

Report

PAT 教育研修会に参加して

Workshop about Process Analytical Technology (PAT)

三澤 竜司

Ryuji MISAWA

日本新薬株式会社 CMC 技術研究部 製剤開発担当

Formulation Development, CMC Research & Development Dept., Discovery Research Labs., NIPPON SHINYAKU CO., LTD

■ はじめに	東和薬品株式会社 中山 幸治 先生
	【講義 3】 ダルトン機器（連続造粒装置）説明
2019 年 2 月 21 日 - 22 日に、製剤機械技術学会主催の 2018 年度 Process Analytical Technology (PAT) 教育研修会が株式会社ダルトンにて開催された。近年 PAT を用いた医薬品の連続生産が注目されている。また、昨年 2018 年には医薬品規制調和国際会議 (ICH) において連続生産がトピック化され、PAT への関心がさらに高まったこともあり本年度の PAT 教育研修会には国内外の医薬品メーカー（先発・ジェネリック）からの参加が多かった。	株式会社ダルトン 遠 隆伸 先生
	【講義 4】 実習の説明
	フロイント産業株式会社 寺田 敬 先生
	【講義 5】 水分モデルの説明
	株式会社パウレック 富田 陽介 先生
	【実習 1】 立会いおよび PAT データ取得
	2 日目
	【講義 6】 RTD モデルについて
	第一三共株式会社 田邊 秀章 先生
	【講義 7】 多変量統計のプロセス管理
	京都大学 加納 学 先生
	【講義 8】 サブバッチ混合のデータ解析
	・ MBSD による均一性の評価
	・ PLS による濃度の評価
	株式会社クオリティデザイン
	佐藤 貴哉 先生
	【実習 2】 サブバッチ混合のデータ解析
	・ MBSD による均一性の評価
	・ PLS による濃度の評価
	・ ディスカッション
■ 講義および実習内容	株式会社クオリティデザイン
以下に教育研修会のプログラムを示す。	佐藤 貴哉 先生
1 日目	
【講義 1】 基礎 分光法について	■ 1 日目
	アステラス製薬株式会社 土肥 優史 先生
【講義 2】 連続生産とは？	講義 1 では分光法および多変量解析の基礎について

説明いただいた。連続生産での品質管理で汎用される NIR 分光法と Raman 分光法の特徴とスペクトルデータの前処理の重要性について解説された。また、検量線モデル作成と分析バリデーションに関しても順を追って説明いただいたことで、測定対象により測定方法を変更する重要性について学ぶことができた。

講義2では、連続生産の概念に関して説明された。連続生産は医薬品業界だけでなく、石油化学やファインケミカルの分野でも活用されている。従来のバッチ生産方法では、製造後において製造物を抜き取り試験で品質管理される場合が多い。一方、連続生産は、リアルタイムに製品の品質を評価しながら製造できることが特徴であり、バッチ生産方式よりも厳密に品質管理しながら製造できることが期待される。本講義では、連続生産の実例だけでなく、メリットやデメリットなどの具体的な説明もなされたことから、連続生産の特徴を掴むことができ、以降の講義や実習の理解を深めることに役立った。

講義3では、実習で用いるダルトン社製連続造粒システム DOME-EX の「COMBI」と「SYSTEM」の2つの機器について説明された。両装置とも機構や構造は同じであり、前者はラボスケール、後者は実生産スケールでの検討に用いられる。それぞれの機器を用いた NIR による水分と主薬の混合均一性の評価について説明された。

講義4では、講義3で説明された2つの機器を用いて、目的とする顆粒水分値と主薬の混合均一性に関し、その適合性の判定において QbD/PAT 統合管理

システム「SynTQ」を使用することでデータ管理が容易となることを学んだ。これにより、データインテグリティが確保できる他、製造工程におけるデータ解析ができることから、従来のバッチ生産方式よりも厳密な製造管理が可能になると感じた。

講義5では、製造プロセス中の水分管理として NIR を用いた予測水分モデルについて説明された。NIR による吸収スペクトルはベースラインの変動や散乱光の影響を受けるため、微分によるスペクトル処理が必要である。更に部分最小二乗 (PLS) 回帰分析により、複雑なスペクトルから目的とするスペクトル情報を入手できることを学んだ。

実習1では、講義3と講義4で説明いただいた機器と PAT ツールを用い、水分と混合均一性のリアルタイムモニタリングの様子を見学した。また DOME-EX の見学では PAT によるフィードバック前後の造粒物を観察できる機会があり、実際に顆粒水分値の違いによる造粒の進行具合の体験をすることができた。

2日目

講義6では、ユニット中の物質特性を把握するための滞留時間分布 (RTD) モデルについて説明された。RTD モデルを用いることで、製造工程中の標的物質の動的特性を知ることが可能となる。例えば、NIR を用いて打錠機の顆粒供給フィーダー部の主薬濃度のモニタリングを行うことができる。この情報を基に供給フィーダー以降の打錠機内での主薬濃度のシ



講義風景



実習風景

ミュレーションや原材料のトレーサビリティが可能となることを学んだ。またRTDモデルを用いることで、製品含量や添加剤の分布などの重要品質特性(CQA)やフィードバックによる製造管理に繋がることを学んだ。

講義7では、多変量統計的プロセスについて説明いただいた。この講義では、統計式によるデータ解析や検量線モデル作成における異常検出の解析や外れ値の取り扱いについて学んだ。

講義8は、実習2の理解を深めるための講義内容であった。Moving Block Standard Deviation (MBSD)、主成分分析(PCA)並びに部分的最小二乗回帰(PLSR)を用いた統計的手法について説明された。MBSD測定は、混合物における対象物の検出はできるが、異物混入の検知が難しい。PCA測定では異物混入は検出できるが、解析工程で元データの情報の損失が生じるため、対象物質の情報量により目的とするピークが検出されない場合がある。またPLSR測定では、予め数ポイントの異なる濃度の既知サンプルから検量線を作成することが必要であり、多品種少量生産においては検量線モデルの管理が複雑になる。この講義では、個々の測定だけでは評価が十分でないが、それらを組み合わせることによって目的とする物質を評価できることを学んだ。

実習2では、PCを用いて予め用意された混合工程のデータ解析を行った。PLSRモデルについて、スムー

ジング点の妥当性やNIRのスペクトル領域の絞込みを行い、検量線評価の精度を向上させる手法を検討した。各グループでディスカッションしたり、講師の方々からアドバイスを受けたりして、相関係数が「1」に近い検量線モデルを検討した。最後にグループで作成した検量線について発表を行った。前処理方法の違いにより検量線の精度が大きく異なっており、検量線モデル作成におけるスペクトル処理の難しさについて学んだ。

所感

本研修会は、座学にて基礎を学び、次に実習を行うことより、PATに関して理解しやすいプログラムであった。また、本研修会では、5人一組のグループで、講義・実習後にディスカッションする時間が設けられており、異なる視点の意見を伺うことができたこと、さらにPATに精通している講師の方々から直接アドバイスを受けることで、限られた時間であったがPATへの深い理解につながったと感じている。

最後に、このような素晴らしい研修会を企画、運営して下さった、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株式会社ダルトンの皆様に、この場をお借りして心より感謝申し上げます。



集合写真