

称号及び氏名 博士（工学）松井 康博

学位授与の日付 平成 31 年 3 月 31 日

論 文 名 「医薬品の連続生産における湿式造粒プロセスの開発に
関する基礎的研究」

論文審査委員 主査 綿野 哲
副査 岩田 政司
副査 安田 昌弘

論文要旨

造粒操作は粉体を取り扱う分野において、重要な単位操作の一つである。造粒操作は数多くの産業分野で利用されているが、粉末を造粒物にすることによって粉塵の飛散防止や取扱性の向上を目的として実施されることが多い。それらに加えて、医薬品の経口固形製剤の製造プロセスにおいて造粒操作は、（１）製剤処方に含まれる多成分の粉体原料を付着・凝集させ造粒物とすることによる薬効成分の分離・偏析の低減、（２）流動性の向上による投与単位の質量ばらつきの低減、（３）薬効成分と添加剤成分との混和、練合によるぬれ性の改善（崩壊性、溶出性および吸収性の向上）、および、（４）製錠時の取扱性の向上（圧縮成形性の向上、臼・杵への付着性低減）、など医薬品の品質を担保する上で重要な特性を付与することが目的となる。医薬品産業では多種多様な造粒法が用いられているが、これまで湿式造粒操作では流動層造粒法および高速攪拌造粒法などのバッチ生産方式が経口固形製剤の製造に多く用いられてきた。

一方で、2000 年頃から医薬品産業では新たな創薬ターゲットの枯渇と新薬開発に要する期間および費用増大により R&D の生産性向上が進められた。医薬品製剤の研究開発および製造においても開発の初期から商用生産まで同じ機器を利用することによる期間短縮や使用する原薬量の削減、環境負荷の低減、および、製造コスト削減などを目

的に化学産業や食品産業で広く利用されている連続生産方式の導入が検討されている。医薬品の品質は、Good Manufacturing Practice (GMP) の下で製造され、出荷前に実施する試験結果により保証されていたが、ほぼ同じ時期に医薬品の品質保証はリスクベースと設計段階から品質をサイエンスベースで作りにシフトした。連続生産の導入には Process Analytical Technology (PAT) ツールが必要とされていることは QbD の概念に合致しているため、薬事規制当局も連続生産の導入を推奨している。このように連続生産は、製薬企業と薬事規制当局双方に利点があるため、従来用いられていたバッチ式生産から連続生産への置き換えが急速に進行している。

このような状況のもとで、2010 年頃に連続生産用の湿式造粒機として、二軸エクストルーダーを改良し長時間の連続運転に適した二軸スクリー連続造粒機が設計・開発された。二軸スクリー連続造粒機は、その構造の簡便さや製造量の柔軟性、および、連続生産システムへの拡張性から連続湿式造粒操作の主流となりつつある。二軸スクリー連続造粒法に関する既往の研究は、製造プロセスパラメータと粒子径分布や平均粒子径など造粒物特性との関係を調べた研究が主流であった。経口固形製剤の多くは錠剤で供給されているにも関わらず、二軸スクリー連続造粒機で調製した造粒物により得られた錠剤の強度について調べた報告はあるが、医薬品の効能や安全性に関わる錠剤の崩壊性や薬物溶出率について調べた報告例は少ない。かつ、最適な品質の錠剤を得るには造粒物特性と造粒物の圧縮成形性に関する深い知識が必要であるが、二軸スクリー連続造粒機で調製した造粒物の特性と製錠時の圧縮成形性に関する報告は現在のところほとんどない。そこで、本研究では二軸スクリー連続造粒機により調製した造粒物から最適な特性を有する錠剤を得ることを目的として、二軸スクリー連続造粒プロセスの開発に関する基礎的な研究を行った。

連続生産において製剤プロセスの開発を行う場合、バッチ式生産と異なる手法が必要となることが想定される。つまり、連続生産では製造プロセスが連続的に進行するため、製品品質が製造プロセスの時間経過とともに変動し、製品の品質に影響を与えることが想定される。そのため、従来のバッチ生産方式と異なり製品品質の変動に応じて製造パラメータを調整するなど、連続生産ではバッチ式生産よりも高度で精密な制御が必要となる (Performance based approach)。従来のバッチ生産においては製品の重要品質特性 (Critical Quality Attributes, CQAs) と重要プロセスパラメータ (Critical Process Parameters, CPPs) の関係を統計的に解析し、製品品質を担保できる CPPs のデザインスペース (Design Space, DS) を構築し、その範囲内で運転することが推奨されている。しかしながら、連続生産では製造プロセス系内の状態が経時的に変化することが想定されるため、バッチ生産のように DS に基づいて恒常生産を行うことには限界がある。近年、DS による品質管理手法以外に、中間製品の物質特性 (Material Attribute, MA) により CQAs を保証する手法が提案されている。MA による品質管理は、MA と CQAs の関係を明ら

かにして MA の特性を適切に制御することにより製品の CQAs を保証する手法である。MA による品質管理は、製造スケールや CPPs によらず、従来の管理戦略に比べて柔軟性があるため連続生産に適している。そこで、本研究では湿式造粒工程における MA として「造粒物の混練状態」に着目した。製錠性に優れた造粒物を得るためには MA である混練状態を把握し、適切にコントロールする必要がある。特に、二軸スクリー連続造粒法は造粒機内の滞留時間が極めて短いため、短時間で水と粉末の混練がどのように進行しているかを把握することが重要である。そのため、造粒工程における水の分散状態を簡便、かつ、定量的に把握できる手法として押し出し造粒における造粒物の品質予測に用いられている湿潤粉体の圧縮試験法により MA の定量化を行った。さらに、本研究では二軸スクリー連続造粒プロセスで得られた造粒物の製錠時の圧縮成形性を詳細に解析し、MA との関係について調べた。本研究の成果から、造粒工程後に湿潤粉体の圧縮試験を行うことにより、造粒直後に錠剤の特性を予測することが可能となり、製剤研究の効率化と生産性向上にもつながると考えられる。

本論文の構成は以下のとおりである。

第 1 章では、本研究の背景および本研究に関連する既往の研究をまとめ、本論文の目的と構成について述べた。

第 2 章では、二軸スクリー連続造粒プロセスで製した造粒物および錠剤特性について得られた知見について述べた。知見の蓄積が多くあるバッチ式造粒プロセス（流動層造粒法および高速攪拌造粒法）で製した造粒物とその錠剤の特性と比較することにより、両者の関係を明らかにした。その結果、二軸スクリー連続造粒機は分類上せん断型の造粒機であるにも関わらず、造粒時間が短時間であるため造粒物内に空隙が多く、かさ密度が小さい造粒物が得られることがわかった。さらに、得られた錠剤の強度は高速攪拌造粒法よりも高く、錠剤からの薬物の溶出も速やかであることが明らかとなった。

第 3 章では、二軸スクリー連続造粒プロセスにより得られた造粒物についてその内部構造および物理的特性について詳細な解析を行った。造粒物の内部構造解析には非破壊で分析できる X 線マイクロ CT を利用した。X 線マイクロ CT で測定した造粒物の空隙率と製造パラメータの関係を湿潤造粒物の混練状態から考察するとともに、空隙率と造粒物の物理的特性との相関性を調べた。その結果、造粒物の空隙率は造粒時に添加した水分量に大きく影響を受け、スクリー回転数の影響は小さいことがわかった。また、造粒機内における添加した液の分散性および圧密化が造粒物の空隙率に影響を与え、最終的に造粒物の物理的特性に影響を与えることが判明した。

第 4 章では、二軸スクリー連続造粒プロセスの造粒物特性に粉末と液の混合性が影響を与えることがわかったことから、種々の製造条件で製した湿潤粉体の混練状態を圧力伝達率により定量化し、医薬品製剤の特性値との相関性を調べた。さらに、造粒物の圧縮成形性を Heckel プロットおよび荷重-変位曲線を用いて解析し、圧力伝達率と造粒物の圧縮成形性の関係を調べた。その結果、圧力伝達率と造粒物特性および錠剤特性

には良好な相関性が得られ、圧力伝達率により製剤特性が予測できることがわかった。さらに、造粒物の圧縮成形性を **Heckel** プロットおよび圧力-変位曲線により解析したところ、造粒物中の結合剤の状態が造粒時の水分添加量により異なるために錠剤強度や錠剤からの薬物溶出率に影響を及ぼすことを明らかにした。

第5章では、連続造粒乾燥プロセスに着目し、商用生産設備を用いて医薬品連続生産プロセスの検討を実施した。本章では研究開発用設備を用いて商用生産設備での長時間運転性能を予測する手法について提案した。さらに、異なる水分添加量で長時間運転を実施し、水分添加量の連続運転性能への影響について調べた。その結果、水分添加量により造粒プロセスで得られる造粒物の特性が変化し、それにより連続生産システムの稼働性能に影響を受けることを示唆した。

第6章では、本論文の結果を総括した。

審査結果の要旨

本研究は、医薬品の連続製造において、二軸スクリー連続造粒機により調製した造粒物から最適な特性を有する錠剤を得ることを目的として、二軸スクリー連続造粒プロセスの開発に関する基礎的な研究を行ったものであり、以下の成果を得ている。

(1) 二軸スクリー連続造粒プロセスで製した造粒物および錠剤特性について、知見の蓄積が多くあるバッチ式造粒プロセス(流動層造粒法および高速攪拌造粒法)で製した造粒物とその錠剤の特性と比較することにより、両者の関係を明らかにした。その結果、二軸スクリー連続造粒機は分類上せん断型の造粒機であるにも関わらず、造粒時間が短時間であるため造粒物内に空隙が多く、かさ密度が小さい造粒物が得られることがわかった。さらに、得られた錠剤の強度は高速攪拌造粒法よりも高く、錠剤からの薬物の溶出も速やかであることが判明した。

(2) 造粒物の内部構造解析には非破壊で分析できるX線マイクロCTを利用した。X線マイクロCTで測定した造粒物の空隙率と製造パラメータの関係を湿潤造粒物の混練状態から考察するとともに、空隙率と造粒物の物理的特性との相関性を調べた。その結果、造粒物の空隙率は造粒時に添加した水分量に大きく影響を受け、スクリー回転数の影響は小さいことがわかった。また、造粒機内における添加した液の分散性および圧密化が造粒物の空隙率に影響を与え、最終的に造粒物の物理的特性に影響を与えることを示した。

(3) 種々の製造条件で製した湿潤粉体の混練状態を圧力伝達率により定量化し、医薬品製剤の特性値との相関性を調べた。さらに、造粒物の圧縮成形性を Heckel プロットおよび荷重-変位曲線を用いて解析し、圧力伝達率と造粒物の圧縮成形性の関係を調べた。その結果、圧力伝達率と造粒物特性および錠剤特性には良好な相関性が得られ、圧力伝達率により製剤特性が予測できることがわかった。さらに、造粒物の圧縮成形性を Heckel プロットおよび圧力-変位曲線により解析したところ、造粒物中の結合剤の状態が造粒時の水分添加量により異なるために錠剤強度や錠剤からの薬物溶出率に影響を及ぼすことを明らかにした。

(4) 連続造粒乾燥プロセスに着目し、商用生産設備を用いて医薬品連続生産プロセスの検討を実施した。本章では研究開発用設備を用いて商用生産設備での長時間運転性能を予測する手法について提案した。さらに、異なる水分添加量で長時間運転を実施し、水分添加量の連続運転性能への影響について調べた。その結果、水分添加量により造粒プロセスで得られる造粒物の特性が変化し、それにより連続生産システムの稼働性能に影響を受けることを示唆した。

以上の諸成果は、医薬品の連続生産に関して重要な知見を与えており、医薬品のみならず粉体を取り扱う分野における学術・産業上の発展に大きく貢献するものである。また、申請者が今後自立して研究活動を行う上で必要とされる能力と学識が備わっていることを証したものである。