

一般社団法人
製剤機械技術学会

2017 年度 特別講演会

講演要旨集



2017 年 6 月 16 日(金)

日本橋ライフサイエンスハブ 8F (東京都中央区)

一般社団法人製剤機械技術学会 2017年度 特別講演会プログラム

日時： 2017年6月16日(金) 14:45～16:45

場所： 日本橋ライフサイエンスハブ 8F (東京都中央区)

14:45 ～ 14:50 開会の辞 製剤機械技術学会 会長 草井 章

14:50 ～ 15:45 特別講演 1 座長 草井 章 (あすか製薬株式会社)

演 題： ワクチンの果たしてきた役割および今後のブレークスルー、
ならびに注射医薬品、経口固形医薬品の剤形や製造システムのパラダイムシフトについて

一般社団法人 日本ワクチン産業協会 理事長
第一三共株式会社 参事

菊池 正彦

講演要旨

パートⅠ：ワクチンは治療薬と違い、人類が本来有している防御機能を賦活化することにより、永遠のテーマである感染症との闘いに終止符を打てる唯一の医療行為である。その果たしてきた役割と今後予想される展開について紹介する。
パートⅡ：CTスキャン注入システムの構築による医療現場の利便性向上、診断技術向上への貢献について紹介する。
パートⅢ：近年固形製剤製造技術として話題となっている連続生産について、今後の展開と課題中心に個人的考えを紹介する。



15:50 ～ 16:45 特別講演 2 座長 寺田勝英 (高崎健康福祉大学)

演 題：『クラリスロマイシンの原薬物性を利用・制御した製剤設計』

静岡県立大学薬学部教授

板井 茂

講演要旨

クラリスロマイシンは本邦で開発された14員環マクロライド系抗生物質で、広範な抗菌スペクトルを有するため、医療現場において広く使用されている。
その原薬物性の特徴は①低pH条件下で不安定であること、②塩酸溶液中でゲルを形成すること、③水溶液中で瞬時に準安定形から安定形に結晶転移を起こすこと、④苦味を有することである。
本講演においては、この特異的な原薬物性を利用・制御した製剤設計について紹介する。





**ワクチンの果たしてきた役割および今後のブレイクスルー、
注射医薬品、経口固形医薬品の剤形や製造システムの
パラダイムシフトについて**

第一三共株式会社
ワクチン産業協会
菊池正彦

本日の内容



＜パートⅠ＞:ワクチン

- ◆ ワクチンの果たしてきた役割
- ◆ ワクチンの特性
- ◆ 特殊な製造方法
- ◆ 今後のイノベーション

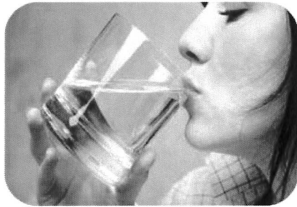
＜パートⅡ＞:CTスキャン注入システムの構築

- ◆ 製剤開発秘話
- ◆ 医療現場の利便性や診断技術の向上への貢献

＜パートⅢ＞:固形製剤製造技術の新展開

- ◆ 固形製剤の連続生産システムの今後の展開と課題

Which 3 Interventions Have Saved the Most Human Lives?



**Clean
Water**



**Adequate
Nutrition**



Vaccines

(Slide modified from WVC2013 Washington DC George R Siber, Johns Hopkins Univ.)

Presentation Name | CONFIDENTIAL

3

ワクチン(予防接種)の重要性



感染症にかからないようにする(予防)

個々人の健康を守る

次世代の健康を守る

社会を守る

感染症そのものを制圧・根絶

Presentation Name | CONFIDENTIAL

4

18世紀末、ワクチンの発見



エドワード・ジェンナー
Edward Jenner(1749-1823)

イギリスの医師。
牛痘にかかった人間は、その後天然痘にかからないという
農民の言い伝えがあった。(民間伝承の重視と観察力)

1796年5月14日、ジェームズ・フィップスという8歳の少年に牛痘を接種した。少年は若干の発熱と不快感を訴えたがその程度にとどまり、深刻な症状はなかった。6週間後にジェンナーは少年に天然痘を接種したが少年は天然痘にはかからず、牛痘による天然痘予防法が成功した。

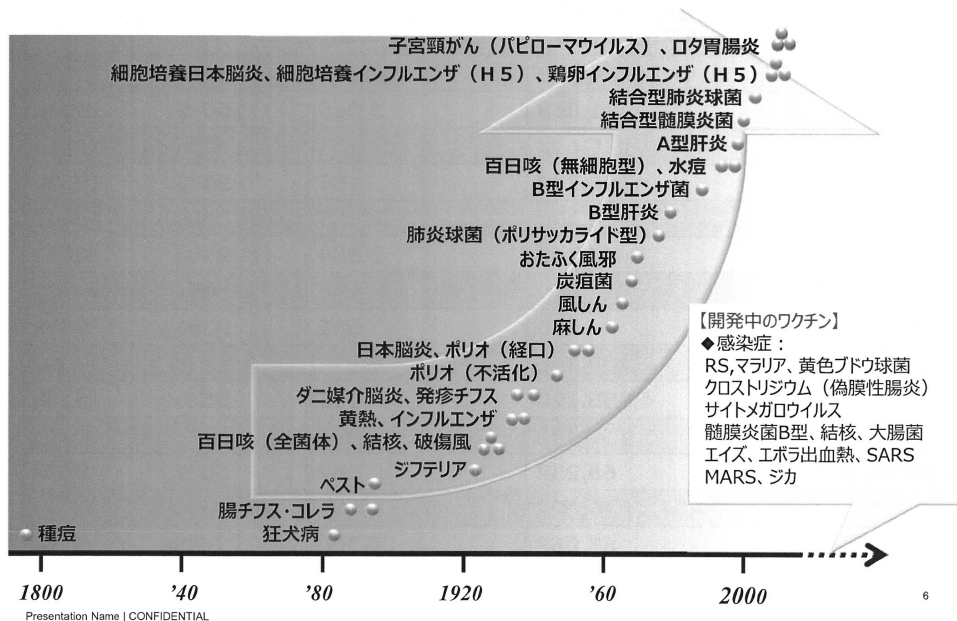


▲ジェンナー(大理石像)
1878年モンテベルデ作
パナマ、ピアンコ博物館
(ジェノバ)



▲ジェームズ・フィップスに種痘するジェンナー
(カンバス油彩)1912年 E.Board画ウエルカム財団(ロンドン)

ワクチン開発の歴史と今後(感染症関係)



ワクチンの果たしている役割



20 以上の疾患

→ ワクチンが開発された対象疾患

33,000 の死

→ 米国で予防接種により救済された人(年間)

2,500,000 の死

→ 世界で予防接種により救済された子供(年間)

10,500,000 の患者

→ 米国で予防接種により救済された人(年間)

'Economic evaluation of routine childhood immunization with DTaP, Hib, IPV, MMR and HepB vaccines in the US',
Pediatric Academic Societies Conference, Seattle, May 2003
WHO, UNICEF, and State of the World's Vaccines and Immunization, 3rd edition, Nov 2009より引用

Presentation Name | CONFIDENTIAL

7

ワクチンの果たしてきた役割

・世界で麻疹を78%減少(2000年比)、天然痘を1980年までに根絶、アメリカにおけるポリオを1994年までに撲滅

	予防接種開始前の平均 (最高*) 年間患者数(米国)	予防接種開始前の 年間最高死亡数(米国)	患者数減少率	死亡数減少率
天然痘	*206,939		100%	100%
ジフテリア	21,053	3,065	100%	100%
麻疹	530,217	552	99%	100%
おたふく	162,344	50	96%	100%
ポリオ	16,316	5,865	100%	100%
風しん	47,745	2,184	99%	100%
先天性風疹症候群	*20,000		100%	
破傷風	580	511	93%	99%
百日咳	200,752	7,518	92%	99%
水痘	4,085,120	138	85%	82%
A型肝炎	117,333	298	87%	87%
急性B型肝炎	66,232	267	80%	80%
Hib感染症	*25,000		99%	
侵袭性肺炎球菌 感染症	63,067	7,300	34%	25%

USA Today 'Missed vaccines weaken 'herd immunity' in children' by Liz Szabo, 'VACCINES' 5th edition by PLOTKIN, ORENSTEIN, OFFIT
より改変して使用

ワクチンの果たしてきた役割

Dwindling diseases
Vaccines have been key to reducing infectious diseases. Bubbles represent reported U.S. cases, but not all diseases were notifiable in all years. For example, mumps was not reportable until 1965. The year after a vaccine was licensed, *Outbreak data were not consistently available between 1980 and 2000.

Legend:
● Vaccine licensed
○ Other historical events

Number of reported cases:
70,000-1
100,000
10,000
1,000

Diseases and Key Milestones:

- Mumps:** Mumps vaccine is licensed (1967).
- Hepatitis A:** Hepatitis A vaccine is licensed (1995); CDC recommends it for children in high-risk communities (2000); CDC recommends it as the recommended vaccine for all children (2010).
- Rubella:** The first rubella vaccine is licensed and recommended for all children (1969).
- Chickpox:** Chickpox vaccine is licensed and added to the routine childhood vaccine schedule (2005).
- Measles:** The first measles vaccine is licensed (1963).
- Hepatitis B:** Hepatitis B vaccine is licensed (1981); initially used for high-risk groups because of chronic infection; CDC vaccine routinely becomes recommended for all infants (1991).
- Polio:** Polio vaccine is licensed (1955); CDC vaccine routinely becomes recommended for all infants (1991).
- Diphtheria:** Diphtheria is part of the first combination childhood vaccine licensed (1946); Albert Sabin's polio vaccine is licensed (1955); CDC vaccine routinely becomes recommended for all infants (1991).

Timeline of Key Events:

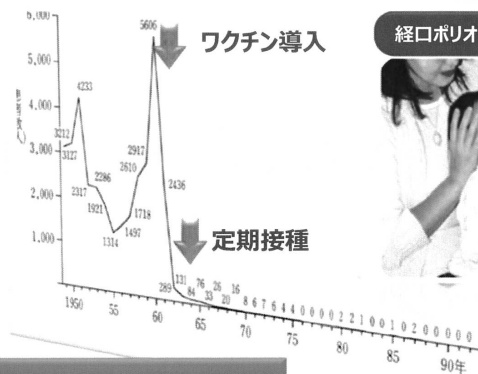
- 1947:** Tetanus (used exclusively as part of D) childhood vaccine.
- 1949:** Last U.S. case of smallpox.
- 1955:** Outbreaks of 100 are polio cases in Michigan vaccine with polio vaccine.
- 1963-1965:** New law allows the U.S. to channel funds to states and localities for vaccination.
- 1963-1965:** Absence of daily epidemic cases to birth of 7,000 deaths in 7,000 deaths.
- 1963-1965:** The first combined "MMQ" - measles, mumps, and rubella - vaccine is licensed.
- 1965:** Measles and rubella type B vaccine is licensed; four diseases are added to childhood vaccine.
- 1965:** The U.S. Secretary of Health programs is launched, allowing the vaccine to be purchased.
- 1979-2001:** Tetanus, a meningitis-causing preservative, is removed from U.S. childhood vaccines.
- 2005:** HPV vaccine is licensed and added to the childhood vaccine schedule by the Surgeon General, 2011.
- December 2014-February 2015:** An outbreak of measles begins at Disneyland; focus shifts to vaccine resistance.

(Science 356:364 2017)

Otsuka Sanyo

分類		ワクチン
生ワクチン	細菌	BCG
	ウイルス	麻疹(M)、風疹(R)、おたふくかぜ、水痘、ロタ(1価・5価)、黄熱、ポリオ(OPV)
不活化ワクチン	細菌	肺炎球菌(23価多糖体・7価結合型)、百日せき(P)、インフルエンザ菌b型(Hib)
	ウイルス	日本脳炎、インフルエンザ、狂犬病、B型肝炎、A型肝炎、ヒトパピローマ(HPV2価・4価)、ポリオ(IPV)
	レプトスピラ	ワイル病秋やみ
トキソイド	毒素	ジフテリア(D)、破傷風(T)
混合ワクチン		DPT-IPV、DPT、DT、MR

日本のポリオ対策の成功（1960年代）



経口ポリオワクチン接種

ポリオ感染後下肢麻痺



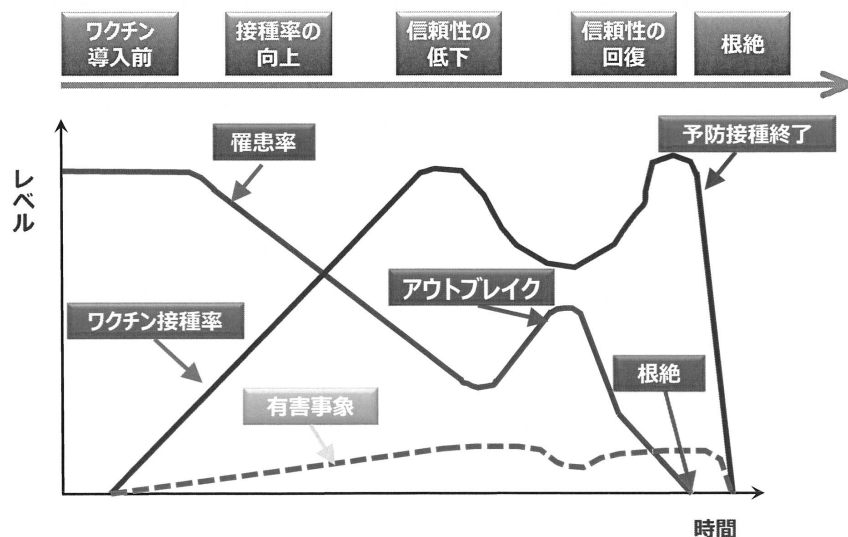
1961年のポリオ流行初期に、当時の古井厚生大臣の英断で、ソ連とカナダよりポリオワクチンを緊急輸入し、感染拡大を防いだ

1970年時点でポリオを制御できていたのは、日本を含め数カ国のみであった

資料：第7回厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会、神谷先生スライドより 一部改変

11

予防接種プログラムの自然史の構図



資料：'VACCINES' 5th edition by PLOTKIN, ORENSTEIN, OFFITより改変して使用

12

日本のワクチン産業の変遷

1. 終戦後

- 第2次大戦後の伝染病大流行に直面し、その予防対策が急務となった。
GHQは厚生省を通じてワクチン製造社（所）の設備・技術面で指導。
- 1948(S.23) 予防接種法制定
- 1957(S.32) アジアかぜを契機とし、インフルエンザワクチンの量産体制確立



2. 1960～1970年代

政府の指導により開発されてきた代表的なワクチンには、以下のものがある。
厚生科学研究費による基礎研究を実施したあと、行政委託研究費による実用化研究へと進むのが一般的であった。

- 1961 弱毒生ポリオ研究協議会
- 1962 麻疹ワクチン研究協議会（国産生ワクチンの開発）
- 1965 日本脳炎ワクチン研究協議会
- 1973 改良百日せきワクチン研究協議会
- 1975 B型肝炎ワクチン研究協議会
- 1975 MMRワクチン研究協議会



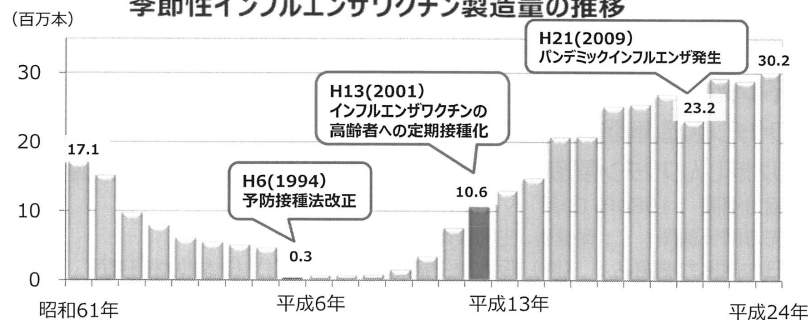
13

日本のワクチン産業の変遷

3. 1980年代以降

- 1984年(S59)以降 輸入ワクチンが上市
- 1990年代中盤 ワクチン市場が縮小
- 2007年(H19) 「ワクチン産業ビジョン」策定
- 2010年(H22)以降 予防接種制度の見直し一次、二次提言
- 2014年(H26) 予防接種に関する基本的な計画

季節性インフルエンザワクチン製造量の推移



14

ワクチン産業ビジョン(2007年)の骨子

ワクチン産業ビジョンのポイント

1. ワクチンメーカーは、研究開発・製造に特化したスペシャリティーファーマを目指す
2. そのためには、国内メガファーマとの戦略的連携が必要である
～ 開発・市販後の補完 ～
3. さらに、シーズ獲得のため、外資との戦略的協力・国内研究機関との共同研究を進める
4. 国内市場の拡大、外資メーカーからの技術移転、外国市場への展開により収益構造を改善する
5. 収益を研究開発に充当することで、継続的な新製品の上市につなげる
6. (産業育成には) 国の政策的な関与が不可欠

出典：2007年厚生労働省ワクチン産業ビジョン資料より、ポイントを抜粋しステップワイズに記載

15

ワクチンに関するこれまでのJICA国際協力の事例

ベトナム

- 「麻疹ワクチン製造施設建設計画」 無償資金協力（2003年-2005年）
- 「麻疹ワクチン製造基盤技術移転プロジェクト」
 - － 協力期間：2006年3月から2010年3月
 - － 相手国機関名：保健省ワクチン・生物製剤研究基盤センター
 - － 日本側協力機関名：北里第一三共ワクチン株式会社
- 「麻疹風疹混合ワクチン製造技術移転プロジェクト」
 - － 協力期間：2013年 05月 19日 ～ 2018年 03月 31日

インドネシア

- 「生ワクチン製造基盤技術プロジェクト」
「ポリオ麻しんワクチン製造施設建設計画、製造材料整備計画」無償資金協力
 - － 協力期間：1989年 09月 ～ 1996年 08月
 - － 先方関係機関：保健省、生物製剤公社(Bio Pharma)
 - － 日本側協力機関名：(財) 阪大微生物病研究会 (財) 日本ポリオ研究所

16

産学官連携の事例

- **アジュバント開発研究 産学官コンソーシアム**

認可済み、臨床試験中、開発中のアジュバントによるヒト細胞、マウス個体の生物反応を総合的に解析したデータベースを構築
⇒ 厚生労働省、医薬基盤研究所（NIBIO）、第一三共・田辺三菱等

- **新規汎用型ワクチンアジュバント研究**

⇒ 科学技術振興機構（JST）、NIBIO、第一三共

- **経鼻ワクチン**

⇒ AMED、国立感染症研究所、阪大微生物病研究会

- **ジカウイルス感染症に対する試作ワクチンの研究**

⇒ 日本医療研究開発機構（AMED）、阪大微生物病研究会、千葉県衛生研究所

17

内閣官房主導の官民連携会議

開発途上国の感染症対策に係る官民連携会議（構成員）

- 高度な医療技術を有する日本の医療業界等と我が国政府が官民一体となって、様々な国際的な団体とともに、国際的な感染症対策により一層貢献し、併せて我が国の医療業界等の新たな市場開拓に資する。
1. 我が国の製薬企業等が開発する医薬品等の開発途上国への提供可能性・提供方法の検討・実施
 2. 開発途上国に対する医薬品等の導入促進策等の検討・実施
 3. 開発途上国に迅速に提供するための制度の整備

構成員 (案)	座長	尾身茂（独立行政法人地域医療機能推進機構理事長）
	幹事 (官・民各1名)	内閣官房内閣審議官（国際感染症対策調整室長） 日本製薬工業協会国際委員会幹事
	関係省庁	内閣官房内閣参事官（国際感染症対策調整室） 内閣官房健康・医療戦略室参事官 外務省国際協力局国際保健政策室長 文部科学省研究振興局研究振興戦略官 厚生労働省大臣官房国際課国際協力室長 厚生労働省医政局総務課医療国際展開推進室長 厚生労働省医政局経済課長 厚生労働省健康局結核感染症課長 厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長 経済産業省商務情報政策局生物化学産業課長 経済産業省商務情報政策局ヘルスケア産業課国際展開推進室長
	関係機関	国立感染症研究所企画調整主幹 国立研究開発法人日本医療研究開発機構研究総括役 独立行政法人国際協力機構人間開発部部長 独立行政法人医薬品医療機器総合機構審査マネジメント部長 独立行政法人日本貿易振興機構ビジネス展開支援部総括審議役（途上国ビジネス開発担当） 独立行政法人日本貿易振興機構サービス産業部長
	民間団体	日本製薬団体連合会国際委員会委員長 日本製薬工業協会研究開発委員会専門委員長 一般社団法人日本医療機器連合会副会長 一般社団法人日本ワクチン産業協会理事長 公益財団法人結核予防会代表理事 公益社団法人グローバルヘルス技術振興基金専務理事

出展：第1回 開発途上国の感染症対策に係る官民連携会議 ※ Govt. グローバルファンド等の国際機関については、必要に応じて、ヒアリング実施予定

18

ワクチン産業の特徴 1

1 国家的な危機管理と密接に関連

▶ 公的政策の影響を受けやすい

⇒ 定期接種化されないと市場が安定化せず、高いワクチン接種率が維持されない

2 企業にも啓発活動が求められる

▶ とくに非定期接種ワクチンの場合、感染リスクについての啓発活動が求められる

3 ワクチン特有の製造・供給の課題がある

▶ 製造のリードタイムが長く、かつ、有効期間が短いため、計画的な生産量の調整が必要である

⇒ 突発的な需要増等に対し、即座に対応することは難しい

生ワクチンのリードタイム(原液製造から出荷まで)は約17～23ヶ月
生ワクチンやインフルエンザワクチンの多くは有効期限が1～2年

19

ワクチン産業の特徴 2

3 ワクチン特有の製造・供給の課題がある

▶ 原材料となる「生物」の影響を受けやすい

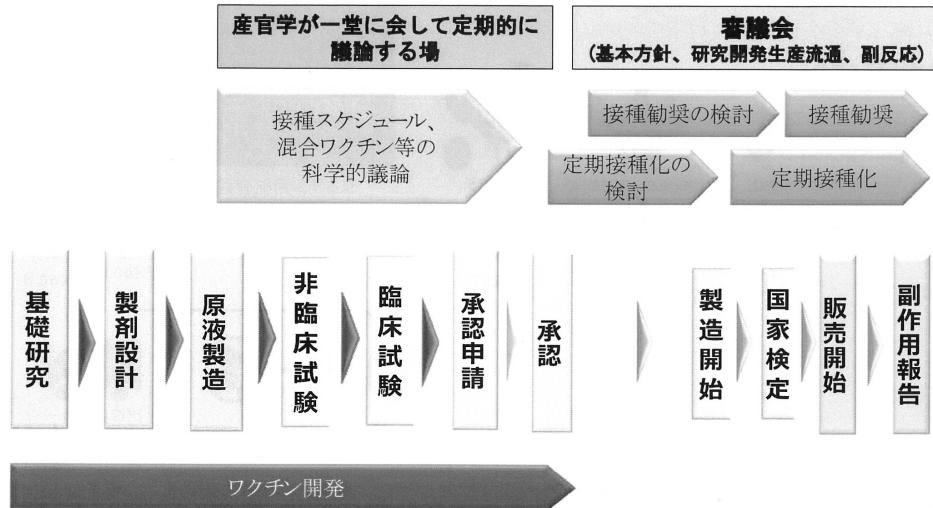
⇒ ウイルス培養用の材料が入手できなかったり、原材料のリスクに伴う変更等により、計画された生産量が得られないことがある

▶ 一度、製造を中断して設備を休止すると、製造を再開するのに時間がかかる

▶ 製造上のリスクが高く、技術的にも比較的特異であるため新規参入が難しい

20

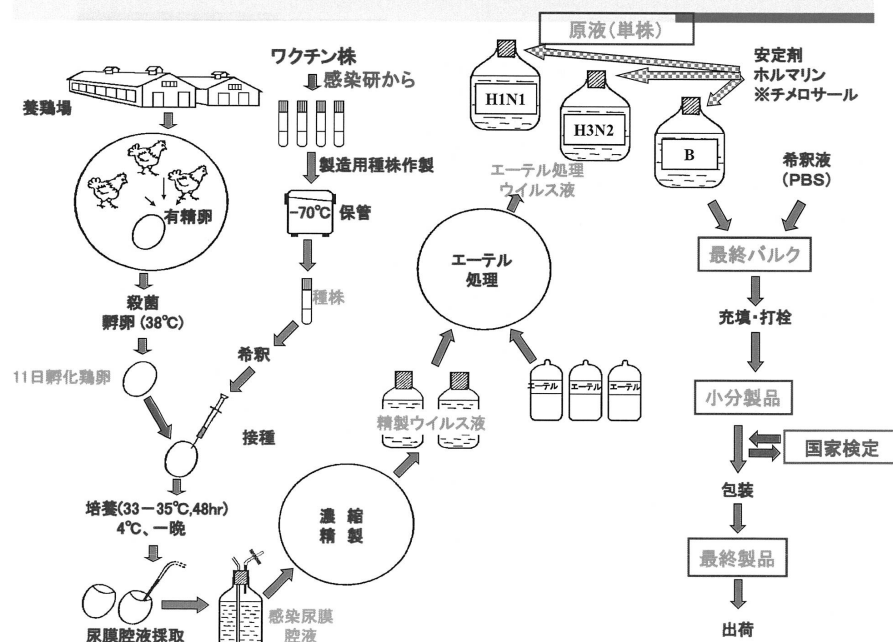
ワクチン開発と予防接種事業の関係



注) : 開発早期から産官学連携が必要な部分

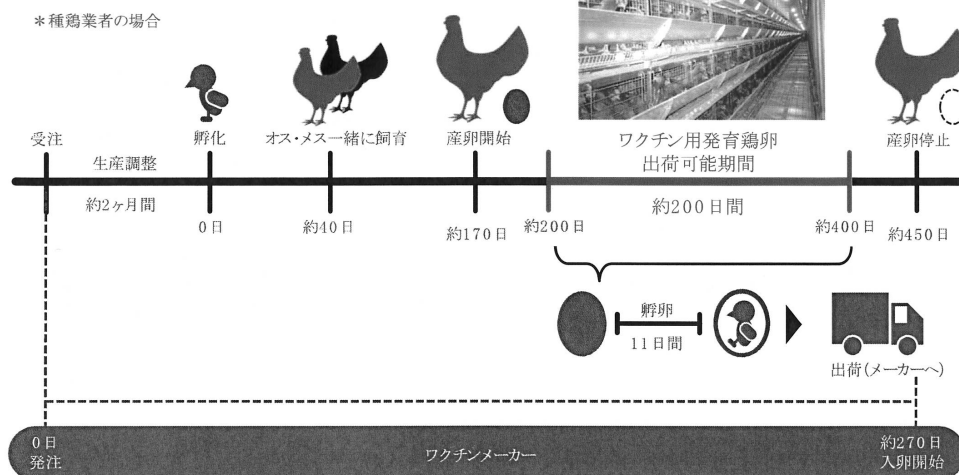
21

インフルエンザ HA ワクチン製造フロー図



22

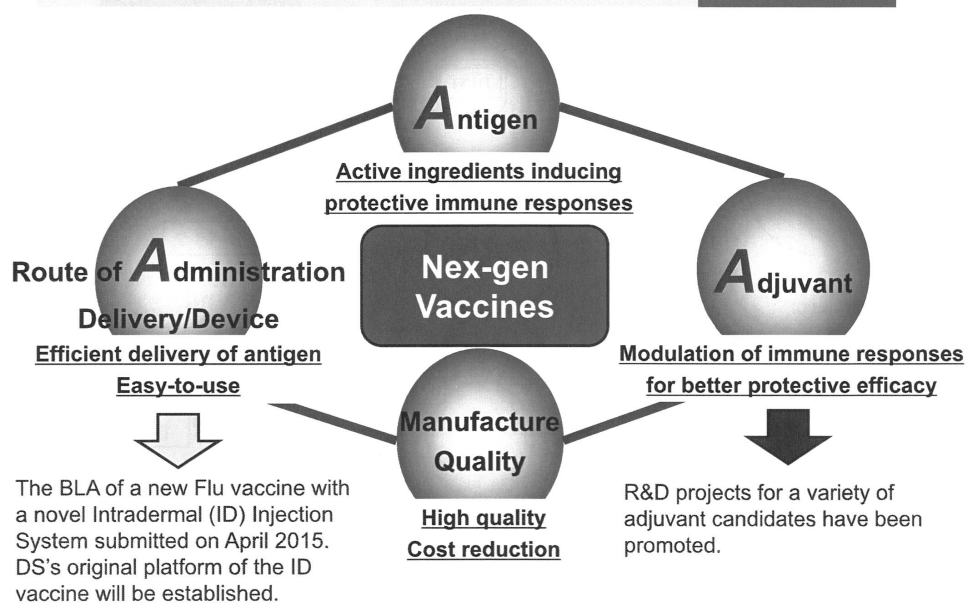
発育鶏卵の供給



23

DS's technologies for innovative vaccines

Design novel vaccine formula with a combination of 4 success factors



24

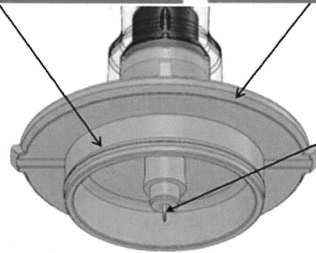
皮内投与デバイス(テルモ社の例)



誰でも簡単・確実な皮内注射を実現したデバイス

軸の傾きを制限
皮膚をピンと張り、
皮膚に対して垂直に穿刺

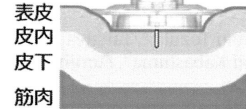
押しつけ加減をガイド
この部材を皮膚まで押しつくと適切
な押しつけ圧になる



- ・皮内注射を想定した高い耐圧性
: 1.5MPa以上
- ・デッドボリューム削減
: 8 μ L以下 (ホール : 20 μ L以下)

刃先が皮内にとどまる
乳児から高齢者までの皮膚厚データに基づいて
針の長さを設定

- 針長1.15mm
- 針幅33G



テルモ社提供資料

25

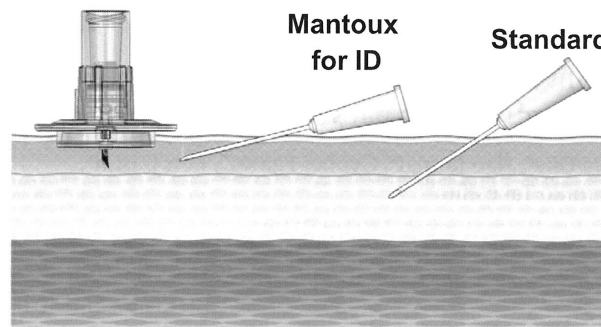
Schematic image of ID Injection System, the Mantoux technique, and SC injection using conventional needle



ID Injection System

Mantoux
for ID

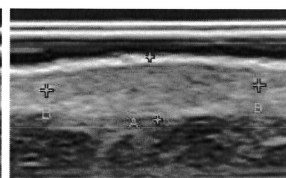
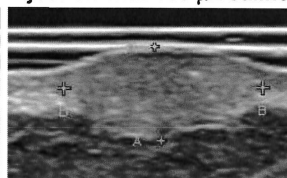
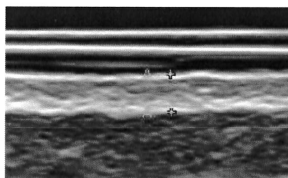
Standard SC



Before injection

Immediately after the IDS
injection with 100 μ L saline

30 min after injection



Presentation Name | CONFIDENTIAL

26

Superior immunogenicity of the ID vaccine has been demonstrated in clinical trials and MoA of the ID vaccine has been clarified

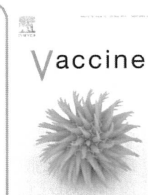


Superior immunogenicity profile of the new intradermal influenza vaccine compared to the standard subcutaneous vaccine in subjects 65 years and older: A randomized controlled phase III study

Ryo Arakane^a, Ryosuke Annaka^a, Akiko Takahama^a, Katsuyasu Ishida^a, Michiharu Yoshiike^a, Tetsuo Nakayama^b, Fumihiko Takeshita^{a,*}

^a Daiichi Sankyo Co. Ltd., Japan

^b Kitasato Institute for Life Sciences, Laboratory of Viral Infection, Japan

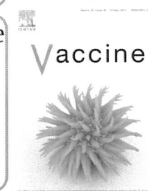


Immunogenicity and safety of the new intradermal influenza vaccine in adults and elderly: A randomized phase 1/2 clinical trial

Ryo Arakane^a, Hitomi Nakatani^a, Emi Fujisaki^a, Akiko Takahama^a, Katsuyasu Ishida^a, Michiharu Yoshiike^a, Tetsuo Nakayama^b, Fumihiko Takeshita^{a,*}

^a Daiichi Sankyo Co. Ltd., Japan

^b Kitasato Institute for Life Sciences, Laboratory of Viral Infection, Japan



Efficient antigen delivery to the draining lymph nodes is a key component in the immunogenic pathway of the intradermal vaccine

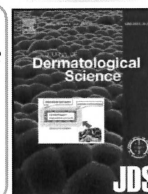
Miyuki Tozuka^a, Tatsuya Oka^a, Nao Jounai^a, Gyohei Egawa^b, Ken J. Ishii^c, Kenji Kabashima^b, Fumihiko Takeshita^{d,*}

^a Kitasato Daiichi Sankyo Vaccine Co., Ltd., 1-16-13 Kitakasai, Edogawa-ku, Tokyo 134-8630, Japan

^b Department of Dermatology, Kyoto University Graduate School of Medicine, 54 Syogoin-Kawaramachi, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan

^c Laboratory of Adjuvant Innovation, National Institutes of Biomedical Innovation, 7-6-8 Saito-Asagi, Ibaraki City, Osaka 567-0085, Japan

^d Daiichi Sankyo Co., Ltd., 3-5-1 Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japan



Presentation Name | CONFIDENTIAL

27



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Dermatological Science

journal homepage: www.jdsjournal.com



Efficient antigen delivery to the draining lymph nodes is a key component in the immunogenic pathway of the intradermal vaccine

Miyuki Tozuka^a, Tatsuya Oka^a, Nao Jounai^a, Gyohei Egawa^b, Ken J. Ishii^c, Kenji Kabashima^b, Fumihiko Takeshita^{d,*}

^a Kitasato Daiichi Sankyo Vaccine Co., Ltd., 1-16-13 Kitakasai, Edogawa-ku, Tokyo 134-8630, Japan

^b Department of Dermatology, Kyoto University Graduate School of Medicine, 54 Syogoin-Kawaramachi, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan

^c Laboratory of Adjuvant Innovation, National Institutes of Biomedical Innovation, 7-6-8 Saito-Asagi, Ibaraki City, Osaka 567-0085, Japan

^d Daiichi Sankyo Co., Ltd., 3-5-1 Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japan

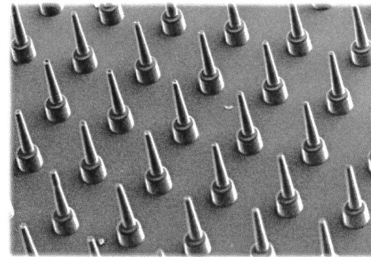
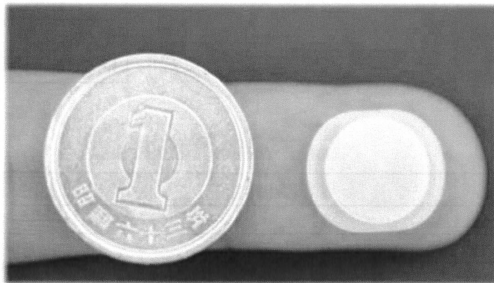
(J Dermatol Sci 82:38 2016)

- ✓ 皮内投与により、抗原を効率よくリンパ管およびリンパ節にデリバリーできる
- ✓ 真皮にはリンパ管が豊富に存在する
- ✓ 抗原が流入した所属リンパ節は抗体応答に重要である
- ✓ 皮内投与型ワクチンの抗体応答は、ワクチン抗原量および投与液量に依存しており、投与部位の免疫細胞の関与は限定的である

第一三共株式会社

28

マイクロニードル(ニプロ社の例)



ニプロ社提供: コスメディ 製薬網とライセンス契約

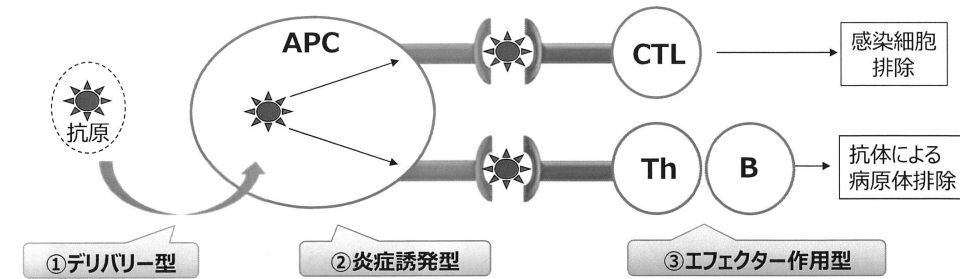
29

マイクロニードルデバイスの開発状況



	CosMED / NIPRO		3M	Zosano Pharma	FUJI FILM	HISA MITSUHI	MEDRX	BioSeren Tach	CORIUM
Type of MN	Coating	Dissolving	Coating Hollow	Coating	Dissolving	Coating	Coating	Dissolving	Dissolving
Material for MN	Biodegradable (PGA)	Dissolvable (HA, Dextran)	Biocompatible (Engineering plastic)	Metal (titanium)	Dissolvable (Polysaccharide)	Biodegradable (PLA)	Biodegradable (PLGA/PGA)	Dissolvable (HA, chondroitin sulfate)	Dissolvable (Dextran, Sorbitol) Biodegradable (PLGA)
Application Time	< 30 minutes	3~6 hours	15 minutes	30 minutes	N/A	N/A	N/A	N/A	5~15 minutes
Loading	600 µg	1,000 µg	300 µg 100µg/residue in MN	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Length of MN	200~800 µm	200~800 µm	250~700 µm	190 µm	N/A	N/A	N/A	N/A	200 µm or more
Mfg. scale	Pilot	Commercial	Pilot	Pilot	Lab	Lab	Lab	Lab (Too small)	Pilot
Accuracy	LT 10 %	LT 10 %	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Shape of MN	Cone (Two stage)	Cone (composite volcano)	Quadrangular / trigonal pyramid	Tabular arrow	N/A	N/A	N/A	Cone	N/A
Cost of goods	Low	Low	Low (Coating) High (Hollow)	High	N/A	N/A	N/A	N/A	High
Mfg. products	Oral, Injectable and External		External	External	-	External	-	-	External
Remarks	-		-	(Asahi - Kasei): Fail	-	-	-	-	Mfg process is complication

作用機序によるアジュバントの分類

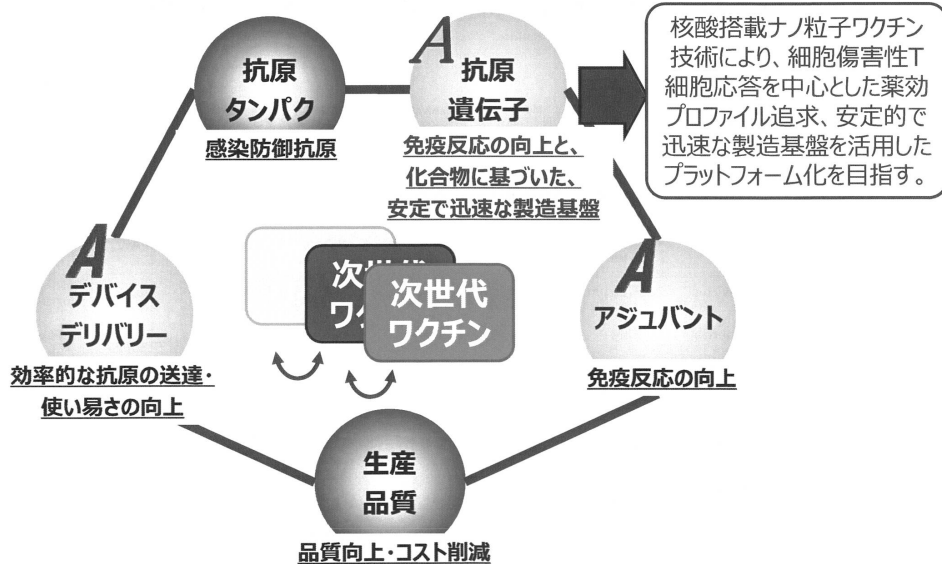


作用機序に基づいた分類		上市製品	研究開発品
①デリバリー	凝集型	Alum (Mineral salt)	Liquidia
	ミセル型	MF59, AS03	ISCOM, Montanide ISA51
	粒子型	Virosome	AS01 (Liposome)、Microsphere、Pullulan、PLG、Inulin、Liposome/mRNA
	分子標的型		Antibody fusion、SF10
②炎症誘発	非特異的型	Alum、MF59、AS03	ISCOM、Montanide ISA51、Saponin、HP-beta-CyD
	TLR活性化型	AS04 (Alum+MPLA)	Resiquimod、Poly(I:C)、Flagellin、CpG、Lipid A
	CLR活性化型		TDM
③エフェクター	B細胞活性化型		CD22 antagonist
	T細胞活性化型		IL-12
	Treg細胞抑制型		Cyclophosphamide

DSイノベーションワクチンの研究開発技術

5つの競争因子を組合せてワクチンをデザイン

(Prime-Boost Heterogenous Vaccination Regimenを含む)

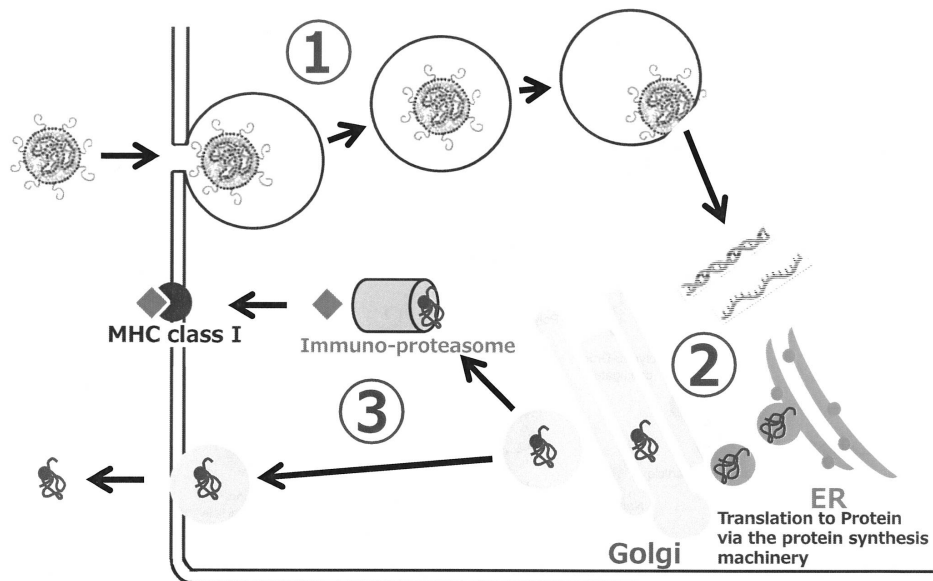


第一三共株式会社

32

MOA of genetic vaccines

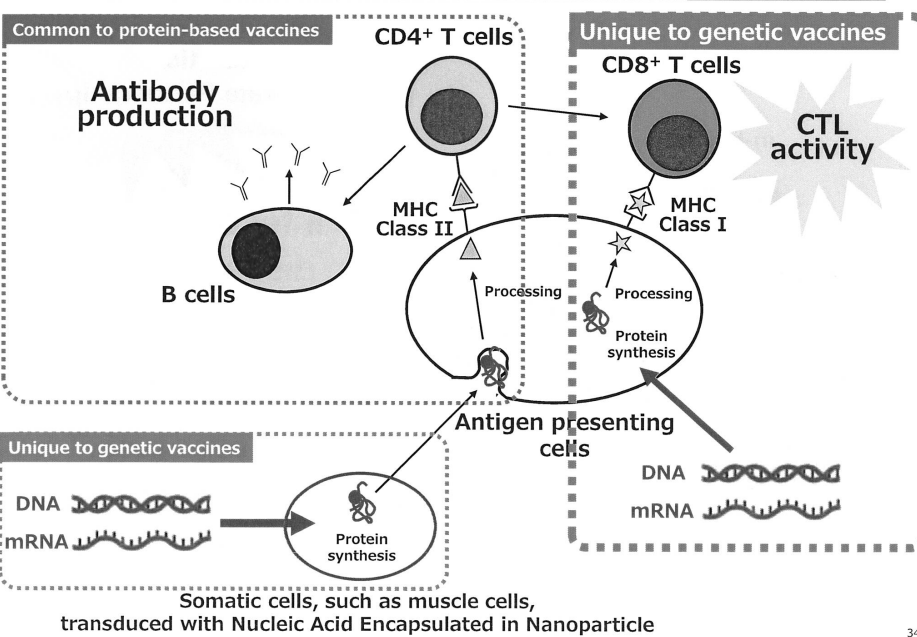
Nucleic acid delivery, synthesis and release of protein, and antigen presentation



33

MOA of genetic (DNA or mRNA) vaccines

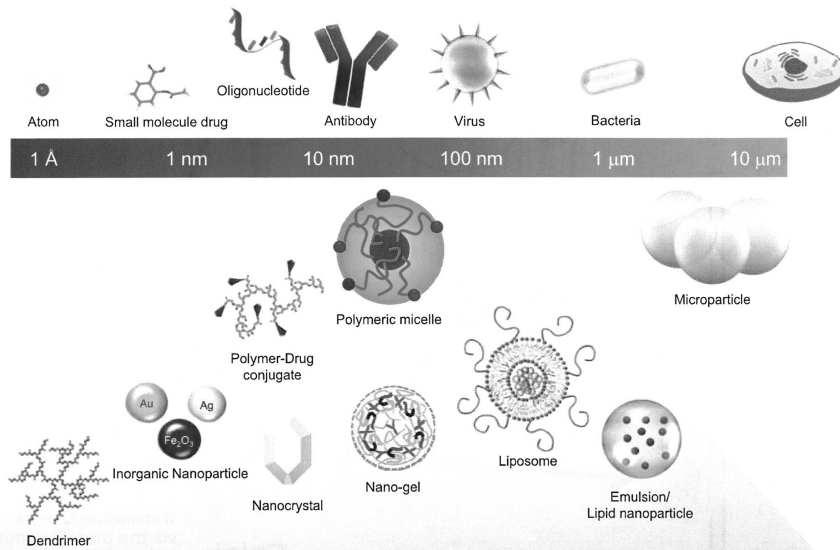
'Direct Priming' and following cytotoxic T lymphocyte (CTL) induction



34

Nucleic Acid-Encapsulating Nanomedicine:

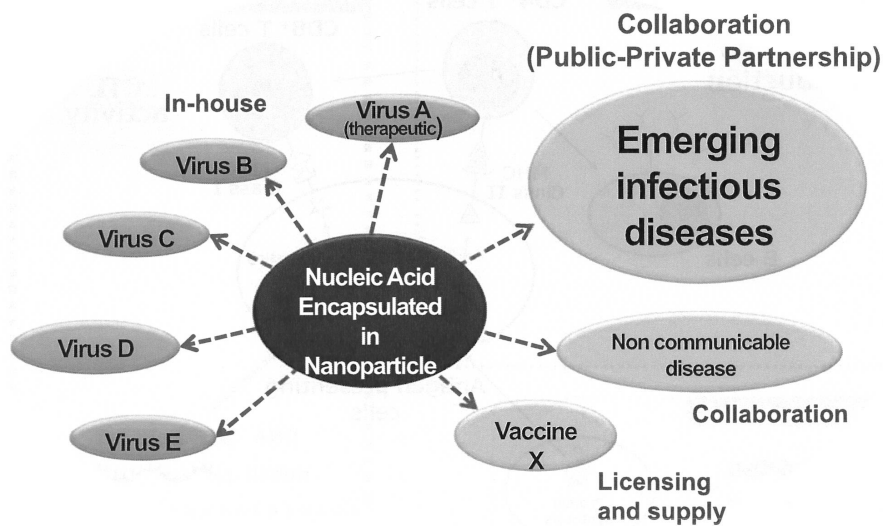
As an emerging modality that includes concept of drug delivery in the construct



A variety of nanoparticles is getting applicable in pharmaceutical development. Choice of the type of nanoparticle and optimization of composition/size are the key success factors.

35

Nucleic Acid Encapsulated in Nanoparticle for vaccine innovation

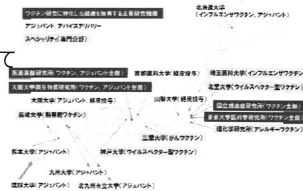


36

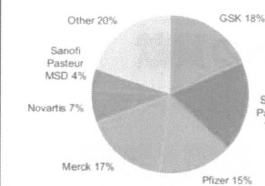
ワクチン産業は日本の成長戦略へ貢献できるか？

イノベティブワクチンの創生

国内の優れた研究開発によって
シーズ、技術を豊富に創出し、
産官学連携による
イノベティブワクチンの創生



大手5社で世界のワクチンの約8割の市場を占める



→ 企業規模が必須

ソース：PhRMA VACCINE FACT BOOK 2013

ワクチン・血液製剤産業TF

ワクチン・血液製剤供給体制
のあり方

- ⇒ 製造販売事業者における
ガバナンスやコンプライア
ンスのあり方について
- ⇒ 安定供給の確保
- ⇒ 研究開発の推進
- ⇒ 海外展開の推進

・日本の成長戦略
への貢献
・国際貢献

37

日本の成長戦略への貢献

—世界の公衆衛生への貢献—

- ◆ 新規ワクチン研究
- ◆ アジュバント研究
- ◆ 投与デバイス研究

- ✓ 日本の英知の結集
- ✓ オープンイノベーション
- ✓ 製造規模の確保
- ✓ 投資力の確保

➤ 企業サイドに求められること

- ✓ 安定供給の使命
- ✓ 先行投資へのリスクテイク
- ✓ 健全な財務体質
- ✓ 規模

➤ 国や行政に期待すること

- ✓ グローバルメガに対応できる
国家戦略
- ✓ 産業育成への官民対話
- ✓ オープンイノベーションの積極
的展開への支援

38

本日の内容



＜パートⅠ＞:ワクチン

- ◆ ワクチンの果たしてきた役割
- ◆ ワクチンの特性
- ◆ 特殊な製造方法
- ◆ 今後のイノベーション

＜パートⅡ＞:CTスキャン注入システムの構築

- ◆ 製剤開発秘話
- ◆ 医療現場の利便性や診断技術の向上への貢献

＜パートⅢ＞:固形製剤製造技術の新展開

- ◆ 固形製剤の連続生産システムの今後の展開と課題

Presentation Name | CONFIDENTIAL

39

X線CT装置と自動注入器



CT撮影室



CTコントロール室



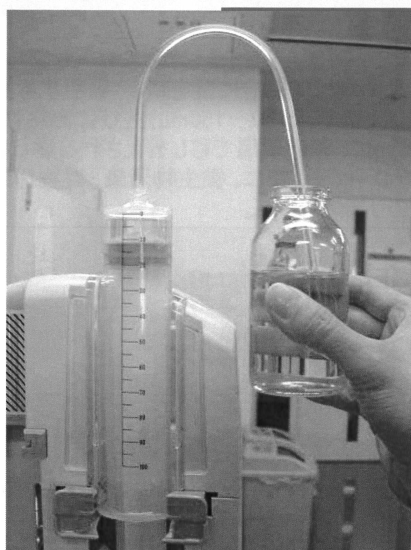
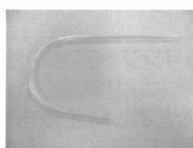
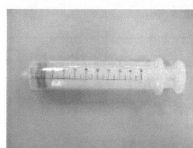
CT撮影室とは、別の部屋で操作を実施（被爆を回避）



自動注入器
(根本杏林堂製Dual Shot GX)

40

チューブを用いた移し替え



1. ディスポシリンジを開封し、自動注入機にセット
2. チューブを開封しシリンジにセット
3. バイアル製剤のアルミキャップ、及び、ゴム栓を取り外す
4. チューブをバイアルの薬液に入れ、自動注入機で吸引し移し替え

41

フランジ側からの移し替え(これがメイン)



1. ディスポシリンジを開封し、三方活栓を装着
2. ディスポシリンジのフランジャーロードを外す
3. バイアル製剤のアルミキャップ、及び、ゴム栓を取り外す
4. バイアル製剤からディスポシリンジに流し込み移し替え

42

OMPシリンジが発売されるまで



一般に、バイアル製剤からディスポーザブルシリンジへ薬液を移し替える場合、小容量の注射剤はゴム栓に針を刺し、吸引する操作により実施される。しかしながら、造影剤はその容量(50～150mL)並びに高粘性のため、前述の方法になる。したがって、医療現場で移し替えられる場合は、下記の①～⑥のようなリスクがある。その中でも、特に、微生物汚染、異物汚染はターミナルなユーザーである患者様にそのリスクが及ぶ。

1. 細菌汚染
2. 異物混入
3. 煩雑さ
4. プライミング時間
5. 移し替えに伴う破損や液溢し
6. 廃棄物の増加 等

43

医療現場の当時の実態



ディスポシリンジへの移し替えによる品質への影響

Particle measurement Sample	Insoluble particulate matter count (pieces/ml)				
	>1.5μm	>2.0μm	>5.0μm	>10μm	>25μm
Vial preparation (a)	17.7	8.0	2.2	0.3	0.4
After transfer (b)	1,764	1,240	443	97.6	0.4
$\frac{(b)}{(a)}$	100	155	201	325	1

44

申請、製品化までの無謀な道のり



- **タイトな申請スケジュール**
 - ⇒ 既存のディスポシリンジに充填して、安定性試験を行えば良いとの設定で企画推進
- **実際は、大きな難関が待ち構えていた ⇒**
 - ✓ 新規樹脂の開発
 - ✓ 試験方法の設定
 - ✓ キット製品としての申請
 - ✓ 無菌製造：製造ラインの設計、建設
 - ✓ 品質試験

45

プレフィルドシリンジ用プラスチックの開発



当時、プラスチックは約50種類が全世界において種々の分野で使用されており、医薬品の注射剤容器に関してはポリ塩化ビニル、ポリエチレン、ポリプロピレン(PP)、エチレンビニル酢酸コポリマー等が使用されていた。シリンジはその成形方法が射出成形であること、各種強度等の自動注入器使用特性が求められること並びに燃焼廃棄性が良いこと等の理由から、初期はポリプロピレンが有用であると考えた。そこで、ポリプロピレンの添加剤溶出性からみた、注射剤容器適合性について検討を実施した。

一般的にポリプロピレンに使用される添加剤としてはその使用目的として約13種類、そのそれぞれに10～100種類があり、その中から用途に応じて必要な数種類の添加剤を選択して成形される。多くのプラスチック処方検討を行った結果、半透明処方A及び透明処方Bは溶出性適合であった。また、市販のディスポーザブルシリンジ及び欧米で市販されている造影剤用プレフィルドシリンジの材質はいずれも規格に不適合であった。

《設計コンセプト》

- ① 樹脂材質は添加剤等の各種成分が極めて低溶出性である
- ② 保存時に微粒子が発生しない
- ③ 保存時樹脂の物理化学的性質が変化しない
- ④ 密封性が高く容器としての適性が良好である
- ⑤ 燃焼時塩素等の有毒ガスを発生しない
- ⑥ 自動注入器使用時の機械的強度が優れている
- ⑦ 摺動性、耐圧性、落下強度等に優れる

46

シリンジ用プラスチック材質の検討



シリンジ用プラスチック樹脂の添加剤溶出物試験結果

Test item Resin No.	Ammonium salt	Potassium permanganate-reducing substances	UV spectrum		Evaluation
			220-240nm	241-350nm	
Standard Value	Not more concentrated than standard solution	The difference from blank is ≤ 1.0 ml.	≤ 0.08	≤ 0.05	-
Prescription A	Not more concentrated than standard solution	-0.40	0.017	0.015	compatible
Prescription B	Not more concentrated than standard solution	-0.17	0.048	0.007	compatible
Prescription C	Not more concentrated than standard solution	-0.38	0.179	0.022	Incompatible
Disposable syringe (1)	More concentrated than standard solution	-1.50	0.260	0.082	Incompatible
UJ (2)	Not more concentrated than standard solution	-3.00	0.092	0.066	Incompatible

(1) Commercial disposable syringe for contrast media

(2) Prepacked syringe with the contrast media used in the United States.

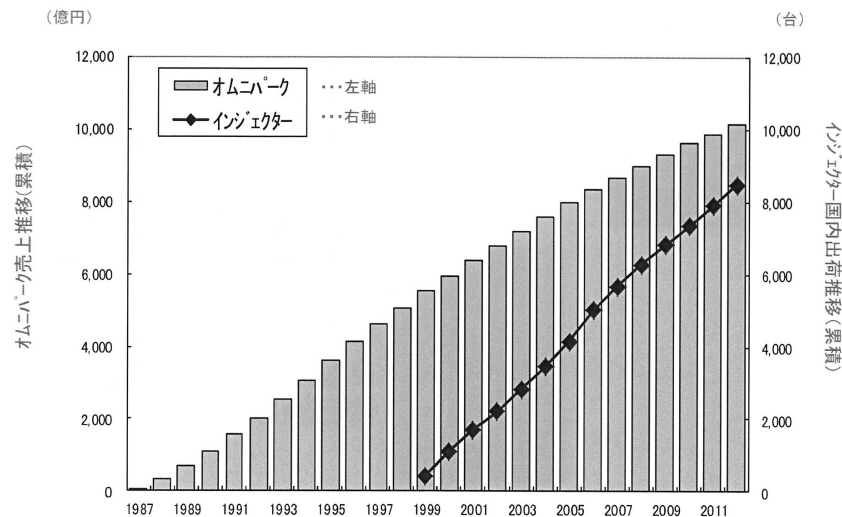
* The shadowed area is incompatible with the standard.

製剤設計コンセプト

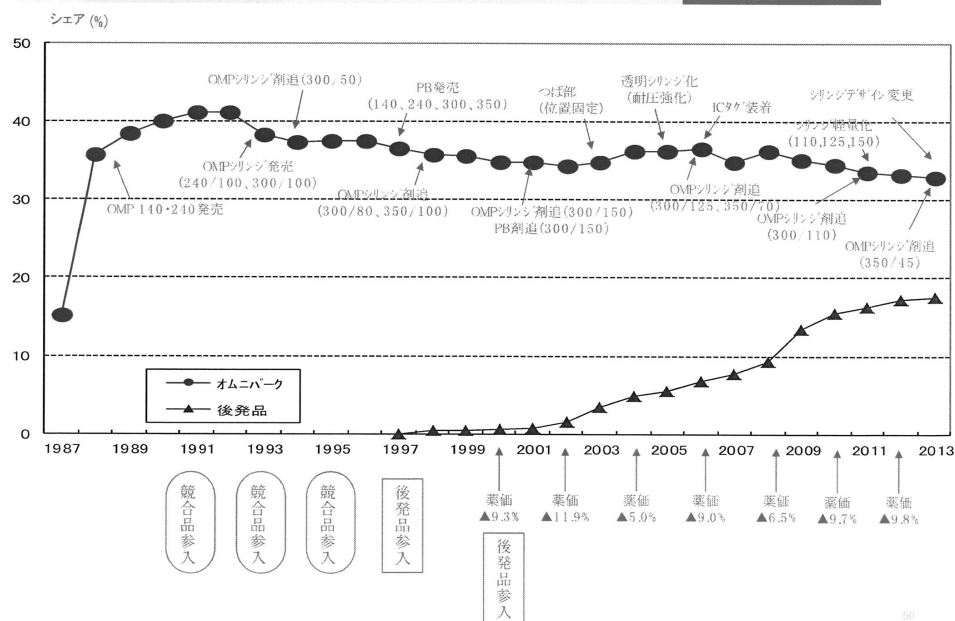


- ✓ 無菌性保証
- ✓ 安定性
- ✓ 安全性
- ✓ 輸送適正
- ✓ 廃棄性
- ✓ 高速・高圧注入に耐えうる強度、シール性
- ✓ 種々の医療機器(コネクタ)との接続性を考慮したルアー部設計精度
- ✓ 良好な摺動性
- ✓ その他の使用性品質として、プランジャー嵌合性能、トップキャップ開封性等

Daitch-Simyo



Daitchi-Samyo



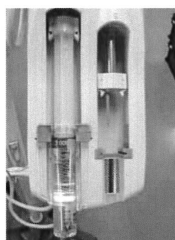
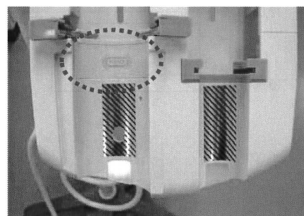
オムニパークシリンジとICタグ製剤



情報を入力したICタグ
ラベルをシリンジに貼付



自動注入器にICタグ
読取機を埋め込み



医療機関にてシリンジを
自動注入器に装着し、
情報読取

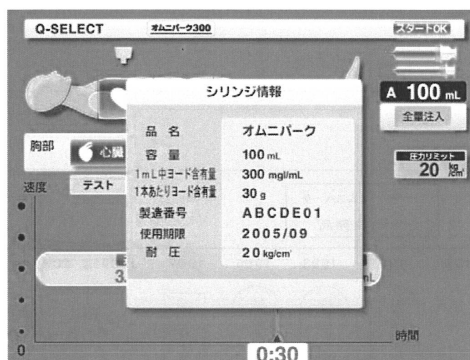
51

ICタグ付きオムニパークシリンジを自動注入器に セットした場合のコンソール画面



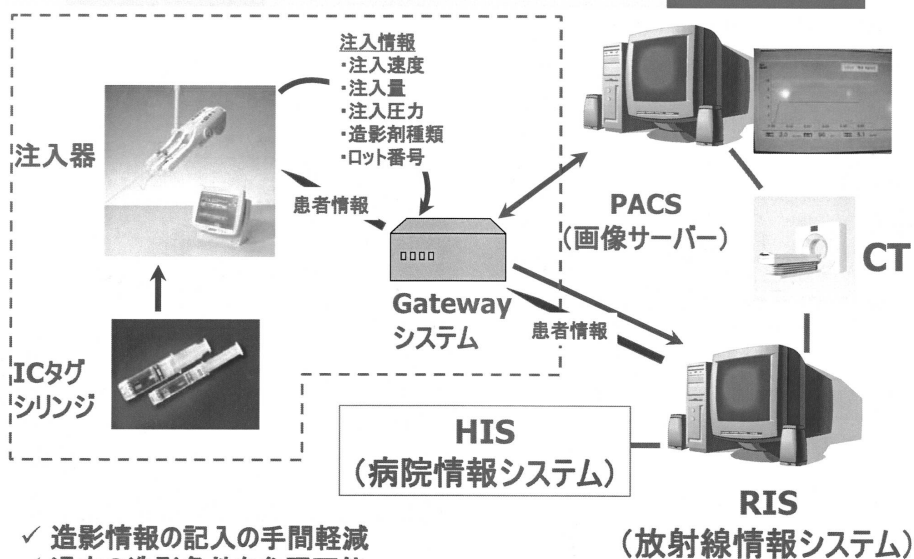
これまで、シリンジ現品でしか確認できなかった情報が、別室に
設置されている自動注入器の画面上で確認可能となった

識別性の向上によ
る医療過誤対策



52

更なるICタグシリンジの展開



- ✓ 造影情報の記入の手間軽減
- ✓ 過去の造影条件を参照可能
- ✓ 造影剤副作用の管理やロット番号による管理

53

本日の内容



＜パートⅠ＞: ワクチン

- ◆ ワクチンの果たしてきた役割
- ◆ ワクチンの特性
- ◆ 特殊な製造方法
- ◆ 今後のイノベーション

＜パートⅡ＞: CTスキャン注入システムの構築

- ◆ 製剤開発秘話
- ◆ 医療現場の利便性や診断技術の向上への貢献

＜パートⅢ＞: 固形製剤製造技術の新展開

- ◆ 固形製剤の連続生産システムの今後の展開と課題

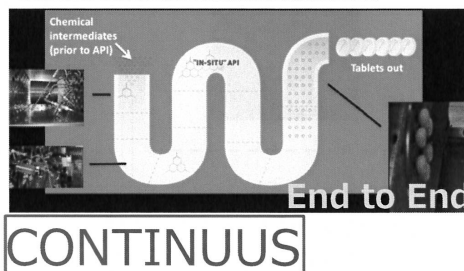
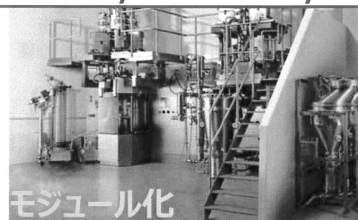
Presentation Name | CONFIDENTIAL

54

連続生産の検討事例



Pfizer/G-CON/GEA



引用：K. Schoeters, ISPE (2015.03.19) 及び CONTINUUS社HP

55

連続生産を適用した承認取得事例



FDA Approves Tablet Production on Continuous Manufacturing Line

Center: ERC for Structured Organic Particulate Systems
Achievement date: 2015

Vertex：全工程連続製造による
新薬承認取得（2015年7月）

Another C-SOPS industry partner, Vertex, the maker of a breakthrough therapy called Orkambi, has been using the CIM process for this drug since 2013. Vertex has the first wet granulator production line developed in-house at Vertex using elements of C-SOPS manufacturing technology. JSC's Prezista, using the Inspire line developed in collaboration with C-SOPS, is the first continuous direct compression product to be approved. The FDA is strongly encouraging others in the pharmaceutical industry to consider similar efforts to improve quality and technology standards across the industry.

※NSF Engineering Research Centers
HPより引用

FDA Approves Tablet Production on Janssen Continuous Manufacturing Line

FDA approved an update in the manufacturing of Prezista (darunavir) using a continuous manufacturing process at Janssen Supply Chain's facility in Puerto Rico.

Apr 12, 2016 By Pharmaceutical Technology Editors

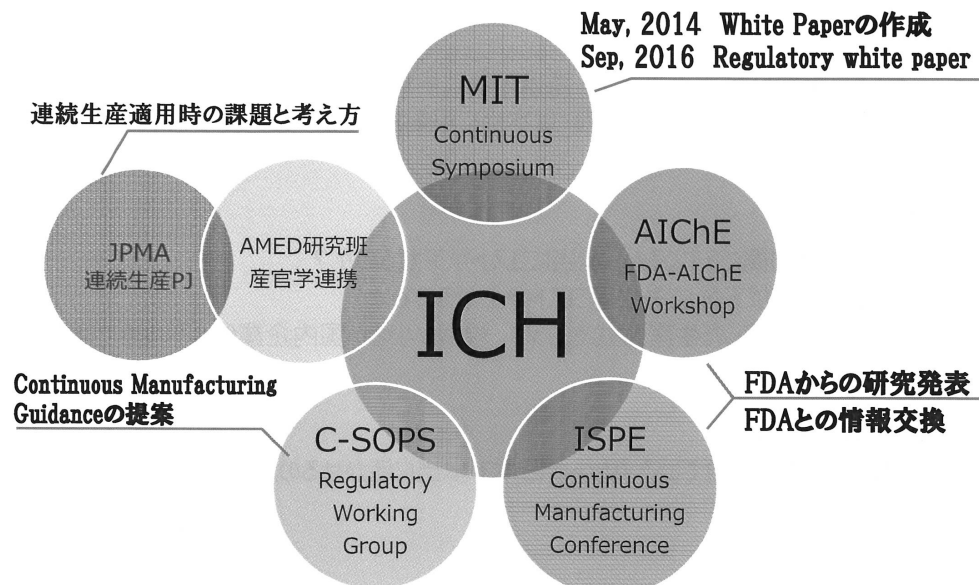
BatchからContinuousへの製法変更（直打）
（PREZISTA 600mg錠 2016年4月）

With the April 8, 2016 FDA approval of an update to the manufacturing process for PREZISTA (darunavir) 600 mg tablets, Janssen Supply Chain's facility in Puerto Rico will produce tablets on a continuous manufacturing process. The use of continuous manufacturing to replace the existing batch manufacturing process is a result of a five-year partnership with Rutgers University and the University of Puerto Rico.

※PharmTech.comより引用

56

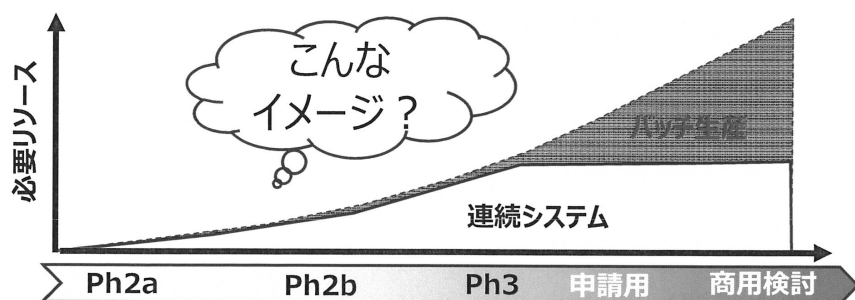
連続生産に関する業界の動向



連続生産のメリット



- ・スケールアップが不要（生産量は製造時間で調整）
- ・治験薬の要求量に対しフレキシブルに対応可能
- ・少量の原薬、短期間で多くの実験が可能（DoE対応）
- ・生産スケールの条件を開発段階で検討可能
- ・商用検討にかかるリソースが少ない（スケールup不要）



導入の際しての疑問や不安



1. 技術

そもそも品質は大丈夫か？ ⇒ 過去の各社事例発表などから解決済み
研究の効率化（スピードアップ）は本当に可能か？スケールアップレス？

2. コスト

良い事ばかり聞こえてくるが、本当にコストが下がるのか？
研究でコストが下がっても生産コストが上がるのでは？
メガファーマに適した生産方式であって、規模が小さい国内企業には不向きでは？

3. レギュレーション

連続生産で謳われているメリットが日本で本当に活かせるのか？

ケーススタディから連続生産適用の 効果・可能性を検証する



1. 技術（研究スピードUP、生産量調整）
2. コスト（研究及び生産）
3. レギュレーション（可能性）

技術評価のまとめ

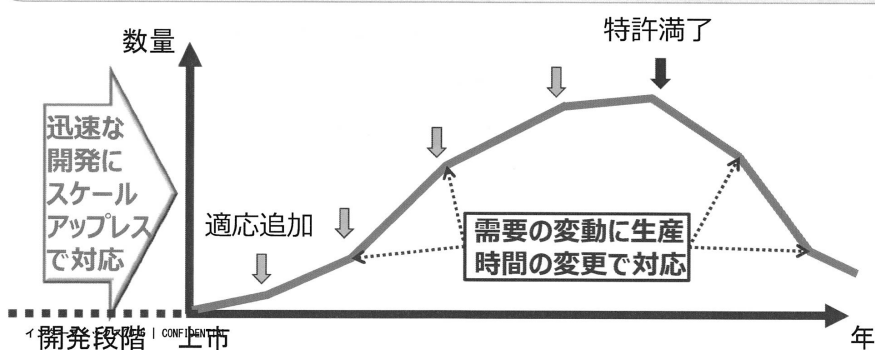


技術的ポイント①

スケールアップレスによる生産能力の向上は可能

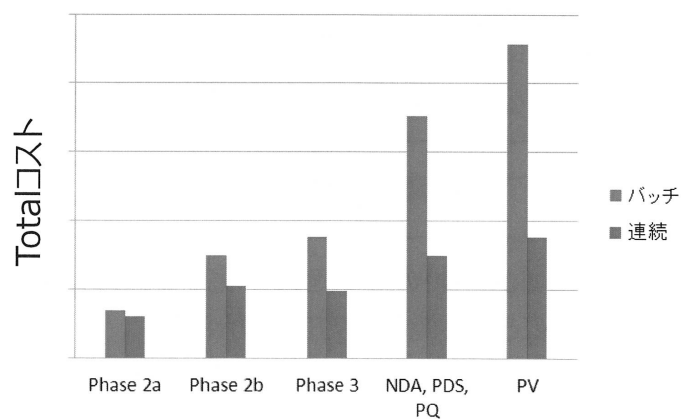
技術的ポイント②

製造時間による生産量の調整は可能



1品目あたりのコスト比較(通常開発)

人件費、分析を加味したTotalコスト試算



研究段階でのコスト削減効果は大

試算の前提となるパラメータ



パラメータ	大小関係	理由
ロス量	バッチ有利	連続生産ではStart up/Shut down時にロスを仮定（1h運転分の原料を廃棄）
製造工数	連続有利	コンパクトであり少人数
洗浄工数	連続有利	コンパクトであるため洗浄が容易
試験工数	連続有利	PATの適用が前提
PATメンテナンス	バッチ有利	バッチではPATを導入しない
製造スペース	連続有利	装置がコンパクト
空調稼働時間	連続がやや有利	リードタイムの差による

連続生産適用のポイントと効果

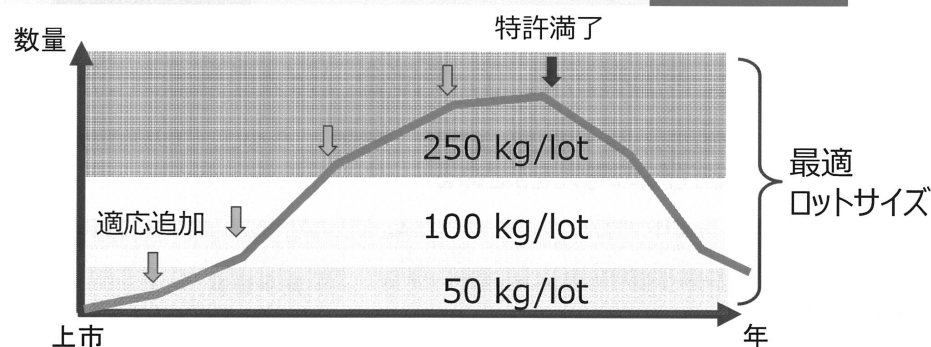
生産コストの観点から



- ・生産コストの観点からは、バッチ及び連続生産有利の境界が存在する
- ・企業の規模を問わず少なからずメリットのある生産方式である

- ◆ Start up/ Shut down時の廃棄を最小化することが必要
- ◆ 処理速度を高めることが可能な処方設計が必要
- ◆ 小さいサイズのバッチ設備と比較すると多くのケースで低コスト化が可能

レギュレーション的な関心事



- ・ロットサイズの規定方法をどうするか
- ・PVの最適なロットサイズはどのように決めるか
- ・パイロットスケール（安定性用）はいくつになるか
- ・ロットサイズのフレキシビリティをどう獲得するか

インターフェックス2016 | CONFIDENTIAL

65

ロットサイズの規定方法

連続生産の持つ可能性-1



ロットサイズの規定方法	生産方式	Flexibility
Total生産数量	全連続	○
原薬のロットサイズ	全連続	△
予混合（コンテナ）スケール	一部バッチ	×
フィルムコーティングスケール	一部バッチ	×
処理速度/製造時間	全連続	○

連続生産の特徴を活かすには、処理速度（kg/h）あるいは製造時間でロットサイズを規定したい

インターフェックス2016 | CONFIDENTIAL

66

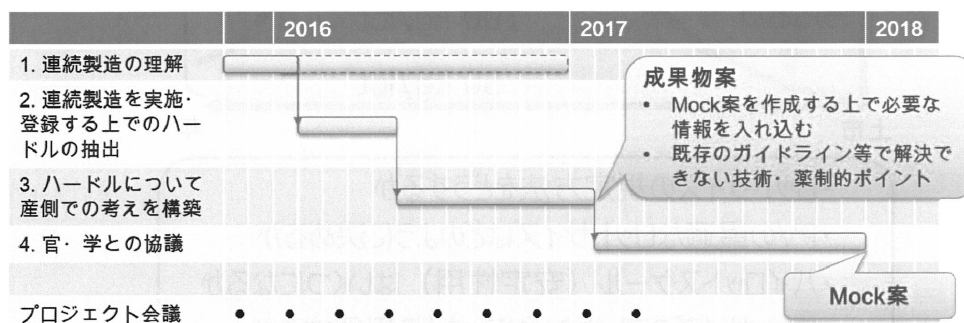
製薬協での取り組み

製剤研究部会 連続生産プロジェクト



参加企業20社、参加者27名（GMP部会、バイオ委員会含む）の活動

活動の目標：連続生産を実施、登録（申請）する上での課題抽出
と『産』の考えをまとめる



インターフェックス2016 | CONFIDENTIAL

67

まとめ



1. 技術

スケールアップによる研究スピード向上に寄与できる
生産時間により生産量を調整可能

2. コスト

研究コストは大幅に低減
生産コストはバッチ有利と連続有利の境界が存在する
企業の規模を問わず少なからずメリットのある生産方式である

3. レギュレーション

連続生産で謳われているメリットが本当に活かせるのか？
⇒ AMED等で議論が開始される

インターフェックス2016 | CONFIDENTIAL

68

連続生産技術が日本国民に活かされるために



- US・EUの流れに遅れをとらない
- FDA/EMAとの連携情報をオンタイムで入手/参画
- 日本は数社が平行しているが、その技術レベル、知財等で世界に遅れを取ることを無きことと
- 製薬会社は、ユーザー（国民）への利益につながる対応をしていく

- QbD/PATを駆使して、連続生産を実用化し、固形製剤製造のパラダイムシフトを期待

本日の内容



＜パートⅠ＞: ワクチン

- ◆ ワクチンの果たしてきた役割
- ◆ ワクチンの特性
- ◆ 特殊な製造方法
- ◆ 今後のイノベーション

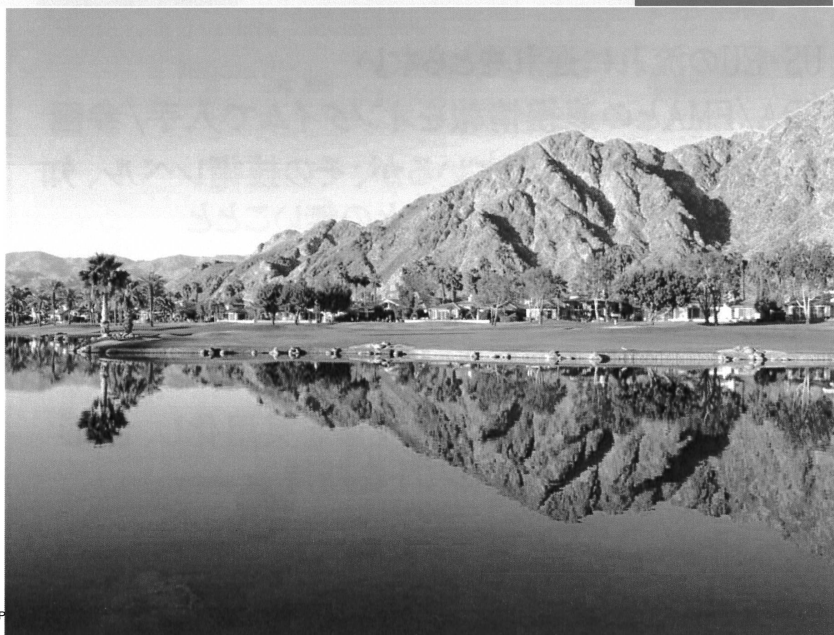
＜パートⅡ＞: CTスキャン注入システムの構築

- ◆ 製剤開発秘話
- ◆ 医療現場の利便性や診断技術の向上への貢献

＜パートⅢ＞: 固形製剤製造技術の新展開

- ◆ 固形製剤の連続生産システムの今後の展開と課題

ご清聴頂きありがとうございました

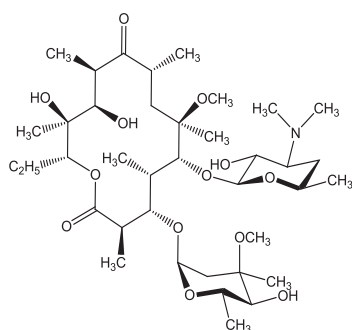


P

71

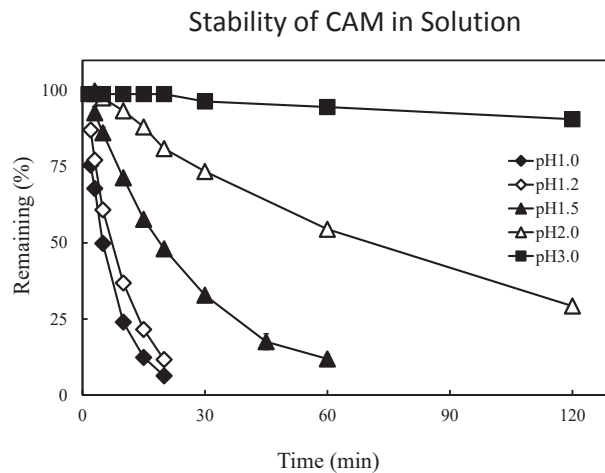
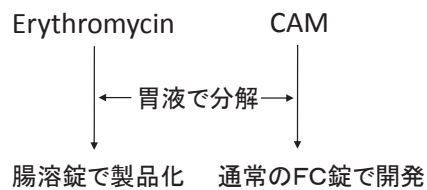
静岡県立大学 薬学部
板井 茂

- この原薬物性を利用・制御した製剤設計

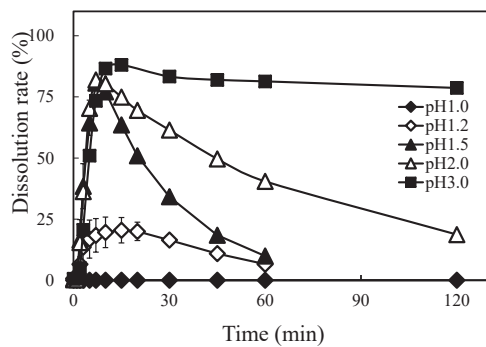


(1) 胃内pH条件下におけるCAM錠の安定化機構

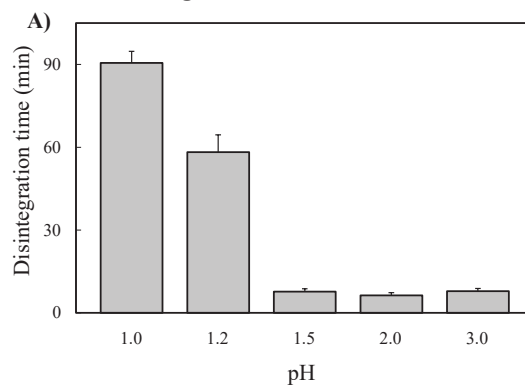
(Chem. Pharm. Bull. 59(5) 553-558(2011))



Dissolution Profile of CAM Tablet



Disintegration of Commercial Tablet



塩酸濃度の増加とともにCAMの崩壊は遅延する

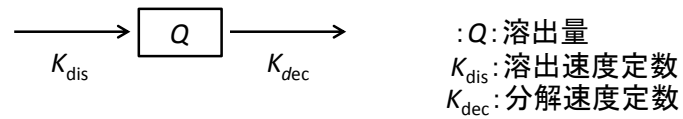


CAM錠中のCAMの安定化

塩酸水溶液中におけるCAMの溶液状態での分解

$$D = 1 - \exp(-K_{dec} \cdot t)$$

塩酸水溶液中における市販製剤の溶出挙動の解析

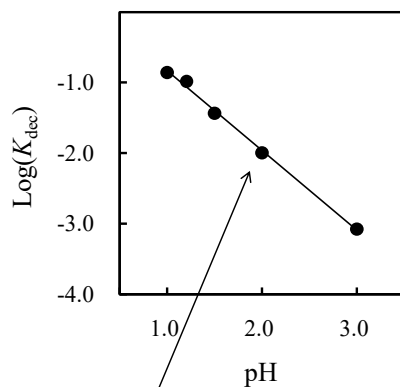


$$Q = 100 \frac{K_{dis}}{K_{dec} - K_{dis}} \{ \exp(-K_{dis} \cdot t) - \exp(-K_{dec} \cdot t) \}$$

$$D = 100 \left[1 - \exp(-K_{dis} \cdot t) - \frac{1}{K_{dis} - K_{dec}} \{ K_{dis} \cdot \exp(-K_{dis} \cdot t) - K_{dec} \cdot \exp(-K_{dec} \cdot t) \} \right]$$

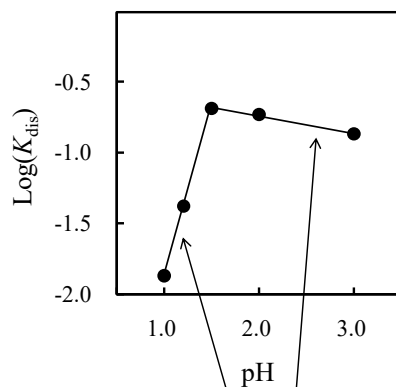
溶出速度定数(K_{dis}), 分解速度定数(K_{dec})とpHの関係

A)



$$\log K_{dec} = -1.13 \text{ pH} + 0.30 \quad (R^2 = 0.997)$$

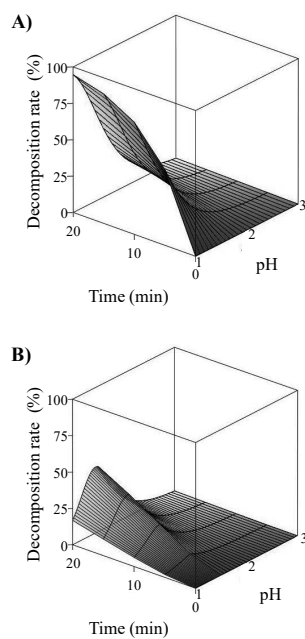
B)



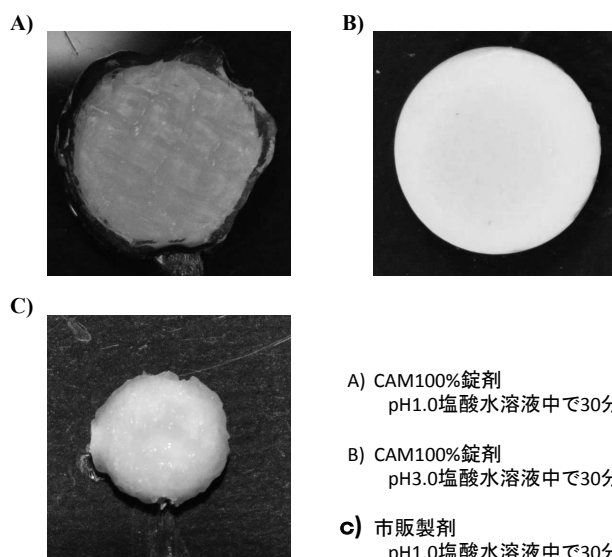
$$\log K_{dis} = +2.36 \text{ pH} - 4.22 \quad R^2 = 0.999 \quad \text{from pH 1.0 to pH 1.5}$$

$$\log K_{dis} = -0.12 \text{ pH} - 0.50 \quad R^2 = 0.997 \quad \text{from pH 1.5 to pH 3.0}$$

CAM水溶液(A)及びCAM市販製剤の低pH条件下における安定性



低pH条件下におけるCAM錠剤表面の変化

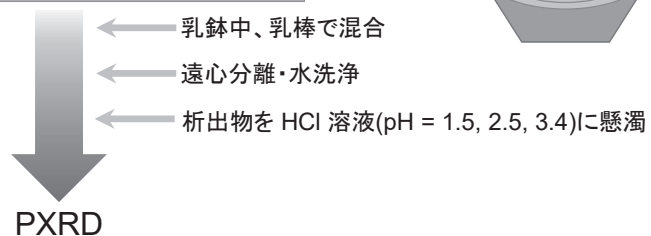
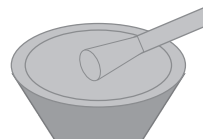


低pH条件下において
CAMはゲルを形成し
CAM錠を胃内で安定化させる。

(2) 胃内pH条件下におけるCAM錠の結晶転移

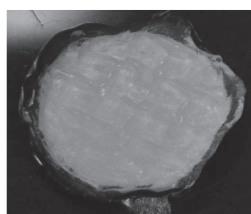
(J.Pharm. Sci. Vol.103 580-586(2014))

CAM (FormII) : 1.8 g
HCl (pH1.0) : 25 mL

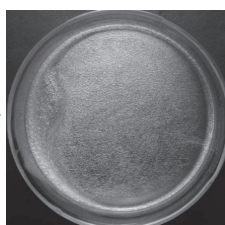


Synchrotron PXRD analysis

- Wavelength: 0.9996 Å (SPring-8 BL19B2), 1.000 Å (AichiSR BL5S2)
- Diffractometer: Debye-Scherrer camera
- Detector: Imaging Plate
- Temperature: 37 °C



ゲル化したCAM

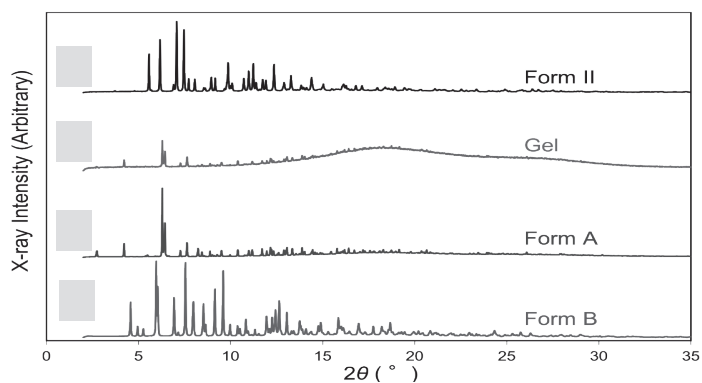


光沢のある結晶
(Form A)



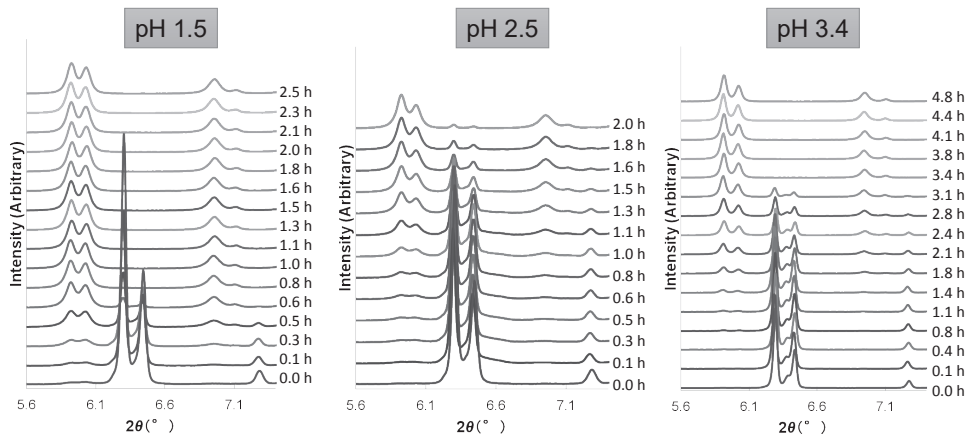
白色結晶
(Form B)

PXRD



FormAからFormBへの結晶転移(37°C)

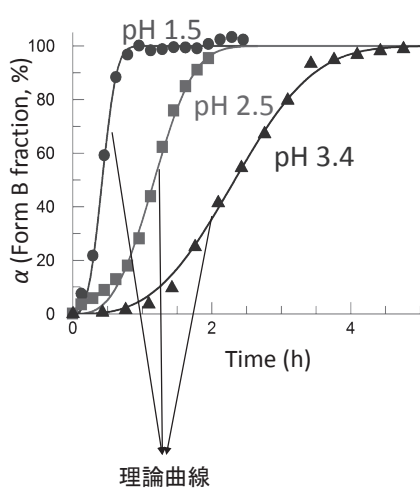
PXRD



	pH1.5	pH2.5	pH3.4
Time for 95% form B	0.69 h	1.90 h	3.79 h

pH	Rate constant $k(h^{-1})$
1.5	2.096 ± 0.034
2.5	0.755 ± 0.018
3.4	0.380 ± 0.005

Form AからForm Bへの結晶転移(37°C)



Hancock-Sharp式

$$\ln\{-\ln(1-\alpha)\} = \ln B + m \ln t$$

$$\alpha = I(t) / I_{\max}$$

α : 時間 t におけるForm Bの生成率

m : シェープパラメーター B : スケールパラメーター

$I(t)$: 時間 t における $2\theta=5.80^{\circ}$ — 6.10° の回折強度

$I_{\max}$: Form Bの $2\theta=5.80^{\circ}$ — 6.10° における回折強度

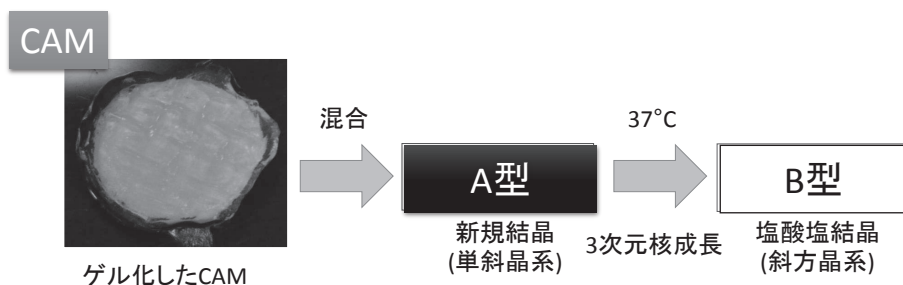
非線形最小二乗法による最適化
($m, B, I_{\max}$)

pH=1.5	$m=3.55$
pH=2.5	$m=3.06$
pH=3.4	$m=3.16$

結晶転移は3次元核成長($m=3$)で進行

$$\{-\ln(1-\alpha)\}^{1/3} = kt$$

pH	定数 $k(h^{-1})$
1.5	2.10 ± 0.03
2.5	0.76 ± 0.02
3.4	0.38 ± 0.01



- A型からB型への相転移は低pHほど速くなる傾向が認められた。
このpH依存性は低pHほどCAM中のジメチルアミノ基のプロトン化が進み、
B型結晶の生成が容易となることが一つの要因であると考えられる。

CAM II型結晶は、胃内に長時間滞留する際、低pH条件ではゲルを形成し、分解を防ぎ、A型を経て、B型結晶へと相転移することで、ゲルの保護作用が失われ、良好なBAを達成することが可示唆された。

(3) カルボン酸塩がCAM錠の溶出に及ぼす影響

(Int.J.Pharm. 521(2017)33-39)

食品に含まれるカルボン酸

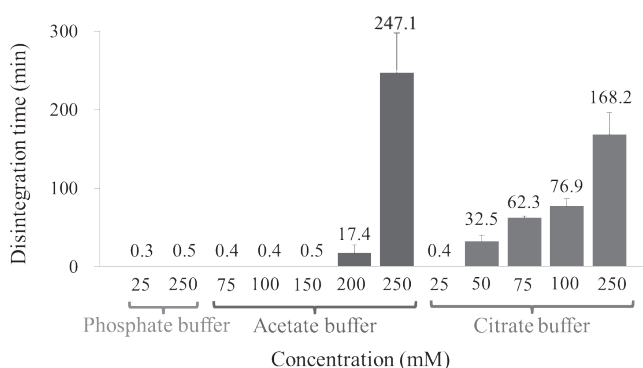
- ・酢 5%酢酸(800 mM)
- ・グレープフルーツ ジュース 130mM クエン酸
- ・オレンジ ジュース 90mM クエン酸

ゲル形成による溶出性(吸収性)の低下はないのか？

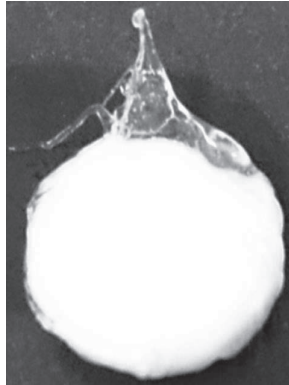
錠剤処方

CAM(Form II)	134
Perfiter 101	64
St.Mg	2
1錠重量	200mg

8mm径 打錠圧: 10 kN(平杵)

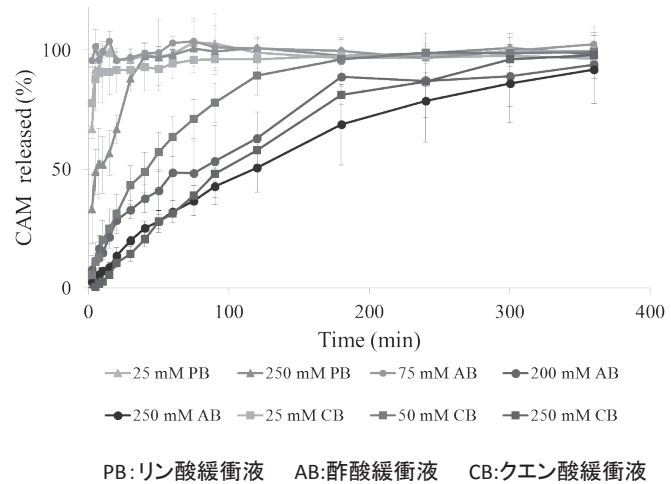


酢酸溶液中におけるゲル形成



250mM 酢酸緩衝液中
37°Cで5分間攪拌後

各種緩衝液中におけるCAMの溶出試験結果



CAMカルボン酸塩の調製

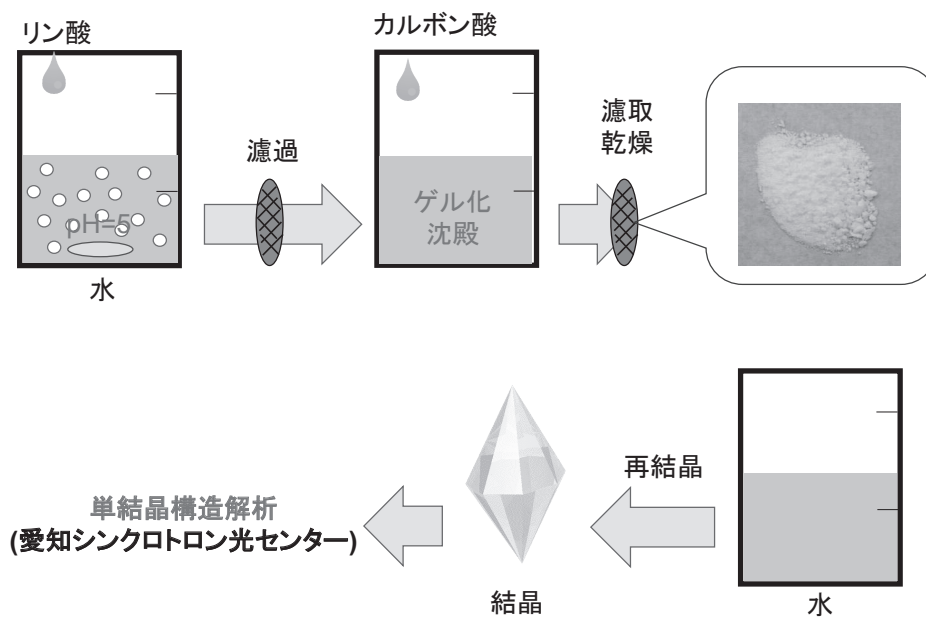
CAM (Form II) 250mg } 混合
精製水 70mL } 5M リン酸溶液をpH5になるまで添加 ろ過 ★

★ろ液に

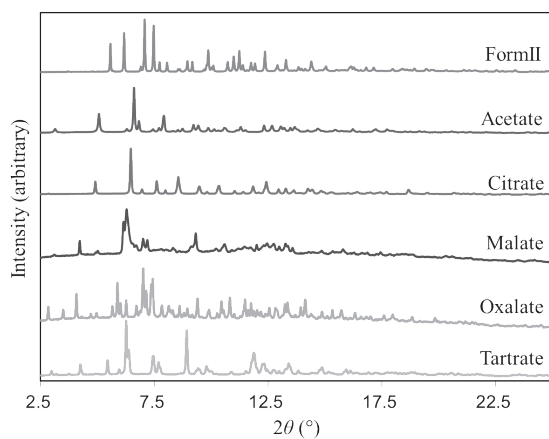
3.0M AB(pH5.0) 105mL
1.0M CB 0.7mL
1.0M sodium malate buffer 12.3mL
0.5M sodium tartrate buffer 14mL
0.2M sodium oxalate buffer 21mL

を添加・混合 室温で一昼夜攪拌 析出物・ゲルを37°Cで2日間乾燥

CAMカルボン酸塩の調製



CAMカルボン酸塩のPXRD



CAM acetate, CAM citrateのみ単結晶相として帰属
他は結晶多形等の不純物を含む

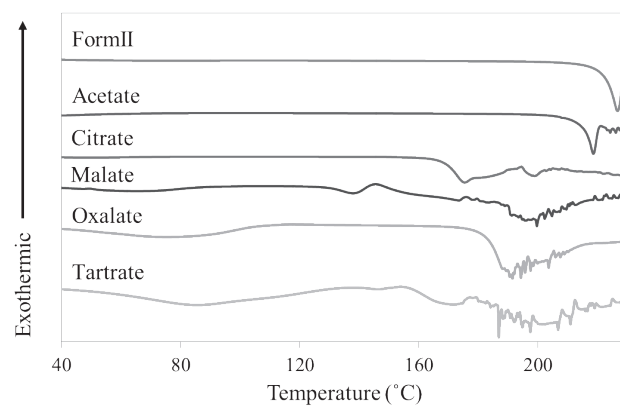
CAMカルボン酸塩の結晶学的データ

Crystal form	CAM acetate	CAM citrate
Space group	$(P2_1)$	$P2_1$
Cell parameters	$a = 18.504$	$a = 20.633$
(Å, °)	$b = 14.463$	$b = 14.360$
	$c = 8.806$	$c = 9.098$
	$\alpha = 90.0$	$\alpha = 90$
	$\beta = 99.7$	$\beta = 102.5$
	$\gamma = 90.0$	$\gamma = 90$
Z^a	2^b	2

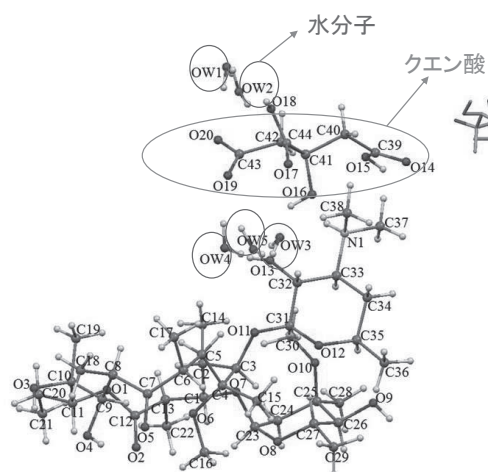
a 単位格子内のCAM分子数

b 空間群が $P2_1$ (単斜晶系)と仮定して算出

CAMカルボン酸塩のDSC

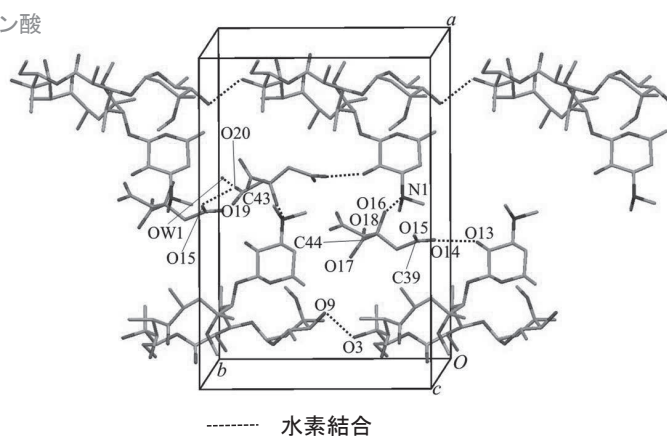


CAM,クエン酸、水分子の分子構造

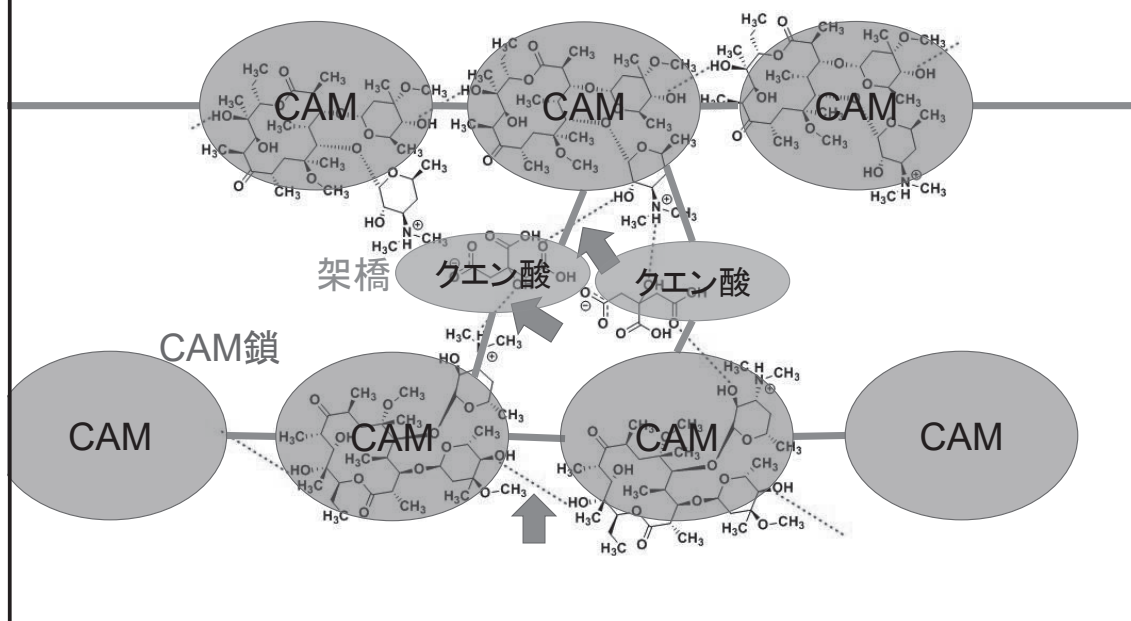


分子式 $C_{38}H_{69}NO_{13} \cdot C_6H_8O_7 \cdot 3.16H_2O$

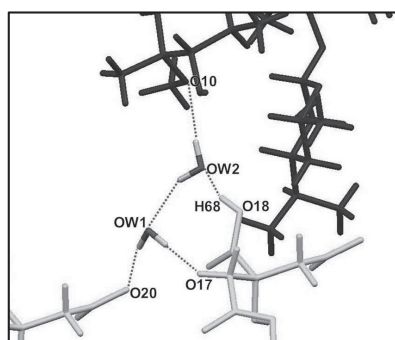
CAMクエン酸塩の結晶構造



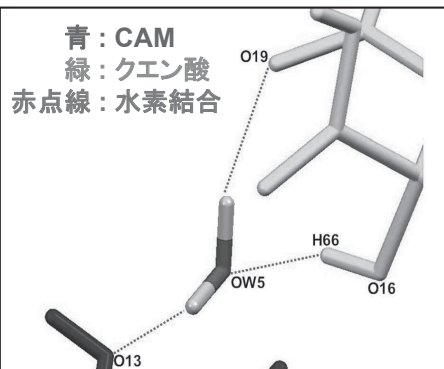
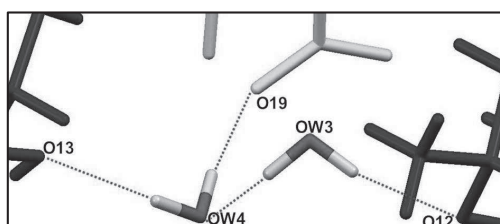
CAMクエン酸塩の結晶構造



CAMクエン酸塩の結晶構造



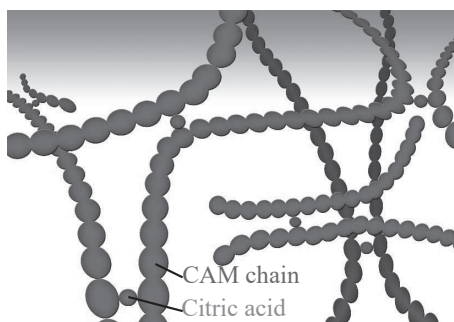
CAMとクエン酸は
水分子を介して
水素結合している



CAMクエン酸塩の構造上の特徴

- ・CAMクエン酸塩と水分子の水素結合ネットワーク
- ・cladinose ring O9-agrinon ring O3間の水素結合 (*b*軸に平行な頭尾結合)
- ・*c*軸に平行なCAMとクエン酸の水素結合 (desosamin ring N1-クエン酸 O16)
- ・N1のプロトン付加
- ・desosamin ring O13-クエン酸 O14の水素結合
- ・CAMの分子鎖はクエン酸との水素結合により架橋
- ・クエン酸のカルボキシル基 (O19-C43-O20)は脱プロトン化し、O20は負に荷電 {O19-C43: 2重結合 (1.216 Å) O20-C43: 単結合 (1.273 Å)}
- ・O20は水分子 OW1と水素結合
- ・OW1はクエン酸 O15と水素結合
- ・クエン酸の他のカルボキシル基 (O15-C39-O16, O17-C44-O18)はプロトン化

CAMクエン酸ゲルの想定される模式図



CAMクエン酸塩結晶で認められた多くの水素結合によるクエン酸を介したCAM鎖の架橋はゲル中でも成立し、三次元の網目構造を形成する。この網目に水素結合により、多くの水分子がトラップされゲルが形成されと考えられる。

(4) CAMの結晶転移を利用した高含有徐放性製剤の設計

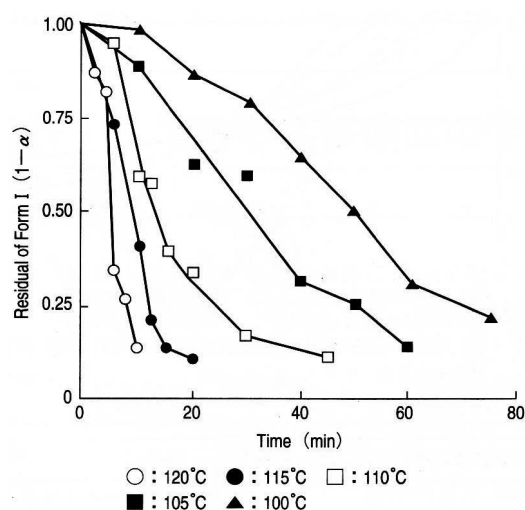
(Int.J.Pharm. 104(2015)2641-2644)

CAMの結晶多形

- ・0、I、II、III、IV、V型結晶、塩酸塩水和物、メタノール溶媒和物の8種の結晶多形が報告されている。
- ・常温では安定形のII型結晶(Form II)と準安定形のI型結晶(Form I)として存在する。
- ・市販製剤にはForm IIが利用されている。

Form I : CAM原末をethanolにより再結晶後、室温で24時間減圧乾燥

Form II : CAM原末をethanolにより再結晶後、150°Cで1.5時間加熱処理



Hancock-Sharp式

Avrami-Erofeevの2次元核成長式

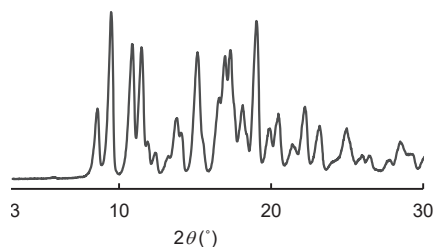
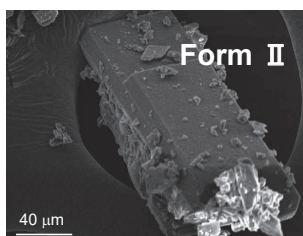
$$\{-\ln(1-\alpha)\}^{1/2} = kt$$

$$k_{30^\circ} = 6.4 \times 10^{-7} \text{ min}^{-1} \quad T_{50}(30^\circ) = 2.5 \text{ 年}$$

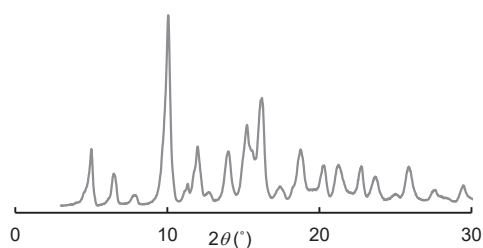
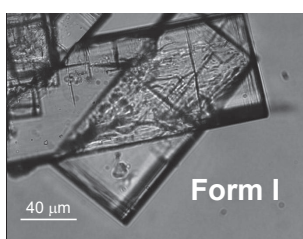
Clarithromycin 結晶の熱転移 (Form I → Form II)

外部溶液の接触が結晶多形転移に及ぼす影響

Form II; 安定形結晶 (溶解度; 1.1 mg/mL (pH6.5 phosphate buffer, 37°C))

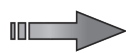
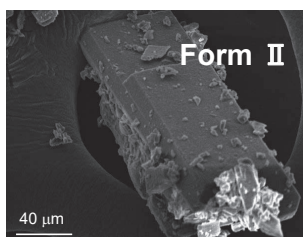


Form I; 準安定形結晶 (溶解度; 11.8 mg/mL (pH6.5 phosphate buffer, 37°C))



外部溶液の接触が結晶多形転移に及ぼす影響

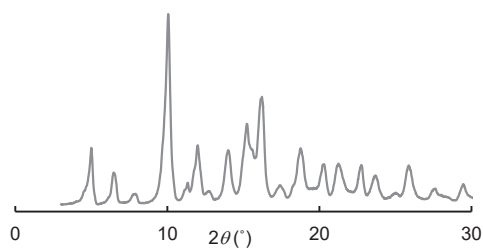
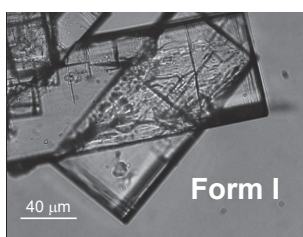
Form II; 安定形結晶 (溶解度; 1.1 mg/mL (pH6.5 phosphate buffer, 37°C))



外部溶液と接触

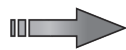
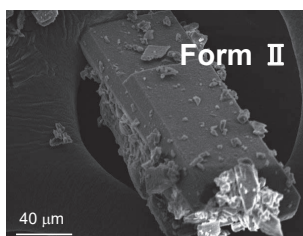
変化なし

Form I; 準安定形結晶 (溶解度; 11.8 mg/mL (pH6.5 phosphate buffer, 37°C))



外部溶液の接触が結晶多形転移に及ぼす影響

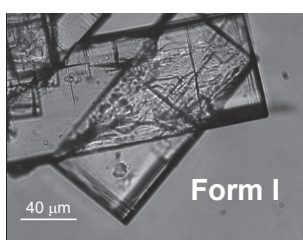
Form II; 安定形結晶 (溶解度; 1.1 mg/mL (pH6.5 phosphate buffer, 37°C))



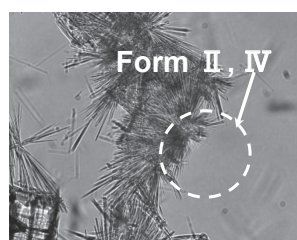
外部溶液と接触

変化なし

Form I; 準安定形結晶 (溶解度; 11.8 mg/mL (pH6.5 phosphate buffer, 37°C))



外部溶液と接触

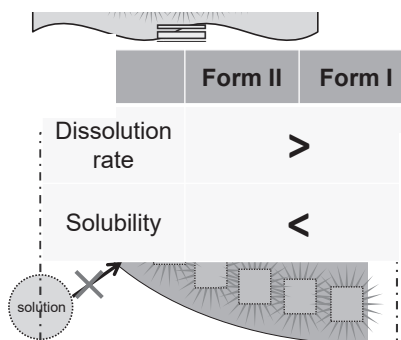
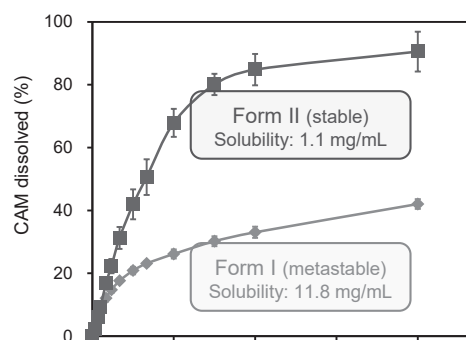


CAM錠の溶出の特徴

Form II tablet

versus

Form I tablet



Objective: **Form I**の結晶転移を応用した
CAM高含有の徐放性製剤の設計と評価

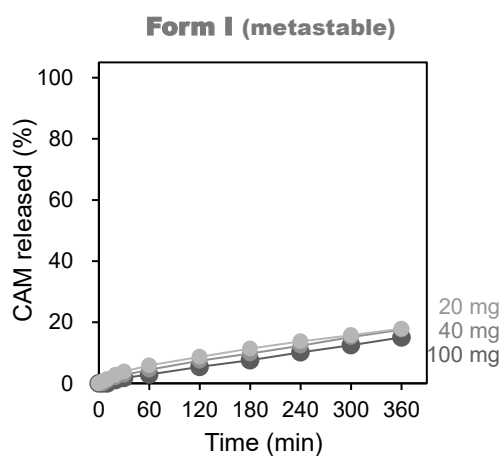
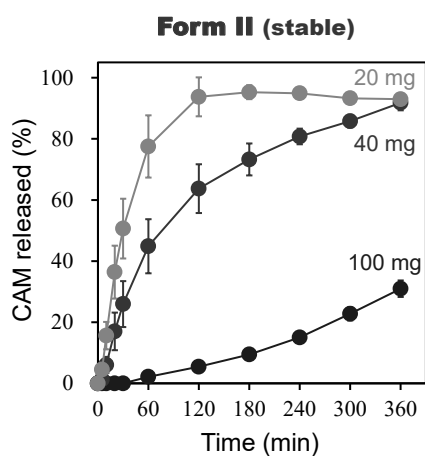
処方

CAM (Form II or Form I) (mg)	200	200	200
Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) (mg)	20	40	100
Magnesium stearate (mg)	2	2	3
Total (mg)	222	242	303

Each compound was passed through a 177 µm sieve.

Compression pressure: 10 kN (Φ 8 mm)

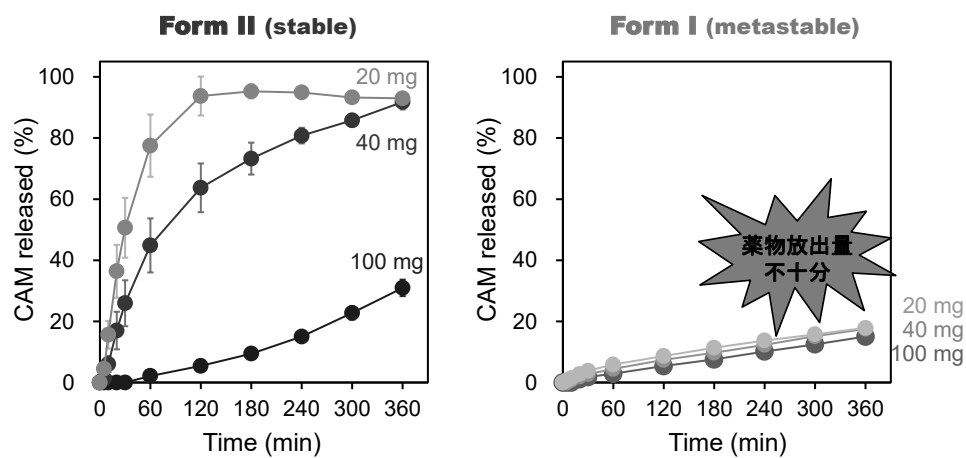
Effect of HPMC amount on CAM release from tablets



Each point represents the mean $\pm$ S.D. (n=3).
 HPMCの含量低下に伴い、
 薬物放出速度は
 増加した。

HPMCの含量を低下させても、
 薬物放出速度は
 変化しなかった。

Effect of HPMC amount on CAM release from tablets



Form Iを用いることで、
CAM高含有の徐放性製剤が設計可能であることが示唆された。

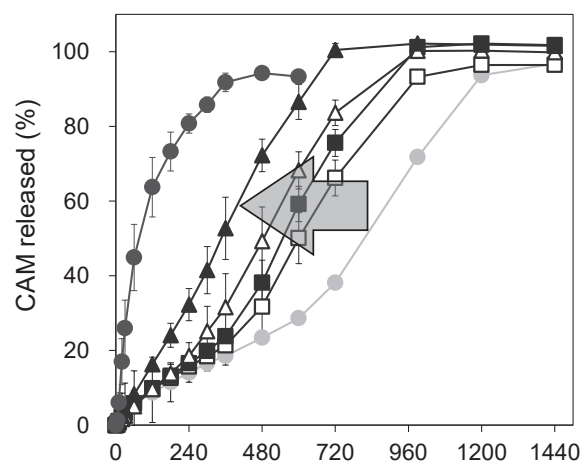
処方 -CAM 結晶多形混合錠 -

Proportion of form I (%)	0	10	30	50	70	100
CAM Form II (mg)	200	180	140	100	60	0
CAM Form I (mg)	0	20	60	100	140	200
HPMC (mg)	40	40	40	40	40	40
Magnesium stearate (mg)	2	2	2	2	2	2
Total (mg)	242	242	242	242	242	242

Each compound was passed through a 177 μ m sieve.

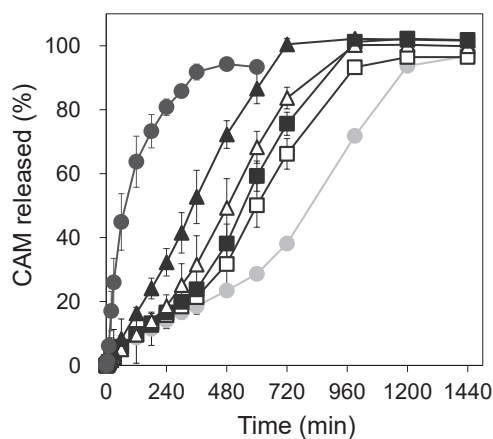
Compression pressure: 10 kN (Φ 8 mm)

●-Form I 0% ▲-Form I 10% △-Form I 30% ■-Form I 50% □-Form I 70% ●-Form I 100%



主薬中のForm I の割合の低下に伴い、
薬物放出速度は増加した。

Effect of proportion of form I on CAM release from CAM mixture tablets



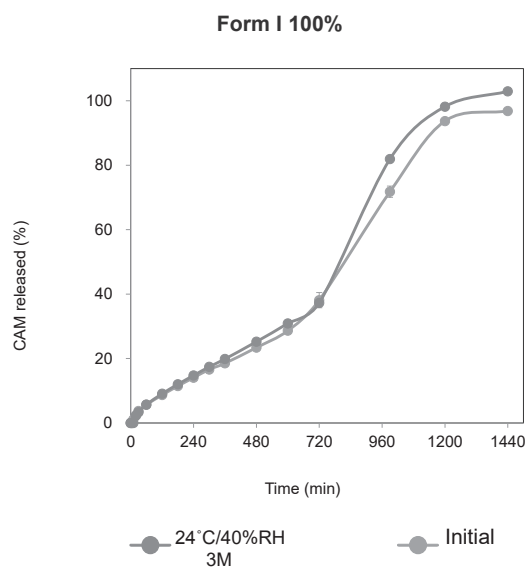
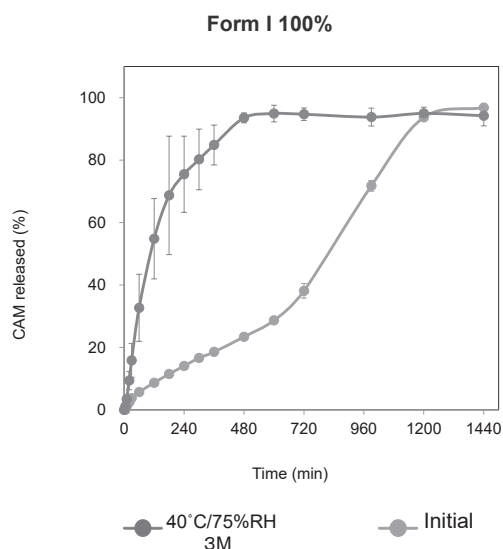
Zero-order release equation: $Q = k_0 t$

Proportion of form I (%)	k_0 (min ⁻¹)	R^2
● 0	0.313	0.799
▲ 10	0.143	0.998
▲ 30	0.104	0.982
■ 50	0.096	0.970
■ 70	0.085	0.966
● 100	0.067	0.946

CAM mixture錠からの

Form Iの割合を変化させることで、薬物放出速度を
容易に調節可能な0次放出型徐放性製剤が得られた。

CAM 結晶多形混合錠の安定性



CAM 結晶転移 (Form I → Form II) の温度依存性

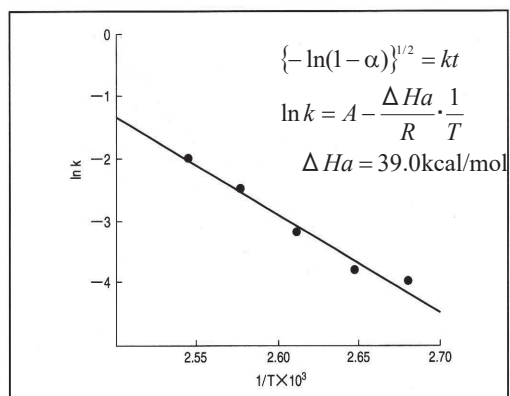


図5 Clarithromycin 結晶転移速度定数の Arrhenius プロット

温度 (°C)	k (min ⁻¹)	k (year ⁻¹)	3年後 Form I 残存率
30	6.4×10^{-7}	0.336	0.364
25	1.52×10^{-7}	7.99×10^{-2}	0.944
20	5.06×10^{-8}	2.66×10^{-2}	0.994
15	1.52×10^{-8}	7.99×10^{-3}	0.999

15°C以下に保存すれば、CAMの結晶転移 (Form I → Form II) は起きず、結晶多形混合錠の安定した溶出性が維持されることが、示唆された。

(5) CAM胃内浮遊性製剤の設計

(European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 92 (2015) 22-27)

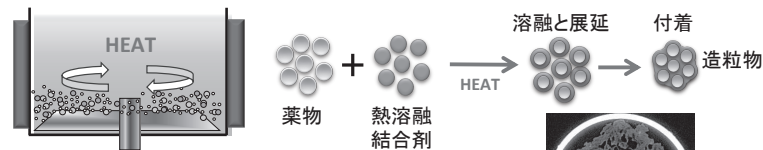
クラリスロマイシン (CAM)

- 胃内のヘリコバクター・ピロリ除菌
- 時間依存性抗菌薬

→ 胃内滞留製剤が求められる

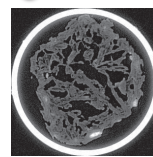
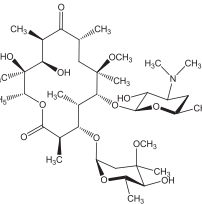
攪拌溶融造粒法

低融点物質を加熱攪拌により融解させ、結合剤として用いる造粒方法



メリット

- 短時間のワンステップ造粒
- 溶媒不要
- 疎水性結合剤により徐放性を付与
- 内部に多数の空隙を有する造粒物

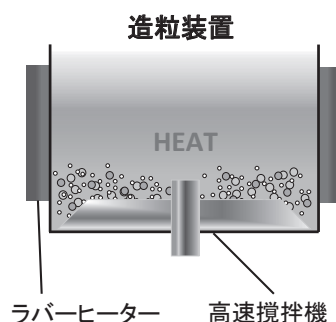


攪拌溶融造粒法により調製した粒子断面のX線CT画像
Aoki et al., Int. J. Pharm. (2015).

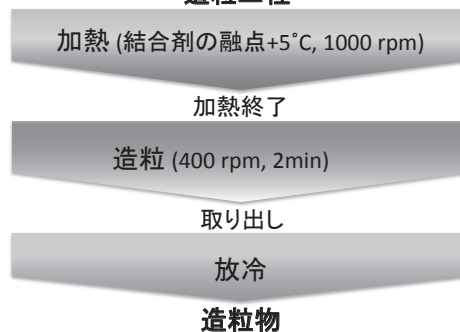
39

攪拌溶融造粒法によるCAM高含有造粒物の調製

薬物	クラリスロマイシン (CAM)	75%
熱溶融結合剤	1. グリセリンモノステアレート (GM) m.p. 73°C 2. トリグリセリンフルベネート (TR-FB) m.p. 72°C 3. ラブリワックス-101® (LW) m.p. 87°C	20%
流動化剤	タルク	5%



造粒工程



(Aoki et al., 2015)

40

造粒物の評価

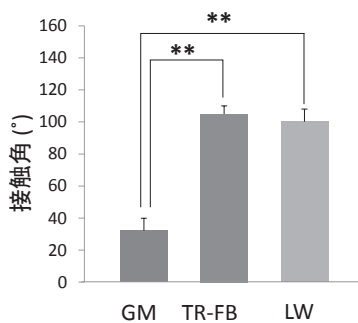
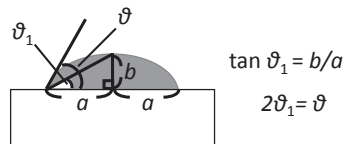
評価項目	評価方法
熱溶融性結合剤の疎水性	接触角測定 (θ/2 法)
流動性	安息角測定
円形度	WinRoof®
強度	GRANO®
表面形状	走査型電子顕微鏡 (SEM)
浮遊性	計数法
薬物放出特性	溶出試験 (パドル法)
内部構造	X線CT法 (SPring-8, BL37XU)
ヘリコバクター・ピロリ除菌効率	微生物培養法
胃内滞留性	スナネズミを用いた簡易実験

熱溶融性結合剤の疎水性

接触角測定

溶融固化させた結合剤を用い、 $\theta/2$ 法により測定

接触角 大 → 疎水性 高



Each bar represents the mean $\pm$ S.D. ($n=10$). ** $p<0.01$

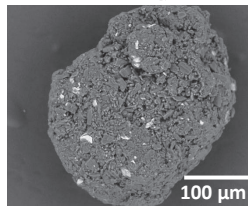
GM	
TR-FB	
LW	

✓ TR-FBとLWの疎水性は, GMよりも高いことが明らかとなった

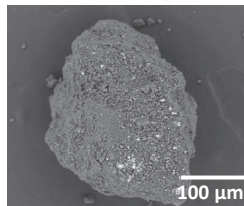
造粒物の粉体物性

	CAM原末	GM造粒物	TR-FB造粒物	LW造粒物
安息角 (°) (流動性の程度)	54 (不良)	36 (やや良好)	34 (良好)	35 (良好)
円形度	—	0.77±0.08	0.80±0.08	0.78±0.07
強度 (mN/mm ²)	—	203±104	217±105	218±96

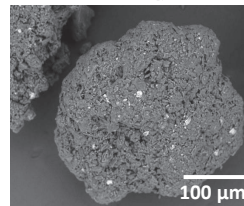
GM造粒物



TR-FB造粒物

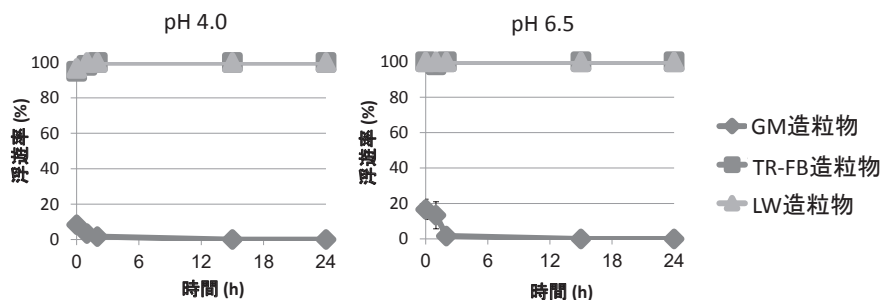
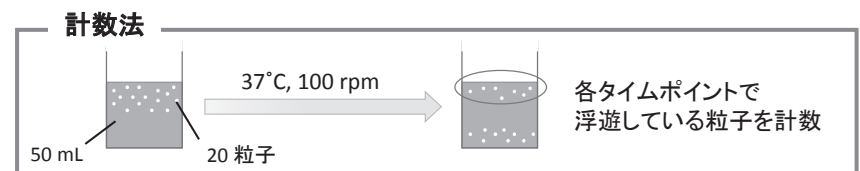


LW造粒物



- ✓ いずれの造粒物においてもCAMの流動性を大幅に改善した
- ✓ 各造粒物間で粉体物性に差異は認められなかった

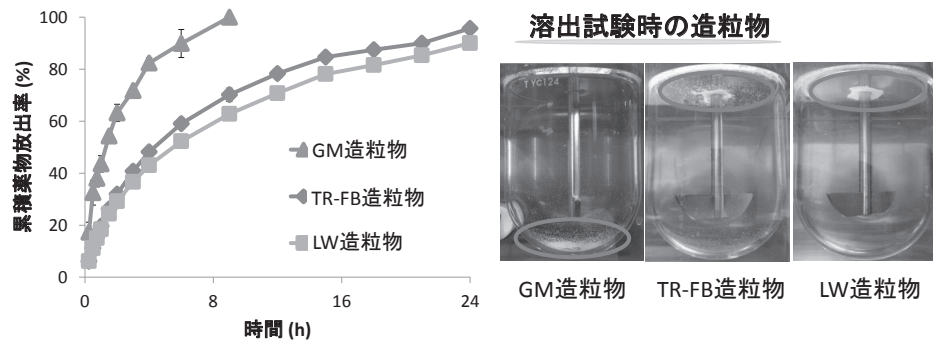
造粒物の浮遊性



Granule size : 250-350 μm. Each point represents the mean ± S.D. (n=5).

- ✓ TR-FB造粒物, LW造粒物は, いずれも24時間以上の浮遊性を示した

薬物放出特性

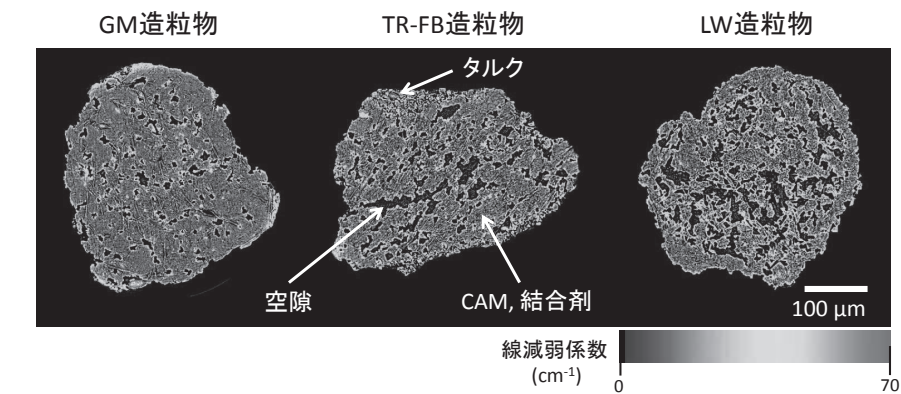


Each point represents the mean $\pm$ S.D. ($n=3$). CAM: 200 mg. Granule size : 250-350 μm .
Test solutions: pH 6.5 phosphate buffer (900 mL, 37 ± 0.5 $^{\circ}\text{C}$) Paddle speed: 50 rpm

(Aoki *et al.*, 2015)

45

造粒物の内部構造



$$\text{Void voxel ratio (VVR, \%)} = \frac{\text{空隙領域のvoxel 数}}{\text{空隙部分も含めた粒子全体のvoxel 数}} \times 100$$

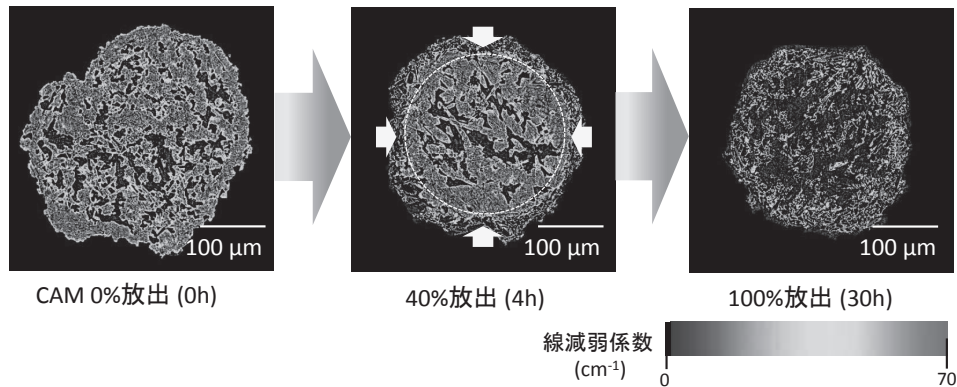
GM造粒物	TR-FB造粒物	LW造粒物
9.8 $\pm$ 4.2%	17.2 $\pm$ 3.4% *	19.3 $\pm$ 4.6% *

* $p < 0.05$. $n=5$. (Aoki *et al.*, 2015)

46

LW造粒物の内部構造

LW造粒物



- ✓ 薬物溶出は造粒物表面から起こり, 中心部の空隙に溶媒は浸入せず, 空気を保持することで, 低い粒子密度が維持され, 浮遊性が維持された

(Aoki et al., 2015)

47

ヘリコバクター・ピロリ除菌効率



1-3日目 ピロリ菌感染したスナネズミ (9 週齢, ♂, 摂食) に
1 日 1 回, CAM 30 mg/kg
(CAM分散液またはLW造粒物) を経口投与



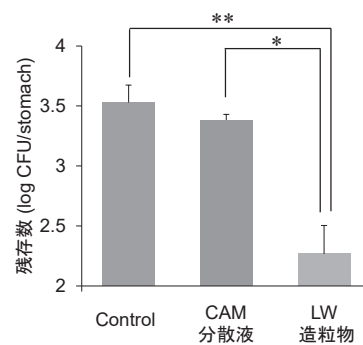
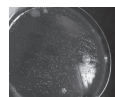
4日目 胃を摘出し, 3 mLのBrucella brothでホモジナイズ
遠心分離 (3000 rpm, 10min, 4°C)
上清を希釈し, スキロー培地に播種



4-7日目 微好気条件下で培養 (37°C, 4日間)



7日目 コロニーを計数し, 胃あたりのコロニー数を算出



- ✓ LW造粒物投与群では, コントロール群およびCAM分散液投与群と比較して, 胃内のピロリ菌の残存数が有意に低下した

胃内滞留性



スナネズミ

CAM 30 mg/kgを経口投与
(CAM分散液またはLW造粒物)



2 または4時間後に胃を摘出

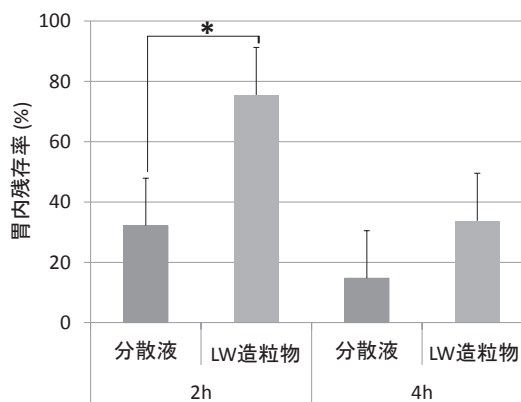
pH 6.5 リン酸緩衝液 10 mL
+メタノール 10 mL で洗浄



遠心分離 (3000 rpm, 10min, 4°C)



上清のCAM濃度を測定し、
胃内残存率を算出



Each bar represents the mean $\pm$ S.D. (n=3).

Nagahara et al., *Journal of Controlled Release* (1998).

- ✓ 経口投与2時間後, 4時間後ともに, LW造粒物投与群では, CAM分散液投与群と比較して高い胃内CAM残存率を示した

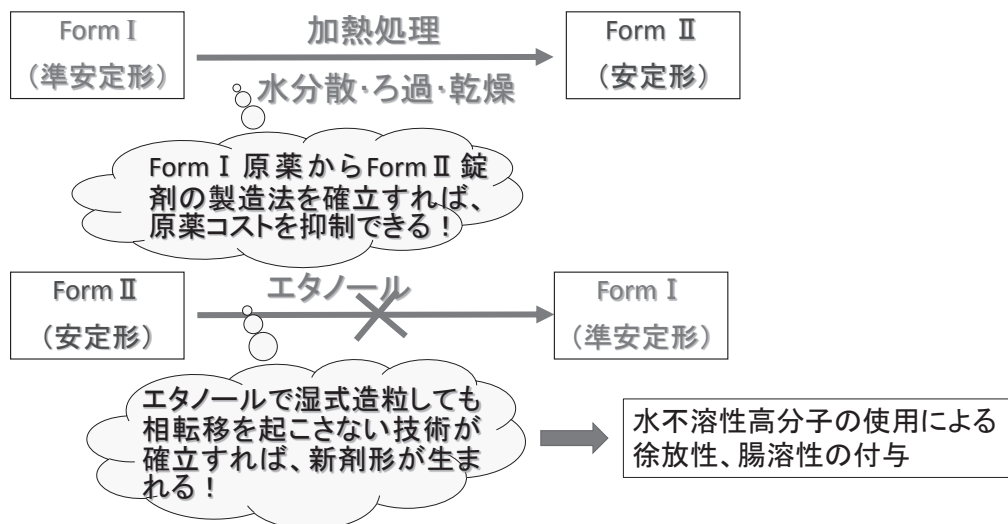
結論

- ✓ 攪拌溶融造粒法により調製した造粒物は, いずれも良好な流動性を有しており, 粉体物性に差異は認められなかった
- ✓ TR-FB造粒物およびLW造粒物は, 粒子内部に多くの空隙を有することで粒子密度を低下させ, 24時間以上浮遊性を維持した
- ✓ TR-FB造粒物およびLW造粒物からの薬物放出は, GM造粒物と比較して徐放化されていた
- ✓ LW造粒物は, CAM分散液と比較して, 胃内に長時間滞留することで, より高いヘリコバクター・ピロリ除菌効果を示した

攪拌溶融造粒法により, CAM高含有胃内浮遊性粒子の調製に成功し, 本製剤は, 胃内に長時間滞留することで, ヘリコバクター・ピロリの除菌効果を増強させることが示唆された

(6) CAM Form II 錠剤の低コスト製造方法と新規剤形の開発

(Int.J.Pharm. 495(2015)204-217)



添加剤のスクリーニング

Form I or Form II のCAM 5g

↓ 下記添加剤添加 (CAMの重量%として30%添加)

↓ 水 or エタノールを1.5g添加し乳鉢で湿式練合

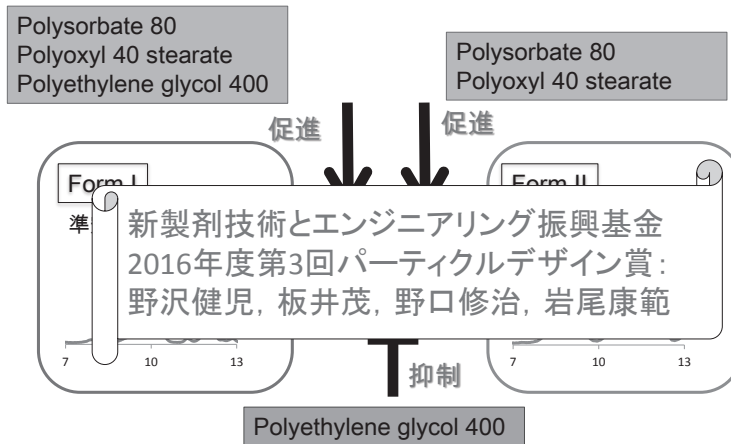
↓ 50℃で乾燥

↓ 得られた粉末を16号篩で篩過

X線による結晶形評価

界面活性剤 or 水溶性高分子	分類	HLB
① ラウリル硫酸Na (SDS)	陰イオン界面活性剤	約40
② 大豆レシチン (LCT)	両イオン界面活性剤	—
③ ショ糖脂肪酸エステル (SFE)	非イオン界面活性剤	約19
④ ポリソルベート80 (PS80)	非イオン界面活性剤	約18
⑤ ステアリン酸ポリオキシル40 (POS40)	非イオン界面活性剤	約17
⑥ マクロゴール400 (PEG400)	—	—

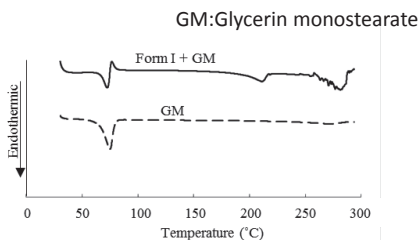
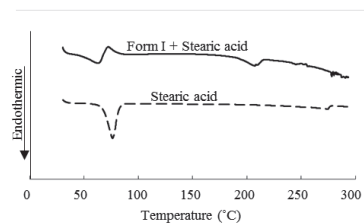
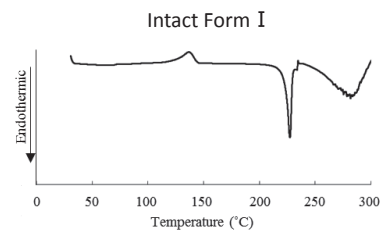
結果



ポリオキシエチレン鎖 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$) を有する添加剤とともに湿式練合することで、CAMの初期結晶および練合溶媒に依存することなく常にForm II 製剤を得ることが出来た。

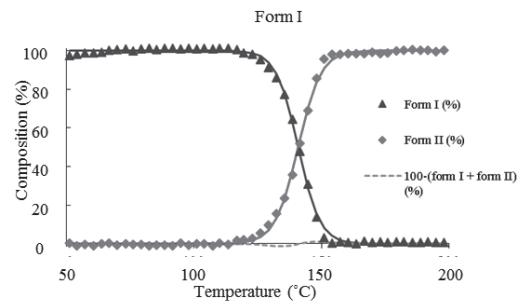
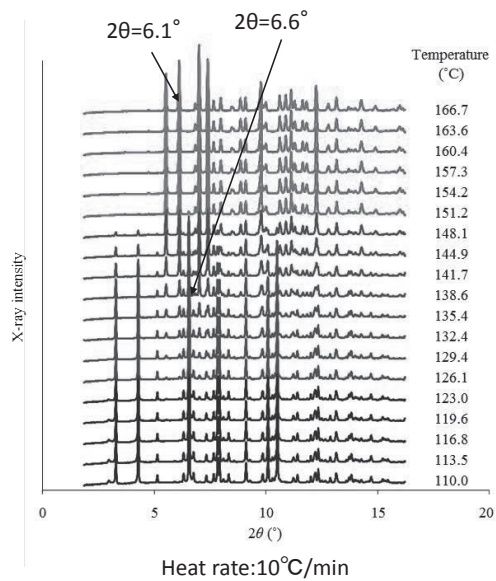
(7) 飽和脂肪酸、脂肪酸エステルがCAMの結晶転移に及ぼす影響

(Int.J.Pharm. 512(2016)108-117)



熱分析において飽和脂肪酸(脂肪酸エステル)を添加することにより、Form II への転移ピークは消失し、添加剤の融点に近い温度で吸熱ピークが現れる

Form I からForm II への結晶転移



$$\text{シグモイド式} : y = \frac{P_{\max}}{1 + \exp\{-k(T-C)\}} + A$$

y : 回折強度

T : 温度

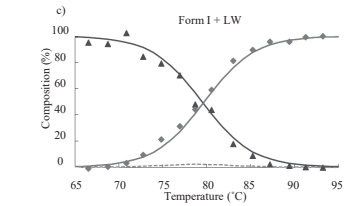
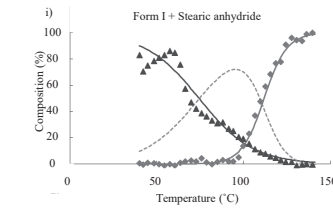
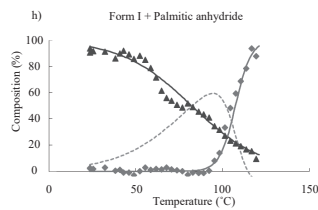
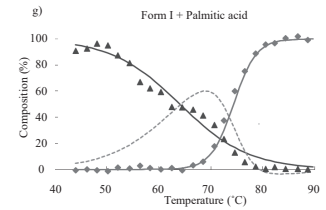
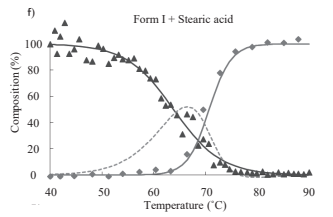
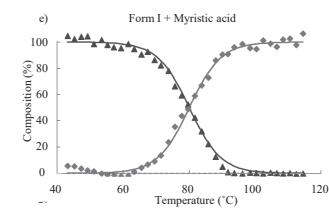
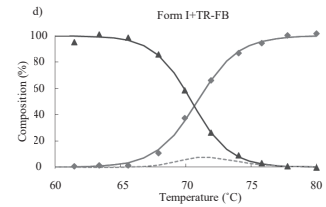
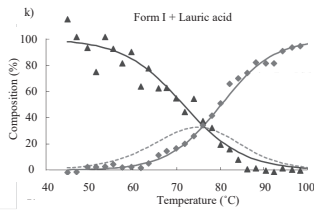
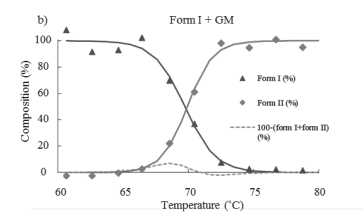
$P_{\max}$: 回折強度の最大値

k : 結晶転移速度定数

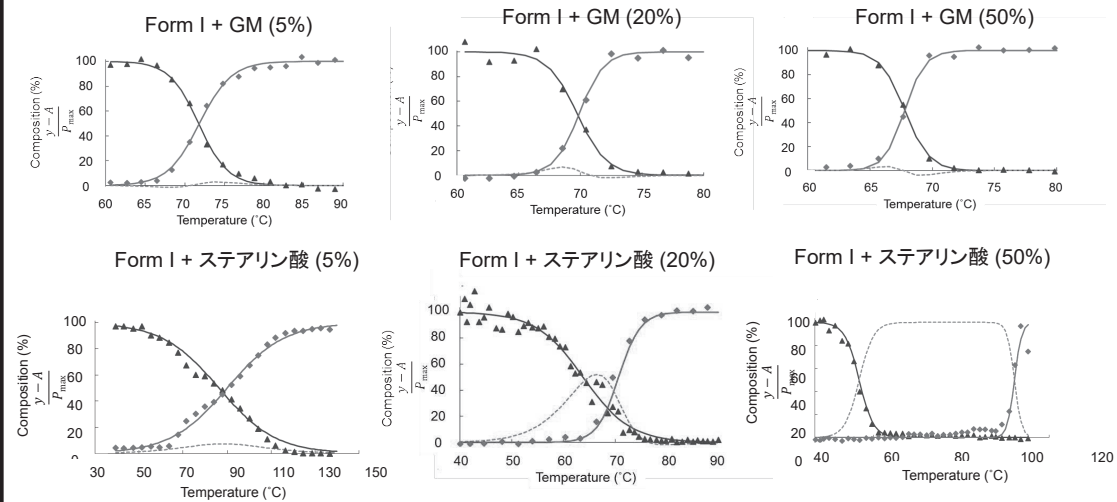
C : 50%転移温度

A : バックグラウンド補正定数

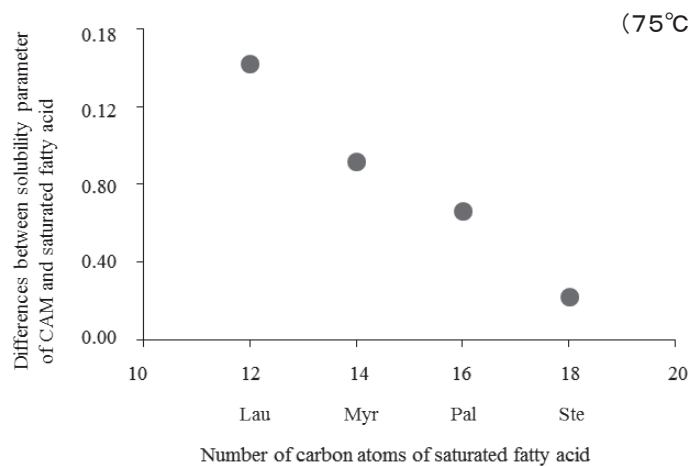
a : C におけるシグモイド曲線の傾き



添加剤濃度が結晶転移に及ぼす影響



飽和脂肪酸の炭素鎖の長さとの溶解度パラメーター(δ)の関係



$$\delta = \sqrt{\frac{(\Delta H - RT)}{V}}$$

ΔH : モル蒸発熱
 V : モル体積
 R : 気体定数
 T : 絶対温度

δ の値は炭素鎖が長くなるほどCAMの値に近づく。



CAMの飽和脂肪酸への溶解度は炭素鎖が長くなる程、増加する。

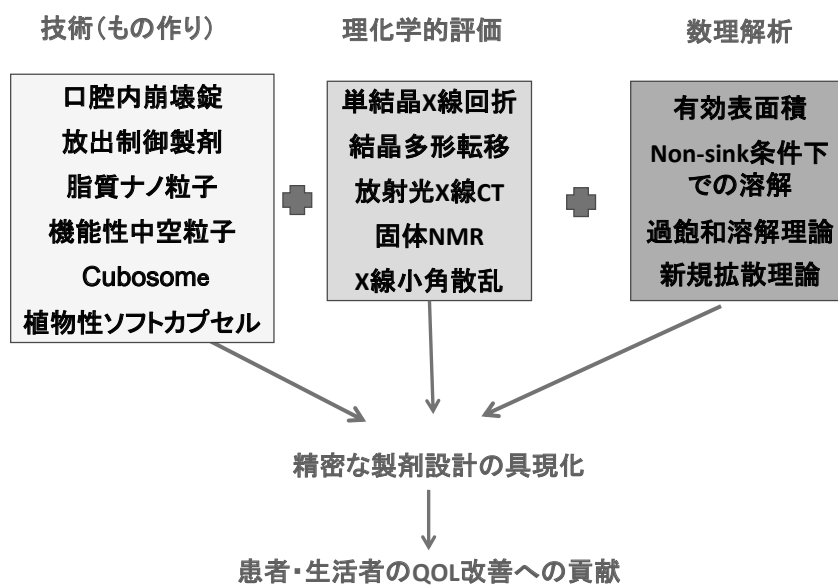
結論

- ✓ 不飽和脂肪酸においては添加剤の添加割合が増えるほど、結晶転移温度は低下し、結晶転移速度は増加した
- ✓ GMIにおいては添加剤の添加割合は結晶転移温度、結晶転移速度に殆ど影響しなかった。
- ✓ 不飽和脂肪酸の炭素鎖が長くなるほど、溶解度パラメータがCAMの値に近付き、CAMの溶解度が増大した。
- ✓ CAM以外の薬物（カルバマゼピン、ニフェジピン）でも添加剤を加えることで結晶転移温度は低下した。



飽和脂肪酸等の添加が医薬品原薬の結晶転移制御に汎用性の高い手法であることが示された

現在の研究基盤



Acknowledgment

□ 静岡県立大学 薬学部 創剤工学研究室

准教授 岩尾 康範 博士
 名誉教授 園部 尚 博士
 元准教授 野口 修治 博士(現:東邦大学薬学部 教授)
 元准教授 宮城島 惇夫博士
 全ての創剤工学教室員 (OB, OG, 現役)

□ 沢井製薬(株)

野沢 健児 博士

□ 静岡県立大学 薬学部 実践研究室薬学

教授 並木 徳之 博士



□ 独立法人 日本学術振興会

□ 上原記念生命科学財団

□ 一般用医薬品セルフメディケーション振興財団

□ 旭化成(株)

□ BASF JAPAN(株)

□ パウレック(株)

□ フロイント産業(株)

□ 武田薬品工業(株)

□ 大日本住友製薬(株)

□ 富士カプセル(株)

□ エボニックジャパン(株)

□ 日本曹達 ㈱

□ アステラス製薬(株)

□ 日本精化(株)

□ 日油(株)

□ 住友化学(株)

□ (株)カモソフトウェアジャパン

□ 岡田精工(株)

□ 理研ビタミン(株)

□ DFE Pharma

□ 沢井製薬(株)

□ 静岡県立大学 薬学部

医薬生命化学研究室

教授 奥 直人 博士

准教授 浅井 知浩 博士

講師 清水 広介 博士

助教 小出 裕之 博士

□ 崇城大学薬学部

教授 小田切 優樹 博士

□ 熊本大学薬学部

教授 丸山 徹 博士

同門生の方々

□ 千葉大学大学院

薬学研究院 創剤工学研究室

教授 森部 久仁一 博士

講師 東 顕二郎 博士

助教 植田 圭祐 博士

□ 日本アエロジル(株)

□ CBC(株)

□ (株)テクノスルガ・ラボ

□ メルク(株)

□ 大川原化工機(株)

□ 三菱商事フードテック(株)

□ 日本カラコン合同会社

□ 信越化学工業(株)

□ (株)ツムラ

□ 日本精薬(株) (順不同)



ご静聴ありがとうございました

Bangladesh, Russiaにて

2012/02/04 08:51

一般社団法人製剤機械技術学会

〒101-0046 東京都千代田区神田多町 2-7-3

三好ビル 3 階

TEL:03-3252-3048

FAX:03-3252-3049

E-mail info@seikiken.or.jp

製剤機械技術学会のロゴについて



Japan Society of Pharmaceutical
Machinery and Engineering

の各語のイニシャルをとって組合せたものです。
ただし、Pharmaceutical の代りにギリシャ語の
Φαρμακον（ファルマコン、薬、薬学）の**Φ**を
用いております。

全体の形を（**Φ**を中心とした）ピラミッド型に
して、会の発展を表象しています。