

ホソカワミクロンの医薬品製造技術



ホソカワミクロン株式会社
粉体システム事業本部
営業統括部 東京営業部
次長 佐野 敦

1. はじめに

当世界の医薬品市場の規模は、2011（平成23）年に9,500億ドルを超え、2015年には1兆1,000億ドルに達すると予想される。そのうち米国市場は約40%を占め、国別では最も大きく、日本市場は約9兆円（約11%のシェア）で世界第2位に位置する。

世界市場は、1999（平成11）年から2009（平成21）年の10年間で2.4倍に成長したが、米国市場のシェアは低下傾向にある。医薬品産業の最大の特徴は、特許で保護された製品を独占販売することで高い収益を確保することにある。世界の主要製薬メーカーのほとんどが、独自に新薬を開発し、それらを特許で保護することで事業を成立させてきた。ところが2006（平成18）年前後から、ブロックバスタと呼ばれる単一製品だけで売上額が1,000億円を超える医薬品が続々と特許切れを迎え、主要メーカーの多くが収益減に見舞われ始めた。

新薬開発には、一般的に2,000億円以上の開発費用と10年程度の開発期間を要すると言われ、近年、製剤開発のリードタイム短縮、製造原価の低減が大きなテーマとなっている。

本稿では、これらを解決するひとつの手法として注目される「連続混合機」と乾燥しながら攪拌するユニークな機構を持つ「凍結乾燥機」を紹介する。

2. 製品の紹介

(1) 連続混合装置 Modulomix モデュロミックス (MMX)

① 概要

医薬品成分の混合は長年バッチ方式で行われてきた。近年、業界内競合やブロックバスタが出づらくなっている現状から、製造原価の低減が課題となっており、連続混合はその解決法として有効な手段と捉えられている。

製造工程において、バッチ混合を連続混合に変更するためには、様々な課題を解決しなければならないが、本装置はこれを克服する有効な連続混合機である。

② 原理・構造

本装置は当社のグループ会社 Hosokawa Micron B.V.（オランダ）によって開発された医薬向け連続混合装置であり、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/hから120kg/hまでの連続混合が可能である。

図1に当装置を組み込んだ連続混合プロセス例を示す。複数の原薬を連続で供給し、下段2台の同装置にて混合する。混合された原薬は当装置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ことができる（写真1に当装置本体と制御盤を示す）。

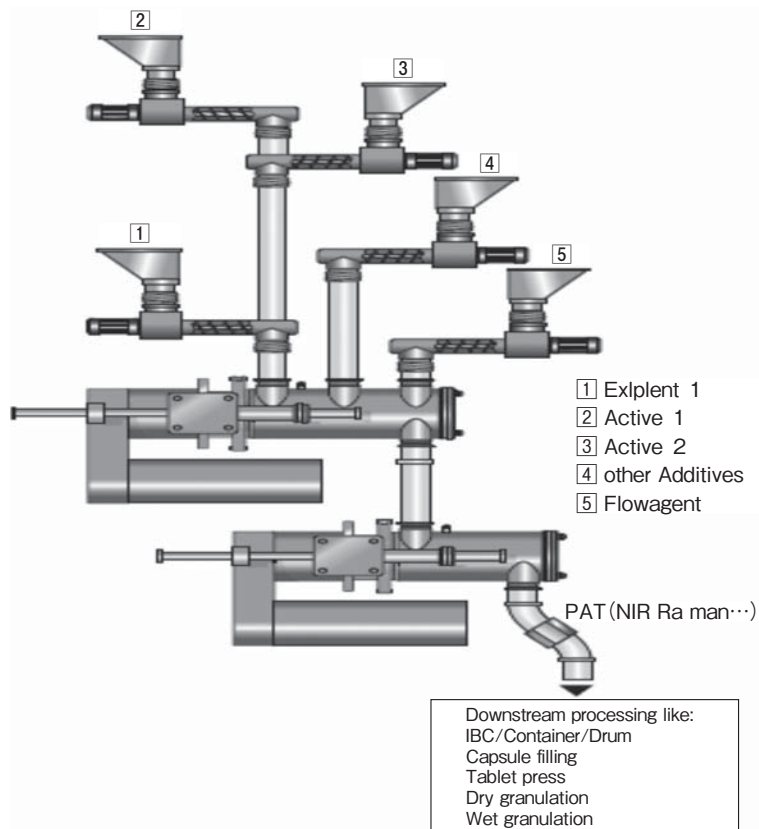


図1 MMXを組み込んだ連続混合プロセス例

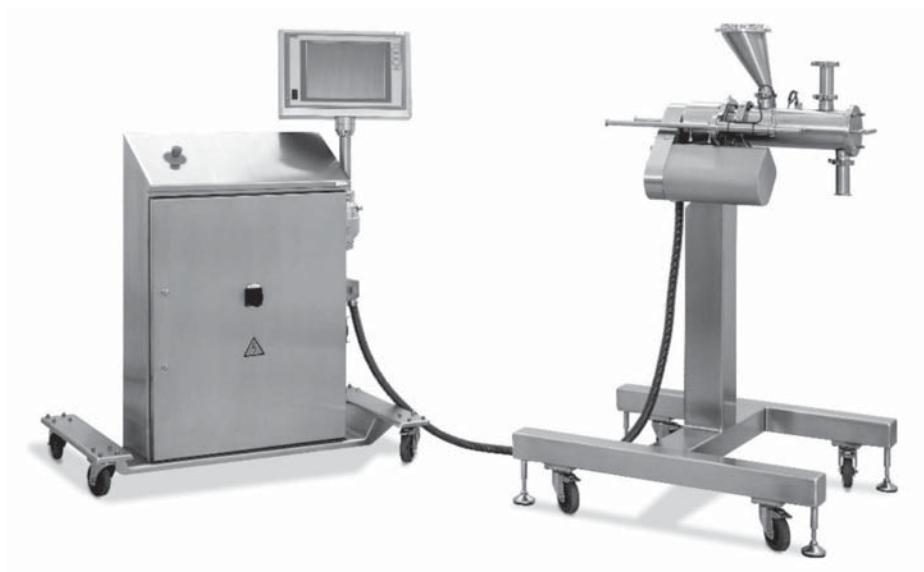


写真1 MMX本体と制御盤

③ 特長

・短い機内滞留時間

高い攪拌力を持つため、粉の機内滞留時間は極めて短い。また、高い攪拌力を持つにも係わらず、原料を粉砕することがないため、原料の粒子径分布には処理前後で変化がないことは幾度ものテストで確認されている。

・優良なRSD値

微量処理 (< 1 kg/h) の場合でも適正な供給機を選ぶことで、5秒単位のRSD (相対標準偏差) は5%以内に収まる。このRSD値は当装置を直列多段にすることで更に低くなる。

・スケールアップ性

研究段階から治験薬、生産システムまで同一機

で処理が可能である。そのため研究開発から生産までスケールアップが容易である。

(2) 攪拌型凍結乾燥機 Active Freeze Dryer アクティブ フリーズ ドライヤ (AFD)

① 概要

バイオ医薬品は、中間原料が液体であることが多く、保存性の向上等を目的に乾燥し、粉末化することが多い。この乾燥工程には、スプレードライヤや棚式乾燥機が使われてきたが、乾燥時に熱履歴を受けてしまうことや薬剤の乾燥度合にバラツキが生じやすく、品質が不均一になりがちなこと等が課題とされてきた。

MMX 同様にオランダの子会社 Hosokawa Micron B.V.が開発した本装置は、凍結式のため熱履歴を受けることなく、乾燥しながら攪拌することで乾燥度のバラツキを抑えることができる。

② 原理・構造

まず、第一段階として直接原料を凍結させ、第二

段階として高真空化あるいは低温乾燥空気にて、湿分の3重点以下の分圧(図2参照)になるように操作し、昇華・乾燥を進める。装置フローは、図3に示すように凍結用混合機→捕集機→コンデンサ→真空ポンプの順に配置する。これら全てをユニット化し、1台にまとめたものを写真2-1、写真2-2に示す。

③ 特長

- ・熱履歴を受けない。
- ・工程の簡素化が可能となる。
- ・製品形状はポーラスな粉粒体である(写真3-1、写真3-2参照)。

また、1 μmスケールに拡大した表面状態を、図4-1、図4-2に示す。

④ 用途例

- ・活性物質API
- ・乳製品
- ・熱に敏感な原料である酵素や構造的に繊細な細胞

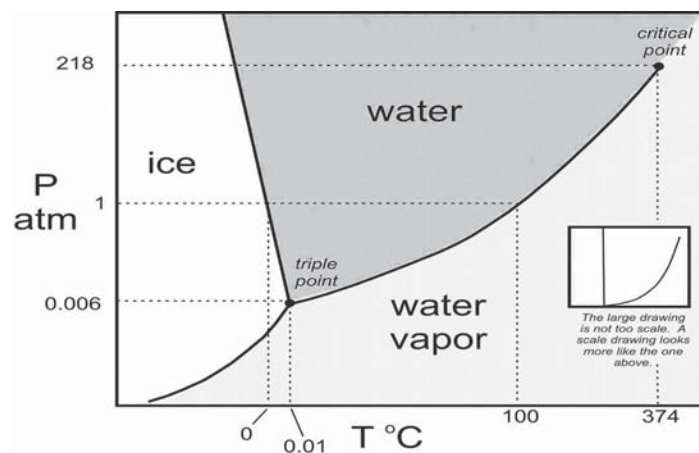


図2 水の相図

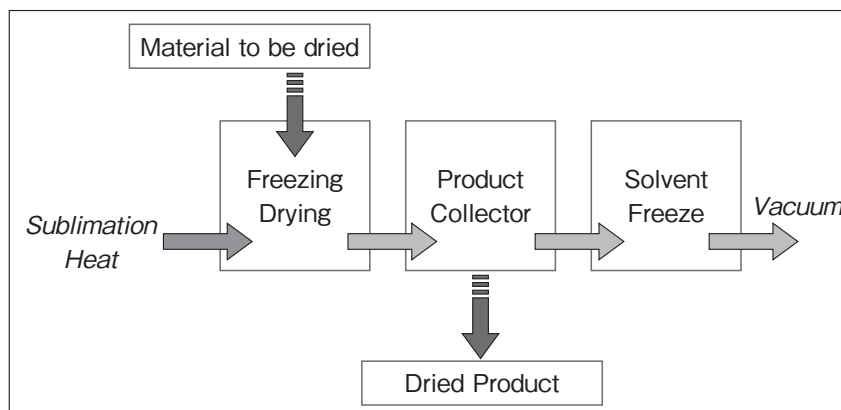


図3 装置の配置フロー



写真2-1 AFD本体



写真2-2 AFD本体

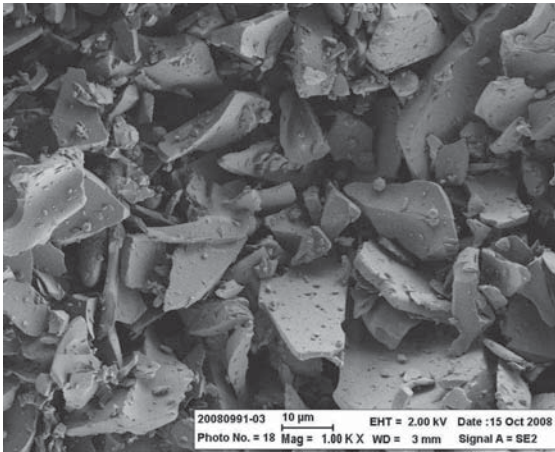


写真3-1 棚式(粉碎後)

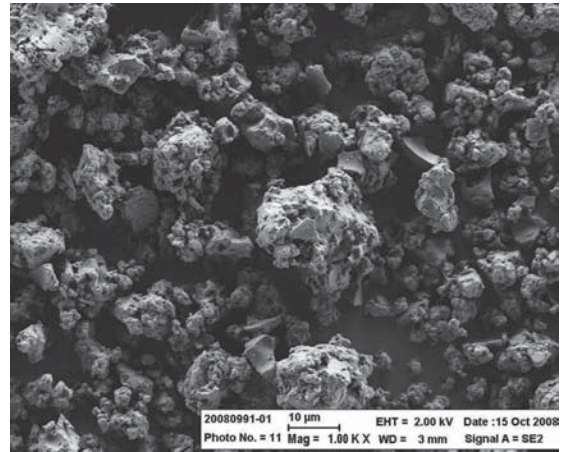


写真3-2 AFD(粉碎なし)

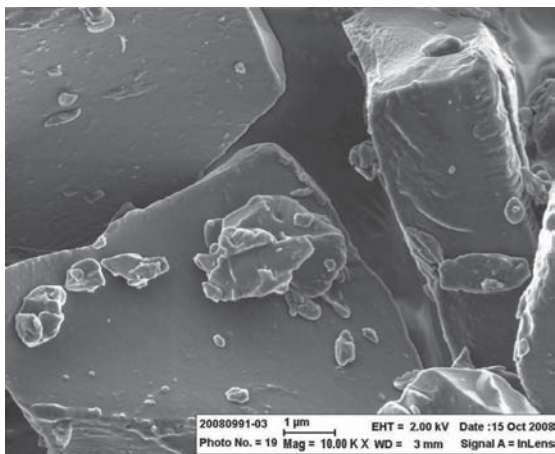


図4-1 棚式(固い)

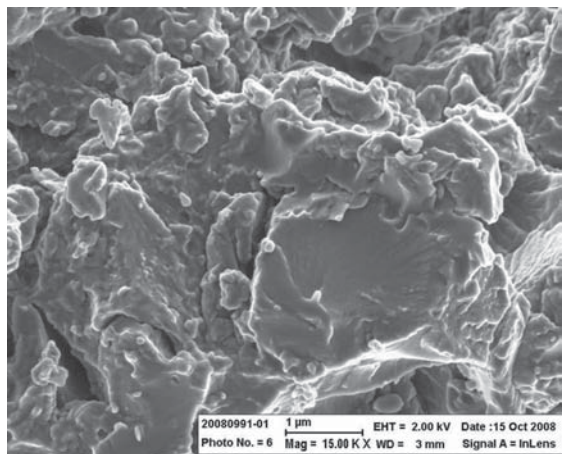


図4-2 AFD(ポラスな粉砕体)

3. おわりに

国内では65歳以上の高齢者の人口比率の上昇が著しく、薬剤費や医療費の拡大が続き、深刻な社会問題になっている。この事態に対応するため、厚生労働省は薬価の抑制やジェネリック医薬品の比率アップを推し進めて

おり、医薬品業界では新薬開発、製造技術、品質管理の転換点を迎えている。当社は、各医薬品会社のニーズを的確に把握し、最適な製造技術を提供することで高品質な医薬品の創出や新しい価値の創造に貢献する挑戦を続けていく。