

Report

PAT 教育研修会に参加して

Report on Workshop of Process Analytical Technology (PAT)

林 寛紘

Tomohiro HAYASHI

田辺三菱製薬株式会社 CMC 本部製剤研究所

Pharmaceutical Research Laboratories, CMC Division, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

はじめに

2018年2月8日-9日に、製剤機械技術学会主催の2017年度PAT教育研修会がフロイント産業株式会社にて開催された。本教育研修会への参加人数は総勢20名であり、参加企業は製薬(先発・ジェネリック)、分析機器メーカーおよび建設会社と多岐に渡った。本年度より、新たに連続生産にも焦点を当てた研修会となっており、PATツールだけでなく連続生産にも関心を持ち各社参加されている印象を受けた。

本教育研修会では、PATツールとして汎用される分光装置の基本原理やスペクトル解析に必須となる多変量解析の講義だけでなく、実際に造粒中の顆粒中水分をNIRにてデータを取得した結果をもとに予測するための検量線作成を行う実習も盛り込まれていた。また、連続生産機についてもPATツールを用いてリアルモニタリングの様子を見学することができた。1日目に分光学および多変量解析の基礎を座学にて学び、統計解析ソフトの基本的な操作を学んだ。2日目には、PATツールを用いた事例紹介があり、実習では連続造粒機にNIRやParsumといったPATツールを用いてリアルタイムモニタリングを行った。講義と実習が非常によくリンクしており、充実した教育研修会であった。

講義および実習内容

以下に研修会のプログラムを示す。

1日目

【講義1】 分光法、多変量解析の基礎

星薬科大学 米持 悦生先生

【実習1】 Unscramblerを用いたデータ解析とその実践

株式会社クオリティデザイン

佐藤 貴哉先生

【講義2】 流動層造粒 水分予測モデルの作成

株式会社クオリティデザイン

佐藤 貴哉先生

【実習2】 流動層造粒 水分予測モデルの作成

2日目

【講義3】 QbD・PAT・連続生産の概要

アステラス製薬株式会社 土肥 優史先生

【講義4】 連続生産で留意すべきポイント

第一三共株式会社 荒井 宏明先生

【講義5】 多変量統計のプロセス管理

京都大学 加納 学先生

【講義6】 フロイント社の連続生産機、バッチ生産機を用いた事例

フロイント産業株式会社 寺田 敬先生

田辺三菱製薬株式会社 小池 隆太先生

【実習3】 連続造粒装置 Granuformer・バッチ式流動層造粒装置の立会い(NIRによる水分とParsumによる粒子径データ取得)および取得データに関するディスカッション

1日目

講義1では、分光法および多変量解析の基礎について

て説明いただいた。NIR や Raman などの各種分光法の特徴と各種分光法により取得した様々な因子を含むスペクトルデータから特定の因子の情報を抽出するには、スペクトル処理および多変量解析が重要であるため、これらについての網羅的な解説があった。また、検量線モデル作成から運用の流れ、分析バリデーションの方法について順を追って解説を頂き、後の実習で行った内容の理解がより深まる講義内容であった。

グループ内でディスカッションをしながらあるいは講師の方々にアドバイスを頂きながら検量線の作成を進めることでより講義内容を理解することができた。最後にグループで作成した検量線の成果発表を行ったが、各グループで前処理方法や波長選択領域が異なり得られる検量線の精度に違いが認められた。検量線モデル作成に正解はなく、いかに検量線モデルの作成が難しいかを実感した。

実習1では、講義1で学んだ多変量解析について実際に統計解析ソフト (Unscrambler X) を用いてデータの解析を行った。参加者一人一人がPCを用いてソフトウェアの操作を行いスペクトル処理やデータ解析を行った。予め用意された打錠工程の各因子について主成分分析 (PCA) を行い因子の相関関係を確認しさらに部分最小二乗法判別解析 (PLS-DA) を用いて打錠障害予測を試みた。膨大なデータについて、ソフトウェアを用いることで各因子の関係などを容易に可視化でき、様々なデータに応用できると感じた。

2日目

講義3では、バッチ生産及び連続生産について医薬品を恒常的に安定生産するためにはという観点でQbDおよびPATツールの活用さらには取得したデータの解析による製品理解の向上の必要性について説明いただいた。NIRを用いて水分リアルタイムモニタリングを行いさらに予測値をもとに流動層造粒機の吸気温度へのフィードバック制御や混合モニタリングによる適切な混合終点の見極めなどPATツールの検討事例紹介をして頂いたほか、RamanやテラヘルツといったPATツールの活用事例も紹介いただき、目的に応じてPATツールの選択が必要であることが理解できた。連続生産の概要説明があり、従来のバッチ生産と比較しスケールアップの必要がないため製品の理解がより早く進むことが想定されるとのことであった。

講義2および実習2では、予め流動層造粒中に取得されたNIRスペクトルおよび乾燥減量法による水分の実測値をもとに水分モニタリングに必要な検量線モデル作成手順の説明と実際の作成を行った。講義では、実習で行う検量線作成の手順を順番に説明いただき、スペクトル前処理のポイントや注意点を理解できた。また実習では、グループで検量線の作成を行い、スペクトルの前処理、波長選択や逸脱サンプルの除去を行うことにより、検量線の精度向上を試みた。

講義4では、実際の連続生産を考慮した際に、モニタリングを行う必要がある工程についてのPAT活用の重要性について説明された。バッチ生産とは異なる



講義風景



実習風景

り、連続生産では製造工程中にサンプリングおよび検査ができないため、中間製品の品質が一定でありかつ重要な運転パラメーターが一定であることから品質を保証する。事例として、打錠工程中の薬物濃度の定量をリアルタイムで行うとともに、錠剤質量を管理することで製剤中の薬物含量を保証する検討の紹介があった。さらに連続生産では、不良が発生した際の対処について考慮する必要があり、RTDモデルと呼ばれるシミュレーションを活用し排除の時間の推定を行われていた点は大変興味深かった。

講義5では、さまざまな統計解析手法の基本的な内容について具体的な例を交え説明いただいた。1日目の実習で行ったようにソフトウェアを用いてデータ解析や検量線モデルの作成は可能であるが、多変量解析の理解がなければ解析結果の十分な解釈ができないと感じた。

講義6では、連続造粒装置 Granuformer の概要および検討事例を紹介していただいた。気流式乾燥を採用しており、瞬間乾燥が可能であるとのことであっ

た。事例紹介では、加水割合が粒子径と顆粒の粒度別含量に影響を与えるプロセスパラメーターであることを明らかとした検討事例を紹介して頂いた。

実習3では、流動層造粒乾燥機 (FL-30A) と連続造粒装置 (Gf-2050) のPAT 機器により粒子径と水分値のリアルタイムモニタリングを実施している様子を見学した。FL-30A では、取得した粒子径をもとにスプレー速度へフィードバック制御をかけた。フィードバック制御が速やかにかかる様子が見て取れ、これまで以上に高精度な製品のコントロールが可能になり、より均一な製品の製造が可能になると感じた。また、Gf-2050 では、同様に水分値と粒子径のリアルタイムモニタリングを行ったことに加え、粒子径の結果より規格外の顆粒を排除する自動排除機構を見学した。最後に、本研修会全体を通じた質疑応答があり終了となった。

所感

今回、本研修会にはPATについて基礎から学ぶこ



フロイント産業株式会社前にて

とを目的に参加した。まず座学にて PAT の基礎及び多変量解析を学び、次いで座学にて学んだことをすぐに実践できる構成であったため内容の理解が深まりやすいプログラムとなっていた。また、本研修会では常に5人一組のグループで研修を行い、講義の内容や取得したデータに対するディスカッションの時間が適宜設けられており、受け身にならない研修スタイルであった。そして何より講師の方々が各グループに付き、適宜アドバイスや質問に答えてくださる環境にあ

り有意義な時間を過ごすことができた。

■ さいごに

このような素晴らしい研修会を企画、運営していただいた講師の皆様、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いただいたフロイント産業株式会社の皆様に、この場をお借りして心より感謝申し上げます。

会 告

第3回 PLCM (耕薬) 実習講習会 「識る・観る・触る OD 錠技術！」

—参加募集—

日 時：2018年9月12日(水)～13日(木)

会 場：フロイント産業(株)技術開発研究所(静岡県浜松市)

プログラム

基調講演 名城大学薬学部名誉教授 砂田久一

実習A：「顆粒圧縮法による口腔内崩壊錠の製造」

講師 中道孝一(武田テバファーマ)

実習B：「直接打錠法による口腔内崩壊錠の製造」

講師 榎野 正(静岡県大・薬)

実習C：「口腔内崩壊錠のための微粒子コーティング」

講師 増田義典(耕薬研究所)

実習D：「口腔内崩壊錠の評価」

講師 武井成通(フロイント産業)

結果発表と総合討論

司会 吉野廣祐(神戸学院大・薬)

定 員：24名

参加費：6万円(宿泊費、昼食費、交流会費、駅から会場までの交通費を含む)

申込方法：①氏名、②所属名、③連絡先(住所、電話番号、E-mail)を記載の上、E-mail アドレス sunada@meijo-u.ac.jp 宛に申し込んでください。

申し込まれた方には、折り返し受付の結果と参加費の支払い方法(銀行振込み)をお知らせいたします。なお、参加は原則1事業体2名までとさせていただきます。

募集期間：5月1日(火)より随時受付、定員になり次第締め切らせて頂きます。

主 催： PLCM (耕薬) 研究会