

《若手研究者紹介》



医薬品品質保証と製剤のイメージング技術

小 出 達 夫* Tatsuo Koide

国立医薬品食品衛生研究所薬品部

1. はじめに

筆者は、学生・大学院生時代は生薬学教室に在籍しており、天然物化学の研究に携わっていたため、当時は薬剤・製剤学とは縁がなかった。博士課程修了後は国立医薬品食品衛生研究所（国立衛研）生薬部にポスドクとして1年間お世話になり、その後、国立衛研大阪支所の薬品試験部に正規の研究員として入所することとなった。しかしすぐに国立衛研の組織改変に伴い大阪支所が廃止されることになったため、平成16年より国立衛研（東京）の薬品部に移り、今に至っている。現在では医薬品等の品質規格、品質保証並びに分析法の開発、日本薬局方等における試験規格の作成などに関する業務、研究を行っている。本稿では、大学時代から取り組んできた天然物化学の研究から、国立衛研の薬品部へ移り、医薬品評価学の研究に携わるまでの変遷及び薬品部へ移籍してから取り組んでいる製剤のイメージング技術について紹介したい。

2. 天然物化学から医薬品評価学への転身

筆者の博士論文のテーマは天然物由来の抗原虫活性を有する物質の探索であり、普通の人にはなじみがないトリパノソーマ、リーシュマニアといった原虫をターゲットとした研究を行っていた。現在勤務の国立衛研との縁は、博士課程3年のときに京都で

行われた国際生薬学会において偶然にも発表を見に来て頂いた当時の生薬部長から、新たに抗リーシュマニア薬の研究を立ち上げたいのでポスドクとして来ないかとお誘いを頂いたのが始まりであった。実は他の研究室からポスドクとしての採用の話が既にあったのだが、「うちに来たら南米に行けるよ」と誘われたことから二つ返事で行きますと答えてしまった。正直半信半疑ではあったのだが、早速ポスドクで入ったばかりの夏に、関係のあったジャーナリストの方が取材でペルー側から南米アマゾンに入るとのことでそれに同行させて頂く機会が得られた。海外に行くのはこのときが人生初めてであり、最初のうちは慣れない環境や言葉が通じない、下痢を起こしたりと大変なこともあったが、2週間くらいしたころには慣れてしまって、5週間のペルー及びブラジルでの滞在で多くの知己を得て帰国するときには非常に名残惜しい気分であった。現地では、観光客は絶対行かないアマゾン奥地から、富士山より標高の高い4,000 mを超えるアンデス山中を移動しながらリーシュマニア症の感染状況の調査や伝統薬の調査を行った。道中、山の中の掘立小屋みたいなレストランに入って食事を頼んだら甲羅のついたアルマジロのスープが出てきたり、リーシュマニア症の患者がいるからといわれて現地の刑務所まで連れて行かれたりなど、ここでしかできない一生もの大変貴重な経験をさせて頂いた。また、南米には日本からの移民が多く住んでおり意外とアマゾンの奥地で日本語を聞く機会も多かった。当時はスペイン語がわからず行く先々でそれらの方々に助けて頂き、お世話になったことは今でも大変感謝をしている。その後も私的な訪問を含め6回ペルーを訪れる機会が

*1998年名古屋市立大学大学院博士後期課程修了、薬学博士。1999年国立医薬品食品衛生研究所大阪支所薬品試験部に入所。2004年より国立医薬品食品衛生研究所薬品部主任研究官となり現在に至る。研究テーマ：製剤のイメージング。連絡先：〒158-8501 東京都世田谷区上用賀1-18-1 E-mail: koide@nihs.go.jp



図1 マチュピチュの全景

あり、ナスカの地上絵やマチュピチュ(図1)、チチカカ湖に浮かぶウロス島など有名観光地も訪れたが、筆者の一番のお勧めはワラスというアンデス山中の町で、とても美しい湖と温泉がある町なので機会があれば是非訪れてほしい場所である。

国立衛研大阪支所に入所してからは、大学時代に天然化合物を扱ってきたことから分析もある程度はできたため局方標準品についての分析業務など、分析系の仕事、研究も行うようになった。その傍ら、院生時代からの自らの研究課題であった原虫に取り組んでいたが、入ってわずか数年で大阪支所廃止の話が浮上し、研究どころではなくなってしまったのが残念であった。結局わずか5年でまた東京へ戻り、薬品部に所属することとなるが、業務内容からこれらの研究を続けることは難しく、終わりを迎えることとなった。

3. 医薬品品質保証の考え方と薬品部での業務

国立衛研薬品部に移って来るまでは医薬品の品質の保証は品質試験で行うものと思っていたが、こちらに来てその考えが間違っていることを知ることとなった。ここで医薬品の品質保証の考え方の変遷について説明すると、確かに遠い昔は医薬品の品質の担保は出荷時の品質試験によるものであったが、数少ないサンプル数、例えば $N=3$ の品質試験では不良品が試験をすり抜け出荷されてしまう確率が非常に高くなってしまったため、GMP (Good Manufacturing Practice) が導入され、製造工程を管理する

ことにより医薬品の品質を保証するようになっていった。そして21世紀に入ると、ICH(日米EU国際医薬品規制調和国際会議) Q8(製剤開発)ガイドラインが作成され、製剤開発にQbD (Quality by Design) アプローチを採用することで製剤設計の段階でばらつきの少ない一定の品質を持つ製品を作ることができるように製剤設計することが推奨されるようになってきた。実際に最近では徐々にではあるが製薬企業が品質保証の向上を目指して製剤開発にQbDアプローチを採り入れるようになってきている。

このように現在の医薬品の品質保証は、品質試験、製造管理、そして製剤設計の3つの要素から構成されており、どれも欠くことができない要素である。筆者の薬品部での仕事はこれらに関連する研究及び業務を担当することであった。品質試験関連の仕事としては局方化学薬品委員として局方の作成に携わる傍ら、USP(米国薬局方)及びEP(欧州薬局方)には採用されているにもかかわらずまだ日局には収載されていないラマン分光法の研究を行っている。また、製造管理の仕事としては、国立保健医療科学院が行っている都道府県の薬事監視員に対する薬事衛生管理研修に副主任として協力を行っている。製剤設計の分野として、製剤開発におけるQbDアプローチに関連する研究及びガイドライン等の作成に携わっている。QbDアプローチによる製剤開発が導入されたことにより、DS (Design Space: デザインスペース) やRTRt (Real Time Release testing: リアルタイムリリース試験) といった新たな品質管理の手法が出てきたが、そのため従来とは異なる様々な問題点が浮かび上がってきた。そこでこれらの問題を解決するための指針として、日本においてCTD第2部品質に関する概括資料「サクラ錠Mock」が作成された。筆者も作成に関わったサクラ錠Mockは、最終品質試験による管理とRTRtによる管理との整合性について新たな規制上のルールを示し、ICHにおける教育資料としても採用され、国際的にも高い評価を得ている。筆者が2008年にアトランタで開催されたAAPS(米国薬剤学会)においてサクラ錠Mockに関する講演を行ったときもシンポジウムにおいてパネル討論が会場参加者間で盛り上がり1時間以上も続くという非常に高い関心を集め、日本からの提案について非常に高い評価を頂いた。

現在ではこのサクラ錠 Mock については新たに進化版ともいえるサクラ開花錠 Mock の作成が進んでいる。また筆者は QbD の考え方を試験法開発に取り入れる AQbD (Analytical QbD) の導入に関する研究に取り組んでいる。これらの情報については国立衛研薬品部のホームページに順次公開する予定なので興味がある方は是非見て頂きたい。

4. 製剤のケミカルイメージング

4.1 ケミカルイメージング技術の概要

近年の医薬品品質保証に関して ICH Q8 の QbD の考え方は、品質管理手法を変革するひとつのきっかけとなった。QbD アプローチを基にした理想の製剤開発及び品質管理を行うためには製造工程を理解することが特に重要であり、それに対応する分析評価技術が必要とされた。ケミカルイメージングとは、測定対象試料の平面において微少な区画 (Pixel) ごとに化学情報を順次測定し、位置情報と組み合わせでイメージング = 画像化する技術である。例えば医薬品錠剤の表面をケミカルイメージングにより画像化した場合、目では見えない含有成分の分布が視覚化され、これまで HPLC などの分析技術では測定できなかった錠剤中の主薬や添加剤の分布、混合均一性などの情報が得られることとなる。現在のところ、赤外、近赤外、テラヘルツやラマンなど様々な分光技術を用いた顕微分光ケミカルイメージングが主流となっているが、用いる手法により得られる情報が異なってくる。その他に変わったイメージング技術としては特性 X 線を利用した EPMA (Electron Probe MicroAnalyser) や TOF-SIMS (飛行時間型二次イオン質量分析法)¹⁾ 等が挙げられる。ケミカルイメージングは、画像化することにより製剤中で何が起きているのかを明確に示すために、製造工程の理解に最適なツールと考えられている。これまで原因不明であった設計や工程の不具合を解明したという報告が多数あり²⁾、例えば流動性が悪くなり工程トラブルが起こったブレンドを調べると滑沢剤の分散が偏っていた事例などが報告されている。また米国などで、インターネット経由で国外から輸入される問題のある医薬品の調査に活用した例が報告されている³⁾。この調査の結果、混合均一性に非常に問題のある錠剤が見つかった。このようにケミカルイメージングは製剤設計、品質管理手法として非常に

注目されている。

筆者の研究グループも、平成 16 年度より「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」をテーマに、産官学の共同研究として近赤外イメージング技術の研究を行っている。当時の上司の檜山先生の提案で始めることとなったが、日本ではほとんど研究が行われておらずノウハウがなかった。そこで檜山先生の伝手で既に製剤研究への応用が進んでいたファイザー社の Clarke Fiona 女史を紹介して頂き、近赤外イメージングシステムの機種選定及びその扱い方について学ぶために英国南部のサンドウィッチという町にある工場まで押し掛けることとなった。Clarke Fiona 女史は Root Cause Analysis 部門のリーダーで、この部門はケミカルイメージング等を用いて様々な製剤の不具合を解明するという日本ではあまり見かけたことのない部門であり、工場を訪問することによってこのような日本の企業との文化の違いを実感できて大変貴重な経験となった。そして近赤外ケミカルイメージングについて、機器の特性、解析手法等について懇切丁寧にアドバイスを頂いたおかげで、飛躍的に技術を向上することができ、この後の研究の進展に大きく役に立つことになった。

4.2 イメージングによる造粒顆粒の分析

当部に近赤外イメージングシステムが導入された後は、課題として近赤外イメージングによる造粒顆粒の分析に取り組んだ⁴⁾。日本では欧米と比較し一般的には製造時に直打法より造粒が選択されることが多い。医薬品製造工程において、造粒工程は原料粉体の付着や凝集、発塵を防ぎ、良好な流動性を持つ顆粒を作製する等、工程を円滑化させること、そして均質な顆粒を作製することで、主薬の含量均一性を担保するなど、医薬品の品質向上を目的として行われる。そして造粒における条件設定は製造される医薬品の品質に大きく影響するため、医薬品製造において最も重要な工程のひとつであるといえる。上述したとおり ICH Q8 ガイドラインでは製造プロセスを理解する重要性が指摘されており、そのため、造粒メカニズムを理解して、品質特性を決定する重要な要因を特定し、頑健な製造プロセスを設計することにより信頼度の高い工程管理を行えるようにすることが重要な課題であると考えた。高速攪拌造粒法は造粒法の中でも使用頻度が高く、そのメカニズ

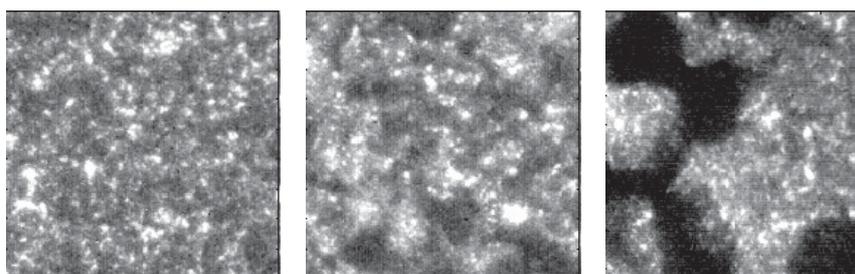


図2 高速攪拌造粒により作製した造粒顆粒を用いた錠剤中の乳糖の分布
攪拌速度(時間) : 左 40 rpm(5分), 中央 200 rpm(5分), 右 200 rpm(10分)

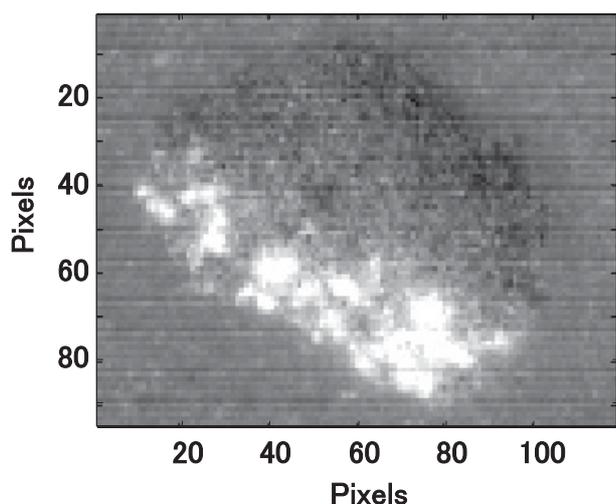


図3 乳糖の偏析を起こした造粒顆粒
白色部が乳糖 (25 $\mu\text{m}/\text{pixel}$)

ムの研究が数多く報告されている手法である。高速攪拌造粒のメカニズムは3つの主なステップ、核形成 (Nucleation)、顆粒の合体融合 (Coalescence) 及び破碎 (Breakage) から構成されていると考えられているが、造粒条件により製造された顆粒が異なった挙動、特性を示すため、そのメカニズムの詳細はまだすべては解明されていない。そこで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による測定及び解析を行うこととした。造粒が進んで過造粒になると一般的に粒子径が大きくなり、また溶出が遅くなる傾向があるが、これらの過造粒になった造粒顆粒を用いて作製した錠剤を近赤外イメージングシステムにより解析した結果、顆粒の品質特性の変化に伴い含有成分の偏析、ここでは賦形剤として入れた乳糖の分布が偏析することが観察された(図2)。そして造粒顆粒ごとに測定を行うと、この乳糖の偏析は顆粒内で生じていることが明らかとなった(図3)。この結果から本モデルの造粒

メカニズムを次のように考察した(図4)。造粒前には十分混合を行っているので、造粒初期にできた顆粒は均一で脆いが、破壊と合体を繰り返すうちに、溶解性の高い乳糖が水を介して凝集する。そのため他の成分、ここでは主薬として入れたエテンザミドと崩壊剤として入れたスターチが凝集して見えたと考えられた。また攪拌ブレードによる顆粒の破壊と合体が繰り返されることにより、顆粒が圧縮され、強固で破碎しにくい顆粒となり、溶出が遅くなると考えられた。以上の造粒メカニズムの考察より、破碎と合体の回数が乳糖の凝集という結果としてイメージ図に出てくると考えられ、乳糖の凝集=破壊と合体を繰り返した数=造粒の進行具合、すなわち造粒度となり、そのため乳糖の凝集状態を見ることにより、言い換えるとイメージ図を見ることにより、品質を予想、例えば溶出などの品質を予想できると考えられた。

4.3 イメージング技術の特性を理解する重要性

上記の過造粒において偏析するという珍しい現象は2006年のAAPSにて発表したところ多くの関心を持たれたが、このような結果は過去に報告がないこと、また近赤外スペクトルの解析に用いた多変量解析が正しいかどうか分からないとのことで否定的な意見が内部より出された。そしてこの結果に否定的な一部の研究者がラマン分光法により追試を行うと乳糖とスターチの分布が重なり合い偏析するという、近赤外イメージングでの結果と全く異なる結果が得られた⁵⁾。ラマン分光法によるイメージングは、スペクトルのピークがシャープに出るので化合物ごとの分布をアサインしやすいため多変量を用いる近赤外イメージングよりも正確に解析できるように思われている。しかしレーザー照射した際に蛍光が出ることが多く、乳糖など錠剤によく使われる賦形剤

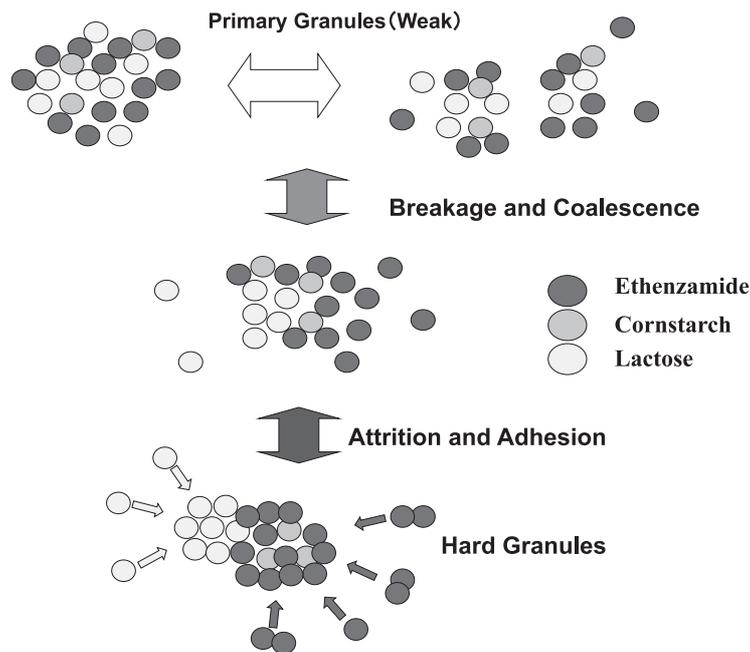


図4 造粒メカニズムのモデル図

は、特に蛍光の影響でベースラインシフトを起こすため、他の成分のピークがないのにあたかもあるように見えたりする現象が起きて医薬品のような多成分混合物の解析は思った以上に難しい。案の定ラマンでの結果は内容をよく確認してみると、少量すぎてピークが出ず解析が不可能なはずの結合剤が解析できるとの記述があること、そして顆粒中の乳糖のスペクトルとされるものにおいて乳糖特異的なピークが全く確認されなかったこと、そして乳糖とスターチの分布が全くの一致があることから、初心者になりがちなベースラインシフトもしくはピークの分離が十分でなく、適切でないピークを選択してイメージを作成した可能性が高まった。実際に筆者がラマン、IR、TOF-SIMSなどのイメージング手法を用いて正しく解析するといずれも近赤外と同じ結果が得られている。現在では分析機器や解析ソフトの多くの操作が自動化されており、簡単に結果が出てしまうため、分析法をよく理解せずにデータを機械的に変換するだけで適切な処理を行わず、出てきた結果を鵜呑みにして気づかないうちに間違った答えを導いてしまうことがよく起きている。ケミカルイメージング技術は化学情報を介した解析であることを理解し、測定したデータについて適切な処理を行いそのデータが何を示しているかを適切に読み取ることが必要である。

5. おわりに

本稿において、現在の医薬品品質保証の考え方及びそれに基づく製剤のイメージング技術についての研究を中心に紹介した。製剤のイメージング分野においては特に筆者の強みのある分野であり、多くの技術、ノウハウを持っているので、ご興味のある方は是非お声をかけて頂きたいと思っている。

引用文献

- 1) 小出達夫, 飛行時間型二次イオン質量分析法 (TOF-SIMS) を用いた医薬品の分析, *薬剤学*, **73** (1), 19-23 (2013).
- 2) F. Clarke, Extracting process-related information from pharmaceutical dosage forms using near infrared microscopy, *Vib. Spectrosc.*, **34**, 25-35 (2004).
- 3) M. Veronin, B. Youran, Magic bullet gone astray: medications and the Internet, *Science*, **305**, 481 (2004).
- 4) T. Koide, T. Nagato, Y. Kanou, K. Matsui, S. Natsuyama, T. Kawanishi, Y. Hiyama, Detection of component segregation in granules manufactured by high shear granulation with over-granulation conditions using near-infrared chemical imaging, *Int. J. Pharm.*, **441**, 135-145 (2013).
- 5) Y. Fujimaki, T. Matsubara, T. Sakamoto, D. Sasaki, T. Miura, M. Takekawa, Y. Hiyama, Distribution of ethenzamide and other ingredients on granule surfaces studied by Raman microspectroscopy and mapping, *Die Pharmazie*, **64** (5), 316-322 (2009).