

製剤機械技術学会 第33回 大会報告

JSPME's 33rd Conference



大会会場

谷野 忠嗣

Tadatsugu TANINO

第33回大会実行委員長
シオノギファーマ株式会社

Executive committee chairman of
JSPME's 33rd Conference
Shionogi Pharma Co., Ltd.

1 はじめに

製剤機械技術学会の第33回大会が2023年10月19・20日に大阪府豊中市の千里ライフサイエンスセンターで開催された。新型コロナウイルスが第5類に移行したことなどから、今大会は4年ぶりの対面開催となり、3年間絶えていた交流会も復活した。米持 会長の大阪での開催希望を受けて、第33回大会の実行委員は関西を中心としたメンバーにお願いした。そして、製剤機械に関連する産学を代表する先生方とエンジニアリング関連の先生らによる非常にバランスの良い体制で実行計画立案に臨んだ。大会の過去のテーマを振り返ると、「新しい」「創造」「未来」などの語句が良く使用されて、未来志向での製剤機械技術が議論されてきたことが分かる。しかし、製剤機械技術に関連する分野では、今までに数々の優れた実績をあげ続けてきたことは事実であり、それらの実績を再度振り返って、今まで歩んできた道筋を再確認することにより、今後の進むべき新たな方向性が見えてくるのではないかという発案により「製剤機械技術と温故知新－医療への貢献実績と新時代への展望－」をテーマとした。ただ、温故知新ばかりを扱うのではなく、やはり最先端の話

題も取り入れて、新旧をバランスよく織り交ぜた非常に内容の充実した大会プログラムにすることができたものと実行委員一同自負している。そして実際の運営にあたっては、座長の先生、事務局メンバー、運営スタッフのおかげで、プログラム進行と予定時間との間に2分と差の生じない完璧な運営が実施され、緊迫感のあるメリハリの利いた大会とすることができた。プログラムは特別講演6演題、基調講演1演題、一般講演6演題、受賞講演1演題の計14講演をすべて対面で実施した。以下、座長を担当された実行委員の先生方のご協力をいただき、第33回大会全講演の概要をまとめた。参加された皆さまの振返りに、あるいは参加できなかった会員諸氏の参考として、ご一読いただければ幸いである。

2 講演 第1日

株式会社菊水製作所 樋口 雅浩 先生とホソカワミクロン株式会社 瀧野 康博 先生の共同総司会により、米持 悦生 会長による開会の挨拶および大会実行委員長の谷野 忠嗣による趣旨説明があり、講演が開始された。



米持 悦生 会長



谷野 忠嗣 大会実行委員長

一般講演 1

エーザイ株式会社の柳楽 慎介 先生より、「連続生産に関する基礎知識と導入における注意点」について、ご講演いただいた。

連続生産は、製造工程の連結による自動化、PAT による品質のリアルタイムモニタリングによって医薬品の品質向上が期待でき、生産量についても調整できるという利点がある。しかし、従来のバッチ式と比べて製造方法や管理戦略の構築が大きく異なり、新規導入のハードルが高い。本講演では、企業の生産の視点から、連続生産実現に向けた各種ポイントをご紹介いただいた。同社は、開発段階からの切り替えが比較的容易でシンプルな管理戦略が適用できるサブバッチ式を採用していた。特に管理値の設定では、短時間の運転

では見えにくい変動を長時間稼働によって顕在化させて管理値を設定していることが印象的であった。また、生産部門への技術移転では、連続特有の動きが品質に及ぼす影響や開発時のトラブル対応について、開発部門と積極的に情報共有をすると共に、生産部門における人材育成が必要であることを紹介いただき、聴衆にとっても非常に参考となる内容であった。

特別講演 1

日本製薬団体連合会の環境委員会委員長を務められている田辺三菱製薬株式会社の林 哲人 先生より「製薬業界における地球温暖化対策の取り組み ～日薬連のカーボンニュートラル行動計画について～」というタイトルで、国際的な CO₂ 削減の取り組みや製薬業界で進められているカーボンニュートラル行動計画などについて、ご講演をいただいた。

講演の中で、日薬連の長期ビジョンとして「2050 年 CO₂ 排出量ネットゼロ」が掲げられ、製薬協をはじめ、GE 薬協、日漢協、OTC 薬協、輸液協など医薬品業界として CO₂ 排出量削減を推進していくこと、カーボンニュートラル行動計画目標達成に向けた施策などが紹介された。また、これまでの石油由来のプラスチックから植物由来の持続可能な原材料に変更したバイオマスプラスチックを用いた環境に優しい PTP 包装の事例や営業車両への低燃費車導入などの事例が紹介された。CO₂ 以外の温室効果ガス排出抑制として定量噴霧エアゾール剤に用いられる代替フロン使用量の削減や植林など森林吸収源の育成・保全に関する取り組みなどが紹介された。ただし、CO₂ 排出量が減少した理由として、設備投資や生産量、研究活動量の変化のほか、医薬品の生産拠点を海外に移すなどの事例もあるため、脱炭素化に向けた法令の見直しや補助金申請ルールの見直し、技術支援など行政側からのサポートも必要であるとのことであった。地球温暖化対策は会社全体での取り組みとなるが、製剤技術においても、グリーンケミストリー技術や連続生産、Manufacturing Classification System など革新的な技術開発・導入を進めていくことが重要となることが理解できた。

特別講演 2

マキノ製剤技術研究所の横野 正 先生より、「医薬品添加剤と共に半世紀、そして今後の展望」というタイトルでご講演をいただいた。本講演では、添加剤特性を活かした製剤設計、近年の添加剤の特徴について、実際の製品や技術事例を交えて分かりやすくご講演いただいた。近年では、スーパー崩壊剤、新規滑沢剤、成形性や崩壊性の機能を合わせもつプレミックスやコ・プロセス添加剤などが増えている。更に、外部滑沢装置や連続生産装置は、バッチ製造で認めた製造規模による品質変化を受けにくい。添加剤や製剤機械の発展により、簡便な方法で製剤設計できる。しかしながら、高機能な添加剤がなかった昔は、添加剤の性質を把握し、製剤物性や製剤品質に作り込んだ製剤設計が行われてきた。添加剤および製造技術の特性に依存するのではなく、製剤設計の手段としてそれらの特性を把握し、活用する意識をもつことの大事さを再認識させる講演であった。

一般講演 2

沢井製薬株式会社の野沢 健児 先生より「ジェネリック医薬品における製剤設計の歩みと今後の展望」と題してご講演をいただいた。

2002年に「医薬品産業ビジョン」においてジェネリック医薬品の使用促進が国の方針として設定されて以来、今日までの歩みをGEの黎明期(1995年～2004年)、成長期(2005年～2015年)、成熟期(2016年～現在)に分けて解説いただき、近年の技術開発内容についていくつかの具体例をご紹介いただくと共にGEのさらなる発展への展望についてご講演いただいた。GEに対する信頼性を向上させるため溶出挙動のコントロール技術の進歩に取り組んだ黎明期があり、品質管理システムの強化が求められる中、付加価値製剤を産み出すための製剤設計を行った成長期を経て、コア技術を進化させ続けている現在の成熟期に至っている。「SAWAI HARMOTECH」と名付けられたコア技術群の中より「MALCORE(核粒子製造技術):薬物含有率を高め製剤の小型化や生産効率を向上させる技術」および「SARAMEL(OD錠製造技術):高い崩壊性と強度および耐湿性を両立させる技術」について技

術内容のご説明をいただいた。ジェネリック医薬品の製剤技術の高さが伺える講演であった。

基調講演

厚生労働省医薬局 医薬安全対策課主査である高橋 淳子 先生に「高齢者の薬物療法の適正化に関する指針とその背景」についてご講演をいただいた。

この指針は、高齢者の薬物有害事象の回避、服薬アドヒアランスの改善、過少医療の回避を目指し、高齢者の特徴に配慮したより良い薬物療法を実践するための基本的留意事項をまとめたガイダンスとして作成されたものである。特に75歳以上の高齢者の増加に伴い、薬物療法の需要がますます高まるなか、加齢に伴う生理的な変化によって薬物動態や薬物反応性が一般人とは異なることや複数の疾患をそれぞれ治療するために投与された薬剤同士で薬物相互作用が起こりやすいなど、薬物有害事象が問題となっている。これをポリファーマシーと呼称しているが、これは高齢化社会を迎えた日本において大きな社会的な問題となっている。しかしながら、系統的なポリファーマシーの改善のための減薬手順は確立されておらず、機械的に薬剤を減らすことは逆に疾患を悪化させるという懸念もある。薬物療法の効果を判定するうえでは、患者の日常生活などの情報を踏まえ、薬剤の変更や代替薬について多角的な検討を行うことが有効であるが、このためには、多くの専門職が関与するチーム組織での対応が必要であり、このことから現在も下記の点を踏まえて指針を見直し中ということであった。

- 大病院だけでなく中小病院、診療所、薬局(地域)でも活用できるような見直し
 - 多職種でのポリファーマシー対策チームの設置。それが困難な場合の取り組み
 - 多職種連携によるポリファーマシー対策のための様式と活用方法
 - 電子処方箋やICTを活用した取り組み
- 高齢化に伴い複数の疾患に罹患することが増えるため、同じ薬効の薬物が2重に投薬されることや、同時投薬禁忌の薬物が投薬されるなどは避けるべきであり、我々投薬を受ける側も真剣に考えるべき問題である。高橋先生らのこれからの指針への対応に期待した

いと考える。

一般講演 3

千代田化工建設株式会社の栗原 令 先生から「バイオ医薬品製造工場の設計・建設による国産ワクチン生産体制強化への貢献」と題してご講演いただいた。

国産ワクチン工場建設におけるプロジェクト遂行事例について課題とその解決方法を交えてという内容であった。プロジェクトは、製造ライン2系列とユーテリティ等の付帯設備を構築するもので、全6工事におよぶ大規模案件であった。新型コロナウイルス禍という外乱的な困難も伴う中、限られた期間内で、設計着手から全設備のバリデーションまで完了できた。主な解決ポイントは隣接する既存設備の製造期間中も並行して工事を遂行するための綿密な工事計画および管理、有休機や既存設備のフル活用、シングルユース機器の採用による機器リードタイムの短縮、配管類のユニット化による現地配管工事ボリュームの低減に加えてピーク時の現場動員数500名となった経験豊富な社内人材の登用が挙げられる。

自社が持つ知見を余すことなく有効に活用し、高まる国産ワクチン早期提供への期待に貢献された。このことは本大会のテーマである温故知新を体現し、また、得られた知見は更なる未来への貢献に結び付くものと思われる。

一般講演 4

名城大学薬学部の近藤 啓太 先生より「乾式複合処理による非晶質／非晶質複合体球形粒の分子・粒子設計」について、ご講演いただいた。はじめに、高速攪拌造粒機による検討についてご紹介いただき、薬物結晶は添加剤粒との混合処理による機械的活性化により非晶質化されること、また、その薬物は添加剤粒にレイヤリング造粒された球形粒が得られることをお示しいただいた。次に、薬物をコフォーマーと共処理してレイヤリング造粒すると、少なくとも4週間に渡って非晶質状態が維持されるとともに、調製された複合体粒からの薬物溶出は過飽和現象を示すことが紹介された。そして最後に、乾式複合化装置を用いることで非晶質薬物／複合体球形粒の調製にかかる処理時間の短

縮および薬物比率の向上が可能であることも示された。今回ご講演いただいた乾式複合処理の製剤化技術は、グリーンケミストリーの実現にもつながる有望な技術であると強く感じた。

3 交流会

第1日の講演が終了した後、千里ライフサイエンスセンターの「千里ルーム」で4年ぶりの交流会が開催された。交流会の司会進行は引き続き株式会社菊水製作所 樋口 雅浩 先生とホソカワミクロン株式会社瀧野 康博 先生にお願いした。まず米持 悦生 会長からの開会の辞のあと、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 関西支部長の小野寺 陽一 先生と、大阪府健康医療部薬務課長の石原 真理子 先生から、来賓挨拶をいただき、第33回大会開催への祝辞と昨今の情勢を踏まえたそれぞれの薬事行政への取り組み方針などをご説明いただいた。交流会の雰囲気がピンと引き締まる一瞬であった。その後、長年本学会の発展に寄与されてきた千葉大学名誉教授の山本 恵司 先生へ名誉会員授与式が行われ、引き続き山本 恵司 先生の乾杯発声により歓談に移った。久しぶりの交流会であり、方々で旧交を温める光景が見られ、非常に和やかな雰囲気です。歓談が進んだ。宴たけなわとなったところで今回の第34回大会実行委員長に就任された名城大学薬学部の丹羽 敏幸 先生から、次回大会は固定概念にとられない新しい形で実施したいという趣旨の挨拶をいただいた。最後に谷野 忠嗣が閉会の辞を述べて交流会は中締めとなったが、参加者はまだまだ歓談し



名誉会員授与式

足りないといった雰囲気では会場を後にしていた。

4 講演 第2日

大会2日目は、名城大学の丹羽 敏幸 先生の総司会により、仲井賞の受賞式からスタートした。

仲井賞受賞講演

本学会では創立10周年を機に2000年より仲井賞を設定し、製剤機械技術の進歩と発展に貢献した個人またはグループの功績を顕彰している。本年度は、第23回 仲井賞として塩野義製薬株式会社の田中 宏典先生、落井 裕也先生、諸戸 康志先生、株式会社広島メタル&マシナリーの平田 大介先生、茨城 哲治先生が受賞された。受賞講演は、グループを代表して、塩野義製薬株式会社の田中 宏典先生から、「ビーズミルを用いたコンタミレスナノ粉碎技術 XEROGRIN™ の開発」の演題でご講演をいただいた。

ナノ粒子化技術は難溶性薬物の生物学的利用能改善のための有用な技術の一つである。ナノ粒子の代表的な製造法としてビーズミル粉碎法が挙げられるが、粉碎メディアとしてジルコニアビーズを使用することから、金属コンタミネーションの発生が技術上の課題であった。この課題に対して、塩野義製薬株式会社と株式会社広島メタル&マシナリー社は数年に渡る共同研究を通じて、ソフト面(粉碎媒体処方)およびハー

ド面(装置条件)の両面からのアプローチを行った。その結果、ソフト面では粉碎媒体処方のpHを最適化することでジルコニアビーズ表面の一部溶解によるマイクロクラック発生を抑制し、粉碎時のビーズ表面の摩耗を低減して金属コンタミネーションを抑制できることを見出した。ハード面では、網羅的な装置条件の検証により、粉碎効率の保持と金属コンタミネーション低減の両立を可能とする装置条件の最適解を見出した。本研究成果は異業種の技術融合で成し遂げたものであり、実用性の高いコンタミレスナノ粉碎技術と言える。ビーズミルによるナノ粉碎技術はすでに経口固形製剤や注射製剤で実用化されているが、上述の通りこの金属コンタミネーションへの対応は常に求められてきており、その対応方法のひとつとして先行技術を凌ぐ有用性を高く評価してよい。本講演後の質疑応答では時間内に議論が収まらず、本技術への会場からの関心の高さが伺われた。本研究の今後の更なる発展を期待したい。

一般講演5

和歌山県立医科大学の福田 達也先生から「細胞外小胞エクソソームのDDS応用に向けた機能性付与技術の開発」と題してご講演をいただいた。

生体内のほぼ全ての細胞から分泌されるエクソソームは、脂質二重膜から構成されるサブミクロンサイズの微粒子である。エクソソームの種類によっては特定



仲井賞授賞式

の組織や細胞に対する標的指向性を有しており、DDSへの応用研究も盛んに行われている。一方、DDS応用の課題として、抽出したエクソソームに効率的に薬物を封入する技術が求められている。本公演では、演者の福田先生等が確立された超高圧ホモジナイザー (Microfluidizer[®]) によるエクソソームへの薬物封入法や表面修飾法についてご紹介いただいた。本法は、高圧処理によりエクソソームの凝集が回避でき、工業的なスケールアップも容易である。また、Microfluidizer[®]によりエクソソーム物性に大きな影響を与えることなく、PEG 修飾やドキソルビシンの封入が可能であることを示された。最先端の DDS と製剤機械の Microfluidizer[®] を組み合わせた実用的な技術開発であり、エクソソームの製剤化を実現するために重要な研究であると感じた。

特別講演 3

NANO MRNA 株式会社 秋永 士郎 先生より「mRNA 医薬研究開発の現状と将来展望 2023」というタイトルで、ご講演いただいた。

2020 年に新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対する mRNA ワクチンが世界初の mRNA 医薬として実用化され、mRNA 医薬は新たな創薬モダリティとしての地位を確立した。そうした中、秋永 先生が代表取締役社長を務める NANO MRNA 社は、創業シーズと医療・開発ニーズをつなぐプラットフォームとして、国内外の mRNA 医薬開発を牽引している。本講演では、mRNA 医薬のこれまでの歩み、製剤設計や製造に関わる製剤技術などに加え、ビジネスの視点から、mRNA 医薬開発を取り巻く最前線と今後の展望についてご講演いただいた。これからの mRNA 医薬開発の飛躍的な発展を確信させる素晴らしい講演であった。

特別講演 4

株式会社菊水製作所の北村 直成 先生から「打錠機の歴史的経緯と自社星座機械の変遷」というタイトルでご講演いただいた。同社の日本初の回転式打錠機製造は 1928 年であったという。第五改正日本薬局方 (昭和 7 年、1932 年) の註解には、「錠剤ノ製造ニハ錠剤器 Tablet machine ヲ要ス・・中略・・近年來日本ニ

於イテモ三共、小泉、原計、菊水ヨリ優良ナルモノ発売サル」とあるが、その小泉商店の販売機械も 1930 年から同社が製造販売するようになったと紹介された。戦後になって予圧・本圧の 2 段階圧縮打錠機、傾斜ローラー打錠機などの登場により飛躍的な錠剤成型機能が向上したことや、その後の GMP 対応、バリデーション対応、高薬理活性製剤のコンテインメント対応、そしてコンピュータ技術を駆使した自動化、無人運転などの歴史と現状が紹介された。仲井賞を受賞した外部滑沢打錠システムも紹介されたが、この装置はいまや口腔内崩壊錠製造において繁用されている非常に有用な装置と位置付けられている。同社の機器には星座の名称が冠されているが、海外戦略としての愛称であるとの説明を受けた。また、連続生産対応のシステムも実用化されているとの紹介もあり、打錠機の歴史的な変遷と現状そして今後の方向性が示唆された非常に興味深い内容であった。

一般講演 6

アステラス製薬株式会社の則岡 正 先生から「安定供給達成のためのデジタル化・DX 化による生産ビッグデータの活用技術」というタイトルでご講演いただいた。

アステラス製薬において、製品品質の向上や生産トラブルへ対応していくために、得られたビッグデータをどのように収集管理し解析しているかについて、独自のデータマイニングシステムである DAIMON の紹介とともにご講演をいただいた。また、実際の生産現場における DAIMON の活用方法について、具体的事例を交えてご紹介いただいた。人が解析するのでは到底気づくことができない問題点を DAIMON では抽出可能とするが、社内で DAIMON の活用を推進していくために、社内全体で活用していくという風土作りの重要性についても強調されていた。医薬品供給の安定化を助ける生産ビッグデータの活用技術は、聴講者にとっても非常に参考となる講演内容であった。

特別講演 5

日本製薬工業協会／武田薬品工業株式会社の保科 亘 先生から、「Manufacturing Classification System

(MCS) の取り組み」についてご講演いただいた。

5 おわりに

MCS は経口固形製剤において、原薬特性や製剤中の含有率を基に、より適切かつ効率的な製造法を選択することを目的とした製造法の分類システムである。Academy of Pharmaceutical Sciences の研究者グループにより提案され、製造法を Class 1 (直打)、Class 2 (乾式造粒)、Class 3 (湿式造粒)、Class 4 (その他技術) の4つに分類している。

日本製薬工業協会では本システムが有用であると判断し、製薬企業各社が利用できる MCS 構築のための指針作成を目標にプロジェクトチームを立ち上げられた。海外企業はシンプルな製造法を重視し、国内企業は幅広い原薬物性へ対応することを重視して製造法を選択する傾向がある等の知見を紹介された。業界全体で原薬特性と製造法の関連性を研究し、安定的かつ柔軟性のある製造方法の設定が可能となるシステムが構築されることを期待したい。

特別講演 6

東京大学医科学研究所の中西 真 先生から「老化細胞除去薬の開発で見えてきた「健康寿命 120 歳」の可能性」と題してご講演いただいたが、具体的には「究極の予防医学」につながる最先端の研究成果に関してのご講演であった。先生の成果が将来的に波及すれば、必要性が激減する医薬品も増えて、製剤機械技術学会にとっては不利益な方向へと (?) 医薬品の使われ方は変化し、医療費も大幅に削減可能であろう。まず、興味を抱いたのは、カメやゾウなどは加齢に伴って死亡率が増加しないが、ヒトは加齢に伴って死亡率が増加し、50 歳を境に死亡率が加齢とともに指数関数的に上昇していくグラフであった。新型コロナウイルス感染でのオミクロン株の死亡率はまさに同様の曲線が報告されており、老化と死亡率が非常に関連の高い事象だと納得できた。正直なところ、講演内容の細部に関しては nature や science 誌に最近発表されたものばかりでまだ充分理解できていないが、細胞レベルで老化を防ぐことで、多くの方が高齢まで健康的に過ごす「ピンピンコロリ」の実現の可能性があり、大変興味深い内容であった。

新型コロナの最近の状況を慎重に判断した結果、また米持 悦生 会長の強い希望もあって、今大会は本来の対面式で開催でき、また交流会も盛大に実施することができた。この本来の開催方式と、プログラムの充実した内容共々で第 33 回大会は非常に好評をいただくことができたのではないかと実行委員一同自負している。次回の大会実行委員長である丹羽敏幸先生も同様の開催方式で計画されているものと拝察する。かつて道三、信長、秀吉、家康らが活躍した歴史ある地で、また、八代将軍吉宗の儉約経済政策に自由経済政策で立ち向かった尾張大納言宗春、そして近世城郭の最高傑作とされる本丸御殿が再建された名古屋城、その名古屋の地で次回大会が盛大に開催されることを心から期待している。

最後に、多忙な状況であったにもかかわらず、大会の準備にご尽力いただいた関係各位と今大会へご参加いただいた皆様へ心からの謝意を込めて、本大会のご報告とさせていただきます。

第 33 回 大会実行委員会

実行委員長	谷野 忠嗣 (シオノギファーマ株式会社)
副実行委員長	戸塚 裕一 (大阪医科薬科大学)
委員	浅井 直親 (株式会社ダルトン)
委員	市川 秀喜 (神戸学院大学)
委員	内山 博雅 (大阪医科薬科大学)
委員	大貫 義則 (富山大学)
委員	長村 崇史 (沢井製薬株式会社)
委員	坂本 宜俊 (松山大学)
委員	杉原 光 (小野薬品工業株式会社)
委員	瀧野 康博 (ホソカワミクロン株式会社)
委員	田中 利憲 (日本新薬株式会社)
委員	田中 孝 (千代田化工建設株式会社)
委員	田原 耕平 (岐阜薬科大学)
委員	丹羽 敏幸 (名城大学)
委員	樋口 雅浩 (株式会社菊水製作所)
委員	山本 浩充 (愛知学院大学)