

平成15年度

# 創薬等ヒューマンサイエンス研究

## 重点研究報告書

### 第6分野

医用材料及び製剤設計技術の開発に関する研究

# 目 次

課題番号		
文献NO 20030933A KH61061	医薬品製造におけるプロセスバリデーションと科学的品質保証に関する研究	森川 馨 …… 1
KH61062 954A	生体適合性・機能性に優れた材料と評価技術の開発に関する研究	土屋利江 …… 20
KH61063 955A	標的指向型DDS製剤を用いた腎疾患治療方法の開発	名取泰博 …… 29
KH61064 956A	新規体外循環システムの創製と評価技術の開発	渋谷統寿 …… 32
KH61065 957A	健康被害をもたらす有害生物の制御・処理技術に関する研究	高鳥浩介 …… 36
KH62080 958A	ヒト肝特異的有機アニオントランスポーター遺伝子LST-1およびLST-2導入肝細胞を用いたハイブリッド型人工肝臓組織の開発	松野正紀 …… 44
KH62083 959A	活性タンパク利用技術としての新規ドラッグ・デリバリー・システムの開発研究	五十嵐理慧 …… 47

## 医薬品製造におけるプロセスバリデーションと科学的品質保証に関する研究

所 属 国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部  
研究者 森 川 馨

研究要旨 固形製剤製造におけるプロセスバリデーションに関する研究として、医薬品の品質保証において最も重要となる開発過程に重点を置いて、どのようなデータに基づいて製造プロセスを構築し、科学的品質保証を達成するか、固形製剤製造プロセスの重要事項について研究を行った。

### 委託企業

- |                           |       |
|---------------------------|-------|
| (1) (株)朝日工業社 技術研究所        | 柏瀬 芳昭 |
| (2) エーザイ(株) 製剤研究所         | 岩本 清  |
| (3) グラクソ・スミスクライン(株) 生産技術部 | 船井 一也 |
| (4) 三共(株) 製剤研究所           | 草井 章  |
| (5) 参天製薬(株) 製剤開発センター      | 森島 健司 |
| (6) 塩野義製薬(株) 生産技術研究所      | 鴻池 敏郎 |
| (7) 大正製薬(株) 医薬研究所         | 伊藤 修正 |
| (8) 武田薬品工業(株) 製剤技術研究所     | 菊田 潤一 |
| (9) 田辺製薬(株) 製品研究所         | 吉野 廣祐 |
| (10) 第一製薬(株) 製剤技術研究所      | 中上 博秋 |
| (11) 中外製薬(株) 製薬技術研究部      | 酒井 康行 |
| (12) 千代田化工建設(株)           |       |
| 医薬品エンジニアリング部              | 橋本 霞人 |
| (13) 帝国臓器製薬(株) 製品開発研究部    | 坂田 純一 |
| (14) 日揮(株) 産業プロジェクト統括本部   |       |
|                           | 渡辺恵市郎 |
| (15) ノバルティスファーマ(株) 品質保証部  |       |
|                           | 西尾 富和 |
| (16) (株)パウレック 技術本部        | 大石 和男 |
| (17) ファイザー(株) 名古屋工場       | 播磨 武  |
| (18) 藤沢薬品工業(株) 製剤研究所      | 徳永 雄二 |

### A. 研究目的

優れた品質の医薬品を製造し、供給し続けることは、医薬品の有効性、安全性に直結する最も重要な課題である。医薬品は生命に直接関係する医療に用いられる重要な使命を持つことから、優れた品質の医薬品を恒常的に生産出来る製造プロセスを構築し、そのプロセスを科学的に検証することは医薬品の有効性、安全性と並ぶ、最も重要な課題である。さらに現在の急速な科学技術の進歩は、生産プロセスを高度化し複雑化している。こうした現状の中で、医薬品の製造品質の恒常的な保証を達成するために、科学的根拠に基づいた工程および試験法の設定根拠の科学的妥当性の検証

(バリデーション)の実施が必要であり、その科学的方法および評価方法の確立が世界的に必要とされている。

しかし、我が国ではこれまで、医薬品の製造方法の設定根拠の科学的妥当性およびその評価法に関する研究はほとんど行われてこなかった。本研究では、医薬品の製造方法の科学的基礎を確立するプロセスバリデーションの方法およびその評価方法の研究を通じて、医薬品の品質および有効性、安全性の確保を図ることを目的としている。

本研究では、第一期に引き続き「医薬品製造におけるプロセスバリデーションと科学的品質保証に関する研究」を行っている。第一期では、実生産設備における品質保証に重点を置いて研究を行ったが、第二期では、医薬品の開発過程に重点を置いて研究を行っている。

医薬品の開発過程である安全性試験から臨床試験、そして実生産に至る医薬品の開発においては、医薬品の有効性、安全性の担保が重要であり、特に開発初期段階では安全性を確認しながら開発を進める科学的アプローチが必要となる。開発後期では、スケールアップ因子を含め有効性・安全性の確保、治験薬との同等性の確保、そして市販後、品質・有効性・安全性の同等性が保証される恒常的で安定した医薬品の製造プロセスが確立される必要がある。医薬品開発において、原薬特性を把握し、開発に適した結晶形を選択し、また製剤化に適した粉体特性を有する原薬を製造すること、また最適な処方製剤化することは医薬品の品質保証の観点からも最も重要な事項となる。また、医薬品製造プロセスの構築において、要因分析はプロセス構築において重要な手段であり、品質に影響を与える様々な要因を洗い出し、各要因について検討・評価を行い、品質に影響を及ぼす要因を明確化し、その結果に基づいて製造方法を設定することになる。この過程は、プロセスバリデーションそのものであると言える。また、品質試験

法においては、分析方法、手順、評価方法、そして同等性評価の妥当性が重要となる。本研究第二期では、平成13年度に無菌製剤、平成14年度に原薬、そして平成15年度には固形製剤を取り上げ、科学的品質保証を達成するために開発過程に重点を置いたバリデーションにおける重要項目について研究を行っている。

平成15年度の固形製剤製造におけるプロセスバリデーションに関する研究では、主要テーマとして、1)造粒工程の開発とプロセスバリデーション、2)機能性コーティングの開発とプロセスバリデーション、3)固形製剤製造における技術移管、4)固形製剤製造設備・機器に関するバリデーション、5)固形製剤の規格設定・工程管理と分析バリデーションなど固形製剤の開発と製造、バリデーションを考える上での重要項目を取り上げ、開発過程でどのようなデータを取り、どのようなデータに基づいて固形製剤の製造プロセスを構築し、プロセスバリデーションに繋げて、固形製剤の科学的品質保証を達成するかについて研究を行った。

## B. 研究方法

### B.1. 造粒工程の開発とプロセスバリデーション

#### B.1.1. 薬物の物性値に基づいた適切な製剤処方及び製法の予測

(1)原薬物性の評価：難水溶性薬物であるアミノ安息香酸エチル(EAB)、サリチル酸(SAC)、エテンザミド(ETZ)をモデル薬物とし、平均粒子径、溶解度、圧縮成型体の接触角の測定を行った。(2)製造検討：標準処方に基づき、モデル薬物53%、崩壊剤5%、滑沢剤0.5%、結合剤3.7%の処方比率とし、乳糖：コーンスターチ=7：3を賦形剤に用い190mg錠とした。製造は流動層造粒機にて造粒し(吸気温度は40℃、60℃の2条件で実施)、滑沢剤混合後、単発打錠機を用いて素錠とした(300gスケール)。(3)製剤物性評価：原薬末、原薬の圧縮成型体、打錠用顆粒、錠剤の溶出性を評価した(試験液：水、試験法：パドル法50回転)。また、走査型電子顕微鏡を用いて、錠剤表面及び分割した錠剤断面を観察した。(4)原薬の物性に応じた適切な製剤処方、製法の検証：サリチル酸を主薬として(2)の検討と同一の処方を用い、造粒後の混合時に崩壊剤を添加する製法にて素錠を製造し評価を行った。

#### B.1.2. 流動層造粒工程のスケールアップ及び製造標準設定

(1)スケールアップ手法に関する検討：異なるスケール(NFLO-30型及びFLO-200型：フロイント製)の流動層を用いてスケールアップ実験を行い、造粒水分に加えて顆粒品質に影響を及ぼす変動要因について検討した。(2)ミスト径が顆粒品質に及ぼ

す影響の検討：小スケールの流動層(FL02型：フロイント製)を用いて、ミスト径の異なるスプレー条件で造粒実験を行い、ミスト径と顆粒粒度の相関について検討した。(3)製造標準設定の検討：低融点薬物を配合する製剤をモデルとし、造粒水分パターン、ミスト径を適切に設定した造粒条件で連続生産した時の品質の変動及び推移について検討し、製造条件以外で注意する必要がある変動要因について検討した。

### B.1.3. 乾式造粒の製造パラメーターが顆粒・錠剤物性に及ぼす影響

処方メフェナム酸：25%、乳糖：54.5%、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース：5%、ヒドロキシプロピルセルロース：10%、結晶セルロース：4%、軽質無水ケイ酸：1%、ステアリン酸マグネシウム：0.5%とした。全ての成分を混合し、スラッグ打錠(ロータリー打錠機 PEGASUS 1020BKAWCZ、菊水製作所)またはローラーコンパクター(TF-MINI、フロイント産業)による乾式造粒を行った。スラッグ錠製造時はφ15mmの平杵を使用した。ローラーコンパクターにおけるロールはDPSロール、フィードスクリーはB型を使用した。スラッグ錠またはローラーコンパクター成型物は整粒(パワーミルP-02S、φ1.0mmスクリーン、ダルトン)した後、打錠を行なった。錠剤はφ6.5mm 2重R杵を用い、錠重量を100mgとし打錠圧800kgで製した。顆粒物性(50%粒子径、50%細孔径、主薬であるメフェナム酸の溶出速度(15分後の溶出率)、顆粒強度(顆粒磨損度))は整粒後の顆粒について測定した。錠剤物性は溶出速度(15分後の溶出率)について評価した。乾式造粒時の製造パラメーターとして、スラッグ錠の場合は打錠圧を2~5t/杵、ターンテーブル回転数を10~40rpmとした。ローラーコンパクターの場合はロール圧縮圧を5~15MPa、ロール回転数を3~7rpm、スクリー回転数を6~18rpmとした。

### B.2. 機能性コーティングの開発とプロセスバリデーション

#### B.2.1. メンブランコントロール顆粒用素顆粒の表面改質

(1)薬物レイヤリング顆粒(素顆粒)の調製法：モデル薬物としてピンミル粉碎したアセトアミノフェン(AAP： $D_{50}=12\mu\text{m}$ )を使用した。転動流動層型造粒装置(MP-01型：パウレック製)でセルフフィア(φ=500~700 $\mu\text{m}$ ：旭化成製)に薬物10~11.5wt%、HPC-L 1.5~3.0wt%の懸濁液(溶媒：水)をスプレーコーティングして、AAPを10wt%含有する素顆粒を調製した。(2)乳糖コーティングによる表面改質：円滑な表面の素顆粒を得るために、MP-01型を用いて、乳糖8wt%、PVP2.67wt%の水溶液(乳糖溶液)を素顆粒にスプレーコーティングし、素顆粒の表面

改質を行った。(3)各種顆粒調製のスケールアップ：素顆粒及び表面改質素顆粒の調製において、マルチプレックスMP-01型からMP-25型へ仕込量を15倍に上げ、スケールアップ製造を試みた。

#### B. 2. 2. 溶出制御コーティング操作における薬物核粒子物性の溶出特性への影響

造粒及び粒子コーティングにはワースター式流動層装置(MP-01-SPC)を用いた。アセトアミノフェン原末をPVP-5%水溶液で造粒後、造粒物を140Mesh以下、140~100Mesh、100Mesh以上の3種の粒度に篩い分け各粒度毎にエチルセルロース系水溶液を初期核粒子重量に対し約100%コーティングした。約10%コーティング率毎にサンプリングし溶出試験、含量分析、SEM観察を実施した。得られた結果から各粒度別の溶出制御性を80%溶出時間で評価した。また各粒度別の溶出曲線の近似にHiguch式をモデル式として適用した。次に別に作成したアセトアミノフェン造粒物を一定比率で混合調整し76%コーティングを実施した。得られた溶出曲線と先のモデル式から得られる予想溶出曲線を比較し溶出特性の予測性について検討した。

#### B. 1. 4. 流動層造粒のスケールアップと試作機の装置設計

(1)分散板面積比を指標とし、風速と層内水分を変動させて、スケールの異なる機械の適正範囲を求める実験を行った。適正範囲は、粒度分布を基準に求めた。仕込量は、小規模4.7 kg、中規模23.4kg、生産機162 kgに設定した(分散板面積は、小規模0.023 m<sup>2</sup>、中規模0.113 m<sup>2</sup>、生産機0.778 m<sup>2</sup>)。 (2)フリーボードと分散板の断面積比(以下、断面積比)の影響を確認するため、円筒型流動層における流動性を観察した\*。また、同一性の原理を踏まえた新試作機を設計(装置高さ、断面積比を生産機と同一とした設計)し、造粒可能な装置径を実験的に求めた\*。 (3)新試作機について、熱バランス、物性、風速と層内水分の影響等について評価し、生産機との比較を行った。本検討では、処方A(疎水性薬物10%含有)、処方B(制酸剤50%含有)の2種類を用いた

#### B. 2. 3. 転動流動層コーティング装置を用いた微粒子コーティング

(1)腸溶性細粒の製剤設計：酸に対して不安定な薬物Aを用いて腸溶性細粒の製剤設計を行った。腸溶性基剤としては、環境への影響を考慮して水系のメタクリル酸コポリマーLD(MAAC)を採用したが、皮膜は脆い傾向があり、口腔内崩壊錠として打錠する際に腸溶性皮膜が破損しやすいため、皮膜の強度(柔軟性)を改善するための添加剤について検討した。(2)腸溶性細粒の製造法検討：微粒子のコーティング時に特に問題となる凝集を抑制す

る効果が期待される転動流動層コーティング装置(マルチプレックス MP-400)を用い、腸溶性細粒の品質に影響を及ぼす因子を調査し、より安定した品質を得るためのコーティング方法について検討した。

#### B. 3. 固形製剤製造における技術移管

##### B. 3. 1. 半直打製剤の製造方法とその造粒物物性が製剤品質におよぼす影響

(1)造粒方法：高速攪拌造粒法はバーチカルグラニュレータ(パウレック社製)、流動層造粒法はWSG(パウレック社製)を用いて造粒を行なった。(2)造粒物物性の調査：高速攪拌造粒物と流動層造粒物について粒度分布、流動性(Carr Index)、形状係数(画像解析)、比表面積(BET法)、細孔分布(水銀ポロシメータ)を調査した。(3)薬物と造粒物の混合物の評価：それぞれの造粒物と薬物を二重円錐混合機で混合した後に、粒度分布、SEMでの外観観察を行なった。また混合機中から経時的に顆粒をサンプリングし、造粒物1g当たり含有される薬物含量を測定した。(4)錠剤の品質評価：打錠中の錠剤を経時的にサンプリングし重量偏差試験、含量均一性試験および溶出試験(日局パドル法)を行なった。また錠剤の外観を実体顕微鏡で観察した。

##### B. 3. 2. 湿製速崩錠の錠剤物性におよぼす処方および製造条件の影響

処方マンニトールと各種結合剤(PVP-K30、PVA、HPC-L、HPC-SL)からなるプラセボ処方、結合剤の添加率としては0.5~3.0 (w/w%)の範囲で調製した。マンニトールを20L High speed mixerで解砕後、25 (w/w%)エタノール溶液に溶解した結合剤を添加して練合し、湿潤粉体とした。これを湿製速崩錠打錠機を用いて低圧で打錠(φ9.5 mm)した。ベルト乾燥機で一次乾燥、棚式乾燥機で二次乾燥(50℃、over night)して、速崩錠を調製した。工程中の製造条件が錠剤物性におよぼす影響をみるために、打錠機のオシレート速度40~80 cpm、充填圧50~150 N、成形圧150~250 N、一次乾燥の給気温度70~90℃、ベルト速度500~2000 mm/minの範囲で設定値を変動した。調製したサンプルの錠剤物性(重量、厚さ、径、硬度、崩壊時間[日局方および口腔内]、摩損、LOD)を評価した。また、ピクノメーターで速崩錠の真密度を測定し、重量・厚さ・径の値から空隙率(%)を算出した。

##### B. 3. 3. 滑沢剤混合工程における錠剤品質に影響を及ぼす要因の検討

主薬として難水溶性薬物であるエテンザミドと薬物Aを使用し、直打用粉末及び高速攪拌造粒で製した顆粒にそれぞれMg-Stを添加し、V型混合機で混合後、打錠した。Mg-Stは動物性(平均粒子径13.5μm)、植物性(平均粒子径9.6μm及び6.6μm)

の3種類を使用し、0.2~1.0%の範囲で添加した。製造条件を変えて強度・粒子径の異なる顆粒を製造し、顆粒側の要因も調べた。評価は、錠剤の硬度・崩壊時間・薬物溶出性とした。

#### B. 3. 4. 外部滑沢打錠製法のバリデーション

(1)滑沢剤噴霧量：供給ローターの種類及び回転数を変化させて、噴霧重量を経時的に測定した。(2)滑沢剤集塵量：集塵圧力を変化させて、空運転及び打錠時の集塵量を経時的に測定した。(3)微量滑沢剤測定法：ICP発光分光分析装置を用い、前処理により遊離させたMg量を測定する方法を考案し、測定系のバリデーションを実施した。(4)操作パラメータの影響：プラセボ処方(直打用ポリマー)により、噴霧量(6~18g/hr)、荷電電圧(0~60kV)、打錠速度(15~45rpm)をそれぞれ単独で変化させ、300mg(φ9mm)の錠剤を打錠し、1錠中に含まれるMg-st.量を測定した。(5)モデル薬物実験：主薬が塩酸塩である製剤処方により、内部滑沢(滑沢剤混合)及び外部滑沢の滑沢剤量を変動させて300mg(φ9mm)の錠剤を30分間以上打錠し、打錠適性(スティッキング、硬度)及び2週間加温(60℃)及び加湿(40℃-75%RH)時の主薬安定性を評価した。

#### B. 4. 固形製剤製造設備・機器に関するバリデーション

##### B. 4. 1. 保管・移送工程に対する課題とその現象に関する研究

現状の製剤工程におけるリスクを検討しその要因分析を行った。また重要となる要因について実験による検証を行った。実験にあたっては実際の打錠前混合末をモデルとして造粒済み乳糖(タブレットズ)、未造粒乳糖(ラクトース)の混合粉体を使用した。この混合粉を一定の距離から自然落下させ、形成された山斜面において投入位置を中心に同心円上に設定した各サンプリングポイントでの粒度分布を測定して偏析と粉体特性との相関関係を確認した。

##### B. 4. 2. 固形製剤工場におけるクリーンルームの扉開閉の動特性と開閉による浮遊塵埃の移送

(1)添加剤操作時の浮遊塵埃測定：クリーンルーム内で3種類の添加剤の移し替え操作を行い、室内へ浮遊する塵埃数と粒径分布を測定した。(2)扉開閉の動特性の測定：試験用クリーンルームの二室間に3種類の扉を設置し、扉開閉時の室圧変化、扉開口面の風速風向と気流の可視化測定を行った。(3)扉開閉動作に伴う浮遊塵埃移送量の測定：製造室で添加剤を操作し、扉開閉後の廊下側への浮遊塵埃移送量を測定した。

##### B. 4. 3. 粉体移送における飛散粉塵の測定と発生の抑制

SUS製コーン(コーン角 60°、高さ 200mm、内

面バフ 320 #、排出口4S、レイフラットチューブ接続)から1kgの原料(乳糖“200M”・アビセル“PH101”・造粒乳糖“TABLETTOSE80”)を受け容器(SUS製 65L、SUS製 36L)に落下させ、飛散量を秤量器(最大秤量値 6000g、最小目盛・0.01 g)で測定した。実験環境は、一般的な固形製剤工場の環境に併せ、室温 22 ± 2℃、湿度 50 ± 5%に設定されたクリーンルーム(M3.5 相当)を使用した。実験では粉体落下高さ(450mm・950mm・1400mm・1800mm)、受け容器内袋の有無、受け容器の容量による影響、投入状態(開放系、密閉系)をパラメータとした。

#### B. 5. 固形製剤の規格設定・工程管理と分析バリデーション

##### B. 5. 1. 近赤外分光法を用いるProcess Analytical Technologyによる品質保証

(1)混合均一性試験は、混合機に設置した反射型のNIR分光装置で原薬の芳香族に起因する1140 nmの吸光度を一回転ごとに観測するOn-lineと、ブレンドサンプルをディスク状に成型したものを透過型のNIR装置で測定し、検量線式(予測式)作成して力価を決定するAt-lineで行った。(2)含量均一試験は、On-lineと同型機のNIR分光法を利用したAt-line測定装置で透過スペクトルから力価を決定した。(3)NIR Microscopy Mappingでは、流動性の悪いカプセル充填用粉末やStickingを起こした錠剤表面の構成成分分布図を作成して検討した。(4)サンプルの測定量では、照射面積が既知であるので、一定の厚みを持つラクトースのディスクの上に原薬のディスクを重ね、ラクトース側から近赤外光を照射して得られる反射スペクトル(Transflectance)中の原薬による吸収波長とラクトースディスクの厚さ(深さ)を調べた。

##### B. 5. 2. 内服固形製剤への近赤外分光法の適用

(1)試験対象となる製剤に含まれる原薬A及び副原料(結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム及びステアリン酸マグネシウム)についてNIRスペクトルを取得し、原薬特異的なピークの現れる波長領域の検討を行った。(2)打圧を変動させた錠剤についてNIRスペクトルを取得し、粒度分布のスペクトルに与える影響を検討した。また、分級した原薬についてNIRスペクトルを取得し、粒度分布のスペクトルに与える影響を検討した。

##### B. 5. 3. 有効期間設定における安定性試験データセットの共分散分析による予測

安定性試験データについて定量値を変量、時間を共変量とみなす共分散分析を行い、各ロットのデータを一括して解析する可否を評価した後、有効期間を設定する。次いで、ロットが異なる要因に加えて、他の要因が加わった場合の、各データ

を一括して解析する可否の評価、及び有効期間設定を行う。

#### B. 5. 4. 防湿性を考慮したPTP包装条件の最適化の検討

(1)シート状態において、防湿性に影響する物性（結晶性、配向性、厚み）を検索した。

測定法（結晶性：密度勾配管法、配向性：光弾性法、厚み：厚み計、透湿性：シリカゲル重量増加法、モコン法）(2)PTP包装機（CKD製FBP-M2機）の操作パラメーター（成形加熱板温度、プラグの針入度、プラグ温度）を変動させ、成形ポケットの物性および透湿速度を評価し、透湿性に影響する物性及び操作パラメーターを検索した。

### C. 研究成果及び考察

#### C. 1. 造粒工程の開発とプロセスバリデーション

##### C. 1. 1. 薬物の物性値に基づいた適切な製剤処方及び製法の予測

錠剤の溶出性は、主薬の溶解度等の物性値のみでは決定せず、錠剤の物性値が大きく影響する。しかし、溶出性を決定する主たる錠剤物性値については明確ではない。本研究では、3種のモデル原薬を用いて、同一の処方で錠剤を製造し、溶出性へ影響を与える原薬及び製剤物性を特定し、造粒工程の製造条件の違いによる溶出性への影響の評価を行い、原薬の物性に応じた適切な製剤処方、製法の構築を目指した。

3種のモデル薬物の水に対する溶解性(日局14)は、SACが溶けにくい、EABは極めて溶けにくい、ETZはほとんど溶けないであり、いずれも難水溶性薬物であることを確認した。粒度についてはSAC<ETZ<EABの順となった。圧縮成型体の濡れ性は、SAC、EABでは液滴が1分以上浸透しないのに対して、ETZでは1分以内に浸透した。

本検討で製造した各処方での打錠用顆粒の平均粒子径は130~320 $\mu\text{m}$ 、錠剤の硬度についても、6~12kpの範囲となり、造粒時の吸気温度の変更は乾燥前の顆粒水分に差は生じるものの、顆粒物性に变化を与えなかった。溶出性の評価では、原薬末の溶出速度はSAC>EAB>ETZの順となり、原薬の圧縮成型体の溶出挙動は溶解型であり、溶出速度は原薬末よりも著しく遅くなり、SAC>EAB $\approx$ ETZの順となった。打錠用顆粒については、いずれの処方も原薬末に比べ速い溶出性を示した(15分後85%以上)。錠剤については、EAB>ETZ>SACの順となり、EAB、ETZは、賦形剤及び崩壊剤の添加により、崩壊性の改善により大幅に溶出性が改善されたのに対して、SACでは、崩壊性に变化は見られず、溶出もほとんど改善されなかった。一方、造粒における製造条

件の影響を確認するため、吸気温度を変更して湿体水分を大幅に変えた錠剤間と、崩壊剤を造粒時または混合時に添加する製法での錠剤間での溶出性を比較した結果、いずれも溶出に顕著な差を認めなかった。

錠剤表面の観察の結果では、EAB、ETZの素錠は表面が平滑化されているのに対して、SACでは表面が多孔性であることが確認された。

本検討で用いた圧縮成型体及び原薬末の溶出速度は、原薬の水への溶解性の順と同じSACが最も速かったのに対して、製剤の溶出ではEABが最も速い結果となり、製剤の溶出性は原薬溶解度と必ずしも一致しないことを確認した。溶解性以外の原薬の物性として圧縮成型体での濡れ性、原薬粒度を測定から予想される溶解性の順序と製剤の溶出性も対応しないため、原薬の物性値から製剤の溶出性は予測できないと思われた。

打錠用顆粒の溶出性については、原薬の種類や処方によらず、いずれも速やかな溶出となり、製剤での溶出性とは対応しなかった。このため、製剤の溶出性は打錠後の錠剤の物性によって決定されると推察された。SACの錠剤表面は表面が多孔性を示すのは、打錠時に顆粒が破砕されていないものと思われ、崩壊剤が顆粒中に含まれたままであるために効果が得られず、溶出性が悪くなったと推察された。

比較的高濃度(53%)の難水溶性薬物を流動層造粒法にて製造した製剤の溶出性については、原薬の種類が大きく影響し、製造法による影響は、比較的少ないことが示唆された。また、溶出性は、打錠時の成型により著しく低下し、成型時の物性変化についての検討が有益であることが示唆された。

##### C. 1. 2. 流動層造粒工程のスケールアップ及び製造標準設定に関する検討

流動層造粒法は有効成分の溶出性改善、含量均一性確保や圧縮成形性向上などを目的として広く用いられている造粒法の一つである。本造粒法は攪拌造粒法と比較して操作パラメータが多いことからスケールアップ及び製造標準設定が複雑とされている。そこで、流動層造粒法を研究対象とし、恒常的に安定した品質を維持することができる製造標準を設定する手法の確立を目的として、実験規模から実生産規模へスケールアップについての検討を行った。

(1)造粒水分パターンを合わせたスケールアップで、FL0200型流動層で得られた顆粒はNFL030型と比較して重質で粗い顆粒となった。両スケールのミスト径を測定した結果、FL0200型では単一のミスト径分布が得られず、500 $\mu\text{m}$ を超える粗大なミストが混在していることが明らかとなった。そこ

で、粗大なミストが発生しないスプレー条件で造粒を行った結果、NFL030型とほぼ同質の顆粒品質が得られた。

(2)小スケールでミスト径が顆粒品質に及ぼす影響を調べた結果、ミストメディアン径と顆粒メディアン径に相関を得た。また、生産スケール(FL0200型)で発生した粗大なミスト(500 $\mu$ m以上)を再現したスプレー条件で造粒実験を実施した結果、FL02型スケールでFL0200型とほぼ同質の顆粒を再現することができた。(3)連続生産時の顆粒品質の変化を調べた結果、ロットを重ねるに従って顆粒メディアン径が大きくなった。また、同時にコンテナスクリーンの流動層差圧も増大した。

(1)500 $\mu$ m以上の粗大なミストが混在するスプレー条件では顆粒が大きく成長し、また粗大ミストが発生しないスプレー条件ではスケールによらず同質の顆粒品質が得られたことから、ミスト径は顆粒品質に影響を及ぼす変動要因であり、通常の製剤では500 $\mu$ m以上の粗大ミストが発生しないスプレー条件を設定することに留意することで、小スケールと同質の顆粒品質を得ることが可能であることがわかった。なお、粗大なミストは顆粒間の液架橋となって顆粒同士の粒子成長を促進するため、粗大ミスト発生の有無で顆粒品質に差が生じたものと推察した。

(2)小スケール実験でミスト径と顆粒径の間に相関が得られたことから、ミスト径を厳密に管理することにより顆粒径をコントロール可能であることがわかった。よって細粒剤など厳しい粒度管理が必要な製剤の場合は、ミストメディアン径(D50)までを正確に合わせることで流動層造粒のスケールアップ精度は向上するものと考えられる。

(3)低融点薬物をモデルとした製剤のスケールアップ実験において発生した品質の変化は、コンテナスクリーンの流動層差圧が増大したことから、乾燥工程における低融点薬物の融解による目詰まりにより流動不良が起こったものと推察した。通常製剤では造粒水分に加えて粗大なスプレーミスト発生を管理し、また厳密な粒度コントロールが必要な製剤ではミスト径を正確に合わせることを実験的に確認した。また、実生産規模へのスケールアップにおいては、同一製造条件で連続生産した時の品質変動にも留意する必要がある、製剤の特性に応じてコンテナスクリーンなどの適切な切替・洗浄サイクルを設定することも製剤品質を確保する上で重要な製造標準設定の一つであることがわかった。

### C.1.3. 乾式造粒の製造パラメーターが顆粒・錠剤物性に及ぼす影響

乾式造粒法は、主薬の性質または製品の品質上、

湿式造粒法や直接打錠法が適用出来ない処方には有効な造粒法であり、日本において一般的に採用されている湿式造粒法に比べ工程数が少ないといった利点を有している。一方、乾式造粒法を用いて最終製品である錠剤の品質を保証するためには、製造工程の中で最も重要と考えられる造粒工程における製造パラメーターの特性を十分に把握する必要がある。本研究では、乾式造粒(スラッグ法、ローラーコンパクター法)の製造パラメーターが顆粒および錠剤物性に及ぼす影響について検討を行った。また、類似処方において湿式高速攪拌造粒法を用いて同様の検討を実施した結果と本検討との比較を行い、考察を加えることとした。

#### (1)顆粒物性

スラッグ法で得られた顆粒の50%粒子径は、製造パラメーターがスラッグ打錠圧の場合、130.5~194.0 $\mu$ m、ターンテーブル回転数の場合、168.8~194.0 $\mu$ mとなり、スラッグ打錠圧が50%粒子径に強く影響を及ぼし、スラッグ打錠圧が大きいほど50%粒子径が大きくなった。また、ローラーコンパクター法で得られた顆粒の50%粒子径は、製造パラメーターがロール圧縮圧の場合、160.7~338.0 $\mu$ m、ロール回転数の場合、219.2~244.5 $\mu$ m、スクリュウ回転数の場合、161.5~244.5 $\mu$ mとなり、ロール圧縮圧が最も50%粒子径に影響を及ぼし、ロール圧縮圧が大きいほど50%粒子径が大きくなった。

ローラーコンパクター法で得られる顆粒の細孔分布は湿式造粒の場合に比べてBroadであった。50%細孔径については、どの製造条件において製した顆粒も約0.5 $\mu$ mとなりほぼ一定であった。

スラッグ法で得られた顆粒の強度は、製造パラメーターが高いほど増大し、スラッグ打錠圧の場合、61~79%、ターンテーブル回転数の場合、69~75%となり、スラッグ打錠圧が最も強く影響した。また、ローラーコンパクター法で得られた顆粒の強度も製造パラメーターが高いほど増大し、ロール圧縮圧の場合、76~84%、ロール回転数の場合、78~80%、スクリュウ回転数の場合、73~80%となり、ロール圧縮圧が強い影響を及ぼした。

一方、スラッグ法で得られた顆粒の溶出速度は、製造パラメーターが高いほど低下し、スラッグ打錠圧の場合、86.0~71.9%、ターンテーブル回転数の場合、74.1~67.8%となり、スラッグ打錠圧が強く影響した。ローラーコンパクター法で得られた顆粒の溶出速度も製造パラメーターの増大とともに低下し、ロール圧縮圧の場合、80.0~61.1%、ロール回転数の場合、67.0~71.7%、スクリュウ回転数の場合、78.3~65.9%となり、ロール圧縮圧が最も強い影響を及ぼした。

#### (2)錠剤物性

各乾式造粒法にて得られた乾式造粒顆粒を用いて製した製剤の溶出速度は、それぞれ、56.8~60.3%、56.3~71.8%となり、製造パラメーターの違いが錠剤の溶出速度に及ぼす影響は顆粒の溶出速度に及ぼす影響に比べて小さい。

スラッグ法及びローラーコンパクター法による乾式造粒において、50%粒子径と顆粒強度の関係について確認したところ、正比例関係であった。また、50%粒子径または顆粒強度と顆粒の溶出速度の関係には反比例の関係が認められた。しかし、50%粒子径または顆粒強度と錠剤の溶出速度の関係は、顆粒の溶出速度の場合に比べその影響が小さかった。よって、本検討における乾式造粒後の打錠工程は製造パラメーターの錠剤物性に及ぼす影響を小さくしていることが示唆された。また、湿式高速攪拌造粒(湿式)における結果と比較したところ、湿式では50%細孔径が最も顆粒の造粒度を的確に示す2次パラメーターであるのに対し、乾式造粒(乾式)では顆粒強度が最も重要なパラメーターであった。従って、乾式造粒法において錠剤品質を保証するためには顆粒の基となる圧縮成形物の物性を把握することが重要であることが示唆された。

本研究を通し、スラッグ法およびローラーコンパクター法による乾式造粒において最も品質に影響を及ぼすパラメーターはそれぞれ、スラッグ打錠圧、ロール圧縮圧であり、顆粒強度が顆粒の造粒度を最もよく表すものであることが判明した。また、乾式造粒法の製造パラメーターが錠剤物性に及ぼす影響は打錠工程によりその影響が小さくなることから、造粒により得られる圧縮成形物の評価が最も重要であるという有用な知見が得られた。

#### C.1.4. 流動層造粒のスケールアップと試作機の装置設計

流動層造粒のスケールアップでは、風量、液速等の操作条件の設定に当たり、機械ごと(スケールごと)に固有な適正条件が存在するため、個々に求めている傾向が強く、経験的に得られた個々の機械特性に基づく場合が多い。したがって、固有な適正範囲が、どのような因子によって決定されているかを明らかにすることは、スケールの相関性を議論する上で重要な研究である。本研究では、いままであまり議論されていない装置の形状因子に着目し、各機械の特性を決定する重要な因子の抽出を図る。さらに、生産機を反映する試作機について研究を進める。

(1)小規模が最も適正範囲が広く、中規模の適正範囲は、小規模よりも狭く、小規模では問題のなかった低風速、高水分域(風速0.6~1.1 m/s以下、かつ層内水分17~20%以上の領域)では、流動が停止

した。小、中規模の適正範囲を基に風速を設定し、生産機へスケールアップした結果、造粒初期においては、過剰な風速(1.1 m/s)であった。次に、生産機において、風速を流動性に合わせて設定し、層内水分の影響を確認した結果、粒度分布、見かけ密度は、小、中規模と異なった。(2)各スケールの断面積比を比較した結果、生産機は1.7で、小(3.3)、中規模(4.4)よりも小さかった。断面積比1.0となる円筒型流動層を用いて造粒した結果、流動開始時には、粉体層はエレベーター状の挙動を示した。次に、新試作機(1/35、1/59スケール)の造粒性を確認した。処方Aを1/59スケールで造粒した結果、造粒後半ではチャネリングを起こした。(3)新試作機では、装置形状の因子が単純化でき、造粒条件の設定も単純になった。熱的なバランスを生産機と比較した結果、ほぼ生産機と同様であり、粒度分布についても同様であった。また、(1)の生産機の条件をスケールダウンし、風速と層内水分を変動させた結果、同様の物性の変化を示した。層高を変動させた(0.20 m、0.29 m)結果、見かけ密度も変化した(0.36 g/mL、0.40 g/mL)。

(1)装置形状の因子の違いから、スケール間の適正範囲の違いを考察した。テーパ角度の違いは、角度が小さいほど湿潤した粉の流動性に影響を与えると考えた。断面積比の違いと装置の高さ方向の違いは、風速と流動性との関係に大きく影響を与え、過剰風量により分離現象が起きた原因であると考えた。(2)とくに円筒型流動層を用いた実験では、断面積比の影響が顕著であった。また、造粒における径の影響を確認した結果、付着性の強い湿潤した粉体の流動性は、径が小さいほど影響が強く、壁との摩擦の影響が示唆された。(3)新試作機において、フリーボードにおけるレーザ透過度を計測することにより、分離現象が起こる風速(0.4~0.6 m/s:フリーボード)が明らかとなったが、従来試作機の使用条件よりも速い速度であり、この違いは、断面積比に依存していると考えた。また、見かけ密度を比較した場合、従来漠然と捉えていたスケールの影響も、新試作機を用いることにより、装置径の影響と粉体層高の影響に分けて考えることができると推察した。このことから、新試作機は、装置形状の因子が単純化できる点で、スケールアップがより考えやすくなり、生産機の状態をよく反映する試作機であると考えた。各スケールの適正範囲の違いが、装置形状の因子の違い(テーパ角度、断面積比、高さ)によって説明することができた。また、装置形状の因子の違いが小さくなるように設計した新試作機では、条件設定が単純化でき、過剰風量と流動状態の関係、風速と層内水分の影響等、従来の試作機より

も生産機の挙動をよく反映する結果を得ることができた。本試作機を用いることにより、いままでスケールの影響として漠然と捉えられていた要因が、装置径や粉体層高の違い等のように推察できたところは、スケールアップに伴う物性変化を予測する上でも有益な知見であると考えた。

## C.2. 機能性コーティングの開発とプロセスバリデーション

### C.2.1. メンブランコントロール顆粒用素顆粒の表面改質

代表的なメンブランコントロール顆粒製剤のひとつとして、核粒子に薬物をレイヤリングし、放出制御機能を有するメンブランをコーティングした製剤がある。本製剤は *in vivo* において適切な薬物放出が可能となり、薬物の最適化に優れたDDS製剤として非常に有用である。しかし、このように製剤に機能を持たせることは品質保証面で特に注意を払う必要がある。本研究では、放出制御メンブラン機能の再現性に優れた顆粒製剤の調製を目的として、素顆粒の表面状態に影響を与えるアセトアミノフェンを使用し、円滑な表面の素顆粒を得るための処方及び製造面での検討を行った。

素顆粒の調製：AAP：HPC-L=10.275：2.125、固形成分濃度10-16wt%の懸濁液を用いて素顆粒調製を行った結果、回収率99wt%以上、単粒子収率85wt%以上で素顆粒が得られるMP-01の最適操作条件を明確にした。しかし、素顆粒の表面は非常に粗く、レイヤリングの不均一化が推測された。

乳糖コーティングによる表面改質：円滑な表面の素顆粒を得るために、先に得た素顆粒へ乳糖コーティングを施し、表面改質を行った。MP-01型の操作条件は素顆粒調製時の最適条件を採用した。その結果、乳糖1~3wt%のコーティング量で表面の円滑な素顆粒(表面改質素顆粒)が得られた。また、給液速度を制御することによって、回収率98wt%以上、単粒子収率93wt%以上の良好な結果を得た。

素顆粒調製のスケールアップ：素顆粒調製のスケールアップ検討として、マルチプレックスMP-01型からMP-25型へ仕込み量を15倍に上げ、顆粒の表面状態、単粒子収率及び回収率を評価した。MP-25型でのスプレーがMP-01型で使ったスプレーと異なっていたことから、レイヤリングは給液速度を71-94g/min、あるいはスプレー空気量を200-300NL/minと変化させて行ったが、何れの条件においても素顆粒の回収率98wt%以上、単粒子収率90wt%以上、薬物含量100±5%以内の良好な結果を得た。また、得られた素顆粒に対して乳糖2wt%コーティングを行った結果、小スケールと同様に表面円滑な素顆粒が得られることを確認した。

今回、表面の粗い素顆粒に対して乳糖コーティ

ングを行うことにより、素顆粒表面の窪み部分に乳糖粒子が入り込んで、表面の円滑化に効果があったと推察された。

乳糖をコーティングした素顆粒は、JP14 Paddle法、50rpm、水900mLの溶出試験において、素顆粒と同等の速やかな溶出性(10min以内で溶出率約100%)を示したことから、乳糖は素顆粒の溶出性に影響を与えず、表面改質基剤として適していると考えられた。しかし、乳糖5wt%以上のコーティング量では乳糖層に亀裂が確認されたことから、最適な乳糖コーティング量の確立が表面改質を行う上で必要であると考えられた。また、乳糖コーティング中には素顆粒の凝集傾向が強く、給液速度の調整が重要であることがわかった。そのため、スケールアップ製造では給液速度を非常に遅く設定してコーティングを行なった。給液速度を上げてコーティングを行うためには、乳糖溶液の処方検討が必要であると考えられた。

放出制御メンブラン機能の再現性に優れたメンブランコントロール顆粒製剤を調製するには、素顆粒の表面を円滑にすることが重要と考える。今回、アセトアミノフェンをレイヤリングして得た素顆粒は表面が粗いことから、表面を円滑にするための処方及び製造面での検討を行った。その結果、乳糖をベースとした水溶液を素顆粒に対してコーティングすることにより、円滑な表面の素顆粒(表面改質素顆粒)が得られることが明らかになった。また、この乳糖コーティングによる素顆粒の表面改質は仕込み量15倍のスケールでも可能であった。

### C.2.2. 溶出制御コーティング操作における薬物核粒子物性の溶出特性への影響

苦味マスキングなど徐放性機能の付加を目的とした流動層装置による粒子コーティング操作では賦形剤を添加せず薬物原末を平均粒子径100 $\mu$ m程度に造粒した薬物造粒物に対しコーティング操作を実施する事例もあり前工程の造粒操作による造粒物核粒子の粒度分布が被膜形成に大きく影響を与える。本研究では流動層コーティング操作において核粒子造粒物の粒度分布をコーティング後の溶出特性に影響を及ぼす要因の一つとして着目しその因果関係を検証した。さらに核粒子造粒物の粒度分布特性からコーティング後の溶出特性の予測可能性についても検討を行った。

3種の粒径別コーティング後のSEM観察から、核粒子表面へのコーティング皮膜の形成を確認した。小粒径粒子では大粒径粒子と比較してコーティング操作中に凝集し粒径成長していることが分かった。80%溶出時間はいずれの粒径粒子に関してもコーティング率20%以上でコーティング率の増加に伴

う溶出遅延を示し、3種の粒径別の勾配つまり80%溶出時間のコーティング率に対する変化率は大粒径粒子ほど大きく17:5:1の関係であった。また400秒で80%溶出するための必要コーティング量は本研究の粒径域では核粒子総表面積が2倍になると約4倍の膜量が必要であることが分かった。約100%コーティングにおける溶解速度定数Kは100Mesh以上、140~100Mesh核粒子では $0.025\text{mg}/\text{t}^{0.5}$ 以下であるが140Mesh以下の小粒径核粒子は $0.05\text{mg}/\text{t}^{0.5}$ の高い値を示し溶出の抑制はみられない。溶解速度定数Kを用いたモデル式と得られた溶出曲線は溶出初期に10%程度のずれが生じているものの溶出特性をよく表現している。またあらかじめ粒度調整した核粒子を用いた76%コーティング時の溶出曲線とモデル式を粒度調整比で合成した予測式は良い相関を示すことが分かった。

核粒子の粒子径がコーティング後の薬物溶出特性に大きな影響を与えることを明らかにした。また原料核粒子表面積と薬物溶出特性には強い相関関係を確認した。これは所定量の膜剤をスプレーしても原料核粒子の総表面積が核粒子の粒子径によって変化し、粒子表面の膜の厚みも大きな影響を受けると考えられた。溶解速度定数Kのコーティング率増加に伴う低下の割合から140~100Mesh、100Mesh以上の核粒子には40%以上、140Mesh以下の小さな粒径核粒子に関しては100%以上のコーティング量を必要とすることが分かった。すなわち目的とする溶出制御性を得るには、コーティング前工程で核粒子の粒度分布を調整することが不可欠である。さらに少ない膜剤量で溶出制御性能を得るためには小粒径域の核粒子量を低減させなければならない。

本研究では、薬物原末造粒物を核粒子とした粒子コーティング操作において、核粒子の粒度分布という基本的な物性がコーティング後の溶出特性を決定することを明らかにした。粒度分布を決定する粉碎および造粒操作などコーティングの前工程の品質管理が大変重要であることを示している。本実験系のような小粒径域の核粒子では50ミクロン程度の粒度差でもコーティング粒子の品質に大きな影響を及ぼすことが分かった。これらの影響については核粒子の粒度分布からモデル式の適用により予測できることが分かった。

### C.2.3. 転動流動層コーティング装置を用いた微粒子コーティング

腸溶性や徐放性などの放出制御機能を有する製剤としては、機能性コーティングを施した顆粒(粒子)を含むカプセル剤や錠剤などマルチプルユニットタイプの製剤が吸収性の面から有用であるが、その品質保証においては粒子へのコーティング技術

を確立することが重要となる。本研究では、口腔内崩壊錠に適用するための腸溶性細粒について、腸溶性皮膜の設計ならびに転動流動層コーティング装置を用いた製造プロセスにおいて品質に影響を及ぼす因子の把握と品質を安定化させるための製造法の事例を示すことを目的とした。

(1)添加剤として、非常に柔らかいポリマーであり可塑剤としても用いられる徐放性基剤のアクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー(EA-MMA C)について検討した。配合率が高いほど、打錠後の皮膜の耐酸性が向上し、MAACに対して配合率20%以上で期待される皮膜の柔軟性を得ることができたが、一方で薬物の溶出性が低下するため、配合率10%程度が限度となった。更に水系の可塑剤であるクエン酸トリエチル(TEC)を加えたところ、基剤(MAACおよびEA-MMAC)に対して配合率20%で期待される柔軟性が得られ、溶出性にもほとんど影響がないことを確認した。なお、TECは苦味を有し、薬物Aとの配合性が悪く含量低下が認められたが、MAAC、EA-MMACおよびTECを含む腸溶性皮膜の内側と外側にMAAC、EA-MMACおよびマクロゴール6000を5%含む腸溶性皮膜で被覆することにより改善することができた。

(2)100~150kgスケールで検討した。腸溶性コーティング前の主薬細粒の製造プロセスにおいて、安定した品質(含量)を得るため、熱収支を考慮して排気温度が所定温度(30~31℃)に到達した後、排気温度を一定に保つように制御したが、含量が99~104%とばらついた。コーティング初期の品温と含量との間に相関が認められたことから、初期の品温を目標とする温度変化パターンに近づけるように制御(カスケード制御)したところ、含量のばらつきを100~102%程度に抑えることができた。また、同様の制御方法を腸溶性コーティングにも適用したところ、凝集粒子の割合も1%程度に抑えることができた。

(1)EA-MMACは可塑剤としても有用であり、配合量が多いほど皮膜の柔軟性を向上させる効果は高くなるが、徐放性基剤であるため溶出性を考慮すると配合量に限度がある。TECやマクロゴール6000などの可塑剤は配合量が多くなるとコーティング粒子の凝集性が強くなり、また、場合によっては薬物との配合性や苦味なども考慮しなければならないので、数種類の皮膜(層)の組み合わせも検討する必要がある。本研究では、皮膜の柔軟性を改善すると共に、苦味マスキングや薬物の安定化も図るため3層構造の腸溶性皮膜とした。

(2)主薬細粒はレイヤリングにより製造するため、薬物含量が製造条件の影響を受けやすい。コーティング初期の品温と含量との間に相関を認めたと、

品温の相違は層内水分(湿度)の相違を表しており、それが主薬層の付着率に影響するため、結果的に含量が変動していたと推測される。また、コーティング粒子の凝集についても層内水分が影響していると考えられる。したがって、変動が認められるコーティング初期の品温を安定させることが、含量のばらつきや粒子の凝集を抑制するために有効であると考えられる。

本研究では、口腔内崩壊錠に適用するための腸溶性細粒について、腸溶性基剤として水系のメタクリル酸コポリマーLDを採用した場合に皮膜の柔軟性を改善するための添加剤の配合に関する事例を示した。また、転動流動層コーティング装置を用いた製造プロセスにおいて、コーティング初期の品温を精度良く制御することにより、安定した含量が得られ、粒子の凝集を抑制できることを示した。

### C.3. 固形製剤製造における技術移管

#### C.3.1. 半直打製剤の製造方法とその造粒物物性が製剤品質におよぼす影響

半直打製剤とは、薬物を含まない造粒部を造粒して、それに薬物粉末を混合して打錠した錠剤である。市販の直打用賦形剤を用いる直接打錠法とは異なり、予め主薬特性や具備すべき錠剤特性に応じた造粒物を調製することで、より合理的な製剤設計を可能とするなどの利点を有する。しかしながら、含量の均一性や溶出特性などの錠剤品質を確保する上での適切な造粒方法や、造粒物特性に関する研究はほとんどない。そこで弊社の半直打製剤の製法変更にあたり、造粒方法やその造粒物の錠剤品質に与える影響を詳細に調査することにより、半直打および直打法に適した造粒物の特性を科学的に解明することを目的とした。

高速攪拌造粒物、流動層造粒物ともに同程度の粒子径、粒子密度を有することが判ったが、流動層造粒物は高速攪拌造粒物と比較して比表面積が大きく、細孔分布においては $\Phi 10\mu\text{m}$ 前後の大きさの細孔面分が顕著に多かった。薬物混合後の混合物を外観観察すると、流動層造粒物は高速攪拌造粒物と比較して造粒物内(空隙や細孔)に多くの主薬を包含していることが確認された。この結果を裏付けるために造粒物1g当たりに包含されている薬物量を調査した結果、高速攪拌造粒のそれと比較して流動層造粒物では顕著に多く、混合時間とともに増加する傾向を示した。

これらの顆粒から製した錠剤の品質を調査したところ、重量偏差、含量偏差および溶出バラツキは全体的に流動層造粒物が小さかった。また、重量偏差と溶出バラツキは打錠時間の経過に関わらず、流動層造粒物では、ほぼ一定であったが、高速攪

拌造粒物では増加傾向が認められた。含量偏差に関しては両者とも減少傾向が認められた。また、前者と比較して後者では錠剤表面の色ムラが多く観察された。これらのラボスケールで得られた流動層造粒物への変更による品質改善は生産スケールでも同様に確認することができた。

流動層造粒と高速攪拌造粒について各々の造粒物および薬物混合後の顆粒を評価した結果、流動層造粒物は高速攪拌造粒物と比較して粒度分布、嵩さ密度などの見かけ上の粒子特性はほぼ同じであったが、打錠後の錠剤重量偏差、含量均一性、溶出特性、並びに表面状態に両者で顕著な差が認められた。これは流動層造粒物の方が出来た造粒物が不定形で比表面積が大きく、薬物粒子が入り込むための細孔が多く存在するために、薬物混合中に多くの主薬が造粒物内に包含され、みかけの粒度別含量が改善されたためと考えられた。加えて、凝集性が強い薬物を造粒物が取り込むために打錠中(ターンテーブル上)の顆粒の流動性が改善され、重量、1錠中含量および溶出などの錠剤品質を決定する全ての因子で改善傾向が認められたと推察された。これらの結果から、半直打および直打法に適した造粒物の物性が明らかになるとともに、流動層造粒物の本製法への有用性が示唆された。

本研究では、半直打および直打法に適した造粒物の特性を科学的に解明することにより、流動層造粒物が有する物理的な特徴が、半直打および直打錠剤の品質確保に有用であることを示した。さらに、これらの特徴を考慮した造粒部の処方および製法設計を行なうことにより、今後、様々な薬物への直打用標準処方としての応用が可能と推察された。

#### C.3.2. 湿製速崩錠の錠剤物性におよぼす処方および製造条件の影響

速崩錠はその優れた崩壊性から、嚥下力の弱い高齢者や小児にとって服用しやすい剤形である。速崩錠の製剤設計における課題は、錠剤としての硬度を確保しつつ、一方で口腔内における速やかな崩壊性を得ることが挙げられる。本実験では弊社で開発した湿製速崩錠打錠機を用いて、高品質の速崩錠を安定して得ることを目的として、速崩錠の錠剤物性におよぼす処方及び製造における重要パラメーターを挙げ、その影響について比較検討した。

##### (1) 結合剤添加率・種類の影響

いずれの結合剤においても添加率の増加につれて、重量、厚さ、硬度、崩壊時間が増大し、空隙率が減少した。結合剤の種類としては、PVP-K30が最も良好な硬度と崩壊性を示した。

##### (2) マンニトールの粒子径の影響

市販の3種のマンニトール(D50 : 71、60、43 μm)を用いて速崩錠を調製し、錠剤物性を測定した。結合剤はPVP-K30を2%添加した。いずれのサンプルも硬度8kgf以上、崩壊時間15秒以内と速やかに崩壊し、本条件においては粒子径の影響は認められなかった。

### (3) 製造条件の影響

オシレート羽根の回転速度が低い場合、サブテーブルの臼への擦り込みが弱くなり、重量ばらつきは増大した。充填圧を増大するにつれて、重量と厚さは増大したが、硬度・崩壊の変化はほとんど認めなかった。成形圧は150~250 Nの範囲において厚さと空隙率が減少傾向を示したが、重量、硬度と崩壊時間にほぼ影響しなかった。一次乾燥において給気温度が低い、または、ベルト速度が速い場合、一次乾燥後のLODが高く、硬度が低くなったが、二次乾燥後の物性にはほとんど差が認められなかった。

結合剤の添加率の増大につれて重量と厚さが増加傾向を示したのは、湿式練合後の湿潤粉体の嵩が減少したためと推察された。また、結合剤の添加率は、速崩錠の空隙率に影響し、硬度および崩壊時間と相関関係にあることを示した。ただし、空隙率が同じでも、結合剤の種類が異なると、硬度および崩壊時間は異なった。これは結合剤の物性(溶解速度、粘度、結合性等)の違いが影響していると思われる。崩壊時間は崩壊試験機よりも口腔内の方がより短時間で崩壊した。口腔内における崩壊過程は、水分が比較的少ないこと、舌や上顎によりシエアを受けることなど、より複雑な過程を経るためと推察された。

充填圧は50~150 Nの範囲において、重量と比例関係にあることと、オシレート速度が低い場合を除き、重量ばらつきも少なかったことより、本湿製打錠機は流動性が悪い湿潤粉体を高精度に充填でき、錠剤化できることが示された。充填圧の微調整により硬度や崩壊時間に影響することなく、錠剤重量のコントロールができることから、打錠時のフィードバック制御も可能といえる。一次乾燥条件は最終製剤の物性にほとんど影響を示さなかったものの、ベルト乾燥機から棚式乾燥機へ移送する際のハンドリング性を確保するために適度な条件を設定する必要がある。

速崩錠の錠剤物性におよぼす処方及び製造における工程パラメーターを挙げ、その影響について比較検討した。結合剤の添加率と錠剤物性(硬度、崩壊時間、空隙率)に相関性があることが判明し、バリデーションにおける重要なパラメーターであることが示された。

### C.3.3. 滑沢剤混合工程における錠剤品質に影響

### を及ぼす要因の検討

打錠用顆粒への滑沢剤付与・打錠障害防止などの点で、打錠工程前の滑沢剤混合は必須である。滑沢剤として繁用されるステアリン酸マグネシウム(Mg-St)の処方中添加量は、一般に微量ではあるが、添加量、混合時間、混合方法等によって製剤品質に変動を来たすことが知られている。また、最近では狂牛病の危険回避のため、動物性Mg-Stから植物性Mg-Stへの切り替えが進められたが、混合条件の見直しには一般的な方策がなく、製品個別に混合条件の見直しが必要になるなど、滑沢剤と製剤品質の関係は必ずしも十分に解明されていない。本研究では、恒常的に優れた製剤品質を確保できる混合工程を設計するため、滑沢剤過混合が引き起こす硬度低下、崩壊及び溶出遅延の要因を特定し、溶出遅延を起こす滑沢剤の作用機構を解明することを研究目的とした。

#### (1) 直打錠における検討

a) Mg-Stの混合時間の影響：直打用賦形剤として直打用乳糖を使用した場合、混合時間を長くすると溶出が遅延した。一方、結晶セルロースを使用した場合、混合時間を長くすると溶出が速くなった。  
b) Mg-Stの粒子径の影響：直打用乳糖を使用した場合、Mg-Stの粒子径が小さいほど溶出は遅延したが、結晶セルロースの場合、Mg-Stの粒子径の影響は認められなかった。

#### (2) 湿式錠における検討

a) Mg-Stの添加量と混合時間の影響：混合時間を長くすると、崩壊及び溶出は遅延した。添加量が多くなると混合時間の影響は更に大きくなった。  
b) 顆粒の粒子径の影響：粒子径が小さい顆粒ほど、滑沢剤による溶出遅延の影響は大きかった。  
c) 顆粒強度の影響：過練合状態で製した重質な顆粒の方が、滑沢剤による溶出遅延の影響は大きかった。  
d) Mg-Stの粒子径の影響：粒子径の小さいMg-Stほど、溶出を遅延させる傾向を示した。

打錠用顆粒(直打用乳糖及び湿式顆粒)は、滑沢剤混合時間の延長により崩壊及び溶出は遅延し、また、Mg-Stの粒子径が小さいほど溶出は遅延しやすかったことから、滑沢剤過混合による溶出の遅延は撥水性の強い滑沢剤粒子が顆粒を被覆したことにより、濡れが妨げられ、引き起こされたと考えられた。溶出遅延の程度は被覆の進行程度に左右されると考えられたが、顆粒及びMg-Stの粒子径(比表面積)、混合時間はこれを決定する要因であった。一方、混合時間の延長により溶出が速くなる直打用粉末(結晶セルロース)は、混合時間の延長に従いMg-Stの被覆も進行するが、薬物の溶出を遅らせるのと同時に結晶セルロース同士の結合力を弱め

る方向に働くため、圧縮成形後の錠剤の崩壊時間が短くなり、見かけ上溶出の遅れが認められなくなったためと推察された。

以上のことより、滑沢剤の過混合による溶出遅延発生の作用機序は、滑沢剤混合工程により撥水性の強いMg-Stが顆粒を被覆し、顆粒の崩壊・溶出液の侵入を妨げることによると考えられたが、さらに、顆粒強度の違いにより圧縮成形後の溶出挙動に差が認められたことから、滑沢剤混合工程後の打錠工程により顆粒が破砕され、再度滑沢剤の被覆状態に変化が起こることが示唆された。従って、滑沢剤混合による溶出遅延に影響を及ぼす因子として、混合条件やMg-Stの粒子径及び顆粒の粒子径に加えて、従来あまり注目されてこなかった顆粒強度も重要な因子であることが判明した。

滑沢剤としてMg-Stを選択し、滑沢剤混合において錠剤品質に影響を及ぼす因子として、Mg-Stの粒子径、顆粒の粒子径及び顆粒強度が重要であることを明らかにし、溶出遅延を引き起こす滑沢剤の作用機構についても解明した。滑沢剤混合において錠剤品質を確保するためには、滑沢剤の物性だけでなく、顆粒特性にも十分注意を払う必要性があることが示された。

#### C. 3. 4. 外部滑沢打錠製法のバリデーション

本製法は、上下杵面及び臼内壁へ滑沢剤を塗布した後に打錠末を充填、圧縮成型することで、錠剤表面に効率良く滑沢剤を適用できる方法で、滑沢剤に起因する種々のリスクを回避できる方法として注目されている。本検討では、細溝充填方式の供給ローターと強制静電帯電を特徴とする最新型の外部滑沢システムを用い、1錠毎のステアリン酸マグネシウム(以下、Mg-st.)量を測定することにより、医薬品製造への適用を可能とするバリデーション方法を検討した。また本製法の利点として一般的な錠剤物性だけでなく、主薬安定性に関する有用性についても検証した。

(1)5秒毎の測定においても噴霧量のばらつきは小さく、使用した2種類のローター(細溝サイズ違い)ともに、回転数と噴霧量の間的良好な相関があることが再現性良く示された。

(2)打錠末も集塵するため、打錠時滑沢剤集塵量の測定は不可であったが、0.2~0.8kPaの空運転において集塵圧力と集塵量に相関が確認されたため、回収率が約80%となるように集塵圧力を固定することで対応した。この結果、60分間の打錠において、経時的な滑沢剤量増加は認められなかった。

(3)0.001ppm~10ppmにおける良好な直線性( $r^2=0.99997$ )をはじめ、測定系は高感度かつ高精度であり、1錠中のMg-st.の含有量測定に使用できることを確認した(定量限界4.69ppb)。

(4)噴霧量にほぼ比例して、また荷電電圧が高くなるにつれて、1錠中のMg-st.量は増加した。打錠速度が速くなると1錠中のMg-st.量は減少したが、噴霧量/打錠錠数で求められる滑沢剤利用率に換算すると、小さな荷電電圧でも高い値を示し、電圧の差異によるばらつきは小さかった。

(5)内部滑沢では、Mg-st.含有量0.5%でスティッキング傾向、0.1%で打錠不可、滑沢剤量が減ると錠剤硬度は上昇し、最高は約7kgfであった。外部滑沢では、0.06%でスティッキング傾向が見られ、錠剤硬度の最高値は約10kgfであった。加湿下では主薬含量の低下が確認され、2週間後の主薬残存率は、滑沢剤含量1.0%では約12~16%低下するのに対し、滑沢剤含量0.1%では約5~6%に抑えられていた。滑沢剤噴霧条件と集塵圧力の設定により、微量の滑沢剤を安定して含む錠剤を製造できること、また噴霧量・荷電電圧・打錠速度の調整により、滑沢剤利用率を制御できることが示された。

モデル薬物実験では、打錠障害の評価結果から、外部滑沢では滑沢剤量を内部滑沢の約1/10に減量できることが示され、滑沢剤量の減量により、高い錠剤硬度を得られることが示された。内部滑沢では、スケールアップ等の要因による過混合のリスクがあり、同じ滑沢剤量でも生産時の錠剤硬度の差異は更に顕著になると推測される。安定性試験では、滑沢剤量の減量により、主薬残存率の低下が有意に抑制できることが示された。以上から、外部滑沢打錠製法は滑沢剤量を減量できるため、錠剤物性を改善するとともに、主薬の配合変化も有意に抑制することが示された。

本検討により、新しい打錠方法である外部滑沢打錠製法について、(1)使用する滑沢剤による噴霧のバリデーション、(2)余剰滑沢剤の集塵条件の設定、(3)操作パラメータの検討による打錠条件の最適化、により、微量の滑沢剤を錠剤に安定供給できることを示した。また、既に報告されている錠剤硬度・打錠障害等の錠剤物性の改善だけでなく、汎用滑沢剤と配合変化リスクのある薬物を含む製剤への適用例により、主薬安定性の向上という観点からも外部滑沢打錠製法の有用性を実証した。

#### C. 4. 固形製剤製造設備・機器に関するバリデーション

##### C. 4. 1. 保管・移送工程に対する課題とその現象に関する検討

固形製剤製造には品質を作り込む製剤工程の他に容器による保管・移送工程があるのが特徴である。保管・移送工程は収缶・移送・保管・払い出しのサブ工程より構成されており、「先の工程で確保された品質を次の工程に確実に渡す」機能を有していることが求められている。そこで本研究では

前述の機能に対して影響を及ぼす要因の整理を行い、課題となる現象及び工程を抽出して保管・移送工程におけるリスク分析を行うことを目的とした。

要因分析の結果、重要な項目として払い出し時における偏析現象のリスクが大きいことが示された。特に打錠前混合粉などその後に均一性を担保する手段が無い工程において偏析現象は大きな問題となる可能性があるためである。また偏析現象への設備的対策として、保管容器からの払い出し時においては注意が払われているが、投入時の偏析に関しては一般的に注視されていないことがわかった。そこで本研究では投入時の偏析に関しその現象を捉える実験を行い、次の知見を得ることができた。(1)投入時に粉体が作り出す山により実際に偏析が発生することを確認した。また山の麓ほど大粒子の比率が高いことがわかった。(2)流動性が良い粉体ほど偏析現象が顕著であることを確認した。(3)落下距離の違いは偏析量に大きく影響しないことを確認した。(4)落下中心付近に邪魔板を設置して山頂衝突時の影響を取り除き、粉体の滑り現象のみを確認したところ偏析が助長された。

実験結果より投入時における偏析は粉体落下時に形成される山に沿って大粒子が斜面を滑り落ちることにより発生すると考察される。また流動性と偏析との相関より、実際の打錠前混合粉は打錠障害を防止するために流動性を良くしているため、偏析現象は実験結果よりも更に顕著に現れると予想される。一方で、粉体は一般的に空気抵抗により分級する事が知られているため、投入時には落下距離を少なくし、且つ舞い上がらせない様に注力されている。しかしながら静的に投入することは山頂の粉体衝突の影響を小さくし、大粒子が斜面を滑り落ちることによる偏析を助長することになる。したがって打錠前混合粉を投入する設備を構築する場合、粉体の粒度均一性を確保するために予め最適な投入条件を決定する、または滑りによる偏析の防止対策を実施する事が必要であると考える。

固形製剤の保管・移送工程において投入・払い出し工程は粒度の均一性に影響を及ぼす。中でも投入時に粉体が斜面を滑り落ちる際には大きな偏析が生じ、さらに流動性の良い粉体ほど現象が大きくなることを明らかにした。打錠前混合粉は流動性が良く且つその後に均一性を保証する手段が無いため、投入工程にも設備的配慮が必要であることを述べた。

#### C.4.2. 固形製剤工場におけるクリーンルームの扉開閉の動特性と開閉による浮遊塵埃の移送

クリーンルームにおいて室間差圧の維持により

クロスコンタミネーションを防止するためには、室間の扉を全閉にした定常状態における室圧制御と、扉を開放した時の気流方向の制御が行われる。しかし、非定常状態である扉の開閉動作に伴う気流の乱れによって引き起こされるクロスコンタミネーションについてはあまり考慮されていない。そこで、異種製品を製造する固形製剤工場を想定して、製造室と前面廊下間の扉開閉の動特性と開閉動作に伴うクロスコンタミネーションの可能性を明らかにすることを目的とした。

クリーンルーム内で約600mlの結晶セルロースを移し替えると約 $2.6 \times 10^8$ 個の塵埃が浮遊し、結晶セルロースの平均粒径よりも小さい粒子が多く浮遊した。クリーンルーム内に浮遊した塵埃の減衰速度は、 $0.3 \sim 25 \mu\text{m}$ の粒径範囲では一定で、 $25 \mu\text{m}$ 以上の塵埃では大きい。

室圧が低く設定されている製造室から見て内開き方式の扉では、開動作に伴って室圧が高く設定されている廊下側へ向かう強い気流が観測され、その逆流の風速は室間差圧の大きさに関わらず扉の上部において約 $1\text{m/s}$ であった。外開き方式の扉では、開動作中は逆流がほとんど見られないが、閉動作中は特に扉上部において強い逆流が観測された。手動引き戸では、開閉に伴う逆流がほとんど観測されず、最大でも $0.1\text{m/s}$ であった。扉開閉動作に対する室間差圧の効果は、手動引き戸と外開き扉では僅かに認められたが、内開き扉では開閉動作による気流の乱れが大きいため確認できなかった。

製造室で約600mlの結晶セルロースの移し替え操作を行った後に、扉を1回開閉して廊下側への浮遊塵埃の移送量を測定した結果、 $1 \sim 25 \mu\text{m}$ の粒子を対象にして、外開き扉では $(1.7 \sim 4.2) \times 10^6$ 個/回、内開き扉で $(1.2 \sim 1.3) \times 10^6$ 個/回、手動引き戸で $(0.09 \sim 0.36) \times 10^6$ 個/回の塵埃が移送された。

クリーンルームの室間差圧の維持は定常状態では二室間のクロスコンタミネーションの防止に有効であるが、非定常状態では扉開閉動作そのものによる気流の乱れが非常に大きいため浮遊塵埃の逆流が完全には防止できないことが明らかになった。特に片開き方式の内開き扉や外開き扉では、開動作により室間差圧が0になる時の空気の移動よりも開閉動作に伴う部屋の空気の圧縮と気流の乱れ、渦の形成等の影響が非常に大きいと考えられる。また、開閉動作に伴う浮遊塵埃の移送が確認されたが、固形製剤工場で使用される添加剤由来の浮遊塵埃は比較的小粒径の粒子が多いため逆流する浮遊塵埃の重量は非常に少ないと考えられる。

本研究では、クリーンルームの扉開閉の動特性を測定して開閉動作に伴う浮遊塵埃の移送量を示

した。内開き扉では開動作中に、外開き扉では閉動作中に強い逆流が観測され、手動引き戸では開閉に伴う逆流がほとんど観測されなかった。開閉動作に伴う浮遊塵埃の移送量は、手動引き戸<内開き扉<外開き扉の順に多くなり、扉の開閉によるクロスコンタミネーションの可能性が明らかになった。

#### C. 4. 3. 粉体移送における飛散粉塵の測定と発生抑制

秤量工程に代表される開放容器での粉体取り扱いには製剤、原薬を問わず幅広くおこなわれている。固形製剤工場においては飛散した粉体は天井、壁、排気ダクト内、機器の隙間等にも落下堆積、又は付着する。一方、実作業を反映した飛散粉塵を量的に把握する研究は殆どなされていないので、作業時の粉塵発生量を予測し、粉塵発生抑制効果を発揮する対策を検討した。

開放系において乳糖、アビセルとも高さに対する飛散量は 0.45m-1.8m の範囲では  $n=6$  の実験で内袋の有無に関わらず  $0.85 \leq R^2 \leq 0.92$  の範囲で直線性を示した。飛散量としては 1.8m 高さにおいて乳糖内袋無しで 1.02g ( $\sigma=0.13g$ )、内袋ありで 0.61g ( $\sigma=0.07g$ )、アビセル内袋無しで 2.83g ( $\sigma=0.60g$ )、内袋有りで 1.53g ( $\sigma=0.20g$ )、作業者が内袋を持った場合で 0.42g ( $\sigma=0.19g$ )、作業者が内袋を閉めた場合で 0.02g ( $\sigma=0.01g$ ) であった。

チューブを缶底につけ徐々に引き上げると、飛散量は 0.07g ( $\sigma=0.05g$ ) であった。開放系と密閉系の実験では高さ 1.4m 造粒乳糖の場合、開放系で 0.20g ( $\sigma=0.10g$ )、閉鎖系で 1.00g ( $\sigma=0.10g$ )、アビセルの場合は開放系で 1.35 ( $\sigma=0.35g$ )、閉鎖系で 4.03g ( $\sigma=0.46g$ )、密閉蓋に空気穴 ( $\phi 8$ ) を設けた場合で 0.18g ( $\sigma=0.05g$ ) であった。受け容器の開口面積を変化させた場合、1-13 倍の範囲では 1.02g ( $\sigma=0.34g$ ) であった。

実験の結果、製剤工場で一般的に作業している投入高さの範囲では再現性があり、飛散量が投入高さに対し直線的に増加する事が確認された。投入時の粉塵は、缶底への衝突時およびその後の缶側面への衝突により発生していることが観察できたので、飛散量は粉体の衝突時のエネルギー、すなわち投入高さに比例すると考えられる。内袋の影響は内袋を缶に置いた場合、飛散量が粉体の種類によらず約40%減少した。作業者が内袋を持った場合には、70%減少、内袋を閉めた場合には、98%減少した。実験の観察に依れば粉体が缶底に衝突後壁面に衝突する時、内袋と缶の間にある空気がクッションの役割を果たしていると考えられる。缶容器による差は実作業で使用する36Lと 65L の範囲では認められなかった。

密閉系と開放系を比較すると、投入容器を密閉にすることで飛散量は 3 ~ 5 倍増加した。実験の観察に依ると、投入容器を密閉にした場合、粉体落下に伴い置換される空気が投入管を逆流する。逆流する空気が、投入管内の粉体落下速度を下げ缶底との衝突による発塵を減少することを予想していたが、結果としては、投入管内での空気置換が発塵源となり缶底での衝突発塵とは異なった発塵メカニズムが発生し、投入管出口から直接粉塵が外部に飛散した。密閉容器に空気穴を設けた場合には、著しく飛散量が減少した。投入管内の逆流が抑えられる事と投入時に粉体に同伴する空気量の減少によるものと考えられる。受け容器の蓋の開口面積を変化させても飛散量に差が認められなかった。1-13 倍の開口比では容器から排出する空気量が一定で、かつ容器内の粉塵濃度がほぼ均一である為と考えられる。

(a) 一般的な製剤工場における粉体の容器への移送高さ(2m 以下)においては、飛散粉塵量は粉体の種類、内袋の有無に関わらず、落下高さに比例する事が確認された。また、乳糖、アビセル、造粒乳糖について、飛散発塵量の実測値を示唆する事が出来た。

(b) 粉体の移送作業において、受容器に内袋を用いた場合、粉体の種類によらず発塵を抑制していることが確認された事から、発塵抑制の手段として内袋の有用性が示唆された。

(c) 密閉容器からの投入は、開放容器からの投入に比べ、3 倍~5 倍の飛散粉塵が発生することが確認された。投入容器への空気置換用ノズルの有用性が確認された。

#### C. 5. 固形製剤の規格設定・工程管理と分析バリデーション

##### C. 5. 1. 近赤外分光法を用いる Process Analytical Technology による品質保証

FDAのRisk-Based Approach提唱と共に注目され始めたPAT(Process Analytical Technology)は、品質保証の向上や工程の効率化を図るための手段であり、近赤外(Near Infrared、以下 NIR)分光法の機器を多く利用している。本研究では、NIR分光法を用いるPAT装置による(1)混合均一性試験、(2)含量均一性試験、(3)NIR Microscopy Mappingのバリデーション事例を示すことを目的とした。更にこれに関連して(4)NIR拡散反射の光が測定物質中に入り込む深さを調べ、反射法のサンプル測定量を検討した。

(1) On-lineでの混合均一性の観測は、約20回転(10 rpm)後に吸光度が殆ど一定となった。At-lineではディスクの透過測定で得られたスペクトルとHPLCでの実測値とのPLS(Partial Least Squares)回帰

分析を行い、109本のValidationサンプルに対して $R^2 = 0.981$ となる相関性の高い検量線式(予測式)が作成でき、原薬量を決定した。(2)錠剤のAt-lineの透過測定で得られたNIRスペクトルから、HPLC値と相関性の高い検量線式(Calibrationサンプルについて $R^2 = 0.9995$ )が得られた。(3)カプセルへの充填性が悪かった粉末を良かった粉末と構成成分の分布図で比較すると、滑沢剤の不均一な分布が観測された。また、Stickingの打錠障害が発生した錠剤では、結合剤が小さな粒子となって均一に分布していた。(4)原薬のTransflectanceの吸収は、ラクトースディスクの厚さが0.5 mmの時に1800 nm以上において確認されなかったが、1400~1800 nmの間では0.5 mmの厚さで確認された。1400 nm以下では原薬のTransflectanceの吸光度が指数関数的に上昇し、800 nm付近では厚さ1 mm以上で吸収が確認された。

(1)On-lineにおいて、原薬が均一に混合された時、吸光度が回転による影響を受けなくなると考えられ、1140 nmの吸光度が一定となった時点を混合の終点と判断することができる。また、混合終了後のAt-lineでの透過測定は、ブレンドサンプルのNIR予測値が厚み及び重量補正したHPLC分析値と高い相関を示すので、NIR予測値を用いて混合均一性試験を行うことが可能である。

(2)NIRの透過測定では錠剤表面の刻印がNIR予測値に影響を及ぼさないことやHPLC値と同等の含量均一性試験結果が得られるため、NIRによる力価測定が可能であり、On-lineによる全自動での含量均一性試験が期待される。

(3)カプセルへの充填性が悪かった場合は粒子形や粒子サイズも一因の可能性もある。また、Stickingには水分量、結合剤が多すぎる時や滑沢剤が少ない時も考えられるので、障害が発生した際には幾つかの因子を考慮した因果関係の追求が必要である。

(4)今回の実験は110メッシュのラクトースを使用した場合の反射測定であるが、1800 nm以下の波長では、深さ0.5 mmに達するTransflectanceの吸収が得られるので、1800 nm以下では $0.5 \text{ (mm)} \times \text{照射面積 (mm}^2) \times \text{比重 (mg/mm}^3)$ がNIRの反射測定における測定量だと考えられる。しかし、この深さは、回帰分析に使用する波長領域、構成成分、分子吸光係数、粒子サイズや硬度の影響を受けるので正確な測定量を求める場合は更なる検討が必要である。

本研究では、NIR分光法を利用するPAT装置による(1)On-lineでの混合終点判断やAt-lineでの混合均一試験、(2)At-lineでの含量均一性試験とOn-line化への可能性、(3)Mapping装置による構成成分分

布図の解析結果、(4)NIR拡散反射のサンプル測定量の検証事例を紹介し、PATが品質保証の向上、工程の効率化及びトラブルシューティングの手段になることを明らかにした。

#### C.5.2. 内服固形製剤への近赤外分光法の適用

近赤外分光光度法(以降NIR法とする)は錠剤の含量値を非破壊でかつ迅速に分析できることから、工程内試験に適用することにより、錠剤の品質を製造現場で保証することが可能である。しかしNIR法は濃度既知の標準溶液と試料溶液の測定値を比較することにより含量を算出する従来の試験法と異なり、あらかじめ作成した検量線を利用して試料の含量を予測するため、その試験法の開発方法も従来とは大きく異なる。そこで、今回、錠剤に対するNIR法の開発を行うことにより問題点などについて検討することを目的とした。

(1)二次微分スペクトルにおいて1600nmから1800nmにかけて原薬に特異的な吸収を示すピークが見られた。

(2)錠剤の打圧(硬度)を変動させて錠剤を作成し、NIRスペクトルを取得したところ、打圧(硬度)が高くなる程二次微分スペクトルの吸光度の微分値が増大した。また、原薬を目開き $250 \mu\text{m}$ 及び $90 \mu\text{m}$ の篩で3種類に分級したものについても、NIRスペクトルを取得したところ、粒度が粗くなる程二次微分スペクトルの吸光度の微分値が増大した。

(3)作成したキャリブレーションモデルを用いて、キャリブレーションモデルに用いていない試料について精度を評価したところ、HPLC法では標準偏差が0.76であったのに対して、NIR法では1.11であった。

(1)原薬Aの構造式は他の副原料(結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム及びステアリン酸マグネシウム)の構造式と比較すると、原薬Aのみ酸素を含む複素環をもつことから、この波長領域に現れるピークは酸素を含む複素環であると推察される。

(2)錠剤の打圧を変動させた錠剤についてNIRスペクトルを取得したところ、硬度と比例して二次微分スペクトルの吸光度の微分値が増大した。このことから、キャリブレーションモデルを作成する際のキャリブレーションセットの硬度は実生産ロットと同等となるようにすべきである。また、分級した原薬についてNIRスペクトルを取得したところ、粒度が粗くなる程二次微分スペクトルの吸光度の微分値が増大したことから、実際の定量試験に適用する場合、異なる粒度分布の原薬を用いるような変更を行う場合、試験法の開発を再度行う必要がある。

(3)作成したキャリブレーションモデルについて精

度を評価したところ、NIR法の精度はHPLC法と比較して劣るものの、繰り返し測定を行いその平均値を用いることにより精度を改善することができた。本研究ではNIRスペクトルに影響を及ぼす可能性のある要因として錠剤の硬度および原薬粒度を特定した。また、実際に錠剤に対するNIR法による定量法の開発手順を示し、参照試験法であるHPLC法とほぼ同等の精度となるようなNIR法による定量法の開発を行うことができた。

### C. 5. 3. 有効期間設定における安定性試験データセットの共分散分析による予測

製剤の有効期間は安定性試験データに基づいて設定される。特に、安定性試験データより長期の安定性を推定する場合等には、統計的手法により結果が大きく左右されるので適切な方法を用いることが重要である。用いるデータは予備的に検定する必要があり、共分散分析(ANOCOVA)によって行う方法を検証する。

単一要因(ロットが異なる)：モデルAの3ロット、60ヶ月の安定性試験データを共分散分析により評価した。各ロットの回帰直線の傾きは等しいと仮定し、平行性の検定を行うと $V_{\text{nr}}/V_{\text{e}}=0.652$ ( $F=1.482$ )であり仮説は棄却されず( $\alpha=0.25$ )、回帰直線は平行であることが判った。棄却されるとワーストロットで回帰分析を行う。この平行な回帰直線の傾きを0と仮定して回帰の有意性の検定を行うと、 $V_{\text{a}}/V_{\text{e}}=200.615$ ( $F=4.279$ )であり仮説は棄却され( $\alpha=0.05$ )、傾きは0でないことが判った。傾き0の場合は分散分析として扱う。次いで縦軸切片が共通と仮定し、各ロット間の差の検定を行った。棄却されない場合は全ロットのデータを一括して回帰分析を実施し、有効期間を算出する。ここでは、 $V_{\text{a}}/V_{\text{e}}=2.482$ ( $F=1.473$ )であり、仮説は棄却され( $\alpha=0.25$ )、ロット間に差があることが判明した。従って、全ロットのデータで傾きを、ワーストロットA3で縦軸切片を算出し、回帰分析を実施した。定量値の規格を95%とすると有効期間12ヶ月を得た。複数要因(ロット、含量が異なる)：モデルBの5ロット、20mg錠及び10mg錠、36ヶ月の安定性試験データを共分散分析により評価した。ロットが異なる要因において、即ち各ロットの20mg錠及び10mg錠のデータを纏めて共分散分析を実施し、平行性の検定、回帰の有意性の検定、ロット間の縦軸切片の差の検定を行った。この検定により、異なる傾きと共通の縦軸切片、異なる傾きと縦軸切片、共通の傾きと異なる縦軸切片、共通の傾きと縦軸切片をもつ場合に判別されるが、この例は共通の傾きと縦軸切片を持つデータであった。含量が異なる要因において、即ち20mg錠及び10mg錠のそれぞれのデータを纏めて共分散分析を実施し、同じく4

群に判別した。この検定においても、共通の傾きと縦軸切片を持つデータであることが判った。これら4群の組み合わせに16通りが考えられるが、グループ化され、有効期間の算出には含量毎にワーストロットで傾き及び縦軸切片を算出する場合から、全データで傾き及び縦軸切片を算出する場合までの9種類の方法が存在する。このデータでは後者であり規格を90%とすると各要因毎に算出するより長い有効期間23ヶ月を得た。

共分散分析は水準間の分析を同時に行うという意味で回帰直線を利用して分散分析を更に一般化した手法と言える。変量(定量値)と共変量(時間/月数)を組にして分析するが、共変量は分析精度を向上させる為の変量、或いは偏りを除去する為の変量と言え、共変量を用いることにより分散を小さくすることができる。回帰の有意性の検定を行い傾きが0の場合は一元配置の分散分析である。これは共変量とした時間が変量である定量値に影響していないことを意味する。含量或いは包装仕様が異なる場合等、複数要因が関与する場合は、通常それぞれの安定性試験データに基づき個別に有効期間を算出するが、回帰直線に差が無いことが確認できた場合にはデータを一括評価し、共通の有効期間として算出することが可能と考えられる。これは安定性試験計画立案において、或いは保存検体の安定性試験結果評価において有用な知見であるが、安定性試験の温度が異なる場合等は、一括してデータを評価する前に物理化学的な検討を充分に行うことが必要である。

製剤の有効期間を設定する場合等、複数ロットの安定性試験データを一括評価する前には統計的検定を実施する必要があり、共分散分析(ANOCOVA)による方法を示した。定量値を変量、時間を共変量とする共分散分析により各ロットの回帰直線に差が無いことが確認できた場合にはデータを一括評価し、共通の有効期間算出が可能と考えられる。また、ロットが異なる要因に加えて、含量が異なる要因が加わった場合等、複数要因を考慮すべき場合の方法を検証した。安定性試験計画立案或いは結果評価において有用な方法と考える。

### C. 5. 4. 防湿性を考慮したPTP包装条件の最適化の検討

吸湿により品質劣化する医薬品にとって、PTP包装は防湿機能を付与できる重要な手段であり、このような医薬品の品質を患者が服用するまで確保するためには、PTP包装の最適な工程管理を行い、目標の防湿性を付与することは非常に重要である。そこで、参天製薬(株)はPTP包装工程の最適な工程管理条件を設定するために、PTPシートの防湿機能に影響を及ぼす物性パラメーター、そして製造条件パラメーターを明らかに

することを目的とした。包材としてはこれから塩化ビニルに代わり主流になりつつあり、また成形条件幅が狭いポリプロピレン(以下、PP)を選択した。

(1)配向性、厚みが同じで結晶性の異なる無延伸PPシート(CPP)を作製し、それらの透湿性を評価したところ、結晶性が高いほど透湿性が低いことが分かった。また、同一レジンから成るCPPおよび延伸PPシート(OPP)(同じ厚み)を作製し、それらの透湿性、配向性、結晶性を比較したところ、OPPはCPPに比べ透湿性が低く、結晶性が低く、また配向性が高かった。結晶性が低いにもかかわらず透湿性が低く、配向性が透湿性に影響することが分かった。

(2)成形加熱板温度130℃～140℃と変動させたところ、130℃で成形したポケットは135℃、140℃で成形したものに比べて透湿性が高かった。この時のポケットの結晶性はすべて同じであり、130℃の配向性が最も低く、130℃の厚みの均一性が最も低かった。ポケット深さに対するプラグ針入度0%～100%変動させたところ、プラグ針入度が高いほど透湿性が低くなる傾向を示した。この時のポケットの結晶性はいずれも差がなく、プラグ針入度が高いほど配向性が高く(60%以下同じ)、厚みの均一性が高い傾向を示した。プラグ温度を125℃～140℃と変動させたところ、透湿性への影響厚みの均一性、結晶性および配向性への影響はほとんどなく、透湿性への影響結晶性および配向性への影響はもほとんどなかった。また、結晶性の異なる成形前シートについて操作条件を変えて成形したが、成形後の結晶化度はいずれもほぼ同じになった73～75%に収束した。

(1)シートでの物性と透湿性の関係性を評価したところ、結晶性が高いほど透湿性が低く、また、配向性が高いほど透湿性が低いことが分かった。

(2)成形ポケットの結晶性は成形前シートの結晶性および操作パラメーターの影響がなく、結晶性の透湿性への影響は無視できると考えられた。成形加熱板温度は厚みの均一性および配向性に若干影響し、それにより透湿性にも影響した。しかし成形加熱板温度は135℃以上では厚みの均一性、配向性に差がなく、その結果、透湿性に影響がなかった。成型加熱板温度についてはしかし135℃未満では透湿性の増加が若干認められるので、成形加熱板温度を135℃～140℃(145℃では加熱板に付着)での狭い温度範囲での管理することが望ましいと考える。プラグ針入度は厚みの均一性および配向性に大きく影響し、それにより透湿性にも大きく影響したが、プラグ針入度が100%～680%の範囲ではほとんど影響がなかった。プラグ針入度を100%～680%の比較的広範囲で管理することにより、透湿性を低く抑えることができると考える。プラグ温度については125℃～140℃の広範囲で厚みの均一性および配向性に影響せず、その結果、透湿性に影響がな

った。

結晶性は透湿性に影響するが、製造条件およびシート結晶性を変動させても成形ポケットの結晶性には影響しないことを示した。一方、配向性、厚みの均一性は製造条件の影響を受けることを示した。製造条件の内、プラグの針入度が最も透湿性に影響することを示した。PTP包装の防湿性を保証するためにはプラグの針入度を管理することが最も重要であることが分かった。

#### D. 結論

本研究では、これまでバリデーションを考える上で取り上げられて来なかった重要課題を取り上げ、製造プロセスを開発過程でどのようなデータを取り、どのようなデータに基づいてプロセスを構築し、プロセスバリデーションに繋げ科学的品質保証を達成するかについて研究を行った。また、本研究の特色として、科学的な医薬品の製造品質の追求に加えて、製造現場で役に立つ実践的な科学研究を目指している。したがって、開発過程での製造プロセスの構築に関する研究・実験に加えて、製造現場でのデータの収集も重視し研究を推進した。

本研究では、医薬品製造におけるプロセスバリデーションと科学的品質保証に関する研究として、本年度は、固形製剤製造におけるプロセスバリデーションとして、固形製剤の品質特性である溶出性、含量均一性、安定性など固形製剤製造に要求される品質を確保するため、固形製剤製造におけるプロセスバリデーションとして、1)造粒工程の検討として、流動層造粒工程のスケールアップ及び製造標準設定に関する検討、乾式造粒の製造パラメーターが顆粒・錠剤物性に及ぼす影響、薬物の物性値に基づいた適切な製剤処方及び製法の予測、2)機能性コーティングとして、転動流動層コーティング装置を用いた微粒子コーティング、メンブランコントロール顆粒用素顆粒の表面改質、溶出制御コーティング操作における薬物核粒子物性の溶出特性への影響、3)固形製剤製造における技術移管の検討として、半直打製剤の製造方法と造粒物物性が製剤品質におよぼす影響、湿製速崩錠の錠剤物性におよぼす処方および製造条件の影響、外部滑沢打錠製法のバリデーション、滑沢剤混合工程における錠剤品質に影響を及ぼす要因、4)製造設備・機器に関する検討として、粉体移送における飛散粉塵の測定と発生の抑制、保管・移送工程に伴う現象と課題、固形製剤工場における扉開閉の動特性と開閉による浮遊塵埃の移送、5)固形製材の規格・工程管理に関する検討として、近赤外分光法を用いる Process Analytical Technology

による品質保証、内服固形製剤への近赤外分光光度法の適用、共分散分析による安定性試験データセットからの有効期間設定などについて、開発過程を含めて、医薬品の製造プロセスをどのように構築して、プロセスバリデーションに繋げて科学的品質保証の達成するかについて研究を行った。

以上、本研究では、多くの共同研究者(18社, 85名)の参加を得、共通テーマの設定による共同研究の推進に加え、研究班会議での活発な研究討論を通じ、多くの有用な研究成果を上げることが出来た。医薬品の製造プロセスのバリデーションに関する研究は、医薬品の品質、有効性、安全性に直結し、国民の健康を科学的に支える重要な研究である。本研究の社会的な意義と重要性を考えながら、HS研究の目的の一つである官民共同研究の利点を十分に発揮し、今後とも社会に役立つ研究にすべく努力を続けていきたい。

#### E. 研究発表

1. 本研究で行ったバリデーション実施法などの研究成果の詳細は書籍として刊行予定(平成16年)である。

#### 2. 学会発表

1) 中村晃敏, 増井義之, 樺木幹雄, 芥子直義, 尾張琢也, 鴻池敏郎, 森川 馨. 原薬の開発初期における結晶多形または疑似結晶多形のスクリーニングに関する研究. 日本薬学会第124年会, (2004)

2) 犬飼和良, 金澤あずさ, 宮寺彰彦, 檜山行雄, 森川 馨. マイクロバランス法による原薬吸脱湿性把握と含量測定法改良. 日本薬学会第124年会, (2004)

3) 田野倉武己, 小山嘉一郎, 田村邦雄, 森川 馨. 原薬製造設備における洗浄性決定因子の特定と洗浄方法設定. 日本薬学会第124年会, (2004)

4) 本田昌徳, 日高由雄, 森田広正, 播磨 武, Nveille Broad, Maris Simon, 檜山行雄, 森川 馨. 近赤外(NIR)分光法を用いる分析法のバリデーション. 日本薬学会第124年会, (2004)

5) 高橋宏次, 田原 務, Micael Hawley, Gregory Amidon, Jeffery Price, Edward Cilkowski, Alice Martino, Sy-Juen Wu, 檜山行雄, 森川 馨. 結晶多形の評価とその開発に関する影響および製剤化に適した結晶の粒子径についての研究. 日本薬学会第124年会, (2004)

6) 瀧川悌二, 齋藤弘幸, 久武義彦, 左右田茂, 森川 馨. 溶媒蒸気乾燥法による残留溶媒除去. 日本薬学会第124年会, (2004)

7) 原田恒樹, 河野 剛, 石川 聡, 渡辺恵市郎, 森川 馨. 原薬構造設備における移送配管内の残液に影響する要素の特定と残液量の予測. 日本薬

学会第124年会, (2004)

8) 森本 潤, 池田正広, 草井 章, 森川 馨. 変動因子を考慮した固定層吸着カラム精製の品質保証に関する研究. 日本薬学会第124年会, (2004)

9) 石橋信康, 及川栄輝, 向井浩二, 池 和夫, 下条芳敬, 百永眞士, 川上良一, 加々良耕二, 檜山行雄, 森川 馨. 原薬粒子径設計に及ぼす晶析操作因子の設定と種晶の影響. 日本薬学会第124年会, (2004)

10) 竹川恵弘, 岩下茂樹, 岡田亮, 中川隆義, 白岩雅文, 坂田純一, 森川 馨. 開発初期における不純物の制御に焦点を当てた原薬製造プロセスの設定. 日本薬学会第124年会, (2004)

11) 橋本霞人, 平田 淳, 前川宗則, 森川 馨. 還流による反応釜の洗浄と原薬設備における留意点. 日本薬学会第124年会, (2004)

12) 福井栄司, 泉本真一, 池田一史, 林 公明, 沼波憲一, 森川 馨. 原薬に及ぼす包装材料添加剤の影響. 日本薬学会第124年会, (2004)

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

なお、本研究は分担研究者に加え、以下の方々のご協力を得て実施したものである。

(株)朝日工業社：本田重夫・喜多義隆・磯野一智  
エーザイ(株)：藤岡 賢

グラクソ・スミスクライン(株)：高山理明・竹内雄一

三共(株)：大野育正・長谷川晋・伊藤敦俊・濱浦健司

参天製薬(株)：杉本信也・丁野武志・梅田雅之  
塩野義製薬(株)：吉田達守・上本好文・林 隆志・谷野忠嗣

大正製薬(株)：本間大章・生田弘史・阿部賢一  
武田薬品工業(株)：田畑哲朗・深田公司・清水寿弘・亀岡紀夫

田辺製薬(株)：清水幸祐・今井 淳・山原 弘  
第一製薬(株)：吉川末廣・渡邊悦史

中外製薬(株)：山村尚弘・平 敏成・太田智明  
千代田化工建設(株)：伊藤規博・森山大一郎・三川 稔・村澤慶一・宮崎雅美

帝国臓器製薬(株)：野口直志・佐藤泰紀・大塚教道

日揮(株)：井戸真嗣・蛭川陽一・湯浅和寿

ノバルティスファーマ(株)：中村 徹

(株)パウレック：夏山 晋・長門琢也・加納良幸