座談会

次世代の新製剤技術とエンジニアリングを考える

University of Basel Professor Novartis Pharma AG Quality Head バイエル薬品株式会社 取締役会長 第一三共プロファーマ株式会社 平塚工場工場長 株式会社パウレック代表取締役社長 (司会)愛知学院大学特任教授, 岐阜薬科大学名誉教授 ハンス ローエンバーガー氏 アンドレアス シャーデ氏 栄木憲和氏 菱田 純氏 夏山 晋氏 川嶋嘉明氏

日本の医薬品産業の課題と将来展望

【川嶋】今回の座談会では、まず外資系企業で社長、会 長を務められた栄木先生から、日本の医薬品産業の将来 について語っていただこうと思っています。今後、医薬 品を取り巻く環境は、新薬とジェネリック医薬品という ように2極化が進むと思うのですが、そういう中で次世 代の製剤開発に向けた戦略、また成功する鍵として、製 剤技術がどのような役割を果たせるかなどについてお聞 かせいただけたらと思っています。

次に、Sandoz社での勤務を経て、バーゼル大学に研 究の場を移されて、産学のお立場を経験されたローエン バーガー先生に、ヨーロッパの製剤技術の動向、次世代 製剤を支える手法、例えばコンピュータ支援最適処方な どの手法について解説いただけたらと思います。

それを受けて、 夏山先生に次世代製剤を創出するため に必要な製剤装置についてどのように考え、開発されて いくか、また、ワンストップソリューションをどのよう に提供していくかなどについて解説いただきます。

さらに、製剤、技術、装置と来ましたので、次の"次 世代製剤"を生み出す上で重要な要素である工場を運用 されている菱田先生に、社員のモチベーションの高揚、 組織間の連携などについて解説いただきます。

その工場に関係したこととして、シャーデ先生に地域 社会に有効かつ環境に配慮した都市計画の理念にマッチ した理想の工場建設を進められたご経験を語っていただ きます。次世代製剤を誕生させるためには、技術や装置 だけでなく、地域全体を考慮して、フレンドリーに地域 に受け入れていただく工場も必要です。理想の医薬品の 開発と生産を具現化するための方策について語っていた だくということで、いずれも次世代製剤について焦点を 当てたような内容の解説をいただけたらと思いますので. よろしくお願いいたします。

実は本座談会を企画することとなった背景の1つには、 このたびパウレックで夏山新社長が誕生したことがあり ます。それに伴い高嶋武志社長は会長になられました。 それを記念して、また応援をするということで、国内外 の企業やアカデミアで世界的に活躍しておられる方々に お集まりいただき、「次世代の新製剤技術とエンジニア リング | について語ってもらうことを趣旨としておりま す。でははじめに自己紹介をしていただき、続いて解説 をお願いいたします。

【栄木】今回、このような機会を設けていただき、あり がとうございます。私は現在、バイエル薬品の取締役会 長を務めています。日本チバガイギーを経て、平成6年 にバイエル薬品に入社後、平成9年から滋賀工場長、平 成15年から代表取締役社長に就任、平成19年に代表取締 役会長、平成22年4月より現職を務めております。滋賀 工場の経験を通して、製剤技術とエンジニアリングをテー マにお話をさせていただくのは光栄でございます。私は 新しい処方や製剤技術が将来重要になると思っています。 日本の医薬品産業は、安倍政権が成長戦略に掲げている ように、次の日本の産業を支える大きな柱の1つです。 そのような意味でも、私たちの果たす役割は非常に大切 だと感じています。日本の医療政策や医薬品市場は、世 界で「最後のパラダイス」と言われています。日本の医 療政策が優れているのは薬事承認を受けたあと、2カ月 以内に保険償還されるという制度で、これは日本が世界 に誇ってよい制度だと思います。第二は、フリーアクセ ス制度です。患者さんが北海道から沖縄まで、いつどこ で病気になっても、クリニック、大学病院に行き、治療

| 次世代の新製剤技術とエンジニアリングを考える

を受けられるという制度は非常に優れていると思います。 このように非常に充実した制度のおかげで日本は世界一 の長寿国になりました。現在、日本人の平均寿命は83歳 で、アメリカ人は79歳です。1人当たりの年間の医療費 は、アメリカで約80万円、日本は30万円で、約1/3の医 療費で、世界一の長寿国であるということは自慢できる ことだと思います。今からの最大の課題は、高齢化社会 がほかの先進国にないスピードでやってくるということ です。現在、日本の生産年齢人口である15歳から64歳ま での年間医療費は17万円ですが、75歳以上の年間医療費 は90万円かかっています。昨年度の統計を見てみると、 65歳以上の方の医療費が全体の半分を占めており、2050 年には65歳以上の医療費が全体の約70%を占めると言わ れています。このような中で、医療政策を真剣に議論す る必要がありますが、私たちの身近な課題である医薬品、 特に製剤技術の将来がどのようになるのかを考えてみま した。私はMRやマーケティングの担当者と現場を回り ますが、「高齢者向けの製剤を開発してほしい」という 医師からの要望が多いことを実感しています。高齢者向 けとして、1日1回製剤、OD錠、顆粒をそろえるなど 工夫が大事ではないかと思います。バイエル薬品はホス レノールという高リン血症治療剤を上市しています。本 剤は透析の患者さん、もしくは保存期腎不全の患者さん の血液中に蓄積したリンを体外に出すための薬剤です。 リン管理の意義は、骨折の予防や心血管イベントの予防 効果といった患者さんの予後にリンが大きな影響を与え るため、適切にコントロールすることが患者さんの予後 改善に重要です。

ホスレノールの発売当時の剤形はチュアブル錠という. かみ砕いて服用することにより、水なしで服用できると いうものでした。しかし、ホスレノールを服用されてい る一部の高齢の患者さんのなかには入れ歯などにより. 十分かみ砕いて服用することが困難な方がいらっしゃる ことを先生方から教えていただきました。

そして、顆粒剤の要望を受け、発売直後から製剤開発 に取り組み、2012年にホスレノールの顆粒剤を上市しま した。発売後1年経過した現在では、出荷総数の半分以 上が顆粒剤になりました。いかにこのような剤形が待ち 望まれていたのかということを実感した次第です。

いま私どもは、さまざまな薬剤を販売していますが、 高齢化が進むことによって、適切な製剤を考える必要が



栄木憲和氏

あると思います。会社として基本コンセプトを確立した ほうがよいと思っています。そのためには、さまざまな ニーズに応えることのできる製剤開発の技術力が重要で あると痛感しています。

いまから5年以内に世界のトップ10の製品のほとんど がバイオ製剤になると言われています。これは注射剤な どの高分子製剤が主になりますが、高齢者が薬剤を容易 に服用するためには低分子製剤の開発もやっていかなけ ればいけません。私は医薬品の主流は、やはり低分子製 剤であるべきで、特に製剤技術・開発の方にお願いした いのは、低分子製剤の開発も大事にしていただきたいと いうことです。

このようなことから、低分子製剤というのは製剤技術 の基本であって、その上で抗体医薬、RNA製剤、ワクチン 製剤、などがあるのではないかと思っています。では、将 来このような医薬品をつくるための日本の製剤工場はど うなるのか、パウレックの顧客の方は製剤工場やエンジ ニアリングの方が多いと思いますが、私は自動車、エレク トロニクスがそうであったように、医薬品の製造もグロー バル化が加速すると思います。製薬企業の最大の使命は 安全で有効性の高い新薬を安定的に患者さんに届けると いうことですので、製造原価や販管費を下げてR&Dの 費用を最大化することが最も重要であると思います。

【川嶋】ありがとうございます。日本の医薬品生産の将 来を考えるときに、高齢化社会に対応する製剤をどのよ うに開発するかというお話と、それから新薬開発につい ては、バイオ医薬品が当然重要になるわけですが、それ らの開発の土台となるのはやはり低分子製剤開発である ということで、低分子製剤技術をバイオ医薬品開発のた めにいかにアドバンスさせるかということが重要になっ てくるというお話でした。また、それらを実際に生産す



ハンス ローエンバーガー氏

る工場は、他産業に比べるとイノベーションが求められ るということですね。ヨーロッパを中心に活動されてい るローエンバーガー先生はどのようにお考えでしょうか。

初期段階から6シグマの品質を 創り出すべき

【ローエンバーガー】私は1971年にバーゼル大学で博士 号(核物理論)取得後、Sandoz社(現Novartis社)で主薬と 賦形剤の適合性のプレフォーミュレーション研究に従事 し、1973年よりSandoz社の製剤研究所にて研究グルー プリーダーを務めました。その後、1982年よりバーゼル 大学教授として製剤技術研究所長, 理学部長, 薬学部長 を歴任、2006年には産業薬学イノベーション研究所 IFIIP GmbHを設立し、MUCTR(ロシア・メンデレーエ フ化学工科大学)で博士号を取得したマキシム・プチュ コフ博士とともにコンピュータベースの薬剤学イノベー ションセンターを共同設立し、現在に至ります。

自動車や航空機産業では、コンピュータの中で設計を スタートさせて、かつすべて部品のin silicoテストを行い、 コンピュータ支援製図(CAD)を使って組み立てた製品 の性能を確認します。風洞内の性能といった機体のテス トもソフトウェアプログラムを用いて行われます。例え ば. トヨタのクオリティバイデザインアプローチとか. そういう手法をすでに車業界や航空業界は導入していま す。また、性能や品質を向上させる新材料に関して最新 の技術を利用しています。残念ながら、製薬業界は設計 に関してまだそこまでは至っていなくて、研究開発部門 の処方開発者の経験とスキルに基づいた製剤原料につい て、錠剤などの新しい剤形の開発を開始したところです。 処方開発者は、製剤原料と化学的に適合性のある賦形剤

などの材料しか使用できず、選択肢は限られています。 さらに、開発初期には有効成分が不足するため、ごく少 数の実験しか行うことができません。したがって、6シ グマのクオリティの最適な錠剤ではなく、最初の臨床試 験では2シグマのクオリティの単純なカプセル剤形を準 備します。こうした作業の流れ、すなわち臨床試験の初 期はまず2シグマの剤形を使うという作業では、錠剤な ど、市販用の最終的な剤形として6シグマの品質に到達 するという最終目標に向けてステップアップすることが 難しくなります。したがって、最終剤形の平均的なクオ リティ. すなわち市販される薬剤の剤形が2シグマのク オリティでしかないというのもうなずけます。

【川嶋】自動車産業などはどんどん新しい材料を採り入 れていますね。一方、医薬品の場合、その材料にあたる ものの1つが添加剤ですね。最新の機能を持つ添加剤を 開発することによって、製剤の機能を高めることが非常 に重要なことであって、特に栄木先生が言っておられた ように高齢者向けの製剤を開発する場合において、例え ばOD錠を考えるときに、超崩壊性がある新規添加剤(崩 壊剤)が必要です。

【ローエンバーガー】高齢者向けに開発された経口分散 錠剤の超崩壊性のクオリティを持った添加物(賦形剤)の 使用に関する栄木先生の発言の通りだと思います。私は よくOD錠の製造において理想的な添加剤である微結晶 性セルロースとFCC(機能的炭酸カルシウム)である賦 形剤MCC Sanag burst について言及しています。これ らの賦形剤が何らかの毒性を示したり、その新しい機能 性により、日本の薬局方の遵守に問題が生じたりすべき ではありません。そこで、この最新の材料を活用するた めに、こうした場合には当該の薬局方にそうした非毒性 の物質を早期に導入する必要があります。 高齢者の場合. 別の問題があります。高齢者は複数の疾患を抱えており. 一度に7~8つというたくさんの薬剤を飲まなければな りません。2種類以上の薬剤を配合した合剤としての錠 剤を使用し、高齢者にとっての「個人化製剤」を開発す ることが有効と思われます。インコンパチビリティ(非 互換性)を考慮しなければならない処方開発者にとって. こうした合剤の開発が非常に難しい作業であることは明 らかです。 合剤 はF-CAD (Formulation-Computer Aided Design)の理想的な候補です。これを受け、マキ シム・プチュコフ博士はバーゼル大学において、代謝の 表現型に合わせて1つの錠剤に6種類の薬剤を配合した

|次世代の新製剤技術とエンジニアリングを考える

合剤としてのタブレットを開発しました。こうした難し い目標を達成するために、F-CADの使用が必須である と同時に、ロボットを使って自動化した薬剤と賦形剤の コンパチビリティ検査器具とロボットを使って機械化し た少量のバッチでの高速錠剤生産機の使用が必須でした。 それによって、 高齢者向けの「個人化」 製剤に将来持っ ていけるのではないでしょうか。 一方. ヨーロッパでは. 自宅または高齢者用施設で暮らしている高齢者向けに5 つ. 6つの錠剤を町の薬剤師さんが一生懸命調合し、透 明な袋に小分けして封をしています。こうした小分け用 の袋には朝、昼、夕に服用する薬が含まれ、複数の併存 疾患を治療するためにいくつもの封をされた袋が用意さ れます。ヨーロッパでは、高齢患者の65%が治療の必要 な慢性疾患を2つ以上抱えていることがわかっています。 町の薬剤師さんによるこうした調剤にはたいへんな時間 と手間がかかります。また、これらは一緒に飲んでも大 丈夫な薬剤なので、1つにして小さくできないかと考え ていらっしゃる患者さんがいるかと思います。

【川嶋】配合剤にしようと思うと、添加剤と薬物の適合 性や薬物間の禁忌もあるので検討が必要ですね。工場サ イドで先ほどお話がでました6シグマクオリティプロダ クションといったことを考えたときに、どういう方法で 実現できるとお考えですか。

【シャーデ】 6 シグマのクオリティを実現するためには. PAT (Process Analytical Technology) が非常に興味深 いと考えます。例えば、乾燥工程での近赤外線(NIR)での 測定であったり、消費電力であったりをPATで連続的に トレースしていくのが非常に興味深い技術ではあります。 私は1988年に薬剤師免許を取得、その後バーゼル大学 でローエンバーガー先生に師事し、製剤技術博士号を 1992年に取得しました。その後、平成5年に1年間、岐 阜薬科大学で川嶋先生の研究室に留学し、1993年より Hoffmann-La Roche AGにて固形製剤・無菌製剤製造に おけるさまざまなマネジメント職に従事しました。2001 年にノバルティスに入社してからは固形製剤・無菌製剤 製造および品質保証の管理職になり、2008年より、ドイ ツ、メキシコ、エジプト、トルコ、中国、シンガポール、 日本の地域QA長を務め、現在、バーゼルを拠点にグロー バル品質保証グループ300名の品質体制を率いています。 そういう立場からも6シグマのクオリティの実現に注力 しています。



アンドレアス シャーデ氏

【栄木】日本に留学されたときには岐阜に住んでいらし たのですか。

【シャーデ】はい、家内と娘と3人で岐阜に住みました。 娘のアンジェラが3歳のときで、岐阜の幼稚園に行きま した。私もだいぶ日本語を忘れてしまいましたが、娘は 100%忘れてしまっています(笑)。後ほど、ノバルティ スの新しい研究所のプロジェクトについてご紹介します。

工場運営の最適化、PAT導入も武 器に

【川嶋】シャーデ先生は品質保証というお立場で工場に 携わっていらっしゃいますが、工場長として工場の運営 に携わっている菱田先生はどのようにお考えですか。製 剤技術というのは次世代型新薬を製造することにおいて も、ジェネリックを開発するにしても非常に重要です。 それを実現するために、工場の運営をいかに最適化する かが鍵だと思います。御社ではどのような取り組みをさ れているのですか。

【菱田】私は1980年に岐阜薬科大学の修士課程を修了し、 同年、旧第一製薬に入社、製剤研究センター、生産物流 企画部を経て、2005年、旧第一製薬の生産会社である第 ーファルマテックを立ち上げ、2007年には第一三共グ ループの生産会社である第一三共プロファーマの経営に 従事, 2011年より現職です。私はKPI(Key Performance Indicator: 重要業績評価指標)の設定とモニタリングに よる工場マネジメントを実践しています。第一三共プロ ファーマは先発メーカーである第一三共の生産を担う分 社会社なのです。製造販売業者である第一三共から見ま すと、生産のサイトは自由に選択できますので、形の上 では、われわれもその中の1つの位置づけになります。

ただし、グループ会社として、開発品を平塚工場でまず は試製して、技術を確立して上市していくという機能を 持っています。しかし、特許が切れて生産量が減少する 衰退期に入りましたら、基本的には私たちの工場ではそ れをできるだけコストを低減しつつ、外部に品目移管を する場合は技術移転の役割も担っています。最近では特 に、新薬がどんどん出てくるわけではないので、やはり 自分たちが持っている資源を最大活用して生産性を上げ. コスト競争力を持つことが大変重要なことになります。 特に今は、固形製剤の新製品がそれほど開発されません ので、極力ラインの稼働率を上げるように、一生懸命集 約をしているという状況です。それは、ジェネリックが 出てきて数量が落ちるのと連動するように進めている感 じです。また、国内外にあるグループの工場の製造機能 に応じて、製造品目のバランスを保ち、稼働率を上げる よう進めているのも最近の特徴です。KPIについては後 ほど述べたいと思います。

【川嶋】ありがとうございます。国内の工場ではPATを 導入するなどしてコスト面でも効率的な品質保証体制が 進んできていますね。夏山先生、日本のPATの現状に ついてお聞かせください。

【夏山】私も簡単に自己紹介をしてからお話しさせてい ただきます。私は1996年3月に大阪府立大学工学部化学 工学科卒業、同年4月にパウレックに入社し、粉体工学 研究所に配属され、主に造粒・粒子コーティングに関す るソフト・ハード開発に従事しました。その後2004年3 月に大阪府立大学で博士号(工学)を取得し、2005年12月 にパウレックの理事、2006年12月に取締役、2008年に常 務取締役,2009年に専務取締役,そして2013年10月に代 表取締役社長に就任しました。

PATの件ですが、 先ほど航空業界の機械、 自動車は ある程度コンピュータで計算. 設計された上でリリース されるのだというお話がありました。私は博士号を取得 する際に、その分野の研究をやっていたのですが、装置 の中でどういう現象が粉体に発生しているのかというこ とを考えようと思うと、ミクロンという小さな世界を追 いかけなければいけません。ただ、コンピュータ上で何 もかも解決できるかというと、粉体という枠組み自体が 実は大きいのです。白くて小さいものはすべて粉体と呼 ばれますが、実は物性がまったく異なっていて、一般化 できないところもあるので、ある程度限界はあると思い ます。そういう粒子と粒子がぶつかったり、濡れたり、



菱田 純氏

乾いたり、そういうときに何が発生するのだというメカ ニズムは、まだまだこの業界、もしくは粉体工学系の業 界でも全体像の解明が足りていないところがあるのでは ないかと思います。医薬業界では、PATについてFDA からガイダンスが発表されて、だんだんポピュラーになっ てきましたが、まだ間接的なパラメータなり物理現象を とらえているに過ぎないと思います。例えば、造粒中に 水分量を測定すればある程度装置の中で起こっている現 象はつかめるのですが、それが造粒そのものではないの ですね。それですぐに溶解性や打錠性などにつなげてい けるかというと、その周りを補うためのいろいろな分析 データが必要なので、まだまだ足りていないところはあ ると思います。ですからいま、道具としてはNIR、ラマ ンなどポピュラーなものがありますが、足りていないと ころをどう補っていくかというのは、弊社のような装置 メーカーとセンサーメーカーが製薬企業様と協力してい かなければいけないところだと思っています。

【栄木】ということは、やはり代用特性であって、最終 的な直接特性ではないということでしょうか。

【夏山】そうだと思っています。やはり部分的なところ しか測定していないので、何を使ってコントロールする かというのはまだまだ分析が必要です。製薬業界では薬 学の方々が中心です。私は工学部出身ですが、いわゆる 化学、機械、もう1つ、最近着目しなければいけないの は電機ですね。電機の先進技術もそうですし、コントロー ル技術もそうです。おそらく航空産業や自動車産業はい ち早くコラボレーションがしっかりできたので、製品そ のものの品質の向上や, 生産のコントロールであったり, コストダウンなどが早く進んだのではないかと思います。 ですから今後は、薬学と機械だけでなくて、化学も、電 機もフル動員でやっていかないといけないのではないか

次世代の新製剤技術とエンジニアリングを考える

と思います。

【川嶋】そうですね、非常に重要なことだと思います。 製剤の場合には、生体との相互作用ですね。すなわち生 体の中で薬がどのようにふるまうかということなので、 これらのイベントの情報のキャッチが、いま夏山先生が 言われた電機の部分に当たるのですね。これらの情報を 処方設計に取り込んでいくのに、ローエンバーガー先生 が提唱されている開発初期から適切な製剤開発を進める 「Right First Time」の実施に、パーコレーション理論 が活用できると思うのですが、それらについてお聞かせ いただけますか。

連続生産システム活用に注目が集まる

【ローエンバーガー】FDAが提唱したPATイニシアチブ によってQuality by Designの要件が確立されました。 すなわち製品の逸脱をなくす、つまり錠剤の分解速度と いった関連する特性の変動を低減するには、製剤開発の 後期段階において品質試験をすることによってではなく. 開発の初期段階から目標とする製剤を設計することが重 要です。そのために、まさに最初から適切に製剤開発研 究するRight First Timeというコンセプトが導かれました。 Formulation Design Spaceを探究する時、パーコレー ション理論を考慮することが重要です。わかりやすい2 次元の事例をあげて説明します。パーコレーション理論 では、2次元の格子上にランダムに同一の大きさの粒子 を分散させ、それらが格子を占有したり、占有しなかっ たりします。格子は確率P=100%で占有されますが、こ れは格子全体またはそれ以下の部分が占有されることを 表わします。互いに接触するものは結合するため、結合 している粒子を線で結ぶと占有部分の確率(パーセンテー ジ) によって異なる大きさのクラスター(凝集体)が形成 されます。クラスターが無限の大きさになり、格子の専 有部分が特定のパーセンテージ(確率)になったときに 「パーコレーションが起きる」とされます。格子が非常 に大きい場合(理想的には無限になる)、パーコレーショ ンの閾値、すなわちパーコレーションが起きるのは、そ の格子のパーコレーションで59.274%です。パーコレー ション理論は力価など、製剤の物性や製剤の分解時間な ど、製剤のプロセスが製剤の成分(例えば賦形剤)のある 閾値を境にして急激に変化する現象の説明に都合がよい

のです。

【川嶋】パーコレーション理論は製剤設計にどのように 活用されているのでしょうか。また、将来どのような展 開がありますか。

【ローエンバーガー】製剤にパーコレーション理論を3 次元で適用する場合には、製剤内での粒子径を考慮する ことが重要です。幸い、F-CADソフトウェアでは関係 する粒子(賦形剤、薬剤)のパーコレーション閾値を数学 的に算出できます。原則として、パーコレーション理論 は溶剤や溶質および/またはナノ粒径の粒子で構成され る希釈剤にも適用できます。パーコレーション閾値で製 剤の特性に重要な変化が生じることから、製剤処方のデ ザインスペースの探究につなげられる部分として、パー コレーション理論とF-CADを用いてin silico試験でパー コレーション閾値を検出することが重要です。

【夏山】F-CADのようなツールを私も望んでいるのです が、固形製剤と、いわゆる液剤、注射剤とでは連続体と 非連続体ということだけでもプロセスの理解のための着 眼点と難しい点が異なるように思います。化学反応等は 計算どおりに動くことが多いですが、粉という形になっ た段階で先ほどお話ししましたようにちょっとしんどい ところがあるのが事実だと思います。

【川嶋】そうですね。私はパーコレーション理論に基づ いてナノ粒子のコンポジット化の処方設計と製造プロセ スに関わる諸問題の解決法としても有用であることを経 験しています。信頼性の高い最適化をするためにパーコ レーション理論が今後も有効に活用されると思っていま す。何かほかに注目している技術はありますか。

【ローエンバーガー】連続生産システムの問題でしょうか。 近年、ブロックバスター製品の生産ラインとしてPAT を組み合わせた連続生産システムが開発され注目を集め ています。ただし、「テーラーメイド製剤」を考えた場合、 今後は特定の製剤を小規模なバッチで生産する必要があ り、バッチ単位での生産が再び脚光を浴びるかもしれま せん。

【夏山】わが社と提携しているドイツのGlatt社では10年 以上前に撹拌造粒機構と連続流動乾燥装置を組み合わせ た連続造粒乾燥装置「マルチセル」を発表し、現在は新 たにこれとは異なる装置もデビューさせています。

【栄木】 それが医薬品産業でメジャーにならないのは. どうしてでしょうか。

【夏山】私もその方向に向かうべきだと思っています。



夏山 晋氏

しかしこれまでに医薬品産業で連続生産プロセスが採用 されなかった背景は、他の化学工業に比べて生産量がそ れほど多くないことや、医薬品産業独特の品質管理の方 法がその理由にあったのではないかと思います。医薬品 は付加価値が高く、連続的な大量生産も比較的必要とさ れていないので、バッチ生産でも十分であったのかもし れないのですが、大きな装置で1回で生産するのではな くて、小さな装置で回数なり運転時間で処理を稼ぐとな ると、プロセスのスタートの段階から出口まで、品質さ えキープすれば生産量などはコントロールできるし、今 後の柔軟性を持った製剤工場の重要なところを占めてく るのではないかと思います。PATについては、連続も しくは半連続プロセスになると、プロセスのモニタリン グがしやすくなる. もしくは裏を返せば連続的に品質を モニタリングしていかないと、もしも品質が悪い方向へ 向かっていったとしても止められないですね。だから、 コントロールやモニタリングがしやすい半面. 逆にきっ ちりモニタリングとコントロールをしないと、難しさが 余計に出てくるところがあるのではないでしょうか。ハー ドウェアの技術と計測制御の2つの技術できちんと抑え 込まないと、変なプロセスになってしまうのではないか と思います。しかしいずれ将来的には確実にこのような パラダイムシフトが始まるものと思います。

【川嶋】ありがとうございます。ところで、パウレック は海外企業との技術提携によって打錠機を用いた生産プ ロセスをワンストップで提供する「ワンストップソリュー ション」を掲げていますね。

製剤機械メーカーが果たす役割を強化

【夏山】全プロセスで製剤の最終性能をコントロールす

ることに着目したところ、これまでわが社は打錠機を扱っ ていなかったために他社様の技術に預けるしかなかった のです。しかし、やはりすべてのプロセスをつなげていっ て、製剤の性能をコントロールするためには何を理解し て、コントロールするのか、データを取得するのは簡単 にできるのですが、何をコントロールするかというとこ ろまできちんと考えてやっていきたいと思います。また. コントロールする相手が決まれば、どういう道具がいる というところも全部しっかりわれわれのものにしてご提 供差し上げるというところを目指していく。これまでは どちらかというと造粒、コーティング、打錠、また錠剤、 コーティングと、個別に語られていたものが、つなぎ合 わせてお話することができるようになってきたかと、そ ういうところを目指させてもらっています。ですから、 別に「すべての仕事をご注文ください」という。それは 最後にあるのですが(笑). その前にやはり装置メーカー としての強みをそういう部分で上げていきたいとは思っ ています。あと製剤装置でいうと、バッチプロセスで大 きな容器の中に原料、粉体や錠剤をたくさん仕込んで、 マクロ的にコントロールするのではなくて、例えば錠剤 だったら1粒1粒に対して精密なコーティングをコント ロールできるような装置、もしくは本当に夢のような話 ですが、造粒にしても粒を1粒1粒コントロールするこ とがもう少し精密にできるテクノロジーはないかと考え ているところです。

【川嶋】いまのお話ですと、半連続という意味の"セミコ ンティニュアス"のプロセスという感じでしょうか。コン ティニュアスというのは原料を常に供給して,同時に製 品を連続的に取り出す製法のことを指しますね。バッチ というのは、原料を1つの装置の中に入れて操作をした後、 装置内の製品を全部取り出すという。 ワンバッチ・ワンプ ロダクトですね。セミと言った場合には、このプロセスと プロセスの間はコンティニュアスだけれども,常に原料 を入れて、常に物を出すというタイプではないですね。

【夏山】セミコンティニュアスバッチプロセス、または バッチ連続という言い方をするのですが、細かく言えば バッチなのですが、トータルとしてはつながっていると いう、先ほど話に出ましたマルチセルもそうですし、い まヨーロッパでいろいろやられているものも比較的それ が多いのではないかと思います。完全な、いわゆる化学 産業でやられているようなものではないですね、そこの 難しさは、いわゆる石油であれば配管でつないでいけば

| 次世代の新製剤技術とエンジニアリングを考える

よいのですが、粉体となるとそこが難しいので、どこか で切りたくなってくるのです。

【川嶋】乾燥の部分とコーティングの部分が1つの装置 の中でもしもコントロールできればよいでしょうね。

【夏山】目指すところはそういうところになりますね。

【栄木】 そのような装置があれば、技術移転や技術の共 有化が容易になりますね。たとえばドイツで開発したコ ンパクトな装置をそのまま日本に持ってきたら、IQ. OQ. PQが非常に楽になるような気がします。

【夏山】そうですね、装置がまったく一緒なら、パラメー タだけですから。

【栄木】ハンディなものを持ってくるというのはよいで すね。

【夏山】いままでスケールのファクターというのが本当に. 装置メーカーも悩みましたけれども、製薬会社様も悩まれて。 【栄木】建屋の設計から考えなければならないので大変 ですからね。

良いアイディアを出すための 研究環境の整備も重要

【川嶋】建屋という話になりますと、理想的な工場や研 究所とはどういうものでしょうか。つまり、環境や社会 に配慮した。1つの社会構造の中に組み込まれた新しい 工場ですよね。工場や研究所の敷地内には、緑地があっ て、シアターなども併設されて、オフのときには市民に 開放するような工場や研究所のコンプレックス(キャン パス)です。それをノバルティスが目指していると聞い たことがあるのですが。

【シャーデ】ノバルティスでは医薬品の研究・開発をさ らに強化するために、バーゼルにあるサンクト・ヨハン 本部を将来的にはスタッフ1万人の革新を起こし、情報 交換できる「キャンパス」へと変容させています。新た なキャンパスは交流・業務の場を集約した環境で、超近 代的かつ機能的、美観にも優れています。このキャンパ ス・プロジェクトは今後20年かけて進めて、2030年に完 了予定です。キャンパスでは医薬品の研究開発に注力し ていきます。その研究開発の環境の改善のために、マル チスペース型の作業空間コンセプトによりコミュニケー ションや効率を向上させています。また屋内外の共有空 間はスタッフ間の交流を促進し、チームワークを改善し、 知識の交換を推進するための設計が行われており、居室 には壁類の使用を最小化しています。

【川嶋】すばらしい研究開発の環境ですね。オープンス ペースということと、非常にオープンな考え方で、お互 いに意見交換をして、より良いアイディアを生み出すと いうコンセプトかと思います。今後研究所のあり方はど うあるべきだとお考えですか。

【シャーデ】研究開発における環境はフレキシビリティ があるべきです。これまでのようにスペースやツール類 を個人専用とはせず、研究の必要性に応じて複数のユー ザーが共有する. などです。また座席は同じ研究プロジェ クトに携わるスタッフ全員がオフィスの1カ所に固まる ようにすることでコミュニケーションが効率的になりま す。さらに、世界中の拠点を映し出すビデオや電子ホワ イトボード、相互にタッチ操作が可能なスクリーンなど 技術的な機能性を備え、世界の研究者間のさらなる交流 を支援できるようになればと考えています。

【川嶋】ノバルティスが研究開発用のインフラに多額の 投資を行っている理由は何ですか。

【シャーデ】積極的な職場環境を創造するとともに、最 も優秀な研究者を誘致・維持するためです。また創造性 を向上させ、革新を加速させるためです。この4年間、 アメリカやEUにおいてノバルティスは他社よりも多く の新薬の承認を得ています。今後も全部門の中核的な研 究開発能力を最大限活用して眼科治療薬や低価格で高品 質な後発品など革新的な医薬品の開発を継続的に行って いきます。

【川嶋】ありがとうございます。工場の話題といえば、 先ほど菱田先生がKPIについて触れられましたが、詳細 をお教えいただけますか。

KPIを工場運営に活用、最適化へ

【菱田】工場の重要な要素は品質レベル、安定供給、技 術レベル、コストですね。工場パフォーマンスを最大化 していくためには、この重要要素をバランスよく高めて いくように工場運営することが重要ですが、そのために それをできるだけ定量的に、しかも年度ごとに、あるい は四半期ごとにどう推移していっているのかということ をモニタリングしています。

工場の置かれている状況や機能によって、重要な4つ の要素のうち、どこにウェイトをおいて工場運営するか



川嶋嘉明氏

ですが、例えば、新製品があるときにはそちらに集中し ていくなど、いろいろなイベントに対して、どこにウェ イトをおいていくかということを客観的に評価するため に、現在、KPIをいくつか設定して、それをモニタリン グして、トータルでいろいろな目標設定に反映している という状況です。具体的に言いますと、2011年3月11日 に東日本大震災がありました。そのときまではキャッシュ フローを改善するという意味では、 在庫は極力削減する という方向が当たり前のことだったのですが、一方で、 BCP (Business continuity plan: 事業継続計画)の視点で. 代替がない医薬品では、安定供給のために原料と在庫を 1つの手段として少しプラスアルファで持つようになっ てきました。これは、従来の考え方からすると逆ですよ ね。もう1つ、ある工場で生産できなくなったら、違う 工場で同じ品質の製品が製造できるようなバックアップ サイトを持つということも施策としてあげられます。逆 行する方法なのですが、でも、それはマネジメントの世 界では、やはりそのときそのときに合わせて、きちんと そこへ向かっていくようにリソースを変更していかなけ ればいけないので、KPIをそのような工場運営のために 使い始めていますが、まだまだ、道半ばの状況です。

【川嶋】工場の中で情報や知識を共有して、コミュニケー ションをうまくして、運営を最適化しようという観点か らはどうですか。

【菱田】それは、例えば従業員の多能化とか、そういう 意味合いですか。

【川嶋】モチベーションもありますね。

【菱田】モチベーション、維持向上していくことはなか なか難しいですね。

【川嶋】先ほどシャーデ先生から、非常にオープンなス ペースで、自由に、と言っては言いすぎですが、お互い

に意見を交換し合って、生産効率、それから新しいアイ ディアを早く実現化させようというお話があったのです が。

【菱田】工場ですので、われわれが担う目的や業務とい うのははっきりしています。だから、そこから何かモチ ベーションを上げるための広がりというのは、ある程度 制約はあります。とはいっても固形製剤の技術、新製品 を担う主力工場として皆さんの活躍する場を極力広げる ようには努めています。例えばグループ会社の他の工場 や海外の工場の技術指導に行けるような機会を与えて活 かせればということと、そのためには技術部門に若手社 員、これからを担いそうな人材を出向させて、2年ぐらい 技術力を高めていって、それでいろいろなグループ会社 等で活躍してもらえるようにすることなどは、最近です が、モチベーションを高め、維持するために進めています。 【シャーデ】以前は従業員の中にたくさんの階層があり ましたが、最近は階層を少なくしてコミュニケーション を図っていこうというような流れになっているのですが. その点についてはどうお考えでしょうか。

【菱田】 基本的にはそうなのですが、やはり生産の現場 では役割責任がはっきりしていて、直接の作業をする担 当者と、それをしっかりと管理する階層、というと語弊 があるのですが、それはある程度やむを得ないところは あります。逆に、これは日本流でしょうか。ある程度の 階層を持つことによって、それで自分の技能や能力を高 めてそこへ上がっていくという考え方もあると思います。 ただ、お話のようにあまり上下を意識しないで、いろい ろなプロジェクトや、ある課題でチームを組んでやると いうことで、極力フラットにするように努力はしていま すが、従業員からみますと、工場長などはなかなか距離 があるようです。日頃は、自分からできるだけ、従業員 に親しく話しかけるよう努力はしています。

【シャーデ】ノバルティスでは以前は、例えば10人のグ ループに対して1人の管理者、ボスがいて、それぞれ評 価するという体制だったのですが、最近は10人のグルー プがお互いを評価し合うことによって、民主的なシステ ムを取り入れています。

【菱田】 そうなんですか、評価の意見が合わなかったら どうするのですか。

【シャーデ】モデレータの方がいて、そこを調整してい くという形をとっています。でも、例えばですが、コミュ ニケーションがすごくうまい人がいて、その人はすごく

次世代の新製剤技術とエンジニアリングを考える

評価されて、すごくハードワークにも関わらずうまくコ ミュニケーションがとれない人の場合は、その人はあま り評価されないということなのかという質問がありまし て、それに関しては必ずしもそうではありません。1つ のチームで一緒にやっているので、ボスが2週間に1回 ぐらい回ってきてチェックするよりも、一緒に働いてい るのでよくわかっているはずではないかと。

【川嶋】いろいろなケースがありますからね。最後に夏 山先生は2013年10月よりパウレックの代表取締役社長に 就任されたということもあり、意気込みをお聞きしても よろしいですか。

【夏山】パウレックは高嶋武志が30年間率いてきて、そ して私に譲られたわけですが、高嶋は文系出身で来たけ れども、技術を大事にしてきました。実際の細かい操作 はもちろんですが、大学の先生や業界の皆様と国内、外 国関係なしに、幅広く業界の方々に入っていただいて、 技術的な情報を特に導入してきたということをずっと続 けてきた人物ではないかと、私が見える範囲では思って いるのです。その部分はすべて引き継いでいこうと思っ ています。それにプラスして、レベルはまだ低いですけ

れども、私は技術屋の端くれですので、次の製剤機械、 製剤技術、もしくは医療技術といいますか、何が貢献で きるのだろうということを一生懸命考えていますので. 当面は固形製剤のワンストップソリューションを追いか けていきます。そして、その次のテーマは固形製剤のプ ロセスを変えてしまうぐらいの技術開発を行い、さらに 生産効率や品質の向上といったところに貢献できるよう な会社づくりをしていきたいと思っています。まだまだ 勉強を続けていますので、よろしくお願いいたします。 【川嶋】ぜひ前社長の意志も継いでもらいたいと思います。 今後、次世代型製剤が開発され、6シグマ品質を確保し、 かつ次世代型工場で効率的・安定的に生産されていくこ とを期待したいと思います。本日はありがとうございま した。