

Report

PAT 教育研修会に参加して

Workshop about Process Analytical Technology (PAT)

佐藤 まどか

Madoka SATOH

ヤンセンファーマ株式会社 生産物流本部 品質部門 品質オペレーショングループ

Operational Quality Group, Quality Dept. Manufacturing and Supply Div. Janssen Pharmaceutical K.K

■ はじめに

メトロームジャパン株式会社

大崎 一男 先生

2020年2月3日 - 4日、株式会社パウレック イノベーションセンターにおいて、製剤機械技術学会主催の2019年度PAT (Process Analytical Technology) 教育研修会が開催された。研修のタイトルは「あらためてPAT 基礎から最新まで」とされており、一日目に主にPATの基礎となる考え方を学び、二日目にPATを活用した連続生産についての講義と実習を実施した。

講義3 「分光分析以外のPAT技術」

スペクトリス株式会社 笹倉 大督 先生

講義4 「データ解析の基礎と応用」

京都大学 加納 学 先生

二日目

講義5 「連続生産とは」

東和薬品株式会社 中山 幸治 先生

講義6 「連続プロセスにおけるPATデータの取扱い」

フロイント産業株式会社 寺田 敬 先生

実習1 NIRによる混合工程のモニタリング/NIRによる錠剤コーティングのスプレー工程のモニタリング

株式会社パウレック 富田 陽介 先生

実習2 「データ解析 混合均一性評価」

株式会社クオリティデザイン 住友 薫 先生

本研修には、連続生産と、そこで活用されているPATについて理解を深める目的で参加した。参加者は業務でPATの使用している方、私のようにPATの使用経験がなく、今後の知見を得るために参加した方がいた。参加者は事前のアンケートにより、講義内容に対する知識が偏らないようにグループ分けをされており、二日間を通してグループワークの時間が多く設けられていた。各講義においては、グループ毎に質問を考え、全体に発表するなど、より主体的に講義に参加するような工夫がなされていた。

■ 一日目

■ 講義及び実習内容

講義1では、QbD (Quality by Design) と DoE (Design of Experiment) の概要と、FDAのプロセスバリデーションガイドラインに基づく製剤開発から商用生産後までの各ステージでのPATの活用事例について説明して頂いた。特に商用生産後の日常的工程確認にPATを用いたモニタリングを取り入れデータを蓄積することで、医薬品の安定供給に貢献できることを学んだ。最初の講義でPATの様々な活用事例について

以下に教育研修会のプログラムを示す。

一日目

講義1 「QbD と DoE」

アステラス製薬株式会社 野崎 祐介 先生

講義2 「分光分析法」

て説明して頂いたことで、その後の講義を自社での活用方法などを想像しながら聞くことができた。

講義2では、分光分析法の基礎と、主要な分析法であるラマン分光法、NIR分光法、MIR分光法について各分析法の長所・短所を比較しながら説明して頂いた。特にラマン分光法とMIR分光法については、MIR分光法で活性が大きいものはラマン分光法で活性が小さく、逆にMIR分光法で活性が小さいものはラマン分光法で活性が大きいという相補的な関係になっている。また、NIR分光法の検量線モデル作成と、測定対象の性状や使用する工程に応じて分光器を選択する必要があることを学んだ。

講義3では、分光分析以外のPAT技術として、インライン/オンラインでの粒子計測について説明して頂いた。日本で生産される医薬品の5割前後が固形製剤であり、粉体は多くの医薬品の原料として用いられている。そして粒子径は、粉体を用いた薬剤の溶解性に顕著な影響を及ぼす。そのため、医薬品の製品品質の制御や規制当局への科学的な裏付けのある説明などのため、粒子測定が使用されている。様々な粒子測定方法のうち、特にPAT分析に利用されるレーザー回折法と速度計測法について実際の製造現場における事例をもとに説明して頂いた。

講義4では、多変量統計的プロセスについて説明して頂いた。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、工程管理への応用の事例について学んだ。数式が多く難解な部分もあったが、統計の基礎的

な用語から順を追って説明して頂いたおかげで、講義の要所についてはついていくことができた。一方、学んだことを自分の業務に活かせるようになるには、実例を用いて練習することが不可欠だと感じた。

■ 二日目

講義5では、連続生産の概要やバッチ生産との違い、連続生産の最近の動向について説明して頂いた。医薬品の連続生産の利点としては、商用バッチサイズへのスケールアップが不要なため開発期間が短縮できること、PAT等を活用した高精度なモニタリングにより品質不良を早い段階で防ぎ欠品のリスクを回避できること、設備の縮小化が可能なことなどが挙げられる。メーカーによって異なる連続生産の装置の特徴や、連続生産により製造された製品の品質の均一性を保証するための管理戦略について学んだ。また、連続生産に関する動向をICH Q13のスケジュールや、PMDAの取り組み、国内外でのシンポジウムなど幅広く紹介して頂いた。

講義6では、連続プロセスにPATデータを活用する際の懸念点について、実例を用いてわかりやすく説明して頂いた。実際にモニタリングする場所とパラメータを制御したい場所が異なる場合は装置特性及び滞留時間分布に基づいた管理戦略が必要となること、現状NIRの測定精度の向上が難しく測定回数によって測定精度を補う必要があること、バッチ生産に比べて測定回数が多くなることから、外れ値の発生は避け



講義風景



実習風景

られず、外れ値の許容個数を設置する必要があることを学んだ。

実習1では、以下2つの実習によって製造装置にPATツールがどのように取り付けられて、どのようなデータが得られるかを体験することができた。

実習内容 A. NIRによる混合工程のモニタリング

実習内容 B. NIRによる錠剤コーティングのスプレー工程のモニタリング

実習で使用した検量線の作成には講義1の実験計画法が用いられているなど、講義で学んだ内容が実際どのように活用されているのかを体感することのできる実習内容だった。また、測定部への粉末付着に対する対策、センサーと測定対象の距離の調整など、PATツールを製造機器に取り付ける際の構造的な注意点についても説明して頂いた。

実習2では、混合工程のNIRスペクトルの解析手法について説明を受けた後、解析用のソフトウェアを用いて、予め用意された混合均一性のデータをグループごとに解析した。実習で使用した解析手法は以下の4つである。

1. 成分固有ピークのプロット(各サンプルの吸光度スペクトルを二次微分し、サンプルごとの固有ピークを確認)
2. MBSD (Moving Block Standard Deviation) による均一性の評価
3. PCA (主成分分析) による均一性の評価
4. PLSR (部分的最小二乗回帰) による濃度の評価

PLSRによる評価では、データの前処理や、スムージング点の妥当性、アウトライヤーの除去によって、モデルの精度を向上させる手法を学んだ。

■ 所感

本研修会では、一日目にPATの基礎となる考え方や分析手法について、二日目に連続生産について座学で学んだ後、連続生産におけるPATを用いたモニタリングおよびデータ分析について実習を行うことによって、PATの基礎から実用までを順に学ぶことができるプログラムとなっていた。私自身はPATに関する事前知識がほとんどない中での参加であったが、各講義の序盤で基本的な用語の説明などを丁寧に頂き、実例を交えたわかりやすい説明をして頂いたことで、PATに関して包括的に学ぶことができた。わかりやすい講義を実施して頂き、また講義内や休憩時間にも快く質問に応じて頂いた講師の皆様には感謝いたします。

最後に、このようなPATの基礎から最新までを学ぶことのできる研修会を企画・運営し、また、研修会後にも解析データや質問を纏めた資料を送って頂き、本研修会が更に実りあるものになるよう配慮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日間会場及び実機等を提供して頂いた株式会社パウレックの皆様には、この場をお借りして感謝申し上げます。



講師を交えての交流会