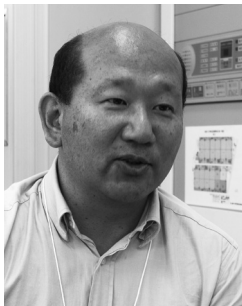


# 医薬品

## 現実の環境変動に 立ち向かう術

### 研究トレンドと国内外の行政動向

久保田 清<sup>◎文</sup>  
中央商工(株)／顧問



久保田 清(くぼたきよし)  
1981年、静岡薬科大学卒業。同年に第一製薬株式会社入社し、製剤研究所センターで新製品【固形製剤】の製剤処方研究に従事。1987年、生産技術研究所で新製品の工業化研究に従事。1990年から国際マーケティング部に所属(海外駐在)。1993年に包装技術研究に従事し、注射剤キットの開発・改良、包装プロセス自動化などを担当。2004年に注射剤技術センター。2007年に第一三共株式会社 製剤技術研究所包装研究Gに所属し、吸入剤の開発等を担当。2015年1月に第一三共を退職、同年2月に中央商工の顧問となる。また創包工学研究会理事や横浜薬科大学非常勤研究員、三光アルミ技術アドバイザー、日本包装学会総務副委員長兼理事、編集委員を務める。

老いることも死ぬことも人間という  
儚い生き物の美しさだ。

老いるからこそ死ぬからこそ堪ら  
なく愛おしく尊いのだ。

歯を喰いしばって前を向け 君が足  
を止めて蹲<sup>うずくま</sup>っても時間の流れは止まっ  
てくれない。

共に寄り添って悲しんでくれない。  
(「鬼滅の刃 無限列車編」煉獄杏寿郎)

こ  
れはアニメ映画「鬼滅<sup>きめつ やいば</sup>の刃」  
で、人間サイドの炎の達人<sup>れんごくきょうじゅろう</sup>  
の煉獄杏寿郎が、ラスボス<sup>あかざ</sup>  
の猗窩座との対決中、および絶命前に  
少年戦士らに発するセリフであるが、  
仏教(特に禅宗)的な世界感が滲み出  
ている。

「鬼滅の刃」は、鬼(人を喰らう)と  
人間とが「共存する」と「戦い合う」と  
の平行ワールドのもと、主人公の  
竈門炭治郎<sup>かまどたんじろう</sup>を含む3人の少年戦士「鬼  
殺隊<sup>きざつたい</sup>」の成長を描いたアニメだ。多く  
の鬼滅ファンは炭治郎が、退治した鬼  
にも憐憫の情を表す点に共感している  
ようだ。

戦乱という、ただでさえ困難な時代  
に疫病が蔓延した鎌倉時代に、「怨親<sup>おんしん</sup>  
平等」を唱えて世のなかの安寧を願い、  
国内に臨済宗を布教した明庵栄西<sup>みょうあんえいさい</sup>、  
およびその教義を実践し、国内初の  
禅寺となる建長寺を建立した北条時  
頼<sup>ときより</sup>(鎌倉幕府第5代執権)を彷彿とさ  
せる。

また炭治郎の慈悲は平等で永続し、  
健全な家族愛のなかで生まれた智慧  
と揺るぎない信念に基づいている。こ  
れを、仏法では阿弥陀如来の慈悲と  
して教義の根幹としている。

鬼滅の戦士では、「鬼」の存在に反  
立し様々な能力(炎、風、水、霞、蟲、  
岩、蛇、恋、音)が引き出されるが、  
これを現実のコロナ禍(北半球では秋  
から冬にかけてSARS-COV-2パンデミ  
ックが再燃)や毎年繰返す環境変動に  
伴う自然災害などに置き換えると、わ  
れわれは立ち向かう術を備えているだ  
ろうか。

昨今、産業界を席捲するGAFAの  
ようなITプラットフォーマーは、デジ  
タル・シフトによる生活様態の変化、  
またはマテリアルズ・インフォマティ  
クス(MI)による材料開発には関与す  
るものの、直接的な解決策を提供でき  
ずにいる。

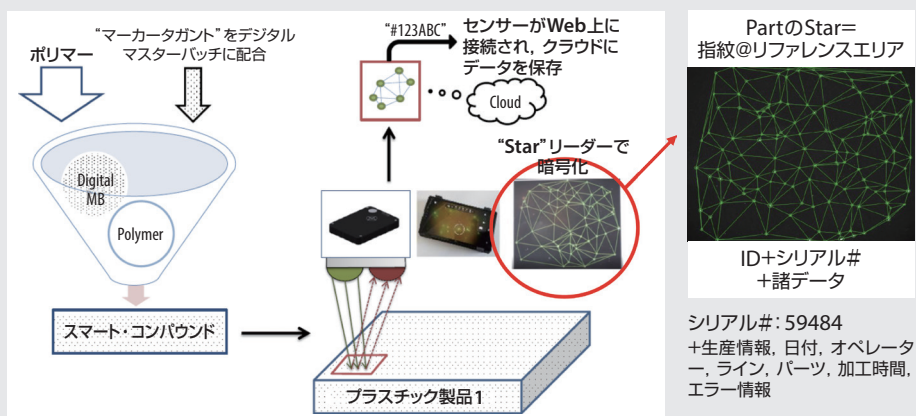
世界中が希求する感染症治療薬や  
ワクチンについては、従来からある実  
験手法、蓄積された物性理論および  
スモールデータにおける差分解析が主  
体となって開発が進められている(AI、  
IoT、クラウドおよび様々なプラット  
フォームは脇役、本来のポジションな  
のかもしれない)。

このような第2次世界大戦以降経験  
したことのない困難な状況下で、われ  
われは2021年を迎えようとしている。  
そのなかで包装分野(とくに医薬品包  
装)の課題と展望について幾つかの研

図表1 デジタルテクノロジー事例—タガントによるID化の仕組み

タガント TAGGANT [蛍光体顔料]

- ①無機質系素材から作られ、無臭・無害  
インクキャリアーの場合を除き、保管もあらゆる環境に適用できる
- ②無機質ゆえに、劣化しない(=永久使用)
- ③耐熱性に優れ、約1,200℃までの製造環境で使用可能
- ④蛍光(ルミネセンス)と、蛍光体(フルオルフォア)とは;  
ルミネセンス…ある波長の光を吸収し、異なる波長の光を放出する物理的な性質  
フルオルフォア…ある分子がある光を吸収し、異なる波長の光(蛍光)を放出するもの  
フルオルフォア(蛍光体=吸光・発光)は、水分子で囲まれた双極子で、励起状態(吸光)に入った時、その双極子モーメントは変化し、双極子モーメントの再組織が起こる。その分子(原子)が基底状態に戻り、エネルギーを放出(可視光領域の発光スペクトル)
- ⑤光励起発光体には、主にDC(Down Conversion Fluorescence)とUC(UP C.F.)とに大別  
DC…ストークスの法則(蛍光体が吸収・放出する光の波長に関する法則=ストークスシフト)の蛍光体  
UC…主に近赤外で励起し、可視光領域で発行するアンチストークスシフトの蛍光体



を搭載→人工物メトリクスの活用(印刷画像)<sup>1)</sup>、タガント<sup>2,3)</sup>。偽造品製造が限りなく困難で、シリアルメモリーのメモリ負荷が小さい。タガントTAG-TEC Uni Technology社が有力(図表1)

服薬コンプライアンスを改善する包装

図表2に示すように服薬非順守(飲み忘れなど)による医療費損失は巨大で、カレンダーなどで改善を試みたが大きな効果は得られなかった。そこで考案されたのが、通信機能を搭載した包装がPTPは開封時に、ディスペンサーやボトルは製剤の容器排出時に信号を発信し、患者の服薬実態を記録するというものである。包装のコストパフォーマンスを改善するため、通信端末(スマートフォンなど)

究トレンドを挙げ、あわせて国内外の行政動向(ガイドライン)についても解説する。

医薬品包装のトレンド  
デジタル技術によって解決または改善の可能性が期待できる課題

マス・シリアルライゼーションによる偽薬の排除

医薬品生産サイトにて固有の識別コード(シリアル)を包装に搭載し、その情報をデータベースに格納する(例:国家が管理)。個々の製品のシリアルが格納されたデータとヒットして正規品であることが確認される。

【真贋判定】

流通の末端である病院、薬局などでのシリアル読取り時にデータベースにアクセス、生産サイト⇄末端ユーザー:

End to End Verification

※2011年、トルコが確立

【各包装階層の流通情報も管理】

包装階層コードを紐づけて、物流拠点、末端ユーザーでシリアルを検証、偽薬の混入経路も判明:Track and Trace (Aggregation)

※2014年、中国が確立

【発展技術】

従来は印刷、ICチップにてシリアル

とM to Mクラウドコンピューティング・WAN Circuitの活用が期待される。

AI、IoTを活用した医薬品包装

アフリカでマラリアが大量発生したときに、これを鎮静化するために最も重要であったのが、罹患患者の発生マップであった(このマップをもとに、すでに発生している地域と今後罹患拡大が予想される地域に治療薬・医療人

図表2 医療IoTの市場規模

セグメント	疾患	削減される医療費	市場規模
服薬支援	HIV感染, 慢性疾患領域	3,000億US\$超	NA
遠隔モニタリング	糖尿病, 心臓病, 喘息, COPD(閉塞性肺疾患)	2,000億US\$超	150億US\$
遠隔診療	日常ケア, 心のケア	1,000億US\$超	120億US\$
行動変容	肥満, 禁煙, ライフスタイル変容	NA	60億US\$
調査会社 Marketsandmarkets その他のセグメントを含め		2017予測総額	412億US\$
		2022予測総額	1,580億US\$

【註】太枠内:Frost & Sullivan, Internet of Medical Things (IoMT) Revolutionizing Healthcare 2017



図表3 マップ生成のための専用システム (著者考案)

包装製品に主たる機能を搭載しない。以下の要素を組み合わせで考案されたシステム包装には、必要な情報が印刷されるだけ (例: マップ生成用QRコード)

- 病院、診療所、薬局ごとに位置情報コードを割り付け
- ダブルカウントを避けるための簡易シリアルを生成 (例えば、6桁の数字“123456”程度のもの)
- 2021年8月施行の添付文書電子化と連動 (データベースアクセス時に信号を送信)
- スマートフォンのアプリケーション活用
- おくすり手帳の電子化を活用、または処方箋発行時にデータ送信作業追加\*
- 薬局における薬剤管理業務 (監査など) を利用、または薬剤払出し時にデータ送信作業追加\*

\*新作業指針の設定が必要。また、データ送信には位置情報コードと紐付いたスマートフォンを使用。

図表4 USP 39における包装関連項目と661sと1661, 1662, 1663の関係

<659> Packaging and Storage Requirements	
<660> Containers-Glass	
<661> Plastic Packaging Systems and Their Materials of Construction	<b>Actual Specs and Test Methods</b>
<661.1> Plastic Materials of Construction	
<661.2> Plastic Packaging Systems for Pharmaceutical Use	
<670> Auxiliary Packaging Components	
<671> Containers-Performance Testing	
<691> Cotton	
<1079> Good Storage and Distribution Practice for Drug Products	
<1136> Packaging and Repackaging — Single-Unit Containers	
<1177> Good Packaging Practice	
<1661> Evaluation of Plastic Packaging Systems and Their Materials of Construction with Respect to Their User Safety Impact	<b>Concept/Support</b>
<1662> Assessment of Extractables Associated with Pharmaceutical Packaging/Delivery Systems	
<1663> Assessment of Leachables Associated with Pharmaceutical Packaging/Delivery Systems	

員を供給)。同様に、ウイルス感染対策を考えたとき感染者の発生位置情報が極めて重要となる。将来、有力な治療薬が流通したときに、その薬剤容器に位置追跡を可能にする機能が搭載できれば、薬剤の位置情報を患者位置情報に置き換えて、リアルタイムでの患者発生マップが構築できる。

※日本が直面している認知症 [ >アルツハイマー ] 患者対応に期待、推定患者数: 2040年、953万人

## 行政動向 (ガイドライン等) について

国内においては、ICH-Q3Dの元素不純物規格が第17改正日本薬局方第2

追補 (2019年6月28日) に掲載され、2018年6月公布の食衛法改正によるポジティブリスト制度が2020年6月施行となった。この様に物質面での厳格化がグローバルと同調している。

また添付文書の電子化 (従来の紙媒体から、個装単位に印刷されたコードを読み取ることによりPMDAのデータベースにアクセスして最新情報を得る) が、2021年8月より施行されることになり、アドレスコードの印刷及び、流通適性・使用性を配慮した個装箱の仕様変更など検討が始まっている。

海外では、USP Pharmacopeial Forum45 (5) 「USP Packing Standards-Strategy and Overview 2019年9月」で、最新の医薬品包装/配送システムの基準についての解説が発行された。こちらは、USPに既掲載で、かつ包装材料の適合性に関する内容がほとんどである。

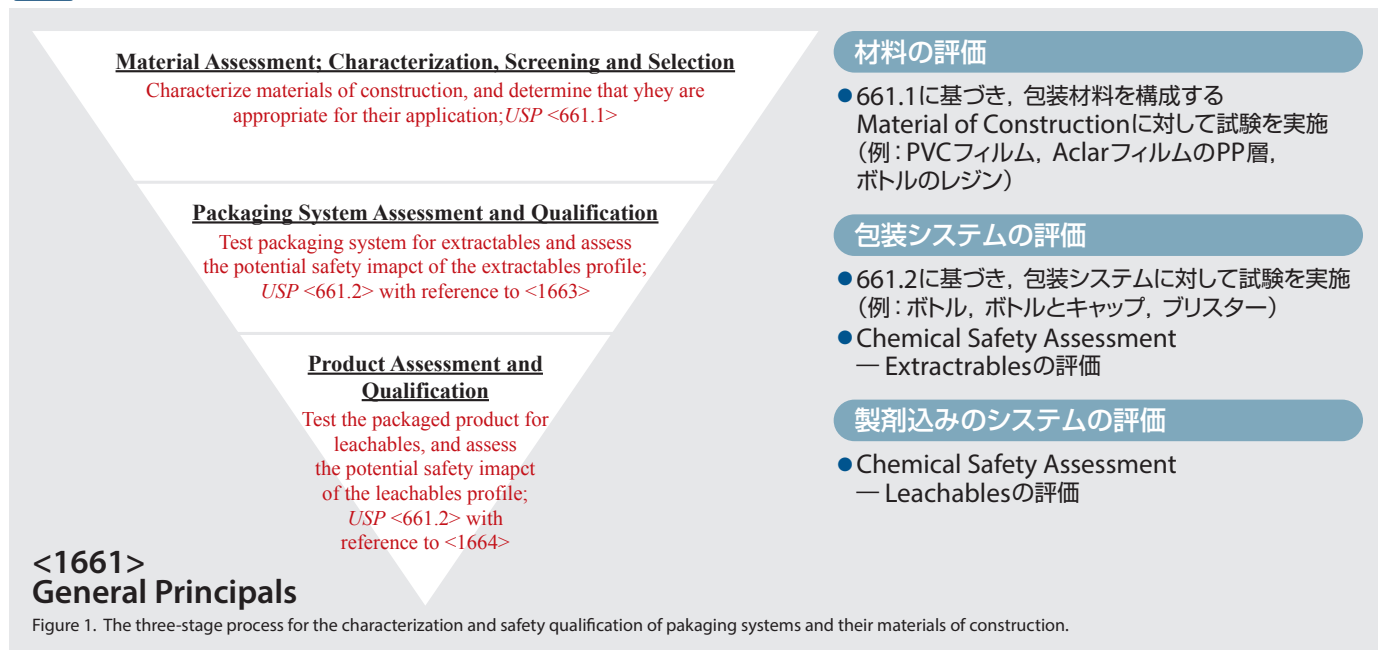
## 合成樹脂規格の変遷と元素不純物規格

医薬品包装容器に用いられる合成樹脂については、無菌製剤用または点眼剤などにつき厳密な規格と試験方法が設定されているほかは、法的には雑貨と同等な取扱いで特別な制限はなく、資材メーカーが自主的に食品容器規格を準用して保証していた<sup>4)</sup>。

告示370号を最小要件としていた医薬品包装材料は、食品用器具・包装容器に対して安全性を評価した物質のみ使用可能とする「ポジティブリス



図表5 USP1661に示された包装プロセス(包装システム確立フロー)



ト制度2020年6月1日施行」が導入されたことにより、経過措置期間5年で対応していくこととなる<sup>5)</sup>。

元素不純物規格は、2015年9月30日に新医薬品(2017年4月1日以降に承認申請)を対象としてICH-Q3Dガイドラインに準拠することが公布された。不純物の起源に「容器施設系」を含むことから、こちらは医薬品包装容器全般が対象となり、2020年6月26日にアップデートされている(薬生薬審発0626第1号 医薬品の元素不純物ガイドラインの改定について)。

公定書においては、第17改正日本薬局方第2追補(2019年6月28日)の一般試験法に掲載され、製剤が含有するアミノ基と包材由来のニトロ基との反応によるN-ニトロソアミン発生リスクを懸念して一部の製品でリコール、及び包装材料の変更が行われるなど業界への影響は大きかった<sup>6,7)</sup>。

## USP包装の基準

### —戦略と概観について<sup>8)</sup>

標題からは医薬品包装全般につい

ての基準かと連想されるが、「包装加工～流通時」の「コンパチビリティ：包材からの溶出物、移行物」にフォーカスした内容と解釈してよい。ここでの「包装／配送システム」とは、包装加工時の加熱等のストレスから流通時の温湿度、振動衝撃及び経時を想定して設計された包装という意味である。

とくに配送時の包装材料からの溶出(UAP1663)、製剤への(溶出物)物質移行評価(USP1664)については、GDCP専門委員会との協業でリバイズしたことを強調している。あわせて、これらのベースとなるプラスチック包装システム・構成資材(USP661s)、ガ

ラス規格・耐久性(USP660, USP1660)及び、無菌製剤の完全性評価(USP1207)の要点が記載されている。

材料に関連する項目については、2016年のUSP39改定時にかなりの部分が見直されていて(特に661は全面改訂)、その際の各試験方法の繋がりとして、661→661、661-1、661-2: Actual Spec and Test Method ⇔ 1661, 1662, 1663: Concept and Supportと紹介されていた(図表4)。また1661のGeneral Principleで包装評価のプロセスが書かれていて661.1→661.2(Ref.1663)→661.2(Ref.1664)の流れがよく理解できる(図表5)。

#### 【文献】

- 1) 松本勉「人工物メトリクス入門」日本印刷学会誌, 49 [3], 185-189 (2012)
- 2) Steven Roelendts「Secure Your Brand—Prevention of Counterfeit」J.Pac.Sci.Tech. 26-5, (2017)
- 3) Taggant Technology LUMI-TAG  
<https://www.sensorinstruments.de/products.php?language=en&group=6&cat=64&subpage=64>  
<https://www.sensorinstruments.de/products.php?language=en&group=6&cat=63&subpage=63>
- 4) 重倉光彦「ポリオレフィン等衛生協議会のポジティブリストを用いた自主基準による食品用器具・容器包装の自主管理について」厚労省説明案8(2016年9月30日)  
<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-lyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000138336.pdf>
- 5) 食品用器具・包装容器のポジティブリスト制度について(厚労省HP)  
<https://www.mhlw.go.jp/content/11130500/000635338.pdf>
- 6) 青山充教「N-ニトロソアミン(TRGS552による規制とその対応)」日本ゴム協会誌, 83 [8], 243-246 (2010)
- 7) 丹田照人「出版グラビアインキおよび包装グラビアインキ」色材, 70 [5], 344-350 (1997)
- 8) USP「包装の基準—戦略と概観」JP Forum Vol.28 No.4, 743-749 (2019)