

医薬品分析特集①

医薬品の研究開発・生産とリガクの分析装置

生天目 由紀子*, 原 幸寛**

1. はじめに

私たちが口にする固体医薬品は有効成分である原薬と、成型や希釈のために添加される賦形剤、粒子の流動性を高めるために添加される滑沢剤などの混合物である。原薬は通常固体の有機物であり、化学式が同じで結晶構造が異なる結晶形が存在する場合が多い。これを結晶多形と呼ぶ。同じ化学式で表される化合物であっても、結晶形が異なれば、安定性やバイオアベイラビリティ[†]が異なると言われ、以前より、この結晶多形の区別にX線回折装置や熱分析装置が用いられてきた。

しかし、近年では原薬の安定性やバイオアベイラビリティだけでなく、最終的な製剤としての安定性や、飲みやすさ、効きやすさといった製剤の“機能”を重視した開発が行われるようになってきている。たとえば日本の場合、高齢化社会という世の中の流れを受けて、高齢者にも飲みこみやすい製剤の開発が行われている。製薬メーカーごとに特徴のある製剤が開発されるようになり、口腔内崩壊錠やフィルム・ゼリー状製剤のように、“機能”を付与された医薬品の開発が進展した。この結果、原薬の安定性だけでなく、“機能”が安定に保持された製剤であるかの確認が求められるようになった。また、近年開発されている新薬の60%以上が難溶性と考えられており、溶出性を向上させる製剤添加剤の選択⁽¹⁾、また溶解度の高い非晶質製剤の開発が重要となっていると考えられる。

一方で、近年日本では、医療費の削減を目的とし、ジェネリック医薬品の積極的な採用が後押しされている。欧米にはジェネリック医薬品の市場シェアが60～70%に達している国があるが、日本ではわずか22.8%に過ぎず（図1、平成23年9月時点、数量ベース）⁽²⁾、診療報酬の改定などにより、ジェネリック医薬品の使用を促進する流れがある。同じ有効成分を含

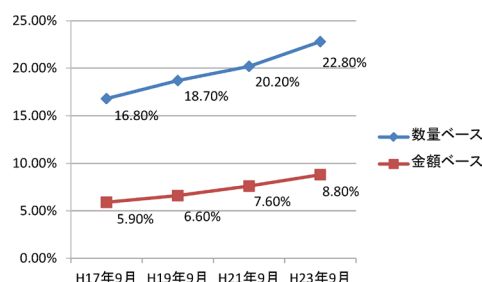


図1. ジェネリック医薬品の市場シェアの推移（厚生労働省ウェブサイト⁽²⁾より）。

む医薬品がさまざまなメーカーから発売され、これらの中から選択することができるようになった今、より安全で、安定した品質であることを証明することが求められている。

このようなニーズに応える形で、分析装置にもさまざまな改良が加えられ、新たな分析手法が開発されてきた。この特集では固体の経口投与製剤を中心に、医薬品の研究開発から実生産までのプロセスに沿って、さまざまな問題解決に関わってきたリガクの分析技術を振り返り、また、最新の分析技術を紹介する。

2. 医薬品研究開発のプロセス

図2に、医薬品の研究開発～実生産までのプロセスを示す⁽³⁾。医薬品の開発には10年以上の年月、一千億もの費用がかかると言われてきた。新しい医薬品を一日も早く上市するため、医薬品メーカーにとっては各プロセスにかかる時間と費用の短縮が大きな課題となっており、各分析、評価時間の短縮に、リガクの分析技術が貢献してきた。

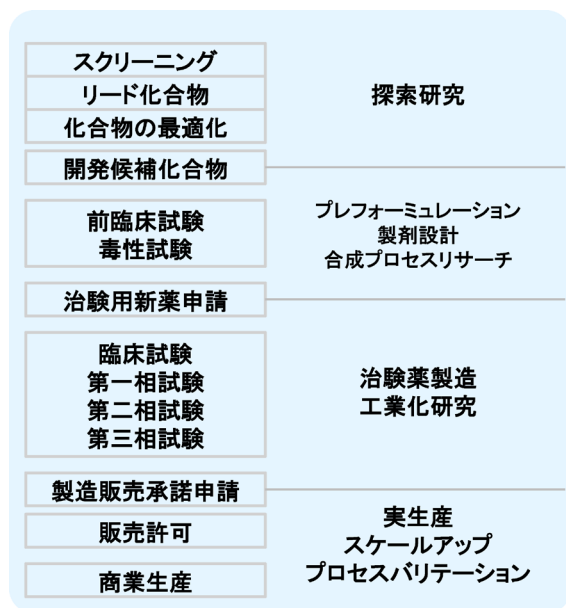
【探査研究】

探査研究では、新薬となる開発候補化合物の探査・

*株式会社リガク X線機器事業部 応用技術センター

**株式会社リガク X線機器事業部 SBU X線イメージンググループ

[†]バイオアベイラビリティ…投与された薬物（製剤）が、どれだけ全身循環血中に到達し作用するかの指標⁽⁴⁾


図2. 医薬品開発～実生産までのプロセス⁽³⁾.

決定が行われる。基礎調査、活性スクリーニングを経て、リード化合物が決定されることになる。この時点から結晶多形を含む種々の物性に関する検討が始まり、結晶形の検討と、その塩のスクリーニングといった化合物の最適化が行われて、開発候補化合物が決める⁽⁵⁾。医薬品開発のスピードアップと確度を高めていくには、開発候補化合物を決めるまでの物理化学的アプローチの重要性が強く求められている⁽³⁾。

我々の体の機能はタンパク質によって維持されているが、たとえば外部から入り込んだウィルスやアレルギー物質が原因となって正常な状態を維持できなくなる場合がある。これを我々は病気と呼んでいる。医薬品の効き方の代表的なものは、細胞膜の表面に存在する特定のタンパク質とゆるやかに結合し、タンパク質の機能を調整することである。このため、開発候補化合物やタンパク質の構造を知ることが求められ、構造解析を目的として、単結晶X線構造解析装置が用いられてきた。結果は構造確認報告書として提出されるほか、後のプロセスで、粉末X線回折測定による結晶形の同定を行う際に利用される。単結晶X線構造解析では対象とする物質の結晶化が必須であるが、結晶化が極めて困難なタンパク質も存在する。タンパク質の溶液中での構造決定の専用装置として開発されたのが、X線小角散乱測定装置BioSAXS-1000（図3）である。詳細はp. 4からの「X線構造解析による化合物の探索」を参照されたい。

先にも触れたが、原薬には、化学式が同じで結晶構造が異なる結晶多形が存在し、製剤化や保存の過程で、異なる結晶形へと多形転移したり、脱水・水和を起こしたりする場合がある。結晶形が異なれば、医薬品として重要な物性が異なるとされ、製剤に最適な結

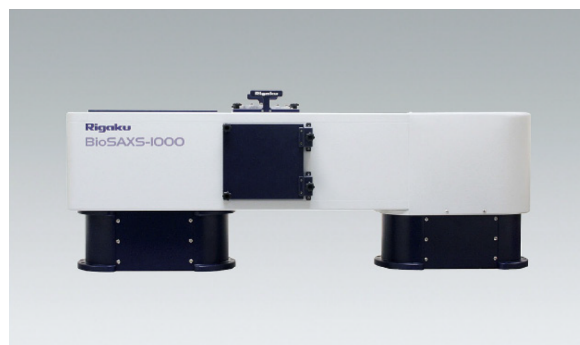


図3. X線小角散乱測定装置BioSAXS-1000.

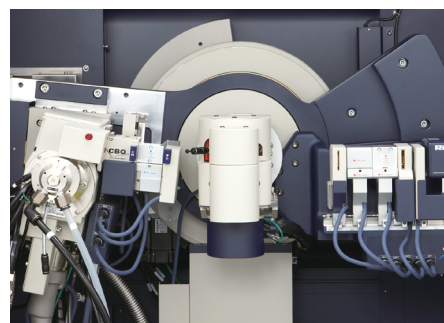


図4. X線回折-示差走査熱量同時測定装置X-ray DSC.

晶形を選び、制御することが必要となる。次の段階であるプレフォーミュレーションに進むまでに、開発候補化合物の結晶多形の種類、その中で再安定形の特異性、さらにはどのような条件で多形転移や脱水・水和物転移を起こすのかを知っておくことが重要である。合成や各種試験の結果得られた原末がいずれの結晶形であるのかを同定するために、また、転移挙動について調査するために、粉末X線回折装置や熱分析装置が用いられてきた。リガクでは、温度や湿度の昇降にตอบสนองして現れる結晶多形や疑似結晶多形（水和物）の発見と同定用に、X線回折-示差走査熱量同時測定装置X-ray DSCを製造・販売してきた（図4）。

【プレフォーミュレーション・合成プロセスリサーチ】

製剤研究の第1段階であるプレフォーミュレーションでは、開発候補化合物の物性や生物学的特性の評価を行い、次の製剤化研究の方向を決める。

錠剤のような経口固形剤の製造工程では、不均一な粉体を、顆粒から錠剤へと加工するために、粉碎、造粒、混合、打錠、コーティングが行われる⁽⁶⁾。各製造工程で結晶多形転移が起きていないか、また、最終的な製剤の中で目的の結晶形のまま保持できているかを確認するには粉末X線回折法による結晶形の同定が有用である。近年では、錠剤のまま非破壊で結晶形を同定できる新たな光学系が活用されるようになった。一方、造粒物やコーティングの状態を観察するには高分解能3DX線顕微鏡 nano3DXによる非破壊検査が



図5. 高分解能3DX線顕微鏡 nano3DX.



図6. 実験動物用3DマイクロX線CT R_mCT2.

有効である (図5)。

X線回折-示差走査熱量同時測定装置, および粉末X線回折装置についての詳細はp. 9からの「粉末X線回折, 熱分析による結晶多形の評価」を高分解能3DX線顕微鏡についての詳細はp. 16からの「X線顕微鏡による固体医薬品観察」を参照されたい。

【非臨床試験】

創薬・新薬研究において, その薬理作用・有効性を臨床にて治験する前に, 非臨床試験を実施し薬効・安全性を評価することは重要である。

近年, マイクロCTを用い臨床と同様のプロセスで非臨床試験が実施できるようになった。従来の解剖手法による評価と異なり, 同一個体を非破壊で経時的に検査することができ, 非臨床試験の信頼性が大きく向上した。

実験動物用3DマイクロX線CT R_mCT2 (図6) は, 小動物, 薬剤, 検査器具の内部構造を断層画像で撮影し, 生体内の腫瘍や臓器の病変の構造・変化を3次元画像で解析することができる高解像度X線断層撮影装置である。

R_mCT2を用いた血管造影 (図7) によるCT画像診断・透視画像診断は, 心臓疾患, 血管狭窄, 各種腫瘍の評価, 腎臓・尿管の生化学検査等さまざまな非臨床検査に用いられる。

iPS細胞に代表される再生医療の分野においても, 骨・歯・臓器の再生状態を3次元画像にて形態計測し, CT値よりBMD (骨塩量) 値を求め骨粗鬆症の治療薬の製剤評価に用いられる。

また, CTを用いて内臓脂肪と皮下脂肪を分離し体脂肪率の定量計測を行い肥満治療薬・飲料の薬理効果確認に使われる。

製造現場においては, カプセル製剤の顆粒の形態検査, 錠剤の形状検査にマイクロCT・X線透視検査装置が導入され薬剤の品質管理に利用されている。

3. 実生産 (スケールアップ)

出発原料の確認から完成した原薬の確認には粉末X



図7. マウス心臓, 肝臓の血管造影3D画像.

線回折装置やラマン分光計などが用いられる。ラマン分光計は, 包装や容器の上からでもごく短時間で測定できる点が特長である。また, 粉末X線回折装置を用いると, 微量不純物の同定も可能である。一方, 反応に使用するごく微量の残留触媒といった金属不純物を分析するには蛍光X線分析装置による元素分析が有効である。ラマン分光計についての詳細はp. 21からの「携帯型ラマン分光計による医薬品原料の確認試験法」を, 蛍光X線分析装置による元素分析の詳細はp. 24からの「蛍光X線分析装置EDXL 300による医薬品の分析例」を参照されたい。

参考文献

- (1) 高橋公稔: *PHARMA TECH JAPAN*, **29** (2013), No.1, 49-54.
- (2) 厚生労働省ウェブサイト
<http://www.mhlw.go.jp/seisaku/2012/03/01.html>
- (3) 寺田勝英 (編集代表): 固体医薬品の物性評価, じほう, (2003), 317.
- (4) 日本薬学会ウェブサイト
<http://www.pharm.or.jp/dictionary/wiki.cgi?バイオアベイラビリティ>
- (5) 川上恒作監修: 医薬品開発における結晶多形の制御と評価, シーエムシー出版, (2011), 2.
- (6) 芦澤一英: 結晶多形現象・評価と晶析の科学, SSCI研究所, (2011), 359.