

第20回講演会報告

Report of the 20th JSPME Lecture Meeting

日揮株式会社
JGC Corporation

田原 直樹
Naoki TAHARA



会場内風景

製剤機械技術研究会第20回講演会が、2011年8月5日（金）に慶應義塾大学薬学部マルチメディア講堂にて開催された。本講演会は20回目であり、かつ、2011年9月から製剤機械技術研究会から一般社団法人 製剤機械技術学会に衣替えする年でもあることから、本研究会の節目となる記念すべき講演会となった。メインテーマは、『製剤技術最前線—今話題の製剤機械・技術—』であり、冒頭の岡田弘晃会長のご挨拶の中でも、今回の講演会は、トピックス性のある最先端の機械、包装、コンテインメント、PAT、シミュレーションの各技術が網羅された内容であり、これまで以上に他産業もふくめたサイエンスベースの討論ができる学会になるべき製剤機械技術研究会にとって、新学会の方向性を示している内容である、とのお話があった。

本講演会の参加者は、東日本大震災以降の真夏の開催であるにも関わらず、113名（非会員10名と招待者11名を含む）と、盛会であり、参加者の熱心な聴講と活発な質疑応答がなされた講演会であった。

以下、筆者の感想も含めて、講演内容についての

概要をご報告する。



岡田弘晃会長

【講演1】 代表的な付着要因別打錠末の杵への付着を抑制する合金の検討

株式会社マシンパーツ 代表取締役社長
澤口 一男 先生

錠剤の製造現場においてスティッキング、キャッ

ピング等の打錠障害が発生しており、生産効率、品質面での障害となっている。このような打錠障害を杵、臼の表面処理技術により、ハードウェアの面から解決する技術の紹介であった。杵打錠面にEIP法（電子ビーム銃から発生する電子ビームにより異種金属の合金をつくる合金形成技術）にて6種類の合金を形成し、付着性打錠末としてよく知られているエテンザミド、トコフェロール酢酸エステル、アセトアミノフェン、イブプロフェンの各処方について、打錠障害を抑制する合金を検討した。検討の結果、付着抑制条件の違う表面処理特性（非粘着性、低摩擦性）の合金に対し、各処方毎に付着特性が違っており、結論としては、フッ素成分の金属側への含有化が付着抑制に有効な合金となりうることが示された。演者は、付着の抑制は薬物の処方側の問題もあるかもしれないが、表面処理の工夫だけで対応可能と考えており、その解決方法としてフッ素成分の金属側への含有化の効果に期待しているとのことであった。打錠障害がハードウェアでの対応のみで解決できるのであれば、製薬会社側からすれば朗報であると思われる。他産業で用いられる金属表面処理技術が、製剤における不具合を解決するという、他産業技術と製剤機械技術の融合による成果を示す技術例であった。



澤口一男先生

【講演2】医薬製剤におけるコンテナ メントの事例

日本化薬株式会社 医薬生産本部 参事
神渡 文浩 先生

コンテナメント（封じ込め）は、産業衛生としての「労働安全衛生」や「環境保護」の観点、GMP要件としての「クロスコンタミ防止」や「洗

浄バリデーション」の観点を両立させる必要があり、最近では震災に対するリスク管理としての対応も着目されている。本講演は、日本化薬株式会社での海外当局査察での経験も踏まえた、同社高崎工場に建設された抗がん剤専用無菌製剤製造工場におけるコンテナメントの運用管理を中心とした、具体的な事例の紹介であった。抗がん剤専用無菌製剤製造工場では、無菌環境とコンテナメント環境という、相反した環境を両立する必要があり、特に凍結乾燥後の粉体取り扱い（破瓶対応、巻き締め後の外部洗浄等）が重要であるとのことであった。製造現場でのソフトウェアにおいては、高薬理活性物質の飛散がどのような被害を被るのかということ、製造現場の管理監督者がよく考え、曝露モニタリング、健康調査、事故、災害に備えた計画手順の準備、教育訓練を進め、PDCAサイクルをしっかりとまわしていくことが重要である。一方、ハードウェア構築においては、コンテナメント対応の設備投資が過剰になる傾向がどうしてもでてくるが、どこまでやるかを検討する前提として、製造現場の経験をもとにしたリスク評価に基づき、各社の思想に基づき選定していく重要性について言及された。近年、コンテナメント設計に関する法的な要件が整備され、コンテナメント設計手法やその事例の紹介がなされているが、実際に製薬企業がどのようにそのハードウェアを活用して、コンテナメントを行っているかという具体的な運用管理事例紹介はまだ多くないこと、また、PIC/S加盟対応が日本でも進んでおり、加盟後は、欧米、とくに欧州ベースのGMPが厳格に国内に適用されるため、高薬理活性物質を取り扱う国内各社は今後しっかりと規制対応が求められることが予想される。この分野にかかわっている企業参加者にとっては非常に有用な発表であったと思われる。



神渡文浩先生

【講演3】PTP機におけるバーコード表示対応について

CKD 株式会社
自動機械事業本部 チームリーダー
高橋 泉樹 先生

厚生労働省通知（薬食安発第0915001号）により、生物由来製品を除く内用薬及び外用薬の調剤包装単位への新バーコード表示が義務付けられることになっているが、実施時期についての平成23年3月28日の改正通知が発出され、この改正通知発出から3年以降（特段の事情があるものは4年）には製造販売業者から出荷されるもの全てに新バーコードを表示することとなり、製剤包装工程における新バーコード表示対応時期が明確になった。このような背景から、本講演は、バーコード調剤包装単位の1つであるPTPシートにおけるバーコード表示対応について、PTP機に必要な機構、蓋アルミフィルムとの関係（ピッチ印刷など）、注意点などの最新状況の紹介であった。厚生労働省のパブリックコメント対象の通知では、PTP包装の1連に少なくとも1箇所の新バーコード表示、コード全体を枠に収めること（切れてしまうことを認識するため）を要求しているが、CKDの印刷機は1錠ごとにバーコード表示も可能である。容器フィルムと蓋アルミフィルムのマーク合わせ技術は容器フィルムと蓋フィルムの合わせるときに、センサーでレジマークを読み取り、マーク合わせをする。フィードバック制御でコントロールしており、規定の精度内でマーク合わせができています。CKDのインライン印刷機は、厚生労働省通知では、商品コードについてはバーコードが必須であるが、商品コード以外の、有効期限、製造番号の変動情報についてもバーコードを追加することができる。現状の課題としては、①規制対応によるマークあわせ装置の既設機への工事体制、②インライン検査システムの構築、③バーコード表示位置の規格化（数パターン）の必要性が示された。

質疑応答の中で、演者からは、バーコード印刷技術は進歩しているが、実際にバーコードにどのような情報を登録し、その情報がどこまで活用されるのか、病院や製薬企業での活用方針がはっきりしていないことが課題であるとの指摘があった。筆者は、この分野は専門外であるが、このバーコード印刷技術が、日本でよく言われる、「高度なハードウェア技術があっても運用にうまく生かされない」という事例になるかもしれないという危惧を感じた。バーコードについて、そのようにならないことを願うば

かりである。



高橋泉樹先生

【講演4】PATの最近の動向について

アステラス製薬株式会社 製剤研究所
経口剤工業化研究室 主管研究員
山下 計成 先生

ICH Qトリオ（Q8、Q9およびQ10）が発行されて以降、医薬品の製剤開発ならびに製造管理の取り組みは、企業側、当局側ともQuality by Design（QbD）を考慮したものへと変化しつつある。その中で、Process Analytical Technology（PAT）の役割は、日に日に重要になってきている一方、PATの導入にあたっては多くの国内製薬企業ではその運用方法や適用範囲について模索している状況が続いている。本講演は、PATの運用方法、適用範囲、今後期待される技術についてのアステラス製薬株式会社での取り組みと最近の動向についての紹介であった。本講演では、NIRによる工程分析の具体例として、①流動層造粒における水分測定、②原薬の混合均一性の測定、③錠剤含量の測定の紹介があり、いずれも実証まで進んでいることが示された。一方、モニタリングだけではQbDレベル向上に限界があることから、モニタリングからフィードバック制御して、品質をつくりこむことで、CPPの管理から直接的なCQAの管理に使えるようになる。そのための更なる技術開発の必要性が示された。製品のCQAをリアルタイム計測し、そのCQAを管理するためにCPPをフィードバック、さらにはフィードフォワード制御することがPATの目標であり、その実施が難しい固形製剤においてもPATは確実に進んでいると感じた。今後、さらなるPATの幅を広げるためには、測定技術のバラエティーの増加もさることながら、測定値と実際の状態をリンクさせるためには、測定技術だけでなく、次講演のシミュ

レーションのような計算技術との組み合わせも、今後必要になるのではないかと感じた。



山下計成先生

【講演5】シミュレーションによる粉体ハンドリング操作の設計

同志社大学 工学部 教授
日高 重助 先生

シミュレーションにより解明された不思議な粉体現象の例を紹介してシミュレーションの効用や特徴と、粉体現象に応じたいろいろな粉体シミュレーション技術と、粉体ハンドリング操作の設計に対する応用例について、シミュレーション動画を多く交えてご紹介いただいた。医薬のみならず、すべての産業には必ず粉体が存在し、その挙動の理解は非常に重要である。粒子集合体である粉体は、流動性を持ち、静電気、摩擦の発生で特有の流れができるのが特徴であるが、それがシミュレーションで理解ができるようになり、現在、電子、原子、分子の計算化学シミュレーションからマクロな計算シミュレーションまで可能になっている。機能性粒子を数理モデル化して、場の設計（場の条件を知ること）を実施し、材料の実現を図ることが重要であり、シミュレーション技術は、研究開発速度の向上に貢献することを、特に現在の研究開発のトピックスであるナノ粒子の研究開発の事例をもとに紹介された。また、演者は、製剤の製造現場では、大きい粒子と小さい粒子の混合物を層に移送すると、小さい粒子が層内側に集まって、大きい粒子が層外側に移ることが、シミュレーションで示されており、サンプリングするときの代表サンプリングをどこにするのかをはっきりさせることが大切であるが、シミュレーション技術がこの解決に貢献するはずであるとの指摘をされた。製剤機械技術に携わっている技術者は、基本

的には現象を理解するために実験を重要視する実験科学者であり、そのような実験科学者からみると、シミュレーション技術の講演は、たくさんの複雑な数式が並ぶため理解しづらく、シミュレーションという計算科学で解となって出てくる粉体の現象表現が、本当に現実を表現しているかどうかについて疑問を持ちやすいと思われる。エンジニアリング会社に所属する筆者は、日ごろから、そこにはどうしても両者に技術コミュニケーションのギャップがあると感じている。質疑応答の中で、シミュレーション結果は、すべて球状で表現されているが、粒子形状はシミュレーションに影響はないのかとの質問に対し、演者からは、当然粒子形状は現象表現に大きく影響が出るが、それを理解したうえで粉体特性に合わせて計算を考慮していること、球形粒子で表現している理由は、球形と仮定すれば計算負荷を軽くすることができるためであること、粉体は回転摩擦係数だけがわからないのでフィッティングでパラメータを決定するが、それ以外は測定できる、との回答があった。これは、演者が、粉体現象をよく理解したうえで、シミュレーション計算を効率的に実施することで、有効な計算結果を得ることの重要性と粉体シミュレーション技術の高さに対する自信を示されたものと理解した。これは、シミュレーション技術を製剤機械技術に展開することについての高い将来性を示す重要なお話であった。



日高重助先生

以上、講演会実行委員を代表して本講演会の報告をさせていただきます。

最後に、事前準備と当日のスムーズな会場運営を行っていただいた、脇山尚樹 講演会実行委員長をはじめとして、講演会実行委員会、製剤機械研究会事務局、および慶應義塾大学の関係者の皆様に、この場を借りて厚く御礼申し上げる次第である。