

『第6回製剤機械技術シンポジウム』 参加報告

Overview of the 6th JSPME Symposium

中外製薬(株) 製薬技術研究部
Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. Formulation Technology Research Dept.

岡崎 健介
Kensuke OKAZAKI



会場の風景

2005年12月1日、駒場エミナースにおいて第6回製剤機械技術シンポジウムが開催された。今回は主題を「PATは我が国製薬業にパラダイムシフトをもたらすか?」、副題を「製機研/HS/ISPE/PDA産官学のハーモナイズを目指して」とおいて、製剤機械技術研究会PAT委員会の活動報告4題、一般講演4題、HS/ISPE/PDA各団体の活動報告、総合討論が行われ、約160名の方が参加され、盛況のうちに閉会した。

2004年9月、FDA（米国食品医薬品局）から発表されたPAT（Process Analytical Technology）について、国内外を問わず急速かつ活発な研究が進められていることは、周知の事実であろう。ガイダンスによると、PATとは「リアルタイムな計測により、工程の設計、分析、管理を行い、最終的に製

品の品質を保証するシステム」として定義されている。FDAの啓蒙活動、当局や製薬関連団体での研究会やセミナーを通して、PATの概念の理解から、実際の導入に向けた個々の研究へと移ってきているのが現状である。シンポジウムでは、製薬業に携わる我々に非常に関心の高いPATに焦点をあてて、活動報告および講演が行われた。以下に各講演順にその内容を紹介する。

製剤機械技術研究会PAT委員会報

製剤機械技術研究会PAT委員会からは、造粒・乾燥工程、打錠工程、コーティング工程、洗浄工程、の4つのグループに分かれて取組んできた研究成果が報告された。

〈固形製剤へのPATの取り組み—造粒・乾燥工程へのNIRの応用—〉

中外製薬株式会社・吉村氏によって、流動層造粒乾燥工程へPATを導入するアプローチ方法の事例が紹介された。分析ツール・工程管理ツールとしてNIRを取り上げ、構成成分の定量用検量線の作成、At-line/In-line測定での水分値および平均粒子径の検量線作成、流動層へ取付ける治具の検討が報告された。さらに造粒条件の変更に伴う顆粒物性の変化を詳細に調べ、顆粒の品質（品質として溶出特性に着目）の変動を予測・制御する事例が報告された。

〈NIRSを用いた二層錠の含量測定と打錠工程制御の可能性〉

三共株式会社の伊藤氏によって、NIRを用いた二層錠の含量測定を指標とした打錠工程制御の可能性が紹介された。単層錠では圧力-質量制御による含量均一性確保が可能であるが、二層錠では各層を制御することは困難である。しかしながら透過型NIRを用いることで、錠剤の表裏、刻印、割線の影響なく二層錠の各層主薬含量が測定可能となり、さらに錠剤密度（硬度）および錠厚のモニターも可能となることであった。一方で現状では測定時間が長いことから、打錠工程での全数検査には課題があるとも述べられた。

〈NIRによる顆粒コーティング工程コントロールの可能性〉

ブルカー・オブティクス株式会社の三浦氏によって、NIRを用いた顆粒剤のコーティング工程の進行確認および終点管理モニタリングの可能性が紹介された。顆粒剤は錠剤と違って、質量からコーティングの状況をモニタリングすることは困難である。そこで、コーティング成分に含まれるタルクおよび乳糖に特徴的なNIR吸収スペクトルを指標とするだけで、コーティング膜厚の経時変化がモニタリング可能となり、プロセス評価が出来ることであった。検討は、球状顆粒と円柱顆粒で行われ、表面積の少ない円柱顆粒では膜厚が厚くなることによるNIRでの飽和現象があることも報告された。

〈固形製剤製造設備洗浄プロセスへのPAT適用可能性の検討〉

第一製薬株式会社の中川氏によって、洗浄工程へのPAT適用検討が紹介された。まず現状の洗浄バリデーションとの比較から、PAT適用の有用性に

ついて、分かりやすく説明された。実際の検討では、サンプリング方法で推奨されているスワブ法の代替手法として、工程内で迅速に残留薬物を定量分析することが出来るFT-IR、UVを用い、従来の検出方法であるHPLC法やTOC法と比較され説明された。検出感度、測定面積は従来法に劣るものの、FT-IRの有用性を見出し、洗浄プロセスの改善が期待できるとのことであった。

講演

異業種での取り組み、新規計測技術の紹介、品質工学について、品質保証を規制する当局の考え方、の観点から4講演が行われた。

〈みかん産地における近赤外分光法の活用〉

和歌山県農林水産総合技術センター果樹試験場の宮本先生によって、みかん産地におけるNIRの活用について興味深い紹介がなされた。みかん産地では、すでにNIRによる果実の糖度や酸味を非破壊的に測定し、選別する装置を導入しており、全数検査による糖度保証が当たり前となっている。NIRによる選果工程に加え、地理情報システムGISを組み入れたことによる園地診断システムの開発について詳細に説明がなされた。一足先にNIRを取り入れ生産工程の見直し、システム再構成を図っているみかん産地の取り組みは、製薬業界の参考となると考えられる講演であった。

〈アコースティックエミッション（AE）計測技術の現状とPATへの応用〉

千代田化工建設㈱の松本先生によって、弾性波を利用するAE計測技術の紹介がなされた。AEは、材料の変形や破壊に伴って弾性波が放出される現象、またその弾性波を指して用いられる。AEを検出し、適切な処理を行った後、有用な情報を抽出し、プラント機器などの構造物の非破壊検査、製造プロセスの品質管理や工程管理に実用的に適応されているとの説明がなされた。AEは、非破壊でリアルタイムにさまざまなパラメーターを測定できることから、PATにも応用できる技術であると考えられる。

〈品質工学により製薬業のパラダイムシフトは可能か〉

東京電機大学の矢野先生によって、「品質工学により製薬業のパラダイムシフトは可能か」と題されて講演がなされた。品質工学を要約するならば評価

方法の学問であり、評価とは結果の判断ではなく正しさを担保・予測すること、すなわち予測の確かさを評価する学問が品質工学であるとのことであった。我々が実験を行う際には、意図的な誤差を与えるような実験系を組むべきであるということや直行表L18を活用するとよいというなど貴重な意見をいただいた。さらに製薬業の保守的な体質についても忌憚のない意見を述べられた。

〈医薬品品質保証においてPATに期待するもの〉

国立医薬品食品衛生研究所薬品部の檜山先生によって、製剤開発ガイドラインであるICH Q8について、またQ8の要求に対してPATをどのように活用するかについて講演がなされた。ICH Q8では、開発製造を通じた品質保証体制を作り出すために製造工程設計の重要性が提示され、更に任意情報として柔軟な品質保証を目的としたDesign Spaceという概念が示されている。高品質かつ再現性の高い製造法の確立、リスク回避のためには製造工程の科学的理解が必要であり、高度な医薬品品質保証にPATは非常に有用であるとの印象を受けた。

HS/ISPE/PDA各団体の成果・展望の概要発表

シンポジウムではPATに焦点をあて、製剤機械技術研究会PAT委員会でのPATへの取り組み事例の報告とともに、同様な取り組みを行っているHS/ISPE/PDA各団体からの活動報告による意見交換、相互理解が図られた。各団体とも、いくつかの

具体的な検討課題を取り上げ、分担にてPAT検討を進められており、いずれも非常に意欲的に検討がなされてきたことが伝わってきた。製剤機械技術研究会PAT委員会の活動報告でも同様であるが、いずれの研究事例ともPATの分析・工程管理ツールには分光分析機器の有用性の検証を中心に、興味深い実験と考察がなされており、質疑応答からも関心の高さがうかがえた。今回のシンポジウムを通して、各学会の互いの活動内容の理解、情報の共有化が行われたように思う。

「総合討論」

本シンポジウムの最後に、講演された先生と参加者との討論会が催された。今回の主題である「PATは我が国製薬業にパラダイムシフトをもたらすか？」にふさわしく、PAT導入によるコストパフォーマンスや医薬品製造現場の現状、評価機器の規制について、デザインスペースの考え方など、多様な議題について産官学を問わず、多くの貴重な質疑応答が熱く行き交うものとなった。また分析機器メーカーからは、製薬メーカーとの共同研究の動きが活発化しており、PATの流れをはっきり感じるとの意見もあり、個人的にも今後のPATの展開が非常に楽しみである。

最後に、本シンポジウムの開催および円滑な運営推進に御尽力いただき、実りの多いものとしてくださった実行委員長ならびに関係者の皆様に厚くお礼申し上げます。



総合討論の先生方