

製剤機械技術学会 国際委員会 2022 年度 第 1 回勉強会 開催報告

JSPME's International Committee 1st Study Session in 2022

杉本 信

Shin SUGIMOTO

興和株式会社

Kowa Company, LTD.

■ はじめに

製剤機械技術学会 国際委員会主催の第 1 回勉強会が 2022 年 9 月 6 日（火）Zoom によるオンライン形式にて約 178 名の聴講者のもと開催した。

国際委員会では、2015 年度より年に 1～2 回の勉強会と称した講演会を開催している。本年度第 1 回目となる今回の企画は日本と海外の技術面、レギュレーションのギャップ、製剤及び機械メーカーのシーズとニーズのマッチング、並びにエマージングテクノロジーに絞って、エーザイ株式会社の柳楽 慎介 先生、興和株式会社の下川 達張 先生、第一実業ビスウィル株式会社の鈴木 修 先生、ビジネスエンジニアリング株式会社の志村 健二 先生を招聘した。

1 柳楽 慎介 先生「連続生産について（基礎知識、生産としての課題対応）」

柳楽 先生からは、連続生産に関する基礎知識とエーザイの連続生産の特徴、生産としての課題対応ということについてご講演いただいた。連続生産の特徴（バッチと連続の比較）、管理戦略、動的特性、工程異常時、ロットの定義、ロットサイズの見え方、プロセスバリデーション（PV）、安定性試験、管理戦略構築のための基本的概念、連続生産において考慮すべき事項（ロットサイズの変更）、重要工程パラメータ（CPPs）又は重要物質特性（CMAs）による品質管理等に至るまで詳細に説明がなされた。

- ・ロットの定義：基本的には ICHQ7 通りであるが、管理できた状態（State of Control）で製造され、均質であることが保証されていることとトレーサビリティが確保されていることが必要
- ・ロットサイズ：バリデートされた範囲で①稼働時間及び処理速度、②製造量、③原料の仕込み量に基づき規定される
- ・PV：①管理戦略により恒常定期管理された状態であること、②ロット間のみならず、ロット内においても経時的な品質の変動が許容範囲内であること、③ロット数は 3 ロット必要であるが全てのロットを最大ロットサイズで行う必要はない
- ・安定性試験：基準ロット数は原則 3 ロット以上必要である
- ・管理戦略：①動的特性の理解、②工程異常時の製品取り扱い
- ・管理戦略：①単一工程内での制御に加え、複数の工程をまたいだ制御を行うことも可能となる。② 1 つの重要品質特性（CQA）に対して、関連するすべての CMA 及び CPP を、その相関性を含めて整理し、管理戦略へ落とし込むことが重要である。③下流工程にある排除機構を用いて、許容範囲を逸脱した中間製品を系外排出する。
- ・管理できた状態：外乱により変動が生じた場合、あらかじめ組み込まれた制御等により時間的に変動する状態であっても管理幅内での変動に留まる状態。判断基準は、「製造プロセスの稼働性能」及び「製品品質」の 2 つの観点から管理戦略で恒常性を

評価する	製剤の外観品質（国内）の統一基準の要否に関する
上記小括の後、具体的にエーザイでの連続生産の特徴、生産としての課題対応についての話を伺うことができた。連続生産の検討開始～製品 A の承認取得までの経緯や連続生産システム構築 / コンセプト、連続生産システム構築 / 概要・フロー、各工程の事例紹介まで生産品質技術部の役割までの詳細な話が伺えた。	アンケートでは、①医療現場の意見も網羅した、国内で求められる製剤外観品質の統一化が必要である：32%、②少なくとも製薬企業内として、国内で求められる製剤外観品質の統一が必要である：39%、③既に一般的な品質は把握しており、追加の情報は必要ないと考えている：10%、④その他：17% と、例えば汚点の大きさと数といった具体的な基準の要望はあるようであった。
最後に	
・バッチ生産方式と連続生産方式のそれぞれのメリット、課題及び製剤特性を理解した上で、選択することが重要である	アンケート結果からは海外と比較し国内では外観が重視されるとの声が聞かれた回答の傾向に、企業の資本体系や業務体系の影響は認められなかったとのことであった。外観の許容限度値は固形製剤と注射剤の両方において母集団に対し一定の傾向はみられたが、ばらつきも確認された。アンケート結果が、各企業内で議論の対象となり、参考情報として会員の皆様方のお役に立てればと締めくくられた。
・連続生産方式を新たに導入する場合、基礎知識を学び、各社の考え方（定義）に落とし込みながら、機械メーカー、当局と議論して創り上げていくことが重要である	
・連続生産方式を新たに導入する場合、トップマネジメントの理解を得た上で、例えば研究・生産・品質保証といった部門及び組織の壁を越えて推進し達成することが重要である	2012 年度のアンケート結果ではあったが、品質に関する現在の認識と大きな差はないと思われた。日本
とまとめられ、会員各社にとっても非常に有意義な講演であった。	はコストだけを重視するのではなく、エンドユーザーである患者様のことを考えて品質を上げるという姿勢があるのだと感じ、例えば錠剤の優れた外観などは OTC 含め日本製品の強みの一つになり得ると思われた。
2 下川 達張 先生「品質に関する実態調査～国内外的品質ギャップ～」	

下川 先生からは 2012 年度に実施されたアンケート結果を受けて「第 14 回 製剤機械技術シンポジウム」にて報告された結果を基にご講演いただいた。	3 鈴木 修 先生「錠剤外観品質から考察する日本と海外における市場ニーズの差異」
企業の資本体系については、回答 38 社中で内資 27 社、外資 4 社、内外資 1 社、無回答 6 社との内訳であった。	鈴木 先生からは各国の市場状況、検査システムに対する要求仕様の違い、錠剤検査システムに対する要求精度の違いについてご講演いただいた。
91%が日本国内メーカーと海外メーカーとの間で製剤の品質にギャップを感じている。例えば、錠剤については刻印鮮明さや欠けの程度、注射剤についてはバイアルの汚れや傷、及び不溶性異物の大きさや数、並びに外用剤については色調や液漏れといった点が外国の方が緩いという事実があるようであった。	各国の市場状況では、医薬品市場や人口分布の動向を統括され、第一実業ビスウィル様では、医薬品市場の成長性と高所得者層の分布比率から中国、また市場の成長性からインドを今後のターゲットとするとのことであった。
錠剤や注射剤について、日本国内向けの製品について全数検査を実施しているという回答数は上記の内資企業の数を上回っていたが、回答について資本の内外での考察など今後の深掘りも期待したいと思われた。	検査システムに対する要求仕様や精度としては、一般的に言われる通りであり、日本、中国、韓国、インド、欧州、米国の中で日本の基準が一番高いことが示された。ただし、日本を『高』水準とした場合、他の

地域であっても『低』水準ということではなく、『中』の品質を要求されるとのことで、日本向け製剤と外国向け製剤ではそれほど大きな品質の差をつけることはできないと思われた。	る3つのみえる化『見える化：製造データのリアルタイム収集』、『観える化：異常の自動予知』、『診える化：異常発生前のアクション』が重要とのことであった。
要求仕様として日本の検査レベルは重欠点・中欠点・軽欠点の複数段階に選別することが求められることが多い一方で、諸外国では重欠点のみを排除できればよいといった具体例も例示頂いた。また、韓国や東南アジアではインク飛びに対する要求が高い傾向があるとのこと、お国柄も交えてご講演いただき、興味深く感じた。	海外のデジタル変革の実例として「デジタル製薬企業」を創り上げたモデルナ社のDXの成功のポイントなどが紹介され、ワクチン生産の欠陥をIoTとデータ分析により改善するとのことであった。
各国ごとで外観検査に対するニーズは異なり、世界のあらゆる品質ニーズを探ることも大事なことでありと結論付けられた。錠剤外観品質の現状を理解する上で、非常に有意義なものとなった。今後は予知保全やリモートメンテナンスなどユーザビリティの向上を視野に入れているとのことであり、機器開発のイノベーションがローコストで高品質な医薬品供給につながることを期待したい。	国内のスマートファクトリーの事例として、1. プロセス+データ統合、2. 製造プロセスの可視化と統制強化、品質異常の原因分析がまとめられ3つのみえる化を通じて、『不良率の低減』、『生産性向上』、『原価低減』に導くという方向性が紹介された。
	まとめとして、医薬品製造におけるデータ取扱いの動向として、例えば『データのリアルタイム化』、『生産プロセスの変化』、『ITスキルの変化』、『行政の見解の変化』などが起きており、それらに対応するには、『安定したデータの利活用と事業環境に応じた拡張』が重要と述べられていた。
	生産側のコストメリットと、ユーザー側の安全性を両立できる思想であると考えられた。

4 志村 健二 先生「医薬品工場における Pharma

4.0 に向けたスマートファクトリー事例	■ おわりに
志村 先生からは、Pharma4.0に向けたデータ活用、海外のデジタル変革の紹介、及び国内のスマートファクトリーの事例紹介についてご講演いただいた。	国際委員会では今後も活動の方向性を議論、模索する中でも積極的に日本と海外の技術面やレギュレーションのギャップ、製剤、機械メーカーのシーズとニーズのマッチング、小児製剤の技術のフォローアップ、グローバルファーマに関連した講演を行っていきたいと考えている。
Pharma4.0 とは、ISPE によって発起された、製薬業界が“Industry 4.0”を導入するためのロードマップであり、『企業データの統合』、『データの分析・予測・最適化』、『ライフサイクルデータ管理』が必要となる。それらのデータの利活用には、「正確なデータ」と「必要なデータ」が不可欠で、それらのデータを繋げていき、データドリブン型マネジメントを実現するのが『データチェーン』である。したがって、スマートファクトリー構築から Pharma4.0 につなげるためには、スマートファクトリー内のデータチェーンの理解によ	■ 謝辞
	今回の講演をご快諾いただいた柳楽 慎介 先生、下川 達張 先生、鈴木 修 先生、志村 健二 先生に厚くお礼申し上げます。