

# 教育研修会に参加して

## 第12期 半固形製剤教育研修会 第2回 製剤設計及び物性評価の 実際と工場見学

後藤 則夫 エーザイ株式会社 エーザイ・ジャパン CJ 部品質情報グループ

### ○ はじめに

2018年8月29日(水)、30日(木)の2日間にわたり、第12期半固形製剤教育研修会の第2回を富山県にて開催した。半固形製剤教育研修会では、これまで参加頂いた研修生の声を反映して、今期より富山県での開催を加え、計3回(東京、富山、大阪)の研修会に進展させ、実習の充実や工場見学の機会を増やした新しいプログラムにした。第2回の研修テーマは、「半固形製剤設計と工業化研究—半固形製剤の製造技術と基礎知識—『製剤設計及び物性評価の実際と工場見学』」であり、半固形製剤の処方研究や製剤試験の講義に加え、貼付剤工場を含む3つの医薬品工場見学と非常に幅広く充実した研修会となった。

1日目は、シミック CMO 株式会社 富山工場を会場として、午前には2つの講義を実施し、午後にはシミック CMO 株式会社の富山工場を見学した。また、工場見学後は、本研修会を開催するにあたり、ご尽力頂いた富山県薬業連合会をはじめ開催協力者を交えて、交流会を行った。2日目は、午前には貼付剤のパイオニアであるリードケミカル株式会社 久金工場(久金東工場)を見学し、午後には株式会社池田模範堂 富山工場の見学を行った。今回、工場見学の機会が増えたことで、稼働している製造ラインや実際の製造装置を見学でき、さらに、製造品質や工場設計に対する各企業の考え方にも触れられ、スケールアップ実習(第3回)に繋がる実りある研修会となった。

研修内容に関して、筆者の所感を交えながら概要を示す。

### ○ 研修<1日目>

#### 講義1 半固形製剤の処方研究

講師：日本薬剤学会 事務局次長  
山内 仁史 先生

本講義では、冒頭に軟膏基剤の基礎と病変に合わせた基剤選択について説明を頂き、具体的な処方研究として、褥瘡治療剤 DBcAMP 軟膏を例に、製品開発までの経緯や市販後の製品改良までのプロセスをご教授頂いた。処方開発では、有効性、安定性、安全性、使用感など多くの項目を考慮し、最適な処方成分の組み合わせを選択する必要がある。DBcAMP 軟膏では、基剤選択の際、ワセリンとマクロゴールについて比較検討し、基礎検討や医療現場の情報から主薬の安定性、塗布後の洗浄性、使用感の面からマクロゴール軟膏を選択した。主薬の安定性の課題に関しては製剤を10℃以下で保存することし、低温化による製剤の固化に対してはマクロゴールの配合比と容器選択を工夫して製品化した。しかし、発売後、医療現場から「低温保存時に製剤が固化して、使用する際にチューブの底が破れて使いにくい」との意見が寄せられ、処方改良を行った。本講義では、半固形製剤を医療現場に合わせて設計する難しさを実感した。そのためには、有効成分の特性を良く知るとともに、医療現場の様々な使用場面を想定して処方設計項目の優先順位を考慮し、最適な処方を設計していくかが重要であると感じた。



講義風景

## 講義2 半固形製剤の製剤試験・・・流動学的測定法を中心に

講師：製剤機械技術学会 事務局長

柘植 英哉 先生

半固形剤を処方設計する際、製剤の安定性や使用性を確保するにあたり、製剤の粘度を一定にすることは重要であり、半固形製剤の物性の重要な項目となる。さらに、第17改正日本薬局方(日局17)では半固形製剤において「適切な粘性」を有することが定められ、処方を設計するにあたり、粘度の評価法に関して基礎を理解し必要性が高まっている。本講義では、日局17の製剤総則に粘性の視点が盛り込まれた背景とともに、半固形製剤の粘度の評価法についてご教授頂いた。粘度の測定方法として、回転粘度計法、スプレッドメーターを用いた展延性試験、ペネトロメーターを用いた稠度試験法を中心に測定原理、測定方法とその特徴について示された。半固形製剤の代表的な物性の指標として、公に「粘性」を規定する難しさを知ることができ、その評価法についても測定条件の設定の重要性を学ぶことができた。

### ○ 工場見学

#### < 1日目 >

#### シミックCMO株式会社 富山工場 工場見学

1日目の午後より、シミックCMO株式会社の富山工場にて、工場見学を行った。今回、工場見学を行うにあたり、シミックCMO株式会社の金子技術顧問から「半固形製剤の工業化」について、また、二谷設備

管理課長より「外資メーカーのEHS(環境/健康/安全) Auditについて」の講義も頂いた。講義では、製品に実際に製造するにあたり、製造機器の仕組み、スケールアップの考え方、暴露限界濃度の管理方法、品質管理方法など、製造に欠かせない項目についての考えをわかり易くご教授頂いた。「外資メーカーのEHS(環境/健康/安全) Auditについて」では、これまで経験した外資メーカーのAuditの事例を紹介頂き、最近のAuditのポイントが示された。

工場見学は、高濃度アルコール製剤に対応した設備である第2製剤棟を中心に、二班に分かれて、入庫・秤量・調製・充填・包装・出荷の順番で実施した。入庫倉庫は、温度管理、耐震装置が整った倉庫であり、近年の震災の経験が活かされ、受託製品がしっかりと守られていた。調製工程は、グラビティーフロー方式で設計されており、乳化装置の上層階に防爆用の溶解釜が効率的な配置で設置されていた。真空乳化機は1700L、800L等が設置されており、空調設備等設置ブースの各箇所を高濃度アルコール製剤に対応した防爆の工夫がされていた。また、工場の集塵装置などが集められているユーティリティブースも見学でき、高濃度アルコール製剤製造ならではの対応を学ぶことができた。

#### < 2日目 >

#### リードケミカル株式会社 久金工場(久金東工場)

#### 工場見学

2日目の午前中より、リードケミカル株式会社久金



シミックCMO株式会社富山工場での集合写真



リードケミカル株式会社久金東工場での集合写真

工場(富山)と隣接する久金東工場の見学を行った。リードケミカル株式会社は、農薬散布後に発生した中毒症状になる事件をきっかけに日本初の経皮吸収型製剤を生み出したパイオニアメーカーである。当研修会では、貼付剤工場を見学するのは初めてであり、貴重な機会となった。また、工場見学を行うにあたり、リードケミカル株式会社の山部長代理から「貼付剤の基礎と製造」について、貼付剤の歴史、製剤の構造や製造のポイント等を講義頂き、貼付剤の理解を深めることができた。見学は、ハップ剤を製造している久金工場からテープ剤を製造している久金東工場の順で行った。両工場とも、鎮痛消炎剤の代表的な製品を製造しており、ほぼ全てが全自動ラインで製造されており、

秤量・調製・展膏・包装・出荷の順番で見学通路から見学した。近年の貼付剤は、高い使用性が求められるため支持体(不織布、フィルムなど)も縦横に伸びやすいなど製剤工夫が施される一方、自動化製造においては難易度が高まっている。そのため、スピードと精度をハイレベルで両立する自動化ラインには、企業独自の工夫が欠かせず、その一端を知ることができた。特に、展膏機、支持体の送り出し機、巨大なラッピング機やパレタイズロボットは印象に残った。

#### 株式会社池田模範堂 富山工場 工場見学

2日目の午後より、株式会社池田模範堂の富山工場にて、工場見学を行った。今回、工場見学を行うにあ



株式会社池田模範堂富山工場での集合写真

たり、品質保証グループ藤田様から「スケールアップについて」の講義を頂き、実生産の理解を深めることができた。特に、相似形と同一形状の装置を徹底することでより効率的にスケールアップを進める考え方が示され、印象的であった。工場見学は、ステロイド外用剤の製造に適した工場として設計された第2工場を見学した。第2工場は、昨年稼働したばかりの新しい工場であり、今回、「痒み止めの液剤の製造ライン」を中心に、三班に分かれて、入庫・秤量・調製・充填・包装・品質評価の工程を見学した。秤量工程では、様々なステロイドの秤量を行うためのグローブボックス装置を見学し、装置の洗浄方法など製造管理の考えを知ることができた。見学は見学通路から行ったが、包装ラインは非常に近い距離から装置を観察できたため、液剤包装を学ぶ大変良い機会となった。また、今回、本研修会の見学時間に合わせて、製造ラインを稼働して頂くなどの多大なご配慮を頂き、富山工場の皆様には心より感謝申し上げたい。

#### ○ 交流会

今期より富山県にて研修を実施するにあたり、多くの方々にご協力頂いたことから、1日目の終わりに関係いただいた方を招待して交流会を開催した。交流会には、研修の準備に大変ご尽力いただき富山県薬業連合会 高田専務理事、富山県薬事研究会 永井研究員、見学先工場の皆様、大久保製剤機械技術学会教育委員

にも参加頂き、親睦を深めた。乾杯の発声は、富山県薬業連合会 高田専務理事にお願いしたが、その際、富山県の医薬品産業のレベルアップに対する思いや本研修会の活用を熱くお話し頂いた。交流会を通して、研修生、富山県関係者、学会関係者が打ち解けられ、一体感が感じられた会となった。

#### ○ おわりに

今回の研修会は、年3回の研修プログラムに革新して開催した初めての第2回（富山県）であった。近年、富山県は、国内の医薬品生産量で常に上位に君臨しており、半固形剤の製造工場も多い。そのため、富山県は新しい技術に果敢に挑戦する若手技術者も多く、医薬品の半固形剤工場を見学する上でも非常によい立地である。今回、富山県での開催により、多くの方との新しい繋がりが生まれ、東京、富山、大阪と半固形製剤技術者の輪を広げられたことは何よりの成果であった。今後は、半固形剤技術の新たな輪を大切に若手技術者にとって欠かせない研修会に進展していくことを熱望する。

最後に、今回の研修会の開催にあたり、ご協力頂いたシミック CMO 株式会社の皆様、リードケミカル株式会社の皆様、株式会社池田模範堂の皆様、富山県薬業連合会、富山県薬事研究会、製剤機械技術学会の関係者の皆様、講師を務められた先生方に対しこの場をお借りして心より感謝申し上げたい。