

日本薬剤学会第 32 年会ラウンドテーブルセッション「原薬と添加剤の複合体は、原薬？製剤？－原薬と製剤の融合技術とレギュレーション－」参加報告

森山 圭 Kei Moriyama

就実大学薬学部

これまで医薬品化合物の物性改善のためには、結晶多形や塩といった原薬形態の最適化あるいは固体分散体や微粉砕化といった製剤技術の応用という明確に線引きのできる二方向からの検討がなされてきた。しかし、近年ではより扱いの難しい化合物の出現により、共結晶やコアモルファスなどの新しい物性改善技術が発達してきた。このような新技術が適用されたものは、原薬として扱うべきものなのか、あるいは製剤中間体として扱うものなのか、その境界線は極めて曖昧なものになりつつあるが、三局調和や規格設定の観点からその議論は避けて通れないものとなっている。本ラウンドテーブルセッションは、既に承認されている特殊製剤や物性改善の新技術についての研究成果を 3 名の先生から講演いただき、原薬と製剤の区別について参加者と情報共有や意見交換を行うことを目的としたものである。

始めにアステラス製薬の溝口亮先生から「原薬形態としての共結晶と製剤中間体としてのコアモルファス」の講演があった。ここではアステラス社内での共結晶およびコアモルファスの事例が紹介された。共結晶に関しては、コフォーマー選択においてあまりに水溶性の高いものを選択すると、水溶液中で原薬フリー体の超過飽和状態となり瞬時にフリー体水和物が析出し、その結果、元のフリー体よりも挙動が悪くなるケースが説明された。コアモルファスについては、ある種のコアモルファスにおいて吸湿性が低減した事例が紹介された。これはコアモルファス形成の際に薬物の水素結合サイトが占有され、その結果、水分子の侵入がブロックされたものと考えられた。固体分散体では高分子担体由来する嵩高さや吸湿性が問題となるケースがあるが、上記のコアモルファスはこれら固体分散体の問題点を解決し得るものと期待される。このように共結晶もコアモルファスも、その物理化学的性質の綿密な評価の重要性が強調された。この講演については、申請時に固体分散体とコアモルファスを分けて考える必要があるのかどうか、という点について会場で活発な議論がなされた。

次いで、中外製薬の白木広治先生から「Coprecipitation 法で製した固体分散体は原薬か製剤か？」の講演があった。モデル薬物としてニルバジピンを用い、coprecipitation 法で調製した固体分散体と、スプレードライ法およびホットメルト法で調製した固体分散体について各種試験を行い比較したところ、物理安定性と溶出性において coprecipitation 法で調製したものが良好な結果をもたらした。Coprecipitation 法で調製した固体分散体を用いた製剤の上市例としては Zelboraf[®]があるが、この製剤について coprecipitation で得られた固体分散体は FDA と PMDA では製剤中間体という扱いであるが、EMA ではこれを原薬と

して扱っており、三局間での相違があるとのことであった。これを受けて会場からは、このような場合には各局ごとに異なる規格や試験法を設定すべきなのか、という点で議論がなされた。

最後に小野薬品工業の井上靖雄先生から「 α - β -シクロデキストリンによるオパールモン[®]錠の安定化と機構解明」の演題で話題提供がなされた。オパールモン[®]錠の有効成分であるリマプロストアルファデクスは、リマプロストの α -シクロデキストリン (CD) 包接化合物であり、包接化合物が原薬として扱われているものである。過去に 30°C、75%RH、4 週の安定性試験で規格不適となった経緯があり、処方再検討が行われた結果、リマプロストと α -CD および β -CD を混合して凍結乾燥することで安定性が確保できたとのことであった。規格不適となった際には、リマプロストの 5 員環部分に分解反応が見られたが、 β -CD はこの 5 員環部分に包接するため、分解を抑制しているメカニズムが考えられた。このリマプロスト/ α -CD/ β -CD の 3 成分包接化合物が最適形態と考えられ、2014 年からは製剤化過程に β -CD を添加する改良処方に変更されているとのことであった。

ラウンドテーブルセッションの最後には、演者の先生を含めた全体討論が行われ、今回話題に挙げたような新たな物性改善技術によって調製された医薬品化合物を原薬として扱うべきか、あるいは製剤中間体として扱うべきか、という点について活発な議論がなされた。それに伴い、申請時の各局対応についても情報共有や意見交換が行われた。非常に境界線の曖昧な領域であるので、明確に原薬か製剤中間体かの線引きをすることは困難であるが、今回のラウンドテーブルセッションのような機会を頻繁に設け、産学官を交えた情報共有を綿密に行うことは極めて重要であると再認識させられた。