

教育研修会に参加して

第19期 固形製剤教育研修会 第1回 医薬品の製剤設計および物性評価

谷口 英治	アンリツ株式会社	インフィビスカンパニー	開発本部 商品開発部
杉本 詩歩	アンリツ株式会社	インフィビスカンパニー	新規事業本部 薬品事業推進部

1. はじめに

2021年4月23日に第19回固形製剤教育研修会の第1回目がリモートで開催された。今回のテーマは、「医薬品の製剤設計および物性評価」であり、以下の内容をご教授頂いた。

1. 企業における製剤設計・製造技術の重要性

日本ジェネリック株式会社
取締役 中上 博秋 先生

2. 粉末 X 線解析

東邦大学 薬学部 薬剤学教室
野口 修治 先生

3. 比表面積、粒度分布、その他

高崎健康福祉大学 薬学部
寺田 勝英 先生

4. 熱分析の使い方

東邦大学 薬学部 薬剤学教室
伊藤 雅隆 先生

2. 講義について

2.1 企業における製剤設計・製造技術の重要性

中上先生からは、製剤研究の実際というテーマで、プレフォーミュレーション研究、初期製剤開発、処方研究、ケーススタディについて、製剤開発の新しいアプローチというテーマで、QbD アプローチ、リアルタイムリリース試験 (RTRT)、連続生産についてご教授頂いた。

近年、医薬品品質に対するレギュレーションは転換期を迎えている。グローバルレギュレーションはルールにより担保する“規制”からリスクの高いポイント

を集中的に調査・管理する“サイエンスベース、リスクベース”に変化し、「最終製品の品質試験を行って文書化し残す (Quality by Testing)」から「設計により作り込まれた品質を保証する (Quality by Design: QbD)」による製剤開発が行われている。ICH Q8R2 にて、QbD は「事前の開発設定に始まり、製品および工程の理解並びに工程管理に重点を置いた、立証された科学および品質リスクマネジメントに基づく体系的な開発手法」と定義されており、2008 年から承認され始め、今日ではほとんどが QbD の考えを取り入れた製剤開発が行われている。QbD のアプローチでは、まず、目標品質プロファイル (QTPP) を定義し、QTPP に影響する潜在的な重要品質特性 (CQA) を特定する。CQA に影響する潜在的な重要物質特性 (p-CMA) と潜在的な重要プロセスパラメータ (p-CPP) を抽出し、リスクアセスメント (RA) を実施し、CMA と CPP を決定する。実験計画法 (DOE) を用いて CQA を満たすようにデザインスペース (DS) を開発し、CPP と CMA を CQA に結び付け、管理戦略を設定する。これらのアプローチは、Regulatory flexibility の獲得に繋がり、DS 内の変更であれば一変申請が不要になるため、継続的工程改善が促進される。

工程管理手法も、UV、HPLC 分析法といった破壊試験から、NIR を活用した非破壊検査に進歩し、バリデーションも「ライフサイクルアプローチによる継続的实施」の新しい考え方に変わっている。PAT (プロセス解析工学) に従い、タイムリーなモニタリングによるプロセスコントロールを行うためにリアルタイムリリース試験 (RTRT) を実施する。RTRT で品質を

適切に制御することで出荷試験を省略できる。

さらに、2015 年頃から連続生産による製剤開発・製造が広まり始めており、2018 年から ICH Q13 としてガイドライン化も検討されている。連続生産とは PAT ツール、RTD (滞留時間分布) モデルなどによる動的工程管理を指し、高品質の保証と高い信頼性確保が可能と言われている。さらに製剤開発に対しても効果があるとされ、通例、新薬の開発には、1 プロジェクトに約 10 年、900 億円が投資されるが、連続生産により、スケールアップ・技術移転が容易になり、開発に必要なコストや期間も削減できる。

2.2 粉末 X 線回折

結晶についての基本的な説明と、結晶や粉末に X 線を照射することにより得られる回折 X 線を用いて、検査対象の結晶系、結晶構造を観測する手法についてご教授頂いた。

結晶は、同一の化学構造をもつ分子でも、配列が異なる形 (結晶形) が存在する。製剤設計においては、安定性や、溶解度などを考慮し、この形を考慮し設計することになる。X 線回折測定は、結晶に照射された X 線の回折 X 線の散乱、干渉の結果を観測する。

回折 X 線は様々な方向に放出される。その方向をキャンセルし観測しやすくするために、試料を回転させ、同心円状のプロファイルを取得し、1 ラインを抜き出し分析に使用する。このプロファイルは、赤外線吸収スペクトル測定法や、ラマンスペクトル測定法などと同様に、ピークの強度と位置の関係で判別可能なため、直感的に判別しやすく観測に適している。測定結果が発散している場合は、入射 X 線の広がりや、試料結晶のモザイク性などを考慮し、測定条件や試料のセットアップの見直しが必要である。

2.3 比表面積、粒度測定、その他

粒子の性質、CQA (重要品質特性)、MA (物質特性)、粒子径測定、比表面積測定、ぬれ性についてご教授頂いた。製品の品質保証の観点から、粒子の性質の理解と、その管理が重要である。粒子の形状、大きさ、表面積などの条件から、流動性、ぬれ性、溶解速度、溶解度、凝集性など、多岐にわたる品質特性に影響を及ぼすためである。品質に影響を及ぼす物質特性については、パラメータの特定とデザインスペースの構築を行い、CPP として管理する。

粒子の形は、長細い楕円形、いびつな凸凹な形など、球形だけというわけではないことを留意しなければ

ならない。

また、粒子径の測定法については、サイズにより異なり、大きめの粒子を大量に測定するふるい分け法、粒子の外観および形状を観察する光学顕微鏡を用いた方法、粒子に照射したレーザーの散乱パターンから径を測定するレーザー回折散乱法などがある。

比表面積を測定する方法である流動法では、液体窒素を使用し低温にて試料に窒素ガス吸着させ、供給気体の濃度変化から吸着量を求める。また、容量法では試料に窒素ガスを吸着させ、その圧力変化から吸着量を求める。

ぬれ性は溶解や錠剤の崩壊に影響を及ぼすパラメータであり、試料にテスト液体を浸透させ質量変化を測定する手法などにより評価する。

2.4 熱分析

結晶多形の判別、溶媒和物の判別、結晶化度の評価、ガラス転移温度測定などを行える熱分析についてご教授頂いた。創薬研究、プレフォーミュレーション、研究など様々な場面での用途が考えられる。

試料温度変化させたときに起きる、質量変化、温度差、熱流を観測・分析することによって、特性を見極める。観測対象により、とらえられる熱挙動 (熱分解・融解・転移など) が異なるため、測定目的に合わせ観測方法を選ぶ必要がある。

また、観測しやすくするために、測定目的によりサンプル量を変えろといった工夫も必要になってくる。

近年の熱分析装置では、粉末 X 線回折測定を同時に行えるものもあり、結晶に関する熱イベントを同時に観測できる。

3. おわりに

本教育研修会を通じて、近年の医薬品開発やそのアプローチ方法、品質管理の動向や考え方、医薬品開発の分析方法をご教授頂いた。安全・安心な医薬品を作るために積み上げなければならない研究開発、品質確保のためのガイドライン、および薬品の品質を確認する多くの手法が、医薬品の品質を確保するために必要で、それにより我々の健康が支えられていると分かった。

製薬会社ではないため、製剤開発の知識が無かったが、具体的に製剤開発の流れ PAT や RTD、QbD といった用語の関連性、薬剤物性の特性を知るための検査機の利用方法を細かく学ぶことができた。自身の業務ではあまりかわることの少ない科学的なアプローチ方法を学ぶことができ、今後の業務での発想を広げ

るために使用できると感じた。

次回以降の講義で製剤化についてもしっかり学んでいきたい。

また、製造での検査装置メーカーとして、新たな連続生産や RTRT に貢献できるよう、最新動向を取り込み製品開発に繋げ、製薬業界に貢献していきたいと感じた。

じた。

最後に今日の状況の中、オンライン開催にてこのような機会を設けて頂いた製剤機械技術学会の皆さま、ご講演頂いた先生方にこの場をお借りして御礼申し上げます。

第2回 粉碎工程の基礎から応用について

川上 陽太郎 日本イーライリリー株式会社 製造本部 製造技術部

1. はじめに

固形製剤教育研修会は若手技術者を対象とした、固形製剤の製造技術及び品質確保手法についての研修会である。薬物の物性評価、粉碎、混合、造粒、打錠、コーティング、包装から工場設計まで、幅広い分野にわたり、学界や各界のリーディングカンパニーによる講義が行われる。2019年までに18回開催されており、本年は第19回目の開催として、コロナ禍ということもありオンラインで実施されている(2020年はコロナ禍により中止となった)。講義及び議論を通して、講師や他社の技術者から各工程の基礎的・応用的知識や近年のGMPの潮流を学ぶことのできる、実りの多い研修会となっている。

本稿では筆者の所感を交えながら2021年5月24日に実施された粉碎に関する講義の概要を紹介する。

2. 第2回研修会 概要

開催日：2021年5月24日(月)

テーマ：粉碎

会場：ZOOMを用いたWEB開催

参加者：製薬企業及び機械メーカーから60名

アジェンダ

粉体関連機械分野の大手企業であるホソカワミクロン株式会社から、以下A、Bについての講義があった。その後、参加者は12人ずつ5つのグループに分かれ、ホソカワミクロン株式会社社員の方のファシリテーションの下、粉碎工程についての議論を行った。

A. 微粉碎機の基礎から応用及び重要パラメータ

講師：瀧野 康博 先生

(ホソカワミクロン株式会社 粉体システム事業本部 医薬プロジェクトチームリーダー)

B. 粉体特性評価装置について

講師：笹邊 修司 先生

(ホソカワミクロン株式会社 粉体工学研究所 測定分析センター センター長)

3. 講義内容

3.1 粉碎工程の基礎から応用について

初めに、「比表面積の増大により、バイオアベイラビリティを増大させること」、「粒子密度・形状や粒子径分布を制御することで、混合性、圧縮性や流動性を改善し、製造性を良くすること」という粉碎の目的を学んだ。その後、粉碎の原理(主に剪断、圧縮、衝撃、摩砕)、粉碎機の種類やそれぞれの粉碎機の粉碎機構についての講義があった。粉碎機にも機械式的もの(例：ピンミルやスクリーンミル)、気流式的もの(例：ターゲット型ジェットミル)がある。粉碎機には粒子径制御を目的に、分級機構が組み込まれている。各種粉碎機及び分級機について、原理や操作時の様子が動画を交えて説明された。また、目標粒径や取り扱う薬剤によりどのように粉碎機の使い分けがなされるかという説明もあった。例えば、熱に弱いものを取り扱う際には、ジュールトムソン効果^{*1}を用いることができるスパイラルジェットミルなどが推奨される。基礎的事項の説明後、GMPに用いられる粉碎機の選定ポイント

(例：洗浄の容易性)や、粉碎工程における問題点・注意点などに関する説明があった。問題点として、例えばピンミルを用いた際の付着・固着が挙げられ、振動や衝撃、表面処理などにより対策できることが説明された。注意点として粉塵爆発が挙げられ、不活性ガス中での操作や爆発放散口の取り付けが対策として挙げられた。その後、粉碎技術を用いて乾式粒子複合^{*2}が実現できるという説明があった。

* 1 多孔質壁を通して物体を膨張させたときに温度が変化すること。常温では多くの気体で温度が下がる。この現象を用いて、粉碎工程の温度を低く保つことができるのが、例えば気体の急激な膨張が生じるスパイラルジェットミルなどであり、熱が発生する粉碎工程において低温を保つことができる。

* 2 ナノ粒子などのゲスト微粒子をマイクロメートルサイズのホスト粒子と一体化させる技術。

3.2 粉体特性評価装置について

3.1の講義終了後、お昼の休憩を挟んで粉体技術や粉体特性及びその評価方法に関する講義があった。医薬品に限らず、エネルギー、化成品など多くの産業で粉体技術が活用されている旨の説明があった。一方で、粉体を扱う際のフラッシング現象やラットホールなどの課題が上げられ、それを科学的に解決するためには、流動性や噴流性などの粉体特性を定量的に測定することが重要であるという説明がなされた。また、流動性の指標として安息角が上げられ、それを用いたプラント設計などについて言及された。粉体特性について、どのように実験的に測定するかといった話もあった。安息角の測定やホソカワミクロン株式会社製ペネトアナライザを用いた濡れ性の評価について、実際の測定の様子が動画で示された。

3.3 グループ討議

グループ討議においては、参加者が1グループ12名程度のZOOMの小グループに分けられ、まずは参加者同士自己紹介を行った。その後、ホソカワミクロン株式会社のご担当者に質問をする時間が与えられ、引き続き、参加者同士での議論があった。他の参加者の方が、粉碎機使用後の洗浄バリデーション方法についてグループ討議の中で相談され、参加者同士でアドバイスをを行うなど、活発な議論がなされた。

4. 所感

講義及び議論を通じて、粉碎工程が固形製剤の製造にどれだけ重要な役割を果たしているのかを強く認識するとともに、当該工程に対する理解を深めることができた。議論の際、他社がどの部分に苦勞されているのか、それらの点に対してどのように改善されているかといったことを知ること、粉碎工程に対するより深い理解を助けた。筆者の所感として、粉碎工程が医薬品だけでなく、小麦粉やトナー、タイヤのカーボンブラック製造など、我々の生活を支える製品の基礎になっていることを知り、驚くとともに、粉碎への興味がさらに強くなった。本講義全体を通じ、ZOOMの活用により、オンラインでも受講生同士、及び受講生と講師が交流できるよう、学会事務局による工夫がなされていた。さらに、機械が動作する様子を動画で説明してくださるなど、受講生の理解を促すような工夫も各所でされていた。

工夫され、学びの多い研修会を実施いただいたホソカワミクロン株式会社の関係者様、及びコロナ禍という未曾有の事態にも関わらず効果的な研修会の開催運営にご尽力くださいました製剤機械技術学会の皆様にご改めまして感謝を申し上げます。