

## 多様なものづくりに貢献する粉体プロセスの最新動向～医薬市場 New Trends of Contribution to Various Manufacturing Technologies “Pharmaceutical Market”

向河原 栄  
Sakae MUKAIGAWARA

ホソカワミクロン株式会社 粉体システム事業本部 副本部長  
Asist-Division Director, Powder Pressing System Division, Hosokawa Micron Corporation

### Abstract

The new trends of contribution to various manufacturing technologies especially for the pharmaceutical market are introduced in terms of ‘Technology of Continuous Manufacturing with On-line Monitoring’ by continuous mixer based on FDA & ISPE. ‘Technology of dust explosion proof’ enables to prevent the disaster and risk for machine safety. ‘Technology of Isolator’ enables effective containment of hazardous and toxic materials and to avoid the scattering risk to the operators and the environment. ‘Technology of Freeze dryer’ and some compact machines would be useful for R&D and pharmaceutical examination.

### 1. はじめに

企業は、常に経済的かつ良い品質の製品を社会へ提供する責任がある。そして一番優先すべき責任は安全の提供である。安全とは、消費者へ提供する製品の安全性だけではなく、製品を生産する際の安全も含む。

世間には、エネルギー・IT・食品・ケミカル・ミネラル・環境等の市場に関わる種々の製品があるが、安全をキーワードとした場合、最も身近な市場が医薬である。今回は、その医薬を中心に安全な製品を安全に生産する為の技術を幾つか紹介する。

### 2. 医薬市場の現状と動向

IMS World Review Analysis 2011によれば、医薬市場は拡大し2007年の7,260億ドル（74.3兆円）から2011年には9,350億ドル（95.7兆円）へと5年間で約1.3倍へと成長している（表1）。又、医薬品を消費する地域別シェアではBRICsが2007年の15%より10年後の2017年には30%超を超えると、日本製薬工業会医薬産業政策研究所資料で予想され、今後BRICs等の新興国市場の急成長が期待されている。

一方、日本の国内市場は、2014年3月期の製薬主要

9社（図1）の連結決算結果を見ても、7社が増収増益と順調に伸びている事からも安定した成長が見込まれる。

しかしながら、国内では65歳以上の高齢者の人口比率の上昇が国立社会保障・人口問題研究所の予想では2005年19.9%から2050年には35.7%とされている。この為に薬剤費や医療費の拡大が止まらず、深刻な社会問題と成っておりこれらの支出の抑制が急務となっている。

この為、厚生労働省は薬価の抑制やジェネリック医薬品の数量シェアを平成30年末までに60%以上にする等のロードマップを作成し進めている。従い、日本を含めて世界の医薬市場は今後も期待される成長市場と言えるが、日本の製薬会社にとっては、特許切れ薬剤にかわる新薬の開発による業績の下支えが必要である。

表1 医薬市場の変動予想

地域	2007年	2017年
BRICs	15%	30%
アメリカ	36%	30%以下
日本	10%前後	変わらず
その他（欧州等）	約50%	約30%





図3 Modulomix(モデュロミックス)外観

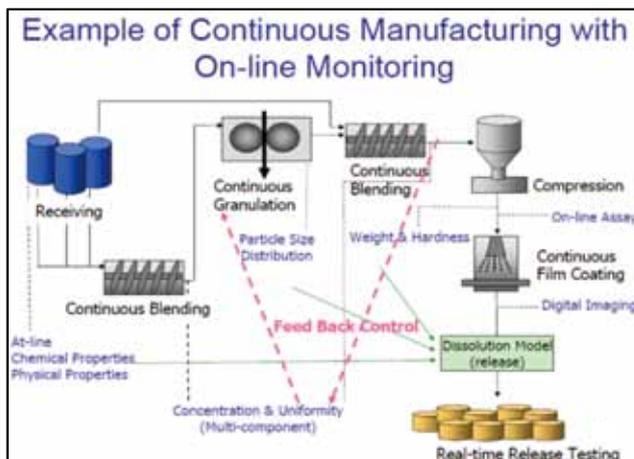


図4 オンラインモニタリングによる連続製造プロセス

での工程モニタリング等により、出荷試験のいくつかの項目を安全確保しながら省略する事が出来る。図3は工程を簡略化しているのでその他の品質管理・工程管理も必要である。これによる工程の簡略化とスケールアップが容易となるメリットにより薬剤の製造コストの低減をはかれる可能性がある。

Modulomix (モデュロミックス (図3))は当社オランダのグループ会社 Hosokawa Micron BV により開発された医薬向け連続混合装置でFDA (アメリカ食品医薬品局)・ISPE (国際製薬技術協会) ガイドラインに準拠し、2.5kg/hr から120kg/hr までの連続混合が可能である。

特長に、以下があげられる。

- ◇設置面積が従来の 40-90%
- ◇設備費用が従来の 25-60%
- ◇ランニングコストが従来の 25-60%
- ◇原材料・中間在庫の低減が可能
- ◇柔軟な生産量調整と開発時間の短縮が可能



図6 Modulomix (モデュロミックス) 2台使用例

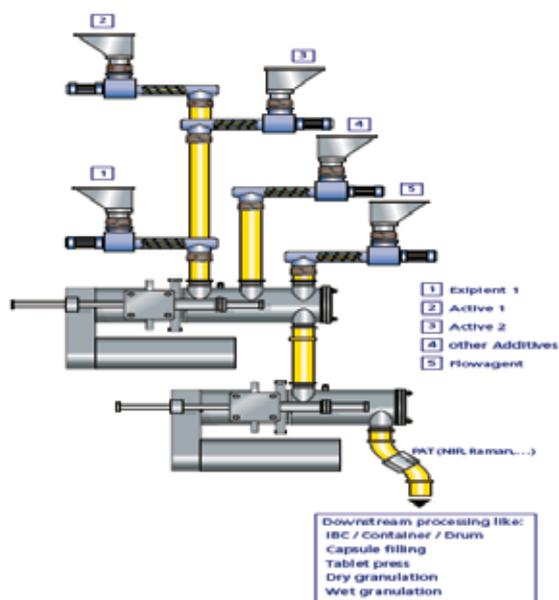


図5 Modulomix (モデュロミックス) 2台使用例

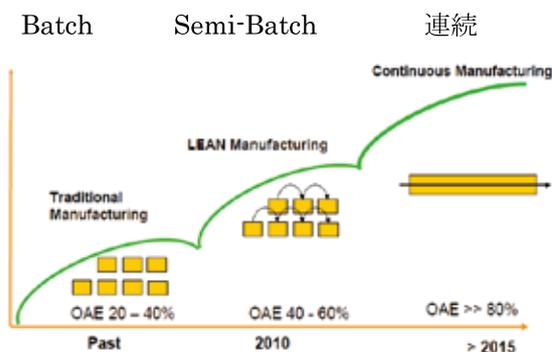


図7 全体効率 (OAE : overall efficiency)

以下が、モデュロミックスを組み込んだ連続混合プロセス例で（図5, 6）、複数の原薬を連続で供給し下段2台のモデュロミックスにて混合する。混合された原薬はモデュロミックス出口に設置された近赤外分析計（NIR）によって均一度をモニタリングする事が出来る。

又、製剤全体設備において連続混合機を工程に組込む事により設備全体を連続化する事が可能である（図7）。

#### 4.2 アイソレータ技術

アイソレータは、高活性医薬品や毒性の強い化学薬品、人体および周囲環境に悪影響をおよぼす可能性のあるナノサイズの原料を扱う研究開発や製造現場でケミカルハザード物質（危険・有害物質）の飛散による研究者や作業員への被害を未然に防ぐ為に欠かさず

の出来ない技術であり、粉碎・混合・打錠・コーティング等の各工程で装置毎に異なる技術が要求され、ハザード物質毎にOEL（作業員に対するハザード物質曝露許容限度）に合わせた装置設計が必要である。

以下は、あらゆる粉体プロセスに対応できる標準型アイソレータ（図8）、研究用・テスト用等前後工程の無い用途を対象とした小型アイソレータ（図9）と粉碎・造粒機等を組み込んだ特殊型アイソレータ（図10, 図11）である。

アイソレータは、内部のハザード物質が外部へ漏れ出す確率を最低限におさえるため、物理的には封じ込めと合わせて、内部を陰圧に制御し、不測の事態が発生しても作業員と外部環境をハザード物質から保護出来るように設計されている。HEPA フィルタを経た空気を吸気し、排気には安全のために二重のHEPA フィルタを用いる。使用済み HEPA は内部に飛散する



図8 標準型アイソレータ



図10 特殊型アイソレータ



図9 小型アイソレータ

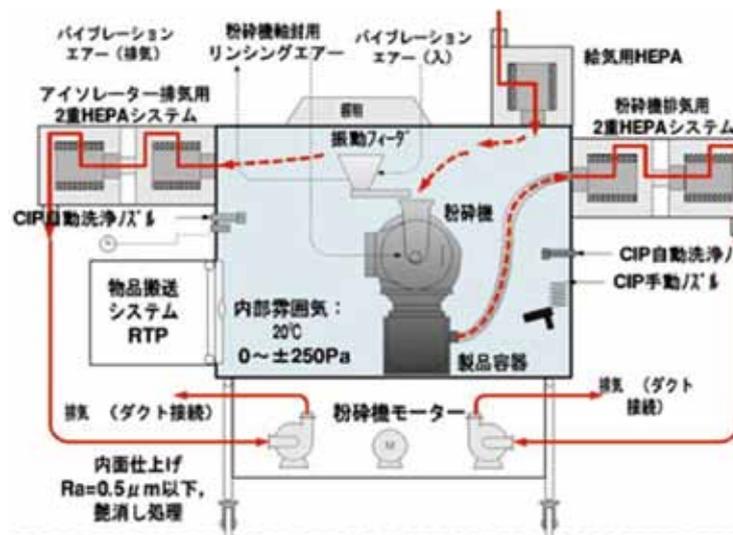


図11 特殊型アイソレータ

ハザード物質に触れる事無く交換・廃棄出来る (図12, 図13)。

又, HEPA だけでは処理しきれない大容量の排気に対応する集塵機もある。

### 4.3 粉じん爆発火災技術

日本において, 粉じん爆発による災害を意識し, その危険性に対して装置の安全性や人災を防ぐためのリスクアセスメントが行われるようになったのは, ごく最近であり, ヨーロッパでの ATEX やアメリカでの NFPA のように具体的な規制や安全対策が遅れている。

一般的には, 粉じん爆発発生時に被害を最小限に抑制するバントや爆発抑制システムを用いる方法, 窒素ガス等の不活性ガスを用いて設備内の酸素濃度を爆発限界以下とし爆発を起こさせない方法, そして装置本体を耐爆発圧力衝撃構造 (Pressure shock-resistant) として爆発が発生しても被害を装置外へ及ばなくする方法がある。

日本国内への ATEX で採用されている耐爆発圧力衝撃構造の機器導入はこれから進むと考える。図14は, 欧州にて納入された ATEX 仕様のセルロース誘導体粉碎設備フローである。

機器の前後の配管には粉じん爆発が発生した際に直



図12 ホソカワ/ミクロン バグイン・バグアウトパルスジェットコレクタ BBP

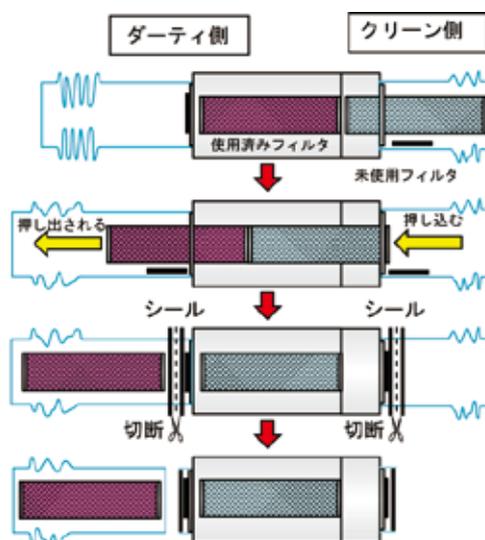


図13 プッシュ・プッシュ方式によるフィルタの交換

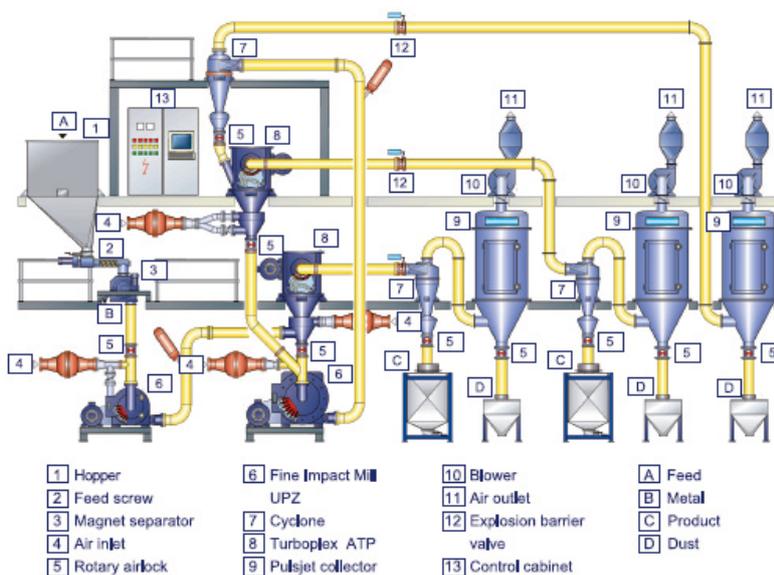


図14 ATEX 仕様のセルロース誘導体粉碎設備フロー



図15 PSR(Pressure shock resistance)  
10bar仕様 微粉碎UPZ



図16 PSR  
10bar仕様 集塵機



図17 Active Freeze Dryer system  
凍結乾燥機 AFD

ちに衝撃を遮断する遮断弁が設置され、メインの粉碎機や付属の集塵機は耐爆発圧力衝撃 1 MPa で設計され装置外への被害を抑え込んでいる (図15, 16)。

## 5. 医薬品関連製品

### 5.1 凍結乾燥機技術の紹介 (Active Freeze Dryer system:凍結乾燥機AFD)

バイオ医薬品は、液体が中間原料で有る事が多く、乾燥工程にはスプレードライヤや棚式乾燥機が使われ



図18 AFD 乾燥品の製品評価



図19 AFD 外観図

てきたが、乾燥時に熱履歴を受けたり薬剤の乾燥度合のバラツキによる影響を受けて品質の向上に課題を抱えている。弊社のAFD (Hosokawa Micron BV 開発機) は、凍結式で有り熱履歴を受ける事無く、乾燥しながら攪拌する事で乾燥度のバラツキを抑える事が出来る (図17)。

PLGA の乾燥において、棚式乾燥機と AFD を比較した場合、棚式の乾燥時間170時間に比べて、AFD では50時間と約1/3の時間短縮が達成され、24時間後の沈降度合で比較する製品評価においても沈殿無しと、好結果を得ることが出来ている (図18, 図19)。

1 L/Batch のラボ機から将来は2000L/Batch の大型機まで対応を予定している。

### 5.2 オンライン粒子径分布測定機 ホソカワ/マイクロン オプティサイザ™XO

本測定機は、生産工程中を流れる粒子径分布をレーザ回折・散乱法を用いてリアルタイムで連続的に測定し、パソコン画面上でモニタリングできるオンラインの粒子分布測定機である。生産工程を流れる製品の品質管理は作業者が定期的なサンプリングし、測定室で測定を行うが、測定結果が判明するまでのタイムラグにより不良品を作り続けてしまうリスクがある。又、対象物が高活性医薬品のようなケミカルハザード物質や

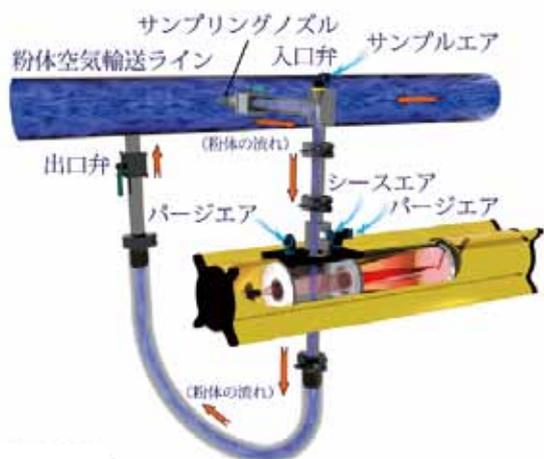


図20 オプティサイザ外観図

酸化により粉じん爆発を起こす危険性のあるような金属粉の場合、サンプリング自体にリスクを伴うケースがある。

本装置は、測定対象物を装置内より排出機や吸引により直接XOへ供給し、粒子径分布を測定後、元の装置へ戻す事によりこれらのリスクを回避する事が出来る(図20)。

## 6. おわりに

企業は、常に経済的かつ良い品質の製品を社会へ提供する責任がある。そして一番優先すべき責任は安全の提供である。安全とは、消費者へ提供する製品の安全性だけではなく、製品を生産する際の安全も含む。我々機械メーカーは、常にこれを意識し製品の開発を行い続ける必要がある。

### 参考文献

- 1) IMS World Review Analysis 2011.
- 2) 日本製薬工業会 医薬産業政策研究所資料.

- 3) 2014年3月期の製薬会社連結決算発表資料.
- 4) 厚生労働省 医薬品産業ビジョン2013資料編.
- 5) IFPAC Annual Meeting 2012 FDA Perspective Continuous Manufacturing.
- 6) ホソカワ製品ハンドブック.

### Captions

- Fig. 1 Lift of major pharmaceutical company
- Fig. 2 Example of traditional tablet manufacturing process
- Fig. 3 Photo of modulomix
- Fig. 4 Example of continuous manufacturing with on-line monitoring
- Fig. 5 Example of two modulomix system
- Fig. 6 Modulomix (2units combined)
- Fig. 7 Overall efficiency
- Fig. 8 Isolator (Standard type)
- Fig. 9 Isolator (Compact type)
- Fig. 10 Isolator (Special type)
- Fig. 11 Example of isolator special-type
- Fig. 12 Hosokawa micron / bag in-bag out pulsjet collector BBP
- Fig. 13 Method of filter change
- Fig. 14 Flow of grinding equipment for cellulose derivative with explosion protection
- Fig. 15 Fine impact mill UPZ with pressure shock resistance (PSR 10bar)
- Fig. 16 Bag filter with PSR (Pressure shock resistance)
- Fig. 17 Active freeze dryer system
- Fig. 18 Evaluation of product by AFD
- Fig. 19 Image of AFD
- Fig. 20 Optisizer system
- Table 1 Forecast growth of pharmaceutical market