

《若手研究者紹介》



製品開発に対する思い

川 崎 英 典* Hidenori Kawasaki

塩野義製薬株式会社 CMC 研究本部 製剤研究所 製品開発部門

1. はじめに

私は現在、塩野義製薬株式会社（塩野義製薬）において医薬品の製品開発を行っている。私は、瀬戸内海の小さな島で生まれ育ち、島で生活している時には、まさか自分が製薬会社に勤務することになるとは夢にも思わなかった。今では、しまなみ海道が開通し「サイクリストの聖地」と呼ばれるようになり、賑わいを見せているが、当時は高校に行くためにも船を使う必要があり、船酔いになりながら片道2時間かけて毎日通学していた。祖母と母は頭痛持ちであったが、船に乗って薬を買いに行き、いつも買ってきていた薬が、解熱鎮痛薬「セデス®」であったことを幼心に強烈に記憶している。これがあれば安心だと、薬箱に大切に保管し穏やかに微笑む祖母と母の表情を今も忘れることはできない。薬には人々の健康を守り、人々の生活を豊かにする力がある。

2004年に大阪大学大学院基礎工学研究科修士課程を修了し、塩野義製薬に入社して以来、16年の間に半固形製剤および注射製剤の処方設計や無菌製剤の商用生産プロセス設計に従事してきた。新規医薬品の処方設計、プロセス設計、治験薬製造、技術移転、商用生産立ち上げ、承認申請、既存製品の変更管理等、様々なかたちで製品開発に携わったが、常

に心にあったのは、穏やかに微笑む祖母と母の表情と、製品開発に対する不屈の精神による貫徹により、最もよい薬を適正な品質と価格で必ず患者様の元にお届けする、という思いだった。特に、医薬品承認申請書には、製品開発に対する情熱や思いを吹き込むことができ、自分の分身を生み出すような感覚に陥った。今回、このような貴重な機会を頂戴したので、製品開発に対する思いを振り返ってみたいと思う。

2. 無菌バルクの製品開発

既存製品の変更管理業務の一環で、眼軟膏に使用する無菌リン酸ベタメタゾンナトリウムの製造立ち上げを自社の製造サイトで行うことになった際に、たまたま工場勤務をしていた私が設計担当者としてアサインされた。薬液を濾過滅菌後にトレイに充填し、凍結乾燥して無菌バルクを得る製造プロセスを選定したが、入社4年目で無菌保証や凍結乾燥に関する知識と経験に乏しかった私には、1日24時間では足りないような毎日だった。当時の所属部署が新規化合物の開発にリソースを集中していたこともあり、私は一人で、ラボでのプロセス設計、工業化、製造現場への技術移転および製造標準設定業務を行うことになった。日中は工場でその他製品の変更管理業務を行った後、夕方にラボへ移動しバルク凍結乾燥を開始し、翌朝から再び工場勤務をして、夕方にはラボへ移動して凍結乾燥品を取り出し、物性評価を行う、という毎日を送った。一番苦労したのはトレイ容器の選定であった。凍結乾燥プロセスは(1)凍結工程、(2)一次乾燥工程、および(3)二次乾燥工程の3つの工程から成り(図1)、凍結工程にて

*2004年大阪大学大学院基礎工学研究科修士課程修了後、塩野義製薬(株)入社。半固形製剤および注射製剤の製品開発に従事。2019年岡山大学にてPh.D.を取得。第44回製剤・創剤セミナー Postdoctoral Presentation Award 受賞。連絡先: 〒660-0813 兵庫県尼崎市杭瀬寺島2-1-3 E-mail: hidenori.kawasaki@shionogi.co.jp

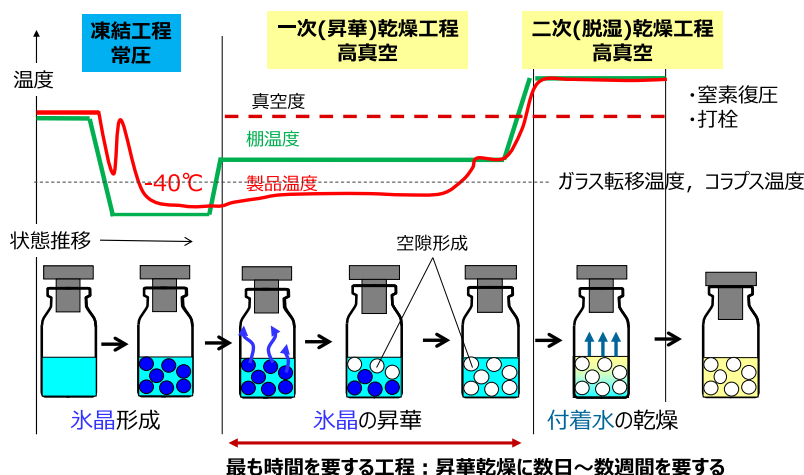


図1 一般的な凍結乾燥プロセス

水は水となり溶質成分から分離される。樹脂、アルミ、ステンレスの3種の容器の検討を行ったが、材質の伝熱係数の違いから、薬液の凍結速度に差異が発生し、凍結乾燥後のバルク形状に大きな違いが発生した。アルミを使用すると凍結速度が速く微細な氷晶が形成されることで、比表面積が大きく密なバルクとなるが、ステンレスを使用すると凍結速度が遅く氷晶成長が促進されることで、比表面積が小さく疎なバルクとなった。眼軟膏の製剤工程では無菌バルクを流動パラフィンに分散させ、出荷試験として軟膏中のバルク粒度を確認するのだが、ステンレスで製造したバルクではバルク粒度が不適となってしまっているのである（凍結時の氷晶サイズが大きいことで製剤工程の分散時に大きなバルク片が発生してしまう）。樹脂トレイからの溶出物（可塑剤成分の漏出）、アルミトレイからの異物コンタミ（アルマイト剥離）の観点から、ステンレストレイを選択する必要があったが、目標氷晶サイズに管理するために、薬液濃度、トレイ充填量（液厚み）、予備冷却条件、凍結速度等の最適化に随分苦労した。また、凍結乾燥品は1%以下に水分値を管理することが一般的であるが、本品目は至適水分値（水分をある程度残した状態で乾燥を終了）にコントロールしないと固体安定性が低下する課題があり、乾燥条件の最適化、乾燥終点の設定には骨を折った。四六時中凍結乾燥のことを考えていたため、寝言で「薬液を速く凍結しろ」と言っていたことを家族から揶揄される程であった。工場勤務の隙間時間を見つけてはラボでの製造実験を行い、加えて土日も凍結乾燥関係の論文

調査に没頭した。この無菌バルクの設計経験から、凍結乾燥という技術を体に覚え込ませることができた。

ラボでのプロセス設計と並行して、工場での無菌バルク製品立ち上げに向けて、導入設備のURS作成およびバリデーション実施、滅菌バリデーション、洗浄バリデーション、環境モニタリングポイントの設定、工業化実験、標準書作成、容器の完全性保証、プロセスシミュレーションテストの設定等の業務を進めた。レギュラトリーサイエンスの知識が乏しかった私はとにかく各種ガイドラインを調べ、ドキュメントを作成し、そして実行することを無我夢中で進めた。仕事が楽しいと思う感覚は削ぎ落され、毎日苦しかったが、ただ製品を世に出すために必死だった。心が折れそうな時は、騒がしく機械音が鳴り響く凍結乾燥機械室へ行っては、うずくまってよく泣いていた（今でも凍結乾燥機械室の機械音を聴くと心が安らぐ）。規制および技術ガイドラインの表面的な知識に精通した評論家のような技術者ではなく、現場での実務や製品立ち上げに、無菌保証という考えを自分なりに落とし込めたことは、注射製剤を開発する技術者として大切な経験となった。

当時の自分ができる限りの力を尽くして設計した無菌バルクを使用して、委託先様の製造サイトでの製剤安定性試験検体製造に立ち会わせて頂く機会を頂戴した。製造現場の担当の方から「粉碎性・分散性に優れたバルクですね」と言って頂けた時に、涙が止まらず、これまでの努力が全て報われたような気がした。

自分が設計したプロセスを製造現場へ技術移転し、技術移転された情報を自らが製造現場で受け取り製品立ち上げを行う、あまり事例がないかもしれないが、この一連の流れを経験させて頂けたことが、以後の私の製品開発業務の柱となったし、医薬品承認申請書を作成する上でも大いに役に立った。

3. 注射剤の製品開発

工場勤務で得た経験を注射剤の製品開発に活かしたいと考えていたが、研究所に戻ってからの業務は、半固形剤（軟膏剤・クリーム剤）の分析評価、設備の機能維持、既存製品の変更管理業務のサポートであった。日々、製剤の HPLC 評価・解析を行い、半固形剤製造後の窯を洗浄し、設備の定期検査の調整等を行っていた。工場勤務後約 2 年が経過し、半固形剤の治験薬製造標準設定や治験薬製造もようやく一人でコントロールできるようになってきた頃に、転機が訪れた。注射用シデロフォアセファロスポリン抗菌薬「セフィデロコル」の製剤担当の候補者が海外留学に行くとのことで、繰り上げ当選で製剤担当者としてアサインされることになった。偶然とはいえ運よく製剤担当者になれたことで、候補化合物の製剤処方スクリーニング、毒性検体製造、治験薬製造、商用製造法の標準設定、技術移転、プロセスバリデーション、承認申請書作成、規制当局からの照会事項対応、承認前査察対応等、医薬品が世に出るまでの全てのステージの業務を経験することができた。工場勤務時代に体で覚えた凍結乾燥技術により、物性が不安定な化合物を安定化することで開発を前に進めることに貢献できたし、無菌保証の考えとして必要な情報を申請書にまとめることで規制当局から不用意に照会事項を受けることを回避することができた。グローバル開発品目であったことから、FDA や EMA が医薬品の承認申請に求めていることを理解することができたことも私にとって幸運だった。

Quality by Design (QbD：設計による品質の作り込み) に対しても自分なりの見解や戦略を持つようになった。製薬企業が医薬品申請書に QbD アプローチを利用して取得したデザインスペースを含むデータを提出し、規制当局が承認すれば、デザインスペース内で行われる変更に関しては、変更申請書の提出は不要となり、これがうまくいけば、製薬企業

と規制当局の双方にとって大変有益なものである。製薬企業は変更管理タスクを、規制当局は審査タスクを削減できる。しかし、プロセスを最適化するために、数十水準のプロセスの組み合わせで、商用生産規模での検討は現実的であろうか？ 大きな資金力を有する製薬企業は可能かもしれないが、時間や資源に限りがある場合には、現実的ではないケースの方が多いと思う。QbD に基づき製剤開発を進めていく目的はデザインスペースでの申請を達成することではなく、リスクアセスメントを利用し、プロセスの設計および開発を行い、プロセスに対する理解を深め、高品質な医薬品を患者様にお届けすることである。そのため、製薬企業と規制当局との間で共有されている QbD アプローチを共通のツールとして利用して、規制当局が容易に納得でき、審査し易い承認申請書とすることで、画期的な医薬品が早期に承認され、一日でも早く患者様の元にお届けできるような承認申請を目指すことに意味があると考えられるようになった。

4. 注射剤の製品開発の標準化

製品開発に対する思いを発信したいと悩んでいた時に、共和真空技術株式会社技術本部取締役技術本部長 細見博様より、一般社団法人製剤機械技術学会が毎年開催している無菌製剤研修会での講師の依頼を頂戴し、医薬品業界の同業他社の技術者の方々との大切な交流の場として、2014 年から継続させて頂いている。また、細見様、星薬科大学薬品物理学研究室 米持悦生教授、学会事務局の皆様のご尽力により、製剤機械技術学会の中にも 2019 年に「無菌製剤委員会」が発足され、注射剤の製品開発の標準化を目指して、各社が集まり情報共有を行うオープンイノベーションの場が設定され、私も委員会メンバーとして参画をさせて頂いている。

製品開発を支える科学技術は、数多くの研究者たちが執筆した論文がもたらす総和であり、今日までの製品開発は先人の方々の研究成果によって助けられてきた。私自身もほんのわずかでもいいので医薬品業界の製品開発に貢献したいと感じたことが、学位論文をまとめる動機になった。泥臭く製品開発を行ってきた内容が論文になるのか不安しかなかったが、意を決し、大阪大学大学院基礎工学研究科に在籍していた際の指導教官であった岡山大学大学院環

表1 凍結乾燥に関する CQAs, CPPs, CMAs (低分子医薬品事例)

重要品質特性 (CQAs)	重要プロセスパラメータ (CPPs)	重要物質特性 (CMAs)
<ul style="list-style-type: none"> ・類縁物質 ・外観 ・水分値 ・再調製時間 ・タンパク凝集・溶状・不溶性微粒子* 	<ul style="list-style-type: none"> ・凍結速度 ・アニーリング温度/時間 ・一次乾燥温度/真空度/時間 ・二次乾燥温度/時間 	<ul style="list-style-type: none"> ・ガラス転移温度 ・共晶点温度 ・コラプス温度 ・製品温度 ・既乾燥層水蒸気移動抵抗 ・比表面積

* バイオ医薬品 (タンパク製剤など) に関しては、凍結時の水表面での変性、凍結濃縮、pH 変動などの影響評価が必要となる。また、乾燥時の脱水に伴う水素結合の損失により、分子内および分子間相互作用が溶液状態とは異なるため、製剤への影響評価が必要である。関連する製剤の CQAs としては、凝集に伴う溶状、不溶性微粒子などが挙げられる。

表2 凍結乾燥工程で一般的に CPPs として分類されるパラメータと CQAs, CMAs との関係

Step	CPPs	CQAs	CMAs
凍結	凍結速度 (°C/min)	水分値, 再調製時間, 外観	製品温度
アニーリング	アニーリング温度 (°C)	水分値, 再調製時間, 外観, 固体安定性	製品温度
	アニーリング時間 (hr)		
一次乾燥	一次乾燥温度 (°C)	水分値, 再調製時間, 外観	製品温度 既乾燥層水蒸気移動抵抗 比表面積
	一次乾燥圧力 (Pa)		
	一次乾燥時間 (hr)		
二次乾燥	二次乾燥温度 (°C)	類縁物質, 水分, 再調製時間, 外観	製品温度 比表面積
	二次乾燥時間 (hr)		

境生命科学研究所 島内寿徳准教授に相談をさせて頂いた。改めて、岡山大学大学院環境生命科学研究所 木村幸敬教授、島内寿徳准教授を訪問させて頂き、学位取得に向けた思いとして、自分の仕事を客観的に見つめ直し、反省し、改良したい、そして自分の仕事を世界に、後世に伝えたいことをお伝えした結果、学生として受け入れることを認めて頂いた。背中を押してくれた当時の上司である交久瀬善三製剤研究センター長、学位取得中にサポート頂いた現在の上司である木村豪博士(現製品開発部門長)、真下全マネージャー(現製品開発部門グループ長)にはこの場をお借りして厚く御礼申し上げたい。

学位論文をまとめるにあたり、凍結乾燥製剤設計・開発を研究対象とさせて頂いた。QbDに基づき凍結乾燥製剤開発を進めていく上で、製品品質に影響を及ぼす製剤特性の研究や管理が可能となるように、凍結乾燥製剤の見込まれる重要品質特性 (CQA: Critical Quality Attribute) を特定し、製剤開発の中で得られた知識や実験データに基づいてリスクアセスメントを実施し製品の CQA に影響を及ぼし得

る重要工程パラメータ (CPP: Critical Process Parameter) や重要物質特性 (CMA: Critical Material Attribute) を特定し (表1)、モニタリングおよび管理方法 (管理戦略) に関してまとめさせて頂いた¹⁾。管理戦略構築の際は、デザインスペースやプロセス分析技術 (PAT: Process Analytical Technology) が有用であり、例えば、凍結乾燥工程の一次乾燥ステップにおける CPPs は棚温度、真空度、時間であることから、凍結乾燥庫内の熱移動および物質移動を科学的に解析することでデザインスペースを構築し、この3つのパラメータの多角的組み合わせによりデザインスペース内での最適なプロセスの構築を目指すことを提案させて頂いた²⁾。一方で、生産性および製品品質のばらつきを決定する最も重要な凍結ステップを制御できていないことは、頑健なデザインスペース確立の妨げになっている原因の一つとなっており、凍結乾燥領域の解決すべき課題であり、氷核形成技術を利用した解決手法の提案をさせて頂いた³⁾。凍結乾燥工程での最も重要な CMA である製品温度 (表2) が管理できていないことに対

して問題提起し、乾燥庫とコンデンサー間の圧力差から算出した昇華速度を利用して非接触で製品温度モニタリングするシステムを構築し、シームレスでスケラブルな技術としてラボ機、パイロット機、生産機への適用を提案させて頂いた⁴⁾。製品開発の参考事例となるように、凍結乾燥製剤設計・開発のためのリスクベースアプローチを学位論文の中で発信したいと考えていたが、なんとか形にできたと考えている。

5. おわりに

製品開発に対する思いを振り返る機会を頂戴できたことで、最もよい薬を適正な品質と価格で必ず患者様の元にお届けするために、改めて、製品開発に対する不屈の精神による貫徹をマインドセットさせて頂けたことを深く感謝したい。製品開発は先人の方々が研究成果を報告し、各領域の発展に努められたからこそ成り立っており、先人の研究者の皆様に尊敬と感謝の意を表したい。

最後になりますが、学位論文をまとめるにあたり、私を学生として受け入れて下さり、多くのご指導賜りました岡山大学大学院環境生命科学研究科 木村幸敬教授、島内寿徳准教授に厚く御礼申し上げます。製品開発の機会を頂いている塩野義製薬株式会社、同社 CMC 研究本部製剤研究所の皆様には深く感謝の意を表します。

引用文献

- 1) H. Kawasaki, T. Shimanouchi, Y. Kimura, Recent development of optimization of lyophilization process, *J. Chem.*, **2019**, Article ID 9502856, 14 pages.
- 2) H. Kawasaki, T. Shimanouchi, M. Yamamoto, K. Takahashi, Y. Kimura, Scale-up procedure for primary drying process in lyophilizer by using the vial heat transfer and the drying resistance, *Chem. Pharm. Bull.*, **66** (11), 1048–1056 (2018).
- 3) H. Kawasaki, T. Shimanouchi, K. Takahashi, Y. Kimura, Effect of controlled nucleation of ice crystals on the primary drying stage during lyophilization, *Chem. Pharm. Bull.*, **66** (12), 1–10 (2018).
- 4) H. Kawasaki, T. Shimanouchi, H. Sawada, H. Hosomi, Y. Hamabe, Y. Kimura, Temperature measurement by sublimation rate as a process analytical technology tool in lyophilization, *J. Pharm. Sci.*, **108** (7), 2305–2314 (2019).