

医薬品製造におけるプロセスバリデーションと科学的品質保証に関する研究

所 属 国立医薬品食品衛生研究所
化学物質情報部
主任研究者 森 川 馨

分担研究者

(1) エーザイ(株) プロセスケミストリー研究所	左右田 茂
(2) グラクソ・スミスクライン(株) 生産技術部	船井 一也
(3) 三共(株) 製品開発研究所	草井 章
(4) 参天製薬(株) 製剤開発本部	河嶋 洋一
(5) 塩野義製薬(株) 生産技術研究所	鴻池 敏郎
(6) 大正製薬(株) 医薬研究所	伊藤 修正
(7) 武田薬品工業(株) 製剤研究所	猪狩 康孝
(8) 田辺製薬(株) 生産技術研究所	林 公明
(9) 第一製薬(株) 製薬技術研究所	宮寺 彰彦
(10) 中外製薬(株) 製薬技術研究所	酒井 康行
(11) 千代田化工建設(株) 化学医薬品プロジェクト本部	橋本 葎人
(12) 帝国臓器製薬(株) 研究本部製剤研究部	坂田 純一
(13) 日揮(株) 第2事業本部GMP技術部	渡辺 恵市郎
(14) ノバルティスファーマ(株) 品質保証部	西尾 富和
(15) (株)パウレック 技術本部	大石 和男
(16) ファイザー製薬(株) 名古屋工場	播磨 武
(17) ファルマシア(株) 研究開発部門	田原 務
(18) 藤沢薬品工業(株) 合成技術研究所	加々良 耕二

要 旨

原薬製造におけるプロセスバリデーションに関する研究として、医薬品の品質保証において最も重要となる開発過程に重点を置いて、どのようなデータに基づいて製造プロセスを構築し、科学的品質保証を達成するか、原薬プロセスの重要事項について研究を行った。

1. 研究目的

優れた品質の医薬品を製造し、供給し続けることは、医薬品の有効性、安全性に直結する最も重要な課題である。医薬品は生命に直接関係する医療に用いられる重要な使命を持つことから、優れた品質の医薬品を恒常的に生産出来る製造プロセスを構築し、そのプロセスを科学的に検証することは医薬品の有効性、安全性と並ぶ、最も重要な課題である。さらに現在の急速な科学技術の進歩は、生産プロセスを高度化し複雑化している。こうした現状の中で、医薬品の製造品質の恒常的な保証を達成するために、科学的根拠に基づいた工程および試験法の設定根拠の科学的妥当性の検証(バリデーション)の実施が必要であり、その科学的方法および評価方法の確立が世界的に必要とされている。

しかし、我が国ではこれまで、医薬品の製造方法の設定根拠の科学的妥当性およびその評価法に関する研究はほとんど行われてこなかった。本研究では、医薬品の製造方法の科学的基礎を確立するプロセスバリデーションの方法およびその評価方法の研究を通じて、医薬品の品質および有効性、安全性の確保を図ることを目的としている。

本研究では、第一期に引き続き「医薬品製造におけるプロセスバリデーションと科学的品質保証に関する研究」を行っている。第一期では、実生産設備における品質保証に重点を置いて研究を行ったが、第二期では、医薬品の開発過程に重点を置いて研究を行っている。

医薬品の開発過程である安全性試験から臨床試験、そして実生産に至る医薬品の開発においては、医薬品の有効性、安全性の担保が重要であり、特に開発初期段階では安全性を確認しながら開発を進める科学的アプローチが必要となる。開発後期では、スケールアップ因子を含め有効性・安全性の確保、治験薬との同等性の確保、そして市販後、品質・有効性・安全性の同等性が保証される恒常的で安定した医薬品の製造プロセスが確立される必要がある。医薬品開発において、原薬特性を把握し、開発に適した結晶形を選択し、また製剤化に適した粉体特性を有する原薬を製造すること、また最適な処方で製剤化することは医薬品の品質保証の観点からも最も重要な事項となる。また、医薬品製造プロセスの構築において、要因分析はプロセス構築において重要な手段であり、品質に影響を与える様々な要因を洗い出し、各要因について検討・評価を行い、品質に影響を及ぼす要因を明確化し、その結果に基づいて製造方法を設定することになる。この過程は、プロセスバリデーションそのものであると言える。また、品質試験法においては、分析方法、手順、評価方法、そして同等性評価の妥当性が重要となる。本研究第二期では、平成13年度に無菌製剤、平成14年度に原薬、そして平成15年度には固形製剤を取り上げ、科学的品質保証を達成するために開発過程に重点を置いたバリデーションにおける重要項目について研究を行っている。

平成14年度の原薬製造におけるプロセスバリデーションに関する研究では、主要テーマとして、1) 医薬品の開発における原薬特性の把握と製剤化に適した原薬の選択、2) 原薬製造における不純物コントロール、3) 原薬の開発初期における原薬特性の把握と物性制御、4) 原薬製造における要因分析と製造条件の設定、5) 原薬の構造設備と洗浄性評価、6) 原薬の分析法設定と分析法バリデーションなど原薬のバリデーションを考える上での重要項目を取り上げ、開発過程でどのようなデータを取り、どのようなデータに基づいて原薬製造プロセスを構築し、プロセスバリデーションに繋げて、原薬の科学的品質保証を達成するかについて研究を行った。

2. 研究方法

2.1. 医薬品の開発における原薬特性の把握と製剤化に適した原薬の選択

2.1.1. 結晶多形の評価とその開発に関する影響および製剤化に適した結晶の粒子径の決定

医薬品開発における原薬特性の把握と製剤化に適した原薬の選択を3種の化合物を例に検討を行った。(1)化合物Aに関して、結晶形及び結晶転移の評価を行い、乾式法及び湿式法での製剤化検討を行った。(2)化合物Bに関して、種々の粉碎方法及び保存方法により得られたアモルファス量の異なる原薬を用いて混合性を検討した。(3)化合物Cに関して、粒子径の異なる原薬を用いて製した錠剤の溶出挙動、生物学的利用率、過去に製造したGMP原薬ロットの粒子径評価を行った。

2.2. 原薬製造における不純物コントロール

2.2.1. 固定層吸着カラム精製における変動因子の評価法と品質保証

スケールアップが難しいとされる固定層吸着カラム精製を例にカラム精製における変動因子及び評価法を検討し、如何にして不純物をコントロールし品質保証していくか検討を行った。小実験カラム設備(塔径=45、充填高さ=700, 1400, 2000, 3400)とpilotカラム設備(塔径=600、充填高さ=1800)を用いて、カラム形状及び操作上の変動因子が分離に及ぼす影響を評価した。

2.2.2. 開発初期における「不純物コントロール」に焦点を当てた原薬製造プロセスの設定

多段階の反応工程(第一工程:フリーデルークラフツ反応、第二工程:側鎖メチルエーテルの開裂反応、第三工程:造塩・再結晶)を対象に出発原料から目的物(最終化合物)までの複数工程を総合的に解析・評価することにより、発生する不純物の挙動を把握し、高い反応効率と高い操作性を有する効果的製造プロセスの開発を検討した。検討項目として、(1)生成する不純物(副生成物)の構造とその生成機構の解明、(2)反応機構と不純物の生成機構に基づく反応条件の最適化、(3)不純物(原料、副生成物)特性に基づいた効果的な除去法(処理法)の検討、(4)目的物の精製条件の設定など、工程全体を考慮した各工程での「不純物コントロール」を明確にし、開発初期における原薬製造プロセスの設定を行った。

2.2.3. 安全性試験用原薬の目標品質の設定とその後の不純物規格の設定

開発段階における不純物規格の設定について、原薬Xをモデルとして、不純物規格の設定手順を検討した。原薬Xの製造工程は、QにDを反応させてD-Qを合成する第一反応工程、D-QにGを反応させてXを合成する第二反応工程、水を加えてXを晶析させる晶析工程、及び結晶を溶媒で洗浄する精製工程からなる。また、不純物の分析法には、HPLC/UV法のほか、UV吸収を持たない不純物の

生成が考えられることから LC/MS 法、GC 法、¹H-NMR 法を用いた。

2.2.4. 反応工程における実生産レベルでの要因分析

反応工程における実生産レベルでの要因分析として、(1) 商用生産に用いる実際の釜の伝熱面積、総括伝熱係数を求め、冷媒(冷水)の冷却能力と酸クロライド D の滴下時の総発熱量を測定により求め、実際の D の滴下において何度までの発熱温度とどのくらいの滴下時間であればそれまでと同等の品質で化合物 E が得られるかを RCI (reaction calorie meter) を用いて実験により求めた。(2) worst case で予期せずして起こったの未知の不純物について i) 構造推定、ii) 原因調査、iii) 対策に分けて検討した。また結晶多形についても取り上げた。

2.3. 原薬の開発初期における原薬特性の把握と物性制御

2.3.1. 結晶多形または擬似結晶多形のスクリーニング法の検討

結晶多形および擬似結晶多形は、原薬の物性に影響する重要な要因であり、適切な結晶形を選定することは開発を進めるに際し必須である。本研究では、結晶多形または擬似結晶多形のスクリーニング法として 7 段階の実施手順を提案すると共に結晶多形が知られている化合物 A 及びアセトアミノフェンの晶析実験を行い、提案したスクリーニング法(実施手順)の妥当性を評価した。

晶析実験手順として、18 種の溶媒に対する溶解度を測定し、それに基づき冷却晶析と押出晶析、更には濃縮晶析を実施し、得られた結晶の結晶多形を分析した。

2.3.2. 原薬粒子径制御に及ぼす晶析操作因子の設定と種晶上の微細粒子の影響

粉末充填注射剤の溶解補助剤である L-アルギニン(L-Arg)を用いて、製剤処方より要求される粉体特性を有する L-Arg を恒常的に製造可能な晶析操作法を検討した。結晶粒子径に及ぼす晶析因子の影響を 1 L のスケールダウン実験で定量的に検討し、全ての操作因子について挙証許容範囲および管理範囲を設定するとともに、クリティカルパラメーターを選定した。しかし管理範囲内でも粒子径のバラツキが確認されたため、新たな因子として種晶物性(表面状態、粒子径)及び種晶の乾燥方法(乾燥機の種類及びサイズ)の製品粒子径への影響について検討した。さらに乾燥中の破碎による影響を調べるため、SUS 配管を用いたシミュレーション実験により、衝突エネルギーを指標として製品粒子径との相関を検討した。

2.3.3. 溶解性改善を目的とした難水溶性原薬へのレイアリング操作因子の薬物溶解性への影響

乳化分散混合装置を用い、エテンザミド分散液をワースタ流動層装置で乳糖結晶表面へレイアリング操作を行い、得られた粒子を圧縮成形し、薬物溶解性を溶出試験によって評価した。分散実験では、(1)分散装置で薬物を Et-OH 中に溶解し、別に作製した PVP (Polyvinyl Pyrrolidone K30) 水溶液滴下時の薬物析出時の分散回転数の影響、(2)薬物被覆率の影響、(3)PVP 濃度の薬物溶出性およびレイアリング効率への影響、(4)分散媒中の Et-OH と精製水の混合比率の影響、(5)精製水へ分散および Et-OH へ溶解した薬物をスプレードライ法で作製した粒子の薬物結晶形状の SEM 観察などの検討を行った。

2.4. 原薬製造における要因分析と製造条件の設定

2.4.1. 溶媒蒸気乾燥法による残留溶媒の除去

残留溶媒除去法として溶媒蒸気乾燥を検討すると共にスケールアップ因子を検討した。

(1)減圧乾燥後のデオキシコール酸(DCA)-酢酸エチル(EtOAc)含有晶(包接構造を有する結晶：残留溶媒が EtOAc)に対して、有機溶媒液相に窒素(N₂)をバブリングしてできる有機溶媒と N₂ の混合気相を通風した(一次乾燥)。時間毎に結晶をサンプリングし、残留 EtOAc 量および蒸気として利用した溶媒の吸収量を GC で測定した。その後、一次乾燥に使用した溶媒を取り除くために、減圧乾燥(二次乾燥)を行い同様に残留溶媒量を測定した。乾燥条件は有機溶媒の種類、結晶加熱温度(ジャケット温度;15 ~ 70 °C)、溶媒蒸気濃度(溶媒液相温度; 0 ~ 46 °C)、N₂ 通風量(0.1, 1.0 L/min)、結晶仕込量(1.0 ~ 8.0g)を変えて検討した。(2)減圧乾燥後のインドメタシン(IMC)-*tert*-ブタノール(TBA)溶媒和結晶に対して、結晶加熱温度、エタノール(EtOH)蒸気濃度、N₂ 通風量を変えて一次乾燥を行い、時間毎に残留溶媒量を GC 測定した。フロセミド(FSM)-N,N'-ジメチルホルムアミド(DMF)溶媒和結晶に対しては、EtOH 蒸気を用い、結晶加熱温度を変化させた場合のみ測定した。(3)それぞれの乾燥前後の粉末 X 線回折を測定し、熱質量測定法-示差熱分析法(TG-DTA)で熱的性質を測定した。

2.4.2. 包装材料添加剤の原薬に及ぼす影響と要因分析

包装材料添加剤の原薬に及ぼす影響として、酸化防止剤を取り上げ、原薬 A / 酸化防止剤混合末を、種々の条件(温度および湿度、光、空気の有無)に保存後、色差計で変色の程度(Δ E)を評価した。原薬 A の総類縁物質量は HPLC 法、変化の有無は DTA および FT-IR (KBr 法)、変色物質の特定は TLC 法を用

い、酸化防止剤ジブチルヒドロキソトルエン(BHT)の重量はTGAで測定した。

2.4.3. 原薬物性変化の原因となった晶析・乾燥工程における因子の特定

原薬物性変化の原因となった製造要因を特定するため、製剤特性に影響を与えうる原薬物性および結晶形状に影響を与えうる製造要因を検討するため、(1)化合物Aの晶析・乾燥工程変更前後の原薬の物理化学的性質の評価、(2)晶析工程の製造因子について原薬結晶形状との相関、(3)乾燥設備の違いによる結晶形状への影響を検討した。

2.4.4. 原薬結晶転移による懸濁液の粘度低下と粉体の濡れ性による原薬ロット間差の識別

原薬結晶転移による懸濁液の粘度低下機構と粉体の濡れ性による原薬ロット間差を解明するため、原薬、懸濁液中の固形物及び再結晶後の固形物の物性を、懸濁液の粘度を回転粘度計、ウベローデ、テクスチャーアナライザー、結晶形の測定を粉末 X 線回折装置(XRPD)、示差走査型熱量計(DSC)、赤外吸収スペクトル(IR)、表面状態の観察を電子顕微鏡(SEM)、比表面積の測定をMulti point BET法、濡れ性の測定を2mm φのガラス毛细管を用いて測定した。

2.5. 原薬の構造設備と洗浄性評価

2.5.1. 還流洗浄における洗浄性決定因子の特定と洗浄方法の設定

原薬の品質を恒常的に維持するには、原薬製造設備の洗浄方法を適切に設定することが必要である。本研究では、ガラス性の反応装置を用いて、還流洗浄時に洗浄効果に影響を与える重要因子を特定した。(1)温度分布測定として、0.5L ガラス器具反応装置の反応器壁面、天盤、およびVapor配管に温度センサーを取り付け、還流洗浄における反応装置の各部位の温度分布を同時測定した。(2)洗浄性可視化検討として、(1)で用いた反応装置の全面に洗浄対象としてアルコール系染料を均一に塗布した。反応器をアセトンにより還流洗浄し、洗浄効果を検討すると共に、温度分布と関連付けて考察した。また、洗浄後の冷却速度を変えた場合(水冷、及び空冷)の洗浄効果への影響を調査した。

(3)スケールアップ検討として、原薬製造設備として50Lステンレス製反応装置を用い、医薬品中間体を洗浄対象としたアセトン還流洗浄により、実機における装置内温度分布と洗浄効果を検証した。

2.5.2. シミュレーションによる反応釜の還流洗浄の洗浄性予測と洗浄法及び設備設計における留意点

還流洗浄における反応釜の洗浄性予測手法として、シミュレーションによる検討を行うと共に洗浄方法及び設備設計における留意点について考察した。(1)シミュレーション精度と有効性の検討として、2.4.2.還流洗浄における洗浄性決定因子の特定と洗浄方法の設定で検討したガラス器具(0.5L)での実験を対象にシミュレーションを実施し、温度分布及び非洗浄部と凝縮量分布の比較を行った。シミュレーションソフトにはStar-CD(CD-Adapco社)を用いた。(2)熱媒温度が洗浄性に及ぼす影響を50L反応釜を対象に、ジャケット温度80℃から140℃時の反応釜温度分布及び凝縮量分布の変化をシミュレーションにより検討した。(3)実生産機器における洗浄性予測と操作方法の影響をシミュレーションを用いて、実生産設備(2000L反応釜)における還流洗浄時の非洗浄部の予測を行うと共に、熱媒停止後の冷却速度が洗浄性に及ぼす影響を検討した。

2.5.3. 原薬構造設備における移送配管内の残液に影響する要素の特定と残液量の予測

接触角測定として、水、IPA、25%IPA水溶液、メタノール、SCD(soybean casein digest)培地に対する平板上での接触角を測定した。平板はガラス及び研磨状態(バフ400番、EP(電解研磨)等)の異なる3種類のSUS板を使用し、洗浄条件は、精密洗浄(メタノールで拭き取り後空拭き)、及び通常洗浄(水道水につけた後自然乾燥)の2種類を検討した。残液量の測定は、GL配管、SUSサニタリー管(一部TP管で実施)、小口径のガラス管を用い水平配管内、1/200、1/100、1/50、1/25に傾斜させた配管内の残液量を水及び溶媒(IPA)を使用し、数種類のサイズの配管について測定した。さらに直管を2本接続した際の継ぎ手(フランジ、フェルール)による残液量の影響を検討した。

2.6. 原薬の分析法設定と分析法バリデーション

2.6.1. 近赤外(NIR)分光法を用いる分析法のバリデーション

新しい分析法である近赤外(NIR)分光法の分析法バリデーションを確立するため、NIR法による培養ブロス濾過液中の原薬の定量測定を検討した。培養ブロス濾過液中の原薬のNIRによる定量分析を行うにあたって、(1)サンプル群を2つに分け、一方を検量線式作成用、残りをバリデーション用サンプルとした。(2)培養ブロスの濾液を希釈せずにセル(キュベット)に入れ、近赤外スペクトルの透過測定を行った。(3)検量線式用サンプルの二次微分NIRスペクトルと通常のHPLC分析により求めた原薬量(ラボ値)から、回帰分析を用いて検量線式を作成した。(4)得られた検量線式をバリデーション用サンプルの二次微分NIRスペクトルから原薬量の予測値を求め、検量線式が正確なNIR予測値を

与えるか検証した。

2.6.2. マイクロバランス法による原薬吸脱湿性把握と含量測定

マイクロバランス法を用いて、種々の原薬の吸脱湿性を測定し、含量測定法の検討が必要な原薬を見出した。次に、吸脱湿性原薬の含量試験法を従来の塩飽和溶液法とマイクロバランス法を比較した。また、マイクロバランス法の条件設定により原薬保存環境下での吸脱湿挙動を調べると共に、含量測定環境を擬似的に再現し、原薬保存湿度による含量測定値の変化を調べ、実際に種々相対湿度下で保存した原薬の実測含量値と比較し測定法の妥当性をおよび再現性を検討した。

2.6.3. 原薬の分析方法設定プログラムと品質管理における同等性確保

原薬の実生産開始、その後の品質管理、或いは製造施設、原料、製造方法等を変更する場合において、原薬の同等性を評価し維持する為には、適切な分析方法と規格が設定され、開発初期より情報が蓄積されていることが必要である。ここでは、実生産での品質保証を行う立場から、原薬の分析方法と規格設定を行うための総合的プログラムに対する考え方をまとめた。

3. 研究成果及び考察

3.1. 医薬品の開発における原薬特性の把握と製剤化に適した原薬の選択

3.1.1. 結晶多形の評価とその開発に関する影響および製剤化に適した結晶の粒子径の決定

医薬品開発において原薬特性を把握し開発に適した結晶形を選択すること、また製剤化に適した粉末特性を有する原薬を製造することは極めて重要である。本研究では、(1)開発初期段階における結晶特性の把握および製剤開発への影響、(2)低力価製剤に関して原薬のアモルファス量が製剤の混合性に与える影響、(3)難水溶性薬物における薬物溶出と生物学的利用性の観点から粒子径規格の設定について、事例に基づいて検討を行った。

(1)結晶多形の評価とその開発に関する影響(化合物A)：化合物Aには4種の結晶多形(A Form, B Form, Hydrate Form, Hygroscopic Form)が存在することを認めた。水分活性の違いにより結晶転移が起こることからその転移経路を解明した。製剤処方による湿顆粒中(水分量26%)でA Formの結晶転移についてのXRD分析により検討したところ7日後においても転移は認められなかった。(2)低力価製剤における粉碎工程中的アモルファス量が混合性に与える影響(化合物B)：種々の粉碎方法および貯法により得られた原薬は粒子径には差が認められなかったが(D50;6.4-6.8 micron)、アモルファス量には変化(0-4.1%)が認められた。これらの原薬を用いて製剤処方での混合均一性の試験をした結果、平均値には差はなかったが、アモルファス量の増加に伴い相対標準偏差(RSD)の値は増大した(最大値;8.9%)。滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム)を加えて混合するとそのRSD値は減少した(0.6%)。(3)難水溶性薬物の粒子径制御(化合物C)：化合物Cの錠剤の溶出試験において粒子径が大きくなるほど薬物溶出は遅延した。粒子径と生物学的利用性との関係では、100-255 micron(D90)の原薬で製した錠剤は同等であった。GMP用に製造された原薬ロットは40-200 micron(D90)の粒子径で、平均値から3SDの値は193 micronであった。

以上の結果をもとに製造方法、留意点、規格を設定した。(1)A Formは無水物であり熱力学的に安定な結晶であることから、この結晶形で製剤開発を進めることとした。A Formは水分活性の高い状態では転移を起こすため乾式条件下で製剤化することが望ましいと考えられた。しかし、乾式法では結晶が針状形状であることから十分な流動性が得られず製剤化は困難であった。一方、湿式法では結晶転移が問題となるが、湿顆粒のXRD分析の結果からはその転移は認められなかったことから、湿式法により製剤開発を進めることとした。物性の検討より製剤化において水を使用する工程(造粒から乾燥までの工程)が重要工程と考えられ、今後の開発において、この点に十分な配慮が必要である。(2)アモルファス量に応じ混合性のRSD値に変化が認められたことおよび滑沢剤を加え混合するとその値が減少することから、原薬表面のアモルファス化が影響すると考えられた。このアモルファス化は粉碎工程で発生したものと考えられることから、原薬製造の最終工程で粉碎工程を採用する場合には留意が必要である。(3)溶解度の低い薬物では製剤からの薬物溶出および生物学的利用性を考慮して原薬の粒子径を設定する必要がある。各検討からの基準は、薬物溶出では180 micron(D90)(30分、80%以上溶出)、生物学的同等性では255 micron(D90)、過去のGMPロットでは193 micron(D90)であることから、最も保守的な薬物溶出である180 micron(D90)を原薬粒子の規格として用いることにした。

以上、本研究では(1)化合物Aの結晶多形を把握し、それら転移経路を明らかにした上で、製剤化検討を行った事例を示した。(2)低力価製剤の混合均一性を保証する観点での原薬粒子径について、

化合物Bについて原薬表面のアモルファス化が製剤における混合性に影響を及ぼす場合の検討事例を示した。(3)原薬粒子の規格設定について、難水溶性薬物(化合物C)の事例に基いて、溶出性、生物学的利用性およびGMP用バッチの製造経験を考慮した原薬粒子の規格設定の検討事例を示した。

3.2. 原薬製造における不純物コントロール

3.2.1. 固定層吸着カラム精製における変動因子の評価法と品質保証

医薬品原薬の製造において、最終原薬に混入する不純物量の制御とその安全性の確認は非常に重要な問題である。特に不純物を除去する精製工程は重要工程となり、操作上的変動要因やスケールアップによる変動等を考慮したバリデーションデータにより、実生産設備においてその工程が期待通りの精製効果が実現可能であることを証明しなければならない。本研究では、一般的な晶析等の精製工程と比較して操作因子の数が多く、またスケールアップも難しいとされる固定層吸着カラム精製を例に品質保証の手法を確立することを目的とした。

(1)小実験カラム設備の各充填高さにおいて負荷量の変化が分離に及ぼす影響を評価した。充填高さを一定としたとき、負荷量の増加に伴い破過時間の短縮と品質の劣化が確認された。また、負荷量を固定し充填高さを増すことにより破過時間の延長と品質の向上が確認された。この結果より、期待される精製効果の指標としての破過時間の利用を考え、スケール因子を消去した無次元化破過時間(= (目的物質が破過する時間) / (非吸着物質の滞在時間))により目標とする精製効果を設定し、各充填高さでの最大負荷量を算出する手法を検討した。検討した結果、対象としたプロセスでは、無次元化破過時間3.0以上が必要と判断され、無次元化破過時間を一定とする操作により期待される精製効果(含量、不純物)が得られることを確認した。(2)目的物質のみを考慮した吸着平衡関係と簡単な吸着速度式により破過曲線のシミュレーションを実施した。シミュレーション結果は実験結果とよく一致しており、小実験データから実生産スケールにおける破過時間の算出が可能となった。(3)カラムでの精製効果は充填状態やディストリビュータの性能に大きく影響され、品質保証のためにはこのような設備による変動要因の評価法が必要となる。分析機器等の評価で使用される分離段数は設備変動要因の評価法として適しており、(1)での結果と合わせて設備変動要因を考慮した負荷量の設定が可能となる。小実験カラムでの充填高さ1400での理論段数は265段であったのに対し、pilot設備では充填高さ1800で285段であり、両設備はほぼ同等の分離能を有すると判断された。(4)操作上的変動要因として展開液の温度、組成、流速が考えられ、その評価法として分離度を用いる手法を提案した。展開液組成が標準操作より2%低下することにより分離度が約25%低下した。分離度値ワーストで精製効果を確認することにより許容変動幅の設定が可能となった。(5)充填物連続使用による充填物劣化の評価として、破過時間の短縮を判断基準とすることが可能であることを示す結果を得た。

以上、本研究では、カラム分離に対する影響を大きく操作要因と設備要因に分けて評価を行なった。前者は充填物と分離物質との関係によるもので、小実験での分離度試験によりその許容幅を求めることができ、実生産設備を計画するに際し、その許容範囲内での操作を実現する設備設計が必要となる。後者は設備の能力に関する因子であり、設備の適格性評価(PQ)で段数を測定し、期待する段数が得られなかった場合には負荷量の調節により品質の保証を検討する必要がある。なお、最終的に原薬の品質保証の視点からは、カラム原液の品質が一定していることも重要となる。特にHPLC等で検出されない不純物の精製効果の保証に関しては今後の課題である。本研究で提案した無次元化破過時間によるスケールアップ法は、工業規模のカラム操作における品質保証手法として有用であり、また段数評価と分離度を加え、変動因子を考慮したより高度な品質保証が可能になると考えられる。

3.2.2. 開発初期における「不純物コントロール」に焦点を当てた原薬製造プロセスの設定

安全性試験(GLP試験)に使用する原薬の品質は、臨床試験用原薬での管理不純物及び不純物許容値の設定・品質規格の基準となるため、前臨床段階においても、原薬に含まれる不純物プロファイルの把握と製造プロセスの管理は極めて重要である。本研究では、開発初期段階(安全性試験用原薬の目標品質の設定と合成)における、「不純物コントロールに焦点を当てた効率的製造プロセスの開発」を事例に基づいて検討した。

第一工程(フリーデルクラフツ反応)では、反応機構の解析と反応条件の検討から、添加物(酢酸エチル)の使用が、副生成物の抑制と共に反応効率と反応収率を顕著に向上させた。また、ジクロロメタンに代わる反応溶媒として、反応に悪影響を与えないクロロベンゼンを採用した。原料1に対する AlCl_3 と酢酸エチルの当量が反応効率及び不純物プロファイルに大きく影響した。粗生成物2(HPLC

：目的物 94%、原料 3%)の精製には造塩(有機酸 HY 塩)・晶析法を適用した(工程収率：~80%、HPLC：>96%)。第二工程、メチルエーテルの開裂反応では、一般的な反応機構に基づく種々オキシニウム発生剤及び求核剤の定性的検討を行ない、「ピリジン-臭化水素酸-トルエンスルホン酸」を用いる反応性・選択性・操作性に優れた系を見出した。粗生成物 3(結晶)は、1 回のエタノール再結晶により効果的に精製された(工程収率：>80%、HPLC：>98.6%)。第三工程の造塩・晶析には濃塩酸-イソプロピルアルコール、再結晶にはエタノールを用い、高品質の最終化合物 4(工程収率：>80%、HPLC：>99.7%)を得た。第一工程の出発原料 1 から第三工程の最終化合物 4 まで、全工程を通じた製造プロセスの検証を 100g スケールで行い、目的物の収量・純度及び不純物プロファイルの再現性を確認した。

本研究では、製造(反応、分離・精製)プロセスを不純物の「発生」、「消失」、「除去」の観点から評価した。第一工程のフリーデルクラフツ反応で発生する不純物(副生成物)は目的物と近似した化合物特性を有するため、本工程における不純物の挙動はプロセス全体を支配するものと判断し、全工程中、第一工程を開発初期における「重要工程」、工程生成物(目的物 2)を「重要中間体」と暫定的に位置付けた。第一工程の開発では、不純物(副生成物)の「除去」に優先して、反応による「発生」を極力抑えることを第一の課題とした。反応機構の解析に基づく反応系の精査と不純物の制御により、煩雑な分離・精製操作(カラムクロマトグラフィー)を削除すると共に、意図した目的物 2 の高い工程収率と純度を達成することができた。第二工程では、第一工程生成物の不純物プロファイルを複雑化させず且つ分離・精製に効果的な反応の開発を課題とした。新たに開発した反応では新規な骨格を有する不純物の発生はなく、第一工程の不純物プロファイル(メチルエーテルが水酸基に変換)と純度が維持され、粗生成物 3 は再結晶での精製が可能となった。第三工程の造塩・晶析・再結晶では、第一及び第二工程で制御された化合物の品質が反映されると共に、顕著な精製効果を確認した。第一工程で「発生」する不純物の効果的制御が、最終物 4 の品質及び不純物プロファイルに反映していた。

以上、「不純物コントロール」に焦点を当てた開発初期に於ける製造プロセスの開発を検討した。今後、開発の進行に伴い、更なるプロセスの定量的最適化及び細部におけるバリデーションが必要とされるが、検討したプロセスの工程(管理)特性は、第一工程で発生する「不純物のコントロール」であることから、生成機構に基づいた工程の精査を行なった結果、原薬の高い品質と安定した不純物プロファイルを確保できる製造プロセスを構築出来ることが出来た。

3.2.3. 安全性試験用原薬の目標品質の設定とその後の不純物規格の設定

不純物の規格は、安全性の保証が目的であることから、必然的に安全性が担保された範囲内で設定するが、開発段階における不純物規格の設定の考え方や手順に関するガイドライン等はなく、考え方もまちまちである。本研究では、原薬 X をモデルとして、事例に則して開発段階における不純物規格の設定手順を検討した。

(1)不純物規格の設定手順として、①開発初期の製造プロセスが設定された段階で、各工程のパラメータを不純物プロファイルへの影響の可能性からリスク評価して検討すべきパラメータを選定する。②小スケールでその影響の程度を調べ、得られた結果に基づいてスケールアップ後のワーストケースを想定した条件を設定して原薬を製造し、不純物プロファイルを調べる。③この不純物プロファイルと不純物の安全性の予測結果より安全性試験用原薬の目標品質(不純物レベル)を設定する。④この値を目標として安全性試験用原薬を製造し、安全性が担保されたことを確認した上で、不純物の実測値を開発段階における不純物規格の限度値とする。

(2)次に、原薬 X における工程別に目標品質の設定を行った。①第一反応工程：反応温度・時間、Q の等量について検討した。反応温度を 50 °C 以上にすると D-Q-D が生成した。反応時間を延長させても不純物プロファイルに変化はなかった。②第二反応工程：反応時間、G の等量、G 中の不純物 H 含量について検討した。残存した不純物のうち、D-Q はその後の工程で除去可能であったが、G は残存した。G 中の不純物 H 由来の D-Q-H も確認された。③晶析工程：水の添加量・温度について検討した。特に影響はなく、G、D-Q-H 及び H が残存した。④精製工程：洗浄温度・溶媒量について検討した。洗浄後結晶には G 及び D-Q-H が残存した。溶媒量を多くすると、また、洗浄温度を高くすると不純物含量は低下した。⑤目標品質の設定：スケールアップ後のワーストケースを考慮した条件で製造した(n=3)原薬中の不純物含量は、G が 2.14 ~ 2.80%、D-Q-D が 0.05 ~ 0.11%、D-Q-H が 0.19 ~ 0.40%であった。各不純物は、毒性発現の可能性が低いことから、この不純物レベルを安全性試験用原薬の目標品質とした。

以上、原薬 X の各工程/パラメータ変動による不純物 D-Q-D、D-Q-H、G の生成及び除去効果が確認

できたことにより、スケールアップ後のワーストケースを想定して原薬を製造し、安全性試験用の目標品質を設定できた。ここで設定した目標品質の原薬を安全性試験に用い、安全性が確認された原薬中に含まれる不純物量を規格限度値とすることにより、安全性を設定根拠とした不純物規格の設定を可能とすることができた。なお、製造条件設定については、各パラメータにおけるスケールアップ効果を反映させる必要があり、設備性能等を踏まえて判断すべき項目である。今回のモデルケースでは、滴下時間の延長効果、結晶への不純物の取り込み等のリスクを考慮した。

安全性試験用原薬の目標品質は、将来的に安全性を担保したいレベルに設定するが、開発段階では、不純物の毒性プロファイルや毒性発現量の種差が不明であることから、将来混入する可能性のある大量の不純物を含む原薬について安全性を確認することが重要である。ただし、不純物含量を上げることは、不純物の毒性による開発遅延・中止のリスクを増大することとなるので、目標品質の設定には、単に製造プロセスだけでなく安全性も考慮した総合的なリスク評価が必要になる。以上、製造プロセスのリスク評価を行なうことにより、ワーストケースを想定した製造法を設定し、不純物プロファイルを反映した原薬を安全性試験の用いることにより、開発段階においても安全性を考慮した不純物規格の設定を行なうことができることを示した。

3.2.4. 反応工程における実生産レベルでの要因分析

プロセスバリデーションは商用生産前の実機による最終確認作業である。この段階では不純物プロファイルが明らかにされ、スケールアップ因子もパイロット製造からほぼ解決されているはずである。しかし、最終不純物プロファイルを遵守するために最終プロセス(実機)での反応がどうなるかはまだ不明な点もあり、あらゆる可能性を考慮に入れなければならない。ここでは、化合物 E の合成工程における実生産レベルでの要因分析を例として挙げ、(1)バリデーション前にあらかじめ予想されうる問題要因と、(2)worst case で偶然起こった予想不可能であった問題を取り上げ、不純物制御の観点から要因分析を行った。

(1)当初予定していた 10 → 15 °C の発熱範囲で D を 30 分以内に滴下する方法では釜の冷却能力が足りないことが判明した。新たに条件を検討した結果、30 °C までの発熱で 1.0hr か 1.5hr の滴下であればそれまでと同等の収率、品質で E を得ることが出来た。更に滴下時に 40 °C 以上の発熱となる場合でも、反応液中に原料のアミン C が残存し収率の低下を招いたが、粗結晶の品質は従来と同等であった。ただ worst case を想定して D を一気に加えると 40 °C 以上の発熱を伴い、結晶品質も劣化した。

(2)worst case で偶然起こった予想不可能であった問題として、新規不純物が出現した。新規不純物は除去されにくく、最終 E まで混入した。この不純物 3 つは E 中の新規不純物 3 つに対応した。この現象はスケールアップで増加傾向にあった。新規不純物に関して、i) 構造推定：LC-MS の結果とその後同様に反応するという事実から中間体 B の 2 量体と推定された。ii) 原因調査：釜構造に問題があり、攪拌効率が悪い時にこの不純物が生成することが判明した。iii) 対策：攪拌効率を良くし、反応での不純物生成を極力抑え、更に再結晶工程を加え、それを reprocess として SOP に組み込んだ。結晶多形については新たな結晶形とした。

以上の結果は、(1) 酸クロライド D は NaOH/水存在下アミン C と発熱的に反応する。それまでは冷却能力が大きく、問題とならなかった要因も、今後予定されている釜では冷却能力不足であることが判り、反応及び結晶品質に何らかの影響を及ぼすことが懸念された。バリデーション前にあらかじめ予想されうる問題については改めてモデル実験を行いバリデーションメソッドの確認を行うことが大切である。(2) 中間体 B の工程における新規不純物の出現はバリデーションに移る前のスケールアップ時に起こったが、構造と生成機構の解明により不純物を抑制する対処を行うことが出来た。この事例では、最終実機での不純物プロファイルと potential impurity を考慮することにより、予測不可能であった不純物に対しても対処することが出来た。

以上、化合物 E の合成工程を例に挙げ、スケールアップ時における予測可能な要因と予測不可能であった要因について検討した。予測可能な要因については考えうる worst case での実験を行って品質に影響がないことを確認した。また予測不可能であった問題に対しては、理論立てた要因解析を行うことが問題解決に重要であることを示した。

3.3. 原薬の開発初期における原薬特性の把握と物性制御

3.3.1. 結晶多形または擬似結晶多形のスクリーニング法の検討

結晶多形および擬似結晶多形は、原薬の溶解速度、BA、安定性、製剤特性などの物性に影響する

重要な要因であり、適切な結晶多形を選定することは医薬品開発を進めるに際し必須である。結晶多形の選択後に、より安定な別の結晶多形が出現したために、開発が中止される場合もある。それにもかかわらず、系統的な結晶多形のスクリーニング法が確立されていないため、結晶多形を調査し結晶多形を限られた期間で取得し尽くすことは困難になっている。本研究では、原薬の結晶多形を研究するための、現状で可能な実践的な結晶多形のスクリーニング法(実施手順)を考案し、その有効性を検討した。

結晶多形または擬似結晶多形のスクリーニング法として7段階の実施手順(①着手時点の結晶の物性測定、②多形転移の探索、③溶解度測定、④晶析実験、⑤得られた結晶の分析、⑥新たな結晶形について多形転移の探索、⑦実験結果の考察：④～⑦は必要に応じて繰り返す)を設定した。この方法を化合物A(開発中原薬)と結晶多形が知られているアセトアミノフェンの晶析実験を行い、提案したスクリーニング法(実施手順)の妥当性を評価した。化合物Aを用いた晶析では、I型結晶の化合物Aを溶解後、16種の条件(冷却晶析と押出晶析)で晶析実験し、そのうち12種の条件で結晶を取得した。分析の結果、擬似結晶多形4種(無水物(I型結晶)、1水和物、溶媒和物(DMSO 2分子)、溶媒和物(DMF 3分子))を識別した。さらに得られた1水和物結晶の多形転移探索の段階で、1水和物の脱水物(II型結晶)を得た。一方、アセトアミノフェンを用いた晶析では、I型結晶を溶解後、25種の条件(冷却晶析と押出晶析)で晶析実験し、20種の条件で結晶を取得したが、分析の結果は、すべてがI型結晶であった。さらに19種の条件(濃縮晶析)で晶析実験し結晶を取得したが、これらもすべてがI型結晶であり、その他の結晶多形は観察されなかった。

化合物Aに対して提案したスクリーニング法による晶析実験の結果、少ない実験数で存在が知られているすべての5種の結晶多形および擬似結晶多形を取得できた。このことは、提案したスクリーニング法の有用性を示すと考えられる。しかし、アセトアミノフェンでは、3種の結晶多形の存在が知られているにもかかわらず、今回の実験では最も安定なI型結晶しか得ることが出来なかった。この原因として、不純物の影響や晶析実験の物理条件(操作因子)による可能性が考えられ、実施手順④から⑦を繰り返すことでこれらの要因を考慮し、他の結晶多形を得ることが可能であると考えている。

以上、本研究では、結晶多形をスクリーニングする手順を提案した。より一般的に適用するには、晶析実験数を可能な限り多くすること、および不純物の影響などを考慮しより詳細な因子を晶析条件に組み込む必要があると考えられた。

3.3.2. 原薬粒子径制御に及ぼす晶析操作因子の設定と種晶上の微細粒子の影響

多くの反応を経て合成される原薬は、純度、不純物プロファイルに加えて、製剤化に適した結晶形、結晶形状、粒子径、比容等の物理化学的特性を制御する必要がある。ここでは粉末充填注射剤の溶解補助剤であるL-アルギニン(L-Arg)を用いて、製剤処方より要求される粉体特性を有するL-Argを恒常的に製造可能な晶析操作法を検討した。L-Argの結晶粒子径は、粉末充填注射剤の安定性に関わる充填精度に重大な影響を与える。また、検討したL-Argは無菌及び異物管理の点から、製造した無菌原薬を種晶に用いて製品粒子径を制御し、コニカル乾燥を行ったものをそのまま粉末充填に供する必要があるがあった。

L-Argの晶析操作の操作因子として、溶液組成、貧溶媒添加温度、種晶の添加量、及び攪拌速度を検討したが、設備的に制御が容易である広い範囲において粒子径への影響はみられなかった。これに対して、種晶添加温度は、38℃で極小値(Dp50 = 170 μ m)となり、34℃では285 μ m、40℃では307 μ mと管理値(Dp50 \leq 260 μ m)を超え、結晶粒子径は種晶添加温度の影響を著しく受けることが分かった。一方、晶析操作因子以外の要因として製品粒子径は、種晶の粒子径ではなく、種晶の乾燥法及びスケールに関して大きな影響を受けた。SEM写真、種晶の洗浄実験より、種晶表面の微細結晶が2次核発生の原因となり、製品粒子径に影響を与えることが分かった。与える衝突エネルギーを変化させても結晶自体の粒子径は220～230 μ mと一定であったが、これを種晶として晶析実験を行った結果、製品粒子径は、ほぼ衝突エネルギーの増加に伴い低下し、100 μ m付近の値に収束した。これらの結果を基に製造スケールでのコニカル乾燥機の回転時間、回転速度を設定し、乾燥中に受ける衝突エネルギーを制御した結果、実生産規模で所望とする170～190 μ mの結晶が安定的に製造可能となった。

L-Argの晶析による粒子径制御は種晶の表面状態に起因する2次核発生の制御が極めて重要な課題であることから、イニシャルブリーディングによる2次核発生を制御するために、コニカル乾燥機内での結晶破砕の度合いを衝突エネルギーで表現し、得られた製品粒径との関係を定量的に検討した結

果、良好な相関が得られた。乾燥中の衝突を考慮し、生じる微細結晶の個数を制御した結果、表面状態が制御された製品結晶が得られ、所望とする L-Arg の粒子径制御が可能になったと考えられた。また、結晶粒子径は種晶添加温度の影響を著しく受けるが、添加温度 40℃で結晶粒径が増大するのは、種晶上の微細粒子の溶解による粒子数の低下が直接の原因と考えられた。

以上、晶析条件および種晶表面の微細粒子の影響を検討し、充填性の適した L-Arg の製造法を確立することが出来た。2'次核発生の機構、粒子径の制御方法に関して多くの報告があるが、回分式攪拌型晶析層に適用できる制御法は少なく、またイニシャルブリーディングを乾燥操作と定量的に結びつけた報告はないことから、本研究で得られた研究成果は、種晶物性を考慮した粒子径制御として極めて有用な知見であると考えられる。

3.3.3. 溶解性改善を目的とした難水溶性原薬へのレイアリング操作因子の薬物溶解性への影響

原薬粉末の水に対する溶解性は重要な物理化学的性能の指標であり、難水溶性薬物では体内での吸収量を確保するため高含量製剤とするなどの対応がとられている。ここでは難水溶性原薬の可溶化手法の一つである分散媒中で高分散化した原薬結晶を親水性被膜とともに賦形剤粒子へ被覆するレイアリング操作に関して、薬物粒子の溶解速度に対する分散化の操作因子との関係について検討を加えた。

エテンザミドにレイアリング操作を行うことにより、20 分後の溶出量がほぼ薬物原末より約 20 倍程度、また市販エテンザミド製剤の約 75%の溶出量を達成した。レイアリング操作因子を検討した結果、(1)薬物析出時の分散回転数の 50%の増加により溶解性が約 10%向上した。また SEM 観察より薬物結晶は高分散回転数条件下では、より微小粒子径で粒子表面に存在していた。(2)被覆率が 2 倍に増加すると約 6%の溶出の遅延があった。(3)分散液中の高分子濃度が高くなれば核粒子に対する付着効率は 70%から 95%まで向上するが、30 分での薬物溶出率は 98%から 70%にまで低下した。(4)SEM 観察結果より精製水 100%分散媒では本来の薬物結晶の形状を保った状態で粒子表面に被覆され、Et-OH 比率が上昇するにつれて針状結晶の見かけ比率が高まり、比率 50%以上で粒子表面全体が針状結晶で覆われ、比率 100%では非常に微細粒径の薬物結晶が析出した。また Et-OH 比率が 20%以下では 80%溶出時間は 15 分程度であるのに対し、これ以上では 25 分以上を要した。(5)スプレードライ法で得られた結晶形状も精製水に対して分散させた場合は原末とほぼ同じ形状で、Et-OH を用いた場合は針状の結晶へと形状が変化していることが観察された。

以上の結果より、薬物結晶析出時の分散装置による強制分散操作は見かけの原薬粒子表面積を拡大させることで界面活性を向上させ、さらにより高い分散回転数による薬物の高分散化は、レイアリング粒子の表面状態の観察結果より、液と薬物の接触面積の拡大と毛細管現象の増大により溶解速度を向上させると考えられた。市販製剤と比較しても崩壊剤その他賦形剤が配合されない処方であることを考慮すると良好な結果であると言える。しかし高い被覆率では、高分子膜剤自身の溶解時間が必要となることから溶出が遅延したと考えられた。一方、高い高分子濃度は液の粘性つまり付着能力を増加させ粒子表面での原薬の付着効率が高くなり被覆効率を向上させた。つまり高分子濃度は要求される溶解量によってレイアリング効率が変動するためレイアリング操作で添加すべき薬物量を変更しなくてはならない。溶解度の異なる分散媒を配合した場合、配合比率によって乾燥後の結晶形状及びレイアリング状態が変化し、薬物溶解性に影響を与えると考えられる。

以上、難溶性薬物の適切な分散操作と賦形剤粒子に対するレイアリング操作は薬物溶解性の向上に大きな効果を持つことを示した。薬物溶解性に影響を及ぼす 2 つの操作因子としては、分散操作では分散媒への薬物の溶解性、分散回転数がレイアリング操作後の薬物形状及び分散状態に影響を与える。また、レイアリング操作では高分子濃度、被覆率が粒子表面の平滑度、薬物の露出性、レイアリング効率に影響を与えることを明らかにした。

3.4. 原薬製造における要因分析と製造条件の設定

3.4.1. 溶媒蒸気乾燥法による残留溶媒の除去

有機溶媒は医薬品の製造において不純物として扱われ、通常製造の最終段階の乾燥によって除去される。残留溶媒を基準内に収めるために、各種乾燥法(棚式、減圧、通風、加湿)から最適な乾燥方法を選択し、乾燥温度や乾燥時間などを制御している。しかし、これらの方法によっても容易に基準を達成できない場合がある。本研究では、残留溶媒除去の有効な手段の 1 つとして、溶媒蒸気乾燥を検討しその有用性を示すと共にスケールアップ因子を検討した。

(1)DCA-EtOAc 含有晶(約 1.6%)に対して、数種の有機溶媒を検討した。一次乾燥では、時間と共に

残留 EtOAc 量が減少し、逆に混合気相に使用した溶媒の結晶中の残留量が増加した。検討した溶媒の中ではメタノール(MeOH)による一次乾燥が最も早く、二次乾燥においても MeOH が最も抜けやすかった。EtOH 蒸気による一次乾燥において、蒸気濃度と N₂ 流量を一定にした場合、結晶加熱温度が高いほど、残留 EtOAc 量の減少が遅く、吸着 EtOH 量の増加が遅かった。結晶加熱温度を一定にした場合、EtOH 蒸気濃度が高いほど、または、通風量が多いほど、残留 EtOAc 量の減少が早く、吸着 EtOH 量の増加が早かった。(2)IMC-TBA 溶媒和結晶(約 7.7%)に対する EtOH 蒸気乾燥では、時間と共に残留 TBA 量が減少した。吸着 EtOH 量は、DCA-EtOAc 含有晶よりかなり少なく、一次乾燥の初期では増大するが、ある時間を過ぎると減少していった。そのため二次乾燥は必要なかった。また、結晶加熱温度および EtOH 蒸気濃度が高いほど残留 TBA の減少が早かった。FSM-DMF 溶媒和結晶(約 16.4%)に対する EtOH 蒸気乾燥でも結晶加熱温度が高いほど残留 TBA の減少が早かった。(3)粉末 X 線回折の結果、それぞれの結晶の乾燥前後は非晶質ではなかった。TG-DTA 測定結果より、DCA-EtOAc 含有晶、IMC-TBA 溶媒和結晶、FSM-DMF 溶媒和結晶からの残留溶媒の離脱温度は、それぞれ約 147℃, 80℃, 80℃であり、いずれも溶媒蒸気乾燥における結晶加熱温度より高かった。

以上の結果から、DCA-EtOAc 含有晶の溶媒蒸気乾燥では、溶媒蒸気が吸着し、残留 EtOAc と溶媒蒸気が置換する形で残留 EtOAc が離脱している挙動が支配的であった。そのため溶媒蒸気の吸着平衡の観点から乾燥気相中の溶媒蒸気濃度と結晶加熱温度を決定することが重要であった。IMC-TBA 溶媒和結晶、FSM-DMF 溶媒和結晶では、DCA-EtOAc 含有晶の場合と異なり、結晶加熱温度および溶媒蒸気濃度が高いほど乾燥速度が早く、これは、熱と溶媒蒸気で結晶を転移させて残留溶媒を離脱させている挙動が支配的であった。そのため転移の観点から結晶加熱温度および乾燥気相中の溶媒蒸気濃度を決定することが重要である。溶媒蒸気乾燥を利用するには、吸着溶媒が二次乾燥後に残留しないものを選択する必要がある。溶媒蒸気濃度を高くまたは通風量を多くすれば乾燥速度は早まるが、スケールアップに伴い溶媒消費量、N₂ 消費量が増大するため、通風後の気相を再利用する方法を開発する等の対策が必要であると考えられた。また、結晶に対して比較的溶解度の高い溶媒を吸着溶媒として使用するため、乾燥器粉体層内で溶媒が凝縮すると結晶が溶解し目的とする結晶形が得られない恐れがあるため、温度管理、溶媒発生量に配慮した装置設計、制御を行なう必要がある。効率的に溶媒を吸着させるために粉体層への均一な通風も必要である。

以上、適切な溶媒を選択し、通入する蒸気濃度や量および乾燥機の結晶加熱温度などを調整することによって溶媒蒸気乾燥法が可能であることを示した。溶媒蒸気乾燥のメカニズムが吸着的な場合と転移的な場合があるので、これを見極めた上で、本乾燥のスケールアップ因子である溶媒蒸気濃度、結晶加熱温度を決定することが重要である。また、粉体層への溶媒蒸気の均一な通風、適切な溶媒蒸気の濃度管理と粉体層内での溶媒を凝縮させないための乾燥装置系全体の温度管理が、装置的なスケールアップ要因として重要であると考えられた。

3.4.2. 包装材料添加剤の原薬に及ぼす影響と要因分析

原薬の包装形態は、一次包装にポリ袋、二次包装にファイバードラムなどの輸送包装にも適した設計がなされる。一方、種々の添加剤を含む包装材料が原薬品質に重大な影響を及ぼすケースや、同様の現象で錠剤変色に影響し、市場回収に至ったケースもあることから、科学的根拠に基づく包装設計を行うことが重要であり、これら包装材料の原薬品質に及ぼす影響に関する知見は、原薬のほか、製剤の包装設計においても重要である。本研究では、包装材料添加剤のうち酸化防止剤に焦点を絞り、原薬に及ぼす影響を検討し、その要因の解明を行った。

(1)酸化防止剤ジブチルヒドロキソトルエン(BHT)の原薬に及ぼす影響の検討。原薬 A / 酸化防止剤混合末を、60℃密栓および 75% RH 開放保存した結果、3種類の酸化防止剤のうち、BHT 添加のみ黄色に変化し、 ΔE 値がそれぞれ 5.00 および 11.60 を示した。原薬 A / BHT 混合末(BHT 添加系)は、温度(40℃, 60℃)および湿度(23~75% RH)の増加に伴い、 ΔE 値も増加傾向を示し、さらに照射でも変色した($\Delta E =$ 約 15)が、BHT 添加系(60℃密栓)の窒素置換品では変色を抑制した($\Delta E =$ 1.84)。また、60℃ 75%RH 開放下、原薬 A / BHT 混合比を変化させたところ、各単独より ΔE 値は大きくなった。一方、原薬 A 単独と BHT 添加系の総類縁物質質量に差はなく、吸熱ピークおよび IR スペクトルは、Initial 品と差はなかった。さらに、この変色は原薬 A 以外に他の数種類の原薬でも認められた。(2)BHT の昇華速度の検討と変色物質の特定。各温度において BHT は昇華性を示し、BHT 昇華速度と ΔE 値間で良い相関性($R^2=0.99$)が認められた。また、変色物質は、BHT 由来のキノン体の Rf 値(0.53 ~ 0.54)に一致した。(3)通常ポリ袋には BHT が添加されているが、添加によるポリ袋の機械

的・物理的特性を検討した。BHT 添加および未添加ポリ袋(40 °Cおよび 40 °C 75 %開放保存品)の機械的・物理的特性を測定した結果、同等であった。

以上の実験結果から包装材料の原薬へのリスク要因分析の評価を行った。包装材料要因のうち、添加剤である酸化防止剤の原薬に及ぼす影響として、3 種類の酸化防止剤のうち、BHT のみが温度、湿度および光の影響を受けにくい原薬Aを黄色に変化させた。また、BHT と原薬A以外の原薬についても同様の検討から他の数種類の原薬でも変色が認められ、この変色は原薬Aに特異的なものではなかった。最も変色した原薬Aについて、BHT の影響を検討したところ、この変色は温度、湿度依存性があり、光照射でも変色した。また、この変色には空気や原薬Aの触媒作用的な関与も示唆された。各温度における BHT 昇華速度と ΔE 値間の相関性から、BHT の昇華が変色原因と示唆され、加湿では蒸気対流により変色が強まると考えられた。一方、原薬Aの総類縁物質量、吸熱ピーク、IR スペクトルから、変色は原薬A自身の変化でないと推察された。変色したいずれの原薬においても、BHT 由来のキノン体の変色物質であると同定され、昇華した BHT が原薬に付着・吸着後、キノン体となり、変色したものと考えられた。

以上、本研究では、原薬の包装設計上、あまり公開されない包装材料添加剤、特に酸化防止剤 BHT の影響を検討した結果、温度、湿度、光に影響を受けにくい原薬でも、包装材料添加剤の影響により変色する危険性を明らかにした。このように、原薬の包装設計において、包装材料添加剤と原薬の関係について、注意深く検討することが必要であることを示すと共に、ここでの研究成果は、製剤や最終製品の包装設計においても注意されるべき重要な知見であると言える。

3.4.3. 原薬物性変化の原因となった晶析・乾燥工程における因子の特定

製剤品質に影響を与える重要因子のひとつに原薬物性が挙げられる。原薬物性は、製造条件や製造設備・規模に影響されやすく、製造毎に条件が変わる開発初期～中期では、原薬物性を正確に評価し制御することが大切である。開発中の化合物Aは、製造設備・規模の変更により、打錠用顆粒の流動性の著しい悪化を起こした。本研究では、本事例を対象に工程変更前後で変化した原薬物性の特定および、晶析・乾燥工程における原薬物性を変化させた因子を検討した。

要因分析の結果、問題となった流動性に影響を及ぼす原薬物性としては、粒子径、外形、表面状態、比表面積、結晶化度、嵩密度等が、また、原薬物性に影響を与える製造要因は、晶析工程の微量不純物、冷却条件、攪拌条件、および乾燥工程の乾燥設備、乾燥条件が挙げられた。これらの要因について原薬物性の評価および製造因子について検討したところ、①原薬物性において化合物Aは、晶析・乾燥工程変更前後の粉末X線回折パターン、DSCカーブが一致し、真密度、溶解速度も同じことから、結晶多形の関与は否定された。しかし、結晶形状、粒度分布、嵩密度、細孔分布に違いが見られた。②晶析工程の製造因子である微量不純物、冷却速度、溶媒-装置表面間の温度差、最終冷却温度、攪拌条件の5因子について、結晶形状に与える影響を検討したが、いずれも工程変更前と同様の結晶形状であった。③流動層乾燥後では晶析工程で得られた結晶形状を保持していたが、濾過乾燥後では微末化し粒度分布が変化すると同時に嵩密度が高くなった。濾過乾燥において結晶形状変化の原因として結晶と結晶の衝突、攪拌翼と結晶の衝突、攪拌翼による濾板への圧密の3因子を仮定し、モデル実験を行った。結晶と結晶の衝突実験では、粒度分布および嵩密度に変化がなかった。攪拌翼と結晶の衝突実験では、攪拌速度が速くさらに攪拌時間が長くなるほど微末化し粒度分布が変化した。攪拌翼による濾板への圧密実験では、粒度分布が変化し嵩密度も高くなっていた。

以上、化合物Aは晶析・乾燥工程の変更に伴い微末化し、嵩密度が高くなっていたことから、原薬の工程変更後に見られた打錠用顆粒の流動性悪化は、この原薬物性の違いに起因すると考えられた。しかし、結晶形状変化は結晶多形によるものでなく、晶析工程および乾燥工程における検討から、濾過乾燥のみで明らかに変化が見られ、装置特有の機構に原薬物性を変化させる因子が存在すると考えられた。濾過乾燥機は大型の攪拌翼で原薬を攪拌する構造であり、脱液工程と乾燥工程が1つの設備で行えるという利点があるが、濾過乾燥機の攪拌翼は、乾燥工程において結晶ケーキを崩し攪拌する設計になっている。本研究で検討した化合物Aでは、濾過乾燥機の攪拌翼による濾板への圧密により結晶形状変化を引き起こし、原薬物性に変化した可能性が示唆された。

以上、晶析・乾燥工程の変更により製剤化工程で製造障害が発生した化合物Aを事例とし、原薬物性を変化させる要因を検討した。原薬物性の変化原因は、乾燥設備の濾過乾燥機において攪拌翼による濾板への圧密であると考えられた。濾過乾燥機を医薬品原薬の乾燥設備として使用する場合、原薬物

性の変化に注意する必要があると考える。

3.4.4. 原薬結晶転移による懸濁液の粘度低下と粉体の濡れ性による原薬ロット間差の識別

顆粒剤の製造方法として原薬懸濁液を用いたレイヤリング法を用いているが、原薬ロットにより懸濁液の粘度が高くなるロット (High Viscosity Slurry 以下; HV) と粘度が低くなるロット (Low Viscosity Slurry 以下; LV) が認められた。そこで、実生産では、加熱/溶解/再結晶した低粘度懸濁液 (Re-Crystallized Slurry 以下; RC) を用いている。本研究ではこの粘度のばらつきと再結晶による原薬ロット間差の要因の解明および懸濁液粘度低下機構を検討した。

(1) 懸濁液は非ニュートン流体であり回転粘度計による粘度評価は不適切であった。テクスチャーアナライザーにより粘度 (漏れ出し荷重) の測定を行った結果、LV は 7.4 ~ 28.3 g, HV は 38.1 ~ 188.4g また RC は 7.9 ~ 13.6g を示し、懸濁液の適切な粘度評価が可能になった。(2) 粘度が異なる懸濁液の上清の粘度、薬物濃度および pH にロット間差は観察されなかった。懸濁液中の原薬結晶粒子径に差が見られたが粘度との相関は見られず、結晶粒子径を変えても粘度への影響はなかった。しかし、懸濁液中の固形物の XRPD を行った結果、水和物の代表的な回折ピークである 2θ 約 3.5° におけるピークの回折強度は LV 原薬の 23 万に対し、HL 原薬では 4 万であった。また、RC の 2θ 約 3.5° におけるピークの回折強度は LV 原薬で 56 万、HV 原薬で 43 万を示した。このことから、LV 原薬は水に懸濁するだけで無水物から水和物に部分的に結晶転移するのに対し、HV 原薬は無水物のままであることが確認された。また、再結晶工程により懸濁液中のほとんどの固形物が水和物に転移していることが認められた。IR, DSC, および懸濁液の X 線回折の測定結果も水和物への結晶転移を支持していた。(3) 粘度のロット間差と相関する原薬物性を把握するため、粒度分布、嵩密度、溶解度、純度、溶解速度、水和物の残留、比表面積および結晶の表面状態を測定した結果、LV 原薬群と HV 原薬群に差は見られなかった。また、結晶化度に差が見られたものの、両原薬群の差を決定づけるものと言えなかった。結晶表面状態の SEM 観察では、表面状態の粗さにロット間差が見られたが、粘度との相関はなかった。一方、再結晶後の水和物の表面は、非常に滑らかになっていることが確認された。懸濁液調製時には、水に大量の粉体を混和することから、粉体の濡れ性 (浸透濡れの仕事 以下; Wi) に着目し、毛管法を用いて原薬各ロットの Wi を測定した結果、HV 原薬群では Wi : 5.0 ~ 28.6 であったが、LV 原薬群では Wi : 0.1 ~ 0.2 であった。また、Wi 値と粘度との相関係数は、 $R^2=0.79$ であった。

以上の結果から、懸濁液の粘度は、再結晶工程により結晶形が無水物から水和物へ転移することにより低下することが示唆された。また、再結晶前の原薬懸濁液粘度のロット間差は、原薬の水和物への転移の度合いにより生じていると考えられた。懸濁液の粘度は、液体部分の粘度、固体表面と液体の付着性および固形物同士の摩擦/相互作用により決定されると考えられた。再結晶前後の懸濁液上清の粘度に変化がないこと、水和物への水の付着性 (濡れ性) は無水物より大きくなっていることおよび懸濁液中の固形物量が多いことから、水和物への結晶転移により懸濁液粘度が低下するのは、結晶の表面状態が無水物に比べて水和物の方が滑らかなため、固形物同士の摩擦力が低くなったことによるものと考えられた。また、濁液粘度のロット間差を決定付ける原薬の物性として濡れ性が相関することを見出した。濡れ性は固体表面と液体の付着性をあらわす数値であり、少なくとも粉体の粒子径、表面の粗さおよび比表面積に影響を受けることが認められている。本原薬では、懸濁液粘度と濡れ性に影響する各単独要因との相関性は認められなかったが、各要因が複合した結果である濡れ性との相関が認められた。

以上、本原薬の懸濁液粘度のロット間差が水和物への転移により生じていること、および製剤製造に導入した再結晶工程により懸濁液粘度が低下/安定化する機構を明らかにした。また、原薬のロット間差を表わす物性として濡れ性の違いを見出した。本研究から、濡れ性の評価を用いて懸濁液の液調前に再結晶工程を行わずに原薬の懸濁液調製に適しているロットを選択することが可能となった。

3.5. 原薬の構造設備と洗浄性評価

3.5.1. 還流洗浄における洗浄性決定因子の特定と洗浄方法の設定

原薬の品質を恒常的に維持するためには、原薬製造設備の洗浄方法を適切に設定することが必要である。洗浄方法の設定に関しては、設備洗浄に関わる様々な要因について検討しなければならないが、個々の要因については製造する原薬に大きく依存するため、これまで詳細な報告はなされていない。本研究では、反応装置を還流洗浄する際の要因分析から、装置内温度分布と洗浄効果の関係に着目し、

反応釜装置のモデルとしてガラス装置を用い可視化して、還流洗浄における洗浄効果に影響を与える重要因子の特定と効果的な還流洗浄方法を検討した。

実験結果より、(1)天盤及び Vapor 配管は加熱温度に依らず一定でかつ洗浄溶媒の沸点以下であったのに対し、反応器壁面の温度は加熱部に近いほど沸点以上の高温であった。また加熱温度に依存して、高温範囲は増加した。(2)大部分の洗浄対象は約 5 分で洗浄されたのに対し、30 分後においても洗浄溶媒液面より上方の反応器加熱部壁面に未洗浄帯が存在した。この未洗浄帯は温度分布と同様に溶媒加熱温度に依存して増加したが、コンデンサー出口近傍に存在した未洗浄部は逆に減少した。また、還流後の冷却速度が遅い方が、反応器壁面の未洗浄帯が良好に洗浄された。一方、コンデンサー後方の還流洗浄が困難であることを確認した。(3)50L ステンレス製反応装置の還流洗浄を 30 分実施した結果、(2)と同様、加熱壁面付近に汚染物を確認した。次に、冷却速度を変えて冷却したところ、汚染物の目視確認はできなかったものの、壁面をスワブ定量した結果、徐冷した場合は壁面に汚染物が存在していなかったのに対し、急冷した場合は、壁面に汚染物を検出した。

以上、本研究では反応釜装置のモデルとしてガラス装置を用い、還流洗浄の洗浄性決定因子について可視化検討する手法を示した。還流洗浄時の温度分布測定及び洗浄性評価の結果、還流洗浄においては2つの重要因子が存在した。1)溶媒加熱温度：溶媒還流時は、加熱温度の上昇に伴い熱源近傍の壁面温度が洗浄溶媒の沸点以上となり、そこでの溶媒凝縮量が減少するため、未洗浄帯が形成された。反面、コンデンサーにおいては加熱温度上昇に伴いコンデンサー全体への溶媒凝縮が可能となり、その洗浄範囲が広がることから、溶媒加熱温度が洗浄性に影響を与える重要因子であると考えられた。2)冷却速度：一方、冷却時には、未洗浄帯の壁面温度が溶媒沸点以下となり、溶媒が凝縮するため未洗浄帯が洗浄されると考えられた。さらに徐冷した方がその洗浄効果は高く、壁面温度を溶媒沸点以下に冷却し、かつ洗浄溶媒蒸気の滞留時間を長く保つことが重要であると考えられることから、冷却速度は第2の重要因子であると言える。これら2つの因子は還流洗浄の操作パラメーター設定において特に考慮すべきものであるが、本実験で示されたように、コンデンサー後方など、還流洗浄では洗浄困難な部位が存在することも明らかになった。これらの部位の洗浄については満液洗浄もしくはシャワー洗浄等を考慮する必要があると考える。以上、本研究では、反応釜の洗浄方法としての還流洗浄に関して、装置内温度分布と洗浄効果の検討から、溶媒加熱温度、および冷却速度が重要因子であること、また、高温加熱により反応釜細部への溶媒凝縮を行った後、蒸気滞留時間を長くするよう徐冷することで、さらに反応釜を効果的に洗浄出来ることを示した。

3.5.2. シミュレーションによる反応釜の還流洗浄の洗浄性予測と洗浄法及び設備設計における留意点

製造設備の適切な洗浄は原薬の品質確保のために必須である。原薬製造設備の主要機器の一つ、反応釜の洗浄では還流洗浄が一般的に行われているが、適切な洗浄のための要因・操作手順について不明な点が多い。そこで本研究では、反応釜内の温度分布と洗浄液凝縮量分布をシミュレーションにより求め洗浄性を予測する手法を提案し、この手法により還流洗浄時の反応釜の洗浄困難な部位の予測と設定・操作条件による洗浄性への影響を検討した。

(1)温度分布の実験結果とシミュレーションの誤差は最大で 5℃であり、オイルバス昇温時の傾向もほぼ一致した。洗浄性予測では、シミュレーションでも可視化実験と同様オイルバス接触面とその上部に非洗浄帯が確認され、非洗浄帯幅はオイルバス 80℃で実験 20mm に対しシミュレーション 26mm、110℃で実験値 25mm に対し 37mm となった。(2)ジャケット温度上昇に伴い非凝縮部は釜側壁の上方へ拡大することが予測された。ジャケット 100℃と 120℃では溶媒蒸気発生量が増加するため同じ箇所における凝縮液量は増加したが、ジャケット 120℃と 140℃では顕著な凝縮液量の増加は確認されなかった。(3)ジャケット 133℃に比べジャケット 100℃では非凝縮部は大きく縮小したが、ジャケット面及びその直上には非凝縮部が存在した。熱媒停止後にジャケット面を空冷した時は 300秒以上ジャケット面での溶媒蒸気の凝縮が確認されたが、水冷では冷却開始後直ちに系外から 20m/s 以上の流速での空気の流入が見られ、冷却開始後 10 秒で反応釜内流入空気濃度は約 20%となり、反応釜内温度は約 50℃まで低下することが予測された。

以上の結果から、①内壁温度が、洗浄溶媒の沸点以下であれば凝縮が生じ洗浄効果があるとの仮定に基づく本シミュレーションは温度分布及び非洗浄帯の実験結果と同様の傾向を示し、反応釜の洗浄性検討手法として有効と考えられた。本シミュレーションでは、実際より非洗浄帯を広く予測する傾向があったが、これは凝縮液の流下及び攪拌による液面上昇の影響を考慮できなかったためであり、本シミュレーションによる洗浄性予測の限界と考えられた。②ジャケットをある一定温度以上にする

と壁面での凝縮量は増えず系外へ排出される溶媒蒸気量が増すだけと考えられた。これは壁面での凝縮は外部への放熱量により決まるためであり、ジャケット温度を上げすぎるとは反応釜の洗浄に関しては非効率的と考えられた。③ジャケット温度によらず、ジャケット接触面及びその直上では非洗浄帯が予測された。この非洗浄帯は熱媒停止後ジャケット面を冷却することで洗浄可能と考えられた。しかし、水冷時は急激に釜内部の温度が低下し壁面以外の空間においても凝縮が生じ凝縮液が壁面に接することなく液面に落下すると予測され、空冷に比べ壁面での凝縮液の総量が低下し洗浄性が低下すると考えられた。この場合冷却開始直後に急激な空気の流入が生じるためコンデンサー未洗浄部の汚れや外部から他の汚染源を同伴する危険性も予測された。④設備設計における留意点として、反応釜の還流洗浄後にジャケットを冷却する事に洗浄効果が期待されるが、洗浄溶媒凝縮に伴い外部から汚染源を同伴しないよう設計に反映(窒素による圧力制御等)が必要と考えられた。

以上、シミュレーションを用いた温度分布予測は、反応釜の還流洗浄における洗浄性予測手法として有効である可能性を示した。また、ジャケットとの接触壁面及びその上部は通常の還流洗浄では洗浄困難であるが、還流後のジャケット面冷却が洗浄に効果があることを示した。しかし冷却速度を大きくすると、洗浄効果が落ちるとともに減圧による外部から汚染源を同伴する危険性を予測した。

3.5.3. 原薬製造設備における移送配管内の残液に影響する要素の特定と残液量の予測

原薬製造設備において、液を移送した直後にどの程度の液が配管内に残留しているかを把握することは、不純物コントロール上、必要不可欠である。しかし、これまで配管内の残液量、傾斜配管の効果についての定量的データは見当たらない。本研究では、移送配管内の残液量を測定し、残液に影響する要因を考察し、残液量の定量的予測及び残液を減らすための装置構成及び操作方法について検討した。

(1)接触角の測定：残液は液と配管材質との物理化学的な相互作用によって生じ、界面張力(液及び配管)と表面構造(粗度、汚れ)の関係を示す接触角は残液量を表す重要な指標になると考えられる。そこで接触角に及ぼす平板材質・仕上げの影響を検討した。液として水、平板として(a) SUS・バフ、(b) SUS・EP、(c) ガラスを用いた場合、精密洗浄した場合は(a) 96.9°、(b) 37.0°、(c) 18.9°、通常洗浄の場合は、(a) 98.6°、(b) 86.5°、(c) 71.8°であった。この結果から材質、表面仕上げの影響は、表面の汚れ残留状況に強く依存し、微小な汚れにより平板材質・仕上げの影響は出にくかった。接触角に及ぼす液特性(表面張力等)の影響は、水：メタノール = 98.6° : 22.9° (平板：SUS バフ研磨、通常洗浄)となり、強い影響を受けた。(2)水平配管内残液量の測定：残液量に及ぼす配管材質・仕上げの影響では、GL配管 40A(39mm) = 45g/m、SUS酸洗配管 1.5S(35.7mm) = 53g/m、バフ配管 1.5S = 58g/m、EP配管 1.5S = 46g/m(液はいずれも水)と差が小さく、配管材質・仕上げの影響は小さかった。残液量に及ぼす液特性の影響は、上述の1.5SのSUS配管3種類に対して液をIPAに変えた場合、酸洗 = 17g/m、バフ = 16g/m、EP = 17g/mと大きく減少し、残液量は液特性に大きく依存した。また配管内の残液高さを測定した結果、水の場合は配管材質・仕上げ及び配管サイズが異なっても約3.0mm程度だったが、液をIPAに変えると液高さは一様に約2.0mm程度に低下し、残液高さも液特性に大きく影響された。また、小口径の10φ以下のガラス管では、水の場合水平状態で全く液が抜けない状態が観察できた。(3)傾斜配管及び配管継ぎ手の残液量は、傾斜配管では傾斜の効果は十分にあり、角度を付けるほど残液量は減るが、1/50以上では効果は小さかった。接続配管の継ぎ手に関しては、水平配管では継ぎ手があることによる残液量の増加は測定誤差程度であるが、傾斜した場合は継ぎ手の手前に液が留まり、明らかに残液量が増加した。

水平配管内残液量は材質・仕上げの影響を受けないことから、実験に用いた配管内部の表面状況は通常洗浄時に近いと考えられ、実際の装置でも材質・表面仕上げによる残液量の違いはほとんどないと考えられた。一方、接触角と水平配管内残液量の関係は、接触角が大きくなるにしたがって残液量が増加する傾向にあった。傾斜角度と継ぎ手の影響に関しては、傾斜配管は効果があるが、傾斜角度を大きくするよりも、継ぎ手数を減らす方が残液量軽減には有効であることが分かった。一方、小口径の配管では傾斜角度の効果が殆どなく、ブローなどで残液を減少させる必要がある。以上の結果より、配管内残液量には継ぎ手の数、傾斜の角度と言った施工面の影響が大きいことから、残液量を減らす洗浄性向上の配管設計への考慮が重要であると考えられた。

以上、移送設備内の残液量に影響する要素に着目し、接触角及び実際の配管内の残液量を測定することにより残液形成のメカニズムを明らかにした。実際の配管表面は材質や表面粗度の影響はほとんどなく、残液量は液特性に大きく依存していた。接触角と残液量には相関性があり、接触角のデータ

から残液量をだまかに推定することができる。今回の検討から、残液を減らすための装置構成及び操作方法など移送設備を考える上での有用な知見を得ることが出来た。

3.6. 原薬の分析法設定と分析法バリデーション

3.6.1. 近赤外(NIR)分光法を用いる分析法のバリデーション

近赤外(Near Infrared, 以下 NIR)分光法は、前処理が不要で迅速かつ非破壊で分析を行うことが出来ることから、確認試験や定量試験に適用可能な新しい分析法として注目されている。本研究では、培養ブロス濾過液中の原薬の NIR 分析をモデルケースとして取り上げ、バリデーションの進め方について、各段階における目的やデータの取扱い方を事例に基づいて検証し、NIR 分析法のバリデーションを検討した。

本実験系で用いたサンプルのスペクトルデータは、分析試料中の目的成分の化学構造に関連した吸収を示す特異性があった。そこで、検量線式用サンプルの二次微分 NIR スペクトルにおいて、原薬量と高い相関性を示す波長領域を選択して PLS (Partial Least Squares) 回帰分析を行った。内部クロスバリデーションとして、PLS ファクター数を 3 としたとき、PRESS (Prediction Residual Sum of Squares) が最小となり、本実験系における最適な検量線式を与えることがわかった。このとき、PLS 検量線式を用いた NIR 予測値とバリデーション用サンプルのラボ値との相関係数は 0.994 となった。また、併行精度については、参照の分析法である HPLC 法と NIR 法の対データの t 検定を行ったところ、NIR 法と HPLC 法は同じ測定結果を与え、F 検定より NIR 法の方がより精度が高い結果を得た。室内再現精度については、測定日と分析者を変動因子として NIR 法と HPLC 法から得られた値の相関関係の t 検定より、系統的誤差は無く、同じ結果を与えると結論できた。以上、本実験系で用いた培養由来の原薬のように主薬以外に大量のマトリックス成分を含んだサンプルにおいても NIR 法は有効であることを示すことが出来た。しかし、ここで重要なことは、回帰分析用に選択する波長領域は、成分の化学構造由来の吸収波長であることを説明可能な波長領域である必要がある。定量分析においては、生スペクトルのままでは、粒子径やサンプルの圧縮状態などの物理的因子がベースラインのオフセットに影響を及ぼすことから、スペクトルの微分的処理により物理的影響を抑えて化学的情報を選択的に取得する必要がある。PLS 回帰分析においては、ファクターの数が多ければ、スペクトルの情報が過剰に取り込まれて、別の新しいサンプルに対して誤差が大きい予測値を与え、また、少なければ、サンプルのデータ情報が少なく、検量線式の相関性が悪くなることから、最適なファクター数を求めることが重要である。今回の事例では、統計解析の結果から、NIR 法は HPLC 法より精度の高い分析値を与えるため、HPLC 法の代替が可能であると考えられる。しかし、頑健性を持たせるためには、日常分析で発生する幅広い変動要因を含んだサンプルデータを取り込んだ検量線式を作成、使用する必要がある。検量線式作成時に取り込まれる変動要因から外れた種々の変更(工程、構成成分、購入先、グレードなど)があった場合、再バリデーションが必要であることに留意する必要がある。

以上、本研究では新しい分析法としての NIR 分析法に対する分析法バリデーションのアプローチ法を培養ブロス濾過液中の原薬の定量測定を例に示すと共に NIR 分析法の留意事項を考察した。

3.6.2. マイクロバランス法による原薬吸脱湿性把握と含量測定

医薬品原薬の品質確保には、的確な物性評価が必要である。また製法変更等による原薬物性変化を迅速に把握することは、原薬規格試験法の妥当性確保の為に重要である。ここではマイクロバランスによる吸脱湿性評価法(以下マイクロバランス法)に着目し、物性把握事例と適切な含量測定法の設定を検討した。対象とした原薬の含量測定では、通常規格値として 98.0 ~ 102.0 % を管理可能な精度とする高い含量試験法の設定が求められている。試験法最適化には、含量値に影響を及ぼす原薬物性である吸脱湿性を正確に把握することが重要となる。本研究では、種々原薬の測定、従来の塩飽和溶液法との比較、含量定量疑似モデルへの活用、原薬保存条件最適化への応用を検討し、含量試験法設定の為に有効な物性把握手法としてマイクロバランス法の活用を検討した。

(1) 種々原薬の吸脱湿性測定：マイクロバランス法による吸脱湿データは、原薬物性(結晶多形、水和量、塩形態)に応じて異なり、吸湿と脱湿の挙動が異なる原薬を含量測定法の対象物質とした。(2) 含量試験法の最適化、①塩飽和溶液法とマイクロバランス法の比較：塩飽和溶液法で得られる吸脱湿平衡時(通常 14 日保存)の 33 % RH ~ 64 % RH での重量変化幅は 2 % であった。一方マイクロバランス法では 30 % RH ~ 60 % RH での重量変化幅は 8 % であり、吸湿と脱湿が異なるヒステリシスを示した。②含量定量疑似モデルと HPLC 実測値との比較：マイクロバランス法疑似モデルでは、11 % RH

で110分、75%RHで60分、93%RHでは40分後に含量値が目標精度範囲($3\sigma \leq 1.5$)から逸脱した。しかし33%RH、52%RHでは含量値変動が無くなる時間でも逸脱しなかった。またHPLC実測実験による含量値も、75%RHで40分、93%RHでは30分後に目標精度範囲から逸脱した。しかし33%RH、52%RHでは逸脱しなかった。③原薬保存環境変化による吸脱湿挙動の比較：マイクロバランス法で吸湿原薬(30%RH→65%RH, 70%RH, 95%RH)の脱湿挙動(→30%RH)は、65%RHまで吸湿した原薬は吸湿同様の脱湿曲線を示したが、70%RH, 95%RHまで吸湿した原薬の脱湿プロファイルは吸湿平衡時と異なった。一方脱湿原薬(60%RH→25%RH, 15%RH, 5%RH)の吸湿挙動(→60%RH)は、25%RH脱湿原薬の脱湿同様の吸湿曲線を示したが、15%RH, 5%RH脱湿原薬の吸湿プロファイルは脱湿平衡時と異なった。④保存環境規定後のHPLC分析による含量測定の精度確認：25%RH～65%RHで保存した原薬を30%RHで含量測定した結果、精度(σ)は0.29となり、再現性のある試験法であることが確認できた。

以上、マイクロバランス法は原薬物性(結晶多形、水和量による擬似多形、塩形態)の比較が可能であると共に、試験法設定時に留意すべき吸脱湿性を有するかを確認できる。また従来の塩飽和溶液法では2週間の測定でも吸脱湿平衡時の挙動把握に限られるが、マイクロバランス法では、短時間で任意の相対湿度における重量変化幅を把握可能であった。さらに実秤量操作に近い擬似モデルをマイクロバランス内で構築することで、短時間での含量値変化を確認でき、HPLC実測実験からもこの擬似モデルが妥当であると考えられた。また、吸湿挙動と脱湿挙動が同様であり、かつ重量変化幅が小さい相対湿度範囲をマイクロバランス法で確認することにより、その範囲(25%RH～65%RH)を原薬保存条件とすることで含量測定値の変動を軽減でき、吸脱湿挙動の把握を保存条件に反映し、含量試験法に含めることで試験法精度を改良できる。以上、マイクロバランス法での原薬吸脱湿性把握及び含量測定法の改良した事例を示した。マイクロバランスによる湿度に依存した重量変化測定は、従来法よりも詳細な情報が迅速に取得できることから、適確な試験法が必要である初期物性評価法として有用であると考えられる。

3.6.3. 原薬の分析方法設定プログラムと品質管理における同等性確保

原薬の実生産開始、その後の品質管理、或いは製造施設、原料、製造方法等を変更する場合において、原薬の同等性を評価し維持する為には、適切な分析方法と規格が設定され、開発初期から情報が蓄積されていることが必要である。ここでは、実生産の品質保証を行う立場から、原薬の分析方法及び規格設定について明らかにすることを目的とした。

ここでは、原薬の分析方法と規格設定プログラムの構成として、物理的特性、物理化学的特性、微生物学的特性についてまとめた。(1)物理的特性として、粒子径分布は、ふるい分け法、レーザー回折粒子径分布測定法などにより測定する。粒子径分布は、高用量の錠剤及びカプセル製剤では90% < 150 μ m、低用量では90% < 20 μ mに、下限値は80% > 2 μ mなどが考えられる。粒子の比表面積は、気体吸着法(B.E.T.、0.5～5 m²/g)、或いは透過法(Blaine式装置、0.2～2 m²/g)などにより測定する。(2)物理化学的特性として、分析方法設定の準備として、原薬の本質的な安定性及び溶解性等を評価し、強制分解試験は、温度、pH、酸化(過酸化水素/金属イオン触媒/酸素)、光等を因子として、所定の条件において分解することにより行う。ストレス試験は、温度、湿度、酸素、光等を因子とし、所定の条件下でストレスをかけることにより行う。溶解性/溶解度を測定する。これらを参考としながら、定量、類縁物質、分解物等の分析方法を開発し規格を設定する。各々のバリデーションプロトコールに基づき特異性、直線性等の検証を行う。(3)微生物学的特性として、予め、溶解性、及び*Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*等への抗菌力を試験する。生菌数試験方法の設定にあたり、水に溶解する試料の場合は、メンブランフィルター法、又、溶解性が低く、けん濁する試料の場合は、カンテン平板混釈法を採用する。なお、試料が疎水性物質又は膨潤性物質の場合は液体培地段階希釈法を用いる。特定菌試験の設定にあたっては、水に溶解する試料の場合は、抗菌力の有無に関わらずメンブランフィルター法を採用する。また、溶解性が低く、けん濁する試料及び試料が疎水性物質又は膨潤性物質で、且つ、抗菌力がない場合は、塗抹法を用い、抗菌力がある場合は、試験法を設定しないが、生菌数試験の結果、微生物の発育が認められた場合は、微生物の同定を行う。

以上、原薬の特性に関する情報が開発初期より蓄積され、適切に伝達されれば、実生産における製造管理及び品質管理、また製造移管を行う場合にも極めて有用である。薬効成分の総量は一定に管理され同等と言えるが、各成分の定量値は変動している場合もあり、分析方法と規格設定、また、その

評価においては、目的に沿った選択が必要である。原薬の微粉化による粒子径分布コントロールは溶出率を増加させる有効な方法であり多用されるが、微粉化による物理特性の変化が製剤工程へ与える影響も考慮する必要がある。いずれにせよ、原薬の同等性を評価し維持する為には、開発初期より情報が蓄積され、適切な分析方法と規格が設定できる総合的プログラムが必要である。

4. まとめ

本研究では、これまでバリデーションを考える上で取り上げられて来なかった重要課題を取り上げ、製造プロセスを開発過程でどのようなデータを取り、どのようなデータに基づいてプロセスを構築し、プロセスバリデーションに繋げ科学的品質保証を達成するかについて研究を行った。また、本研究の特色として、科学的な医薬品の製造品質の追求に加えて、製造現場で役に立つ実践的な科学研究を目指している。したがって、開発過程での製造プロセスの構築に関する研究・実験に加えて、製造現場でのデータの収集も重視し研究を推進した。

本研究では、医薬品製造におけるプロセスバリデーションと科学的品質保証に関する研究として、本年度は、原薬製造におけるプロセスバリデーションとして、1) 医薬品の開発における原薬特性の把握と製剤化に適した原薬の選択として、結晶多形の評価とその開発に関する影響および製剤化に適した結晶の粒子径の決定、2) 原薬製造における不純物のコントロールとして、固定層吸着カラム精製における変動因子の評価法と品質保証、開発初期における「不純物コントロール」に焦点を当てた原薬製造プロセスの設定、安全性試験用原薬の目標品質の設定とその後の不純物規格の設定、開発初期に於ける「不純物の制御」に焦点を当てた原薬製造プロセスの設定、不純物の観点からの反応工程における実生産レベルでの要因分析について、3) 原薬の開発初期における原薬特性の把握と物性制御として、結晶多形または擬似結晶多形のスクリーニング法の検討、原薬粒子径制御に及ぼす晶析操作因子の設定と種晶上の微細粒子の影響、溶解性改善を目的とした難水溶性原薬へのレイアリング操作因子の薬物溶解性への影響について、4) 原薬製造における要因分析と製造条件の設定として、溶媒蒸気乾燥法による残留溶媒の除去、包装材料添加剤の原薬に及ぼす影響と要因分析、原薬物性変化の原因となった晶析・乾燥工程における因子の特定、原薬結晶転移による懸濁液の粘度低下と粉体の濡れ性による原薬ロット間差の識別について、5) 原薬の構造設備と洗浄性評価として、還流洗浄における洗浄性決定因子の特定と洗浄方法の設定、シュミレーションによる反応釜の還流洗浄の洗浄性予測と洗浄方法及び設備設計における留意点、原薬構造設備における移送配管内の残液に影響する要素の特定と残液量の予測について、5) 原薬の分析法設定と分析法バリデーションとして、近赤外(NIR)分光法を用いる分析法のバリデーション、マイクロバランス法による原薬吸脱湿性把握と含量測定、原薬の分析方法設定プログラムと品質管理における同等性確保などについて、開発過程を含めて、医薬品の製造プロセスをどのように構築して、プロセスバリデーションに繋げて科学的品質保証の達成するかについて研究を行った。

以上、本研究では、多くの共同研究者(18社、85名)の参加を得、共通テーマの設定による共同研究の推進に加え、研究班会議での活発な研究討論を通じ、多くの有用な研究成果を上げることが出来た。医薬品の製造プロセスのバリデーションに関する研究は、医薬品の品質、有効性、安全性に直結し、国民の健康を科学的に支える重要な研究である。本研究の社会的な意義と重要性を考えながら、HS研究の目的の一つである官民共同研究の利点を十分に発揮し、今後とも社会に役立つ研究にすべく努力を続けていきたい。

5. 研究発表

- 1) 檜山行雄, 西畑利明, 小山靖人, 森川 馨, 只木晋一. 厚生労働科学研究(H14-医薬-04) 医薬品の品質管理システムのあり方. 日本薬学会第123年会, (2003)
- 2) 小野道由, 清水佳織, 相良敏夫, 渡辺恵市郎, 小島一也, 山内仁史, 森川 馨. 無菌操作アイソレータのマウスホールにおける気流挙動の評価と設計への適用. 日本薬学会第123年会, (2003)
- 3) 夏山 晋, 長門琢也, 高嶋武志, 森川 馨. CFD(Computational Fluid Dynamics)によるクリーンブース内気流解析と微粒子滞留現象に関する研究. 日本薬学会第123年会, (2003)
- 4) 片山博仁, 和田 力, 小川昌幸, 小山靖人, 徳永雄二, 檜山行雄, 森川 馨. 無菌室換気回数とグレードBゾーン気流滞留域の清浄度回復能. 日本薬学会第123年会, (2003)
- 5) 小山靖人, 片山博仁, 徳永雄二, 檜山行雄, 森川 馨. 無菌室の三次元気流測定結果に基づく環境ワ

ーラストスポット推定.日本薬学会第123年会,(2003)

6)池田かおり, 柏木英二, 鴻池敏郎, 森川 馨. 無菌製剤の直接容器設計:適切なゴム栓選定のための品質評価法に関する研究.日本薬学会第123年会,(2003)

7)鈴木倫典, 菊田弘和, 小林一三, 神谷明良, 播磨武, 檜山行雄, 森川 馨. 熱負荷によるガラスバイアルのフレークス発生に関する検討. 日本薬学会第123年会,(2003)

8)小内克巳, 野村晃子, 山口武宏, 加藤晃良, 大脇孝行, 岩本 清, 森川 馨. ガラス転移点やコラプス温度を活用した凍結乾燥条件の最適化とスケールアップ. 日本薬学会第123年会,(2003)

9)竹内雅子, 石川茂行, 伊藤千鶴子, 斎藤 泉, 堀口和巳, 三川正明, 田崎武信, 森川 馨. プートストラップ法の品質管理データへの適用における有用性と問題点.日本薬学会第123年会,(2003)

10)出口 裕, 船塚政男, 園田雅樹, 山田 博, 西田孝司, 河嶋洋一, 檜山行雄, 森川 馨. スクリューキャップ点眼容器の完全性評価に関する研究.日本薬学会第123年会,(2003)

11)上野誠二, 藤本一郎, 酒井康行, 森川 馨. アイソレータ使用グローブのピンホール試験検出限界とピンホールのアイソレータ内部に及ぼす影響に関する研究.日本薬学会第123年会,(2003)

12)石川茂行, 伊藤千鶴子, 堀口和巳, 三川正明, 斎藤 泉, 竹内雅子, 田崎武信, 森川 馨. 医薬品製造管理への管理図法の適用に対する考察.日本薬学会第123年会,(2003)

13)園田智之, 成澤真治, 林 公明, 大澤 孝, 沼波憲一, 森川 馨. 懸濁注射剤の物性評価と品質に及ぼす原料の影響.日本薬学会第123年会,(2003)

なお、本研究で行ったバリデーション実施法などの研究成果の詳細は講談社サイエンティフィックより書籍として刊行することになっている(平成15年予定)。

6. 知的所有権の取得状況

- | | |
|-----------|----|
| 1) 特許取得 | なし |
| 2) 実用新案登録 | なし |
| 3) その他 | なし |

7. 協力研究者

本研究は分担研究者に加え、以下の方々のご協力を得て実施したものである。

国立医薬品食品衛生研究所：檜山行雄

エーザイ(株)：瀧川悌二・齋藤弘幸

グラクソ・スミスクライン(株)：杉沢圭一・佐護毅・金子敬

三共(株)：森本潤・池田正弘

参天製薬(株)：宮城章吾・伴正和・池井辰夫

塩野義製薬(株)：増井義之・中村晃敏・樺木幹雄・尾張琢也・芥子直義・中西勇夫・小池晴夫

武田薬品工業(株)：浦山真一

田辺製薬(株)：沼波憲一・池田一史・泉本真一・福井栄司

第一製薬(株)：金澤あずさ・犬飼和良

中外製薬(株)：田野倉武己・小山嘉一朗・田村邦雄

千代田化工建設(株)：町田進・前川宗則・平田淳・中尾良・栗原令

帝国臓器製薬(株)：竹川恵弘・白岩雅文

日揮(株)：石川聡・原田恒樹・河野剛

大正製薬(株)：太田孝明・福井浩希・鈴木雅寿・後藤健太郎

ノバルティスファーマ(株)：中村徹

(株)パウレック：夏山晋・長門琢也・加納良幸

ファイザー製薬(株)：本田昌徳・森田広正・日高由雄 Broad, Neville, Maris, Simon

ファルマシア(株)：高橋宏次・Michael Hawley・Gregory E Amidon・Jeffery E Price・Edward L Ciolkowski
・Alice C Martino・Sy-Juen Wu

藤沢薬品工業(株)：石橋信康・及川栄輝・向井浩二・池和夫・下条芳敬・百永眞士・川上良一