

Report

第28回講演会報告

28th Lecture Meeting of JSPME



会場風景

磯部 重実

Shigemi ISOBE

フロイント産業株式会社
技術開発研究所
機械開発課

Machine Development
Section,
R&D Laboratory,
FREUND
CORPORATION

1 はじめに

2019年8月2日(金)に、慶應義塾大学芝共立キャンパス マルチメディア講堂(東京都港区)において、製剤機械技術学会第28回講演会が開催された。「PATの現在と未来」をメインテーマとした本講演会には、137名もの参加者が集まり、PAT(Process Analytical Technology)への関心の高さや今後の期待が窺えた。本学会では、これまでにPAT委員会や教育研修会の活動を通じて技術の理解と浸透を図っており、2014年には「グローバル時代の品質保証—PATの現状を読み解く!—」と題したシンポジウムを開催している。開催案内によれば、今回の講演会は前回から5年を経た現状と発展してきた技術や実例を確認できること、今後の医薬品業界におけるPATの未来を考える機会となることを期待して企画されたとのこと。講師の先生方は、行政、大学、メーカより招かれており、広範な内容が盛り込まれていた。冒頭、草井章会長(あすか製薬株式会社)の開会の辞の後、特別講演、基調講演を含む7件の講演が行われた。以下に各講演の内容を紹介する。



草井 会長

2 特別講演

ICHQ 2 (R 2) / Q14 の現状と展望

国立医薬品食品衛生研究所

柴田 寛子 先生

柴田先生は、日米 EU 医薬品規制調和国際会議(ICH) Q2 / Q 14 のトピックリーダーを務められており、2018年6月にトピックとして正式採用された両ガイドラインについて現在の状況を講演された。Q2(R2)は、分析法バリデーションQ2(R1)のガイドライン改定にあたるもので、Q14は分析法開発を扱う新規ガイド

ラインである。講演では、トピック提案から採用までの経緯、トピック採用後に行われたシャーロット会合(2018年11月)とアムステルダム会合(2019年6月)で討議された内容などを解説された。また、両ガイドライン共に2021年春にStep3サインオフを目指していることが報告された。

Q2(R2)ガイドラインを提案した背景には、近年増加傾向にあるNIRsやラマン分光といった多変量解析を必要とする分光学的分析手法を含めた分析法のバリデーションが明確にカバーできていない現状がある。新しいガイドラインでは、多変量解析を用いる分析法のバリデーションの情報追加を中心に改定、考え方を明確にすることで、企業と規制当局間の共通理解を提供し、審査を円滑にすることも目的にあることが述べられた。また、Q14の提案も、リアルタイムリリース試験など複雑な試験方法における適格性や分析開発法に関するガイドラインがないことによる、共通理解が不十分になることを懸念した背景がある。ガイドラインを適用することで科学とリスクに基づいて、分析法のより合理的な承認および承認後変更管理が可能となることであった。

先生は、Q2(R2)では、現行Q2では適用が難しい分析法をカバーできること、Q14では分析法開発のEnhanced approachの考え方(科学とリスクに基づいて体系的に分析法を開発し、分析法のライフサイクルを通じて性能を維持・管理するための方法論)が明確に記載され、分析法開発が多様化するなかで管理手法のオプションが増えることを期待しているとして講演を締めくくられた。

3 基調講演

品質実現力を高めるプロセス解析技術

京都大学大学院

加納 学 先生

加納先生は、データ解析の観点から、これまでに製薬業界であまり使用されていない解析手法の有用性について解説された。ICH Q8 step 2が公開された2004年以降、PATに関連する論文は多数発表されており、現在も増加傾向にあるものの、データ解析手法は、部



加納 先生

分的最小二乗法(PLS)や主成分分析法(PCA)がほとんどであり、新しい解析手法が試されていないという現状がある。先生は、機械学習やデータ科学が人気を博し、データ解析が大衆化している現代に、今後も製薬業界はPLS/PCA解析を続けるのか、と問題提起をされた上で、新しい手法として他分野で多用されているガウス過程(Gaussian Process)を用いた回帰手法を紹介、解説された。

ガウス過程回帰とは入力変数 x から出力変数 y への関数 $y = f(x)$ を推定するモデルの一つであり、線形モデルではうまく適用できない非線形モデルにも有効である。ガウス過程回帰を用いて作成したモデルは、期待値だけでなく分散も計算できるため、信頼域が算出できる、データ(入力)数を増やすことで信頼域も狭まり、確実性が上げられるとのこと。これによりモデルの信頼性が表現できるため、これらの情報を使用したモデルを作る、デザインスペースを構築する、あるいは管理戦略を練るといったことが将来必要になってくるのではないかと提言された。また、ガウス過程回帰を活用して最適化を行う手法としてベイズ最適化を解説された。作成した回帰モデルから期待値と分散を加味して、もう一回だけ実験を行うとしたらどの条件がベストかというアプローチを繰り返し行うことで、実験計画法を用いずに少ない実験数で最適化できる可能性があるとして述べられた。

先生は、他分野で利用されていて、成果が上がっているデータ解析手法は製剤分野でも取り入れていくべきと提言され、新しい解析手法が規制当局側にも理解されるように、業界全体が協力して、議論と理解を深

めていくことが重要であるとして講演を締められた。

4 講演 1

PAT による高度品質保証の達成と今後への期待

アステラス製薬株式会社

土肥 優史 先生



土肥 先生

レーションモデルフリー技術を示された。後者の事例では、乾式造粒機によって生成されるフレークの密度を厚みセンサとテラヘルツによって測定する技術、ラマンプローブを用いて非品質中の結晶原薬を検知する技術、高速攪拌造粒機や流動層造粒装置に装着した粒子径測定装置による粒度モニタリング技術、テラヘルツによるフィルムコーティング錠の亀裂発生リスクの予測といった技術を示された。いずれも製品の重要特性を管理できる可能性を示された内容であった。また、品質改善や工程改善に繋げる取り組みとして PAT データに限らず、生産中の工程パラメータ、原料特性や品質データを活用し構築したデータ解析システムを紹介された。

先生は、安定的に製造できているかをモニタリングするために PAT は有用なツールであり、得られた大量のデータを適切に分類、解析することによって工程変動を捉えることができ、継続的な安定生産を可能にするとまとめられた。

5 講演 2

土肥先生は、医薬品を恒常的に安定生産するための PAT および日常的にプロセスを検証するデータ解析システムの取り組みについて講演された。

先生はまず、PAT 適用のために FDA が発出したプロセスバリデーションガイダンスに触れられ、このガイダンスに則った自社の取り組みとして、研究所と工場が協力して、それぞれの視点で技術移転や安定稼働について検討するプロジェクトがあることを紹介された。また、デザインスペースを構築するために重要品質特性 (CQA) と相関関係が説明しやすい中間品重要特性 (CMA) を把握するために PAT が有用であることが述べられた。さらに、自社で技術確立が標準的となっている PAT を “Basic PAT Technology” と称し、技術確立を行いながら生産導入を進めている PAT を “Advanced PAT Technology” と称した上で、多岐にわたる PAT 技術導入の現状を紹介された。前者の事例として、原薬粉碎工程では、粉碎機の回転数を PAT ツールによる粒子径測定データをもとにフィードバック制御する技術および、混合工程における NIR スペクトルの変化のみを追跡し、均一性評価を行うキャリブ

造粒・コーティング装置における PAT の現在と未来

フロイント産業株式会社

山田 翔平 先生



山田 先生

当社の山田からは、製剤機械に利用できる PAT ツールおよびリアルタイム制御技術として、流動層造粒装置、錠剤コーティング装置および連続造粒装置の事例を報告した。

流動層造粒装置では、粒子径や粒度分布の調整、薬物物性への影響を考慮するといった観点から、水分値をコントロールする技術が必要となる。報告では、NIRsを流動層コンテナに取り付け、3バッチ分のNIRスペクトルを取得、PLS回帰分析により検量線を作成し、2バッチのバリデーションを行った結果、当てはまり精度の高い水分値モニタリングが達成できることを示した。また、水分値モニタリング技術を応用し、あらかじめ造粒運転中の目標水分値を設定する、水分値プロファイルに基づくモデル予測制御を実用化した。同様に、粒子径測定装置と組み合わせることで、粒子径プロファイルに基づくモデル予測制御も可能にしている。



大瀧 先生

錠剤コーティング装置では、NIRsとラマン分光器によるフィルムコーティング膜厚予測について検討結果を報告、装置からサンプリングした錠剤を静止させた状態で測定することで、高い予測精度を達成できることを示した。また、錠剤を静止させて測定する新技術を用いて、1錠ずつ高速で測定する手法を紹介した。NIRsの測定においては、1錠あたり50msで測定ができるため、大量の錠剤データを基に区間推定が可能となり、工程の終点管理への適用を示唆した。

連続造粒装置では、PATツールを用いた品質管理手法を紹介した。連続的に生産される顆粒を1リットル単位(約500g)に区切り、顆粒物性の測定を可能にしたことで、従来のバッチ生産方式で採用されている抜き取り試験と比較して、大量のデータ取得を実現し、それと共に品質の安定化に繋がることを示した。また、リアルタイム制御技術として、PATツールによる測定データに閾値を設定し、測定データが安定域から外れる傾向を示した際には自動で安定域中心へ回復するコントロールシステムの事例を説明した。

演者は、今後は既存設備にも容易に導入できるPATシステムを構築し、医薬品製造における生産性の向上に貢献することを目指すと言明し、講演を締めた。

6 講演3-1

共結晶モニタリングのための低周波ラマン分光法のPAT適用

大瀧先生は、低周波ラマン分光法における共結晶モニタリングに関する研究について報告された。低周波ラマン分光法とはラマンスペクトルの通常領域(200~2000 cm^{-1})より低波数領域(10~200 cm^{-1})を用いるもので、結晶形について高い識別能を持つことが期待されている。この低波数ラマン分光法の有用性を評価するために、製造工程において、水分や生じる熱が薬物物性に影響を及ぼすリスクのある流動層造粒法および攪拌造粒法について、ラマンプローブを装着し、モデル薬物をモニタリングした実験結果を報告された。

流動層造粒法を用いた実験では、モデル薬物としてFurosemide/Nicotinamide共結晶を使用し、結晶形転移もしくは共結晶解離が生じるかどうかのモニタリング結果が紹介された。報告の中で、流動層造粒中に共結晶が水和物へ転移することと結晶解離が生じるリスクを確認し、低波数領域のラマンスペクトルは添加剤の影響を受けずに、共結晶のピークが確認できることを示された。

攪拌造粒法を用いた実験では、モデル薬物としてテオフィリンおよびテオフィリングルタル酸共結晶を使用し、水和物への転移、共結晶の解離をモニタリングした結果が紹介された。報告では、原薬濃度を20~35%とすることでラマンスペクトルを感度良く検出できることを示し、現在は原薬濃度を下げた場合でも高感度に検出する検討を行っているとのことであった。

これらの実験結果より、結晶形転移を検出するための PAT ツールと低周波ラマン分光法の有用性を示され、将来の実用化を示唆された。

7 講演 3-2

透過型ラマン分光法の製剤分析への利用

ベーリンガーインゲルハイム製薬株式会社

江原 潤平 先生



江原 先生

江原先生は、本学会 PAT 委員会透過型ラマン分科会の活動の中で取得された、混合試料中の主薬均一性(混合性)に関する実験結果を報告された。透過型ラマン分光法は、反射型ラマン分光法とは異なり、照射した励起光はサンプル内で散乱し、通り抜けた散乱光を検出するため、サンプル内部の情報を反映したスペクトルを取得できる。また、官能基の情報が鋭いピークとして現れ、ピーク比による解析およびキャリブレーションモデルフリーの解析が可能になることから混合性の簡易評価に利用できるとのこと。

実験では、アスコルビン酸と乳糖水和物の混合末スペクトルを取得し、ピーク強度比の標準偏差マップと PCA による主成分分析のスコアマップが作成された。実験および解析の結果、ラマンスペクトルのピーク強度比の標準偏差を用いる比較的単純な手法でも解析が可能であり、主薬均一性が評価できることを示された。ただし、混合成分数が多くなる場合には、多変量解析手法は有用であるとのこと。その他、結晶多形の

定量性についても検討結果が報告された。実験では、結晶形の異なる化合物を混合し、スペクトルを取得、PLS 回帰分析を行い、検量線を作成した。その結果、測定精度を表す RMSECV (Root Mean Square Error of Cross Validation) は十分小さく、濃度 1 % を中心とする低濃度であっても良好な検量モデルが構築できたことを報告され、透過型ラマン分光法の有用性を示された。

8 講演 4

バイオ医薬品工程で用いられる PAT ツールとオーケストレーションシステム

株式会社クオリティデザイン

佐藤 貴哉 先生



佐藤 先生

佐藤先生は、バイオ医薬品工程で用いられる PAT ツールと統合システムとの組み合わせ、バイオ医薬品工程のシステム適用事例を報告された。

バイオ医薬品工程に用いられる PAT ツールは、水分の影響を受けにくいラマン分光法が近年多用されているとのこと。その他、定量値を直接変換取得する収束ビーム反射測定装置 (FBRM)、超高速液体クロマトグラフィ (UHPLC)、粒子画像測定 (PVM) および動物細胞培養液自動分析装置などがある。これらの各 PAT ツールは、メーカー独自の異なるソフトウェアを用いる必要があるが、オーケストレーション(統合)システムを用いることで全ての PAT ツールを一元管理でき、上位システムとの橋渡しが可能になる。また、取

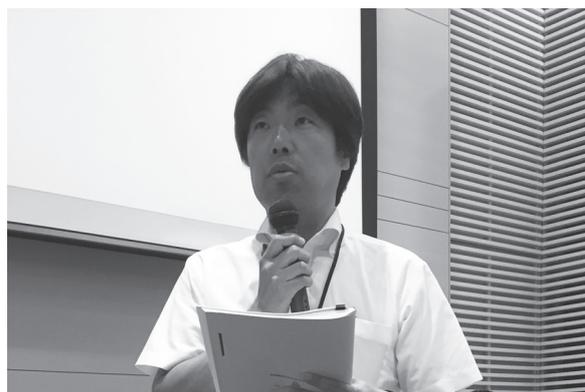
得したスペクトルを多変量統計解析モデルに適用し、必要な変数に変換することで温度、圧力、pHなどの単変数のようにPLC上で取り扱うことが可能になる。実際にこのようなシステムを採用した米国CMO Vertex Pharmaceuticals社の固形製剤連続生産システムがFDAの承認を取得しているとのこと。

バイオ医薬品の連続生産は灌流培養法(Perfusion culture method)が該当するものの、現在承認されているバイオ医薬品の多くは、バッチ培養法(Batch culture)または流加培養法(Fed-batch culture)と呼ばれるバッチ式であるとのこと。バイオ医薬品においても、固形製剤プロセスと同様に先入れ/先出し(Fast-in/Fast-out)の理論適用や出来上がった生成物の定量分析をどのように行うのが重要になるであろうと考察された。

最後にバイオ医薬品工程へのオーケストレーションシステム適用事例として複数メーカーと大学が紹介された。バイオ医薬品工程は、固形製剤工程以上に秘密事項が多く情報収集が困難な場合が多い。日本国内に留まらず、海外の学会やメーカー主催のユーザーミーティングに参加することが生きた情報を得る近道であると

提言され、講演を締められた。

最後に、深水 啓朗実行委員長(明治薬科大学)の閉会の辞により本講演会は盛会裏に締めくくられた。製剤機械技術学会第28回講演会において、各講演の演者をはじめ、本講演会の会場運営にご尽力いただいた慶應義塾大学の登美 斉俊教授、学生の皆様、実行委員、事務局の皆様がこの場を借りて厚く御礼申し上げます。



深水 実行委員長

紙面づくりに参加しませんか！(原稿等の募集)

「製剤機械技術学会誌」編集委員会では、紙面のさらなる充実を図ることを目的として会員各位から以下の原稿を募集しています。一般社会動向や本会関連動向、製剤機械技術に関連して日ごろ感じていること、本誌を見た感想、また紙面を飾るイラスト・写真等々、なんでも結構です。どしどしお寄せください。寄せられた原稿は下記の指針に従い編集委員会で採否を検討し、採用原稿は適宜本誌に掲載させていただきます。

【募集内容】

1. **オピニオン(会員の声)**: 従来から募集しているものです。日ごろの皆様の意見をお寄せください。刷り上がり1/2から1頁以内。タイトルを付けて提出してください。
2. **ショートコーナー(新設)**: 本会に関連する話題(本誌記事に関するコメントも含む)、思いなどを簡潔にまとめたもので、刷り上がり1/4から1/2頁以内。専門技術用語の解説、Q&A集なども含む。
3. **Book review**: 本会会員に有益と思われる新書、成書の紹介、読後感等。刷り上がり1/4から1頁程度。
4. **会告**: 本会主催以外の関連学会やセミナーなどの案内。刷り上がり1頁以内。
5. **イラスト・写真**: 本会会員オリジナルのイラスト、絵、写真など。印刷は白黒になります。たとえば歴史的な製剤機械や建築物、人物の写真にタイトルまたは逸話を添えて。必ずしも製剤機械技術に関連しない趣味の写真でも可。

【投稿規定】

1. **投稿資格者**: 本会会員であること。
2. **文字数またはスペース**: 刷り上がり1/4頁とは400字程度、1/2頁とは800字程度に相当する。
3. **採用の可否**: 原稿は随時受付、採用掲載の可否及び掲載箇所・時期は編集委員会が決定する。投稿者の氏名は希望によりイニシャルも可。編集委員会により一部修正またはタイトルを付加することがある。採用された場合には、投稿者にその旨を連絡する。
4. **原稿料及び著作権**: 採用された場合、薄謝を進呈する(会告を除く)。また著作権は製剤技術学会に属する。
5. **投稿先**: 製剤機械技術学会誌 編集委員会: e-mail: info@seikiken.or.jp