

# 日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業 事後評価報告書

公開

## I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 先進的な医薬品品質管理・製造工程管理システムにおける品質評価手法の開発及び標準化に関する研究

(英語) Study of development and standardization of quality and process analytical technology for an advanced pharmaceutical quality control and process control system

研究開発実施期間: 令和3年7月1日～令和6年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 坂本 知昭  
(英語) Tomoaki Sakamoto

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:  
(日本語) 国立医薬品食品衛生研究所・薬品部・室長  
(英語) National Institute of Health Sciences・Division of Drugs, Section Chief

## II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

和文:

固形製剤製造工程におけるプロセス解析工学 (Process Analytical Technology; PAT) 技術指針作成に向けた調査を行った。調査対象は錠剤製造工程で、原薬粉碎工程、造粒前混合工程、造粒・乾燥・整粒工程、混合工程、打錠工程及びコーティング工程に分けて、各工程における評価対象 (特性) 及びその特性の評価のために汎用されている分析ツール、そしてこれらの評価に適用可能な PAT 分析ツール候補の整理を行った。さらに、企業における PAT 導入例調査として、文献調査を行い、PAT を導入した工程及び評価対象 (特性) 及び用いた PAT 分析ツールを抽出した。その結果、混合工程 (混合均一性) 及び打錠工程 (含量) への導入事例が最も多く、適用した PAT 分析ツールとして、近赤外 (NIR) 分光法、ラマン分光法が多く用いられていることがわかった。その他、フィルムコーティング工程における亀裂発生予測、結晶多形の定量、溶出性の予測等にテラヘルツ (THz) 分光法 (時間領域分光) を導入した報告例があった。原薬のフロー合成工程を例として、製造工程の管理戦略策定のためのハザード特定の作業に関す

るモックの作成を行った。ハザード因子として、定量ポンプ、ミキシング部、恒温槽、反応カラムなど9項目を選定し、それぞれのハザード因子におけるリスク内容、リスク区分及びリスク区分の定義を設定した。

フロー合成工程における評価対象と候補分析ツールの選定について、本研究で用いるマロン酸ジメチルとニトロアルケンのエナンチオ選択的マイケル付加反応及び次工程の水素化によるニトロ基の還元と分子内環化反応における選定評価ツールと選定条件等を設定した。反応における分子官能基の変化の検出では、NIR 分光法、ラマン分光法、赤外 (IR) 分光法、反応場における非破壊温度管理では、赤外線カメラを、また反応場からの金属の漏出の検知には蛍光 X 線装置、また、反応進行のセンシングツールとしてテラヘルツ (THz) センシング及び蛍光量子効率センシングを候補 PAT ツールとして選定した。さらに、重要な製造条件として、混合方法 (回転、高速攪拌)、ブレード回転数、水分を変えてモデル製剤を調製し、近赤外イメージング計測を行った。

連続的／高速製造技術における品質・製造工程管理システムの構築に向けて、原薬フロー合成工程等の工程解析／センシング評価手法の開発及び標準化ならびに固形製剤工程における技術指針案作成のための技術要件の抽出を行った。原薬フロー合成工程では、PAT の確立に向けて開発した小型センシング装置用多連式非接触計測用治具の実装化に向けた改良を行い、ラマン分光器用治具を含めて非破壊4点同時計測を可能とする治具を開発した。また、ラマン分光器の焦点距離調整機能をもつレーザープローブ (レーザー照射・受光部) を着脱式として複数の焦点距離範囲をもつプローブを作成することで、様々な形状、装置構成に対応可能なレーザー焦点可変式の小型プロセス解析用ラマン分光器の開発を行った。構築したフロー合成工程において、開発した小型ラマン分光器を設置し、反応状態の解析を試み、原料及び反応物のラマンシグナルを適切に検出可能であることを確認した。これらの分光器及び治具を用いて、閉鎖系フロー合成工程における非接触 PAT 技術導入のための技術要件の抽出を行った。固形製剤のプロセス評価については、水添加量、攪拌翼回転数など、製錠工程における重要製造条件を変えて製した錠剤をモデル製剤として近赤外イメージを取得し、製造工程中の条件変化が有効成分及び添加物の分散性に影響を与えることを見出した。テラヘルツ分光法を用いた医薬品の規格・基準設定に関する技術指針の開発では、日本薬局方収載医薬品ならびに汎用性の高い医薬品成分を用いて、測定時の温度などの影響を考慮したスペクトル測定における最適条件の設定を行った。また、サブミリ波／テラヘルツセンシングによる工程パラメータの変化に対する検知能評価のため、装置を構築してスペクトルの試験的測定によりセンシング技術として適用する分光情報を選定し、プロセス評価を行うための条件設定を行った。

ラマン分光法及び近赤外分光法を用いてアルドール縮合反応をモデルとするフロー合成工程におけるリアルタイム計測を行った。本工程では、原料の濃度、反応場の温度、流速などを重要工程パラメータとして、反応状態の解析をおこなった。ラマン分光法による計測では、原料ならびに生成物に特徴的なピークが観察された。それらのラマンシフト強度を経時的に追跡することで、定常状態への移行をモニターすることが可能であった。また、重要工程パラメータの条件について検討した範囲では、原料の濃度を基準濃度の10倍に高めた際に基準濃度の時には認められなかったピークが観察され、新たに副生成物が生じた可能性が示唆された。以上の結果から、重要工程パラメータに結びつく分光情報を抽出し、定性・定量分析的観点から、例えば、収量や不純物などのインラインモニターを行うことができ、分子振動情報などに基づく工程品質情報の解析アプローチを提案することができた。一方、近赤外分光法を用いたセンシング計測では、溶媒リッチなスペクトルが得られ、原料や生成物に特徴的な近赤外バンドを見出すことは困難であったため、多変量解析を用いたモニタリング手法の開発を行った。これらの研究結果を用いて、アルドール縮合反応のフロー合成における技術的要件の抽出を行った。ま

た、サブミリ波／テラヘルツ波を用いて医薬品のスペクトルを取得し、品質評価への導入可能性を検討し、計測時温度依存的なスペクトルの変化を検出し、計測対象ごとに最適な計測条件を見出すことができた。本研究で計測したスペクトルを既存のデータベースに追加して公表した。

連続的／高速製造技術における品質・製造工程管理システムの構築に向けて、①先端的分析技術の標準的導入アプローチの確立、②高速分析・センシング技術の開発、に着目し、原薬フロー合成工程等の工程解析／センシング評価手法の開発及び標準化を行った。また、規制当局及び製薬企業研究者らと先端的分析技術の技術的指針案について意見交換を行い、成果物を広く公表した。これにより、PAT ツール及び連続的／高速製造技術の導入を模索する後発医薬品メーカーに対しても円滑に導入するための一助として先進的な医薬品品質管理・製造工程管理システムの普及に寄与することを目的とする。

本分担研究班では原薬製造における連続的合成工程の例として、固体触媒を用いたエナンチオ選択的マイケル付加反応及び、固体触媒を用いた水素化還元法に着目し、小スケールフロー不斉合成を構築した。分析法として NMR やフローセル型 IR 測定を行い、反応収率測定法及び触媒の安定性について検討した。しかしながら原薬製造における連続的合成工程の例として、当初はプレガバリン（神経障害性疼痛に用いられるガンマアミノ酪酸（GABA）類縁体）を例とした小スケールフロー不斉合成の構築を試みていたが、触媒調整に必要な試薬の入手が困難になったことから、連結フローモデル反応をアルドール縮合＋水素化還元に変更して系の構築を行った。具体的には工程 1 の触媒として Amberlyst A26 を用いてベンズアルデヒドおよび  $\alpha$ -テトラロンのアルドール縮合を行い、工程 2 の触媒として Polydimethylsilane supported Palladium/Alumina Hybrid Catalyst を用いて、C=C 結合の水素化還元を行った。反応生成物の NMR 測定を行い、適切な触媒量を求めることができた。これまでに構築したフロー合成法を用いて、企業研究協力者らと技術要件に関するディスカッションを行った。現時点では文書の最終化には至っていない。

サブテラヘルツ周波数帯域の分光スペクトル測定による医薬品検査技術開発を目指し、2 種類のテラヘルツ光源を比較して GaP 結晶差周波発生方式を採用した。この光源を用いた分光測定装置によって、アセトアミノフェンやエプレレノンなどの 245 種類の医薬品の広帯域テラヘルツ分光スペクトルの温度依存性データを取得し、データベースに公開した。特に吸光度の低いサブテラヘルツ周波数帯域に対応するため、高濃度試料を作成する新方式を開発し、この方式により 101 件の高濃度サブテラヘルツ温度依存性スペクトルを取得し、データベースに公開した。さらに  $\gamma$ -酪酸、ガラクトール等の板状単結晶を成長させ、テラヘルツ偏光分光測定を適用して分子振動帰属解明を進めた。液体ヘリウムの世界的供給難によって低温での測定ができないというトラブルに見舞われたが、逆に室温でもサブテラヘルツ帯域でシャープな吸収スペクトルを示す医薬品があることを見出すことができ、開発した結晶性評価・微量不純物検出技術が分析装置としてのみならず、PAT モニタリングツールとしての適用可能性がさらに高まった。

標準的な固体試料および液体試料を用いてフォトルミネッセンス計測を行い、医薬品の簡易工程管理手法としての汎用的な活用事例を示した。医薬品の種類や品質の差によって、蛍光量子効率や発光スペクトルに差が認められ、フォトルミネッセンス計測が PAT 評価技術として一定の利用能を有することが示された。標準セルを用いた固体および液体分散系の測定に加え、フロー合成を模した液体分散系のインライン測定の簡易モデルを試作し安定的な計測が可能であることを確認した。研究期間の後半では、高い安定性と再現性を有する積分球内セル設置方式に加え、積分球外セル設置方式による測定も併用した。両方式とも簡易的な工程管理手法としては高い利用能が認められたが、動的計測モデルにおいてはセルの設置条件が計測に影響を与えることから、製造工程管理に適したセル設置方式を選択する必要性が示された。積分球内セル設置方式によるフォトルミネッセンス計測は、実際の製造工程を模した動的

計測モデルでは適用が難しいケースが認められ、医薬品の製造工程への適用は原薬粉体や顆粒、固形製剤など静的計測モデルであることが望ましいと結論付けた。積分球外セル設置方式によるフォトルミネッセンス計測は、フロー合成系など実際の医薬品製造工程に近い動的計測モデルに対しては高い適用性が認められた。絶対 PL 量子収率測定の利用能評価については、積分球内セル設置方式および積分球外セル設置方式において計測した結果をまとめ、絶対 PL 量子収率測定の標準化に向けて具体的な技術的要件の抽出・整理を行った。医薬品の簡易工程管理手法としての適用性を評価し、フォトルミネッセンス計測の標準的導入アプローチを検討した。

英文：

To create a technical guideline for a Process Analytical Technology (PAT), examples of PAT implementation in solid-type pharmaceutical processes were surveyed. The evaluation targets (characteristics) in each process, analysis tools that are commonly used to evaluate those characteristics, and candidate PAT analysis tools that can be applied to these evaluations were organized.

For development of a PAT system for continuous and high-speed pharmaceutical manufacturing processes, process evaluation and sensing tools were introduced into a flow synthetic system. To develop contactless evaluation system into a flow synthetic equipment, a jig which is connected with a flow tube was produced.

This dig was tested using a flow synthetic system equipped with a Raman spectrometer and successfully detected the characteristic Raman shifts of raw materials and product. Raman spectroscopy and near-infrared spectroscopy were used to perform 5 min interval measurements in a flow synthesis process modeled on an aldol condensation reaction. The characteristic peaks were observed for the raw materials and product using these spectrometers, and the characteristic of the model flow synthesis can be tracked. The technical requirements for an aldol condensation reaction by flow synthetic system were acquired using a contactless real time monitoring method.

In this study, we focused on enantioselective Michael addition reactions using solid catalysts and solid catalytic hydrogenation-reduction methods as examples of sequential synthetic processes in the production of APIs. Analytical methods such as NMR and flow-cell IR measurements were used to determine the reaction yield and catalyst stability. However, although we initially attempted flow synthesis of pregabalin, we changed the model of the consolidated flow reaction to aldol condensation + hydrogenation-reduction due to difficulties in obtaining the reagents necessary for the catalyst. Specifically, Amberlyst A26 was used as the catalyst for the aldol condensation of benzaldehyde and  $\alpha$ -tetralone in step 1, and Pd was used as the catalyst for the hydrogenation reduction of the C=C bond in step 2. The appropriate amount of catalyst was determined by NMR measurement of the reaction products. Discussions were held with corporate collaborators regarding technical requirements using the flow synthesis method that has been developed so far. The document has not been finalized at this time.

Aiming to develop pharmaceutical inspection technology through the spectroscopy in sub-terahertz frequency range, two types of terahertz light sources were compared and the difference frequency generation (DFG) method in Gallium Phosphide (GaP) crystal was selected. Using the spectrometer with the GaP DFG light source, we acquired temperature-dependent broadband terahertz spectra for 245 pharmaceuticals and published. Due to low absorption in the sub-terahertz frequency range, we developed a new method for preparing high-concentration samples. This method enabled us to obtain temperature-dependent spectra in sub-terahertz frequency range for 101 high-concentration samples and published. As a typical, a plane shape single crystal of  $\gamma$ -aminobutyric acid / galactitol was grown

and applied terahertz polarized spectroscopy, the absorption lines were assigned to molecular vibration with the support of Quantum Chemical Calculations.

We faced difficulties in conducting low-temperature measurements due to the global shortage of liquid helium. However, this led to the discovery that some pharmaceuticals exhibit sharp absorption spectra in the sub-terahertz range even at room temperature. Consequently, our developed techniques for crystallinity evaluation and trace impurity detection have not only proven effective as analytical instruments but have also increased their applicability as PAT monitoring tools.

Photoluminescence measurements were performed using standard solid and liquid samples. Differences in photoluminescence quantum yield (PLQY) and fluorescence spectra were observed depending on the type and quality of the pharmaceuticals. The PLQY values were stable even in measurements of solid and liquid dispersion systems using standard cells and in-line measurements. It was considered that this method has a certain degree of utility as a PAT evaluation technology. Both the cell installation method inside the integrating sphere and the cell installation method outside the integrating sphere were recognized as highly usable as PAT tool, but it was considered that it is necessary to select the cell installation method that is suitable for the pharmaceutical manufacturing process control. It was concluded that photoluminescence measurement using a cell installation method inside the integrating sphere is preferably applied to the pharmaceutical manufacturing process using a static measurement model for powders, granules, and solid states. On the other hand, photoluminescence measurement using a cell installation method outside the integrating sphere, it was found to be highly applicable to dynamic measurement models that are close to the actual pharmaceutical manufacturing process. The measurement results for the cell installation method inside the integrating sphere and the cell installation method outside the integrating sphere were summarized. Specific technical requirements for standardization of absolute PLQY measurement were organized. We evaluated its applicability as a PAT tool, and we examined a standard introduction approach of photoluminescence measurement.