

Development of novel QbD methods for understanding manufacturing process of pharmaceutical products

製剤製造工程の理解を目的とした新規 QbD 手法の開発

D105 林 祥弘 (Hayashi, Yoshihiro)

論文内容の要旨

1. はじめに

最適な製剤の製造条件は配合された主薬の種類と量によって大きく変化する。そのため医薬品候補化合物が創出されるたびに、十分な強度、溶出性、保存安定性などの要求スペックを全て満たす製剤を長期間安定に製造できる製造条件を探索する必要がある。設計変数と製剤の重要品質特性 (Critical Quality Attributes, CQA) の関係は複雑であるため、最適な製造条件を確立するためには多くの時間とコストを要する。

2004 年、日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) により次世代の製剤開発手法として製剤開発ガイドライン (Q8) が公表された。これにより、製剤品質に対して客観的かつ合理的な根拠を付与する、Quality by Design (QbD) が求められるようになった。QbD を実現させるためには、従来の経験的な判断だけでなく統計学的手法を適用することが必要である。しかしながら、CQA には多くの因子が複雑に関与するため、重回帰分析や 2 次多項式など従来の統計手法では設計変数と製剤特性の関係を十分に近似できず、実用に耐えられないことが多い。

当教室ではこれまでに、薄板スプライン補間を利用した非線形応答曲面法 (Response Surface Method with Spline Interpolation, RSM-S) を開発し、製剤処方の定量的最適化において有用なツールとなることを報告してきた。RSM-S を用いることで、処方因子-製剤特性間の非線形性が高精度に近似でき、安定な最適解の探索が可能となる。しかし、RSM-S のような非線形手法では、デザイン

スペース（DS）の境界の信頼性を評価する方法が確立されていないこと、予測がブラックボックス化して内部構造が不明瞭になることなどの問題点がある。また、統計学に基づいた製剤設計システムは、実際の製剤設計に関する有益な情報を得られるものの、製造プロセスをメカニズムベースで理解するためには限界がある。本研究では、これらの問題点の克服を目標とし、QbDに基づく製剤設計手法の開発を試みた。

具体的には、ベイジアンネットワーク（BN）による設計変数とCQAの因果関係の解明、RSM-Sおよびブートストラップ法（BS）の併用によるデザインスペースの信頼性の評価、BNおよびRSM-SによるCQAの抽出について検討した。さらに、有限要素法に基づく力学シミュレーションにより、錠剤内残留応力分布を推定し、それによるCQAの予測について詳細な検討を行った。

2. BNを用いた固体分散体製剤のモデル化

はじめに、因子間の関係を条件付き確率によりモデル化するBNを用いて、設計変数と製剤特性間に内在する構造の可視化を試みた。モデル製剤としてインドメタシン固体分散体を含有する速溶錠を用いた。

インドメタシン（IMC）とポリビニルピロリドン K-30の固体分散体（SD）及び物理的混合物（PM）をそれぞれ調製し、標準処方を参考に直接圧縮法による錠剤を作製した。設計変数としてSD及びPMの違い、ステアリン酸マグネシウム（Mg-St）配合量、結晶セルロース（MCC）配合量、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）配合量及び打錠圧を選択した。これら5因子をL16直交配列表に割り付け16処方からなる錠剤を作製した。硬度試験及びJP15溶出試験（パドル法）を適用し、製剤作製時並びに40°C、75%相対湿度、2週間の加速試験実施後の硬度と10分及び60分後の溶出率を求め、これらを製剤特性とした。製剤特性と設計変数間の因果関係をモデル化した。

その結果、赤池情報基準を用いて最適化したBNモデルは、分散分析の結果とよく対応し製剤特性に対する設計変数の影響を確率モデルとして定量化することができた。優れた製剤特性を得るためには、IMCがSDである事が重要であり、Mg-St、L-HPC、MCC、打錠圧の条件も大きく関与する事が明らかとなった。

3. RSM-SおよびBSの併用による非線形DSの信頼性評価

RSMS-Sを適用することで、従来よりも高精度なDSを設定できるが、非線形

DS 境界の信頼性を客観的に評価する手法は確立されていない。本研究では、BS を適用し、RSM-S により予測された非線形 DS 境界の信頼性評価を試みた。

モデル製剤として標準処方参考にインドメタシン製剤を直接圧縮法により作製した。設計変数としてラクトース (LAC)、コーンスターチ (CS)、結晶セルロース (MCC) を選択し、混合系実験計画に割り付け、計 9 処方からなる錠剤を作製した。製剤特性として硬度および 30 分後の溶出率を選択し、RSM-S により応答曲面を作製した。加速試験前後に硬度が 3kg 以上かつ 30 分後の溶出率が 70% 以上の条件を満たす領域を、本製剤の DS として設定した。

DS 境界の信頼幅は境界の中心部分ほど小さく、末端に近づくにつれて大きくなる傾向がみられた。各成分の許容範囲は、LAC : 0-55%、CS : 14-26%、MCC : 36-77% となった。CS 配合量の許容幅は他の 2 変数と比較して半分以下になった。したがって、CS 配合量は CQA に対して最も強く影響することが明らかとなった。以上より、RSM-S と BS の併用は、DS 境界の信頼区間を推定する上で有用であることが示された。

4. 口腔内崩壊錠における設計変数-顆粒物性-錠剤特性の構造分析

QbD を達成する上で CQA を同定することが重要である。中間品の品質特性は製剤特性に大きく影響を及ぼすため、CQAs となる可能性がある。そこで、設計変数-中間品の品質特性-製剤特性間の構造分析を試みた。

モデル製剤として湿式顆粒圧縮法によりマンニトールを含有する口腔内崩壊錠を作製し、中間品の品質物性として顆粒物性を、最終製品の品質物性として錠剤特性の測定を行った。設計変数として練合時間、水分添加量、打力、ステアリン酸マグネシウム配合量の 4 因子を選択した。これらを Box-Behnken 計画に割り付け、27 種類の錠剤を作製した。顆粒物性として全マンニトールに対する β 形マンニトールの比率、比表面積、平均粒子径、粒度分布相対幅を、錠剤特性として硬度および崩壊時間を測定した。

RSM-S を用いて設計変数の最適値を推定し検証実験を行った結果、優れた特性を有する口腔内崩壊錠が調製された。BN モデルを構築した結果、 δ -マンニトールの結晶転移により生成される β -マンニトール量は練合時間に大きな影響を受け、他の顆粒物性に影響を及ぼすことが明らかとなった。また、比表面積は β -マンニトール量に影響を受けるとともに、硬度及び崩壊時間に影響を及ぼすことが示唆された。以上より、BN を適用することで設計変数-顆粒物性-錠剤特性の構造を定量的に評価し得る可能性が示唆された。

5. 有限要素法による錠剤内応力分布の推定

BN や RSM-S などの統計学的手法では、製剤の製造プロセスをメカニズムベースで理解する上で限界がある。そこで、実験による評価が困難な現象をコンピュータ上でシミュレーションする数値解析手法の一つである有限要素法（FEM）に着目した。近年、FEMにより打錠工程のシミュレーションを行うことで、錠剤内に残留する応力を推定し、得られた結果が実験値と良好に一致することが報告されている。本研究では、錠剤内応力分布を FEMにより推定し、製剤特性に及ぼす影響を検討した。

ステアリン酸マグネシウムを 1%含有し、ラクトース、コーンスターチ、結晶セルロースの 3 成分の配合比が異なるモデル粉体を調製した。一面せん断試験および圧縮試験を行い、粉体の内部摩擦と塑性変形に関する物性を評価した。得られた結果を基に、Drucker-Prager Cap（DPC）モデルを構築し、FEMシミュレーションによって、各処方錠剤内残留応力分布を推定した。一方で実際に錠剤を製し、硬度および崩壊時間の測定を行った。




残留応力の代表値を要因とする重回帰分析の結果、錠剤内応力分布と各錠剤特性の関係がモデル化され、錠剤内応力分布が各錠剤特性に密接に関連することが明らかになった。

6. 総括

BN、RSM-S、BS などの統計学的手法を導入することで、因子間の設計変数と CQA 間の因果関係を精査し、信頼性を考慮した非線形 DS の設定と CQA の同定が可能になった。また、FEMを活用することで製剤特性に及ぼす錠剤内応力分布の影響を説明することができた。これらの知見は、ICH Q8 の提唱する次世代の品質保証システムを実現する上で、有用な基盤情報になるものと考えられる。

学位授与機関	星薬科大学
氏名（本籍）	ハヤシ ヨシヒロ 林 祥弘 (東京都)
学位の種類	博士(薬学)
学位記番号	甲 第171号
学位授与年月日	平成26年3月15日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当者
学位論文の題名	Development of novel QbD methods for understanding manufacturing process of pharmaceutical products

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏名	林 祥弘		
論文審査担当者	主査 教授	高山 幸三	
	副査 教授	辻 勉	
	副査 教授	米持 悦生	
題目	Development of novel QbD methods for understanding manufacturing process of pharmaceutical products		
<p>日米欧医薬品規制調和国際会議（ICH）により製剤開発ガイドライン（Q8）が発出され、製剤開発において科学的根拠に基づく品質保証を目的とする Quality by Design（QbD）が求められるようになった。QbD の実現に向けて、現在、多くの研究例が報告されている。当教室ではこれまでに、薄板スプライン補間を利用した非線形応答曲面法（RSM-S）を開発し、製剤処方の定量的最適化において RSM-S が有用なツールとなることを報告してきた。しかし RSM-S では、製剤品質を保証し得る設計変数の多次元的範囲（デザインスペース、DS）の境界の信頼性を評価する方法が確立されていない。また、予測がブラックボックスとなりメカニズムの解明が困難になるなど、RSM-S の非線形性に由来する問題が残されていた。一方で、実験計画法と線形回帰式をベースとする古典的な製剤設計手法では、製剤特性の予測精度が低いことが多く、実際製剤に適用可能な DS の設定に利用するには限界がある。本研究は、RSM-S の問題点の解決を目的とし、最新の応用統計手法や力学シミュレーションを導入することで、QbD に基づく新規製剤設計手法の開発を試みた。以下に本研究の成果を要約する。</p> <p><u>設計変数－錠剤特性間に内在する構造の可視化</u></p> <p>因子間の関係を条件付き確率によりモデル化するベイジアンネットワーク（BN）を用いて、設計変数と製剤特性間に内在する構造の可視化を試みた。5 因子からなる製剤設計変数を L16 直交配列表に割り付け 16 種類の錠剤を作製し、硬度、溶出性、保存安定性を評価した。その結果、赤池情報量基準を用いて最適化した BN モデルは分散分析の結果によく対応し、製剤特性に対する設</p>			

計変数の影響を確率モデルとして定量化することができた。

信頼区間を考慮した新規 DS の開発

RSM-S とブートストラップ (BS) 法を併用し、信頼性を考慮した非線形 DS の設定を試みた。添加剤の配合比率が異なる 9 種類の錠剤を作製し、硬度、溶出性、保存安定性を評価した。RSM-S を適用することで、設計変数－製剤特性間の関係が重回帰分析よりも高精度に予測された。このモデルを基に、硬度、溶出性、保存安定性に優れる DS を設定した。BS 法を適用し DS 境界の 95% 信頼区間を算出した結果、信頼幅は境界の中心部分ほど狭く、境界の末端に近づくにつれて拡大する傾向がみられた。RSM-S に BS 法を適用する事で、DS 境界の信頼区間を定量化することができ、これより信頼性に優れる新規の DS 設定手法が確立された。

BN による重要品質特性の同定

QbD を実現する上で製剤の重要品質特性を同定することが重要である。そこで、BN により設計変数－中間品の品質特性－製剤特性間の構造分析を試みた。モデル製剤として湿式顆粒圧縮法によりマンニトールを含有する口腔内崩壊錠を作製し、中間品の品質物性として顆粒物性を、最終製品の品質物性として錠剤特性の測定を行った。実験計画法に従いデータを収集し BN モデルを構築した結果、 δ -マンニトールの結晶転移により生成される β -マンニトール量は練合時間に大きな影響を受け、他の顆粒物性、硬度、崩壊時間に大きく影響を及ぼすことが示唆された。以上より、BN を適用することで設計変数－顆粒物性－錠剤特性の構造を可視化することができ、これより製剤の重要品質特性を同定し得る可能性が示された。

錠剤残留応力分布が硬度・崩壊時間に及ぼす影響

製剤設計に関わる現象をメカニズムベースで理解するために、有限要素法 (FEM) に基づく力学シミュレーションに着目した。FEM により粉体圧密シミュレーションを行い、様々な処方錠剤内残留応力分布を推定した結果、処方ごとに大きく異なることが示された。重回帰分析の結果、錠剤内応力分布により錠剤特性 (硬度及び崩壊時間) が高精度に予測され、錠剤内応力分布が錠剤特性と密接に関連することが示唆された。

本研究で得られた知見は、ICH Q8 の提唱する次世代製剤の品質保証システムを実現する上で有用な基盤情報となる。博士 (薬学) の学位にふさわしい内容である。