

製剤の達人による製剤技術の伝承

# 製剤設計・製造技術

## BASIC & FRONTIER

---

監修

岡田 弘晃・川上 亘作

編集

日本薬剤学会 製剤技術伝承委員会

じほう

# 目 次

## 《序論》

製剤設計・製造技術の BASIC & FRONTIER ————— 岡田 弘晃 1

## 《経口投与製剤》

固形製剤設計総論 — 経口固形製剤の処方・プロセス設計 —

————— 小島 宏行 4

経口製剤設計における原薬物性評価 ————— 池田 幸弘 23

固形製剤と粒子設計 ————— 竹内 洋文 41

錠剤の製造における各種造粒法の特徴と選択のポイント

————— 加藤 保富, 大島 孝雄 59

医薬における粒子コーティング ————— 岩田 基数 79

QbD に基づく製剤開発における添加剤の評価と管理

————— 荒井 宏明, 釜田 信 94

QbD に基づく固形製剤のプロセス開発と高度管理戦略の構築

————— 土肥 優史 114

錠剤機の進化 ————— 中岡 利宏 134

異物混入と毒性に基づく洗浄後の残留基準 ————— 碓井富佐雄 150

異物・洗浄バリデーション・高活性物質の封じ込め — 脇坂 盛雄 165

難水溶性薬物のための経口製剤化技術 ————— 川上 亘作 188

難水溶性薬物のための固体分散体制剤化技術 ————— 米持 悦生 209

難溶解性薬物のヒト経口吸収性評価システム ————— 山下 伸二 224

創薬研究における経口吸収性評価技術と 製剤的な吸収改善手法の活用	鈴木 恭介	242
口腔内崩壊錠の開発動向	砂田 久一, 竹内 洋文	261
口腔内崩壊錠および経口フィルム剤の製剤技術の進化 —医薬品のユニバーサルデザインを実現する製剤—	岩本 清	276
直接打錠の処方設計 —直接打のフロンティア—	槇野 正	291
連続生産のケーススタディー	山田 昌樹	306
連続生産を用いた固形製剤開発	石本 隼人	326
ジェネリック製剤 —付加価値を目指した製剤設計—	柳 敏宏	339
《無菌製剤とその他の製剤》		
注射剤の製剤総論	宮島 誠	358
注射剤開発の実例	伴 和敏	372
凍結乾燥製剤の製品開発	川崎 英典	396
無菌の概念と無菌技術およびレギュレーション	佐々木次雄	413
点眼剤の製剤設計とそのポイント	山口 正純	429
経皮吸収製剤の開発	道中 康也	443
界面活性剤および乳化を用いた製剤設計の基礎と応用	宇治 謹吾	462
マイクロニードル製剤の開発現状および製剤設計	権 英淑	483
DDS 技術を用いた新薬開発（非経口製剤） —理想と現実—	西浦 昭雄	503

【トピックス】 Nose-to-Brain 経路に着目した CNS 疾患を  
標的とする DDS ————— 金沢 貴憲 525

体内診断薬（造影剤）の物理化学的性質と製剤開発 — 松村 学 539

## 製剤の達人による製剤技術の伝承

### 監修

岡田 弘晃 東京薬科大学名誉教授, 株式会社岡田DDS研究所  
川上 亘作 国立研究開発法人物質・材料研究機構

### 執筆

荒井 宏明 第一三共株式会社  
池田 幸弘 武田薬品工業株式会社  
石本 隼人 エーザイ株式会社  
岩田 基数 シミック CMO 株式会社  
岩本 清 ツキオカフィルム製薬株式会社, 第一工業製薬株式会社  
宇治 謹吾 日光ケミカルズ株式会社  
碓井富佐雄 元 武州製薬株式会社  
大島 孝雄 科研製薬株式会社  
加藤 保富 科研製薬株式会社  
金沢 貴憲 静岡県立大学  
釜田 信 第一三共株式会社  
川上 亘作 国立研究開発法人物質・材料研究機構  
川崎 英典 塩野義製薬株式会社  
権 英淑 コスメディ製薬株式会社  
小島 宏行 アステラス製薬株式会社  
佐々木次雄 GMP Technical Advisor  
鈴木 恭介 第一三共 RD ノバーレ株式会社  
砂田 久一 名城大学  
竹内 洋文 岐阜薬科大学  
土肥 優史 アステラス製薬株式会社  
中岡 利宏 株式会社菊水製作所  
西浦 昭雄 小野薬品工業株式会社  
伴 和敏 アステラス製薬株式会社  
槇野 正 マキノ製剤技術研究所  
松村 学 GEヘルスケアファーマ株式会社  
道中 康也 久光製薬株式会社  
宮島 誠 第一三共株式会社  
柳 敏宏 トラストファーマテック株式会社

山下 伸二	立命館大学 総合科学技術研究機構
山口 正純	千寿製薬株式会社
山田 昌樹	シミック CMO 株式会社
米持 悦生	星薬科大学
脇坂 盛雄	株式会社ミノファーゲン製薬

(五十音順)

# 固形製剤設計総論

## — 経口固形製剤の処方・プロセス設計 —

小島 宏行

### POINT

経口製剤を開発するうえで、処方設計およびプロセス設計は二大柱といえる。一連の臨床試験用製剤（治験薬）の開発を通して、目標製品品質プロファイル（QTPP）を都度見直し、最終的に市場に提供する製品を作り上げていく。処方スクリーニング、最適化検討、安定性評価、バイオアベイラビリティ評価（処方変更時の製剤のつなぎ戦略）などを通して、QTPPを満たす製剤処方を確立する。また、製剤の製造プロセスにおいては、工業化（大量生産）可能な製造法を設計・確立することを目的に、堅牢かつ製造幅の広いプロセスの開発が求められる。さらに、経口放出制御技術など特殊製剤技術を用いて製品価値を最大化したり、年齢に適した剤形を開発することで小児の薬物治療に貢献したりすることも製剤開発の役割の1つである。

## 1 はじめに

広辞苑によると、製剤とは「医薬品を治療目的に応じて調合・成型すること。また、その製品」とある。第17改正日本薬局方の製剤総則には、例えば、「製剤には、薬効の発現時間の調節や副作用の低減を図る目的で、有効成分の放出速度を調節する機能を付与することができる」、「添加剤は、製剤に含まれる有効成分以外の物質で、有効成分及び製剤の有用性を高める、製剤化を容易にする、品質の安定化を図る、又は使用性を向上させるなどの目的で用いられる」との記述がある。さまざまな定義があるが、著者はユーザーである患者さんおよび医療従事者が服用・使用する“モノ”が製剤と解釈している。すなわち、製剤が医薬品（≒投与剤形, Drug Product）であり、原薬（≒薬理活性物質, 主薬, Drug substance, Pharmaceutical Active Ingredientともいわれる）に適切な添加剤を配合し、形づくることで作られる。もちろん原薬がなければ製剤を作ることはできない。しかし、原薬がどれだけ有効であっても、適切な剤形がなければ医薬品として市場に供給できないケースもある。例えば、経口投与後の血中濃度の速やかな立ち上がりによって副作用が生じる場合、そのままでは薬として開発することはできない。徐放性製剤技術を用いて製剤からの主薬の溶出速度を制御することで消化管からの吸収速度をコントロールし、副作用を抑えつつ目的とする薬理効果を発揮することにより、医薬品として初めて世の中に供給できた事例も数多い。すなわち、製剤化、特に経口製剤化の

目的は、以下のようにいえる。

- ① 原薬の薬理作用を有効かつ安全に発揮するために、規定量の薬物が設計した速度で溶解し消化管より吸収されるようにする。
- ② 設計された品質（定量性、安定性）を保持するために、定量・溶出性・類縁物質・外觀等が使用期間中にわたり担保される。
- ③ つかみやすさ、飲みやすさ、飛散性（顆粒・細粒）などを考慮し、取り扱い・服用しやすい形状に加工しユニット化する。
- ④ 製造再現性（品質、ロット間・製造サイト間変動）、製造コスト、BCP（災害、パンデミックに備えた供給体制）対応を含めたプロセス開発を通し、工業生産を可能とする。
- ⑤ 使用性、投与のしやすさ、アドヒアランス向上などを目指し、製剤的な工夫（徐放性製剤、苦味マスキング、口腔内崩壊錠など）による付加価値を向上させる。

また、別の視点では、製剤は原薬の物性（溶解性、膜透過性、安定性、結晶形など）、臨床学的な期待（予想推定用量、患者層、年齢など）に基づき、適した剤形（錠剤、カプセル剤、散剤など）、処方（賦形剤、結合剤、崩壊剤、安定化剤、滑沢剤など）、製法（粉碎、混合、造粒、打錠、フィルムコーティングなど）を選択し作り上げていくことから、製剤研究はサイエンスと経験とセンスに基づく実学的な学問ともいわれ、奥が深い。

近年では、抗体、細胞、ウイルスといった新たなモダリティの医薬品開発が積極的に進められているが、低分子化合物を中心とした経口固形製剤の役割は依然大きい。2020年に日本国内で生産された医薬品総額9.3兆円（厚生労働省 薬事工業生産動態統計調査データ）のうち、経口固形製剤は58%（5.4兆円）を占めており、2006年（62.3%、4兆円）と比して割合こそ若干下がっているものの、その生産総額は増えており（+33%）、経口固形製剤の重要性を示している。

本稿では、製薬企業における経口固形製剤（錠剤、カプセル剤を中心に）の開発に関して、総論的に処方設計、プロセス設計の概略を述べたい。

## 2 医薬品開発の流れ

図1には、一般的な製剤開発（処方設計・プロセス設計）の流れを示す。製剤設計といっても、創薬段階（化合物の塩選択と並行して実施されることが多い）に始まるプレフォーミュレーションから、市場に出荷される最終製剤の商用生産検討までその範囲は広く、長年にわたる。最近でこそ医薬品開発の加速化が進んでいるが、一般的には、プレフォーミュレーションから上市に至るまで、5年から10年の月日を要する。詳細は後述するが、プレフォーミュレーションでは、簡易的な配合変化試験に加え、生物薬剤学的な評価、すなわち、臨床試験に用いられる製剤（＝治験薬）に可溶化などの特殊な製剤技術が必要か否かを評価する。

前臨床試験（主に毒性試験や薬理試験）に使用する処方の提供も、製剤研究の役割の1つといえる。特に近年では難溶解性薬物が増えてきていることから、毒性評価のために可溶化製剤（経口投与した際の用量依存的な曝露量の担保）の開発・提供も重要な役割である。そして、



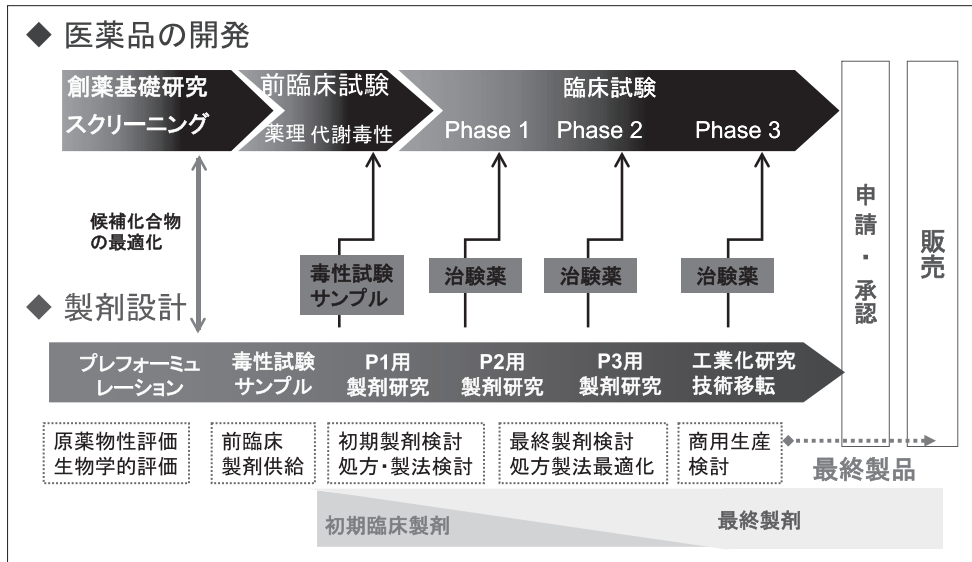


図1 医薬品開発における製剤設計の流れ

治験薬の開発である。処方開発，プロセス開発，スケールアップを含めた商業化検討など多岐にわたる。各ステージの製剤研究の事例について順次紹介する。

### 3 経口固形製剤の処方設計

経口固形製剤開発の概略を図2に示すとともに，各項目について順次解説する。

#### 3.1 目標製品品質プロファイル (Quality Target Product Profiles : QTPP)

処方設計を開始する際に，まず設定するのがQTPPである。QTPPとは，新薬として期待される像の明確化であり，力価，剤形，品質が保証される期間（有効期限）等が含まれる。表1には，サクラ開花錠モック分科会が提供するサクラ開花錠のQTPPを示す。

とはいえ，処方設計を開始する前臨床段階（初期臨床段階含め）においては，不透明な情報も多い。例えば，前臨床実験データ⇒臨床用量（推定値）⇒製剤含量（推定値）となることから，最終的な製剤含量が初期の予想と大きく外れることも決して珍しくない。そこで，これらの不確実性も考慮し，目標臨床試験用製剤プロファイル（Quality Target Formulation Profiles : QTFP）を設定することが多い。QTFPとは，開発ステージごとに変化する期待される製剤プロファイルであり，プロジェクトの進展に従い都度アップデートするなど弾力的な目標ともいえる（下記の数字はあくまでイメージである）。

- 前臨床段階：薬理試験・毒性試験で評価予定の用量（例：0.2 mg/kg）をカバーできる > 10 mg/mL製剤，48時間冷蔵で安定
- 初期臨床（安全性確認）試験：用量比例的な薬物吸収量を発揮（例，1，10，100 mg錠，溶出性 > 70% 30分，冷蔵で12ヵ月安定）

## 問 題

[第1問] 開発段階における経口剤の処方変更に関する次の記述のうち、正しいものの組合せはどれか。

- a 日本国内の開発段階における処方変更は、後発医薬品ガイドラインに準拠する必要がある。
- b 処方変更に伴い体内動態に影響を及ぼす可能性があるため、安全性・有効性の視点で科学的かつ合理的な根拠の提供が求められる。
- c 第一相臨床試験（Phase 1）から第二相臨床試験（Phase 2a）の間で処方変更を行う場合、POC（コンセプト検証）試験前なので、治験薬の規格試験を満たせば製剤を切り替えることができる。
- d 第三相臨床試験（Phase 3）開始以降に処方変更する際には、生物学的同等性の証明が必要となる。
- e 後期臨床試験（Phase 2b）以降の処方変更に関しては、当局相談を必ず行う必要がある。

- 1 (a, c)            2 (a, d)            3 (b, d)  
4 (b, e)            5 (c, e)

[第2問] 小児製剤開発段階に関する次の記述のうち、正しいものの組合せはどれか。

- a 小児製剤とは生後間もない新生児から在学児童（12歳以下）までが使用する製剤のことを示す。
- b 1歳を超えると成人と同程度の胃酸分泌量となり胃内pHも安定するが、1歳未満の小児の胃内pHは成人と比べて高いため、製剤設計時には薬物溶出性に配慮する必要がある。
- c 成人用製剤の処方・製法を使用し、小児用に用量調整機能を付与した製剤開発を行うことが基本となる。
- d 成人には無害であっても、小児の安全性や体内動態に影響を及ぼす医薬品添加剤がある。
- e 国内で小児に処方されている医薬品の中には、安全性・有効性のデータに基づいて承認されていないものがある。

- 1 (a, c)            2 (a, e)            3 (b, c)  
4 (b, d)            5 (d, e)

[第3問] pKa 5.0の弱塩基性化合物（酸含めた安定性には問題なし）を含有し、水溶性高分子を基剤とするハイドロゲルマトリックス型の経口徐放性錠剤（24時間放出）を開発する際のポイントについて、消化管特性に着目し、理由とともに2つ以上記述せよ（最大300字）。

**正解と解説**

## 第1問

正解	3
説明	<p>a 誤 後発医薬品ガイドラインを参照とする場合もあるが、必ずしも準拠する必要はない。</p> <p>b 正</p> <p>c 誤 ケースバイケースである。例えば、前臨床試験によって<math>C_{max}</math>由来の安全性に懸念がある化合物の場合、処方変更後の製剤の忍容性が第一相試験に供した製剤と同様であることを科学的に説明することが求められるケースもある。</p> <p>d 正</p> <p>e 誤 照会事項を受けたり、追加データ提出を求められたりすることで臨床試験スケジュール遅延を避けるために当局相談を行うことが推奨されるが、必ず行わなければならないものではない。</p>

## 第2問

正解	5
説明	<p>a 誤 CPMP/ICH/2711/99では、青少年：Adolescents (12 ~ 16 or 18 years) までを小児と定義しており、青少年に使用される製剤も小児製剤となる。</p> <p>b 誤 成人の胃液量は約28 mLであるのに対し、2歳以下の小児では5 mL未満、2 ~ 11歳でも13 mLと、成人と比して少ない。胃内pHは、新生児（生後30日以内）では2.3 ~ 3.5、乳児（1 ~ 12ヵ月）では1.5 ~ 3.4、幼児（1 ~ 6歳）では1.2 ~ 2.0、小~中学生児では1.4 ~ 2.0、成人では<math>1.7 \pm 0.2</math>という測定報告（I.J. Wolman, Am. J. Med. Sci., 206, 770-794, 1943）があり、1歳未満の小児の胃内pHは成人に比して少し高い。</p> <p>c 誤 成人には無害であっても、小児（特に、臓器が未発達な新生児）には安全性上のリスクを呈する添加剤もあるため、安全性に配慮した製剤設計を行う。また、味など含めたPalatabilityにも配慮する。</p> <p>d 正 例えば、ポリソルベート、エタノール、マクロゴールなどで安全性のリスクが危惧されている。</p> <p>e 正 適応外使用（オフラベルユース）として使用されている医薬品もある。</p>

### 第3問

正解 例	<ul style="list-style-type: none"><li>●製剤溶出プロファイルのpH依存性：酸性pHでは良好な溶解度を示すが、小腸などのpH 6以上の環境下では、薬物溶解度が低下する。製剤からの薬物放出性の低下（薬物析出の可能性）に伴い、吸収性が低下する可能性がある。</li><li>●消化管（小腸、大腸）内における薬物吸収性：製剤は時間の経過とともに消化管内を移動する。食事の条件にもよるが、12時間以内には大腸に到達するため、小腸のみならず、大腸における薬物吸収性が重要となる。</li><li>●製剤の吸水性：消化液が豊富な消化管上部で吸水しゲル化することで、水が少ない結腸においても持続薬物放出を可能にする。</li><li>●製剤の物理的強度：胃内でのHousekeeping effectを含め、消化管内において製剤はストレスにさらされる。Dose dumpingのリスクを回避するために、十分な物理的強度を付与する。</li></ul>
---------	--

#### 著者の略歴

岐阜薬科大学卒業，岐阜薬科大学大学院博士後期課程修了。博士（薬学）。2001年に山之内製薬（現アステラス製薬）入社。一貫して製剤学研究に従事。製剤研究所経口剤設計研究室長，創薬技術研究室長，Astellas Institute for Regenerative MedicineのHead of Drug Product Developmentなどを経て2021年より，製剤研究所長（現職）。3度の海外赴任を含め，DDS製剤研究，経口剤処方設計，商用生産に加え，再生医療を目指した細胞製剤開発経験を有する。アフリカの子供にクスリを届けるブラジカンテル小児製剤開発コンソーシアムにおいて製剤開発リードを担当。

2022年薬剤学会より“製剤の達人”の称号付与。2019年より九州大学大学院 薬学研究院 客員准教授。

#### Column

私の失敗はきりが無いが…1つ、錠剤の色選択についてお話したい。とあるプロジェクトで、三二酸化鉄をフィルムコーティングの色素として用いた製剤を治験薬として供給していた。日本では白や淡い色が、海外では識別性の観点から濃い色が好まれる傾向がある。市場調査も踏まえ、最終的に淡い色が商用製剤として選定された。配合変化含めて処方設計は問題なく完了しており、治験薬の温度、湿度、光に対する安定性も問題なかったことから、三二酸化鉄減量処方の方安定性を評価後に処方をロックし、商用化準備もほぼ完了した。ところが…淡い色にするため三二酸化鉄量を限りなく少なくしたところ、安定性試験で製剤の外観（色）が変化した。主薬自体が湿度の影響でほんの少し黄色味がかかることが原因であった。最終的には三二酸化鉄量を微調整することでことなきを得たが、コーティング錠設計時には、素錠や主薬の外観（色調）安定性を種々（光、温度、湿度）の条件で実施することの重要性を身をもって学んだ。中堅時代の当時は思い出す（このコラムを書いている）と今でも身が引き締まる思いである。