

氏名(生年月日) ^{いとう}伊藤 ^{まなぶ}学 (1983年1月10日)

学位の種類 博士(薬学)

学位記番号 論博薬 第214号

学位授与の日付 2019年3月16日

学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当

学位論文題目 スケールアップで発生する品質トラブルを予測するための汎用性の高い新規形状杵の開発と検証

論文審査委員 (主査) 教授 山本 昌

(副査) 教授 北出 達也

(副査) 教授 斎藤 博幸

論文内容の要旨

序論

経口投与される固形製剤には、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤等、その目的や用途によって様々な剤形がある。これら剤形の中で、錠剤は服用性や携帯性の観点から最も汎用されている剤形である。一般的に、錠剤は混合・造粒、乾燥、整粒、滑沢混合等の工程を経た粉体を打錠することで製造される。同じ製造方法であっても、製剤開発における研究初期から商業生産までの各開発段階で製造スケールが大きく異なり、このスケールの違いが製品の品質や生産性に影響することが知られている。特に、製剤研究の後期段階では、すでに臨床試験や安定性試験が進んでいるため、製造スケールの変動が製品の品質に影響する場合、製造方法の変更で対応する場合が多い。但し、製造方法の変更のみで対応できない場合は、処方変更が必要となるが生物学的同等性や追加の安定性試験が求められるため選択できない場合がほとんどである。ここで言う品質は、最終的に製される錠剤の物理化学・理化学に関する特性である。具体的には、硬度、厚さ及び溶出性等である。最終的には医薬品の有効性及び安全性確保の観点から必要な特性が規格化され、この規格項目(規格値)を保証する必要がある。従って、製造スケールが品質に影響する可能性の高い造粒工程や混合工程では、多くの研究者がスケールアップに関する様々な検討を重ねてきた。一方、打錠工程は、製造スケールがこれらの工程と同様に品質に影響する可能性が高いにも関わらず、詳細に検討されていないのが現状である。具体的に打錠工程では、スケールアップすることで錠剤硬度や厚さが変動し、特に商業生産においては研究開発段階と比べて硬度が低くなったり、錠剤厚さが厚くなる経験をする。加えて、キャッピングやスッティッキングといった予測もしなかった打錠障害が発生する場合もある。打錠障害が発生すると安定生産ができないため、開発のタイムラインを遅らせざるを得ない状況も発生する。また、商業生産時に発生すると最悪の場合は患者様に医薬品が供給できないといった重大な問題となる。この打錠障害を防止するためには、打錠機や打錠条件を変更するよりも、むしろ処方を変更する方が根本解決となるが、前述の通り、製剤研究の後期段階での処方変更は生物学的同等性や追加の安定性試験が求められるため、製剤開発の大幅な遅れが懸念される。このため実際には製造条件の最適化によって課題解決を行っているのが現状である。以上のことから、製剤研究の初期段階で商業生産時の課題を抽出する

ことで処方最適化し、商業生産時に問題が発生しないようにすることが必要であると考えた。具体的には、実験機を用いて打錠する際、商業生産時を考慮した総圧縮時間が得られるように新規形状の杵ヘッド部をデザインした。この杵を **Size adjusted for scale-up 杵** (以下 **SAS 杵[®]**) と命名した。**SAS 杵[®]**を用いて実験機で打錠すると、商業用打錠機で打錠した場合と近似した圧縮時間で打錠でき、商業生産スケールで発生する課題を事前に抽出することが可能となった。これらの検討結果に基づき、固形製剤の打錠工程におけるスケールアップの予測とその応用について考察した。

第1章：総圧縮時間を商業用打錠機と合わせた **SAS 杵[®]**の開発と検証

打錠機のスケールアップにより総圧縮時間が変動し、品質に影響する。本章ではこの総圧縮時間の変動に着目し、総圧縮時間を自由に変動させることが可能な **SAS 杵[®]**を開発した。この **SAS 杵[®]**はヘッド部の平坦部分の長さを調節し、商業用打錠機の総圧縮時間を実験用打錠機で変更できるように設計されている。この **SAS 杵[®]**を用い、打錠機のスケールアップによって錠剤の物理的特性が変動した粉体を用いて評価を行った。その結果、**SAS 杵[®]**を用いた実験用打錠機で製した錠剤厚さと硬度の関係は、標準杵を用いた商業用打錠機の関係と近似する結果となった。またキャッピング現象についても再現することが可能となった。したがって、**SAS 杵[®]**を用いることで実験用打錠機においても、商業用打錠機の総圧縮時間を再現し、スケールアップを予測可能であることが明らかになった。

第2章：錠剤物性に及ぼす動圧縮時間と圧縮停滞時間の変動の影響ならびに2段タイプ **SAS 杵[®]**の開発

1つ目の **SAS 杵[®]**デザインでは、杵ヘッドリムの曲径と杵の平坦部を変化させ動圧縮時間と圧縮停滞時間を短縮させることが可能であった。但し、本杵は「キー溝」を設け、杵を回転制御する設計であるため打錠機の上杵及び下杵のホルダーに「キー溝」を有する打錠機以外では使用できなかった。本章ではこの欠点を改善した新たな **SAS 杵[®]**を設計した。この杵は頂点部に段差を設け、段差高さ及び杵の平坦部の長さは、動圧縮時間及び圧縮停滞時間の短縮に寄与する。この2段タイプ **SAS 杵[®]**は、圧縮停滞時間に影響する杵の平坦部を杵ヘッド頂点の同心円状に配置するため、杵の回転制御は不要となった。このため「キー溝」が不要であり、いずれの実験用打錠機にも使用可能である。この2段タイプ **SAS 杵[®]**は、商業用打錠機の動圧縮時間と圧縮停滞時間を再現できるようにデザインされた杵であり、実験の結果、商業用生産機で製された錠剤の物理的特性について、さらに精度の高いシミュレーションが可能となることが示された。

第3章：2段タイプ **SAS 杵[®]**を利用したスケールアップ時のスティッキングの予測と評価方法の開発

スティッキングはスケールアップ段階で、よく観察される打錠障害である。本章では、実際に商業生産規模へスケールアップした際にスティッキングが発生した製剤を、2段タイプ **SAS 杵[®]**を使用することにより開発段階で評価できることを示した。またスティッキングは、これまで目視による評価や杵に付着した粉体を実際に定量する方法が一般的であったが、実験の結果、3D レーザー走査顕微鏡を用いて簡易かつ定量的に評価することが可能であった。したがって、スケールアップ時のスティッキング予測だけでなく、商業用打錠機に3D レーザー走査顕微鏡を設置することで、スティッキング現象をアット・ライン・モニタリングで測定することができ、プロセス分析技術 (PAT) として使用できることが示唆された。

総括

打錠工程のスケールアップでは、打錠機の種類及びサイズが変更されることが一般的である。この変更に伴うスケールアップの課題の主要な原因は、総圧縮時間の違いであると推察される。基本的な打錠機の応力曲線は3つの時間（動圧縮時間、圧縮停滞時間、脱圧縮時間）からなり、その内、実際に粉体を圧縮している総圧縮時間は動圧縮時間と圧縮停滞時間の和で表すことができる。そこで動圧縮時間、圧縮停滞時間と総圧縮時間を再現しスケールアップを予測できる SAS 杵[®]を開発し、これら杵について検証を行ってきた。その結果、SAS 杵[®]は工業化研究での商業生産へのスケールアップの総合的な評価方法として有用性が示された。以上より SAS 杵[®]は商業生産後の医薬品製造現場での製造スケール変更時、設備変更時の評価や技術移転時の評価など、医薬品製造全体に貢献できると考えている。

論文審査の結果の要旨

緒言

医薬品を早期に上市するためには、初期の製剤研究段階から商業生産レベルのスケールを予測して開発を進めることが重要となる。しかしながら、初期の製剤研究段階での小規模のスケールにおいては、製剤研究段階の研究から商業生産レベルのスケールで予想される様々な問題点を抽出するのは難しいのが現状である、そこで伊藤氏は、錠剤の製剤開発において、商業生産へのスケールアップシミュレーションが可能となる新規形状の杵を開発し、製剤研究の初期段階で商業生産時の課題を事前に抽出することで処方最適化し、商業生産時に問題が発生しないようにすることを試みた。

第1章：総圧縮時間を商業用打錠機と合わせた SAS 杵[®]の開発と検証

打錠機のスケールアップにより総圧縮時間が変動し、品質に影響する。本章ではこの総圧縮時間の変動に着目し、総圧縮時間を自由に変動させることが可能な size adjusted for scale-up 杵（以下 SAS 杵[®]）を開発した。この SAS 杵[®]はヘッド部の平坦部分の長さを調節し、商業用打錠機の総圧縮時間を実験用打錠機で変更できるように設計されている。この SAS 杵[®]を用い、打錠機のスケールアップによって錠剤の物理的特性が変動した粉体を用いて評価を行った。その結果、SAS 杵[®]を用いた実験用打錠機で製した錠剤厚さと硬度の関係は、標準杵を用いた商業用打錠機の関係と近似する結果となった。したがって、SAS 杵[®]を用いることで実験用打錠機において商業用打錠機の総圧縮時間を再現し、スケールアップを予測できることが明らかになった。

第2章：錠剤物性に及ぼす動圧縮時間と圧縮停滞時間の変動の影響ならびに2段タイプ SAS 杵[®]の開発

第1章の SAS 杵[®]デザインでは、杵ヘッドリムの曲径と杵の平坦部を変化させ動圧縮時間と圧縮停滞時間を短縮させることが可能であった。但し、本杵は「キー溝」を設け、杵を回転制御する設計であるため打錠機の上杵及び下杵ホルダーに「キー溝」を有する打錠機以外では使用できなかった。本章ではこの欠点を改善した新たな SAS 杵[®]を設計した。この杵は頂点部に段差を設け、段差高さ及び杵の平坦部の長さは、動圧縮時間及び圧縮停滞時間の短縮に寄与する。この2段タイプ SAS 杵[®]は、

圧縮停滞時間に影響する杵の平坦部を杵ヘッド頂点の同心円状に配置するため、杵の回転制御は不要となった。このため「キー溝」が不要であり、いずれの実験用打錠機にも使用可能である。その結果、商業用生産機で製された錠剤の物理的特性について、さらに精度の高いシミュレーションが可能となることが示された。

第3章：2段タイプSAS 杵®を利用したスケールアップ時のスティッキングの予測と評価方法の開発

本章では、実際に商業生産規模へスケールアップした際にスティッキングが発生した製剤を、2段タイプSAS 杵®を使用することにより開発段階で評価できることを示した。またスティッキングは、これまで目視による評価や杵に付着した粉体を実際に定量する方法が一般的であったが、実験の結果、3Dレーザー走査顕微鏡を用いて簡易かつ定量的に評価することが可能であった。したがって、スケールアップ時のスティッキング予測だけでなく、商業用打錠機に3Dレーザー走査顕微鏡を設置することで、スティッキング現象をアット・ライン・モニタリングで測定することができ、プロセス分析技術として使用できることが示唆された。

これらの研究成果は、今後の製剤研究において最適な処方設計及び製造条件を確立する上で有用であり、また、商業生産後の医薬品製造現場での製造スケール変更時や設備変更時の評価や技術移転時の評価などにも応用できると考えられる。

学位論文とその基礎となる報文の内容を審査した結果、本論文は博士（薬学）の学位論文としての価値を有するものと判断する。