

製剤機械技術研究会 第17回大会報告

17th JSPME Annual Scientific Meeting Report

東京薬科大学 薬学部 製剤設計学教室

Pharmaceutics and Drug Delivery, School of Pharmacy,
Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences (TUPLS)

尾関 哲也

Tetsuya OZEKI



挨拶する寺田 勝英会長

はじめに

製剤機械技術研究会（Japan Society of Pharmaceutical Machinery and Engineering / JSPME）では、平成3年（1991年）の第1回の開催（学士會館）から、年1回毎年10月上旬頃、メインテーマを設定して大会が開催されており、これは、本研究会の最大の会務である。今年は10月11日（木）、12日（金）の2日間、第17回大会が、岡田 弘晃先生（東京薬科大学）を実行委員長として、こまばエミナース（東京都目黒区）において開催された。『変革期における製薬企業の生き残り戦略 ―技術の創造―』のメインテーマのもと、240名を超える参加者があり、非常に活発な議論が交わされ大変盛況であった。講演会場外のロビーでは、「製剤機械技術史」と題し、昔からくすりを服用する上で最も普及している剤形である丸剤と錠剤に焦点をあて、その製造法の歴史

を示す写真パネルが展示された。（画像提供：内藤記念くすり博物館、エーザイ）パネルは順序よく展示され、さらに、プロジェクターによる映写も同時にあり、丸剤・錠剤の製法・製造機械の歴史が解りやすいよう工夫されていた。



展示コーナー



会場風景

講演 11日

講演に先立ち、まず、寺田 勝英会長（東邦大学）が開会の挨拶をされた。その中で、本研究会副会長の愛知 紘治氏のご逝去されたことを参加者の方々に報告された。これまでの愛知氏の本研究会への多大な貢献について述べ、感謝の言葉とともに改めてご冥福をお祈りされた。



寺田 勝英会長

初日は特別講演（60分）4題、一般講演（40分）3題の講演が行われた。クレディ・スイス証券の酒井 文義氏は、『製薬産業の現状と将来展望「医薬品業界の2010年問題と新薬開発……企業間格差が一段と拡大する」』の演題で講演した。（座長：岡田弘晃先生、東京薬科大学）医薬品の世界市場に占める日本市場の割合は、1国としては第2位であるが、年々低下しており、2006年は約10%である。これは、世界の市場規模が拡大しているのに対し、日本の市場の伸び率が近年小さいためと説明した。2002年に中外製薬が医薬品大手ロシュ傘下に収まったことで国内医薬品業界の再編が加速したことに触れ、2000年と2005年の国内医薬品売上高ランキングを紹介し、合併による製薬企業の変遷を紹介した。



酒井 文義先生

また、世界の医薬品産業を取り巻く環境変化（5年前と現在）として、ゲノム創薬の熱気 → 抗体医薬・分子標的薬売れ行き増大、M&Aによる企業規模の拡大・ブロックバスター医薬品群 → 規模最大化モデルの限界・ブロックバスターの中型化などを挙げた。日本の医薬品業界・企業の将来の選択肢として、1. グローバル・メガ、2. グローバルカテゴリーリーダー、3. その他（国内専業、領域特化、OTC、ジェネリック、創薬ベンチャー、外資系傘下）を挙げ、それぞれ説明したが、1. 2. の選択肢（成功）には懐疑的のようであった。証券アナリストから見た興味ある特化領域として、眼科領域、漢方、パップ剤を挙げた。国内企業が海外進出し、高収益を上げている成功例を紹介する一方、2010年前後のブロックバスターの特許切れ問題を取り上げ、その対応が今後の生き残りを決めるだろうと述べた。企業の研究開発費について、業界では、医薬品企業の研究開発はカジノと同じ、つまり、つぎ込んだ資金と結果は比例するかどうかは、全く読めないと言われているとのことであった。質疑応答で、「バイオ製薬企業、さらには、バイオベンチャー・バイオsimilarは投資対象として魅力的ですか？」の問いに、「そうあってほしいですね」と答え、さらに「期待を持ってもいいですね？」の問いにも「そうあってほしいですね」と答えたのが印象的であった。

元アステラス製薬の服部 宗孝氏は『リスクベースアプローチによる技術移転』の演題で講演した。（座長：草井 章氏、第一三共）講演では、～経口固形製剤を例にして～のサブタイトルであった。まず、リスクベースアプローチについて詳細に説明した。2002年8月にFDAよりコンセプトペーパーが発行され、リスクベースアプローチという言葉が使用されるようになった。その後、FDAとして果たすべき役割を2年間のプログラムとして検討し、

2004年9月ファイナルレポートが発行された。その骨子は、当局の業務のための品質システムモデルを適用するとともにCGMP規制のための品質システムガイダンスを作成し、その中で、リスクベースのマネジメント計画の実行を促すと同時にサイエンスベースの規制に取り組むことを強調している。氏は、現状は、リスクベースが強調されすぎて、サイエンスベースが忘れられがちであると述べた。技術移転の構図として、研究開発段階から生産に移行する場合に発生する技術移転と、1つの生産サイトから他の生産サイトへ製品を動かす場合の技術移転とがあり、移転元と移転先との間で必ず種々のギャップが存在する。その移転ギャップの主なものは、人、モノ、設備、方法（条件）であるとし、それぞれ具体的に説明した。要約すると、人のギャップは、所属する人の経験や考え方（思考回路）の違いによるところが大きい。例えば、研究所の人（開発者）は、楽観的、すなわち、多少の欠点があっても、少しでも可能性があればそれを追求して製品化に持っていこうとし、工場の人（技術者・作業員）は、悲観的、すなわち、少しの不良も許すことができない完璧主義になる。技術移転はその両者のせめぎ合いとなる。このギャップ（リスク）は事前の十分情報伝達、技術移転時の教育訓練、移転後のフォローによって軽減できると述べた。設備のギャップは、製造スケールの違いである。これを、過去の論文などから論理的に埋めるのはなかなか難しいのが実態で、実際には大スケールによる試製を繰り返すことで埋めることが多いとのことであった。可能であれば、バッチ生産ではなく、連続生産システムとすることが望ましく、これが困難な場合はスケールの差が出にくい製法をとることでリスクを小さくできると述べ、その例として流動層造粒を紹介した。その他、攪拌造粒のスケールアップシミュレーションの紹介、方法のギャップ解決へのPATの利用の有用性などを述



山本 史先生

べた。

昼食を挟んで、竹内 一裕氏（中外製薬）より『医薬品生産体制の再編』（座長：大塚 史久氏、大成建設）、山本 史氏（厚生労働省）より『最近の薬事行政の動向と概略』（座長：寺田 勝英 先生、東邦大学）の講演がなされた。

休憩の後、Chris Potter氏（AstraZeneca）より、『Opportunities using Q8, Pharmaceutical Development and Q9, Quality Risk Management』の演題で講演があった。ICHでは、医薬品の承認に際して必要な品質・有効性・安全性に係わるデータ収集などについて科学的・倫理的に適切と考えられる指針（ガイドライン）を作成し、公表している。まず、リスクベースアプローチのICHおよびFDAによる促進策、すなわち、ICHによるQ8（Pharmaceutical Development、製品開発）、Q9（Quality Risk Management、品質リスク管理）、Q10（Pharmaceutical Quality System、製品の品質保証）およびFDAによる21世紀の製品開発cGMPやPAT



Chris Potter先生

を説明した。また、流動層乾燥のDesign Space（設計領域）を例に挙げた。Design Spaceの概念は、品質を保証できる入力およびプロセスパラメータの多次元的な組み合わせ・相互作用であり、承認時に予めこれを提示することで、承認後、Design Space内での作業する限り変更とみなされない。流動層乾燥で重要なのは、入口温度・流動空気量・乾燥時間などの個々の変数、critical parameterとして水分含量曲線、スケールの違いに対する理解などであると述べた。また、臨床でのQuality Risk Assessmentの例として、錠剤について、4つの失敗リスクモードを挙げた。それらは、①薬物の粒子径変化 → 表面積増大で溶出速度へ影響、②造粒終点コントロールの不備（過造粒） → 顆粒密度や空隙率変化で水の浸透性へ影響、③結合剤の過量添

加・④崩壊剤の添加不足 → 錠剤の崩壊時間延長で薬物溶出性に影響であると述べた。続いてAlex Chueh 氏 (Pfizer) の『Continuous Processing Systems in Pharmaceutical Industry: The New Manufacturing Paradigm』(座長：高嶋 武志氏、パウレック) の講演がなされた。そして、初日最後



Alex Chueh先生

は、饒 毅 昇 (ギャン・イー・セン) 氏 (シンガポール共和国大使館) の、『シンガポール政府の製薬産業の支援』であり、シンガポールへのバイオメディカル産業の進出について紹介した。(座長：宮本 誠人氏、日揮) まず、シンガポールについて、その全人口450万人のうち100万人以上が外国人という国際的な社会であり、7,000以上の多国籍企業がすでに工場や研究開発所、アジア地域の機能基盤の設置を行っているとのことであった。次に、シンガポールのバイオメディカル・サイエンス・クラスターについて概説した。製薬企業、バイオテクノロジー企業、医療機器・ヘルスケア企業などが進出し、製薬企業については、多くの世界的なメガファーマ、例えば、Abbot、AstraZeneca、Bayer Schering Pharma、Boehringer Ingelheim、Bristol-Myers Squibb、Eli Lilly、Eisai、GlaxoSmithKline、Lundbeck、Kaneka、Merck & Co.、Merck KgAA、Novartis、Novo Nordisk、Pfizer、Sanofi-Aventis、Schering-Plough、Takeda、Wyethが進出している。これらの企業では、シンガポールに原料生産、創薬研究、臨床開発マネジメント機能、東南アジア地域での本社機能を置いており、今後ますます海外からのクラスターへの進出を歓迎するとのことであった。Potter、Chue両氏の講演は同時通訳付で行われたが、饒氏は流暢な日本語で講演された。

初日の講演会終了後、こまばエミナース内のダイアモンドホールにて交流会が開催された。講演会参加人数の半数以上の130名強の参加者があり、講演

会同様、こちらも大変盛況であった。まず、来賓の小嶋 茂雄氏 ((独) 医薬品医療機器総合機構) の挨拶があり、続いて、Chris Potter 氏、Alex Chueh 氏から挨拶があった。山本 恵司先生 (千葉大学・院) に乾杯の発声を頂き、お互いの交流を深めた。仲井賞受賞表彰式が交流会で行われた。

講演 12日

2日目は仲井賞受賞講演(40分) 1題、特別講演1題、一般講演7題の講演が行われた。まず、仲井賞受賞講演が行われた。座長の岡田 弘晃選考委員長の選考理由の説明の後、受賞者である武井 成通氏 (フロイント産業) から『遠心転動造粒コーティング装置「グラニュレックス」の開発』の講演が行われた。1975年に遠心流動型造粒コーティング装置CFグラニュレーターが開発され、1981年に複合型流動層造粒コーティング装置スパイラルフローが開発され、その後のグラニュレックス開発の下地ができた。1989年、武井氏 曰く、この年が球形造粒製造装置のエポックメイキング的な年であり、この年の春、粉体研究所において、米国製薬会社の薬物を用いたサスペンションプレー法による主薬レイヤリングと徐放性皮膜コーティングを、200 kgバッチサイズにスケールアップする大がかりな実験が行われ、この技術に自身を持った年であった。国内でも、転動流動層による球形粒子の造粒技術を報告し、秋に球形加工専用装置としてグラニュレックスの初期モデルが開発された。CFグラニュレーターはスケールアップすると粒子がローター上でスリップし、十分な遠心力が得られなかった。これを、ローター外周近傍の曲率半径を大きくして解決したのが、CF装置Nタイプであり、1994年のことであった。その後、水平面から約30° 傾斜したローターが採用されるようになった。このCF装置Nタイプを密閉構造にし、上部からの乾燥空気の導入機構を装備したものが、新しい「グラニュレックス」であり、1999年に開発された。本装置を用いた実施例として、球形の核粒子ノンパレル108の調製、この核粒子を用いた徐放性コーティング、さらに多層コーティング粒子について紹介した。今後の取り組みとして、粉末被覆法の見直し、製剤設計の初期検討用シンプル装置であるCF-LABOの開発を挙げた。最後に、粉末被覆造粒法を用いた多層構造の球形粒子製剤技術を世界に向けて発信したいと、目標を述べて受賞講演を結んだ。

大学関係からは、戸塚裕一先生 (岐阜薬科大学)

による『データマイニング法の製剤開発への応用』の講演が行われた。(座長：筆者・尾関 哲也、東京薬科大学)。データマイニングとはデータベースの中から意味のある情報を取り出して、分析・視覚化・法則化することで意思の決定や経営戦略方針に役立てるために用いられている手法であり、データベースから有益な情報を導き出すような様々な手法の総称である。実際にスーパーマーケットの売り上げや、市場調査の企業戦略への活用など幅広い分野でデータマイニングの手法が用いられているそうである。薬剤学分野ではニューラルネットワークを用いた研究で、星薬科大学の高山幸三先生が世界的にも著名である。製剤工程は複数のマテリアル、複数の製造過程より形成される複雑なプロセスであり、各々のプロセスにおける可変パラメータとそれに伴うプロセスごとの結果や、得られた製品の種々の性状などから、実際に膨大な数のデータが研究所、工場などあらゆる場所で得られる。しかし、「本当にそのデータは生かされているのであろうか？データを無駄に捨てていることはないですか？」という投げかけで講演が開始されたように、現実には埋もれてしまっているデータが多く存在するはずである。スライドでは小型製剤機械を用いたベレット作成のケースと現在検討中の未発表データについて、操作条件 (Input) と得られた結果 (Output) との相関性をルールとして導くことや、目的とするOutputに最適なInputパラメータの予測などの可能性について概念的な講演があった。正直、難解なデータ処理がなされていて細部まで理解することはできなかったが、人の経験からだけでは判断できないような場合にもデータマイニング法が有効である印象を受けた。講演後、先生に話を伺ったところ、統計学や数学などの基礎知識不足から手法の細部に関しては現在勉強中とのことであったが、製剤の領域においても有益なデータ処理が、処方最適化や新しい処方の組み合わせの発見に役立ちそうな印象を持った。団塊世代の定年退職に伴う2007年問題や、企業統合による突然の人員の流出は、豊富な経験を持ったエキスパートの損失を招くため、経験の浅い世代への貴重な助言等が伝わらなくなる懸念もあり、先輩たちの経験に基づく経験則をデータマイニングによるデータ法則化という形で補うことが今後必要になっていくのかもしれない。

小根田 好次氏 (菊水製作所) は『外部滑沢打錠法の現状と波及効果』(座長：宮嶋 勝春先生、奥羽大学)、野網 誠氏 (塩野義製薬) は『新規添加

剤PVAコポリマーとその応用事例』の演題 (座長：沖本 和人、アステラス製薬) で講演した。

昼食後、中西 弘和先生 (京都桂病院) から『抗がん剤投与に潜む患者・医療者の危険性を回避するために』(座長：鈴木 正隆氏、石川島プラントエンジニアリング) の演題で講演があった。がん治療に対して抗がん剤による治療は有効な手段であるが、患者、医療従事者両方に、抗がん剤療法による危険性が潜んでおり、それぞれを分けて詳しく解説した。本来は、大規模な臨床試験から得られたエビデンスに基づいて抗がん剤療法を行うべきであるが、日本においては、例えば、数例の症例報告を基に作られたレジメンや、医師が独自に考えたレジメンを実施するケースが見られる。これを防止するための京都桂病院における抗がん剤のレジメン管理について紹介した。本院では、がん化学療法委員会によってレジメンを承認し、すべて院内レジメン集に登録することになっているとのことである。大腸がんのレジメンを例に、その処方鑑査について説明した。レジメンごとに投与間隔が定められており、2週間毎に繰り返すm-FOLOX-6療法やFOLIRI療法、4週間投与 2週間休薬のTS-1療法を紹介した。最近では内服と注射の併用レジメンが増加しているとのことである。抗がん剤の副作用については米国がん研究所のCTCAE ver3.0指標を紹介し、その例として好中球・顆粒球の減少を挙げ、grade 4の500/ μ Lがcriticalな値であるとのことである。一方、医療従事者の危険性については、抗がん剤の調製段階で内循環型の安全キャビネットを用いた場合、気化した抗がん剤をHEPAフィルターで捕捉できず、調製室が汚染されていたとのことである。抗がん剤からの曝露の回避には、注射針をバイアルから抜く時や点滴静注の際に発生するエアロゾルの回避が重要とのことであった。最近まで抗がん剤投与に伴う危険性について、あまり意識されていなかったが、今後は病院薬剤師の積極的な関与により、投与時の環境汚染・危険性回避を最小限にする努力が必要であると述べた。

(独) 医薬品医療機器総合機構の加藤 博史氏は『総合機構におけるGMP適合性調査の実施状況について』の演題で講演した。(座長：草井 章氏、第一三共) まず、総合機構のGMP/QMS調査体制について紹介した。平成16年の機構設立当初、7名であった調査担当の人数が、平成19年9月現在で29名に増員され、その内訳はGMP担当21名、QMS担当8名とのことである。平成17年4月に改定薬事法が



加藤 博史先生

施行されて以来、新医薬品等のGMP調査や海外施設に対するGMP調査が総合機構にて開始された。その他の調査対象として、生物学的製剤、検定医薬品、放射性医薬品、遺伝子組換え技術応用医薬品、細胞培養技術応用医薬品、特定生物由来製品、細胞組織医薬品の製造に関する施設を挙げた。総合機構によるGMP適合性調査の流れは以下のとおり、1. 申請書の受理、添付資料等を含めた内容確認、2. 日程調整、3. 事前資料（調査用資料）の要求（製造所への事務連絡）、4. 申請者への実地通告、5.

GMP調査、6. 不備等の指摘（指摘事項の送付）、7. 改善計画、改善報告の検証等（あらかじめ指定した日までに指摘事項に対する回答書を提出のこと）、8. 調査結果通知、調査結果報告書等の写し送付。このうち、実地調査時の事前（もしくは当日）資料については、18項目を挙げて詳細に解説した。管理監督に関する指摘事項例としては、GMP組織・管理体制の不備、逸脱管理の不備、変更管理の不備、自己点検の不備、文書管理の不備、品質情報処理の不備、製造所からの出荷の管理の不備、教育訓練の不備を、構造設備に関する指摘事項例としては、封じ込め・クロスコンタミへの対策の不備、無菌区域でのHEPAフィルターの完全性試験実施に関する不備、各ユーティリティーの適格性確認の不備、作業スペース不足、防虫、バイオハザードへの対応の不備を挙げた。最後に海外製造所でよく見られる指導事項として、1. 承認申請書との齟齬（成分・分量欄の規格、製造条件等）、2. CQP上の取り決めに関する不備（技術的条件の取り決め、変更管理等）、3. 日本のGMP省令、基準適合性への不備（生物由来原料基準対応、記録の保管期間など）を

— 交流会での一コマ —



寺田会長と仲井賞受賞のお二人



仲井賞受賞の武井 成通氏、岩崎 章氏



歓談する仲井名誉会長（右）、次回実行委員長の片岡 隆博氏（左）

挙げた。

講演の最後は、本研究会のPAT委員会（小川裕氏、中外製薬）およびGMP委員会（武田 豊彦氏石川島プラントエンジニアリング）から、それぞれ『ICH Q8/Q9ガイドラインに関する現状意識調査』および『製剤機械技術研究会GMP委員会の活

動報告』が行われた。実行委員長の岡田 弘晃先生が大会の総括をされ、閉会した。

次回第18回大会は、片岡 隆博氏（塩野義製薬）を実行委員長として2008年10月9、10日、大阪ライフサイエンスホールで開催予定である。



会場風景



会場風景



寺田会長（右）・岡田実行委員長（左）



実行委員の皆様