

第15回製剤機械技術シンポジウム報告

Report on the 15th JSPME Symposium



会場風景

第15回製剤機械
技術シンポジウム
実行委員

The Executive Committee
for the 15th JSPME
Symposium

1 はじめに

2014年11月21日に、慶應義塾大学薬学部マルチメディア講堂において、第15回製剤機械技術シンポジウムが開催された。

医薬品の製造管理方法のパラダイムシフトとして注目されてきたProcess Analytical Technology (PAT)は、日本においてもリアルタイム品質保証のツールとして医薬品製造に取り入れられ始め、いくつかの製品への適用事例が報告されるまでになってきている。PATは、当該ロットの製造管理および品質管理に有用であるのみならず、製品ライフサイクルに亘る品質保証にとって有用であることも、徐々に認識されつつある。しかし、規制当局も含めてその有用性が論じられながらも、PATの製造管理、品質管理、あるいは品質保証への適用件数は未だ少ないと言わざるを得ない。大学等の研究機関における数多くの研究成果があるにも拘らず、このような状況であることは、先行する欧米の製薬企業と比較して技術理解の不足、及び技術開発の遅れが認められるのではないかと考えられる。これらの課題点を踏まえながら、今後の医薬品品質保証における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、「グローバル時代の品質保証—

PATの現状を読み解く!—」をテーマとし、後述する1件の基調講演、4件の講演、およびパネルディスカッションが企画された。参加者は154名となり、各講演ならびにパネルディスカッションともに、活発な議論が交わされ、大変盛況な会となった。

板井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 基調講演

分光学とPAT

関西学院大学 理工学部

尾崎 幸洋 先生

PATには分光分析が広く適用されている。尾崎先生は、分光分析の世界的権威であり、最近ではPAT適用研究も精力的に実施されている。その見地から、近赤外分光法 (NIR) は透過性に優れ、非破壊分析に適すること、光ファイバーによる分析が可能のためオンライン分析に向いていること、水溶液の分析が容易であることを挙げられ、NIRがPATに適した分析法であることが分かりやすく解説された。近年では、より高速なNIRイメージング装置が開発され、その適用事例として、錠剤の崩壊挙動を経時的にイメージングし、水



尾崎幸洋先生



佐野幸恵先生

が浸透する過程を明らかにした研究が紹介された。また、NIRに次いで汎用されるラマン分光法についても解説され、NIRと比較して局所分析や顕微分析が得意であること、感度や蛍光の問題があったが、近年それらが克服されつつあることが説明された。最近の研究では、遠紫外領域（波長：120～200 nm）の開拓が進んでおり、市販のミネラルウォーターの判別が可能なこと、および、水に添加した塩酸をppmオーダーで定量できることが判明しているとのことで、今後の展開が期待された。以上のように、分光学的研究領域は依然として拡大を続けており、先生が述べられた「21世紀はありとあらゆる光を活用していく時代」とのメッセージが、大変印象的であった。

3 講演 1

医薬品の開発および製造における PAT に対する期待

(独) 医薬品医療機器総合機構

ジェネリック医薬品等審査部

佐野 幸恵 先生

佐野先生は、規制当局から見たPATに対する期待について、具体的な事例を交えながら講演された。初めに、新薬申請におけるPAT利用状況が説明され、ICH Q8 の発出から徐々にPATの利用が増えていること、利用されるツールのほとんどがNIRであること、測定される重要品質特性（CQA）は含量や製剤均一性が多いことが紹介された。審査時の課題としては、企業側は、測定する品質特性が目的に合っていること、測定する工程の妥当性、リアルタイムリリース試験

(RTRT) に用いる場合は最終製剤における規格及び試験方法との相関性について十分に説明することが必要とのことであった。また、承認申請書への記載内容については、現状、PATをRTRTに利用することを明記する上では課題はないが、NIRの測定条件の記載内容については未だ議論があるとのことであった。これらのことから、PATを利用した申請では、従来型の申請よりも規制側と申請者とのコミュニケーションが重要になると言及された。PAT利用の検討状況としては、日本薬局方における PATを含むQuality by Design (QbD) アプローチによる製造管理に対応するための検討や、厚生労働科学研究班によるサクラ開花錠モックアップの作成などが行われており、今後の動向に注目すべきと考える。最後に、今後の期待として、患者利益の向上を指向したQbDアプローチでの開発推進のために、効果的にPAT等を活用して欲しいとの期待が述べられた。なお、会場からの連続生産に関する質問に対して、現在、PMDAでも議論を始めており、適用を考えている企業には事前相談をして欲しい、とのことであった。

4 講演 2

製剤の品質保証における分析アプローチ

(分光分析を中心に)

田辺三菱製薬工場 (株) 技術部

長友 章文 先生

長友先生は、インラインやオンラインに限らず様々な分析技術が、製造工程の理解に大きく貢献すること



長友章文先生

を熱く語られた。先生がこれまでに実施された事例として、徐放性ピルを含有する錠剤からの主薬溶出性逸脱の原因を解明された例が紹介された。あるロットの打錠時系列品にて確認された溶出ばらつきに対し、それらの錠剤のNIR分析により、錠剤に含有するタルクの含量ばらつきが溶出ばらつきに影響していることを明らかにした。これにより、タルクの混合条件の最適化を達成した。2つ目の事例として、CPPフィルムの切れ性評価について紹介された。切れ性と相関がある評価パラメーターとしてX線回折により求められる結晶子サイズを見出し、切れ性と熱によるCPPのカーブとのバランスより最適な熱処理温度を設定した。これらの事例のように、分析技術者が工程理解に貢献できることが多々あるとのことで、先生が発せられた、「分析技術者を大事にしていますか？」という問いかけに、はっとした製剤研究者は多かったに違いない。また、日本のPIC/S加盟に伴い各社で導入されつつある原料の全数試験について、NIRを適用する際のポイントが分かりやすく説明された。解析法としてはK近傍法が理に適っており、NIRスペクトルのライブラリ構築に際しては包材の影響を受けにくい波長領域を選択した上で、現場品と参考品の両方のスペクトルをライブラリに加えることが必要とのことであった。また、類似品を識別できるよう、判定閾値の設定には十分な配慮が必要であり、それでも判別困難な原料に対してはラマン分光法など別の試験法の適用を考慮することが必要とのことであった。

5 講演3

製剤機械へのPAT適用事例

(株)パウレック 技術本部 研究開発部

長門 琢也 先生

長門先生は、これまでに実施されたヒューマンサイエンス研究や各種学会等での活動、共同開発事例を



長門琢也先生

ベースとし、製剤機械への数多くのPAT適用事例を紹介された。流動層造粒コーティング機に対しては、高品質のNIRスペクトルを得ることを目的とした自動サンプリング機構の開発、付着性の高い微粒子コーティングプロセスへの非接触NIR測定、および間欠エアパージ方式によるサンプリング機構を用いた収束ビーム反射測定法（FBRM）による粒子サイズモニタリングが紹介された。錠剤コーティング機に対しては、斜めドラム機構を活用した非接触NIR測定により、水分含量と膜量がモニタリングされた事例が紹介された。モニタリング結果を活用したフィードバックコントロールの事例として、NIRを活用した造粒中水分の管理システムを開発し、給気風量を自動制御することで目標とする水分プロファイルを達成したことが紹介された。また、粒子コーティング工程にレーザー回折による粒度モニタリングを適用し、アトマイズエア制御により粒子径をフィードバックコントロールした事例が紹介された。現在は、研究開発の軸足を連続製造システムに移し、開発中の連続造粒機にNIRおよびレーザー回折式粒度分布測定機を取り付け、種々のパラメーターのモニタリングが可能なシステムを

構築中とのことであった。

6 講演 4

固形製剤工程への PAT 適用事例と今後の期待

アステラス製薬（株）製剤研究所

土肥 優史 先生

土肥先生は、QbDによる製剤開発の流れから、PAT/RTRT適用事例、今後の展望まで、非常に示唆に



土肥優史先生

富んだ講演をしていただいた。有効な管理戦略の一つとして、中間品CQAをベースとしたデザインスペースを構築し、その中間品CQAをPATでモニタリングしプロセスパラメーターをフィードバックコントロールすることを提案された。PAT適用事例としては、NIRによる造粒中水分や混合均一性のモニタリング、打錠工程における主薬含量モニタリングが挙げられ、これらの組合せによりRTRT構築が可能であることが紹介された。また、多変量モデルを適用する際にはモデルのメンテナンス手順を明確に規定すること、RTRTに際しては種々の逸脱等を想定したデシジョンツリーを構築することが重要であると説明された。さらに、PAT/RTRTを適用する際には現場オペレーターの作業負担を減らすことが大切で、そのためにロボットの活用も考えられると言及された。なお、PAT導入に際しては既存品への適用も大きな意義があるとし、開発段階では把握できなかった中間品CQAへの適用による生産安定化や、RTRTによるQCコスト削減メリットがあるとされた。今後の展望としては、NIRでは評価できない物質特性に対するラマン分光法やテラヘルツ分光法の適用を通じたPAT機器の更なる発展

や、PATによるフィードフォワードコントロールの実現が挙げられた。最後に、PATによる中間品CQA管理や多変量解析技術による継続的なリスク管理の導入により、20年、30年後の生産安定稼働が達成できる、そういった取り組みが求められていると締めくくられた。

7 パネルディスカッション

5名の演者の先生方に加え、PMDAより松田氏、アステラス製薬より百瀬氏、製剤機械技術学会PAT委員会より伊藤副委員長が壇上に上がり、実行委員長である武蔵野大学 大塚先生の司会によりパネルディスカッションが行われた。PAT適用の裾野を広げるために、というテーマのもと、欧米ではラマンの適用が増加してきていること、ICHの考えを吸収して日本薬局方が変わろうとしていること、承認申請書への記載内容について議論が進んでいること、分析技術者が製造工程の解析を実施することによる技術のハードル低



パネルディスカッションの先生方



大塚誠実行委員長

下、安価なセンサーの開発促進、社内での部署を超えた連携の推進、大学発のコンソーシアム形成への期待、センサー導入より先にプロセスのデータ解析をすることの重要性、大学における多変量解析の専門家の育成が必要、など、会場も交えて非常に白熱した議論が交わされた。

最後に、「モノ作り大国、日本」の製薬業界が、こ

れまで通り変わらずに世界最先端の企業体として勝ち残るためには、規制の変化に柔軟に対応し、企業自らが先導して変わっていかなければならない。そのために、産官学を統合して技術基盤を築いていきましょう、という大塚委員長の言葉で、本シンポジウムは盛会裏に締めくくられた。