

第11回製剤機械技術シンポジウム報告

Overview of 11th JSPME Symposium

東邦大学 薬学部
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University

米持 悦生
Etsuo YONEMOCHI



パネルディスカッション

1. はじめに

2010年11月26日に慶應義塾大学薬学部マルチメディア講堂に於いて、第11回製剤機械技術シンポジウムが開催された。

近年、高度な医薬の品質保証の為の、製造工程からの品質担保の考え方が浸透してきた結果、ICH Q8におけるQbD (Quality by Design) のコンセプト、また、PAT (Process Analytical Technology) の特性を生かすことによりRTRt (Real Time Release testing) も可能となり、品質を高度に担保しながらの出荷試験の合理化も期待されるようになってきた。PATを利用したRTRtによる試験は多くの期待と可能性を持ちながら、一方で、当初の期待と可能性を実現する為の、実際の運用に関しては課題も明確になってきている。これらの課題を踏まえながら、将来におけるPATの展望を考える場を提供するため、今回のシンポジウムでは、「PATの現

状と実現にむけて」をテーマとし、後述する5件の講演、およびパネルディスカッションが行われた。パネルディスカッションでは、事前にPAT委員会より行われた「ICH Qトリオ及びPATに関するアンケート」の結果報告も行われ、参加者は123名となり盛況であった。

岡田会長の開会の辞の後、講演が行われた。以下に、各講演の内容を紹介する。

2. 講演 1

新薬承認申請におけるPAT及びリアルタイムリリース試験の取り組み及び課題

ファイザー(株) レギュラトリー・インテリジェンス部
リサーチフェロー
岡崎 公哉 先生

岡崎先生は、Shakespeareの言葉を引用され、「To QbD, or not to QbD, that is the question」—

“QbD手法にするかどうか、それが問題だ”という非常に分かりやすい表現により講演を始められた。改正薬事法に伴う製造方法・工程管理の承認要件化と軽微変更制度の導入、ICH-Qトリオが三極においてstep5に達した今、製薬企業においては、これら新しい考え方の導入により、製剤開発に係る研究開発及び実生産での品質保証の手法を大きく変えていく必要があることが十分に認識されてきた。しかし、Q8では現在実施されている製剤開発の手法を継続できることから、どのようにQbDに取り組むべきか試行錯誤の段階でもあると言及された。続いてRTRt試験を実現するために考慮すべき項目について、科学、人員、医薬品品質システム、規制当局への対応の観点から説明された。さらに、PATをtoolとしてRTRtを実施しているProduct Aについて、事例を紹介された。Product Aは、BCS Class1の即放性錠剤であり、高活性・低用量・低含量薬剤という特徴を持っていたためRTRtを適用できる可能性があったこと、さらに、実際の製造工程、管理戦略、サンプリング、ロット出荷のディジジョンツリーなどについて具体的な説明がなされ、非常に興味深い内容であった。講演の最後には、今後の取り組み課題について、リソース、品質システム、規制、実施時のベネフィットから説明され、今後の方向性を示唆されていた。

3. 講演 2

PATによる高度品質保証の現状と今後の戦略

アステラス製薬(株) 技術本部 製剤研究所
経口剤工業化研究室 主任研究員
土肥 優史 先生

土肥先生は、これまで取り組んで来られたQbD開発と品質保証へのPATの適用成果について講演された。具体的には、PATの適用例、導入パターンについて、品質リスク・コストメリットの両面から紹介され、開発品・既存品におけるメリット・デメリットについて解説された。次に、これまで導入されたPAT技術には、近赤外分光法の利用が圧倒的に多いこと、その理由、さらにRTRtの適用例について、サンプルサイズに対応した製剤均一性規格や非破壊分析法運用時のポイントなどについて分かりやすく説明された。先生は、今後への期待として、中間品CQA (Critical Quality Attribute) の制御システムの高度化、各製造プロセスへの適用が期待されるセンシング技術、DS申請のスケールアップ課題とPAT適用の意義、PAT適用体制、環境整備に

ついても言及され、今後を考える上で非常に参考となった。先生は、PAT導入には品質リスク・コストメリットの見極め、PATの高度な運用にはデータ信頼性担保の基礎が必須、PAT運用を進めるには当局との議論、関連企業の協力は不可欠との言葉で講演を終えられた。

4. 講演 3

テラヘルツイメージング機による製剤品質評価

武田薬品工業(株) 製剤技術研究所
丹羽 雅裕 先生

丹羽先生は、近年注目を浴びているテラヘルツ技術の医薬品分析への応用について紹介された。先生は、テラヘルツ光の医薬品分析への適用方法は、分子間相互作用の検出に適していることを利用した原薬や医薬品添加剤の結晶多形分析、物質透過性が高いことを利用した錠剤等の非破壊イメージングであると説明された。さらに、イメージング技術の製剤品質評価への適用例として、2層錠の剥離性評価について紹介された。テラヘルツイメージング測定により得られるInterface Indexから剥離指数を算出することにより、これまで困難であった潜在的な剥離リスクが検出可能となること、さらに、腸溶性皮膜のテラヘルツイメージングデータから錠剤の耐酸性評価を行った例も紹介された。先生は、PATへの応用展開として、打錠・フィルム工程を取り上げられていたが、本技術はソフト・ハード両面で発展途上であり今後の技術の進歩が期待されると締めくくられた。

5. 講演 4

バイオ医薬品製造におけるPAT

日揮(株) 産業・国内PJ本部
ライフサイエンスエンジニアリング部
田原 直樹 先生

田原先生は、バイオ医薬品製造プロセスにおけるPATについての実情と、それに基づいたバイオ医薬品製造におけるPATについての適用可能性について報告された。先生は、バイオ医薬品は不均一性に恒常性があるため、培養工程では、PPA (Process Performance Attribute : 温度、溶存酸素、pH等) のタイトな制御による最適な生物反応の実現、精製工程では、同様にPPA (温度、pH、塩濃度、タンパク濃度等) の最適条件を維持したタンパク質API製造が行われていることを紹介され、CQAを直接モニタリングして制御することは技術

的に難しい実情を紹介された。バイオ医薬品製造におけるPATについての適用可能性については、細胞の生死の区別、タンパク生産物の直接分析を例として説明され、ATP analyzer, 生細胞濃度計、全細胞濃度計の工程管理への応用可能性を示唆されていた。先生は、今後、複雑な構造を持つタンパク質APIのPQA (Product Quality Attribute) を直接モニタリングでき、コストパフォーマンスの高いセンシング技術の開発・導入、他のバイオ産業分野で適用されている技術の積極的な導入が必要であると力説されていた。

6. 講演 5

PAT活用によるリアルタイムリリース実現への戦略

製剤機械技術研究会PAT委員会メンバー

第一三共(株) 製剤技術研究所

伊藤 雅友 先生

伊藤先生は、製機研PAT委員会のメンバーであり、PAT適用及びRTRt実践に際しての具体的な手順を踏まえた指針を作成し、当局との意見交換の機会を設ける活動を実施してこられた。講演では、RTRt管理手法の採用を目指して、リスクマネジメントをベースとして、PATをどのように適用するか、RTRtをどういった考えに基づいて実践するか、その手法ならびにデータ解析法について提案がなされた。先生は、PAT委員会で検討したモデル製剤を実例として、製剤開発全般にわたるリスク評価、混合工程・打錠工程へのNIRS導入、RTRt結果の算出、デシジョンツリーの構築についての手法を

提案された。講演で提示された内容は、非常に有意義であり聴衆からの反応も大きかった。今後さらなる当局との対話・共同研究も継続される予定であり、製機研PAT委員会の役割は大きいことが実感された。

7. アンケート結果報告・パネルディスカッション

PAT委員 エーザイ(株)の中本先生より、本シンポジウムに先立ち行われた「ICH Qトリオ及びPATに関するアンケート」の集計結果が紹介された。そこでは、ICH Qトリオ及びPAT 導入に対する認識に温度差があること、社内体制の整備が重要であること、PATに利用可能なツールのさらなる技術革新が必要であることなどが報告された。続いて、確井シンポジウム実行委員長の司会によるパネルディスカッションが行われた。その中では、「当局側（工程理解のために積極的にPATを導入すべき）と企業側（コストメリットベースでPATを導入する）とで意見が食い違っている。」「海外大手はPATを工程理解・制御のために積極的に使用している一方で、国内大手はRTRtを目指してPATを適用している（コストメリット）。」「全数試験が究極かもしれないが、全体を保証できることが本質。すなわち統計的手法などを駆使することが現実的ではないか。」など活気のある議論が展開された。最後に、確井委員長のからの、本研究会の潜在能力への期待の込められた閉会の辞により、盛会裏にシンポジウムが総括された。



会場内風景



会場内風景