

〔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〕

実生産移行のためのスケールアップの現状と課題

～ジェネリック医薬品企業から～

Current Situation and Issues concerning Scale-up for Commercial Manufacture —From the Standpoint of a Generic Pharmaceutical Company

前山 茂 SHIGERU MAEYAMA

東和薬品株式会社

Summary : In Japan, generic drugs are playing an important role in coping with increasing medical expenses. Patients and physicians, however, are still concerned about their safety and efficacy. We believe that the assurance of high product quality, examined by appropriate scale-up procedures according to defined design quality, will improve the reliability of generic drugs in the Japanese market. This report shows some examples of how to find the essential factors and solve the problems of the manufacturing process development. The key toward the realization of the desired manufacturing quality is to set significant control parameters for each manufacturing process. It is necessary to understand the quality attributes and to manage the process control parameters in compliance with GMP to ensure stable and accurate desired product quality that was designed during the development process, for commercial manufacture.

Key words : generic drug, design quality, manufacturing quality, product quality

要旨 : 日本におけるジェネリック医薬品は、拡大する医療費への対処に大きな役割を果たしつつある。しかし、安全性と有効性については患者様と医療関係者からは充分信用されているとは言い難い。我々は設計品質に基づき適切にスケールアップされた高い製品品質の保証が、日本市場でのジェネリック医薬品の信頼性向上に繋がると確信する。本報では、我々が製造プロセスの開発過程でいかにして要因を見出し、問題に取り組んだかについて、いくつかの実例を報告する。望ましい設計品質を具体化するための製造品質のポイントは、各製造工程中の品質に関わる重要な管理指標を設定することである。実生産において安定的かつ確実に目標とした設計品質を反映させるには、GMPに則した品質特性の把握と工程パラメーターの管理が必要である。

キーワード : ジェネリック医薬品, 設計品質, 製造品質, 製品品質

日本におけるジェネリック医薬品（以下、GE医薬品と略す）は、国の政策の後押しもあり、拡大する一方の医療費抑制に大きな役割を果たしつつある^{1,2)}。しかし、ユーザーである患者様と医療関係者の皆様からの高い信頼を得ることが課題となって

いる^{3,4)}。製剤の設計品質を製造品質に繋げるためには、スケールアップ検討を適切に行うことが重要である。そのことが製品品質を高度に保証し、GE医薬品の信頼性向上に繋がると考える。今回、工場生産に至る工業化およびスケールアップが製品品質へ与える影響について東和薬品株式会社における事例をもとに報告する。

* 〒 571-0033 大阪府門真市一番町 26 番 7 号
TEL: 06-6909-9823 FAX: 06-6908-1306
E-mail: s-maeyama@towayakuhin.co.jp

1. 実生産移行のためのスケールアップを中心としたGE医薬品の開発ステップ

GE 医薬品の開発は、通常 4～5 年の期間を要している。その内、当社における実生産移行のためのスケールアップを中心とした開発ステップを Fig. 1 に示した。製剤設計が成された後、安定性試験および健常人を対象とした生物学的同等性試験（以下、BE 試験と略す）が開始される。工業化検討および実生産機を用いた実験は、GE 医薬品開発において最も不確定要素を持った BE 試験で同等性が検証される目途が得られた時期より開始している。そして、製造販売承認申請までに実生産機による稼働性能の検証（PQ）を実施し、このデータをもとに申請書の製造方法欄の記載を行う。申請後、独立行政法人医薬品医療機器総合機構による同一性調査、申請資料の適合性調査、生産工場の GMP 適合性調査と進み、製造販売承認が取得される。

工業化およびスケールアップ検討では、次のような事項が求められる。

- ▶ 製剤設計の製品コンセプトを正しく工場生産へ引き継ぐこと。
- ▶ 製品品質に影響を与える重要工程での変動要因を検討し、製品をより深く理解すること。
- ▶ 販売数量から設定する生産スケールと製造機械サイズの最適スケールとのギャップを埋める適正な製造条件を確立すること。
- ▶ 原薬 2 社購買などを考慮し、原薬特性（原薬粒子径や嵩、流動性など）が製品品質に与える影響を明らかにすること。
- ▶ Bio-Batch 製剤と恒常的に同等性の品質を保証

すること（溶出性・安定性など）。

各製造工程と製剤に与える製品品質は次の通りである。

- ▶ 混合工程：含量，含量均一性，溶出性，崩壊性，製剤機能性
- ▶ 造粒工程：含量，含量均一性，溶出性，崩壊性，製剤機能性，安定性，粒度別含量
- ▶ 打錠工程：含量，含量均一性，溶出性，崩壊性，錠剤硬度，錠剤摩損度，錠剤の欠け・割れ，安定性
- ▶ フィルムコーティング工程：製剤機能性，溶出性，崩壊性，安定性
- ▶ 包装工程：安定性，取扱い性

2. 工業化検討および実生産機での製造事例

次に工業化検討およびスケールアップの過程で問題が発生した事例と、ラボスケールから生産スケールまで順調に推移した事例などを報告する。

【事例 1】

工業化の過程で整粒工程・打錠工程で異物、コーティング工程で類縁物質の増加が確認された製剤事例を紹介する。本製剤の製造フローと主要工程である打錠工程とフィルムコーティング工程における変動要因、モニター項目および評価項目を Fig. 2 に示した。

○製剤特徴

剤形：フィルムコーティング錠（胃溶性）

処方の特徴：添加剤であるリン酸水素カルシウムが約 70% 含有。

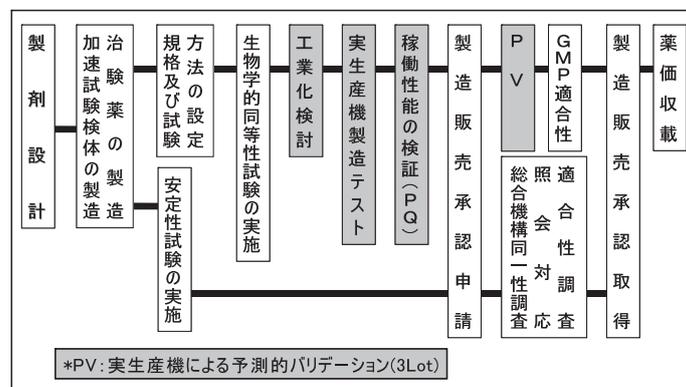


Fig. 1 ジェネリック医薬品の開発ステップ

○現象 1：整粒・打錠工程で異物の発生

要因：処方中に硬い添加剤であるリン酸水素カルシウムが約 70% 含有していることから整粒機のメッシュ接触面／打錠機の打錠末供給フィーダー接触面を研磨すると推定した。製造量が増加することで、両工程で黒色異物が確認された。また、整粒工程では、粗大な造粒物が整粒機で押し潰される時により多くの異物が発生した。

対策：①整粒工程での接触面積を減らすために、整粒機（コーミル：パウレック社製）の攪拌羽根（インペラー）を丸形から角形に変更した。造粒条件を見直し、造粒末を細かい粒度分布に仕上げ、粗大粒を造らないようにした。②打錠工程では、打錠時に発生する黒色異物を元素分析により同定確認した結果、供給フィーダー由来であることを確認できたが、製造条件の改良では確実な改善ができなかったことから、硬い材質の打錠末供給フィーダー部品に交換した。

○現象 2：フィルムコーティング工程で類縁物質の増加

要因：有効成分とフィルム成分との接触による類縁物質が増加することが確認されており、処方設計では有効成分と配合性の悪いフィルム成分を除いた中間層をコーティングしている。スケールアップ実験により、小スケールでは確認されなかったフィルムコーティング工程中の水分値増加が、この構造を崩すことで類縁物質の増加が引き起こされた。

対策：有効成分と一部のフィルム成分とを隔離するようフィルム層を 2 層とした構造を維持するため、工程中の水分値に着目してコーティング条件の最適化を図った。コーティング時の製品温度を 35℃ 以上に維持することにより、初期の設計品質を確保することができた。コーティング中の製品温度と類縁物質量の関係を Fig. 3 に示した。製品温度を 35℃ 以上にすることにより類縁物質量を 0.02% 以下

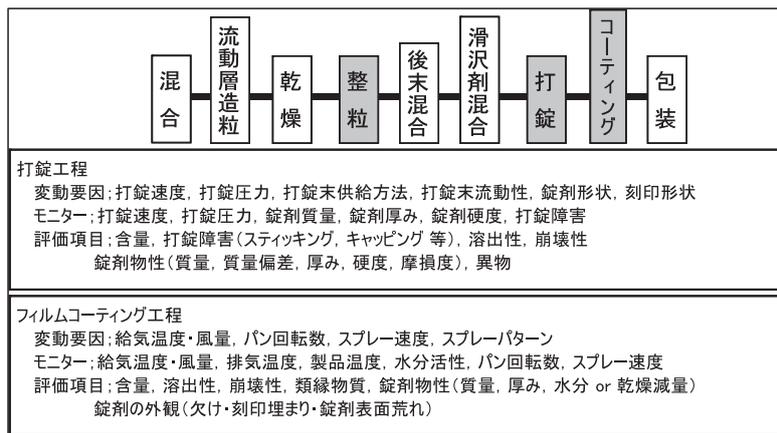


Fig. 2 事例 1 の製造フローと主要工程の変動要因・評価項目

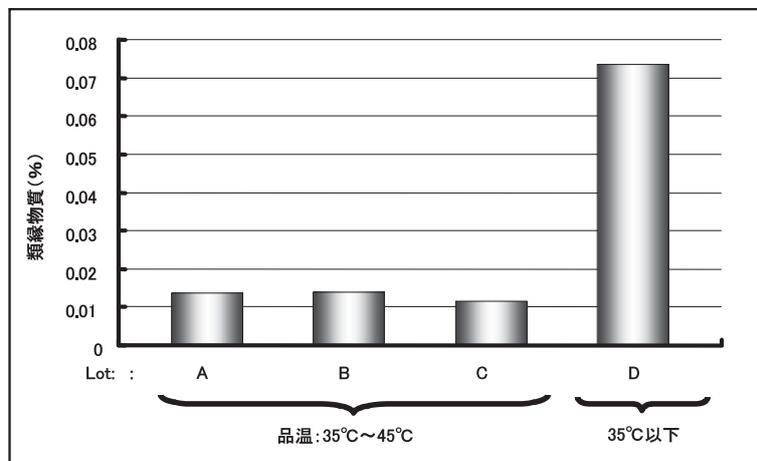


Fig. 3 コーティング中の製品温度と類縁物質量の関係

にすることができた。一方、35℃以下になった場合は類縁物質量が0.07%以上となり、明らかに類縁物質の増加が確認された。コーティング工程における治験薬製造スケールと実生産スケールでの製造条件をTable 1に示した。また、適正条件下でのコーティング中の水分活性を測定した結果、0.1～0.2Awであり、製品温度と水分活性を工程中の管理指標として管理することが有効であることが確認された。

【事例2】

製剤設計時の機械メーカーと生産時の機械メーカーが異なることから、工業化において造粒工程で過練合による錠剤の崩壊不良が発生した事例を紹介する。本製剤の製造フローと主要工程である造粒工程における変動要因、モニター項目および評価項目をFig. 4に示した。

○製剤特徴

剤形：フィルムコーティング錠（胃溶性）

処方の特徴：有効成分が錠剤処方中の約80%を占める。有効成分の付着性が強く、成形性が悪い。

添加剤に水に溶けやすい成分がほとんどない。

○現象：造粒工程で過練合現象による錠剤の崩壊不良が発生。

要因：製剤設計に使用した高速攪拌造粒機はパウレック社製バーチカルグラニューレーター（以下、VGと略す）であった。生産工場の製造設備は深江パウテック社製ハイスピードミキサー（以下、FSと略す）であり、同一の製造原理の機械ではあったが機械メーカーが異なっていた。本製品以外の製剤で、この違いは製造への影響が小さかった。本製品においては、有効成分が錠剤処方中の約80%を占め、水に対する濡れ性が悪く付着性も強い。また、成形性が悪いため、造粒状態を均一にする必要があった。VGとFSを比較するとVGの方が攪拌力が強く、FSの方が練合力が強いと考えられた。同一スケールで製造条件を検討した結果をFig. 5に示した。VGでは打錠性と溶出試験規格適合性を考慮した場合、造粒液量と造粒時間ともに製造許容幅が大きく、適切な製造が可能であると判断できた。一方、FSではその許容幅は非常に狭く、生産スケー

Table 1 事例1でのコーティング条件

操作条件	HCT-48N型	HCF-100型
仕込量	5.25kg (50,000錠)	21kg (200,000錠)
ブリム容量(L)	9	105
給気温度(°C)	55～70	70
排気温度(°C)	38～45	47～50
給気風量(Nm ³ /min)	3	—
製品温度(°C)	35～42	38～44
スプレー空気圧(MPa)	0.3	0.5
スプレー空気量(NL/min)	A:130, P:50	A:130, P:50
スプレー液速度(g/min)	40～60 (1ガロン)	90～120 (2ガロン)
パン回転数(rpm)	15	10

(参考:水分活性 0.1～0.2Aw)

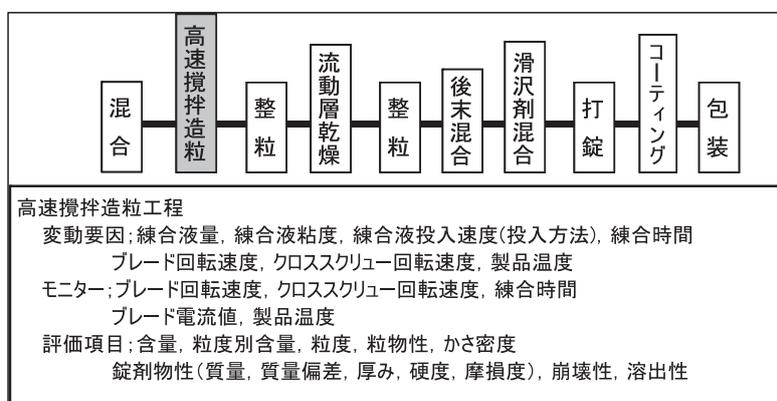


Fig. 4 事例2の製造フローと主要工程の変動要因・評価項目

ルでの安定的な製造が難しいと判断された。

両機種で最適化した製造条件で製造した造粒物の粒度分布を Fig. 6 に示した。VG では 100M を中心にした分布を示しているのに比べ、FS では 60M と 200M 以下の粒度を示す 2 極化した分布を示した。FS では均一な造粒が難しく、更に造粒を進めると過練合となり、錠剤としたとき、溶出試験規格が不適合となった。

対策：本事例では生産スケール（72 kg）での VG から FS への適切な移行はできなかった。したがって、製造設備として VG を導入することにより、ス

ケールアップが可能となり、生産スケールでの製造が行われるようになった。

【事例 3】

研究スケールから生産スケールまで、製造スケールに関わらず、製品品質が適切に確保できた事例を紹介する。造粒工程での造粒物の粒子性を合わせるにより、設計品質を適切に引き継ぐことができた。本製剤の製造フローと主要工程である造粒工程における変動要因、モニター項目および評価項目を Fig. 7 に示した。

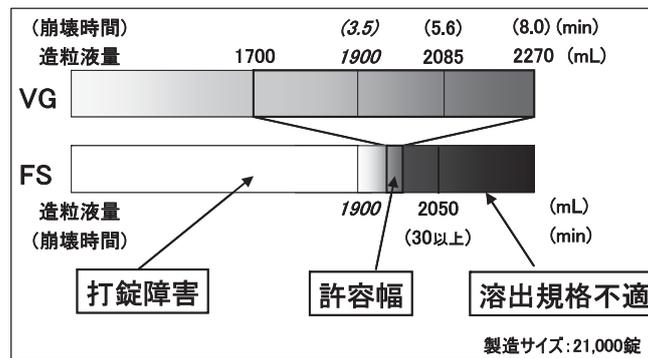


Fig. 5 VG と FS の造粒性の比較

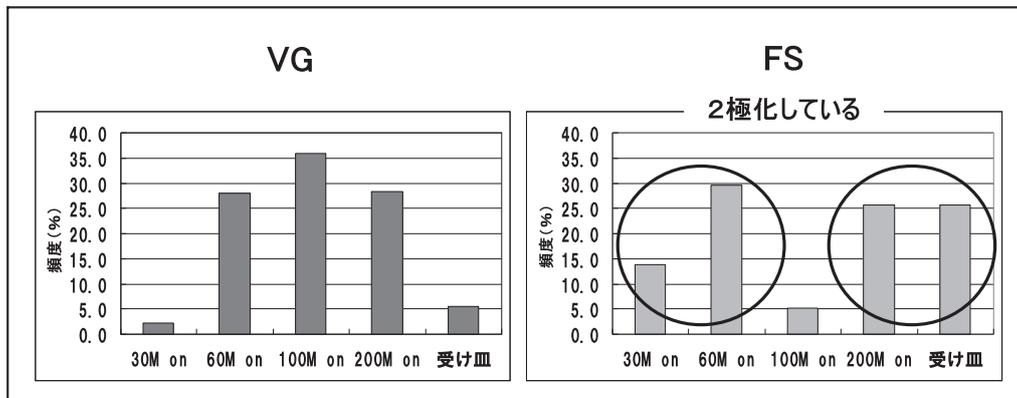


Fig. 6 VG と FS で製造した造粒物の粒度比較

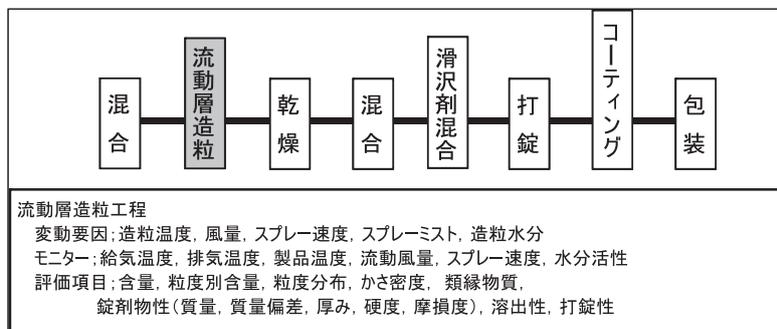


Fig. 7 事例 3 の製造フローと主要工程の変動要因・評価項目

○製剤特徴

剤形：フィルムコーティング錠（胃溶性）

処方の特徴：有効成分が錠剤処方中の約50%を占める。有効成分は水にやや溶けやすい。製剤の崩壊時間は約5分と早く、溶出挙動はpH依存性がない。

○工程の特徴：本製剤は、造粒工程で製造される造粒物の粒度分布により製剤の溶出挙動が変化した。粒子径が大きくなると溶出速度が遅くなる傾向を示した。従って、造粒工程で製造する造粒物の粒度分布を合わせるように製造条件を最適化した。各スケールにおける製造条件をTable 2に示した。製造機械への仕込み率を合わせ、給気風量と缶体断面積より給気風速を調節し、粉体の流動状態を合わせた。給気温度とスプレー速度をコントロールして適正化を図った結果、3.3kg～82.5kgまでのスケールにて、適正な品質が得られる造粒条件を選定できた。

○検討結果：Table 2の製造条件により造粒した結

果、製造スケールによる影響がほとんどない粒度分布（Fig. 8）が得られた。また、製剤の溶出挙動もスケールによる差がほとんどない結果を得た（Fig. 9）。25倍のスケール差においても適正な製造条件を設定し、適正な造粒物を得ることで、設計品質を正しく工場生産へ引き継ぐことができた。

3. ま と め

1) 本報告では、当社におけるスケールアップの検討過程で確認された不具合事例と、問題なく生産スケールに移行できた事例を紹介した。

事例1は、リン酸水素カルシウムを多く含む処方では製造の機械を研磨して異物発生の原因となった。コーティング工程中の水分管理を適切に行うことにより、製剤の設計品質を正しく再現することで類縁物質の増加を抑制できた。

事例2は、有効成分の含有比率が高く、その特性

Table 2 事例3での造粒条件

操作条件	FLO-5型	FLO-30型	FOD-120型改
仕込量	3.3kg (20,000錠)	16.5kg (100,000錠)	82.5kg (500,000錠)
容器容量(L)	20	100	420
給気温度(°C)	65	65	70
排気温度(°C)	23	20~25	22~23
給気風量(Nm ³ /min)	2.7~3.0	4~10	22~30
缶体断面積(m ²)	0.1256	0.407	1.13
給気風速(m/min)	23.9	24.6	26.5
スプレー空気圧(MPa)	0.3	0.3	0.3
スプレー液速度(g/min)	39 (1カ ^ン)	70 (2カ ^ン)	140~160 (4カ ^ン)

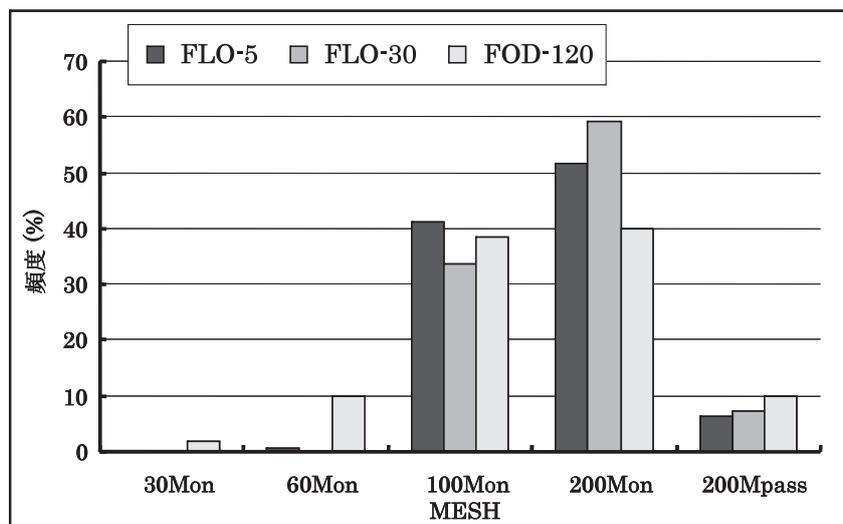


Fig. 8 製造スケールと造粒物粒度分布

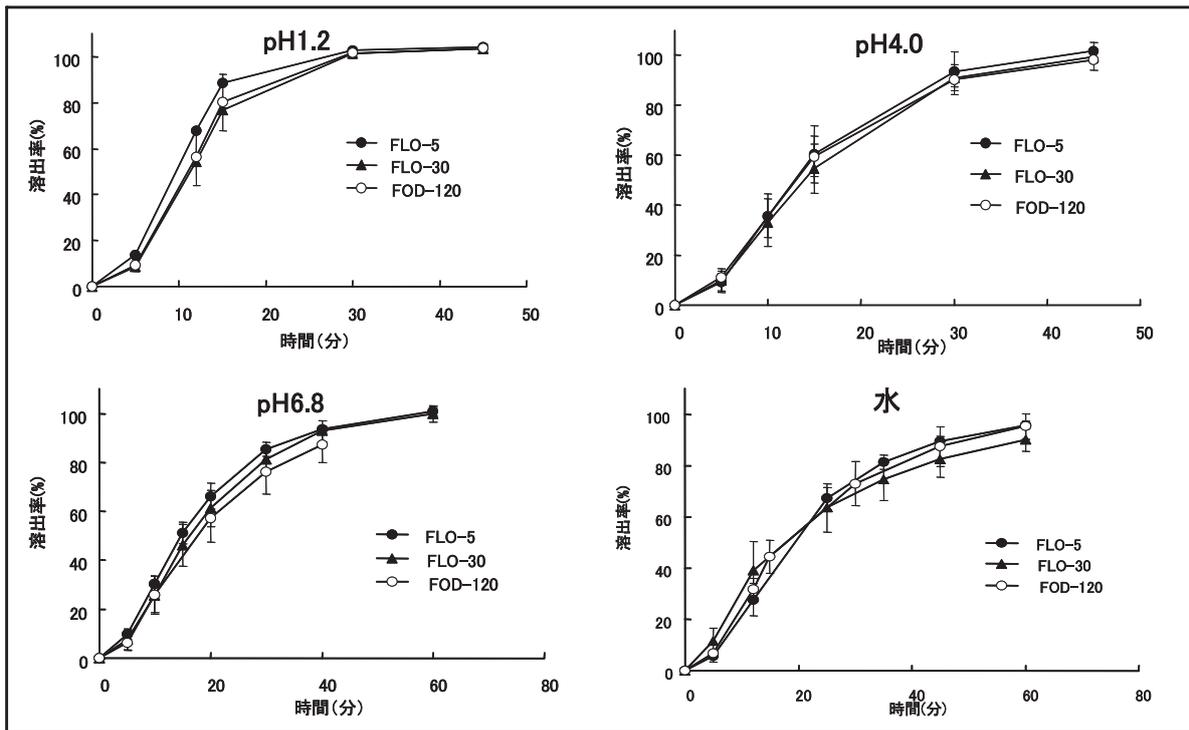


Fig. 9 スケールと製品の溶出特性

から同じ原理の造粒機であっても造粒物の物性が大きく異なり、製品の崩壊性や溶出性に影響した。

事例3は、小スケールから生産スケールまで、重要工程である造粒工程での粒物性をコントロールすることで、設計品質を適切に引き継ぐことができた。2) 実生産移行のためのスケールアップにおいては、本報告の事例にも示したように以下の事項が重要である。

製剤設計品質を工場製品品質へ正しく引き継ぐためには、品質に関わる変動要因を理解し、ハードとソフトを含めて、コントロールすることが重要である。

各製造工程の目的に沿った管理指標を適切に設定することが、目指す製剤の設計品質を工場生産に引き継ぐ重要な要素となる。

製品品質には、Bio-Batch 製剤の製剤的な特性を種々の工程管理により、製造工程に造り込むことが必要とされる。それには、工業化およびスケールアップは重要な過程であり、GE 医薬品の品質を評価す

る上で今以上に注目されるべき事項と考える。

これらの工業化検討やスケールアップ検討を正しく実施することが、生産工場における安定した製造を確保し、より高い品質保証が実現されることに繋がり、ユーザーである患者様や医療関係者の皆様からの高い信頼を得ることになると確信する。

参考文献

- 1) 磯部総一郎, ジェネリック医薬品 (後発医薬品) の使用促進について, ジェネリック研究, 2007;1: 31-5
- 2) 福田祐典, 医療保険, 特に診療報酬の視点から… 後発医薬品を中心に, ジェネリック研究, 2007;1: 57-62
- 3) 戸島喜幸, 後発医薬品 薬局の対応, ジェネリック研究, 2007;1: 52-6
- 4) 福本恭子, 大石美也, 大久保重弥, 大久保耕嗣, 齊藤幹央, 栗原敬子, 三浦雅彦, 山岸美恵子, 小林貴志, 鹿島亜沙美, 鈴木光幸, 三星 知, 山田仁志, 上野和行, ジェネリック医薬品の使用に対する薬剤師および患者の意識調査, ジェネリック研究, 2008;2: 162-70