

称号及び氏名 博士（工学）堀部 雅史

学位授与の日付 令和2年3月31日

論文名 「微量成分の薬物を含有する内服固形製剤の製造プロセス開発  
とそのスケールアップ」

論文審査委員 主査 綿野 哲  
副査 小西 康博  
副査 岩田 政司

## 論文要旨

医薬品の製造方法は、バッチ式製造と連続製造に大別することができる。バッチ式製造では、ラボスケール、パイロットスケール、実生産スケール等、各スケールに応じた製造装置を選定し、製造条件の設定を行う。適切な製造条件を設定するためには製剤試作、評価、および製造条件変更を繰り返し行い、様々な実験データを取得することで最適化を図る必要がある。そのため、本検討を効率良く実施するために実験計画法等が活用されている。本手法を活用することで、最適条件だけでなく、製造に適した製造条件の幅、つまりデザインスペースとして製造条件を設定できるため、原薬や添加剤の製法変更等により、従来の製造条件で製造ができない場合等に柔軟に変更を行うことができる。いずれにしても、製造スケール毎に様々な検討を行うため、非常に多くの時間と費用が必要となる。ここで、より簡便にスケール毎の製造条件を設定する方法として、スケールアップ手法が挙げられる。

スケールアップ手法は、ラボスケール等の小スケール製造から、実生産スケール等の大スケール製造における製造条件を予測する方法である。スケールアップファクターを特定することができれば、製造スケールに適した製造条件を簡便に設定することが可能となる。しかしながら、これまで医薬品製造におけるスケールアップファクターの特定は不十分であり、実績や経験に基づいた条件設定が行われているのが現状である。

一方、連続製造は、上述のバッチ式製造と異なり、スケールアップ自体が不要であり、製造時間を調整することにより必要量を製造する方法である。近年、医薬品業界でも本製造法を用いた様々な研究が行われている。これまで、連続式製造装置として、湿式造粒式の連続生産装置や直接打錠式の連続生産装置が提案されている。連続式の製造装置では、バッチ式よりも短時間で混合や造粒を行う必要があることから、バッチ式とは異なる方法で製法の最適化を図らなければならない。特に、薬物高含量製剤や薬物微量含量製剤等、混合性に影響が出やすい製剤の製造法に関しては十分に研究が行われていないのが現状である。

本研究では、バッチ式製造用の製造装置を用いて微量薬物の混合および滑沢剤混合のスケールアップ実験を行い、離散要素法（Discrete Element Method、DEM）を活用した粒子運動解析に基づいた粒子移動距離に着目し、スケールアップファクターを見出した。さらに、連続製造用の直打連続生産装置を用いて、薬物微量混合に関する製造プロセスの開発を行った。

本論文の構成は次の通りである。

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、3種類の異なるスケールの容器回転型混合機を用い、薬物微量混合実験および滑沢剤混合実験をそれぞれ実施し、スケールアップ検討を行った。薬物微量混合実験では予め均一に混合するための製造条件検討を実施した。スケールアップ実験は、混合末の仕込率を一定とし、スケール毎のフルード数が一定となる回転数に設定して検討を行った。

微量混合実験の結果、容器回転型混合機にて0.01%という極めて微量な薬物量でも均一に混合することが可能であることを見出した。その際、均一な混合品を得るためには、薬物をジェットミル粉碎等によりマイクロオーダーとなるまで粉碎すること、薬物混合に用いる賦形剤の粒度分布がシャープであること、また、薬物粒子との粒子径差が大きい程短時間で均一な混合品が得られることを明らかとした。

なお、仕込率およびフルード数を一致させた条件にて、薬物微量混合および滑沢剤混合のスケールアップを実施したが、混合時間や総回転数を一致させた条件では同様の物理的・化学的性質を有する混合品または錠剤は得られず、スケールアップファクターの特定には至らなかった。

第3章では、第2章で得られた知見を基に、離散要素法を用いた数値シミュレーションを実施しスケールアップファクターの解析を行った。第2章で実施した実験条件が適切であったかどうかを確認するため、DEMシミュレーションにより回転数の妥当性を検証した。その結果、実験で使用した回転数においては、粒子全体が良好に混合されているものと考えられた。ここで、粒子の移動距離に着目して解析を行ったところ、実験で使用した回転数において、粒子移動距離のバラつきが最も少ないことが判明した。

さらに、スケールアップに関して DEM シミュレーションを行い、移動距離解析を行ったところ、シミュレーションで得られた粒子移動距離をスケール間で一致させることにより、スケールアップが可能であることを明らかにした。つまり、薬物微量混合および滑沢剤混合いずれのスケールアップにおいても、仕込率およびフルード数を一致させた場合、各スケールにおける粒子移動距離が一致するように混合時間を決定することにより、同様の混合性、物性を有する顆粒および錠剤が得られることを見出した。

第 4 章では、直接打錠式の連続生産装置を用い、薬物の微量混合が可能な製造条件を調べるとともに、連続的に製造可能な領域の決定を行った。その結果、薬物の粒子径に近い添加剤を選択することで薬物含量 1%における混合が可能であり、ワンステップで混合から打錠までの連続製造により薬物含量 1%の錠剤を製造できることを明らかにした。

さらに、薬物含量 0.01%の錠剤を連続的に製造するためには、ジェットミル粉碎した薬物を使用することが必要であることがわかった。ただし、ジェットミル粉碎品のような付着凝集性が高く、かさ高い粉末を本装置で定量的に供給するためにはバッチ混合による倍散混合工程を経た後に、本連続生産システムを用いてワンステップで混合・打錠することにより、薬物含量 0.01%の錠剤が製造可能であることを示唆した。

第 5 章では、本研究で得られた知見を総括した。

## 審査結果の要旨

本論文は、バッチ式の製造装置を用いた微量薬物の混合および滑沢剤混合プロセスのスケールアップにおいて、離散要素法 (Discrete Element Method, DEM) を活用した粒子運動解析から主要なプロセスパラメータを抽出するとともに、連続運転が可能な直打連続生産装置を用いて薬物微量混合に関する連続式製造プロセスの開発を行うことを目的としており、以下の成果を得ている。

(1) 3種類の異なるスケールの容器回転型混合機を用い、薬物微量混合実験および滑沢剤混合実験を実施するとともにスケールアップ検討を行ったところ、0.01%という極めて微量な薬物量でも均一に混合することが可能であることを見出した。その際、均一な混合物を得るためには、薬物をジェットミル粉砕等によりマイクロオーダーとなるまで粉砕すること、薬物混合に用いる賦形剤の粒度分布はシャープであること、また、薬物粒子との粒子径差が大きい程短時間で均一な混合品が得られることを明らかにした。

(2) 離散要素法を用いた数値シミュレーションを実施し、スケールアップファクターの解析を行ったところ、異なる装置スケールであっても粒子移動距離を一致させることにより、薬物微量混合プロセスのスケールアップが可能であることを明らかにした。さらに、本スケールアップ条件においては、同様の混合性および物性を有する顆粒および錠剤が得られることを見出した。

(3) 直接打錠方式の連続生産装置を用いて、薬物の微量混合が可能な連続製造条件を調べたところ、薬物含量が1%の場合、薬物の粒子径に近い添加剤を選択することで均一な混合が可能であり、含量均一性に優れた錠剤が製造可能であることを明らかにした。一方、薬物含量が0.01%の場合、錠剤を連続的に製造するためには、ジェットミル粉砕した薬物を使用することが必要であることを示した。ただし、ジェットミル粉砕品のように付着凝集性が高く、かさ高い粉末を定量的に供給するためには、バッチ混合による倍散混合工程を経た後に、ワンステップで混合・打錠することが重要であることを示唆した。

本研究で得られた諸成果は、薬物の微量混合に対して実用的な知見を与えるとともに、近年開発が急務とされる連続式生産プロセスの開発に対し有用な情報を提供するものであり、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ている。