

一般社団法人
製剤機械技術学会

2018年度 特別講演会

講演要旨集



2018年6月26日(火)

日本橋ライフサイエンスハブ 8F (東京都中央区)

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
 Φ αρμακον (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。

一般社団法人製剤機械技術学会 2018年度 特別講演会プログラム

日時： 2018年6月26日（火） 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 板井 茂（元静岡県立大学 教授）

演 題：『最近の製剤及びプロセス開発』

岐阜薬科大学 竹内 洋文

講演要旨

最近の製剤開発に関して、そのコンセプトを概観する。その中で、特に研究室の研究テーマともなっている「人に優しい製剤」を取り上げ、リポソーム、口腔内崩壊錠等の研究事例を示す。一方、プロセスに関しては、打錠に関する話題、プロセスの工夫によって製剤特性を制御する試み、最近話題となっている連続生産（Continuous Manufacturing）について紹介する予定である。



15：50～16：45 特別講演 2 座長 杉原 昭夫（アステラスファーマテック株式会社）

演 題：『ジェネリック医薬品における高品質、 高付加価値製剤の開発の現状と展望』

沢井製薬株式会社 谷野 忠嗣

講演要旨

平成27年度の国民一人あたりの年間医療費は33万3千円に上っており、そのうちの40%は公費で賄われている。このため政府はジェネリック医薬品の普及を進めており、2020年の9月までにその数量シェアを80%超とすることを目標としている。これを受けてジェネリック医薬品メーカーは数量の確保を目指すべく対応する一方、高品質ならびに付加価値の高い医薬品の開発に努力を傾けている。たとえば調剤しやすい、服用しやすい、識別性が高い、安定性が優れるなどであるが、これらの具体的な事例を紹介しながら、ジェネリック医薬品メーカーの製剤開発のコンセプトの現状と今後について若干の説明をしてみたい。



2018年6月26日(火)
日本橋ライフサイエンスハブ(東京)

製剤機械技術学会総会・特別講演会

最近の製剤及びプロセス開発



岐阜薬科大学薬物送達学大講座
製剤学研究室

竹内 洋文
Hirofumi Takeuchi

講演内容

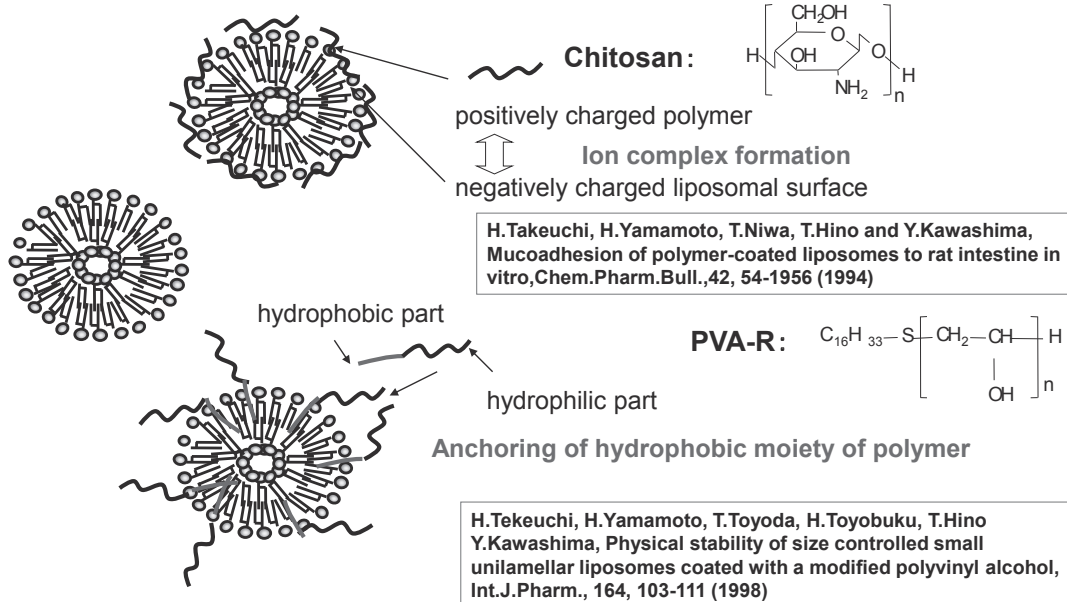
Gifu Pharm. Univ.

最近の製剤開発に関して、そのコンセプトを概観した後で、特に研究室の研究テーマともなっている「人に優しい製剤」を取り上げ、リポソーム、口腔内崩壊錠、その基礎となる打錠に関する話題等について研究事例を交えて紹介する。また、その他の話題として、最近話題となっている連続生産(Continuous Manufacturing)についても紹介できればと思う。

- I. リポソーム製剤
 - リポソームの特徴と製剤への応用
 - リポソーム製剤の活用に関する考え方
- II. 錠剤設計の基礎と口腔内崩壊錠設計
 - 圧縮成形の基礎と錠剤設計
 - 口腔内崩壊錠の研究と製剤開発
- III. その他の話題

Polymer-coated liposomes

Gifu Pharm. Univ.



Recent advances in liposomal drug delivery systems: oral, pulmonary, and ophthalmic administrations

Gifu Pharm. Univ.

- Oral administration of peptide drugs with polymer-coated liposomes having muco-adhesive and -penetrative functions
- Pulmonary administration for adsorption of high molecular weight drugs such as peptide drugs by controlling liposomal behavior in lung
- Non-invasive administration to posterior part of eye (retina) with liposomal eye drops

Gifu Pharmaceutical University
Pharmaceutical Engineering



Oral administration of peptide drug with colloidal drug carriers

Gifu Pharm. Univ.

1970

Patel, H.M. and Ryman, B.E. (1976); Gregoriadis and Dapergolas (1976); Rowland, R and Woodley J. (1980); Shenfield, M and Hill, J. (1982): Oral administration of liposomal insulin.

1980

Damge, C. et al. (1988): New Approach for oral administration of insulin with polyalkylcyanoacrylate nanocapsules as drug carrier. *Diabetes*, 37, 246-251.

Jani. P. U. et al. (1990): Nanoparticle uptake by the rat gastrointestinal mucosa: Quantitation and particle size dependency. *J. Pharm. Pharmacol*, 42, 821-826.

1990

Leneaerts V. and Gurny R. (1990): "Bioadhesive Drug Delivery System", CRC Press.

Takeuchi et al. (1994): Mucoadhesion of polymer-coated liposomes to rat intestine in vitro, *Chem.Pharm.Bull.*, 42, 54-1956

Takeuchi et al. (1996): Enteral absorption of insulin in rats from mucoadhesive chitosan coated liposomes, *Pharm.Research*, 13, 896-901

2000

Takeuchi et al.(2001); Mucoadhesive Nanoparticulate Systems for Peptide Drug Delivery, *Advanced Drug Deliv.Reviews*, 47, 39-54, (240)

Mucoadhesive nano particles (polymer-coated liposomes)

Gifu Pharm. Univ.

H.Takeuchi et al. Enteral absorption of insulin in rats from mucoadhesive chitosan-coated liposomes, *Pharm.Research*, 13, 896-901 (1996) (230)

Takeuchi et al.(2001); Mucoadhesive Nanoparticulate Systems for Peptide Drug Delivery, *Advanced Drug Deliv.Reviews*, 47, 39-54, 2001. (240)

H.Takeuchi et al., : Mucoadhesive properties of Carbopol or chitosan-coated liposomes and their effectiveness in the oral administration of calcitonin to rats, *J Control Release* 86:235-242, 2003. (97)

H.Takeuchi et al., Effectiveness of Submicron-sized, Chitosan-coated Liposomes in Oral Administration of Peptide Drugs, *Int.J.Pharm.*, 303, 160-170, 2005. (52)

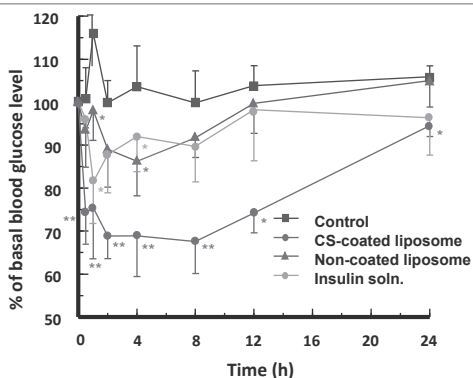


Fig. Change in serum glucose level (%) after oral administration of insulin (24IU/rat) with the non-coated and polymer coated liposomes

Each value represents the mean,SE of four or five rats.; * : p<0.05, ** : P<0.01. Lipid composition : PPC:DCP=8:2 Polymer concentration : 0.75%

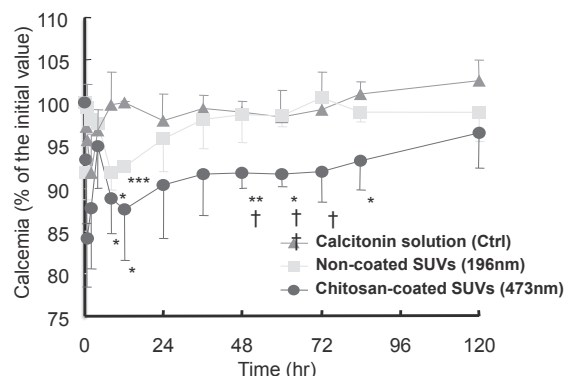
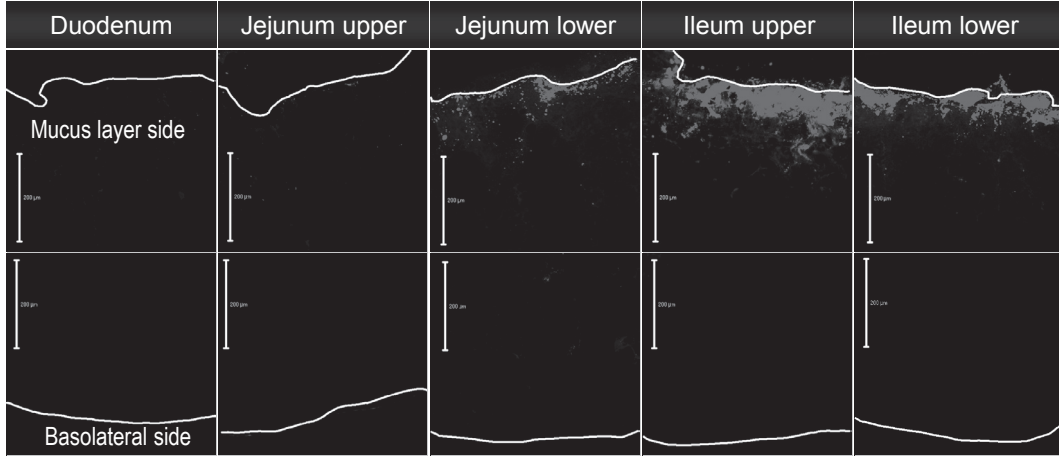


Fig. Profile of plasma calcium level after intragastrical administration of sub-micronized liposomes.

(DSPC:DCP:Chol.=8:2:1 Chitosan;CS-15(0.3%)) (n=3) * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001: significantly different from the level for calcitonin soln. † p<0.05, ‡ p<0.01 : significantly different from the level for non-coated SUVs.

Confocal laser scanning microscopic photographs of Lip (MLV) in intestines

Gifu Pharm. Univ.

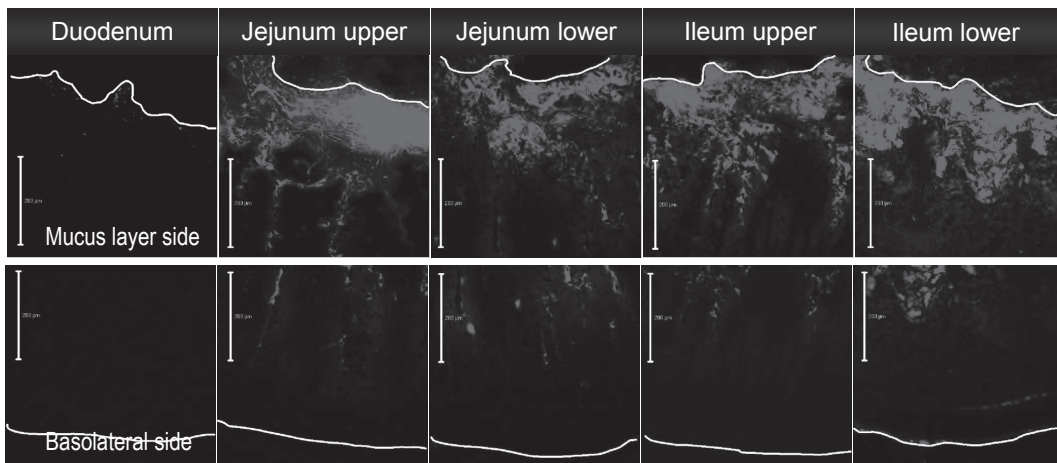


Confocal laser scanning micrographs of various parts of intestinal tract at 2 hr after intragastrical administration of noncoated-liposome (Lip)

Particle size---7.56µm , DSPC:DCP:Chol.=8:2:1

Confocal laser scanning microscopic photographs of ssCS-Lip in intestines

Gifu Pharm. Univ.



Confocal laser scanning microscopic photographs of various parts of intestinal tract of rat at 2 hr after intragastrical administration of ssCS-Lip.

The particle size of ssCS-Lip is 281nm.

Functions of polymer-coated liposome in oral administration

- J. Thongborisute et al., Visualization of the penetrative and mucoadhesive properties of chitosan and chitosan-coated liposomes through the rat intestine. *J. Liposome Research*, 16, 127-141, 2006. (13)
- J. Thongborisute et al., The effect of particle structure of chitosan-coated liposomes and type of chitosan on oral delivery of calcitonin. *J. Drug Targeting*, 14, 147-154, 2006. (26)
- N. Thirawong, J. Thongborisute, H. Takeuchi, P. Sriamornsak Improved intestinal absorption of calcitonin by mucoadhesive delivery of novel pectin-liposome nanocomplexes, *J. Controlled Release*, 125(3): 236-245 (2008).
- Sriamornsak, P.; Wattanakorn, N.; Takeuchi, H. Study on the mucoadhesion mechanism of pectin by atomic force microscopy and mucin-particle method. *Carbohydrate polymers* 2010, 79, 54-59.

Novel methods to evaluate mucoadhesive properties

- H. Takeuchi et al., Novel Mucoadhesion Tests for Polymers and Polymer-coated Particles to Design Optimal Mucoadhesive Drug Delivery Systems, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 57, 1583-1594, 2005. (83)
- J. Thongborisute and H. Takeuchi: Evaluation of mucoadhesiveness of polymers by BIACORE method and mucin-particle method, *Int. J. Pharmaceutics*, 354:204-209, 2008. (17)

Novel designs for polymers to improve mucoadhesive functions

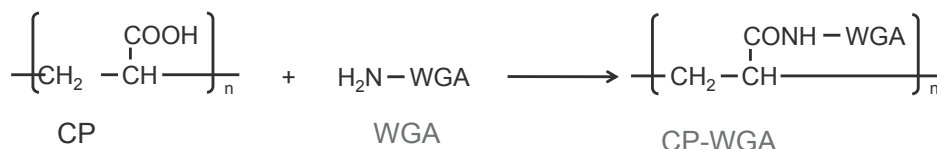
- M. Werle, et al., Carbopol-lectin conjugate coated liposomes for oral peptide delivery. *Chem. Pharm. Bull.*, 58, 432-434, 2010. (7)
- A. Makhlof et al., A pH-Sensitive Chitosan Nanoparticulate System for the Peroral Delivery of Insulin, *Euro. J. Pharm. Sci.*, 42, 445-451, 2011. (18)
- A. Makhlof et al., In vitro and in vivo Evaluation of WGA-Carbopol Modified Liposomes as Carriers for Oral Peptide Delivery, *Euro J. Pharm. Biopharm.*, 77, 216-224, 2011. (8)
- A. Makhlof et al., Mucoadhesive Nanoparticles for the Simultaneous Delivery of Macromolecules and Permeation Enhancers to the Intestinal Mucosa: In vitro and In vivo Evaluation, *J. Control. Release*, 149, 81-88, 2011. (14)

Improve the mucoadhesive function of polymers

Gifu Pharm. Univ.

- Carbopol-lectin conjugate coated liposomes are expected to have synergetic effect of carbopol and lectin in mucoadhesion.

Lectin: wheat germ agglutinin (WGA); interaction with mucosa



- Werle, M. et al. ; Carbopol-lectin conjugate coated liposomes for oral peptide delivery. *Chem. Pharm. Bull.*, 58, 432-434, 2010.
- Makhlof A. et al.; In vitro and in vivo Evaluation of WGA-Carbopol Modified Liposomes as Carriers for Oral Peptide Delivery, *Euro J. Pharm. Biopharm.*, 77, 216-224, 2011. (8)

Oral delivery of calcitonin with CP-lecctin coated liposomes

Gifu Pharm. Univ.

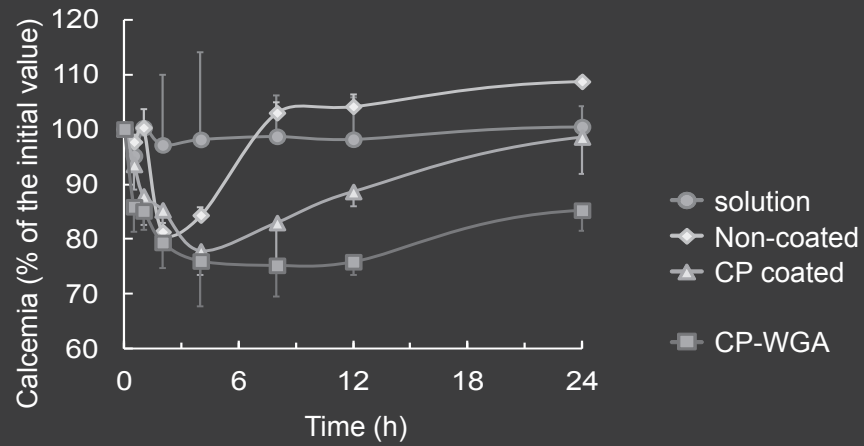
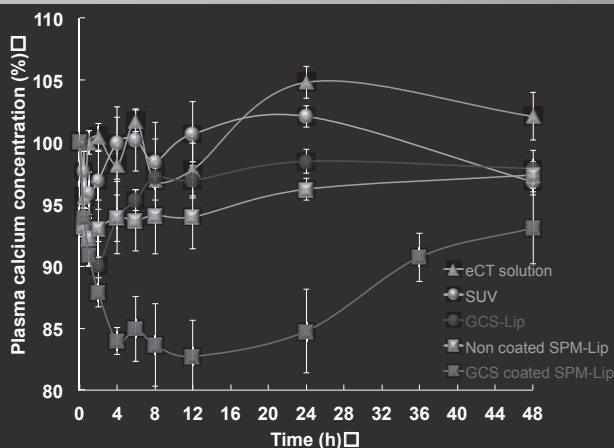


Fig. Oral administration of CP-WGA coated liposomes containing calcitonin in rats
n=3-4, elcatonin dose: 500 IU/kg rat

Co-formulation of permeation enhancer (spermine) into the polymer-coated liposome

Gifu Pharm. Univ.



Blood calcium concentration profiles of samples during 48 hours after intragastric administration

Spermine (SPM); poly amine

(AAC)

Area above the blood plasma calcium concentration-time curves (AAC), n=3-5

Sample	AAC (hr· μ g/mL)
eCT solution	61.83 \pm 15.6
SUV	74.35 \pm 33.1
GCS-Lip	143.6 \pm 35.1
Non coated SPM-Lip	250.0 \pm 63.2
GCS coated SPM-Lip	665.6 \pm 87.5*

* p<0.05 compared with GCS-Lip.

- M.;Tanaka, S.; Onodera, R.; Tahara, K.; Takeuchi, H., Particle design of polymer-coated liposome for oral administration of peptide containing spermine as permeation enhancer. (2014)

粒子の特性と圧縮成形性

Gifu Pharm. Univ.

どのような粉体が圧縮特性に優れるか

□ 塑性、弾性、破砕性

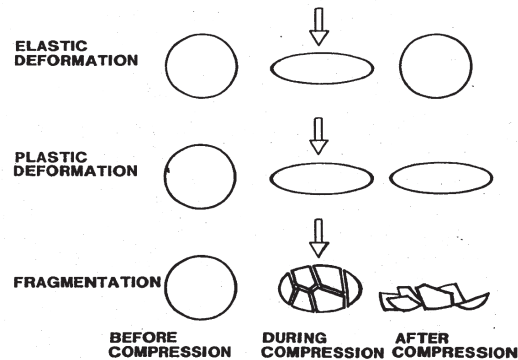


Fig. 3 Schematic illustration of processes that take place during compression.

錠剤賦形剤としての種々の糖および糖アルコール

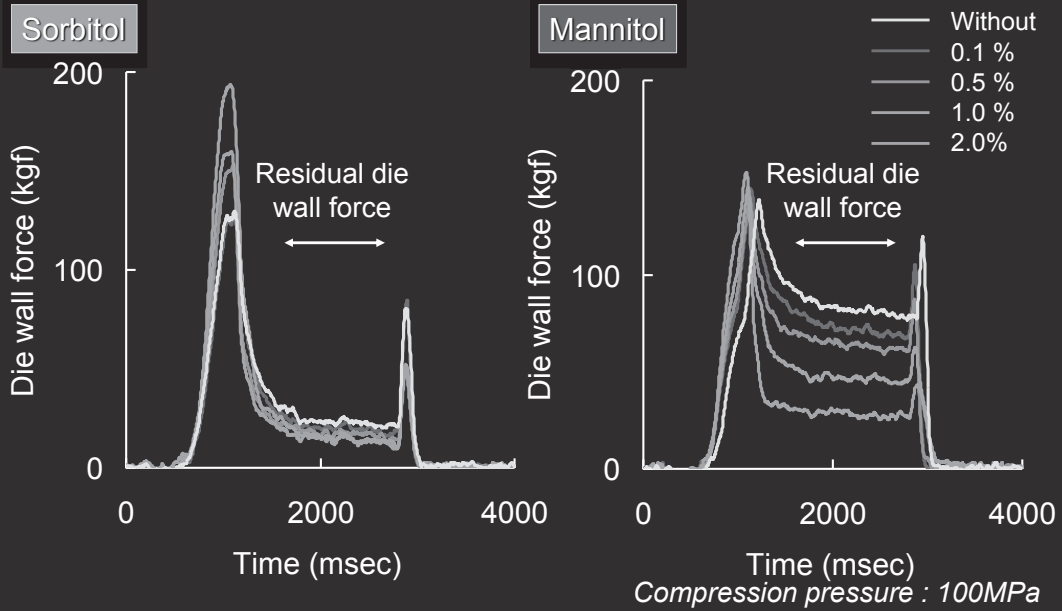
Gifu Pharm. Univ.

- **Sorbitol:** Hygroscopic
Highly water soluble
Good compactability

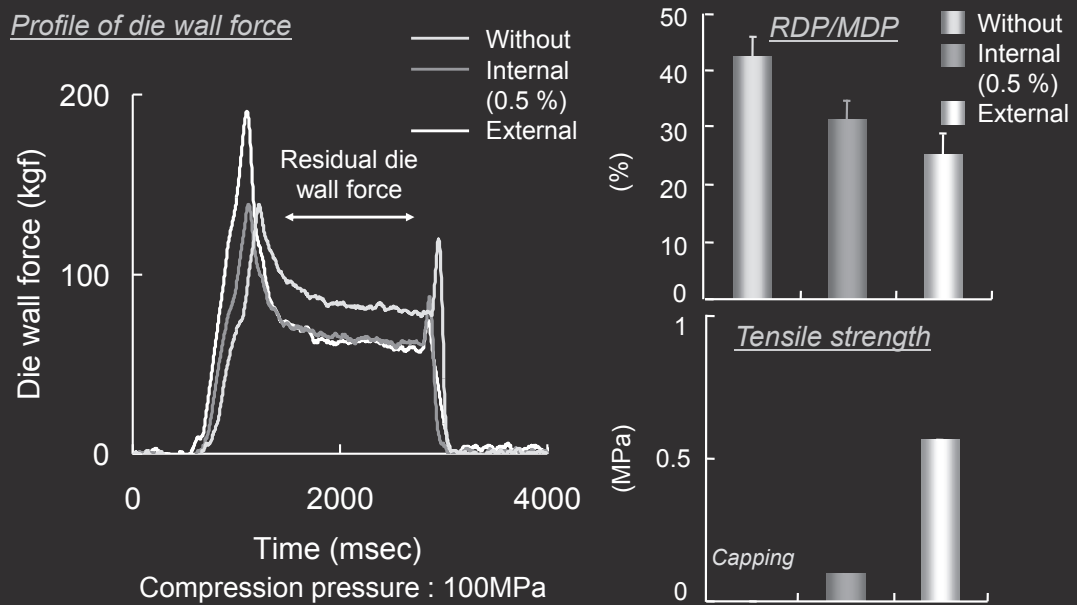
cf. Maltose, Trehalose
- **Mannitol:** Nonhygroscopic
Relatively lower solubility
Low compactability

cf. Lactose, Glucose, Sucrose, Erythritol, Xylitol

臼壁面応力に及ぼす滑沢剤添加の影響: sorbitol or mannitol



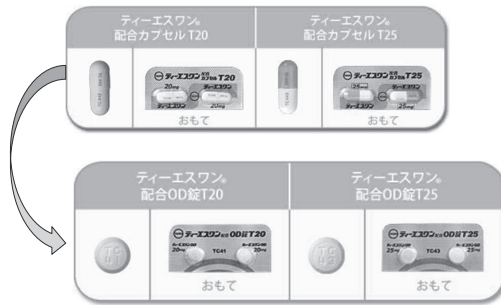
引張強度 (外部滑沢) : mannitol



口腔内崩壊錠開発事例：現状と高まる期待

Gifu Pharm. Univ.

「ティーエスワン」



「カソデックス®OD錠80mg」



ゾルピデム酒石酸塩OD錠



(マイスリー錠)

※写真は各社HPより

口腔内崩壊錠開発を支える粒子設計

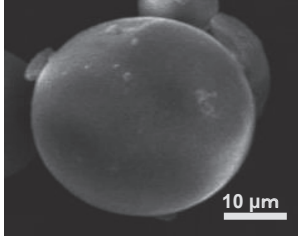
Gifu Pharm. Univ.

- 直打用の賦形剤の開発：乳糖、マンニトール
- 崩壊剤の開発と評価方法
- 新しい複合添加剤の開発
 - Ludiflash：マンニトール、コリドン CL- SF、コリコート SR30D
 - SmartEx：マンニトール、L-HPC、PVA
 - GRANFILLER-D (GNF-D211,GNF-D215)
 - ：マンニトール、カルメロース、クロスポビドン、MCC
- 新しい添加剤の有用性を確認するための研究

口腔内崩壊錠を視野に入れた直打用賦形剤：マンニトール

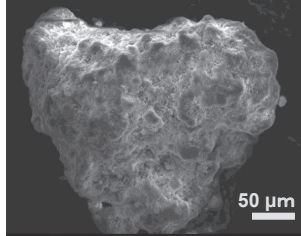
Gifu Pharm. Univ.

Mannit Q



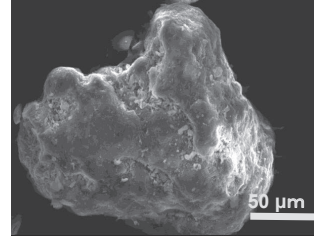
(D₅₀: 36 μm)

Parteck M200



(D₅₀: 242 μm)

PEARLITOL 200SD



(D₅₀: 136 μm)

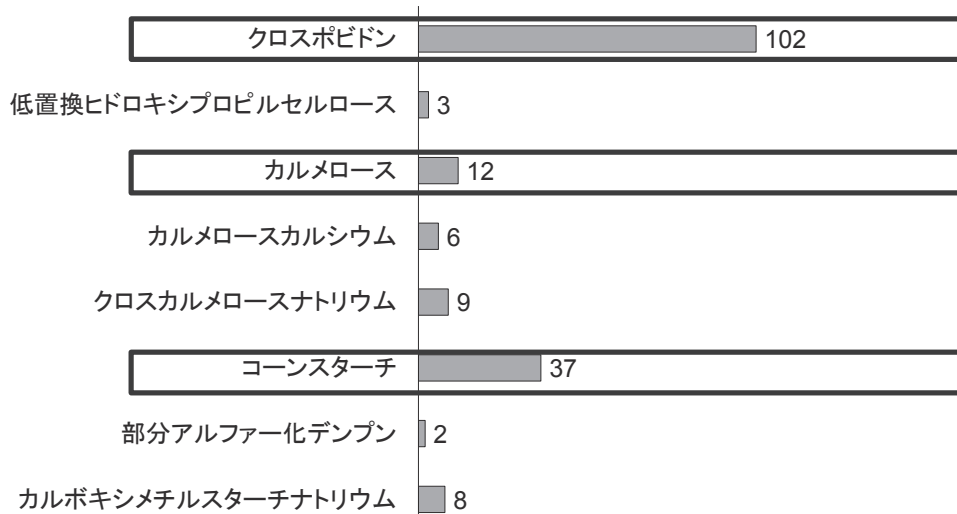
平均粒子径

Unsieved		36 μm				
Sieved	S	28 μm	Parteck M100	50 μm	PEARLITOL 100SD	92 μm
	L	93 μm	Parteck M200	242 μm	PEARLITOL 200SD	136 μm
(Mitsubishi Shoji Foodtech)			(MERCK)		(ROQUETTE)	

口腔内崩壊錠で活用される崩壊剤

Gifu Pharm. Univ.

上市されている口腔内崩壊錠に使用されている崩壊剤



※医療用口腔内崩壊錠150品目 (先発品13+後発品137)

口腔内崩壊錠調製のための粒子設計・処方設計

Gifu Pharm. Univ.

当初、賛否両論のあった口腔内崩壊錠であるが、現状は医療現場に浸透し、その数は益々増加する傾向にあり、開発が盛んなジェネリック医薬品を加えると現在までに、300以上が上市されている。

設計、製造する側では、より機能に優れた製品を目指した研究が進められている。十分な硬度と速やかな崩壊性の相反する特性を具備するための粒子設計研究のいくつかを紹介する。

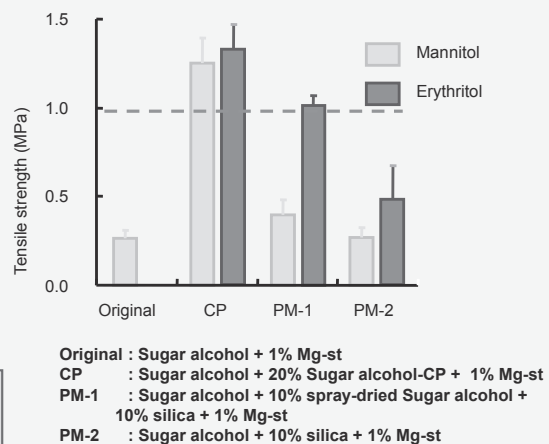
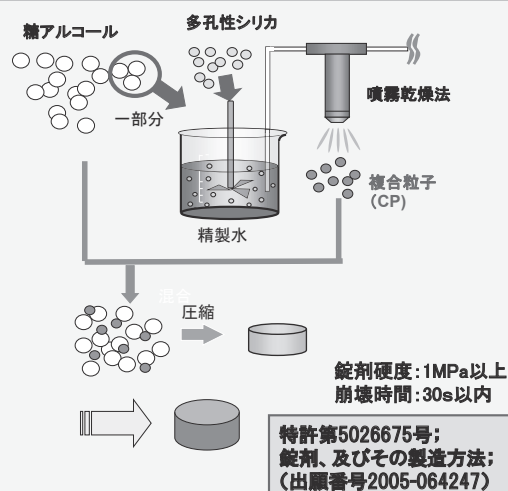
- (1) 低成形性糖アルコール粉体の圧縮成形性向上(1):コンポジット粒子
- (2) 低成形性糖アルコール粉体の圧縮成形性向上(2):粉碎プロセスによる粒子加工
- (3) 医薬品添加剤の粒子加工:リン酸水素カルシウム
- (4) 医薬品添加剤(結合剤)の粒子設計:微粒子化による機能向上
- (5) 滑沢剤による崩壊特性制御:シヨ糖脂肪酸エステル
- (6) マンニトールの粒子設計と圧縮、崩壊特性への影響

低成形性糖アルコールの圧縮性形成を向上する手法

Gifu Pharm. Univ.

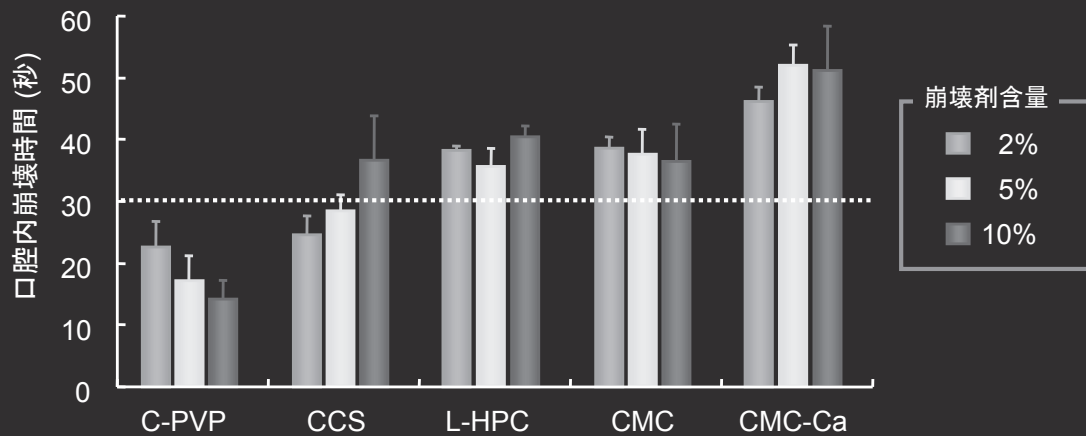
糖アルコール-シリカ複合粒子による成形性改善

口腔内崩壊錠



- H.Takeuchi et al. , Solid Dispersion Particles of Amorphous Indomethacin with Fine Porous Silica Particles by Using Spray-drying Method, *Int.J.Pharm.*, 293, 155-164, 2005. (69)
- H.Takeuchi et al. Tableting of Solid Dispersion Particles Consisting of Indomethacin and Porous Silica Particles, *Chem.Pharm.Bull.*, 53, 5, 487-491, 2005. (13)

種々の崩壊剤を添加した口腔内速崩壊錠の崩壊時間



< 錠剤処方 >

エリスリトール + 10% 複合粒子(CP-2) + 2 ~ 10% 崩壊剤 + 0.2% 滑沢剤

C-PVP : クロスポビドン

CMC : カルメロース

CCS : クロスカルメロースナトリウム

CMC-Ca : カルメロースカルシウム

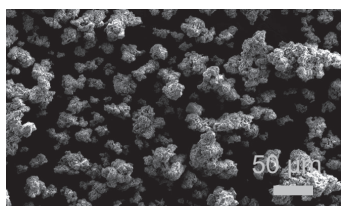
L-HPC : 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース

リン酸水素カルシウムを用いた口腔内崩壊錠設計

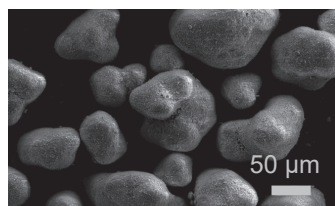
Gifu Pharm. Univ.

種々のリン酸水素カルシウム

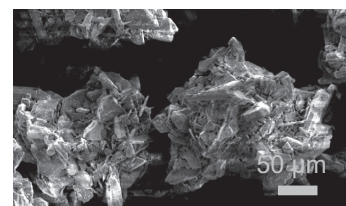
①無水物GS ②無水物GSH(多孔質性) ③水和物FF-100 (協和化学工業)



GS (×300)



GSH



FF-100

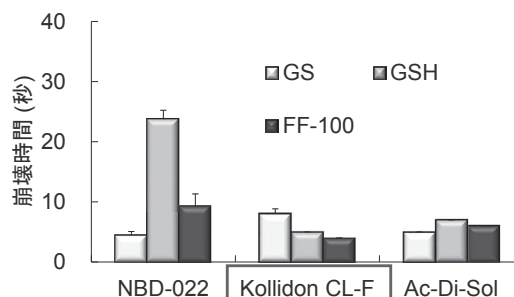
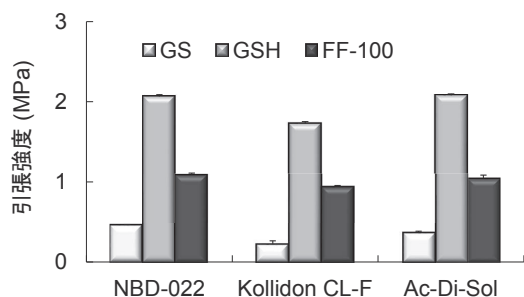
	粒子径 (μm)			全細孔体積 (mL/g)	全細孔表面積 (m ² /g)	平均細孔直径 (nm)
	D ₁₀	D ₅₀	D ₉₀			
GS	14.7	33.9	58.3	0.7500	0.727	4126.9
GSH	47	78	123.7	1.2293	38.226	128.6
FF-100	38	171	245.1	0.8494	2.737	1241.4

口腔内崩壊錠の基本処方(1): 崩壊剤の添加

Gifu Pharm. Univ.

<処方>

	NBD-022	Kollidon CL-F	Ac-Di-Sol
各種DCP	95	95	95
NBD-022	5	-	-
Kollidon CL-F	-	5	-
Ac-Di-Sol	-	-	5
Mg-st	0.5	0.5	0.5
Total (%)	100.5	100.5	100.5

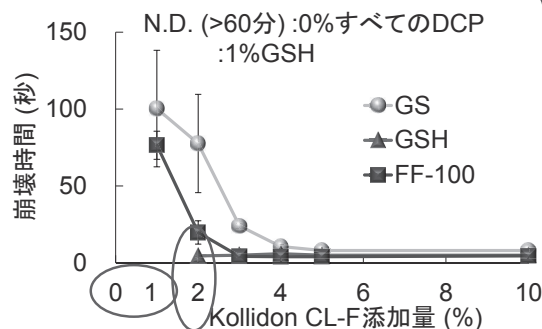
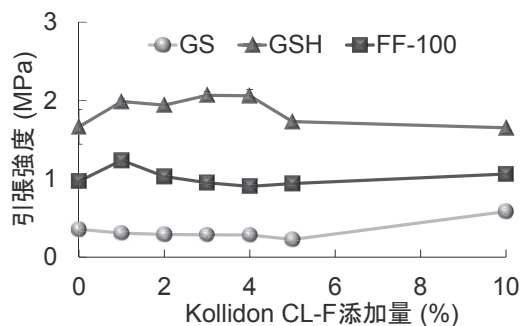


口腔内崩壊錠の基本処方(2): Kollidon CL-F添加量

Gifu Pharm. Univ.

<処方>

	Kollidon CL-F添加量 (%)						
	0	1	2	3	4	5	10
各種DCP	100	99	98	97	96	95	90
Kollidon CL-F	0	1	2	3	4	5	10
Mg-st	0.5						
Total (%)	100.5						

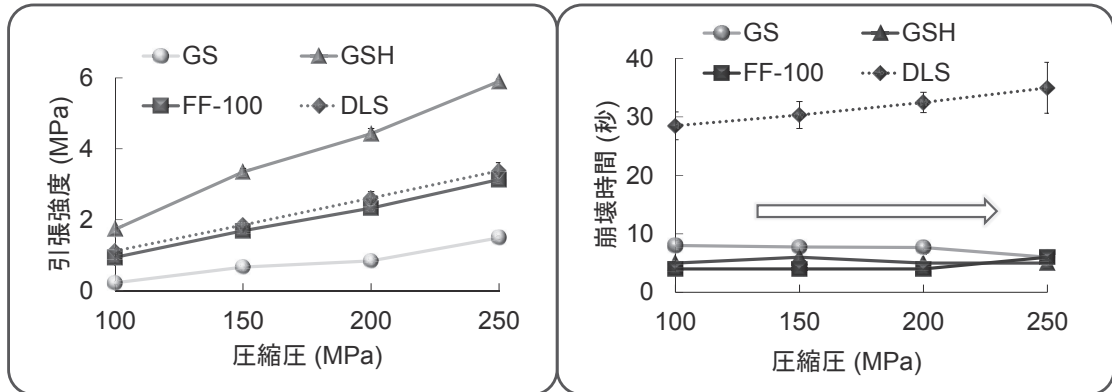


口腔内崩壊錠の基本処方(3) 圧縮圧の影響

Gifu Pharm. Univ.

<処方>

各種DCP,DLS	95	圧縮圧 100 MPa, 150 MPa, 200 MPa, 250 MPa
Kollidon CL-F	5	
Mg-st	0.5	
Total (%)	100.5	



直接打錠に利用できる結合剤(噴霧乾燥HPC-L)の設計

低成形性糖アルコールの圧縮性形成を向上する手法

Table 1 Spray-dried HPC-L particles for direct compression

Sample	Particle size (μm)			
	D ₁₆	D ₅₀	D ₈₄	
Erythritol	9.1 \pm 0.5	24.1 \pm 2.7	61.0 \pm 9.3	
Ascorbic acid	7.5 \pm 0.3	20.7 \pm 1.2	49.8 \pm 2.1	
HPC-L	SD-1	4.8 \pm 0.1	10.5 \pm 0.6	20.8 \pm 1.3
	SD-2	14.1 \pm 0.5	27.1 \pm 1.6	47.8 \pm 4.3
	SD-3	30.9 \pm 1.4	55.1 \pm 3.0	114.3 \pm 25.6
	SD-4	55.3 \pm 3.7	121.5 \pm 15.0	197.4 \pm 14.4
	FG	7.5 \pm 0.9	20.3 \pm 2.5	43.0 \pm 5.9
	C-f	21.7 \pm 1.0	54.1 \pm 1.7	93.3 \pm 15.9
	C-s	41.0 \pm 2.4	103.6 \pm 6.7	192.9 \pm 14.7

噴霧乾燥 HPC-Lによるエリスリトールの直接打錠

Gifu Pharm. Univ.

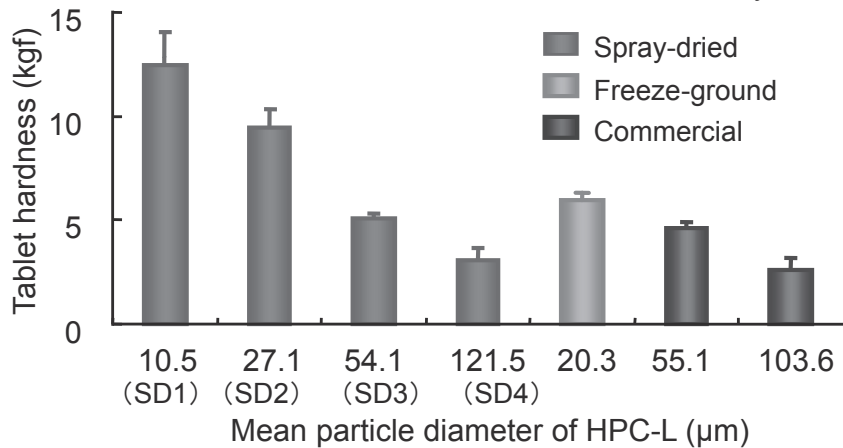
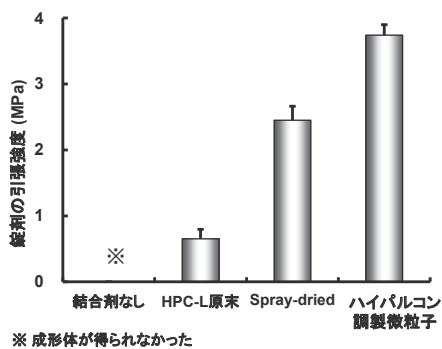


Fig.1 The hardness of tablet containing erythritol and HPC-L
Formulations : Erythritol +10% HPC-L + 1% Mg-st + 0.5% silica

S. Tanimura, H. Kawazoe, H. Yamamoto, H. Takeuchi: Direct Compaction of Poorly Comactable Pharmaceutical Powders with Spray-dried HPC-L, J. Powder Technol. Japan, 43, 648-652 (2006).

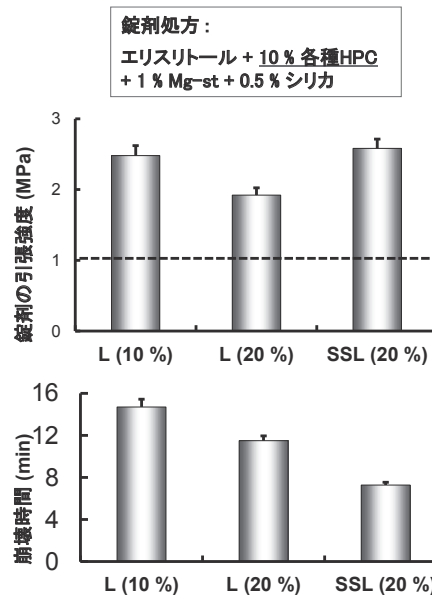
超微細なHPC-SSL粒子による錠剤設計

Gifu Pharm. Univ.

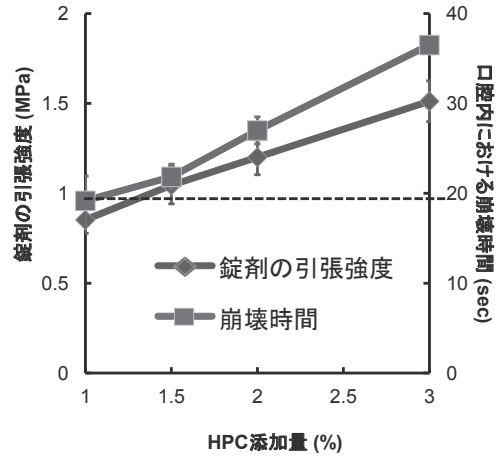
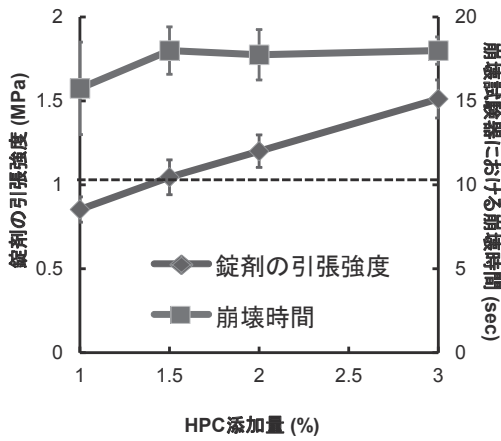


試料	粒子径 (μm)		
	D ₁	D ₅	D ₉
L (10%)	6.1 ± 0.1	11.6 ± 0.7	23.6 ± 1.5
L (20%)	7.1 ± 0.2	13.9 ± 1.3	26.6 ± 4.9
SSL (20%)	5.9 ± 0.6	13.3 ± 1.9	26.2 ± 6.3

特願2009-266821, 2010-135622, PCT2010/070867



微細なHPC-SSL粒子による口腔内崩壊錠処方設計



処方：エリスリトール + 1-3 % SSL (20 %) + 3 % SE
+ 0.5 % シリカ + 1% cl-PVP

製剤学研究室

教員紹介

竹内 洋文 教授

田原 耕平 准教授

研究内容事例

リポソーム 表面修飾リポソーム 薬物

- 粘着付着性ポリマー
- 立体障害性水溶性ポリマー

研究概要

経口、経肺、点眼、錠剤設計、微粒子分散系、粉体系

研究戦略

これまでに蓄積した当研究室のナノテクノロジーの研究成果を、本学および関連企業との最高のパートナーシップ体制を構築し、新しい薬の形(製剤)を世の中に送り出すことが目標です。大きな関心が寄せられている高齢化社会、これに関連して普及が求められているジェネリック医薬品、新規なコンセプトに基づいたDDS開発…これらの問題を解決に導くプロジェクト創生を目指します。日本の創業力に、製剤の側からアプローチし、世界的な医薬品生産拠点構築に貢献します。キーワードは「人に優しい製剤設計」です。

経口投与

蛍光標識リポソームの消化管粘膜侵入性評価

ナノ粒子 マイクロ粒子

ナノ化及び表面修飾により消化管粘膜への侵入性の機能付与

経肺投与

薬物の肺組織相互作用及び肺内滞留性向上

点眼投与

従来の治療法 → 点眼投与

硝子体内注射 目薬

点眼した蛍光標識ナノ粒子が網膜に存在

特願2008-51427 国際出願 (PCT/JP2009/53609)

研究方針

人に優しい製剤設計の実現: 研究成果を実製品に!

ジェネリック医薬品における 高付加価値製剤の開発

—高品質・高付加価値製品の開発を目指して—

sawai 沢井製薬株式会社

技術部長

谷野 忠嗣

0

本日の内容

1. ジェネリック医薬品とは
2. ジェネリック医薬品の製剤開発
3. 高付加価値製品の開発を目指して
 - ✓ 錠剤印字による識別性の向上
 - ✓ 添加剤による製剤工夫

1

国民医療費の概要

✓ 平成27年度 国民医療費 : 42兆3,644億円 (前年比 +3.9%)

人口一人当たり: 33万3,300円

■診療種類別

	平成27年度		増減率 (前年比)
	金額(億円)	構成比	
国民医療費	423,644	100.0%	+3.8%
医科診療医療費	300,461	70.9%	+2.7%
歯科診療医療費	28,294	6.7%	+1.4%
薬局調剤医療費	79,831	18.8%	+9.6%
入院時食事・生活医療費	8,014	1.9%	-0.1%
訪問看護医療費	1,485	0.4%	+18.2%
療養費等	5,558	1.3%	0.3%

■財源別

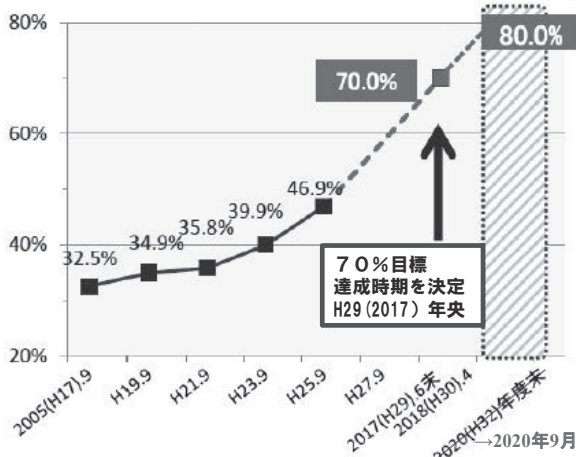
財源	構成割合
公費	38.9%
国庫	25.7%
地方	13.2%
保険料	48.8%
事業主	20.6%
被保険者(国保含)	28.2%
その他(患者負担)	12.3(11.6)%
計	100.0%

出典:平成28年度国民医療費の概況(厚生労働省)

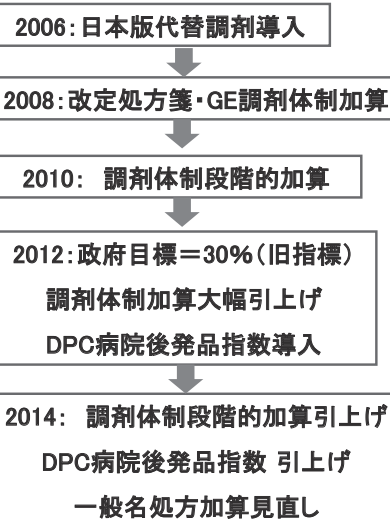
日本のGEシェア

数量シェア目標

- ① 2017年(平成29年) 末に70%以上
- ② 2018年度(平成30年度) から2020年度(平成32年度) 末までの間のなるべく早い時期に80%以上



注) 数量シェアとは、「後発医薬品のある先発医薬品」及び「後発医薬品」を分母とした「後発医薬品」の数量シェアをいう
厚生労働省調べ

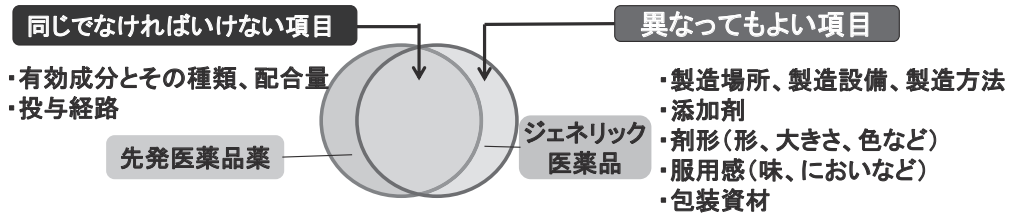


引用元: 厚生労働省ホームページ
<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/0000095177.pdf>

ジェネリック医薬品とは

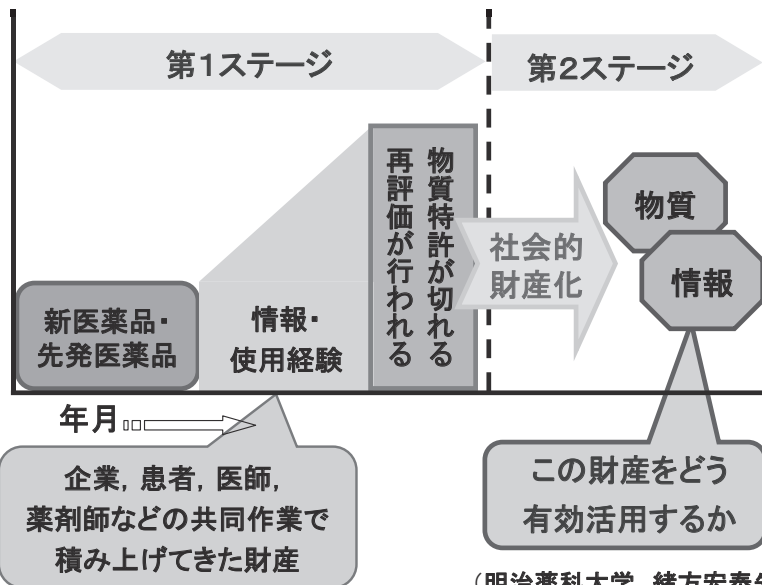
先発医薬品と 同一の有効成分、同一の含量
同一の投与経路、
効能・効果、用法・用量も原則同一、
先発医薬品と同等の治療効果・作用が得られる医薬品

多くの後発医薬品が、“成分の一般名 (Generic Name)”
で販売されることから、ジェネリック医薬品 (Generics) と呼ばれている。



4

ジェネリック医薬品を考える視点



今後欧米の様に、先発品の添付文書が後発品でも共有できると情報の有効活用はさらに進む

5

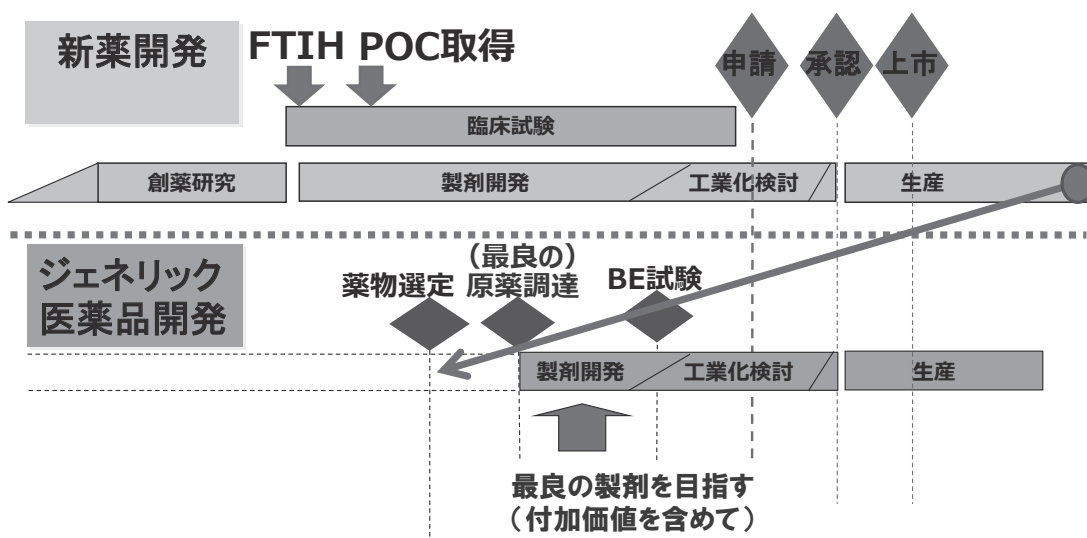
本日の内容

1. ジェネリック医薬品とは
2. ジェネリック医薬品の製剤開発
3. 高付加価値製品の開発を目指して
 - ✓ 錠剤印字による識別性の向上
 - ✓ 添加剤による製剤工夫

6

ジェネリック医薬品の開発から上市まで

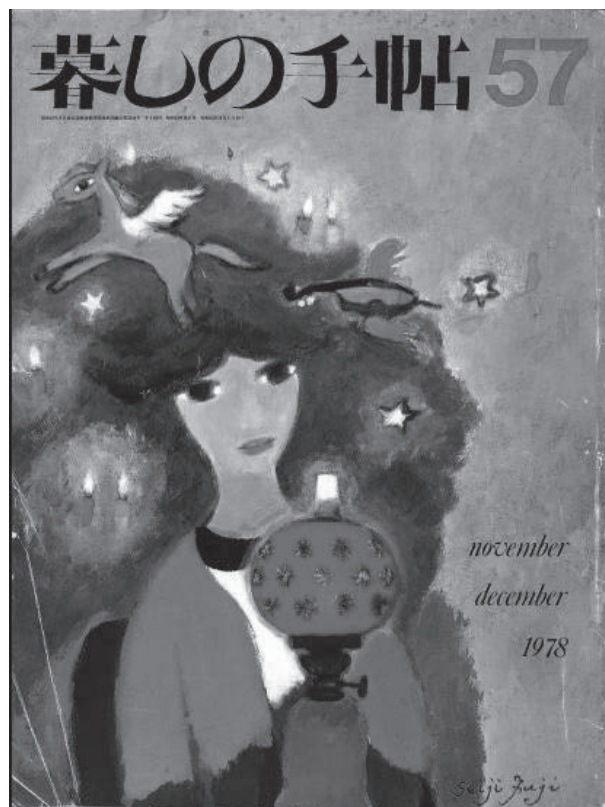
新薬とジェネリック医薬品との開発比較



7

暮らしの手帳

1978年



1978年当時

問 胃潰瘍と聞いてみると、昔はもう、切らなければいけないといわれていたわけですが、今はどうもそうでもないような話もききますので、やはり切らなければならぬのか、それともそうでもないのかということから、ひとつ……

石山 まあ、いろいろあるんだけど、はっきりいって、胃潰瘍は全部切らないですむかというところ、そういう時代はまだまだです。ただ、クスリでよく治るようになったことは確かですね。

胃潰瘍は切った
ほうがいいか

日本ではタガメットが1981年発売

現代(2011年)においては

胃潰瘍の外科的治療は、
H2受容体拮抗剤により、激減。

大量出血や内視鏡での止血困難例、
穿孔、狭窄など重篤な合併症を認めた
症例に対してのみ行われている。

薬の種の探索方法の変遷(1)

- 生理活性を有する天然物質からの有効成分の単離・同定
- 実験中に偶然、生理活性物質を発見する
- 土壌から採取した菌から生理活性物質を探索
- 薬効が分かっている物質の化学構造を修飾する

神農本草経

中国最古の薬物学(本草学)書

神農象



365種の薬物

上品(じょうほん、120種)

中品(ちゅうほん、120種)・

下品(げほん、125種)

上品は養命薬(生命を養う目的の薬)

中品は養性薬(体力を養う目的の薬)

下品は治病薬(治療薬)



黄檗(オウバク)

- ・主薬成分:ベルベリン
- ・健胃整腸剤、陀羅尼助
- ・強い苦味のため、眠気覚まし
- ・強い抗菌作用(チフス、コレラ、赤痢などの病原菌に対して効能あり)

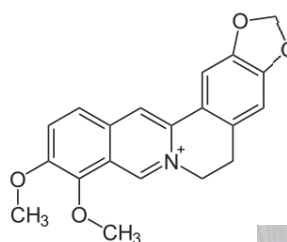


宇治



福建省

黄檗山万福寺



ベルベリン



熊胆(ゆうたん)



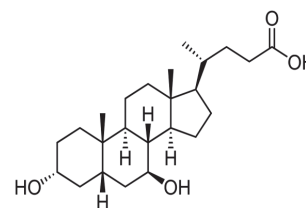
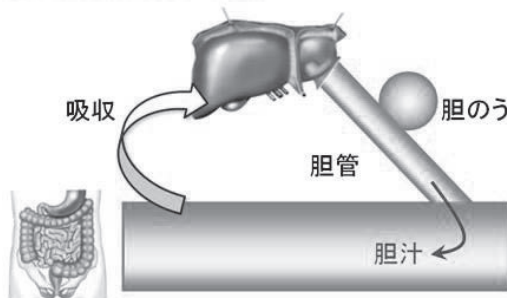
利胆作用、肝機能改善作用
消化吸収改善作用

肝不全、慢性肝炎

肝機能改善作用

C型慢性肝疾患における肝機能の改善

○ 腸肝循環のサイクル



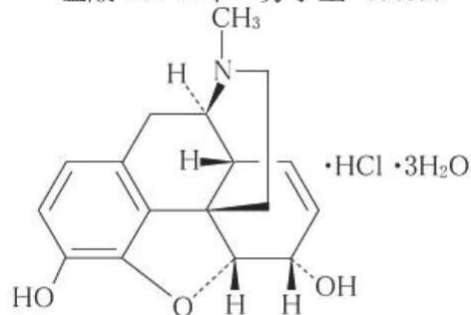
ウルソデオキシコール酸

麻薬のガン性疼痛医薬品への適用

ケシの未熟な果実



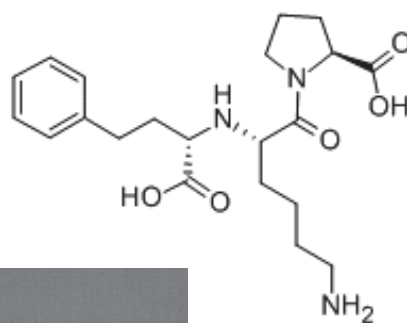
塩酸モルヒネ 分子量 375.85



モルヒネ塩酸塩注射液
MSコンチン錠
オキシコンチン錠

ヘビ毒から降圧剤ACE阻害剤の開発

南米ブラジル東部の草原にいるBothrops Jararaca (ハララカ・アメリカハブ)。黄色と茶色の体長2メートル咬まれると、激しい痛みとともに、異常に血圧が低下して死に至る



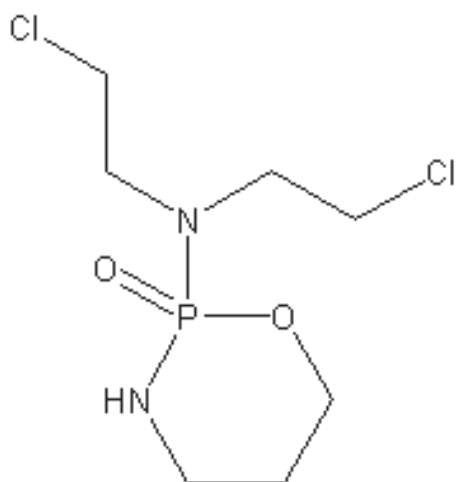
ロンゲス錠10mg

毒ガスの作用機序：細胞分裂抑制

- 毒ガスのイペリットの強烈な選択的細胞毒
- 白血球減少作用を指標にして開発
- 窒素イペリット(ナイトロジェンマスタード、メクロルエタミン) → ナイトロジェンマスタード-N-オキシド
- 活性基として2-クロロエチル基を持つ
- $\text{CH}_3\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$
- 核酸のアルキル化反応により制癌効果

毒ガスから出来たアルキル化薬、抗がん薬

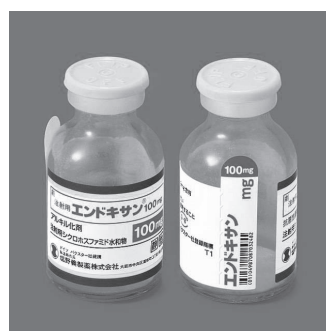
エンドキサン



シクロフォスファミド



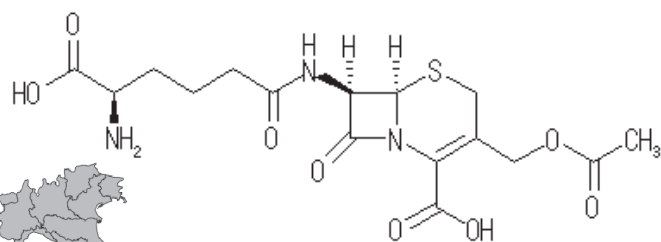
エンドキサン錠50mg



注射用エンドキサン100mg

セフェム系抗生物質

セファロスポリンは、サルデーニャ島の排水溝で採取された *Cephalosporium acremonium* の培地から1948年にイタリア人科学者ジュゼッペ・プロツにより発見・単離された。



Cephalosporin C

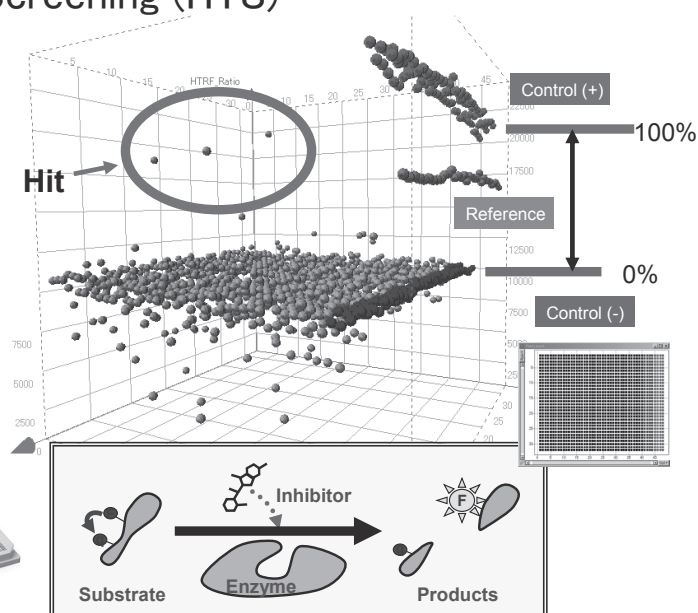
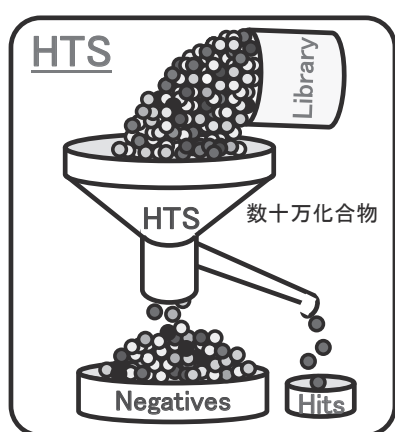


ケフレックス
ケフラル
シオマリン
フルマリン
フロモックス

薬の種の探索方法の変遷(2)

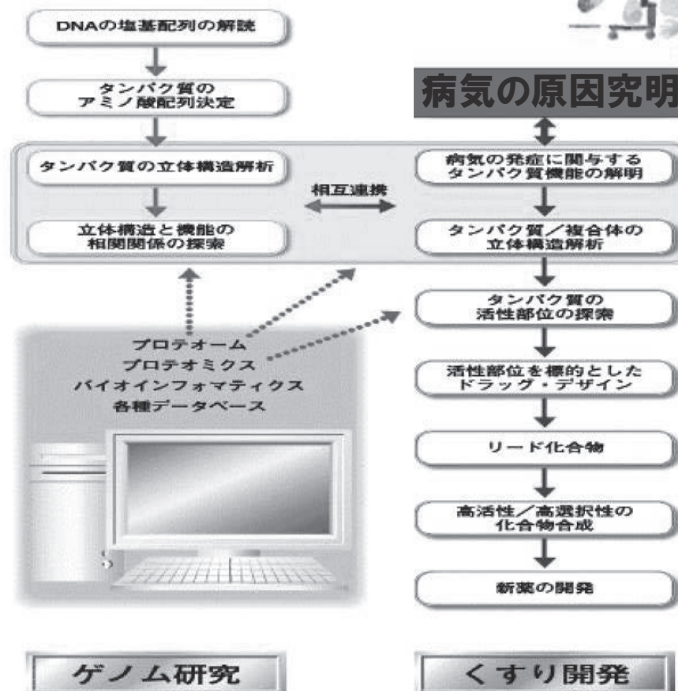
- 生体内にある標的蛋白(レセプター, 酵素等)への親和性等による化合物ライブラリーのハイスループットスクリーニング
- 標的蛋白の立体構造解析によるドラッグデザイン(ゲノム創薬)

ハイスループットスクリーニング High Throughput Screening (HTS)



ゲノム創薬

ゲノム情報を活用した創薬



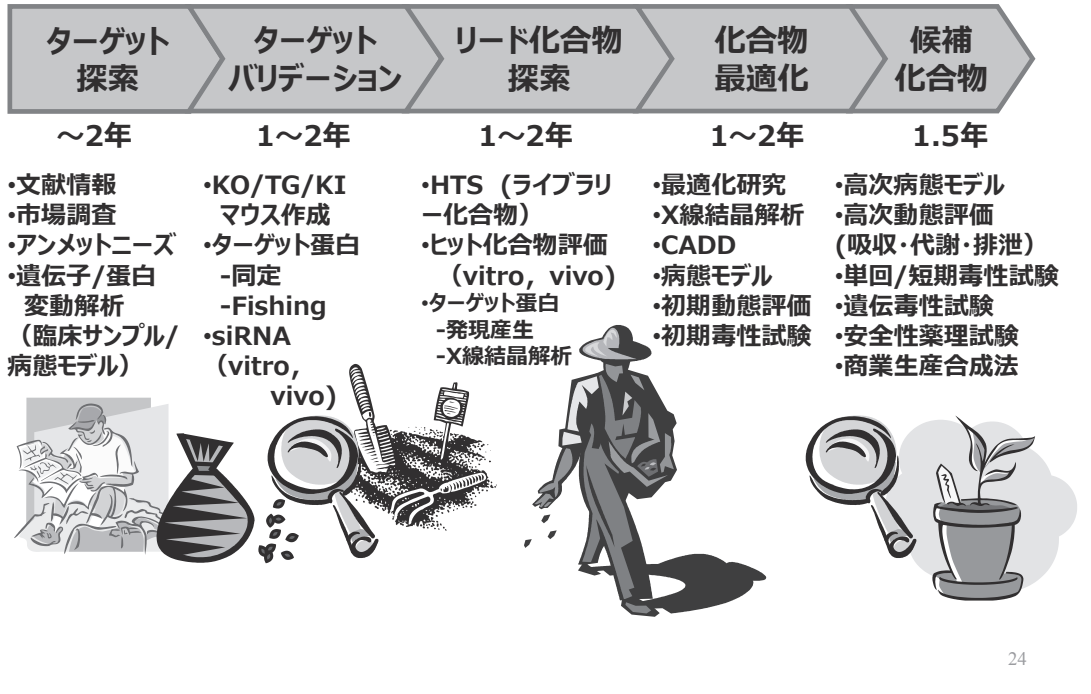
製薬協HP資料から引用

今までの創薬とゲノム創薬の違い

	今までの創薬	ゲノム創薬
研究の過程	経験を基盤とし、偶然性の要素が多い	ゲノム情報を基とし、論理的
新薬が作用する部位	酵素・受容体など	遺伝子・mRNA など幅広い
作用部位の数	約 400 (現在)	約 3,000 から 10,000
処方対象の患者	新薬の有効性・安全性は患者による個人差が大きい	個人の遺伝子情報により高い有効性・安全性が期待できる患者を選別

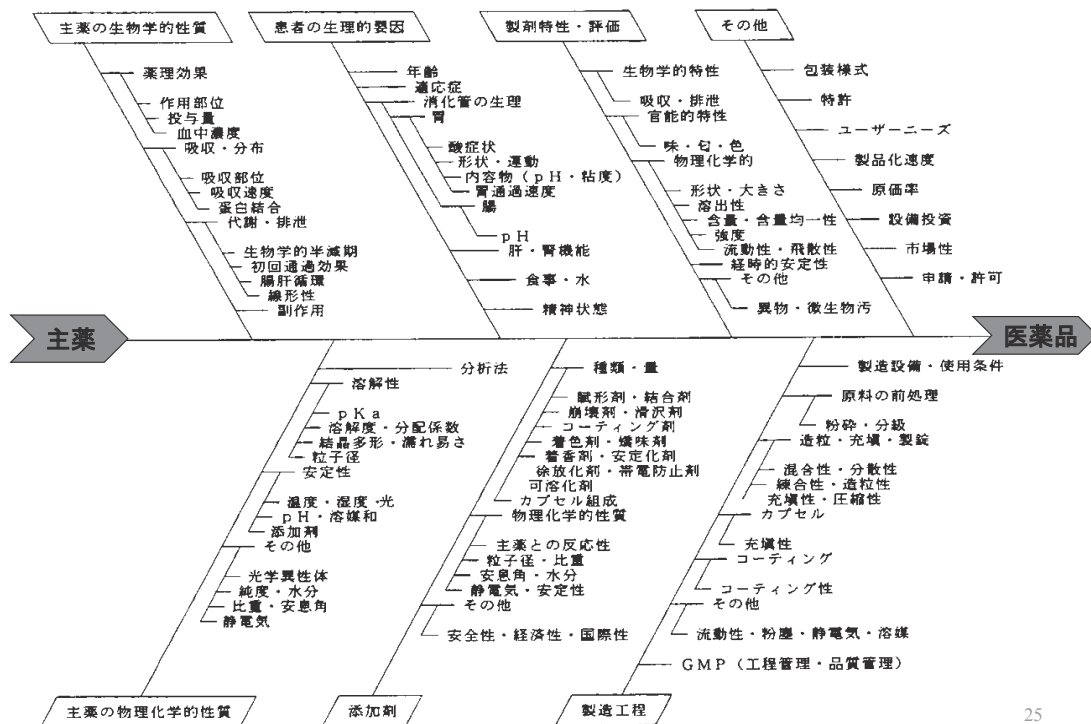
製薬協HP資料から引用

創薬研究の流れ



24

新薬開発における製剤設計



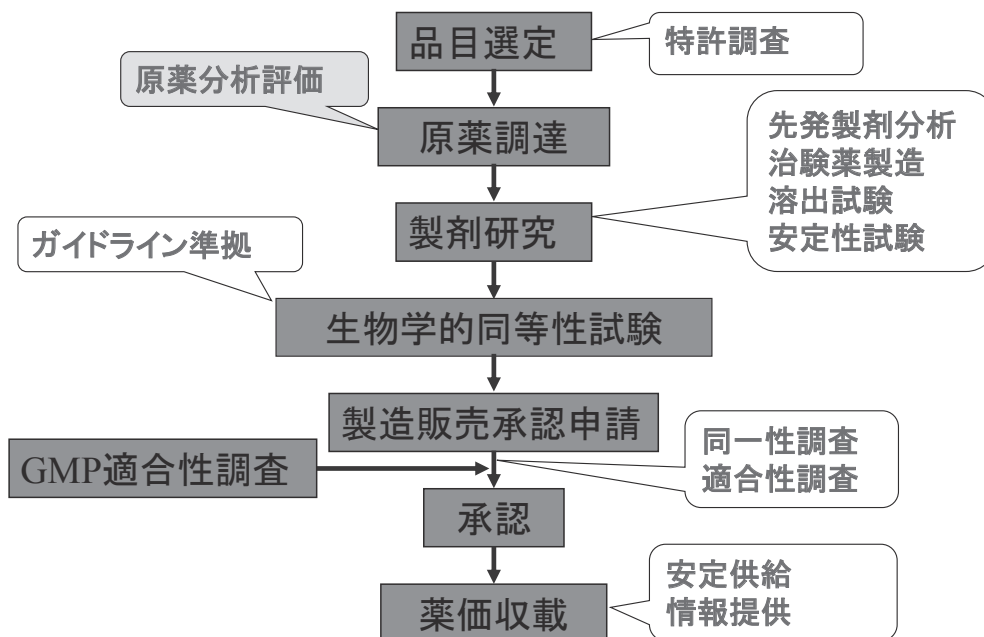
25

申請区分による提出データの差異

添付資料	新	後	添付資料	新	後
イ. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料			ホ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料		
1. 起源又は発見の経緯	○	×	1. 吸収	○	×
2. 外国における使用状況	○	×	2. 分布	○	×
3. 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	3. 代謝	○	×
ロ. 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料			4. 排泄	○	×
1. 構造決定及び物理化学的性質等	○	×	5. 生物学的同等性	×	○
2. 製造方法	○	△	6. その他の薬物動態	△	×
3. 規格及び試験方法	○	○	ヘ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料		
ハ. 安定性に関する資料			1. 単回投与毒性	○	×
1. 長期保存試験	○	△	2. 反復投与毒性	○	×
2. 過酷試験	○	×	3. 遺伝毒性	○	×
3. 加速試験	○	○	4. がん原性	△	×
ニ. 薬理作用に関する資料			5. 生殖発生毒性	○	×
1. 効力を裏付ける試験	○	×	6. 局所刺激性	△	×
2. 副次的薬理・安全性薬理	○	×	7. その他の毒性	△	×
3. その他の薬理	△	×	ト. 臨床試験の成績に関する資料		
			臨床試験成績	○	×

26

ジェネリック医薬品の開発フロー



27

原薬評価項目

- ①純度試験(溶状, HPLC, GC-MS等)
- ②結晶形評価(粉末X線, 熱分析, FT-IR, 固体NMR)
- ③構造確認(溶液NMR, FT-IR)
- ④定量(乾燥減量, KF, HPLC, 電位差滴定等)
- ⑤示性値(性状, 旋光度, pH等)

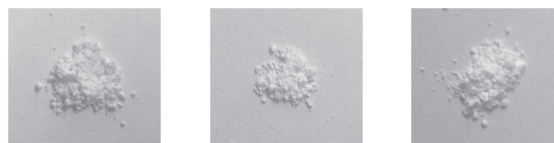


- ①先発品と同等以上の品質を有する原薬を選定
- ②特許に抵触しない結晶形を選定

28

性状及び溶状

- ・ 判定基準: 白色の結晶性の粉末



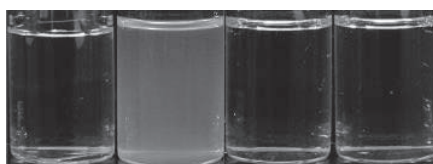
A社

B社

C社

- ・ 判定基準: (目視による方法) 不溶物を認めない
(透過率による方法) 透過率 $T\%_{600nm}$ が98%以上

(目視による方法)



対照

A社

B社

C社

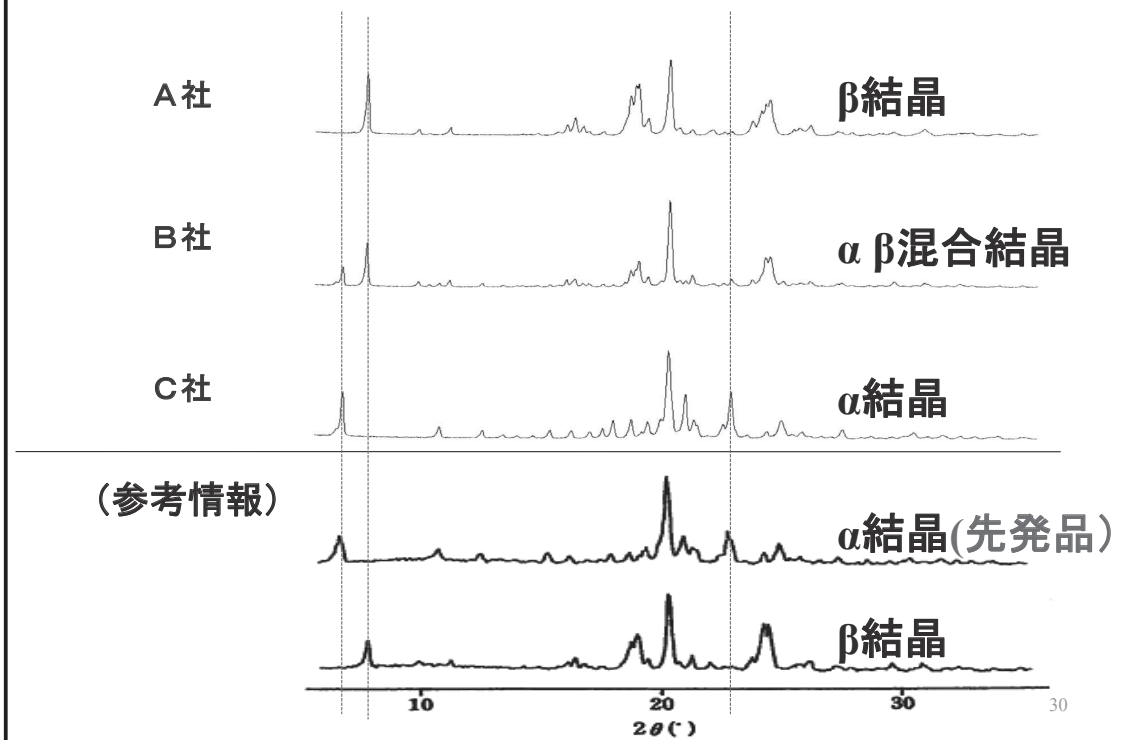
(透過率による方法)

	A社	B社	C社
透過率 T%	50.1	99.8	99.8

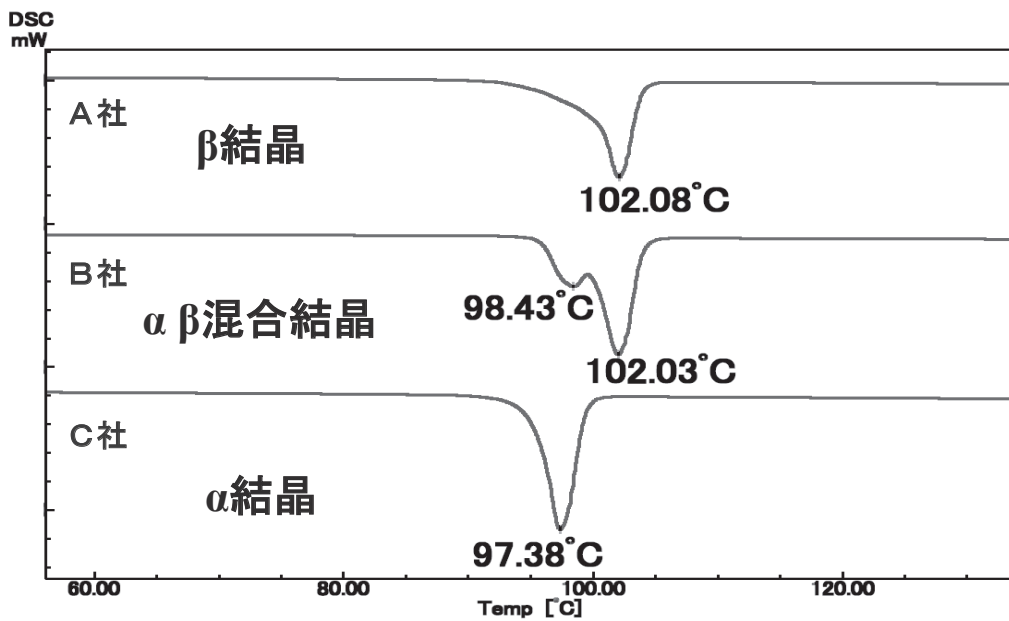
↓
不適合

29

結晶形の確認 <粉末X線回折>

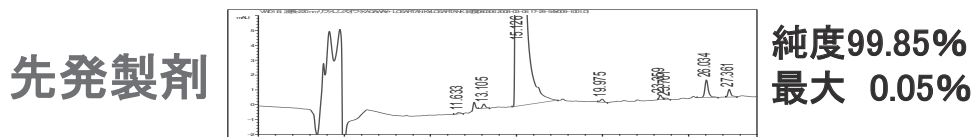
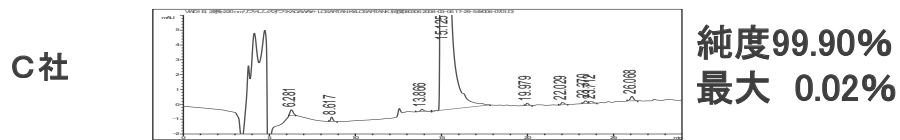
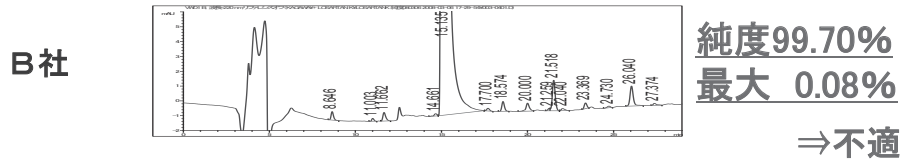
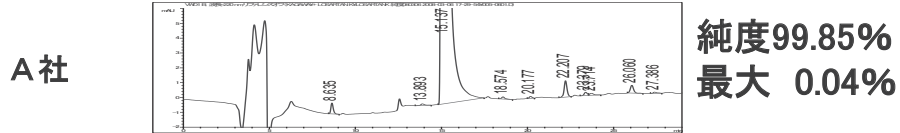


融解・分解温度の確認, 結晶形の検知 <熱分析 - 示差走査熱量測定(DSC)>



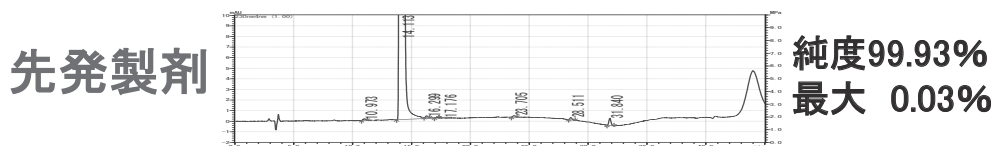
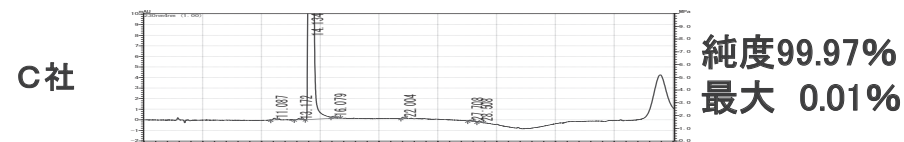
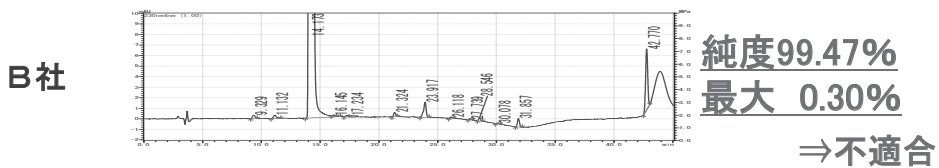
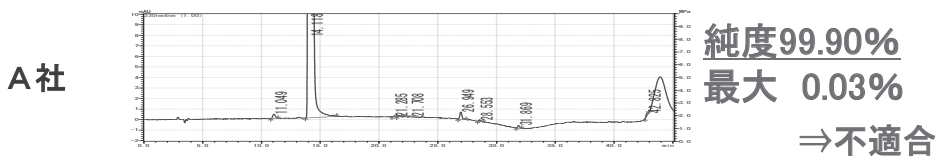
31

純度試験 <HPLC(条件1)>



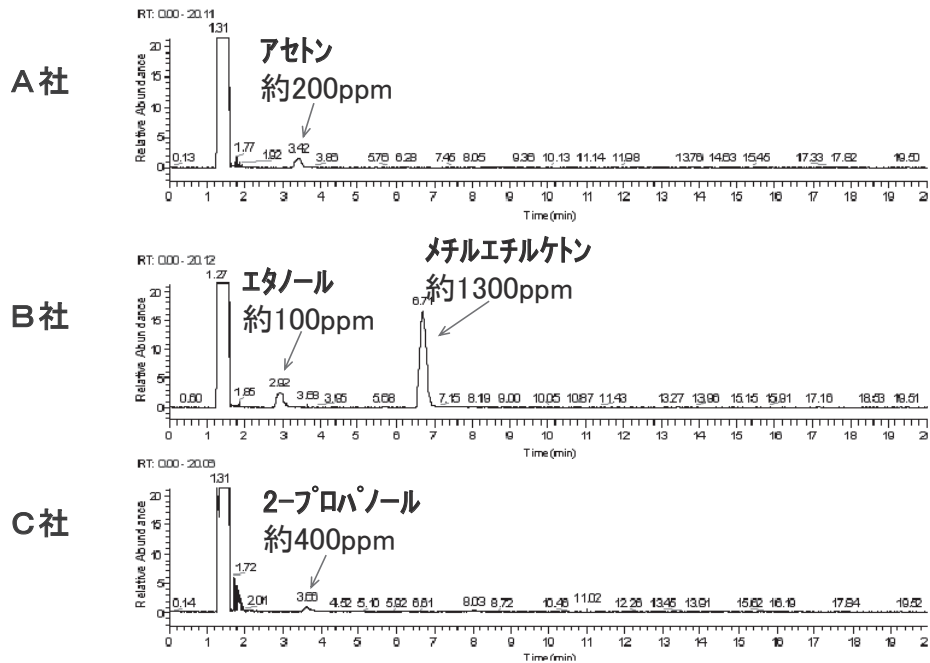
32

純度試験 <HPLC(条件2)>



33

GC-MS <残留溶媒の確認>

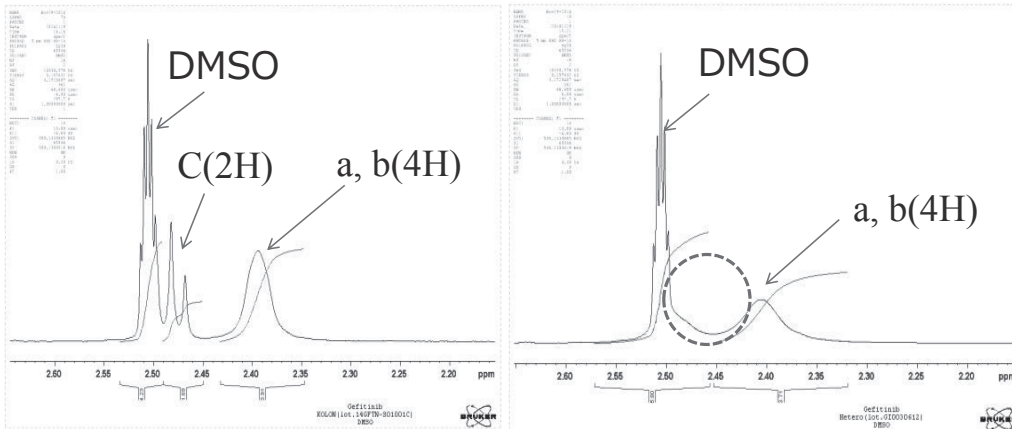
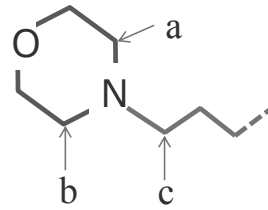


¹H-NMRによるスクリーニング結果

No.	製造会社	ロット番号	判定
1	H社	GI0030612	要改善
2	J社	SGFMB01	要改善
3	M社	GEF0213002	適合
4	Q社	4002CL61N	要改善
5	N社	LC/003/12	適合
6	K社	N900100	適合
7	KO社	14GFTN-S01001C	適合

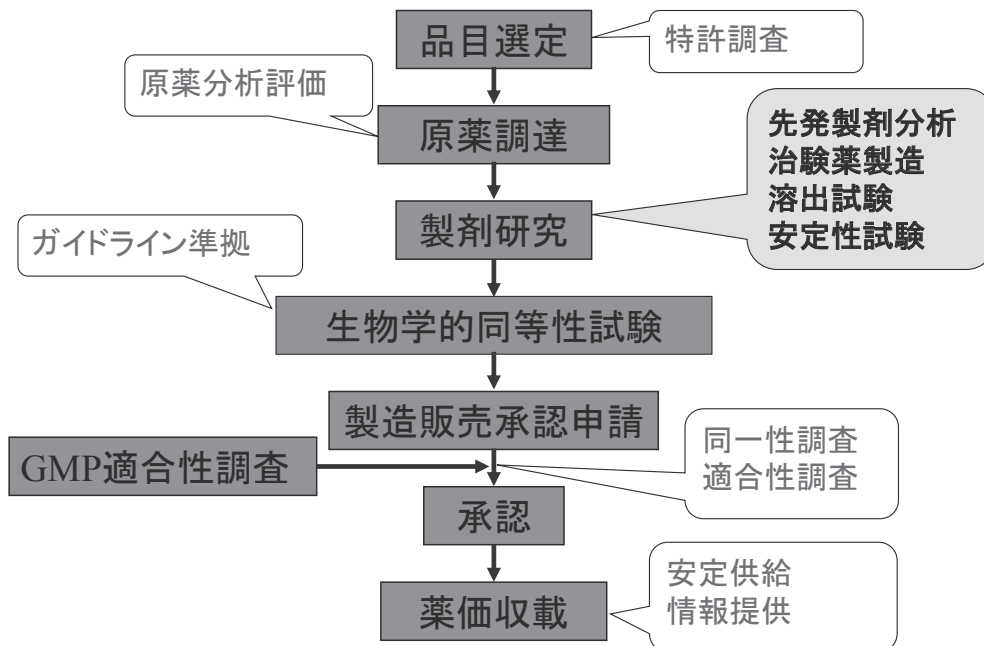
35

$^1\text{H-NMR}$ によるスクリーニング



36

ジェネリック医薬品の開発フロー



37

ジェネリック医薬品の製剤開発

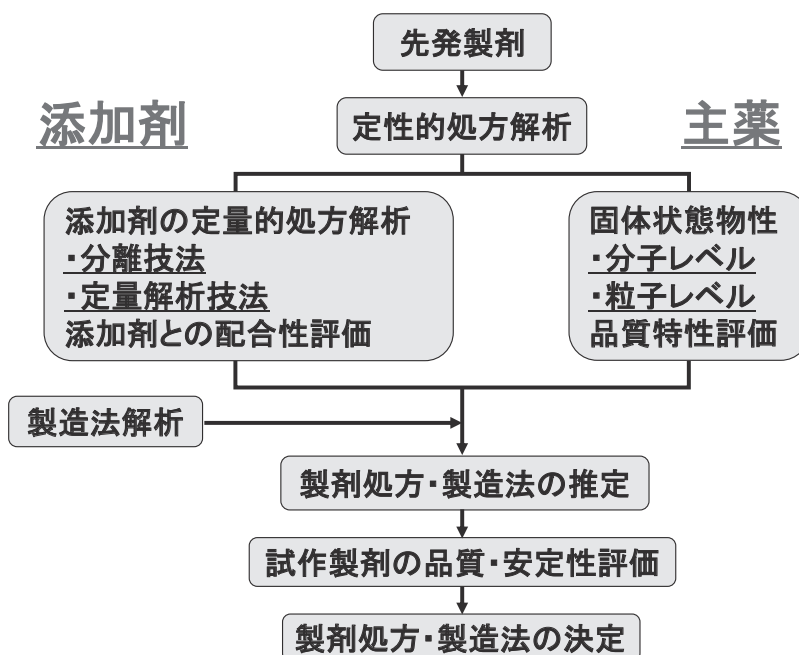
ジェネリック医薬品会社の
総合実力が大きくものを言う。

製剤コンセプト(基本方針):

- (1) 先発品とできるだけ形, 大きさ, 色を合わせ,
アドヒアランスを考慮した剤形を検討する。
- (2) 先発品の品質と同等以上,
かつ付加価値を付与した製剤を検討する。

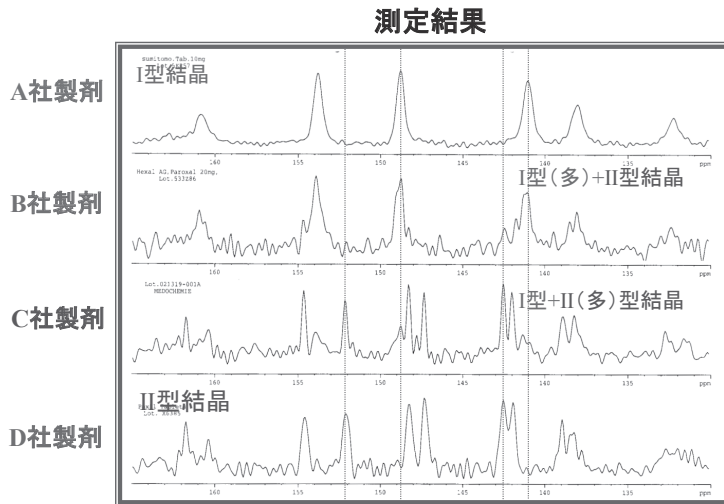
38

ジェネリック医薬品の製剤開発フロー



39

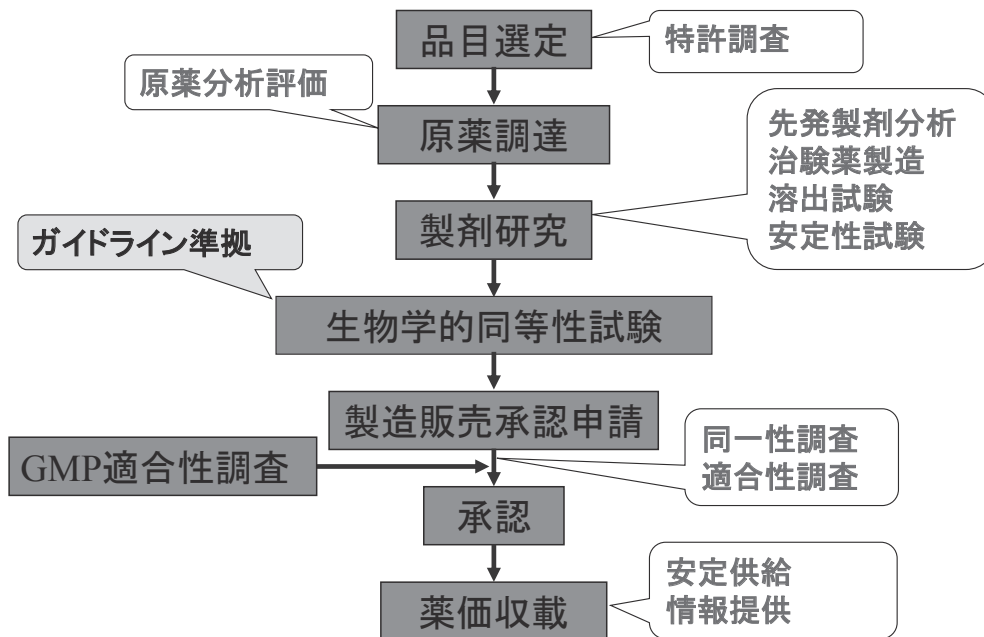
製剤中の主薬の結晶形の評価（固体NMR）



固体NMRにより、感度良く製剤中の結晶形を評価できる

40

ジェネリック医薬品の開発フロー



41

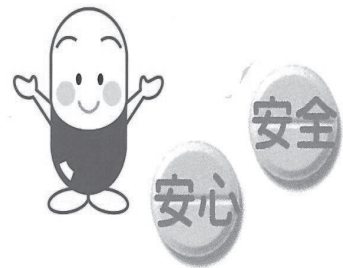
後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン

H9.12.22 医薬審487・H13.5.31医薬審786

目的

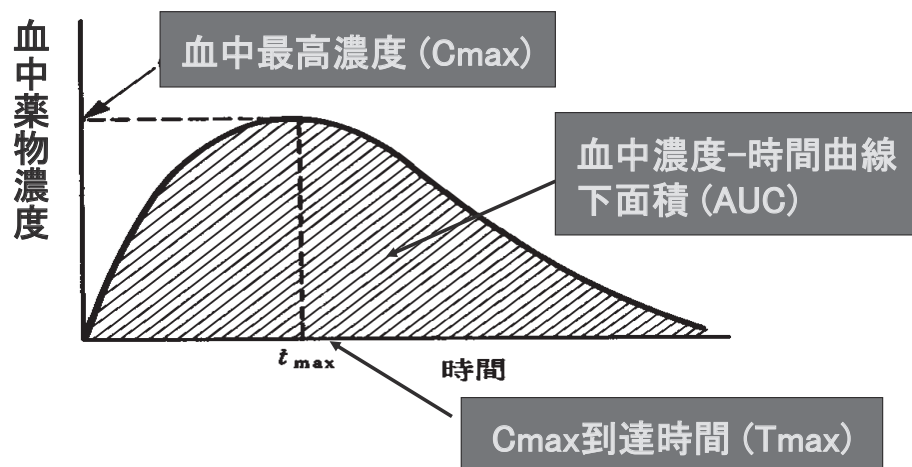
先発医薬品に対する後発医薬品の治療学的な同等性を保証

作用部位中薬物濃度推移が重なっていることを示すことで、臨床上的同等性を検証する試験



42

バイオアベイラビリティを表現する薬物動態パラメータ



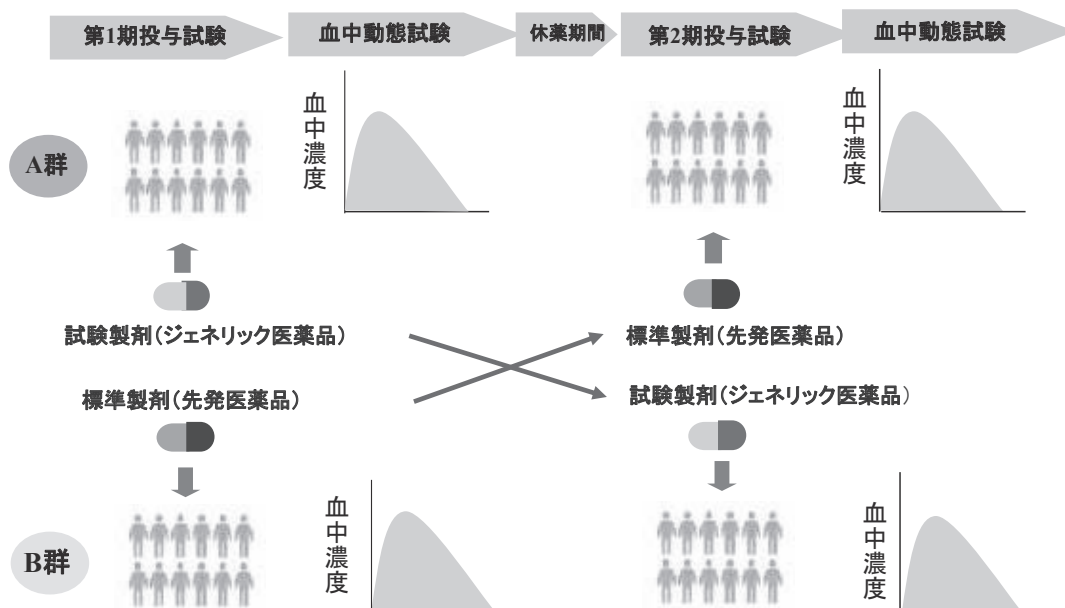
43

生物学的同等性の評価法

	パラメータ	判定基準
判定1	AUC及び Cmax	対数値の平均値の差の90% 信頼区間が $\log(0.8) \sim$ $\log(1.25)$ の範囲
判定2	溶出試験	溶出挙動が同等(類似)
	AUC及び Cmax	対数値の平均値の差が $\log(0.9) \sim \log(1.11)$ の範囲 (1群10名以上)

44

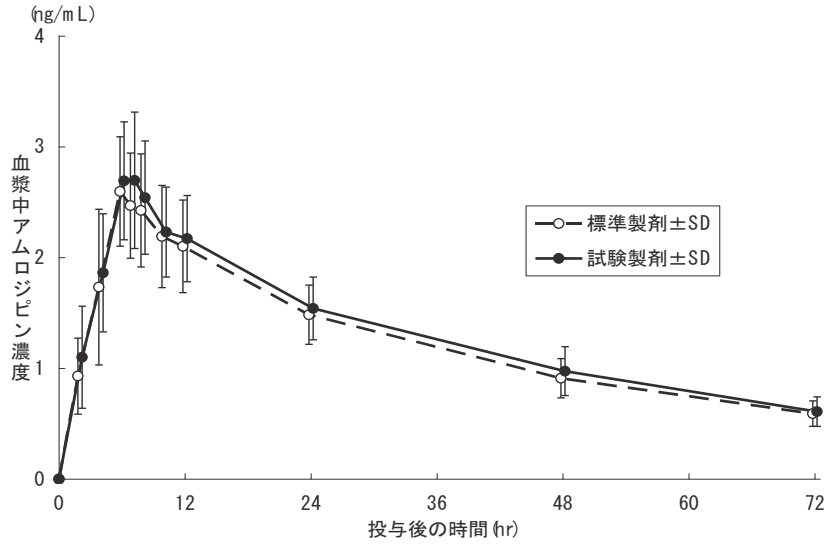
クロスオーバー法



45

アムロジピン錠5mg製剤 血中濃度推移

	薬剤間差	90%信頼区間
AUCt	$\log(1.04)$	$\log(0.99) \sim \log(1.10)$
Cmax	$\log(1.05)$	$\log(0.99) \sim \log(1.11)$



46

生物学的同等性試験結果

	AUC	Cmax
対数値の平均値の差の 90%信頼区間	$\log(0.99) \sim \log(1.10)$	$\log(0.99) \sim \log(1.11)$

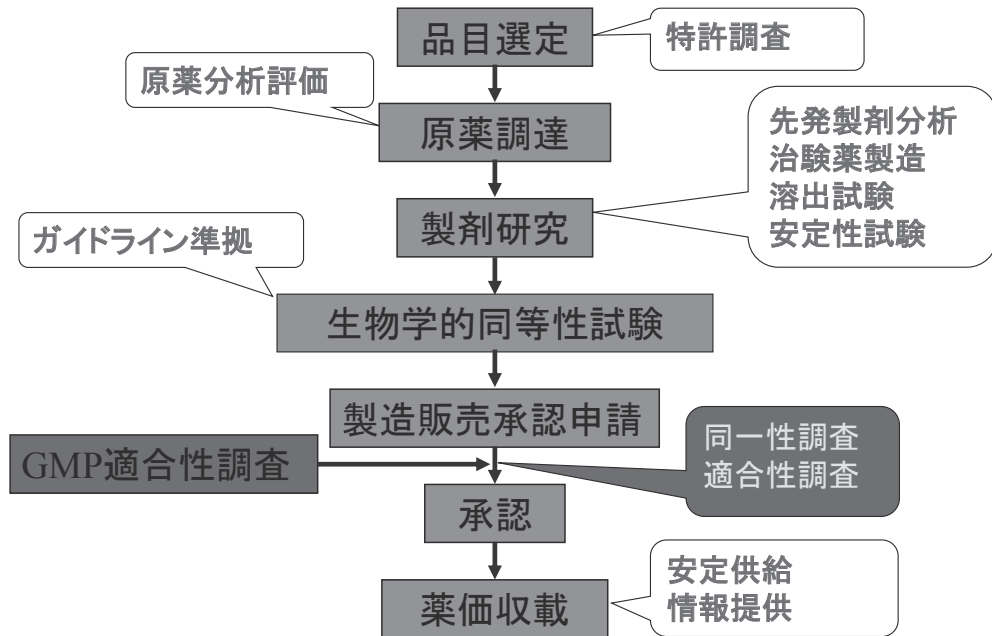


AUC及びCmaxともに、対数値の平均値の差の90%信頼区間が、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内

⇒試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定。

47

ジェネリック医薬品の開発フロー



48

ジェネリック医薬品の審査・承認基準

GE承認要件・基準

「同一性調査」

先発医薬品と同等の品質，有効性，安全性が確保されていること

「適合性調査」

申請データ全てに信頼性があること

「GMP適合性調査」

適切な製造工程の管理下で製造されていること
(承認要件)

49

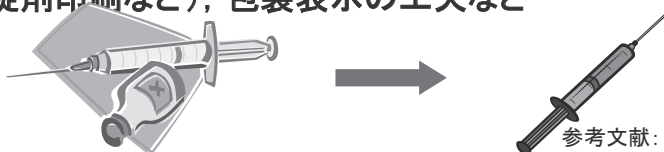
本日の内容

1. ジェネリック医薬品とは
2. ジェネリック医薬品の製剤開発
3. 高付加価値製品の開発を目指して
 - ✓ 錠剤印字による識別性の向上
 - ✓ 添加剤による製剤工夫

50

製剤工夫で出来ること

- **飲みやすくするための工夫**
カプセルの錠剤化, 錠剤の小型化, 味のマスキングや改良, においの改善, 口腔内崩壊(OD)錠, 液剤, ゼリー剤など
- **投与しやすくするための工夫**
分割性の改良, 安定性の改善, 凍結乾燥製剤の液注化, 溶解性の改善, プレミクスト, 注射剤の痛みの軽減など
- **識別性の向上(医療過誤の防止)**
キット製剤(プレフィルドシリンジ, バッグ), 識別性の改善(形や色・錠剤印刷など), 包装表示の工夫など



参考文献: 徳永雄二, 薬局, 62, 110-15 (2011)

51

「医療事故情報収集等事業」の2007年年報

医療事故の全報告件数：1266件

うち死亡事故は142件(全体の11.2%)

「薬剤」関連：6.1%(77件)

死亡：3件

障害残存の可能性：6件

「静脈注射」(27件)

「内服」(17件)

「末梢静脈点滴」(15件)

内容：「過剰与薬」(18件)、「薬剤間違い」(17件)

「患者間違い」(9件)

52

図表Ⅲ-2-145 錠剤分包機の事例の薬剤


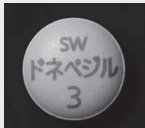






事例	販売名	色	剤形	識別コード	外形		
					形	サイズ (mm)	
					直径	長さ	厚さ
1	正 プレドニゾン錠1mg(旭化成) 	白色	素錠	◆265	円形	6.5	2.7
	誤 プレドニゾン錠「タケダ」5mg 	白色	素錠	◎243	円形	5.6	2.3
2	正 ラニラピッド錠0.1mg 	白色	素錠	BM210	円形	7	2.4
	誤 テルネリン錠1mg 	白色 、 微黄白色	素錠	BH	円形	7.1	2.3
3	正 ドブスカプセル100mg 	だいたい色 (不透明) /白色 (不透明)	硬カプセル剤	◆051	3号カプセル	(記載なし)	
	誤 ティーエスワン配合カプセルT25 	だいたい色 (不透明) /白色 (不透明)	硬カプセル剤	TC443	4号カプセル	長径5.2、 短径5.0	全長 14.5
4	正 アモバン錠10〔半錠〕 	白色	フィルムコーティング錠	ZC	楕円形	長径 10.0、 短径5.0	3
	誤 アムロジピン錠2.5mg「明治」(半錠) 	白色	フィルムコート錠	MS A01	円形	6.1	2.8

錠剤分包機による 誤調剤の事例

医療事故情報収集等事業
平成25年度年報から引用

53

錠剤印字による識別性の向上

印刷方式	ロール方式 (グラビア・オフセット)	UVレーザーマーキング	PAD方式	インクジェット方式
特徴	従来機(インク)	非インク	スタンプ(インク)	素錠対応(インク)
印字例				
印刷機				
備考	・製品名表示は難しい	・高精細文字 ・インク不良なし ・処方工夫することにより素錠への印刷が可能	・鮮明な印字 ・多色対応可能	・処方に依存することなく素錠への印刷が可能 ・インク色の選択が可能 ・高精細文字


Copyright © Sawai Pharmaceutical Co.,Ltd. All Rights Reserved.

54

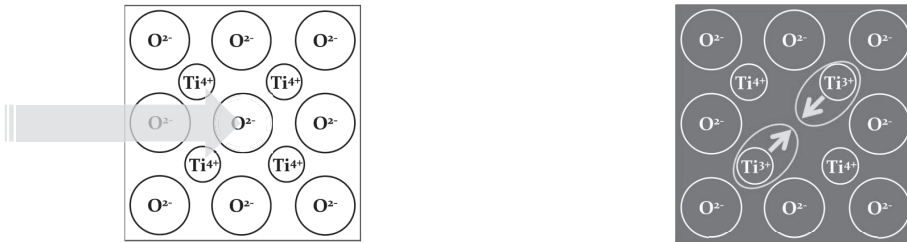
54

レーザー印刷の原理

UVレーザー



FC処方中などの酸化チタン(TiO₂)




酸素欠陥

O/Ti比と色の関係

O/Ti	色
2.000	白色
1.990	淡黄色
1.9847	淡い灰色
1.9832	青黒色

<印字例>

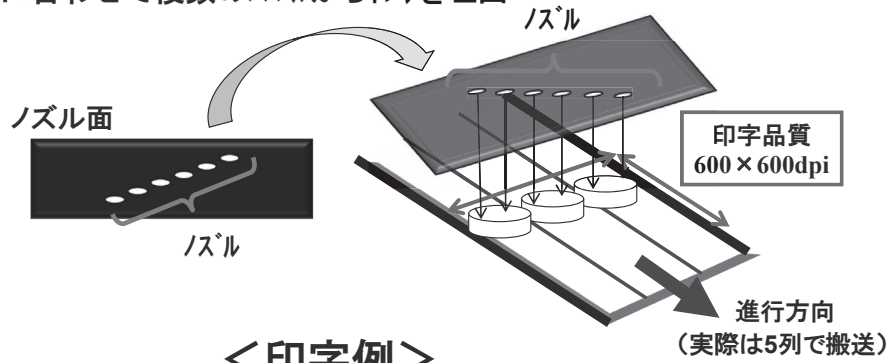


55

インクジェット方式印刷機

印刷の原理

錠剤の移動に合わせて複数のノズルからインクを吐出



< 印字例 >



56

カンデサルタン錠：添加剤の比較

先発製剤	カンデサルタン錠「サワイ」	
添加剤	添加剤	配合目的
○トウモロコシデンプン ○乳糖水和物 ○ヒドロキシプロピルセルロース ○ステアリン酸マグネシウム 黄色5号を錠8,12にのみ含有 ○カルメロースカルシウム ○マクロゴール 6000	○トウモロコシデンプン ○乳糖水和物 ○ヒドロキシプロピルセルロース ○ステアリン酸マグネシウム 黄色5号を錠8,12にのみ含有 ○クロスカルメロースNa ○ラウロマクロゴール	賦形剤 賦形剤 結合剤 滑沢剤 着色剤 崩壊剤⇒ 崩壊性調整 安定化剤⇒ 特許を回避し更に安定化

57

カンデサルタン錠の安定化

造粒や打錠等の製剤単位操作における圧力、摩擦、熱等により、主薬に経時的な分解、純度低下が生じる

✓ 流動層造粒法の選定

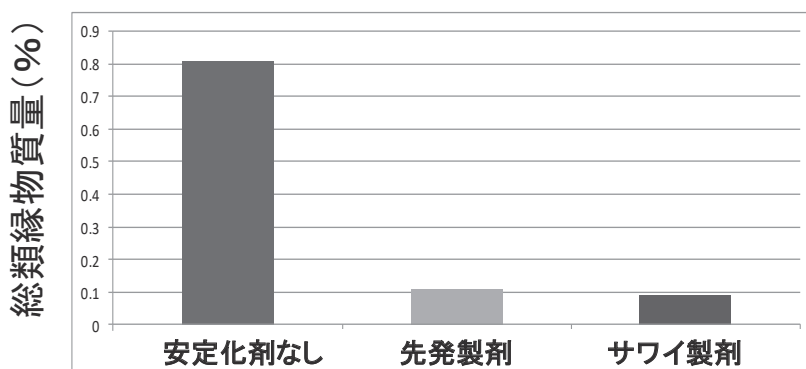
総類縁物質量(%)
(40°C75%) 2W保管品

純度試験結果		
造粒方法	流動層造粒法	攪拌造粒法
有効成分の純度	99.89 %	98.45 %
総類縁物質量	0.10 %	1.55 %

58

カンデサルタン錠：添加剤による安定化

(40°C75% 2W保管品)



安定化剤としてラウロマクロゴールを使用

⇒ 特許出願(WO2014/08123)

59

カンデサルタン錠先発製剤



カンデサルタン錠「サワイ」



60

ジェネリック医薬品に対する ユーザー側の認識

61

愛媛県医師会アンケート*

(ジェネリック医薬品使用中止の理由)

- ・ 品質・効果が疑問
- ・ 患者の家族の申し入れ（先発製剤を使用してほしい）
- ・ 一般名が長い
- ・ 先発が信用できる
- ・ 情報提供が不足 MRが来ない
- ・ 納入に時間がかかる
- ・ 販売を急に中止する
- ・ 安価なのに信頼性が高いはずがない
- ・ 添加物が異なりアレルギーが心配

* 第15回ジェネリック医薬品安心使用促進セミナー（松山、2016.1）

愛媛県薬剤師会のアンケート結果*

- ・ ジェネリック ≠ ゾロ は定着
- ・ 先発製剤と溶出性、血中濃度パターンは同一と認識
- ・ 適応に違いがあるのは問題
- ・ 処方可否はメンタルな部分が大きい
⇒ 薬剤師が自信をもって説明できるか？
- ・ ジェネリックへ変更不可の処方箋が多い
- ・ 品質不安の払拭、安定供給の確保は必須
⇒ 簡単に製造中止はやめてほしい

* 第15回ジェネリック医薬品安心使用促進セミナー（松山、2016.1）

大学生の認識（講義聴講前）＊）

- ・ジェネリックは元からある薬が全く同じ成分でそのまま販売されているもの
- ・ジェネリックはCMを打っているけれど先発医薬品の類似品だからクオリティはオリジナルのほうがいいのでは
- ・CMからは「品質が同じ」という点より「安い」という点を押している印象が強い
- ・安い＝品質が落ちる、とってしまう人もいると思う。

＊）産業科学特論（京都大学）

非常勤講師：谷野 忠嗣

64

大学生の認識（講義聴講後）＊）

- ・ジェネリックと呼ばれる後発品の開発：それもまた厳しい基準を通らなくてはならず製薬の世界の奥深さを知った。
- ・ジェネリック医薬品によって国家予算、ひいては国民の負担を軽減し、あるいは別の分野にお金を融通できるという話は非常によい
- ・品質が法律によって保障されている上、ものによってはオリジナルよりも優れた製品もあるという点をもっと押し出していくべきだと感じた。私は今回得た知見を周囲の人に共有していくつもりだ。

＊）産業科学特論（京都大学）

非常勤講師：谷野 忠嗣

65

ご清聴ありがとうございました



一般社団法人製剤機械技術学会

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町 2-3-15

共同ビル(新本町) 4F

TEL:03-6262-7676

FAX:03-6262-7677

E-mail info@seikiken.or.jp