

## 第5条 地方自治体からの依頼

監麻課は、地方自治体が収去等した検体であつて、**地方自治体での試験検査の実施が困難かつ行政措置の実施のために重要な試験検査を行う必要があると認める場合は、地方自治体からの依頼を受けて、国衛研と協議の上、前2条の規定に準じ、国衛研にその試験検査の実施を依頼することができる。**

## H25年度の状況

- \* 自己点検 (H25は薬品部)
- \* マネジメントレビュー
- \* 機器の整備 (機器の**定期校正**)
- \* 教育訓練 (全所への説明会等)
- \* **PIC/Sオンサイト査察への対応** (9月上旬)
- \* 文書の整備 (**手順書の改訂**、**記録の整備**)
- \* 定期査察 (認定者:**監麻課**、PMDA)

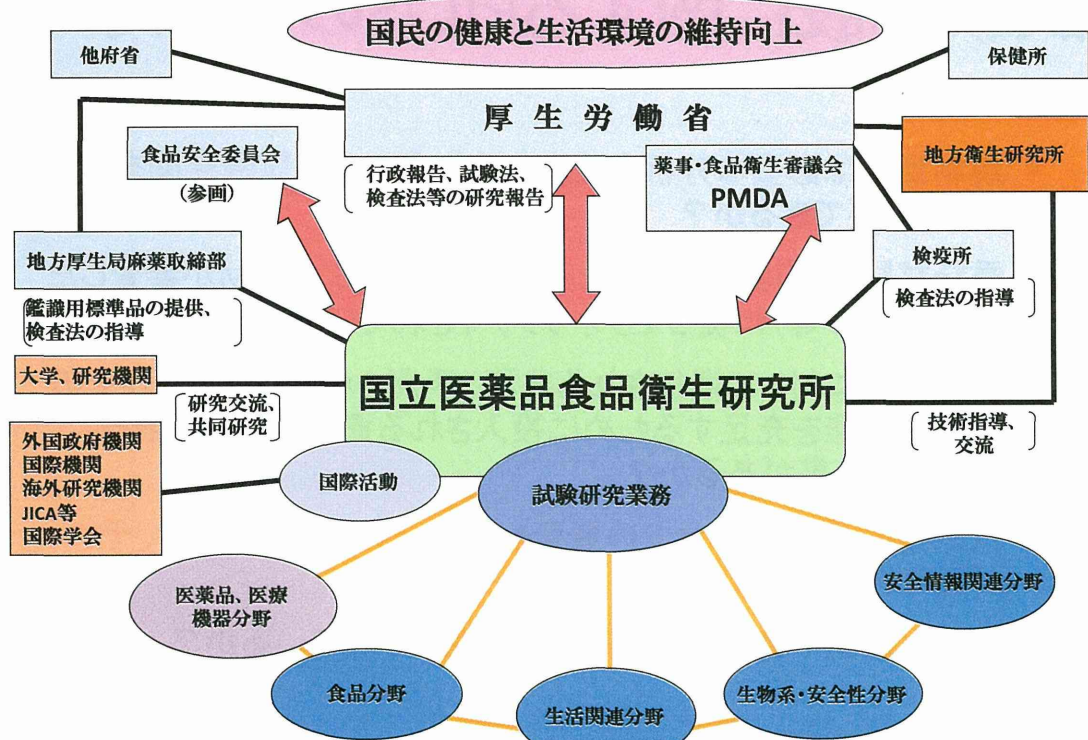
# 試験施設に関するPIC/Sの要求事項

- \* 規制当局は必要な分析を実施する**能力のある試験機関**を利用することができるか？
- \* 委託試験機関は認定された基準(ISO 17025, EDQMが審査したネットワーク等)に従ってクオリファイされているか？
- \* 試験機関に対して期待される業務、予測される結果、及びその機関の機能を充足するために投入される資源について詳細に記載した**文書**があるか？
- \* **試験機関の業務の全ての要素をカバーする手順があり、それが遵守されているか？**
- \* 全ての製品不合格は**文書化**され、究明されているか？

## ISO/IEC 17025 (JIS Q 17025) 「試験所及び校正機関の能力に関する一般要求事項」

- \* 試験所・校正機関はその請け負った試験/校正活動の種類、範囲及び数量を含むその活動範囲に適した**品質システム**を確立、実施及び維持しなくてはならない。 → **品質マニュアルと手順書等**
- \* 試験所・校正機関又は検査機関の上級管理者に「継続して適切かつ有効であることを確保するため及び必要な変更又は改善を取り入れるために、その機関の品質システム及び試験、校正又は検査活動の**見直しを実施**すること。」 → **マネジメントレビュー**
- \* もし試験所・校正機関が第三者機関であると承認されることを望む場合には、公正であること並びにその機関及び機関の要員が技術的判断に影響し得る不当な商業的、財務的又はその他の**圧力を受けないこと**を**実証**できることが望ましい。 → **利益相反**

## 国立医薬品食品衛生研究所の研究業務とその役割



第50回全国衛生化学技術協議会

23

13/11/8

# 品質マニュアル - コミットメントと品質方針

## 5. 国立医薬品食品衛生研究所長の責任

### 5.1 国立医薬品食品衛生研究所長のコミットメント

「国立医薬品食品衛生研究所長は、公的試験検査の適切な実施のために、本品質マニュアルの定めに基づいた品質管理監督システムを構築および実施し、その有効性が継続的に改善されていることを確認するとともに、組織全体に周知することを徹底する。」

### 5.2 国立医薬品食品衛生研究所の品質方針

「国立医薬品食品衛生研究所は、国民の健康と生活環境の維持・向上を目的に、医薬品や食品その他生活関連物質の品質、安全性および有効性を正しく評価するための試験・研究や調査を実施し、その成果を速やかに国民生活に還元する」

## 2. 定義

(GMP調査要領 別添2 公的試験検査機関の要件)

- 一 公的認定試験検査機関とは、GMP調査権者から医薬品等の試験検査を受託する機関として、国(PMDAを含む。以下同じ。)又は都道府県が本規程に基づいて認定した機関をいう。  
収去 立入検査
- 二 試験に供される医薬品等(以下「検体等」という。以下同じ。)とは、薬事法第69条第3項及び同法第69条の2第1項の規定により国又は都道府県等が収去した検体、及び国又は都道府県等が採取及び入手した検体をいう。
- 三 委託者とは、医薬品等の試験検査を委託する各当局(国の試験機関であれば厚生労働省及びPMDA、地方自治体の試験機関であれば都道府県)をいう。

ご清聴ありがとうございました

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業）

平成25年度 分担研究報告書

## 凍結乾燥製剤の品質評価法と工程制御技術に関する研究

研究分担者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 伊豆津 健一

研究要旨 先進的な医薬品に対応した品質評価法と処方・工程制御技術の構築を目的として、凍結乾燥製剤について非破壊評価法による微細構造把握、ワイヤレス温度計を用いた工程中の品温計測、および製剤成分間の相分離が凍結溶液中における結晶化に与える影響を検討した。X線顕微CT測定が氷晶形成誘導法など新規工程技術の評価に有用なことを明らかにするとともに、結晶化が成分間の混合濃縮相保持により抑えられること、およびリアルタイムの温度評価が機器に応じたプロセス時間の設定に有用なことを示した。

### A. 研究目的

#### 1. 凍結乾燥製剤の品質確保と評価法

凍結乾燥製剤は、溶液での安定性確保が適さない先端的な DDS 医薬品やバイオ医薬品の広範な活用を可能に向けた手段として重要性が増している。水溶液の凍結、氷晶の昇華（一次乾燥）、固体部の乾燥（二次乾燥）の三段階で構成される凍結乾燥工程のうち、一次乾燥は長時間と高いエネルギー消費を要するとともに、製品の物理・化学的な特性を左右することから、処方と工程の最適化による品質確保が強く求められている。本研究では凍結乾燥製剤の品質確保に向けた基盤構築を目的に、一次乾燥過程における氷晶と固体相の挙動に関する評価法となる顕微 X 線 CT スキャンを用いた構造解析、無線型プローブを用いたプロセス中の温度計測、および処方成分の混合性と結晶化の関係を検討した。

#### 2. 凍結乾燥固体の構造評価

工程の第一段階となる水溶液の凍結により、含まれる溶質は氷晶間に濃縮されて、乾燥後に得られる多孔質固体の原型となる。氷晶の昇華速度は高温ほど速い一方で、高温では固体相の物性が変化し、コラプスやメルトバックと呼ばれる構造崩壊が起り、製品不適につながる。このため工程におけるバイアルの昇華面温度に応じた庫内圧と乾燥棚の温度コントロールを通じた適切な昇華熱の供給は、迅速か

つ高品質の製剤工程に不可欠となっている。

近年これに加えて、凍結段階において氷晶を大型化・連続化させて迅速な昇華を可能とする目的で、高温で氷晶のオストワルド成長を進める凍結溶液の熱処理（アニリング）と、凍結直前の過冷却状態とした水溶液に Ice fog と呼ばれる微細な氷晶添加や、超音波および電気による刺激、減圧による液体表面の冷却、加圧による凝固点降下後の開放など各種の刺激を与えて凍結を開始させる Controlled Nucleation（氷晶核形成誘導）の導入が急速に進みつつある。これらの操作は、同時に乾燥されるバイアル間の昇華速度ばらつきを抑えるためにも有効とされる。

凍結乾燥固体の構造情報は、コラプスの有無や熱処理および氷晶核形成誘導操作の妥当性を検証に必要なが、評価は従来からの肉眼観察と走査型電子顕微鏡(SEM)を用いた切片の撮影に頼っており、前処理による吸湿や構造変化が避けられない他、得られる情報が限られるなどの問題があった。近年、有機素材や医薬品の微細構造解析の非破壊による解析手段として X 線顕微 CT スキャン装置の活用検討が進んでおり、錠剤の内部構造や成分分布解析の報告が増加している。凍結乾燥固体の評価例として 2010 年に Parker らが高温乾燥による固体の全体構造に与える影響を報告している。本研究では検出器

とデータ処理技術の進歩により急速に向上している X 線顕微 CT スキャン装置の分解能を活用し凍結乾燥固体の評価に最も重要と考えられる個別の氷晶跡の構造把握と、各種の凍結方法が与える差について評価を試みた。

### 3. 凍結乾燥過程の品温評価

凍結溶液と固体の温度情報は、凍結乾燥工程における熱供給の適正化やセグメント移行の重要情報として、様々な方法での把握が試みられてきた。一般には機器付属のバイアル投入型熱電対を用いた継続的な温度測定は一般的なものの、センサー表面における氷晶形成の誘発や、配線を介した熱供給による速い乾燥、無菌操作が必要な実生産では使用が困難などの課題が指摘されてきた。また昇華面温度の詳細な把握を目的としてマノメリック温度計測等も報告されているが、機器改造が容易でないことや、流路遮断時の温度上昇が問題となる。上記の課題クリアを目的に、形状やデータ通信形式が異なるワイヤレスの投込み型温度センサーが数種開発されている。本研究ではこのうち、サイズと凍結溶液への熱供給が小さいとされる無電池型のワイヤレス温度センサーを用いて、乾燥機の棚温度に対する試料温度の追従状況や、バイアルの棚上位置や周囲のバイアル数が凍結乾燥過程の氷晶昇華に与える影響を検討した。

### 4. 成分の混合性が結晶性に与える影響

凍結乾燥医薬品に含まれる主薬や添加剤の結晶性は、直接的な物理特性の違いとともに、分子間相互作用に依存した添加剤機能への影響を介して、製剤機能や保存安定性を左右する重要な品質因子とされる。また当グループでは複数の溶質が凍結濃縮後に相分離を起こす場合があり、混合性の評価には熱測定で得られる最大濃縮相ガラス転移温度( $T_g'$ )が有用な指標となることを明らかにしてきた。凍結濃縮相における溶質結晶化の初期には、十分な運動性を持つ同種溶質分子の組織化(核形成)が必須と考えられ、異種分子の混合性はこの核形成を左右する要因となることが想定される。本研究では凍結水溶液におけ

る溶質の混合性が溶質の結晶化に与える影響を明らかにする目的で、糖アルコールのうち、凍結溶液中において比較的緩やかに結晶化する myo-イノシトールと水溶性高分子またはタンパク質の組合せをモデルとした検討を行った。

### B. 研究方法

#### 凍結乾燥

凍結乾燥には棚式の凍結乾燥機(Labconco 社 FZ-6 型)を用いた。固体構造の評価を目的とした試料作製では、乾燥後の固体取りだしを容易とするため直径 16mm の平底小型シャーレ (FLAT 社)を用い、遺伝子組み換えヒトアルブミン (Cellastim™)、トレハロースおよびリン酸緩衝液 (20 mM, pH 7.0) を含む混合溶液 (1.2 mL) を各種方法で凍結後に、棚温度 $-32^{\circ}\text{C}$ で一次乾燥 (30h)、 $30^{\circ}\text{C}$ で二次乾燥 (4h) した。水溶液の凍結は一般的な凍結乾燥機棚の緩速冷却 ( $0.5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ) とともに、棚上凍結後の熱処理 (アニリング,  $-10^{\circ}\text{C}$ , 2h)、氷晶核形成誘導、液体窒素を用いた急速冷却の 4 方法により行った。氷晶核形成の誘導には、水溶液を $-5^{\circ}\text{C}$ まで冷却して 1 時間保持した後に真空ポンプで乾燥庫内を減圧し、4mbar に到達後にドレインを開放して窒素ガスを急速に流入させ、氷晶を形成させた。他の試料を用いた実験には、平底の凍結乾燥バイアル (直径 17mm) を用いた。凍結方法による品温挙動の比較には、機器標準装備のバイアル内投げ込み型熱電対 (有線) を用いた。凍結乾燥固体の水分測定には三菱化学アナリテック社のカールフィッシャー水分形 (CA-200 型) を用い、固体を無水メタノールに分散させて計測した。凍結乾燥後の固体に含まれる水分量はいずれも重量比で 1%未満であった。

#### 3次元顕微 X 線 CT スキャンおよび SEM 測定

凍結乾燥固体の 3次元顕微 X 線 CT スキャン評価には TDM 1000H-II (2k) 型 (ヤマト科学) を用い、X 線源 40kV (0.085 mA) で約 20 分の走査測定 (1000-1500 ビュー) を行ない、得られたデータか

ら 2 次元および 3 次元の構造図を作成した。小型シャーレから取り出した円筒形固体はそのまま、または 2-3 mm 角の立方体として測定した。走査型電子顕微鏡 (SEM) 撮影は花市電子顕微鏡研究所において日本電子 JSM-6320 型を用い、カッター刃を用いて切断した凍結乾燥固体の断面を、オスミウム蒸着により固定し、加速電圧 5kV で行った。

#### 凍結乾燥過程の品温測定

凍結乾燥過程の品温測定には、バイアル内投げ込み型熱電対と、TEMPLIS ワイヤレス温度測定/送信装置 (iQ-mobil 社) を用いた。シヨ糖溶液 (100 mg/mL) と熱電対を投入したバイアル (3 本) および TEMPLIS 温度プローブを投入したバイアル (5 本) を、上下 2 段からなる凍結乾燥機の棚上の異なる位置に置き、凍結後の熱処理 (-10°C、2 時間保持) を含む凍結乾燥過程の温度挙動を計測した。温度プローブとの微弱電波を介した情報通信に必要なアンテナは、凍結乾燥機の試料窓前部に設置した。また工程で同時に乾燥されるバイアル数の影響を検討する目的で、乾燥棚の上段にはガラスバイアル内に同じシヨ糖溶液を分注したバイアル 50 本を並べ、下段は温度測定用のバイアルのみで乾燥を進めた。

#### 凍結溶液の熱測定

凍結溶液と凍結乾燥固体の熱測定には DSC (Q-10, TA Instruments) を用いた。アルミセルに封入した水溶液 (10 $\mu$ L) を -70°C まで冷却後に、5°C/min で昇温測定した。一部の試料では昇温を -25~-5°C (記載の無い場合は -10°C) で一旦停止し、同温度で 1~480 min 保持後に再冷却と昇温測定を行った。得られたヒートフローの微分曲線から、最大濃縮相ガラス転移温度 ( $T_g'$ ) を求めた。

### C. 研究結果

#### 水溶液の凍結方法と乾燥固体の微細構造

水溶液の凍結に用いた 3 方法のうち、氷晶核形成誘導によるバイアルの凍結開始の様子を図 1 に示した。減圧状態とした凍結乾燥機庫内への窒素ガス急

速導入にともない、過冷却状態 (棚温度 -5°C) とした溶液の上部から、各バイアル一斉の凍結開始と数秒間での領域拡大が観察されこれらの凍結溶液は 0°C 付近の高温で曇状の外観を 30 分間程度保持した後に、-10°C 以下への品温低下と内部での氷晶成長を示す白色化が進んだ。凍結開始の直前にはバイアル内の空間が霧状となり、この際に生じる氷晶との接触、減圧による表面温度の低下、および急激な庫内圧上昇が凍結開始の原因となることが示唆された。一方で一般的な棚冷却を行うと、-20~-15°C 程度まで過冷却が進んだ後に下部を中心とする異なる位置からバイアル毎に異なる時期に自発凍結が始まり、比較的短時間 (10 分程度) の高温保持の後に棚温度付近まで冷却が進んだ。また液体窒素によるバイアル外部からの冷却では、バイアル側面から中心に向けた短時間の氷晶成長が見られた。

顕微 X 線 CT 測定で得られた凍結乾燥固体の 2 次元 (側面) と 3 次元像の例を、図 2~4 に示した。凍結乾燥固体は多孔質の固体部分と小孔 (氷晶跡) で構成される。このうち X 線吸収は固体部のみで起こるため、白色部分として明確な区別が可能となった。液体窒素を用いた凍結後に乾燥した試料の 3 次元図 (図 2) では、放射状の固体構造が観察され、中心部に向けた氷晶成長の影響を示した。棚上凍結と氷晶核形成誘導、および棚上凍結と熱処理を行った後の乾燥固体は、いずれも上部表面に高密度層を形成した (図 3)。また氷晶跡を示す細かな区画の大きさと形状は凍結方法によって異なり、氷晶核形成誘導と凍結後熱処理が氷晶サイズの成長に寄与することが確認された。氷晶核形成誘導後の試料では固体中央に上下方向に並行した円柱状構造が現れ、凍結時に観察された上部表面からの凍結進行と合致した。

領域を 1mm<sup>3</sup> 程度に限定して得られた微細構造の 3 次元図 (図 4) は、SEM による撮影像にほぼ合致する結果となった。2 次元図で観察される氷晶跡の平均数は、棚上凍結品が 93.3 $\pm$ 7.0、熱処理品 52.3 $\pm$ 6.7、凍結後熱処理品 58.1 $\pm$ 4.0 と明確な差を示

した。また、氷晶跡の区画を隔てる「壁」の厚さは熱処理後に乾燥を進めることで不均一となり、SEM像で観察される壁の小孔とともに、区画間の連続性が高い事が示唆された。一方で氷晶核形成後の乾燥固体では厚く均一な壁構造が観察された。

#### 凍結乾燥過程の品温評価

ワイヤレス温度センサーを用いて測定した凍結乾燥過程の品温変化を図5に示した。試料溶液の品温は試験開始から冷却による凍結後、熱処理による温度上昇を経た後、再冷却により試料は棚温度付近まで冷却され、減圧乾燥の開始とともに大きく低下した。一次乾燥の過程(2,300分付近まで)において上段中央を除く各バイアルの品温は氷晶昇華が終了したバイアルから緩やかに棚温度(-32℃)付近まで上昇した。これに対し上段中央部のバイアルは2次乾燥の昇温まで低温を保持し、氷晶の残存を示唆した。バイアル数の少ない下段の棚で一次乾燥を進めた試料は、上段のバイアル中に比べて高温を保持し、大幅に短時間で氷晶昇華が終了した。二次乾燥に移行後の棚昇温に対応して各バイアルの品温は上昇したが、氷晶残存が示唆されたバイアルでは、一定時間低温に保持された後に、品温が急激に上昇した。なお、同バイアルの乾燥後の固体底部に明確なコラプス現象は見られなかった。なお、二次乾燥への移行時に残存する氷晶量が多い場合や昇温が早い場合には、熱供給の集中により品温がコラプス温度を大きく上回り、明確な構造崩壊を起こすことが想定された。

有線型の熱電対を投入したバイアルの氷晶昇華は、周囲に比べて速く進むことが工程中の外観変化(昇華面の低下速度)から示唆された。また、熱電対とワイヤレス温度センサーを投入したバイアルを隣接して置いた場合、氷晶昇華の終了による品温上昇は、熱電対を投入したバイアルで早くから起こり、配線からの熱供給の影響が示唆された。

#### 凍結溶液における溶質の混合性と結晶化への影響

モデルとして用いた *myo*-イノシトールとデキス

トラン 40k の一方のみを含む凍結水溶液は、それぞれ-41℃と-15℃に  $T_g$ ' 転移を示した後、DSC 曲線は水の融解まで緩やかな吸熱側への変化を続けた(図6)。昇温速度を下げ(-1℃/min)昇温走査すると *myo*-イノシトール 2 水和物の結晶化による発熱ピークが-15℃付近で観察された。この 2 水和物からは、結晶水が凍結乾燥工程の二次乾燥過程において離脱し、安定形の無水物結晶となることが昨年度の検討で明らかになっている。

*Myo*-イノシトールとデキストランを様々な濃度比で含む水溶液(合計 10%, w/w)を凍結後に昇温走査(1回目)すると、両成分の濃度比に応じた温度に単独の  $T_g$ ' 転移が観察され、両溶質が混合状態で氷晶間に凍結濃縮されることが示唆された(図7)。これらの凍結溶液を短時間の熱処理(-5℃, 3 min)後に再走査すると、デキストランの濃度比が高い試料では、1回目の走査時と同温度に単独の  $T_g$ ' が観察されたのに対し、*myo*-イノシトール濃度比が高い凍結試料は、それぞれ2転移を示した(図8)。低温側の転移は *myo*-イノシトール単独の凍結溶液と同温度に観察されることから、相分離によって形成した *myo*-イノシトールのみを含む濃縮相を、高温側の転移は両溶質の混合濃縮相を示すと考えられた。より長時間の熱処理(30 min)に対して、デキストラン比率が高い凍結溶液の  $T_g$ ' 転移は明確な影響を受けなかった(図9)。この混合相の転移は、熱処理温度(-25~-5℃)や時間(~480 min)を変えても保持された。一方で *myo*-イノシトール比率が高い凍結溶液の  $T_g$ ' はいずれも-15℃付近(デキストラン単独相)へ移行するとともに、氷晶融解前に観察される DSC 曲線の吸熱側へのシフトは小さくなった。この変化は、*myo*-イノシトールが結晶化し、凍結濃縮相に非晶質状態で残されたデキストランの転移のみが観察されることを示すと考えられた。図8に示す混合溶液(60 mg/mL *myo*-イノシトール、40 mg/mL デキストラン 40k)の微分 DSC 曲線では、-10℃でのアニリング時間が延びるとともに、混合濃縮(単独の  $T_g$ ' )から相分



離 (2 個の  $T_g$ )、*myo*-イノシトール結晶化 (デキストラン相の  $T_g$ ) の 3 段階変化が観察された。この凍結溶液について熱処理温度を変えて測定すると、 $-20^{\circ}\text{C}$ 以下の熱処理では溶質の相分離と *myo*-イノシトール結晶化が大きく抑制された。一方でデキストランの濃度比が高い凍結溶液では長時間の熱処理に対しても混合濃縮状態 (単独  $T_g$ ) が保持されると考えられた。

タンパク質製剤のモデルとして同様の検討を行ったリコンビナント・ヒト・アルブミン(rHA)と *myo*-イノシトールを含む凍結溶液では、相分離領域の熱転移がブロードとなるなどの課題も見られたが、デキストラン系と同様な混合濃縮相の保持と、相分離後の *myo*-イノシトール 2 水和物結晶化が示唆された (図 10)。

#### D. 考察

##### 水溶液の凍結方法と乾燥固体の微細構造

X 線顕微 CT 測定では、凍結乾燥固体全体を試料とすることにより、内部の任意位置における構造の評価が可能であり、処方や工程設計およびスケールアップ時に形成する氷晶の構造と連続性の検討に有用と考えられた。同法は微細構造評価法として一般的な SEM と比較して、試料作製に伴う切断面の構造変化を受けにくいなどの利点を持ち、広い領域での氷晶構造の把握とプロセスの妥当性判断に有用な評価手段になると考えられた。一方で SEM 測定は氷晶跡を分画する壁面構造など、微細域の評価に優れることから、両者の併用による多面検討が望ましいと考えられる。また CT 測定から構築される 3 次元構造データは、多孔質固体中における水蒸気流のモデル解析など、新たな展開の基盤となることが期待される。

##### 凍結乾燥過程の品温評価

凍結乾燥工程におけるバイアルの棚上位置による昇華挙動の違いなどを把握するため、ワイヤレス温度センサーは有用な PAT 機器として寄与すること

が確認された。少数のバイアルのみを設置した下段のバイアルで観察された速い氷晶昇華は、において、棚からの熱伝導と対流・輻射からなる熱供給がいずれも大きく、高い品温を保持することによって考えられた。

無線型温度センサーが持つもう一つの長所として、被覆線などでバイアル上部から「ぶら下げる」従来の熱電対に比べ、バイアル内の水平位置を中心部に保持しやすいことが挙げられる。一方で温度センサーの高さ調整には改善の余地があると考えられた。品温の測定値には、バイアル底面への接触の有無や氷晶昇華とともに下降する昇華界面との関係などセンサーの高さが大きな影響を与えると考えられる。そのため高さのばらつき抑制はデータの信頼性向上につながると考えられた。

##### 凍結溶液における溶質の混合性と結晶化への影響

凍結乾燥製剤のモデルとなる多成分系の凍結溶液において、氷晶間の濃縮相における溶質の混合性が、結晶化挙動を左右する明確な要因となることが確認された。高分子の添加は、凍結溶液の氷晶間に混合状態で濃縮された *myo*-イノシトールを、運動性の抑制や分子間相互作用によって長時間にわたり非晶質状態で保持する。これに対し一定濃度比以上の *myo*-イノシトールを含む凍結溶液を熱処理すると、溶質分子の運動性が上昇し、高分子と近傍に存在する一定比の *myo*-イノシトール分子を含む混合濃縮相と、*myo*-イノシトール単独相に分離した後、単独相においてイノシトールがより安定な状態 (結晶) に進むと考えられた。また結晶化がいったん始まるとその成長は混合相まで進み、高分子が単独で非晶質濃縮相に残されることが強く示唆された。なお転移温度の挙動から、混合濃縮相における *myo*-イノシトールとデキストラン分子の相互作用は、これまでの検討で明らかとなったタンパク質と二糖類の混合凍結濃縮と同様に、水素結合を介した非特異的なものと考えられた。

凍結溶液中の混合性評価は、目的の結晶性を持つ

*myo*-イノシトールを含む凍結乾燥製剤を得るために有用と考えられた。結晶性の賦形剤として *myo*-イノシトールを用いる場合には、主薬や共存物質に対して十分に高濃度の処方を設定するとともに、凍結後の熱処理による結晶化促進が望ましい。一方で混合性を保持する処方と工程条件により *myo*-イノシトールを非晶質状態の安定化剤として活用することができる。適切な制御により利用分野が広がることが期待される。

凍結溶液中における混合性は、*myo*-イノシトールと比べ凍結溶液中の結晶化がより速い、または遅い主薬や添加剤の物性を決める大きな要因となることが想定される。凍結乾燥製剤に結晶性添加剤として広く用いられる D-マンニトールについても、共存物質との混合濃縮による凍結溶液中の非晶質状態の保持が報告されている。ただし結晶化傾向が *myo*-イノシトールに比べて高く、非晶質状態での 2 相分離は経ずに結晶化が進む可能性が高いと考えられる。一方で製剤バルクの凍結保存時に問題となるトレハロースなど安定化剤の結晶化は速度が極めて遅く、予測の困難さが指摘されている。トレハロースとタンパク質について前回報告した複数アモルファス相への分離が、*myo*-イノシトールの場合と同様に遅い結晶化への進行につながるとすれば、製剤設計および低温保存による混合性保持を、トレハロース結晶化による安定化作用の消失を防ぐ手段としての活用することが期待される。

#### E. 謝辞

貴重なアドバイスをいただいた東邦大学薬学部の寺田勝英教授と星薬科大学の米持悦生教授、および教室員の方々に感謝します。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 伊豆津 健一, 四方田 千佳子, 奥田 晴宏, 川西 徹, 3D X 線マイクロ CT スキャンを用いた凍結乾燥

医薬品の評価 : 凍結後熱処理と氷晶核形成誘導の影響, 日本薬剤学会第 28 年会 (2013.5)

- 2) 于 照コン、大舘 亮平、吉橋 泰生、米持 悦生、四方田 千佳子、奥田 晴宏、伊豆津 健一、寺田 勝英, 凍結乾燥条件が Myo- Inositol の結晶形態に及ぼす影響について, 日本薬剤学会第 28 年会 (2013.5)
- 3) 伊豆津 健一、四方田 千佳子、合田 幸広、奥田 晴宏, 凍結乾燥医薬品の工程効率化に向けた熱処理と氷晶核形成誘導の製剤品質への影響, 低温生物工学会 (2013.6)
- 4) 伊豆津 健一, 溶出性評価法の動向について, 日本薬剤学会 経口吸収フォーカスグループ第 4 回合宿討論会 (2013.8)
- 5) 伊豆津 健一, 柴田 寛子, 吉田 寛幸, 四方田 千佳子, 合田幸広, 凍結水溶液の濃縮相における医薬品成分の混合性と結晶化, 熱測定討論会 (2013.11)
- 6) 伊豆津 健一, ジェネリック医薬品のさらなる信頼性向上に向けた課題と取り組み, 全国衛生化学技術協議会年会(2013.11)
- 7) Shibata, H., Izutsu, K., Yomota, C., Okuda, H., Goda, Y., Separation and quantification of polyethylene glycol-conjugated liposome components by reversed-phase HPLC analysis with UV and evaporative light scattering detection, AAPS Annual Meeting (2013.11)
- 8) Yoshida, H., Yomota, C., Izutsu, K., Okuda, H., Goda, Y., Effect of lactose hydrate on the dissolution and permeation profiles of inhaled steroids, AAPS Annual Meeting (2013.11)
- 9) 伊豆津 健一, 凍結溶液における濃縮相の相分離と製剤における結晶化制御, ソフトマター研究会 (2013.12)
- 10) 伊豆津健一, ジェネリック医薬品の品質に関する情報検討会をはじめとした取組み, レギュラトリーサイエンス学会シンポジウム (2014.02)