

## 医薬品の連続生産と粉体工学

### Continuous Pharmaceutical Manufacturing and Powder Technology

竹内 洋文

Hirofumi TAKEUCHI



医薬品分野のトピックスの一つに連続生産（CM：continuous manufacturing）がある。製品である錠剤の製造のほか、原薬の合成、あるいはバイオ医薬品の製造などを含めて、生産の連続化が実施されるべきとの考え方である。薬系の講演会で、「今更、なぜ連続化？何が新しいか？」との工学系の先生のコメントを待つまでもなく、ものづくりにおいて連続生産が合理的であることは従来から周知のことである。実際、医薬品の連続生産に関連して、米国の医薬品承認の審査機関であるFDAの当時の責任者が医薬品生産はポテトチップスづくりよりも遅れているとコメントしたことは業界では有名な話である。

医薬品連続生産を推奨するキーワードとして、

#### 〈著者紹介〉

岐阜薬科大学名誉教授（特任，特命教授），京都大学薬学研究科で博士課程を修了し，1984年に岐阜薬科大学製剤学教室（川嶋嘉明教授）の助手となる，講師，助教授を経て教授，薬科学科長，研究科長，学生部長，副学長を歴任し，2019年定年退職，その後，引続き同大学において，寄付講座先進製薬プロセス工学研究室の特任教授，粉体工学会では，2009年より2016年度まで副会長を務める，現在は，（公社）日本薬剤学会の会長，（公財）ホソカワ粉体工学振興財団理事等を務める。

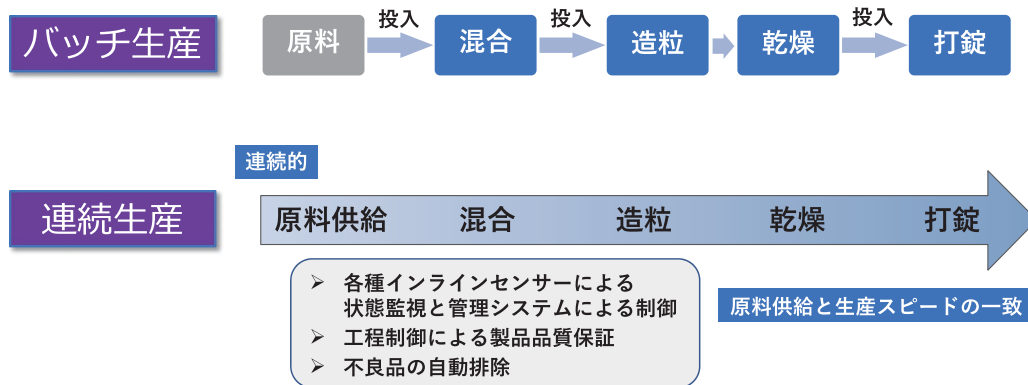
Agility：敏捷性，俊敏性，Robustness：堅牢性，Flexibility：柔軟性の3つが使われることがある。また，これらの3つのキーワードには医薬品生産の特異性が隠されている。医薬品製剤を連続生産するメリットの一つとして，できるだけ医薬品を速やかに開発することが挙げられる。いわゆる新薬の開発には，少量の開発された新しい原薬を用いて，製品としての製剤も考慮しながら，その有効性，安全性を検証していく必要がある。「治験」という言葉で表現されるが，ヒトを使ってこれらのことを検証して，承認申請を目指す。その際には，実際の生産の検証も求められる。治験をスタートした開発初期の段階で，最終的な生産も考慮した製剤設計，製造ができれば大きなメリットがある。この点に関して，連続生産の機械は時間を調整することによって生産量を調整でき，理想的には，少量から大量生産まで同一の機械で対応できる（Flexibility）。現行のバッチ式だと，少量生産から大量生産への移行をする際のスケールアップ検討が必要であり，多大な労力を要する。また，その際に貴重な原薬を開発のためにより多く消費することになる。連続生産システムが導入されれば，スケールアップ検討が不要になり，医薬品開発のスピードアップに繋がる（Agility）。また，同一の機械を使用できるのであれば，設備投資の経費も下げられる。さらに，医薬品製剤生産の場合，それぞれのプロセスは別々の部屋で行う必要があるため，連続生産になれば機器を設置するスペースの点でも大いに有利である。

いといとく尽くめの連続生産であるが，医薬品製剤の連続生産を実現するためには，いくつかの課題がある。その一つは，医薬品としての製品品質の保証である。特に，薬物（活性成分）の含量均一性の保証を連続プロセスの内で行うという重要な課題があ

る。現行のバッチ生産では、出来上がった1バッチの製品の品質を抜き取り検査でチェックして保証するのが一般的である。一方、連続生産では、文字通り連続的に製品が生産されるためインラインでの確認、保証が必要となり、これまでとは異なる統合的なプロセス制御が必要となる。システム管理によって、必要に応じて機器にフィードバックをかけたり、不良品の発生が検出されれば自動的に部分廃棄を行ったりしながら連続的に生産することが必要となる。

現行のバッチプロセスでも、2000年代初頭からプロセスコントロールで品質を保証する考え方は進展している。いわゆる、PAT：Process Analytical Technologyの導入である。PATによる品質保証とは、各プロセスを種々のインライン測定に基づき、各製造プロセスの理解を深め、管理可能としたものである。許容される製造条件管理幅の中で製品品質を担保するQuality by Designとして知られ、申請時にも活用されている。連続生産においても、すでに開発、蓄積されているこれらのインライン計測技術も活用し、それを前述のような統合的に堅牢なシステムとして構築していくことが求められる (Robustness)。

医薬品製剤に関わる者ばかりでなく、粉体工学に関わる者にとっては、粉体プロセスをベースにする医薬品製剤生産における品質保証の困難さは容易に想像できよう。形状、粒度が不均一な粉体を混合して一つの処方として、錠剤、カプセル等の最終の医薬品の形を調製し、薬物含量を含めた製品特性、品質を保証すること、さらに、製剤の溶出、崩壊等調製すべき製品の品質が目的によって大きく異なることなど、難しい条件がそろっている。実施のためには、精密な製造機器の設計に加えて、インライン計測、制御システムなどを駆使して統合的な連続生産システムを構築することが必須となる。従来の製剤技術だけでは解決は難しく、製剤・粉体工学以外の専門を有する多くの工学系研究・技術者の協力が必要である。近年の製造業の動向に関しては、デジタル化、AIの活用等を推進するドイツ発信の「Industry4.0」, 「中国製造 2025」など各国でそのコンセプトが示されている。医薬分野の連続生産、品質保証はこれらの範疇に含まれる。錠剤を調製する成形技術、その前段階の造粒技術等に残された未解決の課題に取り組むとともに、製造業としての医薬品生産をしっかりと見つめる必要があると感じている。



錠剤製造（間接打錠）のバッチ生産と連続生産のイメージ比較  
Image comparison between batch and continuous production of tablet manufacturing (indirect tableting).