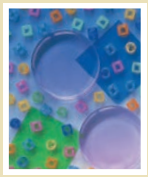
ファームテクジャパン　第32巻第14号　平成28年12月１日発行（毎月１回１日発行）

PHARM TECH JAPAN

Vol.32　No.14　December 2016

12

ファームテク ジャパン



製剤技術とGMPの最先端技術情報誌
PHARM TECH JAPAN
(Vol.32 No.14)
ファームテク ジャパン
2016 12

CONTENTS

ARTICLES

■AMEDにおける創薬などの支援の取り組みについて(2)PDIS／山崎直也，井上隆弘 7
■寒天培地培養法の迅速化を可能にしたタイムラプス影像解析法／小川廣幸 23
■医薬品開発，品質・製造工程管理における分光測定 第4回 赤外分光法(その4)反射測定(減衰全反射測定(ATR)法)／坂本知昭，閑林直人，福田晋一郎，赤尾賢一 33
■合理的な錠剤用結合剤の選択：材料科学とプロセスの全体像を形成する／高橋公稔，Vivian(Yunxia)Bi 37
■【医薬品工場の省エネ対策を考える(第2回)】生産設備・ゾーニング・レイアウトによる省エネ対策／井戸真嗣，中村健太郎，加藤泰史，清水佳織，増田正之 47
■OPEX活用の実際 拠点変革(サイト・トランスフォーメーション)(第4回)／井口幸人 57
■【硬カプセル概論(第5回)】硬カプセル剤の製剤設計／長田俊治 63
■PIC/S時代の洗浄工程と洗浄バリデーション入門(第7回)／永田記章 69
■ゼロからのプロジェクトマネジメント(第9回)／星野　隆 73
■【製品開発のための相図から読み解く界面活性剤の物性 実例に基づく製剤化と応用特性制御のヒント(第4回)】アミノ酸・ペプチド系界面活性剤／小山匡子 77
■日本PDA製薬学会QAQC委員会主催“GDPワークショップ”レポート／日本PDA製薬学会QAQC委員会サプライチェーンマネジメントグループ 83
■GMPセミナー2016開催レポート@ベトナム／田原繁広 87
■ISPE日本本部原薬ライフサイクルマネジメントセミナー第2弾 印象記／山本奈央 93
■アジアー新たなバイオテクノロジーの新天地か？－中国：生物製剤の次世代フロンティア／Chris Chen，Sheng Yin，(監修)川上浩司，(翻訳)三木竜介 99
■【薬剤系研究者が使える！有機化学(16)】ドラッグデザインの基礎知識―ファーマコフォア，バイオアイソスター―／高橋秀依，夏苅英昭 103
■製剤研究者が注目する一押しトピック 109
■【医療機器ソフトウェアーソフトウェアライフサイクルプロセス(第26回)】ソフトウェアリスクマネジメントプロセス／宇喜多義敬 113
■医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団ニュース(No.110)／津田重城 115

INTERVIEW
■創薬・創剤人／自分にしかできないものをつくる／兵頭健治氏 14

REPORT
■日薬連品質委員会 第36回医薬品GQP・GMP研究会開催 16
■製剤機械技術学会 第26回大会開催 製剤機能の多角化と革新的製剤機械技術の融合 18
■バイオジャパン2016 再生医療ジャパン2016との同時開催 20

Study of GMP
■今，求められる「データインテグリティ」の傾向と対策(その6)／荻原健一 121
■GMP調査対応のイロハ～日常業務としてのGMP管理とデータインテグリティ～(第3回)構造設備／中川原愼也 131

製剤技術
■【製剤と粒子設計】肺内で自己組織化siRNA／脂質ナノ粒子を形成する吸入粉末剤の開発／奥田知将，岡本浩一 141

●行政ニュース 138
MID-NETの市販後調査等への活用実現へ
●News Topics 149
●総目次 185
◆次号予告 200

■World News Topics 154
ガイドライン関連，品質関連，警告書関連，483文書，製品回収関連，ガイダンス関連

◇編集顧問
大矢晴彦　横浜国立大学名誉教授
仲井由宣　千葉大学名誉教授

◇編集委員
川嶋嘉明　愛知学院大学特任教授・岐阜薬科大学名誉教授
園部　尚　地域創生ビジョン研究所代表組合員
永井恒司　(財)永井記念薬学国際交流財団理事長
長江晴男　NPO-QAセンター代表副理事

AMEDにおける創薬などの支援の取り組みについて

(2)PDIS
(創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業)

AMED Activities towards Innovative Drug Development: (2)PDIS (Platform for Drug Discovery, Informatics, and Structural Life Science)

日本医療研究開発機構(AMED)戦略推進部 医薬品研究課 主幹[1)]，課長[2)]
山﨑直也[1)]，井上隆弘[2)]
NAOYA YAMAZAKI[1)], TAKAHIRO INOUE[2)]
Deputy Manager[1)], Director[2)]
Japan Agency for Medical Research and Development (AMED)
Department of Research Promotion, Division of Drug Research

はじめに

日本医療研究開発機構(AMED)では，健康・医療戦略推進本部が決定した「医療分野研究開発推進計画」に基づき，９つの連携プロジェクトを中心とする医療分野の研究開発を基礎から臨床まで一貫して推進し，その成果を実用化までつなげることを目的とした各種事業を実施している。連携プロジェクトの１つである「オールジャパンでの医薬品創出」では，大学や産業界と連携しながら，新薬の創出や革新的医薬品，希少疾病治療薬などの研究開発を支援すべく，いくつかの事業を推進しているところである。本稿では，大学等の優れた基礎研究の成果を医薬品等として実用化につなげるための研究支援基盤として位置付けられている「創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業(創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業)」(以下，PDIS)について紹介する。

１．事業の概要

PDISは，平成24年度より文部科学省にて５カ年計画で開始され，平成27年４月AMED設立に伴って文部科学省よりAMEDに移管され実施されている事業である。PDISの目的は，創薬プロセス等に活用可能な技術基盤の整備や積極的な外部解放(解放)等を行うことで，創薬・医療技術シーズ等を着実かつ迅速に医薬品等の実用化に結び付ける革新的プロセスの実現にある。

また，PDISのねらいは，これまでに実施されてきた「タンパク3000プロジェクト」(平成14～18年度)，「ターゲットタンパク研究プログラム」(平成19～23年度)，「ゲノムネットワークプロジェクト」(平成16～20年度)等の国家プロジェクトから生み出された成果を活用し，創薬研究をはじめ，基礎生命科学研究等の幅広いライフサイエンス研究者を支援することにより，先端的な研究の振興に貢献することにある。

PDISは，「解析拠点」，「制御拠点」および「情報拠点」の３つの拠点から構成される事業体である。これら３拠点が連携して創薬等に資する先端的技術や施設・設備の高度化およびこれらの技術を活用した幅広いライフサイエンス研究者の支援を，原則無償で実施している(**図１**)。

「解析拠点」は，タンパク質の構造と機能を「解析」し，構造に基づく薬剤設計を進めることを目的として，さらに４領域(生産領域，解析領域，バイオインフォマティクス領域，機能ゲノミクス領域)から構成されている。

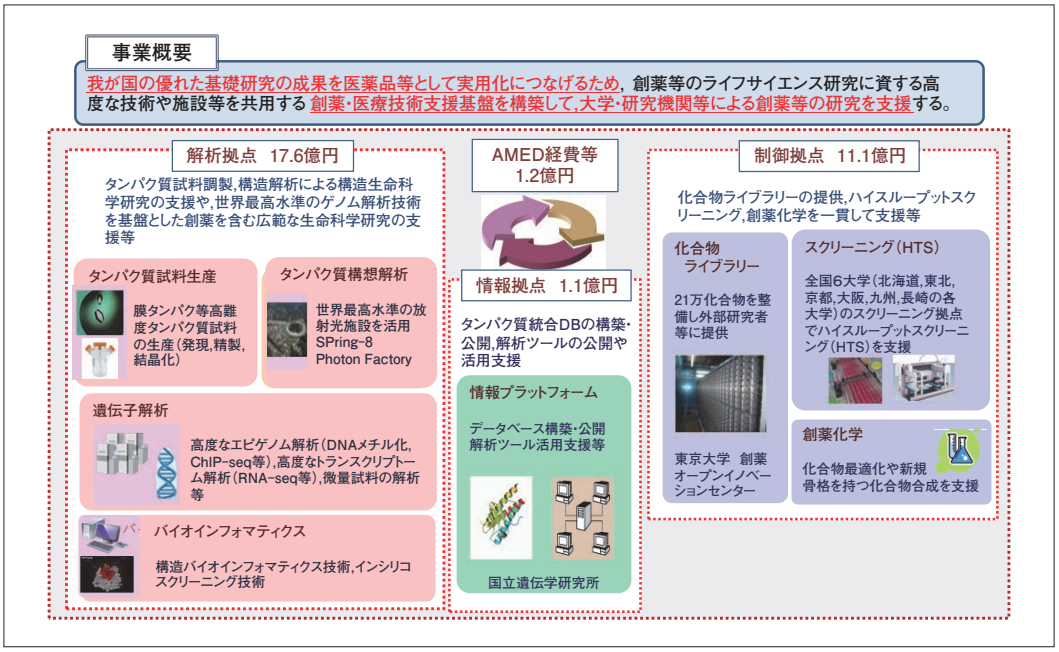


図1　創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業

生産領域においては，創薬ターゲットをはじめ種々のタンパク質の発現生産，精製，結晶化の支援を行っている。

解析領域においては，世界最高水準の放射光施設（SPring-8，Photon Factory）のビームラインの供用や，必要に応じて解析の支援も行っている。

バイオインフォマティクス領域においては，分子動力学計算を駆使し，構造予測，相互作用予測，インシリコスクリーニングなど種々のバイオインフォマティクス支援を行っている。

機能ゲノミクス領域においては，次世代シーケンサを使った各種ゲノミクス解析，ライブラリー作製，シーケンスからデータ解析までトータルに支援を行っている。

「制御拠点」は，タンパク質の機能を「制御」する化合物の探索と改変により，創薬を進めることを目的として，さらに２領域（ライブラリー・スクリーニング領域，合成領域）から構成されている。

ライブラリー・スクリーニング領域においては，化合物ライブラリーからの多検体サンプル提供と，スクリーニング設備の共用を行っている。

合成領域においては，ヒット化合物の構造最適化支援を，各種合成技術により行っている。

「情報拠点」は，ゲノムとタンパク質の配列および構造の「情報」を，創薬に役立てることを目的として，１領域（情報領域）から構成されている。

情報領域においては，タンパク質とゲノム解析用のデータベース・ツールの提供，ゲノムとタンパク質の複合情報検索技術による支援を行っている。

※支援メニューの詳細については，PDISホームページ（http://pford.jp/）を参照されたい。

2．新たな取り組み

AMED調整費を活用したPDISに関係する新たな取り組みについて紹介する。

（1）構造展開ユニット

大学等の優れた研究成果から見出された創薬標的に応じてハイスループット・スクリーニング（high-throughput screening；HTS）によりヒット化合物が見つかったとしても，医薬品開発は前途多難であり，企業への導出が困難なこともある。そこでAMEDでは，大学等における優れた研究成果を医薬品として実用化するために，アカデミアにおいてリード化合物創出を可能とする「構造展開ユニット」を東京大学と大阪大学に整備し，平成28年度から本格稼働させている（**図２**）。

「構造展開ユニット」整備の背景として，例えば，水溶性向上のためのカルボキシル基の導入，中枢移行増大のためのF導入といった構造展開は，医薬品開発過程における重要なプロセスの１つであるが，従来の構造展開

寒天培地培養法の迅速化を可能にしたタイムラプス影像解析法

Time-lapse Shadow Image Analysis achieves faster agar culture method

マイクロバイオ株式会社
小川廣幸
Hiroyuki Ogawa
MicroBio Corporation

はじめに

生きている微生物を検出するには，適当な寒天培地に試料を添加して一定時間培養する。その結果，コロニーが形成されるならば，生菌がいたと判断される。コロニーの形成は目視で確認される。このような寒天培地を利用する培養法が細菌学者コッホにより確立されて以来，百数十年という長い歴史を越えてこの方法が存続していることは，生きている微生物を一細胞単位で精確に検出することがいかに困難であるかを意味し，寒天培地培養法がいかに有効かを示している。

しかしながら，この方法は，検査に長時間を要する。生きている微生物を扱う検査現場では，非能率的な作業が伴う寒天培地による目視検査が検出の確実性から主力としてまだ使用されているような現状である。このため，培養法による検査の時間短縮が望まれている。

実際，検査時間短縮の要望に応えるべく，培養を必要としないさまざまな迅速法が提案，開発，導入されてきたが，培養法が簡便でランニングコストが低い実用的な検査システムに代わることはなかった。迅速法の中には，限定された条件の下で，自主検査の目的に実用されている例はあるが，培養法以外の方法を法令として定めていく制度がないために，輸出入の現場や国内でも法令遵守のために利用されるようになった例は皆無である。したがって，たとえ迅速化を目指すためとはいえ，培養法に基づかない方法では，最終的に社会的要請に応える試験法にはならない現状である。検査試料中に含まれる一般生菌数検査を例にとれば，日本薬局方や食品衛生法に基づく公定試験法（公定法）に準じて“正確”に，かつ“迅速”に計数する方法の開発が，製薬・化粧品・食品業界をはじめとして社会から強く要請されているため，公定法としても採用されるような，しかるべき検査用具や機器を提供し，生菌を，簡便に，速く検出できるようにすることは，社会的な急務となっている。

「タイムラプス影像解析法（Time-lapse Shadow Image Analysis）」は，微生物検査の標準参照法である培養法に用いられる寒天培地を，「生きている微生物を感知する使い捨てのセンサー」として位置づけ，培養しながら，形成されるコロニーを，寒天培地シャーレ全体をミクロレベルで継続的に観察して迅速にコロニーを検出し，自動的にその実数を計数する方法である。言い換えれば，寒天培養法を全自動化して迅速化する（**図 1**）とともに，検査を数値化するものである。この解析法により，手作業の目視検査である従来からの寒天培地培養法は，近年の格段に向上したデジタルカメラの解像度の恩恵と，著

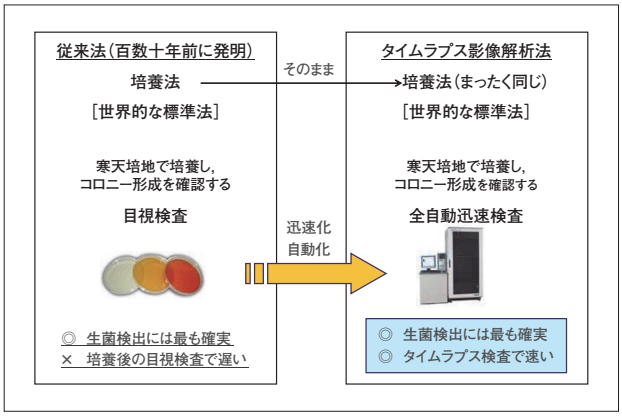


図 1　目視検査から全自動迅速微生物検出装置へ

合理的な錠剤用結合剤の選択：材料科学とプロセスの全体像を形成する

Rational Tablet Binder Selection: form Material Science and Process Perspectives

アイエスピー・ジャパン株式会社 医薬品事業部[1)]，Ashland Inc.[2)]
高橋公稔[1)]，Vivian（Yunxia）Bi[2)]
Kimitoshi Takahashi[1)], Vivian（Yunxia）Bi[2)]
ISP（JAPAN）Ltd., Pharmaceutical[1)], Ashland Inc.[2)]

はじめに

結合剤は錠剤やカプセル剤のような固形製剤の重要な添加剤の一種である。歴史的に，合成ポリマー，半合成ポリマー，天然ポリマーのすべてが結合剤として使用されてきたが，現代の医薬品には，これらのうちヒドロキシプロピルセルロース（HPC），ポビドン（PVP），コポビドン，HPMC，メチルセルロース（MC）のような水溶性ポリマーが最も一般的に使われている。頑健な錠剤を確保するには結合剤の選択が重要である。この課題は一見単純に見えるが些細なことではない。なぜなら，医薬品有効成分（API）の性質，結合メカニズム，関連するポリマーの性質を十分に理解する必要があるだけでなく，結合メカニズムは造粒工程によって異なるため，工程技術（直接打錠，ローラー圧縮，湿式造粒）も考慮することが必要であるからである。

合理的に結合剤を選択する場合の重要な留意事項は，ポリマーの機械的特性，安定性およびAPIや他の添加剤との配合禁忌，使用する溶媒の種類などである。本稿では，結合剤選択の重要な考慮点について，造粒工程（乾式または湿式）に基づき詳細に説明する。

1．乾式造粒

最も一般的に用いられる乾式処理は直接打錠やローラー圧縮などである。乾式処理で結合剤を選択する場合，変形に関連する固有の機械的特性が重要な留意事項である。さらに，間隙の分布や結合する表面積に影響するため粒子径が重要となる可能性がある。粒子径が小さくなると本質的に可塑性が増大し脆性が低下する。いうまでもないが，結合剤を乾式処理において高い比率で使用する場合は結合剤の流動性がより重要となる。

(1) ポリマーの機械的特性

可塑性や靭性などの機械的特性は通常，圧力-変位図を用いて評価する。**図 1** は万能試験機で，ポリマー100%の錠剤に直径方向の圧縮荷重を破壊するまで加えた場合の例である。圧力-変位曲線の下の面積は，「靱性」または「破壊仕事量」としても知られている。

他のポリマーと比較すると，Klucel™ HPCの錠剤は基本的に異なる挙動を示す。この錠剤は力が加えられると破壊することなく変形し続ける。このことはHPCの優れた靱性を示している。コポビドンとエチルセルロースもHPMCやPVPと比較して高い靱性を示す。

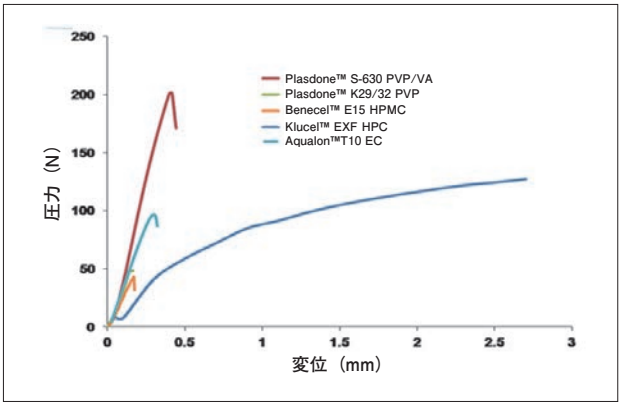


図 1　機械的特性：可塑性および靱性

医薬品工場の省エネ対策を考える　第2回
生産設備・ゾーニング・レイアウトによる省エネ対策

Energy Saving for Pharmaceutical Factories (Part 2)
Measures for Energy Saving regarding production equipment, zoning and layout

日揮株式会社 インフラプロジェクト本部 産業システム設計部
井戸真嗣，中村健太郎，加藤泰史，清水佳織，増田正之
Masatsugu Ido, Kentaro Nakamura, Yasubumi Kato, Kaori Shimizu, Masayuki Masuda
Industrial System Engineering Department, Infrastructure Project Division, JGC Corporation

はじめに

医薬品工場における生産設備の技術革新は，品質や生産性の向上を実現するだけでなく，同時にゾーニング・レイアウトに劇的な変化をもたらし，省エネ対策に大きく貢献している。

具体例をあげると，原薬製造での局所保護技術や無菌製剤でのアイソレータ導入はバックグラウンドの環境負荷低減につながり，さらに作業者の更衣負荷低減は生産性の向上につながる。多品目製造の容易性やレイアウトの柔軟性からバイオ原薬製造で近年ブームとなっているシングルユース設備は，ユーティリティ消費と初期投資の低減が期待されている。固形製剤におけるスタッカークレーン方式は生産性を押し上げることで原単価に占めるエネルギー消費を抑制し，省エネに寄与している。

本稿では，以下に示す原薬製造・バイオ原薬製造・固形製剤・無菌製剤の４つのカテゴリーごとに，実際に携わった弊社の知見を基に，最先端の生産設備を省エネ対策の観点から評価し紹介することで，読者の省エネ推進のヒントになることを目的とする。

〔原薬製造〕
・オンデマンドブース／移動式グローブボックス
・連続製造
〔バイオ原薬製造〕
・シングルユース vs ステンレス（消耗品を含めたエネルギー消費比較）
・シングルユースによるプロセスのクローズド化
〔固形製剤〕
・水平方式 vs 垂直方式 vs モールフロー
・連続製造
〔無菌製剤〕
・開放系クリーンブース vs RABS vs アイソレータ
・アイソレータのモジュール化

1．原薬製造における省エネ対策

原薬製造施設において，工程によって求められる室内環境（清浄度，封じ込め性能など）は異なる。本項では省エネに大きく貢献すると考えられる製造環境の局所保護について考え方および事例を紹介し，さらに製造の連続化について今後の展望，利点について記述する。

(1) 製造環境の局所保護

原薬製造プラントの省エネ対策として，ユーティリティのスリム化，グラビティフローなどの対応は，新たに建設される製造施設において最初に検討される項目である。また，空調や熱源設備など，製造環境維持に焦点を当てた省エネ対応もあげられる。本項では，製造設備本体ではなく，製造環境を維持する施設に関連する省エネ対策に焦点を当てたい。

原薬製造プラントの製造環境の設計において注意を払うべき項目として，以下のような内容があげられる。

PHARM TECH JAPAN ファームテク ジャパン

Vol.33 No.1

月号予告

ARTICLES

■データインテグリティ-GxPデータおよび記録――ダニエル・プライス
■超高速直打の解析と評価―圧縮成形におけるスーパーフラッシュ錠の開発―――槙野　正（静岡県立大学），他

■【新連載】ISPEメンテナンスCOP リスクベース キャリブレーション（第１回）
リスクベースによるメンテナンスとキャリブレーション
――林　庸平（アズビル），松木章洋（三菱化学エンジニアリング）
■医薬品開発，品質・製造工程管理における分光測定（第５回）
――坂本知昭（国立医薬品食品衛生研究所），他
■医薬品工場の省エネ対策を考える（第３回）空調設備省エネ対策
――伊藤公一（日揮）
■硬カプセル概論（第６回）――長田俊治（元 広島国際大学）
■PIC/S時代の洗浄工程と洗浄バリデーション入門（第８回）
――永田記章（ガデリウス・インダストリー）
■ゼロからのプロジェクトマネジメント（第10回）―星野　隆（Star Enterprise）
■製品開発のための相図から読み解く界面活性剤の物性
ー実例に基づく製剤化と応用特性制御のヒントー（第５回）
両性界面活性剤――三宅深雪（ライオン）
■薬剤系研究者が使える！有機化学（17）――高橋秀依，夏苅英昭（帝京大学）
■医療機器ソフトウェアーソフトウェアライフサイクルプロセス（第27回）
――宇喜多義敬（山梨大学）
■【連載】医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団ニュース（No.111）
――津田重城（医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団）
■製剤研究者が注目する一押しトピック

Study of GMP

■今，求められる「データインテグリティ」の傾向と対策（その７）
――荻原健一（シー・キャスト）

製剤技術

■【製剤と粒子設計】第33回製剤と粒子設計シンポジウム印象記
――工藤洋造（小林製薬）
■【製剤と粒子設計】学術賞受賞 打錠性改善のための技術開発及びPATに関する研究――谷野忠嗣（沢井製薬）

その他

●行政ニュース　●News Topics
●New Products　●World News Topics

ファームテク編集部へのご意見，ご質問，ご感想等は　E-mail アドレス：pt@jiho.co.jp

じほうホームページは　http://www.jiho.co.jp

著作物利用許諾に関するお願い

近年，薬学雑誌出版を取り巻く環境は大きく変貌し，誌面情報の電子化とネットワーク上での利用などに対しあらゆる面からの対処が必要となってまいりました。そこで弊社といたしましては，記事の電子化ならびに二次利用につきまして，著作権の適正な管理・運用をめざし，次のとおり手続きをさせていただきます。

本誌に掲載された記事につきましては，その利用にかかわる著作権（複製権，公衆送信権，翻案権，上映権，譲渡権，二次的著作物の利用に関する権利など著作物の利用上必要な著作権）の行使および複写権の管理を弊社に許諾いただいたものとし，今後発行する本誌に関しましても同様の扱いとさせていただきます。

なお，上記の許諾は，執筆者の著作権（執筆者自身による他誌・書籍への転載など）を制限するものではありませんが，本誌掲載後に執筆者ご自身で著作物を他の書物，WEBサイト等に転用される場合も，編集部にご一報いただければ幸いです。

ご理解とご協力をいただきますようお願い申し上げます。　株式会社じほう

お客様の個人情報の取扱いについて

弊社は，書籍購入のお申込み，新聞・雑誌購読のお申込み，その他の商品のご購入やサービスのご利用にあたり，お客様の個人情報を収集させていただき，厳重に管理しております。

この個人情報は，書籍，新聞・雑誌，その他の商品や各種サービスのご提供・ご案内など，弊社事業活動に利用させていただく場合がありますので，あらかじめご了承ください。

なお，お客様が個人情報の利用を希望されない場合や，お客様の個人情報の確認・訂正につきましては，お手数ですが下記の窓口までご連絡ください。

【お問い合わせ窓口】
■E-Mail：privacy@jiho.co.jp

〒101-8421　東京都千代田区猿楽町1-5-15 猿楽町SSビル
株式会社 じ ほ う