

氏名	西井 崇
本籍	大阪府
学位の種類	博士（工学）
学位の番号	乙第14号
学位授与年月日	2021年3月11日
学位授与の要件	本学学位規則第23条
学位論文題目	医薬品製造プロセスモニタリングのための 近赤外分光分析技術の開発
論文審査委員	主査 森田 成昭 副査 川口 雅之 副査 齊藤 安貴子

論文内容の要旨

近年、医薬品規制調和国際会議の働きかけにより、新薬の開発と承認審査が世界的に共通のベースに基づいて行われるようになってきている。これを踏まえて、製剤開発や製造段階に至るまでを見通した品質保証システム(Total Quality System)の確立が望まれている。こうした国際化の中で、医薬品の品質保証を科学的根拠に基づいて柔軟に展開していくことが求められている。そこで、製造プロセスを設計、解析し管理するための有力な方法としてProcess Analytical Technology (PAT)が注目されている。医薬品の製造現場において、原料や中間体の品質パラメータや製品の機能特性を製造プロセスの進行中にタイムリーに計測することが望ましい。これより従来から汎用されてきた抜き取り検査では限界が生じることから、PATのツールとして非破壊で非接触のまま測定可能な近赤外 (Near-infrared: NIR) 分光法等の活用が進められている。PATは医薬品製造の原薬合成から製剤化まで活用されており、その測定対象は液体から粉体、錠剤まで多岐にわたることから、状況に合わせて適切な装置を導入する必要がある。加えて、NIR分光によって得られるスペクトルデータは他の機器分析データと比べて、信号が重なりあった複雑な波形となる。よって、従来の解析手法では化学的意味を明確に示すことが困難となり、分析精度が不安定になるため、その吟味が求められる。よって、新しいNIR装置をプロセスモニタリングに導入するためには、ハード (装置) 面とソフト (解析手法) 面の両方発展が不可欠になる。

そこで本研究の目的は新しく開発されたNIR分光装置とスペクトル解析法を組み合わせ、医薬品の反応プロセス及び製造プロセス中に非破壊・非接触かつ高精度で化学成分をモニタリング可能なPAT手法の革新提案を行うこととした。

第3章では医薬品の原薬合成プロセスのモニタリングを想定し、世界で初めて開発されたNIRと赤外(Infrared: IR) 領域を同時に同じスケールで測定可能なNIR/IR一体型分光計とバンド選択を行う

データ解析手法であるヘテロ2次元相関分光法 (ヘテロ2DCOS) を組み合わせることでアルコール発酵過程のエタノールの高精度な定量を行った。しかし、生成するエタノールの変化と消費される糖のピークの挙動が似通っている場合、NIR/IRヘテロ2DCOSでそれらの成分を明確に分離する事は困難であることが明らかとなった。そこで、第4章ではアルコール発酵過程における混合成分の独立した定量を目的として、新しいスペクトル分析法「NIR/IR Moving-Windowヘテロ2次元相関法」の開発を行い、さらに複雑なアルコール発酵過程のモニタリングに応用することで、その有用性について検証した。第5章では、経口固形剤の錠剤フィルムコーティング工程において、検量線を作成することなく簡易的にコーティング被膜量を半定量する技術を考案し、生産プロセスのパラメータ設定に応用した。第6章では医薬品の最終製品の全量モニターを想定した高速ハイパースペクトラルカメラを用い、実際の医薬品製造速度で錠剤全数の主薬含量及びコーティング膜厚の測定が可能か検証を行った。本装置は従来のスポット移動型のNIRイメージング装置とは異なり、高速で広範囲測定が可能だが、スペクトルの波数分解能が低く、得られるデータ量はわずかとなる。すなわち低品質なスペクトルデータであってもケモメトリックスを応用することで、化学情報を最大限に引き出すような解析手法を検討することが重要となる。

以上のように、本研究では原薬合成から錠剤化までの医薬品製造プロセスにおいて、新たに開発されたNIR装置を各製造工程に合わせて最適化し、それに合わせて解析手法を提案することで、従来得られなかった情報を引き出せることが示された。さらに、得られた情報から、製品品質の重要因子を特定し、適切な制御方法を検討すると共に、製造工程にフィードバックすることで医薬品の品質向上に貢献できることを示した。

論文審査結果の要旨

本博士論文の審査は、上記3名の審査委員によって、2021年2月12日に行われた。

本論文では、近年、製薬業界における品質管理で技術革新が強く求められている、医薬品製造プロセスモニタリングのための新たな技術開発の取り組みがまとめられている。従来、医薬品製造プロセスはバッチ式で行われ、その品質管理は抜き取り検査で行われていた。しかし、最近の高度な製剤設計や業界における標準化の流れから、ライン式での生産と、リアルタイムでの全量検査が可能なプロセスモニタリング技術が求められている。このような、製薬業界における Process Analytical Technology (PAT) の要求から、本研究は非破壊分析が可能な近赤外分光分析に着目し、新たな装置開発(ハード)とデータ解析法開発(ソフト)の両方に取り組んでいる。さらに、それらを医薬品の反応プロセスモニタリングと製造プロセスモニタリングの両方に応用しており、製薬業界における近赤外分光分析技術のPATへの展開が示されている。

第1章の要旨に続く第2章では、上述のような、製薬業界における医薬品製造プロセスモニタリングの現状と課題がまとめられており、他の分析技術と比較したときの近赤外分光分析の特徴が示され、プロセスモニタリングへの可能性と解決すべき課題が述べられている。また、本研究におけるハード開発は個人研究ではないため、本審査の対象とならない範囲の技術面について、これまでの開発経緯がまとめられている。また、ソフト開発を行うに当たり、基礎技術となっている、データ前処理、ケモトリックス、二次元相関法といった従来法の紹介がまとめられている。

第3章では、医薬品の原薬合成プロセスのモニタリングを想定し、世界で初めて開発された、近赤外(NIR)と赤外(IR)の波数領域を同時に同じスケールで測定可能なNIR/IR一体型分光計と、バンド選択を行うデータ解析手法であるヘテロ2次元相関分光法(ヘテロ2DCOS)を組み合わせることで、アルコール発酵過程のエタノールの高精度な定量が行えることが示されている。この成果は *Analytical Science* 誌に原著論文として掲載された。

第4章では、アルコール発酵過程における混合成分の独立した定量を目的として、新しいスペクトル分析法である「NIR/IR Moving-Window ヘテロ2次元相関法」の開発を行い、複雑なアルコール発酵過程のモニタリングに応用することで、その有用性を検証しており、グルコースとフルクトースを混合したときの発酵過程において、それぞれの濃度変化の違いを検出できることが示されている。この成果は *Applied Spectroscopy* 誌に原著論文として掲載された。

第5章では、経口固形製剤の錠剤フィルムコーティング工程において、検量線を作成することなく簡易的にコーティング被膜量を半定量する技術を考案し、生産プロセスのパラメータ設定に応用することが試みられており、教師なし学習でも定量できることが示されている。この成果は製剤機械技術学会誌に原著論文として掲載された。

第6章では医薬品の最終製品の全量モニターを想定した高速ハイパースペクトラルカメラを用い、実際の医薬品製造速度で錠剤全数の主薬含量及びコーティング膜厚の測定が可能か検証を行っており、低品質なスペクトルデータでもケモトリックスを応用することで化学情報を分析できることを示している。この成果は *International Journal of Pharmaceutics* 誌に原著論文として掲載された。

以上のように本論文では、原薬合成から錠剤化までの医薬品製造プロセスにおいて、新たに開発した近赤外分光分析装置を各製造工程に合わせて最適化し、それに合わせて解析手法を提案することで、従来得られなかった情報を引き出せることを示している。さらに、得られた情報から、製品品質の重要因子を特定し、適切な制御方法を検討すると共に、製造工程にフィードバックすることで、医薬品の品質向上に貢献できることを示している。上述の研究成果は、筆頭論文として4報、共著論文として4報、共著総説として1報にまとめられており、第33回近赤外フォーラムにおいて最優秀ポスター賞を受賞するなど、研究コミュニティからも高い評価が与えられている。また、本研究、及び関連する学術内容について、口頭による試問を行ったところ、専門分野の学力が十分にあることが確認され、国際会議における研究発表と国際誌における論文投稿の内容から、英語についても十分な学力があることが確認された。

以上の理由により、本博士論文は、博士(工学)の学位にふさわしい研究成果がまとめられていると判断した。

論文審査委員 主査 森田 成昭
副査 川口 雅之
副査 齊藤 安貴子

論文審査結果の要旨

最終試験の結果、合格と認める。

論文審査委員 主査 森田 成昭
副査 川口 雅之
副査 齊藤 安貴子