

微粒子プロセスを基礎とした製剤開発の最新動向

Recent Trends of Drug Formulation Developments in Anticipation of Micro or Nano Particle Technology

谷野 忠嗣

Tadatugu TANINO

塩野義製薬株式会社 CMC 開発研究所 製剤研究センター長

Center Manager, Formulation Development Center, CMC Development Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.

Abstract

Abstracts: It is well known that micronized or especially nano-sized active pharmaceutical ingredients or drug carriers will show quite different performances in a human body from normal-sized drugs. Nowadays these facts are widely reported. This is considered based on the characteristics that nano-sized particles have special affinity to tissues of human body and can be delivered to a specific diseased area in the body. Nano technologies are applied to the development of more effective or useful drug products. The author would like to explain some examples of nano-sized drug technologies, and also many problems in the powder unit operations in manufacturing drug products which should be dissolved under regulatory requirements.

1. はじめに

薬事工業生産動態統計調査によると、平成24年度は医薬品総生産額 約7兆円のうち錠剤は51.60%を占めており、経口固形製剤の投与剤型としてその重要性が示されている¹⁾。

いきなり75年前の話を持ち出して恐縮であるが、昭和7年に出版された第五改正日本薬局方の注解²⁾には錠剤の製造法が次のように記載されている。「錠剤は薬品の細末を単味にて圧縮し、或いは之に乳糖、澱粉その他の適当なる賦形剤を混和し、水或いは稀アルコールを以て濡おして顆粒状となし、微温を以て乾燥したる後、必要あらば尚之になるべく少量の精製タルクを混和して圧縮し錠子となし製したるものなり」。驚くべきことに、この記載は現在の錠剤の製造法とほとんど同じと言ってよい。しかも、後述するキャッピングに関して同注解は「錠剤が葉状に剥離するは、顆粒の調製不完全なる証にして……」と、すでにキャッピングの発生が造粒の不適切さに起因することを明確に記載している。溶出、含量均一性、硬度、質量変

動、打錠障害などを議論する場合、湿式造粒工程における造粒状態は極めて重要であるが、造粒状態の適否に関する問題は実に75年以上も継続していることになる。その背景には、造粒状態を表す造粒度がCQA(Critical Quality Attribute)のひとつと解釈されいながら、未だにその明確な定義がなく、しかも造粒度そのもののズバリの評価方法が確立されていない現状がある。そのため、攪拌トルク、消費電力、粒度、湿潤度、見かけ密度、顆粒硬度など2次的に派生する出力値が造粒度の代用として評価されているが、溶出や硬度など錠剤のどの品質に焦点をあてるかによってこれらの何れを管理するかは異なってくる。また、この造粒度は原料特性などのCQAに影響される一方、後続の行程でさまざまなCQAが累積追加して最終製品の品質となることを考慮すれば、造粒工程のみでの議論ではなく、製造工程全体を通じて細部にいたるまでの科学的理解と関連付けて理解しなければならないことは明らかである。

現在、我が国では、新製品の製造に際しては必ず実生産規模でのプロセスバリデーションが行われる。こ

れは、通常連続3ロットの生産により所定の品質の製品が得られること確認することにより、当該製造工程や、資材、原料、手順などの適格性を検証し、その後の商用生産において設計どおりの製品が恒常的に製造されることを確認するものである。

このプロセスバリデーションでは、評価するサンプルは工程の進行に対して時系列的ではあっても間欠的となってしまうことに鑑み、原料から中間製品、そして錠剤などの最終製品に至るまで重要な品質や各製造工程の状況を Process Analyzer により細部にわたって連続的に、しかもリアルタイムに検証することにより工程の理解を深め、同時に Process Controller によりリアルタイムなフィードバック制御で頑健な製造工程を構築しようとするシステムすなわち PAT (Process Analytical Technology) の必要性が提唱された。FDA ガイダンスによると、PAT の定義は「リアルタイムな計測により、工程の設計、分析、管理を行い、最終的に製品の品質を保証するシステム」とされており、工程の設計を前面に出してプロセスにおける品質の造りこみを強調している。また、analyzing は単なる工程分析ではなく、統合された方法で化学的、物理的、微生物学的、数学的、リスクベース的に分析を行うことと広範囲な解釈を示している。そして PAT の枠組みの望ましいゴールは製造工程の最終段階で予め設定した品質を必ず保証できる、十分に理解の行き届いた工程を設計し開発することとしている。これらに関しては 8. バリデーションでもう少し詳述する。

本講演では、「微粒子プロセスを基礎とした製剤開発の最新動向」をテーマとしているが、これについては 7. に各論的に記載した。しかし、その前に医薬品の開発・製造全般の概略を把握する必要がある、まず、これらについて説明する。

2. 医薬品プロセスの特徴

医薬品産業における粉体プロセスは、取り扱う対象が医薬品であるため、工程そのものの清浄性が強く求められることは当然であるが、同時に操作の適格さ、正確さが強く求められる。また、最終製品に対しては、公的な品質規制が厳しく適用される。更には、医薬品の品質は「品質試験で造りこまれるものではなく製造プロセスで造られる」という従来の考え方を進めて「製剤設計、工程設計の段階から造り込まれる」と

する考え方が主流となった。いわゆる Quality by Design (QbD) であって、原薬の物理化学的性質、添加剤の機能、製造機器のパフォーマンスなどをトータルで勘案した製剤設計および製造設計の重要性が強調されている。そして、このように設計されたプロセスが所定どおりの機能を発揮し、あらかじめ定められた品質規格に適合する製品が恒常的に製造できることを検証するためのプロセスバリデーションが義務付けられており、これに適合することが製品の品目の承認を得るための必須要件となっている。しかし、実際のところ、混合・造粒・打錠・コーティングなどの製剤各単位操作においては依然として経験的な理解のレベルに留まっている部分も多く、特に最重要工程である造粒工程でこの傾向が強い。こういった課題を解決することなくしては、真の意味での QbD は達成されない。このため、粉体工学会の標準処方研究フォーラム³⁾にみられるように多くの大学や製薬企業の研究者がこれらの問題に取り組んでいるのが現状である。

本項では、以上のような背景に立って、固形医薬品の製造プロセスについて概説してみたい。

3. 造粒工程

錠剤など経口固形製剤は消化管の所定部位で薬物を放出し、その薬物が体内へ吸収されることが薬効発現の第一段階となる。このためには、製剤の崩壊性や溶出性は非常に重要な特性となるが、これ以外に含量均一性や錠剤硬度などの特性も大部分が造粒工程で造り込まれる。図 1 に示すように過剰造粒と不足では錠剤品質にさまざまな問題が生じる。このため造粒工程では図 2 に示すようなさまざまな入力変数を最適化し、その結果として得られる造粒度を適切に維持・管理する必要がある。

しかしながら、この造粒度という語句自体が正式な学術用語ではなく、その評価方法も明確でなく、経験的な理解に留まっている部分のひとつであるが、冒頭でのべたように第五改正日本薬局方（昭和 7 年）の注解書²⁾に打錠工程におけるキャッピングの発生原因は造粒が不適切とあるように、80 年も前から造粒工程の重要性が認識されており、今後、造粒度をいかに科学的に評価し、制御してゆくかは非常に重要な課題である。

実際に使用されている造粒装置は湿式法では攪拌造粒機、流動層造粒機など、また乾式法ではローラーコ

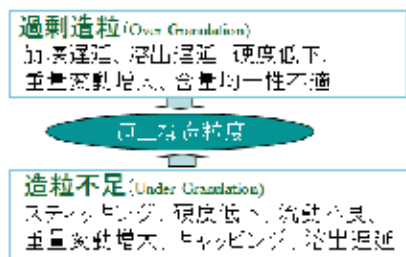


図1 適正な造粒度の重要性

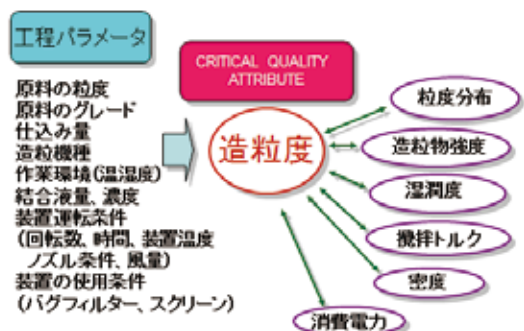


図2 造粒度に影響する工程パラメータ

ンパクターなどである。これらの装置で得られる顆粒は粒度ごとに有効成分の含量が異なることが通常であり、このことが錠剤やカプセル剤の含量バラツキの原因とならないように、造粒条件やそれに続く整粒条件を設定しなければならない⁴⁾。

4. 混合工程

医薬品産業における粉体の混合設備および操作は他の産業と殆ど同じである。その代表例であるV型混合機を図3に示す。この混合工程で特徴的な点は、後続



(ダルトンカタログより)

図3 V型混合機

の打錠工程やカプセル充填工程で得られる錠剤やカプセル剤が一個単位で有効成分を規格どおり均一に含有できるレベルに混合度を到達させる必要がある。

そのために、プロセスバリデーションでは混合工程の最終段階で混合均一性の検証が要求される。一般に混合均一性を評価する場合、混合機内部の数箇所から検体を採取し、有効成分の含量バラツキを評価することが行われるが、採取する検体量をどのくらいにするかについては明確な基準がなく、粉体工学の研究論文にも深く考察したものはあまりない。そこで、製薬企業は各社の経験に応じて適当に検体量を定めていたのが実状であったが、米国FDAは、投与単位量の1～3倍量の検体量が混合均一性評価のために適切であるとの判断を示し、多すぎる検体量は混合均一性を正しく評価できないとした⁵⁾。しかしながら、投与単位重量付近でのサンプリングに対して、現行技術では静的な大量の粉体層から含量にバイアスのない検体を正確に採取することは困難であるとする報告が続出し、FDAもこの主張に理解を示したが、現時点においては投与単位量の1～3倍量の検体量で混合均一性が評価されている。一方、日本国内では、サンプリング量に関してはある程度企業の裁量が認められている部分もある⁶⁾。

この混合均一性に影響を及ぼすものとしては、混合装置の種類や混合時間など他の産業と同様であるが、医薬品では有効成分や添加剤の粒子径とその分布、配合量なども重要な要因となる。有効成分の配合量が少ない場合は、いきなり最終の組成で混合を行うのではなく、有効成分を添加剤で10倍に希釈したのち、さらに10倍に希釈するなど徐々に希釈率を上げてゆく多段階混合を行うことがある。また、原料中に凝集物などの塊があれば、混合不均一の原因となるため、原料を混合機へ仕込む際にはできるだけ細かい篩を通すとか、解砕機などを通して仕込むなどの工程設計がなされる。また原料の投入順にも配慮が必要である。

5. 打錠工程

現在主流として使用される打錠機の外観とその展開図をそれぞれ図4、5に示す。

特筆すべきは、錠剤機は粉粒体を圧縮して錠剤にしているが、粉粒体の質量を個々に秤量して錠剤にしているわけではなく、臼に充填された打錠用粉粒体の体積を調整することで重量を規制している。つまり、錠

剤一錠ごとの重量を実測していないのであるが、錠剤重量と打錠圧力の間に相関があることを利用し、PCD(Pressure Control Device)装置は錠剤の平均重量を規格内に維持するするとともに錠剤一錠ごとの打錠圧力を監視し、規格外すなわち重量規格外のものは系外排除を行う。WAC(Weight Automatic Controller)装置は定期的に錠剤の実重量を測定し、PCD装置を定期的にキャリブレーションする機能を有する。このシステムにより錠剤品質に高い信頼性を付与している。

このような打錠技術や打錠機に関する研究が本格化し始めたのは1960年代に入ってからであり、2段圧縮打錠機が登場したのは1970年代⁷⁾、打錠圧力による錠剤重量の自動制御が組み込まれ始めたのが1980年代である。そして、現在汎用されている打錠システムの原型が出来てからまだわずかに30数年しか経過していないが、この間における錠剤品質を保証するシステムの発展は目覚ましいものがある。

打錠工程におけるトラブルの主なものとしてはキャッピングとスティッキングがある。

キャッピングは、打錠機で錠剤を成形した後、臼から放出する過程、もしくは放出後に錠剤が図6のよう

に帽子状に剥離するものである。

医薬品の錠剤でこのキャッピングが発生すると、外観異常となるばかりでなく、錠剤の一部欠損により薬物含有が低下することになる。通常、キャッピングが発生したロットでは、内部にキャッピング破断面を有する錠剤が正常品として混入している場合が多く、たとえキャッピング錠を選別除去したとしても、その後のコーティングや小分け工程、ひいては流通過程での衝撃などにより錠剤がその破断面で破損し、キャッピング錠となることが多く、しばしば致命的な問題として扱われる⁸⁾。

キャッピング現象を簡単に説明すれば、錠剤圧縮時に錠剤が臼壁を外に押し広げ、そのときに臼に生じた応力が錠剤成形後に逆に錠剤を押し返して錠剤内に応力破断面を形成させ、これに錠剤放出時の臼壁と錠剤との摩擦力が加わって錠剤が破壊されるものである。キャッピングを防止するには何よりも原料の粒子径の適正化や造粒条件の最適化を行い、破壊応力に耐えられるレベル以上にまで錠剤硬度を高める必要がある。キャッピングが発生したときの対策としては、①打錠圧力をできるだけ弱めて、臼壁に発生する応力を低くする。②圧縮時間を長くするために、打錠機の回転数を落とす。③もしも、内壁が磨耗して段差のついた臼があれば直ちに交換する、などの対応がとられる。

スティッキングは圧縮成形後に錠剤の表面の一部が杵の方へ移り、錠剤にくぼみや曇り、刻印の欠損などが発生する現象である。スティッキングは外観品質に大きく影響を及ぼす打錠障害ではあるが、キャッピングほど致命的なトラブルとは捉えられないことも多い。しかしながら社章や製品コードなどの刻印が判読できなくなるようなスティッキングは勿論致命欠陥であるし、軽度のスティッキングは錠剤外観検査機での検査が困難であることを考慮すれば、打錠機の無人運転が盛んに実施されている昨今において、その及ぼす影響はかつての有人打錠が主流であった時代よりもより重大なものとなりつつある⁹⁾。そして、無人運転中にいかにスティッキングを検出するかは重要な課題と



(株)菊水製作所カタログ

図4 最近の打錠機外観

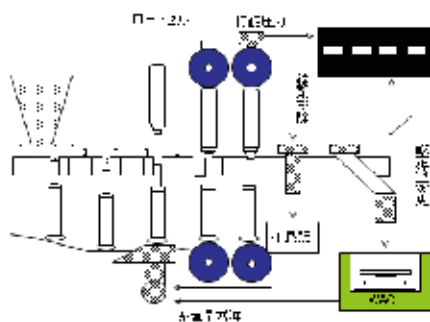


図5 一般的な自動化打錠機の展開図

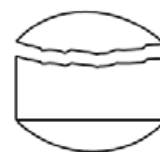


図6 錠剤のキャッピング

なっており、最近杵表面をカメラで検査し、ごく初期の段階からスティッキングを自動検出する技術が実用化されている¹⁰⁾。

工程でスティッキングが発生した場合は、①打錠圧力を増加させて錠剤表面付近の粒子間の結合力を上げる、②杵表面に接触する滑沢剤割合を増加させることを目的として、顆粒の粒度分布を粗くする、③顆粒の水分を低下させる（再乾燥する）、④杵表面を研磨する、⑤杵を洗浄する、などである。これらのうち打錠圧力を大きくすることはスティッキング解消の対策となるが、先述したとおり、キャッピングを誘発する原因となるため、充分な注意が必要である。

6. コーティング

錠剤や顆粒剤はしばしばコーティングが施されるが、その目的は以下のように多岐にわたる。

1. 環境（空気・水・光）から薬物を保護し、安定化をはかる¹¹⁾
2. 不愉快な味や臭いをマスキングし、服用性を改善する
3. 製剤の物理的強度を上げて、割れ・欠けを防止する
4. 後続工程や調剤時における発塵を防止する
5. 製品外観を改善する
6. 配合剤で相互作用を起こす薬物をコーティング層に分離する
7. 腸溶性製剤、徐放性製剤など、薬物の放出制御を行う
8. 着色や明瞭な印刷により識別性を向上させる
9. 薬物粒子の表面を改質する（濡れ性の改善など）

コーティングを行う装置は顆粒剤であれば流動層造粒機（ワースター）、錠剤であれば通気式コーティング装置が用いられる。また従来からのパン型コーティング装置も使用され続けている。

錠剤の場合、できるだけ表面の曲率半径Rが小さい球形に近いものがタンプリング性が大きく、また錠剤同士が付着しにくいという点でコーティングを施すのに適しているが、打錠工程でキャッピングを起こしやすくなる。また、錠剤にはコーティング時のストレスに耐えうるだけの適度な強度を持たせる必要がある。コーティング工程で発生するトラブルとしては錠剤の刻印埋まり、付着、ピーリング、エロージョン、ダス

ティングなど外観に関するものが多いが、これらを防止するには、コーティング液をスプレーするときの条件（速度、時間、ミスト径、スプレー範囲など）と乾燥条件（温度、風量）、回転数などをバランスよく最適化させ、錠剤が過剰に濡れたり、乾燥気味とならないようにする必要がある。

7. 微粒子技術による医薬品設計

本講演におけるテーマである。

微粒子化とりわけナノ粒子化された薬物は投与後に通常サイズの粒子とはかなり異なる挙動を示す場合があり、このことを利用してより有用性の高い医薬品が開発・実用化されているが、これらに関する研究は現在益々盛んになりつつある¹²⁻¹⁷⁾。その理由はナノサイズの粒子が生体に対して刺激が少ないこと、末梢毛細血管の直径がおおよそ5 μm 前後でありナノ粒子が体循環流に乗れること、消化管から溶解過程を経ずに直接取り込まれる事実が確認されていること、特定の組織や部位に選択的に移行させることが可能であることなどの理由が考えられる。つまり、ナノテクノロジーを利用すれば、従来と異なる方向から有用な医薬品を開発することが可能となる。

難溶性の薬物はそのまま錠剤や顆粒剤に加工しても、消化管における吸収部位を薬物が溶解せずに通過して、生物学的利用能（バイオアベイラビリティ）の小さい製剤になってしまう危険性がある。こういった場合、単に薬物の投与量を増加させれば良いといった単純な話では問題は解決しない。なぜならば、吸収率が個体間や個体内で大きく変動し、製剤の有効性・安全性が確保できなくなる恐れが生じるとともに、吸収されずに消化管内に残留する薬物により、予想外の副作用が発現する可能性も考えられるからである。

このことの対策として、難溶性の薬物の溶解性を改善するためにさまざまな粒子加工技術が適用される。なかでも繁用されるのが薬物の粉碎である。粉碎は薬物の表面積を増加させ、その溶解速度を大きくすることができると、薬物の消化管での吸収速度と吸収率を増加させるのに有効である。薬物の粉碎に使用される一般的な機器としてはハンマーミルやピンミル、ジェットミルなどがある。

例えば、グリセオフルピンは抗真菌性の抗生物質であるが、水にほとんど溶けない薬物である。しかし、粉碎により粒子径を小さくし表面積を増大させた結

果、生物学的利用能が改善されたとする報告がなされており¹⁸⁾、実際、石川県薬剤師会のホームページにも平均粒子径が $3.0\mu\text{m}$ と $8.3\mu\text{m}$ のグリセオフルビンとでは、それぞれ1:4の投与量比で同等の抗真菌効果が得られたことが記載されている。粉碎技術は難溶性薬物の生物学的利用能の向上に極めて有効に応用されている。しかしながら、通常の粉碎により到達できる粒子径は数ミクロン程度までが限界であって、それ以下のナノの領域にまで粉碎するには、特殊な粉碎機器、たとえばナノマイザー（エス・ジーエンジニアリング株式会社製）と呼ばれる装置などが使用されることがある。この装置の原理は、処理する薬物に水などを加えて高压ポンプに送り込み、高速流を作り出して特殊なノズルを通過させ、そこで乱流を発生させて衝撃波を薬物に作用させナノ領域にまで微粒化するものである。ノズルは、ダイヤモンドなどの超硬質材質に数百ミクロンの小径の穴を穿孔したもので、その穴を通過する薬物が効率的に破碎される構造となっている。

一方、筆者らはこの装置とは別の機構であるダイノミルを用いて、難溶性の薬物であるジケトブタン酸誘導体をナノ領域にまで粉碎してみた。この装置の粉碎メカニズムは図7に示すようにガラスビーズを粉碎媒体として使用するものである。得られた粉碎物と未粉碎物の粒度データを図8に示したが、おおよそ100~500nm程度にまで粉碎されていることがわかる。

この粉碎物をサスペンションの剤形でビーグル犬に経口投与し、薬物の血中濃度パターンを測定し、ミクロンサイズの粒子径の場合と比較した。その結果を図9に示したが、ミクロンサイズの粒子径の場合に対し

てナノ粒子の方はAUG(area under the curve)が3倍近くも大きく、明らかに消化管からの吸収率が向上して高い血中濃度パターンが得られている。

このようにナノ領域にまで粉碎すると難溶性薬物の吸収性をかなり向上させることが可能となる。しかも最近の研究によるとミクロンサイズの粒子は一旦消化管内で溶解しなければ消化管からの吸収は期待できないとされるのに対し、ナノ粒子は溶解することなく消化管壁を通過しうることが明らかとなっており、吸収のメカニズム自体が通常粒子とナノ粒子で大きく異なっていることが注目されている。

たとえば、P.U. Jani らは、50nm~3000nmの粒子径の異なるポリスチレンラテックス粒子を蛍光標識してラットに10日間連続投与し、消化管からの粒子の吸収試験を実施した。そして、消化管粘膜から直接取り込まれる粒子の比率は粒子径が小さくなるほど増加すると報告している¹⁸⁾。

この実験によれば、1000nm以下の粒子では直接消化管から取り込まれるが、3000nm以上の粒子径では消化管から取り込まれないことが明らかとなっている。また、ポリスチレンラテックスの粒子径は消化管から取り込まれる割合に影響するだけでなく、取り込まれた後の生体内分布にも影響を及ぼすことが確認されている。このことに関するP.U. Jani らの実験結果を要約して表1に示したが、50nmの粒子は外来抗原の認識機構であるパイエル板（図10）をはじめとする腸管膜リンパ系組織に比較的すみやかに取り込まれて、

順次肝臓から脾臓にまで分布することが分かるが、これに対し、粒子径が500nm、1000nmと順次大きくなるにつれて、取り込まれる速度と分布速度が低下す

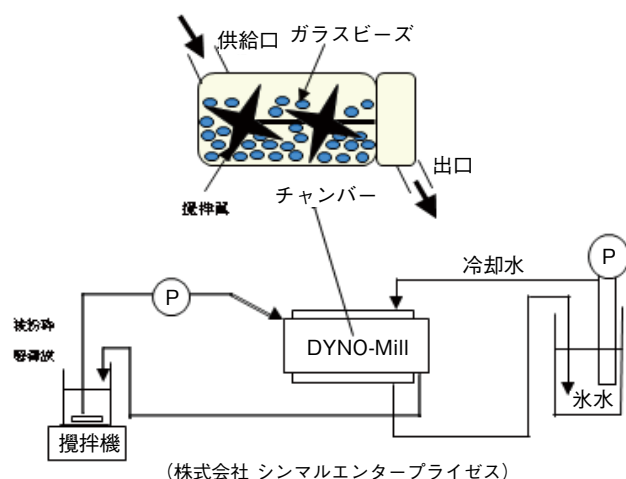
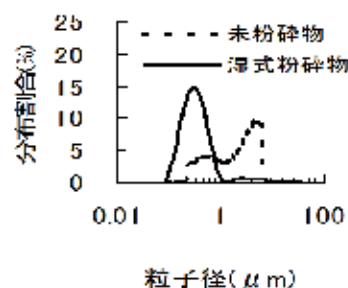


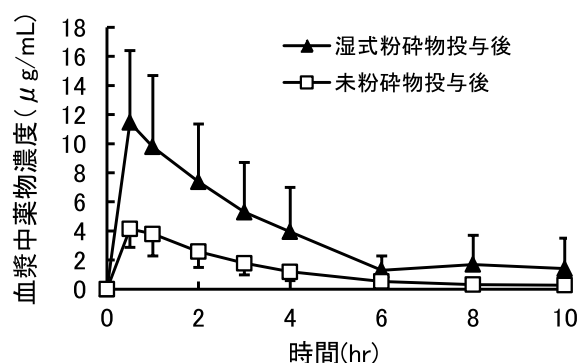
図7 DYNOMILL 粉碎原理図



	粒子径(μm)		
	10%粒径	50%粒径	90%粒径
未粉碎物	0.36	2.91	7.64
湿式粉碎物	0.17	0.32	0.4047

粒子径測定器: MASTERSIZER (Malvern Instrument Ltd.)

図8 粉碎前後でのジケトブタン酸誘導体の粒度分布の比較



イヌに投与後の体内動態パラメータ

	Tmax(hr)	Cmax(μ g/mL)	AUC(0-10hr)(μ g·hr/mL)	MRT($\downarrow$ hr)
未粉砕物	0.6 $\pm$ 0.3	4.2 $\pm$ 1.3	13.0 $\pm$ 5.6	2.7 $\pm$ 0.2
湿式粉砕物	0.5 $\pm$ 0.0	11.7 $\pm$ 4.7	39.2 $\pm$ 18.2	3.1 $\pm$ 1.1

投与条件: 絶食, n=4

Tmax: 最高血中濃度到達時間、Cmax: 最高血中薬物濃度、

AUC: 血中濃度下面積、MRT: 平均滞留時間

図9 ジケトブタン酸誘導体の未粉砕物、湿式粉砕物投与後の血中濃度比較

表1 ラテックス径の違いによる消化管からの取り込みと体内分布の経時的変化

組織	ラテックス径(nm)	経過時間 (h)				
		6	12	18	24	36
パイエル枝	50	+++	+++	++	-	-
	500	+	++	+++	++	+
	1000	+	+	++	+	+
腸管膜リンパ系・節	50	+++	+++	++	+	-
	500	++	+++	++	+	-
	1000	-	+	+	++	+
肝臓	50	-	+	++	++	+
	500	-	-	+	++	+
	1000	-	-	+	+	+
脾臓	50	-	-	+	++	+
	500	-	-	+	+	+
	1000	-	-	-	+	+

+++) significant uptake or presence of the latex

++) evident uptake or presence of the latex

+) very little uptake or presence of the latex

-) No evidence uptake or presence of the latex

る傾向を示している。これらの事実、ナノ粒子を使用することにより溶解過程を経ずに薬物を吸収させる新たな経口固形剤の可能性を示唆するものと考えられ、筆者らの実験におけるナノ粒子による3倍近いAUCの増加もこれらの要因の関与があるのではないかと推察される。

一方、ナノの領域まで粒子径を小さくすると静電的な付着凝集力が非常に強くなるという問題点が考えられる。粒子が凝集してしまうとナノ化の意味が半減してしまうことは明らかであり、錠剤や顆粒剤に加工してしまうことも同様の意味において注意が必要となる。すなわち、せっかくのナノ粒子の機能を失うことなく一次粒子の分散状態を維持した状態で製剤化することは今後の経口製剤開発の上で大きな課題でもあるが、筆者らの実験のような用時溶解型サスペンション

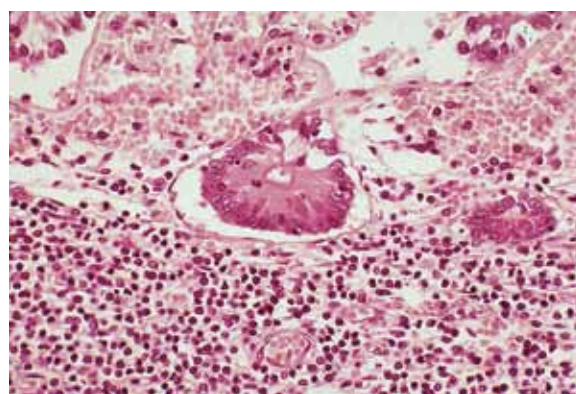


図10 小腸パイエル板

での投与はナノ粒子の経口投与の剤形のひとつとして選択肢にはなるものと思われる。

8. バリデーション(Validation)

冒頭に述べたが、現在、新製品の発売に際しては必ずプロセスバリデーションが実施される。すなわち、通常連続3ロットの生産により所定の品質の製品が得られること確認することにより、当該製造工程や、資材・原料・手順などの適格性を検証し、その後の生産において目的どおりの製品が恒常的に製造されることを保証するものである。一方、製造方法や原料の供給メーカーなどに変更が生じた場合にも、同様にバリデーションが実施され、変更後においても目的とする製品が恒常的に生産できることが検証される。

バリデーションにおける必須要件は、打錠工程やカプセル充填工程の直前の混合工程における混合均一性の検証と打錠工程、カプセル充填工程などでの錠剤・カプセル剤の時系列的な品質確認である。このほかにも企業ごとに独自の検証項目を設定しているところが多い。これらが予め定められた規格に連続3ロットですべて適合すればバリデーションは成立するが、新製品においてはこのバリデーションの成立が品目の承認の要件となっている。バリデーションを実施するにはまず計画書を作成し、回覧照査を受けて承認されたのちに実行に移され、結果を報告書にまとめて回覧照査を受けて承認される。バリデーションはこのように文書化することが重要な要件である。

一方、ICH（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）Q8（製剤開発）がガイドライン化され、医薬品の品質は設計段階から造りこまれるべきものという考え方が強調されるようになり、バリデーションによる工程や手順などの適格性の確認や PAT（Process Analytical Technology）などによる工程のリアルタイムモニタリングなどを行う前提として「品質は開発段階から製品に組み込まれるべきである」ことの重要性が強調されるようになった。いわゆる Quality by Design の考え方である。

こういった動向の中で、バリデーションの考え方にも変化（Changing the Paradigm of Validation）が生じており、「バリデーション」は「Quality by Design」, 「リスクマネジメント」, 「品質システム」などとともに製品品質保証システムの構成要素のひとつと位置づけられるようになった¹⁹⁾。すなわちバリデーションや PAT は ICHQ8, Q9, Q10 の概念の中に発展的に組み込まれたと言ってもよい。そして、そこでの重要なキーワードは製品のライフサイクルの全期間を

通しての継続的品質向上、すなわち Life Cycle Approach と Continuous Improvement である。すなわち、製品はその使命を全うするまでの全期間を通じて、品質向上に努め、そのための変更が生じるたびにバリデーションを繰り返し実施する必要があるといった考え方へ発展している。このように、医薬品の品質に対する要求は益々高度化しつつあるのが現状である。

9. おわりに

事例で紹介したように、実験や製造工程から得られるデータや現象を総合的に判断し、中間製品や最終製品の品質はもとより、製造システムのハード的な機構の適格性やリスクについて細部に亘って評価・検証・対応できる能力を有する研究者・技術者を養成することは、ICHQ8 を具体的に運用してゆく上で非常に重要と考える。

また一方、デザインスペースを実生産スケールで構築することは原料や設備の制限により非常に困難な場合が多いと考えられるが、そのためには ICHQ8 Annex にも記載されているように、デザインスペースを小スケールまたはパイロットスケールで開発し、これらが生産スケールで有効であることを示す戦略的アプローチは是非とも実現しなければならない。そのためには、従来にも増して製剤技術やスケールアップ技術への科学的アプローチが不可欠となるが、このことによって製剤技術が飛躍的に進歩することを期待したい。

参考文献

- 1) 平成24年度薬事工業生産動態統計年報 第19表 厚生労働省.
- 2) 朝比奈泰彦, 安本義久, 第五改正日本薬局方注解, 1118-1120, 南江堂(東京・京都), (1934).
- 3) 第1~6回標準処方研究フォーラム講演要旨集 (2008~2013).
- 4) 谷野忠嗣, 経口固形製剤の製造工程における造粒物性の管理とPAT, 第32回製剤セミナー講演要旨集, 2007年.
- 5) FDA, GUIDE TO INSPECTIONS OF ORAL SOLID DOSAGE FORMS PRE/POST APPROVAL ISSUES FOR DEVELOPMENT AND VALIDATION, January, 1994.

- 6) 有田昌彦, グループ別バリデーション実施ガイドライン解説, 311 (2000).
- 7) 前川秀幸, 坂元照男, 錠剤の製造に関する研究(第2報), 2段圧縮と錠剤強度の関係, 薬剤学, 29, 90-94(1969).
- 8) 杉森健一, キャッピング障害の克服, 181, 粉体の圧縮成形技術, 日刊工業新聞社 (1998).
- 9) 谷野忠嗣, ステッピングの原因と対策, 318, すぐに役立つ粒子設計・加工技術, じほう (2003).
- 10) 原田憲二, 楨野 正, 画像解析による杵面ステッピング検出, 製剤機械技術研究会誌, 7 (2), 4-15(1998).
- 11) 前川秀幸, 武田豊彦, 薬剤学, 37, 8-14(1977).
- 12) 関 顕, 今鷹耕二, 薬理と治療, 13, 367-384(1985).
- 13) Y. Kawashima *et al.*, *Europ. J. of Pharm. Biopharm.*, **45**, 41(1998).
- 14) Y. Kawashima *et al.*, *Pharm. Develop. Technol.*, **5**, 77(2000).
- 15) Y. Yamamoto *et al.*, Proceedings of 27th Controlled Release of Bioactive Materials in Paris, #8029 (2000).
- 16) Y. Kawashima, Handbook of Powder Technology Vol.9 (Powder Technology and Pharmaceutical Processes)edt by D. Chulia, 493(1994).
- 17) Y. Kawashima, Y. Yamamoto, H takeuchi, *Pharm. Develop. Technol*, **5**, 77(2000).

- 18) P.U. Jani *et al.*, *Int. J.Pharm.*, **86**, 239(1992).
- 19) Chris Joneckis, "Changing the Paradigm of Validation" FDA(2007).

Captions

- Fig. 1 Importance of appropriate granulation degree
- Fig. 2 Process parameters affecting granulation degree
- Fig. 3 Twin-shell blender
- Fig. 4 Appearance of recent tablet machine
- Fig. 5 Illustration of normal automated tablet machine
- Fig. 6 Illustration of capped tablet
- Fig. 7 Illustration of DYNO-mill
- Fig. 8 Comparison of particle size distribution of a diketobutanoic derivative before and after nano-milling
- Fig. 9 Comparison of plasma concentrations of after administration of a diketobutanoic derivative before and after nano-milling in dogs
- Fig. 10 A Photo of peyer's patch in small intestine
- Table 1 Comparison of uptakes of latex with different particle sizes into digestive organs and their distribution in the body with time