

教育研修会に参加して

※ 101号に写真を載せずに掲載したため、写真と併せ再度掲載いたします。

第16期 固形製剤教育研修会 第1回 医薬品製造技術と品質評価

蔵本 誠 協和発酵キリン株式会社 生産本部 CMC 研究センター 製剤グループ

●はじめに

2017年4月22、23日に第16期固形製剤教育研修会の第1回目が開催された。「医薬品製造技術と品質評価」をテーマとし、2日間を通して医薬品開発の概要と各種分析法についてご教授頂いた。当日の日程は以下の通りである。

< 1日目(講義) >

1. 企業における製剤設計・製造設計の重要性
講演者：日本ジェネリック株式会社
研究開発本部長 兼 つくば研究所長
中上 博秋 先生
2. 粉末 X 線回折
講演者：東邦大学 薬学部
教授 野口 修治 先生
3. 比表面積、粒度測定、その他
講演者：高崎健康福祉大学 薬学部
教授 寺田 勝英 先生
4. 熱分析
講演者：山梨大学医学部附属病院
教授 小口 敏夫 先生

< 2日目(測定実習及び総合討論) >

1. 粉末 X 線回折、熱分析測定等のグループ実習と討論、実際の機器を用いて測定実習(東邦大学教員と学生)
2. 総合討論

●< 1日目(講義) >

1. 企業における製剤設計・製造技術の重要性

中上 先生より製剤開発の現状をテーマにプレフォーミュレーション研究、初期製剤開発、処方研究、ケーススタディに触れ、QbDアプローチ、リアルタイムリリース試験(RTRT)など近年の新しい技術についてもご教授頂いた。

医薬品開発は効率化・高速化を目指し、数多くの取り組みが実施されている。まず製剤開発の上流に位置するプレフォーミュレーション研究があげられる。プレフォーミュレーション研究では医薬開発にとって物性的に問題のない結晶形を選択する。固体結晶の原薬にとって結晶形は製剤の溶出性、バイオアベイラビリティ、安定性に影響を与える極めて重要な性質である。しかし、原薬は製造工程を経て製剤化されるため、添加剤との混合物として熱や物理的エネルギーを受ける。そのため、開発初期から原薬において分子の化学的性質のみならず粒子の物性、粉体の機能の相互作用を理解し、製剤開発に必要な情報を入手することでスムーズな開発を可能にする。

次にプレフォーミュレーション研究で選択された結晶原薬について初期製剤開発を行う。近年ではリソース削減のため、従来よりも早期に開発のGo/No-Goを決定する必要性が高まっている。そのため、比較的簡易なPIC(Powder in Capsule)やPIB(Powder in Bottle)でGo/No-Goを判断する方法は有用である。

そして初期製剤開発を経て開発が進行されたものについて処方研究が行われる。処方設計では目標製品品質プロファイル(QTPP)を明確化し、実験計画法を用いて処方の最適化を行う方法が推奨される。このような医薬品開発の品質保証概念として従来の「最終製品



講義風景

の品質試験を行って文書化して残す QbT」ではなく「設計により造り込まれた品質を保証する QbD」が注目されている。QbD アプローチではまず QTPP を定義することで潜在的な重要品質特性 (CQA) を特定する。次に CQA に関してリスクアセスメントを実施し、重要物質特性 (CMA) と重要工程パラメータ (CPP) を決定する。そして実験計画法を用いて CQA を満たすようなデザインスペースを構築することで CMA と CPP を CQA に結び付けて管理を行う方法である。この際に PAT や RTRT を導入し、それらから得られた情報により品質が保証されるデザインスペースを設定して管理し、構築したデザインスペースの頑健性が立証できれば、デザインスペース内での変更であれば申請が不要ともなり、継続的に工程改善が期待される非常に有用な方法である。

以上、講演の内容を通して製剤開発の基礎的な知識を学習することができた。さらに、現在の医薬品開発は開発、製造方法、品質保証、レギュレーションなどで大きな変革の時期を迎えようとしていることに驚くとともに、製剤技術者としていち早く対応すべく医薬品業界の動向を常に目を向ける必要があると痛感した。

2. 粉末 X 線回折

野口先生より結晶についての基礎知識および結晶多形を判別する分析法の一種である粉末 X 線回折測定法についてご教授頂いた。粉末 X 線回折測定法は試料に X 線を照射した際、X 線が原子の周りにある電子によって散乱、干渉した結果起こる回折を解析している。この原理を利用することで同じ組成であっても各結晶多形固有のピークが検出されることから、それらの判別を可能とする。しかし、試料調製には注意が必要であり、結晶の大きさや配置などによってピーク強度が変化するため、測定結果を誤って解釈してしまう可能性がある。どの分析機器にも言えることだが、現在は非常に簡易的に分析、解析が可能となっている。しかし、簡易的になったことで誤った解釈をしてしまう可能性も高い。このようなことから、今回の機会のように原理などの基礎的な領域を学習する重要性を再認識した。

3. 比表面積、粒度測定、その他

寺田先生より主に比表面積、粒度分布の測定法についてご教授頂いた。比表面積、粒度分布は原薬の溶出性にも関与する重要な物性である。一般的に粒子径が小さく、比表面積が大きくなるほど溶液との接触面積

が増加し、溶出は速くなることが知られている。しかし、本講演では結晶セルロースの過剰粉碎によって粒子径の減少、比表面積の増大が認められたにもかかわらず、溶出が遅くなるという意外な現象を紹介された。要因は過剰粉碎により顆粒内部に局在していた疎水性部分が粉碎されることで溶液接触面となり、顆粒表面の親水性が下がったためと考察された。予想と異なる結果であったことに驚くとともに、製剤化において顆粒の物性のみならず顆粒内の分子的構造も考慮する必要性を感じた。

4. 熱分析

小口先生より熱分析法についてご教授頂いた。熱分析法も結晶形を評価する代表的な分析法の一つであり、数多くの研究で使用されている。熱分析法は第 17 改正日本薬局方より一般試験法に収載されており、講演では特に熱重量測定 (TG)、示差走査熱量測定 (DSC) を取り上げてご教授頂いた。DTA では温度変化を、TG では質量変化を観察しており、二つの測定結果を複合させることにより試料の温度による状態変化を観察することが可能である。本講演では測定結果の解釈についても言及され、個人的に印象深い内容であった。具体的には DTA の測定結果において着目すべきはピークトップ温度ではなく、反応の開始温度であるということで、私自身も勘違いしていた点で非常に勉強になった。

●<2 日目(測定実習及び総合討論)>

東邦大学薬学部にて研究室の学生による実習指導を受け、粉末 X 線回折、熱分析測定等のグループ実習と討論を実施した。実習課題はスルファニルアミドの多形の確認と粉碎による多形転移の測定、粉碎によるウルソデオキシコール酸の物性変化の 2 テーマであった。

スルファニルアミドは α 、 β 、 γ の 3 種の多形が存在することが知られている。このスルファニルアミドについて、DSC 測定及び粉末 X 線回折測定を実施し、多形の確認及び昇温時の転移挙動を確認した。DSC 測定ではプロファイルから安定型である β 型が温度の上昇に伴いある温度で γ 型に転移し、さらに高温になると γ 型の結晶が融解することが観察された。また粉末 X 線回折では 3 種類の多形それぞれに特有なピークが出現することが認められた。また各結晶多形の含有率によるプロファイルの変化も観察することができ、これらの分析機器は定性的のみならず定量的に使用することも可能であることを実際に感じる事ができた。



実習風景



総合討論

続いてウルソデオキシコール酸の原薬粉末、振動粉碎物またはジェットミル粉碎物の比表面積と粒子径測定を行った。流動法によって測定した各試料の比表面積は原薬粉末<ジェットミル粉碎品<振動粉碎品の順に大きい結果となった。この結果より振動粉碎品が最も粒子径が小さいことが予想された。しかし、レーザー回折法を用いて測定した粒子径は原薬粉末>振動粉碎品>ジェットミル粉碎品の順に粒子径は小さい値を示した。ジェットミル粉碎品が振動粉碎品よりも粒子径が小さな値を示した要因について追加検討を実施した。粉末X線回折測定を用いて両試料を分析した結果、振動粉碎品は非晶質化している傾向を示した。これより振動粉碎品は非晶質であるため、凝集しやすく粒子径が大きく見積もられたと考えられた。

本実習を通して一つの試料について複数の分析機器を駆使して多角的に評価することの重要性を再認識す

ることができた。さらに、様々な分析機器を見学することで、自身の中の分析方法の選択肢を広げることにも繋がり大変参考になった。

●おわりに

本教育研修会の講義および実習を通じて、医薬品開発のアプローチ方法や分析方法について、最新の医薬品業界の動向も交えながらご教授頂き、製剤技術者として必要なスキルを身に付けることができた。また、交流会やグループ実習を通して多くの企業、大学関係者の方々と交流ができ、様々な意見交換ができたことは非常に有用な経験であった。

最後に、このような機会を与えて下さった製剤機械技術学会の皆様、御講演頂いた先生方、実習に御助力頂いた東邦大学の皆様方にこの場を借りて御礼申し上げます。



集合写真