経口固形製剤の製造工程における粉体物性の管理と PAT

Control of Critical Quality and Performance Attributes of Powder in Manufacturing Processes of Oral Dosage Forms and PAT Application

谷野 忠嗣

Tadatsugu Tanino

According to FDA guidance, PAT (Process Analytical Technology) is a system for designing, analyzing, and controlling manufacturing through timely measurements (i.e., during processing) of critical quality and performance attributes of raw and in-process materials and processes. A desired goal of the PAT framework is to design and develop well understood processes that will consistently ensure a predefined quality at the end of the manufacturing process. PAT tools can be categorized according to the following: 1) Multivariate tools for design, data acquisition and analysis, 2) Process analyzers, 3) Process control tools, 4) Continuous improvement and knowledge management tools.

In this article, process analyzers are introduced and discussed with their actual application under the recognition of PAT as a system.

Keywords : Process analytical technology, Process analyzer, Timely measurement, FDA, Near infrared analyzer, Validation

1. はじめに

FDA (Food and Drug Administration, 米国食品医薬品局) は2004年9月に PAT (Process Analytical Technology) に関するガイダンスを出したが、ドラフト段階での PAT の定義とガイダンスでの正式な定義とはかなりの差が生じている。ドラフト以前の段階では、PAT は「製造プロセスの連続的な分析および管理のためのリアルタイムな計測を基盤としたシステム、もしくは、生産完了時において最終製品の品質適合性を保証するために原料や中間製品の品質および操作手順の稼働性能を工程中において迅速に計測

するシステム」と定義(案)されている¹⁾。すなわち、PAT はリアルタイムもしくは迅速な計測手段を伴った工程分析技術ということになる。一方、ガイダンスでの PAT の定義²⁾ 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」としており、工程の設計を前面に出してプロセスにおける品質の造りこみを重視している。また、Analyzing は単なる工程分析ではなく、統合された方法で化学的、物理的、微生物学的、数学的、リスクベース的に分析を行うことと広範囲な解釈を示している。そして、PAT の枠組みの望ましいゴールは製造工程の最終段階で予め設定した品質を必ず保証できる、十分に理解の行き届いた工程を設計し開発することであるとしている。

PAT はシステムであり、四つの構成要素から成り立っている。すなわち、Table 1 に示すように、統計解析的なツール、工程分析ツール、工程管理ツール、継続的改善ツールである。これらのツールがシステムティックにコンビネートされたシステムが PAT である。ドラフトでは、これらのツールの定義がより具体的であったが、ガイダンスとなってからはやや抽象化された定義となっており、PAT をより包括的なものの、概念的なものとしようとする FDA の姿勢が伺え

第42回粉体に関する討論会(2004年9月、岐阜)にて発表
2005年5月27日受付

塩野義製薬(株)摂津工場

(〒566-0022 大阪府摂津市三島2丁目5番1号) TEL 06-6381-7344
Shionogi & Co., Ltd., Settsu Plant
(5-1, Mishima 2-chome, Settsu, Osaka 565-0022, Japan)

<著者紹介>

昭和54年京都大学工学部工業化学科卒業、同年塩野義製薬株式会社入社、平成8年薬学博士。生産技術研究所で経口固形製剤とくに睡眠導入剤、抗生物質、血圧降下剤などの製剤設計、製造設計を担当。平成16年から塩野義製薬株式会社摂津工場長。

Table 1 PAT tools

- (1) Multivariate tools for design, data acquisition and analysis
- (2) Process analyzers
- (3) Process control tools
- (4) Continuous improvement and knowledge management tools

る。今まで、国内ではこれらの要素のうち、工程分析ツールに焦点をあててPATを議論する傾向が見られ、このことに対する批判も少なからずあったが、一方では、工程分析ツール無くして、残りの三つのツールが機能しないことは自明であり、PATの根幹をなす最も重要なツールであることに疑う余地はない。したがって、本稿では、PATをシステムとして把握したうえで、工程分析ツールの具体例について議論してゆきたいと考える。

2. 工程分析ツール

2.1 NIR

工程分析ツールで最も注目されているのはNIR (Near Infrared Analyzer, 近赤外分光分析) である。これに関しては、FDAや外資系企業からすでに多くの事例紹介がある。NIRの特徴はTable 2に示したとおり、非破壊試験であること、非接触で測定可能なこと、非汚染源であることなど、リアルタイムな工程分析ツールが具備すべき要件を満たしている。応用例としては、混合工程における混合均一性のリアルタイム測定、打錠工程における含量のリアルタイム測定などであるが、新たなNIRの応用例としてCDER (Center for Drug Evaluation & Research) の物理薬剤学チームにより、水和物の分離定量、錠剤の溶出性の予測などが紹介されている。これらについてごく簡単に紹介する。

二つの成形物(コア) AおよびBが充填されている

Table 2 Merits of NIR

1. Real time analysis
2. Non destructive
3. Analysis of plural excipients at the same time
4. Non contamination
5. Non contact
6. Evaluation of blend uniformity without sampling error

Fig. 1 Real time analysis of nitrofurantoin anhydrous and mono-hydrate in capsule by NIR

Nitrofurantoinの市販カプセル剤を、NIRで分析すると、コアAには無水物が推定8% (実際9%)、コアBには一水和物が推定50% (実際40%) 含有されていることがリアルタイムに測定可能であるとした事例報告がFig. 1である³⁾。

次にFig. 2は、錠剤から主薬の溶出性の予測に関するもので、Furosemideを主薬とする直接粉末圧縮法(直打法)による錠剤のNIRによる溶出性の予測と実際の溶出試験結果との相関が紹介されている。直打法の場合、溶出速度に影響をおよぼす変動要因は、主薬の粒子径、主薬の分散状態、滑沢剤の混合レベル(混合機および打錠機内)、打錠圧力などであるが、これらのどの変動要因をNIRで評価したのか、あるいは複合して評価したのかは示されていないが、非常に興味深い事例である³⁾。

ただし、錠剤となってしまってから含量や溶出が評価されても当該ロットにフィードバックする術はないので、望ましくは工程が調整可能な段階でこれらの情報が得られるのが望ましい。そういった意味では、打錠開始時の試打錠の段階でリアルタイムな計測により溶出性を推定して、打錠圧力を調整したのち工程を開始し、その後、工程が適正に維持されていることを

Fig. 2 Prediction of dissolution behavior by NIR sample : Directly compressed tablet of furosemide (% dissolved at 15min)

1. Conventional approach-lab based

End of phase testing of quality ; to reduce the risk in moving to the next stage

2. PAT approach-process based, at-line or on-line

Continuously or more frequently test quality during each phase, to remove the risk in moving to the next stage

reference) Norman Winkill, Steve Hammond, "An Industry Perspective on the Potential for Emerging Process Analytical Technologies",
http://www.fda.gov/ohrtms/dockets/ac/02/briefing/3841B1_05_PfizerED/sld003.htm

Fig. 3 Process control philosophy-paradigm shift with application of PAT

NIR でリアルタイムにモニタリングするなどの方法が有効である。

湿式顆粒圧縮法（湿式法）であれば、造粒工程のどのパラメータが溶出性に影響をおよぼすのかを十分に把握したうえで、これらのパラメータをリアルタイムにモニタリングや制御することが頑健な工程を設計する上で重要である。

PAT には先述の四つのツールがシステマティックにコンビネートされていることが必要であり、これらを機能的に運用することによって、得られた工程データをどのように活用するかといったアルゴリズムが今後重要となってくるが、これらに関する議論はまだ充分しつくされていないように見受けられる。すなわち、単なる工程監視のための PAT をプロセスアナライザー（工程分析ツール）の導入、四つのツールがコンビネートされたシステムを FDA が定義する PAT とすれば、欧米においてもまだ、プロセスアナライザーに視点がおかれているのが実情のように見受けられる。

確かに NIR などを導入すれば、そのリアルタイムな測定機能により、HPLC を使用する場合よりも、**Fig. 3** に示すように非常に多くのポイントで含量の測定ができるようになる⁴⁾。しかも、ルーチンに組み込むことによりバリデーションロット以外の通常ロットにも適用可能となるので、生産ロットの品質保証のレベルは飛躍的に向上することになる。しかし、これはあくまでも品質保証のレベルの向上であって、生産ロットそのものの品質の向上や工程能力の改善に結びつくものではない。このことはファイザーの Steve Hammond 氏が指摘しているとおりである⁵⁾。PAT を品質向上や工程能力向上の目的で活用するならば、システムとしての PAT の活用を指向しなければなら

ないのは自明である。

PAT の実施例として盛んに欧米で報告されるのが、NIR による混合均一性のリアルタイム計測と打錠工程における錠剤の含量および含量均一性のリアルタイム計測であることは先述した。再三にわたって述べているように、工程分析ツールで得られる情報は工程にフィードバックし、工程のより正確な管理と工程能力の向上のために活用するといった観点から考えた場合、錠剤品質すなわち含量均一性、溶出性、硬度などは、すでに打錠工程以前の段階で大部分が造り込まれてしまっているのであって、打錠工程で得られるリアルタイムなデータのフィードバック先は当該ロットに対しては打錠圧力や重量調節以外はほとんど無くなっている。つまり、打錠工程における工程分析ツールは、当該ロットの品質向上ではなく、品質保証のレベル向上と次回バッチへの品質向上が主目的となる。この意味では、造粒工程における工程分析ツール、すなわち、リアルタイムに当該ロットへフィードバックし品質を造り込むものとは性格がかなり異なっていると言える。逆の見方をすれば、錠剤品質のかかなりの部分を造り込んでいる造粒工程を対象とした工程分析ツールが、もっと注目されて良いのではないかと考える。

これらの工程分析ツールは汎用的なツールとして普及しているものもあれば、製品の特性やケーススタディにより新規に開発されたもの、あるいは今後開発が必要なものがある。今回はこれらのうちすでに実用に供されているものについて紹介してみたい。

2. 2 物理的品質のリアルタイム計測技術の例

2. 2. 1 打錠工程のリアルタイム計測技術

打錠設備はいち早くリアルタイムな計測技術が導入され、打錠品質の高度な保証が指向されたものである。**Fig. 4** はごく一般的な打錠設備の模式図であるが、上下杵間距離を固定した場合、打錠圧力と錠剤重量に直線関係があることを利用して、PCD (Pressure Control Device, 圧力制御装置) により打錠個々の打錠圧力をリアルタイムに測定し、この値により錠剤重量の自動調整を行うとともに、錠剤個々の重量を監視して重量過不足錠は系外に排除される。このシステムにより錠剤全数の重量の保証が可能となっているが、打錠圧力は温度や打錠用顆粒の粒度などによりドリフトするため、一定時間ごとに錠剤の実重量を自動測定する WAC (Weight Automatic Control) 装置により PCD 装置に補正をかけることが通常である。なお、最近では錠剤の厚み、径、硬度なども同時に自

Fig. 4 Automated tablet compression system

動測定する TM5 (Tablet Measuring Device 5) などの装置も市販されるようになり、錠剤の物理的品質保証のレベル向上に著しく寄与している。

2. 2. 2 錠剤外観のリアルタイムな計測技術

錠剤外観検査機も工程分析ツールの一例として挙げることができる。かつては、錠剤の外観は打錠中に作業者による定期的な抜き取り検査もしくは全数目視検査で保証されてきたが、不良検出力の個人差や作業者の体調などで、一定の保証水準を維持するのは困難な場合があった。現在では Fig. 5 に示すような自動外観

検査機が市販されており、打錠機と直結して使用した場合には、錠剤の外観をリアルタイムに検査することができ、打錠工程で何らかのトラブルなどが発生して錠剤外観とくに異物混入率に異常が生じた場合は、打錠機を直ちに停止させるなどの処置がとれるようになっている。

2. 2. 3 スティッキング自動検査システム

スティッキングは錠剤外観品質に大きく影響を及ぼす打錠障害ではあるが、打錠後に錠剤が二つに割れるキャッピングほど致命的なトラブルとは捉えられないことも多い。しかしながら、社章や製品コードなどの刻印が判読できなくなるようなスティッキングはもちろん致命欠陥であるし、軽度のスティッキングは錠剤外観検査機での検査が困難であることを考慮すれば、打錠機の無人運転が盛んに実施されている昨今において、その及ぼす影響はかつての有人打錠が主流であった時代よりもより大きなものとなりつつある。ここで紹介するのは Fig. 6 に示すように上杵面、下杵面をそれぞれ CCD カメラで撮像して、スティッキングの発生状況をリアルタイムに計測する装置であり、このシステムを導入することにより夜間無人運転を実施する場合、スティッキングによる問題がかなり軽減されている⁶⁾。

Fig. 5 Tablet appearance inspection machine

Fig. 6 Real time sticking monitoring device
Gray image (left), Digital image (right)

以上、実用化されている打錠工程での工程分析ツールの例のごく一部を紹介したが、これらはいずれも本来は無人化を指向して開発された設備であることに気づきただけだと思う。すなわち、工程分析ツールは作業者に代わって工程を監視・制御するという側面を有すると考えることができる。

3. 造粒工程における工程分析ツールの重要性

今までは、打錠工程などの最終工程またはその直前の混合工程での工程分析ツールについて述べてきたが、冒頭でも若干触れたように錠剤品質は打錠工程以前の工程で大部分が造り込まれており、極論すれば打錠工程は先行する工程で造り込まれた品質を単に具現化しているだけとも言える。つまり、打錠工程でリアルタイムに含量均一性を評価した場合、ロットの細部にわたる品質評価が実施でき、当該ロットの品質保証のレベルは格段に向上するが、先行工程に不具合があった場合、いくら打錠工程で工程分析ツールを適用し

て出来上がった製品品質を評価しても、ロットそのものの品質を改善することは期待できない。そもそも、打錠工程で含量均一性に問題が生じる原因がどこにあるのかという根本原因の追求なくして、打錠工程に工程分析ツールを導入することは本質的でないとわざるを得ない。

例えば、Fig. 7 に含量均一性に問題が生ずるときの原因の例、すなわち、打錠用顆粒の粒度別含量が不適切な分布となっている例を示したが、60号篩不通の部分の主薬含量が700%近い極端なものとなっており、打錠中の粒度偏析が直ちに錠剤の含量バラツキの原因となっていることが分かる⁷⁾。この対策を打錠工程に期待することは困難であり、造粒～整粒工程で60号不通の粒度部分を無くすことが根本的な解決手段となる。Fig. 7 の例では60号篩不通部分がなくなるような整粒条件を採用した結果、含量均一性が全く問題ないレベルに改善できている。つまり、妥当な造粒条件と製粒条件を設定し、粒度分布を適性に維持管理しておけば、打錠工程での含量均一性に問題が生じることはほとんどなくなる。これらのことは、工業化研究の段階で工程設計として実施されているべきことであり、このことがあって初めて打錠工程におけるバリデーションが意味を持ってくるし、品質保証としてのPAT も意味を有してくる。さらに突き詰めれば、打錠工程における含量測定のためのリアルタイムなNIR 分析が依然として抜き取り検査であることを考えると、ロット全体の品質保証という観点からすれ

Content uniformity of tablets (n = 10)		
	Original	Granules (No. 60 on) milled
Average (%)	98.0	97.8
max (%)	109.1	102.3
min (%)	85.1	94.6
C.V. (%)	6.36	1.95

Fig. 7 Mesh cuts assay of lubricated granules and content uniformity of tablets

Fig. 8 Real time monitoring system of granule size distribution in fluidized-bed granulator

Fig. 9 Appearance of real time monitoring system of granule size distribution in fluidized-bed granulator

ば、造粒～製粒工程における粒度別含量測定などへの工程分析ツールの適用がより重要な意義を有すると考えられる。

ちなみに、含量均一性や溶出性、硬度、崩壊、摩損度などの錠剤品質に対する変動要因としてまず重要なのは、主薬の粒子径などの原料物性である。これについては、製剤設計の段階から充分な検討がなされ、細かな規格が設定されている場合がほとんどであり、規格に合致しない粒度の原薬に対しては粉碎処理などの対応がなされる。欧米で普通に実施されている直接打錠の場合、この原料の粒度管理は極めて重要である。そして、次に重要となるのが造粒工程である。造粒工程では造粒不足や造粒過剰によって錠剤品質が大きく変化するし、粒剤の場合は錠剤の場合よりもっと直接的に品質が決定づけられてしまう。したがって、製品品質を規格内に保つためには造粒度を規格内に維持することが必要である。つまり、造粒工程において、造粒の進行度すなわち造粒度を適正に維持・管理するための工程分析ツールの適用が非常に重要であり、これらはまさに品質を造り込むためのツールといえる。その具体例を以下に若干紹介してみたい。

3. 1 流動層造粒における画像解析法による粒度管理⁸⁾

胃潰瘍などに処方される乾燥水酸化アルミニウムゲルと酸化マグネシウムを成分とする制酸剤を流動層で造粒する場合、非晶質である水酸化アルミニウムゲルの劣化に注意が必要である。水酸化アルミニウムは非晶質であることが制酸効果を発現するための絶対条件であるが、流動層造粒時の温度と湿度の条件は非晶質を結晶化させるための加速条件でもある。このため、できるだけ短時間で造粒を完了させて乾燥を行うこと

が必要である、しかしながら、水酸化アルミニウムゲルは多量に水を保持するため、造粒をすばやく進めようと思えばスプレー液速度をかなり速くしなければならない。このような造粒条件を採用した場合、造粒はある点を境に一気に進行するパターンとなり、わずか1～2分の間で造粒時間を制御しなければ、造粒過剰あるいは造粒不足の事態となる。ちなみに、造粒過剰ロットは崩壊の遅延、造粒不足ロットは顆粒収率の低下などの問題が生じる。

そこで、造粒中の粒度をリアルタイムで計測し、流動層の制御装置にフィードバックするシステムが開発されている。Fig. 8は、流動層内部から粒子をサンプリングする装置である。流動層コンテナの側壁にサンプリング筒を貫通させ、コンテナ内部に圧空ノズルを筒の外方向に向かって設置し、筒の出口には透明粘着テープを密着させたごく簡単な構造である。流動層内で造粒中の粒子は、ノズルから噴出させた圧縮空気により少量がサンプリング筒内を通過して透明粘着テープ表面に吹き飛ばされ固定される。固定された粒子はCCDカメラにより撮影され、その後、透明粘着テープは巻取られて新しい面がセットされる。CCDカメラからのアナログ像はデジタル変換されて、粒子径はこれと同一面積の円の直径として近似される。撮像した全粒子についてこの演算処理を行えば、サンプリングした造粒物の粒度分布や平均粒子径を簡単に求めることができる。これらの処理や演算はコンピュータにより実施されるが、このコンピュータに予め粒度の規格値や造粒終点の粒度を入力しておけば、所定の粒度となった時点で造粒を終了することができる。Fig. 9はこのシステムの実物写真を示したものであるが、この方法の最大の特徴は、造粒物の粒度を直接リアルタイムに測定する方式であるため、品温や水分などの間

Table 3 Dissolution behavior of tablets produced monitoring integrated power consumption W_T

		Batch No. 1	Batch No. 2	Batch No. 3	
Granulation time					
	(min)	22.2	15.2	14.7	
Dried granule size					
	(355 μm) on	31.0	33.1	33.9	
	(75 μm) pass	6.9	5.8	6.0	
Sized granule size					
	(355 μm) on	14.1	15.9	15.7	
	(75 μm) pass	9.8	11.1	11.3	
Loose bulk density		(g/ml)			
		0.54	0.56	0.56	
Tablet property					
Thickness	(mm) n = 10	2.35	2.34	2.35	
Hardness	(kg) n = 3	7.1	6.4	6.1	
Disintegration	(min) n = 3	3.2	4.1	3.2	
Dissolution					Spce.
	pH5.5 ; D_{75} (%) n = 3	44.4	42.0	44.2	$46.3 \pm 5\%$

接因子を制御する方式よりもより直接的で高い信頼性
が得られることにある。この工程分析ツールにより、
わずか数分間で著しく変化する造粒度を適正に維持す
ることが可能となっており、現在もその性能を発揮し
続けている。

3. 2 攪拌造粒における消費電力積算による造粒度 の管理⁹⁾

攪拌造粒法は国内外を問わず汎用されている造粒方
法であり、製剤機械メーカーごとに種々のタイプの攪
拌造粒機が販売されている。この造粒法は流動層造粒
法と比較して変動要因は少ないが、それでもスケール
アップに関しての一般解はまだ得られておらず、しか
も、ベッセルやアジテータの形状がメーカーによって
さまざまであるため、同一スケールであっても、機種
間で同じ造粒物を得ることはかなり困難である。とく
に、攪拌回転数をいくらに設定するかは非常に重要で
あり、攪拌翼先端の周速度を揃えとか加速度を揃え
るとかの方法が提案されているが、これらには造粒時
間という変動要因が考慮されておらず、何分造粒す
るかについては感覚的・経験的な対応が必要となる場
合があった。この問題点に対して攪拌距離を揃えと
いう考え方が提案され¹⁰⁾、初めて造粒時間を変動要因
として考慮した提案がなされ注目されているが、装
置が大型化するにつれて造粒時間を短くしなければ
ならないことに対して補正が必要であるとする意見もあ
る。

Fig. 10 Detection of end point in agitating granulation by monitoring integrated power consumption W_T

ここで紹介する造粒状態のモニタリング法は、**Fig. 10**に示すように、攪拌造粒に使用した消費電力の積算値すなわち攪拌造粒に使用された全エネルギーを計測するものであり、従来の時々刻々の消費電力をモニタリングする造粒終点制御法のように、インバータのスポット的なノイズによる誤検知がなく、また、消費電力の変化が小さい場合にも適用可能である。

この方法を適用した例を紹介する。**Fig. 11**はある錠剤からの主薬の溶出特性と造粒時間との関係を示したものであるが、わずか1分の造粒時間の差で溶出規格に適合するか不適合となるかの非常にクリティカルな製品であり、通常の造粒工程でこの製品を製造しようとすれば明らかに工程能力が不足し、バリデーション

Fig. 11 Relationship between granulation time and dissolution behavior of tablet A

が不成立となることが考えられる。ところが本手法の場合、Table 3 に示すように、予め最適化検討で設定しておいた積算消費電力 2500kJ で造粒を終了すると、1 バッチめの造粒時間は 22 分であったが、2 バッチめ 3 バッチめのそれはおよそ 15 分と造粒時間が大きく短縮した。しかし、得られた錠剤の溶出挙動は規格に適合するものであった。

3. 3 遠心転動流動層における被覆造粒状態の管理¹¹⁾

Fig. 12 に示す遠心転動流動層 (CF) を用いた被覆造粒は、徐放性製剤などを製造するのに極めて有用な方法であり、球形芯顆粒に結合剤の液をスプレーして適度に湿潤させた後、有効成分を含有する粉末を適量散布するという操作を繰り返すことで被覆造粒を実施するものである。このとき、スプレーする液の量が過剰であると粒子同士が凝集して粗大粒が発生し、逆に不足すると散布した粉末が完全に被覆されずに散布粉末のみで凝集物を形成したり吸引により系外へ飛散するなどの問題が生じる。いずれの場合にも、製品品質とわりわけ溶出速度に大きな変動が発生する。この結合液による顆粒表面の適正な湿潤度の範囲は極めて狭く、水分計などでモニタリングできないこともしばしばである。このような作業は習熟した専任の作業員により実施されることが多いが、それでも工程能力は非常に

Fig. 12 CF granulation system

Fig. 13 Real time monitoring sensor of granule wetness in CF granulator

低く、得られる顆粒の溶出のバラツキは非常に大きなものであった。そこで適正な顆粒表面の湿潤度を検出するために Fig. 13 に示すようなセンサーを開発した。このセンサーは、転動している顆粒の中に棒を突っ込んだだけの簡単なものであるが、顆粒の表面が濡れると顆粒間が液体架橋するためセンサーに生じる抵抗力が増大し出力が大きくなる。逆に、顆粒表面の湿潤度が低下すると粒子間の付着力が減少してサラサラの状態となり、センサーに生じる抵抗力が小さくなって出力が低下する。このため被覆造粒中は顆粒の湿潤度に対応する信号をリアルタイムに計測し、スプレーの ON・OFF にフィードバックし一定範囲内で維持すれば、顆粒の湿潤状態を適正に維持することが可能となる。このセンサーを使用した場合、得られる顆粒の溶出速度を Fig. 14 のように精度よく制御することが可能となった。この例も、やはり工程が不安定でバリデートが困難なプロセスを、工程分析ツールと工程制御ツールによりバリデート可能とした好例である。

これら以外にも、赤外線水分計と熱収支・物質収支の理論計算を組み合わせた流動層造粒のスケールアップ^{12, 13)} や、光透過センサーによる転動流動層の造粒状態のリアルタイム計測技術¹⁴⁾、音響センサーによる糖衣工程のリアルタイムモニタリング技術¹⁵⁾ など、日本には工程分析機ツールとしての実用例が数多く報告されているので是非ご参照いただきたい。

4. おわりに

本稿では FDA のガイダンスにしたがって PAT を論じた。現在、日本国内で完全に定着しているバリデーションは必ずしも工程改善や品質向上を目指すも

Variation of dissolution

Fig. 14 Uniformed dissolution behavior by using real time monitoring sensor of granule wetness

のではなく、工程の適格性を検証するものである。つまり、バリデーションは工業化研究や最適化研究により変動要因に対してワーストケースにおけるチャレンジテストが実施され、十分に最適化された工程に対してその適格性を検証する行為である。しかしながら、粉体プロセスを伴う固形剤の製造プロセスでは、原料の物性をはじめとして、各工程における変動要因は時々刻々と変動しているのが実情であり、バリデーションの前提たる工業化研究や最適化研究が、これらを完全に包括しているか否かに疑問を投じた結果がFDAのPATの導入に結びついているとも解釈できる。ちなみに、FDAのPATチームと製造科学ワーキンググループが共同で作成した白書「Innovation and Continuous Improvement in Pharmaceutical Manufacturing Pharmaceutical CGMPs for the 21st Century」¹⁶⁾において、米国における医薬品の製造プロセスを「進歩のない静的な製造作業」と表現している。すなわち、問題点や改善点があるにもかかわらず、一旦バリデートされた製造プロセスであるがために、現状を静的に継続する実情、そしてOOS (Out of Specification) が発生しても、製品あるいは工程の基本設計の見直し、設定規格の改定などに生かされにくい実情を非効率的でコスト高な製造形態であるとし、他の産業と比較した場合、近代的な工程設計の理念、新規の測定・管理技術、知識マネジメントシステムの導入にもっと積極的に取り組むべき余地があるとしている。PATはこれらの実情に対処すべく導入されたものであり、工程をよりよく理解し、より頑健なプロセスを設計し、継続して品質向上、工程改善を実施することを目的とするものである。

従来からわが国内で盛んに実施されてきた工程の自動化技術とPATが、ともに変動要因や中間製品品質のリアルタイムな計測技術と製造条件へのフィードバック機能を有し、両者の機能に共通点があることから両者を同次元に解釈した時期があった。しかしながら、自動化技術は工程を正常に維持し、バリデーションをサポートし、あるいは無人化を指向するものであるのに対し、システムとしてのPATは、製品のライフサイクルの全期間を通じて工程をリアルタイムに深く理解し、検出された問題点や新たな変動要因を最適化しながらより頑健な工程を設計し、継続して品質向上を目指すものである。両者はその目的とするところが異なっていることを認識すべきであり、そして、工程分析ツールを伴った自動化技術は、システムとしてのPATのツールのひとつとして認識すべきである。本稿で紹介した工程分析ツールも同様にPATのツールのひとつとして認識いただきたい。ただし、これらのツールはPATの根幹をなすものとして極めて重要であることは冒頭で述べたとおりである。

他方、欧米における工程分析ツールの実例はNIRにかなり偏重しており、NIR以外のさまざまな工程分析ツールが今後新規に開発されてゆこうとする現状においては、FDAのPATガイダンスは概念が非常に先行した特異な形態となっている。つまり、PATの概念を先に浸透させることにより、概念と実際の乖離をポテンシャルとして新規な技術導入を強力に促進しようとするFDAの姿勢をみることができる。

米国における医薬品の製造の実情と日本における実情との間にある程度の差があることは事実としても、ICH (International Conference of Harmonization)

によるグローバル化が猛烈なスピードで進む状況においては、日本の医薬品が世界市場で通用するために、バリデーションと同様に PAT は避けて通れないものとなる可能性は非常に高い。日本の医薬品が頑健な製造プロセスのもとで生産されたものであると海外の規

制当局から理解を得るためには、あらためて PAT という概念を FDA のガイダンスのもとで再確認し、日本における製造の現状と PAT の今後の展開についてグローバルな理解を得ることがますます重要になると思われる。

References

- 1) Ajaz S. Hussain : "The Subcommittee on Process Analytical Technologies (PAT) : Overview and Objectives", Gaithersburg, MD, February 25 (2002)
http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/slides/3841s1_01_hussain.ppt
- 2) Guidance for Industry, PAT-a Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance (September, 2004)
- 3) Advancing Critical Path Research (October, 2004)
http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/slides/2004-4078S1_13_Khan.ppt
- 4) Norman Winskill, Steve Hammond : "An Industry Perspective on the Potential for Emerging Process Analytical Technologies",
http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/briefing/3841B1_05_PFIZER/sld0003.htm
- 5) ISPE Japan Affiliate : "Report of the First Winter Conference Sponsored by ISPE Japan Affiliate", *PHARM TECH JAPAN*, **19**, 905-913 (2003)
- 6) Harada, K., H. Suzuki, T. Nakaoka and T. Makino : "Detection of Sticking by using Image Sensor", *Journal of Japan Society of Pharmaceutical Machinery and Engineering*, **7**, 4-12 (1998)
- 7) Tanino, T. : "Control of Granulation to Keep Content Uniformity", Abstract of Papers, Powrex Gijutu Kouenkai, 99-7B (1999)
- 8) Tanino, T. : "Granule Size Control in Fluidized-bed Granulation", Abstracts of papers, Sixth International Symposium on Agglomeration (Nagoya), p. 548 (1993)
- 9) Hayakawa, H. : "Determination of End Point in Agitating Granulation by Monitoring Integrated Power Consumption", Abstract of papers, The 20th Symposium on Particle Preparations and Designs, pp. 193-197 (2003)
- 10) Ashihara, K. : "Scale up Study of Agitating Granulation", Abstract of papers, Standard Formulation Research Association, p. 8 (1995)
- 11) Tanino, T. and Y. Tomoda : "Variables Affecting the Dissolution Behavior of Sustained Release Granules", Abstract of papers, International Symposium on Controlled Release of Bio-active Materials (Kyoto), p. 214 (1996)
- 12) Aoki, Y. : "Scale up Strategy of Fluidized-bed Granulation", Abstract of papers The 12th Symposium on Particle Preparations and Designs, p. 203 (1995)
- 13) Tanino, T. and T. Mizuta : "Strategy of Scale-up in Fluidized-bed Granulation", Abstract of papers, PDA International Congress (Tokyo), p. 147 (1999)
- 14) Morimoto, S. : "Development of Granulation Control Technology Monitoring Light Penetration Degree Across Fluidized-bed", Abstract of papers, Standard Formulation Research Association, p. 55 (1996)
- 15) Yoshida, T. : "Control of Sugar Coating Process Using Sound Analyzer", Abstract of Papers, The 18th Symposium on Particle Preparations and Designs, p. 139 (2001)
- 16) The PAT Team and Manufacturing Science Working Group, "Innovation and Continuous Improvement in Pharmaceutical Manufacturing Pharmaceutical CGMPs for the 21st Century",
<http://www.fda.gov/cder/gmp/gmp2004/manufSci-WP.pdf>