

## 2023 年度 定時社員総会・ 特別講演会報告

JSPME General Assembly 2023 and Special Lectures

後藤 則夫

Norio GOTO

エーザイ株式会社 CJ 部 品質情報グループ

Product Quality Information Group, CJ, Eisai Co.,Ltd.

2023 年 6 月 27 日製剤機械技術学会の定時社員総会、特別講演会が開催された。本年度は、新型コロナウイルスの感染が落ち着いてきたものの、昨年と同様オンラインによる事前の議決権行使ならびに Zoom を用いた Web 会議、Web 会議の中での採決、Web 特別講演会が行われた。

### ■ 定時社員総会

米持 悦生 会長 (星薬科大学 薬学部 教授) より、本日の参加議決権総数は、事業体 128 社、個人会員 88 名、名誉会員 4 名であり、委任状を含めた総数が定足数の過半数に達していることが報告された。また、本総会で集められた議決件数は 476 名であり、総社員数の議決権 802 名の過半数を超えて定款 17 条に定められている議決権に関する条件も満たしていることが報告された。引き続き、定款第 15 条に従い米持 会長が議長となり、議事録署名人として小出 達夫 氏 (国立医薬品食品衛生研究所) および矢来 慶治 氏 (澁谷工業株式会社) が指名され、異議なく承認された。

### 第 1 号議案 2022 年度 事業報告の件

草井 章 副会長 ((元) 三共株式会社開発研究本部製剤研究所長) より、本学会の 2022 年度の事業内容が報告された。昨年度はコロナ禍で中止となっていた事業も、オンライン開催など工夫しながら、6 月 28 日に総会と特別講演会がハイブリッド形式 (オンラインと

会場参加) で開催された。また、8 月 5 日には、大貫 義則 実行委員長のもとオンライン形式で第 30 回講演会、10 月 20 日～ 21 日には、深水 啓朗 実行委員長のもと第 32 回大会がハイブリッド形式で開催された。また、11 月 25 日には第 23 回製剤機械技術シンポジウムがハイブリッド形式で開催された。教育研修会については、各分科会の工夫により Web 研修会として実施でき、対面の集合研修開催の時よりも多くの参加があった。また、PAT 教育研修会は、2 月に対面での研修会を実施し、23 名の参加があった。

工場見学会については、コロナ禍の状況を伺いながら開催に向けて、委員会で検討したが、実施が見送られた。

会議関連として、社員総会 (オンライン形式)、3 回の理事会 (1 回と 2 回: オンライン形式、3 回: ハイブリッド形式)、5 回の執行理事会 (オンライン形式)、評議会 (オンライン形式) が開催されたことが報告された。また、各委員会活動も工場見学委員会など一部実施できない事業はあったものの、ホームページ委員会、GMP 委員会、国際委員会、PAT 委員会、トレーサビリティ委員会、連続生産委員会、無菌製剤委員会など Web 機能を活用して精力的に活動され、徐々に通常の活動に戻りつつあることが報告された。

2022 年度の会員数については、事業体会員は微減し 206 社、個人会員数は減少し 188 名、名誉会員 12 名、学生会員 3 名となっている。

第 1 号議案の事業報告は異議なく可決された。

## 第2号議案 2022年度決算報告書および監査報告の件

大脇 孝行 副会長(大脇製剤開発コンサルタント代表)より2022年度の決算が報告された。収入に関しては、会費収入は増加したが、会誌広告費が減となった。また、シンポジウム参加費については参加人数が少なかったことで減少した。その他、講習会や教育研修会については、オンライン開催によって参加者数も増えた会については、前年度に比べ大幅に増加した。

支出に関しては、125号より会誌編集発行費が値上がりしたため増加した。研究技術講演研修事業費については、工場見学会費は実施していないのでゼロとなっているが、各種事業が実施できたこともあり、前年度よりも増加した。各種委員会活動費も、活発に分科会や委員会が実施できるようになったことで、支出が増加した。管理費、事業所費などについては、ホームページの管理が減少し、減となった。2022年度は、コロナ感染予防の規制が緩和され、種々の活動が活発になったことや人件費の上昇が合わさり増加しているが、その動向に伴い、収支は取れてきてくると予想されることであった。

最後に、2022年度監査報告として、板井 茂 監事(静岡県立大学(元)教授)より、4月27日に実施された会計監査および業務監査結果について、会計書類は法人の財政状況を正しく示していること、事業報告の内容は法人の状況を正しく示していることが報告された。

第2号議案は異議なく可決された。

## 第3号議案 理事・監事の選任の件

米持 悦生 会長より、理事・監事の選任の退任について説明があり、現理事4名の退任の報告、4名の新任理事の推薦、また、板井 茂 監事(静岡県立大学(元)教授)、草井 章((元)三共株式会社開発研究本部製剤研究所長)が新監事として推薦され、すべて異議なく可決された。

## 報告事項1 製剤機械技術学会 第23回仲井賞

丹羽 敏幸 選考委員長(名城大学 薬学部 教授)より、選考経緯と審査結果が報告された。第23回仲井賞には、「ビーズミルを用いたコンタミレスナノ結晶製剤の製造法開発」(田中 宏典 塩野義製薬(株)、落井 裕也

塩野義製薬(株)、諸戸 康志 塩野義製薬(株)、平田 大介 広島メタル&マシナリー(株)、茨城 哲治 広島メタル&マシナリー(株))が選出された。本技術は、難溶性薬物の溶解性・消化管吸収性を改善する製剤技術の構築に取り組み、実用性の高い湿式ナノ粉碎技術とその粉碎装置(縦型ビーズミル)を開発した。ジルコニアビーズを粉碎媒体に用い、ソフト面からは、そのpH-溶解度挙動に着目して粉碎効率を低下させることなく、金属不純物の混入を大幅に抑制した。一方、ハード面からは、コンタミが最小となる縦型ミルを提案し、網羅的な実験を経て最適運転条件を確立した。その結果、湿式ビーズ粉碎の先駆けとなったNano-crystal技術も凌駕し、規制当局の容認可能レベルまで金属コンタミ量を低減するまでに至った。また、各種の学会にて発表し、国際的な学術誌に学術論文として掲載するなど、本邦における製剤技術の国際競争力の向上にも貢献したことが評価された。仲井賞受賞式および受賞講演は、2023年10月開催の第33回大会にて行われる。

なお、本年度の仲井賞若手研究者奨励賞は応募がなく、審査対象となる技術はなかった。

## 報告事項2 2023年度事業計画

草井 章 副会長より、2023年度事業計画について報告された。2023年度は、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の鎮静と感性症法上の分類が5類相当になることから、第33回大会が久しぶりに対面開催で予定されるなど、対面開催が増えてきた。教育研修会においては、各研修会の特性に合わせて工夫し、3剤形で異なる開催方法とした。連続生産委員会では、2022年度より作成を進めている「技術カタログ」を完成させ、学会誌での紹介および製剤技術ハンドブックに追補して掲載することを計画している。理事会をはじめ各種委員会、その他の講演会、シンポジウムでは、昨年に続き、オンラインやハイブリッドで開催する予定であることが、総会資料に基づき報告された。

## 報告事項3 2022年度収支予算

大脇 孝行 副会長より2022年度収支予算について概要が報告された。新型コロナウイルス感染症(COVID-19)

の鎮静と感染症法上の分類も5類相当になることから、交流会が再開され、学会活動が活発化してきていることから、支出に計上している。大会は、2日間とも会場で対面開催し、その後に交流会を予定していることから予算計上した。また、125号より会誌編集刊行費が値上がりしており、値上げ後の価格で計上した。教育研修委員会でも、コロナ感染予防の規制が緩和され、対面での研修会の開催に合わせて計上した。工場見学会も2023年度は実施予定であり、予算計上した。種々の委員会で活動の活発化が想定されることから、支出を抑制しながら、収支バランスが崩れないよう運用していくと伝えられた。

#### 報告事項4 評議員の選任と名誉会長推挙の件

米持 悦生 会長より、10名の評議員が退任され、新たに9名の評議員が選任されたとの報告があった。

米持 悦生 会長より、5月の理事会において、名誉会員として新たに山本 恵司 氏(国立研究開発法人 科学技術振興機構 科学技術プログラム推進部 プログラム主管)が推挙され13名の方が名誉会員となったことの報告があった。

最後に米持 悦生 会長より、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)が鎮静し、5類相当になることから、各種事業が計画通り活発に活動して、本学会が円滑に運営されていくことが期待されるとの閉会の辞が述べられ、定期社員総会は滞りなく閉会した。

#### ■ 特別講演会

定時社員総会の後に、恒例の特別講演会がZoomによるオンライン配信で開催され、200名以上の方が参加されたとの報告があった。今回は、近年、医薬品業界においても新たな製造技術として「連続生産」が浸透しつつあり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA) 薬品部 医薬品品質管理部 高木 和則 先生に「連続生産技術を中心とした最新のGMP調査の視点」についてご講演頂いた。概要を以下に記す。

#### 1. 医薬品に求められる品質とは

はじめに、連続生産に関するGMP調査/審査を理解するにあたり、工業製品とは異なる『医薬品の品質』の特性について述べられた。『医薬品の品質』は、患者様の健康や生命に直結することに加え、長期間にわたって製造されるため、一貫した品質が期待されるといった特性があげられた。一貫して臨床試験で確認された「有効性」と「安全性」を保障するためには、臨床試験で求められた治験薬と同等な品質が常に保証(製造)されることが重要である。同じ品質の医薬品をつくり続けるには、臨床試験の結果が再現される同じ品質をつくり続ける仕組みが求められ、一貫した品質の原材料から一貫した方法でつくすることで、一貫した品質の医薬品ができるはずであるとのことであった。

#### 2. 連続生産に関するGMP調査/審査からの考察

医薬品の品質を確認する作業には、審査(製品を製造するために必要な要素を、承認書を通じて決定する作業)と調査(製品を製造するために必要なハードとソフトを有しているかを確認する作業)で成り立つ。審査と調査の2つには、オーバーラップする内容も多くあるため、連続生産を通して、医薬品の品質保証を考えるには、各操作単位の作業間で協働して管理戦略を立て、その知識を共有して進めることが重要であることが示された。

固形製剤における連続生産の工程例として、フィルムコーティング錠を例に挙げて、工程から見たバッチ生産と連続生産の比較が説明された。連続生産の定義としては、ICH Q13で2工程以上またがっていることと規定されていることから、今後の連続生産を考える上で、既存の設備を繋ぎ合わせるなど、まずはできることから連続生産を試みるということが重要であると述べられた。さらに、そもそも固形製剤の最大の特徴は不均一系なものであることから、連続生産では、「工程での不均一系」を継続的に「均一・均質」に製造するにはという視点で管理戦略と構築することが不可欠であることが示唆された。バッチ生産に対して、連続生産では、製造を考える上で時間軸の視点が生まれることが特徴的であり、継続的に均質な生産がされている中で、最終的に均一な生産物ができ上がらなくてはな

らない点が、バッチ生産にないハードルであると強調された。しかし、不均一な系を継続的に均一・均質の状態にしていくことは簡単なことではないため、サブバッチを繰り返していくバッチの管理戦略を利用して均一・均質化する方法が効果的であるとの示唆があった。連続生産の工程管理では、バッチ生産と同様、製造機器内の均一性が求められるが、加えて、配管移動を含めた管理やサンプリング作業を含めた工程設計の重要なポイントとなる。PMDA の調査においても、配管の角度や長さや配管孔径等を重要な視点としているので、管理項目に含むべきとのことであった。

GMP 上、製造現場で考慮すべきポイントとしては、品質システムと作業・手順が上げられ、特に、連続生産では、バッチ生産に比べて連続的に原料を投入していくことから作業が煩雑になるため、「原料の準備作業の手順化」が考慮すべきポイントの1つになることであった。

また、連続生産のバリデーションにも触れられ、連続生産においてもバリデーション指針に基づいた考え方は変わらず、バッチ生産と同様に、3ロットの繰り返しまたはそれと同等以上の手法により行うことが求められるため、連続生産におけるバリデーションデザインの一つの策として継続的工工程確認 (CPV) を導入したデザインは今後導入すべきであるとの考え方が示された。一方、GMP 上の審査で考慮するポイントは、連続生産でもバッチ生産と変わらず、ICH Q8 ~ Q11 に示されている QbD (Quality by Design) を基礎とした考え方である。特異な点としては、技術移管において、生産部門側が、管理戦略等の研究・開発部門で得られた知識や情報をいつも以上に入手して、適切な製造管理や品質管理を製造現場に落とし込んでいくことが重要であると述べられた。連続生産では工程が連結しているので、審査や調査においても、開発と製造においても、各工程で完結するのではなく、工程全体を理解していくことが必須である。そのため、連続生産工程における品質保証 (CQA) をする場合も、工程全体を把握し、どの工程で、特に品質特性の寄与が高いのかを考慮した上で、モニタリングや系外排出方法の構築が不可欠である。

連続生産においては、工程の頑健性に寄与して有用

な方法として、サージタンクの利用戦略が紹介された。サージタンクの活用においては、基本的にはバッチ生産でのバッチ混同の考え方は変わらないので、混合が許容されるレベルが守られる上で、サージタンクを導入した戦略が有効であり、くれぐれも混合により規格外の部分を薄める行為に見なされないようにとの注意が述べられた。

### 3. 連続生産に関する GMP 調査での指摘事項の紹介

これまで PMDA の GMP 調査で認められた連続生産に関する実際の指摘事例として、4つの指摘事例(①~④)が紹介された。

① 連続生産では、継続的に生産されることから、基準外データが検出された際に検出から系外排出までにタイムラグが発生するが、その際の製品の移動時間を考慮しなければいけない事例が「動的特性を踏まえたロット内均一性を保証する管理戦略」の事例として紹介された。

② データの管理方法と評価方法の指摘事項例として、連続生産では、電子的な記録が膨大に得られることが予想される。そのため、重要度に応じて、管理すべき項目を決めていき、出荷判定までに評価すべき電子的な記録については、十分に吟味した上で決定する必要があり、必要に応じて、管理項目や基準等の更新を行うことが大切となる事例であった。

③ 定量供給機の秤量精度の妥当性についての指摘事例として、バラツキが非常に小さい製造機の際の許容幅の妥当性についての事例が紹介され、製剤の特性や供給精度を評価し、実生産で検証して設定することが、適切であることが示された。

④ スケールアップによる製造時間の延長についての指摘事例が紹介された。連続生産では、製造時間は、原則、承認申請書に記載すべき事項であり、記載する時間は、申請時点における検証済みの最大製造時間である。また、時間の延長の際には、何かしらの薬事手続きが必要であると述べられた。

最後に、改めて連続生産では、「均一にしたモノが、均質に動いて、最後に均一・均質な生産物にするため

の管理戦略の構築」こそがポイントであり、連続生産を行うにあたって、現場で適切な製造管理及び品質管理を行うためにも、各操作単位ではなく工程全体を通じた、双方向の理解が重要であると強調された。また、

その理解は「学術研究・開発部門」と「メーカー・生産部門」の全員の協働が必要であり、密度の高い管理戦略の構築が連続生産をより深化させるとの結論に至り、講演は終了した。

## ACHEMA 2024 とドイツ・スイス製薬関連企業視察ツアー

工場見学委員会

工場見学委員会では、記念事業の一環として5年毎に、海外製薬関連企業への視察ツアーを企画し実施してまいりました。

来年2024年は記念事業の年ではありませんが、6月10日からフランクフルトメッセで6年ぶりに開催される「ACHEMA2024」に合わせた欧州製薬関連企業の視察ツアーを企画しました。募集案内は11月中旬に会員の皆様に発信し、募集を開始しております。

下記に、ツアーの概要を記載しましたが、ツアーの詳細日程および費用と申し込み方法については学会のホームページにも掲載されておりますので、ご確認ください。

会員各位におかれましては、次年度の計画の一環としてご検討いただき、多数お申込みいただきたくご案内申し上げます。

### 《ツアー概要》

訪問先：ドイツ、スイス

目的：ACHEMA 2024 の視察にあわせ、ドイツとスイスの製薬関連企業を視察訪問し、最新技術動向を体得する

期間：2024年6月9日（日）～ 6月16日（日）

募集人数：20名程度

### 《訪問先》

- ・ACHEMA 2024（展示会）
- ・West Pharmaceutical Services 社（米国に本社を持つ、医療用デバイスの会社）
- ・Bayer 社、SOLIDA-1 工場（2023年竣工の最新固形製剤工場）
- ・Glatt GmbH 社（上記のBayer 社、SOLIDA-1 工場の設計にかかわった製剤機械メーカー。連続生産プラント情報も期待できる）
- ・Novartis 社（バーゼルの本社を訪問）

### 《募集締め切り》

2024年2月26日