

[第3回学術大会シンポジウム「試験製剤から市販製剤へ:スケールアップの現状と課題」要旨]

ジェネリック医薬品のスケールアップ 「現状と課題」

Generic Drug Product Development:Scale-up — Current Status and Issues

岩佐 昭仁 AKIHITO IWASA

大洋薬品工業株式会社

Summary : During the manufacturing process of oral solid formulations, changes in batch size and/or operating parameters can affect the quality of the finished product. We hereby report our experiences of scale-up on the,

1. delay in disintegration time of granules produced by the agitation granulation method, and
2. verification of the mixing uniformity of tablets produced by the direct compression method as well as our approach to resolve presented issues.

Key words : generic drugs, scale up, Solid formulation, quality

要旨 : 固形製剤の製造においては、スケールアップや製造パラメーターの変更により、製剤品質が変化するリスクがあるが、大洋薬品工業株式会社で実際に経験したスケールアップ及びバリデーションにおける問題発生事例とその対応方法について、下記2つの事例を紹介する。

- ① 攪拌造粒製剤のスケールアップに伴う崩壊遅延
- ② 直打製剤における混合均一性の検証

キーワード : ジェネリック医薬品, スケールアップ, 固形製剤, 品質

1. はじめに

大洋薬品工業株式会社（以下大洋）は、近年毎年数十品目の承認を取得しており、国内ではトップクラスの医療用医薬品承認品目数を有している。大洋の高山工場では、固形剤製造施設として、敷地内に一般製剤製造エリアを4箇所、抗生物質及び高薬理活性製剤専用施設をそれぞれ1箇所ずつ配置し、受託品も合わせ400品目以上の固形製剤を生産している。

固形製剤の場合、スケールアップや製造パラメーターの変更により、製剤品質が変化することが時々ある。大洋ではそれらに対応するため、段階的にス

ケールアップを行えるよう、各スケールに応じた製造機械を取り揃えている（Table 1）。また、多種多様な医薬品を製造する中で培ったノウハウを生かし、安定した品質の医薬品を製造出来るよう日々努力している。

今回は、大洋で実際に経験したスケールアップ及びバリデーションにおける問題発生事例とその対応方法を紹介する。

2. 攪拌造粒製剤のスケールアップに伴う崩壊遅延

高速攪拌造粒法は、一般的に造粒時間が数分間と短いため、単位時間あたりに多くのバッチ数を製造出来るが、造粒速度が速いために、その制御が難しいという特徴を有している。本ケースにおける処方

* 〒453-0801 愛知県名古屋市中村区太閤 1-24-11
TEL: 052-459-2051 FAX: 052-459-2852
E-mail: iwasa@taiyo-yakuhin-co.jp

Table 1 主要製造機械 ラインアップ

スケール	流動層造粒機	攪拌造粒機	転動層造粒機	改良型ワスター	フィルムコーティング機
1kg	○●	○●	●	●	●
5kg	○●	○ ^{注1}			○●
10kg	○	○		○	○
30kg		○ ^{注1}	○		○
50kg	○	○			○
100kg	○	○		○	
150kg	○	○	○		○
200kg					○
700kg					○

設置場所
○:工場
●:研究開発本部
注1: 抗生剤棟に設置

→各スケールに応じた製造機器を配置し、スケールアップの確認・検討が実施できるようにしている。

及び製造フローを Table 2, 3 に示すが、有効成分の含有比率が80%以上を占める高含量製剤である。

中量スケールにおける製造として、15 kg / バッチにて製造を実施したところ、崩壊時間が5～6分という製剤を得ることが出来た。この製剤を目標として実生産スケールへスケールアップを実施した。スケールアップの基準として、ブレード回転数は遠

心力を一定とし、クロススクリー回転数及び攪拌時間は中量スケールと同じ条件とした。また、造粒溶媒量は、仕込み比率に合わせ比例計算して増加させた。これら条件で製造したところ、崩壊時間が11～13分と大幅に遅延した。これは、スケールアップにより混合槽の層高が大きくなることによって、造粒中の粉体の圧密作用が増加したために、顆粒の密度が増し、滑沢剤の混合効果が顕著に現れたためと思われた。

そのため、ブレード回転数、攪拌時間及び造粒溶媒量を変化させて中量スケールと同等の崩壊時間となるような製剤とならないかを検討した。その結果、Table 4 に示すような条件にて、中量スケールと同等の品質の製剤を得ることが出来た。

Table 2 処方

分類	比率(%)
沈降炭酸カルシウム	83
乳糖水和物	9
ヒドロキシプロピルセルロース	3
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	4
ステアリン酸マグネシウム	1
合計	100

※有効成分の含有比率が非常に大きい

3. 直打製剤における混合均一性の検証

直接打錠法は、製造工程において水や熱などの影響を受けないことにより有効成分の安定化に寄与出来る点、造粒工程の省略により製造経費を低減出来る点などにおいてメリットがある。しかし、粒子の

Table 3 製造フロー

製造工程	製造設備
有効成分 賦形剤・崩壊剤・結合剤	
予備混合	パーチカルグラニューター
造粒液	
造粒	パーチカルグラニューター
乾燥	流動層乾燥機
整粒	整粒機
滑沢剤	
仕上げ混合	混合機
打錠	打錠機
検査	錠剤ビデオ検査機
包装	PTP包装機

Table 4 スケールアップにおける製造条件

	中量	ケース①	ケース②
スケール	15kg	90kg	
ブレード回転数	200	100	70
クロススクリー回転数	3000	3000	3000
造粒溶媒量	3125	18750	14750
攪拌時間	5	5	1
崩壊時間	5~6	15~17	3~4

目的を達成!

偏析により含量均一性を確保することが難しい場合がある。

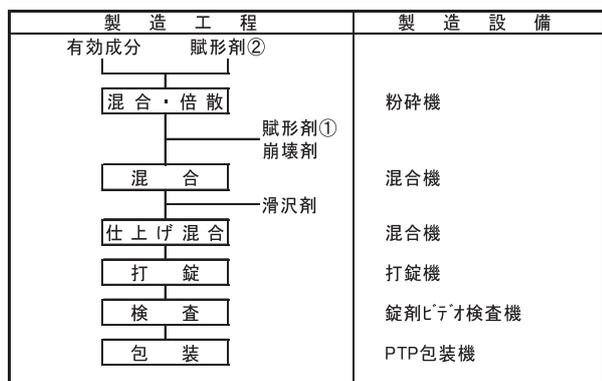
本ケースの処方及び製造フローを Table 5, 6 に示す。有効成分の含有率が3%と微量であるが、有効成分は水との配合性が悪いことから直打法を採用することとなった。有効成分は、平均粒子径が約 150 μ m の塊状結晶であったが、予備検討の結果、含量均一性の確保が困難であったために、前処理として倍散を目的とした添加剤との混合粉碎を実施することとした。

少スケールにおいて混合工程の妥当性を検証するため、混合均一性の評価を行った。仕上げ混合まで実施したあと、混合品を保管容器に排出したところに、約 5g 採取出来るサンプリング用の槍を使用し、10箇所からサンプリングを行った。試験は1回あたりの採取量を約 1g とし、各ポイントについて繰り返し回数3回の評価を行った (Table 7)。その結果、平均含量の大幅な低下が認められた他、ポイント間及びポイント内共にバラツキが非常に大きい結果であった。原因は、サンプリング用の槍で採取した約 5g から約 1g を分取する際に偏析が発生した

Table 5 処方

分類	比率 (%)
有効成分	3
賦形剤①	71
賦形剤②	21
崩壊剤	3
滑沢剤	2
合計	100

Table 6 製造フロー



のではないかと考えられた。

そこで、次の検討においては、サンプリングされた約 5g の混合品を、全量試験用を使用して評価を行った。その結果、ポイント間の偏差は改善されたが、相変わらず平均値が大幅に低い結果となった (Table 8)。平均値が低下した原因を探るため、既知量の各成分・分量を採取し、ビニール袋に入れたものについて定量試験を実施した。その結果、定量値は 84.1% となり、今までの試験結果と同様に低い結果となった。これより、定量値の低下は、サンプリングした検体を一時保管するためのビニール袋に有効成分が選択的に付着したために、試験を実施する際に回収されなかったためと考えられた。

そのため、サンプリング時の保管容器として使用しているビニール袋は、粉体を採取後試験溶媒にて洗い込みをして評価を行うこととした。その結果を Table 9 に示すが、混合品の定量結果は良好であり、また、打錠品の定量及び含量均一性試験結果も問題なかった。工程能力指数についても、混合品及び打

Table 7 混合均一性評価結果

サンプリングポイント	各ポイントの平均 (%)	各ポイント内の偏差	全体の平均 (%)	全体の偏差
1	90.7	9.8	92.9	6.9
2	91.0	9.8		
3	97.9	1.1		
4	92.6	11.7		
5	93.3	3.8		
6	95.7	1.1		
7	94.4	1.6		
8	91.1	8.6		
9	91.3	9.1		
10	91.1	9.9		

各ポイント繰り返し回数: 3回

Table 8 混合均一性評価結果

サンプリングポイント	各ポイントの平均 (%)	全体の平均 (%)	全体の偏差
1	89.5	90.2	1.4
2	88.2		
3	88.9		
4	91.1		
5	91.7		
6	90.2		
7	91.3		
8	89.4		
9	92.5		
10	89.7		

Table 9 混合品及び打錠品の品質結果

混合品				
ロット	定量値	偏差	工程能力指数	
A	103.0	1.43	1.17	
B	101.6	1.01	1.67	
C	102.4	0.81	2.07	
打錠品				
ロット	定量値	偏差	工程能力指数	含量均一性判定値
A	101.2	1.25	1.35	3.21
B	102.5	0.78	2.16	3.69
C	100.6	0.60	2.80	3.88

(n=15)

錠品の全てのロットにおいて1.00以上であり、均一性が確保されていることを確認出来た。

製剤が恒常的に安定した生産を実現するためには、各工程毎にしっかりとバリデートされた製法で

製造を行う必要がある。しかしながら、その検証作業においては、製造工程、試験用に採取するサンプリング方法、試験法など様々な角度からその妥当性を吟味して、試作・評価を実施する必要があることを認識した。

4. まとめ

スケールアップに伴い崩壊遅延が発生したが、製造条件を最適化することにより、同等の品質のものを得ることが出来た。

安定生産を行うためには、工程毎に適正な品質であることをバリデートする必要があるが、評価方法に関しては製剤特性を考慮して設定する必要があることが明らかとなった。

今後も高品質な医薬品を安定して製造出来るよう、日々努力をしてゆきたい。