

国立研究開発法人日本医療研究開発機構

医薬品等規制調和・評価事業

医薬品の品質管理・製造法管理及び変更管理の新たな手法の評価法に関する研究

令和 2 年度 医薬品の連続生産における品質及び製造管理手法に関する研究

「医薬品固形製剤の連続生産における多変量統計的プロセス管理(Multivariate Statistical Process Control)の活用可能性に関する研究」

研究開発分担者： 松田 嘉弘（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）
研究参加者： 青山 惇（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）
浅井 直親（株式会社ダルトン）
石本 隼人（エーザイ株式会社）
井上 圭嗣（グラクソ・スミスクライン株式会社）
鶴野澤一臣（フロイント産業株式会社）
大崎 一男（メトロームジャパン株式会社）
香取 典子（国立医薬品食品衛生研究所）
加納 学（京都大学）
菊池 正彦（熊本大学）
倉崎 和貴（中外製薬株式会社）
小出 達夫（国立医薬品食品衛生研究所）
境井 洋（株式会社廣貫堂）
坂本 知昭（国立医薬品食品衛生研究所）
嶋多 剛介（株式会社ユーロテクノ）
島村 自然（高田製薬株式会社）
下野龍太郎（ヤンセンファーマ株式会社）
正田 卓司（国立医薬品食品衛生研究所）
杉山 弘和（東京大学）
鈴木 康弘（第一三共株式会社）
芹澤 克（株式会社ビートセンシング）
高山 一成（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）
竹内 洋文（岐阜薬科大学）
田原 耕平（岐阜薬科大学）
垂水 利泰（ブルカーージャパン株式会社）
出水 庸介（国立医薬品食品衛生研究所）
寺田 勝英（高崎健康福祉大学）
長谷川浩司（株式会社パウレック）
羽山 哲生（田辺三菱製薬株式会社）
日景 俊胤（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）
古川 諒一（田辺三菱製薬株式会社）
松井 康博（大日本住友製薬株式会社）
真野 栄一（MSD 株式会社）
宮本 祐司（協和キリン株式会社）
本山 敬一（熊本大学）
横山 怜示（塩野義製薬株式会社）

（注）所属名は参加時点における所属先を示す。

医薬品固形製剤の連続生産における多変量統計的プロセス管理

(Multivariate Statistical Process Control)の活用可能性に関する研究

1 はじめに

2018年度からAMEDにて推進している「医薬品の連続生産における品質及び製造管理手法に関する研究」では、連続生産技術を用いた製造工程を対象に、管理できた状態（State of Control）であることを保証する方策、および品質を保証するために有効な製造管理手法を研究し、提示することを目的に活動を進めている。

従来のバッチ生産では、管理しようとする Critical Process Parameters (CPPs)もしくは Critical Material Attributes (CMAs)に立証された許容範囲(Proven Acceptable Range: PAR)を設定する単変量のプロセス管理が主たる方法であり、複数のパラメータの組み合わせの管理範囲（Design Space: DS）を設定する場合も、要因として選択されるパラメータの数は限定的である。

連続生産では数多くのセンサーにより運転状態を監視するシステムが採用されている。また、バッチ生産と比較し長時間運転となるため継続的に多量のプロセスパラメータや品質特性のデータを取得できる。加えて、バッチ生産と異なり開発と商用生産で同じ機器を使用することもできるため、開発期間に蓄積したデータを用いて構築したプロセス管理モデルをそのまま商用生産に使用することもできる。このような連続生産の特徴を活かした製造管理手法の1つとして多変量統計的プロセス管理（Multivariate Statistical Process Control: MSPC）が注目されている。

本研究では、連続生産の製造管理手法の1つとして既に食品や石油化学産業で多くの実績があり、欧州薬局方(Ph.Eur.5.28)にも記述されているMSPCの連続生産への活用可能性と管理手法構築の手法の一例を示すことを目的に、連続湿式造粒工程を対象に実際の製造機器を用いて実験を実施した。

2 多変量統計的プロセス管理（Multivariate Statistical Process Control: MSPC）

2.1 多変量統計的プロセス管理とは



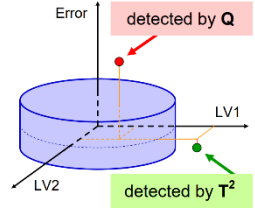
MSPCとは、多数のパラメータで構成される多次元空間に正常状態の領域を設定し、運転状態を監視する手法である。このため、MSPCは多変量で構成されるデザインスペースとも捉えることができる。

従来のPARやDSがパラメータそのものに立証された許容範囲を設定するのに対し、MSPCでは多変量解析（例：主成分分析）を用いることにより得られる統計量（例：Hotelling's T^2 統計量とQ統計量）を管理する。 T^2 統計量は変数間の関係を維持したままの変動を示し、Q統計量は変数間の関係が崩れた変動（予期せぬ変動）を示す。Q統計量はsquared prediction error (SPE)とも呼ばれる。

PARおよびDSが品質に影響を与える複数の候補要因から特定された影響度の高いパラメータ(CMAs、CPPs)に対する許容幅であるのに対し、MSPCはCPPsやCMAsだけでなく考えうる影響要因を網羅的にモニタリングまたは管理することができる手法となる。このため、開発期間における要因の見過ごし防止や商用生産の際に生じる発生頻度の低い異常（機械故障やヒューマンエラー）の検出に役立つと考

えられる。また、継続的に運転状態をモニタリングすることによって、機械故障の予兆や原料物性のトレンド変化をいち早く察知できる可能性がある。このように、MSPC は従来の医薬品開発手法や生産での管理を補完しうる新たなアプローチを提供するものである。各手法の対象範囲のイメージを表1に示す。

表1 各手法の対象範囲のイメージ (PAR と DS と MSPC)

手法	PAR	DS	MSPC
次元	1次元	通常2次元か3次元	多次元
対象範囲のイメージ	 <p>1つのパラメータ ↓ 一変量実験 ↓ パラメータを上下限内に管理</p>	 <p>通常2-3のパラメータ ↓ パラメータ間の相互作用を考慮した解析 (例: 応答曲面法) ↓ パラメータを2-3次元の範囲内に管理</p>	 <p>多数のパラメータ ↓ 多変量解析 (例: 主成分分析(PCA)) ↓ 統計量を管理 (例: Hotelling's T²と Q)</p>

2.2 PAR/DS と MSPC との違い

従来の製剤開発で用いられる PAR および DS と MSPC の管理戦略構築に関する違いを表2に示す。PAR/DS は、CPPs/CMA のそれぞれのパラメータに管理幅(領域)を設定することによって CQAs を管理する。これに対し、MSPC では多数の PPs/MAs を用い多変量解析した統計量 (T²統計量と Q 統計量) を管理することにより運転状態が正常のバラツキの範囲に入っているかどうかを網羅的に管理する点が異なる。

表2 PAR/DSとMSPCの違い

手法	PAR/DS	MSPC
管理 アプローチ	CQAsに影響を及ぼすCPPs/CMAsを特定し、その関係を明らかにする。 CPPs/CMAsに管理幅(領域)を設定することによりCQAsを管理する。	網羅的にPPs/MAsを用いて多変量解析を行い、運転状態を表す統計量を算出する。 正常運転状態でのバラツキを考慮して統計量に閾値を設定し、運転状態を管理する。
管理の対象	CQAs (含量・溶出などの品質特性値)	製品品質・稼働性能 (製品品質や稼働性能を総合した状態)
要因	CPPs/CMAs	製造システムで測定されるすべてまたは一部のPPs/MAs(CPPs/CMAsを含む)
特徴	CQAsに影響を及ぼさないCPPs/CMAsの変更可能範囲を予め特定できていることから、その範囲内において、自由にCPPs/CMAsの管理値を変更することができる。 CQAsに与える影響が低いと判断されたPPs/MAsは管理の対象外となる。	CPPs/CMAs以外のPPs/MAsを含めた多数のパラメータを網羅的に管理することができる。 正常運転状態をベースに判断しているため、たとえ製品品質に影響がない新たな状態(PPs/MAsの新たな管理値での組み合わせ)があったとしても、その状態への事前の保証はできない。 統計量と製品品質との関係性の明確化が容易ではない。

異常検出に T^2 統計量と Q 統計量を用いる MSPC では、統計量が閾値を超えて異常の発生が疑われる際に、異常の原因となったパラメータを特定するための解析が別途必要となる点、また MSPC の管理範囲は従来の PAR および DS の立証された許容範囲と必ずしも一致しないため、PAR や DS からの単純な代替はできない点に留意する必要がある。このため、MSPC の活用方法としては通常の QbD 開発で構築する管理戦略へ付加することで、商用生産での日常的工程確認(モニタリングや社内管理)、PAR や DS による管理では検出が困難な装置の異常検出などへの応用が期待できる。

2.3 モデルの種類

MSPC は、監視対象である複数の変数の関係性に着目する統計的プロセス管理手法である。変数間の関係が概ね線形であれば、本文書で取り上げた主成分分析(PCA)を用いる方法が有効である。そうでない場合には、非線形性に対応できる方法を採用する必要がある。

2.3.1 線形モデル

MSPC における最も代表的なモデル構築方法が PCA である。PCA では入力変数と出力変数の区別を行わない（あるいは出力変数を監視対象としない）ことから、重要な主成分でさえも、必ずしも出力変数との相関が強いとは限らない。そこで、出力変数との関係性を考慮するために、PCA の代わりに partial least squares (PLS) をモデル構築に用いることができる。PLS は分光分析において検量線を構築するためにしばしば使われる線形回帰手法であり、適切な数の潜在変数を採用することで、多重共線性の問題に対応し、ロバストかつ高精度なモデルを構築することができる。主成分の代わりに潜在変数を用いることで、PCA と同様に、MSPC を実施することができる。

2.3.2 非線形モデル

変数間の関係が強い非線形性をもつ場合、線形モデルでは十分に変数間の関係を把握することができず、異常検出の精度も悪くなる。このような場合には、非線形モデルを用いるべきである。線形モデルの構築には PCA や PLS を用いるが、その延長線上にある方法として、kernel PCA や kernel PLS がある。機械学習分野では、カーネル関数を用いる方法が数多く提案されており、kernel PCA/PLS もそのような方法の 1 つである。カーネル関数を用いることで、変数の非線形性を効率的にモデル化することができる。

非線形な判別問題に適用されるサポートベクトルマシン (SVM) の一種である one-class SVM (OCSVM) も異常検出に用いられる。OCSVM (および SVM) もカーネル関数を用いる方法であるが、正常データを包み込む非線形な境界面を導出できるため、非線形版 MSPC 手法として用いることができる。

より簡便な手法としては近傍法がある。近傍法では、過去の正常データをデータベースに保存しておき、現在のデータを中心とする半径 R の球内に存在する正常データの数を数え、その数が閾値よりも少なければ、現在のデータを（正常データから離れているため）異常と判定する。単純な方法ではあるが、データの分布を仮定することなく、非線形な関係にも対応できるため、実用上優れた方法といえる。

その他、オートエンコーダーなどニューラルネットワークを用いる方法も異常検出のためのモデル構築に利用できる。

3 実験とモデル構築方法

MSPC の活用にあたっては、活用の目的を定め製剤開発により得られた知識をベースに進めていくことが重要である。また、ケモメトリクスモデルやプロセスモデルと同様に、MSPC モデルも原薬/原料の物質特性の変動や運転中の環境変化の影響をうける可能性があるため、変動要因を変えた複数回の運転データを用いモデルを構築し検証する必要がある。また、MSPC の用途によって求められるモデルの精度、頑健性、メンテナンスの頻度（定期的な抜き取りサンプリングによる品質評価とモデルの判定値との比較）などは異なると考えられる。

本研究では、造粒実績のあるモデル処方を用い、実際に複数回の連続造粒実験を実施して MSPC モデルを構築し、その活用の可能性検証を行った。本検討により MSPC の活用方法への理解が深まることが期待できる。

本検討では、商用生産に社内管理として MSPC を活用することを想定し、以下の 2 つの項目を検証し

た。MSPC は複数の工程の運転状態を一元的に管理することも可能であるが、本実験では、湿式造粒を用いた連続生産においてキーププロセスとなる連続湿式造粒工程に焦点をあてた。

なお、モデル処方を用いた実験は模擬実験であるため、通常開発中に得られるはずの情報がないこと、モデルの構築と検証に使用する実験データも限定的であることに留意が必要である。

検証 1：異常運転の検出

日常の生産で発生する可能性がある、機器のトラブル、製造パラメータの異常、機器のセッティングミス を模擬した異常運転を行い、構築した MSPC モデルがこれらの異常運転に対しアラートを発せられるかどうかを検証した。併せて、アラートが発生している運転状態で製造された錠剤の品質(製剤均一性)を評価し、MSPC のアラートと品質変化との関連性について評価した。

検証 2：モデルの違いによる異常検出力の違い

PPs と MAs を用い構築した MSPC モデルと PPs のみを用い構築した MSPC モデルの異常検出力にどのような違いが生じるか検証した。

3.1 実験概要

模擬製剤として低含量(濃度 1%)のアセトアミノフェン錠 (Appendix A.1 処方) を用い、CQA として製剤均一性 (含量偏差および質量偏差) を設定した。

連続湿式造粒システムである CTS-MiGRA System (Appendix A.2 連続生産システム) を用い、前混合、連続湿式造粒、乾燥、整粒、滑沢混合、打錠の順で工程を進め錠剤を得た。標準的な製造パラメータを用いた正常運転ロットと、連続湿式造粒工程での機器のトラブル、製造パラメータの異常、機器のセッティングミスを模擬した異常運転ロットを製造し、正常運転ロットで得られたデータを用い設定した正常範囲を元に、異常運転時に MSPC によってアラートを出すことができるか検証した。加えて、連続湿式造粒工程以外の工程では同じ製造条件を用い錠剤を製造し、質量バラツキとアセトアミノフェン含量バラツキを評価することで品質変化と MSPC の関連性についても検証を行った。

図 1 に連続湿式造粒ユニットの模式図と MSPC モデルの作成に用いたパラメータをまとめた。運転中に図 1 中の表に示した計 15 のパラメータを同時に 2 秒間隔で測定することにより運転データを取得した。MSPC モデルは、プロセスパラメータと品質特性パラメータを用いたモデル (MSPC Model 1) とプロセスパラメータのみを用いたモデル(MSPC Model 2)の 2 つを構築し、その性能 (異常/正常の検出力) の比較を行った。

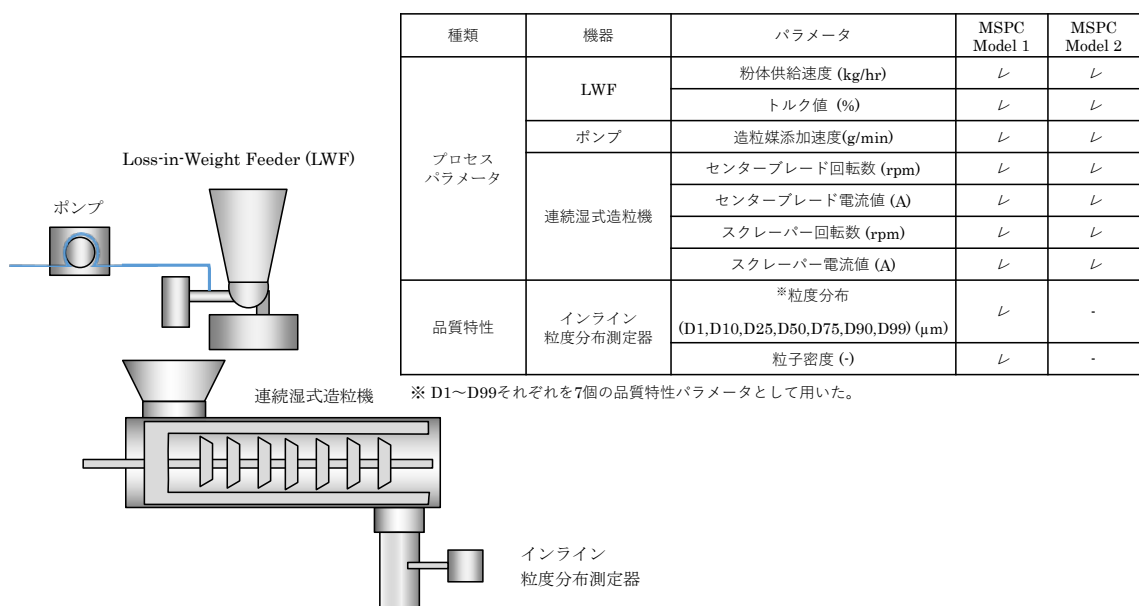


図1 MSPCモデル構築に用いた湿式造粒工程パラメータ

3.2 モデルの構築

本研究では、標準的な製造条件を用い製造した2ロット（キャリブレーションロットと呼ぶ）のスタートアップとシャットダウンを除く運転を正常と見なし、MSPCモデルを構築した。モデル構築には、出力変数（品質）との関連性を考慮することなくモデルを作成できるPCAを用いた。（Appendix A.3 モデル作成時のデータ処理）

3.3 主成分数の選択

モデルの性能は選択する主成分数に依存するため、MSPCによって検出したい異常が特定されている場合は、異常検出力を確認しながら主成分数を設定する必要がある。一方で、MSPCによって正常運転とは異なる状態を広く検出したい場合は、汎用的に使用されている主成分数選択方法を用いることもできる。ここでは例として、①主成分スコアの分散を指標とする方法と②主成分の累積寄与率を指標とする方法を紹介する。表3に2つのキャリブレーションロットから得られた各主成分スコアの分散、主成分の寄与率、累積寄与率を示す。

表 3 各主成分スコアの分散、主成分の寄与率、累積寄与率

モデル	MSPC Model 1			MSPC Model 2		
	分散	寄与率(%)	累積寄与率 (%)	分散	寄与率(%)	累積寄与率 (%)
1	5.2	34.5	34.5	1.6	23.0	23.0
2	1.7	11.5	46.1	1.1	16.2	39.3
3	1.6	10.7	56.8	1.0	14.6	53.9
4	1.1	7.4	64.2	1.0	13.8	67.7
5	1.0	6.7	70.9	1.0	13.5	81.2
6	1.0	6.7	77.6	0.9	13.2	94.5
7	0.9	6.3	83.9	0.4	5.5	100.0
8	0.8	5.1	89.0	—	—	—
9	0.6	3.8	92.8	—	—	—
10	0.4	2.7	95.5	—	—	—
11	0.4	2.4	97.9	—	—	—
12	0.2	1.3	99.1	—	—	—
13	0.1	0.6	99.7	—	—	—
14	0.0	0.2	99.9	—	—	—
15	0.0	0.1	100.0	—	—	—

3.3.1 主成分スコアの分散を指標とする方法

主成分分析前のデータを構成する各パラメータが前処理により分散が 1 になるように変換されている場合、分散が 1 より小さい主成分が持つ情報量は各パラメータが持つ情報量よりも小さく、その重要度は低いと考えられる。本実験の例では、MSPC Model 1 では主成分数 6 まで、MSPC Model 2 では主成分数 5 までを選択することとなる。

3.3.2 主成分の累積寄与率を指標とする方法

累積寄与率がある値以上となる主成分を選択する方法である。経験的に累積寄与率 80%以上という指標が多く用いられている。本実験の例では、MSPC Model 1 では主成分数 7 まで、MSPC Model 2 では主成分数 5 までを選択することとなる。

本研究では、両手法で主成分数の選択に顕著な違いは生じなかった。このため、どちらの手法を選択しても結果に及ぼす影響は小さいと判断し、ここでは MSPC Model 1 は主成分数 6 まで、MSPC Model 2 には主成分数 5 までを使用してモデルを構築した。

3.4 閾値の設定と不適合判定

構築した MSPC モデルの T^2 統計量および Q 統計量の閾値の設定方法の一例として統計量のバラツキを指標にする方法がある。本実験では、MSPC モデルの構築に使用したデータの 99.7%信頼区間を適合とする閾値を設定した。

また、本実験のように数秒ごとにデータ取得と判定を行う場合、正常状態であっても統計量が適合範囲を逸脱し、不適合と判定される可能性がある。このようなケースでは、例えば、外れ値の連続出現回数や外れ値の頻度に基準を設定することで誤検出を防ぐことができる。本実験では、 T^2 統計量、 Q 統計量の

いずれかが高頻度に長時間閾値を超える状態が発生した運転状態を異常状態（不適合）であると判断した。

3.5 正常運転ロットと異常運転ロットを用いた確認と検証

MSPC モデルの性能を確認する最初のステップとして、正常運転条件を用いて製造したバリデーションロットの運転データが、構築したモデルの正常範囲に入ることを確認する必要がある。このステップでは、通常の生産で生じる製造環境や機器状態のロット間変動があったとしてもモデルが過剰にアラートを出すことなく正常と判断することを確認することが必要である。このため、キャリブレーションロットとバリデーションロットの製造は、一続きではなく、隔てて行うことが望ましい。

つづいて、構築した MSPC モデルにより連続造粒運転中の異常を検知できるかを検証するため、以下の3種の異常を設定し実証実験を行った。(Appendix A.4 実験一覧)

異常運転 1: 機器のトラブル

機器のトラブルを模して4つの造粒媒添加チューブを順次一つずつ塞栓し製造を行った。

異常運転 2: 製造パラメータの異常

製造パラメータの異常を模して、造粒媒添加率を正常条件より低い条件から高い条件に製造中に連続的に変化させ製造を行った。

異常運転 3: 機器のセッティングミス

機器セットアップ時のヒューマンエラーを模して、LWF に異なる形状のスクリーを使用し製造を行った。

4 正常運転ロットを用いた確認

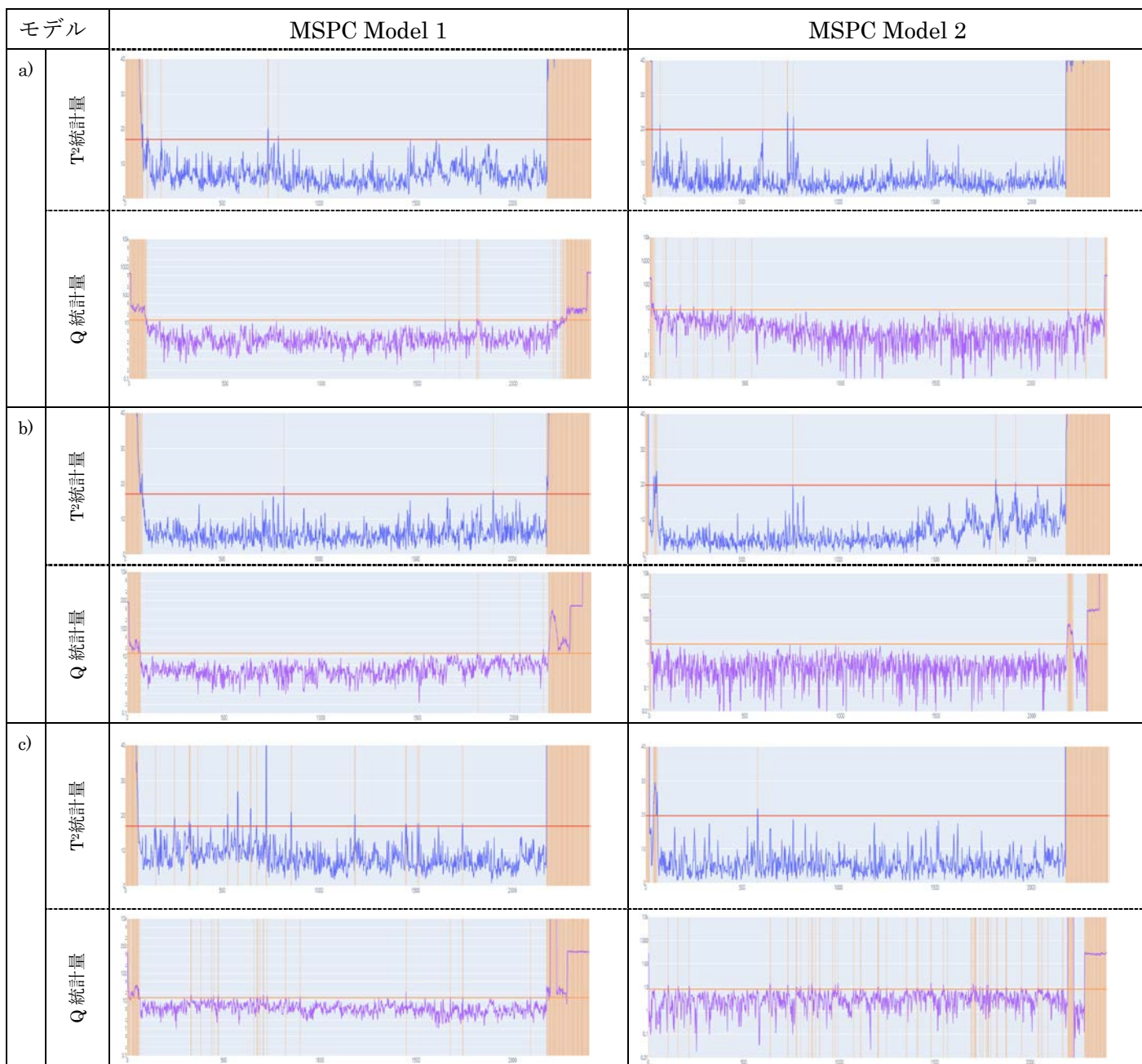
2つのキャリブレーションロットとバリデーションロットの品質特性が類似していることを確認した後(表4)、それぞれの T^2 統計量および Q 統計量を比較した(表5)。

モデル構築に使用したキャリブレーションロット 1(Lot No. 2020031801)および 2(Lot No. 2020031802)と比較すると、バリデーションロット(Lot No. 2020031807)では T^2 統計量および Q 統計量が閾値を超えるデータが多く観測されるものの、散発的であり継続的な逸脱は観測されなかった。MSPC Model 1と比較しMSPC Model 2では特にスタートアップ、シャットダウン時の検出力が低下している傾向がみられたが、定常運転中の検出力に著しい違いはなかった。このため、構築したMSPC Model 1とMSPC Model 2はいずれも正常状態を正しく捉えていると判断した。

表4 正常運転で製造された錠剤の品質特性

Lot No.	2020031801 (キャリブレーションロット1)	2020031802 (キャリブレーションロット2)	2020031807 (バリデーションロット)
平均質量 (%)	99.9	99.6	100.2
質量 RSD (%)	0.61	0.60	0.50
含量平均 (%)	101.6	98.8	103.5
含量 RSD (%)	2.3	3.0	3.9

表5 正常運転における MSPC の時系列データ



a) キャリブレーションロット 1 (Lot No. 2020031801)

b) キャリブレーションロット 2 (Lot No. 2020031802)

c) バリデーションロット (Lot No. 2020031807)

横軸：時間(秒)

横赤線：閾値 (99.7%信頼区間)

オレンジ領域：閾値を超えた領域

5 モデルによる異常運転の検出（検証1）

5.1 異常運転 1: 機器のトラブル

製造時の機器のトラブルを模し、表 6 に示す順序で造粒媒供給チューブが 4 本から 1 本へなるよう意図的に塞栓し、再び 4 本に戻すという異常運転ロットを製造した。

各条件で製造された顆粒をそれぞれのロットとして分けて錠剤まで製造し、品質測定用サンプルを得た。なお、送液量を一定化するフィードバックシステムが設置されている仮定で、塞栓のたびに造粒媒の供給速度を設定値に保つためにポンプを調整した。

異常運転 1 における各ロットの錠剤の品質特性を表 7 に、MSPC の時系列データを表 8 に示す。

MSPC Model 1 と MSPC Model 2 ともに、チューブの数を変更する際に T^2 統計量および Q 統計量の閾値からの大きな逸脱が観測された。これは変更時に流量が変動するため、設定値に戻るまで異常と判断したものと考えられる。流量が一定となった後でも、チューブの数が 1 本の領域 (Lot No. 2020031805) では、高い頻度で T^2 統計量の逸脱を観測した。しかし、多くの領域では、継続的な逸脱は観測されず、チューブの塞栓が与える影響は正常状態でのバラツキの範囲に収まる軽度なものとなった。実際、チューブの数が 1 本の時の錠剤の品質特性を確認すると、質量および含量ともに有意な差は認められなかった (表 6)。しかしながら、チューブ 1 本で製造されていた時間のロットでは含量のバラツキ (含量 RSD) が他のロットよりも多少大きくなっており (表 7)、そのような品質変化の兆候を MSPC は検出できる可能性があることが示唆された。

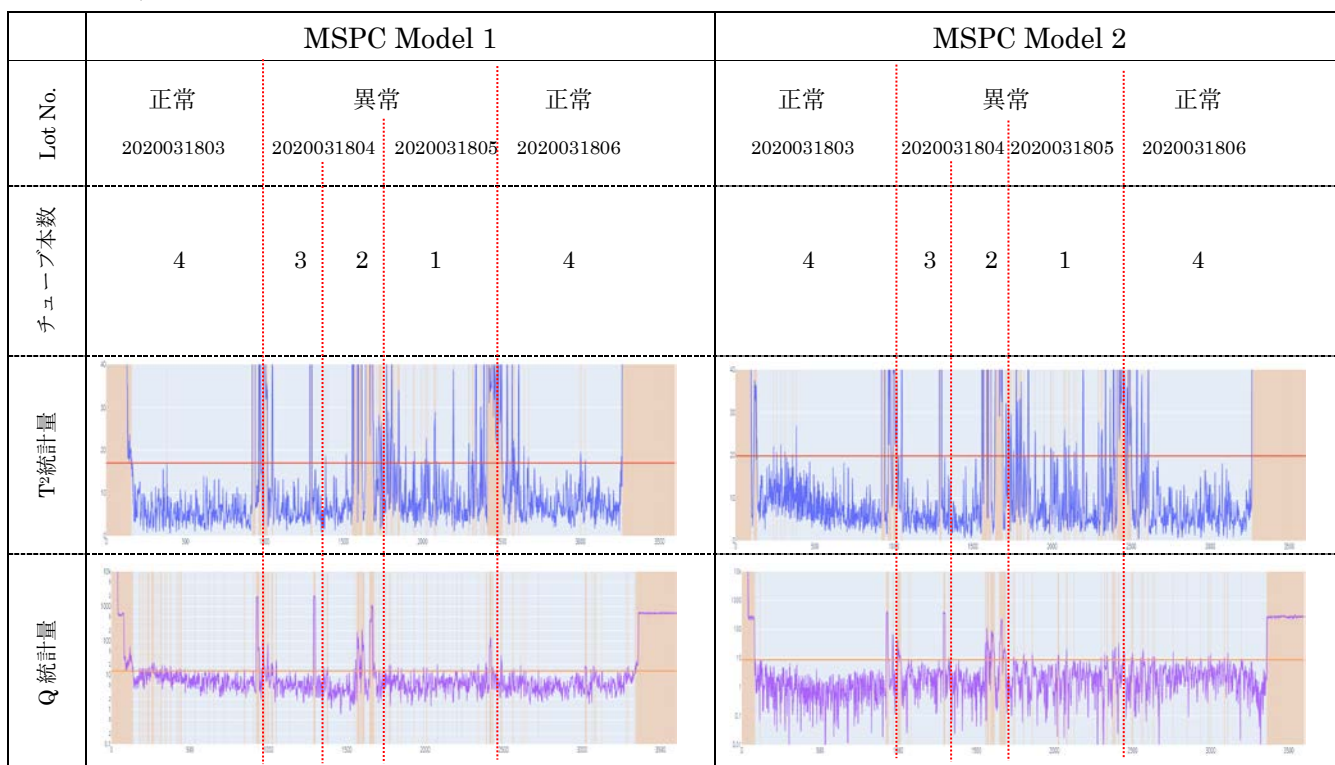
表6 チューブ本数の時間的变化

時間 (Second)	Lot No.	チューブの本数
84 - 928	2020031803	4 (正常)
929 - 1286	2020031804	3
1287 - 1646		2
1647 - 2366	2020031805	1
2367 - 3258	2020031806	4 (正常)

表7 異常運転1で製造された錠剤の品質特性

Lot No.	2020031803	2020031804	2020031805	2020031806
製造時のチューブ本数	4	3-2	1	4
平均質量 (%)	99.9	99.7	100.2	99.5
質量 RSD (%)	0.53	0.64	0.56	0.55
含量平均 (%)	99.9	103.0	103.3	102.8
含量 RSD (%)	3.3	2.7	4.4	2.6

表8 異常運転1におけるMSPCの時系列データ



横軸：時間(秒)

横赤線：閾値 (99.7%信頼区間)

オレンジ領域：閾値を超えた領域

5.2 異常運転 2: 製造パラメータの異常

製造時のプロセスパラメータの異常として、供給される造粒媒量を変化させたロットを製造した。造粒媒量を表 9 に示す順序で 20%から 46%まで徐々に増加させ、最終ステップで 30%（正常）に戻した。

各条件で製造された顆粒をそれぞれのロットとして分けて錠剤まで製造し、品質測定用サンプルを得た。

異常運転 2 における各ロットの錠剤の品質特性を表 10 に、MSPC の時系列データを表 11 に示す。

錠剤の品質特性を比較すると、質量 RSD については高造粒媒量（Lot No. 2020031810）において高い数値となった。また、含量 RSD は低造粒媒量（Lot No. 2020031808）が高い数値となった。

MSPC Model 1 と MSPC Model 2 どちらのモデルでも、低造粒媒量のロットでは T^2 統計量の連続した逸脱が観測され、標準条件へ変更した後に T^2 統計量の逸脱頻度が減少することが確認された。さらに、造粒媒量を増加させた高造粒媒量のロットでは、どちらのモデルでも T^2 統計量および Q 統計量は共に頻繁に逸脱した。最終ステップで造粒媒量を正常状態に戻した際には、MSPC Model 1 では Q 統計量に高い頻度で逸脱が見られたが、MSPC Model 2 では T^2 統計量および Q 統計量に頻度の高い逸脱は見られなかった。最終ステップで製造されたロット（Lot No. 20200318011）において標準ロットとの錠剤における品質上の違いは確認されなかったため、品質との関連性は MSPC Model 2 のほうが MSPC Model 1 よりも高いと考えられる。一方、MSPC Model 1 は直前のパラメータ変動（高造粒媒量）の影響を品質特性である造粒顆粒粒子径の変動を通じて検出しているとも考えられ、より感度高く異常を検出できるモデルであることを示唆する結果であるとも考えられる。

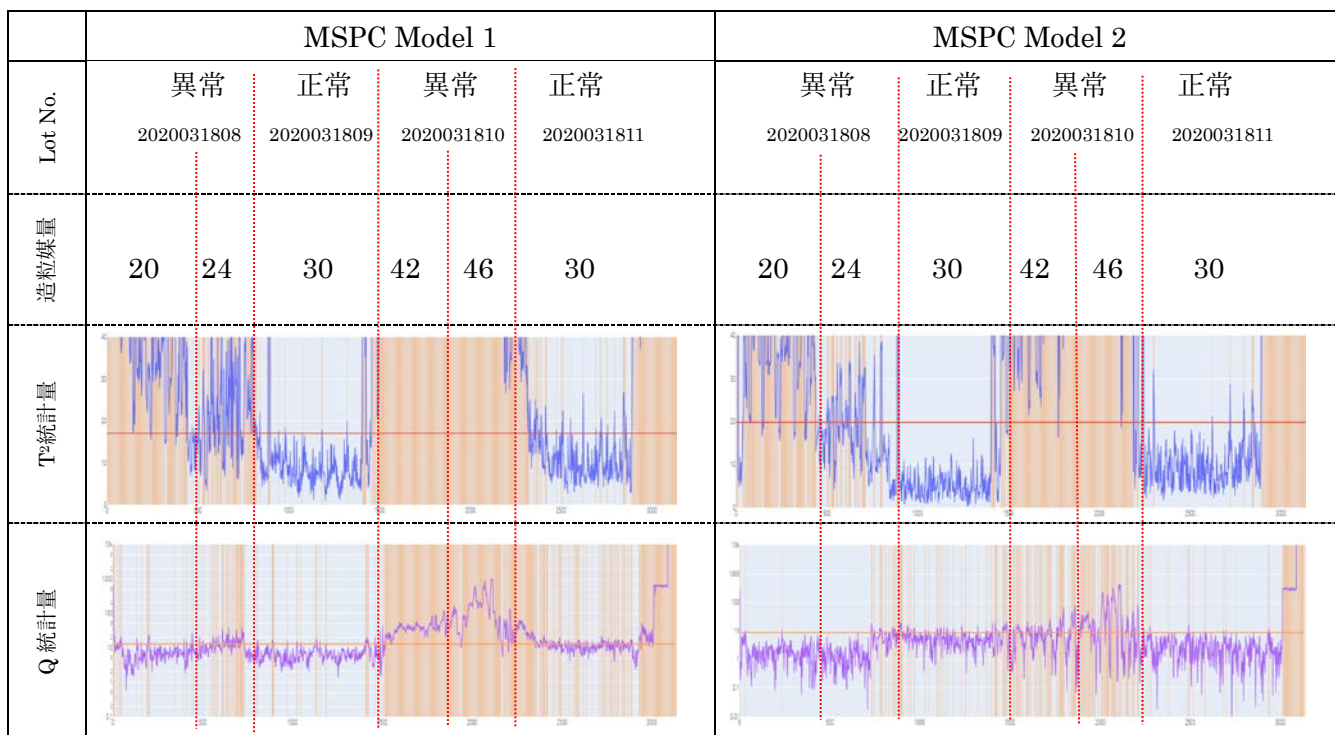
表 9 造粒媒量の時間的变化

時間 (Second)	Lot No.	造粒媒量 (粉体供給速度に対する%)
6 - 424	2020031808	20
423 - 728		24
729 - 1446	2020031809	30 (正常)
1447 - 1806	2020031810	42
1806 - 2166		46
2167 - 2808	2020091811	30 (正常)

表 10 異常運転 2 で製造された錠剤の品質特性

Lot No.	2020031808	2020031809	2020031810	2020031811
造粒媒添加速度(%)	20-24	30	42-46	30
平均質量 (%)	100.2	100.2	100.4	100.5
質量 RSD (%)	0.60	0.54	1.23	0.58
含量平均 (%)	104.3	100.4	99.6	100.4
含量 RSD (%)	5.6	3.4	3.0	2.7

表 11 異常運転 2 における MSPC の時系列データ



横軸：時間(秒)

横赤線：閾値 (99.7%信頼区間)

オレンジ領域：閾値を超えた領域

5.3 異常運転 3: 機器のセッティングミス

機器のセッティングミスを模した異常運転ロットとして、造粒ユニットの供給部のスクリー形状を変え製造を実施した。変更を行ったスクリーの形状を図 2 に示す。

異常運転 3 における錠剤の品質特性を表 12 に、MSPC の時系列データを表 13 に示す。

錠剤の品質特性では、正常状態で製造されたロット (Lot No. 2020031801, 2020031802, 2020031807) (表 3) と比較して質量 RSD が比較的高い数値となった。

MSPC Model 1 と MSPC Model 2 で同様な傾向が得られ、全領域で T^2 統計量および Q 統計量どちらも逸脱が継続し、正常状態とは異なる運転であることを示した。MSPC により、機器のセッティング異常が起因と考えられる錠剤質量バラツキへの影響を検出した例であると考えられる。

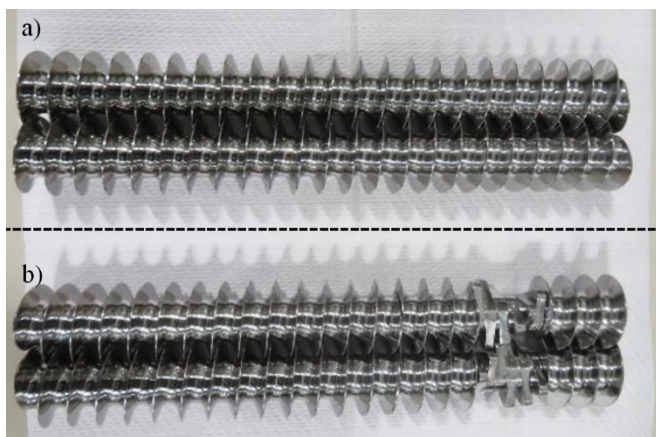


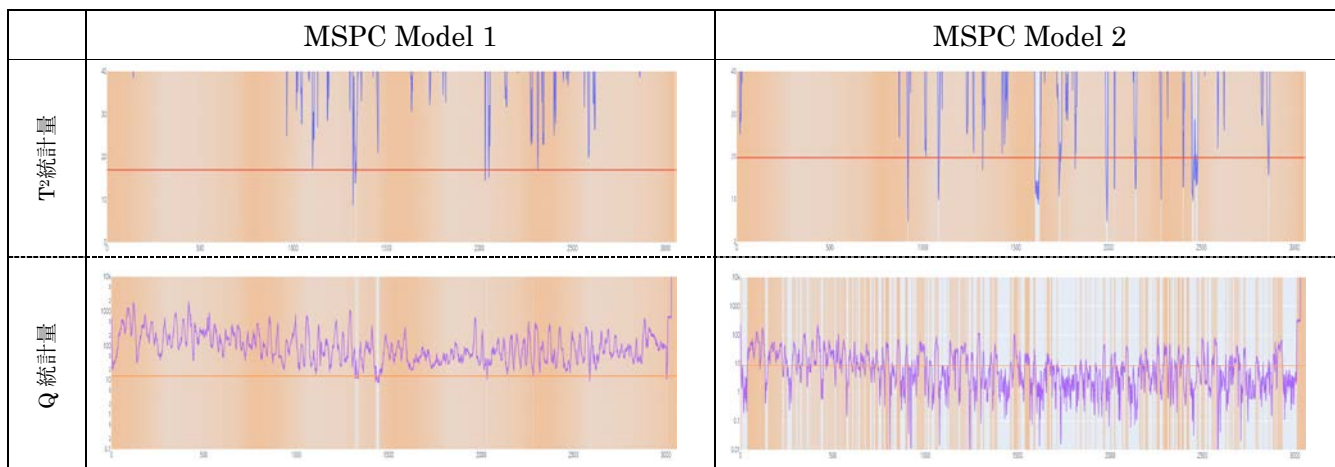
図2 造粒ユニットの供給部のスクリー形状の変更

a): 標準 b): 異なるタイプ

表12 異常運転3で製造された錠剤の品質特性

Lot No.	2020031812
平均質量 (%)	100.4
質量 RSD (%)	1.03
含量平均 (%)	100.0
含量 RSD (%)	2.7

表13表 異常運転3におけるMSPCの時系列データ



横軸：時間(秒)

横赤線：閾値（99.7%信頼区間）

オレンジ領域：閾値を超えた領域

6 モデルによる異常運転の検出（検証2）

PPs と MAs を用い構築したモデル (MSPC Model 1) と PPs のみを用い構築したモデル(MSPC Model 2)の性能の本質的な違いは、本実験では認められなかった。本実験では、MAs として選択した造粒顆粒の粒度分布/粒子密度と錠剤の品質との関連性に関して情報がなく、また検証に用いた異常状態がプロセスパラメータの変動（トルク値、電流値等）によって検出しやすい異常であったことは留意すべきであるが、このことは、PAT による MAs のモニタリングを行っていない工程においても多数の PPs を MSPC を活用して監視することでより良い管理戦略を立てられる可能性を示している。

7 総括

本実験では、商用生産に社内管理として MSPC を活用することを想定し、日常の生産で発生する可能性がある、機器のトラブル、製造パラメータの異常、機器のセッティングミスを検出し品質異常につながる運転状態に対しアラートを発せられるかどうかを検証した。結果、構築した MSPC モデルはそれぞれの異常状態を高い感度で検出し、さらに異常状態に起因した品質変化（錠剤の含量バラツキおよび質量バラツキ）も確認された。

品質変化と MSPC の関連性については更なる考察が必要であると考えられるものの、本実験結果は、現行の QbD 開発で構築される管理戦略に MSPC を付加し、PPs や MAs を網羅的に管理することで、生産におけるより堅牢な製造/品質管理を実現できる可能性を示すものである。本研究の議論の中で、例えば連続生産において、製造時間の延長によるロットサイズ増大時の変更管理を簡便化する手段の1つとして、継続的工程確認（Continuous Process Verification: CPV）に MSPC を活用する案が浮上した。本案は CPV 自体まだ具体例が少ないこともあり、それ以上の議論は進まなかったものの、MSPC の活用方法の1つの可能性を示すものであると考えられる。

8 おわりに

本研究では、連続生産のように運転時に大量のデータが取得されるシステムを効果的に監視できる手法として MSPC をとりあげ、医薬品の開発および生産での活用の可能性について検討した。医薬品の製造において、未だ一般的に用いられてはいない MSPC について、そのモデルの構築方法やその留意点について解説し、さらには湿式造粒法を用いた連続生産での模擬実験を行い、MSPC 活用の可能性を示した。本研究結果が、連続生産の普及とともに MSPC の活用の促進に役立てば幸いである。

謝辞

本研究活動は AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業の支援により実施された。また本実験の実施に協力をいただいた株式会社パウレックに感謝申し上げます。

Appendix

A.1 処方

成分	製造元	(mg)	(%)
内添部			
アセトアミノフェン	岩城製薬株式会社	1.3	1
乳糖水和物 (Pharmatose 200M)	DFE Pharma	77.35	59.5
コーンスターチ	松谷化学工業株式会社	33.15	25.5
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC LH-21)	信越化学工業株式会社	13	10
ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-L)	日本曹達株式会社	3.9	3
水 ^a	—	q.s.	q.s.
外添部			
ステアリン酸マグネシウム	太平化学産業株式会社	1.3	1
Total		130	100

a: 乾燥工程で蒸発する

A.2 連続生産システム

製造には連続湿式造粒システムである CTS-MiGRA System (Powrex Co., Ltd., Itami City, Japan)を用いた。CTS-MiGRA System は5つのユニットにから構成される:

- 1 前混合ユニット: アセトアミノフェンと添加剤を小型 (サブバッチサイズ:3kg) の攪拌型ミキサーに投入し混合した。この工程は十分な混合粉末を得るよう繰り返し実施した。
- 2 連続湿式造粒ユニット: 連続湿式造粒ユニットは供給部と造粒部の2つのセグメントで構成される。供給部では、Loss-in-Weight Feeder (LWF)を使用し前混合ユニットで混合された粉末を連続的に造粒部に供給した。LWFの終点部に設置された4つのポートから、定量送液ポンプによって造粒媒が粉末に添加した。造粒部では、水平バレルの中を回転する1軸ブレードによる混合物の剪断と合一とスクレバーによる水平方向の移送によって、連続的な造粒操作と造粒顆粒の排出を行った。造粒部の直下に設置した造粒顆粒粒子径をインライン粒度分布測定プローブ Parsum(Malvern Panalytical Ltd., Worcestershire, United Kingdom)で造粒顆粒粒子径を測定した。
- 3 乾燥・整粒ユニット: 乾燥ユニットは4つの小型流動層で構成されている。造粒顆粒は各流動層に順次供給した。給気温度は100℃、給気風量は1.2 m³/minを用い、排気温度が42℃に達するまで乾燥を実

施した。乾燥後、流動層の中の顆粒は空気輸送により自動的に排出し $\phi 1.4 \text{ mm}$ のスクリーンを用いた Co-Mill により整粒した。造粒顆粒の供給、乾燥、排出を 4 つの流動層で順次繰り返すことにより乾燥工程を連続的に運転させた。

4 滑沢混合ユニット:整粒顆粒はサブバッチに分割計量し、滑沢剤とともに前混合ユニットと同じ混合機に投入し滑沢混合した。

5 打錠ユニット:滑沢混合した顆粒をホッパーに投入しロータリタイプの打錠機 Fette 102(Fette Compacting GmbH, Schwarzenbek Germany)で錠剤を成形した。

A.3 モデル作成時のデータ処理

データ

正常運転 2 ロットのプロセスパラメータ及び測定データの、スタートアップ部分（開始から 3 分間：90 データ）を削除し、定常状態と判断できる以降 30 分間の 900 データを使用した。2 つの運転データは Batch wise unfolding の手法で結合した。

MSPC モデル

前処理としてデータを標準化(平均を 0、分散を 1 に変換)した後に、主成分分析を行い、Hotelling's T^2 統計量と Q 統計量を計算した。。

標準化： $X = (X_{\text{train}} - \bar{X}_{\text{train}}) / \text{s.d } X_{\text{train}}$

X:標準化後のデータ

X_{train} :標準化前のデータ

\bar{X}_{train} :標準化前のデータセットの平均値

s.d X_{train} :標準化前のデータセットの標準偏差

$$\text{Hotelling's } T^2 \text{ 統計量} : T^2 = \sum_{r=1}^R \frac{t_r^2}{\sigma_{t_r}^2}$$

t_r : 第 r 主成分のスコア

σ_{t_r} : t_r の標準偏差

R : 使用する主成分数

$$\text{Q 統計量} : Q = \sum_{p=1}^P (x_p - \hat{x}_p)^2$$

x_p : p 番目の変数の値

\hat{x}_p : p 番目の変数の主成分分析による推定値

P: 変数の数

A.4 実験一覧

No.	運転条件	異常の概要	パラメータの変化	Lot No.
1	正常運転 (キャリブレーション用)	N/A	N/A	2020031801
2	正常運転 (キャリブレーション用)	N/A	N/A	2020031802
3	異常運転 1 (機器トラブル)	送液ポンプチューブ(計 4 本)を継時的に塞栓 し、再度正常に復旧し た。	4 本(正常)→ 3 本→2 本→ 1 本→ 4 本(正常)	2020031803 2020031804 2020031805 2020031806
4	正常運転 (モデル検証用)	N/A	N/A	2020031807
5	異常運転 2 (プロセスパラメータの変動)	造粒媒添加速度を低速 から継時的に高速に変 化させて、再度正常に復 旧した。	20%→24%→ 30%(正常)→ 42%→46%→ 30%(正常)	2020031808 2020031809 2020031810 2020031811
6	異常運転 3 (機器のセッティングミス)	LIW のスクリー形状 違い		2020031812
N/A: not applicable				