

氏名	作田 未来
学位の種類	博士(薬学)
学位記番号	医薬保博甲 461 号
学位授与の日付	令和3年3月22日
学位授与の要件	課程博士(学位規程第4条第1項)
学位授与の題目	NIR を用いた品質不良の原因究明ならびに品質不良医薬品の傾向探索
論文審査委員	主査 坪井 宏仁 副査 小川 数馬 副査 佐々木 陽平 副査 松下 良 副査 嶋田 努

学位論文要旨

【Summary】 Substandard medicines and Falsified medicines (SFMs) have become a health problem and it is required to continue the fact-finding survey and clarify the cause. A field survey in 2014 in Myanmar, one of the low- and middle-income countries (LMICs), I found illegally distributed medicines and substandard medicines (SMs). In order to reveal characteristic of SFMs, the categories with higher possibility of SFMs were selected from the data accumulated by our laboratory for 9 years. Seven categories that are likely to be falsified medicines are imported, bottled or sold separately, opened, registration number not displayed, spelling error, unaccepted to quantity test, false pharmaceutical company address display were listed. To clarify the cause of poor dissolution of tablets, the dissolution test solution and the internal structure of the tablet by using near-infrared chemical imaging were investigated. The influence of additives was cited as a cause of poor dissolution, and it was considered that the distribution and agglutination state were related by chemical imaging. The cause of SFM is not fixed to one, and SFM is caused by a combination of several factors such as storage environment, lack of formulation technology, and distribution.

【背景・目的】品質不良医薬品および偽造医薬品(Substandard and Falsified medicines: 以下 SFMs)の蔓延は、死亡率と罹患率の増加、および新たな薬剤耐性を引き起こす要因の一つとして指摘されており、地球規模で解決すべき重要な課題の一つである。SFMsには、不衛生な保管条件、製薬会社における適正製造基準(GMP)の順守不良、さらに医薬品の違法な製造や流通等の問題を孕んでいる。当研究室は、SFMsの撲滅に向けて、低・中所得国(LMICs)をフィールドとして、真正性調査や品質試験を含む SFMs の流通実態調査を行ってきた。LMICs の1つであるミャンマーは、2011年に政治改革が行われるまで研究活動は制限されていた。例外的に、世界保健機関(WHO)が1999年に行った調査では、ミャンマーの医薬品の15%が SFM であると報告されている。それ以降、ミャンマーにおける SFMs に関する報告はない。そこで、ミャンマーに流通する SFMs の実態を明らかにするため、フィールド調査を実施した。SFM の検出には、多大な時間と費用、労力が必要となるため、製品の特徴からスクリーニングする方法ができればより効率的に検出可能であると考えられた。そこで、当研究室が2006年度から2014年度までの9年間にカンボジアの薬局や卸売業者から収集した医薬品の品質調査で集積したデータを用いて、SFMs の特徴を調査し、それらを検出する方法を検討した。LMICs における SFMs 蔓延は、当該国の技術力の弱さに起因しているとの指摘もある。LMIC における医薬品アクセスの問題を解決するためには、SFMs 検出能の向上に加え、医薬品の製造工程、流通や保管状況等の医薬品の品質に影響を及ぼすプロセスに対する質的向上も必要である。2014年にカンボジアで収集されたロキシシロマイシン錠(RXM)には非常に低い溶出率のサンプルが存在していた。適切な量の有効成分が含まれていても、崩壊しないものと、崩壊はするが溶出しないものの2つの溶出不良のパターンが示され、溶出不良の原因が複数あることが示唆された。この原因を解明できれば、品質試験のプロトコルの提示や、製造工程を改善する方法を検討することができる。そこで、近赤外ケミカルイメージング(NIR-CI)による錠剤中の含有成分の分布と混合の均一性の観察と各種条件における溶出挙動の観察による2つのアプローチにより、溶出不良の解明を試みた。

【方法】ミャンマーにおけるフィールド調査として、ミャンマーのマンドレー県で流通医薬品のサンブ

リングを行った。地域の病院や卸売業者、地域の薬局、診療所内の薬局等を店舗の対象とし、カンデサルタン 8 mg 錠、シプロフロキサシン 200 mg / 100 ml 輸液ボトル、レボフロキサシン 500 mg / 100 ml 輸液ボトル、メトホルミン 500 mg 錠および徐放錠(MF-ER)、ピオグリタゾン 15 mg(PG)および 30 mg 錠を収集した。製品名、規格、剤形、製薬会社、卸売業者、製造日、有効期限などの情報を、各サンプルの購入直後にサンプリングフォームに記入した。また、店舗内の湿度や温度といった医薬品の保管環境ならびに衛生環境を現地で観察し、サンプルの状態については、医薬品の外観チェックリストである FIP Tool for Visual Inspection of Medicines を用いて異物の混入や、外箱やシートの状態等観察した。サンプルの真正性の調査として出所起源調査と合法性調査を行った。品質試験では、包装に記載されていた米国薬局方(USP)、英国薬局方(BP)、または日本薬局方(JP)に準じ、錠剤については、同定試験、含量試験、含量均一性試験、および溶出試験を実施し、注射剤については、含量試験、エンドトキシン試験、および無菌試験等を行った。SFM_s 検出のためのスクリーニング法の検討では、2006 年から 2014 年までにカンボジアの薬局・薬店から収集した医薬品 2227 検体を対象として、SFM_s の特徴を調査した。調査した項目は製品の_{外観}又は_{購入店舗}の特徴から判断することができる_{剤形}、_{放出性}、_{生産国}、_{購入地域}、_{購入店舗免許}カテゴリー、_{包装形態}、_{容器の開封状況}、_{登録番号表示の有無}、_{綴り間違いの有無}、_{空調設備の有無}、_{製造年月日表示の有無}、_{使用期限表示の有無}及び_{ロット番号の有無}の 13 項目に加えて、_{含量試験の結果}及び_{表示された製薬会社住所の真正}の計 15 項目とした。品質不良医薬品(SM)の検体として_{含量試験}、_{含量均一性試験}、_{溶出試験}の内、_{何れか 1 つでも不適合}となった検体、_{含量試験に不適合}となった検体、_{最小含有率を導入した判定基準に不適合}となった検体の 3 通りの捉え方で調査した。カンボジアで収集された RXM の_{溶出不良}の原因追求として、_{ケミカルイメージング}によるアプローチでは、_{サンプル平面上}の各ピクセルの_{化学情報}を_{順次測定}し、それを_{位置情報}と_{組み合わせ}て_{画像}を_{形成}することにより、_{錠剤中の有効成分と添加剤の分布と混合の均一性}に関する_{情報}を_{手に入れた}。測定対象の錠剤を EM Trim によって_{平らに削り}、Spotlight400 を使用して、_{錠剤断面}の NIR スペクトルを得た。サンプルの_{スキャン}は、_{波数範囲} 7600~3600_{cm}⁻¹、_{積算回数} 4 回、_{16cm}⁻¹ の_{スペクトル分解能}で行われた。各_{スペクトル}は、_{1 ピクセル} 25_{μm}×25_{μm} とし、_{錠剤断面}の約 4_{mm}×4_{mm}(約 25,000 ピクセル)の_{領域}で_{測定}された。NIR の_{スペクトルデータ}は_{標準化}され、_{画像}は_{スペクトル}の_{主成分分析}における_{主成分スコア}に基づいて_{生成}された。錠剤の_{溶出不良}の原因を_{溶出試験のプロトコル}の_{検討}からのアプローチでは、_{錠剤を粉末化}または_{分割}により_{崩壊性}の_{検討}、_{フィルムコーティング}の_{除去}により_{コーティングの影響}、_{蒸留水のみ}もしくは_{塩化ナトリウム}または_{塩化カリウム}を_{溶出試験溶液}へ_{加える}ことで、_{塩の影響}について_{試験}した。加えて、_{ステアリン酸マグネシウム(Mg-St)}の_{含有量}、_{硬度}についても_{測定}した。_{凝集成分}の_{定性}として、_{NIR スペクトル}から_{判別}できなかったものについては、_{ラマン分光分析}を行い、_{定性}を試みた。

【結果・考察】ミャンマーにおけるフィールド調査では、訪問したすべての病院と薬局がサンプリングに参加し、_{私立病院}、_{診療所内薬局}、_{地域薬局}、_{地域薬局}の_{卸売業者}、_{卸売業者}から_{合計} 219 の_{サンプル}を購入した。サンプルの内訳としては 13 개국、49 の_{製薬会社}が_{製造}した_{医薬品}で、_{7 サンプル}のみ_{先発}医薬品であり、_{2 サンプル}のみが_{ミャンマー国内}で_{製造}されたものだった。一部の薬局では、_{店内}に_{バイク}、_犬、_鳥がおり、_薬を_{直接床}に_{置いて}いた。_{空調設備}は 35.2%の_{店舗}でのみ_{設置}されていたが、_{稼働}していない_{店舗}も_{存在}していた。_{外観観察}では_虫の_{死骸}が_{混入}しているものや_{外箱}が_{ボロボロ}になっており_{判読}できないものがあった。_{水害}または_雨への_{暴露}が_{原因}である_{可能性}があり、_{保管環境}の_{改善}の_必

要があることを示唆している。加えて、ミャンマーでの登録番号がないサンプルも発見された。医薬品の密輸や溶出試験の不適合につながるような環境がまだ存在していることが明らかとなった。真正性調査において出所起源調査ではパキスタンからミャンマーへの違法な流通により輸入されたサンプルが、合法性調査ではミャンマーでの医薬品登録がされていないサンプルが発見された。含量試験、含量均一性試験、無菌試験、エンドトキシン試験では重大な品質不良は見られなかった。溶出試験では PG において溶出率が特に低いサンプルがあり、それらは全て同じ製薬会社のものだった。医薬品の品質試験の結果は店舗形態や空調の使用、購入場所の温度とそれぞれ関連性はなかった。品質試験に不適合となった MF-ER は、適合したサンプルの ほぼ 2 倍のコストがかかる傾向があったが、品質試験に適合した PG(15 mg)は、合格した製品よりもコストがかかる傾向があった。したがって、高価格は必ずしも良い品質を意味するわけではない。地域の薬局で偽造医薬品が検出されたものの、1999 年のミャンマー調査よりも偽造率が低く、医薬品の品質も高かった。ミャンマーでのサンプリングは、これまでほとんど行われていなかったため、大変貴重な情報を得ることができた。ミャンマーの医薬品の品質保証の第一歩として、流通医薬品の品質調査を実施することは重要である。2006 年から 2014 年までにカンボジアの薬局・薬店から収集した医薬品 2227 検体の外観や品質に関する特徴を調査した結果、輸入品、瓶入り又はバラ売り、開封済み、登録番号未表示、綴り間違い、含量試験不適合、虚偽の製薬会社住所表示の 7 項目が偽造医薬品(FM)の可能性が高いと示された。また SM の検討では、最小含有率が 80%未満の検体を不良品とする基準を採用し、SM を定義した 3 通り全てにおいて腸溶性製剤は SM 出現率が高かった。含量試験、含量均一性試験、溶出試験の何れか 1 つに不適合の検体を SM とした場合が一番高い確率となったことから、カンボジアに流通する腸溶性製剤は含量試験に不適合となる可能性が高いだけでなく、含量試験に適合しても含量均一性試験、溶出試験に不適合となる検体も多く流通していることが示され、含量過少だけでなく、含量のバラツキが大きい又は溶出性が悪いことも懸念された。2227 検体の製薬会社は計 245 社(製薬会社不明を除く)存在したが、FM については FM が出現した会社が 12 社しかなかった。SM 率が 100%の製薬会社は 7 社存在したが、いずれも検体数が少なかった。リストを全体的に見ても、SM 率が高い製薬会社ほど検体数が少なかった。よって SM 率が高くなっているのは、SM が多い為ではなく検体数が少ない為であると考えられた。RXM の溶出不良の原因解明を目的としたケミカルイメージングでは、RXM について錠剤内部構造を観察した。得られた画像上、直径が 10 ピクセル以上の色の集合体が認められたものを不均一とみなした。カンボジアで入手した 57 サンプルの RXM のうち、43 サンプルにおいて、色の集合体毎に NIR スペクトルに大きな違いが見られ、成分の凝集部位の存在ならびに成分の分散の不均一性が示された。得られた画像において、凝集部分の NIR スペクトルを、RXM および主な添加物のスペクトルと比較することにより、凝集した成分を確認した結果、最も多くみられた凝集成分は RXM であり、次にコーンスターチ、Mg-St、およびラクトースであった。2 つのサンプルで見つかった凝集部分の NIR スペクトルは、RXM、コーンスターチ、Mg-St、またはラクトースの標準スペクトルと類似していなかったが、ラマン分光によりリン酸水素カルシウムと判明した。また、コーンスターチの凝集と溶出不良との間に有意な関係があることがわかり、コーンスターチの凝集体の存在が溶出不良の原因である可能性が考えられた。本研究で明らかにされた錠剤内の成分の凝集は、製造工程での不適切な混合または成分の特性によるものによると考えられた。溶出試験条件からのアプローチでは、溶出不良の RXM について、粉末化または分割して崩壊性を上昇させると溶出率は向上した。フィルムコーティングを除去して溶出試験を行った場合、有意な溶出率の増加がみられるサンプルがあった。また、蒸留

水を溶出試験液とした場合、溶出率が有意に向上した(Student's t-test, $p<0.05$)。一方、塩化カリウムを加えて試験を行った場合では、全ての濃度で溶出率の低下が確認された。以上のことから溶出不良の RXM は、崩壊性に問題があり、フィルムコーティングよりも内部に混合されている添加剤の影響が高い可能性が示唆された。また、溶液中の塩により、錠剤の崩壊性が低下する可能性が示唆された。Mg-St 含量と溶出性との関連性を検討した結果、Mg-St 含量が多いほど低溶出率となる傾向が示された。粒子径の大きい原料を使用したために打錠圧力が上昇し、溶出率が低下した可能性も考えられたが、錠剤硬度と溶出性に関連性は認められず、その影響は小さいと考えられた。

【結論】ミャンマーでのフィールド調査により、SM の存在が改めて明らかとなった。また、当研究室のカンボジアにおける 9 年間のサンプリングデータから、輸入品、瓶入り又はバラ売り、開封済み、登録番号未表示、綴り間違い、含量試験不適合及び虚偽の製薬会社住所の内、5 項目以上該当する検体は FM の可能性が高いことが示され、腸溶性製剤のような特殊製剤の不良率が高いことが明らかとなった。溶出不良の原因解明に向けた 2 つのアプローチから、塩や添加剤の影響、特に含有成分の凝集が溶出不良の要因の一つと考えられた。混合不良は、混合時間を延長するだけで改善できるものではない。医薬品の品質を向上に向けて、適切に助言を行う必要がある。SFMs 撲滅に向けて、流通医薬品の定期的なモニタリングや品質不良の原因解明を行うことが、LMICs における医薬品の品質維持・向上に貢献できるものとする。

審査結果の要旨

作田未来氏は、低中所得国で流通する医薬品の溶出試験への不適合割合が含量試験と比較しても高く、その態様も悪かったことから、原因を究明し、改善への道を開いた。まず、ミャンマー、カンボジアにおいて自ら流通医薬品を収集し品質・偽造性の実態を把握した。過去に集積された実態調査の結果も利用し、低品質薬・偽造薬（SFM）のスクリーニング方法を提案した。そして、溶出試験への不適合率が、含量試験や含量均一性試験と比較しても、高いことを示した。次に、溶出性が30%以下の不良サンプルが全サンプル中9%を占めていたロキシスロマイシンについて、近赤外分光分析によるケミカルイメージング画像（NIR-CI）を用い、錠剤内部の個体成分の分散状況を測定した。結果、有効成分や添加物が不均一に分布し、凝集体が存在しているものがあつた。特に添加剤のコーンスターチの凝集と溶出性不良に有意な関連が認められた。コーンスターチ以外の原因検討のため、溶出液を水にすると溶出率が上昇するのに対し、塩を加えると溶出率が低下することが判明した。以上から、崩壊剤の凝集体の存在や溶液中の塩により、崩壊剤に水が浸透しないことが溶出不良の原因の一つである可能性を示した。本研究により、低中所得国でのSFMの予測方法や溶出不良の原因の一部を明らかにした。また、溶出不良の原因究明方法としてNIR-CIの有用性を明示し、さらに塩による影響も一要因であることを示し、今後の溶出不良の原因究明と改善に道を開いた。以上より、作田未来氏に対して博士（薬学）の学位を授与することが適切であると判断した。