

氏 名	むらせ ようへい 村瀬 陽平
学 位 の 種 類	博士(薬科学)
学 位 記 番 号	甲博薬科第4号
学位授与の日付	令和6年3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	統計的アプローチを用いた打錠特性に影響を及ぼす 粉体特性の解析
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 土 井 光 暢 (副査) 教 授 永 井 純 也 (副査) 教 授 戸 塚 裕 一

論 文 内 容 の 要 旨

本研究では医薬品の代表的な剤形である錠剤の製造工程のうち、種々の重要品質特性を担保するうえで管理が必要となる打錠工程に着目し、錠剤の質量変動に影響する原料特性を明らかにすることを目的に検討を進めた。医薬品の製造工程で使用されるロータリー打錠機では粉体を回転盤上で流動させながら、臼に充填し、上下の杵にて圧縮する。粉体の流動性の指標及びそれらに影響する物性は多数存在するため、本研究ではロータリー打錠機における臼への粉体充填プロセスに影響する粉体物性（粒子の集合体としての挙動）の抽出を行い、抽出した粉体物性に影響する粒子特性（個々の粒子の特性）に対する考察を行った。

第1章では原薬及び処方異なる混合末について粉体物性及び打錠時の質量変動を評価し、それらに対して統計的な手法を適用することで、打錠時の質量変動、つまり打錠工程の粉体充填プロセスに影響する粉体物性の抽出を試みた。まずは広範な粉体物性を示す5種類のモデル薬物を用いて27処方のモデル混合末を調製し、14種類の潜在的に打錠時の質量変動に影響しうる粉体物性の評価及び実際の打錠時の質量変動を測定した。これらのデータに対してLeast absolute shrinkage and selection operator (LASSO)

回帰を適用することで、粉体物性値から打錠時の質量変動を予測するモデル式を構築しつつ、打錠時の質量変動に影響する重要な粉体物性の抽出を行った。LASSO回帰は、モデル式構築段階において予測精度向上に寄与しない因子の係数をゼロとする特徴があるため、モデル式に含まれる因子を絞り込むことができる。従って、より少ない説明変数から成るモデル式を得ることができ、モデル式の理解が容易となる。検討の結果、27処方の打錠時の質量変動は5種類の粉体物性によって説明可能であることが明らかとなった。5種類の粉体物性のうち4種類はロータリー打錠機における粉体充填プロセスにて発生する現象と紐づけてその影響を説明可能なものであった。一方、残りの1つの粉体物性については、打錠プロセスにおける物理現象との厳密な紐づけは困難であったものの、本物性値を除いたモデル式においては打錠時の質量変動の予測精度が低下したため、4種類の粉体物性では説明しきれない誤差を説明するために必要な項であると考察した。さらに構築したモデル式を新たな原薬及び添加剤を含む別処方に対して適用した場合にも打錠時の質量変動を適切に予測する結果を得た。本検討を通して、打錠時の質量変動に影響しうる14種類の粉体物性値から重要な5種類の粉体物性を抽出し、さらに構築したモデル式の解釈及び外部データに対する当てはまりの良さから構築したモデル式の妥当性を確認できた。

第2章では前章で抽出した打錠時の質量変動に影響を及ぼす粉体物性のうち、打錠プロセス中に生じる物理現象と紐づけ可能であった4種類の粉体物性に対して、粒子特性が及ぼす影響を評価した。具体的には、コンディショニング後のかさ密度 (Conditioned bulk density, CBD)、基本流動化エネルギー (Basic flow energy, BFE)、通気時の圧力損失 (Pressure drop at 15 kPa, PD_15 kPa) 及び付着性 (cohesion) といった粉体物性に対して、代表的な粒子特性である粒子径及び粒子形状が及ぼす影響を多変量解析、2変量の関係確認を通して確認した。なお、模擬原薬として医薬品原料として汎用的な乳糖水和物、D-マンニトール及び結晶セルロースの粒子径、粒子形状違いの検体を用いた。Principal component analysisを適用した結果、評価対象とした4つの粉体物性のうちCBDを除く3つの物性に対して体積基準の粒子径が影響する傾向が認められた。一方でCBDに対しては円形度及びアスペクト比といった粒子形状が影響する傾向が認められた。続いて、体積基準の粒子径に対して各種物性をプロットしたところ、原料の種類によらず、粒子径が小さくなるほどBFEの低下及びPD_15 kPaの上昇が認められた。前章の結果と組み合わせて考察すると、これらの粉体物性変動を通して打錠時の

質量変動が大きくなることが示唆された。一方、CBD及びcohesionでは結晶セルロースにおいて検体間の形状違いによる影響を受けた。具体的には円形度及びアスペクト比が小さく、いびつな形の粒子を多く含む結晶セルロースの検体においてCBDが小さく、またcohesionが大きくなる傾向が認められた。同様に前章にて得た結果を考慮すると、粒子形状がいびつになることで生じる粉体物性の変化を通して打錠時の質量変動が大きくなることが示唆された。実際に、粒子径及び粒子形状の異なる結晶セルロースを打錠したところ、粒子径が小さい検体及び粒子形状がいびつな検体において質量変動が大きくなる傾向が認められた。以上より、打錠時の質量変動を左右する粉体物性として粒子径や粒子形状といった粒子特性が影響することが明らかとなった。具体的には粒子径が小さく、またその形状がいびつになるほど、質量変動の増加につながる粉体物性の変化を認めた。

本研究では、統計的な手法を用いて、錠剤の質量変動に影響する粉体物性及び粒子特性を明らかにした。一連の検討を通して、安定した打錠を達成する上で考慮すべき評価項目を抽出でき、これらを打錠時の粉体充填メカニズムと紐づけた考察を行った。本研究で得られた知見は、開発期間や使用可能な原薬量が限られる中で、開発初期から効率的で適切な品質の医薬品の処方設計に寄与できると考える。

論文審査の結果の要旨

医薬品の剤形は多岐にわたるが、中でも錠剤は持ち運びや服用の容易さから市場の医薬品の多くの割合を占める。錠剤の製造プロセスは複数のステップに分かれることが一般的であるが、打錠プロセスは錠剤を形作る重要なプロセスであり、錠剤の生産現場で広く使用されているロータリー打錠機では臼への粉体の充填、上下の杵による圧縮を連続的に繰り返すことで錠剤を得る。臼への粉体充填量が変動した場合に、錠剤間の質量変動だけでなく、薬物含量、溶出性や錠剤硬度といった重要な品質特性に影響を及ぼしうる。打錠プロセスにおける臼への粉体の充填においては粉体を構成する粒子の特性（粒子特性）および粒子の集合体としての物性（粉体物性）が影響することが知られているものの、その詳細な解析は十分に進んでいない。

本研究の目的は打錠プロセスに影響する粒子特性および粉体物性を解析、特定することである。本論文では粒子特性及び粉体物性の違いが臼への充填性の指標である錠剤間の質量変動に及ぼす影響を包括的に評価し、統計的な手法を用いて相対的に影響度の大きい粒子特性及び粉体物性が特定されていた。本研究を通して得られた知見は製剤設計をする際にバランスを取る複数の評価項目のうち、経験に頼る部分が多い製造性の科学的な解明に寄与することが期待できる。

第1章では、処方成分を変動させ多様な混合粉体を調製したうえで、14種類の粉体物性の中から打錠時の質量変動の増減に寄与する粉体物性値を統計的に抽出している。また、抽出した粉体物性から打錠時の質量変動を予測するモデル式を構築し、高い予測精度を示した。一般的に粉体物性は測定項目間で相互作用があることが知られており、そのような場合に汎用されている重回帰分析は解析結果が不安定になるためその適用が困難であるが、Least absolute shrinkage and selection operator回帰と呼ばれる手法を活用し、従来の重回帰分析の課題を克服しつつ、錠剤の質量変動に影響を及ぼす粉体物性を5つまで絞り込んだ点は評価できる。さらに抽出された粉体物性と打錠機内部で発生するミクロな事象の関連性を考察しており、打錠プロセスにおける深い理解がうかがえる。

第2章では第1章で打錠時の質量変動への影響が大きいと抽出した粉体物性に対して、粒子特性として代表的な粒子径及び粒子形状が及ぼす影響を多変量解析及び2変量の関係評価を通して確認している。粒子形状の定量化は難しく、定性的な評価に留まる

ことが多いが、画像解析により粒子径及び粒子形状を定量化し、粉体物性との関係性を定量的に評価した点は評価に値する。また粒子特性の変化が粉体物性、さらには打錠時の質量変動に及ぼす影響を包括的に解析しており、医薬品製造及び設計の下流にある製剤設計の観点だけでなく、その上流にある原薬の粒子設計という観点からみても興味深い研究であると評価できる。

以上の結果から、本論文では錠剤製造時の質量変動を左右する粒子特性や粉体物性を統計的な手法を用いて解析し、打錠プロセスの理解を促進するものである。単一の粉体物性では説明しきれない打錠時の質量変動に対して、広範な物性評価、データ蓄積及び統計的な手法を組み合わせたアプローチをとることで、属人的な経験や勘に頼りがちな打錠プロセスにおける粉体の流動に由来する製造性の違いを定量的に評価できることが示された。本論文で直接的に得られた結果だけでなく、今回採用したアプローチは打錠プロセス以外の製剤化プロセスの解析に対しても適用可能な汎用性の高いアプローチであると考えられる。本論文で示された知見によって、打錠プロセスの理解及び試作回数の低減が期待でき、原薬量や開発期間が限られる中での製剤開発の効率化の一助になると考えられるため、申請者の本論文は本学博士論文として評価に値する。

以上により、上記の論文は、博士（薬科学）論文として適当と判断する。