

# 第10回製剤機械技術シンポジウム報告

Orerview of 10th JSPME Symposium

日揮株式会社  
産業・国内プロジェクト本部 ライフサイエンス事業部  
ライフサイエンスエンジニアリング部 製剤グループ  
Life Science Engineeing Department Pharmaceutical Group  
Life Science Operations, Industrial & Domestic Energy Project Division  
JGD CORPORATION

橋本 尚美  
Naomi HASHIMOTO



会場風景

## 1. はじめに

2009年11月19日に慶應義塾大学薬学部マルチメディア講堂に於いて、第10回製剤機械技術シンポジウムが開催された。

今回は、製剤機械技術研究会が、来年度20周年を迎えることから、製機研設立20年のプレシンポジウムとして、製剤技術・製剤機械・エンジニアリングの各分野における、歴史的な進歩・今後の展望という点について着目し、メインテーマを「製剤機械技術の進歩と今後の展望」とし、副題として「製剤技術・機械・エンジニアリングの歩み」を掲げ、後述

する6題の講演とパネルディスカッションを行った。



挨拶する川島嘉明会長

講演内容が、それぞれの分野にわたるテーマとなり、パネルディスカッションでは、事前に「製剤機械技術研究会の果たした役割と今後への期待」に関するアンケートを行った結果をテーマとしたことなどから、参加者も130名となり、盛況なシンポジウムとなった。

以下に、講演プログラムと各講演内容を紹介する。

#### 講演プログラム

##### 総合司会

武州製薬(株) 製剤製造部 宮嶋勝春先生

#### 1. 開会の辞

製剤機械技術研究会 会長 愛知学院大学薬学部 川島 嘉明先生

#### 2. 講演 1：新薬メーカーから見た製剤技術の進歩と今後の展開

アステラス製薬(株) 製剤研究所  
今井 啓二先生

#### 3. 講演 2：ジェネリック医薬品の製剤技術の進歩と今後の展開

東和薬品(株) 製剤研究部 沖本 和人先生

#### 4. 講演 3：錠剤機の変遷

武州製薬(株) 技術顧問 有本 法夫先生

#### 5. 講演 4：製剤機械の進歩－造粒、コーティング機は10年間でどう進歩したか

フロイント産業(株) 技術開発研究所  
武井 成通先生

#### 6. 講演 5：医薬品製造現場における封じ込め技術の進歩

日揮(株) ライフサイエンスエンジニアリング部  
橋本 尚美

#### 7. 講演 6：医薬品工場の工場計画技術の進歩

大成建設(株) エンジニアリング本部  
古谷 仁先生

#### 8. パネルディスカッション：

司会 シンポジウム実行委員長

静岡県立大学 薬学部 板井 茂先生

パネラー（8名）

製剤機械技術研究会 GMP委員会委員長

製剤機械技術研究会 国際委員会委員長

製剤機械技術研究会 PAT委員会委員長

製剤機械技術研究会

トレーサビリティ委員会委員長

講演 3－6 の各講演者

#### 9. 閉会の辞

シンポジウム実行委員長

静岡県立大学 薬学部 板井 茂先生

## 2. 講演 1

### 新薬メーカーから見た製剤技術の進歩と今後の展開

アステラス製薬(株) 製剤研究所  
今井 啓二先生

新薬メーカーの視点から製剤技術の進歩と今後の展開に関して、①製剤技術の進歩、②製剤の高品質化への要求の高まり、③製剤開発のグローバル化の3点の切り口から固形製剤を中心にアステラス製薬の開発の説明であった。

新薬の創出が困難な状況下でアステラス製薬では、上市した製品で特殊な製剤化技術を駆使した比率が非常に高く、その例として経口製剤技術の中で固体分散体、OCAS錠、WOTAB技術についての紹介がされた。

WOTAB技術とは、2種類の相反する機能を同時に兼ね備えた技術であり、口腔内で速やかに崩壊する機能と体内で薬物を徐々に放出する機能の両方を持つ薬物の放出を制御した口腔内崩壊錠の製剤技術である。新規の除放性微粒子の創製を行い、微粒子コーティング技術（側方噴霧法）の開発も行われた。これにより、コーティング時の微粒子の凝集の回避が実現されている。

製剤の高品質化に関しては、ICH Q8、Q9でいわれている開発の根拠の科学的裏付けが要求されてくる点、製剤開発のグローバル化に関しては、R&Dから製剤開発の生産への技術移転など、グローバルのエリアでの要求事項や製品供給体制に関しても最適化が要求されている点など、今後の展開としての紹介があった。

## 3. 講演 2

### ジェネリック医薬品の製剤技術の進歩と今後の展開

東和薬品(株) 製剤研究部 沖本 和人先生

近年の国内の医療費抑制の施策としてジェネリック医薬品の使用促進は、国をあげてのプロジェクトとなり、ジェネリック医薬品メーカーは厚生労働省から出されているアクションプログラムにしたがって安定供給、品質確保、情報提供に対し積極的に取り組んでいる。ジェネリック医薬品メーカーとして、短期間に多くの医薬品を開発する必要があり、プラットフォーム技術の確立が必須となると考えを示された。

また、国内での口腔内崩壊錠の開発は、ブランド品が22製品であるのに対し、ジェネリック医薬品が57製品と70%以上がジェネリック医薬品であること、先発医薬品の開発には10~18年、150億~1000億円以上の費用がかかるのに対し、ジェネリック医薬品では、3~5年、5,000万円以上と、速やかな開発を求められることなどの違いがあり、ジェネリック医薬品としての製剤設計の特徴を説明された。

後半には、プラットフォーム技術の1つとして口腔内崩壊錠（OD錠）のRACTAB（Rapid and comfortable tablets）技術について、東和薬品のアムロジピンOD錠「トーワ」の製剤化に関する詳しい紹介があった。自動分包テスト、北海道や沖縄への輸送試験を行うことの重要性の話もあった。ユーザビリティの1つとして、調剤薬局での分包や一包化を視野に入れて、OD錠でもPTPだけでなくバラ包装も行っている。これはRACTAB技術による開封後の安定性の確保が寄与しているものであるとの話なども興味を引く話であった。

最後にブランド製剤に対して、更にユーザビリティを考慮した付加価値製剤を開発する必要があることを述べられた。

#### 4. 講演3 錠剤機の変遷

武州製薬(株) 技術顧問 有本 法夫先生

本シンポジウムの副題である「製剤技術・機械・エンジニアリングの歩み」をベースにした、固形製剤の中心機械である錠剤機について、開発当初の基本から現在の機械になるまでの医薬品製造装置としての具体的改善事例の紹介などを多くの図や写真を示した講演であった。

錠剤の歴史はとても古い、現在の圧縮成型の錠剤が登場したのは19世紀後半であり、日本で本格的に生産され始められたのは約60年前からである。

錠剤機の圧縮機構の変遷に関しては、圧縮の回数やローラーの構造、調節機構など製剤のニーズに対応すべき装置の改善が行われてきたことを錠剤機の圧縮機構の展開図を示して説明をされた。

また、30~40年ほど前に購入した錠剤機にて現在でも問題なく製造し続けるための品質、操作、保全など時代における要求事項に応えるための改善の継続的な実施について、先生の御経験からの紹介であり、以下にその項目を示す。それぞれの改善項目1つ1つについてその意味を説明いただいたため、会場からは休憩時間にも先生に質問が行われるなど、

とても興味深い講演であった。

##### 【異物対策】

汚染防止／上ホルダー部油塵対策／セット杵の油塵対策／上ローラー部油塵対策／下ホルダー部油塵対策／駆動部油塵対策／金属異物対策／繊維異物対策／塗装異物対策

##### 【操作性】

清掃容易化／位置決めピン、目盛り／下ホルダーダストシール

##### 【保全性】

杵の保護／圧力緩衝装置／杵と臼の管理

##### 【安全性】

カバー／安全装置

#### 5. 講演4 製剤機械の進歩—造粒、コーティング機は10年間でどう進歩したか

フロイント産業(株) 技術開発研究所  
武井 成通先生

固形製剤製造に使用される造粒機、コーティング機について、この10年間の進歩を具体的な装置の写真や参考図を示す形で紹介する講演であった。

この10年間の製剤機械技術研究会の仲井賞における造粒・コーティング機の開発というテーマで3件が受賞しているが、3件ともコーティング機である。この数年で新しい粒子コーティング機や錠剤コーティング機が開発されてきた。造粒機においても、PAT（Process Analytical Technology）やContainmentという新しいコンセプトに対応した技術が開発されている。

それぞれの装置に関して、開発の経緯や特徴を説明する形の紹介であった。

##### 【造粒機：ラボスケール機】

微小流動層造粒機／押出造粒機（1）（2）／CF造粒機／乾式造粒機

非常に小さいバッチサイズ用の装置が多く出ている。ラボ機ではあるが、分解洗浄の容易性などGMP対応が出来ている。

##### 【造粒機：PAT】

INSITECシステム／グラニュトロニクス

これまでもある技術であるが、レーザー回折や画像解析を利用した装置により、造粒機内の粒子成長プロセスを測定する技術である。

##### 【造粒機：Containment】

アイソレーター入りラボ機／Containment Lab

高薬理活性物質の製造用にアイソレーター内に造

粒機をはじめとし、その他の製造装置を入れた封じ込め対応の機種である。

#### 【造粒機：その他】

カートリッジフィルター／フィルター洗浄装置／  
フィルター昇降装置

コンパクトでろ過面積の大きいカートリッジ型プリーツフィルターの開発により、このフィルターの洗浄装置やフィルターの自動昇降装置などの周辺機器の開発も相次いでなされた。

#### 【粒子コーティング機】

流動層コーティング／遠心転動コーティング機

(1) (2)／複合型流動層微粒子コーティング機 (1) (2)

第7回の仲井賞を受賞した遠心転動コーティング装置、第9回の仲井賞を受賞した複合型流動層微粒子コーティング装置は、それぞれ口腔内崩壊錠の錠剤内の微粒子を調製するための装置である。

#### 【錠剤コーティング機】

パン型コーティング機 (1) (2)／水平パン型コーティング機 (1) (2)／スプレーパターン (1) (2)／熱画像センサー

第6回の仲井賞を受賞したのは、傾斜型パンの内部に冷却機構を備えた全自動錠剤コーティング装置である。糖衣液のパンへの付着を防止できるようになった。

また、全周パンチングの全自動コーティング装置では、スプレーパターンを従来と比べ、より均質なパターンとするスプレーガンを採用している。また、錠剤の品温管理に熱画像センサーを使用する事が提案されている。

## 6. 講演 5

### 医薬品製造現場における封じ込め技術の進歩

日揮(株) ライフサイエンスエンジニアリング部  
橋本 尚美

本講演5は、この報告を行っている筆者の講演である。一般的な封じ込めの考え方を例を示して説明し、最近の封じ込め設備・装置についての紹介も行った。

封じ込め設計は、①取り扱う物質の特性の把握→②その物質の管理レベルの設定→③ハザード工程の把握→④バリアのレベルを設定するという手順で行う。

封じ込めの設計では、作業者の安全・環境への拡散防止・製品品質の確保の3つのポイントをすべて

実現することを考慮する必要がある。そのために、第一に封じ込め設備によるバリアを行い、更に作業員・環境に対してそれぞれのバリア（更衣や建築・空調）を設ける方法が一般的である。

近年は、各メーカーより封じ込め機器として、製造装置を組み込んだアイソレーターの開発、コンテナメントバルブの開発がされてきている。しかしながら、それぞれの機器は、一概に封じ込めのレベルが同じではなく、使用する目的や継続的に使用するための管理手順なども考慮する必要がある。

最後に設計後の封じ込め設備の検証の話も少し行い、実薬での測定と模擬薬の測定は、異なることを説明した。

## 7. 講演 6

### 医薬品工場の工場計画技術の進歩

大成建設(株) エンジニアリング本部 古谷 仁先生

医薬品のグローバル化に対応した製薬企業の製造拠点の統廃合、薬事法の法改正に伴う事業環境の変化、GMP等レギュレーション要件の強化などによりこの10年間で医薬品製剤工場の計画技術は、大きく変化があったことを述べられ、特に2005年の改正薬事法が施行され、医薬品上市時の承認が「製造承認」から「製造販売承認」となったことにより製薬企業に製造設備の保有の義務がなくなり、全面的な外部製造委託が可能となったことを説明された。

また、無菌製剤では、米国・欧州で、2003年・2004年と相次いでガイドラインが発行され、国内でも2006年に「無菌製剤医薬品の製造指針」が発行され、無菌製剤工場の設計にも大きな影響があったことの説明がされた。

実際の施工例として、固形製剤の3つの生産システムの説明、スタッカークレーンを用いた3次元フローベンスシステムについて、人とモノの動線の完全分離など、そのメリットの説明があった。

また、無菌製剤工場に関しては、ハザードと無菌という、相反する目的に対する工場設計に関し、気流管理・RABS等の採用・作業環境による更衣や保護具の採用などが必要であることの例を示しての説明があった。

最後には、BCM(Business Continuity Management: 事業継続管理)として企業のリスクを考慮した設計が今後の重要な検討事項となること、国内においては地震のリスクがあるため、免震構造採用の効果があることを新潟の地震の例を写真を示して説明された。

## 8. パネルディスカッション

司会の板井先生より、事前に行った「製剤・機械・エンジニアリング過去10年間の進歩に関するアンケート調査」の集計結果の報告があり、その後各パネリストよりその結果を踏まえ、製剤機械技術研究会が果たしてきた役割と今後の展望について、また各委員会の委員長からは10年間の活動について紹介された。

アンケート結果にも示されていたが、各委員会の活動や教育活動について、積極的に続けてほしいとの意見が多く、製剤機械技術研究会への期待が大きいことが確認された。

パネルディスカッションは、会場からも質疑があり、予定の時間を過ぎてしまう程の、活気のある議論となった。

以上



パネリストの先生方