

固形製剤の連続生産システム構築に向けた取り組み

Approach to Implementation of Continuous Manufacturing System for Solid Dosage Forms

杉本 昌陽¹⁾、古川 諒一¹⁾、山田 垂寿実¹⁾、田中 伸宏²⁾、村田 克浩²⁾

Masaaki SUGIMOTO¹⁾, Ryoichi FURUKAWA¹⁾, Azumi YAMADA¹⁾, Nobuhiro TANAKA²⁾, Katsuhiko MURATA²⁾

¹⁾ 田辺三菱製薬株式会社 サプライチェーン本部 製品技術研究所

²⁾ 三菱ケミカルエンジニアリング株式会社 技術本部 プロセスエンジニアリング部

¹⁾ CMC Production Technology Laboratories, Production Technology & Supply Chain Management, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

²⁾ Process Engineering Department, Engineering Division, Mitsubishi Chemical Engineering Corporation

■ 要旨

連続生産は、リアルタイムモニタリングによる信頼性の高い医薬品製造や、稼働時間による柔軟な製造量の調整、また設備の縮小化などのメリットにより注目されている。一方で、プロセスを連続的に稼働させ、適切な医薬品品質を担保するための装置及びシステム設計、頑健なプロセスの開発、動的特性の把握などの課題がある。本稿では、造粒乾燥工程から打錠工程までを連続化することを目的に、各単位操作の設計、プロセス開発および特性の把握を行った。造粒乾燥機における、気流式乾燥機の流体シミュレーションを用いた装置仕様の最適化および連続運転したときの特性の解明、混合工程のプロセス開発、打錠工程の滞留時間分布モデルについて説明する。

■ Abstract

Continuous manufacturing has been attracting attention for its advantages such as more reliable manufacturing control using real-time monitoring, flexible adjustment of lot size by changing the run time and downsizing of facilities. On the other hand, there are issues such as device and system design, development of robust processes and understanding of process dynamics in order to continuously operate processes and ensure appropriate pharmaceutical quality. In this article, design, process development and understanding of the material attribute were conducted in each unit operation with the aim of making the process from granulation to tableting continuous. Regarding the wet-granulation and drying process, optimization of equipment specifications using computational fluid dynamics and characterization of continuous operation are described. In addition, process development of the blending process and the residence time distribution model of the tableting process are described.

■ **Keywords** ■ continuous manufacturing, equipment design optimization, process modeling, computational fluid dynamics, residence time distribution model, system integration

1 はじめに

医薬品固形剤の製造はバッチ式が主流であるが、原料を継続的に製造工程内に投入し、錠剤等の製造品を連続的に作り出す連続生産が注目されており、国内においても製造販売承認が取得され始めている。連続生産では、稼働時間を変えることで柔軟に製造量の調整が可能となることから、開発段階から商業生産の間でバッチ式のような装置サイズの変更を伴うスケールアップ検討が不要となり、原薬使用量の低減が可能である。さらに、上市後のライフサイクルの変化に応じて適切な製造量および在庫状況を保ちやすい。環境面に目を向けると、スケールアップ検討削減やライフサイクルの変化に応じた在庫管理による廃棄ロス低減に加え、設備の縮小、省スペース化によるエネルギー消費量低減も期待できることから、環境負荷の低い製造方法であるともいえる。また、プロセス解析工学 (PAT) による重要品質特性 (CMA) の高頻度モニタリングや製造パラメータのリアルタイム監視を実施しやすく、より信頼性の高い品質の医薬品が製造できることから規制当局の期待も大きい。以上のようなメリットがあることから、製薬企業及び装置メーカー各社が精力的に開発を進めている。

当社で構築中の連続生産システムの概略図を Fig. 1 に示す。上記の通り、連続生産には多くのメリットがあるが、同時に、プロセスを連続的に稼働させるために留意すべき点など連続生産特有の課題もあるため、その解決のための取り組み事例を以下に紹介する。

2 造粒乾燥工程

本システムの特徴として、気流式乾燥機を採用している点が挙げられる。本方式は流動層乾燥機と比較して、フィルタなしのサイクロン方式であることから、フィルタの目詰まりや流動不良がなく、安定した連続

運転が可能である。さらに、乾燥を短時間 (数秒) で完了させることができるため、顆粒の物性データを即時にフィードバックさせることが可能であり、State of control や Performance based approach の達成に優位である。しかしながら、気流式乾燥機は世界的に見ても製薬産業で使われてきた実績は少なく、関連する学術論文もほとんどないため、適切な医薬品品質を担保するための装置設計とプロセス開発が課題であった。そこで、シミュレーション解析や実験計画法を活用し気流式乾燥機の乾燥メカニズムを深く理解することで解決を試みた。

2.1 シミュレーションを用いた装置設計

気流式乾燥機には湿粉が連続的に供給されるため、粉体が乾燥配管内で滞留及び付着堆積することなく排出されることが望ましい。当初、乾燥機配管は Fig. 2-a に示すようなコイル形状であり、その付着は配管の内側壁で認められるという特徴を示した。曲がり部の気流をシミュレーション (CFD) で可視化したところ、曲がり配管の内側は気流が弱まるポケット部となっていることが明らかになった (Fig. 2-b)。ポケット部は付着した微粉が気流により剥離されない領域であることから、スポット的にエアブローを入れることで低速域がなくなることをシミュレーションにて確認した (Fig. 2-c)。シミュレーションの結果をもとに、曲がり配管部にはスポット的にエアブローを入れる構造とし、なおかつ粉体が極力曲がり配管を通らない直管とショートエルボを組み合わせた配管構造とした。これにより乾燥配管への粉体付着を抑制し、確実に投入粉体を排出できる装置仕様となった。

2.2 気流式乾燥機におけるプロセス開発

上述のとおり、気流式乾燥機における適切な医薬品品質を担保するためのプロセス開発が課題であった。そこで、気流式乾燥機の乾燥メカニズムを理解するこ

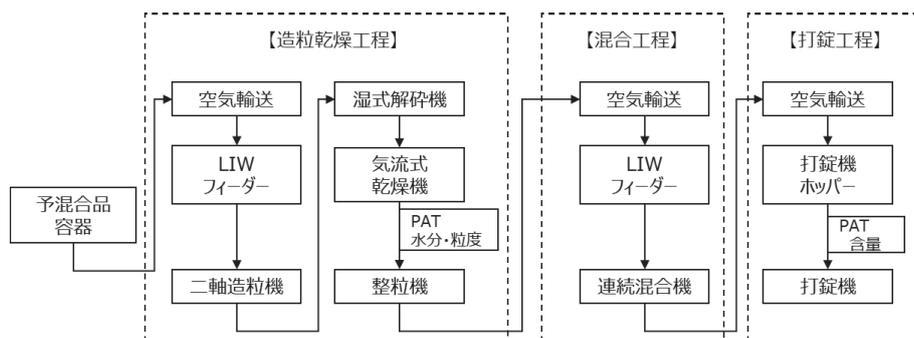


Fig. 1 連続生産システム (概略図)

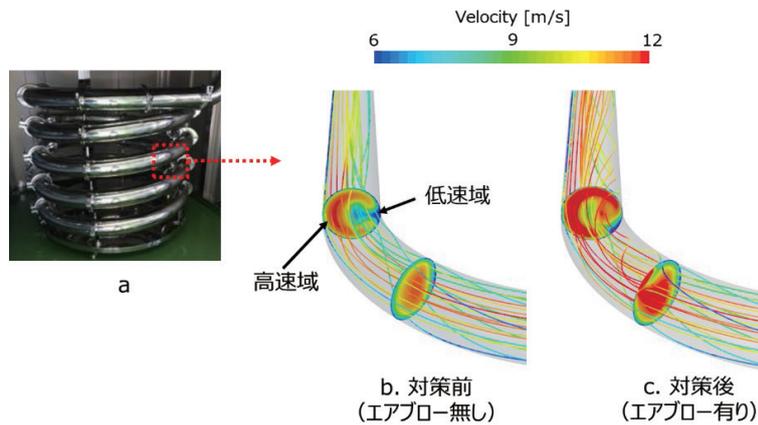


Fig. 2 気流式乾燥機の流体シミュレーション (CFD) 解析

とが必須と考え、実験計画法を用いて複合的な因子の影響を包括的に実験・解析した。本研究で用いた装置の乾燥能力について、加水割合が乾燥後の顆粒水分値に及ぼす影響を評価し、加水割合 40 % においても問題なく乾燥できることを確認している。本結果は当学会誌で過去に報告しているため、詳細はそちらを参照されたい¹⁾。一方で、気流式乾燥機のロングラン時の状態については過去に研究事例がない。そこで、種々の条件において一時間の連続運転を実施し、乾燥機の状態及び顆粒特性について評価した。

検討に使用した連続造粒乾燥機 Granuformer[®]の概要を Fig. 3 に示す。ロスインウェイトフィーダー (LIW フィーダー) から造粒前の混合末が二軸造粒機に定量供給され、造粒・湿式解砕された後、気流式乾燥機にて乾燥される。乾燥後の顆粒の特性 (水分及び粒度) は PAT にて測定、解析される機構となっている。加水割合と供給速度が乾燥能力に及ぼす経時的な影響を検討するため、プラセボ処方 (乳糖水和物 : 61 重量 %、コーンスターチ : 26 重量 %、ヒドロキシプロピ

ルセルロース : 3 重量 %、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース : 10 重量 %) で、Table 1 に示す実験計画に従って連続運転し、得られたデータは JMP (SAS Institute Inc., USA) により解析した。

ロングラン時の乾燥機出口温度の推移及び一時間後の出口温度に影響するパラメータの解析結果を Fig. 4 に示す。加水割合及び供給速度が共に小さい条件である実験 No. 2 の出口温度の低下が小さく、一方で、加水割合及び供給速度が共に大きい条件である実験 No. 3 の出口温度の低下が大きいことが分かる。解析

Table 1 実験計画

実験 No.	加水割合 (%)	供給速度 (kg/h)
1	20	15
2	20	9
3	40	15
4	40	9
5	30	12

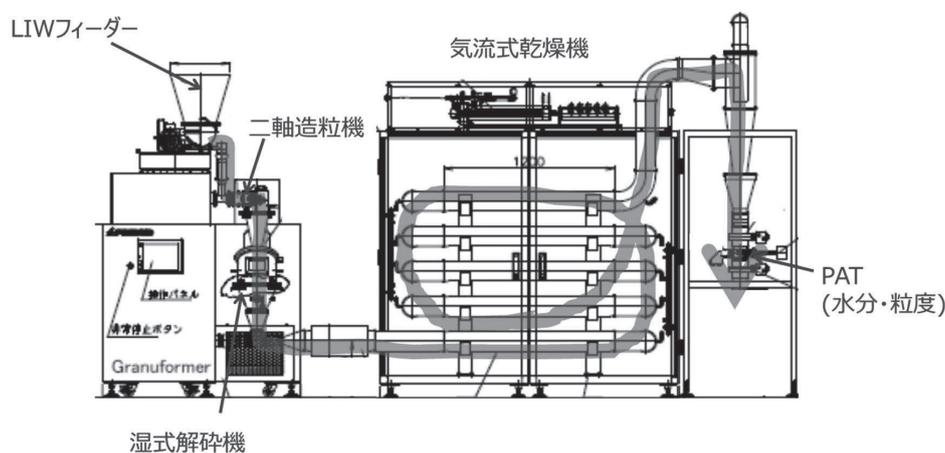


Fig. 3 連続造粒乾燥装置の概要

結果からも、加水割合と供給速度が共に出口温度に影響していることが明らかとなっている。つまり、気流式乾燥機に投入される水の絶対量が多くなるほど、出口温度が低下しやすい状態となることを示唆している。一方で、**Fig. 5**に示すようにロングラン時の顆粒水分値の推移を乾燥減量及び NIR により測定したところ、乾燥開始から経時的に水分値が上昇している条件も認められるが、必ずしも **Fig. 4**での出口温度の低下傾向とは一致せず、例えば実験 No.3のように水分値が高く乾燥出口温度は低下しているものの、NIR 水分値は10分前後からほとんど変化していない条件もある。実際の製造工程では、顆粒水分値がデザインスペースの範囲内になるように製造パラメータをフィードバック制御することが考えられ、十分な乾燥能力を持った条件に設定することと、出口温度の推移モニタリングだけでなく、PAT ツールによる水分モニタリングが重要であることが結論付けられた。

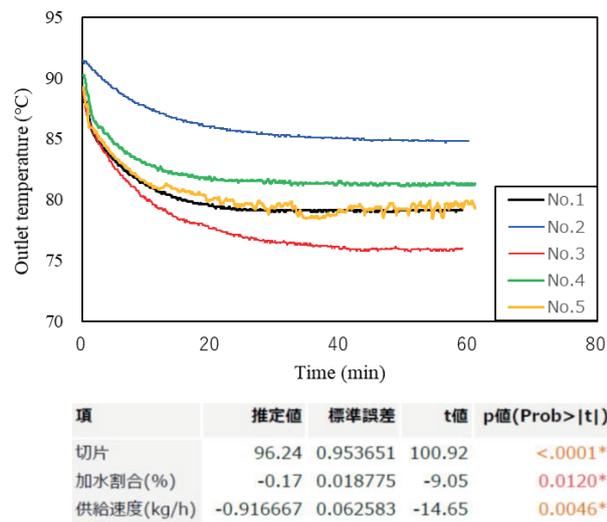
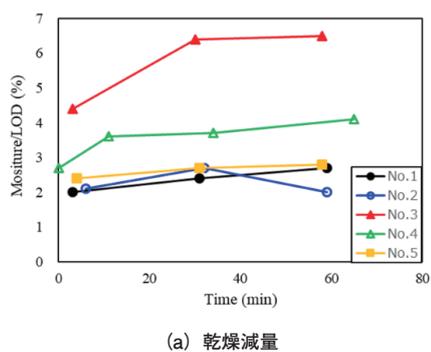


Fig. 4 ロングランにおける出口温度の推移及び一時間後の出口温度に及ぼすパラメータの解析結果



2.3 モデル式に基づいたプロセス開発

気流式乾燥機の乾燥メカニズムをさらに深く理解するため、化学工学的に湿粉の乾燥現象をとらえてシミュレーションモデルを構築した。具体的には、乾燥初期の恒率乾燥期間（造粒物の表面水分が蒸発する）と乾燥後期の減率乾燥期間（粉体中の水分が蒸発する）に分けて、恒率乾燥では気流からの入熱が全て水分蒸発に使用され、減率乾燥では気流からの入熱の内、粉体の昇温に使用されない熱が水分蒸発に使用されると仮定して粉体の乾燥速度を導出し、式(1)から乾燥機の伝熱容量係数を算出した。その結果、実用的な精度において顆粒の出口含水率を予測することが可能となった (**Fig. 6**)。本計算に用いたのはテスト機の検討データであるため、今後、より適切な乾燥条件の探索等、更なる活用方法を検討している。

$$Q_{\text{sup}} = h_{\text{ca}} V_{\text{D}} (T - T_{\text{M}})_{\text{lm}} \quad (1)$$

Q_{sup} 粉体への供給熱量 [W]
 h_{ca} 伝熱容量係数 [W / (m³ · K)]
 V_{D} 乾燥機容量 [m³]
 T 気流温度 [°C]
 T_{M} 粉体温度 [°C]

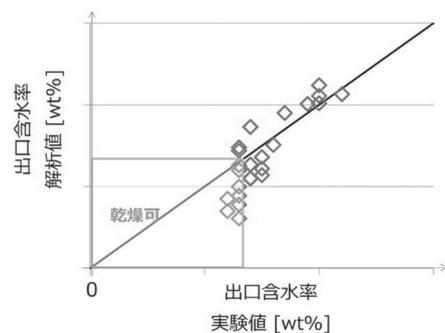


Fig. 6 化学工学計算による顆粒の出口含水率の予測

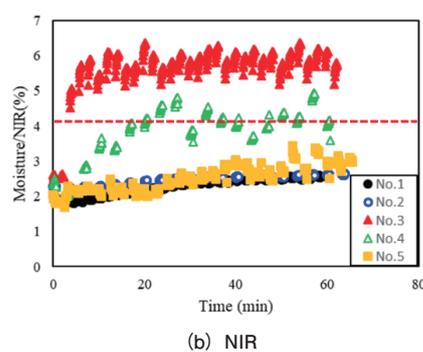


Fig. 5 ロングラン時の顆粒水分値の推移 (赤の点線は原料の水分値を示す)

3 混合工程

混合方式としては、①原料を連続的に供給し混合する完全連続式の混合と、②一定量の原料を混合機へ供給し少量ずつ混合するセミバッチ式の混合がある。完全連続式の混合では、原料を一定の速度で供給する必要があるが、比較的処理量が少ない製品を製造する場合はスタートアップやシャットダウン時の廃棄ロスを低減するために処理速度を低く設定することが考えられ、原料を低速で供給するために供給速度の精度を保つことが難しい。一方、セミバッチ式の混合では一定量の原料を切り出すため、処理速度によらずセミバッチの処理量は一定であることから、処方通りの比率で原料を供給することが可能である。また、従来のバッチ式混合の知見を生かしやすいというメリットもある。そのため、本研究ではセミバッチ式の混合を採用した。しかしながら、混合工程の前後の工程の乾燥工程及び打錠工程は完全連続式であるため、セミバッチ式の混合工程が両工程のマスバランスに影響を及ぼすことなく、適切な混合を達成できるか検証する必要があった。具体的には、短時間で混合均一性を確保しつつ、且つ、錠剤の著しい硬度低下や溶出速度の低下を引き起こさずに混合可能であるか検討した。検討に使用したセミバッチ式連続混合機 SCTS-MG200 の概要を Fig. 7 に示す。造粒顆粒及び外部添

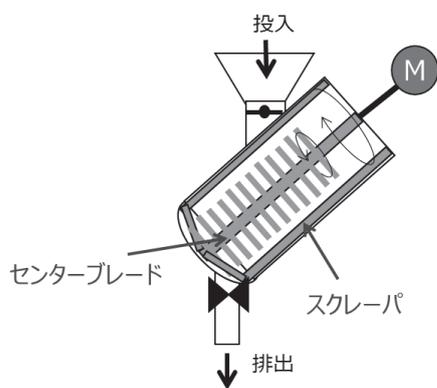


Fig. 7 セミバッチ式連続混合機の概要

加成分が連続混合機へ投入され、スクレーパ及びセンターブレードの回転により粉体が混合される機構となっている。化合物 A 及び化合物 B をそれぞれ含有する 2 種の顆粒、崩壊剤及び滑沢剤からなる処方 (A 顆粒 : 54 重量 %、B 顆粒 : 35 重量 %、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース : 10 重量 %、ステアリン酸マグネシウム : 1 重量 %) で、Table 2 に示す実験計画に従い混合し、得られたデータは JMP (SAS Institute Inc., USA) により解析した。なお、化合物 A は水に溶けやすい薬物であり、化合物 B は水にほとんど溶けない薬物である。また、混合時間は全ての条件において 1 分とした。

Table 2 実験計画

実験 No.	センターブレード回転数 (rpm)	ブレードの数 (個)
1	50	6
2	50	2
3	125	4
4	200	6
5	200	2

混合後の顆粒 10 箇所からサンプリングした顆粒の定量値のばらつきはいずれの条件においても小さく、混合 1 分時点で十分に混合されていることが分かった。また、検討したパラメータの範囲では溶出性への有意な影響はなかった。硬度はセンターブレード回転数、ブレード数及びそれらの交互作用により影響を受けるが、適切な条件設定により管理できることが分かった (Table 3, Fig. 8)。以上より、他工程のマスバランスに影響を及ぼすことなく短時間で混合均一性を確保しつつ、且つ、著しい硬度低下や溶出速度の低下を引き起こさずに混合できる能力を有すると考えられた。なお、ここでは造粒後の混合を対象とした検討結果を紹介したが、造粒前の予混合にも使用できることを確認している。

Table 3 硬度に及ぼすパラメータの解析結果

項	推定値	標準誤差	t 値	p 値 (Prob > t)
切片	87.125	1.047096	83.21	<.0001*
センターブレード回転数	-0.123	0.005072	-24.25	<.0001*
ブレード数	-0.6625	0.190189	-3.48	0.0011*
(センターブレード回転数 - 125) * (ブレード数 - 4)	-0.008167	0.002536	-3.22	0.0024*

*有意差あり

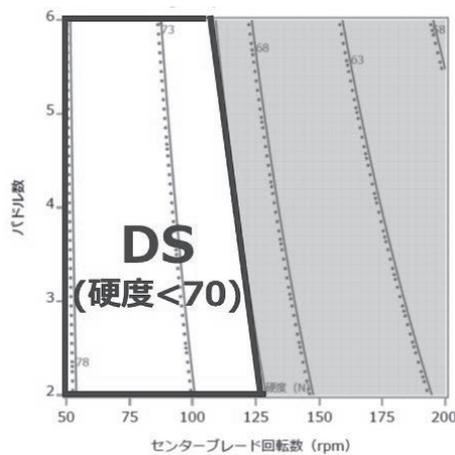


Fig. 8 硬度のデザインスペース

4 打錠工程

Fig. 1 に示したシステムは湿式造粒法を対象としたシステムであるが、原薬の特性や用量によっては直打法を選択することも考えられる。造粒には成分を均一化させる効果があるため、直打法は湿式造粒法と比較して、製剤均一性が課題となる場合があり、特に連続直打では、原料が連続的に移動することから、打錠機へ供給される混合末含量の経時的変動が、最終製品である錠剤の含量に大きく影響する。そこで、特性の異なる直打用添加剤を用いて打錠機攪拌フィーダーでの滞留時間分布 (RTD) モデルを作成し、混合末含量の変動が錠剤含量に及ぼす影響と顆粒特性の関係を

検討した。具体的には、特性の異なる直打用添加剤に滑沢剤を混合したプラセボ混合末を調製した。その混合末の打錠中、打錠機入口へ原薬を投入し、錠剤の含量を経時的に測定した。その含量値をフィッティングさせることにより、RTD モデルを作成した。なお、RTD モデルには Fig. 9 に示すような複数のタイプがあるが、本検討では、流れ軸方向の混合は起こらず、すべての粒子の滞留時間が同じとなる PFR モデルと全ての成分が瞬時に混合され、濃度変化が指数関数として表現される CSTR モデルを連結させたモデルを使用した。その結果、RTD の形状は、Prosolv SMCC50 を用いるとシャープな分布を示すが Pearlitol 160C や FastFlo 316 を用いると幅広い分布を示すなど、同じ打錠条件であるにもかかわらず、直打用添加剤の種類によって大きく異なることがわかった (Fig. 10)。そこで、攪拌フィーダー内に残った混合末の特性 (かさ密度、タッパ密度、ハウスナー比及び凝集性) と平均滞留時間の関係を調べたところ、かさ密度と平均滞留時間の相関性が高いことが分かった。これは、攪拌フィーダー内の体積が一定であるため、かさ密度に応じて攪拌フィーダー内の混合末重量が変化するためと考えられる。さらに、得られた RTD モデルを用い、ランダムに発生させた混合末の含量値の変動に対する錠剤の含量値を予測した。その結果、混合末のかさ密度が小さい方 (Prosolv SMCC50) がかさ密度の大きい方 (FastFlo 316) よりも錠剤含量の変動が大きく、逸脱のリスクが高いことがわかった (Fig. 11)。

	Plug flow reactor (PFR)	Continuous stirred tank reactor (CSTR)	PFR with dispersion	CSTR Tank in series (TIS)
流れの種類	Ideal	Ideal	Non-ideal	Non-ideal
イメージ図				
RTDプロファイル				
基礎式	$E(t) = \delta(t - t_{lag})$	$\frac{dC}{dt} = \frac{1}{\tau}(C_{in} - C)$ $E(t) = \frac{1}{\tau} e^{-\frac{t}{\tau}}$ τ : 平均滞留時間	$\frac{dC}{dt} = D_x \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} - v_x \frac{\partial C}{\partial z}$ $E(\theta) = \tau E(t)$ $= \sqrt{\frac{Pe}{4\pi\theta}} \exp\left[-\frac{Pe(1-\theta)^2}{4\theta}\right]$ D_x : 混合拡散係数 Pe : ペクレ数	$E(t) = \frac{t^{N-1} N^N}{(N-1)! \tau^N} e^{-tN/\tau}$
適用例	パ이프・シート	打錠機	連続造粒機, 連続混合機	

Fig. 9 滞留時間分布 (RTD) モデルの概要

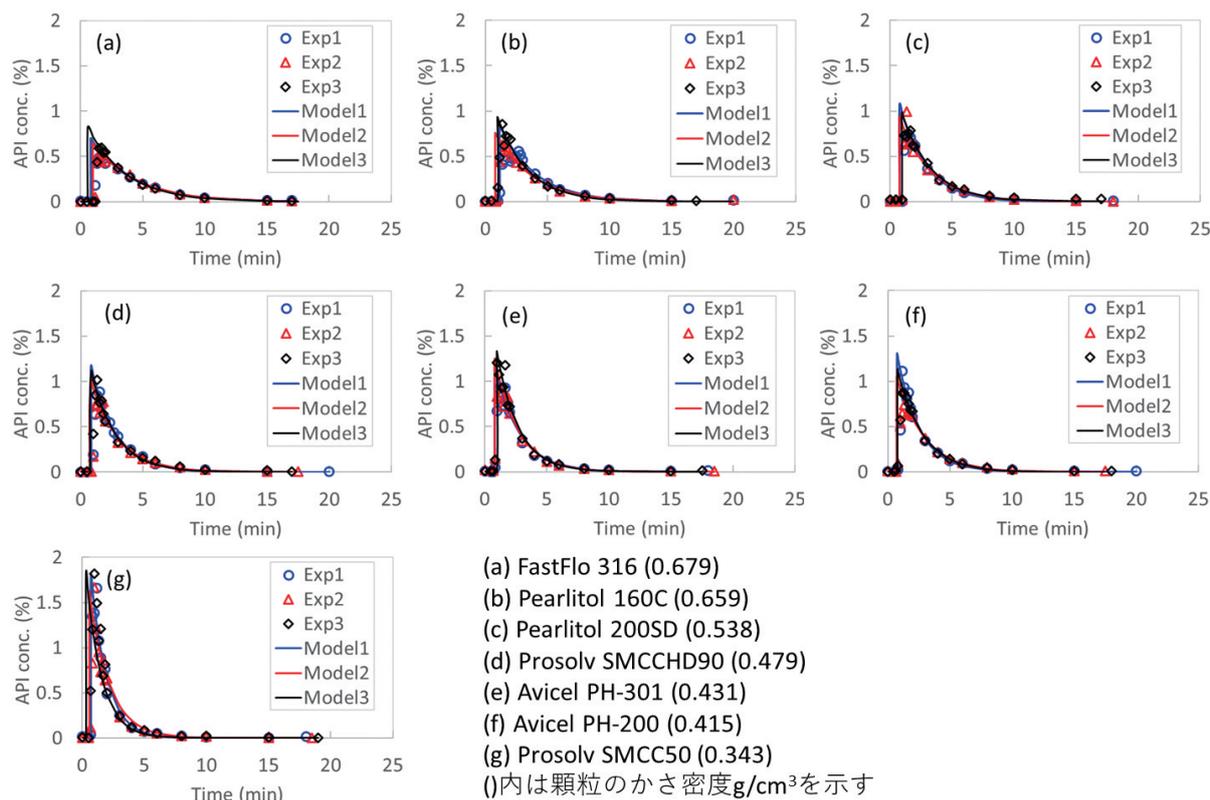


Fig. 10 異なる直打用添加剤を用いた際の打錠機攪拌フィーダーの滞留時間分布の違い

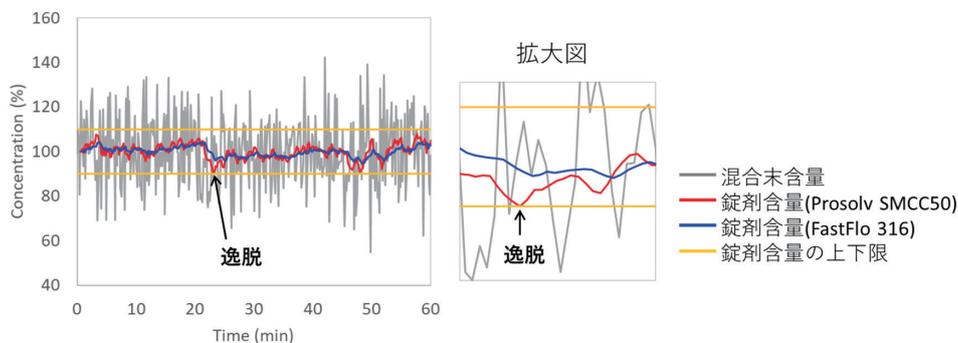


Fig. 11 異なる直打用添加剤を用いた際の原薬出口濃度のシミュレーション

5 情報制御システム

連続生産ではオートメーションによる運転がメインとなるため、装置 PLC (programmable logic controller) と DCS/SCADA 等の運転管理システムの連携、PAT マネジメント、製造管理システム (MES) や品質管理システム (LIMS) との接続や関係性などを考えた情報制御システムを構築する必要がある。さらには、連続運転を安定して継続するために如何にしてマスバランスを保つか、冗長性を持たせるかなど、適切なシステムを構築するためのエンジニアリング力も重要となる。

また、連続運転時には膨大な運転パラメータや PAT データなどがリアルタイムに収集されることから、state of control を保ち、連続的に製造される製剤の品質を保証するためにこれらのデータを監視することも重要である。データを監視する際には、従来用いられてきた単一パラメータの管理だけでなく、パラメータ間の関係性も考慮できる多変量統計的プロセス管理 (MSPC、Multivariate Statistical Process Control) も注目されている。MSPC では線形手法である主成分分析 (PCA) をベースに実施しているが、非線形性の強いデータであれば kernel PCA や one-class サポー

トベクターマシンなど、データ構造に応じた異常検知手法の選択が必要であろう²⁾。

6 おわりに

本稿では、連続生産システムの構築に向けた田辺三菱製薬及び三菱ケミカルエンジニアリングの取り組みを紹介した。連続生産では、対象製品に最適な処方、製法及び管理戦略を設定する製剤技術力に加え、医薬品品質を担保するための装置設計や情報制御システムの構築などエンジニアリング力も必要となるため、装置メーカーやエンジニアリングメーカーとの協業が連続生産システム構築を成功させるためのキーポイントとなる。

本稿執筆時点で、日本国内において連続生産による製造承認を取得している品目はバージニオ錠（日本イーライリリー株式会社）、トラムセット配合錠（ヤンセンファーマ株式会社）、ダブロック錠（グラクソ・スミスクライン株式会社）およびタズベリク錠（エーザイ株式会社）の4品目のみであるが、連続生産に関するレギュレーションや科学的な理解は進んでおり、

今後も連続生産により製造される製剤が増えてくるものと予想される。本稿の結果が連続生産の発展に寄与できれば幸いである。

7 謝辞

本研究にご協力いただきましたフロイント産業株式会社、株式会社パウレック、およびラトガース大学の Prof. Marianthi Ierapetritou（現 デラウェア大学）、Dr. Ravendra Singh にこの場をお借りして御礼申し上げます。

参考文献

- 1) 羽山哲生, 固形製剤の連続式湿式造粒に関する研究, 製剤機械技術学会誌, 27 (1), 31-39 (2018).
- 2) AMED, 令和2年度 医薬品の連続生産における品質及び製造管理手法に関する研究 「医薬品固形製剤の連続生産における多変量統計的プロセス管理 (Multivariate Statistical Process Control) の活用可能性に関する研究」 (2021) <http://www.nih.go.jp/drug/section3/AMEDCMMSPCFinal.pdf>

製剤機械技術学会誌アクセスランキング

2021年7-9月

1位	118号 研究・技術の解説 難溶性薬物ナノ粒子の <i>in vitro</i> 評価法構築と吸収性向上効果 鋳物 将明
2位	118号 製剤機械等の紹介 新型錠剤コーティング装置 バッチ式錠剤コーティング装置「PRC-GTX/SC」、 バッチ連続式錠剤コーティング装置「CTS-PRC」の紹介 内田 和宏、平田 健二、長門 琢也
3位	118号 研究・技術の解説 細胞治療に向けた臍帯由来間葉系幹細胞シートの機能および構造の解明 中尾 光良

会誌編集委員会では学会ホームページ掲載の会誌記事へのアクセス数を3か月毎に集計し、紙面構成に役立てて参ります。