけるリアルタイムでの皮膜含量の測定及び医薬品製造への適用可能性の検討
- 2) 製剤設計開発
 1. 近赤外分光法を用いた非水性眼科用製剤中の含有水分の解明と保存効力との関係について
 2. 近赤外分光法を用いた凍結乾燥製剤の評価
 3. 原薬の結晶形態（晶癖）と溶出特性に関する研究
 4. 近赤外分光法による顆粒製剤の物性評価
 5. 近赤外イメージングシステムを用いた造粒メカニズムの解析
- 3) 逸脱管理（不具合の原因調査）
 1. 固形製剤製造における障害要因分析への

新アプローチ

2. 錠剤のチッピングの原因究明

B. 研究方法

1) 製造工程内での in-line 制御

1. 原薬プロセス研究への *in situ* Raman の適用

原薬プロセスでは、有機溶媒の残留は適切に管理しなくてはならない重要な事項であるが、原薬乾燥は真空乾燥が一般的であるためサンプリングによる連続的なデータを取得し難いことから、一般的に内温や圧力などのパラメータによって乾燥条件が設定されている。そのため、残量溶媒量を外部から連続的に評価可能となれば、品質保証の信頼性向上や生産性向上に有益であると期待される。さらに、実用性の面からもガラス越し測定は、分析機器の整備への導入の障害も緩和されるだけでなく、ラボスケールでの乾燥条件の検討にも効果的な検討ツールになると考えられる。そこで、真空乾燥操作において、ラマン分光法を用い、ガラス越しで内部の乾燥状態のモニタリングを行い、*in-situ* 分析装置の利用範囲の拡大について検討した。

2. 打錠工程における含量迅速測定法の開発

打錠工程における品質保証レベルをさらに高めることを目的とし、近赤外分光装置を用いて、「打錠機ホッパー出口付近」および「打錠品」における主薬濃度の迅速測定法について検討を実施した。これまでに「インプット側」であるホッパー出口部分を模した実験系において輸送中の打錠粒における主薬 (IPA) 含量の測定を行った結果、主薬濃度が 10%程度であるモデルにおいて、一般的な打錠・カプセル充填機 (粉体移動速度が 0.5cm/sec 程度) への適用の可能性が確認された。従って本年度は、「アウトプット側」である打錠機排出部分のリアルタイム測定を目的として、近赤外分光法を用いて錠剤中の含量迅速測定法について検討した。また実生産への適用も視野に入れ、自社の既存製品を対象として検討を実施した。

3. 近赤外分光法を用いた製剤および包装品の識別性に関する研究

医薬品開発において 2 重盲検で実施される臨床試験の際、外観では判別できない実薬錠とプラセボ錠の識別について、簡便且つ迅速に全数検査が可能となる非破壊での分析法確立を目的として検討を実施した。まず近赤外分光法を用いて多変量解析 SIMCA 法による錠剤の判別モデ

ルを構築し、実際に錠剤を識別できるか評価した。また、測定時間を短くするために、スペクトルの積算回数を減らしても判別モデルが構築可能であるか検討した。さらには種々の機能を持ったコーティングや包装資材が、判別モデルに影響するかについても調査した。

4. 流動層粒子コーティング操作におけるリアルタイムでの皮膜含量の測定及び医薬品製造への適用可能性の検討

昨年度に、成分の情報を迅速・非破壊で得ることができる近赤外分析装置を応用したリアルタイムによるコーティング粒子の被膜量測定の可能性について報告した。この中でレイヤリング操作における層内水分の変動について近赤外分析装置にサンプリング機構を応用することで付着する薬物量を追跡できることを明らかにした。そして本年度はサンプリングプローブ測定機構の医薬品製造工程の品質管理への適用可能性について粒子の物理的な状態や被膜特性に着目することによりさらに踏み込んだ検討を行った。粒子の物理的な状態については核粒子径を変更し、細粒から顆粒までのコーティング粒子について検討した。また被膜については徐放性基剤だけでなく腸溶性基剤についても検討し、近赤外分析装置を用いた本機構による被膜量の測定可能性について考察した。また得られた検量線を徐放性コーティング操作中のリアルタイムによる分析結果に適用し、多変量解析によって被膜量だけでなく溶出制御性能の測定可能性についても考察した。

2) 製剤設計開発

1. 各種分析法を用いた眼軟膏中の含有水分の解明と保存効力との関係について

非水溶性製剤の保存効力試験の意義を検討するにあたっては、基剤中に含まれる水分量や水の存在状態と試験菌消長の関係を明らかにすることが重要と考えられる。前年度までの研究において、近赤外分光法を用いた静的測定条件下、非水性眼科用製剤で高粘性の特性を有する眼軟膏中の保存効力に影響する含有水分量や自由水量が非破壊に測定可能であることを明らかにした。そこで本年度は、眼軟膏の製造工程におけるリアルタイムな水分管理手法としての近赤外分光法の有用性を調べる目的で、実験的に作成した動的測定系にて水分の定量可能性を検討した。また、粘性が低く流動性が高い油性基剤として流動パラフィンを比較製剤に用い、保存効力に影響する含有水分の特性情報を収集す

るとともに、近赤外分光法を用いた動的測定条件にて保存効力との関係を明確にできるか評価し、前年度までの知見と併せて眼軟膏の製剤開発および製造工程における水分のリアルタイムな計測法としての有用性を考察した。

2. 近赤外分光法を用いた凍結乾燥製剤の評価

近赤外分光法による非破壊測定は、試料分取が必要な従来の分析法で吸湿等の影響を受けやすい非晶質固体の物性評価に特に有用であり、水分定量や結晶性評価への応用例が報告されている。近赤外領域のスペクトルは物質の化学構造とともに分子間相互作用など様々な情報を含むことから、製剤品質に影響を与えるより多くの因子の把握が期待される一方で、活用に向けてはデータ変動要因の把握や解析法開発など課題も多い。本研究では製剤設計と工程での品質管理への応用を目的に、近赤外分光法を用いた非晶質固体のガラス転移と分子間相互作用の関係、凍結乾燥固体の結晶性、および乾燥過程の巨視的な構造崩壊現象（コラプス）評価の可能性について検討した。

3. 原薬の結晶形態（晶癖）と溶出特性に関する研究

晶癖の異なる結晶は結晶全体の物理化学的性質も異なることが予想されるが、これまでの晶析プロセスのモニタリング方法では、物質、結晶形、粒子径を評価している場合が多く、溶解速度に及ぼす結晶形態などの物理化学的性質の影響についての報告は十分になされているとはいえない。そこで晶析モニタリングのための基礎検討のために、XRD, 粒子形状の直接観察などの適応性について検討した。さらに、製剤の溶出性の頑健性評価のための基礎検討として、溶出メカニズムと物理化学的要因の関係について検討した。晶癖の異なる結晶の存在が報告されている医薬品のひとつであるフェニトインは水に対し難溶性で、溶解速度が吸収に大きく依存することが知られている。フェニトインは結晶多形が報告されておらず、晶析条件の違いで異なる晶癖の結晶が精製される。そこで晶癖の異なるフェニトイン結晶を調製し、溶解速度と結晶形態との関連性についての検討を行い、さらに、結晶形態の評価方法について検討した。

4. 近赤外分光法による顆粒製剤の物性評価

最近では分析技術の進展により、各種パラメータを観測する手法として多くの迅速測定法が開発されつつある。中でも近赤外分光法は複数要因を迅速・同時に測定できる利点から、複

雑な要因群の相関を伴う製造工程の管理には非常に適した手法であると言え、近赤外分光法によって造粒顆粒のモニタリングに関する研究成果も報告されている。そうした研究成果を基礎として、造粒条件によって製剤特性が大きく変わる湿式造粒法に着目し、造粒条件による顆粒の物理的特性の変化を分析し、それに伴う近赤外スペクトルの変化を検討した。造粒方法としては、造粒条件の制御が比較的容易な高速攪拌造粒に限定し、顆粒の物理的な状態や各種物性値について近赤外スペクトルの経時的変化との相関を調べるとともに、造粒工程の新たなモニタリング手法への応用についても検討を行った。

5. 近赤外イメージングシステムを用いた造粒メカニズムの解析

日本では欧米と比較し一般的には製造時に直打より造粒が選択されることが多い。そのために造粒工程を理解し、品質を左右する要因を把握し、より信頼度の高い工程管理を行うことが重要な課題であると考えられる。近赤外分光法を利用した顕微イメージングシステムは、不均一固体である固形製剤の状態を分子レベルで解析・視覚化するため、これまで原因不明であった設計や工程の不具合など従来の分析技術では解析困難であった品質を左右する重要な因子を解明できる可能性がある。そこで昨年より引き続き高速攪拌造粒のモデル実験を行い、近赤外イメージングシステムを用いて造粒工程の分析を行った。

3) 逸脱管理（不具合の原因調査）

1. 固形製剤製造における障害要因分析への新アプローチ

固形製剤の製造において、製造機器やスケールの変更による顆粒や錠剤の状態変化は、物性データを総合的に評価して経験則から原因を推測することが多く、分析機器を利用してトラブル要因の分析を行った例は少ない。また、錠剤の崩壊遅延や溶出遅延などの経時変化は、錠剤内部の主薬の偏析が原因でおこる場合もあると考えられているが、実際に主薬の偏析を評価することは困難であり、分析機器を用いて直接的評価した報告例も少ない。そこで昨年度までに実施してきた打錠障害（スティッキング）及び主薬の偏析（マイグレーション）に焦点を当て、近赤外イメージングなどの二次元分析や LIBS (Laser-Induced Breakdown Spectroscopy) の三次元分析を用いて、製造工程で簡便なトラブル評価を行う方法、または工程管理する方法の

検討を行った。

2. 錠剤のチッピングの原因究明

固形錠剤に発生したチッピングの原因解明の手段として、良品と不良品の差を、固形製剤の物理的及び化学的な情報が得られる近赤外の拡散反射測定によるスペクトル、微粒子の測定に有効な画像解析による乾式の粒度分布、近赤外光を用いる顕微の近赤外ケミカルイメージングを用いて解析評価した。研究の対象となる 50 mg 錠剤の固形製剤は、製造移管された直後に製造した 15 ロットにチッピングが発生しなかった。しかし、その後の錠剤ロットにおいてチッピングが発生するようになった。また、錠剤チッピングは、コーティング工程より前の打錠工程から発生しており、磨耗した杵臼を使用すると発生するということが判明していた。

C. 研究結果

1) 製造工程内での in-line 制御

1. 原薬プロセス研究への *in situ* Raman の適用

Raman の *in-situ* 測定を検討し、以下の結果を得た。

- ・乾燥工程の *at-line* 測定が可能であった。*at-line* での Raman 測定は、従来の GC による乾燥モニタリングと比較すると、非破壊、短時間測定であり、乾燥現象をモニタリングする有用な手法である。
- ・トルエンと臭化チメピジウムの特徴的なピークを追跡することによってガラス越しで *in-line* データを自動測定可能であった。乾燥現象のクリティカルパラメーターの解析に有用である。
- ・上記の手法は、化合物に依存する面もあるが、残留溶媒だけでなく、乾燥工程での結晶転移や非晶質化等の調査にも活用できると思われる。
- ・ガラス越し測定の可能性を検証できたため、設備への導入が容易となり、実用化への可能性が示唆された。

以上、Raman の *in line* 測定は、乾燥終了を確認するインプロセス管理をはじめ、スケールアップ時や設備変更時のなどの品質を保証する手段となると共に、乾燥工程を理解するための要因検討のツールとして有用であることを示すことができた。また、ガラス越しで *in-line* データを取得可能であることから、特に、真空、高温、低温、危険性が高いなどのサンプリングが困難な操作の理解や制御に有用であり、新た

なプロセス管理手法として発展することが期待される。

2. 打錠工程における含量迅速測定法の開発

打錠機排出部分のリアルタイム測定を目的として、近赤外を用いて錠剤中の含量迅速測定法について実生産への適用も視野に入れ、検討を実施した結果、精度よい検量線モデルを作成することができ、実生産品においても予測可能であったため、実生産への応用が可能であることが示唆された。そして昨年度検討した「インプット側」のホッパー出口付近でのモニタリングと本年度検討した「アウトプット側」の錠剤のモニタリングを組み合わせるにより、打錠プロセス全体をより高い品質レベルで管理・保証することが可能であることが示唆された。

3. 近赤外分光法を用いた製剤および包装品の識別性に関する研究

多変量解析 SIMCA 法を用いて錠剤の近赤外スペクトルから判別モデルを構築し、外観からは区別できない実薬錠とプラセボ錠の識別について検討したところ主薬濃度が低い錠剤でも識別可能な判別モデルを構築することができた。また、判別モデルを利用することで、処方や主薬が異なる錠剤が混入した場合でも、それらを見分けることが可能であった。さらにはコーティングされた錠剤や包装された錠剤についても、近赤外スペクトルから判別モデルを構築することが可能であり、包装現場において利用できる簡便且つ迅速な分析法の構築が可能であることが示唆された。

4. 流動層粒子コーティング操作におけるリアルタイムでの皮膜含量の測定及び医薬品製造への適用可能性の検討

サンプリング機構による近赤外分析測定によってコーティング操作中に安定した近赤外分析測定が可能であった。2 種類のコーティング基剤（徐放性コーティング・腸溶性コーティング）について近赤外測定において得られる吸収波数を解析に用いることで被膜の定量化の可能性が示された。溶出制御性能についてはコーティング量すなわち被膜厚みとの間に相関があることは推測される。近赤外分析測定で得られた結果から溶出制御性能を解析するには、被膜波数を直接的に定量化したものを関係付けるよりもむしろ結晶セルロース（賦形剤核粒子）への近赤外光の吸収光との間に良好な関係が確認されたことから、溶出制御性能は被膜厚みと経時的に変化するコーティング被膜の緻密性についても

相関があることを示したものと考えられる。コーティング粒子径については100~700 μm までの幅広い粒子径に対して適用されることがわかった。ただし小粒子径については測定部への付着性が大きくなることから付着除去を目的としたプローブ材質やエアパージ方式をより考慮すべき必要があると考えられる。尚、今回予測にて得られた被膜量、溶出制御性能に関する測定精度については今後の課題である。近赤外分析装置の設置方法については流動層装置の安全対策上の観点からガラス窓越しなどによる非接触による測定が望ましいが、これまでの検討から、粒子が密に存在し粒子表面情報が得られる部位での測定、粒子が測定毎に入れ替わる部位での測定、測定部位に付着防止を目的とした付着防止機構の設置などによって非接触による測定についても十分に可能であると考えられた。

2) 製剤設計開発

1. 各種分析法を用いた眼軟膏中の含有水分の解明と保存効力との関係について

使用実績の高い原料で調製される眼軟膏基剤である白色ワセリン配合基剤は、少なくとも1%程度の水分量を管理できれば、保存効力に不適合がない品質確保が可能なが推測された。一方で、油性基剤として高流動性の特性を有する流動パラフィン基剤では、1%の水分が添加されたものでも保存効力が不適合であった。非水性基剤であっても高濃度の水分を含有した場合は、基剤の粘性や流動性の差異に起因して水の偏析や水と基剤との相互作用に由来する自由水量や菌の分布の差異などが要因となって、接種菌の生育環境に相違が生じ、保存効力に影響したことが推測された。また、近赤外分光法を用いて水の-OH基の結合音領域を解析することにより、流動パラフィン基剤中の水分が動的測定系で定量可能であった。その際、流動性が高い製剤特性上、高濃度の水分を含有すると水が不均質に存在する場合は懸念されることから、測定時に均質条件となるよう回転数を適切に設定するなど測定系設定に留意することが重要と考えられた。一方、使用実績が高い原料で調製した眼軟膏基剤中の水分は、易製造性を得るために製造工程で設定される加温や攪拌条件をシミュレートした測定系においても、水の偏析を認めずに良好に定量可能であることがわかった。その際、製剤特性上、高濃度の水を配合した高温条件にてより水の偏析や濁度惹起が懸念される抱水能の低い白色ワセリン配合眼軟

膏においても、自重に対して2倍の抱水能を有することで知られる抱水能の高い精製ラノリン基剤と同等の水分定量性が得られることがわかった。以上のことより、眼軟膏などの非水性眼科用製剤中の保存効力に影響する含有水分を、製造工程で非破壊かつリアルタイムに定量あるいは検出する水分管理手法としての近赤外分光法の有用性が推測された。

2. 近赤外分光法を用いた凍結乾燥製剤の評価

凍結乾燥医薬品の製剤設計と工程管理への活用を目的として、近赤外分光法を用いた固体の物性評価について検討した。糖アルコール類を主とする多成分系非晶質固体の近赤外スペクトルは結晶と異なるブロードなバンドを示し、分子間水素結合したOH基とされるバンドの強度は昇温とともに低下し、-OH基の水素結合は分子内の移行または消失した。この変化は各試料のガラス転移温度以上で顕著となり液体と同様な温度依存性を示す事が明らかとなった。また、拡散反射法による非破壊測定が凍結乾燥固体の成分結晶性や結晶多形評価、およびコラプスの判別に有効なことを明らかにした。

3. 原薬の結晶形態(晶癖)と溶出特性に関する研究

フェニトイン結晶の(002)面は、他の面と比較すると溶出の活性化エネルギー、結晶面の結合エネルギーが低く溶出しやすい。フェニトイン結晶のように晶析条件により結晶形態の異なる医薬品においては、溶出性の高い結晶面の結晶全体に占める割合を知ることにより、結晶全体の溶出速度変動因子を制御可能となることが示唆された。また、結晶形態の粉末X線回折測定による分析手法を検討した結果、平行ビームX線を用い、試料をキャピラリーに充填し回転させて測定する方法が、最も高い再現性を示すことが明らかとなった。本評価法の変動係数は、溶出試験の変動係数に比べ有意に低い方法であり、実際に選択配向を起こしやすい試料への適応が可能と考えられた。本研究結果はフェニトインのみでの結果であり、今後他の医薬品についても同様の検討が必要と思われる。今後、更なるデータの蓄積を行い、溶出メカニズムの解明、確認が進むことにより、医薬品製剤の溶出プロファイルの科学的制御が可能になると思われる。また、本検討結果は、溶出プロファイルの頑健性を評価する場合のモデル系としての利用も考えられた。

4. 近赤外分光法による顆粒製剤の物性評価

モデル顆粒の代表的な各種物性値の測定結果から、造粒の進行に伴う顆粒の物理的特性の経時的な変化を考察することができた。その結果を踏まえて、近赤外スペクトルとの相関性を調べたところ、顆粒の物性値の変化を近赤外スペクトルで観測できることがわかった。特に造粒の進行に伴う水の状態の経時的変化を、近赤外分光法によって観測できることがわかった。これは、造粒時の積算消費電力による溶出性の制御などに比べ、顆粒の状態の変化をより直接的に観測しており、目的の製剤特性に直結した工程管理を実現できると考えられた。また、スペクトル全体について主成分分析を行ったが、一部では波数依存的な変化も見られており、適切な波数領域を選択することや適切なスペクトル前処理の必要性も指摘された。さらに、主成分分析をはじめとする多変量解析は、膨大なデータを扱う際の傾向分析には有効な手法だが、逆に傾向から少しでも外れる特異データを画一的に処理してしまう危険性もあり、本実験で得られたような他分析法による結果と併せて慎重に適用していくことが必要だと考えられた。

5. 近赤外イメージングシステムを用いた造粒メカニズムの解析

顆粒の成長する過程として、混合した後、水を加えることにより親和性の高い成分同士、例えばエテンザミドとコーンスターチ、また乳糖がそれぞれ凝集して粒子を作り、そして乳糖の凝集体が造粒中に何らかの形で顆粒の成形及び圧密化に貢献しているということが考えられた。このような現象が溶出性や、均一性、定量などの品質管理に影響している可能性が考えられ、その関連を明らかにするため今後さらなる検討が必要と考えられた。本研究においては、近赤外イメージングシステムを用いて主薬のエテンザミドとコーンスターチ、乳糖の造粒における動向が実際に確認でき、造粒のメカニズムを考察できる結果となったことは非常に興味深く、近赤外イメージングシステムは医薬品品質評価を行う面で非常に優れたツールであることが示唆された。

3) 逸脱管理（不具合の原因調査）

1. 固形製剤製造における障害要因分析への新アプローチ

スティッキングやマイグレーションなどの製造障害に焦点を当て、これらを予測するための Methodology の開発として、まず各種分析技術を用いた錠剤表面の分析を行った。特性 X 線マッピングや赤外イメージング、近赤外イメージ

ングなど、どの分析法においても錠剤表面および錠剤断面の評価が可能であった。中でも特に利便性の高いと考えられた近赤外イメージング分析では、精度良く主薬や賦形剤の分散状態を評価しようとする場合には、必ず標準品と比較するなどの測定上のノウハウを検討する必要があったが、近赤外イメージング分析を用いることにより、これまで判らなかつた打錠障害の原因を究明することが可能である事が示唆された。しかし、近赤外イメージングで得られた画像は、閾値の変更などにより画像の印象が異なったり、錠剤断面を評価しようとする際には、切断面の影響を受けたりという欠点が考えられた。また、特性 X 線マッピングや赤外イメージングでは測定に長時間を要するという欠点があった。そのため、新規分析機器である LIBS を用いて評価を行った。LIBS は、部分的な破壊試験となるが、サンプルの前処理の必要がなく、測定時間も短い。また、三次元データを得ることができるので、この技術を応用することで、工程内の迅速なトラブル対応や工程改善の簡便な指標とすることが出来る可能性が示唆された。

2. 錠剤のチッピングの原因究明

近赤外スペクトル、粒度分布、近赤外ケミカルイメージングを利用して、固形製剤にチッピングが発生した不良品と良品の差から原因解明を行った結果、チッピングが発生した不良品と良品において、近赤外二次微分スペクトルの主成分分析から打錠圧の違いが存在することが判り、近赤外ケミカルイメージングの解析から不良品が弾力性のある原薬の大きい粒子を錠剤のコアに内包することも判った。また、磨耗した杵臼を使用するとチッピングが発生するという事も判明した。これらの結果から、錠剤のチッピングは磨耗した杵臼を使用したために打錠圧に不均一が生じて、硬度が低い部分がカプレットの周辺に発生し、その部分に相当する領域においてチッピングが発生したと考えられる。

D. 考察

本研究は平成 16 年度より開始されており、16 年度は評価法のスクリーニングを行い、技術的な基礎検討を、17 年度は各手法につき詳細な検討を行ってきた。さらに本年度は実用化に向けた検討も行われた。本研究は、製剤設計開発、製造工程内 in line 制御、逸脱管理の項目に分類され、研究範囲は多岐にわたっているが、設計、開発、製造、そして製品品質管理

は基本的には一連の流れであり、近年注目されている ICH Q8 で提唱された“Quality by design”の概念である、製造プロセスを目的の品質の製品が製造されるように設計・コントロールし、「品質を製品中に造り込む」という考え方に基いて行われている。また同じく ICH Q8 中で提案されている“Design Space”を作り出すには、品質を左右する重要因子を把握できる分析評価技術や各種パラメータを製造中に適切にコントロールできる手法の開発が必要となっており、本研究で取り上げた手法が ICH Q8 の目指す高度な品質管理を可能にする分析技術として考えられる。中でも迅速で非破壊測定が可能な近赤外やラマン分光技術は、リアルタイム測定が可能で製造を適切にコントロールできる技術として有望であり、本研究中においても原薬製造やコーティング、打錠工程などへの実用化への目処がついてきたと考えられる。また分光法等を応用した顕微技術は、不均一固体である固形製剤の状態を分子レベルで解析・視覚化するため、これまで原因不明であった設計や工程の不具合など従来の分析技術では解析困難であった事例が解明できる新しい技術として有効性が証明された。また原薬の結晶形態や製剤中の含有水分の検討等の研究は、現在の品質管理に関わる課題であり有用な基礎データが提供されている。

本研究については成果を挙げるだけでなく、さらに成果を一般化し普及させることも目標であるため、今年度は1月に研究成果等普及啓発事業として一般への成果発表会を東京で行った。本研究の成果が普及することにより、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、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。また 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。

E. 結論

1) 製造工程内での in-line 制御

原薬の乾燥工程においてラマン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打錠工程における含

量迅速測定、コーティングのリアルタイム測定、試験時の迅速判別などの可能性も示唆された。

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、非晶質医薬品や固形製剤の設計開発及び工程管理に適用できる可能性が示唆された。また、フェニトインの結晶形態と溶出性について明らかとした。

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、固形製剤に関する種々の化学的情報を得られ、不具合の原因調査に有用なことが明らかとなった。

F. 研究発表

論文発表

1) 伊豆津健一

アモルファス固体の特性を活用した医薬品とその評価

冷凍 81, 36-39 (2006)

2) Kobayashi, R., Fujimaki, Y., Ukita, T., Hiyama, Y.

Monitoring of Solvent-Mediated Polymorphic Transitions Using in Situ Analysis Tools

Y. Org. Process Res. Dev. (Technical Note); 2006; 10(6); 1219-1226

3) 近赤外イメージングシステムを用いた医薬品評価技術に関する基礎的検討

小出達夫、檜山行雄

Pharm Tech Japan Vol.22(11) (2006) 2043-2049

学会発表

1) Y. Fujimaki, T. Koide, T. Sakamoto, Y. Hiyama

Correlation between dissolution characteristics and near infrared spectra in granulated powder.

Sep 29-Nov 2, San Antonio, TX, USA

2) 藤巻康人、檜山行雄

近赤外分光法による顆粒製剤の物性評価

平成 18 年度ヒューマンサイエンス政策創薬総合研究事業 研究成果等普及啓発事業 2007 年 1 月 (東京)

3) 酒巻晃夫、吉橋泰生、米持悦生、寺田勝英

晶癖の異なるフェニトインの粉末 X 線回折測定による溶出速度の予測

第 23 回製剤と粒子設計シンポジウム 2006 年

- 10月(広島)
- 4) 米持悦生、寺田勝英
原薬の結晶形態(晶癖)と溶出特性に関する研究
平成18年度ヒューマンサイエンス政策創薬総合研究事業 研究成果等普及啓発事業 2007年1月(東京)
- 5) 伊豆津健一、四方田千佳子、檜山行雄、青柳伸男、
第52回低温生物工学会大会(2006.5)
- 6) K Izutsu, C. Yomota, Y. Hiyama, N. Aoyagi,
Japan-Korea Joint Symposium on Near Infrared Spectroscopy (2006.6)
- 7) K. Izutsu, C. Yomota, Y. Hiyama, N. Aoyagi,
Amorph 2006: Molecular Basis Stability in Pharmaceutical and Food Glasses (2006.7)
- 8) S. Kadoya, K. Izutsu, C. Yomota, T. Kawanishi, Y. Yoshihashi, E. Yonemochi, K. Terada,
Freeze-drying of Pharmaceuticals and Biologicals (2006.10)
- 9) K. Izutsu,
Freeze-drying of Pharmaceuticals and Biologicals (2006.10)
- 10) 角谷沙織、伊豆津健一、四方田千佳子、川西徹、吉橋泰生、米持悦生、寺田勝英、
粉体工学会第23回製剤と粒子設計シンポジウム(2006.10)
- 11) 伊豆津健一、藤巻康人、檜山行雄
近赤外分光法を用いた凍結乾燥製剤の評価
平成18年度ヒューマンサイエンス政策創薬総合研究事業 研究成果等普及啓発事業 2007年1月(東京)
- 12) K. Izutsu, C. Yomota, Y. Hiyama, T. Kawanishi,
WCBP 2007: 11th Symposium on the Interface of Regulatory and Analytical Sciences for Biotechnology Health Products (2007.01)
- 13) 小出 達夫、藤巻康人、長門琢也、加納良幸、夏山晋、檜山行雄
近赤外イメージングシステムを用いた医薬品設計及び品質評価に関する基礎的検討
第4回 新製剤技術とエンジニアリングを考える会 2006年7月(東京)
- 14) T. Koide, Y. Fujimaki, T. Nagato, Y. Kanou, S. Natsuyama, Y. Hiyama
Analysis of granulation mechanisms using NIR (Near Infrared Rays) imaging system
2006 AAPS Annual meeting and Exposition 2006.10-11 San Antonio (TX USA)
- 15) 小出達夫、藤巻康人、檜山行雄
近赤外イメージングシステムを用いた造粒メカニズムの解析
平成18年度ヒューマンサイエンス政策創薬総合研究事業 研究成果等普及啓発事業 2007年1月(東京)
- 16) 小出達夫、藤巻康人、長門琢也、加納良幸、夏山晋、檜山行雄
近赤外イメージングシステムを用いた造粒工程の分析
日本薬学会第127年会 2007年3月(富山)
- 17) 百瀬亘、田尻智計、山根育郎、谷正樹、近藤仙巳、上田聡、梶山篤司、伊吹リン太、服部宗孝
打錠工程における含量迅速測定法の開発
平成18年度ヒューマンサイエンス政策創薬総合研究事業 研究成果等普及啓発事業 2007年1月(東京)
- 18) 横山誠、諸島健二、鈴木淳介、酒井未弥子、岩本清、金子彰治
固形製剤製造における障害要因分析への新アプローチ
平成18年度ヒューマンサイエンス政策創薬総合研究事業 研究成果等普及啓発事業 2007年1月(東京)
- 19) M. Yokoyama,
Evaluation of Laser-Induced Breakdown Spectroscopy for the monitoring of solid oral dosage forms in Manufacturing
IFPAC2007, January 28-31, 2007, Baltimore, MD, U.S.A
- 20) 塩谷和史、田坂文孝、森島健司
近赤外分光法を用いた非水性眼科用製剤中の含有水分の解明と保存効力との関係について
平成18年度ヒューマンサイエンス政策創薬総合研究事業 研究成果等普及啓発事業 2007年1月(東京)
- 21) 中村晃敏、大槻かおり、河村真理、片岡隆博
近赤外分光法を用いた製剤および包装品の識別性に関する研究
平成18年度ヒューマンサイエンス政策創薬総合研究事業 研究成果等普及啓発事業 2007年1月(東京)
- 22) 小林亮

プロセス化学への PAT の適用

プロセス化学会 2006 年サマーシンポジウム(平成 18 年 7 月)

23) 小林亮

晶析検討への In-situ 分析技術の適用

化学工学会徳島大会(平成 18 年 10 月)

24) 小林亮

原薬プロセスへの PAT の応用

化学工学会 GMP・バリデーション関連の見学講演会-PAT と GMP-(平成 19 年 1 月)

25) 小林亮、浮田辰三

原薬プロセス研究への *in situ* Raman の適用

平成 18 年度ヒューマンサイエンス政策創薬総合研究事業 研究成果等普及啓発事業 2007 年 1 月 (東京)

26) 長門琢也、松井航、徳山大地、夏山晋、藤巻康人

流動層粒子コーティング操作におけるリアルタイムでの皮膜含量の測定及び医薬品製造への適用可能性の検討

平成 18 年度ヒューマンサイエンス政策創薬総合研究事業 研究成果等普及啓発事業 2007 年 1 月 (東京)

27) 本田昌徳、播磨武、Melissa baker、Martin Warman、Linsey Stewart、Fiona Clake、Steve Hammond

微生物と固形製剤の分析技術評価

平成 18 年度ヒューマンサイエンス政策創薬総合研究事業 研究成果等普及啓発事業 2007 年 1 月 (東京)

G. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得

実用新案登録

その他

なし

平成18年度
政策創薬総合研究
重点研究報告書(Ⅰ)

平成19年7月31日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団
〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号
共同ビル(小伝馬町駅前)4F
電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

印刷 株式会社 ソーラン社