

第 32 回 講演会報告

32 nd Lecture Report

井上 元基

Motoki INOUE

星薬科大学 薬品物理化学研究室

第 32 回 講演会 実行委員長

Physical Chemistry Hoshi University

Executive committee chairman of JSPME's 32 nd Lecture Meeting

1 はじめに

2024 年 8 月 2 日 (金) に製剤機械技術学会第 32 回講演会がオンライン開催された。今回の講演会のテーマは「連続生産の現在と未来」とした。連続生産により承認を受けた医薬品の製品数は国内外で増加しており、上市が進んでいる。一方、コスト、技術面や薬事規制面で克服すべき課題が多く、従来のバッチ生産から連続生産への切り替えに対するハードルは高いと聞く。本講演では薬事規制から計算科学、実際の装置について研究を進められている産官学の演者に登壇いただき、現状の連続生産に関する研究成果と将来の展望についてご講演をいただいた。講演会は、製剤機械技術学会 米持 悦生 会長 (国際医療福祉大学成田薬学部学部長) による開会の辞を皮切りに、基調講演、2 つの特別講演、3 つの一般講演の構成で進行した。以下に各講演の内容を紹介する。

半のガイドラインの解説では管理戦略や試験法にかかわる部分を中心に解説いただいた。連続生産特有の注意点や確認すべきシステムの特性についてよく理解することができた。講演後半では、連続生産普及への課題とその解決方法として考えられるもの、今後の展望として国内外で注目されている技術について紹介いただいた。注目される技術として紹介されたものは AI やプロセスモデルの利用や製造の自動化、分散型の製造等現在問題となっている労働者不足への対応や医薬品の安定供給の実現につながるものであり、医薬品連続生産の今後の可能性を感じられるものであった。

3 特別講演 1

連続生産のシミュレーションベースデジタルツインの実現に向けた基盤技術の開発

東京大学大学院工学系研究科原子力国際専攻

酒井 幹夫 先生

医薬品の連続生産の国内承認実績はいまだ少なく、承認を得るための技術的な問題を抱えている。連続生産では、混合、造粒、乾燥、打錠をはじめとする 2 種類以上の操作が連結した系において粉体工学に関連する課題を解決する必要がある、物理シミュレーションの応用が期待される。酒井 先生からはデジタルツインの実現に向けて日々躍進する基盤技術について説明があり、Discrete Element Method (DEM) をベースに計算モデルを独自開発していることが紹介された。

2 基調講演

連続生産の今後の展望 (ICH Q13 に関する説明)

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

松田 嘉弘 先生

松田 先生からは令和 5 年 5 月 31 日付けで通知化された「原薬及び製剤の連続生産に関するガイドライン」の重要な点の解説と医薬品連続生産普及のための課題と今後の展望についてご講演いただいた。講演前

大規模粉体プロセスの数値シミュレーションを実行するために独自開発した DEM 粗視化モデル、含水率の高い湿潤粉体のモデリング、移動壁を伴う固体－流体連生シミュレーションについての進捗状況を解説いただいた。また、社会連携講座についても活発に活動している様子が紹介された。	5 一般講演 2 CTS-MiGRA システムを用いた連続生産とプロセス管理 株式会社パウレック 大石 卓弥 先生 CTS-MiGRA は (株) パウレックが開発した連続生産システムであり、混合からコーティングまで経口固形剤の一連製造工程を網羅している。講演の前半部では、CTS-MiGRA システムの特徴 (装置構成、独自の造粒方式、搭載される PAT や不良品の排除技術など) についてご紹介いただいた。続いて、講演後半では多変量統計的プロセス管理 (MSPC) の連続生産システムへの適用についてご講演いただいた。MSPC は PAT などによって測定された様々な物性値を T^2 統計量および Q 統計量の 2 つの統計量に統合して製造工程を監視する新規技術である。各物性値を個別に監視したのでは検出できない異常を検知できること、正常状態での誤検知を軽減できることなどの利点を持つ。近年、(株) パウレックでは MSPC を適用した $P-I^2$ という独自の MSPC 製造監視システムを開発しており、大石 先生からは湿式連続造粒工程を $P-I^2$ によって監視した最新の研究事例をご紹介いただいた。連続生産システムのハード面、ソフト面双方の更なる発展を期待させるご講演であった。
4 一般講演 1 塩野義製薬における経口固形製剤の連続生産プロセス開発 塩野義製薬株式会社 高垣 恵介 先生 高垣 先生からは、同社で行われている製剤技術の一つとして、連続生産技術の適用事例についてご講演いただいた。連続生産技術は、スケールアップの手間がないため、原薬量の削減、検討期間の短縮、リソースの効率化が期待できる。講演では、連続生産設備の導入・構築事例や、バッチ式から連続生産への切り替え時の管理戦略として、4 つの事例が紹介された。RTD (Residence Time Distribution) モデルを構築することで、系外排除条件の動的特性を把握した。また、DoE (Design of Experiment) の実施により、造粒・乾燥・整粒工程の各製造パラメータが目的変数にどのように影響を与えるかを数値的に把握した。自社開発のソフトウェア (前処理や波長領域の自動探索機能を備える) を使用して得られた PLS 回帰モデルを用い、NIR による LOD (Loss on Drying) モニタリングを行った結果、非常に高い推定精度が示され、得られた顆粒の物性が変化しても高い頑健性 (汎化性) を有することが確認された。さらに、MSPC (Multivariate Statistical Process Control) によるパラメーターモニタリングにより、どの製造パラメータに起因した異常かを容易に特定できた。RTD モデルや PAT ツールなどを活用した管理戦略に基づき、開発品目に連続生産を適用することで、最速の製剤開発が実現し、さらに商用生産での高度な品質管理を目指している。この取り組みは、今後のさらなる発展が期待される。	6 一般講演 3 連続造粒機 “インテグラル” による伸張流動を用いた高品質な造粒システム STEER ENGINEERING PVT. LTD, Padmanabhan, Babu 先生 この講演では、同社で開発した Integraal という新しいメカニズムの 2 軸連続造粒機についてご講演をいただいた。Integraal は、造粒、乾燥、粒子のサイズを一つの連続したプロセスで行うことができる。通常の造粒機では、スクリーエレメント間で粉末を混合、混練、搬送することで、顆粒を得るが、せん断によって生じる熱の発生が問題となる。本装置では二つのスクリーの間に粉体が入り込むことがないため、熱を生じることなく造粒が可能になる。すなわち、本装置では軸とスクリーと外枠との間で、“伸張流動” というちょうどホースの先端をつぶしたときに水が早

く出るようなメカニズムを使用することで、発熱することなく混合、混練ができる。このシステムは、湿式造粒、熔融造粒、乾式造粒など、異なる造粒方法を同一機内で柔軟に行うことができるため、これまでに連続造粒ではできなかった新たな機能を持つ粒子を調製できるようになり、連続生産の可能性の幅が広がることが期待される。	た。後半ではそれぞれの製法の課題に対する解決策や品質管理に関する手法をお話いただいた。また、本講演では連続生産をベースとした個別製剤化に関するソフト面とハード面の発展の可能性にも言及されており、今後の応用が期待できる分野であるといえる。
7 特別講演 2	8 おわりに
Continuous Manufacturing of Future Medicines for Personalized Drug Therapies	本講演会の参加者は 130 名を超え、盛会となった。いずれの講演内容も大変充実しており、講演後には参加者から多くの質問がなされ、活発な議論が行われた。演者と座長の皆様のご尽力により、大きなトラブルもなく終了した。今回の参加者の大半は企業研究者であり、連続生産技術は強い関心を集めていることが窺えた。個人的には連続生産についてのレギュレーションならびに技術基盤については確立しつつあり、品質保証に向けた各種シミュレーション技術の活用や多変量統計的プロセス管理の技術の今後も進展によって、連続生産により安定的な医薬品供給につながると考えている。最後に、本会を開催するにあたり、素晴らしい講演を頂いた演者の先生方、そして、準備から当日の運営に至るまで、多大なるお力添えを賜りました実行委員と学会事務局の皆様に、この場を借りて心から御礼申し上げます。
Heinrich-Heine-University Duesseldorf	
Breitkreutz, Joerg 先生	
連続生産は通常 365 日 24 時間稼働での生産として理解されており、ブロックバスターのみが経済的に合理的とされてきた。一方、完全な連続生産ではなく、セミバッチやバッチユニットを組み合わせたハイブリッド連続生産とすることや小規模スケール化によりオーダーメイド製剤化があるといわれる。本講演では、精密医療への応用や個別化製剤としての将来の可能性についてご講演いただいた。前半は口腔内崩壊フィルム、ミニタブレット、さらには患者のニーズや好みに合わせた 2D、3D プリント製剤といった剤形について、その特徴と製造上の課題をご紹介いただいた。	