

517 intercepts among the batches), the data from all batches can be combined. A single
518 shelf life can be estimated from the combined data by using the approach as
519 described in Section B.1 and applied to all batches. The estimated shelf life from
520 the combined data is usually longer than that from individual batches because the
521 confidence limit(s) for the mean will become narrower as the amount of data
522 increases when batches are combined.

523

524 The pooling tests described above should be performed in a proper order such that
525 the slope terms are tested before the intercept terms. The most reduced model (i.e.,
526 individual slopes, common slope with individual intercepts, or common slope with
527 common intercept, as appropriate) can be selected for shelf life estimation.

528

529 B.2.2.2 Other methods

530

531 Statistical procedures²⁻⁷ other than those described above can be used in retest
532 period or shelf life estimation. For example, if it is possible to decide in advance the
533 acceptable difference in slope or in mean shelf life among batches, an appropriate
534 procedure for assessing the equivalence in slope or in mean shelf life can be used to
535 determine the data poolability. However, such a procedure should be prospectively
536 defined, evaluated, and justified and, where appropriate, discussed with the
537 regulatory authority. A simulation study can be useful, if applicable, to
538 demonstrate the appropriate statistical properties of the alternative procedure
539 selected.⁸

540

541 shelf lifeshelf lifeshelf lifeshelf lifeshelf life

542 B.3. Data Analysis for Multi-Factor, Full-Design Studies

543

544 The stability of the drug product could differ to a certain degree among different
545 factor combinations in a multi-factor, full-design-study. Two approaches can be
546 considered when analyzing such data. The objective of the first approach is to
547 determine whether the data from all factor combinations support the proposed shelf
548 life shelf life. The objective of the second approach, testing for poolability, is to
549 determine whether the data from different factor combinations can be combined for
550 an overall estimate of a shelf life.shelf life

551

552 B.3.1 Evaluating whether all factor combinations support proposed shelf life

553

554 The objective of this approach is to evaluate whether some of the factor
555 combinations have shelf lives shorter than the one proposed. The statistical model
556 should be constructed as described in Section B.3.2.2.1, and the shelf life can be
557 estimated for each level of each factor and factor combination.

558

559 If all estimated shelf lives are longer than the proposed shelf life, the proposed shelf
560 life will generally be considered appropriate as long as the guidance in Sections 2.4
561 and 2.5 is followed. If one or more of the estimated shelf lives fall short of the
562 proposed shelf life, analysis of covariance as described in Section B.3.2.2.1 can be
563 employed. However, it is generally considered unnecessary to identify the final
564 model before evaluating whether the data support the proposed shelf life. Shelf
565 lives can be estimated at each stage, and if all shelf lives are longer than the
566 proposed, further modeling is considered unnecessary.

567

568 This approach can simplify the data analysis of a complicated multi-factor stability
569 study compared to that described in Section B.3.2.2.1.

570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623

B.3.2 Testing for poolability

The stability data from different combinations of factors should not be combined unless supported by statistical tests for poolability.

B.3.2.1 Testing for poolability of batch factor only

If each factor combination is considered separately, the stability data can be tested for poolability of batches only, and the shelf life for each non-batch factor combination can be estimated separately by applying the procedure described in Section B.2. For example, for a drug product available in two strengths and four container sizes, eight sets of data from the 2x4 strength-size combinations will be analyzed and eight separate shelf lives should be estimated accordingly. If a single shelf life is desired, the shortest estimated shelf life among all factor combinations should become the shelf life for the product. However, this approach does not take advantage of the available data from all factor combinations, thus generally resulting in shorter shelf lives than does the approach in Section B.3.2.2.

B.3.2.2 Testing for poolability of all factors and factor combinations

If the stability data are tested for poolability of all factors and factor combinations and the results show that the data can be combined, a single shelf life longer than that estimated based on individual factor combinations is generally obtainable. The shelf life is longer because the confidence limit(s) for the mean will become narrower as the amount of data increases when batches, strengths, container sizes and/or fills, etc., are combined.

B.3.2.2.1 Analysis of covariance

Analysis of covariance can be employed to test the difference in slopes and intercepts of the regression lines among factors and factor combinations.^{8, 9} The purpose of the procedure is to determine whether data from multiple factor combinations can be combined for the estimation of a shelf life.

The full statistical model should include the intercept and slope terms of all main effects and interaction effects, and a term reflecting the random error of measurement. If it can be justified that the higher order interactions are very small, there is generally no need to include these terms in the model. In cases where the analytical results at the initial time point are obtained from the finished dosage form prior to its packaging, the container intercept term can be excluded from the full model because the results are common among the different container sizes and/or fills.

The test for poolability should be specified to determine whether there are statistically significant differences among factors and factor combinations. Generally, the pooling test should be performed in a proper order, such that the slope terms are tested before the intercept terms and the interaction effects are tested before the main effects. For example, the test can start with the slope and then the intercept terms of the highest order interaction, and proceed to the slope and then the intercept terms of the simple main effects. The most reduced model, obtained when all remaining terms are found to be statistically significant, can be used to estimate the shelf lives.

624 All tests should be conducted using appropriate levels of significance. It is
625 recommended that a significance level of 0.25 be used for any terms involving batch
626 and a significant level of 0.05 be used for terms not involving batch. If the tests for
627 poolability show that the data from different factor combinations can be combined,
628 the shelf life can be estimated according to the procedure described in Section B.1,
629 using the combined data.

630
631 If the tests for poolability show that the data from certain factors or factor
632 combinations should not be combined, either of two alternatives can be applied: a
633 separate shelf life can be estimated for each level of the factors and of the factor
634 combinations remaining in the model; or a single shelf life can be estimated based
635 on the shortest estimated shelf life among all levels of factors and factor
636 combinations remaining in the model.

637 638 *B.3.2.2.2 Other methods*

639
640 Alternative statistical procedures²⁻⁷ to those described above can be applied. For
641 example, an appropriate procedure for assessing the equivalence in slope or in
642 mean shelf life can be used to determine the data poolability. However, such a
643 procedure should be prospectively defined, evaluated, and properly justified and,
644 where appropriate, discussed with the regulatory authority. Where appropriate, the
645 statistical model for a given method may be modified and reduced during testing, if
646 properly justified. A simulation study can be useful, if applicable, to demonstrate
647 the appropriate statistical properties of the alternative procedure selected.⁸

648 649 **shelf life**

650 **B.4. Data Analysis For Bracketing Design Studies**

651
652 The statistical procedures described in Section B.3 can be applied to the analysis of
653 stability data obtained from a bracketing design. For example, for a drug product
654 available in three strengths (S1, S2, and S3) and three container sizes (P1, P2, and
655 P3) and studied according to a bracketing design where only the two extremes of the
656 container sizes (P1 and P3) are tested, six sets of data from the 3x2 strength-size
657 combinations will be obtained. The data can be analyzed separately for each of the
658 six combinations for shelf life estimation according to Section B.3.1.1, or tested for
659 poolability prior to shelf life estimation according to Section B.3.1.2.

660
661 The bracketing design assumes that the stability of the intermediate strengths or
662 sizes is represented by the stability at the extremes. If the statistical analysis
663 indicates that the stability of the extreme strengths or sizes is different, the
664 intermediate strengths or sizes should be considered no more stable than the least
665 stable extreme. For example, if P1 from the above bracketing design is found to be
666 less stable than P3, the shelf life for P2 should not exceed that for P1. No
667 interpolation between P1 and P3 should be considered.

668 669 **B.5. Data Analysis For Matrixing Design Studies**

670
671 A matrixing design has only a fraction of the total number of samples tested at any
672 specified time point; therefore, it is important to ascertain that all factors and factor
673 combinations that can have an impact on shelf life estimation have been
674 appropriately tested. For a meaningful interpretation of the study results and shelf
675 life estimation, certain assumptions should be made and justified. For instance,
676 the assumption that the stability of the samples tested represents the stability of all
677 samples should be valid. In addition, if the design is not balanced, some factors or

678 factor interactions could not be estimable. Furthermore, for different levels of factor
679 combinations to be poolable, it might have to be assumed that the higher order
680 factor interactions are negligible. Because it is impossible to statistically test the
681 assumption that the higher order terms are negligible, this type of matrixing design
682 should be used only when it is reasonable to assume that these interactions are
683 indeed very small, based on supporting data.
684

685 The statistical procedure described in Section B.3 can be applied to the analysis of
686 stability data obtained from a matrixing design. The same procedure for pooling the
687 data from different batches, strengths, and/or container sizes and/or fill should be
688 applied. However, since not every combination of factors will be tested at all time
689 points, the statistical analysis should clearly identify the procedure and
690 assumptions used. For instance, the assumptions underlying the model in which
691 interaction terms are negligible should be stated. If a preliminary test is performed
692 for the purpose of eliminating factor interactions from the model, the procedure
693 used should be provided and justified. The final model on which the estimation of
694 shelf life will be based should be stated. The estimation of shelf life should be
695 performed for each of the terms remaining in the model. The use of a matrixing
696 design can result in a shorter estimated shelf life than use of a full design.
697

698 Where bracketing and matrixing are combined in one design, the statistical
699 procedure described in Section B.3 can be applied.
700

701

702 B.6 References

703

704 1. Carstensen, J.T., "Stability and Dating of Solid Dosage Forms,"
705 *Pharmaceutics of Solids and Solid Dosage Forms*, Wiley-Interscience, 182-185, 1977.
706

707

708 2. Ruberg, S.J. and Stegeman, J.W., "Pooling Data for Stability Studies: Testing
709 the Equality of Batch Degradation Slopes," *Biometrics*, 47:1059-1069, 1991.
710

711

712 3. Ruberg, S.J. and Hsu, J.C., "Multiple Comparison Procedures for Pooling
713 Batches in Stability Studies," *Technometrics*, 34:465-472, 1992.

714

715 4. Shao, J. and Chow, S.C., "Statistical Inference in Stability Analysis,"
716 *Biometrics*, 50:753-763, 1994.

717

718 5. Murphy, J.R. and Weisman, D., "Using Random Slopes for Estimating Shelf-
719 life," *Proceedings of American Statistical Association of the Biopharmaceutical
720 Section*, 196-200, 1990.

721

722 6. Yoshioka, S., Aso, Y, and Kojima, S., "Assessment of Shelf life Equivalence of
723 Pharmaceutical Products," *Chem. Pharm. Bull.*, 49:1482-1484, 1997.

724

725 7. Paul V. Allen, Gary R. Dukes, and Mark E. Gerger , "Determination of release
726 limits : A general methodology", *Pharm. Res.*, Vol. 8, No. 9, 19914, p- 1210 - 1213
(Novo-Nordisk)
727

728

729 8. Chen, J.J., Ahn, H., and Tsong, Y., "Shelf life Estimation for Multi-factor
730 Stability Studies," *Drug Inf. Journal*, 31:573-587, 1997.

731 9.Fairweather, W., Lin, T.D., and Kelly, R., "Regulatory, Design, and Analysis
732 Aspects of Complex Stability Studies," J. Pharm. Sci., 84 (11):1322-1326, 1995.
733
734
735
736
737
738
739

739 B.7 Figures

740

741 1.a.

742

743 1.b.

744

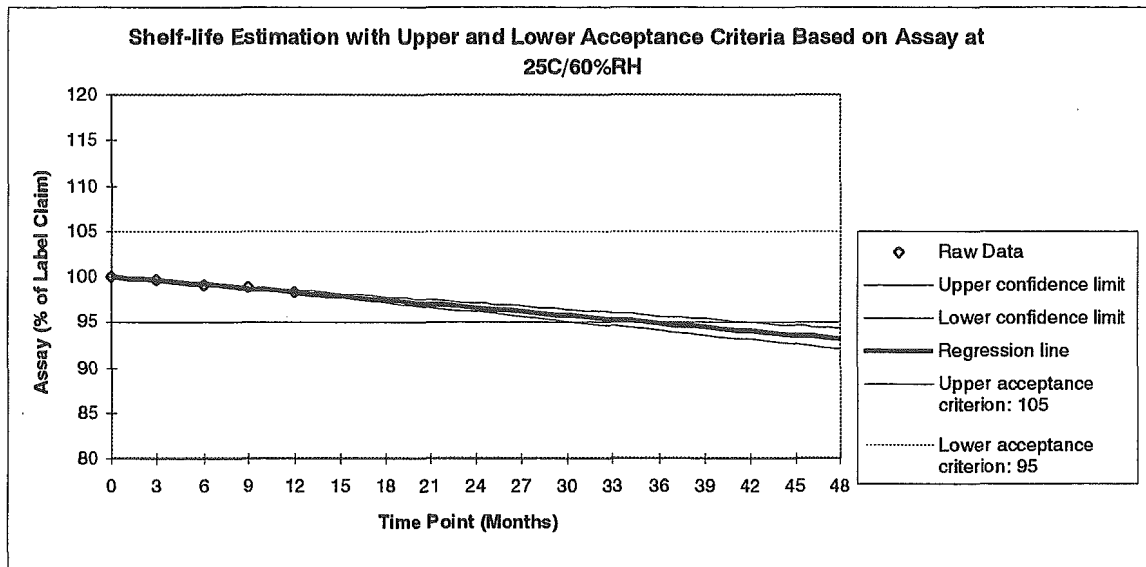
745

746

747

748

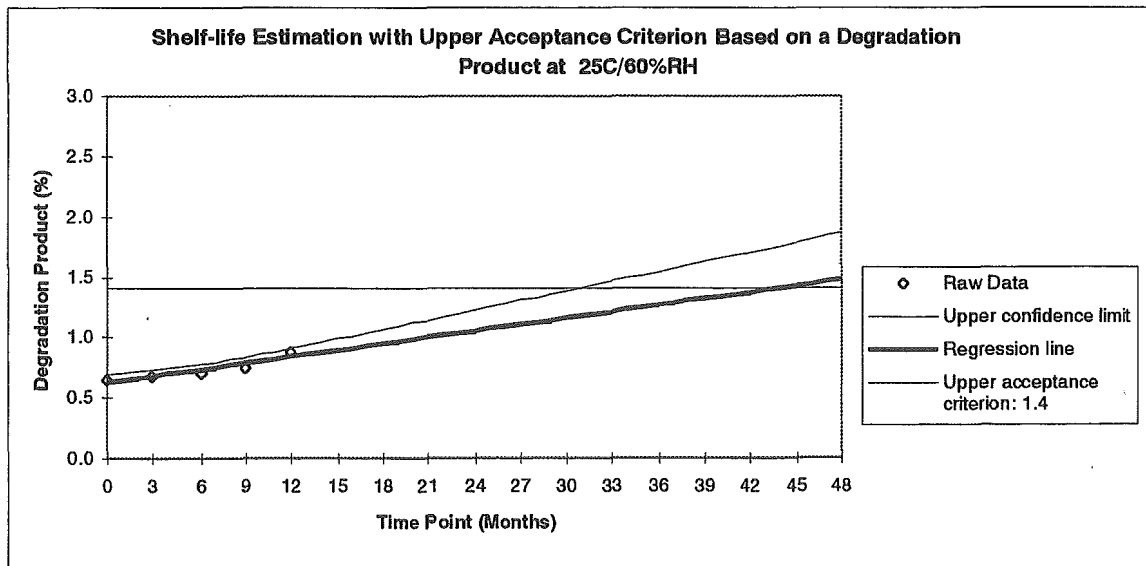
749



750

751

752



753

754

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）
分担研究報告書

医薬品の品質管理における Process Analytical Technology (PAT) の活用に関して

分担研究者 小嶋茂雄 国立医薬品食品衛生研究所薬品部長

研究要旨 米国 FDA が、現在推し進めつつある Process Analytical Technology (PAT) を活用した医薬品の品質管理戦略に着目して、FDA による PAT 推進の背景や欧米製薬企業の PAT 活用戦略を把握するとともに、医薬品の品質管理における PAT 活用の意義ならびに問題点を考察した。また、日本における PAT に関する研究事例を紹介し、今後の我が国における PAT 活用の方向性についても考察した。

PAT の活用により、製造プロセスの進行に伴う特性の変化を測定して解析することによって、製造プロセスに対する理解を深め、品質担保のキーとなる要因を把握して、その要因を適切なレベルにコントロールできるように製造工程を改善することができれば、医薬品の品質保証のレベルを高めることができる。さらに、キーとなる要因をリアルタイムでモニターできれば、そのデータを品質担保の指標にすることができる。

医薬品の製造プロセスにおいて品質担保のキーとなる要因をコントロールすることで品質の確かな医薬品〔“造り込まれた”品質をもつ医薬品〕が製造されるようになると、品質保証のスタイルが変わってくる。すなわち、PAT は、品質保証のスタイルを、現在の品質試験への適否を中心に据えたスタイルから、“造り込まれた”品質を保証するスタイルに移行する機会を与えるものである。

我が国では、PAT の概念がまだ広く知られていないとは言えないが、欧米での活発な動きを見てみると、このような状況のままでは、規制側、企業側ともに国際的な場で日本としての見解を問われて答えに窮する場面が出てくるおそれがある。したがって、我が国においても、できるだけ早くこの PAT への理解を深めて、どう対応するかを考えておく必要がある。PAT 活用の主体は企業側であり、我が国の製薬企業も PAT を活用した製造プロセスの解析に基づいたアカウントビリティのある品質保証が求められる時代の到来に備えておく必要がある。

| | |
|-------|-----------------------------|
| 分担研究者 | |
| 小嶋茂雄 | 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部長 |
| 研究協力者 | |
| 檜山行雄 | 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第3室長 |
| 寺下敬次郎 | 大阪府立大学大学院工学研究 科化学工学分野助教授 |
| 柳原義彦 | 大阪府健康福祉部薬務課 |

A. 研究目的

本研究では、米国 FDA が現在推し進めつつある Process Analytical Technology (PAT) を活用した医薬品の品質管理戦略に着目して、医薬品の品質管理における PAT 活用の意義を明らかにするとともに、欧米の製薬企業が PAT をどのように活用しようとしているか、また、我が国において PAT に

関してどのような研究がなされているかを紹介し、これらを踏まえて我が国における PAT 活用の方向性について考察する。

B. 研究方法

FDA のホームページから PAT を巡る FDA の動きを調査・分析するとともに、欧米製薬企業の品質担当者と PAT の活用に関してディスカッションを行った。これらの活動を通じて、FDA による PAT 推進の背景や欧米製薬企業の PAT 活用戦略を把握するとともに、医薬品の品質管理における PAT 活用の意義ならびに問題点を考察した。

また、本研究の研究協力者である大阪府立大学寺下助教授の PAT に関する研究を紹介するとともに、今後の我が国における PAT 活用の方向性についても考察した。

C. 研究結果

1. PAT とは？

Process Analytical Technology (PAT) は、日本語には「工程分析技術」と訳されることが多いが、この訳語は直訳的であり、次に述べる PAT の本来の意味合いが伝わるものとはなっていない。

PAT の定義としては、「製造プロセスの進行中における原料や中間体の重要な品質パラメータおよび品質に影響する機能特性のタイムリーな測定と管理のシステム、ならびにプロセスの終了時点において最終製品が受け入れ可能な品質を有することを保証するプロセス」が提案されている³⁾。このように、PAT は“医薬品製造における工程分析の科学的手法、工程管理と制御のフィードバックの方法、情報管理ツール、製品の品質や工程の最適化の方法”などの技術を、製造プロセスを持続的に検証し、品質保証の基盤を提供するのに最善の形で応用しようとする戦略的な狙いをもつものである。

分かりやすく言えば、PAT はコンピュータ技術を含む最近の科学技術の目覚ましい発展によって製造プロセスの進行中にいろいろな分析手段〔例えば、近赤外吸収スペクトル測定法 (NIR)〕を活用して種々の特性をリアルタイム（あるいはそれに近い形）で測定ができるようになってきたことから製造プロセスを解析、モニターするのに用いられ始めた分析技術をベースとした品質保証の方法論であり、種々の分析手段を活用して製造プロセスを解析することによって、これまで必ずしも十分に解析が行われず、ブラックボックスに近い状態にあることも多かった医薬品の製造プロセスにおいて何が起きているか、医薬品の品質を担保する上で種々の変動要因のうちのどれがキーとなる要因であるか、その要因をどのようにコントロールすればよいかを明らかにするとともに、こうした解析結果を製造工程にフィードバックしてその改善に役立てることやその要因をリアルタイムでモニターして品質担保の指標にすることを目的とするものである。

2. FDA による PAT 推進の背景

FDA が PAT を推し進めつつある背景には、①医薬品産業は化学工業など他の産業に比べて、また、米国の医薬品産業は欧州の医薬品産業に比べて、PAT に代表される技術革新、新技術の導入が遅れている、②このことは米国における規制のハードルの高さを反映しており、医薬品産業が柔軟に対応するのを難しくしている結果、FDA に大きな負

担として跳ね返っている、③この状況を改善するためのベースとして PAT が活用できるとの認識があると考えられる⁴⁾。

FDA は、新薬申請と承認後変更の審査と承認、ならびに既承認医薬品の GMP 査察に追われているが、医薬品の製造に由来する問題は増加する傾向にあり、FDA に大きな負荷がかかっている状況にある。その原因としては、製造システムが旧来からの考えに基づくもので、技術革新、新技術の導入に遅れをとっていること、製造プロセスの質が経験的なもので科学的な基準に立脚したものとなっていない (ICH の合意事項も 1990 年代の技術をベースにしている) こと、規制のハードルが高いため、製薬企業が規制も係わるようなリスクを敢えてとろうとしない (技術革新に基づいた品質保証の新しいコンセプトを提起しようとする) ことなどが挙げられる。

この状況を打開するため、FDA / CDER (医薬品評価センター) の Woodcock 部長は、次の 4 点を FDA の挑戦課題として挙げている⁵⁾：

- ①如何にして高い品質を確保しつつ、技術革新を行うよう奨励していくか、
- ②如何にして製造プロセスの質を経験的なものから科学的な基準に立脚したものにシフトさせていくか、
- ③如何にして承認前の審査への依存を減らすか、
- ④如何にして新技術の導入のために必要な科学的戦力を確保、訓練していくか。

2002 年 8 月、FDA は、「21 世紀の医薬品 cGMP リスクに着目したアプローチ (Risk-based Approach)」を公表し⁶⁾、次のような方針を示している：

- 1) 既存システムに対して統合的な品質システム (Integrated Quality System) とリスクマネジメントのアプローチを求める。近代的で革新的な製造技術の採用を奨励する。
- 2) 承認前の審査と cGMP プログラムを統合し、より一貫性のあるアプローチを行う。
- 3) 限られたリソースの有効活用を行う。すなわち、優れた科学的思考と分析技術を駆使して、予測可能で特定可能な健康危害に関連する重要な品質の問題への取り組みに力を注ぐ。

上記の下線の部分は PAT の活用を念頭に置いたものと考えられる。このように、PAT は FDA の目指す「21 世紀の医薬品 cGMP」の展開の柱の一つとなっているものと言えよう。

3. PAT で用いられる分析技術と欧米における活用の事例

PAT で用いられる分析技術としては、近赤外吸収スペクトル測定法 (NIR) やラマンスペクトル測定法などの分光分析法、音響ならびに電子音響分析法 (分散体、エマルジョンなどの特性解析)、X線分光分析法、電気化学分析法 (pH、伝導率、電位差、誘電率などの測定)、クロマトグラフィー (LC、GC、容積移動クロマトグラフィーなど)、センサー技術、ケモメトリクスなどが挙げられている。インラインの測定が可能のように、これの分析機器を医薬品製造用の装置に組み込んだもの (例えば、Fig.1 の装置) も開発されている。

欧米における PAT の活用例として、2002 年 2 月に開催された FDA の PAT Subcommittee meeting では次のような事例が挙げられている⁹⁾：

- ①ビン型混合機 (Bin blender) における NIR を用いたインライン測定に基づく混合均一性の評価
- ②乾燥機における NIR を用いたインライン測定に基づく水分含量の評価
- ③NIR を用いた錠剤の成分含量の評価
- ④晶析機における反射型ビーム測定による結晶の粒子径・粒度の評価
- ⑤粉末混合におけるイメージング分光を用いた混合均一性の評価
- ⑥攪拌造粒における音響分析法を用いた造粒プロセスの解析

このうちから①のビン型混合機 (Bin blender) における NIR を用いたオンライン測定に基づく混合均一性の評価を以下に紹介する⁹⁾。これはファイザー製薬の Dr. Hammond が報告した同社における PAT の活用研究の一部で、同社が開発した On-line NIR bin blender (Fig.1) が用いられている。

〈 Fig. 1 〉

Fig.2 に、この On-line NIR bin blender の Corona Sensor Head の断面図を示した。窓板を通して近赤外光をサンプルに照射し、サンプルからの散乱光を Fibre Optic Collector に集め、分光して NIR スペクトルを測定することにより、Blending の際の各成分の混合状態をオンラインで観測することができる。窓の大きさは 300mg ほどのサンプルの状態が観測できる 30mm とされている。あまり小さな窓では、少量のサンプルの状態しか観測できず、混合状態を正しく判断できないおそれがあるた

めである。

〈 Fig. 2 〉

Fig.3 は、アビセル、ラクトースおよびサッカリンを Blend したとき (ステップ 1) の混合の進み具合を観測したものである。左の図のように、アビセルとラクトースは 1600~1635nm の領域に吸収を示さないのに対して、サッカリンは 1620~1630nm に吸収を示す。このため、アビセルやラクトースにサッカリンを Blend するときには、この吸収の変化を観測することにより、混合の進行状態を把握することができる。

右の図は、サッカリンを窓板から離れたところに加えて Blender を運転したときの 1600~1635nm 領域のスペクトル変化を示したものである。運転直後には、窓板の近くにはサッカリンが存在せず、吸収はほとんど認められないのが、混合が進むに従って 1620~1630nm の吸収の強度が増加して、ほぼ一定の強度に達している (全体が均一な混合状態になったことを示す) 様子が分かる。

〈 Fig. 3 〉

Fig.4 は、こうしてできたアビセル、ラクトースおよびサッカリンの混合物にさらに滑沢剤のステアリン酸マグネシウムを Blend したとき (ステップ 2) の混合の進み具合を観測したものである。左の図に示したように、1370~1410nm の領域では、ステアリン酸マグネシウムは 1390nm 付近にアビセル、ラクトース、サッカリンに比べて強い吸収を示すことから、アビセル、ラクトースおよびサッカリンの混合物にステアリン酸マグネシウムを Blend するときには、この吸収の変化を観測することにより、混合の進行状態を把握することができる。

右の図は、ステアリン酸マグネシウムを Fig.3 の場合とは逆に窓板に近いところに加えて Blender を運転したときの 1370~1410nm 領域のスペクトル変化を示したものである。運転直後には、窓板の近くにステアリン酸マグネシウムが偏在するために認められていた 1390nm 付近の吸収の強度が混合が進むに従って弱くなり、ついにはほとんど認められない状態に達している (量的に少ないステアリン酸マグネシウムが全体に分散して均一な混合状態になったことを示す) 様子が分かる。

〈 Fig. 4 〉

Fig.5 は、ステップ1の Blending におけるアピセル、ラクトースおよびサッカリンの吸収強度が Blending 時間とともに変化する様子を示したものである。

また、Fig.6 は、ステップ1の Blending の際の各時点での 1630nm のサッカリンによる吸収の強度を基に隣接8時点全体での吸収強度のばらつきを求め、Blending 時間に対してプロットしたものである。得られたプロットから、12番目の時点でばらつきが極大に達し、その後は減少して、24番目以降の時点ではほぼ一定となることが分かる。すなわち、少なくとも24番目の時点まで Blending を行えば、サッカリンの混合均一性は担保されることが分かる。

〈 Fig. 5 〉

〈 Fig. 6 〉

ステップ2の Blending の際のステアリン酸マグネシウムについても Fig.6 と同様の検討により、どの時点まで Blending を行えば、ステアリン酸マグネシウムの混合均一性が担保されることが明らかにされている。

Dr. Hammond は、この On-line blending の利点を次の8点にまとめている。

- ①試料と直接接しないので、試験者の安全性が担保できる。
- ②測定の際に試料をサンプリングする必要がないので、サンプリングに起因するエラーが生じない。
- ③リアルタイムの情報が得られる。
- ④多成分について同時に混合の均一性を検討できる。
- ⑤プロセスへの理解を深められる。
- ⑥プロセスの特性をきちんと把握することにより、その情報をスケールアップの際にも活用することができる。
- ⑦プロセスへの深い理解をベースに据えることにより、品質の良いものを生産開始の当初から製造することができる (Right first time)。
- ⑧混合工程から次の工程への物の流れが速やかとなり、混合に要する時間を短縮できる。

4. 我が国における PAT に関する研究の紹介

本研究の研究協力者である大阪府立大学寺下助教授による複合型造粒機の造粒機構を解析し、含量均一性に優れた造粒物を調製できる操作条

件を明らかにした研究を以下に紹介する：

医薬品の固形製剤化で注目されている複合型造粒機の造粒過程および造粒機構を明らかにすることは、含量均一性に加えて、品質管理された造粒物を製造する合理的な操作条件を決定するために極めて重要である。造粒機構が把握できれば、造粒プロセスのバリデーションが容易になるだけでなく、GMP に対する信頼性も高まる。

本研究では、溶解性の異なるモデル薬物を採用し、造粒物の含量測定および造粒物の物性に基いて複合型造粒機の造粒機構を解析した。さらに、主薬および賦形剤の含量均一性に優れた造粒物を調製できる操作条件 (乾燥時間) を明らかにした。

試料粉体と処方

造粒実験に採用した試料粉体とその処方を Table 1 に示す。難溶性のモデル薬物にはプロベネシドを、また、溶解性の良いモデル薬物にはアスコルビン酸を用いた。これらの薬物を用いた処方を、以後プロベネシド系ならびにアスコルビン酸系と呼ぶ。

〈 Table 1 〉

実験装置および実験操作

造粒実験には、複合型造粒機 (マルチプレックス MP-01 型、パウレック社製) を用いた。また、造粒物の主薬と賦形剤の含量測定には、回折格子型近赤外吸収分光装置 (NIR) (インフラ・ライザー-500 型、ブラン・ルーベ社製) を用いた。

まず、主薬および賦形剤の付着・凝集過程を明らかにするために、造粒開始後、一定時間ごとに造粒操作を停止し、造粒物を全て取り出して、水分値が 1~2% になるように乾燥温度 60°C で棚式通風乾燥して、含量と造粒時間および乾燥時間との関係を調べた。

また、乾燥過程における造粒物の粉化状態を検討するため、結合剤溶液を所定量噴霧した後、時間を変えて複合型造粒機内で乾燥した。

実験結果および考察

1) 質量中位径 D_{50} と幾何標準偏差 σ_g の変化

Fig.7 に造粒物の質量中位径 D_{50} および幾何標準偏差 σ_g と造粒時間ならびに乾燥時間との関係を示した。

〈 Fig. 7 〉

《 造粒過程 》

2つの系のいずれにおいても造粒時間の経過に伴って質量中位径の増加と幾何標準偏差の減少が認められ、粒子が成長し、かつ粒度分布がシャープとなっていることが分かる。一方、造粒過程終了時の質量中位径（プロペネシド系： $< 250 \mu\text{m}$ 、アスコルビン酸系： $\sim 300 \mu\text{m}$ ）の比較から、後者の方が粒子の付着・凝集が容易で、粒子の成長が早いことが分かる。

《 乾燥過程 》

プロペネシド系では、乾燥によって質量中位径の減少が認められた。これは、粒子表面の乾燥により、弱い力で凝集体を形成していた粒子の一部が剥離したものと考えられる。一方、アスコルビン酸系では、質量中位径は乾燥によっても変化していない。このことから、後者の方が粒子の付着・凝集力が強いことが分かる。

2) 主薬および賦形剤含量の変化

造粒時間および乾燥時間を変化させて得られた造粒物を対象に、10種類の粒径範囲にふるい分け、NIRを用いて各粒径範囲に含まれる主薬および賦形剤の含量を測定した。その結果を Fig.8 に示す。

〈 Fig. 8 〉

プロペネシド系では、造粒初期 (Fig.8(a)、造粒時間 3.0×10^2 秒) には、主薬および乳糖の含量がいずれの粒径範囲においても理論値から外れていること、また、粒径範囲によって大きく異なっていることから、まだ均一な状態となっていないことが分かる。造粒中期 (Fig.8(b)、造粒時間 9.0×10^2 秒) には、主薬の含量は $200 \mu\text{m}$ 以上の粒径範囲でほぼ理論値に等しくなっており、造粒が進行するにつれて含量が均一となってくる様子が分かる。乳糖については、まだほとんどの粒径範囲において理論値から外れた状態にある。造粒後期 (Fig.8(c)、造粒時間 1.6×10^3 秒) になると、主薬も乳糖も粒径の小さい粒子 (未造粒物) を除いて、いずれの粒径範囲でもほぼ理論値に近い含量を示すようになっており、ほぼ均一な状態となっていることが分かる。

アスコルビン酸系をこれと比較してみると、造粒中期 (Fig.8(d)、造粒時間 9.0×10^2 秒) において、既に主薬、乳糖、コーンスターチのどれをとっても、いずれの粒径範囲でもほぼ理論値に近い含量を示すようになっており、溶解性のよいアス

コルビン酸系は含量均一性の点で優れていることが明らかとなった。

また、プロペネシド系の乾燥過程について見てみると、乾燥時間が 2.4×10^2 秒 (Fig.8(e)) であれば、細粒域 (粒径 $100 \sim 500 \mu\text{m}$) における粒径範囲ごとのばらつきは少ないが、 6.0×10^2 秒の乾燥を行った場合 (Fig.8(f)) には、粒径の小さい粒子で高い含量を示すようになり、主薬を含む粒子の剥離が示唆される。

3) 粒子の成長機構 (造粒機構)

Fig.9 に、上記の結果から考察される粒子の付着・凝集モデルを示した。

〈 Fig. 9 〉

《 プロペネシド系 》 (Fig.9(a))

プロペネシド系の主薬は、難溶性薬物であるため、粒子の成長速度が遅く造粒されにくい。

造粒初期には、乳糖に主薬あるいはコーンスターチが付着して凝集体を形成するが、コーンスターチは主薬に比べてやや凝集されにくい。造粒中期には、主薬と乳糖からなる凝集粒子にコーンスターチが付着する。粒子同士の付着・凝集と解砕を繰り返しつつ、粒子が成長する。造粒末期には、未造粒物の割合も少なくなり、主薬・乳糖・コーンスターチからなる造粒物が形成される。

乾燥工程では、造粒工程で形成された凝集体の一部、特に主薬が剥離するが、乾燥時間を 2.4×10^2 秒までとするなら、主薬の剥離をあまり起こさないで済む。

《 アスコルビン酸系 》 (Fig.9(b))

アスコルビン酸系の主薬は、溶解性の良い薬物であることか、粒子の成長速度が速く、造粒初期から主薬含量の均一性に優れた造粒粒子が得られる。

造粒初期には造粒されていない主薬が存在するが、造粒中期には主薬と賦形剤からなる凝集体が形成されている。乾燥工程においても、造粒粒子からの剥離はほとんど起っていない。

この造粒工程における造粒機構ならびに含量均一性に優れた造粒物を調製できる操作条件に関する研究は、インラインでの測定が難しいため、一定時間ごとに造粒操作を停止するというオフラインの形で行われている。リアルタイムの測定でないことから、ちょっと地味な感じを与えるが、「種々の分析手段を活用して製造プロセスを解

析することによって、医薬品の製造プロセスにおいて何が起きているか、医薬品の品質を担保する上で種々の変動要因のうちのどれがキーとなる要因であるか、その要因をどのようにコントロールすればよいかを明らかにする」という PAT の目的から見て優れた内容をもつものと評価することができる。今後の課題は、こうした研究を実際の製造現場とリンクした形で発展させることであろう。

D. 考察

1. PAT の意義について

以上のように、PAT は、最近の科学技術の発展により種々の特性をリアルタイムあるいはそれに近い形で測定できる分析手段が開発されてきたことを背景に、医薬品の製造プロセスを効率的なものに改善したいというニーズに後押しされて、欧米で提唱され始めた分析技術をベースとした品質保証の方法論ともいべきものであり、“医薬品製造における工程分析の科学的手法、工程管理と制御のフィードバックの方法、情報管理ツール、製品の品質や工程の最適化の方法”などの技術を、製造プロセスを持続的に検証し、品質保証の基盤を提供するのに最善の形で応用しようとする戦略的な狙いをもつものである。

PAT の活用により、製造プロセスの進行に伴う特性の変化を測定して解析することによって、製造プロセスに対する理解を深め、品質担保のキーとなる要因を把握して、製造工程にフィードバックして、その要因を適切なレベルにコントロールできるように改善することができれば、医薬品の品質保証のレベルを高めることができる。さらに、キーとなる要因をリアルタイムでモニターできれば、そのデータを品質担保の指標にすることができる。

このように、医薬品の製造プロセスにおいて品質担保のキーとなる要因をコントロールすることで品質の確かな医薬品〔“造り込まれた”品質をもつ医薬品〕が製造されるようになって、品質規格には必ず適合するようになると、品質保証のスタイルが変わってくることになる。すなわち、PAT は、品質保証のスタイルを、現在の品質試験への適否を中心に据えた「品質試験を行って文書化して残す」スタイルから、「“造り込まれた”（あるいは“設計された”）品質を保証する」スタイルに移行する機会を与えるものである。

PAT 活用を巡る最近の動きは、製薬企業各社に、規制でしぼられているからという消極的な動機からではなく、自ら“Good Practice（良き実践規

範）”を積極的に実践して、恒常的に品質の維持向上に取り組む方向に進むことを求めているように思われる。

2. 欧米製薬企業の PAT 活用戦略

同じ PAT の活用を標榜していても、企業によって目指す方向にかなりの違いが見られる。

その1つは、前項で述べたように、種々の分析手段を活用して製造プロセスを解析することによって、製造プロセスに対する理解を深め、品質担保のキーとなる要因を把握して、製造工程にフィードバックして、その要因を適切なレベルにコントロールできるように改善することができれば、医薬品の品質保証のレベルを高めることができるとする方向である。この立場に立つ人は、製造プロセスの解析が進み、品質保証のレベルアップが達成できた結果として「品質試験の省力化」ができることはあるかも知れないが、それを PAT 活用の目的とはしないとしている。

もう1つは、製造過程で何が起きているかを必ずしも明らかにしなくても、NIR などリアルタイムでモニターできる機器を活用して、その機器から得られる情報と品質規格の項目との間に相関関係が認められ、機器からの情報がある範囲に達すれば、品質規格の限度値をクリアーできることが示されれば、機器からの情報を指標として出荷を行っても良いのではないかとするいわばパラメトリックリリースの拡張版とでもいべき考え方を推し進めようとする方向である。その機器からの情報が一体何を意味するのかという点については必ずしも明らかでなくてもよい、また、得られた情報を製造工程にフィードバックして工程の改善を目指すことは必ずしも要しないという点で、明らかに前者とは異なる立場であり、出荷段階での「品質試験の省力化」を優先した考え方である。

規制側の立場に立ってこの2つの方向を眺めて見ると、どうみても前者の考え方が妥当と思われる。前者のように、PAT によって医薬品製造工程で何が起きているかが明らかにされているのであれば、“キーとなる要因（パラメータ）をきちんと監視していれば、品質は担保できる”といった説明を受けたとき、そんなに抵抗感は覚えない。しかしながら、後者のように、機器の情報が一体何を意味するのかが明らかにされない（ブラックボックスのまま）では、いろいろな要因が変動したときに品質規格との相関関係が成り立たなくなるのではないかと不安は拭えず、かなりの抵抗感を覚えるのではないかとと思われる。

3. PAT 活用の問題点

《 技術的側面から見たときの問題点 》

- 1) C.4項の例のように、従来からの分析機器を用いて製造プロセスの解析を行うことは可能であるが、“一定時間ごとに製造プロセスを止めて、解析を行う”必要があるため、測定と解析に時間がかかり、忙しい製造現場での活用には実用的とは言えない。従来、製造現場でプロセスの解析が十分行われてこなかった原因には、プロセスの解析に適した分析機器があまりなかったことがあるのではないか？
- 2) したがって、医薬品の製造装置に目的に適った測定が可能な分析手段を組み込んだ解析用の装置（例えば、C.3項で紹介した On-line NIR bin blender）を必要に応じて開発する必要があるが、こうした解析用の装置を開発できるのは、そのためにリソースを振り向ける余裕のある大手の企業に限られるのではないか？ また、開発された装置が市販されるようになるかどうか、市販されるとしても非常に高価なものになってしまうのではないか（大手の企業以外では、なかなか活用の機会が得られないのではないか）？
- 3) 解析用の装置が入手できたとしても、自社製品の製造プロセスの解析に当たっては各社の製品の組成や製造方法に見合った解析方法やデータベースを独自に作成して適用する必要があるのではないか（どこまで標準化が可能であろうか）？

《 規制面から見たときの問題点 》

- 1) 品質保証のスタイルが、PATの活用によって、現在の品質規格への適否を中心に据えたスタイルから、“造り込まれた”品質を保証するスタイルに移行するのにどのように対応するのか？

3. 我が国における方向性

我が国では、PATの概念がまだ広く知られておらず、欧米におけるPAT活用の動き（特に、FDAのcGMP改定に関連した動き）に注目している人が、PATについて解説を始めた段階にある¹⁾。しかしながら、欧米での活発な動きを見ていると、このような我が国の状況のままでは、規制側、企業側ともに国際的な場で日本としての見解を問われて答えに窮する

場面が出てくるおそれがある。したがって、我が国においても、できるだけ早くこのPATへの理解を深めて、どう対応するかを考えておく必要がある。

上述のように、PAT活用の主体は企業側であり、我が国の製薬企業もPATを活用した製造プロセスの解析に基づいたアカウンタビリティのある品質保証が求められる時代の到来に備えておく必要がある。

我が国のGMP関係者には、米国以上に規格試験に基づいて適否の判定を行って出荷することにこだわる人が多いと思われるが、ファルマシア3月号掲載の「医薬品規制の国際基準化と品質担保のあり方」²⁾で小嶋が述べているように、“国際化の波の中で生き抜くには、医薬品の開発や承認申請資料の作成にあたる企業側の者であろうと、承認審査や査察にあたる規制側の者であろうと、科学的な論拠に基づいて柔軟な判断を行い得るだけの力をつける必要がある。”

“規制側の者の言ったことを金科玉条にして、その枠を守っていれば良いとする考え方は、こうした国際化の時代においてはもう通用しないと考えるべきである。誰かからやれと言われるからというのではなく、自分でよく考えて、審査する者を納得させるような説明を論拠となるデータを使ってきちんと展開するようにして欲しいものである。ミニマムで良い、他と同じで良いとするのではなく、それを超えて一歩踏み出す気構えが必要と思われる。企業側がこのようなアカウンタビリティのある説明を行ってこそ、医薬品の品質保証は、開発段階での十分な特性解析、それをベースとした適切な規格の設定とそれに基づく品質試験、ならびにGMPに基づく安定した製造工程での製品の生産という3本の柱がうまくリンクしつつ行われることが重要であり、そうした状況の下では品質保証を柔軟な形で行うことが可能となる。というICH-Q6Aガイドラインの基本精神が規制側にも実際に納得できるものとなるのではないかと思われる。”

下線の部分は、PATの目指す方向と一致しているように思われる。

4. PATに関するディスカッションを

“アカウンタビリティのある形で常に対処するように心がけ、それに基づいたやりとりを規制側と企業側の間で積み重ねていくことが、こうした国際化の時代において我が国の品質

保証のあり方をレベルアップしていく道ではないかと思われる。

そうした状態にしていくためには、もちろん関係者一人一人の努力が大切なことは言うまでもないが、それをバックアップするためにも規制側の者と企業側の者がフランクにディスカッションできるような場をできるだけ多く設けて、種々の問題について議論を積み重ねていくことも必要であろう。最近日本薬学会に設けられたレギュラトリーサイエンス部会が中心となって種々の課題に関するシンポジウムを開催して、そうした議論の場を提供してくれることを期待したい。”

PATに関しても多くの方が関心をもち、データに基づいてディスカッションが行えるようになることを期待したい。

E. 参考文献

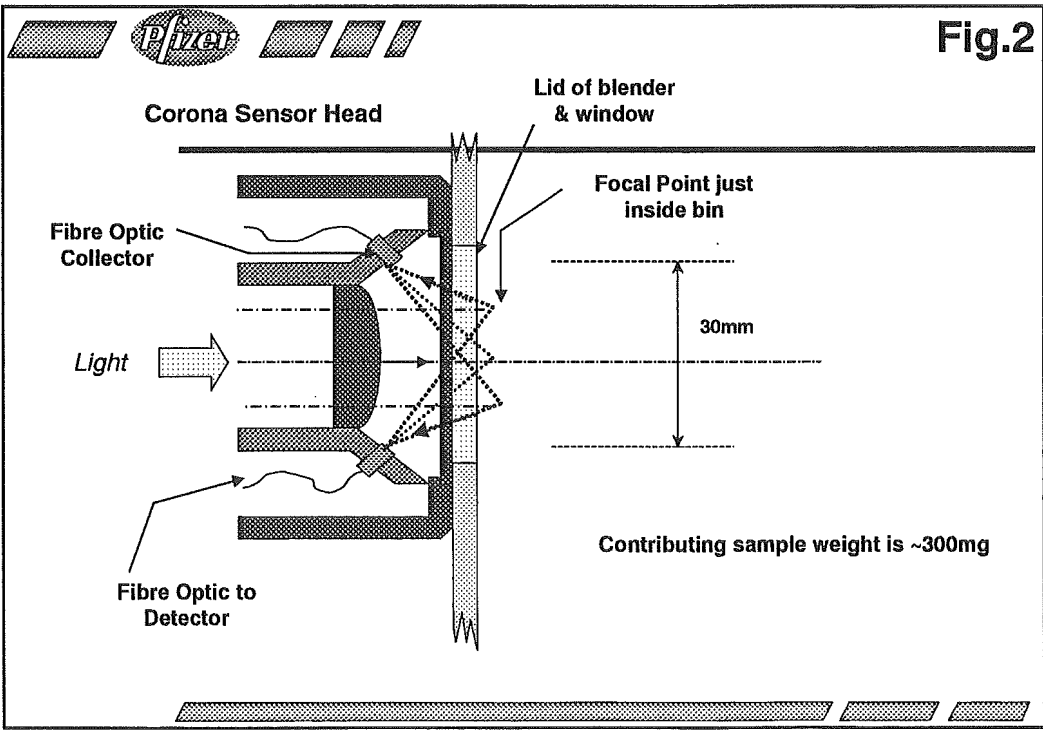
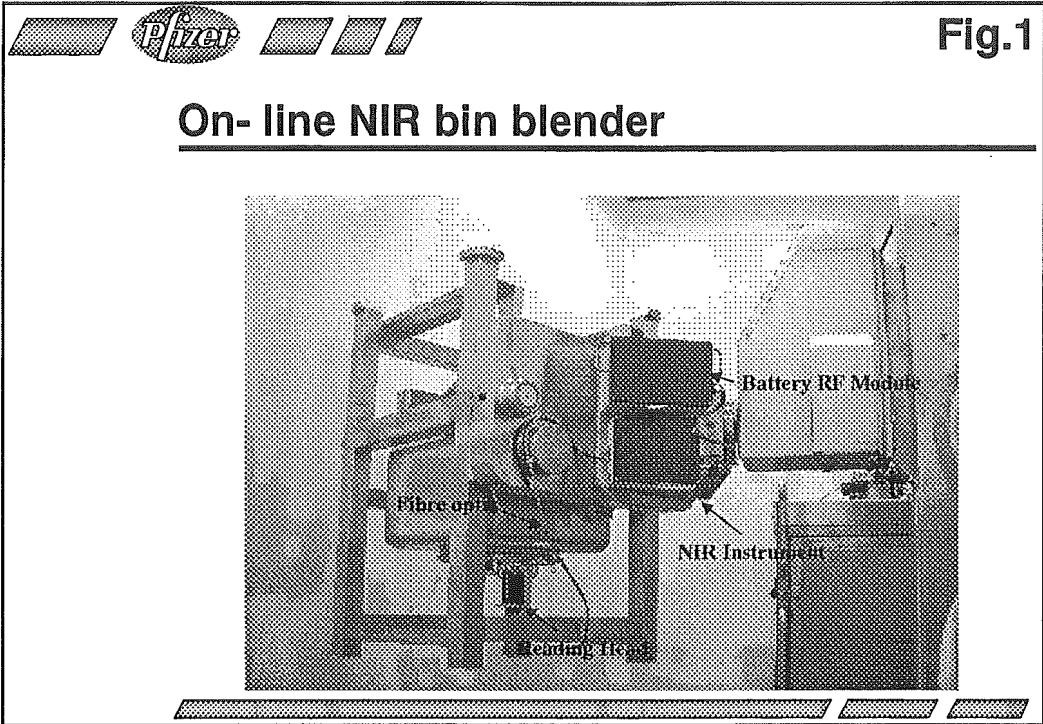
- a) <http://www.fda.gov/cder/OPS/PAT.htm>.
- b) 水田泰一、西山昌慶、プロセス・アナリティカル・テクノロジーの解説、ファームテクジャパン、18, 1771-1780(2002).
- c) <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/slides/10,11>.
- d) <http://www.fda.gov/oc/guidance/gmp.html>.
- e) <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/slides/3841s1.html>.
- f) http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/slides/3841s1_02_hammond.ppt.

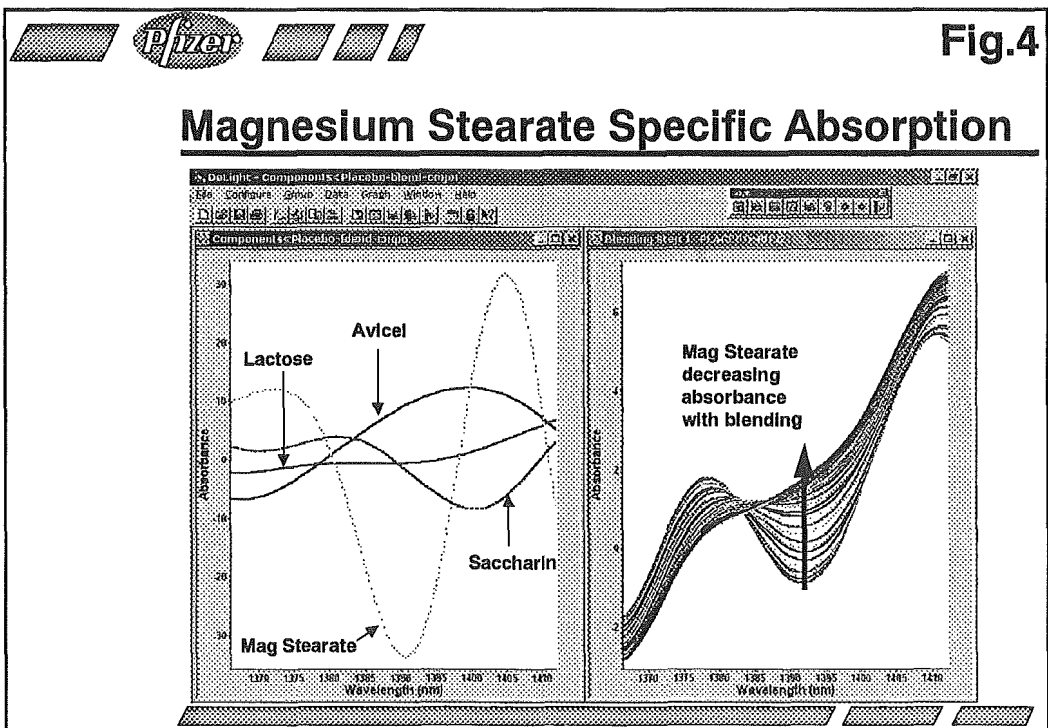
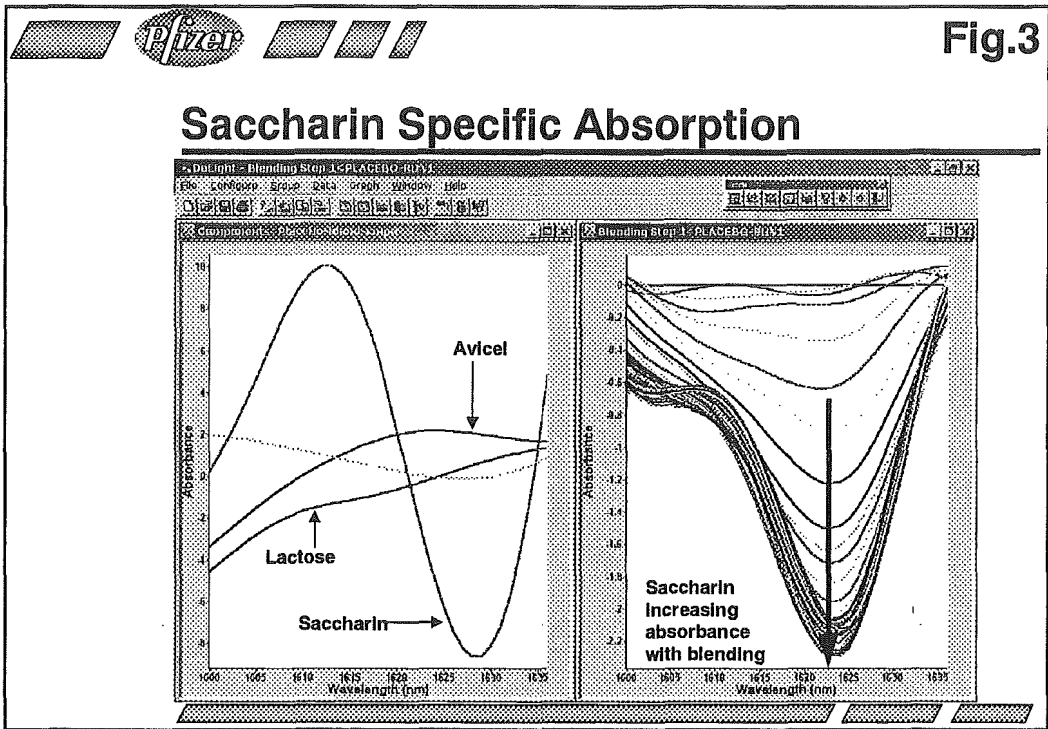
F. 研究発表

- 1) 栗本一平、寺下敬次郎、宮南啓、主薬賦形剤の含量および粉体物性に基づく複合型造粒機の造粒過程、第16回製剤と粒子設計シンポジウム講演要旨集（平成11年10月21日）。
- 2) 小嶋茂雄、医薬品規制の国際基準化と品質担保のあり方、ファルマシア、39, 199-203(2003).

G. 知的所有権の取得状況

なし





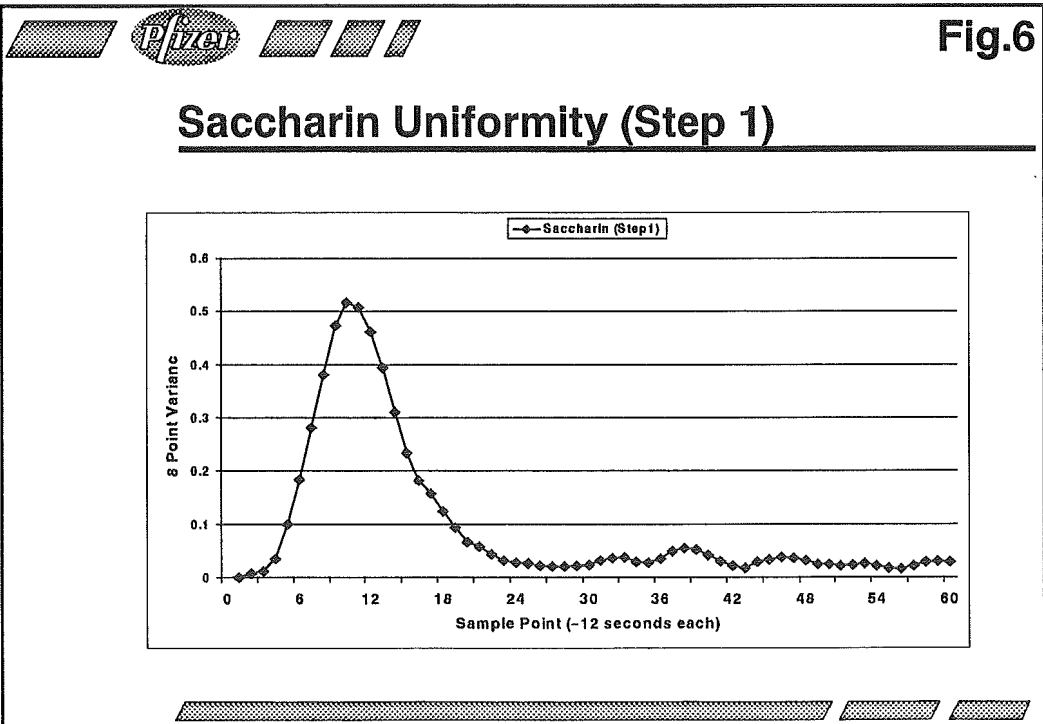
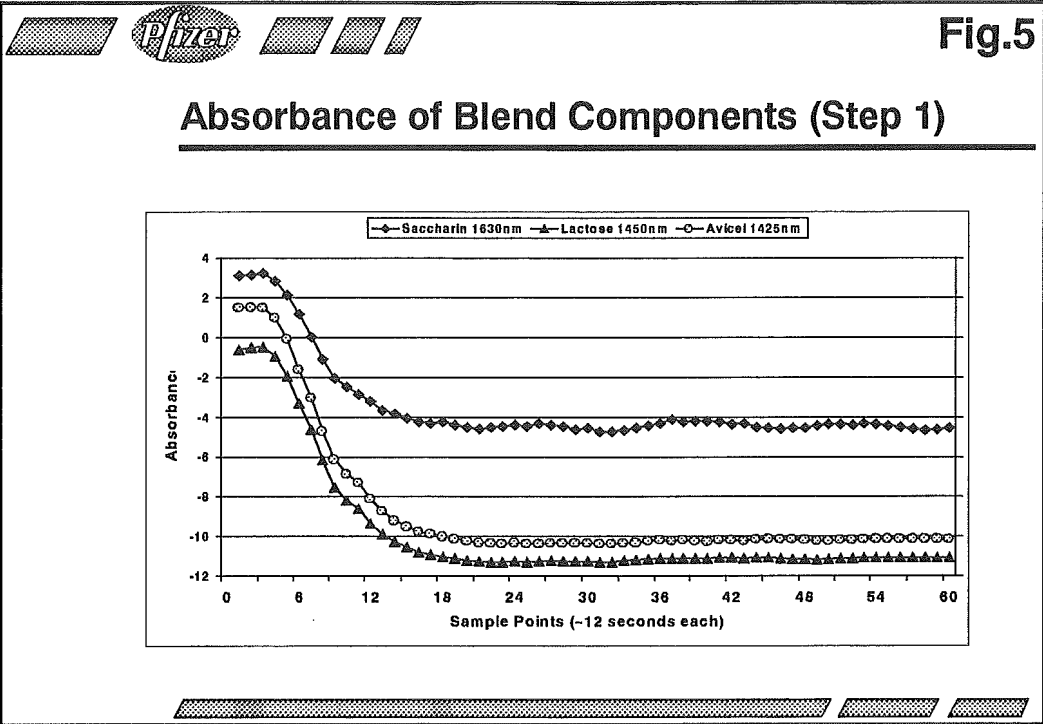


Table 1 試料粉体と配合割合

| 試料粉体 | 会社名 | 配合割合 [%] |
|----------|---------|--------------|
| 主薬 | プロベネシド | メルクジャパン 30.0 |
| | アスコルビン酸 | 武田薬品工業 30.0 |
| 乳糖(200M) | DMV | 46.5 |
| コーンスターチ | 松谷化学 | 20.0 |
| HPC-L | 日本曹達 | 3.5 |

Table 2 操作条件 (MP-01)

| | |
|---------|---|
| 給気温度 | 353 K |
| 排気温度 | 302 K |
| 品温 | 303 K |
| スプレー圧 | 0.15 MPa |
| 加液速度 | 2.5×10^{-4} kg/s |
| 風量 | 混合時 5.56×10^{-4} m ³ /s |
| | 造粒時 1.25×10^{-2} m ³ /s |
| | 乾燥時 1.67×10^{-2} m ³ /s |
| ロータの回転数 | 混合時 6.67 rps |
| | 造粒時 5.0 rps |
| | 乾燥時 0.83 rps |

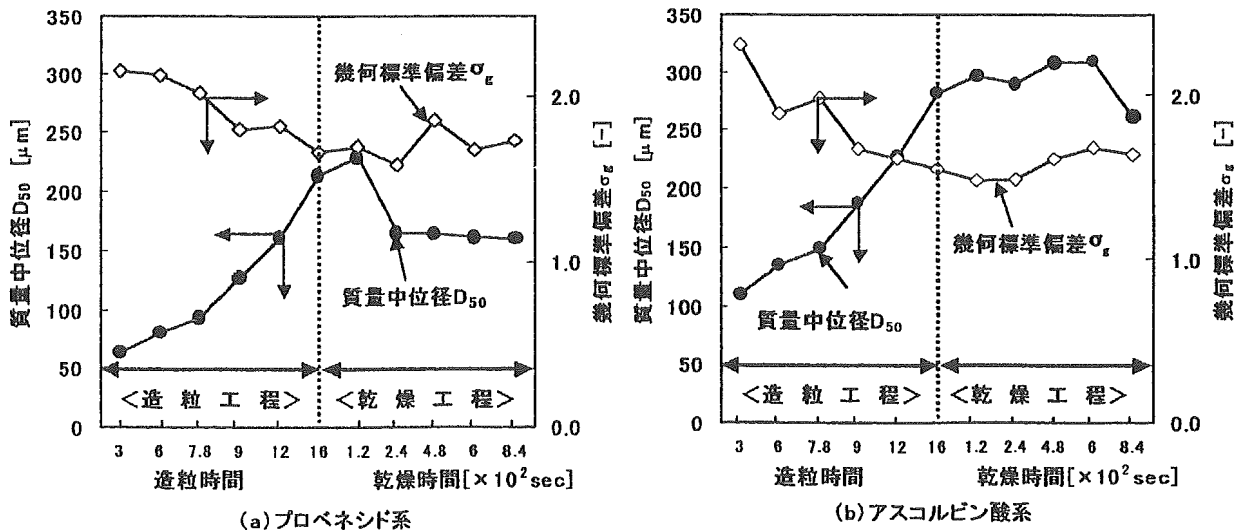
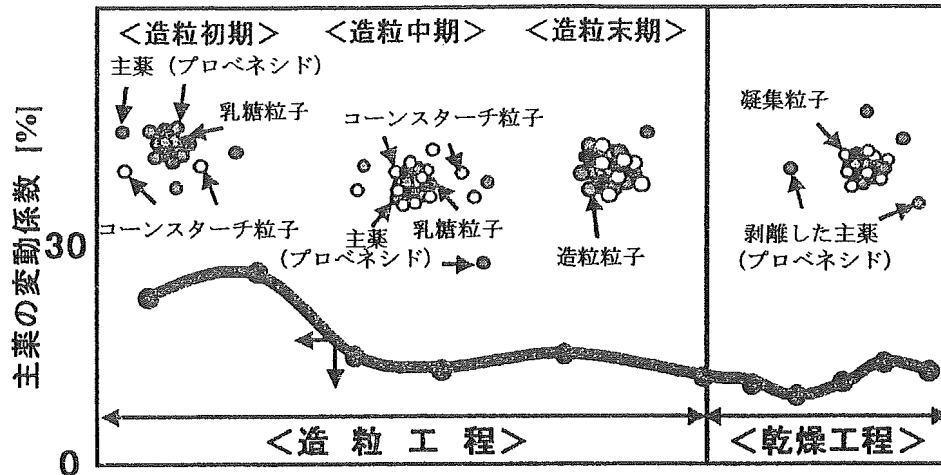
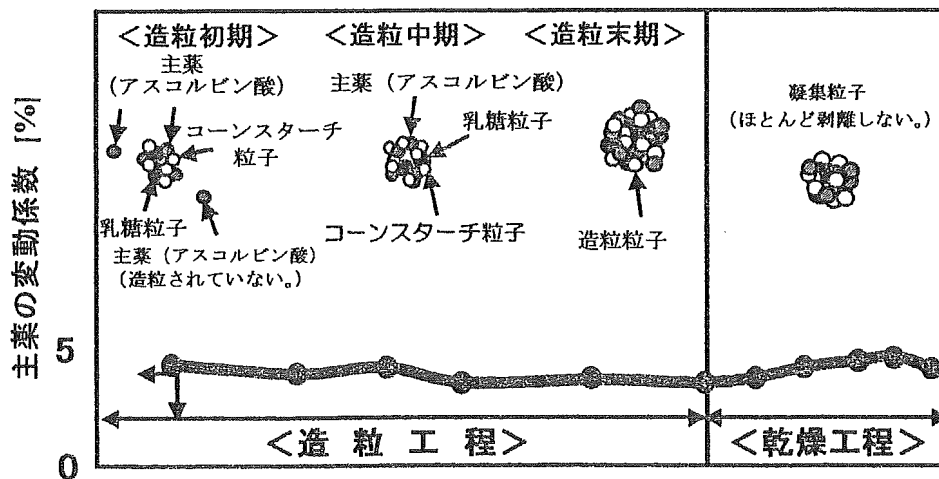


Fig. 7 造粒および乾燥プロセスにおける質量中位径と幾何標準偏差



(a) プロベネシド系



(b) アスコルビン酸系

Fig. 9 粒子の付着・凝集モデル