

PAT 教育研修会に参加して

Workshop about Process Analytical Technology (PAT)

鄭 柏豪

Pohao KUANG

フロイント産業株式会社 浜松テクニカルセンター TS 課

Technical Service Section, Hamamatsu Technical Center, FREUND CORPORATION

■ はじめに	■ 講義および実習内容
2024 年 2 月 21 日～ 22 日、株式会社 菊水製作所において、製剤機械技術学会主催の 2023 年度 PAT 教育研修会が開催された。本研修会は総勢 19 名の参加があった。研修のタイトルは「PAT の可能性～基礎と応用例～」とし、これから PAT ツールを活用したい方や既に業務に PAT ツールを活用されている方に PAT の基礎から応用、また最新情報まで得られるような講義と実習が行われた。	以下に教育研修会のプログラムを示す。
	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 洋佑 先生
	講義 2 「PAT における分光分析法」 株式会社 堀場製作所 木下 崇司 先生
本教育研修会では、PAT における分析のメカニズムや PAT ツールの導入に必要な知識を理解する目的としている。双方向で講義が進むように、講義ごとにグループディスカッションの時間が設けられた。講義中に理解できなかった内容や疑問点は、グループ内で議論を通して理解を深めることができた。また、質疑応答の時間も設けているため、グループ内で解決できなかった疑問点を講師に質問することもできた。各グループでは経験値や製剤技術のバックグラウンドが考慮され、初心者同士 / 経験者同士が話し合いやすい環境でグループ分けされていた。	実習①「NIR スペクトル取得」 株式会社 菊水製作所 西村 英之 先生
	実習②「CRA-RIS NIR 見学」 株式会社 菊水製作所 伏見 伸介 先生
	実習③「ラマン測定」 株式会社 クオリティデザイン 佐藤 貴哉 先生
	実習④「錠剤整列搬送装置 AURIGA」 株式会社 菊水製作所 廣久 義史 先生
	2 日目
	講義 3 「分光分析法以外の測定技術：粒子・粉体測定技術」 スペクトリス株式会社 笹倉 大督 先生

講義 4 「データ解析の基礎と応用」	実習①では、直打連続生産システム (CRA-RIS
京都大学	SYSTEM、菊水製作所) を用い、原料粉末の供給、混
加納 学 先生	合、打錠のデモ運転を見学した。また、原料粉末の供
講義 5・実習 5 「多変量統計解析ソフトを用いたデー	給量のモニタリング、混合装置通過後に混合粉末の
タ解析実習」	API 含量のモニタリング、打錠機の攪拌フィードシュ
株式会社 クオリティデザイン	内の NIR スペクトルのデータを解析した。
住友 薫 先生	
グループディスカッション 発表	実習②では、実習①でデモ運転した直打連続生産シ
各委員	ステムに使用する NIR の検量線を作成し、未知試料の
	API 含量のデータ解析を実施しながら、検量線作成や
■ 1 日目	データ解析の注意点について説明いただいた。
講義 1 では、QbD (Quality by Design / 設計に	実習③では、数種類のアセトアミノフェン含有混合
よる品質) と DoE (Design of Experiment / 実験計	粉末に 3 種類の波長 532 nm、785 nm、1064 nm を
画法) の概論に基づく自社での PAT 技術導入事例を	用い、ラマン分光測定の実施いただいた。また、
紹介いただいた。DS (デザインスペース) を構築し、	ラマン分光は①測定物質の水分が測定精度に及ぼす影
PAT ツールを活用して工程管理値をリアルタイムで	響が少ない、②低含量製剤でも測定できるといった特
計測・制御することにより、CQA (製剤の重要品質)、	徴を有していることを学んだ。
CMA (中間品重要特性)、PP (プロセスパラメータ)	
を段階的に深掘り、理解することで信頼性の確保され	実習④では、錠剤整列搬送装置 (AURIGA) の実機
た製品が得られることが分かった。また、商用生産後	デモを行い、錠剤の整列搬送、表裏外観測定、開発中
も日常的工程管理を継続し、モニタリングデータを蓄	の 2 号機で NIR 測定、ラマン測定などのデモ運転を
積し、解析することにより、製品への理解度が向上し、	見学した。
医薬品の安定供給に貢献できることを学んだ。	
	■ 2 日目
講義 2 では、赤外分光およびラマン分光の特徴およ	講義 3 では、固形製剤の PAT 分析技術としてイン
び測定原理に基づく PAT に使用される分析手法につ	ラインおよびオンラインによる粒子計測の事例紹介を
いて説明いただいた。赤外分光では、測定対象物質に	説明いただいた。粉体挙動と最終製品の物性は強い相
赤外線を照射し、一部の赤外光が物質に吸収されるこ	関関係が示され、有効成分の溶出性、含量均一性など
とで、赤外分光スペクトルが得られ、対象物質の特性	の情報は粒子分析・評価で予測することができる。例
を知ることができる。ラマン分光では、測定対象物質	えば粒子径が小さいほど、水で溶けやすく、血液中に
にラマン光を照射し、分子振動によるラマン散乱やレ	早く放出され、長く存在する。また、粒子計測に関す
イリー散乱が発生することで、ラマンスペクトルが得	る注意点も挙げられた。円相当径を検証するとき、円
られ、対象物質の特性を知ることができる。赤外分光	相当重量や体積などの計測基準により算出された円相
およびラマン分光の測定原理が異なるため、対象物質	当径が異なるため、どの視点から計測するのかをよく
の分析を行う際に、感度の良い官能基が異なる。赤外	理解する必要がある。最後に、スプレードライ工程に
吸収は双極子モーメントの変化が大きい振動で、ラマ	おけるオンラインの粒子計測の自動フィードバック事
ン散乱は分極率の変化が大きい振動でピークが強く現	例および、流動層造粒装置、乾式造粒装置、攪拌造粒
れる。赤外分光およびラマン分光に相補性があること	装置におけるインラインのモニタリングの設置事例が
を学んだ。	

紹介された。	(主成分分析)における外れ値の除外などを行い、PLSR (部分最小二乗回帰)における決定係数 R^2 が1.0に近づくような検量モデルの作成を試みた。私達のグループでは決定係数 $R^2=0.94$ の検量モデルを作成し、含量均一性のデータを解析した。この実習を通して検量モデルの精度を向上させる手法および考え方について幅広く学んだ。
講義 4では、数式を利用したSPC (統計的プロセス管理)やPCA-MSPC (主成分分析に基づく多変量統計的プロセス管理)などを説明いただいた。製品品質管理では、品質基準を満たすことは確認できるが、品質基準外の製品が生産されることは防げない。品質基準を満たす製品が常に生産されるためには、プロセスの運転状態を監視する必要がある。統計学の観点から、効率的にプロセスの運転状態を監視する統計的手法の重要性を改めて理解した。また、データ解析に関わる管理限界の設定、多重共線性問題の回避法、正常と異常を区別するT^2統計量などの考え方や理論的知識を学んだ。	■ 所感 本教育研修会では、PATにおける解析手法、赤外分光法とラマン分光法の相違、データ解析の基礎と応用などを学んだ。私はPATツールを使用し、試作品の粒子径や水分値などの物性情報をリアルタイムで観察したことはあったものの、解析技術のメカニズムへの理解が乏しく、解析結果に関する考察が不十分であった。本教育研修会での多変量解析ソフトを用いたデータ解析実習を受講することで、今まで得られた解析結果がどのようなプロセスでこのような結果に結びついたのかが説明できるようになった。PATに関する有益な専門知識を学んだのみならず、通常業務に役立つスキルも身についた。また、各講義後の質疑応答では、自身と異なる観点からの疑問や講師の方々の考え方を学び、大変勉強になった。
講義 5では、製造プロセスを理解する目的とし、多変量解析の必要性について説明いただいた。従来の単変量解析にて、製品とプロセスの相互関係は必ず1つの変数が特定できるとは限らないため、単変量解析による工程管理だけでは逸脱の恐れがある。多変量解析にて、製品とプロセスの複雑な多要因システムから複数の変数が特定でき、逸脱の検出が可能となることを学んだ。また、PATを用いる際に統計値、スペクトル、判定値など膨大なデータが生成されるが、全てのデータを取り扱うことで、必要最低限のデータを抽出し、必要最低限の解析機能を選択する必要があることを理解した。	■ さいごに このような業務で役立つ内容が満載の研修会を企画・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で強力なサポートを賜りました株式会社 菊水製作所の皆様に、この場をお借りし深く感謝いたします。
実習5では、多変量統計解析ソフトウェア (VEKTOR DIREKTOR)を用い、各グループで予め用意されたデータを解析した。データ解析の前に、既存検量モデルの精度を向上させるため、スペクトル解析における微分処理の回数選定、スムージング処理の回数選定、NIR スペクトルにおける測定波長の絞り込み、PCA	