

# Quality by Design を指向した製剤化研究

大貫 義則

富山大学大学院 医学薬学研究部(薬学)

製剤設計学講座 客員教授

E-mail: onuki@pha.u-toyama.ac.jp

Quality by Design (QbD)は、日米欧医薬品規制ハーモナイゼーション国際会(ICH)製剤開発ガイドライン(Q8) (2005年11月発行)の中で提唱された品質保証に関する概念である。QbDの概念では、『製剤の品質は、最適な製剤処方・製造方法を設計することによって保証される』ことが骨子とされている。これは従来の『製剤の品質を、最終試験によって検査・保証する』という Quality by Testing の概念とは大きく異なり、次世代の品質管理システムとして注目を集めている。

一般的に、製剤の特性は、様々な設計変数(処方成分や製造工程パラメータなど)によって複雑に影響を受けると考えられる。しかし、従来の製剤開発ではそうした因果関係を深く追求せず、設計者の主観的かつ経験的判断に偏った製剤設計が行われる傾向があった。一方、QbDアプローチでは、複雑な設計変数-特性の関係を客観的かつ合理的な根拠に基づいて明確にし、さらに、品質の確保された製剤が製造できる設計変数の範囲・条件(デザインスペース)を構築することが求められる。したがって、QbDアプローチを実践する上では、統計手法の活用が非常に重要であると言える。我々はこれまでに種々の統計手法を製剤化研究へ応用し、それらのQbDアプローチにおける有用性を示してきた。本発表では、そうした研究事例について紹介したい。

## 研究事例1. ベイジアンネットワークを利用した設計変数-特性間の潜在構造のモデリング

本研究では、インドメタシン含有速崩壊錠の製造工程を事例研究とした。モデル製剤である速崩壊錠の製法は湿式顆粒圧縮法を採用し、実験計画法に従って設計変数(造粒過程の水分量および混合時間、混合工程のステアリン酸マグネシウム添加量、打錠工程の打錠圧)を変化させた合計27種類のモデル製剤を調製した。造粒後、調製した顆粒のβ-マンニトール量、比表面積、平均粒子径、粒度分布相対幅を顆粒物性として測定した。また、錠剤特性として錠剤硬度および崩壊時間を測定した。得られたデータから、マルチスプライン補間を応用した非線形応答曲面法(response surface method with multi-spline interpolation, RSM-S)によって応答曲面を作成し、設計変数の最適化検討を行った。続いて、設計変数と特性間との関係性を評価することとした。なお、本研究の場合、

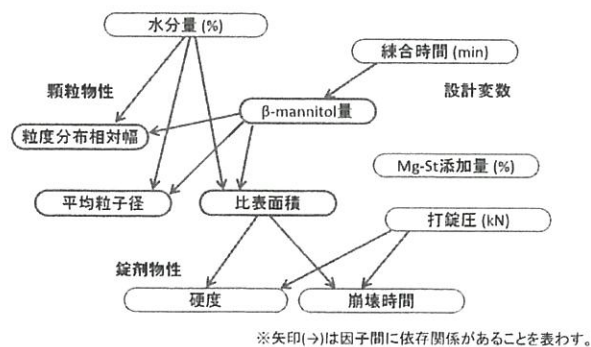


Fig.1. BNによる設計変数-製剤特性間の潜在構造

設計変数のみならず、中間品である顆粒の物性も、錠剤特性に強く影響する可能性がある。そこで、複雑な因子間の潜在構造を理解するため、ベイジアンネットワーク(BN)による解析を行った。解析の結果、Fig.1 に示すような BN が構築され、インドメタシン含有速崩壊錠における設計変数-顆粒物性-錠剤物性間の複雑な因果関係を明確にすることができた。

## 研究事例 2. 非線形応答曲面法を利用したデザインスペースの構築

QbD アプローチに基づいた製剤設計を達成するために、デザインスペース(DS) の構築が重要である。DS は、『品質が保証されることが実証された原薬・添加剤の特性および工程パラメータとの多次的な組み合わせ・相互関係』と定義される。なお、この DS 内での操作を行う限り、設計変数を変更した場合でも規制当局への変更申請は不要である。したがって、DS の構築により、医薬品製造における規制の弾力的な運用が期待されている。DS を構築するために、RSM を適用した手法が提案されている。RSM-S を適用すれば、従来よりも高精度な DS を構築できるものと考えられる。そこで本研究では、インドメタシン素錠をモデル製剤として、十分な硬度と薬物溶出性を兼ね備えた錠剤が調製できる製剤処方 DS を RSM-S によって構築することとした。

モデル製剤は、添加剤の乳糖、コーンスターチおよび結晶セルロースの配合量を実験計画法に従って変化させた粉体を直接圧縮して調製した。それらのモデル製剤の硬度と 30 分後の薬物溶出率を測定し、RSM-S によって処方と錠剤特性間の応答曲面を作成した。そして、得られた応答曲面から、それぞれの製剤特性の目標に合う製剤処方の範囲を探索した。なお、本研究では、目的とする製剤特性の基準として、硬度 3kg 以上、薬物溶出率 70%以上を設定した。それぞれの基準を満たす範囲を探索したのち、両者の範囲を重ね合わせることで、目的とする DS を構築した。

なお、近年の研究では、DS を構築するだけでなく、構築した DS の境界領域の信頼性をいかに保障するかといった課題にも関心が集まっている。その 1 つの解決策として、conservative design space という概念が提唱されている。これは、境界線の分布を調べ、その分布をもとに、DS の範囲を安全な製造条件の方向へ狭めるといった考え方である。我々は、上記の検討で構築した DS に、標本再抽出法であるブートストラップ法を併用することで、より安全な conservative design space の構築にも試みている。本発表では、その検討結果についても紹介させていただく。

## まとめ

QbD アプローチでは、客観的かつ定量的な手法によって、設計変数-製剤特性間の因果関係を的確に理解し、安定な DS を構築することが必要となる。我々が考案した手法は、QbD アプローチを推進するうえで、強力な支援ツールになると考えられる。

## 【略歴】

### 学歴

- 1998年3月 星薬科大学 薬学部 卒業
- 2000年3月 星薬科大学大学院 薬学研究科 修士課程修了
- 2006年9月 博士(薬学)取得 (星薬科大学)
- 2008年3月 米国 コネチカット大学 薬学部ポスドク (～2008年10月)
- 2008年11月 米国 Johns Hopkins 大学 医学部ポスドク (～2009年8月)

### 職歴

- 2000年4月 リンテック株式会社 研究開発本部 ヘルスケア製品研究室 (～2002年6月)
- 2002年7月 星薬科大学 薬剤学教室 助手
- 2007年4月 星薬科大学 薬剤学教室 助教
- 2014年4月 星薬科大学 薬剤学教室 講師
- 2015年1月 星薬科大学 薬剤学教室 准教授
- 2015年4月 富山大学大学院医学薬学研究部(薬学) 製剤設計学講座 客員教授

現在に至る

## 【所属学会】

- 日本薬学会
- 日本薬剤学会
- 日本 DDS 学会