

連続生産による製剤製造方法の技術開発と実用化

Technology Development and Realization of Manufacturing Method for Drug Products by Continuous Manufacturing

林 健太朗¹⁾、鈴木 拓麻¹⁾、長田 優希¹⁾、森田 勇樹²⁾
Kentaro HAYASHI¹⁾, Takuma SUZUKI¹⁾, Yuuki CHOUDA¹⁾, Yuki MORITA²⁾

¹⁾ シオノギファーマ株式会社 技術開発本部 生産技術部

²⁾ シオノギファーマ株式会社 技術開発本部 エンジニアリング技術部

¹⁾ Production Technology Department, Technology Development Division, Shionogi Pharma Co., Ltd.

²⁾ Engineering Technology Department, Technology Development Division, Shionogi Pharma Co., Ltd.

■ 要旨

連続生産は、医薬品製造の在り方にパラダイムシフトを起こす可能性を秘めている。しかし、連続生産による医薬品の製造承認実績は、世界的に見てもまだ少数であり、コスト面、技術面、薬事面など様々な課題が存在すると思われる。筆者らは、内資系企業による連続生産の承認実績が報告されていない状況の中、連続生産を実現するための技術開発に取り組んだ。連続生産のコンセプトを定め、それに合致するよう、設備・システム改造、工程設計、PAT ツールや RTD モデルの活用など、独自の技術的工夫により、複雑な連続生産プロセスの工程を理解し、信頼性の高いハイブリッド連続生産プロセスを構築した。それと同時に、当局とも積極的にコミュニケーションを図った結果、抗インフルエンザ薬ゾフルーザ[®]錠 20 mg の連続生産方式による製造承認を得るに至った。

■ Abstract

Continuous manufacturing has potential to bring about a paradigm shift in the way pharmaceutical manufacturing should be. However, the number of manufacturing approvals using continuous manufacturing technology is still small even in the world, and it is considered that there are various issues such as cost, technical, and pharmaceutical affairs. The authors worked on the development of technology to realize continuous manufacturing under the situation where the approval of continuous manufacturing has not been reported by domestic companies. The concept of continuous manufacturing was defined, and the complicated manufacturing process has been understood by original technical ingenuity such as equipment / system modification, process design, utilization of PAT tools and RTD model to meet the concept. A reliable hybrid continuous manufacturing process has been established. This technology development and active communication with the authorities resulted in the manufacturing approval for the continuous manufacturing of the anti-influenza drug Xofluza Tablets 20 mg.

1 はじめに

連続生産は、革新的な製造技術として、医薬品製造の在り方にパラダイムシフトをもたらす可能性を秘めている。元来、医薬品や機能性化学品の生産において

は、規模のメリットを追求する基礎化学品などとは異なり、装置の自由度が高いバッチプロセスが適しているとされてきた。バッチプロセスは、予め設定した一定量をまとめて生産する方式であるため、医薬品の開発段階に応じたスケールアップ検討が必要であり、原

■ Keywords ■ continuous manufacturing, PAT, RTD

薬や人件費、検討にかかる時間といったコストが大きな負担となる。一方、医薬品における連続生産は、「製造プロセスが稼働している期間中、連続的に原料又はそれらの混合物を製造工程内に供給し、生産物を継続的に生産する方法」¹⁾であるため、連続生産には、従来のバッチ生産方式と比較して以下のような多くのメリットがある。

- ① 開発の進捗に応じたスケールアップ実験が不要であるため、医薬品の開発期間の短縮と原薬使用量の削減ができる。
- ② 製造方法の検討においても少量の原薬で迅速に多くの製造条件のデータを取得できるため、短時間で容易に製造条件の設定を行うことができる。
- ③ 商用生産においては生産量を稼働時間で調整可能であるため、柔軟に需要変動に対応可能である。
- ④ 連続生産では複数工程を同一作業室で実施できるため、工場のコンパクト化と建築費およびランニングコストの低減につながる。
- ⑤ バッチ生産のような工程間での収缶や待機といったステップがなくなることにより、生産リードタイムの短縮や省人化、人的エラーの低減による生産性の向上が期待できる。
- ⑥ 各プロセスに組み込まれたPAT (Process Analytical Technology) ツールにより、製造状況と品質状態をリアルタイムにモニタリングすることで、これまで以上に信頼性の高い品質保証が可能となる。

このようなメリットを多数有するにもかかわらず、連続生産による医薬品の製造承認実績は、世界的に見てもまだ少数である。その理由は、連続生産の設備導入に必要なコスト面、多変量解析を利用した高精度な品質モニタリングや滞留時間分布 (RTD) モデルの活用が求められる技術面、法規制が現在進行形で整備されているため申請戦略を立案しにくいという薬事面など、様々な課題があるためと考えられる²⁾。例えば、連続生産に対する基本的な考え方をまとめた文献^{1, 3, 4)}に、動的特性の把握および「管理できた状態 (State of Control)」が維持されていることを示す手段の一つとして、PAT ツールやRTD モデルが紹介されているが、各モデルをどのように構築してそれらを製造プロセスにどのように適用して活用するかについての具体的な記載はない。さらに、2018年にICHにおいて連続生産が新規トピックとして採択されたが、本稿執筆時点でもステップ3であり、最終合意には至っていない⁵⁾。このように、特に薬事面や技術面において実例に関する情報が乏しいこともあり、研究レベルでは検

討していても、商用生産への適用については躊躇している企業が多いのではないかと推察する。

シオノギファーマ株式会社 (以下、当社) では、内資系医薬品企業の連続生産による製造方法の承認実績がなく、国産の連続生産システムを用いた承認実績が報告されていない状況の中、連続生産を実現するための技術開発に取り組んだ。本技術開発の成果に基づき、塩野義製薬株式会社は抗インフルエンザウイルス剤「ゾフルーザ[®]錠 20 mg」(以下、本剤) について、連続生産方式による製造法を追加する製造販売承認事項一部変更承認 (以下、本承認) を 2021 年 9 月に取得した。本稿では、当社における製剤の連続生産の技術開発の取り組みと、本剤の承認に向けた当局とのコミュニケーションについて、これまでの社外発表⁶⁻¹⁰⁾を総括して紹介する。

2 連続生産のコンセプトと設備構築

前述のとおり、医薬品の連続生産における利点は多数列挙できるが、当社では連続生産の技術基盤を構築するにあたり、まず、連続生産で「何を実現したいか?」、コンセプトとして次の2点に照準を定めた。1点目は、連続生産により開発の進捗に応じたスケールアップ実験が不要となるため、原薬使用量を大幅に削減できる点である。2点目は、連続生産により需給状況に応じた柔軟な生産量調整が可能となるため、リードタイムの短縮と在庫の削減だけでなく、感染症のパンデミックにも対応できる点である。

当社の連続生産のコンセプト実現のために重視したポイントが3つある。1点目が、開発段階から商用生産までスケールアップ不要であるだけでなく、同一機器・同一製造条件で幅広いロットサイズの製造が可能であること。2点目が、汎用的な製造プロセスに対応可能であること、つまり、湿式造粒、乾式造粒、直打プロセスの全てを対象とすること。3点目としてバッチプロセスとの互換性を重視した。その理由は、開発初期では検討に使える原薬量に限りがあることからバッチプロセスから連続プロセスへの切替が、承認取得後は製造サイトの追加検討に際し連続プロセスからバッチプロセスへの切替が、それぞれ発生する可能性があるためである。

当社のコンセプトを実現可能な設備として、一般的なバッチプロセスにおける各工程の製造設備と動作原理が類似したCTS-MiGRA システム (株式会社パウレック製) を選定した。本設備を2ライン導入することで治験薬製造と商用生産に対応可能とし、当社が目

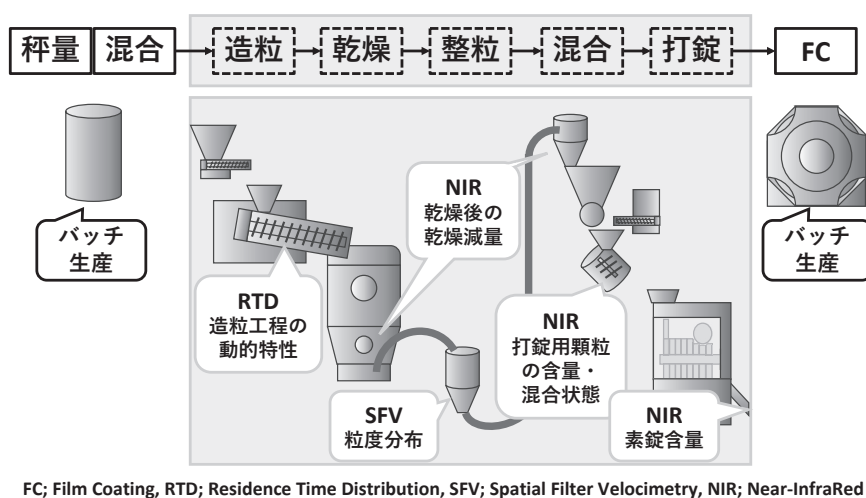
指す連続生産を追求するために、標準仕様からカスタマイズした。カスタマイズの例を挙げると、湿式造粒に加えて乾式造粒で製造するための運転フローを提案し実装した。また、連続生産プロセスの湿式造粒部では、連続して供給される粉体と液の比率（液注加率）を一定範囲に維持することが重要となるため、粉体供給量と液注加量の実測値から液注加率をリアルタイムに算出し、監視（閾値を外れた場合には設定時間経過後に不適品を系外排除または設備停止）する仕様を追加した。その他にも考慮すべきことは多くあり、各工程終了後に工程内試験を行うバッチ生産方式とは異なり、連続生産は連続的に流れる中間製品の適合判定をリアルタイムに行い、不適品の系外排除を行う必要がある。加えて、連続生産は多数の機器が組み合わさっていることから、設備異常の種類が多岐にわたる。そのため、不適品の系外排除や設備異常について、あらゆる可能性を想定し、設備設計に反映することで、不適品および設備異常発生時にその影響を受ける製品を確実に、かつ最小量で排除できる機器構成およびシステムを確立した。さらに、連続生産の利点を最大限活かすためには、1つの製造ラインで多品種の製造に対応する必要があるため、扱う原料や混合物などのRTDに合わせて系外排除の動作タイミングを任意に細かく調整できるようにするなど、汎用性の高いシステムにカスタマイズした。

3 製造方法開発

連続生産で「どのように造るか?」、工程設計について説明する。フィルムコーティング錠の一般的な

バッチプロセスは、秤量、混合、造粒、乾燥、整粒、混合、打錠、コーティング工程で構成されている。この一般的なバッチ生産を連続生産へと進化させるプラットフォームプロセスとして、造粒から打錠までを連続化して、はじめの秤量および混合と最終工程のコーティングをバッチプロセスとしたハイブリッド連続生産プロセスを設計した。はじめの秤量および混合工程をバッチプロセスとすることにより、当該工程を連続化した場合に生じる原薬および添加剤の成分数に制限を設ける必要がなくなるため、このプロセスを適用可能な製剤処方幅を広げることが可能となった。次の造粒から打錠までを連続生産プロセスとすることにより、開発段階のスケールアップ検討が不要となり、商用生産における柔軟な生産量調整を十分実現できる。最終工程のコーティングをバッチプロセスとして、コーティングサイズに幅をもたせることで、前工程の出来高に柔軟に対応できるように工夫した。このように、当社のハイブリッド連続生産プロセスは、連続生産のメリットを最大限享受することに加えて、従来のバッチ生産で培ってきた経験も応用でき、より多くの製品に展開しやすく、多様な顧客ニーズに応えられるように実用性を意識して設計した。

このハイブリッド連続生産プロセスに、前述の CTS-MiGRA システムをあてはめると **Fig. 1** のようになる。バッチプロセスで調製した混合末を連続的に供給して造粒し、少量ずつ流動層乾燥を行う。乾燥した顆粒を順次整粒機へ送り、連続的に整粒する。このようにして得た顆粒と滑沢剤などの添加剤を少量ずつ混合して、打錠機に送り、ロータリー打錠機で連続的に錠剤を造る。この素錠をバッチプロセスでコーティングす



FC; Film Coating, RTD; Residence Time Distribution, SFV; Spatial Filter Velocimetry, NIR; Near-Infrared

Fig. 1 ハイブリッド連続生産プロセスと PAT ツールによる品質モニタリングおよび RTD モデルによる動的特性の把握が有効となりうる箇所

ることにより、フィルムコーティング錠を得る。このハイブリッド連続生産プロセスはバッチプロセスとの互換性が高いため、これまでに培ったバッチプロセスによる生産の経験を連続生産に応用が可能な、実用的なプロセスが実現した。

連続生産におけるロットサイズ考え方として、『医薬品の連続生産を導入する際の考え方について(暫定案)』に、

(1) 稼働時間および処理速度

(2) 製造量

(3) 原材料の仕込み量

のいずれかに基づき規定することが示されている¹⁾。当社では、これまでの生産活動に類似の運用・管理ができるという実用的な理由から、ロットサイズは連続生産プロセスに投入する原材料の仕込み量で規定することとした。

その他、連続生産の工程設計として重要な観点に、各单位操作の持ち時間がある。バッチ生産と比べて、複数のプロセスを連結する連続生産では、工程全体を包括的に捉え、各单位操作の持ち時間を算出する必要がある。詳細は省略するが、各单位操作のプロセスパラメータの関係性を方程式や不等式で列挙し、それら制約条件を満たすように作り込まなければならない。それだけでなく、幅広いロットサイズに柔軟に対応できるよう、各操作のつながりを意識して、1日の生産計画を立案し、どこでバッファをもつか、プロセス全体をシミュレーションしておくことが重要である。また、複数のプロセスを取り扱う連続生産は、バッチ生産方式と比べて複雑な操作が要求されるため、作業者に依らず同等の標準操作ができるように作業手順を作り込むことや、想定しうる製造中の設備異常に対する復旧処置方法を定めておくことが安定生産を行うために不可欠である。

4 工程理解と管理戦略構築

連続生産では、適切な製造管理が行われていないと工程稼働中の変動により目的品質に適合しない製品が一時的に産出される可能性があるため、動的特性の把握が特に重要となる。この動的特性の把握には、工程稼働中に中間製品の品質特性をPATツールでモニタリングすることや、プロセスパラメータのモニタリングと併せて、製造装置内の濃度を推定するRTDモデル等で製造工程をシミュレーションすることも効果的とされている¹⁾。多品目に適用可能であることを目指した当社のハイブリッド連続生産プロセスにおけ

る、PATツールによる連続モニタリングおよびRTDモデルによる動的特性の把握が有効となりうる箇所をFig. 1に示す。バッチプロセスについては、従来通りプロセスパラメータによって、工程を保証することとした。連続プロセスである造粒部については、RTDモデルにより解析することで、動的特性の理解を深めることを目指した。連続プロセスにおいては、工程管理試験の自動化を図る必要があったため、乾燥後の顆粒の乾燥減量、ならびに、混合状態や有効成分含量をNIR(近赤外吸収スペクトル)でモニタリングして、適否判定を行い、品質を保証することを検討した。その他にも、離散要素法などのシミュレーションや実験計画法を用いたパラメータ最適化など、プロセスシステム工学の応用も工程理解には有効である。これらの検討において得られた知見の一例として、動的特性を把握するためのRTDモデル構築手法およびPATにおける定量モデルの構築手法について、以下にそれぞれ説明する。

4.1 RTDモデルの構築

連続プロセスである粉体供給部から造粒部を対象として、新規RTDモデルを構築した。その方法を以下に示す。対象箇所の滞留時間分布関数 $E(t)$ を導出するために、造粒部の構造および動作原理に着目して、粉体供給部に理想流れモデルのPFR(Plug Flow Reactor)を、造粒部に非理想流れモデルの一つである槽列モデル(Tanks in Series; 実際の装置を仮想的に n 個のCSTR(Continuous Stirred Tank Reactor)に等分割して直列に結合した装置にみなす)¹¹⁾をそれぞれ適用し、それらを組み合わせて直列に結合することとした。つまり、 $E(t)$ は各RTDモデルの滞留時間分布関数をdeconvolutionすることにより次式で表すことができる。

$$E(t) = (E_{\text{PFR}} * E_{\text{TIS}})(t)$$

粉体供給部の滞留時間分布関数 $E_{\text{PFR}}(t)$ は、 δ 関数および平均滞留時間 τ_{PFR} を用いて、次式で表せる。

$$E_{\text{PFR}}(t) = \delta(t - \tau_{\text{PFR}})$$

一方、造粒部の滞留時間分布関数 $E_{\text{TIS}}(t)$ は、平均滞留時間 τ_{TIS} を用いて、次式で表せる。

$$E_{TIS}(t) = \frac{t^{n-1}}{(n-1)! \left(\frac{\tau_{TIS}}{n}\right)^n} \exp\left(-\frac{t}{\left(\frac{\tau_{TIS}}{n}\right)}\right)$$

これらを convolution して、

$$\begin{aligned} E(t) &= E_{TIS}(t - \tau_{PFR})u(t - \tau_{PFR}) \\ &= \frac{(t - \tau_{PFR})^{n-1}}{(n-1)! \left(\frac{\tau_{TIS}}{n}\right)^n} \exp\left(-\frac{t - \tau_{PFR}}{\left(\frac{\tau_{TIS}}{n}\right)}\right) u(t - \tau_{PFR}) \end{aligned}$$

ただし、 $u(t)$ は単位ステップ関数を表す。この $E(t)$ を時間積分して累積分布 $F(t)$ を求めると次式となる。

$$\begin{aligned} F(t) &= \int_0^t E(t') dt' \\ &= \left[1 - \exp\left(-\frac{t - \tau_{PFR}}{\frac{\tau_{TIS}}{n}}\right) \sum_{k=0}^{n-1} \frac{\left(\frac{t - \tau_{PFR}}{\frac{\tau_{TIS}}{n}}\right)^k}{k!} \right] u(t - \tau_{PFR}) \end{aligned}$$

ステップ応答法による RTD 実験として、通常の造粒液からトレーサーを添加した造粒液に切り替えた時点を 0 秒として、造粒部に後方接続された系外排出部にて湿式造粒物を時系列サンプリングした。その造粒物中のトレーサーを定量した RTD データと、導出した $F(t)$ を最小二乗法によりフィッティングした。累積分布を **Fig. 2 a** に、これを時間微分して得た滞留時間分布を **Fig. 2 b** にそれぞれ示す。**Fig. 2 a** に示すとおり、モデル式と実験結果に良好な一致が得られた。すなわち、新規 RTD モデルは実際の連続造粒設備をよく反映していることがわかった。本モデルを用いることで、外乱により変動が生じて「管理できた状態」を逸脱した際に系外排出すべき範囲を把握することができるようになり、当該工程の理解を深めるとともに、適切な管理戦略を策定することも可能となった。

4.2 PAT ツールを用いた定量モデルの構築

State of Control やロットの均質性を保証する一つとして、PAT ツールの活用は有用な手段とされている。本技術開発においても、中間製品における重要物質特性として定義されることが多い乾燥後の顆粒の乾燥減量 (Loss on Drying) と、製錠顆粒中の有効成分含量について、NIR により非破壊かつインライン測定することを検討した。NIR スペクトルによる乾燥減量の定量モデルの構築には部分最小二乗回帰分析 (PLSR) 法を採用したが、定量モデルの構築には以下二つの課

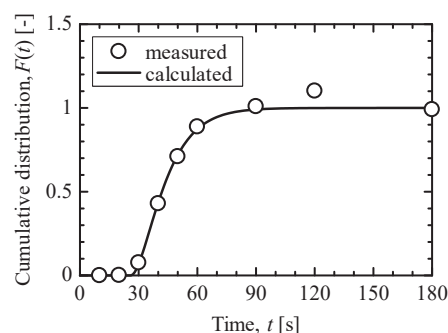


Fig. 2 a 粉体供給部から造粒部を対象とした RTD プロット (累積分布)

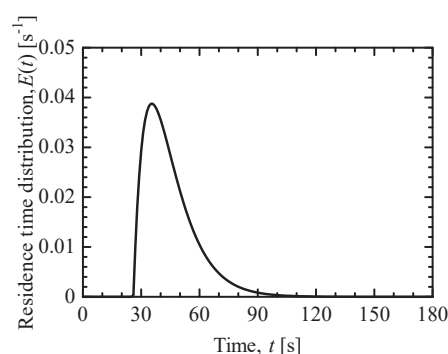


Fig. 2 b 粉体供給部から造粒部を対象とした RTD プロット (滞留時間分布)

題があった。1 点目は、PLSR 法による予測は、通常全く異なるスペクトルが入力された場合でも良品範囲内の予測値を返す可能性を完全に否定できないことである。具体的には、プロセス中に設置した NIR 測定部に存在する顆粒が極端に少ない場合には、通常のスぺクトルと大きく異なるため、不良品を良品と誤検知する可能性が考えられた。2 点目は、広範囲の乾燥減量値に対して頑健な定量モデルを構築することが容易ではないことである。通常の稼働状態においては、乾燥減量の低い顆粒に対して、直接測定法のハロゲン水分計に可能な限り近似した高い精度で定量する必要がある。一方で、何らかの工程トラブルにより、全く乾燥されていない顆粒が NIR 測定部に供給された場合には、乾燥減量の高い顆粒に対して、確実に系外排出できる定量結果を返す必要がある。つまり、外挿を避けるためには、広範囲の乾燥減量値の顆粒に対して頑健な定量モデルを構築しなければならないが、そのような定量モデルでは、通常の稼働状態で得られる乾燥減量の低い顆粒を精度良く測定することが困難であった。そこで、一度に得られるスペクトルデータを

異なる3つのモデルで同時に解析・モニタリングすることでこれらの課題の解決を図った。以下に具体的なモデルの構築方法について説明する。

一つ目のモデルでは、空状態でのスペクトル（測定部のスペクトル）と、定常状態で得られるスペクトル（顆粒のスペクトル）の違いを利用して、前者を0、後者を1とするバイナリ数で定義し、異常なスペクトルが得られた場合にも定性的に判別する PLS-DA モデルを構築した。そのスコアプロットを **Fig. 3** に示す。この判別モデルにより、例えば、プロセス上流で閉塞して顆粒が測定部に想定量供給されていないなどの突発的な工程異常を検知でき、定性的な原因究明が可能となった。

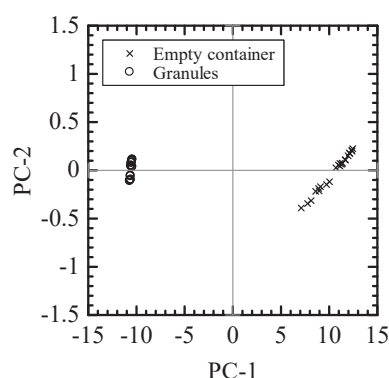


Fig. 3 PLS-DA 判別モデルのスコアプロット

二つ目のモデルには、過剰乾燥品から未乾燥品までを対象とした定量モデルを構築し、幅広い範囲の乾燥減量値を予測できるモデルとした (**Fig. 4**)。その結果、工程管理値上限を大きく上回る乾燥不良品についても外挿とならず信頼できる予測値を得ることができるようになったため、乾燥不良に関する異常検知が可能となった。

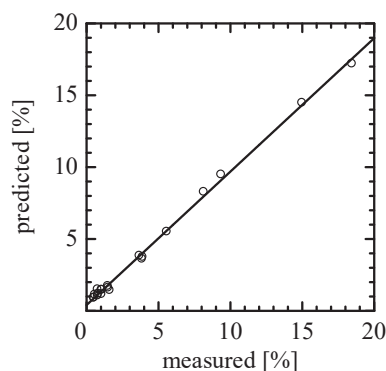


Fig. 4 乾燥減量のロングレンジモデル (テストデータセット)

三つ目のモデルには、通常の工程管理において想定される乾燥減量値の範囲で定量モデルを構築した (**Fig. 5 a**)。二つ目のモデルを適用した場合 (**Fig. 5 b**) と比較して、工程管理付近の乾燥減量値を高精度で予測できるようになった。上記3つのモデルを併用することで、あらゆる状態の顆粒についてハロゲン水分計の代替法として適用可能な、NIR による乾燥減量の連続モニタリングが可能となり、工程管理試験を自動化することができた。その結果、乾燥減量値のインラインモニタリングのみならず、簡便に工程異常を検知することが可能となり、より頑健な連続プロセスを構築することにつながった。

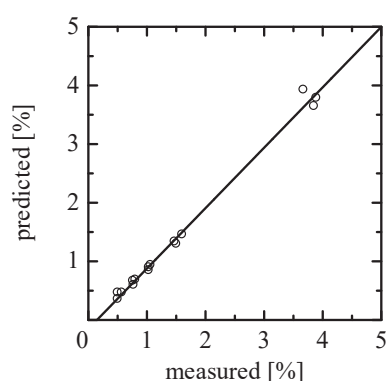


Fig. 5 a 乾燥減量のショートレンジモデル (テストデータセット)

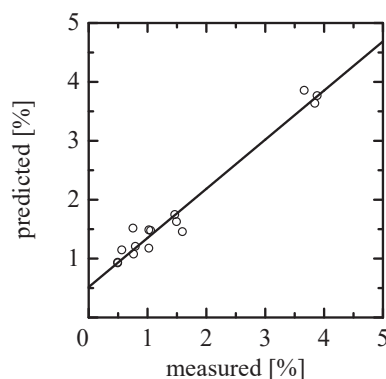


Fig. 5 b 乾燥減量のロングレンジモデル (テストデータセット, Fig. 4 の拡大図)

NIR スペクトルによる製錠顆粒中の有効成分含量の定量モデルの構築にも PLSR 法を採用した。混合機底面に NIR 装置を取り付け、滑沢剤混合中に有効成分含量をモニタリングした。NIR による予測含量は高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で求めた数値と良好に一致し (**Fig. 6**)、混合中の有効成分含量をインラインでモニタリングすることができた。

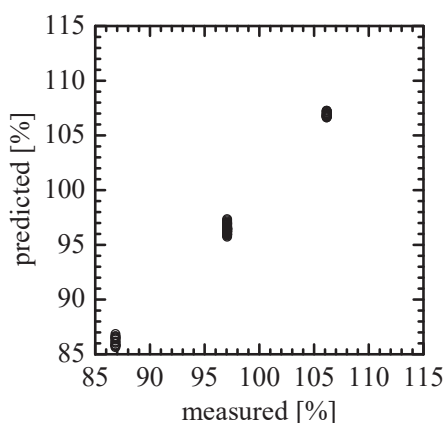


Fig. 6 顆粒含量のPLS定量モデル
(テストデータセット)

5 当局とのコミュニケーション

当社において連続生産法の一変承認取得までにとった当局とのコミュニケーションを以下に紹介したい。前述したとおり、本承認申請に係る申請書類を作成していた時点では、医薬品の連続生産に関する国内の法規制やICHガイドラインの作成・整備が進められている段階であったため、管理戦略の妥当性やバッチ生産法との品質の同等性などについて、どのレベルまでの説明を求められるか、正確に把握することが困難であった。そこで、構築した連続生産のプラットフォームプロセスを処方変更なく本剤に適用できる見通しがついた時点で、PMDAに医薬品事前面談を申し込んだ。その際、審査官の方から、医薬品品質相談の対面助言を利用して、品質リスクの評価および管理戦略、製造設備の詳細情報、連続生産時のロットの定義、プロセスバリデーション計画案、申請用安定性試験の適切性などについて、具体的なデータを用いて説明することを提案いただいた。この助言を踏まえて、当局側が連続生産による製造法の承認に求める管理戦略や必要となるデータの方向性が定まったため、以降の実験にて効率的にデータを取得することが可能となった。

上記の後に、事前面談時の助言を参考に検討を行ったうえで医薬品品質相談を申し込んだ。CTDを想定した説明資料を提出したことで、承認申請以前に当局と具体的な議論を行うことができた。照会事項や対面助言を通じて、当社の管理戦略に一定の理解が得られた一方で、さらなる追加データの必要性についても明確になった。

対面助言および承認審査の過程において、連続生産

では従来のバッチ生産と比べて、ICH-Q8³⁾の「最小限の手法」に基づく管理戦略では不足しており、「より進んだQbD手法」に準ずる管理戦略¹²⁾が求められていると感じた。特に連続生産では、工程の総稼働時間を通じて管理できた状態が維持されていることを示し、連続生産で製造された製品のどこを抜き取っても、均質で望ましい品質を有すること、それを保証できることを如何に説明できるかがポイントである。そして、管理できた状態を外れた場合に、製品品質にどのような影響があるか、どの位置でどこまでを対象として系外排除がなされるか、制御機構と運用方法についても詳細に説明することが求められた。申請者の管理戦略が当局の見解に合致しない場合には、プロセスを根本的に見直す必要もあるため、早期に当局とコミュニケーションを図ることが望ましいと考える。

6 おわりに

当社で定めた連続生産のコンセプトに合致するよう、独自の技術的工夫により、複雑な連続生産プロセスの工程を理解し、想定されるトラブルが製品品質に影響を及ぼさないような設備改造、製造プロセスならびに管理戦略を設定した結果、本承認取得に至った。今回、連続生産を導入したことにより、バッチ生産方式のスケールアップと比較して、検討に使用した原薬量を約7割削減し、かつ、柔軟な生産量調整が可能となるロットサイズに幅をもたせた製造法の構築を達成することができた。今後、連続生産とリアルタイムリリース試験との相乗効果による品質保証のさらなる強化、各種シミュレーション技術の活用、多変量統計のプロセス管理などの技術の獲得を加速したい。本稿が本邦における連続生産技術の国際的競争力の向上の一助となれば幸いである。

参考文献

- 1) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構革新的製造技術ワーキンググループ、医薬品の連続生産を導入する際の考え方について（暫定案）、平成30年3月30日、<https://www.pmda.go.jp/files/000223711.pdf>
- 2) 特集 連続生産 座談会 連続生産の実現に向けたチャレンジ 成功事例を幅広く発信し、メリットの理解へつなげる ～社内チームの一体感が増し、知識・品質ともに大幅アップへ～、PHARM TECH JAPAN, 38, 1525-1533 (2022).
- 3) 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 医薬品

等規制調和・評価事業 医薬品の新規開発と製造
変更における品質管理手法に関する研究, 平成 28
年度 医薬品の連続生産における品質保証に関す
る研究「連続生産に関する Point to consider」文
書, [https://www.nihs.go.jp/drug/section3/
AMED_CM_PtC.pdf](https://www.nihs.go.jp/drug/section3/AMED_CM_PtC.pdf)

- 4) Hayato Ishimoto, Manabu Kano, Hirokazu Sugiyama, Hirofumi Takeuchi, Katsuhide Terada, Atsushi Aoyama, Takuji Shoda, Yosuke Demizu, Jinen Shimamura, Reiji Yokoyama, Yuji Miyamoto, Koji Hasegawa, Masaru Serizawa, Kazuomi Unosawa, Kazuo Osaki, Naohika Asai, Yoshihiro Matsuda, Approach to Establishment of Control Strategy for Oral Solid Dosage Forms Using Continuous Manufacturing, Chem. Pharm. Bull. 69, 211-217 (2021).
- 5) ICH Harmonised Guideline, Continuous Manufacturing of drug substances and drug products Q13 Draft version, 27 July 2021, <https://www.pmda.go.jp/files/000243314.pdf>
- 6) 林健太郎, 医薬品の革新的製造技術である連続生

産の技術開発, 化学装置, 63 (7), 28-32 (2021).

- 7) 林 健太郎, 木村 豪, シオノギファーマの経口固形製剤の連続生産への取り組み, インターフェックスジャパン 2020 東京 (2020.11.26 東京)
- 8) 林 健太郎, 木村 豪, シオノギファーマにおける連続生産への取り組み, 第 2 回 CCPMJ 国際連携講演会 (2021.2.17-18 online)
- 9) 林 健太郎, シオノギファーマにおける連続生産の取り組み, 第 18 回技術講演会, 新製剤技術とエンジニアリングを考える会 (2021.06.23 online)
- 10) 林 健太郎, 田中 良介, 連続生産の承認事例: 抗インフルエンザウイルス薬「ゾフルーザ[®]錠 20mg」の連続生産方式の一部変更承認事例, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 53, 203-207 (2022).
- 11) 橋本 健治, 改訂版 反応工学, 培風館, 179-205 (1993).
- 12) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長, 製剤開発に関するガイドラインの改定について, 薬食審査発第 0628 第 1 号, 平成 22 年 6 月 28 日, <https://www.pmda.go.jp/files/000156605.pdf>

製剤機械と技術の検索サイト

製剤機械技術ハンドブック

<https://handbook.seikiken.or.jp/>

第 1 章「単位操作と製剤機器」が **PW 不要** でどなたでも、
第 2 章以降も **PW が簡略化** され、閲覧しやすくなりました！

*第 2 章以降は会員限定です。

✓ 研究の手引きとして！

製剤に携わる方々、特に若い研究者向けに幅広い範囲の学術情報を掲載。

✓ 広く多くの機器をサクサク検索！

30 社約 300 点の製剤機器情報をフリーワードで検索、1 機種 1 頁で掲載。

✓ 豊富な解説！

製剤法規制や医薬業界規格など、製剤に関する豊富な情報を解説。

✓ 年 2 回製剤機器情報を更新！

最新の機器情報に更新され、新たに登録機器数も増えました。(最終更新日: 2022 年 7 月)

2022 年の次回の第 1 章 製剤機器掲載内容リニューアルは、【12 月】を予定しております。

製剤装置／分析機器等メーカーの会員様は、是非商品 PR の場として奮って掲載願います。

詳細は事務局 (info@seikiken.or.jp) まで！



まずは、
アクセス!!

