

密閉型スプレー式連続凍結乾燥装置の開発

(モリモト医薬) ○盛本修司、川崎浩延、林茂雄

はじめに

新型コロナウイルスの感染拡大により、急遽 mRNA を用いた新しいワクチンが開発された。画期的ではあるが、ワクチンの輸送と取り扱いでは安定性の確保のためにマイナス 80℃以下という極低温のサプライチェーンが必要であり、厳格な温度管理が必要で非常に扱いにくい製品である。また、電気を大量に使用するので経済的コストが莫大であることに加えて、環境負荷も多い。この他に、温度管理の不備による廃棄や温度管理のための人件費など無駄が多い。このように、液体製剤として製造されている新型コロナワクチンにはロジスティックに課題が多い。一方、現在、国内で流通しているワクチンでは凍結乾燥品が多く存在している。1) 凍結乾燥製剤は熱安定性が高く、温度管理がしやすい、使用期限が長いなど液体製剤と比べて有利なためである。しかしながら、凍結乾燥製剤には研究開発上、製造上の課題が様々にあるために(注)、その物性的なメリットが生かされることなく、液体製剤医薬品のまま承認・処方されていることも多い。そこで当社は、従来の凍結乾燥技術の課題を解決しうる、全く新しい、密閉型スプレー式連続瞬間凍結乾燥装置を開発した。さらに当社は、この技術をワクチンのみならずバイオ医薬品全般にも展開する事を目指している。

1. 連続凍結乾燥 (mCFD) の概要、原理

連続生産はバッチ生産と比較して、生産量がフレキシブルで効率的、スケールアップが容易、リアルタイムの品質管理が可能、コスト削減も見込める等メリットが大きい。医薬品製造において連続生産は FDA や厚労省も奨励しており、原薬製造などの分野で進められている。一方、凍結乾燥製剤の実用化連続ラインはこれまでなかった。この度、当社が開発したモリモト式連続凍結乾燥 (Morimoto Continuous Freeze Dry) 装置の原理は以下である (以下 mCFD 装置、図 1 参照)。

①凍結部：専用小径ノズルから真空チャンバー内に原液をスプレー噴霧する。吐出された液滴は分散、落下し、蒸発潜熱が奪われて瞬時に凍結粒子になる。

②乾燥部：凍結粒子は横長ドラム式のロータリー真空乾燥機に移送される。ドラム乾燥機が回転すると、粒子はドラム内のらせん状の溝により前方へ移動し、外熱式温度制御ゾーンの中で昇華乾燥される。ドラム内で壁面と接触している粒子一つ一つに直接熱エネルギーを与えるため、極めて熱伝導効率が高く、短時間で乾燥する。各部の温度は放射温度計、熱電対等で測定できる (図 2 左図参照、T1—T8 は mCFD 装置乾燥部の温度測定箇所)。乾燥した粒子粉末は乾燥機の特異な構造の出口から排出される。得られた粉末は粉末充填システム 2) でバイアルなど各種容器へ充填することができる。

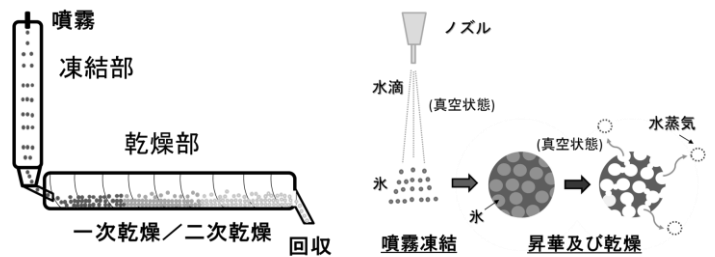


図1 mCFDの構造、原理

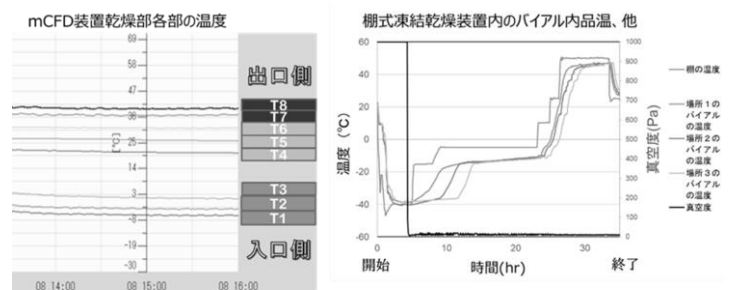


図2 温度管理：(左) mCFD装置乾燥部(当社データ)
(右) 棚式凍結乾燥装置(イメージ図、当社作成)

上記構造等を基本とする特許が 2020 年 10 月に日本において権利化された。

2. mCFD 装置による凍結乾燥プロセスの特長

mCFD 装置は、以下に示す点で、従来の棚式凍結乾燥装置よりも優れた特長を有する。

(1) 極少量試作 (数 mL) が可能、同一条件でスケールアップができる

- (2) 高速・大容量処理ができる
- (3) 連続生産システム、リアルタイムモニタリングが可能
- (4) 製造した粉末は各種容器への充填が可能である
- (5) その他、自動処理、クローズドシステム、CIP/SIP、シンプルな制御・管理、コンパクトな構成

3. mCFD 装置で製造した凍結乾燥粉末の特長、医薬品研究開発・製造へのインパクト

mCFD 装置は、製造した粉末の品質、充填のフレキシビリティ、無菌・無塵性、合剤製造、及び、創薬初期から開発後期までの研究開発スピードの点で優位である。

- (1) 高品質粉末が得られる
- (2) 大容量製剤が可能
- (3) 無菌・無塵原薬や製剤が製造できる
- (4) 液体の合剤よりも安定な、粉末の合剤が創出できる（分離充填方式）
- (5) 医薬品研究開発を迅速に行える
- (6) トレイ式凍結乾燥への応用（人手での解砕、回収作業が、クローズド自動化ができる）

4. 当社粉末試作の品質評価

- (1) 噴霧凍結乾燥による RNA への影響：約 4 kb の mRNA を含む LNP を試料として噴霧凍結乾燥を行ったところ、凍結乾燥前後で RNA の完全長の割合には変化がみられなかった（原液 45%、凍結乾燥後 48%）。すなわち、噴霧凍結乾燥による RNA の分解は起きないと判断された。（社内データ、未提示）
- (2) 噴霧凍結乾燥によるリポソーム（脂質カプセル）への影響：リポソーム溶液を噴霧凍結乾燥した後に、再溶解した水溶液を動的光散乱により測定した。原液と比較して、リポソーム粒子径に変化は見られなかった（社内データ、未提示）。一方、棚式凍結乾燥では、条件によりリポソーム粒子径が小さくなる／形態が変化する例が報告されている。今後、当社の噴霧凍結乾燥装置を用いて詳細に検討していきたい。

5. 今後の展望

mCFD 装置による凍結乾燥バイオ医薬品の開発
従来、棚式で行っていた凍結乾燥無菌注射剤の製造を本方式に切り替えることで、品質が均一で生産効率の良い製品を作ることができる。ワクチンについては、現在の冷凍や極低温での保管移送管理に比べて、温度条件の緩和および常温で取り扱いやすいワクチンを製造することができ、アフリカや発展途上

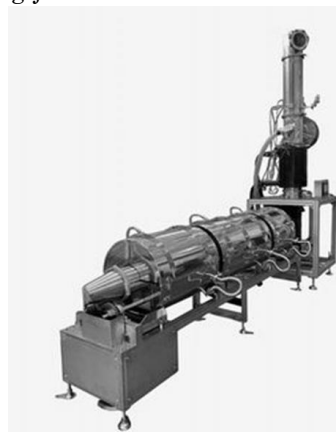
国への供給が行える上に、現在のコールドチェーン問題を解決し経済的に大きな効果も期待できる。政府の第 5 回医薬品開発協議会における【資料 2-2 ワクチン開発・生産体制強化に関する提言】3) の中で、「凍結乾燥粉末製剤化技術の研究開発や製造設備支援など国内自給が可能となるバリューチェーンの改善を目指し対応を行う」と記載され凍結乾燥技術の必要性が認識された。そして、世界に後れをとっている国内のバイオ医薬品開発において、極少量からの原液の凍結乾燥化を可能とし、常温保存ができる粉末を供給することでタイミングと場所に制約のない創薬研究、前臨床試験、治験を実現する、生産時のスケールアップを容易にする、などのメリットを活かし、日本の種々のバイオ医薬品やペプチド医薬品、再生医療細胞組織などの研究、開発、製品化の一助となれば幸いである。

<参考>従来技術による凍結乾燥の医薬品製造における課題

- (1) 不均一な熱伝達により、バイアル内、バイアル間で凍結乾燥ケーキが不均一
- (2) 長時間の乾燥、高コスト
- (3) 研究開発の手間と時間
- (4) 商用大量生産用の装置・全体システム構成が大型

<参考文献>

- 1) 2020 ワクチンの基礎 ワクチン類の製造から物流まで 一般社団法人日本ワクチン産業協会編
- 2) 第 25 回製剤と粒子設計「未来型 M オーガ充填機の開発（その 4）」株式会社モリモト医薬
- 3) 首相官邸 健康・医療戦略推進本部ホームページ 第 5 回医薬品開発協議会議事次第 資料 2-2 https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/iya_kuhin/dai5/gijisidai.html



モリモト式連続凍結乾燥装置