

氏名（本籍）	みやの たくや 宮野 拓也（千葉県）
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	論博第 346 号
学位授与の日付	平成 28 年 3 月 18 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	近赤外分光法による医薬品品質管理技術とその継続的改善に関する研究
論文審査委員	（主査） 教授 瀬田 康生 教授 袴田 秀樹 教授 土橋 朗 教授 益山 光一

論文内容の要旨

近赤外分光法（near-infrared spectroscopy: NIRS）は、物質特性を迅速かつ非破壊で測定できる為、製造工程で医薬品品質をより高度に管理するプロセス解析技術（process analytical technology : PAT）として広く採用されている。NIRS は様々な物理的/化学的情報を反映するため多くの測定対象（固形剤、液剤等）及び推定対象（薬物含量、水分含量等）に適用できる。しかし、様々な吸収ピークが重なり合う NIR スペクトルから所望の物質特性を推定する為には Fig.1 に示すような回帰分析に基づく検量モデルが必要となる。この推定精度が品質管理の精度に直結する為、推定精度を向上させるとともに継続的に保証することが NIRS による品質管理上、重要である。

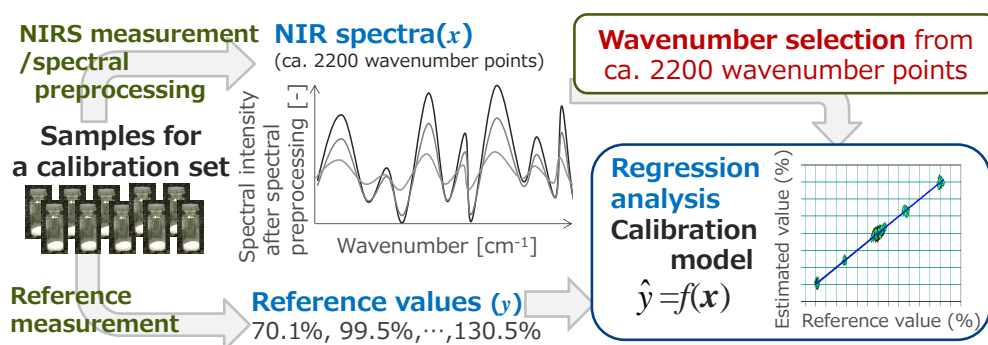


Fig. 1 Workflow to develop a calibration model.

高い推定精度を有する検量モデルを開発する上で、波数選択は特に重要である。分光学的な知識のみに基づいて適切な波数を選択することは困難であるため、統計的な波数選択法が開発されてきた。しかし、従来の統計的な波数選択法には推定精度を向上させる余地があると同時に、計算負荷が非常に大きいという実用上の課題がある。また、検量モデルを開発した時点において検量モデルが所望の推定精度を有して

も、製品ライフサイクルの中で原料や製造プロセスの特性が変動し、検量モデルの推定精度が低下する可能性がある。このため検量モデルが常に適正であることを保証する為のメンテナンスが必要とされる。このモデルメンテナンスを商用生産工場で適切に運用することが、検量モデルの推定精度を継続的に保証する上で重要である。

本論文では、NIRS に基づく検量モデルの推定精度を効率的に向上させる新規波数選択法を提案する（第一章及び第二章）。また、検量モデルをメンテナンスする具体的な枠組み及びメンテナンスの知識統合に基づく運用化を提案する（第三章）。

第一章 スペクトル変動分割を用いた効率的な波数選択法の開発

従来の波数選択法である interval partial least squares (iPLS) はスペクトル全体（全波数領域）を等幅のスペクトル領域（ある幅を有する波数範囲）に分割し、そのスペクトル領域単位で波数を選択する。しかし、等幅のスペクトル領域では推定精度を向上させる上で有用な波数を柔軟に選択できない。そこで、スペクトル全体を各吸収ピークに対応するスペクトル領域に分割することを意図した spectral fluctuation dividing-PLS (SFD-PLS) を新規に開発した。Fig.2 に示すように、吸収ピークの端点では NIR スペクトルが交差する、つまり NIR スペクトルにおける各波数のスペクトル強度の標準偏差が極小になると考えられる。そこで SFD-PLS は、その極小点においてスペクトル全体を複数のスペクトル領域に分割する。そして、スペクトル領域単位で波数を選択する。

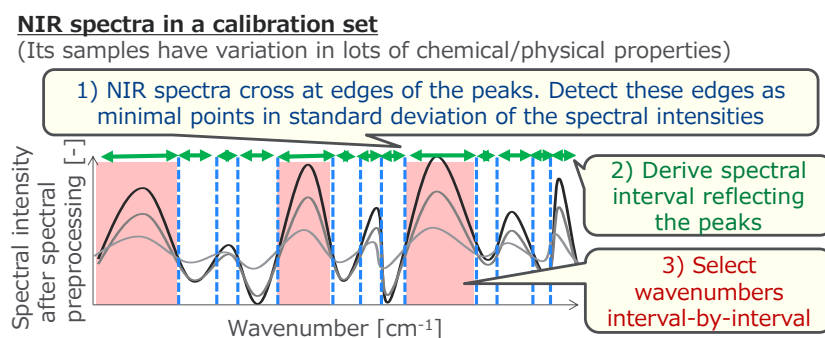


Fig. 2 An illustrative example of SFD-PLS and stepwise procedures for wavenumber selection.

SFD-PLS を用いて顆粒中の水分及び薬物の含量を推定する 2 種類の検量モデルを構築し、推定精度及び計算時間の観点で SFD-PLS を評価した。その結果、Fig.3 に示す通り SFD-PLS は従来法である iPLS よりも高い推定精度（低い予測推定誤差: SEP）を短い計算時間で達成した。従って、SFD-PLS は従来の波数選択法よりも推定精度及び計算負荷の観点で優れている。

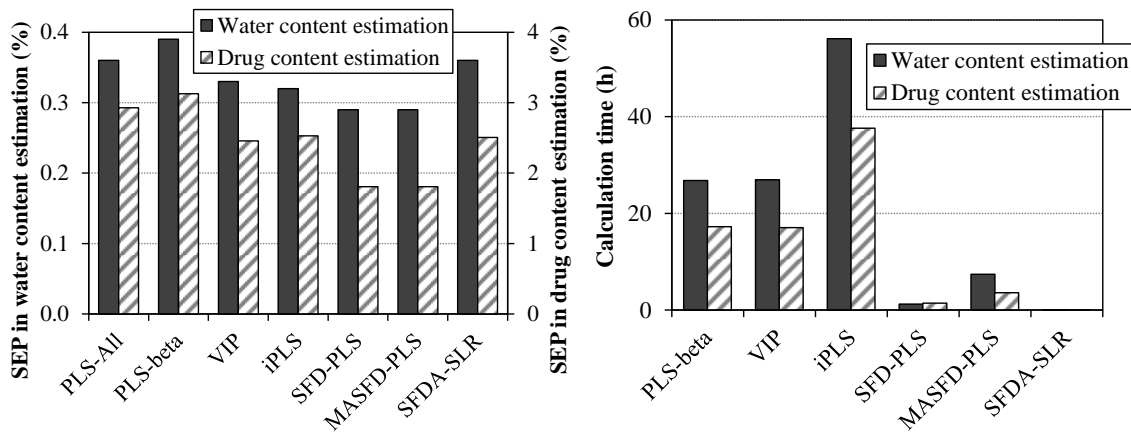


Fig. 3 Comparison of wavenumber selection methods. PLS-All uses all the wavenumbers without wavenumber selection. PLS-beta, VIP, iPLS are the conventional methods. SFD-PLS, MASFD-PLS, and SFDA-SLR are the proposed methods. (Left) SEP. (Right) Calculation time.

第二章 相関に基づくクラスタリングを用いた効率的な波数選択法の開発

第一章で提案した SFD-PLS は各吸収ピークに対応するスペクトル領域を作製することを意図したものである。しかし、そのスペクトル領域の数は膨大（約 200 領域）であり、より効率的に高い推定精度を得る観点で改善の余地がある。また、NIRS においては化学物質が有する 1 つの官能基の特定の振動モードが複数の吸収帯を有するため、その含量が変動すると複数の吸収ピーク（スペクトル領域におけるスペクトル強度）が同時に変動する。そこで、こうした複数のスペクトル領域をまとめて評価することを意図した SFD-nearest correlation spectral clustering-PLS (SFD-NCSC-PLS) を新規に開発した。SFD-NCSC-PLS は、Fig.4 に示すように SFD-PLS で作製したスペクトル領域につき、そのスペクトル強度の相関に基づいてスペクトル領域をクラスタリングし、スペクトル領域グループを作成する。そして、スペクトル領域グループ単位で波数を選択する。

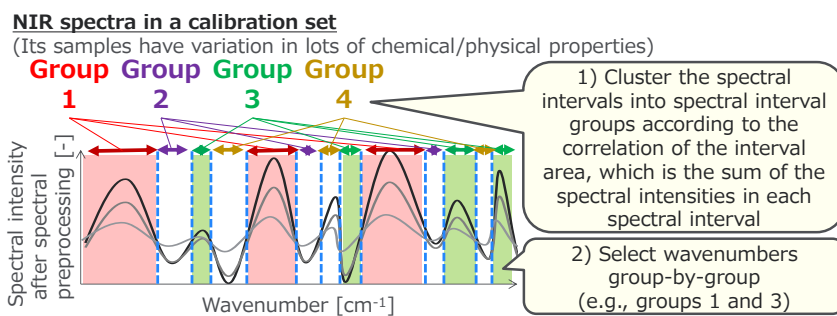


Fig. 4 An illustrative example of SFD-NCSC-PLS and stepwise procedures for wavenumber selection.

SFD-NCSC-PLS を用いて顆粒中の水分及び薬物の含量を推定する 2 種類の検量モデルを構築し、推定精度及び計算時間の観点で評価した。その結果、Fig.5 に示す

通り SFD-NCSC-PLS は従来法である iPLS 及び searching combination moving window PLS (SCMWPLS) 並びに SFD または NCSC の一方のみを用いた手法よりも高い推定精度（低い SEP）を短い計算時間で達成した。従って、SFD-NCSC-PLS は従来法及び第一章で提案した SFD-PLS よりも推定精度及び計算負荷の観点で優れている。

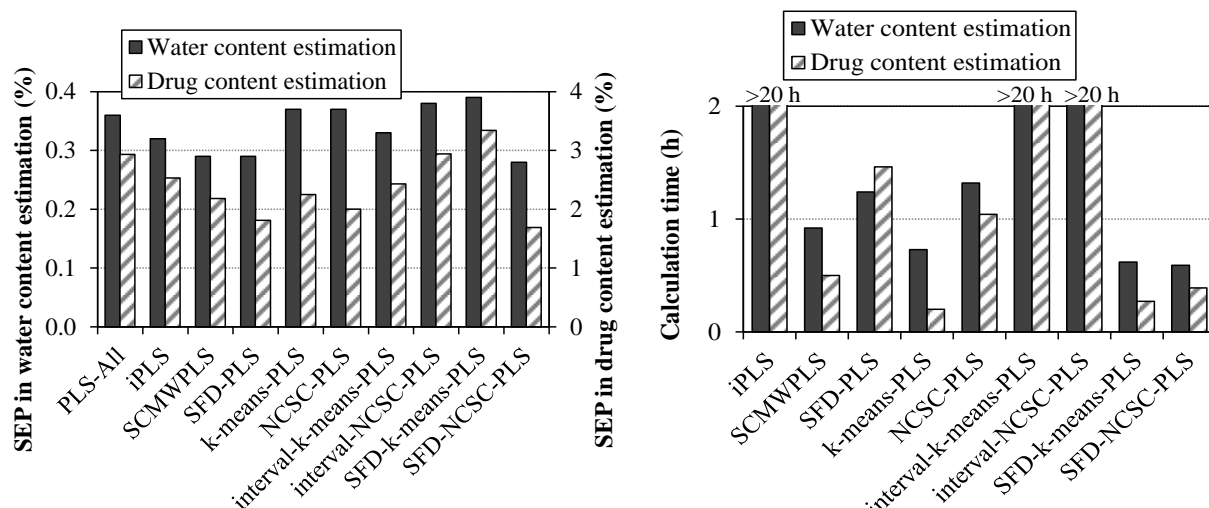


Fig. 5 Comparison of wavenumber selection methods. PLS-All uses all the wavenumbers without wavenumber selection. iPLS and SCMWPLS are the conventional methods. SFD-NCSC-PLS is the proposed methods. The other methods are the reference methods. (Left) SEP. (Right) Calculation time.

第三章 検量モデルメンテナンスの知識統合に基づく運用化

検量モデルメンテナンスの重要性及び特定の評価手法が概念としては報告されているものの、その具体的な枠組み及び運用化に向けた方法論はこれまで報告されていない。そこで、まず各種のガイドラインを参考に検量モデルメンテナンスの具体的な枠組みを新規に構築した。この枠組みを適正製造規範（GMP）管理下で運用する上では、詳細な作業手順及び役割を明確化し、文書化することが求められる。しかし、複数の部署が関与する新規の枠組みに対して、あらゆる事態に対応する詳細な作業手順及び役割を予め明確化することは困難である。そこで、検量モデルメンテナンスを適切かつ効率的に運用化する方法論として、各部署が有する知識を統合することを検討した。知識を統合する手段として、業務プロセスモデル化技術である 0 型統合化定義方法論（the type zero method of the integrated definition language: IDEF0）及び役割分担表 RACI を用いた。構築した IDEF0 モデルの概要を Fig.6 に示す。

この知識統合によって、複数の部署が関与する新規の枠組みに対して、あらゆる事態に対応する詳細な作業手順及び必要十分な役割を明確化することができた。その結果、GMP を適切に遵守しつつ、より効率的に検量モデルメンテナンスを運用することができた。その工数削減結果の一部を Fig. 7 に示す。以上を踏まえて、検量モデルメンテナンスを商用生産工場において運用化した。さらに、運用の検証として 4 つの検量モデルについて各 3 回のメンテナンスを実施した。その結果、全てのメンテナン

スが問題なく完了したことから、適切に運用化できたと判断した。これらの結果から、業務プロセスモデル化に基づいて知識を統合することが、検量モデルメンテナンスを適切かつ効率的に運用化するための方法論として有用であることが示された。

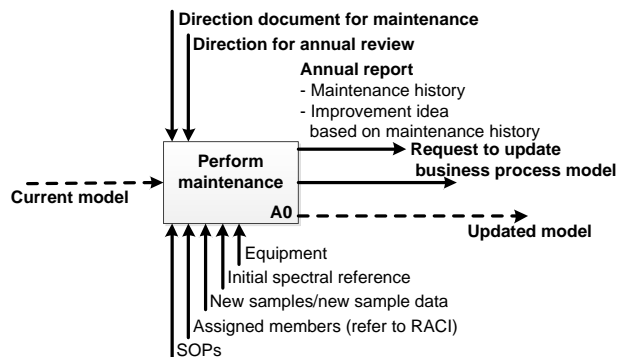


Fig. 6 Summary of the IDEF0 model of calibration model maintenance.

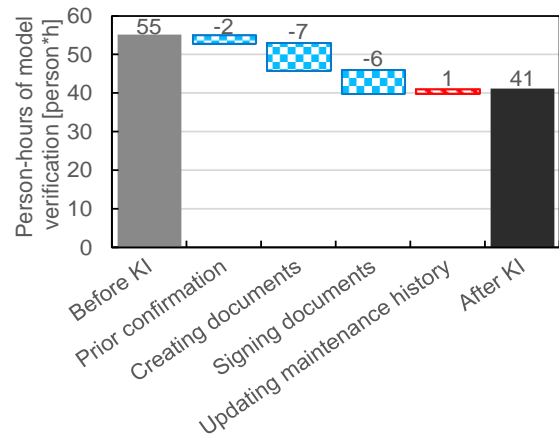


Fig. 7 Changes in person-hours of model verification by knowledge integration (KI) and the breakdown.

総括

NIRS に基づく検量モデルの推定精度を向上させる為の効率的な波数選択法を開発した。本波数選択法は自動化が可能であり、担当者に依らず一貫した結果を得られる。また、知識統合に基づくモデルメンテナンスの運用化を提案した。これらの技術は様々な剤形や品質特性を対象とした検量モデルに適用できる。製薬産業では製品品質及び生産効率の向上に向けて PAT に基づく品質測定が実施されているが、本研究で提案した波数選択法及び知識統合に基づくモデルメンテナンス運用化は、PAT を適切かつ効率的に導入及び運用することに貢献する。

【研究結果の掲載誌】

- 1) *Int. J. Pharm.*, **475**, 504-513 (2014).
- 2) *Chemom. Intell. Lab. Syst.*, **148**, 85-94 (2015).
- 3) *J. Pharm. Innov.*, **10**, 287-301 (2015).

論文審査の結果の要旨

宮野 拓也氏の博士学位申請論文は医薬品製造工場での商用生産における、品質管理のための近赤外分光法（near-infrared spectroscopy :NIRS）によるプロセス解析技術（process analytical technology :PAT）の検量線モデルの開発。さらに、開発された検量線モデルを長期にわたり適正なものに保守（検量モデルの更新）するためのシステムの構築に関するものである。医療現場に常に一定の高い品質を持った医薬品製剤が安定して供給されることは、医療サービスの基本的な要件である。本論文は医薬品製造時の品質管理技術の向上を通して高品質な医薬品製剤の安定供給に寄与するものである。

PAT として、本論文で採用した NIRS により製剤中の物質特性（薬物の含有量や水分量）を迅速に、時には製造作業中に常時測定することができる。しかし、IR スペクトルとは異なり、NIRS ではひとつの吸収ピークが化合物の特定の官能基の特定の振動モードと単純な対応関係にない。NIRS では、基準振動の倍音や結合音の吸収ピークが現れる。NIRS に基づいて、例えば製剤中の薬物濃度を推定するためには統計的手法による検量モデルが必要となる。

第一章では、スペクトル変動分割を用いた効率的な新規の波数選択法について述べている。NIR スペクトルは 12500 cm^{-1} から 4000 cm^{-1} の範囲における数千の波数点のスペクトル強度で構成される。検量モデルを構築するために部分最小二乗法が採用されている。濃度の数値（HPLC 法などで別途測定）が一定の範囲にあり、他の特性がばらばらしている一連の製剤加工されたサンプルをキャリブレーションセット（100 サンプル未満）として準備し NIRS を測定する。得られた一連の NIR スペクトルから濃度の定量値と相関の高い波数を波数領域として選択し、部分最小二乗法（PLS）を適用して検量モデルを得る。次いで、キャリブレーションセットと類似の特性を持つが独立したサンプルよりなるバリデーションセットの濃度の値を検量モデルにより推定し、真の値（HPLC 等で測定）と比較し推定精度を評価する。検量モデルの評価項目は推定精度と計算時間である。計算量の観点から、NIR スペクトルを幾つかの領域に分け相関性の高い波数領域のみを選択して、部分最小二乗法を適用してすることが一般的である。本論文ではスペクトル全体を各吸収帯に対応する領域に分割することを意図した spectral fluctuation dividing-partial least squares (SFD-PLS) を新規に開発した。SFD-PLS は、キャリブレーションセットにおける各波数のスペクトル強度の標準偏差を算出し、その極小点を吸収帯の境目と考え、スペクトル全体を各吸収帯に分割する。そして、吸収帯単位で波数とスペクトル強度を計算に用いるか選択する。SFD-PLS を用いて顆粒中の水分及び薬物含量を推定する 2 種類の検量モデルを構築し評価した。SFD-PLS は従来法である iPLS（等幅に分割）や PLS-All、PLS-beta よりも高い推定精度を短い計算時間で達成できることを明らかにした。

第二章では、第一章で得られた波数選択法（SDF-PLS）において NIRS の特性を利

用し、クラスタリングすることでスペクトル中の吸収帯をグループ化し、波数領域選択の効率化を図っている。NIRS では特定の化合物の特定の官能基の振動モードの強度（化合物濃度）は複数の吸収ピーク（吸収帯）の強度に反映される。これを利用し、SFD-nearest correlation spectral clustering-PLS (SFD-NCSC-PLS) を新規に開発した。SFD-NCSC-PLS は SFD-PLS に加え、スペクトル強度の相関に基づいてスペクトル領域をクラスタリングし、吸収帯グループを作成する。そして、吸収帯グループ単位で波数領域を選択するという手順である。顆粒中の水分及び薬物含量を推定する 2 種類の検量モデルを構築した。その結果、SFD-NCSC-PLS は従来法や他のクラスタリングを利用した領域選択方法と比較し、推定精度及び計算時間の点で優れていることを明らかにした。

第三章では各種のガイドラインを参考に検量モデルメンテナンスの具体的な枠組みを新規に構築した。従来、検量モデルメンテナンスの重要性は認識されていたが、その具体的な枠組みおよび運用化に向けた方法論は報告されていない。そこで、業務プロセスモデル化技術である 0 型統合化定義方法論 (the type zero method of the integrated definition language: IDEF0) 及び役割分担表 (RACI) を用いた。

この枠組みを適正製造規範 (GMP) 管理下で運用する上では、詳細な作業手順及び役割を明確化し、文書化することが求められる。その結果、GMP を適切に遵守しつつ、より効率的に検量モデルメンテナンスを運用することができた。

本論文ではモデル化合物 (化合物 X) と水分の固形製剤における定量に関して検討されているが、測定対象が NIRS で定量可能であれば、どのような測定対象、剤形にも適用できる汎用性の高い手法である。さらに、本論文は企業においてしか実施できない数百 Kg という製造スケールの大きな実験結果が含まれており、貴重な検討結果である。本論文は、製薬産業の製剤製造技術の進歩に寄与するものである。したがって、本論文は博士 (薬学) 学位論文として相応しい内容を有するものと判断する。