

製剤機械技術学会 国際委員会 勉強会 参加報告

Study Meeting of International Committee, JSPME

伏見 伸介

Shinsuke FUSHIMI

株式会社菊水製作所 技術センタ 設計二課

Technical Division, KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.

■ はじめに	性)」
製剤機械技術学会 国際委員会 副委員長	
2024 年 3 月 12 日、昭和大学 上條記念館 におい	(オルガノン CMC 薬事, 昭和大学兼任講師)
て、製剤機械技術学会主催の 2023 年度国際委員会	石田 誠 先生
勉強会が対面形式で開催された。今回のテーマは「混	3. 「混合工程の工業化とバリデーション」
合・含量均一性の評価」で一般講演が 5 題、特別講演	シオノギファーマ株式会社
が 1 題さらに閉会後には各先生を交えたフリーディス	谷野 忠嗣 先生
カッションも行われ活発な議論が繰り広げられた。	4. 「連続直打システムでの混合均一性・含量均一性
	の評価と NIR を用いたモニタリング」
冒頭、米持 会長より開催の挨拶がなされ、開催趣	株式会社パウレック 研究開発本部
旨の説明で原田 委員長より本勉強会の開催は通年二	大石 卓弥 先生
回であったが今年度は内容を吟味して一回としたと	5. 「各種造粒装置における含量均一性」
の説明があった。国際委員会として混合均一性・製剤	フロイント産業株式会社 浜松テクニカルセンター
均一性に関しては海外と日本での違いを含めて、改め	T S 課
て認識する必要があるという意見から本テーマで開	菅野 琢磨 先生
催に至ったとの経緯の紹介があった。参加人数は約	6. 特別講演「混合性、含量均一性を軸とした最近
300 人と会場の 3 人掛けの席が埋まるほどの満席状態	の査察事例や承認に至る話題等」
であり、注目度の高さがうかがえた。	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
	高木 和則 先生
今回の勉強会では	にご講演いただいた。

1. 「The Nuances of Sampling」	■ 「THE NUANCES OF SAMPLING」
Globe pharma	
Ms. Melissa Herko 先生	サンプラーメーカーであるグローブファーマ社は、
2. 「製薬企業から見たレギュレーションギャップと	1993 年に粉末サンプラーの開発で設立された。また、
開発のケーススタディ（混合均一性／製剤均一	現在では粉末だけでなく液体用や半固形用のテスト装

置など、さまざまな用途の製品も開発している。粉末用サンプラーは、少量用から一回で複数サンプルが可能なものまでさまざまなモデルがある。その粉末用サンプラーモデルのそれぞれの特徴や使用方法の紹介や、混合容器の種類によるサンプル箇所的事例紹介があった。	としては恒常的な均一性評価に欠けるといったような問題があったとのこと。その後 2015 年に ISPE から BUCU Recommendation が示された。
	FDA ドラフトガイダンスと ISPE Recommendation の混合、打錠のサンプリング量やサンプリング箇所、評価基準の比較により ISPE Recommendation では統計学的考察が加えられた。
粉末サンプラーには、目的、用途に合わせて少量用の Model I、そのほか 1 回で 2 か所サンプルできる Model IV や 3 か所サンプルできる Model V など、サンプル量とサンプル数によって最適なものを選択できると説明があった。また、サンプラーの適切な管理のため、標準的な手順の紹介があった。サンプラーの構造を理解したうえ、日常的な確認手順で事前に動作しておくことが適正なサンプルが可能となるために重要とのことであった。また、サンプルする箇所や数は混合機の種類や形状、容量によって最適化が必要になる。混合容器では TOP、MIDDLE、BOTTOM と容器内で階層を分ける。あわせて、それぞれの容器断面形状に合わせて、複数のサンプリングが必要となる。特に、混合装置の不均一な箇所を事前に予測し、その箇所をサンプリングし、評価することが重要となる。また、作業者によるバラツキをなくすためのトレーニングも必要であり、適切な選定と適切な手順により適切なサンプリングが可能となるとの説明があった。	また、製剤のケーススタディでの具体例の説明があった。モデル製剤として API 3% の低含量製剤とし、フィルムコーティングも含めた一般的な固形製剤製造法事例の説明があった。QbD アプローチにより CPP を抽出し、混合均一性および製剤均一性を FDA ドラフトガイダンスと ISPE Recommendation で評価し比較した事例の紹介があった。
	混合工程では、サンプリング量のユニット数、サンプリング箇所について FDA GL 及び日本薬局方の製剤均一性試験にしたがって評価基準を設定し、その評価結果の説明があった。打錠工程では ISPE Recommendation と FDA GL に従ってサンプリング箇所、評価基準を設定しその評価結果の説明がなされた。打錠機の質量制御は管理幅が含量均一性や製剤均一性の保証としては有効である一方で、打錠終点は特にリスクが大きい旨の説明があった。
■「製薬企業から見たレギュレーションギャップと開発のケーススタディ」	最後に、国内の現状ではそれぞれの製薬会社が FDA ガイドラインや ISPE Recommendation を参照して開発を進めている現状であり、統一的な指針の整備が必要とのこと締めくくられた。
講演の最初に本勉強会の演題設定の背景について説明いただいた。複数の候補があり、そのなかから混合均一性と製剤均一性について、海外と国内でのレギュレーション面のギャップにフォーカスし、講演を企画したとのことであった。	■「混合工程の工業化とバリデーション」
混合均一性 (BU)、製剤均一性 (CU) に関する指標の経緯としてまず、2003 年に FDA のドラフトガイダンスで開発から商業生産における中間製品の均一性評価およびサンプリングに対する指標が示された。しかし、この指標はその後、2013 年に撤回された。理由	製薬会社側の経験から偏析しやすい低含量製剤の開発事例紹介があった。今回紹介した製剤は乳糖では反応性が大きい主薬のため、D-マンニトールを選択した。さらに湿式法では主薬が非晶質化し安定性が不良となったため、直打法を選択、さらには打錠後に乾燥するというひと手間を加えることで安定性が向上した。また、混合機への投入で固結し含量不適となったことから、原料の前処理として特に D-マンニトール

の粒度管理により打錠障害の回避ができた。あわせて投入方法を変更した結果、低含量での均一性保証は倍散篩過が有効であった。さらに V 型混合機のスケールが大きいと混合時間による滑沢剤への影響が大きく溶出不可となることが多い。そこで具体的なデータとして、3000 L の混合機では混合時間 2 分の錠剤用顆粒と錠剤の混合度の比較結果を説明。さらに打錠機内の滞留時間も滑沢剤への影響があるため、滞留時間の比較事例として、杵立数が 5 本と 30 本の滞留時間による溶出時間への影響事例の紹介があった。打錠機での滞留時間対策としてオープンフィードシュの棧をカットした事例紹介。投入直後の堰をつぶすことで、フィードシュ内での滞留が減少し、滑沢剤の展延の影響を抑えることができた。さらに、打錠機内の粉末状態解析の式の紹介、時間経過後の初期充填混合粉末残留量、フィーダ内滞留量、製錠速度の関係から求めることができる。このことにより滑沢剤の影響が確認可能となる。

次に、混合工程の工業化研究についての説明があった。そこでは製剤工程の単位操作は互いに独立ではないとのことである。混合の前工程では粒度分布や粒度別含量、後工程の打錠で、どのような扱いがされるかによって混合方法や混合条件を検討する必要がある。

混合均一性の評価は FDA と製薬メーカー間でも長きにわたる論争があった。混合装置のサンプリング位置やサンプリングサイズの影響、特にサンプリングサイズによりバラツキの影響がある。また、Thomas Garcia が述べた「打錠機は優秀なサンプリング装置である」という内容を紹介。サンプラーが粉粒体の自重で採取するのに対し、打錠機は杵の引き下げにより臼穴へ粉末が吸引充填される。この違いが採取の偏析抑制に効果がある場合があり、BU と CU が一致しない原因である。最後に、なぜ BU、CU が一致しないのか、製造側で引き続き原因究明と対応が必要と述べ、「打錠機の優秀なサンプリング機能に救われていないか」という問いかけを投げかけて締めくくられた。

■「連続直打システムでの混合均一性・含量均一性の評価と NIR を用いたモニタリング」

講演の前半部分は、連続直打システムのセミバッチ混合装置を使用した、混合均一性と含量均一性評価事例の紹介があった。後半部分は NIR による混合工程のモニタリング事例の紹介があった。

連続直打システムの混合はセミバッチ式 SCTS-MG200 により短時間での混合が可能である。今回は混合均一性の評価のため、低含量製剤 1% の混合均一性、含量均一性の担保可能かのテストを実施。さらに、混合末の輸送工程での偏析も確認し秤量から打錠までの含量均一性が担保できているかについてのテスト結果が紹介された。

実験方法は、手動で秤量した原料を混合装置に投入し、1 分間混合しリフタホッパに排出、その後、打錠機のホッパへ排出した。各装置の容器内で 6 ポイントサンプル採取し、含量測定した結果を紹介。どの工程においても、混合された粉末の偏析はなかった。さらに含量均一性のテストとして原料供給に LIW フィーダを使用し、10 kg/H の生産速度で 1 時間の生産を実施、10 分間隔でサンプリングした錠剤の含量測定結果についても判定値内で製造可能であった。

次に、NIR による混合工程のモニタリング事例紹介があった。取得したスペクトルの解析法は、主に PLS 回帰、MBSD、MSPC の 3 種類がありそれぞれの特徴を紹介した。

PAT ツールとして NIR のスペクトル解析と MSPC についての説明。PLS 回帰と MBSD の比較した管理戦略事例紹介。それぞれにメリット、デメリットが存在する。最初に、APAP 1% と 10% のそれぞれの混合工程における MBSD を使用したモニタリング事例を説明。主薬含量変化の標準偏差により混合終点を見極めるが、1% 含量では混合途中で標準偏差が低値を示し混合終点判断が正確にできない恐れがあることが示された。

次に PLS 回帰と MSPC の事例紹介。APAP 含量が変動した場合と L-HPC 含量が変動した場合の結果について説明があった。APAP 含量に関しては PLS 回帰と MSPC ともに変化を確認でき、それぞれ異常発生を確認。L-HPC 含量に関しては PLS 回帰では変化の確認は難しく、MSPC では異常を確認することができた。	後半部分では、造粒乳糖のグレード違いによる混合均一性に及ぼす影響の紹介。まず初めに粉碎乳糖（Phamatoose200M）と造粒乳糖（ダイラクトーズ F）の混合末を使用し、タンブラーミキサーを使用して混合均一性の影響を確認した。造粒乳糖では 5 分程度で RSD が 3% 以下を示し、粉碎乳糖では 10 分程度となり、両者を比べると造粒乳糖は混合時間の収束が早くサンプリングポイントでのばらつきも小さい結果となった。
混合終点管理ができる MBSD、特定成分の濃度変化が確認できる PLS 回帰、複数要因の異常検知が可能になる MSPC、それぞれの特徴を理解し有効な方法を選択し、運用していく必要がある。	最後には造粒乳糖のグレードによる混合均一性への影響を比較した実験を実施。粒子径が小さいグレードでは混合時間が短く混合均一性が優れる結果となった。主薬に合わせた適切なグレード選択が混合均一性に繋がると考えられる。
■「各種造粒装置における含量均一性」	
講演の前半部分は、流動層造粒装置、高速攪拌造粒装置、連続湿式造粒装置（混錬造粒法）におけるアセトアミノフェンを使用した造粒品の粒度別含量測定の実験紹介。後半部分は、造粒乳糖（ダイラクトーズ）のグレードによる容器式混合方法での混合均一性の評価結果の紹介。	■「混合均一性、含量均一性を軸とした最近の査察事例や承認に至る話題等」
流動層造粒法では、粒子径が 355 μm 以上のものが 50% 以上と比較的大きな粒径となった。しかし、粒度別の含量には大きなばらつきは無い結果となった。次に、高速攪拌造粒法では粒度分布は流動層造粒法と比較すると分布が広く、粒子径が小さい結果となった。また粒度別含量もバラツキが大きい結果となった。この結果は流動層造粒と比較すると造粒時間が短いことの影響が大きいと示唆される。次に連続湿式造粒法（混錬造粒法）の説明があった。本造粒法は二軸式の混錬機により造粒される。軸に取り付けられた混錬パドルが同一方向に回転することによるセルフクリーニング効果で付着を防止し安定した運転が可能となる旨の説明があった。本装置を使用した粒度分布は 250 μm -150 μm を中心とした正規分布となっている。さらには粒度別含量に関しても流動層造粒に近い含量バラツキとなっている。それぞれ 3 種類の造粒法による特徴をとらえた実験報告であった。	特別講演として、規制当局からの混合均一性、含量均一性に求める管理内容の説明。医薬品品質確保に向けた取組み、GMP 調査での指摘事例の紹介の 3 点について説明があった。医薬品の製造は特殊であり、申請し、承認されたのち、承認時と同じ効果を担保する必要がある。臨床試験で用いた治験薬と、同等の品質で製造されていることが必要。医薬品製造に関する審査は製品特性、管理戦略により科学的知見に基づき承認書を確定することである。対して GMP 調査は適正な管理体制、承認書に基づき一定の品質が継続的に製造されていることの確認である。承認書に記載すべき事項としては、その操作なしに求められる品質の製剤が製造できない場合、その内容は記載が必要。事例としてサクラ開花錠モックの抜粋にて指摘する内容についての具体的な紹介があった。そこから混合工程における検討すべき項目と要点の例の紹介があり、混合状態の評価に関する採取箇所、採取器、採取量について正確に確認できる検体となるのかという説明があった。次に大阪府薬務課によるバリデーションの考え方の実施例に沿って混合状態の評価内容の紹介。また昔の FDA、ISPE 論文の内容についても紹介。最終的に

は、期待された混合末が得られる製造条件とその管理範囲は性能適格性確認 (PQ) 等のデータで導く、そのデータを元にプロセスバリデーションを実施し再現性の確認することが重要と述べた。	査において連続生産とバッチ生産には大きな違いはないとのこと。連続生産特有の指摘事例も紹介した。
次に、医薬品品質確保に向けた取り組みとして指摘事項（通称：オレンジレーター）の説明があった。規制当局の監視・調査の強化だけではなく、リスクコミュニケーションを強化し企業情報の可視化による製造所における自主的な品質向上を促す。そのオレンジレーターの指摘事例紹介。打錠工程プロセスバリデーション (PV) において初期、中期（50%終了時点）、終期（打錠 90%終了時点）の 3 点で検証し、基準を満たしたロットから均一であると結論。しかし、打錠 90%終了から打錠終了時点までの均一性評価が未実施であった事例から打錠粉末の均一性が評価できていても打錠後の錠剤ロットの均一性の保証が必要であるとのことであった。	最後に FDA、ISPE、大阪府薬務課のガイドラインのどれが正解というものではない。製品品質の管理に有効なバリデーションの計画検討が必要である旨を述べた。
■ 最後に	
次に、固形製剤の特徴は不均一系であることを述べた。工程は不均一系であるが、製造されたものは均一であることが求められる。そのために、製造工程に工夫が必要であり戦略の構築が必要となる。均一性の保証には工程や機械の特徴をつかむ、サンプリングの重要性、工程前後、工程間の粉末、顆粒の動きをとらえ、均質であることを保証することである。	混合均一性は混合工程で管理するものではあるが製品の均質に関して完全に保証できるものではなく、打錠工程まで含めた含量均一性、製剤均一性の管理が重要となる。
事例紹介としてバッチ製造と連続製造の紹介があった。バッチ製造はノウハウがあり成熟している。対して連続製造は工程をつなぐ連結まで設計が必要。開発時に製造側も PV の計画が必要。しかしながら審	本講演ではサンプル方法、道具、取り扱い、サンプル箇所、サンプル数、評価内容、評価結果への判断基準と品質のなかでも基本的な管理項目である混合均一性、含量均一性に関して国際的なガイドラインの確認、また国内においても各ガイドラインを参照し適切に選択する必要性を理解した。固形製剤ではノウハウがあり知見が蓄積されているが、工程間で不均一になることを理解することが必要であり、各工程、操作、装置構造などの理解が安定した品質確保につながると改めて認識した。
	最後にこのような素晴らしい講演会を企画、運営してくださった、製剤機械技術学会国際委員会ならびに事務局の皆様、講師の皆様に、この場をお借りし感謝申し上げます。