

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

論文要旨

【背景および研究目的】

Process Analytical Technology (PAT)とは、リアルタイムな計測により医薬品の製造工程の設計、分析、管理を行い、製品の品質を保証するシステムをいう。PAT によって重要な中間品特性を継続的にモニタリング、コントロールすることにより工程理解を深め、商用生産後も製品品質を向上させることが期待されている。これまでに製剤工程に導入されてきた PAT ツールは近赤外吸収スペクトル測定法(NIR 法)が多いが、NIR 法では捉えられない重要な中間品特性も多く存在し、更なる PAT ツールの開発と生産適用が望まれている。

テラヘルツ(THz)光は0.1~4 THz 付近の光と電波の境界領域の電磁波であり、光の直進性に加え電波の物質透過性を兼ね備えている。THz 分光分析においては、THz パルス波形を検出し、それを時間分解測定し、波形の振幅と位相を解析する方法を利用する。THz 光は製剤中の粒子よりも長い波長のため、NIR のように製剤中で拡散反射が起こらず減衰が少ない。よって THz 光がサンプル内の屈折率変化に応じて反射される特性を生かし、錠剤深部の物理特性や多層膜の分析が可能である。また、THz の光の特性を利用し、NIR 法同様にフーリエ変換を用いた分光分析も可能である。本研究では THz の電波及び光の両特性を用いて、NIR 法では捉えることが難しい製剤の重要中間品特性の評価を試みた。第 1 章において、THz の電波特性を用いたイメージング技術により、フィルムコーティング錠(FCT)の膜密度特性に着目し、重要品質特性の非破壊評価を行った。第 2 章において、THz の光の特性を用いたスペクトル分析を利用し、全反射減衰測定法(THz-ATR 法)により、滑沢剤混合工程における乳糖の物理特性の変化を評価した。

【研究概要】

第 1 章 THz イメージング分析を用いたフィルムコーティング錠重要特性の非破壊評価手法の開発

目的:FCT は最も汎用して開発される固形製剤の 1 つであり、素錠にフィルムコーティングを施すことによって製造される。コーティング時の製造条件を最適化しないと、外観不良、不適切な錠剤硬度、保管中の割れ・欠けといった問題が発生することがある。特に吸湿性の高い素錠成分を用いる場合は、素錠の膨張しやすい特性に起因し、製造条件による影響を受け易い。これまでに THz を用いて、フィルム膜厚の予測を行った事例は多く報告されているが、フィルム膜密度特性に着目した報告は少ない。本研究では吸湿性の高い素錠成分を用い、フィルムコーティング工程において製造条件を変化させたサンプルの THz イメージング評価を行った。また、膜密度評価に着目し、FCT 重要品質特性の非破壊予測について検証した。

実験:D-マンニトール、結晶セルロース、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウムからなる吸湿性の高い素錠を直打法により製造した。コーティング成分として、ヒプロメロース、ポリエチレングリコール、酸化チタン、タルク及び黄色三二酸化鉄からなる混合物を用いた。36 kg スケールにて L8 直交法に則り、給気温度、給気風量、スプレー液速度及びアトマイズエアー流量を変化させた 9 バッチの FCT を製造した。加えて、330 kg スケールにて製造条件の異なる 3 バッチを製造した。各バッチ 10 錠ずつ、THz イメージング装置を行いて膜厚(FT)、フィルム表面反射率(FSR)、フィルム層と素錠の界面密度差(IDD)を測定した(分解能 0.4 mm、表面と側面を解析)。FCT の重要特性として、表面粗度、硬度及びフィルム層割れリスク指標(25°C 75%RH で放置した際にフィル

ム層が割れない時間の平均値)を測定した。

結果:36 kg スケールサンプルについて、製造条件が THz 測定結果に与える影響を統計解析した結果(*p*-値)を Table 1 に示す。FT に対して、給気温度は負の相関を、スプレー速度は正の相関を示した。給気温度が低いほど、スプレー速度が速いほど、フィルムコーティング中に錠剤が保有する水分は高くなることから、フィルムコーティング中の錠剤水分推移が高いほど FT は大きくなる傾向にあった。フィルム層の質量は一定になるように終点を決定したため、FT が大きいサンプルはフィルム層の密度が小さい傾向にあったと考えられる。また、フィルムコーティング中錠剤水分推移が同等レベルのロットで比較した場合、36 kg スケール品より 330 kg スケール品のほうが FT は小さい傾向にあった。IDD の絶対値(|IDD|)をアウトプットとして解析を行った結果、給気温度は負の相関を、スプレー速度は正の相関を示したことから、フィルムコーティング中の錠剤水分推移が高いほど、|IDD|は大きくなる傾向にあった。|IDD|が大きいほど、フィルム層と素錠の密度差が大きく、界面がより鮮明であることの指標になる。高水分下では素錠の吸湿特性によって素錠が膨張し、界面における素錠密度が低くなったと推定された。加えて、アトマイズエアー流量が大きいほど、|IDD|は大きくなる傾向にあり、スプレーミスト径が小さいほうがフィルム層と素錠の界面をシャープにする効果があったものと推定された。

得られた結果を基に、FCT の重要特性を THz 測定結果から非破壊予測が可能かを検証した。THz 光を照射した際にフィルム層表面から反射される割合 FSR は、照射した箇所の表面状態によって異なり、密度が高いほうが反射率は高い。その反射率のばらつきと錠剤の表面粗度との関係を検証した。その結果、FSR のばらつきの指標(RSD)が大きいほど、表面粗度が大きい傾向にあり、両者の間には正の相関関係が認められた(Fig.1)。引張強度はFCT内の最も弱い箇所と相関があると考えられ、IDD がマイナスの値を示していることから、フィルム層に比べて素錠のほうが密度は低いと考えられた。FT から算出したフィルム層密度と IDD をインプットとし、引張強度をアウトプットとした場合の重回帰モデルを作成した(引張強度=0.056 + 2.851 × Film layer density + 0.3895 × IDD)。このモデルの予測精度について、別サンプルを用いて検証した結果、予測値と実測値には相関が認められた(Fig.2)。25℃ 75%RH で放置した際、いくつかのバッチではフィルム層側面に亀裂が生じた。側面の|IDD|(Lateral)とフィルム層が割れない時間の平均値について検証した結果、|IDD|(Lateral)が大きいほど亀裂発生のリスクは小さいことが確認された(Fig.3)。これは、側面におけるフィルム層と素錠の界面がより鮮明に分かれたサンプルのほうが高湿度下で保存した際に素錠の膨張性に対して余裕が持てるため、フィルム層の亀裂発生が起きにくかったものと考えられる。更に、コーティング工程中の|IDD|(Lateral)の変化を検証した結果、スプレー量の増加とともに|IDD(Lateral)|の値は大きくなり、スプレー量とほぼ比例関係にあった(Fig.4)。スプレー終了時点での|IDD(Lateral)|の値が 1.8 を超えるように、フィルムコーティングの製造条件にフィードバックコントロールをかければ、製造工程中にそのリスクを回避できる可能性が示唆された。以上のことから、フィルムコーティング中及びフィルムコーティング後のFT、FSR、IDDを解析することで、表面粗度、硬度及びフィルム層割れリスクが非破壊で予測できることが示唆された。

Table 1 製造パラメータと THz イメージング解析結果の統計解析結果

製造パラメータ	FT		FSR		IDD	
	<i>p</i> -値*	相関	<i>p</i> -値*	相関	<i>p</i> -値*	相関
給気温度	0.01	負	0.06	---	0.03	負
給気風量	0.54	---	0.65	---	0.07	---
スプレー速度	0.00	正	0.48	---	0.01	正
アトマイズエアー流量	0.87	---	0.07	---	0.03	正

**p*-値<0.05 の場合、有意な因子と判断した。

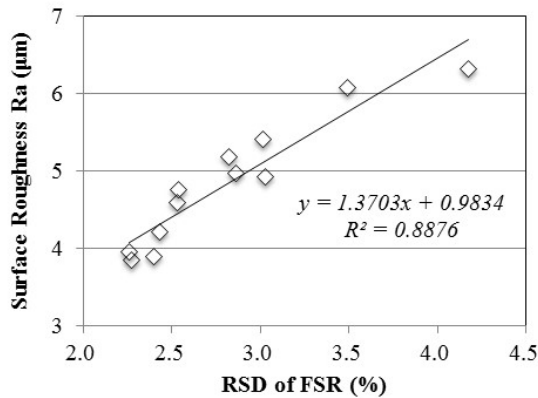


Fig.1 FSR のばらつきと表面粗度との関係

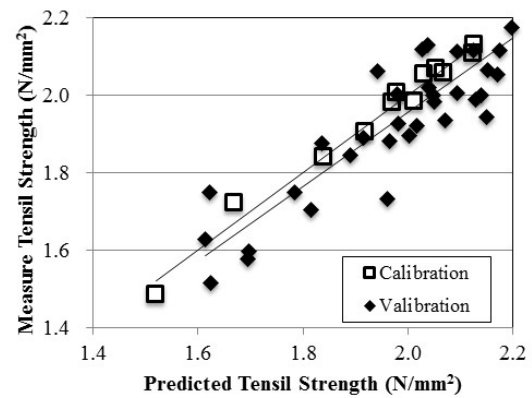


Fig.2 引張り強度の非破壊予測

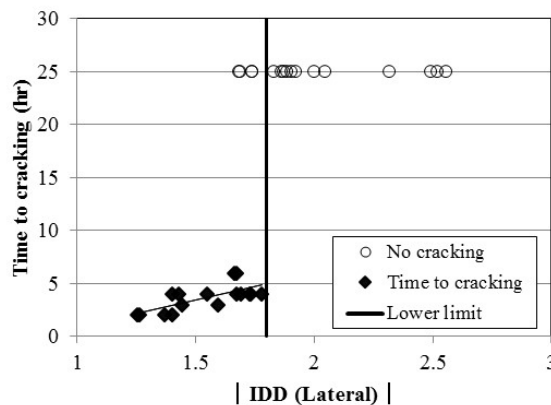


Fig.3 側面の|IDD|と亀裂発生までの時間の関係

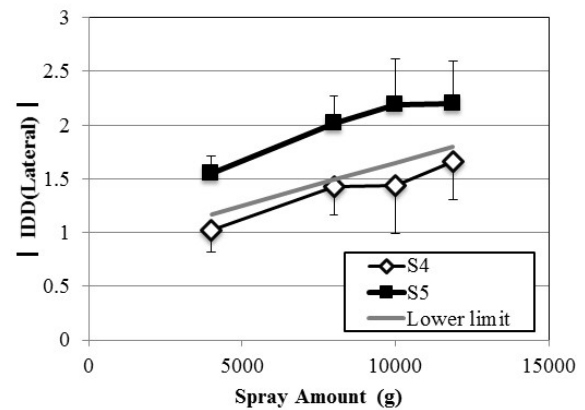


Fig.4 コーティング中の側面の|IDD|の変化

第 2 章 THz-ATR 法を用いた滑沢剤混合工程における乳糖の物理学的特性の非破壊評価系の開発

目的: 医薬品固形製剤を製造するにあたり、滑沢剤の混合工程は以降の工程の製造性向上のために必要な工程である。混合工程における均一性の評価には NIR などの PAT ツールが用いられてきたが、均一性のみならず、混合工程における滑沢剤の展延性は製剤の溶出性等に影響を及ぼす重要な中間品特性である。この滑沢剤の展延性による粉体の物理科学的特性の評価に THz 分光法を用いることを考えた。THz-ATR 法においてサンプル表面にしみ出すエバネッセント波の深さは赤外分光-ATR 法に比べて長く、サンプル表面の解析に有用と考えられた。乳糖と Mg-St の混合系において、THz-ATR 法により滑沢性の違いを検出できるか検証した。

実験: 造粒乳糖と Mg-St を混合して平錠を作成し、テラヘルツ発生プリズムの上に置いて耐圧杵で押しつけ、吸収スペクトルを取得した。まず 200 g スケールにて Mg-St 濃度 (w/w) を 0.1%、0.5%、1.0%、3.0%、5.0% と変化させ、更に錠剤成形時の打錠圧及び測定時に ATR プリズムに押し付ける加圧条件を変化させた。更に 24 kg スケールにて混合時間を変化させて調製した打錠品についても THz-ATR 測定を実施した。混合時間を変化させたサンプルについては、濡れ特性 (精製水滴下時の接触角) 及び崩壊時間を測定し、THz-ATR のデータと比較した。

結果: 混合粒の THz-ATR 法による吸収スペクトルを測定した結果、乳糖由来の 0.53 THz、1.37 THz 付近に吸収ピークが観察された (Fig.5)。0.53 THz 付近の 2 次微分スペクトルを Fig.6 に示す。Mg-St 濃度が高いほど、乳糖の吸収に起因した波長における 2 次微分ピークが高くなるという興味深い知見が得られた。Mg-St は THz 領域に吸収ピークがないため、錠剤表面の乳糖の存在状態の違いに起因すると考えられる。どちらの THz 領域においても、打錠圧が高いほど、また、測定時の押しつけ圧が高いほど、乳糖の吸収に起因した波長における 2 次微分ピークが高くなった。

これは錠剤中の乳糖の密度が高く、ATR プリズムとの距離に近いほど、乳糖の吸収に起因した波長における 2 次微分ピークが大きくなる傾向にあったと考えられる。Mg-St (w/w) 1.0%の系において混合時間を変化させた結果、混合時間の延長とともに、乳糖の吸収に起因した波長における 2 次微分ピークが増大した (Fig.7)。これは滑沢性が大きくなるにつれて粉体の流動性が良くなり、乳糖粒子表面の平滑化が起こり、打錠時に乳糖粒子が密に圧縮されたため、錠剤表面の乳糖粒子の密度も高くなったためと推定された。乳糖由来の吸収ピークの 2 次微分値と、打錠品の崩壊時間には良好な相関関係が認められた (Fig.8)。このことから、滑沢性の程度によって変化した乳糖の物理的特性(密度)を THz-ATR 測定によって検知し、錠剤特性を非破壊で予測できることが示された。

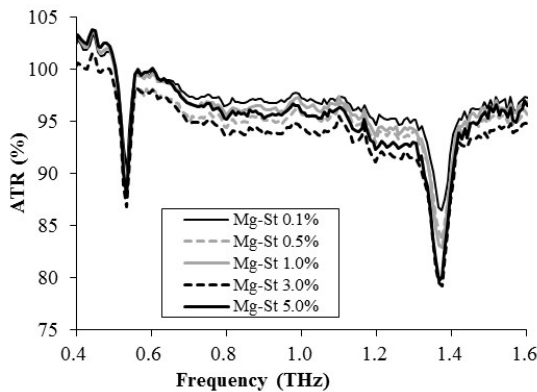


Fig.5 THz-ATR 測定における吸収スペクトル

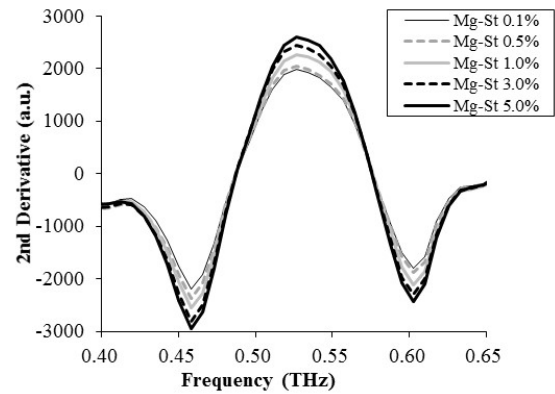


Fig.6 0.53THz 付近の 2 次微分スペクトル

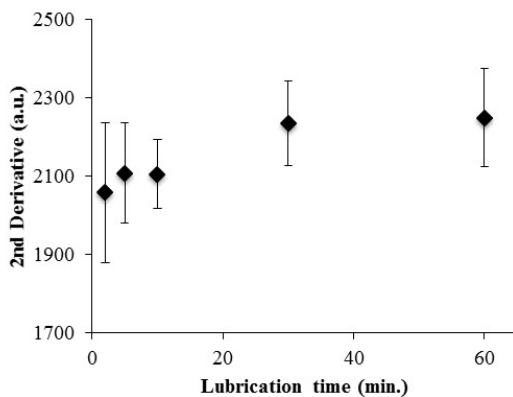


Fig.7 混合時間と 0.53 THz における 2 次微分値との関係

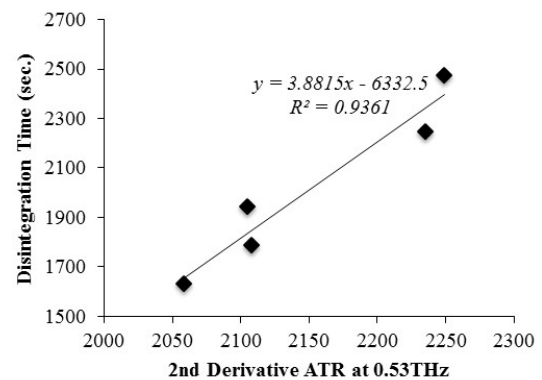


Fig.8 0.53 THz における 2 次微分値と打錠品の崩壊時間の関係

まとめ

筆者は、非破壊 PAT 分析手法として次世代のツールであるテラヘルツ分光法を用いることで、フィルムコーティング膜特性及び滑沢剤展延性に起因する乳糖の物理的特性という 2 種類の重要品質特性を非破壊で評価する新規方法を提案した。

対象論文

1. Masafumi Dohi, Wataru Momose, Hiyoyuki Yoshino, Yuko Hara, Kazunari Yamashita, Tadashi Hakomori, Shusaku Sato, Katsuhide Terada, "Application of terahertz pulse imaging as PAT tool for non-destructive evaluation of film-coated tablets under different manufacturing conditions", Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 119 (2016) 104–113
2. Masafumi Dohi, Wataru Momose, Kazunari Yamashita, Tadashi Hakomori, Shusaku Sato, Shuji Noguchi, Katsuhide Terada, "Application of terahertz attenuated total reflection spectroscopy to detect changes in the physical properties of lactose during the lubrication process required for drug formulation", Chemical and Pharmaceutical Bulletin, To be determined

博士論文審査講評

平成 29 年 2 月 15 日

野口 修治

氏名 土肥 優史

論文題目 テラヘル分光法を用いた固形製剤の重要品質特性の非破壊評価に関する研究

高品質で均質な医薬品製剤を製造することは、投薬による疾病治療の基盤であり、社会の福祉に寄与するためには極めて重要な課題である。特に、製造工程で即時的かつ非破壊的に製剤品質の評価を行うことができれば、高度な製剤製造管理が可能になる。これまで、錠剤などの固形製剤の即時的かつ非破壊的な物性評価については、近赤外吸収スペクトル測定法やラマン分光法が用いられてきた。近年、これらに代わる評価法として、テラヘルツ光を利用した分光法が注目されている。テラヘルツ光は 0.1 から 10 THz の周波数の電磁波であり、製剤原料の有機化合物を比較的透過しやすい性質を持つ。しかし、このテラヘルツ波分光法を用いて評価した固形製剤の物性と、製剤あるいは製剤原料の物性との相関については、未だ不明な点が多い。

本論文に関わる研究では、テラヘルツ分光法の反射法を用いて、フィルムコーティング錠の物性と製剤原料の物性の相関を定量的に評価している。また、テラヘルツ分光法の全反射減衰法は従来の分光分析法と比較して試料深部の物性情報まで得られる特徴があるが、同法を用いて錠剤製造時の原料粉体混合工程における滑沢剤の展延性と錠剤物性の相関を評価している。

本論文は二章からなる。以下にその内容について述べる。

第一章では、テラヘルツイメージング法を用いたフィルムコーティング錠剤の重要特性を非破壊的に評価する手法の開発について述べている。フィルムコーティング錠剤にテラヘルツ波を照射し、反射波を観測することで、フィルム表面反射率、フィルムコーティング層の厚さ、およびフィルムコーティング層と素錠間の界面密度差の値などを直接決定することができる。それら測定値と錠剤物性値との相関を統計的に解析した結果、フィルムコーティング錠剤の引張強度は、テラヘルツ波測定により得られる値から計算されるフィルムコーティング層の密度および素錠部分の密度から予測できることを明らかにした。さらに、錠剤の側面部分における素錠とフィルムコーティング層間の密度差に着目し、高湿度下においてフィルムコーティング錠剤が吸湿することによりフィルムコーティング層に亀裂が発生してしまう密度差の限界値を明らかにした。これにより、テラヘルツ分光法を用いれば、長期間にわたる安定性試験を実施しなくても、フィルムコーティング層に亀裂が発生するおそれを回避できる製剤処方設計と製造条件決定が可能であることを初めて示した。

第二章では、テラヘルツ波全反射減衰法を用いた滑沢剤混合工程における賦形剤粒子の物性を非破壊に評価する方法について述べている。滑沢剤混合工程における滑沢剤の展延性の変化は固形製剤の品質特性に影響を及ぼす重要物質特性であり、これをテラヘルツ波全反射減衰法によって検知できるかを検討している。賦形剤の乳糖と滑沢剤のステアリン酸マグネシウムからなるモデル錠剤において、打錠前の粉体混合時間を変化させて製造した錠剤をテラヘルツ波全反射減衰法で分析したところ、混合時間が長いほど、乳糖特異的な吸収に由来するスペクトルの 2 次微分ピーク値が増大することが明らかとなった。これは混合時間が長くなるほど滑沢剤が賦形剤粒子の表面に展延し滑沢効果が高くなることで打錠時に賦形剤粒子が効率よく圧縮されて密度が高くなるためと考えられた。この 2 次微分ピーク値と錠剤崩壊時間には正の相関が認められ、テラヘルツ波全反射減衰法による非破壊的な測定データから、錠剤の重要な品質特性のひとつである崩壊時間が定量的に予測可能であることを初めて示した。

このように、土肥氏はテラヘルツ波の特性を効果的に利用したイメージング解析法および全反射測定法を用いることで、固形製剤の品質特性を非破壊的かつ定量的に評価できることを示した。本手法は、固形製剤製造工程における製剤品質の即時的な評価法に適用することが可能であり、固形医薬品製剤の高度な製造工程管理法としての有用性が十分に期待できる。

本論文の各章それぞれの内容は、計 2 報の学術論文として既に公表されている。

以上より、本論文は博士（薬学）の学位論文に値すると判断した。