

Report

PAT 教育研修会に参加して

Report of the Workshop of Process Analytical Technology (PAT)

坂井 司
Tsukasa SAKAI

ダイト株式会社 研究開発本部 製剤研究室
Formulation Research, Research & Development Division, Daito Pharmaceutical Co., Ltd.

2017年3月21日、22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 大阪粉体工学研究所にて開催された。本教育研修会の参加者は技術者を中心に製薬や建設関連企業から総勢 21 名が参加した。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 やラマン分光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。

高崎健康福祉大学の寺田勝英先生からの開会挨拶の後、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 : 種々の分光法と多変量解析の基礎【米持悦生先生 (星薬科大学)】
- ・講義 3 : PAT ツールを用いた固形製剤製造のプロセス設計【荒井宏明先生 (第一三共株式会社)】
- ・実習 1 : 立会いおよび PAT データの取得 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、②バッチ式連続コーティング工程での NIR スペクトルの取得、③バッチ式連続混合工程での NIR スペクトルの取得【パウレック株式会社】

・講義 4 : 携帯型 Raman/NIR による原材料受け入れ試験【長友章文先生 (沢井製薬株式会社)】

・実習 2 : 原料確認試験への PAT ツールの利用ラマン分光法を用いた同一性試験【江原潤平先生 (武州製薬株式会社)】

講義 1 では、QbD による製剤開発を行うことで従来法では捉えきれない特性を掴むことができ、さらには市販後のリスクを下げることで安定生産に貢献できる点等を説明頂いた。また、デザインスペース (DS) を構築するための実験計画法の実施ポイントや中間品重要特性 (CMA) に着目したスケールに依存しない DS の構築方法についても説明頂き、CMA の管理と制御に PAT ツールが有用であることを理解した。また開発品および既存品へ PAT を導入することのメリットや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と NIRS フィードバック制御システム、主薬混合度を NIRS の標準偏差から評価する MBSD (Moving Block Standard Deviation) 法、定量・製剤均一性試験の

■ **Keywords** ■ process analytical technology, workshop, JSPME

<p>RTRTの有用性と留意点について紹介頂いた。さらに、NIRS以外のPATツールとして粒子径測定に用いるLaser回折や今後のさらなる適用が期待されるラマンやテラヘルツの特徴を紹介頂き、CMAは製剤によって異なり、それぞれの特性を適切なPATツールを選択してモニタリングすることが重要であると学んだ。</p>	<p>シヨンの考え方およびスペクトルの解析法に関する説明がなされた。次に、NIRおよびラマンを用いた全容器確認試験の実例について説明がなされ、包装資材の種類や厚みによって適合可否の判定が異なる点や、携帯型ラマン装置についてはメーカーによって性能に大きな乖離がある点等の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いた。</p>
<p>商用生産後のデータ解析による製品理解の向上と最適化の事例として、QbDによる製剤開発を適用していない既存製品でもナレッジ収集し多変量解析を行うことで重要な特性を把握し、問題改善に結びつけることができること紹介頂いた。</p>	<p>実習2では、実際に携帯型ラマン分光法装置を用いて原料確認試験を体験した。まずはタルクを用いた標準スペクトルの取得法を学び、その後梱包資材の影響調査としてポリエチレン袋及びポリプロピレンシーートの枚数によって判別結果が変化することを体験した。また、原料グレードの違いによる判別結果の変化や、未知試料の中に含まれる異種品の選別を体験し、携帯型分析装置を用いた原料確認試験を運用する際のイメージを持つことができ貴重な体験となった。</p>
<p>講義2では、NIR法とラマン分光法の基礎として測定原理やメリット、デメリットを紹介頂いた。さらにNIR法のスペクトル解析について、スペクトルの微分や正規化の種類等および多変量解析について説明頂いた。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。</p>	<p>1日目の研修後には、研修会場にて懇親会が開催された。各研修生や講師の方々と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。</p>
<p>講義3では、PATツールを用いた固形剤製造のプロセス設計についてその後の実習内容も踏まえ紹介頂いた。まずは、流動層造粒乾燥工程における水分及び粒子径モニタリングとしてNIRおよび粒度分布計について説明頂き、次に実習の目的や内容について具体的な説明があった。また、フィルムコーティング工程におけるPAT適用例について、コーティング機へのNIRの設置例や錠剤質量のモニタリング例を説明頂いた。</p>	<p>続いて、2日目の内容を以下に示す。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・講義5：実験計画法【佐藤貴哉先生（株式会社クオリティデザイン）】 ・講義6：多変量統計のプロセス管理【加納学先生（京都大学大学院）】 ・実習3：NIRによる造粒水分予測モデルの作成【佐藤貴哉先生、土肥優史先生、荒井宏明先生】 ・実習4：最適化実験・デザインスペース構築【佐藤貴哉先生、土肥優史先生、荒井宏明先生】 ・講義7：NIRによる造粒水分予測モデルの検証【佐藤貴哉先生】 ・実習5：NIRによる造粒水分予測モデルの検証【佐藤貴哉先生、土肥優史先生、荒井宏明先生】 ・実習6、7：発表
<p>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日目の実習にて検量モデルを作成する際に使用した。また、バッチ式連続コーティング機では、FC成分のNIRスペクトルの経時モニタリングや混合度の経時変化をMBSDF法によって評価した。</p>	<p>講義5では、実験計画法(DoE)の種類と概要について、DoEとはという話から始まり、一般的なDoEの種類とその詳細やDoEを含めた多変量解析の必要</p>
<p>講義4では、NIRとラマンの特徴と違いについて説明頂き、NIRとラマンは相補的であり、どちらも必要であることが理解できた。続いてPIC/Sに明示された全個装容器確認試験について運用方法やバリデー</p>	

性について詳細な解説があった。また、単一要因試験との比較も交え、DoEを活用すれば単一要因試験よりも迅速に最適解にたどり着けると解説頂き、DoEの必要性を強く実感した。

講義6では、統計的プロセス管理（SPC）について、単変量SPCの問題点から多変量SPCの誕生、種々多変量SPCの説明がなされた。その後、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。

実習3では、各自がソフトウェア（The Unscrambler X）を操作しながら、流動層造粒乾燥工程で採取された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。

実習4では、引き続き各自でソフトウェアを操作し、攪拌造粒工程のスクリーニング実験および最適化実験の実験計画の設定と応答曲面の作成について実習を行った。また、同様に混合工程および打錠工程の最適化実験を例として実験計画の設定と応答曲面の作成を行った。

講義7および実習5では、参加者が7名のグループに分かれて、NIRによる流動層造粒乾燥中の水分予測モデルの作成を行った。担当講師のアドバイスを頂きながら、各グループで試行錯誤し、適切な検量モデルの作成を行った。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検証を実施することができ、講義の内

容について理解を深めることができた。

実習6および7では、実習4で作成した応答曲面を用いたDSの探索結果の発表および実習5にて各グループで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。各グループで前処理の方法や波長選択の範囲等の解析手法が異なっており、予測精度には解析手法の違いによる差も生じていた。様々な解析手法を用いて最良の検量モデル作成することの難しさを痛感するとともに検量モデルを作成する楽しさにも触れられたと感じている。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。

PATにおけるNIR測定や多変量解析の経験及び知識が乏しい状態で本研修会に参加したが、講義で学んだ内容について実習を通して体験できるプログラムとなっており、理解を深める一助となった。また、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でき、大変有意義であった。参加者によっては既にPATを使用し、統計解析を経験されている方もおり、他社のPAT実施状況等を知る良い機会となった。最後になりましたが、ご多忙の中、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、参加者を代表しこの場を借りて心より感謝申し上げます。