

第19回 製剤機械技術シンポジウム 参加報告

Report on 19th JSPME Symposium

岩尾 康範

Yasunori IWAO

静岡県立大学 薬学部 創剤工学研究室

Pharmaceutical Engineering and Drug Delivery Science, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka

1 はじめに

2018年11月30日、アクトシティ浜松において、第19回製剤機械技術シンポジウムが開催された。メインテーマは、「連続生産の現状と未来」。シンポジウムの演者には、PMDA、アカデミア、機械メーカーの先生方を招いた。参加者は121名となり、各講演（基調講演1題、特別講演1題、一般講演2題、委員会報告）およびパネルディスカッションにおいて、活発な議論が交わされ、大変盛況な会となった。

草井会長の開会の辞の後、講演が行われた。以下に各講演およびパネルディスカッションの内容を報告する。



草井会長 開会の挨拶

2 基調講演

医薬品連続生産に関する規制要件の検討状況

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

高山 一成 先生



高山 一成 先生

まず、連続生産の定義、バッチ生産との比較、連続生産のメリットについて解説いただき、現状では全行程の連結化には課題が多く、当面は一部製造工程を連結した、バッチ生産と連続生産のハイブリッド型が主流となること、特に連続生産ではスケールアップ時において優位性が示せること、さらに、連続生産により信頼性の高い品質の医薬品を製造できるというメリットなどを述べられた。その後、国際的な規制要件の検討状況として、FDAやICHの動向、MITシンポジウムでの動向と議論について、特にC-SCOPS（アカデミア団体）が作成した連続生産に関する規制要件の提言書やQ13 ビジネスペーパーについて、解説された。

その後、国内における規制要件の検討状況として、製薬協の動き、PMDA 革新的製造技術 WG の動きについて解説いただいた。特に、PMDA「医薬品の連続生産を導入する際の考え方について(暫定案)」文書の要点について、AMED 研究 松田班の Points to consider (留意事項文書) を基に PMDA 革新的製造技術 WG で作成していることに加え、具体的な管理戦略、ロットの定義、バリデーション、安定性試験についての考え方、そして、「定常状態」と「医薬品の連続生産における管理できた状態 (State of Control)」の定義・考え方、そしてそれを如何に保証するかなど、詳しく解説された。

最後に、PMDA は「医薬品の連続生産のような革新的な医薬品製造技術に対する審査・GMP 調査に関する検討を行い、適切な品質を確保しつつ、革新的製造技術の導入を促進したい」、そのため、医薬品の開発・承認申請に際して、審査上の論点を早い段階で整理すべく、是非 PMDA が実施する無料の対面助言などのご活用を御願したいという旨で、発表は締めくくられた。

3 特別講演

連続生産プロセスにおける PAT について

東京大学 船津 公人 先生



船津 公人 先生

まず始めに、製薬業界における連続プロセス導入の動きを説明された後、連続製造プロセスと分析の観点から、In-line 分析、On-line 分析、At-line 分析の概要、

そして、連続混合時、スプレー乾燥時、粉体移送時、打錠・直打時、連続コーティング時のための PAT の目的と方法(近赤外分光法やレーザー回折分光法)の具体的な例が示された。また、現在の連続プロセスに向けた PAT の課題として、統計モデル構築用データの測定条件を実生産時と揃える必要があることや、分光分析機の感度を下げるファウリング(=目詰まり)への対応、近赤外分光法以外の方法での PAT 技術検討などの問題点を列挙され、特にプロセス監視のためのモデル構築用データ取得とコスト低減の検討が今後必要であることを述べられた。その後、医薬品製造プロセスにおけるソフトセンサーとして、船津先生が行われている「学習用データが不要なソフトセンサー(IOT: Iterative Optimization Technology)」の取り組みの紹介があった。これは、ランベルト・ベールの法則が成り立つ適切な波長領域を見出し・選択することで、モデル構築の手間が少ない手法として大変有用であることが解説された。また時間の都合上、詳細な説明は割愛されたが、本ソフトセンサーを用いた制御(ISFF: Inverse Soft sensor-based Feed Forward control)の紹介もあり、ソフトセンサーを用いた連続生産プロセス管理が大変重要であることを解説された。

4 一般講演 1

固形製剤の連続生産システムへの取り組み

三菱ケミカルエンジニアリング株式会社

田中 伸宏 先生



田中 伸宏 先生

固形製剤における連続システムの概要・メリットを示した後、三菱ケミカルエンジニアリングが行う連続生産システム実装化への取り組みについて紹介があった。連続生産実装に必要な技術として、製剤技術、PAT 技術、情報制御システム、プロセスシステムエンジニアリング (PSE) など多岐に渡る技術の集結が必要であるが、PAT 技術、情報制御システム、PSE 技術をもつ三菱ケミカルエンジニアリングと、処方設計・製法開発技術をもつ田辺三菱製薬とのコラボレーションにより、PharmaStream という事業を新しくスタートしていることが説明された。検討事例紹介として、造粒乾燥工程について、特に、二軸スクリー造粒とスパイラルフローの気流乾燥にフォーカスされ説明がなされた。特に、粉体シミュレーション技術を用いて、造粒乾燥時恒率 / 減率乾燥時の乾燥速度を考慮した乾燥性能予測シミュレーションを行うことで、出口含水率の予測の検証が行われていた。ターゲット顆粒の粒径に対して、粉体処理量、吸気風量、加水量などの処方・製造パラメータを十二分に考慮することで、乾燥予測が可能となるという。最後に、今後も PSE を活用して、連続生産設備の理解を踏まえていき、その設備設計技術ノウハウの蓄積に注力することで、講演は終了した。

連続生産システムのメリットを述べられた後、連続造粒装置 Granuformer (フロイント産業) の紹介があった。本装置は、造粒部に二軸スクリーが搭載され、乾燥部には気流乾燥機 (スパイラルドライヤー) による連続的な乾燥を可能とする。PAT 検出部には NIR と粒度分布測定を用いて、品質測定は 500 g/回として、少量単位での品質管理が可能となる。原薬投入から乾燥顆粒までの工程を約 1 分で行うことができる。機器概要の説明の後、製剤設計の事例の紹介があった。処方、薬物エテンザミド 30 %、賦形剤として Pearlitol 50C 51 %、PH-101 10 %、LH-21 5 %、HPC 3 % である。粒度分布においては、混練機回転数を変化させても変化せず、加水割合に依存して、造粒が進むことが示唆された。また、加水割合に依存して、粒子は重質化し、流動性が向上するが、顆粒の水分含量は変化しないこと、さらに錠剤硬度も増大することが示唆された。また、PH-101 を KG-1000 に変更しても、物性は同等であることが示され、本装置を用いた際、MCC グレード違いに影響を受けにくいことが示唆された。また、乾燥工程によって、実際の粒子物性は変化することが述べられた。今後は粒子内部構造等、詳細な物性を明らかにしていくとのことで、発表は終了した。

5 一般講演 2

連続生産における製剤設計の事例紹介

～処方設計と顆粒特性について～

フロイント産業株式会社 海老澤 豊 先生



海老澤 豊 先生

6 委員会報告

無菌製剤の連続製造の可能性と今後の展望

～連続バッチ式凍結乾燥への挑戦～

無菌製剤委員会 川崎 英典 先生



川崎 英典 先生

2018年10月に製剤機械技術学会に新しく設立された「無菌製剤委員会」から、今後目指すこと・取り組みについて、川崎先生から説明があった。本委員会は、「注射剤・凍結乾燥製剤の世界レベルでの標準化」「グローバルに注射剤を供給する体制の整備」を目的に、無菌凍結乾燥注射剤のQbD申請に関する具体例(モック)の作成・ベストプラクティスの発信、無菌製造工程のPAT技術の確立と無菌生産法の提案を大きな使命とする。本発表では、プロセスモニタリング装置と連続生産というトピックに際し、棚式凍結乾燥と連続バッチ式凍結乾燥法の詳細な説明があった。棚式凍結乾燥における現状の課題として、スケールアップがこれまで経験則により行われていたこと、凍結工程が制御不能であること、生産機で非破壊に製品温度をモニタリングするシステムが存在しないことなどがある。PATをデザインする上で重要物質特性(製品温度、乾燥抵抗、含水率等)と重要工程パラメータ(棚温度、乾燥庫およびコールドトラップの真空度、昇華速度等)の把握が必要であること、その中でもプロセス設計・品質保証・工程監視の観点から、製品温度が最も重要な物質特性であることが述べられた。そのため

に、無菌エリアにおけるワイヤレス・非破壊での製品温度評価技術の必要性が述べられ、具体的なPAT手法(熱電対、ワイヤレス品温センサー、ピラニー真空計、マススペクトルメーター等)の解説があった。また、連続バッチ式凍結乾燥法においては、従来バッチ式が有する課題(スケールアップ、制御)が解決できる点や少量多品種製剤のニーズへの可能性が述べられ、スプレー型チューブ式凍結乾燥の具体的な解説があった。最後に、もう一度、非破壊製品温度モニタリングおよびスプレー式凍結乾燥技術の可能性を示し、講演を終えた。

7 パネルディスカッション

元アステラス製薬株式会社 服部 宗孝 先生

シミックCMO株式会社 山田 昌樹 先生

司会は、シンポジウム実行委員長の武井先生(フロイント産業株式会社)と山下先生(アステラス製薬株式会社)が務められた。

最初に服部先生、山田先生から連続生産の現状についての導入講義を頂いたあと、以下の3つの項目に



パネルディスカッション

<p>関して、ディスカッションが進められた。</p> <p>① 連続生産の目的は？</p> <p>② 連続生産の課題は？</p> <p>③ 連続生産の実現に向けて</p>	<p>・当局の審査は普段とはあまり変わらないが、プロセス毎の判断が必要なため、数理モデルを活用するなど、その審査ポイントは増えるかもしれない(規制当局)</p>
<p>ディスカッション内でのコメントを以下に抜粋する。</p> <p>① に関しての内容</p> <p>・現在、「連続生産」すること自体が目的となりつつある。そもそも連続生産の目的は、医薬品生産の効率化と高い品質の保証にあり、連続生産はあくまで、その手段とすべきだ(企業)</p> <p>・高い品質保証のレベルに期待しており、革新的な技術を遅滞なく取り入れられるよう、規制当局は準備をしている(規制当局)。</p> <p>・効率が良いのは当たり前。品質保証に注力すべきだ(アカデミア)</p> <p>② に関しての内容</p> <p>・全てのAPIが連続に適しているとは思わない。バッチとも合わせて考えていかないといけない(企業)</p>	<p>・バッチはある程度想定された結果がでるが、連続ではまだまだ情報が少ない(企業)</p> <p>③ に関しての内容</p> <p>・連続にあった装置を作ってほしい。また、アカデミアは基礎理論に欠けている。産業界からのサポートを(アカデミア)</p> <p>・連続生産に際して、違う剤形を開発していかないといけない。新しい剤形をアカデミアから出してほしい(企業)</p> <p>以上、パネルディスカッションでは多くの貴重な意見を頂き、活発な質疑応答がなされた。</p> <p>最後に、シンポジウム実行委員長 武井 成通 先生が閉会の辞を述べ、第19回製剤機械技術シンポジウムは閉会した。</p>

紙面づくりに参加しませんか！(原稿等の募集)

「製剤機械技術学会誌」編集委員会では、紙面のさらなる充実を図ることを目的として会員各位から以下の原稿を募集しています。一般社会動向や本会関連動向、製剤機械技術に関連して日ごろ感じていること、本誌を見た感想、また紙面を飾るイラスト・写真等々、なんでも結構です。どしどしお寄せください。寄せられた原稿は下記の指針に従い編集委員会で採否を検討し、採用原稿は適宜本誌に掲載させていただきます。

【募集内容】

1. **オピニオン(会員の声)**: 従来から募集しているものです。日ごろの皆様の意見をお寄せください。刷り上がり1/2から1頁以内。タイトルを付けて提出してください。
2. **ショートコーナー(新設)**: 本会に関連する話題(本誌記事に関するコメントも含む)、思いなどを簡潔にまとめたもので、刷り上がり1/4から1/2頁以内。専門技術用語の解説、Q&A集なども含む。
3. **Book review**: 本会会員に有益と思われる新書、成書の紹介、読後感等。刷り上がり1/4から1頁程度。
4. **会告**: 本会主催以外の関連学会やセミナーなどの案内。刷り上がり1頁以内。
5. **イラスト・写真**: 本会会員オリジナルのイラスト、絵、写真など。印刷は白黒になります。たとえば歴史的な製剤機械や建築物、人物の写真にタイトルまたは逸話を添えて。必ずしも製剤機械技術に関連しない趣味の写真でも可。

【投稿規定】

1. **投稿資格者**: 本会会員であること。
2. **文字数またはスペース**: 刷り上がり1/4頁とは400字程度、1/2頁とは800字程度に相当する。
3. **採用の可否**: 原稿は随時受付、採用掲載の可否及び掲載箇所・時期は編集委員会が決定する。投稿者の氏名は希望によりイニシャルも可。編集委員会により一部修正またはタイトルを付加することがある。採用された場合には、投稿者にその旨を連絡する。
4. **原稿料及び著作権**: 採用された場合、薄謝を進呈する(会告を除く)。また著作権は製剤技術学会に属する。
5. **投稿先**: 製剤機械技術学会誌 編集委員会: e-mail: info@seikiken.or.jp