

Report

PAT教育研修会に参加して

Report of the Workshop of Process Analytical Technology (PAT)

角 武法

Takenori SUMI

旭化成ファーマ株式会社 医薬生産センター 製剤技術部

Pharmaceutical Technology Dept. Pharmaceuticals Production & Technology Center

ASAHI KASEI PHARMA CORPORATION

2016年3月17日、18日の2日間かけ、製剤機械技術学会 PAT 委員会主催による PAT 教育研修会が、株式会社パウレック 東京粉体工学研究所にて開催された。今回で4回目の開催となる本教育研修会の参加者は総勢21名であり、参加企業は先発医薬品メーカー、ジェネリックメーカーをはじめ、製剤機械メーカーやエンジニアリング会社など多岐にわたっていた。近年、PAT 申請を行う企業が徐々に増えてきており、また医薬品の連続生産が注目を集めていることから、各社ともに PAT ツールに対する関心の高さが感じられた。

本教育研修会は、代表的な PAT ツールである NIR の基礎および多変量解析に関する講義だけでなく、実際に流動層造粒乾燥機と NIR 測定装置を用いたスペクトルデータの取得、およびその解析による検量モデルの作成と検証を行う実習が盛り込まれており、非常に充実した研修会であった。

製剤機械技術学会 会長の草井章先生からの開会挨拶の後、森川唯俊先生（東レ株式会社）から、本研修内容についての説明が行われた。

1 日目の講義・実習内容を以下に示す。

・講義 1：QbD による製剤開発と PAT の適用について【土肥優史先生（アステラス製薬株式会社）】

・講義 2：NIR 法の基礎【米持悦生先生（星薬科大学）】

・講義 3：PAT ツールを用いた流動層造粒工程のプロセス設計【村上貴之先生（大日本住友製薬株式会社）】

・実習 1：流動層造粒工程での NIR スペクトル取得と LOD 測定および粒度分布データ取得【佐藤貴哉先生（株式会社カモソフトウェアジャパン）、土肥優史先生、村上貴之先生】

・実習 2：フィルムコーティング工程の NIR を用いたモニタリング【佐藤貴哉先生、土肥優史先生、村上貴之先生】

・実習 3：NIR の機器点検【佐藤貴哉先生】

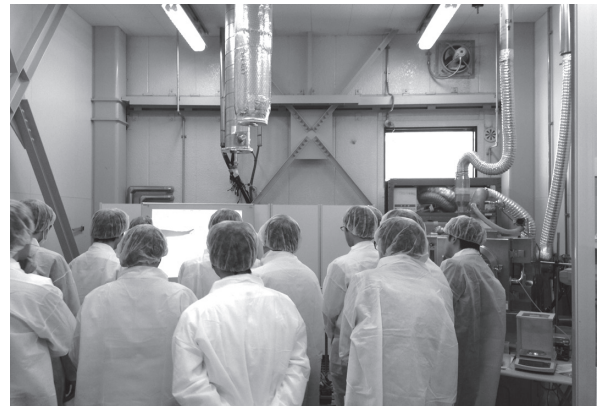
・講義 4：原料確認試験への PAT ツールの利用【長友章文先生（沢井製薬株式会社）】

講義 1 では、QbD による製剤開発におけるデザインスペース（DS）の構築手法や PAT ツールの有用性について説明頂いた。実験計画法の実施ポイントや、スケールに依存しない DS の構築方法として中間品重要特性（CMA）に着目する点は非常に興味深かった。また最も汎用されている PAT ツールである NIR 法の事例として、流動層造粒中水分のリアルタイム測定、NIRS による混合モニタリング、定量・製剤均一性試験の RTRT の有用性と留意点についての紹介に加えて、今後期待される NIRS 以外の PAT ツールとしてラマンやテラヘルツなどが紹介され、種々の特性を理解して適切な PAT ツールを選択してモニタリングす

■ **Keywords** ■ process analytical technology, NIR, design space, statistical process control



実習風景



実習風景 2

る必要があることが理解できた。一方、QbDによる製剤開発を適用していない既存製品についても、製造データについて多変量解析を行うことによりプロセス理解の向上と改善を行った事例が紹介され、PATツールを用いなくても工程データの解析を行うことで安定生産に繋げることが出来る点が多変量解析の魅力であると感じた。

講義2では、NIR法の基礎として、NIRの原理や検量モデル構築のためのスペクトル解析についての説明がなされた。PATツールとしてなぜNIRが適しているかという話から始まり、スペクトル解析における前処理の種類や多変量解析の概念や手法について平易かつ詳細な解説があった。また検量モデルの作成から運用までの流れ、分析バリデーションの方法など、PATツールを活用する際の総論的な解説を頂き、この後の講義や実習の理解を深める上で非常に重要な知識を身に付けることが出来た。

講義3では、PATツールを用いた流動層造粒工程のモニタリングおよびプロセス設計について、その後の実習の内容も踏まえた上で、NIRおよび粒度分布計についての説明がなされた。また実習の目的、実習手順および検討内容について具体的な説明があったため、明確な目的を持った状態で実習に臨むことが出来た。

実習1では、流動層造粒乾燥工程について乾燥減量(LOD)による水分値測定を行い、併せて水分値予測のためのNIRスペクトルの取得を行った。これらのデータは2日目の実習4にて検量モデルを作成する際に使用した。また実習2では、フィルムコーティング工程において素錠から徐々にコーティングされて

いく際の、FC由来成分によるNIRスペクトルの経時変化をモニタリングした。実際にソフトウェア(The Unscrambler X)を操作しながら、微分や正規化などといった様々な前処理の手法によるスペクトルの変化を確認した。様々な因子の影響を含むNIRスペクトルから望みの情報を抽出するためには、精度の高いモデルを作成する必要があるが、そのモデル作成においては目的に応じて適切な前処理を行う必要があることを実感した。

実習3では、NIRの日常点検と定期的な校正手法について、その実施内容や方法についての講義と日常点検のデモを実施して頂いた。点検や校正の各実施項目の内容について理解を深めることが出来た。

講義4では、PIC/Sに明示された全個装容器確認試験への対応として、NIRやラマンの導入および運用に関する説明がなされた。特にNIRを用いた際の解析手法や運用における注意事項について具体例を交えて丁寧に説明して頂き、工場において実際に運用する際のイメージを明確に持つ一助となった。

1日目の研修後には、研修会場近くのフレンチレストラン シャルメにて懇親会が開催された。各社におけるPATへの取り組み状況などに関するディスカッションや、講師の方々も含めてフランクに交流を深める場となり、非常に有意義な時間を過ごすことが出来た。

続いて、2日目の内容を以下に示す。

- ・講義5：多変量統計的プロセス管理【加納学先生(京都大学大学院)】
- ・実習4：NIRによる造粒水分予測モデルの作成



グループワーク



講義風景 1

<p>【佐藤貴哉先生、土肥優史先生、荒井宏明先生（第一三共株式会社）】</p>	<p>による指導のもと、適宜、適切なアドバイスを頂きながら各グループで解析を行うことができ、それまでの</p>
<p>・実習 5：流動層造粒工程におけるプロセス解析</p>	<p>講義にて説明を受けたスペクトルの前処理や波長選択、逸脱サンプルの除去による精度向上などについて、さらに理解を深めることが出来た。また様々な製造パラメータ間の相関を確認する統計解析手法を学ぶため、流動層造粒工程のスプレー速度を例にとっ</p>
<p>【佐藤貴哉先生、土肥優史先生、荒井宏明先生】</p>	<p>て、そのエクササイズを実施した。統計解析により正および負の相関がある製造パラメータを判別することが出来るため、これまで経験的な手法に依存していたプロセス管理に統計的手法を導入できることを実感した。</p>
<p>・講義 6：NIR による造粒水分予測モデルの検証</p>	<p>講義 6 および実習 6 では、各グループにて作成した検量モデルについて、LOD 測定値との比較による精度確認を実施し、グループごとに発表を行った。各グループにて前処理や解析手法が異なっていたため、それによる予測精度の違いを全体で共有化することができ、改めて検量モデル作成の難しさを痛感した。最後に、全体を通しての質疑応答があり、本研修会は終了となった。</p>
<p>【佐藤貴哉先生】</p>	<p>今回、PAT における NIR 測定や多変量解析の実施経験がない状態で本研修会に参加したが、講義にて講師の方々が熱心に分かりやすく教えてくれたこと、また講義と実習がうまく組み合わせられたプログラムであったこともあり、PAT について基礎から実践まで幅広く学ぶことが出来た。また懇親会も含めた研修全体を通して、講師の先生方や参加者同士で交流を深めることが出来、人脈形成や情報共有という観点からも非常に有意義な研修会であった。</p>
<p>・実習 6：NIR による造粒水分予測モデルの検証</p>	
<p>【佐藤貴哉先生、土肥優史先生、荒井宏明先生】</p>	
<p>講義 5 では、統計的プロセス管理（SPC）について、単変量 SPC から多変量 SPC（MSPC）の誕生に至った経緯の説明がなされた後、MSPC における各統計量の役割と異常原因の特定についての解説があり、MSPC によるプロセス管理の例として連続铸造プロセスにおける監視システムの話があった。その後、様々な多変量解析手法の基本となる主成分分析の概念および基礎についての解説と、線形回帰モデル構築における部分最小二乗法（PLS）の有用性と注意点についての説明がなされた。PAT での検量モデル構築においては、多変量解析における理論的知識が必要不可欠であることを痛感した。</p>	
<p>実習 4、5 では、各自がソフトウェアを操作しながら、1 日目の実習 1 にて取得した NIR スペクトルの解析を行い、ソフトウェアの操作方法や解析手法についての実習を行った。続いて、参加者が 7 名前後のグループに分かれて、各グループにて試行錯誤しながら適切な検量モデルの作成を行った。担当の講師の先生</p>	

最後に、このような素晴らしい研修会を企画、運営して頂いた講師の皆様、製剤機械技術学会 PAT 委員会ならびに事務局の皆様、そして2日間研修場所を提

供して頂いた株式会社パウレックの皆様、この場を借りて心より感謝申し上げます。



株式会社パウレック前にて