

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名：（日本語）医薬品の製造工程・品質管理における先端的工程分析技術の導入に向けた技術的要件の標準化に関する研究

（英語） Study on standardization of technical requirements for introduction of innovative analytical techniques on pharmaceutical manufacturing process and quality control

研究開発実施期間：平成30年4月1日～令和3年3月31日

研究開発代表者 氏名：（日本語）坂本 知昭

（英語） Tomoaki Sakamoto

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：

（日本語） 国立医薬品食品衛生研究所・薬品部第三室・室長

（英語） Section Chief, Third Section, Division of Drugs, National Institute of Health Sciences

II 研究開発の概要

医薬品の製造工程・品質管理における先端的工程分析技術の導入に向けた技術的要件の標準化に関する研究として、製造工程における品質特性の変化を検出するための候補技術のひとつである近赤外（NIR）イメージング法を選定し、製造条件の変化が処方成分の分散性に影響を与えることを評価するためのイメージデータの取得及び解析に関する技術要件を検討した。スペクトル解析により算出されるヒストグラムを用いることで異なる製造工程で得た錠剤の品質特性の違いの指標と分散性の特徴を比較可能であることを示した。さらに、分散性の程度を数値化することを試み、各ピクセルの分光情報を多変量解析により算出したスコア値を変数とし、その頻度を用いて数値化することで、明確な分散性の尺度を示すことが可能となった。処方または製造工程パラメータを変えたモデル製剤を調製して影響を受ける分子振動の特定とスペクトル情報との関連性を調べ、効率的に PAT を導入するための情報提供となるような物性変化に結びつく分子振動情報を見出すことを検討した。医薬品の湿式造粒工程における原薬の擬似結晶多形転移に対するセルロース誘導体（結合剤）の糊化作用の影響について、テラヘルツ分光法により得られる分子振動を用いて調べた。異なる粘度の複数の結合剤を用いたときの造粒物中の

原薬の水和物から無水物への転移率は、結合剤の存在によって抑制され、乾燥温度を下げることで粘度と転移率の間に良好な相関が認められた。本研究から、製剤の物性に影響を与える原薬の擬似結晶多形転移について、製造工程中の転移率の評価及び粘性による転移率の予測にテラヘルツ分光法を用いた分子振動解析が有用であることを明らかにした。混合機の回転数、高速攪拌造粒機のブレード回転数、加水量などの条件を変えて製したモデル錠剤を用いて NIR ケミカルイメージ取得したところ、条件の違いにより、特徴的な分散状態を示すことがわかり、これらの条件の違いによる分散性の違いを NIR イメージング法で識別できることを明らかにした。

また、技術指針の取り纏めとして、品質・工程管理、物性評価手法として注目されている先端的分析技術のうち、第十七改正日本薬局方第二追補に記載されたラマン分光法について、再現性のある適切なスペクトル取得に影響を与える要因についてフィッシュボーン構造に纏め、分析者がそれぞれの測定環境ならびに装置に応じた要因を選定し、適切なスペクトル測定に向けたリスク解析を行い、技術要因を抽出できるようにした。さらに確認試験を例とし、標準品との比較、波数規定ならびに判別モデルを使う方法について、試験条件、システムの適合性、キャリブレーション、バリデーション、定期ベリフィケーションなどの項目について、規定の必要性、また規定内容などについて議論を行った。標準品との比較及び波数規定による方法では、試験条件で励起波長及び測定波数範囲の規定が必要であり、その他の項目については、必要に応じて設定すべき条件または参考情報として、CTD に記載することが望ましい項目として取り纏めた。これらの技術的要件を基に、規格及び試験方法において記載することが望ましい分析条件及びコモンテクニカルドキュメント (CTD) に記載することが望ましい分析情報を分類・整理した。また、工程管理技術として検討された分析法について文献を調査し、分析法、分析条件、導入された工程箇所、工程評価に用いたデータ及びその解析方法などを取り纏めた。

製造工程における品質モニタリング手法の開発として、高速攪拌造粒工程における近赤外(NIR)スペクトルとアジテータ・チョップの消費電力の測定を行い、添加水分量の増加による造粒機構の変化について解析を行い、攪拌造粒時の滴下水分量が大きいほど、NIR スペクトルから得た水の吸光度が増大し、アジテータ、チョップの消費電力は滴下水分量の増加に従い大きくなったが、含水率 18.0 wt%で最大値を示し以降は減少した。滴下水分量、NIR スペクトル、消費電力についての相関関係を調査し、造粒中の含水率、NIR スペクトル、消費電力の間には相関関係があることを示した。部分 α 化デンプンで調製したマトリックス錠の薬物溶出試験及び X 線 CT 計測により β デンプンの薬物溶出の制御機構を明らかにした。また、高速攪拌造粒において造粒物の結合性への水分子の分子間力と賦形剤の物性変化が影響することなど造粒工程の分子的な挙動を解明することができた。

近赤外分光法と攪拌消費電力による高速攪拌造粒機中顆粒造粒機構の解析では、乳糖・デンプン標準処方粉末を用いて高速攪拌造粒機中で精製水を添加しながら造粒し、AGE と NIR を連続測定して得られた NIR スペクトルを基に水添加量と AGE を目的変数として、それぞれを PLS 解析し、良好な検量モデルを得た。これらの結果から AGE は造粒物の粘性に依存すると考えられ、水分の添加量に応じて粉体同士の付着凝集、合一といった造粒物の結合性への水分子の分子間力と共に賦形剤の物性変化の影響を解明できた。

近赤外分光法と攪拌消費電力を用いた高速攪拌造粒法における造粒機構の解析では、高速攪拌造粒工程における近赤外(NIR)スペクトルとアジテータ・チョップの消費電力の測定を行い、添加水分量の増加による造粒機構の変化について解析を行った。試験粉体は、ガラスビーズ (d50 = 39 ~ 53 μm) のみ、あるいは、結合剤 HPC を添加したガラスビーズ粉体を用い、バインダは、精製水を使用した。攪拌造粒機は、ハイスピードミキサを用いた。アジテータ回転数、チョップ回転数、バインダ滴下速度を一定とし、造粒工程中に NIR スペクトルを継続的に測定し、同時に、アジテータ消費電力、チョップ消費電力を測定した。造粒工程中の NIR スペクトルから水分量と消費電力の PLS 検量モデルを構築した。NIR スペクトルを得られた PLS 検量モデルに適用することより、造粒中顆粒の含水率と消費電力の相関関係を定量的に把握して、造粒工程の分子的な挙動を解明することができた。

テラヘルツ分光スペクトル測定による医薬品検査技術開発として、特に高周波数精度テラヘルツ分光スペクトル測定による医薬品原薬中の不純物検出を目的として、モデル化合物を用いた原理検証し、有用性を示すことを

目指して研究・開発を進めた。具体的には、市販品の購入あるいは研究開発代表者や研究開発分担者から提供された試薬及び原薬に対して、高周波数精度テラヘルツレーザー分光スペクトル測定を適用し、液体ヘリウムあるいは液体窒素を冷媒に用いて低温(10 K)から室温までの温度依存性スペクトルを取得した。当初の計画では、2年度目にスペクトルデータベースを構築して公開予定であったが、予想以上にデータ取得が進んだために前倒しして初年度中に web 公開した。これらのデータはテラヘルツ分光吸収スペクトルの温度依存性情報を含むだけでなく、更に同一サンプルに対する XRD スペクトルも掲載しているため、結晶形も確認しているために現場での実用上メリットが高い。全体として掲載数が 500 種類を超えるスペクトルデータベースとなった。少なくとも 50 カ国以上の国・地域から年間約 1,000 件のアクセスがあり、定常的にその 1 / 3 は海外という比率になっており、高いニーズと多くの利用者があることが確認できた。また、混入不純物として API と同一分子であり、識別が難しい不純物となる光学異性体を選択し、L-ヒスチジンに D-ヒスチジンが微量含まれる場合のテラヘルツ分光吸収スペクトルの吸収周波数を、試料を液体ヘリウム温度に冷却して精密に評価した。この結果、1%以下の微量では D ヒスチジンは L-ヒスチジンの結晶性を悪化させる存在として存在し、吸収周波数はその量に応じて低波数にシフトすることを見出した。しかしながら、1%を超えて不純物量が増えた場合、DL 結晶を形成することにより不純物分子としての D-ヒスチジンが消費され、L-ヒスチジン結晶の結晶性はむしろ回復するという現象を見出した。これは予想外の成果であり、テラヘルツ分光スペクトル測定の新たな利用方法を開拓した。さらに API と同一分子量で識別が難しい不純物となる構造異性体に注目し、D-マンニトールに D-ソルビトールが微量含まれる場合のテラヘルツ分光吸収スペクトルの吸収周波数を、試料を液体ヘリウム温度に冷却して精密に評価した。D-マンニトールは 10 K において、線幅が 1 GHz 以下となる吸収線が観測されたが、これは固体中で観測された吸収線としては世界最狭記録であると共に、通説を覆す画期的な結果である。自ら実施した量子化学計算の結果から予測することと、独自に開発した高分解能なテラヘルツレーザー分光測定装置でなければ観測できないものであり、更にこの吸収線は液体窒素温度 70 K では観測されず、液体ヘリウムを用いることで初めて観測可能であったことから、非常に独自性の高い研究成果となった。この吸収周波数は D-ソルビトールの混入により低波数にシフトし、そのシフト量から 500 ppm 以下の検出も可能であることがわかった。研究は極めて順調に進展した。

フォトルミネッセンスを用いた医薬品評価手法の開発及び最適な工程への分析機器の導入を目指した治具の開発として、医薬品の工程管理・品質管理分析技術としての導入可能性検討と、各種分光計測のための治具に必要な要件検討を行った。市販の原薬を用いて作製したモデル錠剤の内部量子効率を算出した結果、錠剤中における主薬分子の物理化学的な状態の差異を検出できている可能性が示唆された。光学活性医薬品(レボフロキサシン) およびラセミ化合物(オフロキサシン)を用いたモデル錠剤の測定では、400 nm 以下の紫外光に近い波長領域では、内部量子効率は錠剤表面の影響を特に大きく受けていることがわかった。しかしながら、原薬粉体でも同様の差異は観測されていることから、サンプル表面だけでなく分子近傍の情報も十分に取得できていると考えられた。また、比較的入手が容易な医薬品原薬の粉体 9 種類について、絶対 PL 量子効率測定装置を用いた蛍光スペクトルの測定と内部量子効率の算出を行った。光学活性医薬品のような立体異性体だけでなく、類似した分子構造を有する化合物(構造異性体)同士でも、内部量子効率と蛍光スペクトルが異なっていることがわかった。分子構造の差異が内部量子効率の差異として検出可能であり、分子そのもののパラメータとして用いることが可能であることがわかった。小スケール製造工程の構築ならびに近赤外、テラヘルツ、ラマン分光及びこれらの顕微イメージング法を用いて最適な分光計測を達成するための治具について、耐久性や堅牢さ、加工性を考慮し、材質はアルミニウム合金とした。表面にはフッ素樹脂を適用することで、加工による表面反射率の変化を低減できると考えられた。

Regarding a study on standardization of technical requirements for the introduction of advanced process analysis technology in the manufacturing process and quality control of pharmaceutical products, Near Infrared (NIR) Chemical Imaging which is one of the candidate analytical techniques to observe dispersibility of components in tablets was selected for this study. The technical requirements for the acquisition and analysis of image data for observation that changes in manufacturing conditions affect the dispersibility of components were investigated. It was shown that the index of the difference in the quality characteristics of tablets obtained in different manufacturing processes and the characteristics of dispersibility can be compared by using the histogram calculated by the spectrum analysis. Furthermore, we tried to quantify the degree of dispersibility, and used the score value calculated by multivariate analysis for the spectral information of each pixel as a variable, and quantified the dispersibility of the component in a tablet using frequency.

Prepare a model formulation with a different formulation or manufacturing process parameters, investigate the relationship between the identification of affected molecular vibrations, and spectral information lead to changes in physical properties that provide information for efficient introduction of PAT were examined. The effect of the gelatinization of the cellulose derivative (a binder) on the pseudo-polymorph conversion of the Active Pharmaceutical Ingredient (API) in the wet granulation process was investigated using the molecular vibration obtained by terahertz spectroscopy. The conversion rate of API from hydrate to anhydride in the granules when using five different binders was suppressed by the presence of the binder.

In addition, regarding the technical requirements of Raman spectroscopy, the factors which affect the acquisition of an appropriate spectrum with reproducibility were summarized in the fishbone structure. Based on these technical requirements, analytical conditions that should be described in the specification and the analytical information that should be described in the Common Technical Document (CTD) have been classified and organized. Moreover, the literature was searched for the analysis methods examined as process control technology, and the analysis methods, analysis conditions, introduced process locations, data used for process evaluation, and their analysis methods were summarized.

Regarding a development of quality monitoring method in the manufacturing process, near infrared (NIR) spectrum of granules and the power consumption of the agitator chopper in the high-speed stirring granulation process were measured, and a granulation mechanism change by addition of water was evaluated.

With increasing of addition of water during a granulation process, the NIR absorbance derived from water was getting higher, and the power consumption of the agitator and chopper increased. But the value of power consumption of the agitator and chopper reached a peak when the water content at 18.0wt%.

According to evaluation of the correlation among the dropped amount of water, NIR absorbance and the power consumption, it is indicated that there is good correlation among them.

The terahertz spectral absorption spectrum database (<https://www.rie.shizuoka.ac.jp/~thz/database/>) for pharmaceutical qualitative evaluation obtained by high-frequency precision THz spectroscopic measurement was constructed and published and a database of more than 500 standard spectra was published by the final year. In addition, absorption frequency of the terahertz spectral absorption spectrum obtained from D-sorbitol which contains a trace level of a structural isomer, D-sorbitol was precisely measured by cooling the sample with liquid helium. Impurities less than 500 ppm was successfully measured by observing absorption lines with a width of 1 GHz or less.

An applicability of photoluminescence technique as a simple process control / quality control analysis technology for pharmaceuticals, and various spectroscopic measurements were tried. As a result of

calculating the internal quantum efficiency of the model tablet prepared using a commercially available API, it was suggested that the difference in the physicochemical state of API in the tablet could be detected. The result of comparison of internal quantum efficiency obtained from the model tablets prepared using an optical isomer (levofloxacin) and a racemate (ofloxacin) indicated that the internal quantum efficiency was particularly significantly affected by the tablet surface in the wavelength region near ultraviolet light below 400nm. The fluorescence spectra and internal quantum efficiencies were calculated using an absolute PL quantum efficiency by measured by nine drug substance powders. It was found that not only stereoisomers such as optical active isomers but also compounds which have similar molecular structures such as structural isomers have different internal quantum efficiencies and fluorescence spectra. Differences in molecular structure can be detected as differences in internal quantum efficiency, and it can be expected that they can be used as characteristic nature of the molecule itself.