



公益社団法人 日本薬剤学会

粉体プロセス/物性/製剤処方・プロセスの
最適化検討フォーカスグループ合同講演会

QbD に基づくプロセス開発 ～スケールアップ検討は必要か？～

日時： 2018 年 3 月 8 日（木） 13：00～17：00

場所： 星薬科大学 新星館 105 講義室
（東京都品川区）

粉体プロセス/物性/製剤処方・プロセスの最適化検討フォーカスグループ合同講演会

(テーマ: QbD に基づくプロセス開発 ～スケールアップ検討は必要か?～)

スケールアップは、研究開発から生産において必ず考慮されるべき重要な課題です。従来スケールアップ検討は、企業や技術者の知識や経験等に基づいて行われてきた実情がありますが、昨今では ICH Q8「製剤開発に関するガイドライン」が求める「Quality by Design (QbD)」に基づく製剤開発・プロセス検討の必要性が叫ばれており、スケールアップにも科学的な根拠とデータに基づく検討が求められるようになりました。

こうした QbD に基づくスケールアップ検討の課題について、3 つのフォーカスグループ(以下 FG)が夫々の視点から講演を行い、スケールアップ検討のあるべき姿について議論を深める講演会を開催致します。

プログラム

13:00～13:05: 開会挨拶 (山本浩充リーダー、粉体 FG)

13:05～13:30: 講演1 QbD に関するアンケート調査の結果報告とスケールアップに関する課題 (最適化 FG)

13:30～14:15: 講演2 QbD に基づくスケールアップ検討の実施例 (最適化 FG)

14:15～15:00: 講演3 スケールアップ検討における中間製品の物性評価の重要性 (物性 FG)

15:00～15:15: 休憩

15:15～16:00: 講演4 連続製造～スケールアップレスを可能とする新規製造技術の活用～ (粉体プロセス FG)

16:00～16:50: 総合討論 QbD におけるスケールアップ検討の課題と対応について

16:50～16:55: 閉会挨拶 (米持悦生リーダー、物性 FG)

* 講演資料は、bussei-fg.com にあります。必要に応じてダウンロードしてください。

講演1 QbD に関するアンケート調査の結果報告とスケールアップに関する課題

製剤処方・プロセスの最適化検討フォーカスグループ
大塚製薬株式会社 製剤研究所 藤井 拓也

日本薬剤学会 製剤処方・プロセスの最適化検討フォーカスグループでは、2017年7月から8月にかけて、学会員を含む製薬企業に勤める CMC 及び生産に従事する方を対象に、QbD に関するアンケート（web 形式）を実施した。調査の内容は、各社・各人の QbD に対する取り組みを項目別に調査し、また同時に疑問及び悩みについて自由記述形式で投稿して頂いた。さらに QbD 編とは別に、「逸脱・変更編」と題し、主に生産に従事する方を対象に逸脱・変更や技術移管に関する質問と QbD に対する意見についても調査を実施した。アンケートの種類、対象、項目、総回答者数については表 1 に示す通りである。

表 1 QbD に関するアンケートの調査内容の概要と総回答者数

アンケートの種類	主な対象者	アンケート項目	総回答者数
QbD 編	・ 研究部門 （製剤、分析） ・ 生産技術 （製剤開発、工業化研究、 生産対応）	1. 回答者の背景 2. リスクアセスメント 3. 実験計画法・デザインスペース 4. PAT 5. RTRT 6. 管理戦略 7. 申請 8. 本 FG に期待すること	99 名
逸脱・変更編	・ 工場（製造、QC） ・ 品質保証	1. 回答者の背景 2. 逸脱 3. 工程管理 4. 変更管理 5. 技術移管 6. QbD に対する意見 7. 本 FG に期待すること	38 名

QbD 編において、回答者は新薬メーカーが 3/4 を占め、会社の規模は従業員数（単体）1000 人未満／1000~2999 人／3000 人以上がそれぞれ約 1/3 ずつの均等な構成であった。QbD の実施状況においては、「申請・承認まで至っている」と「検討中であるが、申請・承認までは至っていない」を合わせて約 7 割に上っており、普及が進んでいることが窺われた。ただし一方で、QbD に関連する項目の中で「不可欠と思うもの」「実施・検討中のもの」を選択する質問においては、会社の規模によってギャップのある項目がいくつか見受けられた。また QbD を実施し申請まで至った方の大半は大企業（3000 人以上）であった。申請まで至った方の意見として、「製品の理解が深まった」「技術移管が円滑になった」「次の申請者が利用しやすくなった」等が良かった点として挙げられた。一方、「QbD を実施している」と回答した人の中で、ラボ/パイロットで得られたデザインスペース（DS）をスケールアップする際の「難しさ」が課題であるとした意見が多く、小スケールで得られた DS がスケールアップした際に DS が変化してしまう潜在的な可能性や、コスト・リソース・タイムスケジュールの点から実験数の制限がある、等の課題があることが確認された。逸脱・変更編においては、QbD に対する期待度が高く、特に製造パラメータの許容幅や管理値の管理幅の妥当性を検証すべき項目として挙げる方が多くを占めた。

本アンケートを通じて多大なデータが得られたが、本発表では時間の都合上、一部の結果のみを紹介する予定である。そのためアンケートのその他の項目については、日本薬剤学会の学会誌「薬剤学」に随時投稿を行う予定であり、是非そちらをご覧ください。

講演2 QbDに基づくスケールアップ検討の実施例

製剤処方・プロセスの最適化検討フォーカスグループ

第一三共株式会社 製剤技術研究所 荒井 宏明

1.緒言

QbD に基づく製剤開発では、最終製剤の品質に影響を及ぼす重要因子を特定し、またその影響度を評価することにより、製剤品質の設計構造を明らかにすることが求められる。製剤製造時の製造パラメータの変動は最終製剤品質に影響を与える因子の一つであるが、原材料が高額な医薬品の研究開発において、生産スケールで多量の検討を行うことは現実的ではない。この為承認申請に際しては、ラボやパイロットスケールでの検討結果や化学工学的なスケールアップ則等を活用し、重要因子の特定、およびその管理範囲の妥当性を説明する必要がある。しかし実際には、それらの妥当性を科学的に説明することには困難が伴い、これが QbD 普及の障害の一つになっている実態がある。本講演では、攪拌造粒工程を対象に、ラボスケールから生産スケールまで同様の実験計画に準じて収集したデータを用い、重要因子の抽出や品質推定モデルの構築において、ラボスケールのデータを活用する手法について種々検討した事例を紹介する。

2.実験方法

検討処方には、エテンザミド、乳糖水和物、トウモロコシデンプン、およびヒドロキシプロピルセルロース（HPC-L）を用いた。造粒実験にはスケールの異なる4種の高速攪拌造粒装置を用いた。粉体の装填率はいずれのスケールも機器の内容量に対し50%とした（仕込量：1.5 kg（VG5）、7.5 kg（VG25）、30 kg（VG100）、120 kg（VG400））。製造パラメータとして、ブレード先端速度、クロススクリー回転速度、造粒時間、および結合液添加率の4因子を選択し、表1に示す実験計画に割付けて製造を実施した。尚、結合液添加率については、HPC-Lの固形分量を一定とし、水分量により調整した。いずれのスケールも結合液をホップから1分間かけて滴下して造粒を行い、これを流動層造粒機で乾燥した。得られた造粒顆粒の粒度分布を振動篩分け法により測定した。また1.5 kgおよび7.5 kgスケールで製造した造粒顆粒について、乾燥した造粒末を整粒し、ステアリン酸マグネシウムと混合後、圧縮成形し、φ8.0 mmの素錠を製した。得られた素錠の硬度を錠剤硬度計により、崩壊時間を日局崩壊試験法により、それぞれ測定した。

表1 造粒実験の割付（全ての製造スケールで共通）

条件	ブレード 先端速度 [m/s]	クロススクリー 回転速度 [min ⁻¹]	造粒時間 [min]	結合液 添加率 [%]
1	3.8	1000	3	19
2	3.8	2000	5	21
3	3.8	3000	7	23
4	5	1000	5	23
5	5	2000	7	19
6	5	3000	3	21
7	6.3	1000	7	21
8	6.3	2000	3	23
9	6.3	3000	5	19

3.結果

3.1.造粒顆粒度への製造パラメータの影響度評価

検討対象とした4つの製造パラメータを因子とし、篩分けられた各粒径の重量割合との関係について重回帰

分析を行い、粒度に対する各因子の影響度を評価した。図1に示す通り、粗粒（2000 μm以上）や微粉（75 μm以下）量に対する各因子の影響は、製造スケールに係わらずほぼ同様の傾向を示した。一方で、重回帰モデルの傾き（偏回帰係数）の大小は製造スケール間で同一にはならなかった。特にスケールの差が大きくなるほど、これらの乖離の程度が大きくなる場合があることを確認した。本結果より、①重要因子を抽出する検討においては、ラボスケールの結果も実生産と同様の傾向を示す場合が多く、有効に活用できること、および②製造パラメータを用いた品質推定モデル（いわゆるデザインスペース）を構築する場合には、実生産に近いパイロットスケールの検討結果を活用すべきであることが確認された。

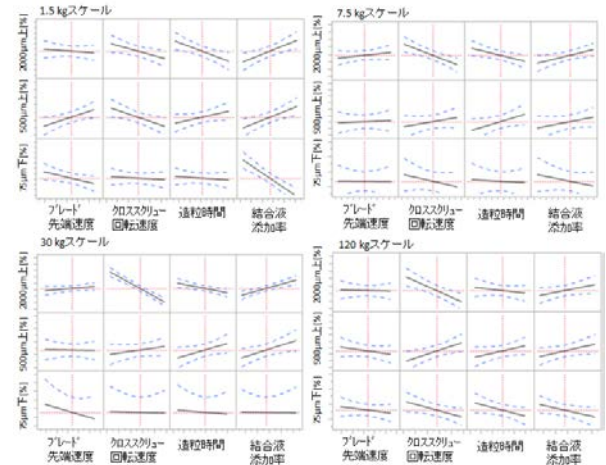


図1 造粒顆粒度への製造パラメータの影響

3.2.品質推定モデルの精度向上への対応例

3.1.項に示すとおり、大スケールの品質推定モデルに類似したそれを小スケール検討結果から構築する為には、大スケールにより近い実験結果をモデル構築に用いる必要があると考えられた。対応法としては、パイロットスケールの DoE 検討結果に、数ロットの実生産スケールの検討結果を加えてモデル構築を行う方法が考えられる。この時、小スケールでの検討結果を主成分分析し、主成分スコアと相関プロットを活用することで、対象品質を大きく変動しうる大スケールの実験条件を推定することが可能となる（図2に例示。表1の条件1、3、および/または8の条件で実験を行うことで、大スケールの検討においても粒度の変動を大きくすることができると推定される）。また講演では、中間製品の物性値を用いて最終製剤品質をモデル化し、スケールアップの課題を回避する手法の検討例についても紹介する。

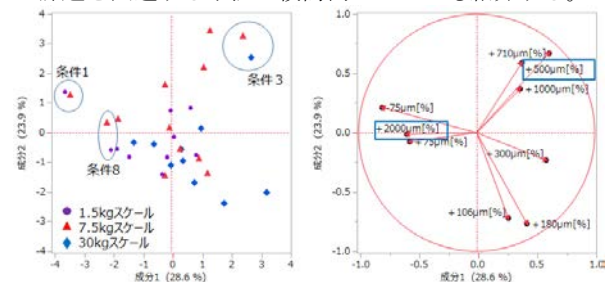


図2 小スケール検討結果の主成分分析例

講演 3 スケールアップ検討における中間製品の物性評価の重要性

物性フォーカスグループ

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 小出 達夫

スケールアップ検討は、製剤開発から生産に移行するために必要となるが、その検討は企業や技術者の知識や経験等に基づいて行われている。しかし近年、ICH Q8「製剤開発に関するガイドライン」において Quality by Design (QbD) に基づく製剤開発・プロセス検討が推奨されるようになり、スケールアップにも科学的な根拠とデータに基づく検討が推奨されるようになってきている。Q8 において QbD は「事前の目標設定に始まり、製品及び工程の理解並びに工程管理に重点をおいた、立証された科学及び品質リスクマネジメントに基づく体系的な開発手法」と定義されており、簡単に述べれば、品質は製品試験だけで保証するのではなく、目的の品質の製品が製造されるように設計を行い、製造を適切にコントロールすることにより保証すべきであるということである。

QbD アプローチによる製剤開発の流れは、製品の望ましい品質、安全性及び有効性を保証するための製剤均一性、含量、溶出性、純度などの製剤の重要品質特性 Critical Quality Attribute (CQA) について初期リスクアセスメントを行い、リスクが高い CQA について一般的に影響を与えうる工程パラメータ Process Parameter (PP) を洗い出し、リスクアセスメントや実験を通じて重要工程パラメータ Critical Process Parameter (CPP) を特定する。そしてこれを基に管理戦略を構築する。しかし、CPP による管理では一般的には機器特異的となる可能性があり、例えば造粒機では、望ましい CQA を得るための攪拌速度は、操作原理の同じ高速攪拌機であっても機器間で異なることがしばしばある。この場合、攪拌速度といった PP を適切な範囲で管理することよりは、アウトプットである粒度分布を管理することの方が機器の特異性を考える必要がなく便利である。同様のことがスケールアップにも当てはめることが可能である。一般的にはスケールが変われば高速攪拌機の PP は変わってしまうが、粒度分布によって管理すればスケールアップは容易になると考えられる。このような CPP に代わる粒度分布のような重要物質特性 Critical Material Attribute (CMA) による管理は AMED QbD 研究班サクラ開花錠で提案されており、今後、CMA による製造管理手法は重要度を増すと考えられる。

本講演においては、CMA による製剤工程評価の重要性を述べると共に、高速攪拌造粒における PP と粒度分布などの物性との関係、及び製剤均一性や溶出性への影響について、実際のデータを用いながら考察を行った結果を報告する。

講演 4：連続製造～スケールアップレスを可能とする新規製造技術の活用～

粉体プロセスフォーカスグループ

株式会社パウレック 技術本部

研究開発部 長門 琢也

医薬品製造の粉体加工にはバッチ方式が多用され、乳鉢によるラボレベルの検討からパイロットそしてコマーシャルスケールへとスケールアップを試みる。例えば攪拌混合造粒においては原料物性に応じてスケールアップ時の加水量や攪拌羽根の回転数を調整し、設計者の経験や勘を基に品質を造りこむ場合がある。特に医薬品製造において造粒工程は次工程以降の製造性や最終錠剤品質に対して様々な影響を与えることが多く、製造パラメータの最適化には多くの労力を必要とする。

連続製造技術はこれらスケールアップの課題を解決する手段として近年注目される製造法である。一方で新規な製造法であることから製造パラメータと中間製品、および最終錠剤品質の関係性に関する報告例は少ない。特にこれらの関係性について同一の処方を用いてバッチ方式と連続製造の比較を行った検討例はほとんど報告されていない。これらの関係性が明らかになれば、従来バッチ方式で培ってきた知識を連続製造にも展開することが可能となるため、スケールアップを必要としない連続製造技術の導入へのハードルが下がり、また連続製造のプロセス検討の効率化にもつながると期待される。

本研究ではまず、同一の粉末処方を用い、湿式攪拌造粒法および連続造粒法により造粒顆粒を製した。両造粒法とも品質工学的手法による実験計画によって造粒パラメータの諸因子を割り付け、顆粒粒度との関係を確認した。主成分分析の結果、両製法とも微粉と加水量、およびそして 500 μ m

m 以上の粗粒重量分率と凝集解砕するブレード回転数にそれぞれ負の相関が認められた。これは製造パラメータと中間製品品質の関係が両製造法とも同じ傾向を示すことを意味しており、バッチ方式の製法開発の知見が連続製造にも活用できることを示唆するものである。次に、両製法により得られた造粒顆粒を同条件で圧縮成形し、中間製品の物性値を用いて製造法に依存しない素錠崩壊時間の予測モデル作成を試みた。加水量、300 μ m 上の重量分率、75 μ m 下の重量分率、錠剤硬度、およびこれらの交互作用と 2 乗項を用いて PLS 回帰分析を実施した結果、相関係数が約 0.8 程度の崩壊時間推定モデルを構築することができた。このことは連続製造においてもバッチ方式と同様に中間製品品質特性を活用したプロセス設計が可能であること示唆するものだと考えられる。

以上

