

第12回製剤機械技術シンポジウム参加報告

Overview of 12th JSPME Symposium

武田薬品工業(株)

Takeda Pharmaceutical Company Limited

福田 誠人

Masato FUKUTA

1. はじめに

2011年11月11日に大阪府立大学学術交流会館に於いて、第12回製剤機械技術シンポジウムが開催された。今回は、研究会から製剤機械技術学会になった初のシンポジウムで、メインテーマを「製品ライフサイクル戦略」とし、副題として、「製剤・機械技術の粋をみつめて」を掲げ、参加者は135名と盛況であった。大型新薬の特許切れに伴うLCM戦略への取り組みとして、製剤技術・製剤機械の進展が重要である。そこに焦点を当て、OD錠を中心とした講演、パネルディスカッションでは、どのように製剤技術を進展させるかを主題とし、時間が大幅に延長するという活発な討論が行われた。

岡田会長の開会の辞の後、6題の講演、パネルディスカッションと引き続き行われた。以下に、各講演、パネルディスカッションの内容を紹介する。

2. 【基調講演】

製剤技術が醸成する臨床的機能性

～OD錠を中心に～

静岡県立大学薬学部 並木 徳之 先生

患者は医師から処方された薬剤を用法用量に従って服用しているとは限らず、とくに糖尿病、高血圧などの生活習慣病の患者はその傾向が強いことが問題であると述べられ、講演が開始された。治療効果が上がらないことから、医師が用量の増量や併用薬を追加するため、適正な治療ができず副作用を誘発する可能性が高くなる。従って、薬剤を患者の服薬不履行を起こさないようにしなくてはならず、後述する臨床的機能性の向上と、服薬するとき患者が感じる全てをHuman Feelとし、改善が求められていると述べられた。

並木先生が唱える臨床的機能性とは、期待する治療効果が得られる可能性を高める製剤特性のこと

で、内服薬ではOD錠や配合剤などがあげられ、具体的な製剤をあげて説明された。

① α -グルコシダーゼ阻害薬ベイスン OD錠：

糖尿病患者は服薬不履行が極めて高い。その理由は、自分が勤務先で糖尿病であることを知られたくないという潜在意識である。OD錠とすることにより、人目を気にせず手軽に服薬できることで、患者のアドヒアランスを向上させる臨床的機能性があった。

②抗血小板剤プレタール OD錠：

脳梗塞患者は、非常に高い再発率を有しており、1年以内に10人に1人が、10年以内に2人に1人が再発する。また、脳梗塞を発症すると嚥下困難になりやすく、誤嚥を起こし、最悪は肺炎に至る。嚥下困難な患者にとって、OD錠は誤嚥性肺炎のリスクを軽減する臨床的機能性がある。脳梗塞患者は複数の薬を併用しているケースが多い。複数もある薬のうち1錠だけOD錠であっても仕方がないという声もあるが、必ず飲まなければならない薬だけでもOD錠であったほうが好ましいと述べられた。

③過活動膀胱治療剤ベシケア OD錠：

過活動膀胱患者の疾患背景として、夜間の排尿回数が増加するという懸念から、睡眠前に水分を摂取



基調講演 並木徳之先生

することを嫌う性質がある。旅行や団体行動をしているときは特に顕著であり、水分不足や睡眠不足に陥ってしまう危険性が高い。OD錠とすることにより、水なしで服用できるため、それらの恐怖感を払拭できる臨床的機能性を有しており、患者のQOLを著しく改善できると述べられた。

また、Human Feelは臨床的機能性を高めるために最も重要な要因となると述べられた。患者に最も嫌われる薬剤は、苦い薬であり、微粒子コーティングなどの製剤技術による物理的苦味マスキングの手法が進歩する中、フレーバーや甘味剤などの添加による官能的苦味マスキング技術が見直され、消化性潰瘍治療薬のガスロンN・OD錠のヨーグルトフレーバーの添加による官能的マスキング技術を紹介された。

3. 【一般講演】アリセプト内服ゼリーの開発

エーザイ株式会社 原田 努 先生

アリセプトゼリー剤の開発のコンセプト、製剤技術の紹介があった。

アルツハイマー型認知症（AD）の患者数は国内で約130万人と推計され、高齢化の進展とともに増加傾向にある。ゼリー剤が開発された背景は、現行のアリセプト錠（フィルム錠）の服薬継続率が平均で47.3%と低く、服薬コンプライアンスを向上させる製剤を創ることにあった。ターゲット層は、摂食・嚥下能力障害が中等度のAD患者、拒薬があるAD患者であり、AD患者の服薬介助の負担軽減にもなる。

ゼリー剤は患者、介助者、医療関係者とともに製剤設計が施された。当初は液剤も考えられたが、現場に於ける調査結果により、ゼリー剤が選択された。重要な点は、ゼリーの固さ、包装形態、味、服用方法にあると述べられた。

①ゼリーの固さについては、嚥下困難な患者を想定しているため、ゼリーが喉に詰まらないように配慮し、また、口の中で容易に潰せることを指標として、基材はペクチンが選択された。

②包装形態の選定については、服薬介助した医師および看護師によると、スティックが投与時間や労力が少なくてよいとの意見が多かったが、患者の視点に立ち、スプーンで薬を食べるという形のほうが人間らしいという開発コンセプトのもとカップが採用された。

③ゼリーの味は、自ら老人介護施設を訪れ、入居

者の方の協力を得て、味の嗜好性を調査した。高齢者は、強めの甘味、濃い味を好む傾向があり、酸味は嚥下反応時間を短縮する効果があるため、酸味も追加することにした。これらの結果より、はちみつレモン風味を選択したとのことであった。服用方法は、スプーンによる服用とした。スプーンにより、嚥下レベルに合わせて容易に分割して服用できること、拒薬のある患者でもデザート感覚で服用が可能であることから選択された。

製剤設計としては、アリセプトの主薬はドネペジル塩酸塩であり、強い苦味と痺れを有するが、カラギーナンなどアニオン性の高分子が苦味と痺れを低減させることを発見し、安定化剤としてエデト酸カルシウム二ナトリウムを添加した。また、保存安定性中に水がゼリー表面に染み出る現象である離水を防ぐために、乳酸カルシウムの添加が効果的であったと述べられた。

4. 【一般講演】セチリジン塩酸塩 OD錠「サワイ」の開発

沢井製薬株式会社 中川 知哉 先生

セチリジン塩酸塩 OD錠「サワイ」は、ヒスタミン受容体拮抗薬であり、アレルギー反応を抑制する薬物である。1日1回の就寝前投与であり、どこでも飲めるように水なしで飲めるOD錠として開発された。また、夜間頻尿の懸念がある患者のアドヒアランスを向上にも寄与できると述べられた。

主薬が塩酸塩由来の強い苦味と酸味を有するため、甘味剤やフレーバーなどの官能的マスキングだけでは不十分であると考え、エチルセルロースコーティングで物理マスキングを施したが、標準製剤よりも溶出が遅れたため、化学マスキングを行うことにした。苦味を抑制する添加物として、 β -シクロデキストリン（主薬の3倍量）を、酸味を抑制する添加物として、クエン酸ナトリウム（主薬と等量）を用いた。マスキングを効率的にするため、甘みの発現が速いアセスルファムカリウムと持続的であるスクラロースを組み合わせて工夫した。製造法としては、低打錠圧で成型したのち、加湿・加温・乾燥操作を行い、錠剤硬度を上昇させていることに特徴がある。

5. 【一般講演】機能性医薬品フィルム製剤の製造

株式会社ツキオカ 林 寛明 先生

可食性フィルムの製剤技術を利用し、薬物を含む

させたフィルム状の製剤の紹介があった。フィルム製剤の利便性、特に口腔内ですばやく崩壊し、水なしで服用でき、嚥下し易い、咽喉に詰まらないことから、いくつかの製剤が市場に出ている。本講演では、フィルム製剤の製造工程、代表的な製造方法をわかり易く説明された。通常の製剤とは異なる製造方法、制御技術、新規製剤の可能性を説かれた。

6. 【一般講演】口腔内崩壊錠技術 (RACTAB) の開発～微粒子コーティング技術と機能性微粒子への展開～

東和薬品株式会社 奥田 豊 先生

約 100 μm 以下にコントロールされた速崩壊性微粒子を創製し、それに薬物を直接混合するか、あるいは種々の機能性（苦味マスキング、徐放化、腸溶化など）を持たせた薬物粒子（機能性微粒子）をつくり混合し、乾式状態で加圧成形する RACTAB 技術が紹介された。本技術は多くの製品に適用されており、打錠後においても吸水チャンネルが保持できる特性を有する速崩壊性微粒子が key である。薬物単独あるいはアムロジピン OD 錠、タムスロシン OD 錠のような薬物に機能性を施した粒子を組み合わせることで非常に汎用性の高いプラットフォーム技術であると述べられた。今後、RACTAB のような技術が発展あるいは確立されるとともに、ユーザビリティを考慮した多くの付加価値型製剤が創製され、医療現場でますます貢献することを期待したい。

7. 【一般講演】医薬品の微粒子コーティング技術—装置・材料・粒子構造設計によるブレイクスルーはどこまで可能か？

神戸学院大学薬学部 市川秀喜 先生

100 μm 以下の粒子への湿式スプレーコーティングには、生産効率と品質の再現性に難点があり、克服すべき技術課題が多く残されている。実用化においては凝集を防ぎ、高い収率を維持しつつ、いかに薄いコーティング膜で所望の機能を発揮できるかが重要となる。

本講演では、この微粒子特有の困難な課題が装置面、材料面、粒子構造設計面からのアプローチを、先生の取り組みを中心に紹介され、求められる技術要件を展望された。経口製剤・外用製剤に適用が限られてきた微粒子コーティング技術を、100 μm 以下の粒子径領域でのプロセッシングが可能になれ

ば、機能性粉末注射剤の製造も視野に入ってくると述べられた。それには、無菌、無塵での製造プロセス、生分解性材料の開発など従来とは異なるレベルの技術開発が要求される。また、それらを低コストで工業生産するためには、例えば乾式プロセスの導入等も含めた新たな技術開発の総合的検討も必要になると締められた。

8. パネルディスカッション テーマ：製品ライフサイクル戦略—製剤・機械技術の粋をあつめて—

パネラーが 1 人 5 分程度の発表で、LCM に関して取り巻く現状と各メーカーもしくは大学への要望などを問かける形式で行われた。各発表の間に司会者、会場からのコメントを交えながら進められた。予定の時間を過ぎてしまう活気のある議論となった。意見交換の概要は以下の通りである。

新たに価値のある製剤を製造するには特殊な機械が必要であり、機械メーカーとの協力が必要不可欠であると考えられる。既存製剤より高付加価値の製剤を提供することが使命であり、例えば、苦味マスキングなどの物理的改善、医療現場での錠剤の識別性の向上などのマーケットニーズを満たすことが必要である。ただ、現状は大きな問題も抱えている。製薬企業は新しい技術に保守的であり、忙しいため日常業務に追われてしまい、研究に没頭できていない。機械メーカーは、機械販売での利益は少なく、既存製品の改良しか行うことができない。大学は、薬学部の 6 年制が導入され、本来研究すべき学生がいなくなった。企業単独で新規製剤技術を開発していくことはますます難しい時代になってきており、製薬企業、機械、大学の三位一体で盛り上げていくことが大事であると認識され、最後に、谷野委



パネルディスカッション パネラー

員長からの閉会の辞と続き、製剤技術の LCM 戦略 に対しての貢献の重要性を総括され、閉会した。



会場風景



会場内風景



会場内風景