

見本

凍結乾燥の最適な条件設定による品質の安定化  
ーラボ機と生産機の性能の違いを反映させたスケールアップー

## 第2章

---

凍結乾燥の数学的取り扱いとシミュレーション

## はじめに

凍結乾燥は昇華を主とする脱水操作であるため、他の多くの乾燥手法と比べて乾燥所要時間が長い。したがって、乾燥過程を適切な数学的モデルによってシミュレーションできることは、乾燥時間の予測のみならず、乾燥過程における適切な加温プログラム(棚板もしくは輻射ヒーター)の合理的な選択を可能とするため非常に有用である。さらには、乾燥過程における品温や昇華速度の推算から、デザインスペースを計算することもでき、オペレーションの強力なツールとなる。生産のための乾燥プログラムの決定に実験的な検証は不可欠であろうが、実験的な試行錯誤の回数を減らし、経費を削減する手段のひとつとしても数値計算によるアプローチは有効である。凍結乾燥のモデルは精密なものから実用的な簡易なものに至るまで多く提案されている<sup>1-15)</sup>。本章では一次元的に乾燥が進行すると見なせる場合(棚板式凍結乾燥装置による場合)について、簡易な数学的モデルを解説し、シミュレーションの実施結果を紹介する。

## 1. 真空凍結乾燥の数学的モデル

凍結乾燥過程は、昇華が進行した分だけ乾燥層が形成されるため、乾燥界面位置の推移を乾燥の進行と見なすことができる。蒸発による乾燥過程では乾燥層内部に液状水と水蒸気の移動が起こるが、凍結乾燥においてはこれが起こらない。凍結濃縮相にてガラス相が形成している場合、相内部の水は、ガラス転移点と品温に依存する氷晶の昇華と同時に蒸発(脱着)できるため、厳密には水蒸気の発生は昇華面からのみ起こるわけではない。しかし、全水蒸気移動量に占める蒸発(脱着)水量は無視できるものとし、昇華面からの水蒸気発生のみを推算に盛り込むことが計算の実施上は現実的である。無視できない場合にはこれは別途計算に盛り込む必要がある。

棚板式凍結装置を用いてバイアル瓶中の製品を乾燥させる場合、一次元的な熱と物質の移動を仮定するのが妥当である。バイアル側面からの入熱(放射などによる)も厳密には無視できず、これらを加味する場合は三次元的な取り扱いが必要となるが、一次元的に近似しても十分妥当な結果が得られる。

図1のように乾燥過程の製品をモデル化する。まず、乾燥の各瞬間において、擬似的な定常状態になっていると仮定する。真空凍結乾燥において、系内に存在するガスが水蒸気のみと考えられる場合、乾燥層内部における水蒸気移動の推進力は、昇華面と製品外部の水蒸気圧の差と考えることができる。

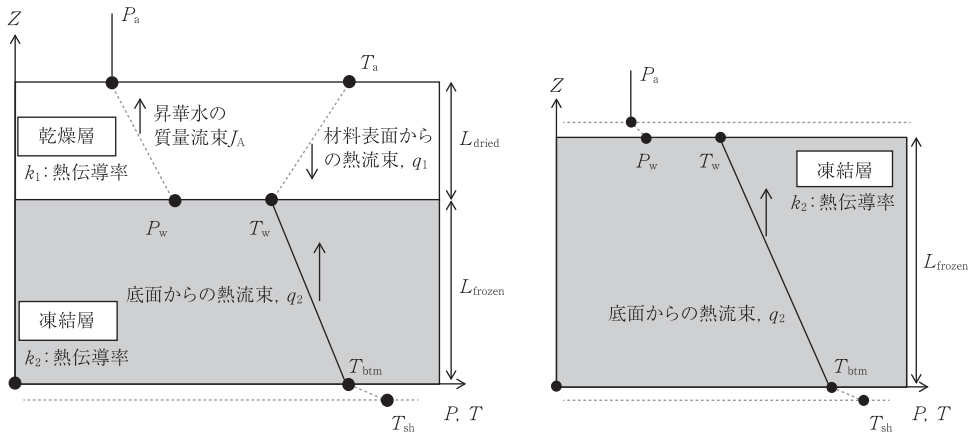


図1 一次元凍結乾燥モデル

乾燥層内の物質移動流束  $J_A$  [ $\text{kg} \cdot \text{m}^{-3} \cdot \text{s}^{-1}$ ] は以下のように書ける。

$$J_A = \left( -\frac{1}{A} \frac{dm}{dt} \right) = \frac{K_A}{L_{\text{dried}}} \frac{M_W}{RT} (P_w - P_a) \quad (1)$$

ここで  $m$  は製品重量である。また  $K_A$  は透過係数であり、拡散係数と同じ  $\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$  の単位を持つ。この式は、乾燥層内部を流れる水蒸気の流束が圧力勾配に比例して決まるという Darcy 則に基づいて書かれたものである。ここで適用する温度は乾燥層の代表温度であり、層内の平均温度もしくは昇華面温度で代表させることが一般的である。

物質移動の推進力を水蒸気濃度 ( $C = M_w p / RT$  [ $\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$ ]) の勾配と考えると立式することもできる。ただし、系内に水蒸気のみしか存在しない場合、水蒸気密度 ( $\rho$  [ $\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$ ]) の勾配と考えた方が妥当である。

$$J_A = \left( -\frac{1}{A} \frac{dm}{dt} \right) = \frac{D_A}{L_{\text{dried}}} (\rho_w - \rho_a) = \frac{D_A}{L_{\text{dried}}} \frac{M_W}{R} \left( \frac{P_w}{T_w} - \frac{P_a}{T_a} \right) \quad (2)$$

ここで  $D_A$  は、乾燥層内部の水蒸気の有効拡散係数であり、式(1)における透過係数と同様の物理的意味を持つ。有効拡散係数は凍結時に生じた氷晶のサイズとそのマイクロ構造のパターンによって決定され、氷晶のサイズやパターンがおおよそ推定できるのであれば概算することもできる<sup>16-18)</sup>。ただし実用的な観点からは、装置の運転状況のモニタリングデータからその値を推算してしまうことである<sup>19-21)</sup>。

昇華面には乾燥層と凍結層から伝導伝熱によってそれぞれ  $q_1$ 、 $q_2$  の熱が供給される。単位昇華面面積あたり、単位時間に到達する熱 ( $Q_s$  [ $\text{J} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ ]) は、製品表面と棚板の温度をそれぞれ  $T_s$  と  $T_{\text{sh}}$  として、次式のように示すことができる。

$$Q_s = q_1 + q_2 = \frac{k_1}{L_{\text{dried}}} (T_a - T_w) + \frac{k_2}{L_{\text{frozen}}} (T_{\text{btm}} - T_w) \quad (3)$$

ここで  $k_1$  と  $k_2$  はそれぞれ乾燥層と凍結層の熱伝導率である。空隙を多く含む乾燥層の有効熱伝導率は凍結層の熱伝導率と比して非常に小さいため、右辺第一項は第二項と比べて非常に小さく、無視しても構わない。

昇華面に到達した熱は、すべて昇華エンタルピーとして消費されると仮定すれば、以下のようになる。

$$Q_s = \Delta H \left( -\frac{dm}{dt} \right) \quad (4)$$

したがって、式(1)もしくは式(2)より、式(5)、式(6)が得られる。

$$\Delta H \frac{K_A}{L_{\text{dried}}} \frac{M_w}{RT} (P_w - P_a) = \frac{k_1}{L_{\text{dried}}} (T_a - T_w) + \frac{k_2}{L_{\text{frozen}}} (T_{\text{btm}} - T_w) \quad (5)$$

$$\Delta H \frac{D_A}{L_{\text{dried}}} \frac{M_w}{R} \left( \frac{P_w}{T_w} - \frac{P_a}{T_a} \right) = \frac{k_1}{L_{\text{dried}}} (T_a - T_w) + \frac{k_2}{L_{\text{frozen}}} (T_{\text{btm}} - T_w) \quad (6)$$

式(5)もしくは式(6)における未知数は昇華面温度  $T_w$  である。その他のパラメータは、操作条件によって決まるパラメータ ( $T_{\text{btm}}$ ,  $P_a$ )、水の物性や製品の構造によって決まるパラメータ ( $K_A$ ,  $D_A$ ,  $M_w$ ,  $\Delta H$ ) である。製品表面温度  $T_a$  は昇華面温度に依存して変化するため、このままでは未知数である。 $T_c$  は装置内壁表面からの放射による受熱と、製品内部での伝導伝熱とのバランスによって決まる。熱や物質の移動速度への影響が少ないと判断して近似的に固定値を適用することも大きな問題はないと考えられる。もしくは装置内部の物質移動係数というもうひとつの物質移動式を適用して  $T_a$  が未知数となる問題を回避することもできる<sup>22)</sup>。以下では単純に式(5)を適用するケースについて説明する。

式(5)を基礎として、乾燥の進行度ごとに昇華面温度  $T_w$  を決定することで、乾燥過程における製品温度の推移、重量変化などをシミュレートすることができる。

## 2. パラメータの取得

### 2.1 物質移動パラメータ

乾燥層内の物質移動の式(1)を、次のように書き直す。乾燥層と凍結層の厚みをそれぞれ  $L_{\text{dried}}$ ,  $L_{\text{frozen}}$  としている。

# 第3章

---

凍結乾燥におけるスケールアップのポイント  
～注意点及び凍結乾燥条件の設定～

## はじめに 凍結乾燥工程のスケールアップの必要性

凍結乾燥製剤に限らず、一般的に製剤開発の初期段階ではまず数本～数十本程度のラボスケールで処方検討及び製造法検討を開始し、そこからフェーズI臨床試験を開始するにあたり治験薬を製造する際に数千本スケール、さらには後期臨床試験ならびに商用生産に向けて数万本スケールにスケールアップをする必要がある。凍結乾燥製剤の場合、凍結乾燥工程で使用する凍結乾燥機のサイズが、製造量に合わせてラボスケールの凍結乾燥機(ラボ機)から治験薬や商用製品を生産するための凍結乾燥機(生産機)へと大きくなる(図1)。この際、品質を劣化させることなくスケールアップを達成することは当然求められるが、同時に効率的で無駄のない製造方法を確立することも、企業としては大変重要である。凍結乾燥プロセスのスケールアップに取り組む時は、スケールアップに伴う様々な影響を吸収できる堅牢なプロセス条件をラボで作ること、またラボ機と生産機の違いを適切に反映させたプロセス条件を生産機に適用することが重要である。

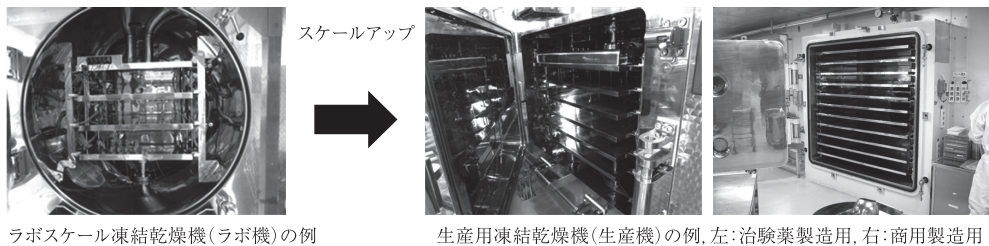


図1 スケールアップに使用する凍結乾燥機の例

## 1. 凍結乾燥工程の理解とスケールアップリスクの把握

スケールアップに取り組む際は、工程を理解することと、生じうるリスクの種類を事前にしておくことが重要である。

### 1.1 凍結乾燥工程の流れ

凍結乾燥工程は複数のステップで構成されている。やや細かく分類すると、入庫、予備冷却、凍結、一次乾燥、二次乾燥、出庫である。各ステップで凍結乾燥機の運転パラメーターとして入力できる代表的なものは、棚温度、庫内圧力、時間の3つである。モデルとなる運転パラメーターを例示する(図2)。また、各ステップの概要と、スケールアップをする上で考慮すべきことを以下に説明する。

ステップ	棚温	圧力	時間	説明
入庫	20℃	-	-	バイアル入庫完了まで温度維持
予備冷却	0℃	-	20分	1℃/分で冷却
	0℃	-	60分	0℃で維持
凍結	-40℃	-	40分	1℃/分で冷却
	-40℃	-	120分	-40℃で維持
一次乾燥	-20℃	15 Pa	40分	15 Paに減圧後, 0.5℃/分で昇温
	-20℃	15 Pa	1,800分	-20℃, 15 Paで維持
二次乾燥	30℃	5 Pa	100分	5 Paに減圧後, 0.5℃/分で昇温
	30℃	5 Pa	300分	30℃, 5 Paで維持

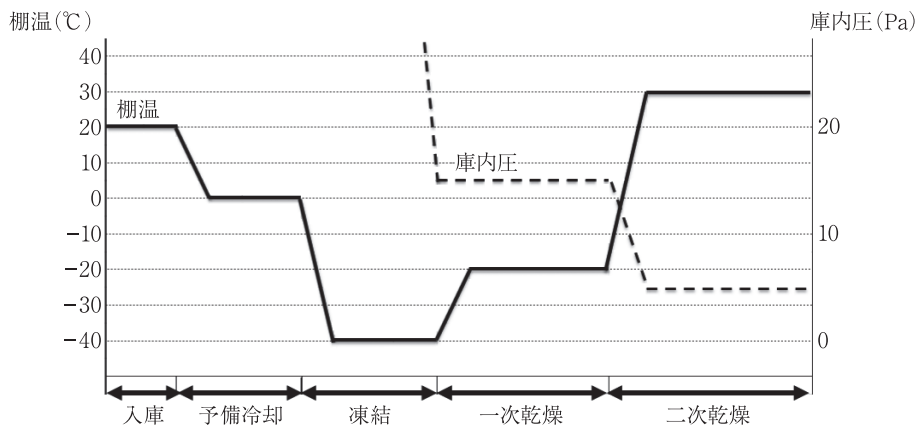


図2 凍結乾燥機の運転パラメーターの一例(入庫～二次乾燥)

## (1) 入庫

凍結乾燥機の庫内に、ゴム栓が半打栓された薬液入りのバイアルを入れるステップである。バイアルをアルミトレイに乗せて入庫する方法もあるが、トレイの歪みなどが製品の品質の均一性に影響を与える懸念があることから、棚の上に直接バイアルを置く方法の方がスケールアップは考えやすい(図3)。



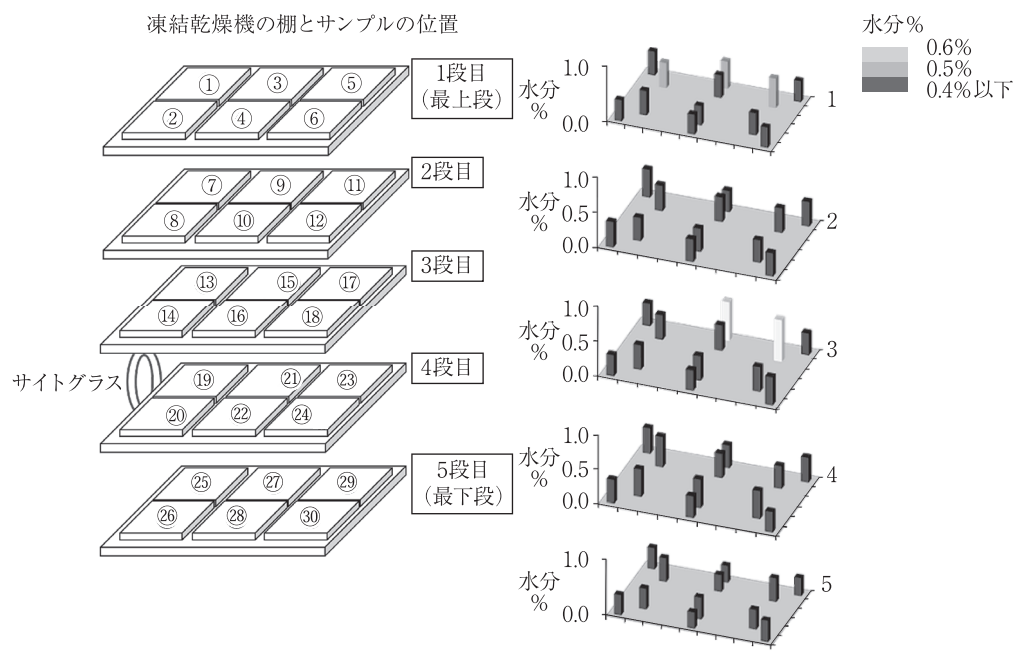


図15 生産機(棚数5段)における水分量測定のためのサンプリング位置と結果の例

### 3. スケールアップへ向けた凍結乾燥プロセスの改善手法の例

#### 3.1 氷晶成長の制御による品質の均一化

スケールアップの際には、ロット内の品質のばらつきが問題になることがある。その多くは外観や水分含量のばらつきとして認識されるだろうが、その原因の1つは前述のようにロット内でバイアルの凍結のタイミングが異なることが挙げられる。凍結のタイミングの違いは氷晶の成長速度、その後の乾燥速度にも影響し、結果として外観や水分含量にも違いが出てくる。凍結ステップにおける氷晶の成長を制御してばらつきを抑える手段としては、近年は氷晶形成の核となる微小な氷の粒を凍結直前の庫内に導入して強制的に凍結を開始させたり<sup>12)</sup>、加圧を開放する衝撃で過冷却を解除してロットの凍結タイミングを揃えたり<sup>13)</sup>という方法も開発されているが、いずれも専用の設備が必要になる。ここでは、一般的な凍結乾燥機でも実施可能な、アニーリングを利用した氷晶の均一化について紹介する。

## 3.2 アニーリングの概要

アニーリングとは、全てのバイアルが凍結した後に、一旦温度を少し上げて保持し、また温度を下げて完全に凍結させるステップを追加することである(図16)。このようなステップの追加により、製剤中に形成された氷や添加剤の結晶のOstwald成長が促進され、結晶のサイズが増大するとともに均一化される。

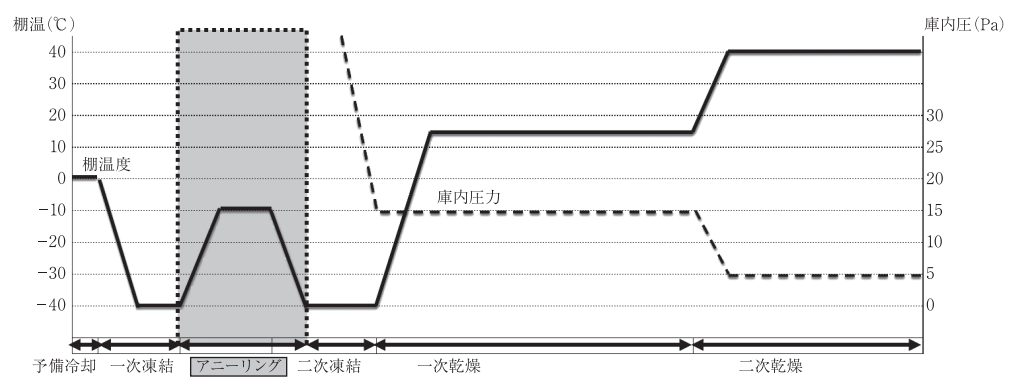


図16 アニーリングステップを追加した凍結乾燥条件のイメージ

アニーリングをする時は、前述の通り薬液が凍った後にある程度温度を上げる。どこまで上げるかは非常に重要な点だが、氷が融けにくい低い温度と、溶質がガラス化しないくらい高い温度の間で選択することになる。一例として、乳糖( $T_g' = \text{約} -28^\circ\text{C}$ 、文献により値は異なる)を賦形剤とした溶液について、温度を変えてアニーリングした時の凍結乾燥顕微鏡による観察写真を紹介する(図17)。

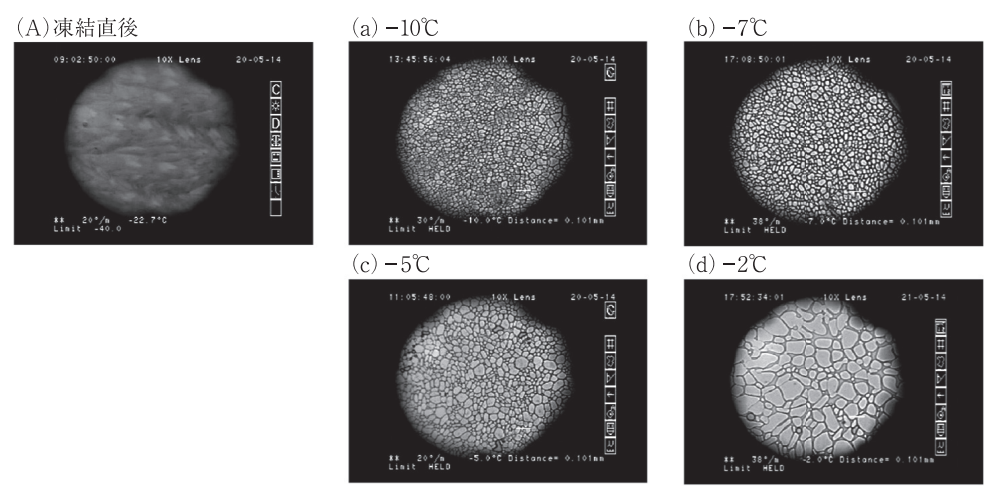


図17 アニーリング温度と氷晶成長の関係性の例

# 第5章

---

凍結乾燥製剤の製品開発：  
バイアル凍結乾燥のケーススタディー  
～リスクアセスメントに基づいた管理戦略の構築～

## はじめに

高品質な製品を設計するために、品質低下の原因となる水分を製品中から除去する適切な乾燥方法を設定する必要がある。水分や熱に不安定な化合物の無菌製剤製造においては、無菌操作およびろ過滅菌法の適用が確立されている凍結乾燥法が最も有効な乾燥手段の1つである。一方で、本製造法では、乾燥時の装置内の大きな熱分布や、凍結時の過冷却状態の違いによる氷晶サイズの製剤間でのばらつきなどに伴い、製剤間で乾燥効率に大きなばらつきが発生するなど製品品質のコントロールが難しく、不適切なプロセス設計により、数千～数万バイアルが一度に乾燥される商用生産で製品品質の逸脱が発生した場合の損害は甚大である。従来のトライアル&エラー法による製造プロセス設計は製品品質ばらつきや製品開発コスト・時間を増大させるため、サイエンス/理論による予測のプロセスコントロールへのパラダイムシフトが必要である。

2002年に米国食品医薬品局(FDA: Food Drug Administration)より“Pharmaceutical CGMPs for the 21st century – A risk based approach”が提案され<sup>1)</sup>、それを支持する技術として2004年にプロセス分析技術(PAT: Process Analytical Technology)に関するガイダンスが提示された<sup>2)</sup>。2009年に医薬品規制調和国際会議(ICH)での合意に基づき、製剤開発に関するガイドラインが改訂(ICH Q8(R2))され、Quality by Design(QbD: 設計による品質の作り込み)の原則が説明された<sup>3)</sup>。QbDの構成要素として、頑健な製剤処方と製造プロセスによる品質保証、製剤処方と製造プロセス因子が製品性能に対しどのような影響を及ぼすかに対する科学的理解、製品品質の継続的改善とリアルタイムでの品質保証がある。QbDに基づき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、当該製剤の見込まれる重要品質特性(CQA: Critical Quality Attribute)を特定する必要がある。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、モニタリングおよび管理方法(管理戦略)を決定する。管理戦略構築の際は、デザインスペースやPATが有用である<sup>4)</sup>。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、時間であり、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元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から、凍結乾燥プロセスの設計手法はQbDの概念によく一致している。一方で、生産性および製品品質のばらつきの程度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1つとなっており、凍結乾燥領域の解決すべき課題である。

本稿では、リスクアセスメントに基づいた凍結乾燥のプロセス設計の手法、凍結制御技術を利用した頑健なデザインスペースを確立するためのアプローチ、そしてそれらを保証するためのPATに関して解説する。また、今後の展望として、無菌連続凍結乾燥技術に対する期待に関して議論する。

## 1. リスクアセスメント

### 1.1 プロセス設計のワークフロー

リスクアセスメントに基づくプロセス設計のワークフローを図1に示す。製剤開発を行う上で、まず、品質、安全性、有効性に関連する目標製品品質プロファイル(QTPP：Quality Target Product Profile)を定義し、当該製剤の見込まれるCQAsを特定する。先行事例の調査結果や文献情報を参考にしながら実験を実施し、一次製造プロセスを提案する。そして、リスクアセスメントの対象となるプロセスを特定し、一次リスクアセスメントを実施する。一次リスクアセスメントの際に、CQAsに対する潜在的な重要工程パラメータ(p-CPP：Potential Critical Process Parameter)および潜在的な重要物質特性(p-CMA：Potential Critical Material Attribute)を抜け漏れなくリストアップすることが重要である。リスクアセスメントにより、

CQAsに対して影響度の高いCPPsおよびCMAAsを特定し、それらの管理幅を設定するための実験プランを立て実験を実施する。実験データに基づき、CQAsを保証するためのCPPsおよびCMAAsに対する管理幅を設定する。この際、必要に応じて、製造プロセスの最適化を行う。提案する製造プロセスに対して、二次リスクアセスメントを実施し、CQAsに対するCPPsおよびCMAAsのリスクレベルが十分に低下したことを確認し、それらの管理幅を、CQAsを保証し一貫した製品品質を達成するための管理戦略とする。無菌凍結乾燥注射剤の一般的な製造フローを図2に示す。重要工程として、液調製、無菌ろ過、充填、凍結乾燥、巻締、が挙げられるが、リスクアセスメント実施フロー事例を図3に示す。無菌ろ過や巻締など、無菌性を保証するための対

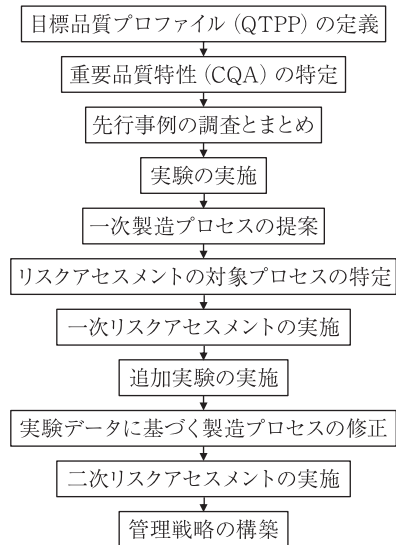


図1 リスクアセスメントに基づくプロセス設計のワークフロー

一次乾燥から二次乾燥への棚温度昇温時のコラプス発生リスクは低い。高温・長時間での二次乾燥条件設定は製剤中の類縁物質を増加させる可能性がある。低温・短時間での二次乾燥条件設定は製剤中の残留水分値を許容値まで低減できない可能性がある。凍結乾燥庫内の真空度が26.6 Pa以下の場合、水の脱着速度は真空度に依存しないことも報告されており<sup>6)</sup>、一次乾燥ステップで設定した真空度を二次乾燥ステップでも適用することができ、必ずしも二次乾燥ステップでの真空度を一次乾燥ステップよりも高真空側で設定する必要はない。関連する製剤のCQAsとしては、水分、再調製時間、外観に加えて類縁物質が挙げられる。

以上、凍結乾燥工程の各ステップでのp-CPPsと製剤のCQAsの関係性に関して議論したが、一般的にCPPsとして分類されるパラメータに関して表2にまとめる<sup>10)</sup>。

表2 凍結乾燥工程でCPPsとして分類されるパラメータ

Step	CPPs
凍結	凍結速度 (°C/min)
アニーリング	アニーリング温度 (°C)
	アニーリング時間 (hr)
一次乾燥	一次乾燥温度 (°C)
	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)
	二次乾燥時間 (hr)

## 2. デザインスペース

凍結乾燥工程のCPPsに分類される一次乾燥条件(棚温度、真空度、時間)の設定手法に関して、デザインスペースの概念を用いて以下に解説する。

### 2.1 従来の設計手法

一次乾燥中の熱移動と物質移動の関係性を図4に示す。熱媒から棚へ移動した熱量は棚表面へ伝わり、棚表面とバイアル底部の接触面および棚表面とバイアル底部の隙間に存在するガス(主に水蒸気)を介してバイアル底部へ伝熱する。この時、凍結乾燥機の壁などからの輻射熱もバイアルへ伝熱する。バイアル底部へ伝わった熱量は凍結層を介して昇華面へ伝熱し昇華潜

熱として使用される。昇華により熱移動は物質移動へと変わり、昇華の進行により、昇華が完了した既乾燥層が昇華面に対して抵抗体として存在するようになる。この乾燥抵抗( $R_p$ : 既乾燥層水蒸気移動抵抗)を管理することで製品へ流入する熱流束をコントロールし、最適な一次乾燥時の製品温度および昇華速度の確保が可能となる<sup>7)</sup>。一次乾燥条件設定の際に、昇華速度(乾燥時間)を予測する数学的モデルの使用が有用である<sup>11)</sup>。乾燥中のバイアルの役割に注目し、バイアル伝熱係数( $K_v$ )を取得する。 $K_v$ は使用するバイアル種、凍結乾燥機により個別に評価する必要がある。凍結乾燥庫内の棚板上に位置するバイアル内の挙動を熱と物質移動のシンプルなモデルで数式化するために、一定時間昇華乾燥した後のバイアルの質量変化( $dm/dt$ )を測定することで昇華に使用された水を決定し、棚温度( $T_s$ )、製品温度( $T_b$ )、昇華潜熱( $\Delta H_s$ )、バイアル外径の表面積( $A_v$ )から、以下の式(1)に従い $K_v$ を算出する。

$$K_v = \frac{\Delta H_s(dm/dt)}{A_v(T_s/T_b)} \quad (1)$$

接触伝熱、ガス伝熱、輻射伝熱係数はそれぞれ $K_c$ 、 $K_g$ 、 $K_r$ と定義される。 $K_c$ および $K_r$ は真空度( $P_c$ )に依存せず、 $K_g$ は $P_c$ に依存し、 $K_g = bP_c/(1 + cP_c)$  ( $b$ および $c$ は正定値)で記述されることから、 $K_v (= K_c + K_g + K_r)$ は式(2)で表される。 $K_v$ と $P_c$ の関係性を示した本数式は、凍結乾燥時の棚温度と真空度設定の最適化によく使用され、一次乾燥のデザインスペース設定の際に必要となる。

$$K_v = \alpha + \frac{bP_c}{1 + cP_c} \quad (2)$$

凍結乾燥実施時に、棚温度と製品温度をモニターした場合、一次乾燥中はバイアルに流入する熱流束と昇華に使用される熱量が平衡となり、製品温度プロファイルは定常状態となる。昇華が進行し、バイアル内から昇華の対象である水がなくなると、バイアルに流入した熱流束は顕熱として使用されるようになり、製品温度が上昇する。つまり、設定した棚温度に向かって製品温度が鋭く上昇し、棚温度に追従したポイントが一次乾燥終点となる。一次乾燥中の定常状態の関係性から、 $T_s$ 、 $T_b$ 、 $P_c$ 、昇華面での水の平衡水蒸気圧( $P_{ice}$ )、バイアル内径の表面積( $A_p$ )から式(3)に従い、乾燥抵抗( $R_p$ )および乾燥時間( $t$ )の算出が可能となる。

$$R_p = \frac{A_p(A_{ice} - P_c)}{(dm/dt)} \quad (3)$$

# 第6章

---

凍結乾燥の失敗(トラブル)事例と対策  
～凍結乾燥機の機器メンテナンスと規格～



## はじめに

凍結乾燥は、最終滅菌が行えない多くの無菌製剤の最終工程で使用されている。製造パラメータはラボ機を使用してパイロットスケールで決定されるが、実際の生産現場との条件の違いから、商用スケールでは満足した結果を得られない場合もある。更に、上流側工程の条件の違いや変動によって性状に違いが出る場合もあり、凍結乾燥時の乾燥不良については原因追及が困難な場合が多い。また、装置起因のトラブルではバッチ全体の製品が出荷できなくなる事例もあり、装置の適正な維持管理も重要なポイントになる。

本章ではトラブル事例と解決策の一例を説明する。

## 1. 凍結乾燥プログラムおよび物性起因の失敗事例

凍結乾燥で一番多い失敗はコラプス(崩壊現象)が起きることである。これは凍結乾燥中に製品温度(昇華面温度)が物質特有のコラプス温度を超えることにより起きる現象である。

表1 二成分系物質のコラプス温度の一例

Substance	Nature	Collapse Temp
Dextran	linear polysaccharide	-9
Ficoll	globular polymer of sucrose	-19.5
Raffinose	trisaccharide	-26
Maltose	disaccharide	-30~-35
Sucrose	〃	-32
Lactose	〃	-31
Glucose	monosaccharide	-40
Fructose	〃	-48
Sorbitol	linear hexitol	-45
Inositol	cyclic hexitol	-27
Ovalbumin	globular protein	-10
Gelatin	linear polypeptide	-8
Monosodium glutamate	amino acid	-50
Methocel	methylated cellulose	-9

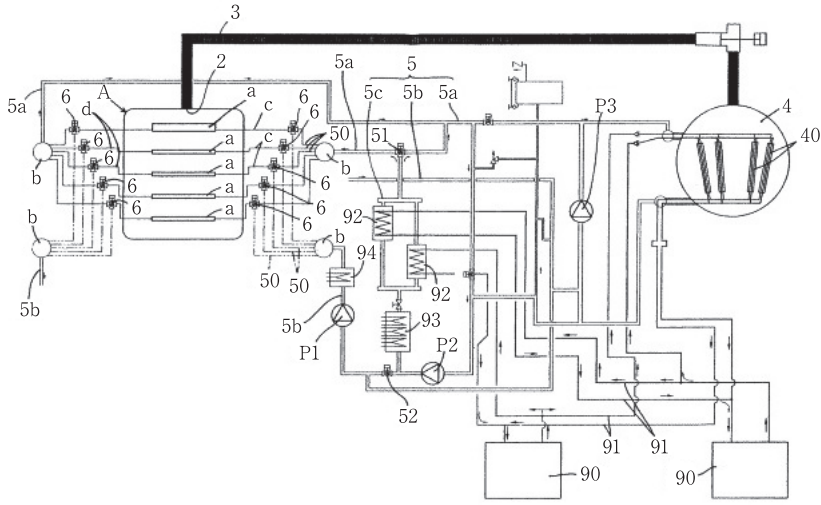


図15 棚個別温度制御凍結乾燥機概念図<sup>5)</sup>

## 2. 装置起因の失敗事例

### 2.1 真空リークによる無菌性保障不良

凍結乾燥機の無菌性保障はSIP(Sterilization In Place：定置滅菌)後と凍結乾燥工程後の缶体リーク検査および復圧フィルタの完全性テストで行うこととなる。SIP後にリークが発見された場合は凍結乾燥工程を行わないため問題はないが、凍結乾燥工程後にリークが確認された場合は、当該バッチ製品の無菌性保証ができるかが問題となる。漏れた個所の全てが無菌室側からであることが確定できれば無菌性の保証はできるが、そうでない場合は場所の特定や流入した外部気体の量、漏れた個所の周囲環境のCFU(Colony Forming Unit：コロニー形成単位)の数値などからリスク評価を行うことが必要になる。なお、漏れ量の基準値についてはASME BPE-2019<sup>6)</sup>に示されている値(7.6 Pa・m<sup>3</sup>/hr)があるが、この数値はあくまでも装置設置時の初期状態での基準値目安であり、装置運用時の実際の値ではない。装置運用時の値はユーザーがリスク評価を行って決定することになるが、上限値の管理だけでなく、日常管理値が急変した場合には何らかの異常が発生しているため注意が必要である。また、凍結乾燥工程後の乾燥度合いの高い状況と違い、CIP(Cleaning In Place：定置洗浄)・SIP後の水分が残存している可能性がある状況は、水分の影響による疑似リークが計測される可能性が高いため、規定数値を変えることが合理的である。いずれにしても数値単独での判断ではなく培地充填試験(Process simulation test：プロセスシミュレーションテスト)を行い、乾燥庫内の無菌性を保証した際の漏れ量の数値と関連付けることが必要になる。

原因の特定には、不良品の発生した場所と温度変化の状況の確認が必要になる。また、外気温度が高い場合と低い場合ではどちらがワースト条件になるのかを確認する必要があるため、機械室温度の計測と記録は重要なポイントになる。

### 3. スケールアップ、サイトチェンジでの失敗事例

製剤の開発はラボ機でテストを繰り返してパラメータの決定をすることになるが、治験製造や生産製造に移行する際に満足な結果が出ないケースがある。これはスケールアップ後に使用する装置の特性を考慮せずに凍結乾燥プログラムを設定してしまうことから起こる。

#### 3.1 棚温度の出入り温度差による影響

小さな棚板のラボ機では棚板の熱媒体出入り温度の差が少ないが、大きな棚板の生産設備では物理的に棚板の出入りの温度差が大きくなる傾向があるため、予備凍結状態・乾燥状態共に入熱条件が大きく異なって、性状に違いが出てしまうことがある。ラボ機で試製する際のプログラムは生産機での温度差を考慮して、温度変化を緩慢にした方がスケールアップ後の影響が少なくなる傾向がある。図17は総棚面積2 m<sup>2</sup>クラスの凍結乾燥機の冷却時・加熱時・定温度制御での無負荷時(製品が入っていない状態)の棚板表面の温度分布を測定したものである。棚板自体は通常ステンレス製の構造体の中にシリコンオイルなどを循環させて温度コントロールを行っている。棚板自身も熱容量を保有しているため、無負荷の状態でも温度変化を与えた場合は物理的に熱量が消費され、熱媒体の入口側と出口側では温度差が生じる。一定温度である程度の時間が経過すれば全体の温度は均等になるが、ここに製品(容器と乾燥対象物)が挿入されている場合は製品の熱量や凍結や昇華に必要な熱量が追加されるため、更に温度差が大きくなる傾向になる。また、装置サイズが大きいほど温度差は大きくなる傾向にあるため注意が必要である。

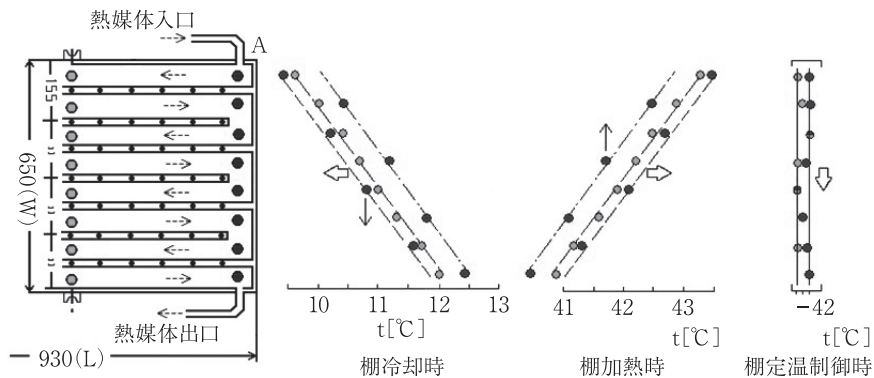


図17 棚温度分布測定の一例

いずれにしても諸条件の違いを勘案し、委託元のデータから解析を行って委託先での変更プログラムを検討して生産機での試製を行うことが重要である。

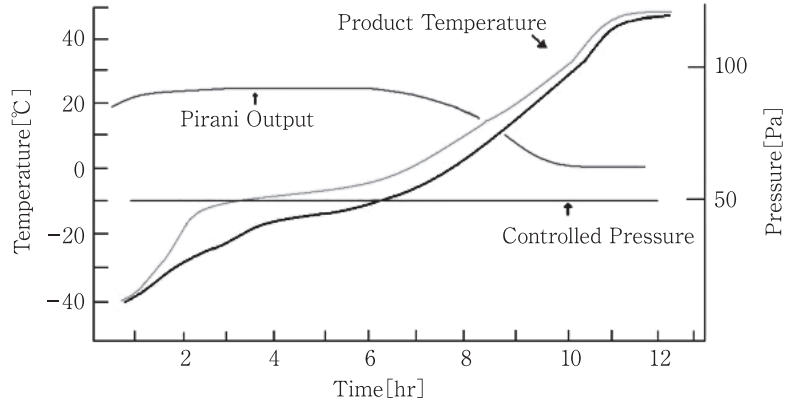


図21 真空計の違いによる真空度の変化

## 4. 医薬用凍結乾燥機のメンテナンスについて

医薬用凍結乾燥機は機器が正常に動作することを検証するだけでなく、洗浄や滅菌による無菌性の保障や的確な制御精度の確認も重要であり、各GMP (Good Manufacturing Practice) でも求められているようにリスクマネジメントをベースにしたメンテナンス計画を立案し、それに基づいて実施することが必要である。

### 4.1 真空漏れのリスク

各機器は始業前点検と定期点検を実施することでリスクを下げるができるが、予測できない一番大きなリスクは真空漏れによる無菌性保障の問題である。機器の異常は運転時間・電流値や音の変化である程度捕らえることができるが、真空漏れは予兆がない状態で突如起きることがある。特に棚昇降シリンダなどに装着した金属性ペローズは使用する圧力条件によって寿命が著しく変わってしまうこともあり、生産中に割れが発生するリスクもあり注意が必要である。対策としては余裕を持った定期的な交換しかないのが現状である。なお、金属性ペローズの設置は必須ではなく、ユーザーの判断で無菌保障が可能であれば取り付ける必要はない。また、真空シール用ゴム製ガスケットは繰り返し応力や蒸気滅菌の湿熱で劣化が生じるため、定期的な交換が必要である。漏れ量の管理は2.1項で述べたように日常のリーク量管理と培地充填試験での総合判断することに対応する。

# 第8章

バイオ医薬品の凍結乾燥とその評価

## はじめに

臨床使用時に水を添加して用いる「用時溶解型」の凍結乾燥製剤は、水溶液での流通に必要な長期保存が難しく、かつ高温での乾燥が適さない医薬品の製剤化手段として50年以上にわたり活用されてきた。1990年以降に増加した遺伝子組み換えタンパク質(バイオ)医薬品では、半数弱が凍結乾燥製剤として用いられており、注射剤としての適切な品質確保とともに、細胞培養などを含む多段階の工程で生産される原薬を有効利用するためにも、特性の十分な理解による製剤と工程設計が求められる。凍結乾燥はこの他に、リボソームなど分子集合体を用いたドラッグデリバリー(DDS)医薬品や、抗生物質の一部、口腔内崩壊(OD)錠の製造にも用いられる。本稿ではバイオ医薬品の凍結乾燥における処方と工程設計及び品質評価について、他の医薬品と比較しつつ概説する。

バイオ医薬品の有効成分となるタンパク質分子は一般的な低分子医薬品(多くは分子量1,000以下)に比べ格段に大きく、多くの化学反応部位を有する。また水溶液中のタンパク質分子の高次構造は、微妙な熱力学的バランスによりnative構造に維持されている。そのため工程と保存中に、デアミデーション、ジスルフィド結合の開裂・交換や6-エリミネーションなど化学変化と、高次構造の崩壊と凝集など物理変化を起こしやすい。これらの変化は薬理作用の低下をもたらすと同時に、製剤の投与後に異物として認識されて様々な免疫反応を惹起する「免疫原性」を上昇させる要因にもなるため、主薬の構造設計とともに製剤処方とプロセス最適化による安定性確保は、特に重要とされる。タンパク質の物理・化学変化は、水溶液または乾燥固体中で経時的に進行する現象と、工程における各種器具との接触や高温暴露、輸送時の振とうなど外的なストレスを原因とするものに大別される。タンパク質医薬品を凍結乾燥製剤とする第一の目的は、水溶液中で経時的に進む化学反応や、輸送中のストレスによる高次構造変化を抑制することにある<sup>1)</sup>。

## 1. 製剤の選択

バイオ医薬品は主に静脈中または皮下に注射剤(点滴を含む)として用いられ、そのまま投与可能な溶液または懸濁液が製剤開発の基本となる。一方で溶液状態では、冷蔵による低温保存条件(約5℃)においても、製品としての流通に必要な数ヶ月以上の安定性確保は容易でない。また輸送時の振とうは気液界面でのタンパク質高次構造の変化をもたらす。タンパク質の固体化はこれらの変化を抑制するとともに、凍結乾燥は一般的な乾燥工程が必要とする高温暴露を回避できる方法となっている。そのためバイオ医薬品の開発で重要となる溶液と凍結乾燥

製剤の選択では、主薬の特性とともに、使用される国・地域、医療機関の規模、在宅での使用の可能性などから、多面的に検討される。例として、国内では患者のもとに届くまでの厳格な温度管理や低振動の輸送が比較的高い水準で確保されているとともに、制度面でも GDP (Good Distribution Practices) 基準が整備され、溶液製剤として使用可能な範囲は広い。一方で国際的な流通には複雑な経路を要し、温度などの管理状況にはばらつきが大きい。そのため臨床でのリスク低減の観点から、凍結乾燥による製剤化が選択される傾向にある。また患者による在宅での自己注射が可能な製剤では、確実な投与を可能とするデバイスの活用とともに、指定された保存条件を外れた場合のリスクに対する十分な考慮が必要となっている。

一般的な凍結乾燥以外にも、生体高分子などの乾燥に応用可能な装置として噴霧した溶液の凍結乾燥(スプレーフリーズドライ)や、加熱以外によるエネルギー付与と減圧を組み合わせたハイブリッド型の乾燥機器が開発されている<sup>2)</sup>。その中には食品分野での実績があり、凍結乾燥に比べて稼働コストや生産量のフレキシビリティに優れたものも多いが、バイオ医薬品の生産における活用は広がっていない。課題を抱えつつも凍結乾燥が継続して選択される理由として、多くの実績と研究から製品品質へのリスク要因が明確となっており、合理的な管理方法の設定が可能となっていることが挙げられる。これは新たなバイオ医薬品の開発では、主薬の特性把握と臨床研究に多くのリソースが投入されるため、重要な単位操作の選択では新規技術の活用よりも、技術的・薬事的な不確定要素を減らすことが優先されることによる。一方で上市後におけるライフサイクルマネジメントの一環としてのコスト低減や新剤形開発及びバイオ後続品の生産では、新規乾燥技術の活用が競争力を高めるための手段になると期待され、品質評価と工程管理に求められる水準についてのコンセンサスの形成が望まれる。

## 2. 凍結乾燥製剤の設計

バイオ医薬品の凍結乾燥製剤では、主薬となるタンパク質の他に、安定化剤、賦形剤、pH調整剤、等張化剤などが添加剤として用いられる。用いられる添加剤の種類は錠剤やカプセル剤など経口固形製剤に比べ少ない。一般に医薬品の製剤設計では、開発対象となる剤形または投与経路で使用例があり、日米欧で共通して使用可能な添加剤が活用される。物性や食品分野での使用実績などから医薬品の凍結乾燥への応用が期待される添加剤は多いものの、医薬品への新たな使用には時間と労力を要する安全性の確認を製剤開発とは別に行う必要があり、難度は高い。また主薬となるタンパク質は比較的物性の共通性が高く、バイオ医薬品の導入時から進められてきた多くの検討により、その情報を活用した製剤設計が可能なることも製剤処法が類似する原因となっている。



### 3. 凍結乾燥工程の設計と制御

医薬品の凍結乾燥では、無菌操作で水溶液を分注した多くのバイアルを凍結乾燥装置の棚に移した後に、棚温度を下げることによる凍結、減圧下で氷晶を昇華させる一次乾燥、固体部から水分を蒸発により除く二次乾燥という流れで進められる。凍結段階では氷晶の形成と成長により添加剤はタンパク質とともに高度に濃縮(70 w/w%以上)される。凍結溶液から氷晶を昇華させる一次乾燥は、長時間と高いエネルギーを要する工程であるとともに、得られる固体の品質に大きな影響を与える。特に製造スケールの凍結乾燥では、多くのバイアルから氷晶昇華を進めるために長時間の一次乾燥を必要とすることも多い。一次乾燥中の昇華界面の温度は、乾燥庫内の放射・対流と棚からの伝導による熱供給と、昇華により奪われる熱とのバランスにより決まる。そのため通常、棚温度はこの昇華熱を想定して、目的とする品温よりも高温に設定される。氷晶の昇華は高温ほど速いため単純には棚温度を高く設定するほど一次乾燥の時間は短縮できる。しかし凍結水溶液の温度(品温)が溶質組成により異なる「最高許容温度」を超えると、コラプス(非晶質の溶質)またはメルトバック(結晶性の溶質)と呼ばれる固体構造の崩壊が昇華界面から起こる。適切な固体を効率的に得るには、個々の凍結溶液の特性と工程の機構を十分に理解したプロセス制御が求められる。

#### 3.1 一次乾燥工程の制御

一次乾燥のコントロールをより複雑にする要因として、昇華により生じた水蒸気の移動の問題がある。水蒸気は昇華界面上にある既乾燥層を移動した後に、バイアルを出てトラップへ進む。既乾燥層のうち、氷晶の跡に形成される空隙中では水蒸気の速い移動が期待できるのに対し、凍結濃縮相から生じた固体部は移動の大きな障害となる。そして固体内での過度な水蒸気滞留は昇華を遅延させ、熱供給の過多による昇華界面の温度上昇がコラプス発生の原因となる。特に品温を最高許容温度近くでコントロールする場合には、一次乾燥の後半で既乾燥層の厚さが増す際の水蒸気移動を十分に考慮した、棚温度設定が求められる。

非晶質状態の溶質を含む凍結溶液では、濃縮相の粘度が大きく変化する最大濃縮相ガラス転移温度( $T_g'$ )を最高許容温度の指標として用いることが多い。一方で凍結濃縮後に溶質が結晶化する凍結溶液では、結晶の融解が濃縮相の粘度を大きく低下させるため、この融解直前が最高許容温度となる。凍結溶液中では濃縮相の間を氷晶が占めるため、 $T_g'$ 付近での濃縮相の粘度低下は外観などへ直接的な影響を及ぼさない。しかし一次乾燥過程で上部の既乾燥層との凍結溶液層の境となる昇華界面では、物理的な支えとなる氷晶が昇華により奪われる。そのため濃縮相が十分な強度を持つ場合には乾燥ケーキと呼ばれる多孔性固体を形成するのに対し、低