

〔第4回学術大会シンポジウム「試験製剤から市販製剤へ：スケールアップと溶出性」要旨〕

## 溶出性の同等性を担保するための、スケールアップ時の留意点

### The Insight into Ensuring the Dissolution Equivalence before and after Scale-up

吉村 克弘 KATSUHIRO YOSHIMURA

大洋薬品工業株式会社

**Summary :** To gain the approval of generic drug, sample formulation used for the equivalence examination should be prepared by manufacturing above 1/10<sup>th</sup> scale of actual production lot according to “Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products.” Generally, for generic drug development, sample formulation is prepared by manufacturing smaller scale production than actual one and the production scale is brought up before marketing. So it is thought that maintaining the same quality before and after the scale-up is crucial and industrialization process plays an important role. In this report, we provide the insight into ensuring the dissolution equivalence before and after scale-up.

**Key words :** generic drug, scale-up, product quality, manufacturing quality

**要旨：**ジェネリック医薬品の承認申請は、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従い、試験製剤（同等性試験に用いる製剤）は実生産ロットの1/10以上の大きさのスケールで製造する必要がある。一般的にジェネリック医薬品の開発では、試験製剤は市販製剤と同じスケールで製造されることは少なく、市販前に製造スケールを大きくするケースが多くなる。そのため品質が同等となるようにスケールアップすることは重要と考えられ、生産に至る工業化はジェネリック医薬品開発の中でも大きなウェイトを占めるようになってきている。本稿では溶出性の同等性を担保するためのスケールアップの留意点について報告する。

**キーワード：**ジェネリック医薬品、スケールアップ、製品品質、製造品質

ジェネリック医薬品の承認申請は、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従い、試験製剤（同等性試験に用いる製剤）は実生産ロットの1/10以上の大きさのスケールで製造する必要がある。一般的にジェネリック医薬品の開発では、試験製剤は市販製剤と同じスケールで製造されることは少なく、市販前に製造スケールを大きくするケースが多くなる。そのため品質が同等となるようにスケール

アップすることは重要と考えられ、生産に至る工業化はジェネリック医薬品開発の中でも大きなウェイトを占めるようになってきている。本稿では溶出性の同等性を担保するためのスケールアップの留意点について、大洋薬品工業株式会社における事例をもとに報告する。

#### 造粒工程のスケールアップについて： 造粒物性及び打錠物性の溶出速度への影響

##### 1. 高速撹拌造粒

医薬品の一般的な製造工程には、粉碎、造粒、混

\* 〒453-0801 名古屋市千代田区太閤 1-24-11  
TEL: 052-459-2051 FAX: 052-459-2852  
E-mail: yoshimura-k@taiyo-yakuhin.co.jp

合、打錠、フィルムコーティング工程等が挙げられる。その中で造粒工程は、スケールアップで粉体の自重増加のために物性の変動が生じやすく、最も慎重に対応しなければならない工程であると考えられる。このため造粒工程のスケールアップに向けた留意点を考えるには、スケールアップで予想される造粒物性の変化が、錠剤物性・溶出にどのような影響を与えるのか把握する必要がある。本稿では当社製剤 (Table 1 参照) を具体例として、攪拌造粒条件 (造粒液量, 時間) を変えることで得られた造粒物性が、錠剤物性・溶出に与えた影響について紹介する。

最初に少量スケール (1 kg) 及び中量スケール (10 kg) で製造を行った造粒物性 (主な評価項目: タップ密度, 水分, 平均粒子径) と錠剤物性の関係、特に溶出性に影響のあることが推測される錠剤の硬度及び崩壊時間の関係についてプロットし、造粒物性が錠剤物性に与える影響を確認した。その結果を Fig.1, Fig.2 に示した。このデータから本製剤に関して造粒物の水分及び粒度と錠剤硬度は、比較的よい相関関係にあることが分かる。水分に関しては、粉体が本来所有している水分 (平衡水分量) よりも乾燥状態になると、粉体の成形性が悪くなるのが一般的に知られており、本製剤の平衡水分が約 3% 程度で、各ロットの水分が 3% 以下であることから、水分の低下とともに硬度が低下していることが考えられた。また平均粒子径に関しては、粒子径が大きいロットほど、造粒液量を増やす又は造粒時間を長くしているため、粒子の密度が大きくなり圧縮成形性が悪くなっていること、また粒子が大きくなると圧縮時に錠剤の空隙率が高くなりやすくなること、これらの 2 点が硬度を低下させている主な要因と考

えられた。一方で崩壊時間に関しては、特に造粒物性による影響はなかった。

以上のことから、本製剤が錠剤物性に関しスケールアップで留意する点として、必要な硬度を得るためには、造粒物が過乾燥とならないように乾燥条件に注意し、造粒液量の減少または造粒時間の短縮等を考慮し製造することが挙げられる。

次に各造粒物性及び打錠物性が溶出に与える影響について、水の 15 分 (本製剤で各ロット間にバラツキが大きいポイント) における溶出率を縦軸に、各物性を横軸にしてプロットし、各物性が溶出に与える影響について確認した (Fig.3)。その結果、タップ密度が重くなるほど、また平均粒子径が大きくなるほど溶出が遅くなる傾向にあった。これは粒子へ

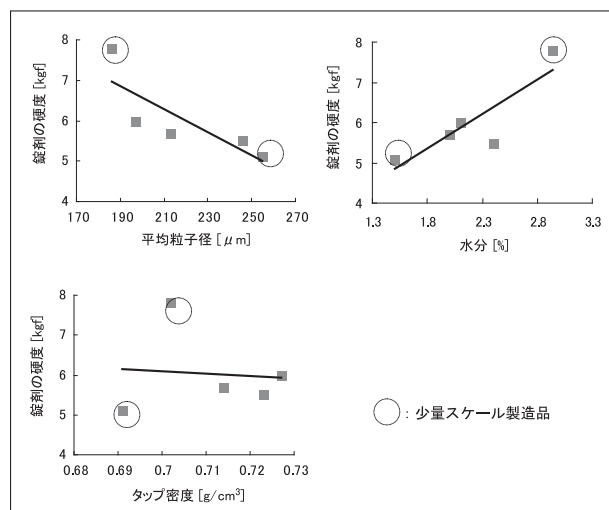


Fig.1 各造粒品物性と錠剤硬度との関係

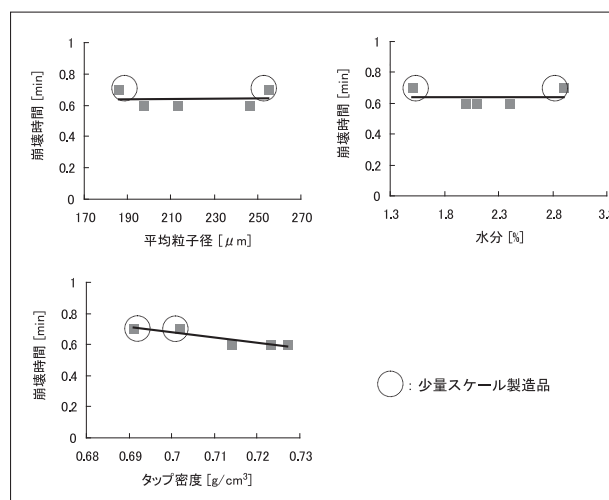


Fig.2 各造粒品物性と崩壊時間との関係

Table 1 製剤情報

| 添加目的 | 添 加 剤              |
|------|--------------------|
| 賦形剤  | 結晶セルロース            |
| 崩壊剤  | デンプングリコール酸ナトリウム    |
| 結合剤  | ヒドロキシプロピルセルロース     |
| 滑沢剤  | ステアリン酸マグネシウム       |
| 造粒法  | 高速攪拌造粒             |
| 造粒機  | FM-VG-05, FM-VG-50 |

その他可溶化剤を含む

の水の浸透速度の違いが影響していることを示しており、ロット間で錠剤の崩壊時間に大きな変化がなく、かつ錠剤の崩壊時間が速いため、錠剤崩壊後の粒子の分散状態の違いが溶出に大きく影響していると考えられた。また本製剤の特徴的な傾向として、硬度が高くなるほど溶出が速くなることが挙げられた。一般的に硬度が高くなる＝錠剤の密度が高くなり、錠剤内部への水の浸透速度が遅くなることから、溶出は遅くなる傾向があるが、本製剤は反対の挙動を示している。これは粒度が細かいほど硬度が出やすく、かつ溶出が速くなる本製剤の特徴であると考えられた。

以上のことから本製剤に関して、溶出の同等性を担保しながらスケールアップするためには、造粒・打錠物性の中でも平均粒子径、タップ密度を少量スケールと同等にすることが最も重要であり、これらの物性に影響を与える造粒時の変動要因を制御することが必要と考える。例えば溶出を速くするためには、平均粒子径、タップ密度を小さくするため、造粒液量の減少または造粒時間の短縮、ブレードの回転数（造粒の際の攪拌速度）を下げるなどが挙げられる。このように造粒・打錠物性が溶出に与える影響が分かれば、スケールアップ時の

留意点も明確となる。

造粒・錠剤物性変化と溶出の関係から、スケールアップについての留意点を述べてきたが、少量スケールの検討結果が本当にスケールアップの結果に反映されているのかが重要となる。このため実際に少量スケール（各グラフ中の○印）で造粒したものと、中量スケールで造粒しスケールアップしたものを各物性で比較した。グラフから明らかなように相関関係の認められた物性に関して、少量スケールと中量スケールの傾向に大きな違いはなかった。しかし硬度－タップ密度の関係のように、スケールにより傾向に差が認められているものがあるが、これは他の物性による影響が大きく、より影響の小さい物性について傾向が取れないためと考える。このことから重要な物性（製剤に影響を与えやすい物性）に関しては、少量スケールの製造であってもスケールアップの変動要因について十分に検証は可能と考えられ、少量スケールによる各物性変化と溶出の関係についてデータを集めることは、スケールアップに向けて非常に有用な情報となる。

これまで述べてきたように造粒物性の変化が錠剤物性、そして溶出へ与える影響を把握することは、まず製品への理解が深まることにつながり、次に溶出の同等性を担保するための造粒・打錠物性の目標物性を設定でき、最後にスケールアップするためにどのような製造条件に留意しなければならないかを明確にすることにつながっていくと考える。

## 2. 流動層造粒

これまで高速攪拌造粒における製剤を紹介してきたが、流動層造粒で製造した当社製剤（Table 2 参照）の実生産品（160 kg スケール）について、同様に造粒物性及び打錠物性が溶出に与える影響について、本製剤で最もバラツキの大きかった日局溶出試験液第2液の5分における溶出率を縦軸に、造粒・打錠物性を横軸にしてグラフ化し、各物性が溶出に与える影響について確認した（Fig.4）。グラフから明らかなように、各物性変化による溶出への影響が少ない製剤であることが分かる。これは処方設計（適正な種類及び量の崩壊剤、結合剤の設計等）による要因が大きいが、製造方法が流動層造粒（粉体が空

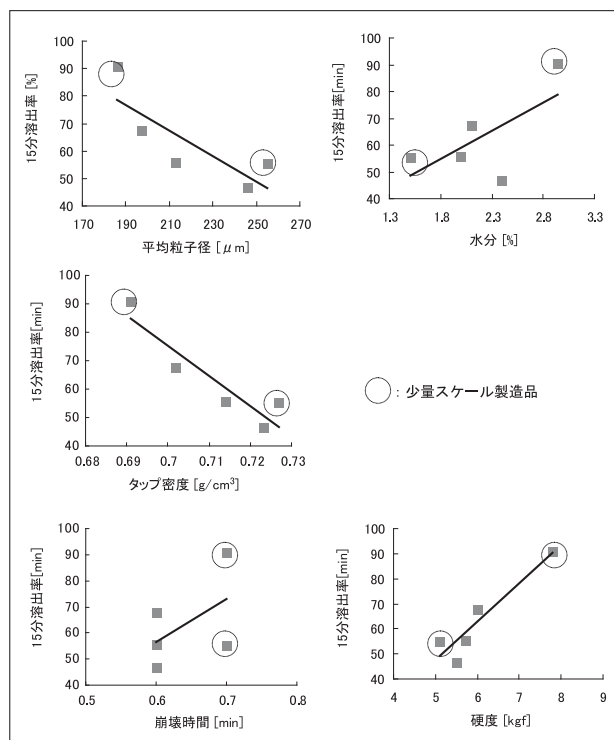


Fig.3 各造粒品物性と打錠品物性と溶出速度との関係

Table 2 製剤情報

| 添加目的 | 添 加 剤             |
|------|-------------------|
| 賦形剤  | 乳糖水和物, トウモロコシデンプン |
| 崩壊剤  | 部分アルファー化デンプン      |
| 結合剤  | アルファー化デンプン        |
| 滑沢剤  | ステアリン酸マグネシウム      |
| 造粒法  | 流動層造粒             |
| 造粒機  | WSG-120 型         |

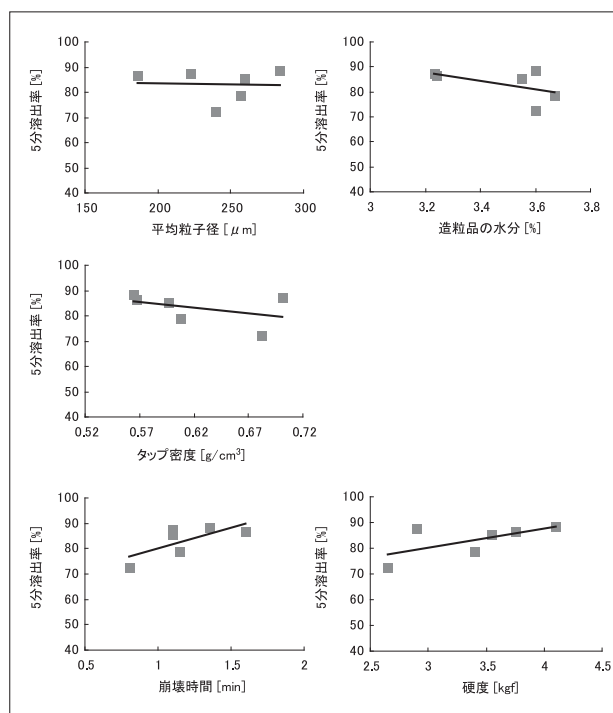


Fig.4 各造粒品物性と打錠品物性と溶出速度との関係

気流により流動層を形成しているところに、結合剤を噴霧し造粒している)であることから、粒子がポーラスとなりやすく、粒子径等の物性が変動しても顆粒内への水の浸透速度の変化が小さいため、溶出に

影響しにくいことも要因として考えられた。このように造粒方法の違いによっても品質に与える影響は異なってくることが考えられる。

Table 1の製剤と比較し、Table 2の製剤は各物性－溶出のグラフの傾きが小さく、各物性の変動が溶出に影響を与えにくい製剤であることが分かる。つまりTable 2の製剤はTable 1の製剤と比較し、スケールアップの溶出性の同等性を担保するうえで製造の許容幅が広い製剤であり、このような製剤設計（処方、製造方法）とすることが、スケールアップを進めていくうえで最も重要となる。これを達成するには、少量スケールで検討を積み重ね、各物性変化と溶出の関係についてデータを収集し、常にスケールアップを意識した検討を進めていく必要がある。

## ま と め

造粒工程のスケールアップにおいては、粉体の自重の増加等で製造環境が異なってくる可能性があることから、まったく同一の造粒物をつくることが困難な場合がある。このため造粒物性が変化しても溶出に影響を与えにくい製剤設計（処方、製造方法）とすることが、スケールアップの溶出の同等性を担保するうえで最も重要と考える。これを達成するためには少量スケールで各物性と溶出の関係について確認し、スケールアップしても変動を受けにくい処方・製法かどうかを判断していく必要がある。またこのようなデータは製剤への理解度を深め、スケールアップ時に何に留意して生産する必要があるのか、どのような物性を目標にするのかを明確にし、市販後においても安定した品質の生産が可能になると考える。