

## PAT 教育研修会に参加して

Workshop about Process Analytical Technology (PAT)

藤崎 克人

Katsuhito FUJISAKI

株式会社菊水製作所 技術センタ 開発部

Technical Center Development Division, KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.

■ はじめに	1 日目
	[講義 1] QbD と DoE PAT の実用例 アステラス製薬株式会社 黒岩 洋祐 先生
2023 年 2 月 14 日～ 15 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 2022 年度 PAT (Process Analytical Tech- nology) 教育研修会が、3 年ぶりの対面形式で開催さ れた。研修のテーマは「あらためて PAT ～ PAT の 基礎とこれから～」で、1 日目に主に PAT 基礎の講義、 2 日目には PAT を活用した単位操作とデータ解析の 実習が行われた。	[講義 2] ICH-Q13 および ICH-Q2 (R2)/Q14 と PAT との関わりについて [Part1] ICH-Q13 と PAT との関わりについて 第一三共株式会社 田邊 秀章 先生 [Part2] ICH-Q2 (R2)/Q14 と、PAT との関わ りについて 旭化成ファーマ株式会社 江原 潤平 先生
本研修会には、工程管理において活用されている PAT について理解を深め PAT ツールの方向性を確認 する目的で参加した。本研修会への募集人数は 20 名 のところ、総勢 23 名の参加があり、人気の研修会であ ることが伺える。年々参加は製薬以外の割合が増えて きて、今回は約 4 割であった。参加者はすでに業務で PAT ツールを使用している方と、私のように PAT 使 用経験がなく、今後の知見を得るために参加した方が いたが、参加者は事前でのアンケートにより PAT に 関しての知識、経験に合わせてグループ分けされた。 2 日間を通してグループディスカッションの時間が多 く設けられており、各講義においてはグループ毎に質 問を考えて、全体で発表し質疑応答するなど、より主 体的に講義に参加できるような工夫がなされていた。	[講義 3] 分光分析法 メトロームジャパン株式会社 中野 淳 先生 [講義 4] 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 5] データ解析の基礎と応用 京都大学 加納 学 先生
	2 日目
	[実習 1] 混合工程 NIR を用いて薬物濃度をモニタリング
	[実習 2] 造粒工程 粒子径測定装置を用いて流動する粒子径を モニタリング
	[実習 3] 乳化・分散工程 NIR を用いて乳化状態をモニタリング
	[実習 4] 錠剤コーティング NIR を用いて錠剤の被膜量をモニタリング
■ 講義および実習内容	[講義 6] 多変量解析ソフトを用いたデータ解析
以下に教育研修会のプログラムを示す。	

株式会社クオリティデザイン 住友 薫 先生	で必要資料に対する認識のギャップを解消したいという背景がある、とのことであった。この Q14 の作成
[実習 5] 多変量解析ソフトを用いたデータ解析実習	と Q2 の改訂により多変量分析法を用いたバリデー
株式会社クオリティデザイン 住友 薫 先生	ションにおいても、企業側と審査側とのコミュニケーションがより円滑になることが期待されている。

## ■ 1 日目

**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の各ステージでの PAT の適用事例について説明を受けた。製剤の開発段階から QbD アプローチを実践し、深く製品を理解し、中間品重要特性に基づくデザインスペースの構築、PAT ツールを活用してのリアルタイム計測、制御による工程管理をすることで、工程内での品質を保証することができる。商用生産後においてもモニタリングを継続し、データを解析することにより、さらなる製品理解の向上、工程の改善ができ、医薬品の安定供給に貢献できる。

**講義 2 Part1** では、ICH-Q13「原薬および製剤の連続生産」の概要、連続生産における特有事項と PAT の関わり、また連続生産における PAT について説明を受けた。ICH-Q13 の主なメッセージとして、①連続生産の管理戦略として連続生産に特有の事項と ICH-Q8 から Q11 の原則を含む包括的なアプローチをとることで構築が可能であること、②連続生産における特有の事項である「管理できた状態」のモニタリング、「動的特性」の把握 (RTD モデルの活用やモデルの検証)、「ダイバージョン」戦略への活用と PAT の関連性は大きく、連続生産において PAT は必要かつ重要な要素である、とのことであった。

**講義 2 Part2** では、分析法開発ガイドライン案と分析法バリデーションガイドライン案について説明を受けた。ICH-Q14 ガイドライン作成の背景には、分析法の開発に関するガイドラインが ICH にない点があげられ、また概要として分析法開発に必要な要素や考慮すべき留意事項が示されている、とのことであった。ICH-Q2 ガイドラインの改訂には、多変量解析を基礎に置く分析法を追加することにより、企業側と審査側

**講義 3** では、分光分析の基礎、NIR 分光法の特徴、NIR の光学計と各種分光計について説明を受けた。PAT ツールとしてなぜ分光分析法なのか、代表的な MIR 分光法、NIR 分光法、Raman 分光法のそれぞれ特徴の比較表により、NIR 分光法が用いられる理由が確認できた。また NIR 分光法でもいろいろな光学系があることを知り、それぞれ測定できる波長が異なり、また特徴を持っているので、測定対象や工程に応じて選択する必要がある。

**講義 4** では、分光分析以外の PAT 技術として、粉体原料製剤への粒子計測の説明を受けた。日本で生産される医薬品のおよそ 5 割前後が粉体系の固形製剤であり、粉体は多くの医薬品の原料として用いられている。粉体の粒子径により溶出性や懸濁性能に影響を及ぼすなど、科学的な裏付けを説明できれば、リアルタイムで粒子計測を行い工程管理することができる。問題と目的を理解し PAT ツールを選択することで難しい解析も必要なく目的を達成することができる。

**講義 5** では、データの解析の基礎と応用について説明を受けた。運転データに基づく生産プロセスの管理を現状でも行っているが、経験、勘、度胸で行っているような領域を統計的な手法にてモデルを作成し管理を行うことが出来る。統計学での基本的な用語から順を追って数式を交えて説明をして頂き、数式自体には難解な部分もあったが手法や考え方は理解することができた。データ解析で成果を出すためには、モニタリングやモデルのメンテナンスを続けることが重要であり、その為に目的を明確にすること、基本的でかつ高評価、できるだけ簡単な方法を採用する必要がある。

## ■ 2日目

**実習1**では、混合工程での薬物濃度を NIR にてモニタリングを行った。NIR での測定を行う際は測定環境をそろえる必要性がある。PLS 回帰では物性の含有量をモニタリングすることが出来るが検量線作成するなどが必要である。MBSD では検量線を必要とせず、均一性をモニタリングすることが出来る。目的にあわせていろいろな方法が使用できる。

**実習2**では、流動層を用いて粒子径のモニタリングを行った。流動層装置の構造説明があり、造粒工程と乾燥工程を行い、混合工程も行うことができる。流動する粒子径をモニタリングする為のプローブの設置場所にもある程度の制限がある。

**実習3**では乳化・分散工程において乳化状態を NIR にてモニタリングを行った。乳化機の構造の丁寧な説明があり、油相と水相が分離した状態から、モニタリングを開始して乳化工程の状態変化をモニタリングする。乳化・分散プロセスの終点管理において、濁度、均一性や粘度のモニタリングなどが行える。

**実習4**では、錠剤コーティング機内の錠剤に対して、フィルムコーティングを実施し、NIR にてスプレー工程中の被膜量の推移をモニタリングした。プローブの設置場所は、錠剤との距離を一定となるようにし、ガラス越しにすることで汚れにくいように工夫がなされている。被膜量の推定を錠剤重量に置き換えモデルを作成し終点管理ができています。

**講義6**では、改めて、多変量解析の必要性について復習を交えて説明を受けた。製品とプロセスは複雑な多要因システムであり、重大な製品変数およびプロセ

ス変数の特定やモデル予測の適用性と統計的評価による判断を可能にするためには多変量解析が必要であり、工程管理としての PAT と工程理解としての PAT がある。また、PAT システムとして解析ソフトを使用する際には、必要な解析機能、取り扱うデータの種類の選択する。

**実習5**では、PLSR を用いた混合均一性の評価を解析用のソフトウェアを用いて、予め用意された検量モデルを使用してグループ毎に解析した。前処理は一次微分か二次微分か、スムージング点の妥当性やスペクトル領域の絞り込みを行い、キャリブレーション、バリテーションの  $R^2$  決定係数を「1」になるよう、グループ毎にディスカッションを行い、精度を向上する為の方法を勉強した。

## ■ 所感

本研修会では、1 日目に基礎となる考え方や分析法を座学で学び、2 日目には単位操作での実機を用いた実習を行い、多変量解析を座学で学んだ後に解析ツールの実習を行うことにより、PAT の基礎から順に学ぶことが出来るプログラムであった。私は PAT に関してほとんど知識がない中での参加であったが、用語の説明など丁寧に頂き包括的に学ぶことができた。ディスカッションや質疑応答では、異なる視点からの意見を伺うことができたこと、講師の方々からのアドバイスを受けることで、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、運営してくださった、製剤機械技術学会 PAT 委員会ならびに事務局の皆様、講師の皆様、そして2日間会場および実機等を提供して頂いた株式会社パウレックの皆様、この場をお借りし感謝申し上げます。