

## PATはパラダイムシフトにあらず，“品質は工程で造り込む”の延長上にあり

塩野義製薬 製造技術部長 鈴木 裕介

### 1. はじめに

良質な医薬品を、それを必要とする人々にタイムリーに提供するために、我々製薬会社は日々管理されたプロセスで適正な製剤を量産している。このマスプロダクションで製造される製剤の主薬含量、化学的安定性、溶出特性などの重要な機能を管理するために、重要プロセス毎の抜き取り検査が従来から実施されている。しかし、プロセスでの品質のバラツキを最小に抑え、1錠、1カプセル、1バイアルを保証しきるためには、更に、総ての製造プロセスをしっかりとモニターし、保証する必要があるとの概念（PAT）が1昨年 FDAの Ajaz S. Hussain らによって提唱された。このPAT とはリアルタイムの工程分析技術を意味し、総ての製造プロセスを科学的に理解し、物理化学分析手段や工学的手段によってこれらを保証するもので、工程管理、品質管理にパラダイムシフトをもたらす概念であるとの印象が強い。

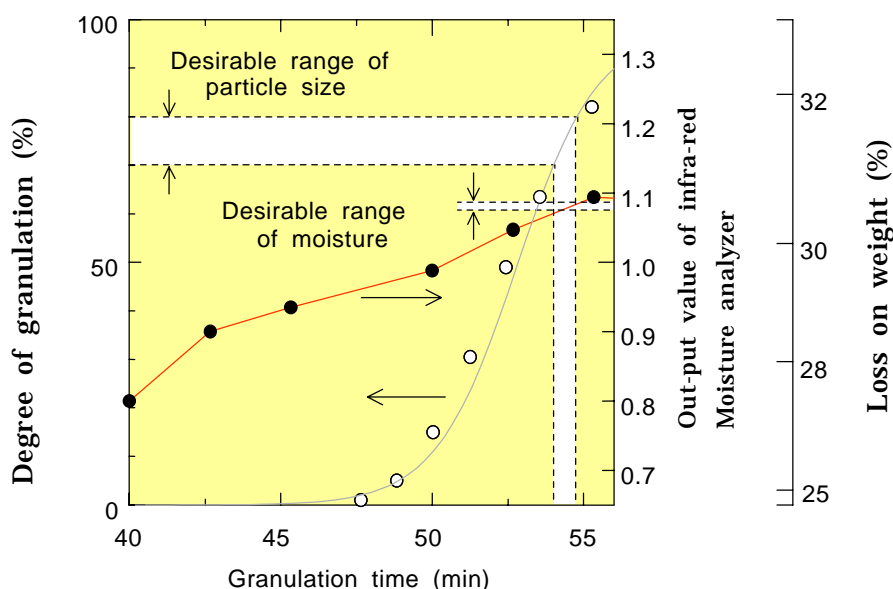
しかし、わが国には1970年代から“品質は工程で造り込む”の気概があり、C=0を目指して工程を改善してきた歴史がある。当時はNIRのようなスペクトロスコピックな方法こそなかったが、消費電力や水分や温湿度などの物理量のモニタリングや画像解析などを駆使し、スケールアップを円滑にしたり、至適条件を維持する努力を行ってきた。以下、これらクラシカルなケーススタディを紹介する。

### 2. 流動層造粒工程におけるプロセス制御

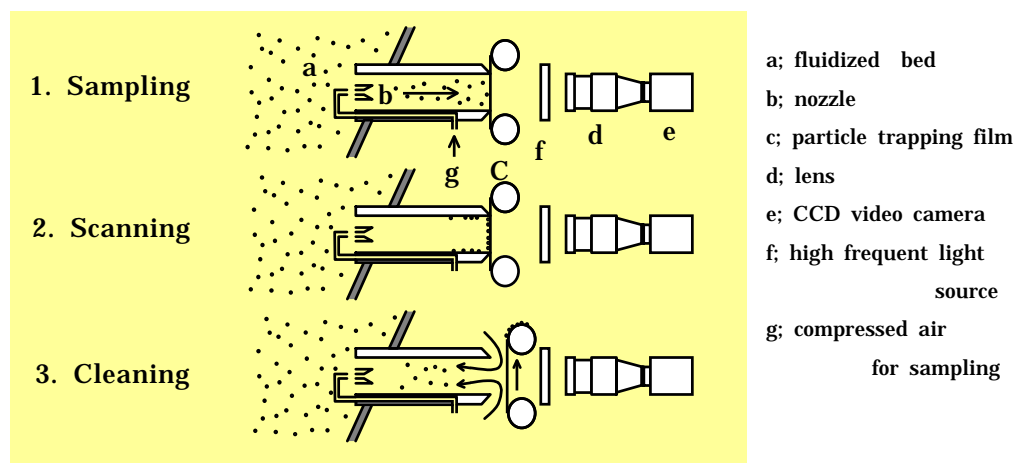
マスプロダクションで製造される顆粒の粒子径や嵩密度等について、設計品質を反映し、これを確実に維持しつづけるための手法として、流動層内の造粒物水分のコントロールが最も重要なファクターとなることが寺下や坂本らによって提唱され、赤外線水分計の開発/応用や給排気の温湿度の計測によってスプレー速度をフィードバックする機構が開発された。一定の品質の造粒物を造ることは以降の工程で造られる錠剤やカプセル剤の溶出性を一定に保証することになり、1980年代に既に立派なPATを確立していたと言える。難溶性の新薬が増加している昨今を先取りした手法とも言える。

多くの組成物の場合、上記の制御でほぼ問題なく一定の品質を造り続けることができるが、特異なカスタマイズを必要とする場合もある。例えば、乾燥水酸化アルミニウムゲルと酸化マグネシウムを主成分とする制酸剤の顆粒を造粒する場合、当初スプレーを相当に掛けてもさらさらな状態を維持するが、水分がある閾値を超えるとカタストロフィックに造粒が進行し、数分間で一気に至適粒子径を超えてしまう（図1）。これは乾燥水酸化ア

ルミゲルの物性に由来する。すなわち、このバルクが水酸化アルミニウムと酸化アルミニウムの50：50の混合物であり、吸水することによって徐々に酸化物が水酸化物に変わるが、この過程では殆ど表面濡れがなく、その過程を過ぎると突然に濡れ状態が進行する。この場合、赤外線水分計で造粒物水分をモニターしても、変化は緩慢で、閾値を判定する指標となり得なかった（図1）。



(図1) Relationship of granulation time, granulation degree, out-put of infrared moisture analyzer and loss on drying of wet granules



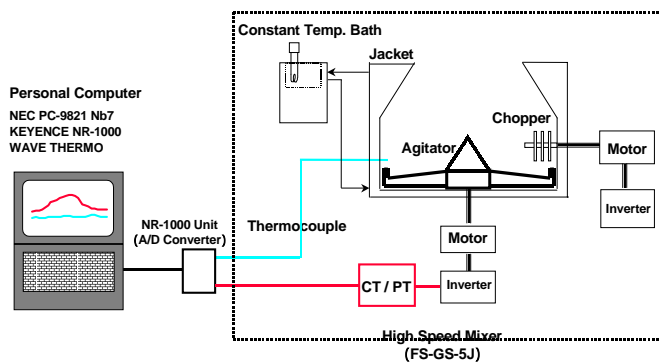
(図2) Operation procedure of the automatic particle sampler

そこで、当時のCCDカメラの技術レベルで、図2のような画像解析システムを自製した。すなわち、流動層コンテナの側壁にサンプリング筒を貫通させ、コンテナ内部に圧空ノズルを筒の外方向に向かって設置し、筒の出口には透明粘着テープを密着させた構造で、流動層内で造粒中の粒子はノズルから噴出させた圧縮空気により、透明粘着テープまで吹き飛ばされて固定される。固定されて粒子はCCDカメラによって撮影され、その後、透明粘

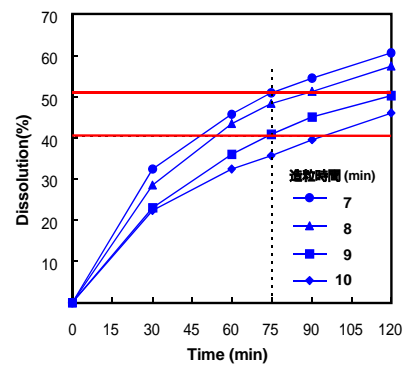
着テープは巻き取られて新しいテープ面がセットされる。サンプリングされた粒子はCCDカメラで撮られ、画像解析され、目標の粒子径に達したならば、直ちにスプレーを切り、乾燥に移る。このシステムによって、わずか数分間で著しく変化する粒子径を適切に制御して、適正な造粒物を造り続けられるようになった。

### 3. 攪拌造粒におけるプロセス制御

攪拌造粒法は流動層法以上にポピュラーな造粒法で、特に欧米では一般的固形剤の製造法としてノーマライズされている方法である。強制的に力を与えて練りこむ方法であり、製造条件のインプットファクターは少ないが、攪拌力や攪拌時間、攪拌ブレードの形状や回転数等の違いによる単位時間の仕事量の微妙な違い、スケールアップによる重力変化などの影響を著しく受け、マスマイクロプロダクションでの設計品質の再現やその維持がなかなか困難である。そのため、装置間の造粒物の動きや攪拌抵抗の同等性、あるいは幾何学的同等性を理論化した報告が多くなされてきた。筆者らも実質的には攪拌ブレードの消費電力を積算してモニターし、上記の種々の違いを一括して仕事量の差で評価する方法即ち積算消費電力のモニタリングが極めて役に立つことを経験した。図3はこのとき採用したシステムの略図である。



(図3) 高速攪拌造粒機の造粒終点制御法(W<sub>T</sub>計測システムの概要)

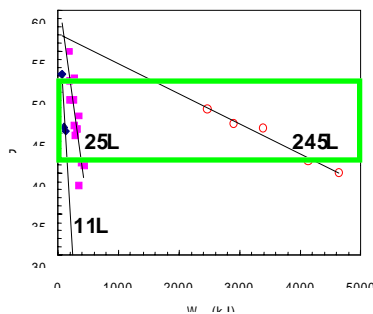


本製剤(25mg錠)の溶出制御目標

$D_{75} = 46.3 \pm 5\%$

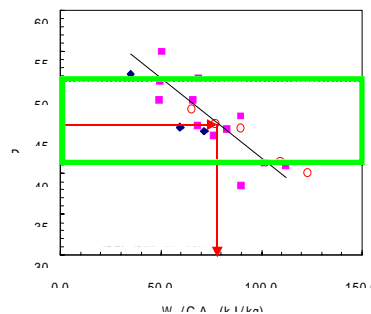
図4) 開発製剤Aの溶出特性および溶出規格

P13 パドル法; 50rpm, 試験液: pH5.5の離層液300mL, 37℃



各スケールにおける $W_{75}$ と $W_T$ の関係

(図5)

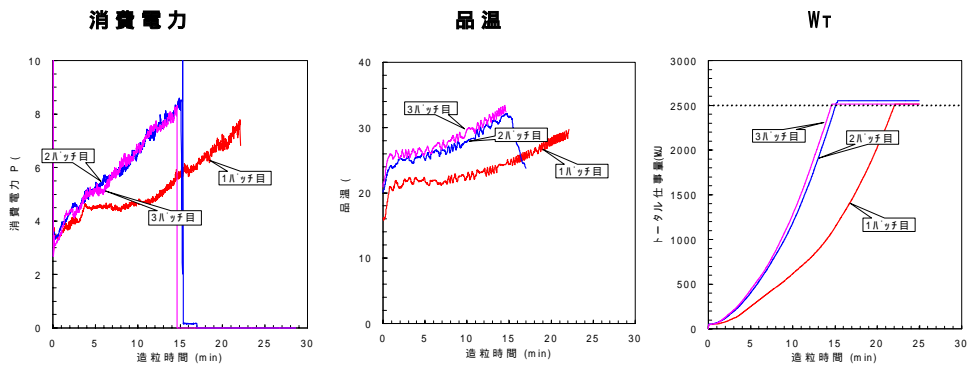


スケール間の単位什込量当り

$D_{75}$ と $W_T$ の関係

ある降圧剤の開発時、後期第2相でファイナル製剤を設計したとき、それ以前の治験薬製剤との生物学的同等性 (BE) を保証するために、結晶セルロースを

加えた組成物を湿式造粒して溶出プロファイルを調節した。しかし、結晶セルロースは添加水量や攪拌速度などの造粒条件次第で溶出性を容易に変えられる反面、槽内温度や造粒時間や攪拌ブレードの構造などの微妙な差によって、造粒物の嵩密度が著しくばらつき、この影響で製錠後の溶出性もばらつくことが多い。図4はその一例である。このため、同



3バッチ連続して造粒した場合の消費電力P、造粒物の品温およびWTプロファイル

(プラントスケール：245Lパイロットミキサー、約40kg仕込(400,000T))

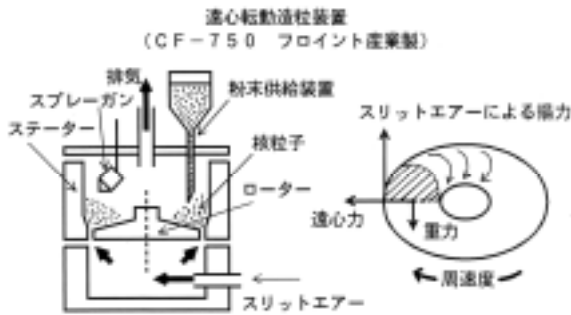
(図6)  $W_T$ 計測システムによる造粒終点制御

一設備での再現性を確実に確保し、テクノロジートランスファーやスケールアップを確実にを行うために、いろいろ試行錯誤を行った結果、この積算消費電力で評価する方法が最も有効であることが見出された。ブレード構造の異なる場合やバッチスケールを変えた場合、消費電の積算プロファイルは様々であるが、バッチサイズで補正した一定値を造粒終点としたとき、一定の嵩密度を持つ顆粒を調製でき、最終的に溶出特性の同等性を確保することが出来た(図5)。更に、商業生産にこのモニタリングシステムを用い、一定積算消費電力で造粒終点とするフィードバック機構を設置することによって、微妙な槽内条件の変化によるばらつきをレギュレートすることが出来た。図6はその一例で、一般に造粒バッチが進むにつれて槽内温度が高くなり、造粒の進行速度が増大する傾向にあるが、このシステムを用いれば、常に至適状態で造粒物を取り出すことができる。この例は、開発期に考案したテクノロジートランスファーやスケールアップを保証するための手法が、PATにダイレクトに役立った例である。

#### 4. 粉末レイアリング造粒におけるプロセス制御

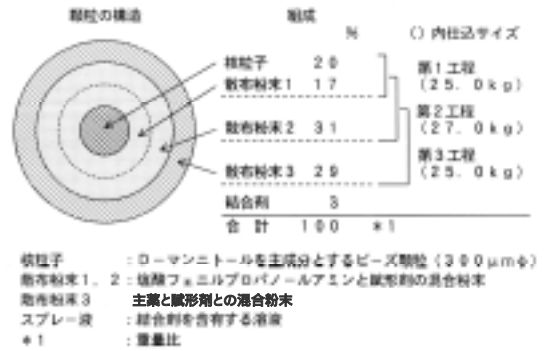
粉末レイアリング造粒(図7)とは、リザーバー型の徐放性製剤を調整する技法の1つで、遠心流動型造粒装置(CF Granulator)や転動流動層造粒装置を用い、コア粒子に時間を掛けて主薬混合末や徐放バリアーに用いる粉末を丹念に巻きつけていく方法である(図8)。この粉末レイアリングの過程がドライ気味に推移するか、ウェット気味に推移

するかで粉末層の緻密度が変わり，設計された溶出プロファイルの再現がなかなか困難である。ここではペーパーナイフのようなSUS薄板を転動流動層の粉粒体の流れの中に，最も抵抗が小さくなるように差し込み，粉粒体が薄板に接して動くときの粘着抵抗をモニタリングした例を紹介する（図9）。



(図7) 粒子は遠心力、重力、揚力を受けてスパイラル運動を行う

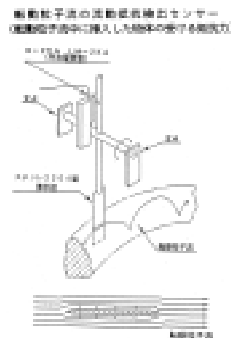
(図8) 被覆造粒モデル



水分不足(乾燥状態)



水分過多(濡潤状態)

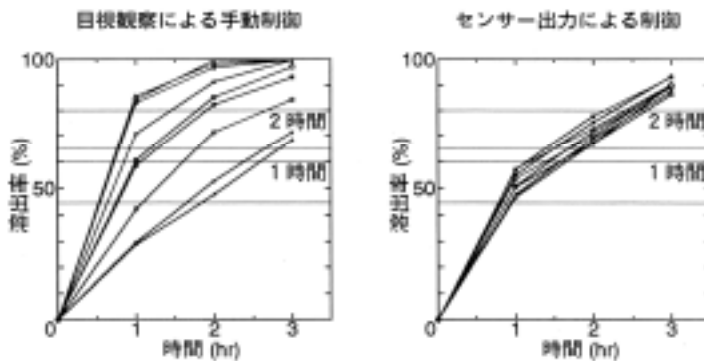


(図9) CFコーティングの制御方法

| 信号の要素         | 信号のパターン |                 |
|---------------|---------|-----------------|
| 信号 A<br>(粒子径) |         | センサーと造粒物の衝突力の増加 |
| 信号 B<br>(水分)  |         | スプレーのon-off     |
| 信号 C<br>(凝集)  |         | 凝集物の割合          |

(図10) 力学センサー出力信号の3要素

(図11) 溶出率の変動



抑えるよう粉末供給速度とバインダー液のスプレー速度とをフィードバック調整することにより，バッチ間の溶出プロファイルをレギュレートすることができた（図11）。とくに

造粒中に薄板に加わる力を電気信号に変え，波形を解析すると，単なる内容物の増加による単調増加分と，粉粒層のドライ/ウェットの状態変化に応じた振動波形（低周波分）と，粒子間粘着力に応じた高周波分に分離できた。ここで，高周波分の発生を抑え，低周波振動を適正なレベルに

この粉末レイアリング造粒は、終点を適正に押さえれば良いという方法ではなく、造粒全過程を制御しきらなければならない、まさにPATの極致であると思われる。

## 5．製錠工程におけるプロセス制御

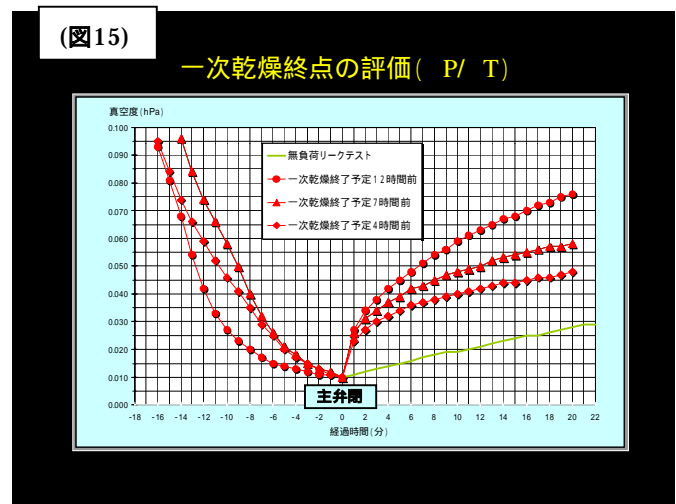
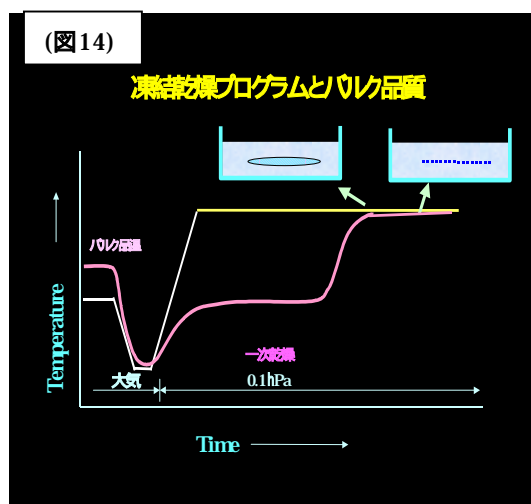
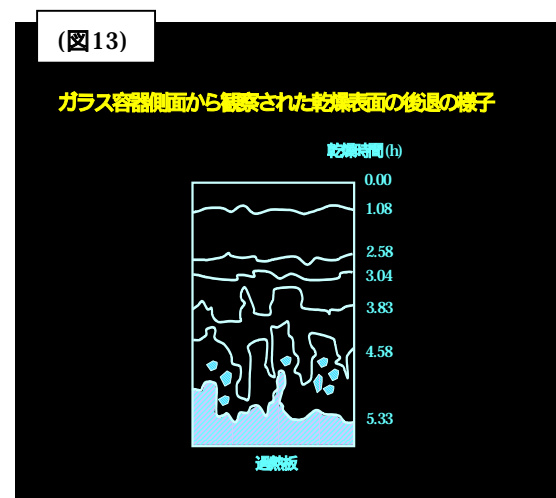
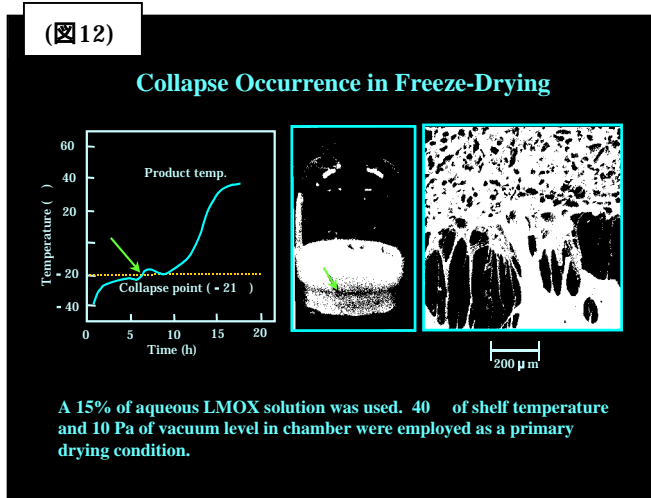
打錠圧を常時モニターし、設定値より上下に外れた場合、夫々製錠顆粒の充填量を減増するシステムが市販され、一般的に普及している。また、製錠途中、一定間隔でサンプリングし、1錠ごとの重量、厚み、大きさ、硬度を計測する自動化システムも既にポピュラーである。さらに、異物混入や油汚れ、割れや欠け等の外観上の品質を保証するための検査装置も完備し、日本においては製錠工程のPATは既に完成の域に達していると考えている。これらのシステムに関しては日本は欧米に比べ、一日の長があるように思われる。しかし、主薬含量の均一性や溶出特性までは現状では保証できないので、これらを非破壊で知ることが出来る更なるアプリケーションの開発を待たなければならない。

## 6．注射製剤の場合

注射製剤の場合、無菌性の保証が総てに優先して求められる。従来から為されてきた落下菌や付着菌や落下菌のモニタリングも、PATそのものの概念であるとする。近年、アンプルやバイアルの分注機ノズルなどの付着菌を常時モニターするロボットシステムも開発され、無菌性保証の精度はますます高まるであろう。

今回紹介するのは無菌性の話ではなく、用事溶解型注射剤の代表でもある凍結乾燥注射剤の話であり、確実に乾燥させきったことを保証するシステムの紹介である。通常は凍結乾燥庫内で乾燥速度の最も速い部分と遅い部分とに置かれた被乾燥体の温度がモニターされ、自由水を対象とした一次乾燥が崩壊点を越えずに完了したことを確認して二次乾燥、取り出しへと移行する（図12）。ところが、一般的に乾燥は凍結表面から深部へ向かって進行するが、乾燥前線が乱れることがしばしばあり、水分を含んだまま取り残された部分（飛び地）が発生した場合、伝熱効率が減少したこの飛び地を乾かしきるまでには更に多くの時間を要する（図13）。このような現象は抗生物質のキット製品の製造などに用いるバルク凍結乾燥方式のときに目立ち、マスプロダクション用の凍結乾燥プログラムには、安全を見積もってさらに 24h - 48h 一律に長めとせざるを得ないことになる。飛び地の存在をキャッチし、その消失を検出する方法を考案することは経済的生産を行う上で、急務となった。そこで考えたのがリーク度チェックの方法である。先ず、真空系の最大限の能力で減圧し、メインバルブを閉じて、リーク速度を計測し、キャリブレーション値より大きければ飛び地が存在することを意味する。以降、2 - 4時間間隔で同モニタリングを行い、飛び地の消失が確認できたら直ちに次工程へ移行できるようプログラムを組替え、1バッチ 1 2日の生産時間短縮を達成することが出来た。なお、お金をかけられるのであ

れば、GC/MSを排気管に接続する方法を試してみたいものである。



## 7. おわりに

以上、「品質は工程で造り込む」の精神から既にPATを実用化していたシオノギの経験を5例紹介した。このような努力は多くの製薬会社でそれぞれ各個独立に為されていると思われる。これらを総合するならば、殆ど総ての剤形や工程を網羅した PAT の方法論を体系化することができるのではないかと考える。勿論、スペクトロスコピックな進歩や新たな工夫によるアップデートは必要である。しかし、PAT は USA からもたらされたパラダイムシフトではなく、むしろ日本が海外へ自信を持って発信すべき概念なのではないかと考えている。