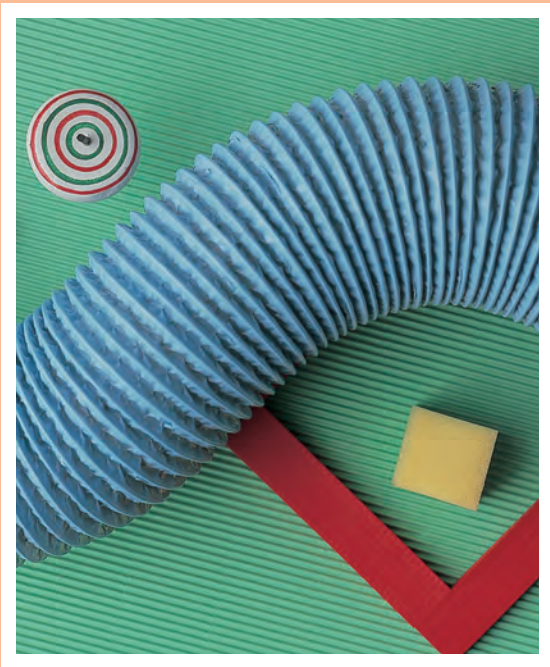


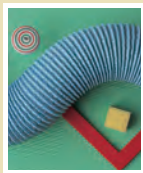
PHARM TECH JAPAN

Vol.32 No.4 April 2016



4

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
(Vol.32 No.4)
JAPAN

2016

4 CONTENTS**原薬・添加剤特集**

- 1 医薬品添加剤の安全性評価／笹木 修 7
- 2 「ICH 原薬GMP Q&A集 第2版～現場が求めるグローバル対応の実践知識～」の紹介／井上国見 17
- 3 (INTERVIEW) 関東化学株式会社・野澤 学氏 27

CPhI開催

過去最大規模！ 500社が出展し20,000人の来場を見込む 31

座談会連続生産の現状と今後の課題を探る－真の連続生産を目指す－
(出席者) Ajaz S. Hussain氏, Martin Warman氏, 中村豪之氏, 田原耕平氏, 夏山 晋氏, (司会) 竹内洋文氏 35**REPORT**PLCM(耕薬)研究会 第10回記念シンポジウム開催 44
第2回インターフェックス大阪開催－医療の総合展「メディカルジャパン」として規模拡大－ 45**ARTICLES**

- ゼロからのプロジェクトマネジメント(第1回)／星野 隆 47
- 【現場の見えないを診る－製造インフラ診断技術－(第2回)】
CFRPのレーザー加工とその損傷評価技術／原田祥久 51
- ヘルスケア産業におけるIoTとインダストリー4.0(その2)／荻原健一 59
- 医薬品開発プロジェクトがブレークスルー・セラピーに指定された際のCMCに関する考察
／Earl S. Dye, John Groskoph, Brian Kelley, George Millili, Moheb Nasr, Christopher J. Potter,
Eric Thostesen, and Hans Vermeersch(監修)川上浩司, (翻訳)山田修平 67
- 【高活性医薬品製造施設におけるリスクベースアプローチ(第6回)】
定量的リスクアセスメントツールとしての曝露測定手法／中山秀悟 81
- 第6回製剤技師認定試験 問題と解説(3)応用編／公益社団法人 日本薬剤学会 製剤技師認定試験委員会 89
- 【本当に知ってる？正しい細胞培養の手法(その9)】細胞数を本当に数えていますか？／古江-楠田美保 95
- 【薬剤系研究者が使える！有機化学(8)】
水素結合, 電気陰性度とはなんだろう？／高橋秀依, 夏苺英昭 101
- 微生物試験法Q&A－現場の困った！に答える誌上セミナー(第30回)／関口道子 105
- ISPE日本本部「医薬設備建設プロジェクトマネジメント・セミナー2015」印象記／羽黒雅博 109
- ISPE日本本部 2015年度 冬季大会レポート／荒木克洋 113
- 製剤研究者が注目する一押しトピック 117
- 【医療機器ソフトウェアソフトウェアライフサイクルプロセス(第18回)】ソフトウェア開発プロセス／宇喜多義敬 121
- 【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.102)】／津田重城 127

Study of GMP

- 【シリーズ 品質システムとエンジニアリング「こんなとき、どうする？」第4回】
新しい設備を導入したい／中尾明夫 131

製剤技術

- 【製剤と粒子設計】合成ヒドロタルサイトを利用した吸湿性・苦味抑制効果／中山尋量, 林 亜紀 137

- 行政ニュース 134
子供による医薬品誤飲事故
防止対策
- News Topics 143
- ◆ 次号予告 150

◇ 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

医薬品添加剤の安全性評価

Safety Assessment of Pharmaceutical Excipients

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

笛木 修

OSAMU FUEKI

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

はじめに

医薬品添加剤は有効成分とともに医薬品を形作る重要な構成成分であり、医薬品の飲みやすさ(苦み, 臭気のマスキングなど)や安定性の向上, 有効成分の安定した放出などに役立っている。医薬品の製剤化にあたっては、これらの添加剤をいくつも組み合わせて用いる場合も多く、製剤によっては構成成分のほとんどが添加剤で占められていることも少なくない。そのような観点から考えると、添加剤の安全性確保は医薬品の安全性を大きく左右する可能性を有しているものと考えられる。

第十六改正日本薬局方(日局)の製剤総則¹⁾に「添加剤は、製剤に含まれる有効成分以外の物質で、有効成分及び製剤の有用性を高める、製剤化を容易にする、品質の安定化を図る、または使用性を向上させるなどの目的で用いられる。製剤には、必要に応じて、適切な添加剤を加えることができる。ただし、用いる添加剤はその製剤の投与量において薬理作用を示さず、無害でなければならない。また、添加剤は有効成分の治療効果を妨げるものであってはならない。」と記載されているとおり、基本的に添加剤には無毒・無害なものが求められており、医薬品添加剤の審査においてはこの点が重要なポイントとなっている。

1. 医薬品添加剤の安全性評価システム

本邦における医薬品添加剤は、単独で承認されることはなく、そのものを含有する医薬品とともに承認されるという形式をとっている。また、その承認審査についても、添加剤単独で行われることはなく、それを含有する

医薬品の審査の一環として実施される。

医薬品添加剤のリスク評価について学ぶためには、まず「使用前例」と呼ばれるシステムを理解する必要がある。医薬品においてある添加剤の使用実績が存在する場合、その安全性は当該医薬品の使用実績などから担保され、そこに含まれる医薬品添加剤は使用実績量までの「使用前例」があるということで、他の医薬品へも使用して差し支えないとする考え方である。ただし、医薬品にはさまざまな投与経路が存在し、それぞれの投与経路における安全性は個別に評価する必要があると考えられることから、「使用前例」は投与経路ごと(表1)に管理する必要がある。つまり、医薬品添加剤のうち、安全性評価を行う必要のあるものは医薬品における「使用前例」が存在しないものであり、(1)まったく新規に医薬品に用いられる添加剤、(2)医薬品における使用実績はあるが、投与経路が異なるもの、(3)医薬品において当該投与経路での使用実績があるが、その1日最大使用量あるいは濃度(外用薬などは使用濃度における安全性を担保する)を上回るもの、の3パターンが存在する。これらの3パターンのいずれかに該当する添加剤は新添加剤という扱いとなり、それを含有する医薬品が申請された際に添加剤自体の安全性や品質の評価を行う必要性が生じる(図1)。なお、このような使用前例という考え方に基づいて管理が行われている関係上、新添加剤が含有されて

表1 医薬品添加剤の使用前例を確認する際に区別すべき投与経路

経口投与	歯科注射	耳鼻科用剤
その他の内用	局所麻酔注射	吸入剤
静脈内注射	その他の注射	歯科外用及び口中用剤
動脈内注射	溶解剤	直腸、膣、尿道適用の外用剤
筋肉内注射	一般外用剤	その他の外用剤
皮下注射	経皮吸収製剤	人工透析
皮内注射	舌下適用剤	殺虫剤
脊椎腔内注射	眼科用剤	

「ICH 原薬GMP Q&A集 第2版 ～現場が求めるグローバル対応の実践知識～」 の紹介

Introduction of “Q&As on ICH GMP for APIs, second edition”

日本PDA製薬学会 原薬GMP委員会 委員長

協和ファーマケミカル株式会社

井上国見

KUNIMI INOUE

API-GMP Committee, PDA Japan Chapter

KYOWA PHARMA CHEMICAL CO., LTD.

はじめに

医薬品GMPは1962年に米国ではじまり、CGMP、EU-GMPやGMP規則「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」などその歴史も長く、医薬品の製造現場にも定着している。一方、原薬では、ICH Q7A 原薬GMPのガイドライン発出までGMPの明確な規定がなく、各国でその運用は異なっていた。1990年代に入り、原薬製造の主体が、先進国から新興国へ移行するなか、適正な原薬を確保するため、ICHの3極においても原薬GMPのガイドラインの必要性が認識された。ICHでは、1990年代後半からPICのGMPを基に議論がなされ、2000年11月にICH Q7Aとして最終合意(STEP4)に至った。日本では「原薬GMPのガイドライン」(ICH Q7A, 医薬発第1200号)として、2001年11月に発出された。ICH Q7Aは、実質的にグローバルで運用される初のGMPガイドラインとなり、その考え方は、原薬だけでなく製剤のGMPにも参考になるものであった。

ICH Q7Aの発出に伴い、規制当局だけでなくPDAをはじめ各種団体から説明会の開催あるいは解説・解釈などが出されたが、原薬GMPになじみの薄い企業にとっては、より実践的なものが必要であった。

日本PDA製薬学会では、ICH Q7A 原薬GMPのガイドライン(以下、Q7と略す)の実践指針の作成を目指し、製薬あるいは関連各社より集まった有志により原薬

GMP委員会(2002年5月)を立ち上げ、検討を重ねた。その集大成として、2005年6月に「ICH 原薬GMP Q&A集-FDAの考えに沿ったQ7Aの実践-」を出版した。しかしながら、初版の出版後、10年が経過し、ICHの進展による新しいガイドラインの発出、原薬を含む医薬品のグローバル化や不良医薬品の増加とともに日米がPIC/Sに加盟するなど、GMPを取り巻く環境は大きく変化した。このような変化を鑑みてQ&A集の全面見直しを行い、2015年10月に第2版を出版した。

1. ICH 原薬GMP Q&A集 第2版 の背景

2000年代に入り、米国FDAは医薬品品質向上を目指す国際戦略として、他の国々の医薬品行政当局との情報共有の強化ならびに、医薬品品質に関わる科学基準の国際的調和、公衆の健康増進と保護のための技術革新を促進するために、ICHガイドラインの制定に積極的に関与するとともに、コンセンサススタンダード(ASTM, ISPEなどのガイドライン)などとの連携も進めた。その結果、Q7からはじまったICHガイドラインにおける医薬品の承認申請事項以外の分野への拡大は、ICH Qトリオと呼ばれるQ8(製剤開発)、Q9(品質リスクマネジメント)、Q10(医薬品品質システム)ならびにQ11(原薬の開発と製造)に及んだ。特にQ10は、Q7では詳細な記述のない経営陣の責任と医薬品開発の活動まで拡大した医薬

INTERVIEW

関東化学株式会社



▲野澤学氏

岩手工場を竣工，今年9月から本格的に医薬品原薬製造へ



総合試薬メーカーの関東化学は岩手県奥州市の同社岩手工場内に医薬品原薬の新工場を建設し昨年11月に竣工した。現在本格操業に向けて準備を進めている。

同社は約20年前から主力工場である埼玉県草加工場にて医薬品原薬や中間体の製造を行ってきたが、最近のジェネリック医薬品の需要増の動きを受けて、医薬品原薬の生産能力の増強を図ることとなった。

同社代表取締役社長の野澤学氏は「弊社は不斉合成などを中心にさまざまな有機合成のノウハウを生かして、草加工場だけで10品目程度の原薬の合成を手掛けてきたがキャパシティ不足の問題が浮上していた折に2011年の東日本大震災があり、BCPの観点より原薬の安定供給は急務と考えた。そこで東北復興の観点、奥州市の力強いご支援や同地区の安定した水資源および電力供給が確保できることから岩手工場内敷地への新工場増設を決断した」と語る。

岩手新工場の稼働にあたり、地元および新規採用を含めて約15名の増員、将来的にはより一層の増員も検討しているという。

総合試薬メーカーの技術力+GMP準拠への品質管理体制が武器

関東化学は昭和19年の設立以来、試薬、電子材料、臨床検査薬、化成品などさまざまな産業を支える総合試薬メーカーとして成長を続け、現在は国内に岩手工場を含む6工場、海外3工場の生産拠点を擁している。

今回岩手工場内に増設した医薬品工場は鉄筋造地上3階建、延床面積2,139m²で投資金額は25億円。合成室、クリーンルーム、分析室が配されており、遠心分離機、粉碎機、大型真空凍結乾燥機、各種分析機器を設置、800~3,000Lの反応釜を備え、GMP対応のマルチパーパス仕様となっている。

「新工場の稼働によって弊社の原薬生産高は2倍以上にアップする。従来から弊社では製薬分野向け製品や各種標準品を製造している。その中で原薬に関してはメインの草加工場で24時間稼働の対応をしてきたが生産量が限界になってきた。その背景のひとつには、海外原薬メーカーから原薬を輸入しているジェネリック企業が品質面、安定供給の面から“国内回帰”の傾向を示し、弊社にも引き合いが非常に多くなってきたこと、また国内同業数社がジェネリックの需要増を見据えて原薬製造への参入を始めたこと、その一方で医薬品のGMP対応が必須の原薬製造というハードルに躊躇している他業種の企業がある中で半導体や液晶等の最先端デバイス製造に使用される超高純度の電子工業用薬品等の製造の経験が長い弊社にとってクリーンルームでの生産には多くの経験があるためGMP対応にはフレキシブルさがあったことがあげられる。PIC/S GMP、ICH Q3Dなどグローバルなレギュレーションにも対応可能なことなど医薬品企業にとってメリットを感じていただけると確信している」と野澤氏は明かす。なお、新工場の隣接地には将来スペースも確保しており、今後の需要増にも対応できる万全の体制を敷いている。

座談会

連続生産の現状と今後の課題を探る — 真の連続生産を目指す —



■出席者

Insight, Advice & Solutions, LLC	Ajaz S. Hussain氏
Vertex Pharmaceuticals Incorporated	Martin Warman氏
東和薬品株式会社	中村豪之氏
岐阜薬科大学	田原耕平氏
株式会社パウレック	夏山 晋氏
(司会)岐阜薬科大学	竹内洋文氏

連続生産が注目された背景とは？

【竹内】 今回の座談会については、わが国でも注目を集め、実用化研究が進んでいる医薬品の連続生産をテーマに議論していきたいと思います。本日のご出席者はこの座談会と同じ日に開催されます「新製剤技術とエンジニアリングを考える会」主催(パウレック共催)の第7回製剤技術セミナーでの演者の方に主にお集まりいただいております。今回の製剤技術セミナーは医薬品の連続生産をテーマとしています。

医薬品業界ではこれまでは「バッチ製造」が行われてきましたが、PAT(Process Analytical Technology)の導入などに伴う技術の進展およびコスト削減などの面から連続生産を取り入れようとする試みが行われました。その一方で、米FDAが医薬品の連続生産を認めるかど

うかが課題でしたが、2004年にFDAイニシアティブを発表し、新技術や変革を推進すること、FDAの前長官であったハンバーグ氏がマサチューセッツ州のバーテックス社の新しい連続製造ラインを見学した際に他業界では先行している連続生産の医薬品への適用について言及、そして2015年半ばにはバーテックス社が申請していた新薬である囊胞性線維症治療薬の連続生産が米FDAに認められました。そこで今回はFDA在籍時にPATの研究などを推進されたフセイン先生、また世界初の連続生産の認可を受けたバーテックス社のマーティン氏、そして1年間、マサチューセッツ州立大学に留学され連続生産の研究に取り組んだ田原先生を、また連続生産と同じく注目を集め、日本発の技術として世界に発信できる「錠剤印刷技術」にどのように取り組むかについてお話しいただきたく東和薬品の中村先生にご出席いただき、連続生産に関する世界規模の動向やグローバル企業としての

連続生産の現状と今後の課題を探る—真の連続生産を目指す—

取り組み、規制面などについてさまざまな議論をしていきたいと思います。ではまずフセイン先生、自己紹介をお願いいたします。

【フセイン】 私は1981年にムンバイ大学で薬学の学位を取得し卒業後、1986年にシンシナティ大学で博士号を取得しました。博士課程卒業後はオハイオ・ノーザン大学にて教師としてのキャリアをスタートさせ、その後1989年にシンシナティ大学薬学部で助教、1992年に准教授となり、1994年にテニュア（終身在職権）を取得しました。その後、1995年に米FDAのCDERに転職し、医薬品の品質に注力してきました（Product Quality ResearchのDirector、その後Office of Testing and ResearchのDirector）。2000年にはOffice of Pharmaceutical ScienceのDeputy Directorとなり、FDAのPATを、さらにその後「21世紀の医薬品品質イニシアティブ」の作成を主導する機会を与えられました。2005年後半にサンド社の副社長および生物学的薬剤開発のグローバルヘッドに就任し、バイオシミラーの出現とその規制上の道筋に、またサンド社がこの分野で主導権を握ることができるよう貢献しました。2008年後半には、スイスに拠点を置くフィリップモリス社の副社長に、その後最高科学責任者に、さらに2012年中頃にはウォックハルト社（インド）の最高科学責任者に就任しました。また、2013年7月にはコンサルティング企業である「Insight, Advice & Solutions LLC」を立ち上げたほか、2014年10月からは非営利組織の団体である「The National Institute for Pharmaceutical Technology and Education (NIPTE)」のエグゼクティブディレクターも務めています。NIPTEは米国のメジャーな14大学の薬学部および工学部のコラボレーションです。現在は、医薬品の開発や製造における欠陥の低減や、医薬品の信頼性や価格妥当性を改善するために規制の不確定性を削減することに注力しております。

【竹内】 ありがとうございます。私が初めてフセイン先生にお目にかかったのはシンシナティ大学であったと記憶しています。その後、FDAに移られて医薬品の連続生産を含めてレギュレーション側の専門家として活躍されていました。ぜひ本日は世界的な連続生産の動向や規制側の観点、さらに今後の展開、そして教育などについてもお聞きしていきたいと思います。ではマーティン先生、お願いします。

【マーティン】 私は2009年からパーテックス社のサイエンスフェローとして6年間、QbDフレームワークにお



▲Ajaz S. Hussain氏

いてPATを活用したリアルタイムリリースを取り入れた管理戦略のもとでの医薬品製造を牽引しています。この研究の中で連続生産および革新的なプロセス開発を行いました。私はこの領域で18年間以上の経験があり、パーテックス社の一員になる前はファイザーに在籍し、PAT開発チームを率いていました。そしてファイザーの前はDionex社で液体クロマトグラフィーなどを用いて環境モニタリングなどをオンラインで行う技術に携わったり、ウエストミンスター大学でバイオプロセスの研究に取り組むなどさまざまな経験を有しています。なお、現在、医薬品およびバイオ医薬品の製造に関する委員会であるASTM E55のメンバーとして、技術的な会議にも出席しています。

【竹内】 ありがとうございます。パーテックス社は世界で初となる連続生産の許可を米FDAより受けられました。そのお立場からお話をお聞かせいただきたいと思っております。では中村先生、お願いします。

【中村】 東和薬品の中央研究所製剤企画部に所属している中村豪之です。私は立命館大学大学院 理工学研究科の修士課程を修了後、東和薬品に入社、主に経口固形製剤の製剤設計および工業化研究に約15年間従事してきました。2012年より主に製剤開発および製品改良のコーディネート業務に従事しています。2013年5月にはNPO法人日本ジェネリック医薬品協議会より、「パロキセチンOD錠10mg/20mg「トーワ」の製剤開発」で優秀ジェネリック医薬品奨励賞を受賞いたしました。また、2015年9月に静岡県立大学大学院 博士後期課程を修了し、「電子味覚システムを用いた医薬品服用感の評価と製剤開発への応用」研究で博士(薬科学)学位を取得しました。今回は連続生産について直接弊社が推進しているという

座談会

■ 製剤機械技術学会創立25周年の歩みと今後の展望

ARTICLES

■ 製薬用水の品質試験用微生物定量試験用製品 BioBall®の開発
関口幸恵 (シスメックス・ビオメリュー)

■ ヘルスケア産業におけるIoTとインダストリー4.0(その3)
荻原健一 (シー・キャスト)

■ 【連載】現場の見えないを診るー製造インフラ診断技術ー(第3回)
応力発光による水素ステーション用鋼製容器の損傷度診断
藤尾侑輝 (産業技術総合研究所)

■ バイオ医薬製造技術シリーズ
製薬協バイオ医薬品委員会提言について 松崎淳一 (中外製薬)

■ 微生物試験法Q & Aー現場の困った！に答える誌上セミナー(第31回)
佐々木次雄 (武蔵野大学)

■ 第6回製剤技師認定試験 問題と解説(4) 応用編
日本製剤学会 製剤技師認定試験委員会

■ 本当に知ってる？正しい細胞培養の手法(その10)
古江-楠田美保 (医薬基盤・健康・栄養研究所)

■ 薬剤系研究者が使える！有機化学(9) 高橋秀依, 夏苺英昭 (帝京大学)

■ 【医療機器ソフトウェアソフトウェアライフサイクルプロセス(第19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.103)
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)

■ 製剤研究者が目にする一押しトピック

Study of GMP

■ 製品回収事例に学ぶ“品質保証力”向上のヒント 脇坂盛雄 (元 エーザイ)

製剤技術

■ 【製剤と粒子設計】医薬品外用剤の製造方法の違いが及ぼす製剤特性への影響
堀沢栄次郎 (マルホ)

その他

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

ファームテッ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応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きます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