

医薬品製造工程における 品質管理手法の開発

2014 年

中川 弘司

目次

1.	序論	1
1.1	医薬品製造工程の管理方法の現状	1
1.2	医薬品製造工程開発及び管理方法の改善に向けた近年の流れ	2
1.2.1	Quality by Design (QbD)	4
1.2.2	Process Analytical Technology (PAT)	12
1.2.2.1	分析装置	12
1.2.2.2	モデル構築	14
1.2.2.3	モデルのメンテナンス（モデルの維持管理）	17
1.2.3	Real Time Release Testing (RTRT)	17
1.2.3.1	従来法	18
1.2.3.2	RTRT	19
1.3	本研究の目的と論文の構成	21
2.	製造設備の洗浄工程における残留薬物量の迅速測定技術	23
2.1	はじめに	23
2.2	現状の残留薬物量管理の課題と最近の研究動向	26
2.2.1	現状の課題	26
2.2.2	最近の研究動向	27
2.3	本章の目的	27
2.4	機器分析手法	28
2.4.1	材料と方法	28
2.4.1.1	モデル化合物	28
2.4.1.2	サンプル調製	29
2.4.1.3	UV 法	29
2.4.1.4	IR-RAS 法	30
2.4.1.5	評価方法	30
2.4.2	結果と考察	32
2.5	スペクトル解析手法	38
2.5.1	材料と方法	38
2.5.1.1	モデル化合物	38
2.5.1.2	サンプル調製	38
2.5.1.3	LW-PLS 法	39
2.5.1.4	PLS 法	42
2.5.1.5	LWR 法	42
2.5.1.6	評価方法	43
2.5.2	結果と考察	44

2.6	結言	50
2.7	記号説明	52
3.	混合工程における成分濃度の高精度リアルタイムモニタリング技術	54
3.1	はじめに	54
3.2	混合工程管理方法に関する課題と最近の研究動向	54
3.3	本章の目的	55
3.4	材料と設備	56
3.4.1	サンプル	56
3.4.2	設備と実験条件	57
3.4.2.1	インライン測定	57
3.4.2.2	アットライン測定	59
3.5	モデルの推定精度に影響を及ぼす因子の検証	60
3.5.1	方法	60
3.5.2	結果と考察	64
3.6	モデル更新の影響	72
3.6.1	方法	72
3.6.1.1	スケールアップ時のモデル更新	72
3.6.1.2	商用生産でのモデル更新	75
3.6.2	結果と考察	75
3.6.2.1	スケールアップ時のモデル更新	75
3.6.2.2	商用生産でのモデル更新	82
3.7	結言	83
3.8	記号説明	84
4.	滑沢剤混合工程における滑沢剤混合状態のリアルタイムモニタリング技術	86
4.1	はじめに	86
4.2	滑沢剤混合工程管理方法に関する課題と最近の研究動向	86
4.3	本章の目的	87
4.4	材料と設備	88
4.4.1	試料	88
4.4.2	滑沢剤混合状態の測定方法（参照法）	88
4.5	実験室スケールの設備を用いた評価	90
4.5.1	NIRS	90
4.5.1.1	Mg-St 混合状態の指標	91
4.5.1.2	Mg-St 混合状態指標の評価	94
4.5.2	Thermal Effusivity	103
4.5.2.1	アットライン測定	104
4.5.2.2	Mg-St 展延状態の検出可能性評価	105

4.6	商用生産スケールへの適用検証	106
4.6.1	評価方法	106
4.6.2	結果と考察	108
4.7	結言	113
4.8	記号説明	114
5.	総論	115
6.	謝辞	120
7.	略称説明	122
8.	参考文献	124
9.	本研究論文に関する著者の研究業績	138

1. 序論

1.1 医薬品製造工程の管理方法の現状

図 1.1 は医薬品開発の一般的な流れを示す。創製された医薬品化合物候補は実験動物を用いた非臨床試験（薬理試験及び毒性試験）を経て、臨床試験に投入される。臨床試験は少数の健康人を対象とした Phase 1 試験（安全性、薬物の吸収、分布、代謝、及び排泄などの検討）、少数の患者を対象とした Phase 2 試験（2a：有効性の検討、2b：用法・用量の検討）、及び多数の患者を対象とした Phase 3 試験（有効性と安全性の検証）からなり、各 Phase での要件を満たす医薬品（製剤）を用いて実施される。Phase 3 試験で有効性と安全性が検証された製剤は、各国の審査機関（FDA（Food and Drug Administration）（米）、EMA（European Medicines Agency）（欧州）、PMDA（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency）（日本）等）による書類審査及び実地査察を経て承認を取得したもののみが上市される。創製された医薬品候補化合物が製品化される確率は約 30000 分の 1 と極めて低く、臨床現場での厳格な有効性及び安全性検証試験の基準を満たした医薬品（製剤）は、確実かつ迅速に上市することが優先される。ここで、確実かつ迅速な上市を達成するには、高製造コストであっても、各国の審査機関より承認を取得することが極めて重要となる。この許認可制度は、市場に流通する医薬品の品質を一定以上に保証するうえで非常に重要な役割を果たしているが、企業に革新的な新技術の導入をためらわせる一因にもなっている。なぜなら、新技術の適用には審査機関による許認可が必要であり、申請用書類の中に記載された技術の内容が正しく理解されない場合には、承認が遅延するリスクがあるためである。また、一旦承認を得た医薬品製造工程の変更にしても同様であり、変更レベルが大きい場合には改めて審査機関の承認を得る必要があることから^{1,3)}、変更レベルの大きい新技術を企業は積極的には導入しにくい。すなわち、医薬品製造工程の開発は、「旧来の技術で承認が得られるならば旧来の技術で対応する」「一旦承認を得た製剤の製造工程はよほどのことがない限り大きな変更は行わない」という保守的な考え方に基づいて行う土壌が醸成されており、革新的な新技術を開発し、適用するという動機に乏しかった。以上の背景により、医薬品製造工程は、技術的進歩が小さく、無駄の多い高コスト体質であると指摘されることがあった⁴⁾。

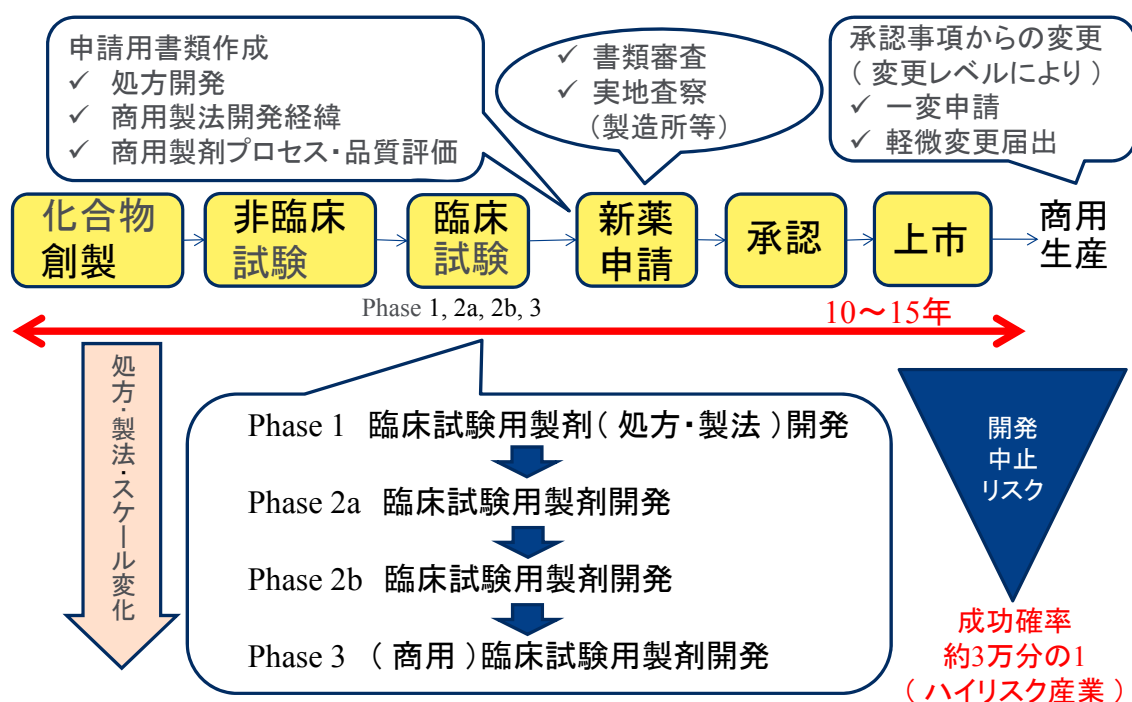


図 1.1 医薬品開発の一般的な流れ

1.2 医薬品製造工程開発及び管理方法の改善に向けた近年の流れ

製薬企業は、開発段階にて原材料物性の変動や製造プロセスの変更等に対する重要品質特性の頑健性が高い高品質な製剤を設計し、これを製品ライフサイクルにわたって供給できるシステムを整備していかなければならない。しかし、これは簡単なことではない。なぜなら、高品質な製剤の開発には数多くの実験が必要となるが、通常、最も重要な「商用設備」を用いた検討は高価な有効成分を多く必要とすることから、開発コストの観点で限られたロット数しか実施できないためである。各企業においても、商用生産での製造条件は、3 ロットの商用設備を用いた「バリデーション（検証実験）」により決定される場合がほとんどである⁹⁾。しかし、わずか 3 ロットのバリデーションにより最適な製造条件を設定できるとは到底思えない。

近年、この状況を変えようという動きが盛んになってきている。世界各地で「患者に高品質で安価な医薬品を将来にわたって恒常的に提供していくためには、これまであまり焦点をあてていなかった製造管理システムの開発及び製品ライフサイクルにわたる改善方法を見直していく必要があるのではないか？」という議論が産学官により盛んに行われるようになってきた。一般的に、高品質な製剤を

開発し、製品ライフサイクルにわたって供給していくためには、製造及び品質管理コストの上昇を伴う。医薬品は患者の命や生活の質（QoL：Quality of Life）に直結するため、高品質を保証することは製薬企業の絶対的な使命である。すなわち、今まで以上の品質を保証しつつ、製造及び品質管理コストの削減を図るという難題を解決していかなければならない。これには、商用生産における製造及び品質管理システムのみならず、開発段階での設計プロセスも含めた改善を積極的に実施していく必要がある。

図 1.2 に示すように、従来は実験室スケールからパイロットスケール（商用生産の 10 分の 1 以上のスケール）での検討といった開発段階での設計に関する知識があまり有効に活用されず、最も重要な商用生産での製造管理条件は 3 ロットの商用設備を用いたバリデーションによって決定されてきた。しかし、近未来においては、開発段階で各医薬品の製造プロセスに応じたリスクを特定し、商用生産ではそのリスクを永続的に管理できるシステムを確立すること、言い換えれば、高品質な製剤を製品ライフサイクルにわたって供給していくために、商用生産で継続的なプロセス改善を行えるシステムを確立することが必要となる。この流れを踏まえ、日米欧の医薬品規制に関する調和を目指す ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) から、製造及び品質管理システムの技術革新を促すことを目的とした、Q トリオと呼ばれる 3 種のガイドライン（ICH Q8 (R2)⁶⁾、Q9⁷⁾、Q10⁸⁾）が発出された。しかし、Q トリオはあくまで概念の記載が中心であり、その具現化については各企業に委ねられている。具現化に向けたキーワードとしては、QbD（Quality by Design）^{9,10)}、PAT（Process Analytical Technology）¹¹⁾、RTRT（Real Time Release Testing）¹²⁾、及び Continual Improvement⁸⁾が挙げられる。

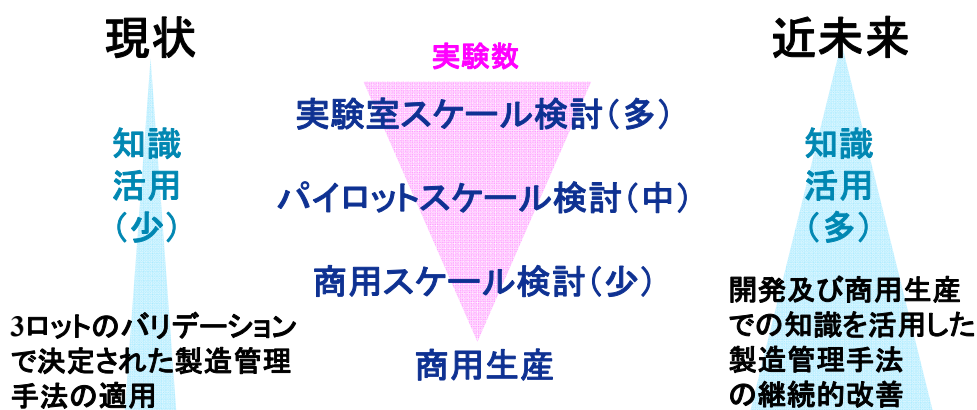


図 1.2 製造管理システム設計方法の現状と近未来の求められる姿

1.2.1 Quality by Design (QbD)

QbDとは、品質を開発段階で造りこむことを指向した枠組みであり、その具体的な手順の構築は各製薬企業に委ねられている。実践的な枠組みを構築するには、いかに製剤開発をシステム化するかを各企業の実情に合わせて徹底的に考える必要がある。図 1.3 に QbD に基づいた製品開発手順の一例を示す。本例において特筆すべき点は、重要物質特性（CMA：Critical Material Attribute）のみを用いてデザインスペースを開発し、重要工程パラメータ（CPP：Critical Process Parameter）を制御して CMA をデザインスペース内に工程中で管理することにより、CQA を許容範囲内に保証する管理戦略を構築しているところにある¹³⁾。各段階における手順の詳細を以下に示す。

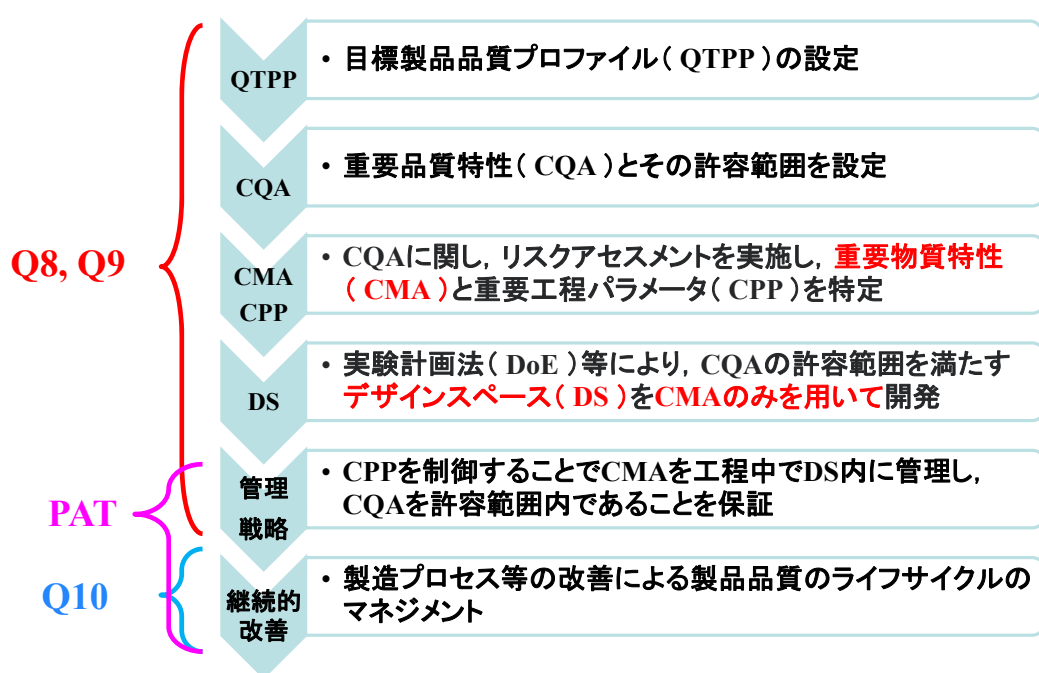


図 1.3 QbD に基づいた製品開発手順の例

● QTPP (Quality Target Product Profile) の設定

QTPP は、Q8 (R2)⁶⁾において、「製剤の安全性及び有効性を考慮した場合に要求される品質を保証するために達成されるべき、製剤の期待される品質特性の要約」と定義されている。品質特性としては、錠剤や注射剤といった剤形、含量や純度といった規格項目、有効期間、包装形態などが挙げられる。QTPP は製品の開発状況及び環境、並びに市場の要望等によって異なるため、製品毎に異なったものが設定される。

- CQA (Critical Quality Attribute) の設定

CQA は、Q8 (R2)⁶⁾において、「要求される製品品質を保証するため、適切な限度内、範囲内、分布内であるべき物理学的、化学的、生物学的、微生物学的特性又は性質」と定義されている。CQA としては、例えば固形製剤においては、製造条件の変動によって影響を受ける含量、溶出性、製剤均一性、安定性等が設定されうる。CQA は、設定された QTPP に基づき、開発段階で得られた知識や過去の製品開発での経験を活用することによって設定される。CQA 設定のプロセスにおいては、Q9⁷⁾などに記載されているリスクアセスメント手法の活用が有用である。リスクアセスメント手法としては、フローチャート、チェックシート、プロセスマッピング、特性要因図（石川ダイアグラム、Fish Bone）などが一般的に用いられる。また、専門的な手法として、欠陥モード影響解析 (FMEA: Failure Mode Effects Analysis)¹⁵⁻¹⁹⁾、欠陥モード影響致命度解析 (FMECA: Failure Mode, Effects and Criticality Analysis)¹⁹⁾、故障の木解析 (FTA: Fault Tree Analysis)²⁰⁾、ハザード分析と重要管理点 (HACCP: Hazard Analysis and Critical Control Point)²¹⁾、潜在危険及び作動性の調査 (HAZOP: Hazard and Operability Study)²²⁾、予備危険源分析 (PHA: Preliminary Hazard Analysis)²³⁾なども利用される。

- CMA (Critical Material Attribute) の特定

CMA は、中間体 CQA とも呼ばれ²⁴⁾、Q トリオには正式には定義されていない用語であるが、「CQA に影響を与える重要物質特性」を意味する用語として用いられる²⁵⁾。CMA としては、例えば固形製剤においては、含量を保証するための打錠工程における素錠質量、溶出性を保証するための原薬製造工程における原薬粒子径、及び製剤均一性を保証するための混合工程における混合均一性といった各製造工程における中間製品の品質特性（物質特性）が設定されうる。CMA は、設定された CQA に対して、過去の製品開発での経験及び知識、並びに対象製剤の開発段階での検討結果に基づいて特定される。開発段階での検討においては、各物質特性間の相互作用も考慮して CMA を特定する必要がある⁶⁾。これは、ある物質特性の CQA に対する影響は、他の物質特性との相互作用によりその大きさが変化する可能性があるためである。CQA に影響を与える各物質特性間の相互作用の検証には、実験計画法 (DoE: Design of Experiments) の活用が有用である⁶⁾。DoE にて得られた結果に基づいて CMA を特定するプロセスにおいても、CQA 特定のプロセスと同様、リスクアセスメント手法⁷⁾の活用が有効である。

- CPP (Critical Process Parameter) の特定

CPP は、Q8 (R2)⁶⁾において、「工程パラメータのうち、その変動が重要品質特性に影響を及ぼすもの、したがって、その工程で要求される品質が得られることを保証するためにモニタリングや管理を要するもの」と定義されている。CPP とし

ては、例えば固形製剤においては、打錠工程において素錠質量を管理するための打錠機の打錠圧、原薬製造工程において原薬粒子径を管理するための粉碎機のローター回転数、及び混合工程において混合均一性を管理するための混合機の混合時間等が設定されうる。CPP は、特定された CMA に対して、過去の製品開発での経験及び知識、並びに開発段階での検討結果に基づいて特定される。この手順は CMA の特定と同様であることから、CPP の特定には、CMA の特定と同様の手法が活用される^{6,7)}。

● デザインスペース (Design Space) の設定

デザインスペースは、Q8 (R2)⁶⁾において、「品質を確保することが立証されている入力変数（原料の性質など）と工程パラメータの多元的な組み合わせと相互作用」と定義されている。図 1.4 に固形製剤の重要品質である溶出性と外観に対するデザインスペースの例を示す⁶⁾。本例では、パラメータ 1 及び 2 が CQA である溶出性及び外観にそれぞれ相互作用をもって影響することから、パラメータ 1 及び 2 の組み合わせにより両 CQA を保証するデザインスペースを設定している。すなわち、デザインスペースとは、CQA を出力因子、リスクアセスメントにより特定された CMA もしくは CPP を入力因子とした検証実験 (DoE 等) により得られた、CQA を保証するための相互作用を考慮した CMA 及び CPP の領域を意味する。

Example 1: Response graphs for dissolution are depicted as a surface plot (Figure 1a) and a contour plot (Figure 1b). Parameters 1 and 2 are factors of a granulation operation that affect the dissolution rate of a tablet (e.g., excipient attribute, water amount, granule size.)

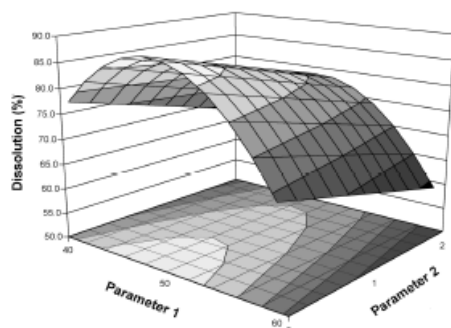


Figure 1a: Response surface plot of dissolution as a function of two parameters of a granulation operation. Dissolution above 80% is desired.

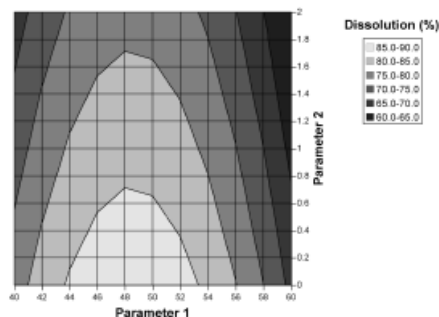


Figure 1b: Contour plot of dissolution from example 1a.

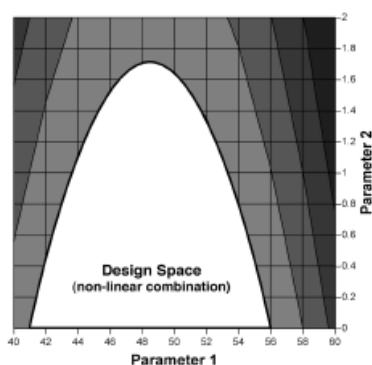


Figure 1c: Design space for granulation parameters, defined by a non-linear combination of their ranges, that delivers satisfactory dissolution (i.e., >80%).

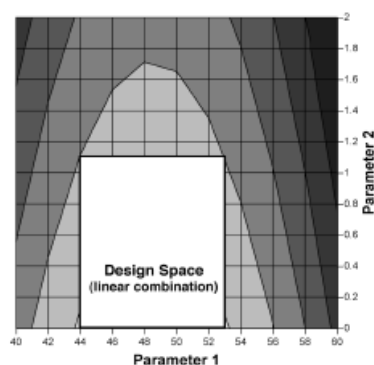


Figure 1d: Design space for granulation parameters, defined by a linear combination of their ranges, that delivers satisfactory dissolution (i.e., >80%).

図 1.4 デザインスペースの一例
(文献 6 から引用)

多くの場合、デザインスペースを構成するパラメータとしては CPP が含まれるが、CPP をデザインスペースの構成パラメータとして含んでいる場合には、製造スケールの変更、製造サイトの変更、及び製造機器の更新等の変更を行うたびにデザインスペースも更新する必要性が生じる。デザインスペースの更新は、各国の審査機関の承認を必要とする大幅な変更に対応する⁶⁾。よって、審査機関及び企業の双方の負担を減らす面からも、不要なデザインスペースの更新は避けるべきである。そこで著者らは、製造スケールや製造機器に対して独立なパラメータ

である CMA のみでデザインスペースを構築することを提案している^{13, 14)}。図 1.5 は、CQA である溶出性を製造設備 A 及び B を用いて同一の範囲内に保証する際の CMA と CPP の適正な管理範囲を図示したものである。本例では、CMA である原薬粒子径及び錠剤硬度は両者とも同一の範囲で保証する必要があるが、CPP である粉碎工程の回転速度及び供給速度、並びに打錠工程の打錠圧及び回転速度は製造機器毎に異なる範囲で適正に管理する必要があることが示されている。すなわち、CMA のみを用いてデザインスペースを設定する最大の利点は、開発段階における製造スケール変更や商用生産における製造機器の変更等が発生した場合においてもデザインスペースの変更が不要であり、過去の知識を最大限に活用できるところにある。

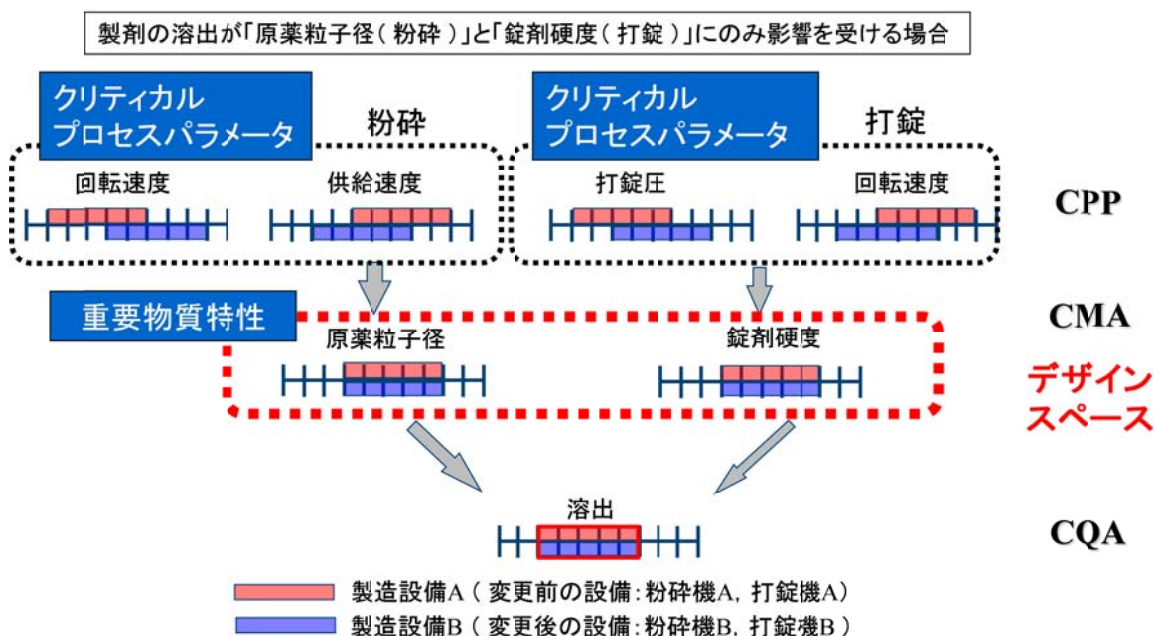


図 1.5 CMA のみでデザインスペースを構築する場合の利点
(文献 13 から引用した図を一部改変)

● 管理戦略の構築

管理戦略は、Q8 (R2)⁶⁾において、「最新の製品及び製造工程の理解から導かれる、製造プロセスの稼動性能及び製品品質を保証する計画された管理の一式」と定義されている。例えば、図 1.5 は、CMA である原薬粒子径と錠剤硬度を工程中でリアルタイムに監視し、これをデザインスペース内に工程を通じて制御することができれば、恒常的に高いレベルで CQA である溶出を保証できるという管理戦略の一例である。図 1.6 は、図 1.5 に示した管理戦略の具体例を概念図として示したものであり、以下のステップで構築している。

Step 1

CQA に関連する各工程の物質特性（MA：Material Attribute）を研究者によるブレインストーミングによりリストアップ

Step 2

リストアップされた MA に対してスクリーニング実験を行い，CQA に影響する可能性のある MA（p-CMA：potential CMA）を Fish bone, PHA, FMEA といったリスクアセスメント手法を用いて特定

Step 3

特定された p-CMA を入力因子とした DoE による詳細検討を行い，CQA に影響を及ぼす CMA を FMEA により特定

Step 4

特定した CMA を用いて CQA を保証するためのデザインスペースを構築

Step 5

CMA に関連する各工程のプロセスパラメータ（PP：Process Parameter）を研究者によるブレインストーミングによりリストアップ

Step 6

リストアップされた PP に対してスクリーニング実験を行い，CMA に影響する可能性のある PP（p-CPP：potential CPP）を Fish bone, PHA, FMEA を用いて特定

Step 7

特定された p-CPP を入力因子とした DoE による詳細検討を行い，CMA に影響を及ぼす CPP を FMEA により特定

Step 8

CMA を PAT ツールにてモニタリングし，CPP をフィードバック制御することで CMA をデザインスペース内に管理。結果として CQA を工程中で保証

ここで鍵となる技術が，PAT による CMA のリアルタイムモニタリング手法である．CMA のモニタリング精度が高ければ高いほど，より精密な CQA の品質管理が可能となる．PAT については，1.2.2 節で詳細を述べる．

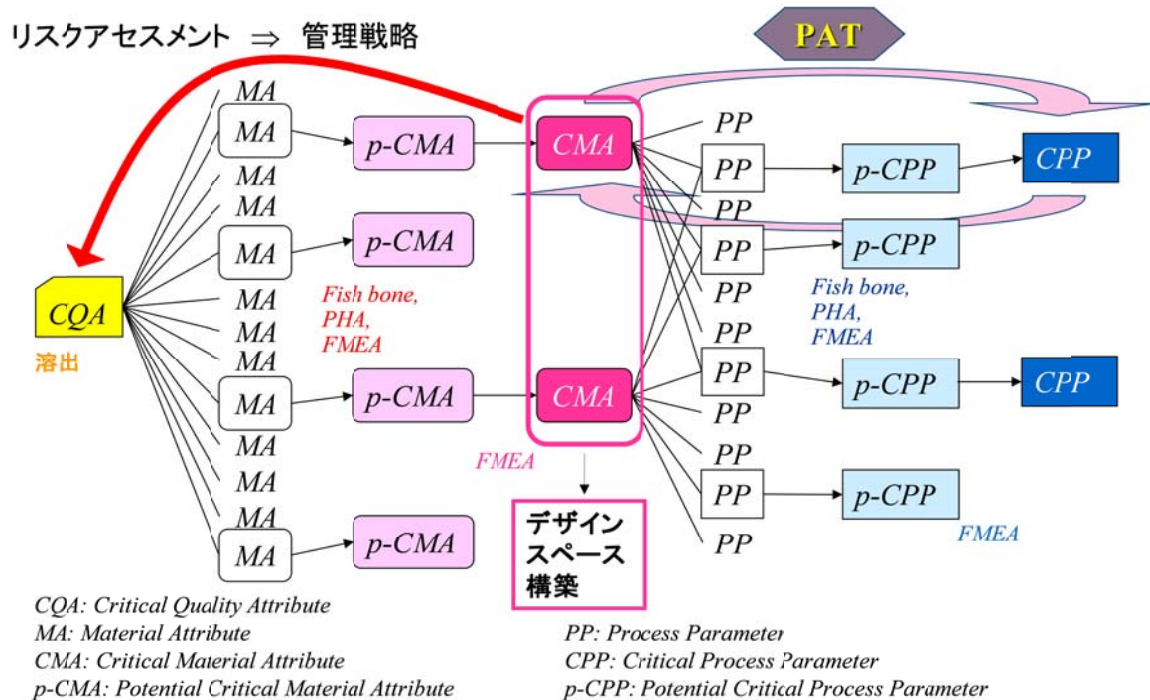


図 1.6 管理戦略の一例

(文献 13 から引用)

● 継続的改善

継続的改善は、Q10⁸⁾において、「要求事項を満たす能力を高めるために繰り返し行われる活動」と定義されている。例えば、図 1.7 に示すように、継続的にモニタリングされる品質特性等の重要パラメータが何らかの要因によりトレンド変化を示した場合において、その変化が一時的でなく、将来的に影響の大きい品質変動を引き起こすと判断された場合には、その変動要因を特定したうえで、適切な是正措置を早い段階で行うことが重要となる。早期の是正措置の実施は、品質規格不適（OOS : Out of Specification）やその他の深刻な製造及び品質に関するトラブルの発生を未然に防ぐことを可能とする。このような是正措置は、CAPA（Corrective Action and Preventive Action）⁸⁾と呼ばれ、各生産拠点における医薬品品質システム（PQS : Pharmaceutical Quality System）の中で運用される。

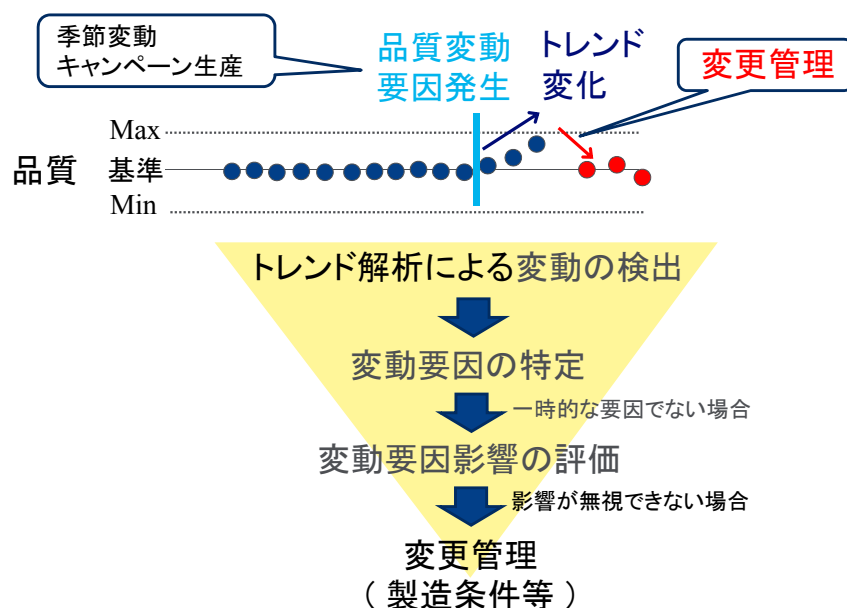


図 1.7 継続的改善の流れ

このようなシステムの運用にあたり鍵となるのが、改善の引き金となるトレンド変化の検出及び変動要因の特定である。トレンド変化の検出及び変動要因の特定を正確かつ短期間で行うには、図 1.8 に示すような、開発段階から商用生産にわたって得られる大量のデータを蓄積し、トレンド解析、データマイニング、及びモデルメンテナンスといった目的に応じた解析を行える IT システムの構築も有用な手段の一つとなる。このようなシステムの設計、構築、及び運用においては、他産業に一日の長があるものも多い事から²⁷⁾、積極的にその成功及び失敗事例を参考にすることが有用である。

本節では、QbD の枠組みの一例として、開発段階における重要因子(CQA, CMA, 及び CPP)の特定、管理戦略の構築、及び商用生産における継続的改善までの概略を述べた。医薬品の製品ライフサイクルは、一般的に他産業の製品よりも非常に長いことから、開発段階より、将来的な継続的改善手法の構築を見据えた研究を行うことが重要である。

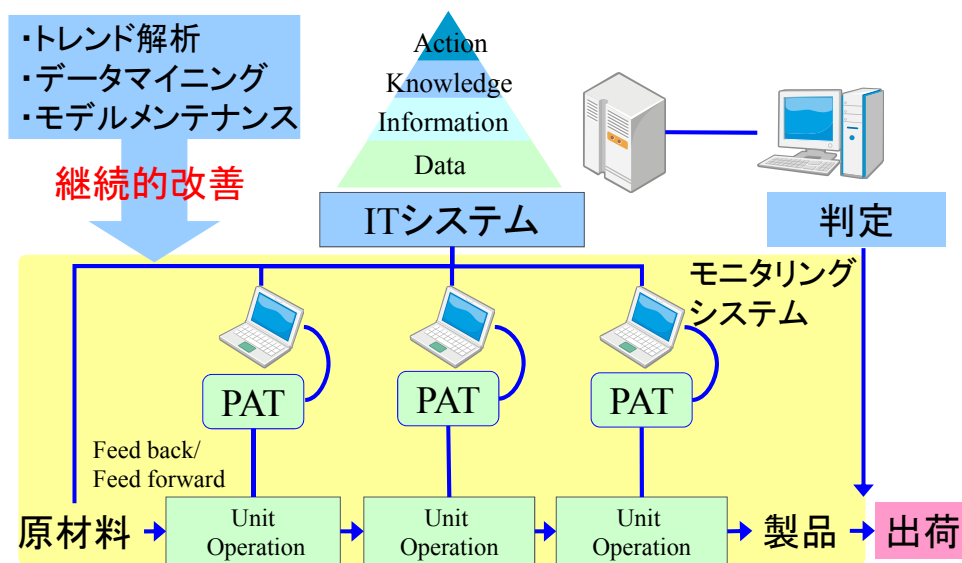


図 1.8 継続的改善をサポートする IT システム

1.2.2 Process Analytical Technology (PAT)

PAT¹¹⁾とはある特性を工程内でモニタリングし、制御する技術を指す。1.2.1 節で述べたように、PAT ツールを用いて CMA をリアルタイムで制御できれば、CQA の変動の小さい高品質な製剤を製品ライフサイクルにわたって供給することが可能となる²⁸⁾。PAT で用いられるツールとしては、工程中で対象製剤の重要特性を迅速に測定する分析装置や得られたデータの解析手法等、各プロセスの理解を深めるための評価手法が挙げられる。

1.2.2.1 分析装置

PAT ツールとして最も代表的な分析装置は、近赤外分光分析法（NIRS：Near Infrared Spectroscopy）である²⁹⁻³¹⁾。近赤外（NIR）とは、図 1.9 に示すように、可視光領域と赤外光領域に挟まれた $12,500\text{ cm}^{-1}$ (800 nm) ～ $4,500\text{ cm}^{-1}$ (2,500 nm) の波長領域の光である。

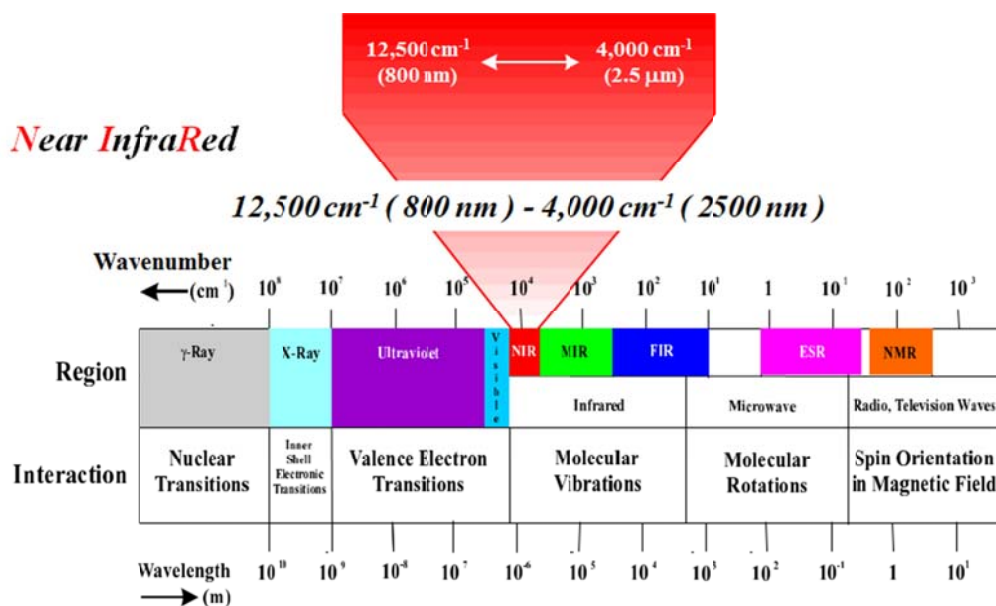
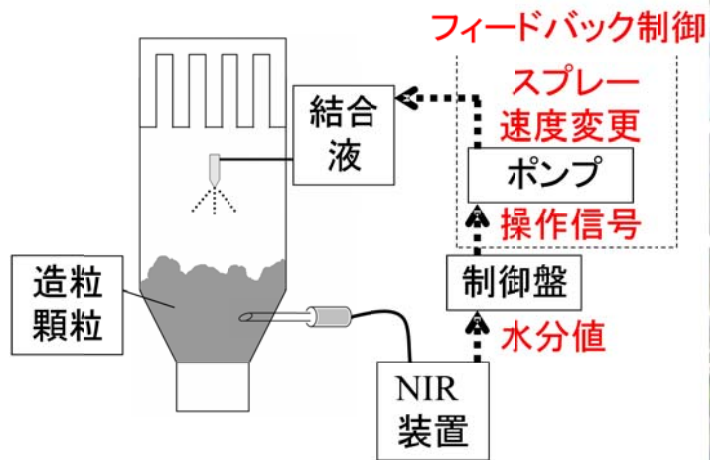


図 1.9 NIR の波長領域

NIRS は、非破壊かつ迅速測定が可能であることから、工程中で CMA をリアルタイムでモニタリングすることが可能である。図 1.10 は、造粒工程における水分のフィードバック制御³²⁻⁴⁰⁾や混合工程におけるリアルタイムでの終点制御⁴¹⁻⁶⁸⁾のために NIRS を適用した例を示す。

モニタリングすべき重要パラメータは製剤の特性によって異なることから、来るべき将来に備え、重要パラメータとなりうる特性のモニタリング技術を確立しておくことが望ましい。近年、NIRS に加え、ラマン^{69, 70)}やテラヘルツ⁷¹⁻⁷⁴⁾といった分光分析法を用いた各種特性のモニタリング法の開発が盛んに行われている。このようなリアルタイムモニタリング手法の導入は、原材料物性や製造環境の季節変動があった場合においても、CMA を工程内で一定に管理することを可能とする。これが、PAT を用いた品質管理が従来のバリデーションにより決定した条件を適用した品質管理とは一線を画するといわれる所以である。



造粒工程の
フィードバック制御



混合工程の
リアルタイムモニタリング

図 1.10 造粒及び混合工程における NIRS を用いた工程モニタリングの実践例

1.2.2.2 モデル構築

NIRS を用いた品質管理を行うには，工程中で得られたスペクトルをモニタリングしたい物質特性に変換する推定モデルを構築する必要がある．NIRS は様々な物質特性を一度にモニタリングできるというメリットを有する反面，モニタリングしたい物質特性以外の変動の影響を受けるというデメリットも併せ持つ．頑健性の高い高精度な推定モデルを開発するには，モデル開発段階において適切なキャリブレーションセットやモデリングパラメータを選択することが重要となる⁷⁵⁾．図 1.11 に NIRS を用いた推定モデルの構築手順例を示す．

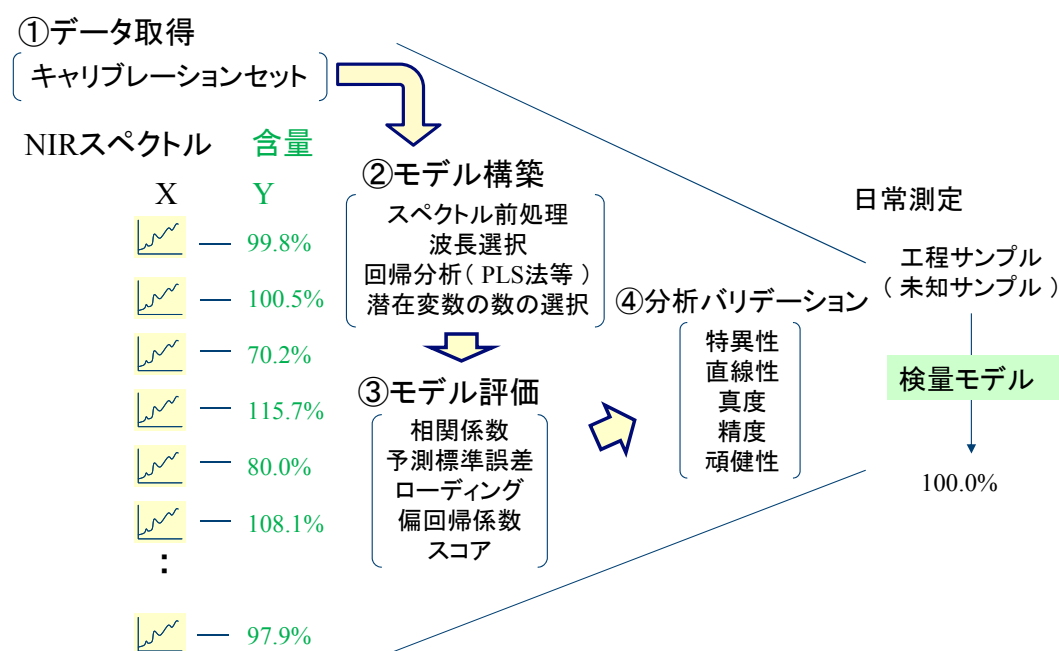


図 1.11 NIRS を用いた推定モデルの構築手順例

①データ取得

キャリブレーションセットと呼ばれるあるサンプルの NIR スペクトルと対応する参照値（図 1.11 では HPLC 法による含量）を一組とするデータセットを準備する。

②モデル構築

得られた NIR スペクトルに対し、ベースライン変動の除去や微小ピークの強調を目的としたスペクトル前処理を行い、推定モデル構築に用いる解析波長を選択したあと、Partial Least Squares 法（PLS 法⁷⁶⁻⁷⁸⁾等の回帰分析手法を用いて、参照値を推定するモデルを構築する。PLS 法を適用する場合、モデリングパラメータである潜在変数の数は、クロスバリデーション等により最適化した値を選択する。PLS 法のアルゴリズムの詳細については、「第 2 章 2.5 スペクトル解析手法」にて別途説明する。

③モデル評価

構築した推定モデルの性能（相関係数、予測標準誤差等）の予備評価、及び選択した潜在変数の妥当性（ローディング、偏回帰係数、及びスコア等）の評価を行い、目的とした推定性能を有しないと判断した場合には、再度、モデル構築を行う。目的とする性能を有すると判断したモデルに対して、分析バリデーションを実施する。

④分析バリデーション

各国の局方 (United States Pharmacopeia (USP)⁷⁹⁾, European Pharmacopoeia (EP)⁸⁰⁾, American Society for Testing and Materials (ASTM)⁸¹⁾, 各種ガイドライン (EMA guideline⁷⁵⁾, ICH Q2⁸²⁾, Pharmaceutical Analytical Science Group (PASG)⁸³⁾, 及びハンドブック⁸⁴⁾等を参考とし, 分析バリデーションを実施する. 分析バリデーションとしては, 例えば定量モデルにおいては, 一般的に, 特異性, 直線性, 真度, 精度, 及び頑健性の評価を行う. 各評価項目の判定基準は, 構築した推定モデルが満たすべき性能を判定できるようにモデル毎に設定される. 分析バリデーションの判定基準を満たすことが検証された推定モデルを商用生産に適用する.

NIR スペクトルを用いて構築したモデルでは, 図 1.12 に示すように, PLS 法により決定された偏回帰係数を選択した解析波長の吸光度に掛け合わせることで物質特性が推定される, よって, 推定したい物質特性以外の変動の影響を受ける波長が解析波長として選択され, かつその波長に大きな偏回帰係数が割り当てられた場合, 推定したい物質特性以外の変動に大きく影響される頑健性の低いモデルとなる.

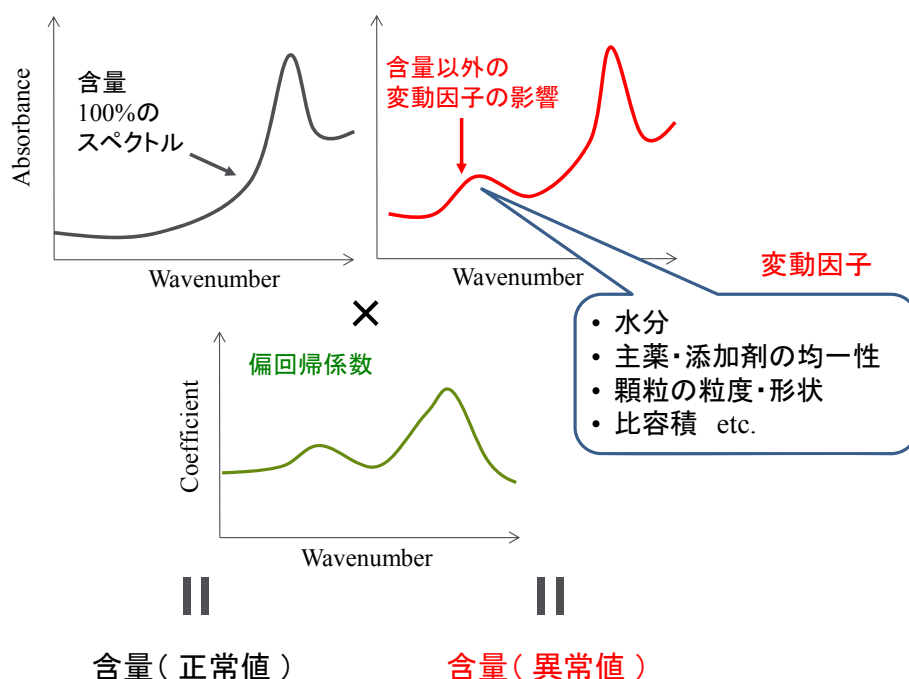


図 1.12 NIRS を用いた物質特性の推定における課題

このような事態を防ぐ, すなわち頑健性の高いモデルを構築するには, モデリングパラメータの適正化に加え, 適切なキャリブレーションセットの選択が重要となる. 適切なキャリブレーションセットとは, NIR スペクトルに影響を与える

因子を変動させたデータを組み込んだデータセットを指す。適切なキャリブレーションセットが準備できれば、PLS 法等の多変量解析を活用することで妥当な偏回帰係数を割り当てることができるため、頑健なモデルを構築することができる。これまでに様々なキャリブレーションセットの選択法が提案されているが⁶⁴⁾、スペクトル前処理や解析波長といったその他のモデリングパラメータの影響も含めたモデル構築手法については、普遍的な手法は提案されておらず、現状では検討の余地が大きいといえる。

1.2.2.3 モデルのメンテナンス（モデルの維持管理）

CMA の推定モデルは、CQA の保証にも直結することから、POINTS TO CONSIDER (R2)⁸⁵⁾に記載された High-Impact Models に該当すると考えられ、製品ライフサイクルにわたって適切なモデルのメンテナンスを行うことが要求される。モデルのメンテナンスに対しても、製品ライフサイクルにわたるコストが必要となることから、これをいかに適切かつ労力をかけずに実施するかは、PAT の更なる普及の鍵を握っているといっても過言ではない。また、近年では、他産業で活用されてきた Multivariate Statistical Process Control (MSPC) 等の多変量解析技術を用いたプロセス監視技術⁸⁶⁻⁸⁸⁾についても、医薬品製造管理プロセスへ導入する試みが海外大手製薬企業を中心に精力的に行われている⁸⁹⁻⁹³⁾。MSPC は、これまでの開発及び生産実績のトレンドからの逸脱のみを判定することから、NIRS で構築した推定モデルほど厳密なメンテナンスを行わずに効率的に製造管理を実現できる可能性を秘めている。このような製造及び品質管理につながる技術開発の動向に注意を払い、必要な技術を必要なときに活用できる状態にしておくことが今後益々重要になるであろう。

1.2.3 Real Time Release Testing (RTRT)

RTRT は、Q8 (R2)⁶⁾において、「工程内データに基づいて、工程内製品及び／又は最終製品の品質を評価し、その品質が許容されることを保証できること」と定義されている。すなわち、RTRT では、最終製品に対する試験を実施せず、工程内でのリアルタイムでの重要品質特性の保証により製品の出荷を判定する。RTRT を採用した際の企業側の利点として、以下のことが考えられる。

- ✓ 最終製品試験を省略することによるコスト削減
- ✓ 出荷までのリードタイム削減
- ✓ 非破壊迅速分析技術の適用による環境負荷の低減
(最終製品試験で使用する溶媒の削減)

現在、一部の企業は、特定の製品に対して RTRT による承認を審査機関より得

ている⁹⁴⁾。1.1 節にて、生産技術力の革新を阻む主因は、革新を起こすことに対する動機が乏しいことであると述べたが、RTRT はこの動機付けに大きく寄与し、製造及び品質管理の革新を加速させると考えられる。本節では、従来法と比較しながら RTRT の有用性について述べる。

1.2.3.1 従来法

製剤の製造方法は基本的にはバッチプロセスで構成される。図 1.13 は、有効成分である医薬品原薬が、種々の単位プロセスを経て、汎用的な市販形態である錠剤に製されるプロセスの例を示している。錠剤の製造及び品質管理は、Good Manufacturing Practice (GMP)⁹⁵⁾に準拠して行われる。具体的には、受入試験に合格した原料が製造に供され、各工程終了後の工程管理試験（抜き取り試験）に合格後、次工程に払い出される。そして、最終的に製品試験に合格したものが市場に出荷される。

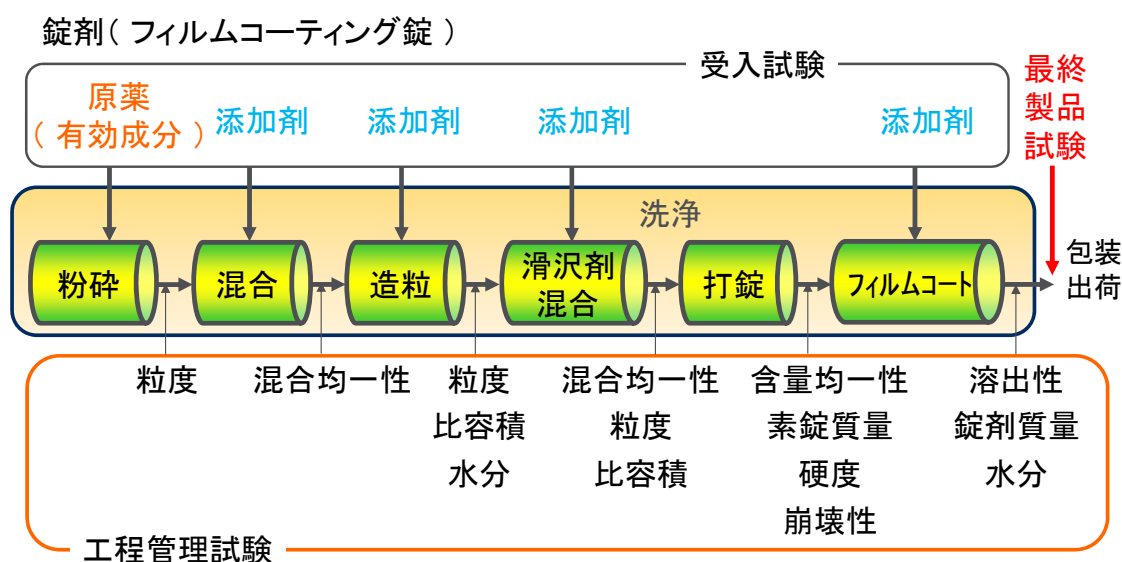


図 1.13 従来法による品質管理と出荷までの流れ

従来法による製造及び品質管理の課題としては、以下が挙げられる。

- ✓ 商用生産では、バリデーションにより設定された範囲の製造条件しか許容されず、品質及びコスト面において、継続的な改善を行うことが難しい。
- ✓ 工程管理試験や最終製品試験は、プロセス終了後に実施されるため、試験結果が許容範囲外である場合は、基本的にロット廃棄となる。

すなわち、工程中で適切なモニタリングがなされないため、実績のある製造条

件から変更することに対するリスクが見積もれず、最適化できる余地があるのかわからないのが不明な状態で生産を継続していることが課題といえる。

1.2.3.2 RTRT

図 1.14 に、従来法と RTRT の品質管理から出荷までの概略を示す。RTRT の採用により、各工程終了後の工程管理試験、及び最終製品に対する試験の省略が可能となり、試験工数及び出荷リードタイムの削減といった製造コストの削減が期待できる。また、品質保証面においても、RTRT により出荷される製品は、従来品より品質変動が小さいことは明白である。なぜなら、従来品は各工程終了後及び最終製品のサンプリング品の試験結果により品質が保証されるが、RTRT は開発段階での製造プロセスに対する高度な理解に基づいた工程制御により品質が保証されるためである。なお、RTRT は「審査機関による承認」を得た製品にのみ与えられる権利であることも付け加えておく。企業単独の判断ではなく、厳格な審査を経たものであることは、患者に安心を与えるであろう。以上の背景により、RTRT は品質とコストのバランスといった難題を解決しうる手法として期待されているのである。

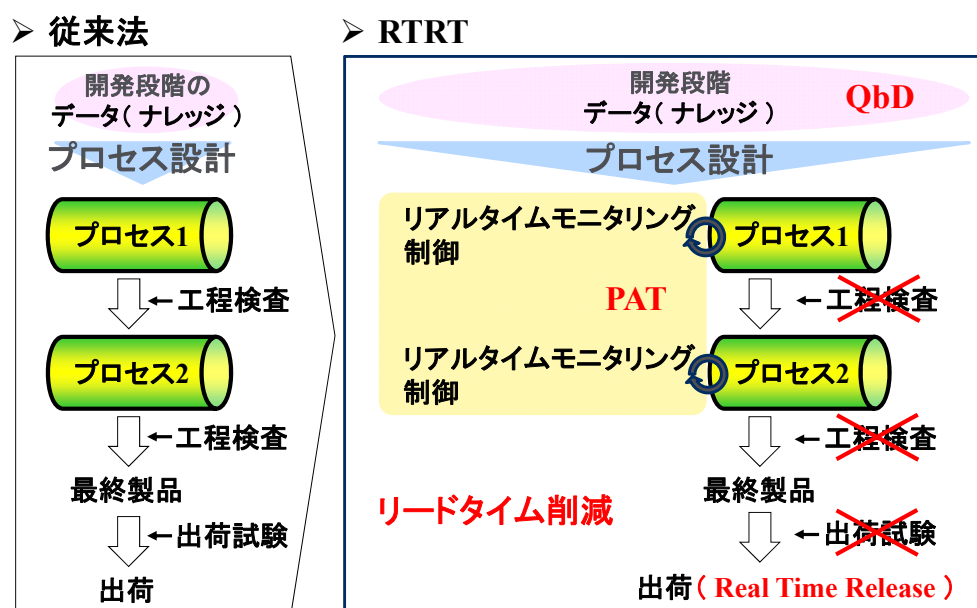


図 1.14 従来法と RTRT の品質管理から出荷までの概略

ここで、RTRT の具体的な事例について、サクラ錠²³⁾に示された製剤含量の管理方法を例として紹介する。サクラ錠では、図 1.15 に示すように、製剤含量は、混合工程の CMA である混合末含量の HPLC 法による測定値と打錠工程の CMA である素錠質量の測定値の掛け算によって算出される。なお、混合工程での NIRS

法は、混合均一性のモニタリングにより混合終点を制御するために用いられている。

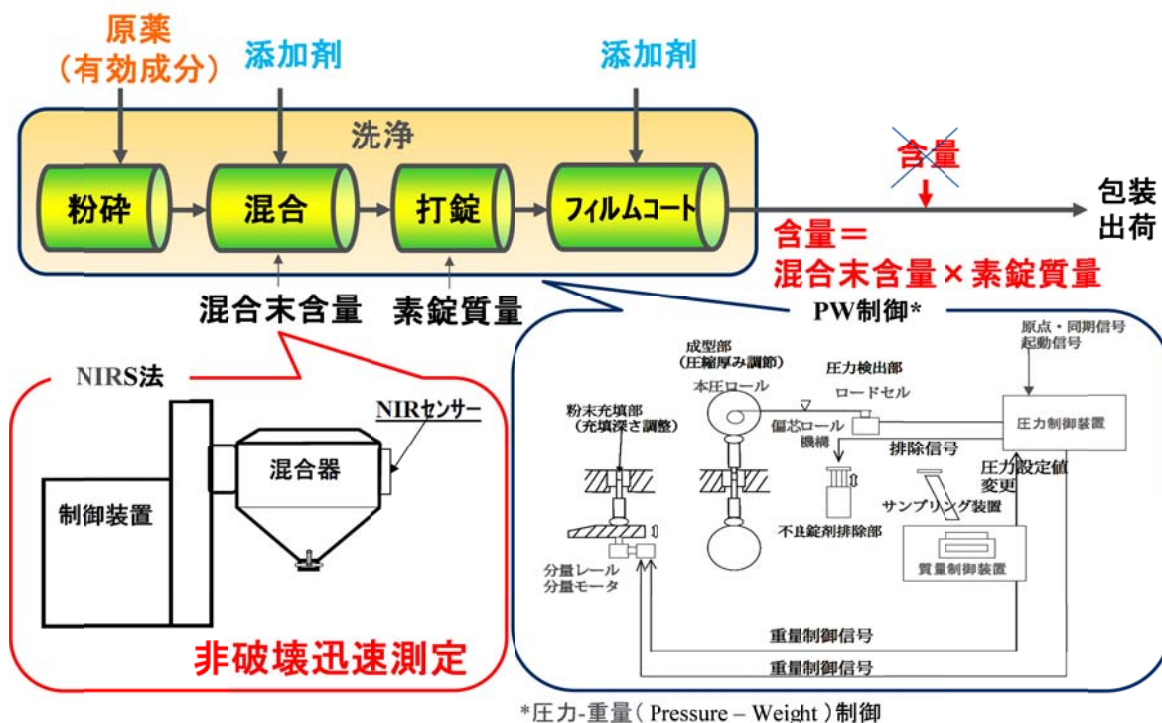


図 1.15 サクラ錠における製剤含量の管理戦略

(文献 23 から引用した図を一部改変)

製剤含量の算出式は (1.1) 式に示すとおりである。

$$\text{製剤含量 (\%)} = \text{混合末含量} \times \text{素錠質量} \div \text{理論素錠質量} \quad (1.1)$$

本管理戦略では、HPLC 法にて測定された混合末含量 (CMA) と打錠工程にて測定された素錠質量 (CMA) を掛けて算出した製剤含量 (CQA) を出荷判定値としている。このように、CQA を CMA のみを用いてモデル化し、CQA を保証可能な CMA 範囲をデザインスペースとして構築すれば、CMA をデザインスペース内で管理することにより自動的に CQA を保証することができる。CMA は製造スケールや製造機器とは独立な因子であり、実験スケールでの検討により CMA のみを用いて CQA を保証するためのデザインスペースを構築できれば、商用生産 1 ロット目から RTRT を適用することが可能となる。これは CMA のみでデザインスペースを構築することの大きな利点である。逆に、デザインスペースを構成する因子として CPP を含む場合は、商用生産 1 バッチ目から RTRT を適用することは困難であろう。なぜなら、CPP は製造スケールや製造機器に依存するパラ

メータであり、実験スケールでの検討結果のみで商用生産における各 CPP の許容範囲を正確に設定することは困難であるためである。

1.3 本研究の目的と論文の構成

1.1 節では医薬品製造工程管理方法の課題について述べ、1.2 節では、挙げられた課題の解決に向けた近年の製薬業界の流れについて概説した。特に 1.2 節では、現在注目を浴びている用語である QbD/PAT/RTTRT について詳細に説明し、CMA を工程中で管理することが品質変動の低減かつ効率的な生産を実現する鍵となることを述べた。そこで、本研究では、現状、商用生産において毎ロットの測定を行っていない場合がほとんどである以下の 3 つの重要特性に対して、工程中で毎ロット管理するための技術を確立することとした。

- ✓ 洗浄工程における設備洗浄後の残留薬物量
- ✓ 混合工程における有効成分濃度
- ✓ 混合工程における滑沢剤混合状態

各章の内容は以下の通りである。なお、迅速測定とは工程中もしくは工程終了後のサンプリング品をその場で測定することを意味し、リアルタイムモニタリングとはサンプリングなしに工程運転中に測定することを意味する。

第 2 章

第 2 章では、固形製剤の製造設備洗浄工程における洗浄後の残留薬物量に関して、開発した迅速測定技術（機器分析手法及び残留薬物量推定モデル構築手法）の詳細を述べる。

品質特性に対するリスクの重大性は「患者への有効性・安全性」を元に設定されるが⁸⁵⁾、設備にある製品の有効成分等の残留があった場合、その設備を用いて製造した別製品の有効性・安全性を保証することは難しい。すなわち、ある製品の残留薬物量は、同一製造設備を用いて製造する別製品の有効性・安全性を保証するために管理すべき重要特性の一つと言える。現状では、3 ロットの洗浄バリデーションにより確立された設備洗浄方法を商用生産で適用することにより許容量以上の薬物の残留はないと判定し、洗浄毎の残留薬物の定量評価を実施していない。これは、現状の残留薬物量の化学的評価には時間と労力を要するためである。

開発した残留薬物量の迅速測定技術を適用すれば、ある製品成分の別製品への混入（クロスコンタミネーション）リスクを定量的に毎ロット評価することが可能となる。

第3章

第3章では、固形製剤の混合工程における有効成分濃度の高精度なリアルタイムモニタリング技術の詳細を述べる。有効成分濃度を高精度でリアルタイムモニタリングするには、推定モデル構築手法を詳細に検証する必要がある。本章では、第1章で開発したモデル構築手法及び汎用的なモデル構築手法に対して、それぞれの手法で用いられるモデリングパラメータの影響を詳細検証し、高精度なリアルタイムモニタリングを行うための推定モデル構築手法を提案する。

固形製剤の混合工程では、混合終了時点で有効成分濃度が混合機のどの位置においても目標濃度に到達していることを保証する必要がある。現状では、3ロットのバリデーションにより確立された混合条件を商用生産で適用することによりこれを保証し、毎ロットの有効成分濃度の定量評価を実施していない場合が多い。

提案するモデル構築手法を適用すれば、混合時間等の混合条件を変更することで、有効成分が高精度で目標濃度の範囲内となるように制御することが可能となり、CQAである製剤含量の変動を低減することができる。

第4章

第4章では、固形製剤の混合工程における滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム)混合状態のリアルタイムモニタリング技術の詳細を述べる。ステアリン酸マグネシウムは汎用的な添加剤であることから、第2章及び第3章で開発及び検証したモデル構築手法は用いず、製品毎にモデルを構築する必要のない手法(モデルフリー法)でのリアルタイムモニタリング技術を開発した。

滑沢剤混合工程では、混合終了時点で滑沢剤濃度が混合機のどの位置においても目標濃度に到達していること、また展延性と呼ばれる滑沢剤の物理状態の定常性を保証する必要がある。現状では、3ロットのバリデーションにより確立された混合条件を商用生産で適用することによりこれらを保証し、よほどのことが無い限り毎ロットの滑沢剤濃度もしくはその物理状態の評価を実施していない。

開発した技術を適用すれば、ステアリン酸マグネシウム濃度及びその物理状態が目標範囲内であるかどうかを早期に検出することが可能となり、混合時間等の混合条件を変更することで、次工程である打錠工程でのスティッキングトラブルやCQAである溶出性の変動を低減することができる。

第5章

第5章では、本研究の成果を総括する。また、本研究の将来的な展望についても概説する。

2. 製造設備の洗浄工程における残留薬物量の迅速測定技術

2.1 はじめに

他製品へのクロスコンタミネーションによる患者の健康被害を防止するため、各工場では、洗浄後の医薬品製造設備における残留薬物量が許容限度値以下であることを保証する必要がある。一般的には、洗浄方法と残留薬物量の関係を検証する洗浄バリデーションを行うことによって残留薬物量が許容限度値以下となる洗浄方法を確立し、商用生産において確立した洗浄方法を適用することで残留薬物量が許容限度値以下であることを保証する場合が多い。洗浄バリデーションの一般的な手順は、図 2.1 に示すとおりである。FDA が発出した業界向けガイダンス⁹⁶⁾が引き金となって洗浄バリデーション手法に関する検討が開始され、これまでに、製品の研究開発及び商用生産段階でのバリデーションプログラム^{97, 98)}、残留薬物量許容限度値の決定方法⁹⁹⁻¹⁰³⁾、及びバリデーションプログラムの維持管理手法¹⁰⁴⁾などが提案されている。

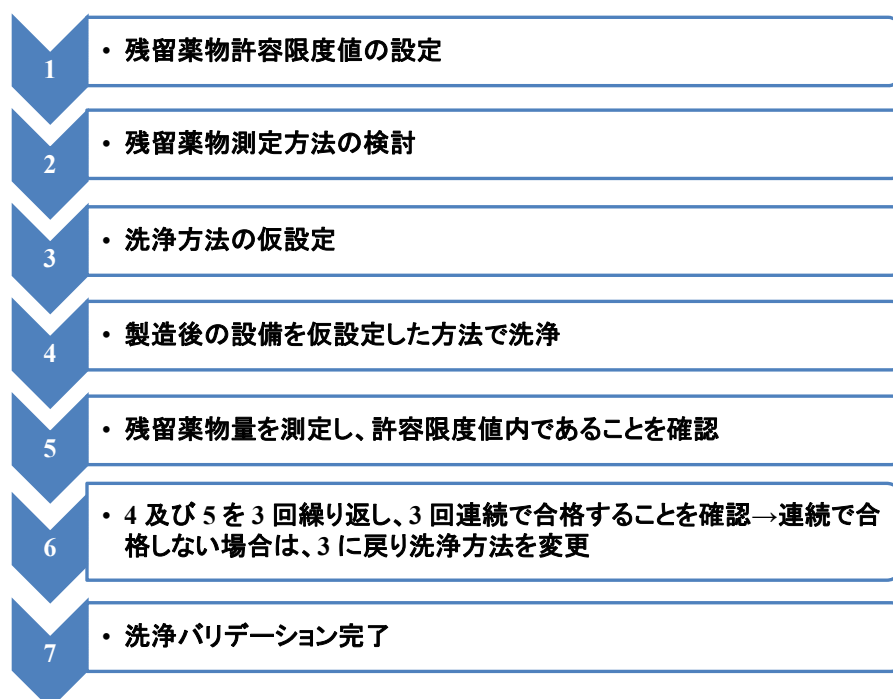


図 2.1 洗浄バリデーションの一般的な手順

● 残留薬物量許容限度値

残留薬物量許容限度値の設定方法の一例を表 2.1 に示す（製品 I から製品 II への切り替えを想定）¹⁰⁵⁾。近年では、投与量基準で残留薬物量許容限度値を設定することが多い。ここで投与量とは、患者が服用する有効成分量を意味する。

表 2.1 残留薬物量許容限度値の設定方法

基準	計算方法	設定根拠
投与量 基準	$Y = \frac{I}{J} \times \frac{K}{L} \times A \times 10^9$ <p>Y：製品 I 有効成分の許容残留量 [μg/cm²] I：製品 I 有効成分の最小投与量の 0.1% [μg/day] J：製品 II の 1 日最大投与量 [μg/day] K：製品 II のバッチサイズ中の有効成分量 [kg] L：製品 I 及び II の共有装置の有効成分接触面積 [cm²] A：残留薬物を回収するための拭き取り面積 [cm²/swab]</p>	多くの薬物は、1 日投与量の 1/10 では不活性であり、さらに安全係数 100 が見込まれ 0.1%とされる。
10 ppm 基準	$Y = R \times \frac{S}{L} \times A$ <p>R：製品 II 1 kg 中に混入する製品 I 有効成分 [10 ppm] S：製品 II のバッチサイズ [kg]</p>	食品製品法規の考え方に基づく。
目視 基準	<p>100 μg 1 回拭き取り当り目視できる上限を 100 μg に設定</p>	有効成分を目視できる限度

● 残留薬物量測定法

洗浄バリデーションでは装置内の残留薬物量をいかに高精度に測定できるかが鍵となる。最も典型的な測定手法は目視確認¹⁰⁶⁾と設備から採取されたサンプルの化学分析である。化学分析手法としては、UV（Ultraviolet）、HPLC（High-performance liquid chromatography）¹⁰⁷⁻¹¹⁰⁾、及び TOC（Total organic carbon）¹¹¹⁻¹¹⁴⁾法などが汎用されるが、近年では、高精度測定が可能な LC-MS（Liquid chromatography-mass spectrometry）法を適用した事例も報告されている¹¹⁵⁻¹¹⁶⁾。

これらの測定法を適用するにあたっては、その手法が有する検出性能をあらかじめ検証しておく必要がある。目視確認は非常に簡便な手法であるが、確認者による変動が大きく、確認者の検出能力に依存しない同一基準での保証が難しい¹⁰⁶⁾。これに対し、UV、HPLC、TOC、及び LC-MS 法等の化学分析手法を適用した場合は、製造装置からのサンプリング品を用いて残留薬物量を算出できる。よって、同一基準による保証が可能という観点において、化学分析手法は目視確認より優れた手法といえる。サンプリング手法としてはスワブ法やリンス法が適用される。

- スワブ法¹¹⁷⁾

前処理したスワブ材（ガーゼ）を使用して機器表面の所定箇所を拭き取ることによって、残留した薬物を回収する手法である。拭き取り方法の一例を図 2.2 に示す。作業者は、指定された設備表面箇所に対して、スワブ材を用いて図 2.2 に示す線に沿って拭き取りを行う。スワブ法の長所は、薬物の残留が予想される箇所に対して所定面積当たりの残留薬物量として算出できること及び不溶性の残留物も回収できることである。短所は、手の届かない箇所のサンプリングが困難なこと、作業者による拭き取り手技の変動により測定結果が変動がする可能性があることである。

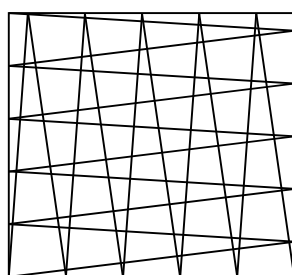


図 2.2 スワブ材を用いた拭き取り方法の例（線に沿って拭き取り）

- リンス法¹¹⁸⁾

洗浄の最終段階に使用した水（リンス水）をサンプリングすることによって残留した薬物を回収する手法である。リンス法の長所はスワブ法より広い面積からのサンプリングが可能なこと及び装置機構の関係からスワブ法でサンプリングできない箇所の評価が可能なことである。短所は、難溶性の薬物の回収が困難なことである。

固形製剤（錠剤、カプセル剤、及び細粒剤等）では、装置の表面から直接サンプリングを行うスワブ法が推奨されている。近年では難溶性の薬物が多く、洗浄水を分析するリンス法では十分に薬物を抽出できない可能性が否めないことがその理由である。

- 洗浄方法

洗浄方法の一例を表 2.2 に示す。一般的に、対象となる薬物の溶解度やこれまでの経験からアルコール使用の必要性等を判断する。

表 2.2 洗浄方法例

装置	部位	区分	洗浄方法	パラメータ	条件
ハイスピードミキサー	本体	固定	予洗浄 ①温水で流水洗浄 ②温水で攪拌洗浄	洗浄液 時間	温水 15～30 分
			本洗浄 ①専用ウェスによる擦り洗浄 ②精製水によるリンス	洗浄液	温水 精製水
			仕上げ：エタノールによる拭き取り洗浄	洗浄液 洗浄機器	エタノール 専用ウェス
	アジテーター	分解	予洗浄：温水で流水洗浄	洗浄液	温水
	コーン部		本洗浄 ①専用ウェスによる擦り洗浄 ②精製水によるリンス	洗浄液	温水 精製水
	チョッパー		仕上げ：エタノールによる拭き取り洗浄	洗浄液 洗浄機器	エタノール 専用ウェス
	バグフィルター 支柱				
	パッキン				
	バグフィルター	分解	予洗浄：温水で流水洗浄	洗浄液	温水
			本洗浄：浸漬洗浄	洗浄液 液量 時間	エタノール 28 L 以上 15 時間以上
			仕上げ：精製水によるリンス	洗浄液	精製水

2.2 現状の残留薬物量管理の課題と最近の研究動向

2.2.1 現状の課題

現状の医薬品製造設備の残留薬物量管理における課題は、残留薬物量を低減させる洗浄方法への変更に多大な労力を要するところである。商用生産において洗浄方法を変更するには、変更の妥当性を証明するために再度洗浄バリデーションを行う必要がある。よって、改善余地が確認できた場合においても、よほどのことが無い限り、洗浄方法を改善するという動機にはつながらない。すなわち、小さな改善の積み重ねによる劇的な改善は期待できないのである。一方、妥当性が検証された洗浄方法を適用した場合においても、洗浄後の製造装置に薬物が予想

以上に残留している可能性を完全に否定することはできない。なぜなら、その洗浄の一部は作業者により手作業で行われる場合が多いためである。よって、理想的には、品種切り替え等による製造設備の洗浄毎に残留薬物量を測定することが好ましい。すなわち、クロスコンタミネーションのリスクをさらに低減させるために、洗浄毎に簡便かつ迅速に残留薬物量を測定できる手法の開発が望まれているのである。また、商用生産を通じて残留薬物量の迅速測定技術の有用性が検証できれば、将来的には、洗浄バリデーションを実施せずに効果的な洗浄方法に変更することができるようになるであろう。よって、残留薬物量の迅速測定手法の開発は、残留薬物量の管理方法をより効果的な方法へと劇的に変化させる可能性がある¹¹⁾。

2.2.2 最近の研究動向

近年、残留薬物量の迅速測定技術として、IMS (Ion mobility spectrometry) 法^{119, 120)}や IR-RAS (Infrared-reflection absorption spectroscopy) 法¹²¹⁻¹²⁴⁾などが検討されている。IMS 法はスワブ法によって回収されたサンプリング品の残留薬物量を抽出操作等の前処理なしに直接測定することができる技術であるが、スワブ法の短所である作業者の拭き取り手技の変動により、測定結果が変動する可能性が否定できない。一方、IR-RAS 法はサンプリングなしで残留薬物量を直接測定できるため、作業者の拭き取り手技に起因した測定結果の変動という課題を克服できる利点がある。しかし、IR-RAS 法にも価格や測定精度の面において課題がある。具体的には、IR 用の測定プローブが高価であること、構築した推定モデル次第で測定精度が大きく変化することが挙げられる。これまでの研究において、推定モデルを構築するためのスペクトル解析手法として PLS 法が適用されてきたが、測定データ (IR スペクトル) と残留薬物量の関係が非線形性を示す場合、PLS 法にて構築したモデルは十分な推定精度を確保できない場合があることが報告されている¹²⁴⁾。そこで、より高精度な測定を行うためには、非線形性に対応できるスペクトル解析手法を適用する必要がある。

2.3 本章の目的

本章では、機器分析手法及びスペクトル解析手法の評価結果に基づき、サンプリング不要かつ迅速な残留薬物量測定手法を提案する。機器分析手法としては IR-RAS 法及び UV 法を用いた検出性能評価結果を、スペクトル解析手法としては LW-PLS (Locally Weighted PLS) 法¹²⁵⁻¹²⁷⁾、LWR (Locally Weighted Regression) 法¹²⁸⁻¹³⁴⁾、及び PLS 法⁷⁶⁻⁷⁸⁾を適用して構築したモデルの推定精度評価結果について述べる。

ここで LW-PLS 法及び LWR 法とは、モデル構築のためのキャリブレーションセットをあらかじめ規定しない JIT (Just-in-time) モデリング手法の一種として分類される手法である^{88, 135)}。LW-PLS 法及び LWR 法の適用により、モデル構築のために用いられるキャリブレーションセットの非線形性やクラスタリングが推定精度に及ぼす影響を低減させることが期待される。非線形性やクラスタリングによる影響を低減させるには、ANN (Artificial neural network) 法^{136, 137)}のような非線形モデリング手法の適用も有用であるが、このような手法を用いて頑健で信頼できるモデルを構築するには、非常に多くのキャリブレーションセットサンプルを必要とすることが課題となる。JIT モデリング法は、多くのキャリブレーションセットサンプルを用いずに、非線形性やクラスタリングの影響を低減させるモデルを構築できるという利点を有する。また、商用生産において多大な労力を要する製品ライフサイクルでのモデルのメンテナンスという観点においても¹³⁸⁾、JIT モデリング手法は PLS 法や ANN 法よりも優れている可能性を秘めている。なぜなら、JIT モデリング手法は、キャリブレーションセットに新しいデータを加えるだけで推定精度の高いモデルへの自動的な更新が可能なためである。実際に、茂森らは¹³⁹⁾、鉄鋼製品の品質制御に対して JIT モデリング手法を適用することにより、モデルのメンテナンスに要する労力が低減したと報告している。

2.4 機器分析手法

本節では、サンプリング不要かつ迅速な測定に最適な機器分析手法を選定するために、モデル化合物を用いて各手法の検出性能を比較評価した結果を述べる。また、実際の製造設備を用いた選定手法の商用生産への適用可能性評価結果についても述べる。

2.4.1 材料と方法

2.4.1.1 モデル化合物

各機器分析手法の検出性能を評価するにあたり、図 2.3 に示す難水溶性薬物であるイブプロフェン（米沢浜理薬品工業㈱）をモデル化合物として使用した。イブプロフェンの溶解液として、HPLC グレードのメタノール（和光純薬工業㈱）を用いた。

商用生産への適用可能性評価では、イブプロフェンに加え、一般的に固形製剤の処方によく用いられる乳糖（DFE Pharma）、D-マンニトール（Roquette）、コーンスターチ（日清製粉㈱）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC-L；日本曹達㈱）、及びステアリン酸マグネシウム（Mg-St；Mallinckrodt）を用いた検討を行った。

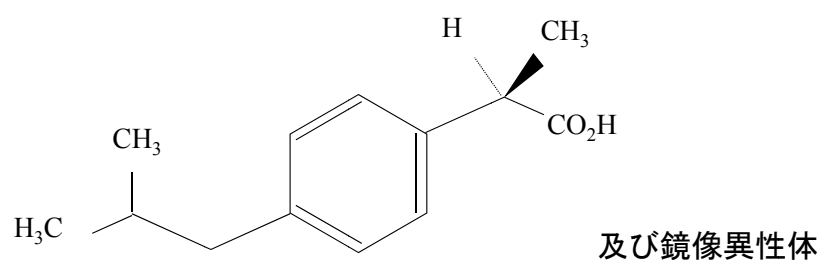


図 2.3 イブプロフェンの構造

2.4.1.2 サンプル調製

図 2.4 に示すように、イブプロフェンのメタノール溶液を代表的な製造設備の材質である SUS (Steel Use Stainless) 316 製のテストピース (10 cm²) 上に滴下し、ゴムベラを用いてテストピース上で均質化したものを測定用サンプルとした。測定用サンプルとしては、濃度の異なる 5 水準のサンプルを準備した (31 µg/cm², 6 µg/cm², 3 µg/cm², 0.6 µg/cm², 0.3 µg/cm²)。なお、各テストピースは、初期の汚れを除去するために、メタノール拭きし、乾燥させたものを使用した。

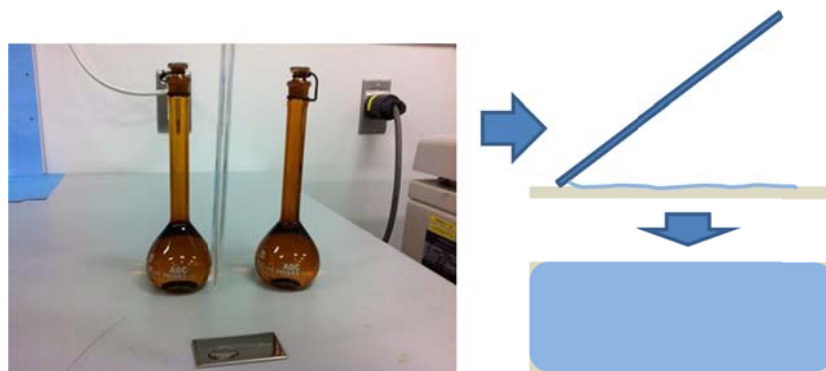


図 2.4 サンプル調製方法

2.4.1.3 UV 法

紫外可視分光光度計である MultiSpec-1500 (株島津製作所) を使用した。本機器は、フォトダイオードアレイを検出器とした高速測定が特徴であり、今回の検討における測定波長範囲は 240 nm～400 nm、分解能は 1.5 nm である。図 2.5 に示すように、テストピース上の薬物を直接測定するにあたり、反射測定用のファイバースコープを使用した。ファイバースコープによる測定エリア (円形) の直径はφ 0.68 mm である。

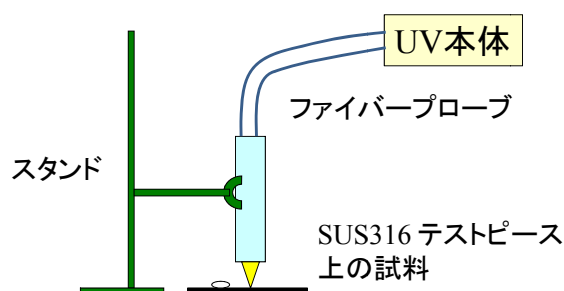


図 2.5 UV 法によるサンプル測定

2.4.1.4 IR-RAS 法

フーリエ変換型赤外分光光度計である IR-Prestige 21（株式会社島津製作所）を使用した。本機器の光源は、高輝度セラミックス光源である。今回の検討における測定波数範囲は、 $4,000\text{ cm}^{-1}$ ～ 400 cm^{-1} 、分解能は 4 cm^{-1} である。図 2.6 に示すように、測定ユニットとして VeeMAX II（PIKE TECHNOLOGY 社）を使用することにより光の入射角を 80° とし、モデル薬物粒子層内での光路を長くすることで高感度反射測定を実現した。なお、波長より粒子径が大きい場合には前方散乱される比率が高くなるため、テストピースで反射される光は $25\text{ }\mu\text{m}$ 以下の薬物粒子層を透過したものと考えられる。本測定ユニットを用いた薬物の測定エリア（円形）の直径は約 $\phi 10\text{ mm}$ である。本ユニットを用いることで、高価な専用 IR プロブなしでの測定が可能となる。

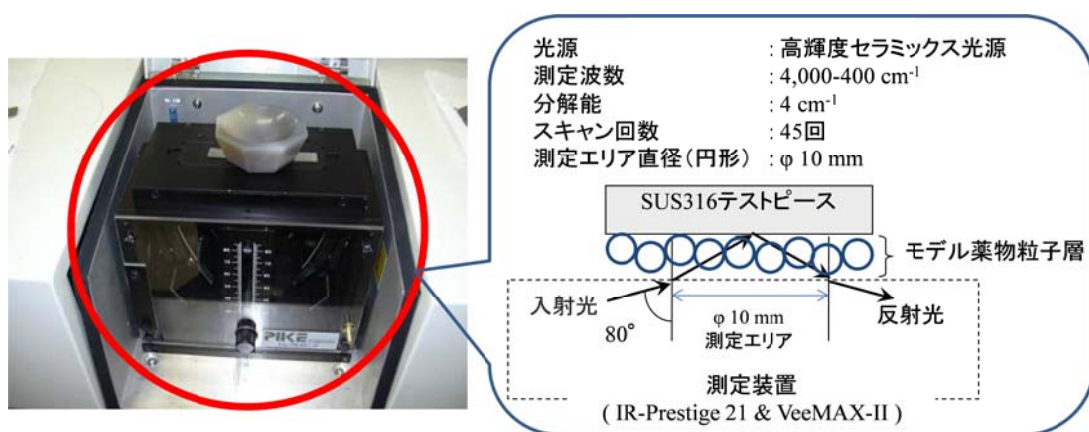


図 2.6 IR-RAS 法による薬物の測定

2.4.1.5 評価方法

1) 検出性能

各濃度の測定サンプルを UV 法及び IR-RAS 法にて測定し、その測定性能を比

較した。なお、UV 法及び IR-RAS 法による直接測定により得られたスペクトルがイブプロフェンのピークを検出できているかを確認するために、UV 法についてはイブプロフェンのメタノール溶液の UV スペクトルの測定を、IR-RAS 法については IR-ATR (Attenuated Total Reflection) 法¹⁴⁰⁾によるイブプロフェン粉末の測定をそれぞれ参照法として実施した。UV 法によるイブプロフェン溶液の測定は、MultiSpec-1500 に液体測定用の石英セルを取り付けて行った。ATR 法によるイブプロフェン粉末の測定は、IR-Prestige 21 に DuraSampl IR-II (SensIR Technologies) を取り付けて行った。

2) 実製造設備を用いた評価

1) での検討結果より、UV 法より IR-RAS 法のほうが残留薬物の検出力が優れていることが判明したため、実製造設備を用いた評価には IR-RAS 法が適用された。製造設備としては、5 L スケールの V 型混合機 (S-5 ; 筒井理化学器械㈱) を用いた。本 V 型混合機の蓋はプラスチック製であるため、図 2.7 に示すように、SUS316 製のテストピースを蓋の内面側に取り付けて検討を行った。これは、IR-RAS 法では反射光を分析して残留薬物測定を行うが、プラスチック製の部品は光を反射しないためである。なお、商用設備の材質はほとんど SUS 製であることから、商用生産適用を行う場合には、テストピースを取り付ける必要性はない。

今回の検討では、イブプロフェン、乳糖、D-マンニトール、コーンスターチ、HPC-L、及び Mg-St を V 型混合機に投入し、30 分混合後に混合物を排出した後、蓋から取り外したテストピースを IR-RAS 法を用いて測定した。なお、各成分の仕込量及び仕込比率は表 2.3 に示すとおりである。測定後、再びテストピースを蓋に取り付けて水洗浄を行い、洗浄後のテストピースについても同様の測定を行った。

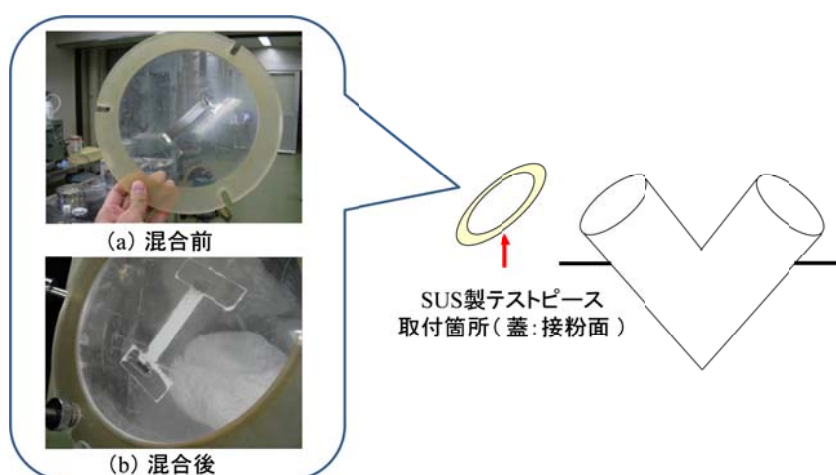


図 2.7 V 型混合機に取り付けた SUS 製テストピース

表 2.3 V 型混合機 (S-5) への各成分の仕込量及び仕込比率

成分	仕込量 (g)	仕込比率 (%)
イブプロフェン	50	5.0
乳糖	400	40.0
D-マンニトール	400	40.0
コーンスターチ	110	11.0
HPC-L	30	3.0
Mg-St	10	1.0
合計	1,000	100

また，商用設備の部品は全てが滑らかなものではないことから，複雑な形状の部品に付着した残留薬物に対する IR-RAS 法の検出性能評価も行った．本検討では，図 2.8 に示す (a) 粉砕機スクリーン及び (b) 流動層造粒乾燥機目皿板に残留したイブプロフェンの測定を行った．各部品におけるイブプロフェン濃度は約 $5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ とした．各部品上の薬物量は，各部品の表面積（穴を考慮せず）と負荷した薬物量を用いて算出した．

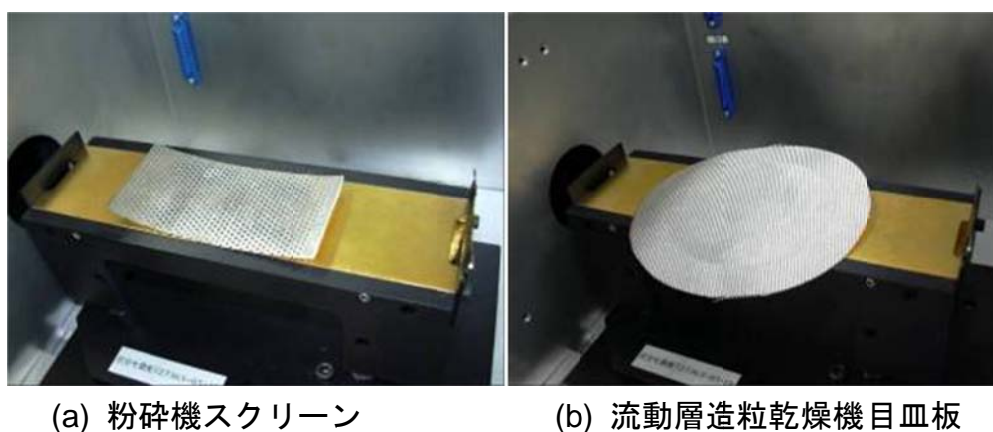


図 2.8 本検討に用いられた複雑な形状をした部品

2.4.2 結果と考察

1) 検出性能

石英セルを用いた UV 法によるイブプロフェンメタノール溶液 (10 mg/mL) の測定結果及びプローブを用いた UV 法によるサンプル ($31 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) の測定結果を図 2.9 に示す．本結果より，両測定結果とも 260 nm 付近にベンゼン環由来と考えられる吸収ピークを確認でき，プローブを用いた UV 法によってモデル薬物であ

るイブプロフェンの測定が可能であることがわかった。

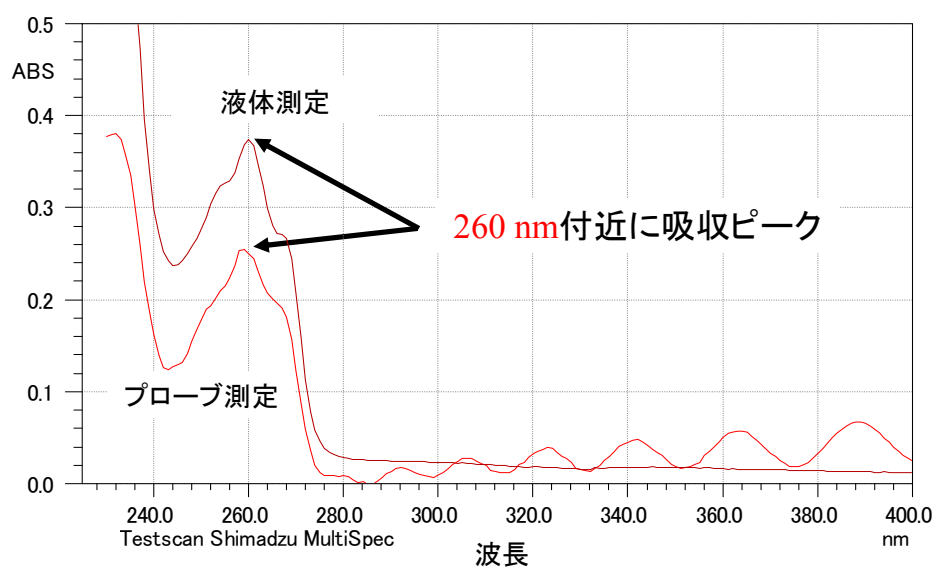


図 2.9 液体測定及びプローブ測定により得られたイブプロフェン UV スペクトル

図 2.10 は、プローブ測定法での検出感度を評価するために測定した 5 水準の濃度サンプルの UV スペクトルを示す。得られたスペクトルより、本測定法では $6 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ の濃度においてピークをほとんど検出できないことがわかった。

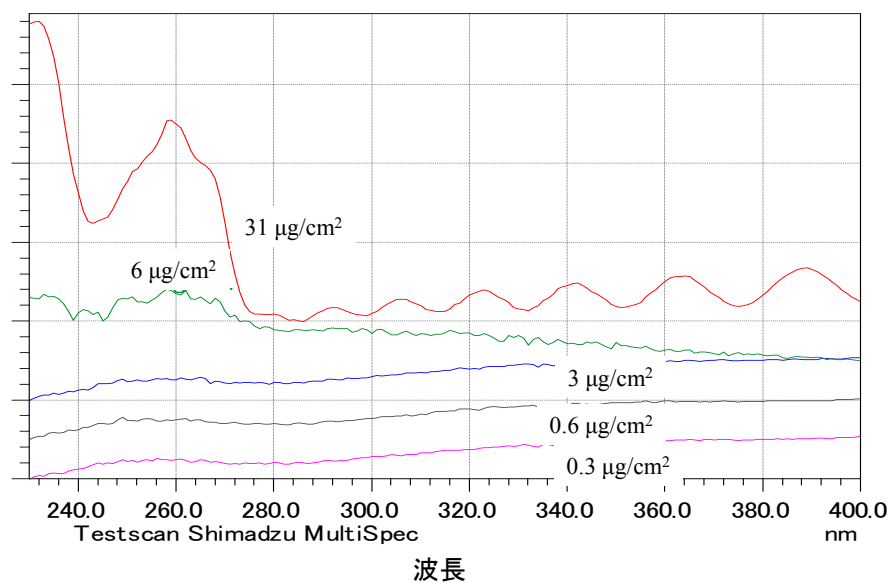


図 2.10 プローブ測定により得られた各濃度のイブプロフェン UV スペクトル

次に、イブプロフェン粉末の ATR 測定法、及び IR-RAS 法 ($5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) の比較評価結果を図 2.11 に示す。本結果より、両測定結果とも $1,700 \text{ cm}^{-1}$ 付近にカルボニル基 ($>\text{C}=\text{O}$) の基本音に相当する吸収ピークを、 $3,000 \text{ cm}^{-1}$ 付近にメチル基 ($-\text{CH}_3$)、メチレン基 ($-\text{CH}_2-$) 及びカルボン酸のヒドロキシル基 ($-\text{OH}$) の基本音に相当する吸収ピークを確認することができ、IR-RAS 法によってモデル薬物であるイブプロフェンの測定が可能であることがわかった。また、IR-RAS 法では、UV 法(プローブ測定)でほとんど検出できなかった濃度レベルである $5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ のピークを確実に検出できることが示された。本結果より、残留薬物量の高精度かつ迅速な測定を行う機器分析手法として、UV 法よりも IR-RAS 法のほうが有用であると結論した。なお、IR-ATR 法では $1500 \text{ cm}^{-1} \sim 500 \text{ cm}^{-1}$ 及び $3,000 \text{ cm}^{-1}$ 付近の波数領域に明瞭な吸収ピークを認めたが、IR-RAS 法ではこれらの領域の吸収ピークは不明瞭であったため、IR-RAS スペクトルを用いてイブプロフェン残留量の定量モデルを構築する際には、 $1,700 \text{ cm}^{-1}$ 付近のカルボニル基の吸収ピークを用いることが重要であると考えられた。

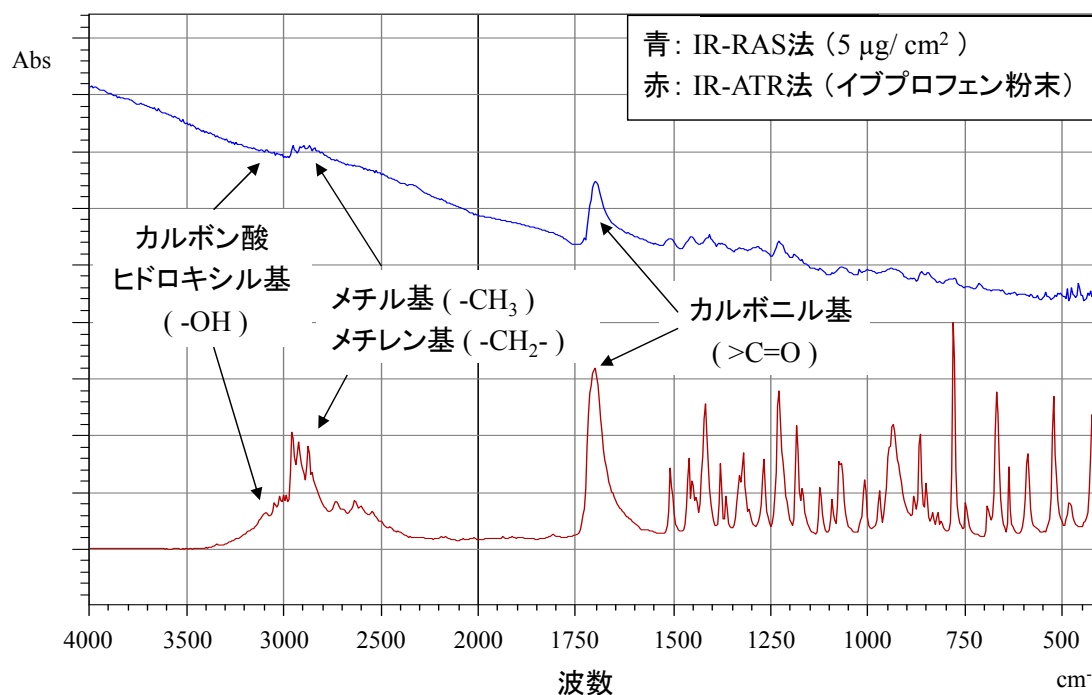


図 2.11 IR-RAS 法と IR-ATR 法により測定されたイブプロフェンスペクトル

2) 実製造設備への適用

図 2.12 は、洗浄前後のテストピースを IR-RAS 法により測定した結果、及び図 2.13 の化学構造を有する Mg-St を IR-ATR 法で測定した結果を重ね書きしたものである。洗浄後に測定された IR-RAS スペクトル (a) より、 $1,700 \text{ cm}^{-1}$ 付近にカ

ルボニル基のピークを認めたため、洗浄後もテストピース上にイブプロフェンが残留していることが確認された。また、洗浄前後のテストピースの IR-RAS スペクトルの測定結果 ((b) 及び (a)) からイブプロフェン以外の成分も残留していることが示唆されたため、各成分の IR-ATR スペクトルとの比較評価を行った。その結果、(b) 及び (a) の $2,900\text{ cm}^{-1}$ 付近のメチル基及びメチレン基のピーク並びに $1,500\text{ cm}^{-1}$ 付近のカルボキシレート基のピークは、(c) に示した Mg-St の IR-ATR スペクトルのピークと一致した。よって、洗浄後のテストピースには、Mg-St も残留していることが判明した。本結果より、IR-RAS 法は製造設備上の残留薬物量を効果的に測定できる手法であることを検証することができた。IR-RAS 法の特徴は、以下の 2 点である。

- ✓ 測定誤差の原因となるサンプリングを必要とせず、迅速かつ非破壊測定が可能であること
- ✓ 多成分の残留を同時に検出できること

最も汎用的な HPLC 法を用いたスワブ法やリンス法では、有効成分のみを検出する試験法として設定する（解析波長、保持時間等）場合がほとんどであり、設定した試験法を用いて添加剤等のその他の成分の残留を同時に検出することはできない。一方で、IR-RAS 法を適用した場合は、有効成分に加え、その他の成分も高感度で検出することが可能である。添加剤の残留は、次製品との適合性次第では思わぬ品質上の問題を引き起こすことが否定できない。よって、有効成分以外の成分の残留を高感度で検出できることは、IR-RAS 法を採用する上での大きな利点といえる。

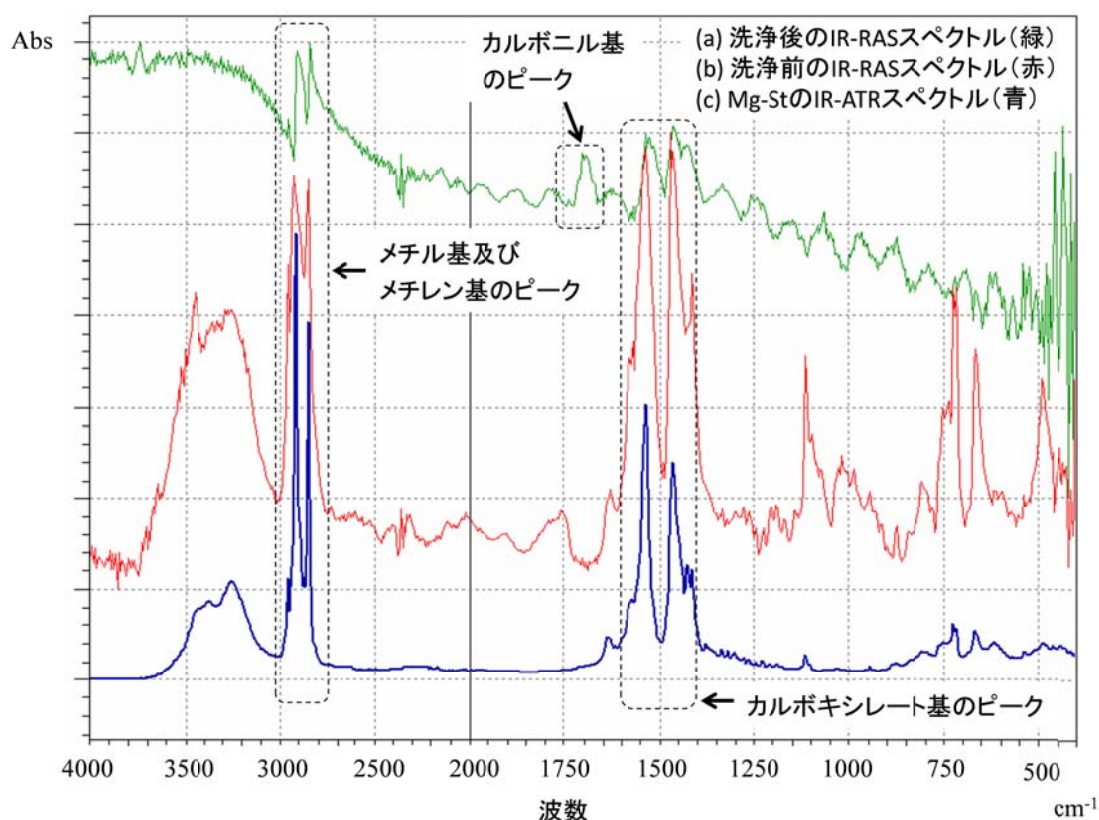


図 2.12 IR-RAS 法により測定された洗浄前後のテストピースの IR スペクトルと IR-ATR 法にて測定された Mg-St の IR スペクトル

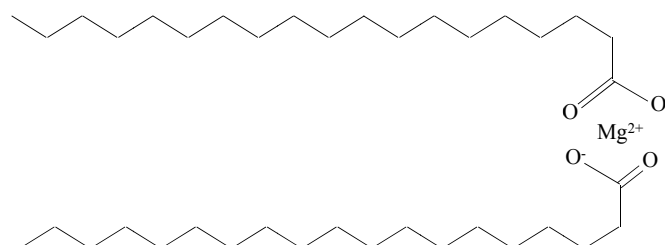


図 2.13 Mg-St の化学構造

図 2.14 及び図 2.15 は、約 $5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ のイブプロフェンが負荷された粉砕機スクリーン及び流動層造粒乾燥機目皿板の IR-RAS 法による測定結果を示す。本結果より、粉砕機スクリーン及び流動層造粒乾燥機目皿板上にイブプロフェンのカルボニル基のピークを確認することができた。なお、流動層造粒機目皿板のカルボニル基のピークは、粉砕機スクリーンのカルボニル基のピークより小さかったが、これは、その構造上、反射光が検出しにくいためと考えられた。以上の結果より、IR-RAS 法は完全に滑らかでない部品にも適用可能であるものの、反射光が測定しにくい部品に対しては検出感度が低下することが検証された。

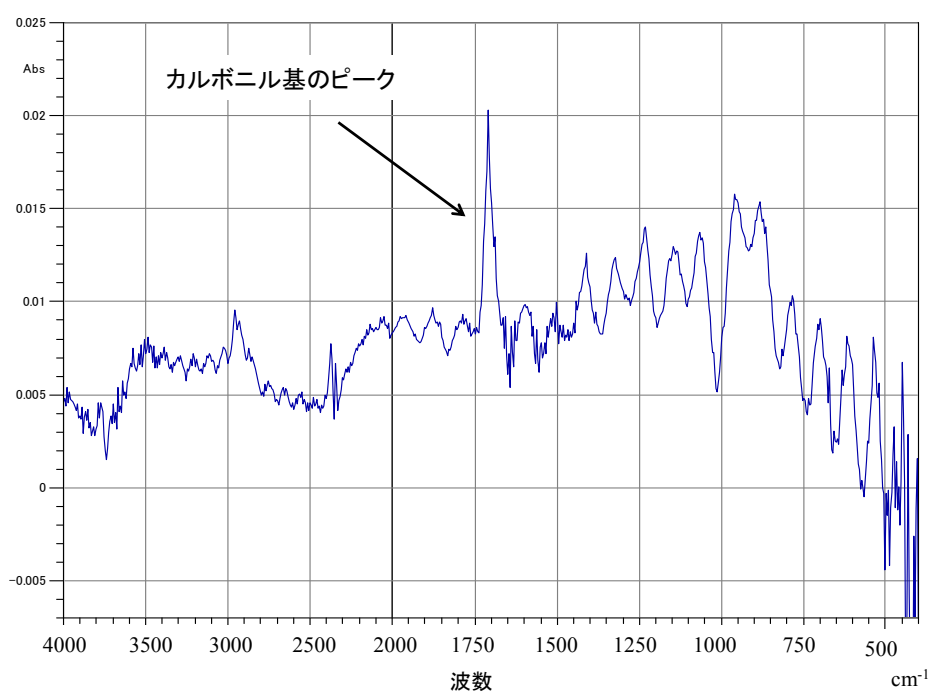


図 2.14 粉砕機スクリーンに負荷されたイブプロフェンの IR スペクトル

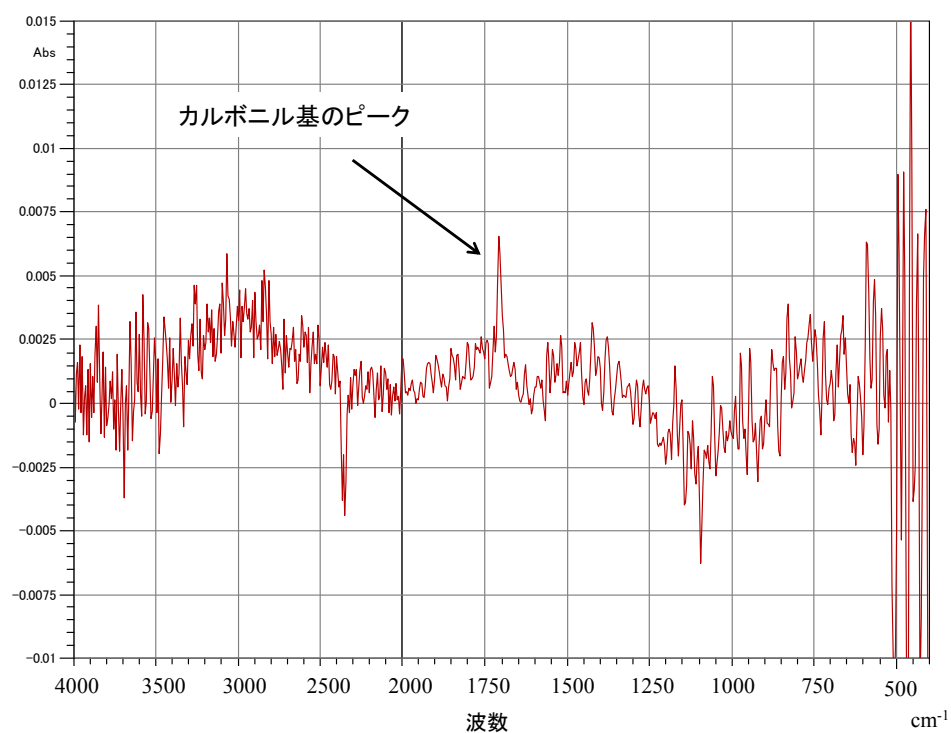


図 2.15 流動層造粒乾燥機目皿板に負荷されたイブプロフェンの IR スペクトル

2.5 スペクトル解析手法

2.4 節での検討結果より，IR-RAS 法はサンプリング不要かつ迅速な測定が可能であり，残留薬物量を評価するうえで非常に有用な手法となりうることを確認した．本節では，高精度な残留薬物量推定モデルを構築することを目的とした IR-RAS スペクトルの解析手法の検証結果を述べる．解析手法の検証では，LW-PLS 法，PLS 法，及び LWR 法を用いたモデルをそれぞれ構築し，各モデルの推定精度を比較検討した．各手法のプログラミングには Matlab (The MathWorks) を用いた．

2.5.1 材料と方法

2.5.1.1 モデル化合物

機器分析手法の評価でモデル薬物として使用したイブプロフェン及び実製造設備を用いた検討において明らかな残留が認められた Mg-St をモデル化合物として使用した．イブプロフェン及び Mg-St の溶解液として，HPLC グレードのメタノール（和光純薬工業㈱）を用いた．

2.5.1.2 サンプル調製

イブプロフェン及び Mg-St のメタノール溶液及び懸濁液を SUS316 製のテストピース（10 cm²）上に滴下し，ゴムベラを用いてテストピース上で均質化したものを測定用サンプルとした（図 2.4 参照）．

各スペクトル解析手法を用いた推定モデルの構築にあたり，モデル化合物であるイブプロフェン及び Mg-St のそれぞれに対して，モデル構築用のキャリブレーションセット，モデルパラメータ調整用のサンプルセット，及び推定精度評価用のテストセットを準備した．モデル構築にあたっては，モデル構築用のキャリブレーションセットを用いて，モデルパラメータ調整用サンプルセットの残留薬物量をできるだけ高精度で推定できるように各モデルのパラメータ（潜在変数の数及び局所化パラメータ）を決定した．各手法のアルゴリズムの詳細は 2.5.1.3 節（LW-PLS 法），2.5.1.4 節（PLS 法），及び 2.5.1.5 節（LWR 法）に示すとおりである．ここで，モデルパラメータ調整用サンプルセットを用いて各モデルのパラメータを決定した理由は，キャリブレーションセットとは完全に独立なサンプルセットを用いることで，キャリブレーションセットに含まれたサンプルのみを高精度に推定するモデルを構築することを避けるためである．構築したモデルの推定精度については，推定精度評価用のテストセットを用いて検証した．

イブプロフェンについては，0.1 µg/cm²～20 µg/cm² の濃度範囲を有する 69 サンプルをキャリブレーションセット，0.5 µg/cm²～20 µg/cm² の濃度範囲を有する 53

サンプルをモデルパラメータ調整用セット, $0.2 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \sim 20 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ の濃度範囲を有する 63 サンプルをテストセットとして準備した. 同様に, Mg-St については, $0.08 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \sim 4.0 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ の濃度範囲を有する 85 サンプルをキャリブレーションセット, $0.12 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \sim 3.2 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ の濃度範囲を有する 70 サンプルをモデルパラメータ調整用セット, $0.16 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \sim 3.2 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ の濃度範囲を有する 70 サンプルをテストセットとして準備した.

2.5.1.3 LW-PLS 法

モデルを構築するためのキャリブレーションセット (\mathbf{X}) は, (2.1) 式に示すように, 1 サンプルあたり M 個の変数を有する N 個のスペクトルデータからなる. 例えば, (2.2) 式に示された \mathbf{x}_n とは, このデータベース中の n 番目のサンプルのスペクトルデータであることを意味する. ここで, 変数とは (2.3) 式で示した残留薬物量 y_n を推定するモデルを構築するために選ばれた波数を指す. 選択した波数の吸光度が y_n と相関関係があることを利用し, \mathbf{y} に対して \mathbf{X} の回帰分析を行うことで推定モデルを構築する. (2.4) 式に示す \mathbf{x}_q は, その残留薬物量を推定したいサンプルのスペクトルデータである. 各式に用いられる T は行列式の転置を意味する.

$$\mathbf{X} = [\mathbf{x}_1 \ \mathbf{x}_2 \ \dots \ \mathbf{x}_N]^T \quad (2.1)$$

$$\mathbf{x}_n = [x_{n,1} \ x_{n,2} \ \dots \ x_{n,M}]^T \quad (2.2)$$

$$\mathbf{y} = [y_1 \ y_2 \ \dots \ y_N]^T \quad (2.3)$$

$$\mathbf{x}_q = [x_{q,1} \ x_{q,2} \ \dots \ x_{q,M}]^T \quad (2.4)$$

LW-PLS では, (2.5) 式に示す \mathbf{x}_n と \mathbf{x}_q の類似度 (ω_n) を各サンプルの重み付けを決定するために導入する. (2.5) 式中の d_n は \mathbf{x}_n と \mathbf{x}_q の距離を示し, φ は局所化パラメータを示す. d_n の算出方法については, 後述する. 局所化パラメータとは, サンプル距離と重み付けの関係を決定するパラメータである. 局所化パラメータについては, モデルパラメータ調整用セットの残留薬物量を高精度に推定できるように, 実際にサンプル調製した濃度と推定濃度の平均二乗誤差 (RMSE : Root Mean Square Error) を最小化する値を選定した. また, (2.6) 式に示した \bar{d} は \mathbf{x}_q とキャリブレーションセット中の全てのサンプルとの平均距離であり, σ_d は, (2.7) 式に示すように, \mathbf{x}_q とキャリブレーションセット中の全てのサンプルに対して計算された d_n の標準偏差を示す.

$$\omega_n = \exp\left(-\frac{d_n}{\varphi \cdot \sigma_d}\right) \quad (2.5)$$

$$\bar{d} = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N d_n \quad (2.6)$$

$$\sigma_d = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{n=1}^N (d_n - \bar{d})^2} \quad (2.7)$$

(2.5) 式で示されるように、 ω_n は、 \mathbf{x}_q からの距離 d_n が大きくなるにつれて指数関数的に 0 に漸近し、 φ が大きい場合には、 ω_n の減少程度は緩和されるという特徴を有する。なお、PLS 法等によりモデル構築を行う際には、通常、各変数に対して中心平均化を行うことが多いが、今回、 \mathbf{x}_n 、 \mathbf{x}_q 、及び y_n に対しては、(2.8) ～ (2.15) 式に示すように、重み付けを考慮した中心平均化を行った。

$$\bar{x}_{*,m} = \frac{\sum_{n=1}^N \omega_n x_{n,m}}{\sum_{n=1}^N \omega_n} \quad (m = 1, 2, \dots, M) \quad (2.8)$$

$$\bar{\mathbf{x}}_* = [\bar{x}_{*,1} \quad \bar{x}_{*,2} \quad \dots \quad \bar{x}_{*,M}]^T \quad (2.9)$$

$$\tilde{\mathbf{x}}_n = \mathbf{x}_n - \bar{\mathbf{x}}_* \quad (2.10)$$

$$\tilde{\mathbf{X}} = [\tilde{\mathbf{x}}_1 \quad \tilde{\mathbf{x}}_2 \quad \dots \quad \tilde{\mathbf{x}}_N]^T \quad (2.11)$$

$$\tilde{\mathbf{x}}_q = \mathbf{x}_q - \bar{\mathbf{x}}_* \quad (2.12)$$

$$\bar{y}_* = \frac{\sum_{n=1}^N \omega_n y_n}{\sum_{n=1}^N \omega_n} \quad (2.13)$$

$$\tilde{y}_n = y_n - \bar{y}_* \quad (2.14)$$

$$\tilde{\mathbf{y}} = [y_1 \quad \tilde{y}_2 \quad \dots \quad \tilde{y}_N]^T \quad (2.15)$$

ここで、 $\tilde{\mathbf{x}}_n$ 、 $\tilde{\mathbf{X}}$ 、 $\tilde{\mathbf{x}}_q$ 、 \tilde{y}_n 、及び $\tilde{\mathbf{y}}$ はそれぞれ重み付け中心平均化された \mathbf{x}_n 、 \mathbf{X} 、 \mathbf{x}_q 、 y_n 、及び \mathbf{y} を示す。

また、 d_n については、その計算手法の違いが推定精度に大きな影響を与えることが報告されていることから¹³⁹⁾、以下に示す新規手法を含む 3 つの異なる算出手法を評価し、最も推定精度が高くなる算出手法を検証することとした。なお、各式中の添え字 m は、モデル構築のために選択された波数に対して、長波数側から割り当てを行ったものである。すなわち、 M はモデル構築に用いられた波数の数を意味する。

(2.16) 式：一般的によく用いられるユークリッド距離

$$d_n^{ED} = \sqrt{\sum_{m=1}^M (x_{n,m} - x_{q,m})^2} \quad (2.16)$$

(2.17) 式：PLS 法を用いて構築したモデルの回帰係数 (μ_m^{PLS}) を入力変数に対する重みとし、計算した距離

$$d_n^{PLS} = \sqrt{\sum_{m=1}^M |\mu_m^{PLS}| (x_{n,m} - x_{q,m})^2} \quad (2.17)$$

(2.18) 式：残留薬物の純スペクトルの吸光度 (μ_m^S) を入力変数に対する重みとし、計算した距離（新規手法）

$$d_n^S = \sqrt{\sum_{m=1}^M |\mu_m^S| (x_{n,m} - x_{q,m})^2} \quad (2.18)$$

\mathbf{x}_q に対する残留薬物量 (\hat{y}_q) を推定するための LW-PLS 法の計算アルゴリズムは以下のとおりである．なお、 r は LW-PLS 法における潜在変数の数を意味し、潜在変数は入力変数の線形結合で表される合成変数を意味する．

Step 1 $r = 1$, $\hat{y}_{q,r} = \hat{y}_q = 0$, $\tilde{\mathbf{X}}_r = \tilde{\mathbf{X}}$, 及び $\tilde{\mathbf{y}}_r = \tilde{\mathbf{y}}$ とする．

Step 2 重み付きローディング (\mathbf{w}_r) を (2.19) 式に従って計算する．

$$\mathbf{w}_r = \frac{\tilde{\mathbf{X}}_r^T \tilde{\mathbf{y}}_r}{\|\tilde{\mathbf{X}}_r^T \tilde{\mathbf{y}}_r\|} \quad (2.19)$$

Step 3 r 番目の潜在変数 (\mathbf{t}_r) を (2.20) 式に従って計算する．

$$\mathbf{t}_r = \tilde{\mathbf{X}}_r \mathbf{w}_r \quad (2.20)$$

Step 4 $\tilde{\mathbf{X}}_r$ に対する r 番目のローディングベクトル (\mathbf{p}_r) を (2.21) 式に従って計算する．

$$\mathbf{p}_r = \frac{\tilde{\mathbf{X}}_r^T \mathbf{t}_r}{\|\mathbf{t}_r\|} \quad (2.21)$$

Step 5 r 番目の回帰係数 (q_r) を (2.22) 式に従って計算する．

$$q_r = \frac{\tilde{\mathbf{y}}_r^T \mathbf{t}_r}{\|\mathbf{t}_r\|} \quad (2.22)$$

ここで、 $\mathbf{\Omega}$ は (2.23) 式に示すように、要素を ω_n とする対角行列を表す．

$$\mathbf{\Omega} \equiv \begin{bmatrix} \omega_1 & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & \omega_N \end{bmatrix} \quad (2.23)$$

Step 6 $\tilde{\mathbf{x}}_{q,r}$ に対する r 番目の潜在変数 ($t_{q,r}$) を (2.24) 式に従って計算する.

$$t_{q,r} = \tilde{\mathbf{x}}_{q,r} \mathbf{w}_r \quad (2.24)$$

Step 7 $\hat{y}_{q,r+1}$ を (2.25) 式に従って計算する.

$$\hat{y}_{q,r+1} = \hat{y}_{q,r} + t_{q,r} q_r \quad (2.25)$$

Step 8 もし r があらかじめ設定した潜在変数の数に到達していれば計算を終了する. 到達していない場合は, r を $r+1$ とし, $\tilde{\mathbf{X}}_{r+1} = \tilde{\mathbf{X}}_r - \mathbf{t}_r \mathbf{p}_r^T$ 及び $\tilde{\mathbf{y}}_{r+1} = \tilde{\mathbf{y}}_r - \mathbf{t}_r q_r$ とし, Step 2 より計算を繰り返す. なお, 今回の検討において計算すべき r は選択しうる最も大きい数を設定した.

Step 9 (2.25) 式で最終的に得られた $\hat{y}_{q,r+1}$ と (2.13) 式により計算された \tilde{y}_* を用いて \hat{y}_q を (2.26) 式に従って計算する.

$$\hat{y}_q = \hat{y}_{q,r+1} + \tilde{y}_* \quad (2.26)$$

2.5.1.4 PLS 法

PLS 法では, キャリブレーションセット中の全てのサンプルに対して重み付けを行わずにモデル構築を行う. ここで, LW-PLS 法の (2.5) 式において, $\varphi = \infty$ としたとき, キャリブレーションセット中の全てのサンプルに対して $\omega_n = 1$ となり, 各サンプルに均等な重み付けがなされる. すなわち, PLS 法は LW-PLS 法の特殊なケースとみなすことができる. よって, PLS 法のアルゴリズムは, $\omega_n = 1$ を全てのサンプルに割り当てること以外は LW-PLS 法のアルゴリズムと全く同じである.

2.5.1.5 LWR 法

LWR 法では, \mathbf{x}_n と \mathbf{x}_q の d_n に基づいて \mathbf{X} からモデルを構築するためのキャリブレーションセットを選択する. LWR 法における d_n の計算方法についてはこれまでに多くの方法が提案されてきたが¹²⁸⁻¹³¹⁾, Centner ら¹³²⁾によって様々なデータセットを用いて評価された結果, (2.16) 式に示したユークリッド距離に基づいてサンプルを選択し, 選択したサンプルに対して PLS 法を適用してモデルを構築する手法が最も簡便かつ有効であると結論付けられている. よって, 本研究においても, Centner らによって推奨される手法を LWR 法として適用することとした. すなわち, LWR 法では, モデル構築に用いるキャリブレーションセットの数以外は, PLS 法と全く同一のアルゴリズムを適用した. なお, サンプル数については, モデルパラメータ調整用セットの残留薬物量を高精度に推定できるように, 実際にサンプル調製した濃度と推定濃度の平均二乗誤差 (RMSE : Root Mean Square Error) を最小化するユークリッド距離に基づいた数を選定した.

2.5.1.6 評価方法

IR-RAS 法にて測定されたスペクトルから残留薬物量を推定するモデルを LW-PLS 法, PLS 法, 及び LWR 法の各スペクトル解析手法を用いて構築し, その推定精度を比較評価した. なお, LW-PLS 法については, (2.16) ~ (2.18) 式に示した d_n の計算方法に対応した LW-PLS^{ED} 法, LW-PLS^{PLS} 法, 及び LW-PLS^S 法の 3 手法の評価を行った.

各モデル構築においては, 推定精度に大きな影響を与える以下のパラメータを適切に選択する必要がある.

- ✓ スペクトル前処理 (LW-PLS 法, PLS 法, LWR 法)
- ✓ 選択波数 (LW-PLS 法, PLS 法, LWR 法)
- ✓ 潜在変数 (LW-PLS 法, PLS 法, LWR 法)
- ✓ 局所化パラメータ (LW-PLS 法)
- ✓ 局所モデルサンプル数 (LWR 法)

ここで, スペクトル前処理及び選択波長については, 各スペクトル解析手法の推定精度を公平に評価するために, 各モデルで全て共通とした. スペクトル前処理とは IR スペクトルのベースライン変動の除去や吸収ピークの強調を目的とした数学的处理を, 選択波数とはモデル構築に用いられる入力変数を意味する. なお, LW-PLS^S 法では, 選択したスペクトル前処理を行った対象薬物の純スペクトルを重み (μ_m^S) として用いた. 後半の 3 つのパラメータについては, 各スペクトル解析手法のアルゴリズムで示したものであり, 手法毎に最適化するほうが各手法の比較の面で好ましいことから, モデルパラメータ調整用セットを用いて, 各手法の RMSE を最小にする値を選定した. なお, 各スペクトル解析手法を用いて構築したモデルの推定精度の比較評価は, テストセットに対する各手法の予測平均二乗誤差を意味する RMSEP (Root Mean Square Error of Prediction) を用いて行った. 加えて, 決定係数, 傾き, 切片, 及び各サンプルの予測誤差の平均値であるバイアスについても, 各モデルに対してテストセットを用いて算出した. RMSE 及び RMSEP については, 以下に示す (2.27) 式及び (2.28) 式を用いてそれぞれ算出した.

$$RMSE (\mu\text{g}/\text{cm}^2) = \sqrt{\frac{\sum_{n=1}^{N_{Ps}} (\hat{y}_n - y_n)^2}{N_{Ps}}} \quad (2.27)$$

$$RMSEP (\mu\text{g}/\text{cm}^2) = \sqrt{\frac{\sum_{n=1}^{N_{Ts}} (\hat{y}_n - y_n)^2}{N_{Ts}}} \quad (2.28)$$

ここで、 N_{P_s} 及び N_{T_s} はそれぞれモデルパラメータ調整用セット及びテストセットのサンプル数を、 \hat{y}_n 及び y_n は、それぞれ IR-RAS 法による残留薬物量推定値及び実際にサンプルに負荷した薬物量を示す。

一般的に、洗浄バリデーションに適用する分析手法を選定する際には、検出限界¹⁴¹⁾の高い分析手法を選定する場合が多い。Faber ら¹⁴²⁾が報告するように、検出限界はその閾値付近のサンプルを用いて正確に計算する必要がある。一方で、本研究では、IR-RAS 法による残留薬物量の高精度測定という対象に対して、どのスペクトル解析手法が最も有効であるかを見極めることが目的であることから、検出限界付近の薬物量のみではなく、幅広い薬物量範囲での推定精度を評価対象とすることとした。よって、検出限界に代わり、RMSEP を推定精度の評価指標として用いることとした。なお、検出限界は第一種の過誤と第二種の過誤の両方を考慮した IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) 推奨の方法¹⁴³⁾に従って RMSEP と適切な t 検定を用いて算出されるため、RMSEP は検出限界を評価するうえでの代替指標となりうることを付け加えておく。

2.5.2 結果と考察

1) 推定モデル構築結果

表 2.4 に各スペクトル解析手法を用いて構築したイブプロフェン及び Mg-St 残留濃度推定モデルの推定精度評価結果を示す。スペクトル前処理については、ベースライン変動の除去及びピークの強調を一括で行うことができ、かつ汎用的な二次微分を両薬物に共通で選択し¹³³⁾、波数については、各薬物の吸収ピークが認められた範囲をそれぞれ目視確認により手動で選択した。なお、微分処理に関しては、一般的に用いられる Savitzky-Golay 法¹⁴⁴⁾による平滑化微分処理を採用し、平滑化処理のためのウィンドウサイズは 13、多項式による近似は 3 次とした。構築した全てのモデルにおいて、モデルパラメータ調整用セットの平均二乗誤差である RMSE とテストセットの予測平均二乗誤差である RMSEP はほぼ同等であったことから、各モデルでオーバーフィッティングは発生せず、潜在変数、局所モデルサンプル数、及び局所化パラメータは適切な値が選択されていると判断した。

表 2.4 各スペクトル解析手法を用いて構築したモデルの推定精度評価結果

1) イブプロフェン

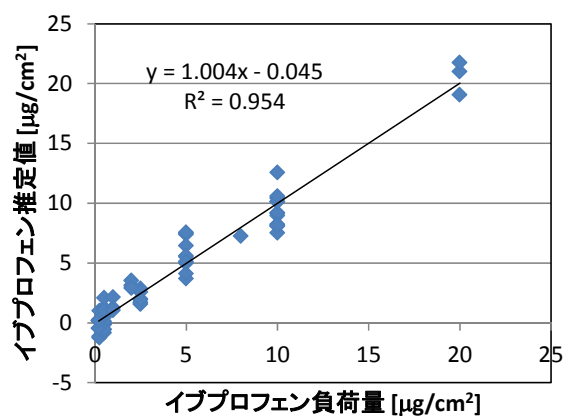
スペクトル解析手法	LW-PLS ^S	LW-PLS ^{PLS}	LW-PLS ^{ED}	LWR	PLS
キャリブレーションセット	69				
モデルパラメータ調整用 サンプルセット	53				
テストセット	63				
スペクトル前処理	二次微分				
選択波数	1,750 cm ⁻¹ ～1,550 cm ⁻¹ 及び 3,500 cm ⁻¹ ～2,200 cm ⁻¹				
潜在変数	12	12	8	9	8
局所モデルサンプル数	-	-	-	32	-
局所化パラメータ (φ)	0.7	1.7	1.5	-	-
RMSE [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]	1.03	1.34	1.33	1.30	1.79
RMSEP [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]	1.12	1.40	1.38	1.30	1.76
決定係数 (R^2)	0.954	0.938	0.938	0.943	0.922
傾き	1.004	1.054	1.040	1.033	1.104
切片	-0.045	-0.189	0.013	0.042	-0.005
バイアス [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]	-0.028	0.045	0.184	0.184	0.443

2) Mg-St

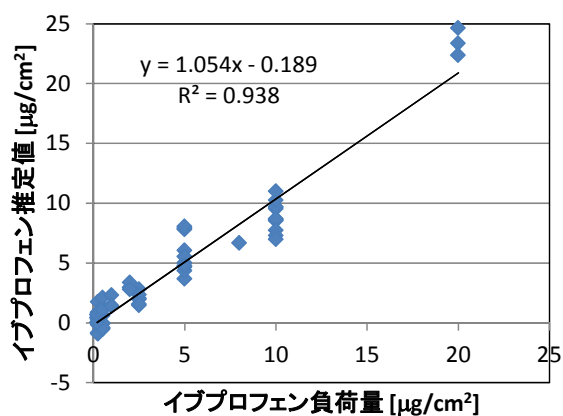
スペクトル解析手法	LW-PLS ^S	LW-PLS ^{PLS}	LW-PLS ^{ED}	LWR	PLS
キャリブレーションセット	85				
モデルパラメータ調整用 サンプルセット	70				
テストセット	70				
スペクトル前処理	二次微分				
選択波数	3,487 cm ⁻¹ ～907 cm ⁻¹				
潜在変数	1	1	1	2	3
局所モデルサンプル数	-	-	-	3	-
局所化パラメータ (φ)	0.05	0.07	0.7	-	-
RMSE [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]	0.390	0.385	0.485	0.351	0.478
RMSEP [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]	0.215	0.331	0.319	0.284	0.354
決定係数 (R^2)	0.955	0.908	0.890	0.908	0.869
傾き	1.018	1.080	0.924	0.878	0.975
切片	-0.078	-0.126	0.007	0.124	-0.001
バイアス [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]	-0.060	-0.042	-0.073	-0.004	-0.028

本結果より、イブプロフェンもしくは Mg-St の純スペクトルの二次微分の絶対値を LW-PLS 法における波数重み付け係数 (μ_m^S) として用いた LW-PLS^S 法が、対象薬物によらず、全てのスペクトル解析手法の中で最も高い推定精度を示すことを確認した。具体的には、イブプロフェンを用いた評価では、LW-PLS^S 法の RMSEP は PLS 法及び LWR 法の RMSEP と比較してそれぞれ約 36% 及び約 14% 小さく、Mg-St を用いた評価では、LW-PLS^S 法の RMSEP は PLS 法及び LWR 法の RMSEP と比較してそれぞれ約 39% 及び 24% 小さかった。なお、両薬物を用いた評価において、LW-PLS^{ED} 法及び LW-PLS^{PLS} 法については、両者とも LWR 法よりも RMSEP は大きかったことから、サンプル間の距離 d_n の計算方法が推定精度に大きな影響を及ぼすことがわかった。最も高い推定精度を示した LW-PLS^S 法では、対象薬物の純スペクトルの吸光度が大きい波長に対して大きな重み付けを行うことから、S / N 比の向上が推定精度の向上に寄与したと考えられる。図 2.16 は、各スペクトル解析手法にて構築したイブプロフェン残留濃度の推定モデルを用いてテストセットを評価した結果を、図 2.17 は、各スペクトル解析手法にて構築した Mg-St 濃度推定モデルを用いてテストセットを評価した結果をそれぞれ示す。一連の結果より、LW-PLS^S 法は IR-RAS 法で測定されたスペクトルから残留薬物量を高精度に推定するモデルを構築する手法として非常に有用であると結論した。

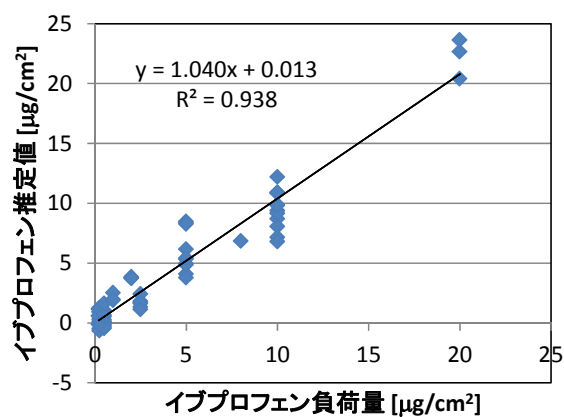
なお、今回の検討においては、LW-PLS^S 法の有用性はイブプロフェン及び Mg-St の 2 種類のモデル化合物についてのみによって検証されたが、S / N 比の改善が推定精度の向上に寄与すると考えられるため、LW-PLS^S 法はどのような薬物に対しても有用なスペクトル解析手法になると考えられる。



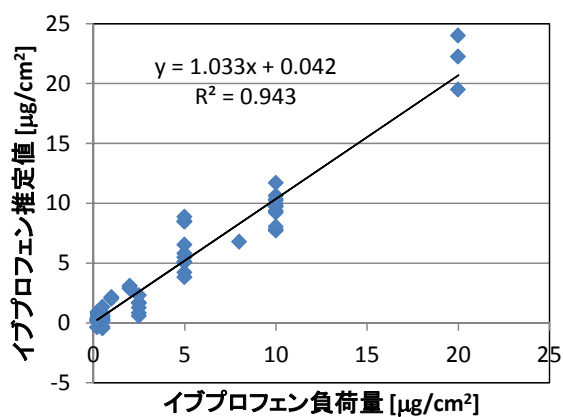
1) LW-PLS^S 法



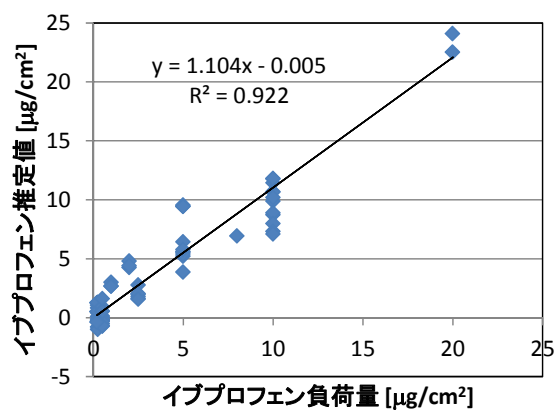
2) LW-PLS^{PLS} 法



3) LW-PLS^{ED} 法

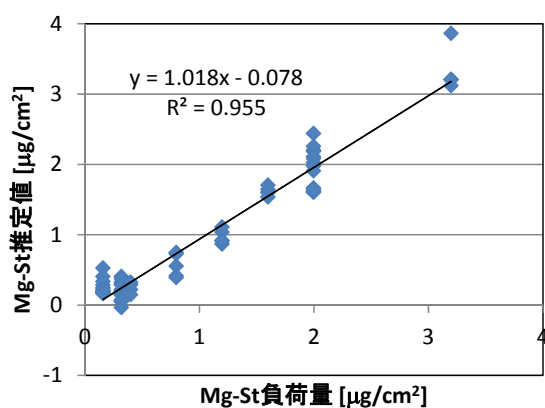


4) LWR 法

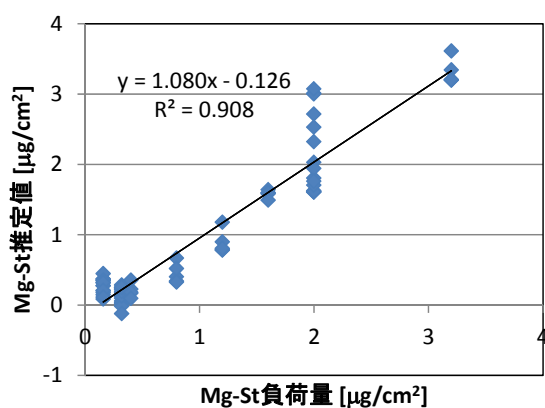


5) PLS 法

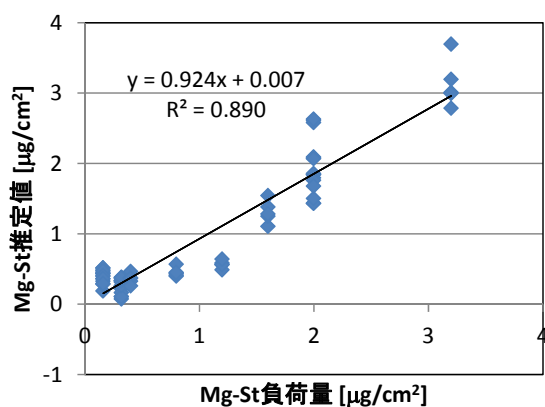
図 2.16 各スペクトル解析手法を用いて構築したモデルによるテストセット評価結果 (イブプロフェン)



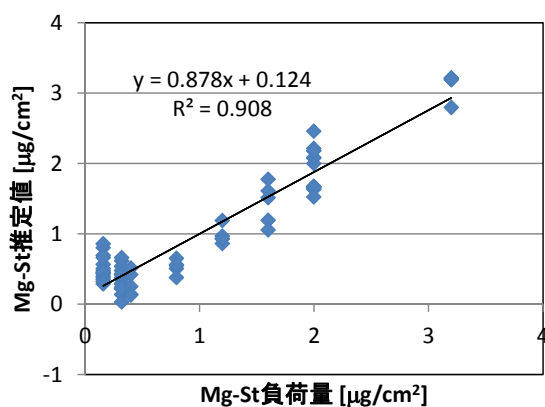
1) LW-PLS^S 法



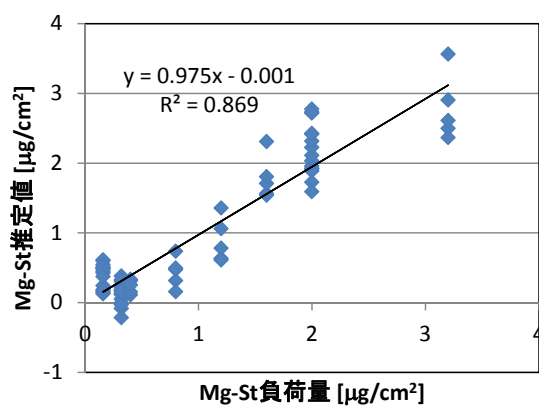
2) LW-PLS^{PLS} 法



3) LW-PLS^{ED} 法



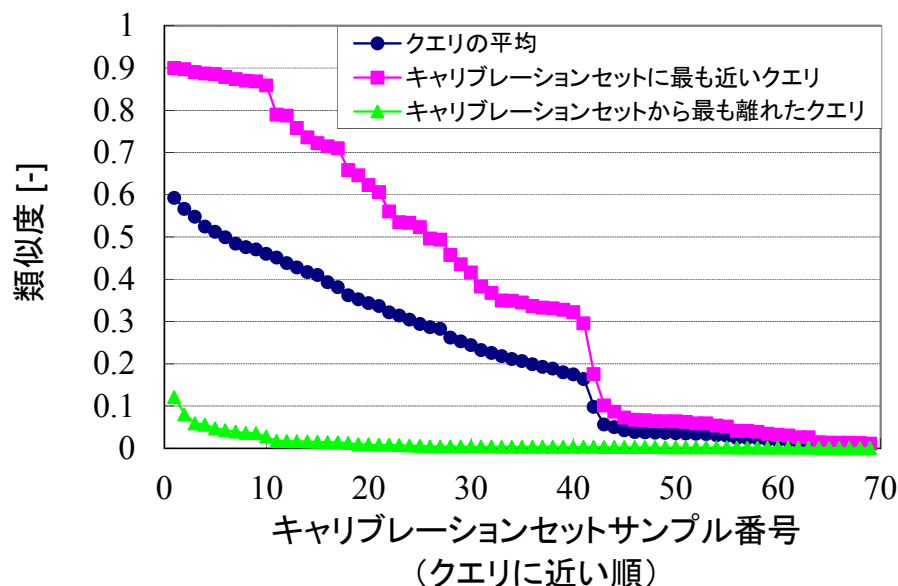
4) LWR 法



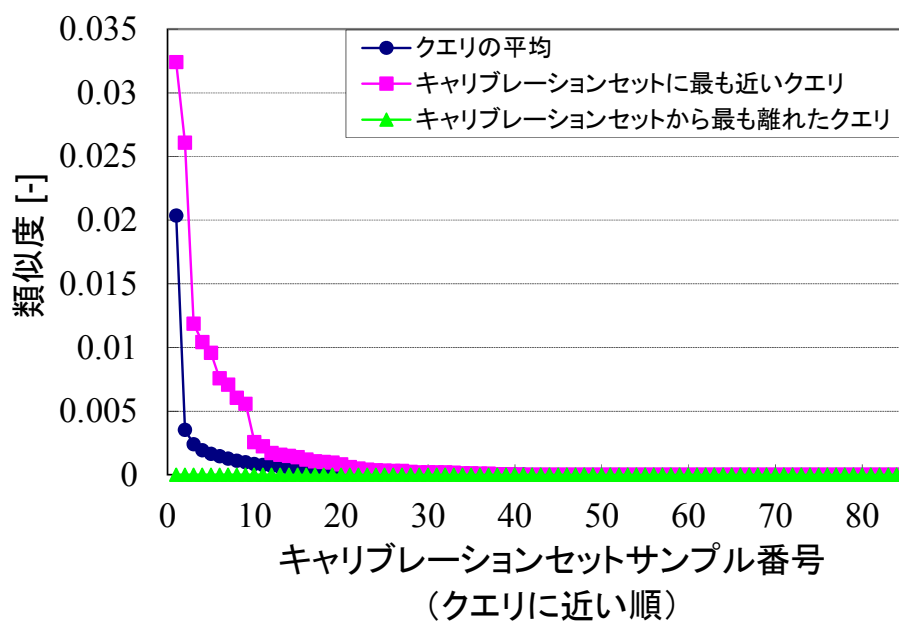
5) PLS 法

図 2.17 各スペクトル解析手法を用いて構築したモデルによる
テストセット評価結果 (Mg-St)

図 2.18 は, LW-PLS^S法にて構築したイブプロフェン及び Mg-St の残留薬物量推定モデルにおけるキャリブレーションセット中のサンプル (\mathbf{x}_n) とテストセット中のクエリ (\mathbf{x}_q) の間の類似度のプロットを示す. 図には, 平均的な \mathbf{x}_q の \mathbf{x}_n に対する類似度に加え, 最もキャリブレーションセットに近い \mathbf{x}_q と遠い \mathbf{x}_q の類似度もそれぞれ示されている.



1) イブプロフェン



2) Mg-St

図 2.18 LW-PLS^S法にて構築した推定モデルにおける \mathbf{x}_n と \mathbf{x}_q の間の類似度

表 2.4 に示した結果より、イブプロフェンのモデルでは比較的大きな ϕ 値 (0.7) が選択されたため、 \mathbf{x}_q の平均類似度が示すように、ほとんどのサンプルは 0 ではない類似度を示していることを確認した。一方で、Mg-St のモデルでは小さな ϕ 値 (0.05) が採用されたため、 \mathbf{x}_n に最も近い \mathbf{x}_q においても、少数の \mathbf{x}_n のみがモデル構築に寄与していることを確認した。イブプロフェンのモデルにおいて大きな ϕ 値が選択されたことは \mathbf{x}_n 間において線形性が強いことを、Mg-St のモデルにおいて小さな ϕ 値が選択されたことは \mathbf{x}_n 間において線形性が弱い、すなわち非線形性が強いことを示しているといえる。どちらの場合においても LW-PLS^S 法を適用した場合はほぼ同じ決定係数 (0.954 及び 0.955) を示したが、線形モデル化手法である PLS 法を適用した場合には、特に非線形性の強い Mg-St の場合において 0.869 と低い決定係数を示した。このことから、今回提案する LW-PLS^S 法は、 \mathbf{x}_n が線形性を示す場合でも、非線形性を示す場合でも良好な精度を有するモデルを構築できるという点で、汎用されている PLS 法よりも優れたモデル化手法であるといえる。

2) 残留薬物量の迅速測定における JIT モデリング法適用の有用性

洗浄後の設備においては、数種類の成分が混在している可能性があり、このような状況下で対象となる薬物の残留濃度を評価できるモデルを構築することが非常に重要である。例えば図 2.12 においては、洗浄前後のテストピースにおいて数種類の成分が残留していることを確認している。このような状況下において、LW-PLS 法のような JIT モデリング法は、従来法である PLS 法や ANN 法よりも適していると考えられる。なぜなら、JIT モデリング法は、2.5.1.3 節で示したように、入力変数に対する適切な重み付けを採用することにより、様々な状況に対応できるモデルを供することができるためである。特に LW-PLS^S 法については、前節でも述べたように、各薬物の純スペクトルを入力変数に対する重みとすることで S / N 比の改善が期待できるため、数種類の薬物が混在する系においても、それぞれの薬物量を高精度で推定するモデルを構築できると考えられる。

2.6 結言

製造設備の洗浄工程における残留薬物量の迅速かつサンプリング不要な測定技術を開発することを目的とし、1) 機器分析手法、及び 2) スペクトル解析手法の検証を行った。

機器分析手法については、候補となりうる UV 法（プローブ法）と IR-RAS 法の 2 種類の手法の検出性能を評価した結果、IR-RAS 法のほうが優れた検出性能を有することがわかった。スペクトル解析手法の検証では、PLS 法、LWR 法、及び LW-PLS 法の各手法を用いて IR-RAS 法で測定された IR スペクトルから残留薬

物量を推定するモデルを構築し、その推定精度を比較評価した。なお、LW-PLS法については、キャリブレーションセット中のサンプルと未知サンプルの類似度を計算する手法として、検出対象薬物の純スペクトル、PLS法で構築したモデルの回帰係数、及びユークリッド距離をそれぞれ選択波数の重みとして用いたLW-PLS^S法、LW-PLS^{PLS}法、及びLW-PLS^{ED}法の3種類の手法で構築したモデルの推定精度を評価した。各スペクトル解析手法で構築したモデルの推定精度を比較評価した結果、LW-PLS^S法を用いてモデルを構築した場合に最も推定精度が高くなることを確認した。また、LW-PLS^S法は、キャリブレーションセット中のサンプルが線形性を示す場合でも、非線形性を示す場合でも良好なモデルを構築できることを確認した。

以上の結果より、製造設備の洗浄工程における残留薬物量の迅速測定技術として、機器分析手法としてIR-RAS法を適用し、スペクトル解析手法としてLW-PLS^S法を適用することが有用であると結論する。

2.7 記号説明

d_n	\mathbf{x}_n と \mathbf{x}_q のサンプル間（スペクトル間）距離	[-]
d_n^{ED}	ユークリッド空間における d_n	[-]
d_n^{PLS}	μ_m^{PLS} を用いて計算された d_n	[-]
d_n^S	μ_m^S を用いて計算された d_n	[-]
\bar{d}	\mathbf{x}_q と \mathbf{X} 中の全てのサンプルとの d_n の平均	[-]
M	モデル構築に用いた変数（波数）の数	[-]
N	キャリブレーションセットのサンプル数（スペクトル数）	[-]
N_{P_s}	モデルパラメータ調整用セットのサンプル数（スペクトル数）	[-]
N_{T_s}	テストセットのサンプル数（スペクトル数）	[-]
\mathbf{p}	潜在変数のローディングベクトル	[-]
q	回帰係数	[-]
R^2	構築されたモデルの決定係数	[-]
T	行列式の転置	[-]
\mathbf{t}	潜在変数	[-]
\mathbf{w}	重みつきローディング	[-]
\mathbf{X}	各サンプルの IR スペクトルで構成される行列	[-]
$\tilde{\mathbf{X}}$	$\tilde{\mathbf{x}}_n$ で構成される行列	[-]
$x_{n,m}$	\mathbf{x}_n 中の m 番目のサンプル（IR スペクトル）	[-]
\mathbf{x}_n	\mathbf{X} 中の n 番目のサンプル（IR スペクトル）	[-]
$\tilde{\mathbf{x}}_n$	$\bar{\mathbf{x}}_*$ を用いて中心平均化された \mathbf{x}_n	[-]
$x_{q,m}$	\mathbf{x}_q 中の m 番目のサンプル（IR スペクトル）	[-]
\mathbf{x}_q	残留薬物量が不明なサンプル（IR スペクトル）	[-]
$\tilde{\mathbf{x}}_q$	$\bar{\mathbf{x}}_*$ を用いて中心平均化された \mathbf{x}_q	[-]
$\bar{x}_{*,m}$	$\bar{\mathbf{x}}_*$ 中の m 番目の変数の吸光度平均値	[-]
$\bar{\mathbf{x}}_*$	各変数（波数）の重み付け平均のベクトル	[-]
\mathbf{y}	各 \mathbf{x}_n に対応する残留薬物量のベクトル	[$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]
$\tilde{\mathbf{y}}$	\bar{y}_* を用いて中心平均化された \mathbf{y}	[$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]
y_n	\mathbf{x}_n に対応する残留薬物量	[$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]
\hat{y}_q	\mathbf{x}_q に対する残留薬物量の推定値	[$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]
\bar{y}_*	各 y_n の重み付き平均	[$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]
φ	d_n に応じた重みを決定するための局所化パラメータ	[-]
μ_m^{PLS}	各入力変数（波数）に割り当てられた重み係数 (PLS 法によって構築されたモデルの回帰係数)	[-]
μ_m^S	各入力変数（波数）に割り当てられた重み係数 (対象薬物の純スペクトルの吸光度)	[-]

σ_d	d_n の標準偏差	[-]
$\mathbf{\Omega}$	ω_n を対角要素となす対角行列	[-]
ω_n	\mathbf{x}_n と \mathbf{x}_q の類似度	[-]

3. 混合工程における成分濃度の高精度リアルタイム モニタリング技術

3.1 はじめに

固形製剤（錠剤等）の品質は、一般的に、性状（外観）、含量、含量均一性、純度、及び溶出性等の試験項目が、あらかじめ定めた規格内であることを検証することによって保証される。このうち、含量及び含量均一性とは、例えば錠剤の場合、1 錠中の有効成分が規定量含有されていること及び含有量の変動があらかじめ定めた許容範囲内であることを検証する試験項目である。最終製品の含量及び含量均一性を確保するためには、混合工程終了後、混合顆粒中の有効成分濃度が目標濃度付近、すなわち規定量に対して 100% 付近の濃度であることが重要である。

しかし、商用生産において混合顆粒中の有効成分濃度を HPLC 法等の分析手法を用いて毎ロット測定することは時間と労力の観点で困難であることから、混合条件の「バリデーション」によって混合顆粒中の有効成分濃度及びその均一性を保証する管理方法を採用する場合が多い。バリデーションとは、あらかじめ設定した条件にて混合を行い、混合終点での有効成分濃度及びその均一性を評価することで設定した混合条件の妥当性を検証する方法である⁵⁾。通常、商用設備を用いた 3 ロットのバリデーションによって、有効成分濃度とその均一性を保証できると判定された混合条件を商用生産に適用する。

3.2 混合工程管理方法に関する課題と最近の研究動向

バリデーションによって有効成分濃度とその均一性を保証できると判定された混合条件を適用した場合においても、原材料物性や製造環境の変化といった様々な外乱の影響で予期せぬ品質上の問題が発生することがしばしばある。例えば、El-Hagrasy ら (2006) は⁵⁴⁾、製造環境湿度の影響によって適切な混合終点が異なることを報告している。商用生産におけるこのようなトラブルを防ぐためには、固定した製造条件による管理ではなく、混合中における有効成分濃度の毎ロットのリアルタイムモニタリングによる管理が有用である。2004 年に FDA より PAT のガイダンス¹¹⁾が発出されたこともあり、混合中の有効成分濃度のリアルタイムモニタリング技術の開発を目的とした研究は、現在、非常に注目を浴びている。混合中の有効成分濃度のリアルタイムモニタリング技術を実現するための最も代表的かつ有望な機器分析手法は NIRS である^{29, 30)}。NIRS を用いた有効成分濃度

のリアルタイムモニタリング技術開発に関する研究は、特定の波長の吸光度の変動が一定となることを検証することから始まったが^{41,42)}、近年では、有効成分及び添加剤濃度の推移をケモメトリクスと呼ばれるスペクトル解析手法を用いて構築した推定モデルにより評価するものが多い^{60,63)}。ケモメトリクスを用いて構築した推定モデルによる評価は、有効成分濃度値として直接測定することができるという点において、吸光度の変動のみを評価する定性分析より優れているが、頑健な推定モデルを構築するために労力と時間を要するという課題を併せ持つ。Karande ら (2010) は⁶⁴⁾、有効成分や添加剤の濃度推移をリアルタイムで高精度に評価するためには、混合中に得られた NIR スペクトルをキャリブレーションセットとして組み込むことが有効であると報告している。しかし、高精度かつ頑健な推定モデルを構築するには、キャリブレーションセットだけではなく、スペクトル前処理、選択波長、及び潜在変数といった様々なモデルパラメータの影響も評価する必要がある⁷⁵⁾。加えて、どのスペクトル解析手法を用いて推定モデルを構築するかにより、モデルの推定精度は大きく変化する。一般的には、スペクトル解析手法として PLS 法⁷⁶⁻⁷⁸⁾を適用してモデルを構築するケースが多いが、第2章でその有用性を示した LW-PLS 法を適用することにより、さらに高精度な推定精度を有するモデルを構築できる可能性がある。Kim ら (2011) は¹²⁵⁾、静置測定で得られた NIR スペクトルから混合顆粒中の有効成分濃度を非破壊かつ迅速に推定するという目的に対して、LW-PLS 法の有用性を報告している。しかし、静置測定では、サンプルを取得するために混合機を停止する必要があること及びサンプリングエラーに起因した測定値の変動の可能性があることから、混合中に高精度で有効成分濃度をリアルタイムモニタリングできる技術を開発することが望ましい。LW-PLS 法を用いて、有効成分濃度を高精度で毎ロットリアルタイムモニタリングできる推定モデルを構築できれば、原材料物性や製造環境が異なる場合においても、有効成分濃度が目標濃度付近となる適切な時間で混合を終了することが可能となる。

3.3 本章の目的

本章では、NIRS を用いて高精度に混合中の成分濃度推移をリアルタイムモニタリングするための推定モデル構築手法を提案する。手法の開発にあたり、まず初めに、キャリブレーションセット、スペクトル解析手法、スペクトル前処理、及び選択波長等のモデルパラメータが推定精度に与える影響を相関係数等の統計パラメータを用いて評価した。提案するモデル構築手法の妥当性については、様々なスケールや混合機を用いて実施した混合実験での推定精度、及び分析バリデーション結果に基づいて総合的に検証した。

3.4 材料と設備

本節では検討に用いたサンプル、設備、及び実験条件について述べる。

3.4.1 サンプル

流動層造粒乾燥機を用いて製造したある有効成分（有効成分 A）を含む顆粒を検討対象とした。表 3.1 にモデル構築に用いたサンプルの混合スケールと混合条件を示す。表中のシンボル C_S , P_S , T_S , 及び A_S は、それぞれキャリブレーションセットのサンプル、モデルパラメータ調整用セットのサンプル、テストセットのサンプル、及び分析バリデーションセットのサンプルを意味する。テストセット及び分析バリデーションセットは、両者とも構築したモデルの推定精度を評価することを目的として準備されたが、テストセットは商用設備にて製造された有効成分濃度水準がほぼ 100%のサンプルであり、分析バリデーションセットは有効成分濃度を広範囲で変化させたサンプルであることから、評価する対象範囲が異なる。なお、同一濃度のサンプルを複数の用途で用いる場合は、スラッシュ「/」を用いて全ての用途を記載している。例えば、 C_S/A_S は、その有効成分濃度のサンプルがキャリブレーションセットと分析バリデーションセットとして用いられたことを示す。また、アットライン測定とはサンプルを NIRS により静置状態で迅速測定することを、インライン測定とはサンプルを NIRS により工程運転中にリアルタイムで測定することを意味する。各測定方法の詳細は 3.4.2 節で述べる。

9 水準（70%, 75%, 85%, 90%, 100%, 110%, 115%, 125%, 及び 130%）の有効成分濃度の異なるサンプルについては、1 kg スケールの機器を用いて製造した。このうち、有効成分濃度が約 70%, 85%, 100%, 115%, 及び 130%のサンプルをキャリブレーションセット及び分析バリデーションセット、約 75%, 90%, 100%, 110%, 及び 125%のサンプルをモデルパラメータ調整用セットとして使用した。キャリブレーションセット、モデルパラメータ調整用セット、及び分析バリデーションセットは、有効成分濃度が同一水準の場合も、それぞれ異なるバッチで製造した。各サンプルの NIR スペクトルは、全てサンプリング品を静置状態で迅速測定するアットライン測定法により取得された。これは、混合中にリアルタイムで測定するインライン測定を行うには 5 kg 以上のサンプルを必要とするためである。

4 kg スケールで製造した粒子径が異なる主添加剤を用いて造粒した顆粒についても、1 kg スケールで製造したサンプルと同様の理由により、アットライン測定のみを実施した。

様々な混合スケール（50 kg, 200 kg, 400 kg, 及び 500 kg）で製した顆粒のう

ち、50 kg スケールで製造したサンプルについてはアットライン及びインラインの両測定を実施したが、200 kg、400 kg、及び 500 kg スケールで製造したサンプルについてはインライン測定のみを実施した。この理由については 3.6 節で述べる。1 kg スケール以外で製造されたサンプルの有効成分濃度はいずれも約 100% である。

表 3.1 モデル構築に用いたサンプルの混合スケールと混合条件

製造 スケール [kg]	混合機 形式	回転 速度 [rpm]	測定 方法	有効成分濃度 [%] ^{a)}								
				70	75	85	90	100	110	115	125	130
1	V 型 混合機	50	アットライン	C_S/A_S	P_S	C_S/A_S	P_S	$C_S/P_S/A_S$	P_S	C_S/A_S	P_S	C_S/A_S
5	V 型 混合機	37	アットライン	-	-	-	-	C_S ^{b)}	-	-	-	-
50	V 型 混合機	23	アットライン /インライン	-	-	-	-	C_S/T_S	-	-	-	-
200	トート 混合機	17	インライン	-	-	-	-	C_S/T_S	-	-	-	-
400	トート 混合機	17	インライン	-	-	-	-	C_S/T_S	-	-	-	-
500	ボーレ 混合機	10	インライン	-	-	-	-	C_S/T_S	-	-	-	-

a) 有効成分濃度 100%が目標濃度

b) 粒子径が異なる主添加剤（賦形剤：11 μm 及び 89 μm ）を用いて造粒した顆粒

3.4.2 設備と実験条件

NIR スペクトルのインライン及びアットライン測定には、ダイオードアレイ型の NIR である Corona (Carl Zeiss, Germany) を用いた。

3.4.2.1 インライン測定

Corona によるインライン測定では、図 3.1 に示すように、混合機と Corona 測定部が接しないときは、Corona に内蔵された重力スイッチがオフの状態であることから測定はなされず、粉末と Corona 測定部が接するときに重力スイッチがオンとなり NIR スペクトルが取得される。図 3.2 は一例として Corona を取り付けた V 型混合機を示す。

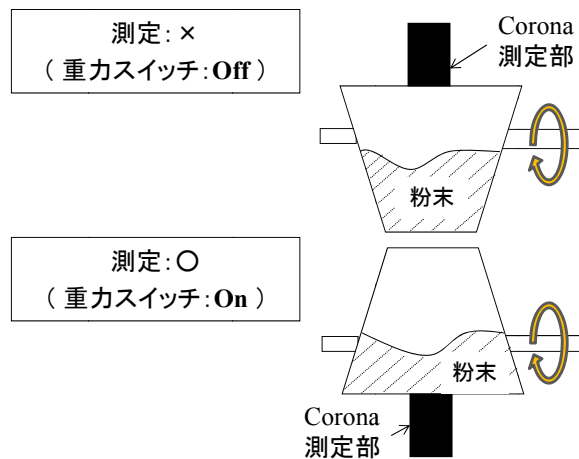


図 3.1 Corona を用いたインライン測定



図 3.2 Corona を取り付けた V 型混合機

Corona による測定条件の詳細は、以下のとおりである。

測定方法	: 拡散反射法
光源	: タングステンランプ
検出器	: ダイオードアレイ検出器
スキャン範囲	: 1,050 nm～1,680 nm
スキャン回数	: 3 回
分解能	: 3 nm

上記の測定条件においては、1 回の測定により 1,050 nm～1,680 nm の波長範囲の 3 本の NIR スペクトルが得られるが、それらを平均化処理した 1 本の NIR スペクトルのみがデータとして出力される。各混合機形式、スケール、及び製造条件での実験では、上記の測定条件により NIR スペクトルを取得した。

3.4.2.2 アットライン測定

Corona を用いたアットライン測定は、図 3.3 に示すように、約 5 g のサンプルを測定部に静置して行われた。なお、アットライン測定における Corona の測定条件は、インライン測定の場合と同一である。一つの製造バッチに対して、異なる 10 サンプルの NIR スペクトルをアットライン測定により取得した。アットライン測定で得られた NIR スペクトルの例（有効成分 A，打錠用顆粒（有効成分 A を含む），及び打錠用顆粒（有効成分 A を含まない））を図 3.4 に示す。



図 3.3 Corona を用いたサンプルのアットライン測定

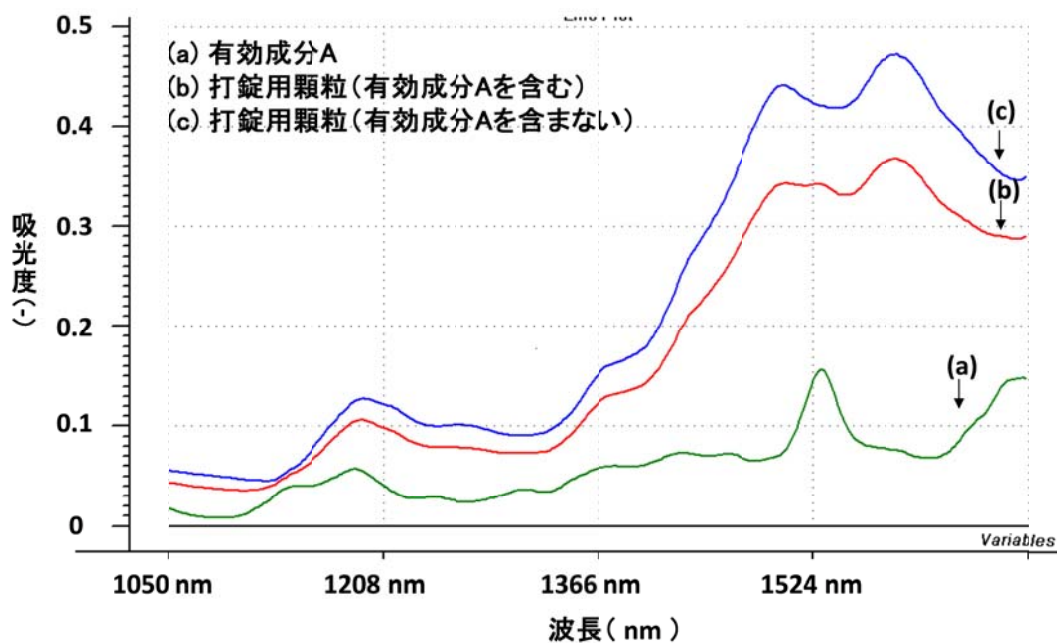


図 3.4 アットライン測定で得られた有効成分 A，打錠用顆粒（有効成分 A を含む），及び打錠用顆粒（有効成分 A を含まない）の NIR スペクトル

3.5 モデルの推定精度に影響を及ぼす因子の検証

混合中の有効成分濃度推移をリアルタイムで推定できる高精度なモデルを構築するには、モデル構築で選択する必要のある因子であるキャリブレーションセット、スペクトル解析手法、スペクトル前処理、及び波長の選択が推定精度に及ぼす影響を検証しておく必要がある。本節では、これらの検証結果について述べる。

3.5.1 方法

混合中の有効成分濃度を推定するためのモデルを、1 kg スケール及び 50 kg スケールで製造したサンプルのデータで構成されたキャリブレーションセット及びモデルパラメータ調整用セットを用いて（表 3.1 参照）、モデルパラメータ調整用セットの RMSE（(2.27) 式参照）を最小にするように、PLS 法及び LW-PLS 法の両スペクトル解析手法にて構築した。モデル構築においては、キャリブレーションセット及びスペクトル解析手法の違いが推定精度に及ぼす影響を検証した。LW-PLS 法に関しては、第 2 章において最も高い推定精度を示すことを確認した LW-PLS^S 法を採用した（2.5.1.3 節参照）。また、第 2 章では検証を行わなかったスペクトル前処理及び波長の選択が推定精度に及ぼす影響についても併せて検証した。潜在変数の数や LW-PLS^S 法における類似度を決定する局所化パラメータ ϕ （(2.5) 式参照）については、モデルパラメータ調整用セットに対する RMSE が最小となる値を選定した。なお、計算すべき潜在変数の数については、2.5.1.3 節での検討と同様に、選択しうる最大の数を設定した。構築したモデルの推定性能については、相関係数 (R)、RMSE、予測残差 2 乗和 (PRESS)、及び直線性不適合度試験 (p 値) といった統計パラメータを用いて評価した。なお、本章の目的は予測誤差の小さい高精度なモデルの構築手法を提案することであることから、評価する統計パラメータのうち最も重要な指標となるのは RMSE 及び PRESS のみであり、その他のパラメータは参考値という位置付けで評価した。加えて、本章の焦点は、ある特定の適用事例における最適モデルを構築することではないことから、構築したモデルの RMSE や PRESS の絶対値に関する検証は行わず、構築したモデル間の RMSE や PRESS の比較結果に関する検証のみを行った。構築した各モデルの最終的な推定精度の検証は、表 3.1 中でテストセットとして示した 50 kg スケールにて取得したインライン測定データを用いて行った。各モデルは Matlab (The MathWorks) を用いてプログラミングした。

1) キャリブレーションセット

表 3.2 に各モデルに適用した 3 種類のキャリブレーションセットを示す。各キャリブレーションセットの詳細は以下の通りである。なお、全てのアットライン

測定サンプルについては、サンプルを入れ替えて 10 回の測定を行った。

✓ キャリブレーションセット 1

アットライン測定した有効成分濃度の異なる 5 水準の 1 kg スケールでの製造サンプルのデータのみ

✓ キャリブレーションセット 2

キャリブレーションセット 1 にアットライン測定した 50 kg スケールでの製造サンプルのデータを追加したもの

✓ キャリブレーションセット 3

キャリブレーションセット 1 にインライン測定した 50 kg スケールでの製造サンプルのデータを追加したもの

なお、アットライン測定で得られた NIR スペクトルについては、10 個全てをキャリブレーションセットとして組み込み、インライン測定で得られた NIR スペクトルについては、混合終点直近の 10 スペクトルをキャリブレーションセットとして組み込んだ。各スペクトルに対する参照値としては、HPLC 測定値を用いた。HPLC 測定では、USP <905>¹⁴⁵⁾の製剤均一性評価方法に記載されたサンプル数に基づいて 10 回の繰り返し測定を行い、その平均値を計算した。有効成分濃度の異なる 5 水準のサンプルの参照値としては、10 回の HPLC 測定平均値を共通で適用した。すなわち、各水準の 10 個のサンプルに対して同じ参照値を適用した。50 kg スケールでの製造サンプルのデータに対する参照値については、図 3.5 に示したように、バッチの混合終点で得られた打錠用顆粒の有効成分濃度を HPLC 測定することにより取得した。アットライン測定及びインライン測定で得られた 10 スペクトルに対して、それぞれ同じ HPLC 測定平均値を参照値として適用した。

表 3.2 各モデルに適用したキャリブレーションセットの組み合わせ

キャリブレーション セット	総 スペクトル 数	各混合スケール及び測定法で取得したスペクトル数		
		1 kg スケール	50 kg スケール	
		アットライン	アットライン	インライン
1	50	10 x 5 ¹⁾	-	-
2	60	10 x 5 ¹⁾	10	-
3	60	10 x 5 ¹⁾	-	10

1) 有効成分濃度：70%，85%，100%，115%，130%

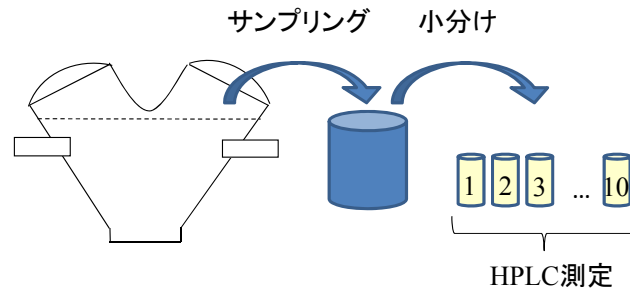


図 3.5 HPLC 測定に用いられたサンプル

2) スペクトル解析手法

LW-PLS^S法における重み付け用のスペクトル (μ_m^S : (2.18) 式参照) としては、有効成分の純スペクトルを用いた。LW-PLS^S 法及び PLS 法のアルゴリズムは、2.5.1.3 節及び 2.5.1.4 節にそれぞれ示したとおりであるが、LW-PLS^S法については、(2.19) 式及び (2.21) 式の 2 式のみを以下の (3.1) 式及び (3.2) 式に置き換えた。これは、重みつきローディングである \mathbf{w} 及び潜在変数のローディングベクトルである \mathbf{p}_r に対しても回帰係数 q_r と同様の重み付けを行うことにより、推定精度が向上する場合があるためである¹²⁵⁾。

$$\mathbf{w} = \frac{\bar{\mathbf{x}}^T \Omega \bar{\mathbf{y}}}{\|\bar{\mathbf{x}}^T \Omega \bar{\mathbf{y}}\|} \quad (3.1)$$

$$\mathbf{p}_r = \frac{\bar{\mathbf{x}}^T \Omega \mathbf{t}_r}{\|\mathbf{t}_r^T \Omega \mathbf{t}_r\|} \quad (3.2)$$

ここで、 Ω は要素を類似度 (ω_n) とする対角行列を表す。

3) スペクトル前処理

以下に示す 6 種類のスペクトル前処理を適用した。

1. スペクトル前処理なし
2. 標準正規変量 (SNV : Standard Normal Variate)
3. 一次微分
4. 二次微分
5. 一次微分 + SNV
6. 二次微分 + SNV

上記のスペクトル前処理は、汎用的に用いられる正規化及び微分処理の組み合わせである。SNV 処理はスペクトル内での標準化を行うことから、拡散反射測定におけるノイズの影響を効果的に除去することができる¹⁴⁶⁾。SNV の計算方法は (3.3) 式のとおりである。

$$Abs_m^{SNV} = \frac{(Abs_m - \overline{Abs})}{\sqrt{\frac{\sum_{m=1}^M (Abs_m - \overline{Abs})^2}{M-1}}} \quad (3.3)$$

Abs_m^{SNV} , Abs_m , 及び \overline{Abs} は, それぞれある波長 m における SNV 処理後の吸光度, SNV 処理前の吸光度, 及びモデル構築のために選択された波長範囲における SNV 処理前の吸光度の平均値を示す.

一方, 微分処理はサンプル物性の差異に起因するベースライン変動の影響を除去し, 有用な情報を含んだ微小なピークを強調することができる¹³³⁾. SNV と微分処理の組み合わせは, 両前処理の相乗効果を期待できる. 微分処理に関しては, 一般的に用いられる Savitzky-Golay 法¹⁴⁴⁾により平滑化を行った平滑化微分処理を採用した. なお, 平滑化処理のためのウィンドウサイズは 13, 多項式は 3 次での近似とした.

4) 波長選択

モデル構築に用いる波長の選択は, 推定精度に大きな影響を与えるため非常に重要である¹⁴⁷⁾. PLS 法を用いたモデル構築のための入力変数 (波長) 選択法に関しては, これまでに多くの手法が提案されている¹⁴⁸⁻¹⁵⁴⁾. 本章では, Kim ら (2011)¹²⁵⁾が提案する直感的かつ選択パラメータの少ない統計的選択手法を波長選択法として適用した (PLS 法及び LW-PLS^S 法共通). 本手法では, S/N 比の大きい波長を入力因子として選択することができる. 今回の検討では, 有効成分濃度が異なる 5 水準のキャリブレーションセット (キャリブレーションセット 1) を用いて, 異なる有効成分濃度間と同一有効成分濃度間の吸光度変動を各波長に対して算出し, その比が大きい波長をモデル構築用の入力因子として選択した.

具体的には, k 番目の有効成分濃度バッチ ($k = 1, 2, \dots, K$) の m 番目の波長 ($m = 1, 2, \dots, M$) における n 番目の測定 ($n = 1, 2, \dots, N_k$) における吸光度を $x_{n,m,k}$ で表し, 以下のステップに従って計算を行った ($K=5$, $M=316$, 及び $N_k=10$).

Step 1 $x_{n,m,k}$ の測定回数に関する平均を (3.4) 式にて, 分散を (3.5) 式にて計算する.

$$\bar{x}_{*,m,k} = \frac{1}{N_k} \sum_{n=1}^{N_k} x_{n,m,k} \quad (3.4)$$

$$V_{*,m,k} = \frac{1}{N_k - 1} \sum_{n=1}^{N_k} (x_{n,m,k} - \bar{x}_{*,m,k})^2 \quad (3.5)$$

Step 2 (3.6) 式に示す同一有効成分濃度サンプル間の分散と異なる有効成分濃度サンプル間の分散の比 η を各波長に対して計算し, その値が閾値 λ より大きいものを入力因子として選択する. 本計算に用いる $V_{*,m,*}$,

$\bar{V}_{*,m,*}$, 及び $\bar{x}_{*,m,*}$ は, それぞれ (3.7) ～ (3.9) 式により求められる.

$$\eta = \frac{V_{*,m,*}}{\bar{V}_{*,m,*}} > \lambda \quad (3.6)$$

$$V_{*,m,*} = \frac{1}{K-1} \sum_{k=1}^K (\bar{x}_{*,m,k} - \bar{x}_{*,m,*})^2 \quad (3.7)$$

$$\bar{V}_{*,m,*} = \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K V_{*,m,k} \quad (3.8)$$

$$\bar{x}_{*,m,*} = \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K \bar{x}_{*,m,k} \quad (3.9)$$

上記の方法にて波長選択を行うにあたり, 各スペクトル前処理を行ったキャリブレーションセット 1 を準備し, PLS 法により様々な λ ($\lambda=1, 2, \dots, 20$) を適用してモデル構築を行い, モデルパラメータ調整用セットに対する RMSE を最小とする λ を波長選択用のパラメータ値として選択することとした. また, LW-PLS^S 法における λ は, 各スペクトル前処理に対して PLS 法と同一の値を採用した. すなわち, PLS 法に有利な条件で波長選択を行った.

3.5.2 結果と考察

表 3.3, 表 3.4, 及び表 3.5 に, それぞれキャリブレーションセット 1, 2, 及び 3 を用いて, PLS 法と LW-PLS^S 法のそれぞれのスペクトル解析手法によりモデルを構築した結果を示す. 表中の「←」は, 矢印で示されたカラムと同一の条件でモデルを構築したことを意味する. なお, 各モデルは, 表 3.1 に示した 5 水準の有効成分濃度の異なるモデルパラメータ調整用セット (50 サンプル : 5 水準 \times 10 サンプル/水準) に対する RMSE を最小にするように, λ (PLS 法のみ), 潜在変数の数 (PLS 法及び LW-PLS^S 法) 及び ϕ (LW-PLS^S 法のみ) を選択したものである.

まず, λ については, 表 3.3 の PLS 法で構築したモデル (モデル 1, 3, 5, 7, 9, 及び 11) の結果が各スペクトル前処理に対する最適値となる. λ は有効成分濃度の同じサンプル間の分散と異なるサンプル間の分散の比に基づいて決定されることから, 決定された λ によって選択された波長は, モデルの推定精度に及ぼす影響が大きいものと考えられる. なお, (3.6) 式より, λ の値が大きいほど選択される波長数は少なくなる. 表 3.3 の結果では, モデル 1, 3, 及び 5 の λ は, モデル 7, 9, 及び 11 の λ よりも相対的に大きな値が選択されている. 一般的に, スペクトル前処理なし, SNV, 及び一次微分といったスペクトル前処理は, 二次微分, 一次微分+SNV, 及び二次微分+SNV といったスペクトル前処理より

もベースライン変動等のスペクトルノイズを低減する効果が小さいことから、ノイズ低減効果の弱いスペクトル前処理を選択した場合には、選択する波長を限定することが推定精度を向上させるための鍵になるといえる。逆に、二次微分等のノイズ低減効果の強いスペクトル前処理を選択した場合には、できるだけ多くの波長を選択してモデルを構築し、多くの波長から情報を得ることがモデルの精度を向上させるための鍵になるといえる。以上の結果より、スペクトル前処理と波長選択は推定精度に対して相互作用を有することがわかった。表 3.4 及び表 3.5 に示したモデル構築検討結果では、表 3.3 に示したスペクトル前処理と λ の組み合わせを適用した。

次に、スペクトル解析手法の違いとモデルの推定精度の関係については、表 3.3、表 3.4、及び表 3.5 に示した PLS 法及び LW-PLS^S 法で構築したモデルの推定精度の比較評価結果より、同一キャリブレーションセット、スペクトル前処理、及び選択波長のモデル構築条件において、LW-PLS^S 法の RMSE と PRESS は PLS 法よりも同等以下となることを確認した。よって、各キャリブレーションセットを用いたモデル構築検討結果において、最小 RMSE を示したものは全て LW-PLS^S 法を適用した場合であった。例えば、表 3.5 に示すキャリブレーションセット 3 を用いたモデル構築検討結果において、PLS 法にて構築したモデルの最小 RMSE が 1.25 (モデル 29) であったのに対し、LW-PLS^S 法で構築したモデルの最小 RMSE は 1.05 (モデル 34) であり、LW-PLS^S 法での最小 RMSE は、PLS 法のものより約 14% 小さかった。以上の結果より、LW-PLS^S 法はキャリブレーションセットの違いによらず、PLS 法よりも高い推定精度を実現できるスペクトル解析手法であることが検証された。これは、2.5.1.4 節で記載したように、PLS 法が LW-PLS 法の特殊なケースであることから妥当な結論であるといえる。

なお、その他の統計パラメータのうち、 R については、LW-PLS^S 法にて構築したモデルは PLS 法で構築したモデルよりも大きいもしくは同等であったが、直線性不適合度試験の p 値については、モデル 22 (LW-PLS^S 法) を除く全てのモデルが 0.05 以下の値を示した。すなわち、統計的に一般的である有意水準 5% の条件において、モデル 22 を除いて、NIR 推定値と HPLC 測定値の間に直線性があるとはいえないと判定された。しかし、USP <1119>⁷⁹⁾ に記載があるように、構築したモデルが有すべき性能は用途次第であり、NIR 推定値と HPLC 測定値が統計的に直線関係にないと判定されたことは、今回の混合中の成分濃度の高精度リアルタイムモニタリングという適用事例においては重要な問題ではない。なぜなら、直線性の検定は、推定値と参照値の誤差の大小により判定結果が異なるため、推定精度の評価という目的に対しては参考情報としかならないためである。

表 3.3 キャリブレーションセット 1 を用いたモデル構築結果

モデル	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
スペクトル 前処理	なし	←	SNV	←	一次微分	←	二次微分	←	一次微分 + SNV	←	二次微分 + SNV	←
λ (波長数)	18 (102)	←	11 (242)	←	8 (268)	←	0 (308)	←	1 (293)	←	1 (293)	←
スペクトル 解析手法	PLS	LW-PLS ^S	PLS	LW-PLS ^S	PLS	LW-PLS ^S	PLS	LW-PLS ^S	PLS	LW-PLS ^S	PLS	LW-PLS ^S
潜在変数 の数	4	4	13	43	9	6	2	2	5	16	1	1
ϕ	-	1000	-	0.07	-	1	-	1000	-	0.01	-	0.3
相関係数 [-]	0.9970	0.9970	0.9963	0.9967	0.9972	0.9977	0.9960	0.9961	0.9976	0.9979	0.9963	0.9972
RMSE [%]	1.31	1.31	1.78	1.65	1.28	1.23	1.53	1.53	1.22	1.17	1.51	1.32
PRESS [(%) ²]	86.3	86.3	158.3	136.9	82.2	75.5	116.7	116.8	74.2	68.1	114.2	87.2
p 値 (LOF)	1.27	1.26	6.20	9.61	5.01	2.31	6.80	6.76	2.12	2.76	5.17	1.93
[-]	$\times 10^{-4}$	$\times 10^{-4}$	$\times 10^{-10}$	$\times 10^{-9}$	$\times 10^{-3}$	$\times 10^{-2}$	$\times 10^{-4}$	$\times 10^{-4}$	$\times 10^{-4}$	$\times 10^{-2}$	$\times 10^{-6}$	$\times 10^{-4}$

表 3.4 キャリブレーションセット 2 を用いたモデル構築結果

モデル	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
スペクトル 前処理	なし	←	SNV	←	一次微分	←	二次微分	←	一次微分 + SNV	←	二次微分 + SNV	←
λ (波長数)	18 (102)	←	11 (242)	←	8 (268)	←	0 (308)	←	1 (293)	←	1 (293)	←
スペクトル 解析手法	PLS	LW-PLS ^S	PLS	LW-PLS ^S	PLS	LW-PLS ^S	PLS	LW-PLS ^S	PLS	LW-PLS ^S	PLS	LW-PLS ^S
潜在変数 の数	4	4	7	3	4	4	2	2	1	1	1	3
φ	-	1	-	2.4	-	1000	-	1000	-	0.3	-	0.1
相関係数 [-]	0.9962	0.9962	0.9968	0.9964	0.9967	0.9967	0.9960	0.9960	0.9962	0.9978	0.9963	0.9976
RMSE [%]	1.60	1.55	1.59	1.49	1.36	1.36	1.48	1.48	1.63	1.10	1.63	1.33
PRESS [(%) ²]	127.4	120.5	127.0	110.4	92.9	92.9	109.9	109.9	132.1	60.9	132.8	88.0
p 値 (LOF)	2.70	5.25	9.28	2.47	2.59	2.59	6.87	6.87	1.71	2.21	5.50	1.86
[-]	$\times 10^{-4}$	$\times 10^{-5}$	$\times 10^{-9}$	$\times 10^{-7}$	$\times 10^{-5}$	$\times 10^{-5}$	$\times 10^{-4}$	$\times 10^{-4}$	$\times 10^{-4}$	$\times 10^{-1}$	$\times 10^{-6}$	$\times 10^{-4}$

表 3.5 キャリブレーションセット 3 を用いたモデル構築結果

モデル	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
スペクトル 前処理	なし	←	SNV	←	一次微分	←	二次微分	←	一次微分 + SNV	←	二次微分 + SNV	←
λ (波長数)	18 (102)	←	11 (242)	←	8 (268)	←	0 (308)	←	1 (293)	←	1 (293)	←
スペクトル 解析手法	PLS	LW-PLS ^s	PLS	LW-PLS ^s	PLS	LW-PLS ^s	PLS	LW-PLS ^s	PLS	LW-PLS ^s	PLS	LW-PLS ^s
潜在変数 の数	5	5	3	4	6	6	2	2	3	4	1	1
φ	-	2.7	-	0.4	-	1000	-	1000	-	0.6	-	0.2
相関係数 [-]	0.9970	0.9969	0.9953	0.9971	0.9979	0.9979	0.9965	0.9965	0.9960	0.9981	0.9963	0.9978
RMSE [%]	1.32	1.32	2.30	1.35	1.25	1.26	1.40	1.40	1.63	1.05	2.05	1.22
PRESS [(%) ²]	86.9	86.6	263.4	90.5	78.7	78.7	98.5	98.5	133.2	55.1	210.8	74.3
p 値 (LOF)	2.67	1.30	3.56	6.47	9.58	9.55	8.28	8.27	6.61	2.74	5.07	2.34
[-]	$\times 10^{-4}$	$\times 10^{-4}$	$\times 10^{-7}$	$\times 10^{-5}$	$\times 10^{-4}$	$\times 10^{-4}$	$\times 10^{-4}$	$\times 10^{-4}$	$\times 10^{-9}$	$\times 10^{-3}$	$\times 10^{-6}$	$\times 10^{-1}$

表 3.6 は、50 kg スケールの混合機を用いて実施した 4 バッチの混合実験において、混合終点での有効成分濃度の NIRS による予測値と HPLC 法での測定値を比較した結果を示す。NIRS による有効成分濃度推定では、表 3.3（キャリブレーションセット 1）、表 3.4（キャリブレーションセット 2）、及び表 3.5（キャリブレーションセット 3）で構築したモデルのうち、各キャリブレーションセット及びスペクトル解析手法を適用した場合に最小の RMSE を示したモデルをそれぞれ用いた。今回の検証で使用したモデルは以下のとおりである。

- ✓ キャリブレーションセット 1
 - PLS 法 : モデル 9
 - LW-PLS^S 法 : モデル 10
- ✓ キャリブレーションセット 2
 - PLS 法 : モデル 17
 - LW-PLS^S 法 : モデル 22
- ✓ キャリブレーションセット 3
 - PLS 法 : モデル 29
 - LW-PLS^S 法 : モデル 34

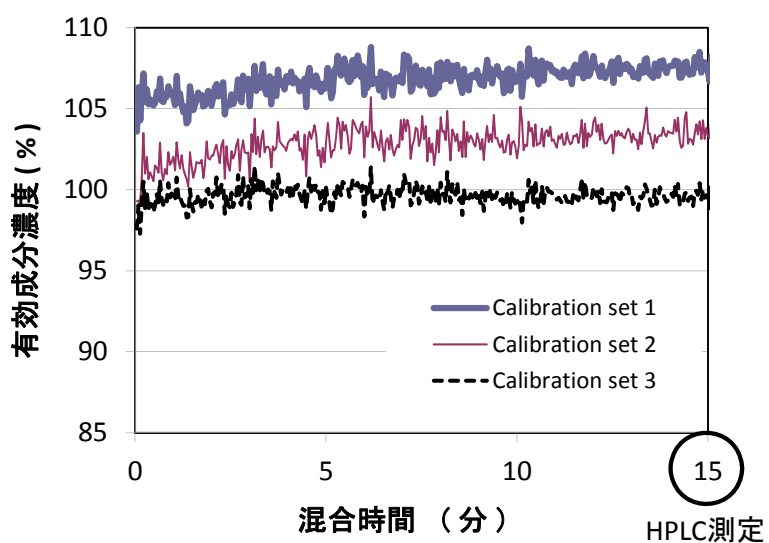
表 3.6 混合終点における有効成分濃度の NIRS 推定値と HPLC 測定値の比較
(50 kg スケール)

		モデル	9	17	29	10	22	34
バッチ	HPLC (%)	キャリブレーションセット	1	2	3	1	2	3
		スペクトル解析手法	PLS	←	←	LW-PLS ^S	←	←
1	100.3	NIRS (%)	106.7	104.6	100.3	97.8	95.4	100.3
		NIRS-HPLC (%)	6.4	4.3	0.0	-2.5	-4.9	0.0
2	98.2	NIRS (%)	107.7	103.8	99.6	97.1	94.2	99.1
		NIRS-HPLC (%)	9.5	5.6	1.4	-1.1	-4.0	0.9
3	100.1	NIRS (%)	109.2	107.7	101.5	99.4	99.0	102.5
		NIRS-HPLC (%)	9.1	7.6	1.4	-0.7	-1.1	2.4
4	97.6	NIRS (%)	103.1	100.8	100.2	93.3	95.0	96.8
		NIRS-HPLC (%)	5.5	3.2	2.6	-4.3	-2.6	-0.8

表 3.2 に示したように、キャリブレーションセット 2 及び 3 は 50 kg スケールで製造されたサンプルのデータを含んでいるが、これはバッチ 1 のサンプルのデータである。すなわち、バッチ 1 のアットライン測定データがキャリブレーションセット 2 に、インライン測定データがキャリブレーションセット 3 に組み込まれている。一方で、その他の 3 バッチのデータについては、どのキャリブレーションセットにも組み込まれていない。なお、混合条件については全バッチとも共通であり、混合終点での NIRS による推定値は、混合終点直近で得た 10 スペクトルの個々の推定値の平均である。また、HPLC 法による測定値は、図 3.5 に示した混合終点でのサンプリング品の 10 個の小分け品測定値の平均である。

表 3.6 の結果より、キャリブレーションセット 1 及び 2 を用いて PLS 法により構築したモデルでは、HPLC 測定値に対する推定誤差は 3~10%であり、同キャリブレーションセットを用いて LW-PLS^S法により構築したモデルでは、HPLC 測定値に対する推定誤差は 1~5%であった。一方で、キャリブレーションセット 3 を用いて構築したモデルでは、両スペクトル解析手法とも 0~3%の推定誤差であった。図 3.6 は、一例として、各キャリブレーションセットに組み込まれていないバッチ 2 における混合中の有効成分濃度推定結果を示す。

本結果より、インライン測定したサンプルのデータをキャリブレーションセットに組み込むことは、高精度なモデルを構築するうえで非常に重要であることがわかった。

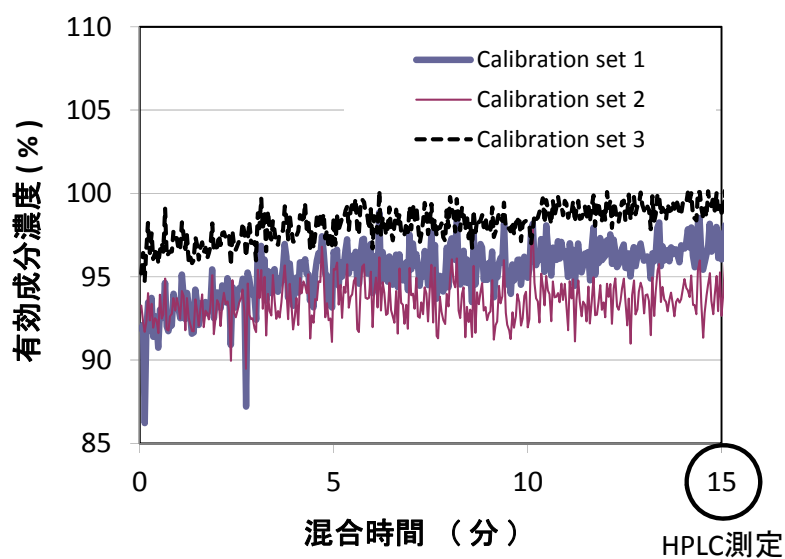


1) PLS 法

モデル 9 : キャリブレーションセット 1

モデル 17 : キャリブレーションセット 2

モデル 29 : キャリブレーションセット 3



2) LW-PLS^S 法

モデル 10 : キャリブレーションセット 1

モデル 22 : キャリブレーションセット 2

モデル 34 : キャリブレーションセット 3

図 3.6 NIRS にて推定した混合中の有効成分濃度の推移
(バッチ 2 : 50 kg スケール)

3.6 モデル更新の影響

製剤開発段階では、臨床試験の Phase に連動した製造工程のスケールアップが行われ、混合工程のスケールも変化する。本節では、開発段階でのスケールアップを想定したモデル更新手法を検証する。また、商用生産における原材料物性の変動を考慮したモデル更新手法についても検証を行い、開発段階から商用生産までの製品ライフサイクルを考慮した実用的なモデル構築手法について提案する。

3.6.1 方法

3.6.1.1 スケールアップ時のモデル更新

表 3.7 に示すキャリブレーションセット 4 は、3.5 節での検討において最も高い推定精度を示したキャリブレーションセット 3 に、商用生産にも用いられる様々な混合機（200 kg、400 kg、及び 500 kg スケール）での検討で得たインライン測定スペクトルを組み込んだものである。ここで、各混合スケールでのインライン測定データのみ組み込まれた理由は、3.5 節での検討結果より、アットライン測定データではなく、インライン測定データを組み込むことが高精度な推定モデルを構築するための必要条件であることが検証されたためである。また、各スケールのインライン測定データに対する参照値については、図 3.5 に示したように、それぞれのバッチの混合終点で得られた打錠用顆粒の有効成分濃度を HPLC 測定することにより取得した。各スケールのインライン測定で得られた 10 スペクトルに対して、それぞれ同じ HPLC 測定平均値を参照値として適用した。

表 3.7 キャリブレーションセット 4

総 スペクトル 数	各混合スケール及び測定法で取得したスペクトル数				
	1 kg	50 kg	200 kg	400 kg	500 kg
	スケール	スケール	スケール	スケール	スケール
	アットライン		インライン		
90	10 x 5 ¹⁾	10	10	10	10

1) 有効成分濃度：70%，85%，100%，115%，130%

本検討では、キャリブレーションセット 4 を用いて、PLS 法及び LW-PLS^S 法にて有効成分濃度推定モデルを構築し、キャリブレーションセット 3 を用いて構築したモデルと比較評価することで、推定精度を検証した。これにより、スケールアップ時に当該スケールでの混合検討で得たインライン測定スペクトルをキャ

リブレーションセットに組み込む必要があるかを検証することができる。なお、各モデルの λ としては、各スペクトル前処理に対してキャリブレーションセット 1 を用いて PLS 法により決定した値を採用し、潜在変数の数 (PLS 法及び LW-PLS^S 法) 及び ϕ (LW-PLS^S 法のみ) については、キャリブレーションセット 1, 2, 及び 3 を用いて構築したモデルと同様に、表 3.1 に示した 5 水準の有効成分濃度の異なるモデルパラメータ調整用セット (50 サンプル: 5 水準 \times 10 サンプル/水準) に対する PRESS 及び RMSE を最小にする値を選択した。

キャリブレーションセット 3 を用いたモデルとしては、PLS 法についてはモデル 29 を、LW-PLS^S 法についてはモデル 34 を比較対象とすることとした。これは、表 3.5 の結果より、モデル 29 が PLS 法で構築したモデルの中で、モデル 34 が LW-PLS^S 法で構築したモデルの中でそれぞれ最小の PRESS 及び RMSE を示したためである。一方、キャリブレーションセット 4 を用いたモデルについては、モデル 29 及び 34 のスペクトル前処理及び選択波長の組み合わせを用いて構築し、この中でモデルパラメータ調整用セットの PRESS 及び RMSE を最小にするモデルを比較対象とすることとした。各キャリブレーションセットにおいて比較対象として選定したモデルを用いて、200 kg, 400 kg, 及び 500 kg スケールの混合機で得られた表 3.1 に示すテストセットに対する推定値と測定値の残差を評価し、各モデルの推定精度を検証した。

さらに、各スペクトル解析手法において最小の RMSE を示したモデルについては、商用生産への導入を想定し、分析バリデーションによりその推定精度を詳細検証した。分析バリデーションでは、USP⁷⁹⁾ 及び EMA による NIR 利用のためのガイドライン⁷⁵⁾を参考とし、以下に示す直線性、真度、精度、及び頑健性を検証した。なお、特異性を評価しなかったのは、3.5.2 節で示した統計的手法により、モデル構築に用いる有効成分に特徴的な波長を、両スペクトル解析手法に共通で既に選択しているためである。

直線性

有効成分濃度の異なる 5 水準 (70%, 85%, 100%, 115%, 及び 130%) の分析バリデーションセットに対して、それぞれ 3 回の NIRS によるアットライン測定を行った後、参照法である HPLC 法により有効成分濃度を測定した。HPLC 測定値に対して NIR 推定値をプロットし、各モデルの相関係数及びバイアスを検証した。

真度

直線性評価にて測定したデータを用いて、各モデルに対する SEP (Standard Error of Prediction) を (3.10) 式により算出した。

$$SEP (\%) = \sqrt{\frac{\sum_{n=1}^{N_{As}} (\hat{y}_n - y_n)^2}{N_{As}}} \quad (3.10)$$

ここで、 N_{As} 、 \hat{y}_n 、及び y_n は、それぞれ分析バリデーションセットのサンプル数、NIRS による有効成分濃度推定値、及び HPLC 法による有効成分濃度測定値を示す。

精度

有効成分濃度の異なる 3 水準のサンプル (70%, 100%, 及び 130%) に対して、同一試験日及び試験者にて、それぞれ 10 回の NIRS による繰返しのアットライン測定を行い、各有効成分濃度推定値の相対標準偏差 (RSD : Relative Standard Deviation) を (3.11) 式により各モデルに対して求めた (併行精度)。

$$RSD (\%) = \frac{\sqrt{\frac{\sum_{n=1}^{N_{As}} (\hat{y}_n - \bar{\hat{y}})^2}{N_{As} - 1}}}{\bar{\hat{y}}} \times 100 \quad (3.11)$$

ここで $\bar{\hat{y}}$ は、NIRS による有効成分濃度推定値の平均値を示す。

また、各有効成分濃度のサンプルに対して、表 3.8 に示す計画に従い、試験日及び試験者を変えて、それぞれ 10 回の NIRS による繰返しのアットライン測定を行い、各有効成分濃度推定値の RSD を (3.11) 式により各モデルに対して求めた (室内再現精度)。

表 3.8 室内再現精度の評価

	試験日	試験者
実験 1 (10 回のアットライン測定)	1	A
実験 2 (10 回のアットライン測定)	2	A
実験 3 (10 回のアットライン測定)	3	B

頑健性

商用生産における変動因子としてサンプル温度、湿度、NIR 装置の暖機時間、及び NIR 装置の光源の交換を想定し、本変動に対する推定モデルの頑健性を有効成分濃度が 100% のサンプルを用いて評価した。サンプル温度、湿度、及び暖機時間については、それぞれ 3 水準 (最小、標準、最大) での評価を行った。以下に示す各条件下で 10 回の NIRS によるアットライン測定を行い、各条件における有効成分濃度推定値の RSD を (3.11) 式により各モデルに対して求めた。

サンプル温度	: 15°C, 25°C, 30°C
湿度	: 22%RH, 49%RH, 60%RH
暖機時間	: 150 分, 3 時間, 24 時間
光源の交換	: 交換前後

3.6.1.2 商用生産でのモデル更新

商用生産において原材料物性の変動によりモデル更新が必要となった状況を想定し、3.6.1.1 節で分析バリデーションを行ったモデルの更新を行い、更新後のモデルの推定精度を評価した。原材料物性の変動としては、賦形剤の粒子径の変動（通常：38 μm → 変動後：11 μm もしくは 89 μm ）を想定した。モデルの変更レベルを考慮した場合、スペクトル前処理や選択波長は変更せず、キャリブレーションセットのみを変更するほうが変更レベルは小さいとみなされることから⁷⁵⁾、粒子径の異なる賦形剤を用いて製造したサンプルの NIR スペクトル及び対応する HPLC 測定値をキャリブレーションセットに組み込むことによりモデル更新を行った。各モデルの λ としては、選択したスペクトル前処理に対してキャリブレーションセット 1 を用いて PLS 法により決定した値を採用し、潜在変数の数（PLS 法及び LW-PLS^S 法）及び ϕ （LW-PLS^S 法のみ）については、表 3.1 に示した 5 水準の濃度の異なるモデルパラメータ調整用セット（50 サンプル：5 水準 × 10 サンプル／水準）に対する PRESS 及び RMSE を最小にする値を選択した。

3.6.2 結果と考察

3.6.2.1 スケールアップ時のモデル更新

表 3.9 にキャリブレーションセット 4 を用いて構築したモデルの推定精度を示す。本結果より、PLS 法についてはモデル 37 が、LW-PLS^S 法についてはモデル 38 が最小の PRESS 及び RMSE を示すことを確認した。また、表 3.3, 表 3.4, 及び表 3.5 で示した結果と同様に、LW-PLS^S 法で構築したモデル 38 のほうが PLS 法で構築したモデル 37 よりも小さい PRESS 及び RMSE を示した。なお、モデル 39 と 40 の潜在変数の数はモデル 37 と 38 のものより多いが、これはモデル 39 及び 40 で使われた波長の数が多い、すなわち λ の数が小さいためである。

表 3.9 キャリブレーションセット 4 を用いたモデル構築結果

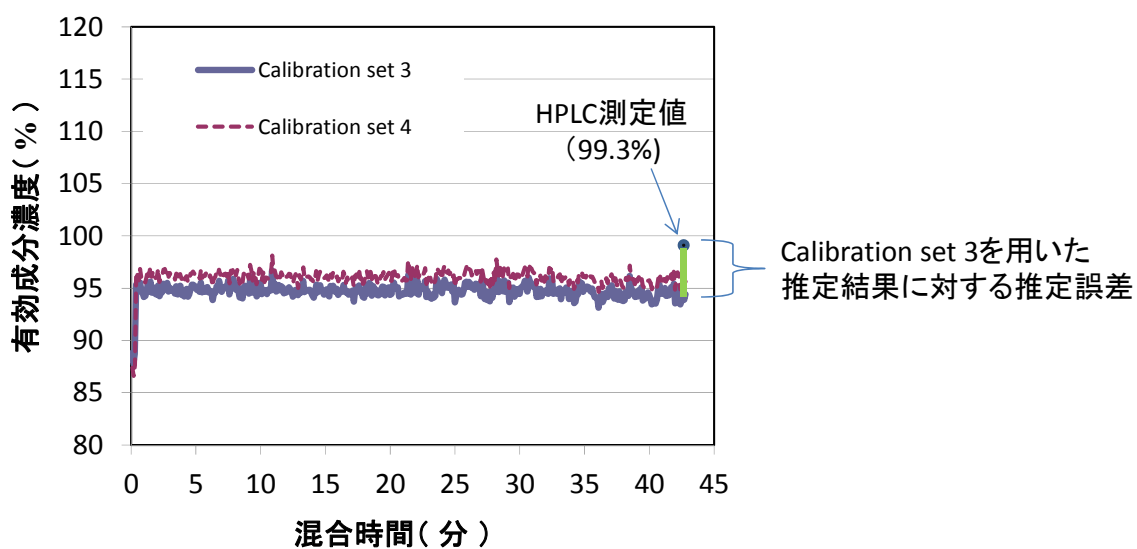
モデル	37	38	39	40
スペクトル前処理	一次微分	←	一次微分 + SNV	←
λ (波長数)	8 (268)	←	1 (293)	←
スペクトル解析手法	PLS	LW-PLS ^S	PLS	LW-PLS ^S
潜在変数の数	13	9	26	30
φ	-	1.2	-	0.1
相関係数 [-]	0.9982	0.9981	0.9964	0.9971
RMSE [%]	1.12	1.02	1.63	1.44
PRESS [(%) ²]	62.9	51.6	132.9	104.2
p 値 (LOF) [-]	3.37×10^{-3}	2.30×10^{-4}	2.04×10^{-6}	3.59×10^{-5}

表 3.10 は、200 kg、400 kg、及び 500 kg スケールの混合機を用いて実施した各 4 バッチの混合実験において、混合終点での有効成分濃度の NIRS による推定値と HPLC 法での測定値を比較したものを示す。NIRS による有効成分濃度推定値は、各キャリブレーションセット及びスペクトル解析手法を適用した場合に最小 RMSE を示したモデル (PLS 法：モデル 29 及び 37、LW-PLS^S 法：モデル 34 及び 38) にて推定したものである。なお、キャリブレーションセット 4 には、バッチ 5 (200 kg スケール)、9 (400 kg スケール)、及び 13 (500 kg スケール) の混合終点付近のインライン測定データ (10 スペクトル) を組み込んでいる。本結果より、いずれのスケールにおいても、キャリブレーションセット 4 を用いてモデルを構築した場合に推定精度が改善する傾向が示された。この傾向は、どちらのスペクトル解析手法を適用した場合も同じであった。よって、推定精度を向上させるためには、適用対象となる混合工程で得られたインライン測定データをキャリブレーションセットに組み込むことが非常に重要であることがわかった。

図 3.7 は、一例として、キャリブレーションセット 4 に含まれていないバッチ 15 に対して、各モデルによる混合中の有効成分濃度推移の推定結果を示している。本結果より、LW-PLS^S 法は局所モデルを構築することから、適用対象となる混合工程のデータをキャリブレーションセットとして組み込まない場合には、著しく推定精度が低下することを確認した。LW-PLS^S 法を適用する場合には、適用対象となる混合工程でのインライン測定データをキャリブレーションセットに組み込むことが PLS 法を適用する場合よりも重要である。LW-PLS^S 法は、推定が必要となるたびに、推定対象サンプルに近いキャリブレーションセットにより大きな重みを付けることでモデルを構築する適応型の手法である。よって、キャリブレーションセットとしてどのようなデータセットを選定したかは、LW-PLS^S 法の推定誤差に対して、PLS 法以上に強い影響を与えると考えられた。

表 3.10 混合終点における有効成分濃度の NIR 推定値と HPLC 測定値の比較
(200 kg, 400 kg, 及び 500 kg スケール)

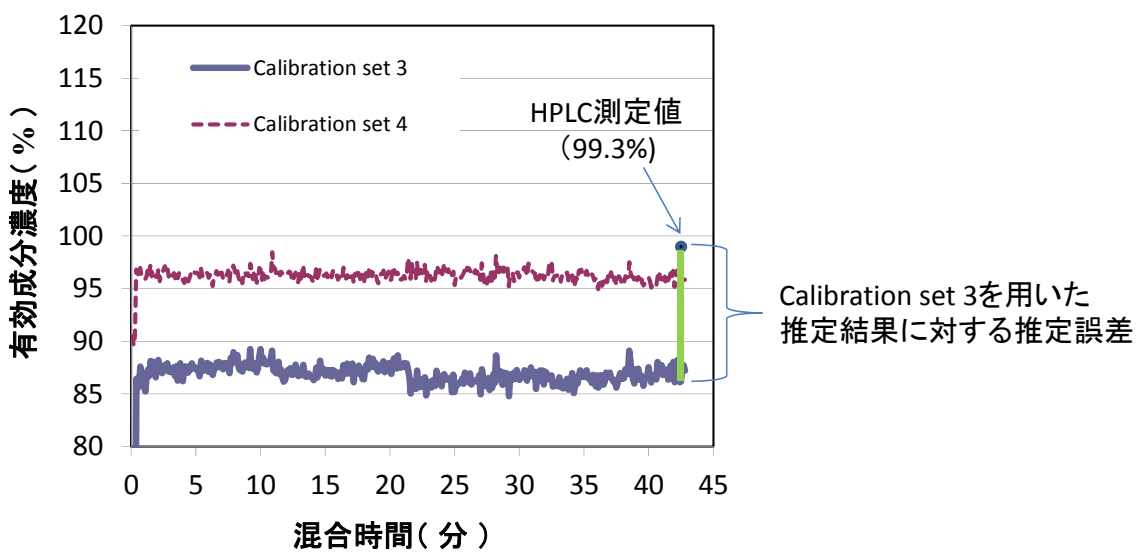
製造 スケール	バッチ	HPLC (%)	モデル	29	37	34	38
			キャリブレーションセット	3	4	3	4
			スペクトル 解析手法	PLS	←	LW-PLS ^S	←
200 kg	5	100.9	NIRS (%)	102.5	100.9	103.6	100.9
			NIRS-HPLC (%)	1.6	0.0	2.7	0.0
	6	101.2	NIRS (%)	105.4	104.2	105.3	104.7
			NIRS-HPLC (%)	4.2	3.0	4.1	3.5
	7	97.2	NIRS (%)	101.9	100.9	98.4	100.6
			NIRS-HPLC (%)	4.7	3.7	1.2	3.4
	8	98.0	NIRS (%)	103.3	103.0	102.4	103.1
			NIRS-HPLC (%)	5.3	5.0	4.4	5.1
400 kg	9	99.7	NIRS (%)	98.3	99.7	107.2	99.7
			NIRS-HPLC (%)	-1.4	0.0	7.5	0.0
	10	100.0	NIRS (%)	99.5	99.8	96.7	99.9
			NIRS-HPLC (%)	-0.5	-0.2	-3.3	-0.1
	11	98.8	NIRS (%)	102.4	102.0	102.7	101.7
			NIRS-HPLC (%)	3.6	3.2	3.9	2.9
	12	99.5	NIRS (%)	99.8	98.7	92.0	98.4
			NIRS-HPLC (%)	0.3	-0.8	-7.5	-1.1
500 kg	13	99.1	NIRS (%)	98.1	99.1	92.8	99.1
			NIRS-HPLC (%)	-1.0	0.0	-6.3	0.0
	14	99.9	NIRS (%)	98.3	98.6	87.2	98.8
			NIRS-HPLC (%)	-1.6	-1.3	-12.7	-1.1
	15	99.3	NIRS (%)	94.4	95.7	87.2	95.9
			NIRS-HPLC (%)	-4.9	-3.6	-12.1	-3.4
	16	100.5	NIRS (%)	96.3	96.6	82.1	96.9
			NIRS-HPLC (%)	-4.2	-3.9	-18.4	-3.6



1) PLS 法

モデル 29 : キャリブレーションセット 3

モデル 37 : キャリブレーションセット 4



2) LW-PLS^S 法

モデル 34 : キャリブレーションセット 3

モデル 38 : キャリブレーションセット 4

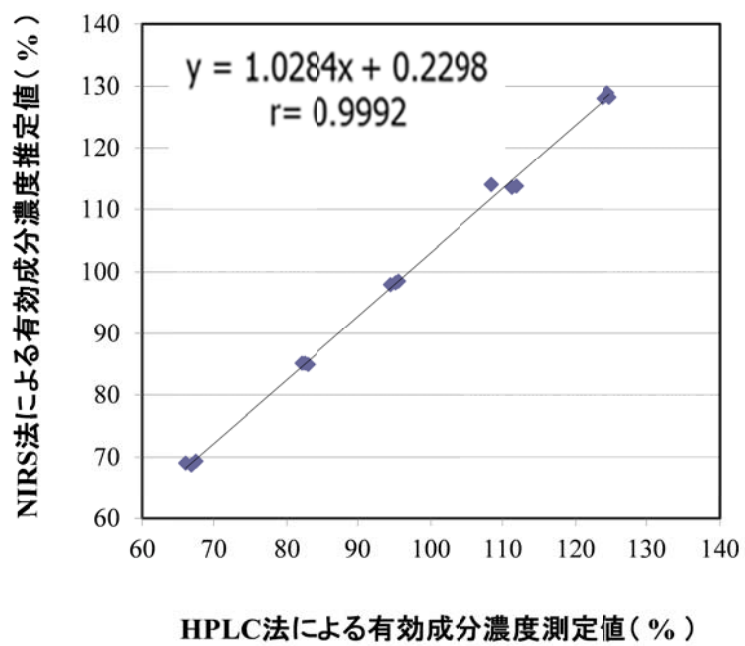
図 3.7 NIRS にて推定した混合中の有効成分濃度の推移
(バッチ 15 : 500 kg スケール)

上記の結果に基づき、各スペクトル解析手法に対して最小の RMSE を示したモデル 37 (PLS 法) とモデル 38 (LW-PLS^S 法) に対して分析バリデーションを実施した結果を表 3.11 及び図 3.8 に示す。本結果より、両モデルはほぼ同等の推定精度を有することを確認した。一般的には、LW-PLS^S 法を適用することにより、PLS 法よりも分析バリデーションにおける予測誤差は小さくなると考えられるが、今回の事例においては、PLS 法での相関係数が 0.999 を示しており (図 3.8)、これ以上、予測精度を小さくする余地がなかったと考えられる。

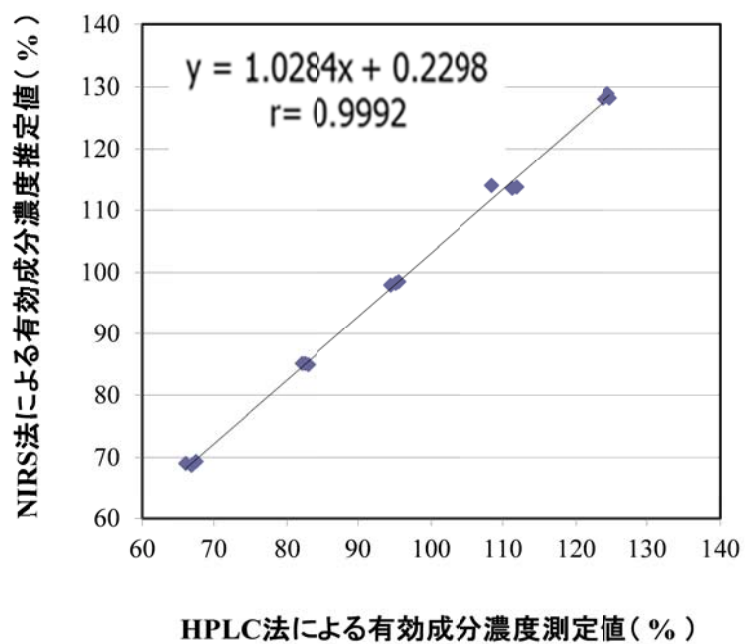
EMA ガイドライン (2014) ⁷⁵⁾では、参照法 (今回の場合は HPLC 法) の SEL (Standard Error of Laboratory) を定義しており、NIRS において真度や精度の最も重要な指標となる SEP を SEL と比較することが有用な評価方法の一つとして推奨されている。今回の適用した HPLC 法の SEL は 0.4%であったため、SEP/SEL の結果はモデル 37 (PLS 法) 及びモデル 38 (LW-PLS^S 法) に対して、それぞれ 7.8 及び 8.0 であり、両者の結果は同等であったものの、EMA ドラフトガイドライン (2009) ¹⁵⁵⁾に記載された推奨値 (1.4 以下) よりも大きい値であった。しかし、SEP/SEL が大きい値を示したことは、公平なモデル構築条件下での LW-PLS^S 法と PLS 法との予測誤差の比較に焦点を置いている本検討においては、特筆すべき課題ではない。もし、商用生産においてモデル 38 を適用する場合には、さらに予測誤差を向上させるようモデルパラメータを変更する必要があるかもしれない。予測誤差を向上させる方策としては、例えば、今回の検討で採用した波長選択手法を、キャリブレーションセットの特性に適した手法に変更することなどが考えられる。

表 3.11 モデル 37 及び 38 に対する分析バリデーション結果

項目	試験項目		モデル	
			37	38
			PLS	LW-PLS ^S
直線性	相関係数		0.9992	0.9991
	バイアス (%)		0.2	0.3
真度	SEP (%)		3.1	3.2
精度	併行精度 (%)	70%	0.8	0.8
		100%	0.7	0.7
		130%	0.9	0.8
	室内再現精度 (%)	70%	最大:0.5	最大:0.5
		100%	最大:0.3	最大:0.4
		130%	最大:0.2	最大:0.2
	サンプル温度 (%)	15°C	0.4	0.4
		25°C	0.4	0.4
		30°C	0.3	0.3
頑健性	湿度 (%)	22%RH	0.3	0.3
		49%RH	0.3	0.3
		60%RH	0.3	0.3
	暖機時間 (%)	150 分	0.3	0.3
		3 時間	0.3	0.3
		24 時間	0.3	0.3
	光源交換 (%)	交換前	0.4	0.3
		交換後	0.3	0.3



1) PLS 法



2) LW-PLS^S 法

図 3.8 モデル 37 及び 38 に対する分析バリデーション結果
(直線性)

3.6.2.2 商用生産でのモデル更新

今回の検討では、キャリブレーションセット 4 に粒子径の異なる賦形剤（11 μm 及び 89 μm ）で造粒したサンプルのアットライン測定データを加えたキャリブレーションセット 5（表 3.12）を用いて各スペクトル解析手法にてモデルを構築した（標準的な主添加剤の粒子径は約 38 μm である）。その他のモデルパラメータは、キャリブレーションセット 4 での検討と同じものを適用した。構築したモデルの推定精度を表 3.13 に示す。本結果より、LW-PLS^S 法で構築したモデルのうち最小の RMSE を示したモデル 42 は、PLS 法で構築したモデルのうち最小の RMSE を示したモデル 41 より RMSE が約 10% 小さくなることを確認した。よって、LW-PLS^S 法を適用することは、商用生産で原料変動等により更新が必要となった場合においても、推定精度を確保するという観点で有用であることを確認した。

表 3.12 キャリブレーションセット 5

総 スペクトル 数	各混合スケール及び測定法で取得したスペクトル数					
	1 kg	5 kg	50 kg	200 kg	400 kg	500 kg
	スケール	スケール	スケール	スケール	スケール	スケール
	アットライン			インライン		
110	10 x 5 ¹⁾	10 x 2 ²⁾	10 x 1	10 x 1	10 x 1	10 x 1

1) 有効成分濃度：70%，85%，100%，115%，130%

2) 粒子径が標準（38 μm ）とは異なる 2 種類の賦形剤（11 μm 及び 89 μm ）を用いて製造した顆粒

表 3.13 キャリブレーションセット 5 を用いたモデル構築結果

モデル	41	42	43	44
スペクトル前処理	一次微分	←	一次微分 + SNV	←
λ	8	←	1	←
(波長数)	(268)	←	(293)	←
スペクトル解析手法	PLS	LW-PLS ^S	PLS	LW-PLS ^S
潜在変数の数	5	5	25	26
φ	-	0.5	-	2.2
相関係数 [-]	0.9970	0.9976	0.9962	0.9963
RMSE [%]	1.44	1.29	1.58	1.50
PRESS [(%) ²]	103.5	82.9	124.7	112.7
p 値 (LOF) [-]	1.52 x 10 ⁻⁴	1.42 x 10 ⁻²	3.86 x 10 ⁻⁵	1.03 x 10 ⁻⁴

3.7 結言

固形製剤の混合工程における成分濃度の高精度リアルタイムモニタリングを NIRS の推定モデルを用いて実現するために、キャリブレーションセット、スペクトル解析手法、スペクトル前処理、及び選択波長が予測誤差に及ぼす影響を検証した。その結果、キャリブレーションセットに適用対象となる混合機を用いて得られたインライン測定データを組み込むことが非常に重要であることがわかった。また、様々な条件下でのモデル構築検討及び分析バリデーションの結果より、スペクトル解析手法として LW-PLS^S 法を適用することで、汎用される PLS 法を適用するよりも予測誤差を小さくする、もしくは少なくとも同等となるモデルを構築できることを確認した。さらに、スペクトル前処理及び選択波長に関しては、予測誤差に対して相互作用をもって影響することがわかった。

結論として、NIRS による混合中の成分濃度の高精度リアルタイムモニタリングを実現するために、キャリブレーションセットに適用対象の混合工程にて得られたインライン測定データを組み込み、スペクトル解析手法として LW-PLS^S 法を適用し、予測誤差に対する相互作用を考慮したスペクトル前処理と波長の選択を行ったうえで構築した推定モデルを適用することを提案する。

一方で、LW-PLS^S 法を用いた場合においても、推定モデルの構築には労力が必要となる面は否めないため、測定対象の推定精度をそれほど必要としない場合は、モデルフリーのモニタリング法の適用が好ましい場合も少なくない。例えば、無敵ら (2013) は ¹⁵⁶⁾、製剤開発段階（治験薬製造等）での混合工程の終点検出を目的とし、推定モデルの構築労力を低減したモデルフリー手法（IOT : Iterative Optimization Technology）を提案している。そこで、次章では、固形製剤の滑沢剤混合工程における滑沢剤混合状態のリアルタイムモニタリングを対象として開発したモデルフリー手法の有用性について検証する。

3.8 記号説明

\overline{Abs}	選択された波長範囲における SNV 処理前の吸光度の平均値	[-]
Abs_m^{SNV}	波長 m における SNV 処理後の吸光度	[-]
Abs_m	波長 m における SNV 処理前の吸光度	[-]
A_S	分析バリデーション用サンプル	[-]
C_S	キャリブレーションセット用サンプル	[-]
K	同一水準の有効成分濃度を有するバッチ数	[-]
M	モデル構築に用いた変数（波長）の数	[-]
N_{A_S}	分析バリデーションセットのサンプル数	[-]
N_k	ある有効成分濃度を有する k 番目のバッチの測定回数	[-]
P_S	モデルパラメータ調整用サンプル	[-]
\mathbf{p}_r	r 番目の潜在変数のローディングベクトル	[-]
q_r	r 番目の回帰係数	[-]
R	構築したモデルの相関係数	[-]
T	行列式の転置	[-]
T_S	テストセット用サンプル	[-]
\mathbf{t}_r	r 番目の潜在変数	[-]
$V_{*,m,k}$	$x_{n,m,k}$ の分散	[-]
$V_{*,m,*}$	$\bar{x}_{*,m,k}$ の分散	[-]
$\bar{V}_{*,m,*}$	$V_{*,m,k}$ の平均値	[-]
\mathbf{w}	重みつきローディング	[-]
\mathbf{X}	各サンプルの NIR スペクトルで構成される行列	[-]
$\tilde{\mathbf{X}}$	$\tilde{\mathbf{x}}_n$ で構成される行列	[-]
$x_{n,m,k}$	k 番目のバッチにおける \mathbf{x}_n 中の m 番目の NIR スペクトル	[-]
$\bar{x}_{*,m,k}$	k 番目のバッチにおける $\bar{\mathbf{x}}_*$ 中の m 番目の変数の吸光度平均値	[-]
$\bar{x}_{*,m,*}$	$\bar{x}_{*,m,k}$ の K バッチ間の平均値	[-]
\mathbf{x}_n	\mathbf{X} 中の n 番目のサンプル (NIR スペクトル)	[-]
$\tilde{\mathbf{x}}_n$	$\bar{\mathbf{x}}_*$ を用いて中心平均化された \mathbf{x}_n	[-]
\mathbf{x}_q	有効成分濃度が不明なサンプル (NIR スペクトル)	[-]
$\tilde{\mathbf{x}}_q$	$\bar{\mathbf{x}}_*$ を用いて中心平均化された \mathbf{x}_q	[-]
\mathbf{y}	各 \mathbf{x}_n に対応する有効成分濃度のベクトル	[%]
$\tilde{\mathbf{y}}$	\bar{y}_* を用いて中心平均化された \mathbf{y}	[%]
y_n	n 番目のサンプルに対する有効成分濃度 (HPLC 測定値)	[%]
\hat{y}_n	n 番目のサンプルに対する有効成分濃度推定値 (NIR 推定値)	[%]
$\bar{\hat{y}}$	\hat{y}_n の平均値	[%]
η	有効成分濃度間の分散の比	[-]

φ	サンプル間距離に応じた重みを決定するための局所化パラメータ	[-]
λ	変数（波長）選択のための閾値	[-]
μ_m^S	各入力変数（波数）に割り当てられた重み係数 （対象薬物の純スペクトルの吸光度）	[-]
Ω	ω_n を対角要素となす対角行列	[-]
ω_n	\mathbf{x}_n と \mathbf{x}_q の類似度	[-]

4. 滑沢剤混合工程における滑沢剤混合状態のリアルタイムモニタリング技術

4.1 はじめに

打錠工程における固形製剤の製造適性を確保するために、一般的に、混合工程において滑沢剤を混合する。製剤開発段階では、各製品の製造適性及び品質特性を恒常的に確保できるように適切な滑沢剤の選定及び滑沢剤処方量の設定を行う。滑沢剤は混合工程にてまず混合物表面に分散・付着し、その後展延する。打錠工程における製造適性を恒常的に確保するためには、製品の物性に応じた適切な量の滑沢剤を添加し、混合工程にて適切な滑沢剤展延状態を確保する必要がある。滑沢剤の添加量が少ない場合や適切な添加量であっても分散状態が悪い場合には展延不足の状態となり、打錠工程にてスティッキングを引き起こす。一方、滑沢剤の添加量が多い場合や適切な添加量であっても過混合状態の場合には過剰展延の状態となり、硬度低下や溶出遅延を引き起こす。従って、混合工程にて滑沢剤展延状態を適切な状態に管理することは非常に重要である。なお、滑沢剤展延状態は、滑沢剤の種類や量¹⁵⁷⁻¹⁶⁰⁾だけでなく、混合機機種¹⁶¹⁾、混合スケール¹⁶²⁾、混合機回転数、混合時間といった製造条件の影響も受けるため¹⁶³⁻¹⁶⁸⁾、製造工程開発段階ではこれらの影響も注意深く評価する必要がある。

4.2 滑沢剤混合工程管理方法に関する課題と最近の研究動向

通常、処方開発研究の中で、滑沢剤の種類と処方量を設定することが製造工程開発検討の前に行われる。一旦、市販製剤における滑沢剤の種類及び処方量を設定すると、その変更には非常に労力及びコストがかかるため、確定した滑沢剤の種類及び処方量を変更することはめったに行われない。次の製造工程開発段階では、製造条件が滑沢剤展延状態に与える影響を評価し、最終的には商用設備を用いた3ロットのバリデーションによって、商用生産に適用する混合条件を決定する⁵⁾。

しかし、バリデーション結果に基づいて設定した製造条件を適用した場合においても、原料物性の変動や製造環境の季節間変動等により、スティッキング、硬度低下及び溶出遅延等の品質及び製造適性上の問題がしばしば発生することが報告されている⁵⁴⁾。このような問題を未然に防ぐためには、滑沢剤展延状態を毎

ロット管理するためのリアルタイムモニタリング法が必要となる。NIR スペクトルは混合中のインライン測定が可能なことから、NIRS は滑沢剤展延状態のリアルタイムモニタリングを実現する有力なツールの一つであるといえる。NIRS の混合工程における適用事例としては、第3章で述べたように、混合終了時の有効成分等の各種成分の濃度のリアルタイムモニタリング等が挙げられる^{41, 42, 62-68)}。一方、滑沢剤展延状態については、実験室で測定した混合末や錠剤の NIR スペクトルから展延状態の指標となる硬度を推定する手法が検討されているものの¹⁶⁹⁻¹⁷⁴⁾、NIRS によるリアルタイムモニタリングの検討事例は報告されていない。

また、NIRS 以外の有望な滑沢剤展延状態のリアルタイムモニタリング法としては、thermal effusivity 法を用いた検討結果が報告されている¹⁷⁵⁻¹⁷⁸⁾。混合工程においては、有効成分等の濃度変化が熱浸透性を意味する effusivity 値に影響を与える。Thermal effusivity センサーは、この原理を用いて測定対象物質の混合状態を評価するものである。しかし、effusivity 値は各成分の濃度分布や混合物の密度といった様々な特性の影響を受けることがわかっており、混合物の主な特性が effusivity 値に与える影響については詳細な検討がなされていないのが現状である。

4.3 本章の目的

本章では、NIRS 及び thermal effusivity 法を用いた混合中の滑沢剤展延状態推移のリアルタイムモニタリング法を提案する。これまでの研究では、4.2 節で述べたように、NIRS 及び thermal effusivity 法を用いた可能性評価にとどまっているため、今回、従来研究での未評価点を精査したうえで、実用化を念頭に置いた手法の開発を行った。なお、滑沢剤としては、錠剤やカプセル剤等の固形製剤の処方成分として最も汎用的なステアリン酸マグネシウム（以降、Mg-St）を用いた。

商用生産では、できるだけ迅速に滑沢剤展延状態の異常を検出し、混合時間等の工程パラメータをフィードバック制御することで適切な状態に管理することが望まれる。一方で、第2章や第3章で構築したような推定モデルを用いて滑沢剤展延状態を厳密に数値管理することは必ずしも必要ではない場合が多い。推定モデルの構築は厳密な管理を可能にする反面、その構築や製品ライフサイクルにわたる維持管理という労力面での課題を有する。そこで、本章では、モデルフリーの滑沢剤展延状態のリアルタイムモニタリング法を提案する。

4.4 材料と設備

4.4.1 試料

Mg-St(マリンクロット, 米国), 100 kg スケールの流動層造粒乾燥機(WSG-120, (株)パウレック, 日本)で製造されたマンニトールを主添加剤とする 4 種類の添加剤から成る平均粒径約 170 μm のプラセボ造粒顆粒(第一三共(株), 日本), 及び平均粒径が約 200 μm のマンニトールの球形顆粒(ノンパレル-108, フロイント産業(株), 日本)を手法の開発及び評価に用いた. Mg-St 濃度及び展延状態の異なるサンプルとしては, プラセボ造粒顆粒と Mg-St を表 4.1 に示す比率で混合して製した 10 種類の顆粒を準備した. 本顆粒は, 5 L スケールのボーレコンテナミキサー(MC 5, 寿工業(株), 日本)を用いて, 回転速度 20 rpm, 仕込量 1 kg, 混合時間 60 分の条件で調製された.

表 4.1 Mg-St 比率の異なる 10 種類のプラセボ処方顆粒の処方

サンプル No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
プラセボ 造粒顆粒	99.8	99.6	99.4	99.3	99.2	99.1	99.0	98.8	98.6	98.4
Mg-St	0.2	0.4	0.6	0.7	0.8	0.9	1.0	1.2	1.4	1.6

4.4.2 滑沢剤混合状態の測定方法（参照法）

NIRS 及び thermal effusivity 法は, Mg-St 混合状態を参照法との比較なしで直接数値化できる手法ではない. すなわち, 両測定法を用いた Mg-St 混合状態のリアルタイムモニタリング法を開発するにあたっては, 混合中に得られた両測定法によるデータと混合途中及び混合終点で得られたサンプリング品の参照法による測定結果とを比較評価する必要がある. Mg-St 混合状態は唯一絶対的な物性値として表現することが難しいため, 様々な方法を用いて多面的に本物性を評価する必要がある. そこで, 顆粒中の Mg-St 濃度, 顆粒の比表面積, 顆粒密度, 顆粒外観, 平均顆粒粒径, 及び成型時の錠剤硬度を Mg-St 混合状態を表す物性として選定した. 以下に各物性の測定法を示す.

Mg-St 濃度

専用のバイアル瓶に入れた約 1 g の混合顆粒を, フーリエ変換型の分光方式である NIR (MPA, Bruker Optics, ドイツ)を用いて, 拡散反射法, 分解能 4 cm^{-1} , 測定波数領域 12,000 cm^{-1} ~4,000 cm^{-1} , スキャン回数 64 回の条件にて測定した.

得られた NIR スペクトル（64 回の平均スペクトル）から PLS 法により構築した表 4.2 に示す推定性能を有する検量モデルを用いて Mg-St 濃度を推定した。Mg-St 濃度を推定するための検量モデルについては、表 4.1 に示す 10 種類の混合顆粒を 10 回ずつアットライン測定して得られた 100 個のスペクトルをキャリブレーションセットとし、多変量解析ソフトウェア（OPUS, Bruker Optics, ドイツ）を用いてクロスバリデーションにより RMSECV（Root Mean Square Error of Cross Validation）を最小化するように潜在変数の数を決定した。RMSECV の計算方法は（4.1）式に示すとおりである。

$$RMSECV(\%) = \sqrt{\frac{\sum_{n=1}^N (\hat{y}_n - y_n)^2}{N}} \quad (4.1)$$

ここで、 N はキャリブレーションセットのサンプル数を、 \hat{y}_n 及び y_n は、それぞれ NIRS による Mg-St 濃度推定値及びサンプル調製重量から算出した理論 Mg-St 濃度を示す。

今回、潜在変数の数をクロスバリデーションによって決定したのは、モデル構築用として準備したサンプルセットが少なかったためである。また、スペクトル前処理及び使用波長については、RMSECV ができるだけ小さくなるように試行錯誤により決定した。最終的に構築したモデルの RMSECV は、表 4.2 に示すように 0.03% と十分に小さかったため、本モデルをサンプリング品の Mg-St 濃度推定に適用することに問題はないと判断した。

表 4.2 サンプリング品の Mg-St 濃度推定モデル（MPA）

キャリブレーション セット	使用波長 (nm)	スペクトル 前処理	R^2	RMSECV (%)	潜在変数の 数
100	1,385～1,429	一次微分＋ SNV	0.999	0.03	4
	1,677～1,779				
	2,262～2,370				

比表面積

比表面積計（Macrosorb, Mountech, 日本）を用い、60°C、30 分の脱気条件下で約 1 g の顆粒の比表面積を測定した。

顆粒密度

約 20 g の顆粒を 100 mL のメスシリンダーに投入し、顆粒重量を顆粒容積（メスシリンダー指示値）で割ることによって静的顆粒密度を算出した。静的顆粒密度測定後、タッピングマシン（SZ-02, 榊林間工業, 日本）を用いてメスシリ

ンダーを 200 回タッピングし、顆粒重量をタッピング後の顆粒容積で割ることによって動的顆粒密度を算出した。

顆粒外観

顆粒表面状態の立体像を取得するために、走査電子顕微鏡（JSM5600，日本電子㈱，日本）を用いた評価を行った。観察倍率は 70 倍及び 600 倍とした。

平均顆粒粒径

約 10 g の顆粒を 16, 30, 42, 60, 83, 100, 140, 及び 200 メッシュの篩を取り付けたロボットシフター（RPS-85p, ㈱セイシン企業，日本）に投入し，平均顆粒粒径を測定した。

錠剤硬度

圧縮試験機（AG-20 kN, ㈱島津製作所，日本）もしくはロータリー打錠機（HT-AP15SS, ㈱畑鉄工所，日本）を用いて製した錠剤の硬度を測定した。

圧縮試験機の場合は， $\phi 10$ mm の平杵を用いて圧力約 1200 kgf, 圧縮速度 10 mm / 分の条件で製した約 300 mg の錠剤の硬度を，硬度計（TBH-20, ERWEKA, ドイツ）を用いて測定した。

ロータリー打錠機の場合は， $\phi 8.5$ mm, 7 R の杵を用いて圧力約 800 kgf, 打錠機回転速度 20 rpm の条件で製した約 200 mg の錠剤の硬度を全自動錠剤物性測定装置（WHT, PharmaTest Apparatebau, ドイツ）を用いて測定した。

4.5 実験室スケールの設備を用いた評価

NIRS 及び thermal effusivity 法を用いた商用生産へ適用可能な Mg-St 混合状態のリアルタイムモニタリング法を開発するにあたり，最初に，各測定法において Mg-St 混合状態を数値化できる方法を参照法との比較により検証する必要がある。本節では，実験室スケールの設備を用いて Mg-St 混合状態の数値化方法について検証した結果の詳細を，測定法毎に述べる。

4.5.1 NIRS

NIR スペクトルのインライン及びアットライン測定には，3.4.2 節に記載したダイオードアレイ型の NIR（Corona, Carl Zeiss, ドイツ）を用いた。Corona によるインライン測定及びアットライン測定は，それぞれ 3.4.2.1 節及び 3.4.2.2 節に示すとおりである。

これまでの研究では，Mg-St に特異的な単波長の吸光度や PLS 法により構築した検量モデルによる Mg-St 濃度の推定値を用いることで，混合進行に伴う Mg-St

の濃度変化をモニタリング可能なことが報告されている^{49,53)}。しかし、単波長の吸光度を用いる場合は、モニタリング結果がノイズの影響を受けやすいこと、PLS法により構築した検量モデルを用いる場合は、検量モデルの構築やそのライフサイクルにわたる維持管理に労力がかかるという課題がある¹³⁸⁾。そこで、ノイズの影響を受けにくい簡便なモデルフリーの手法として、Mg-St に特徴的な波長領域の面積値を Mg-St 混合状態の指標とすることを新たに提案する (Mg-St 混合状態指標 1)。提案する Mg-St 混合状態指標 1 の有用性を検証するために、従来法である単波長の吸光度 (Mg-St 混合状態指標 2) 及び PLS 法で構築したモデルによる Mg-St 濃度推定値との比較を行った。

4.5.1.1 Mg-St 混合状態の指標

Mg-St 混合状態指標 1 (面積)

Mg-St のスペクトルを図 4.1 に、表 4.1 に示す Mg-St 処方比率の異なる混合顆粒の各 NIR スペクトルに対して、(4.2) 式を用いて計算した波長毎の相対標準偏差 (RSD) を図 4.2 にそれぞれ示す。計算に用いた各 Mg-St 処方比率の NIR スペクトルは、Corona を用いた 1 回のアットライン測定により得られたものである。

$$RSD (\%) = \frac{\sqrt{\frac{\sum_{n=1}^{10} (Abs_n^W - \overline{Abs}^W)^2}{9}}}{\overline{Abs}^W} \times 100 \quad (4.2)$$

Abs_n^W 及び \overline{Abs}^W は、それぞれある波長 W における表 4.1 におけるサンプル No. n の吸光度及びある波長 W における全 10 種類のサンプルの吸光度の平均値を示す。本結果より、Mg-St に特徴的なピークである 1,214 nm の付近の波長領域は、Mg-St 処方比率の差異による吸光度変化の大きい領域であることがわかった。なお、Mg-St 処方比率が異なる場合、その展延状態や顆粒密度も異なると考えられることから、表 4.1 に示す混合顆粒は、単純な Mg-St 処方比率の差のみではなく、その展延状態や顆粒密度も含めた Mg-St 混合状態が異なる試料であると考えられる。よって、1,214 nm の付近の波長領域は、Mg-St 混合状態の変化に伴い変化した領域であると考えられた。なお、図 4.2 では、1,100 nm 付近にも大きな RSD が認められたが、図 4.1 より本領域には Mg-St の吸収ピークは認められないことから、本領域は Mg-St 混合状態の差異には起因しない顆粒物性の変動等を反映していると判断した。

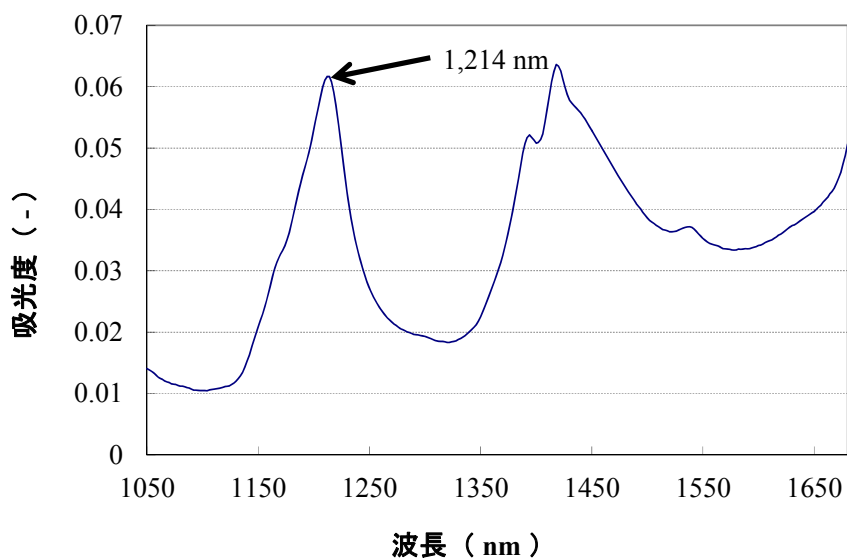


図 4.1 Mg-St の NIR スペクトル

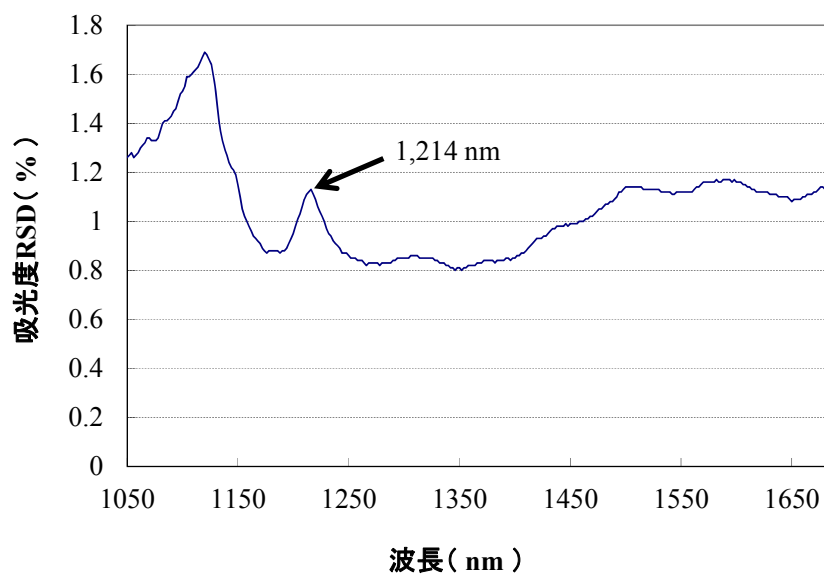


図 4.2 Mg-St 処方比率の異なる混合顆粒の NIR スペクトルを用いて計算した各波長の吸光度 RSD

図 4.3 に Mg-St 処方比率 0.8% のプラセボ混合顆粒の NIR スペクトルを示す．図 4.2 から得られた知見に基づき，1,214 nm 付近の波長領域を含み，Mg-St 混合状態の差異による吸光度変化が大きい波長領域である 1,128 nm～1,240 nm の面積値を Mg-St 混合状態指標 1 として設定した．なお，面積値の計算においては，バイア

スの影響を取り除くため、図 4.3 に示すように、波長 1,128 nm と 1,240 nm の吸光度の値でベースライン処理した範囲を用いることとした。

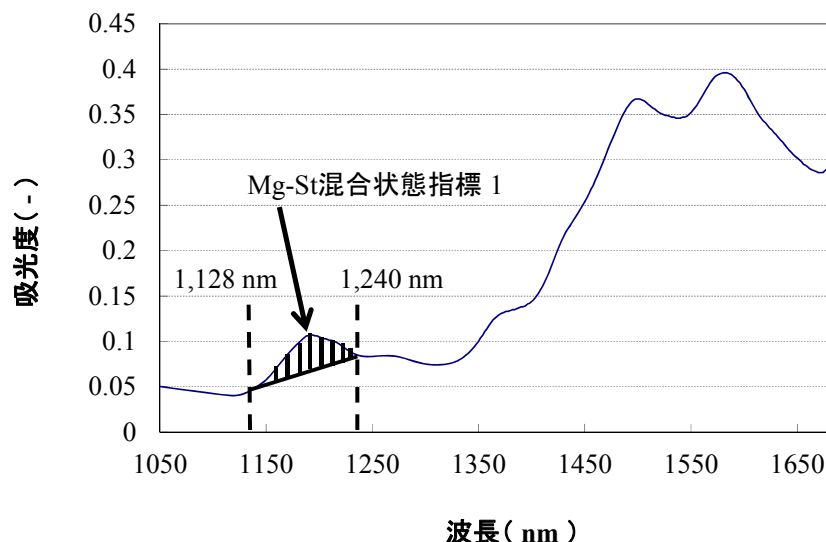


図 4.3 Mg-St 混合状態指標 1

Mg-St 混合状態指標 2 (単波長吸光度)

図 4.1 及び図 4.2 から得られた知見に基づき、Mg-St に特徴的なピークを示した 1,214 nm における図 4.3 に示した 1,128 nm と 1,240 nm でのベースライン処理後の吸光度を Mg-St 混合状態指標 2 として設定した。

Mg-St 濃度 (PLS 法)

Mg-St 処方比率の異なる混合顆粒の各 NIR スペクトルを用いて、PLS 法により Mg-St 濃度を推定するための検量モデルを構築した。検量モデルの詳細は表 4.3 に示すとおりである。本検量モデルでは、表 4.1 に示す 10 種類の混合顆粒を Corona にて 10 回ずつアットライン測定することで得られた 100 個のスペクトルを、キャリブレーションセットとした。モデル構築にあたっては、多変量解析ソフトウェア (Unscrambler, CAMO, ノルウェー) を用いてクロスバリデーションにて算出される RMSECV を最小化するように潜在変数の数を決定した。その他のモデルパラメータのうち、スペクトル前処理については表 4.2 と同じ一次微分を選定したが、波長範囲については使用可能な範囲が Corona では 1,050 nm~1,680 nm と狭いことから、表 4.2 と同じ範囲を選定できないため、全波長を使用することとした。構築したモデルの RMSECV は 0.06% と十分に小さかったため、本モデルを用いて混合中の Mg-St 濃度をリアルタイムでモニタリングすることに問題はな

いと判断した。

表 4.3 NIRs を用いた混合中の Mg-St 濃度のリアルタイム推定モデル

キャリブレーション セット	使用波長 (nm)	スペクトル 前処理	R^2	RMSECV (%)	潜在変数 の数
100	1,050～1,680	一次微分+ SNV	0.990	0.06	3

4.5.1.2 Mg-St 混合状態指標の評価

Mg-St 濃度

各 Mg-St 混合状態指標の性能比較を行うために、仕込順序の異なる 3 回の混合実験を行い、Mg-St 濃度変化に対する各 Mg-St 混合状態指標の検出性能を評価した。混合実験条件は表 4.4 に示すとおりである。各混合実験では、MC 5 の蓋部分に Corona を取り付けて NIR スペクトルのインライン測定を行い、各 Mg-St 混合状態指標の推移を評価した。混合終点では、図 4.4 に示す 6 ポイントよりサンプリングを行い、サンプリング品の Mg-St 濃度をアットライン測定した NIR スペクトルを用いて推定した（表 4.2 参照）。

表 4.4 各 Mg-St 混合状態指標の検出性能評価のための混合実験条件

Run	1	2	3
混合機	ボーレコンテナミキサー（MC 5, 寿工業(株)）		
回転速度（rpm）		20	
混合時間（分）		60	
仕込量（g） （処方比率（%））	プラセボ 造粒顆粒	4,762 (99.2)	
	Mg-St	38 (0.8)	
仕込順序	1. プラセボ 造粒顆粒半量 2. Mg-St 全量 3. プラセボ 造粒顆粒残り	1. Mg-St 全量 2. プラセボ 造粒顆粒全量	1. プラセボ 造粒顆粒全量 2. Mg-St 全量

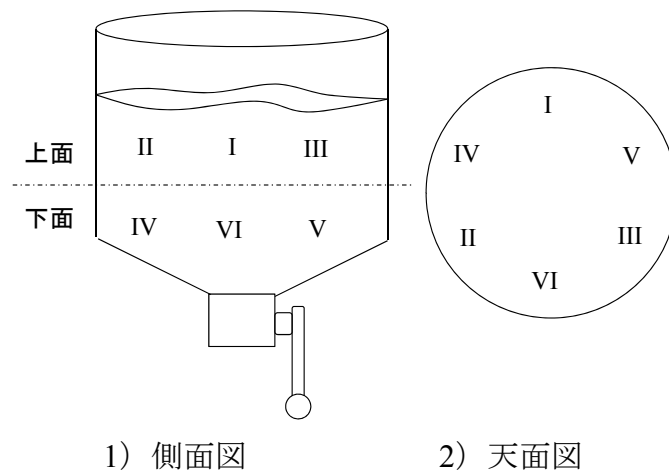
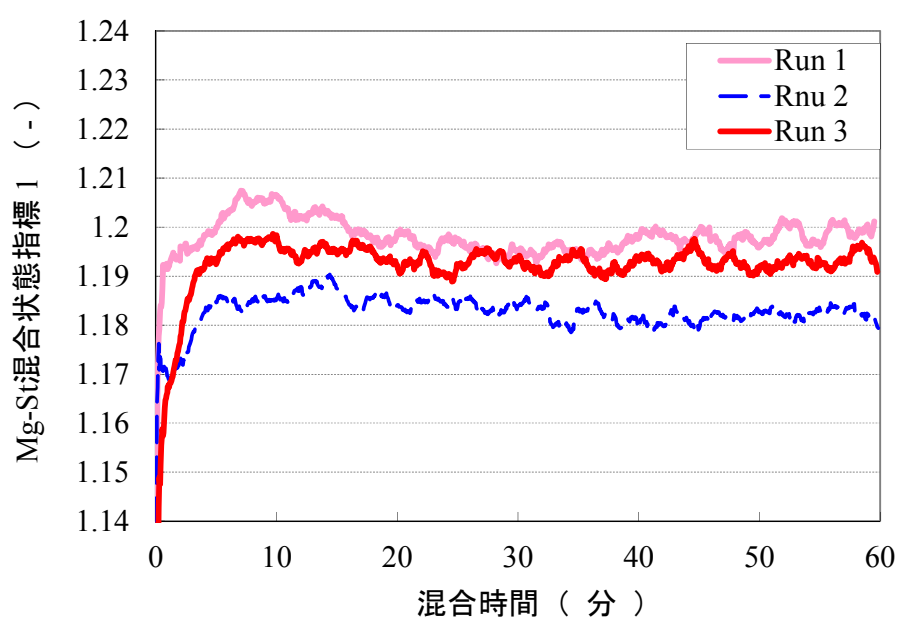


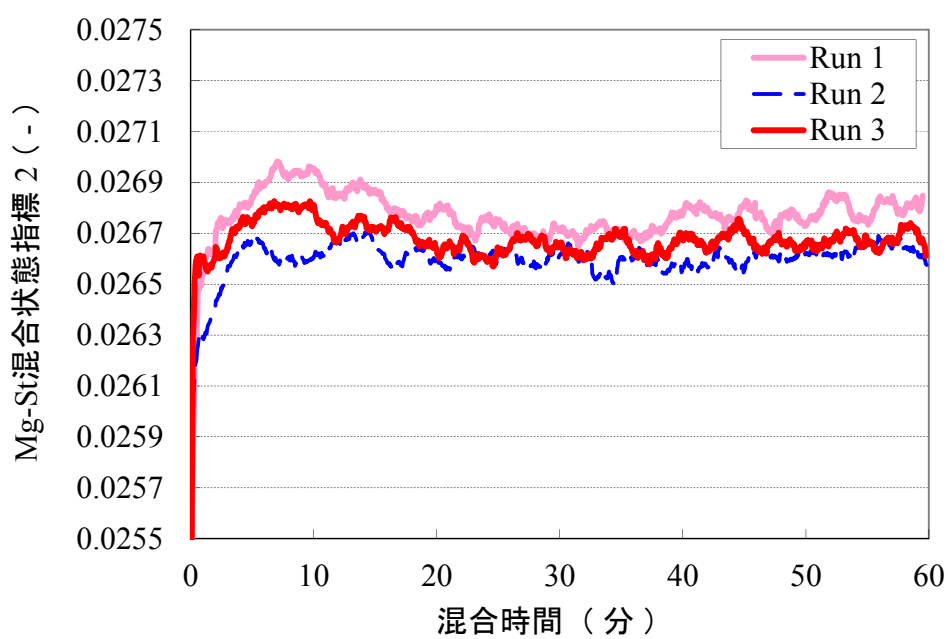
図 4.4 混合終点でのサンプリングポイント

仕込順序の異なる混合実験（Run 1～3）における各 Mg-St 混合状態指標の 40 時点の移動平均推移を図 4.5 に、混合終点での Mg-St 濃度を表 4.5 に示す．ここで、40 時点の移動平均を用いた理由は、ボーレコンテナミキサーの正回転及び逆回転の 1 セットで得られたデータを平均することで、正回転時と逆回転時の測定タイミングの差がスペクトルに及ぼす影響をキャンセルするためである．なお、移動平均の計算はリアルタイムで行うことが可能である．

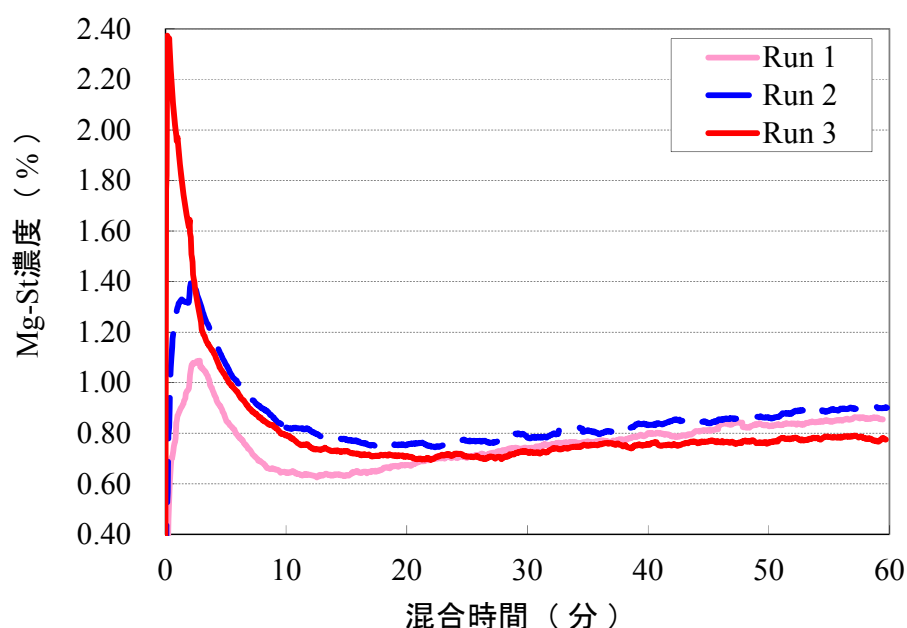
表 4.5 の結果より、最初に Mg-St を投入した場合（Run 2）に、機器への付着が原因と考えられる Mg-St 濃度の低下が確認された．一方、図 4.5 に示す結果においては、Mg-St 混合状態指標 1 を用いた場合にのみ Run 2 の混合実験における Mg-St 濃度の低下を検出できることを確認した．よって、Mg-St 混合状態指標 1 は Mg-St 濃度をモニタリングするための指標となることが示された．なお、Mg-St 混合状態指標 2 では、S / N 比が Mg-St 混合状態指標 1 より低いために、Run 2 の混合実験における Mg-St 濃度の低下を検出できなかったと考えられた．また、PLS 法で構築したモデルにて推定した Mg-St 濃度の推移に関しては、必要なキャリブレーションセットが不足していたことにより、微量な Mg-St 濃度差を検出可能なモデルを構築できていなかったと推測された．PLS 法で構築したモデルに関しては、適切なキャリブレーションセットを組み込むことにより、第 3 章で示したように推定精度を改善できる可能性が高いが、スケールアップ時等にモデルを更新する必要性が発生する．一方で、Mg-St 混合状態指標 1 はモデルフリーの手法として適用可能なため、スケールアップ時もそのまま適用できる可能性が高い．Mg-St 混合状態指標 1 の商用生産スケールへの適用可否に関しては、4.6 節にて詳細な検証を行う．



1) Mg-St 混合状態指標 1



2) Mg-St 混合状態指標 2



3) PLS 法にて構築したモデルにより推定された Mg-St 濃度

図 4.5 仕込順序の異なる混合実験における各指標の推移

表 4.5 混合終点サンプリング品の Mg-St 濃度

Run	1	2	3
平均 (%)	0.75	0.67	0.75
SD (%)	0.02	0.01	0.03
RSD (%)	2.7	1.5	4.0
最大値 (%)	0.77	0.69	0.82
最小値 (%)	0.73	0.65	0.73

Mg-St 展延状態

Mg-St 混合状態指標 1 は、Mg-St 濃度の差を高感度で検出できることが確認できたことから、本指標による Mg-St 展延状態の検出性能について検証を行った。本検証における混合実験条件を表 4.6 に示す。本検証では Corona を混合機に取り付けて測定するインライン測定は行わず、混合途中のサンプリング品の Mg-St 展延状態の代替特性（比表面積、平均粒径、顆粒密度、SEM による外観、及び錠剤硬度）と、Mg-St 混合状態指標 1 との関係を評価した。本検証において、プラセボ造粒顆粒ではなくマンニトールの球形顆粒である NP-108 を用いたのは、NP-108 が混合中に顆粒物性（平均粒径及び顆粒密度）が変化しない核粒子として機能することを期待したためである。NP-108 が核粒子として機能すれば、Mg-St

展延状態のみを単独で評価することが可能となる。

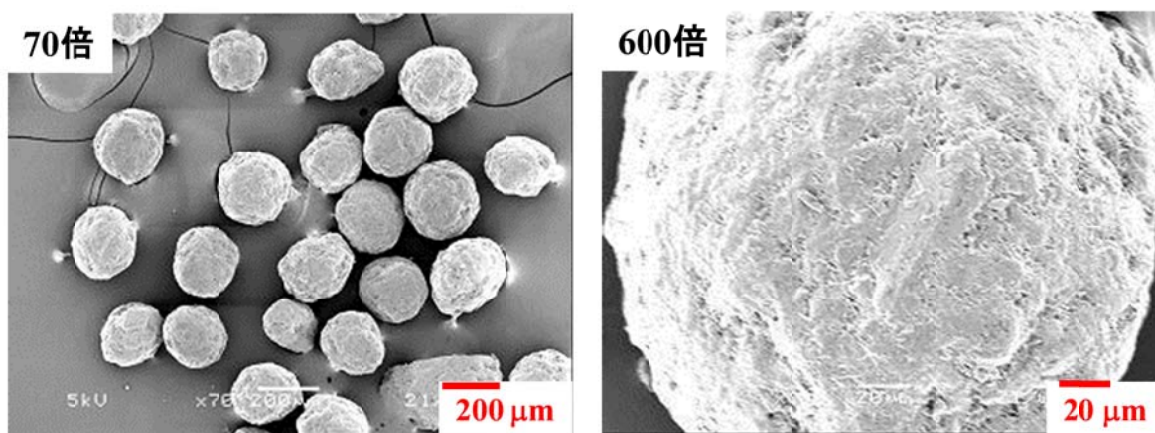
表 4.6 Mg-St 混合状態指標 1 による Mg-St 展延状態検出性能評価のための混合実験条件

Run	4
混合機	ボーレコンテナミキサー (MC 5, 寿工業(株))
回転速度 (rpm)	20 rpm
混合時間 (分)	120
サンプリング時間 (分)	12, 15, 45, 60, 90, 120
仕込量 (g)	NP-108 4,762 (99.2)
(処方比率 (%))	Mg-St 38 (0.8)

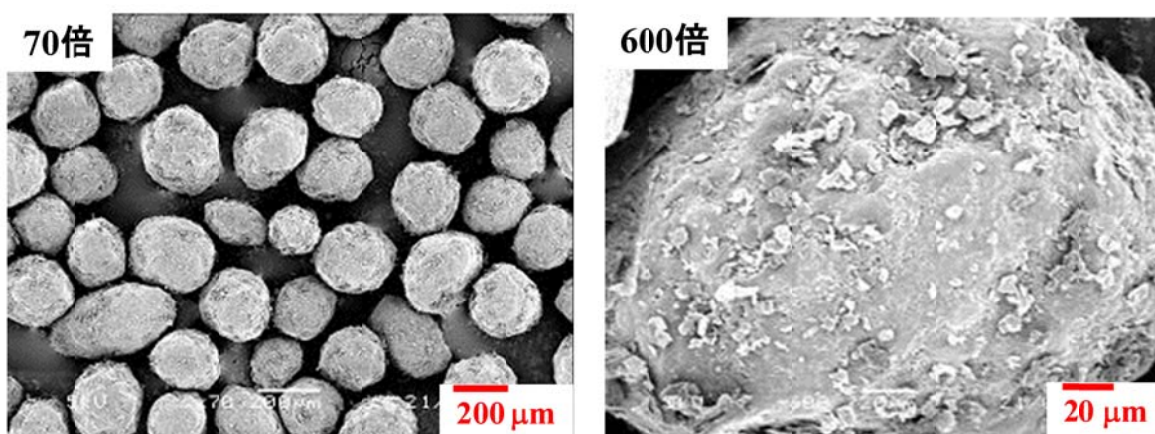
表 4.7 にサンプリング品の平均粒径及び顆粒密度の測定結果を、図 4.6 に混合前、混合途中、及び混合終点でのサンプリング品の SEM 画像を示す。表 4.7 の結果より、NP-108 と Mg-St の混合品は混合中に平均粒径及び顆粒密度の変化がないことが検証された。また、図 4.6 の結果からも、混合途中及び終点でのサンプリング品において NP-108 表面に Mg-St が付着しているものの、NP-108 自体の粒径には変化はないことが確認された。すなわち、NP-108 と Mg-St を用いて製したサンプルが、Mg-St 展延状態のみを単独で評価するためサンプルとして適切なものであることが確認された。

表 4.7 NP-108 及び Mg-St 混合サンプリング品の平均粒径及び顆粒密度

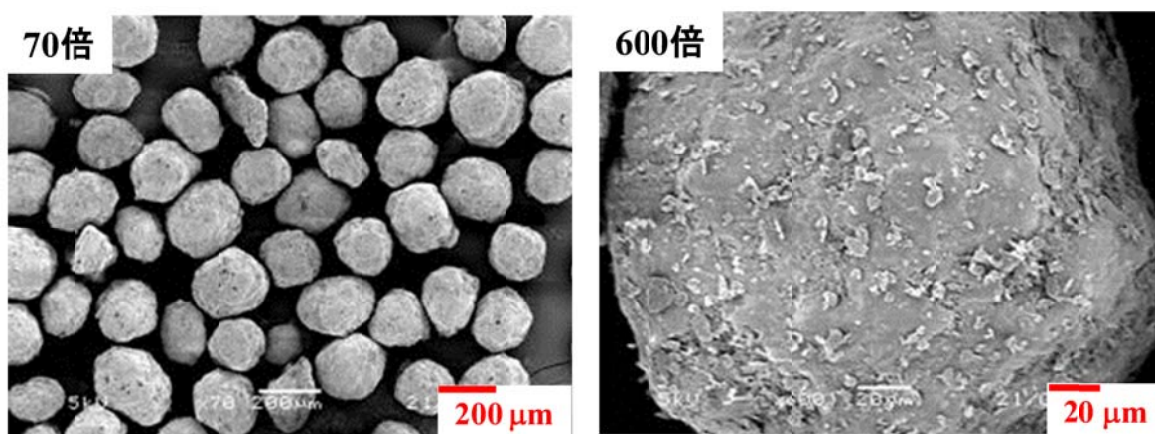
混合時間（分）		12	15	45	60	90	120
平均粒径（μm）		210	212	212	212	212	211
顆粒密度 （g/mL）	靜的	0.77	0.77	0.77	0.77	0.80	0.80
	動的	0.83	0.83	0.83	0.83	0.83	0.83



1) 混合前



2) 混合途中（12 分）サンプリング品



3) 混合終点（120 分）サンプリング品

図 4.6 NP-108 及び Mg-St の混合前、混合途中（12 分）、及び混合終点（120 分）の外観

図 4.7 は各サンプリング品の比表面積とそれらを圧縮試験機で製した錠剤の硬度測定結果を示す。本結果より、混合時間の延長に伴い比表面積の増加及び錠剤硬度の低下傾向を認めたことから、各サンプリング品は Mg-St 展延状態が異なることを確認した。即ち、各サンプリング品は平均粒径及び密度は同等であるが、Mg-St 展延状態のみが異なるサンプルであることが確認された。なお、硬度の単位の kp は力の単位（1 kp=9.8 N）である。

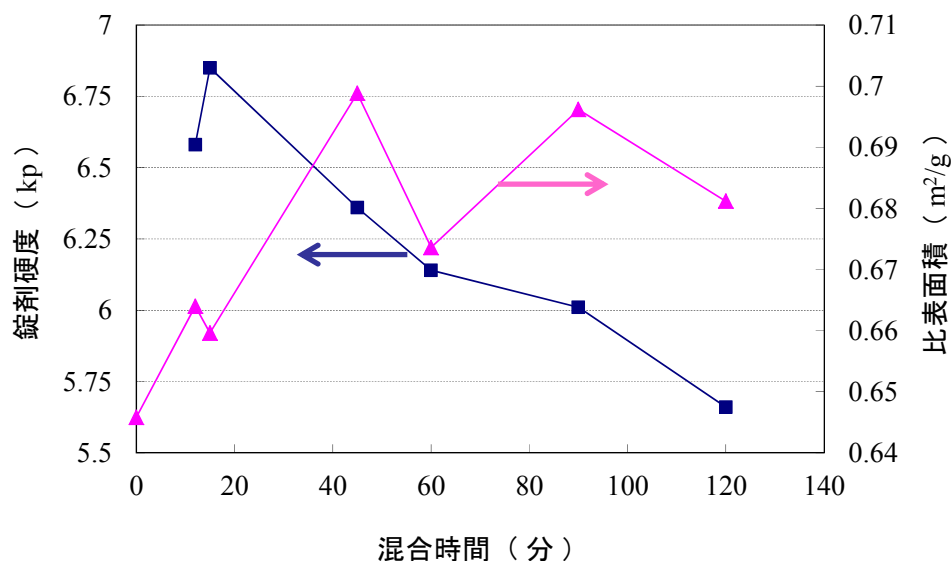


図 4.7 混合時間の延長に伴う NP-108 及び Mg-St 混合品の硬度及び比表面積の推移

図 4.8 に Mg-St 混合状態指標 1（平均値：n=3）と Mg-St 展延状態の指標となる錠剤硬度（平均値：n=5）との関係を示す。また、表 4.8 には各混合時間における Mg-St 混合状態指標 1 及び錠剤硬度の平均値及び標準偏差をそれぞれ示す。本結果より、錠剤硬度低下に伴う Mg-St 混合状態指標 1 の増加が認められた。これは、混合進行に伴う NP-108 核粒子への Mg-St の被覆により、拡散反射光の光路における Mg-St 比率が増加したことを示唆していると考えられた。以上の結果より、Mg-St 混合状態指標 1 は、Mg-St 展延状態の変化を検出可能であることを確認した。

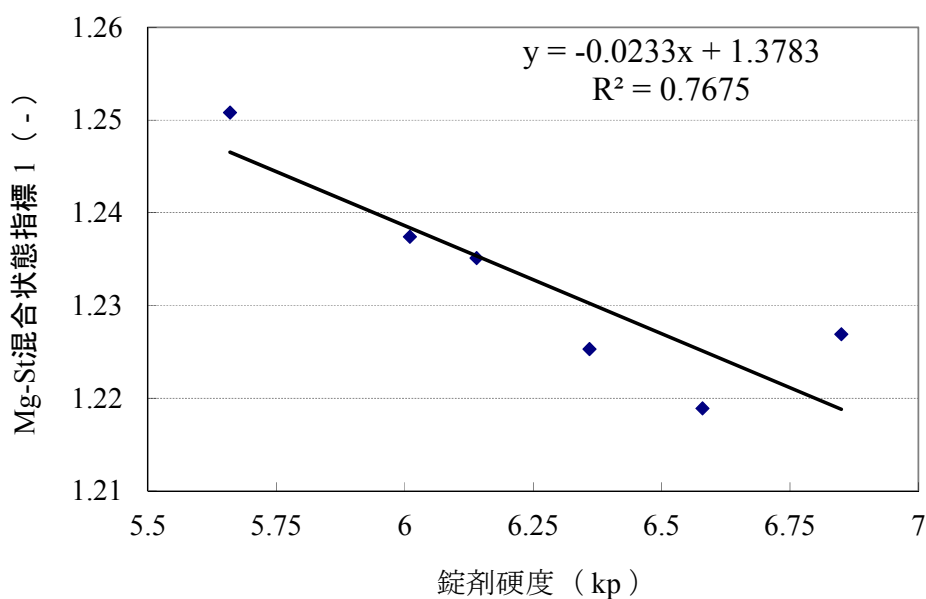


図 4.8 錠剤硬度と Mg-St 混合状態指標 1 の関係

表 4.8 混合時間と錠剤硬度及び Mg-St 混合状態指標 1 の関係

混合時間 (分)		12	15	45	60	90	120
錠剤硬度 (kp)	平均 (n=5)	6.58	6.85	6.36	6.14	6.01	5.66
	SD	0.42	0.43	0.23	0.35	0.59	0.54
	最小	6.01	6.21	6.14	5.67	5.06	4.73
	最大	7.16	7.22	6.75	6.48	6.55	6.14
Mg-St 混合状態 指標 1 (-)	平均 (n=3)	1.2189	1.2269	1.2253	1.2351	1.2374	1.2508
	SD	0.0103	0.0167	0.0104	0.0098	0.0019	0.0035
	最小	1.2102	1.2125	1.2166	1.2238	1.2355	1.2468
	最大	1.2303	1.2452	1.2368	1.2417	1.2393	1.2528

顆粒密度

混合中は Mg-St 展延状態の変化に加えて顆粒密度も変化する場合がある。顆粒密度の変化は Mg-St 混合状態指標 1 に影響を与える可能性がある。そこで表 4.9 に示す混合実験を行い、顆粒密度の変化が Mg-St 混合状態指標 1 に与える影響を評価した。本評価では、プラセボ造粒顆粒のみを混合し、混合前後での顆粒密度の測定結果と Mg-St 混合状態指標 1 の推移を比較した。

表 4.9 顆粒密度が Mg-St 混合状態指標 1 に与える影響を評価するための混合実験条件

Run	5
混合機	ボーレコンテナミキサー (MC 5, 寿工業(株))
回転速度 (rpm)	20 rpm
混合時間 (分)	60
仕込量 (g)	プラセボ 4,762 造粒顆粒 (100)
(処方比率 (%))	Mg-St 0 (0)

図 4.9 に、混合中の Mg-St 混合状態指標 1 の 40 時点の移動平均推移を示す。本結果より、混合中に Mg-St 混合状態指標 1 が低下することを確認した。一方、混合前後の静的顆粒密度は 0.35 g/mL から 0.43 g/mL まで変化したことから、混合進行に伴う顆粒密度の変化は Mg-St 混合状態指標 1 に影響を与えることがわかった。すなわち、Mg-St 混合状態指標 1 は顆粒密度の変化もモニタリングできることがわかった。Mg-St 混合状態指標 1 はベースライン処理後の面積値であり、一般的に散乱光の影響はほとんど受けないと考えられるが、顆粒密度の変化による光路長の変化が Mg-St 混合状態指標 1 に影響を与えたと考えられた。

一連の検討結果より、Mg-St 混合状態指標 1 は、Mg-St 濃度、Mg-St 展延状態、及び顆粒密度の変化をモニタリングできることを確認した。混合中にリアルタイムで顆粒の物性変化をモニタリングできれば、モニタリング結果に基づくフィードバックもしくはフィードフォワード制御が可能となる。よって、Mg-St 混合状態指標 1 は、商用生産における恒常的な品質管理のための有用なリアルタイムモニタリング指標となると考えられた。

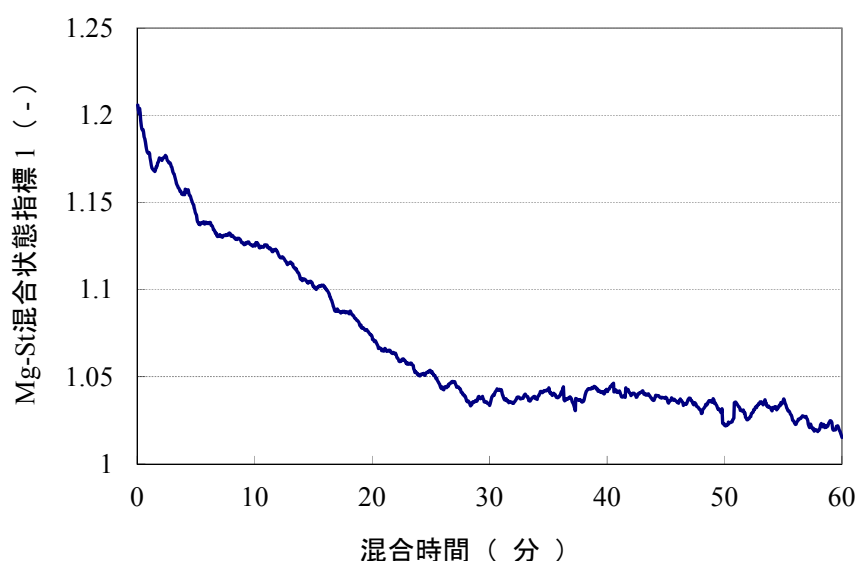


図 4.9 Run 5 の混合実験における Mg-St 混合状態指標 1 の推移

4.5.2 Thermal Effusivity

熱は常に熱い物質から冷たい物質へと伝わっていく．例えば，木は熱を伝播する速度が遅いために低熱伝導体に分類され，熱を伝播する速度が速い金属は一般的に高熱伝導体に分類される．Effusivity（熱浸透率）とは，ある物質への熱の伝わりやすさを表す指標である．Effusivity は，熱源の温度上昇と放熱量の実測値から求めることができ，図 4.10 に示す thermal effusivity センサー（ESP, C-Therm, カナダ）を用いて測定することができる．ESP は，センサーに接した物質に微量の熱を加えることによってその熱浸透率を測定する．Effusivity は（4.3）式によって定義される．

$$\text{Effusivity (Ws}^{1/2}\text{m}^{-2}\text{K}^{-1}) = \sqrt{k \cdot C_p \cdot \rho} \quad (4.3)$$

ここで， C_p [J/(kg·K)] は熱容量， k [W/(m·K)] は熱伝導度， ρ [kg/m³] は顆粒密度をそれぞれ示す．本式からわかるように，低熱伝導体は低い effusivity を示し，高熱伝導体は高い effusivity を示す．また，effusivity は，混合中の Mg-St 混合状態や密度の変化に伴っても変化する¹⁷⁶⁾．なお，Roy らは二成分の混合系での実験において，Mg-St の処方比率を 1%，2%及び 4%と変化させた場合の混合終点での effusivity はほぼ同値であったことを報告している¹⁷⁵⁾．よって，今回の評価系における Mg-St 処方比率は表 4.1 に示したように 0.2～1.6%であることから，thermal effusivity 法にて混合中の Mg-St 濃度変化を検出することは困難である．一方で，混合中の Mg-St 展延状態は（4.3）式の熱伝導度と関連のある物性である

ため、effusivity は混合中の Mg-St 展延状態の変化を検出できる可能性がある。そこで、アットライン測定にて 4.5.1.2 節で用いた Mg-St と NP-108 の混合物（表 4.7 参照）の effusivity を測定し、effusivity による Mg-St 展延状態の測定可能性評価を行った。



1) 本体

2) 検出部

図 4.10 Thermal effusivity センサー

4.5.2.1 アットライン測定

Thermal effusivity センサーのアットライン測定時間は 1.5 秒とし、1 本のセンサーのみを用いた。アットライン測定方法の詳細は図 4.11 及び以下に示したとおりである。連続測定にあたっては、検出部を冷却する必要があることから、約 30 秒のインターバルを設けた。

1. 検出部に専用治具を取り付ける。
2. 約 2 g の顆粒を、専用治具を取り付けた検出部の中に投入する。
3. 抑え用の専用治具を顆粒の上に置く。
4. Effusivity の測定を行う（次測定までのインターバルとして約 30 秒あける）。

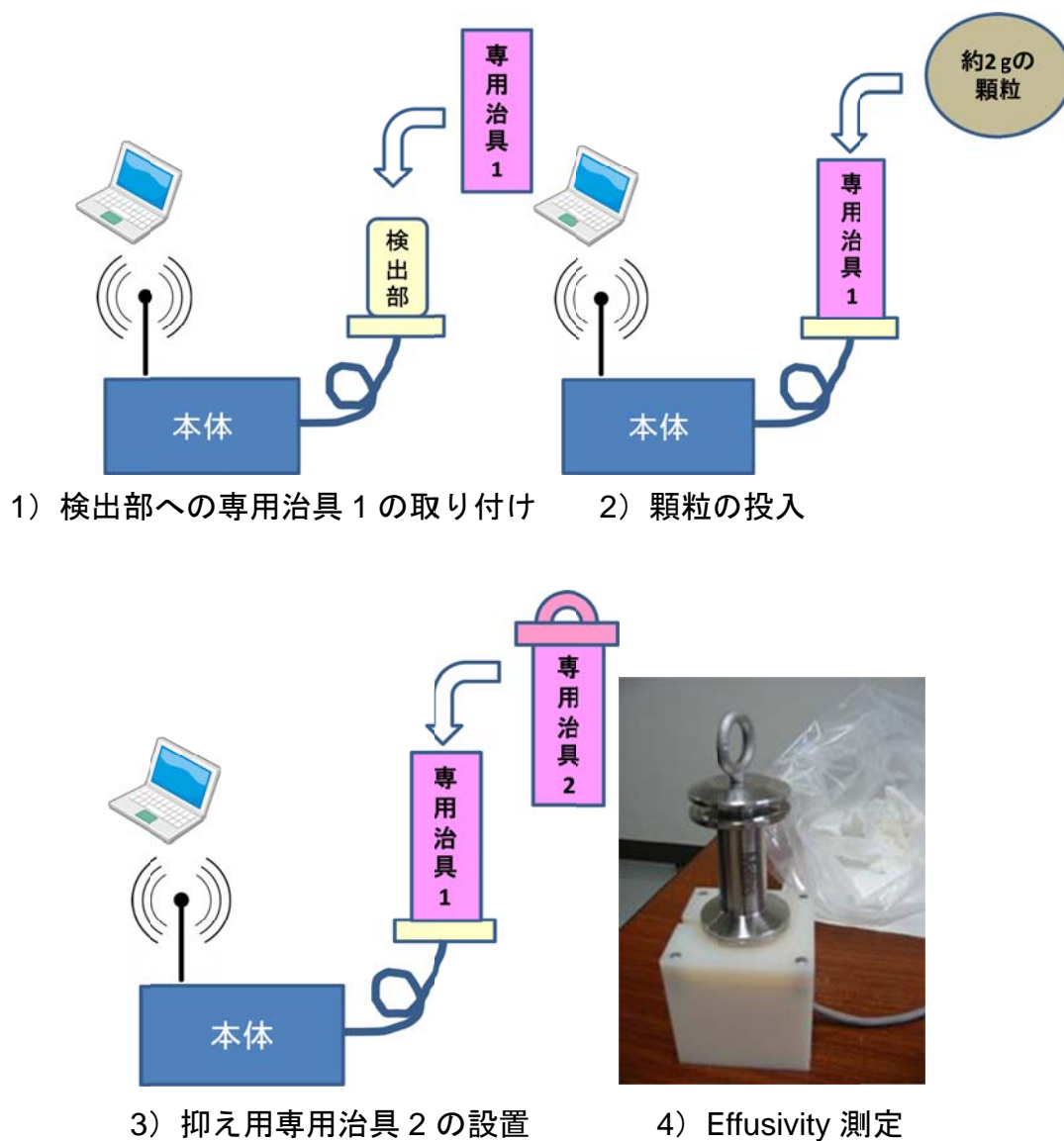


図 4.11 Thermal effusivity センサーによるアットライン測定方法

4.5.2.2 Mg-St 展延状態の検出可能性評価

Mg-St と NP-108 の混合物の thermal effusivity センサーによる effusivity の測定結果を図 4.12 に示す。本結果より、混合時間の増加に伴う effusivity 値の明確な増加傾向を確認した。本混合操作では、表 4.7 に示したように平均粒径及び密度は変化していないことから、Mg-St 展延状態の変化による伝熱特性の変化を effusivity の変化により検出できることを確認した。

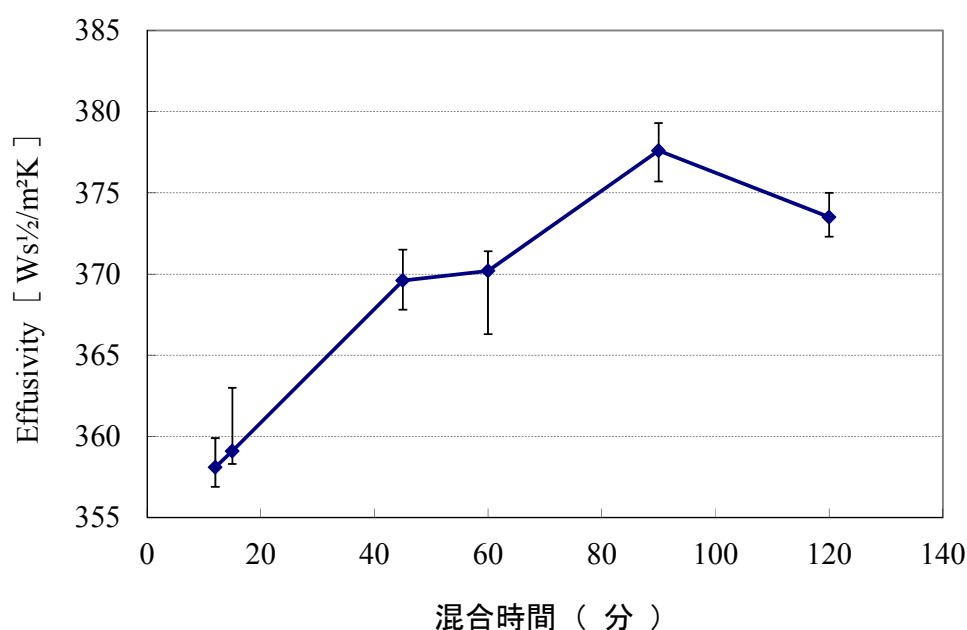


図 4.12 混合時間の異なる NP-108 と Mg-St 混合物の effusivity 値

4.6 商用生産スケールへの適用検証

本節では、4.5 節にて実験室スケールで検証した NIRS 及び thermal effusivity 法を用いた Mg-St 混合状態モニタリング法の商用生産スケールへの適用検討結果について述べる。商用生産スケールの混合機としては 2000 L のボーレコンテナミキサー（MC 2000，寿工業(株)，日本）を使用した。

4.6.1 評価方法

表 4.10 に示した Run 6～9 の 4 ロットの混合実験を実施した。本検証では、試料としてプラセボ造粒顆粒と Mg-St を用いた。試料は実験室スケールでの NIRS の評価で使用したものと同一であり、混合機のスケールアップに伴い（5 L→2000 L）仕込量を変更している（4.8 kg→500 kg）。混合機の回転速度は 10 rpm、混合時間は 30 分とし、全ての混合実験は、図 4.13 に示すように、Corona と ESP を缶体の蓋に両方とも取り付けられた状態で行われた。Corona によるインライン測定条件は、実験室スケールでの検証と同一の条件、すなわち 3.4.2.1 節に記載した条件で実施した。ESP のインライン測定は、4.5.2.1 節に記載したアットライン測定とは異なり、4 本のセンサー（検出部）を用いて（図 4.13 参照）、各センサーに対して 0.8 秒の測定時間で実施した。4 つのセンサーからそれぞれ出力された effusivity 値の平均値を Mg-St 混合状態を評価するための effusivity 値として採用

した．混合中でのインライン測定にあたり，アットライン測定の場合と同様に検出部を冷却する必要があることから，測定毎に約 30 秒の冷却時間を設けた．測定は，ESP に内蔵された加速度センサーにて混合機の位置をモニタリングすることにより，顆粒と検出部が接しているタイミングで実施された．すなわち，一旦測定を実施したあと 30 秒間は測定を行わず，30 秒経過後に検出部と顆粒が接するタイミングで測定を行った．Corona 及び ESP によるモニタリング結果を混合時間 10，20，及び 30 分で混合機を停止してサンプリングした混合顆粒の物性と比較することにより評価した．

表 4.10 商用生産スケールでの混合実験条件

Run		6, 7, 8, 9
混合機		MC 2000 (2000 L)
回転速度 (rpm)		10
混合時間 (分)		30
仕込量 (kg) (処方比率 (%))	プラセボ	496
	造粒顆粒	(99.2)
	Mg-St	4 (0.8)

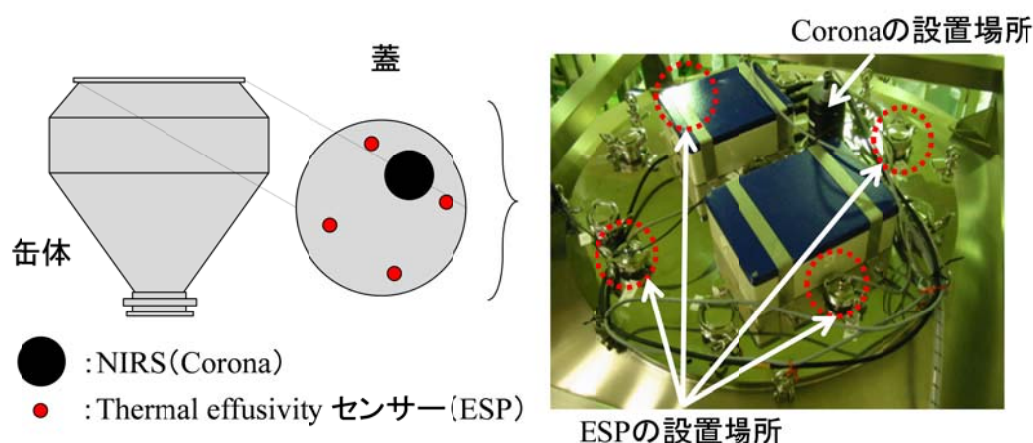


図 4.13 MC 2000 に取り付けた NIRS と thermal effusivity センサー

4.6.2 結果と考察

表 4.11 に 10, 20, 及び 30 分で混合機を停止して取得した各サンプリング品の物性測定結果を示す. 本結果より, Mg-St 濃度, 平均粒径及び密度は 10 分以降でほぼ一定であったが, 混合の進行に伴い, 錠剤硬度が低下することを確認した. よって, 今回検討した混合実験では, 4 ロットとも混合 10 分で Mg-St 濃度が一定となり, それ以降は Mg-St 展延状態のみが変化していると考えられた. ここで, Mg-St 展延状態の進行と Mg-St 混合状態指標 1 の推移の関係を検証するために, Mg-St 展延状態のみが変化する混合 10 分以降の混合状態指標 1 の RSD $((Mgl\ 1)_{RSD})$ を, (4.4) 及び (4.5) 式から計算される Mg-St 混合状態指標 1 の混合 10 分からの平均値 $(Mgl\ 1)_{avg}$ 及び標準偏差 $(Mgl\ 1)_{SD}$ を用いて, (4.6) 式に従って計算した.

$$(Mgl\ 1)_{avg}[-] = \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (Mgl\ 1)_t \quad (4.4)$$

$$(Mgl\ 1)_{SD}[-] = \sqrt{\frac{\sum_{t=1}^n ((Mgl\ 1)_t - (Mgl\ 1)_{avg})^2}{n-1}} \quad (4.5)$$

$$(Mgl\ 1)_{RSD}[\%] = \frac{(Mgl\ 1)_{SD}}{(Mgl\ 1)_{avg}} \times 100 \quad (4.6)$$

ここで, n は混合 10 分から評価点までの測定値の数を示す. 具体的には, $(Mgl\ 1)_1$ は 10 分での測定値を示し, $(Mgl\ 1)_n$ は 20 分や 30 分といった評価点での測定値を示す.

図 4.14 は, 混合実験中に得られた NIR スペクトルから計算された Mg-St 混合状態指標 1 の推移を示す. なお, 今回使用したボーレコンテナミキサーは正回転と逆回転の 1 セットの回転数が 20 回であるため, 回転方向反転時のノイズの影響を低減するための Mg-St 混合状態指標 1 の移動平均回数を 20 回とした. 本結果より, 混合機内では以下の現象が発生していたことが推測される.

- 第一段階

Mg-St 投入前の顆粒のみの混合において急激に顆粒密度が増加した. これは Mg-St 混合状態指標 1 の混合進行に伴う低下から説明される. なぜなら, 4.5.1.2 節の図 4.9 に示した結果にて考察したように, Mg-St 混合状態指標 1 は顆粒密度の増加に伴う光路長の減少により低下するためである.

- 第二段階

Mg-St 投入直後から約 5 分間で, Corona に接する顆粒の Mg-St 濃度分布が大きく変化した. これは Mg-St 混合状態指標 1 の混合進行に伴う上昇及び表 4.11

のサンプリング品の結果より, 混合 10 分後に Mg-St 濃度は均一となっていることから説明される (4.5.1.2 節図 4.5 参照).

- 第三段階

Mg-St 濃度分布が一定となった後, Mg-St 展延状態が混合の進行に伴って徐々に変化した. これは混合 10 分以降で $(MgI\ 1)_{RSD}$ は徐々に上昇していること, 錠剤硬度が低下していることから説明される (4.5.1.2 節図 4.8 参照).

表 4.11 商用生産スケールでの混合実験における各サンプリングポイントでの混合顆粒の物性測定結果

Run		6			7			8			9		
混合時間(分)		10	20	30	10	20	30	10	20	30	10	20	30
Mg-St 濃度(%)		0.79	0.81	0.80	0.79	0.78	0.78	0.74	0.80	0.72	0.79	0.70	0.79
平均粒子径(μm)		174	173	178	179	175	172	177	168	172	174	170	176
顆粒密度 (g/mL)	静的	0.42	0.44	0.44	0.42	0.44	0.44	0.42	0.44	0.44	0.42	0.44	0.44
	動的	0.50	0.52	0.52	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.52
錠剤硬度 (kg)	測定値	5.0	4.4	4.2	5.1	4.4	4.6	5.5	5.0	4.5	5.5	5.2	4.6
	差異 ¹⁾	—	0.6	0.8	—	0.7	0.5	—	0.5	1.0	—	0.7	0.9
Mg-St 混合状態 指標(-)	測定値	1.104	1.116	1.123	1.087	1.100	1.100	1.093	1.099	1.102	1.087	1.090	1.098
	$(MgI\ 1)_{RSD}^{2)}$	—	0.45	0.49	—	0.24	0.47	—	0.56	0.48	—	0.31	0.48
Effusivity (Ws ^{1/2} /m ² K)	測定値	168.9	172.8	175.7	164.2	173.6	173.7	164.4	171.6	176.0	160.8	168.6	174.9
	$(Effusivity)_{RSD}^{2)}$	—	1.12	1.33	—	2.15	2.20	—	1.74	2.14	—	1.86	2.34

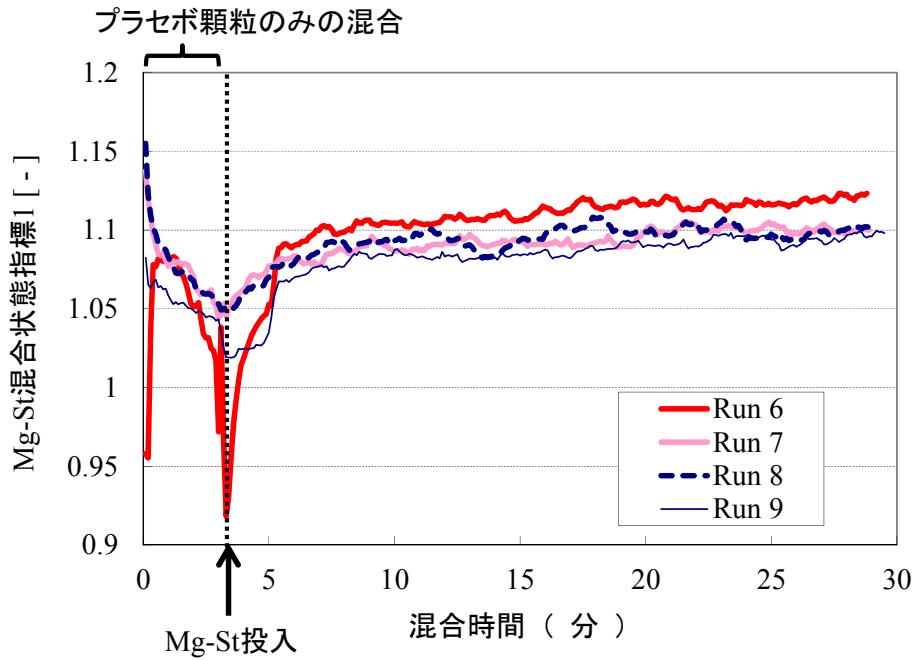


図 4.14 商用生産スケールでの混合実験中の Mg-St 混合状態指標 1 の変化
(Run 6～9)

図 4.15 は、上記に示した同じ混合実験中に ESP によってモニタリングされた effusivity 値の変化を示す。各 Run に対応した線は、8 個の連続データの移動平均を示す。ここで移動平均を採用したのは、ノイズの影響を低減し、測定値の傾向を見えやすくするためである。表 4.11 における effusivity の変化 $(Effusivity)_{RSD}$ は、(4.7) 及び (4.8) 式から計算される effusivity 値の混合 10 分からの平均値 $(Effusivity)_{avg}$ 及び標準偏差 $(Effusivity)_{SD}$ を用いて、(4.9) 式に従って計算した。

$$(Effusivity)_{avg} \left[W s^{\frac{1}{2}} m^{-2} K^{-1} \right] = \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (Effusivity)_t \quad (4.7)$$

$$(Effusivity)_{SD} \left[W s^{\frac{1}{2}} m^{-2} K^{-1} \right] = \sqrt{\frac{\sum_{t=1}^n ((Effusivity)_t - (Effusivity)_{avg})^2}{n-1}} \quad (4.8)$$

$$(Effusivity)_{RSD} [\%] = \frac{(Effusivity)_{SD}}{(Effusivity)_{avg}} \times 100 \quad (4.9)$$

ここで、 n は混合 10 分から評価点までの測定値の数を示す。具体的には、 $(Effusivity)_1$ は 10 分での測定値を示し、 $(Effusivity)_n$ は 20 分や 30 分といった評価点での測定値を示す。

Effusivity 値の推移に関しては、プラセボ初期段階での上昇は顆粒密度の増加に

起因すると考えられ, Mg-St が投入された混合 10 分以降の上昇は Mg-St 濃度の均一化及び展延状態の進行に起因した変化であると考えられる. また, Mg-St 展延状態のみが進行した混合 10 分以降の $(Effusivity)_{RSD}$ の変化は $(MgI\ 1)_{RSD}$ の変化よりも大きくなることから, effusivity は Mg-St 混合指標 1 よりも高感度で Mg-St 展延状態の変化をモニタリングできることがわかった.

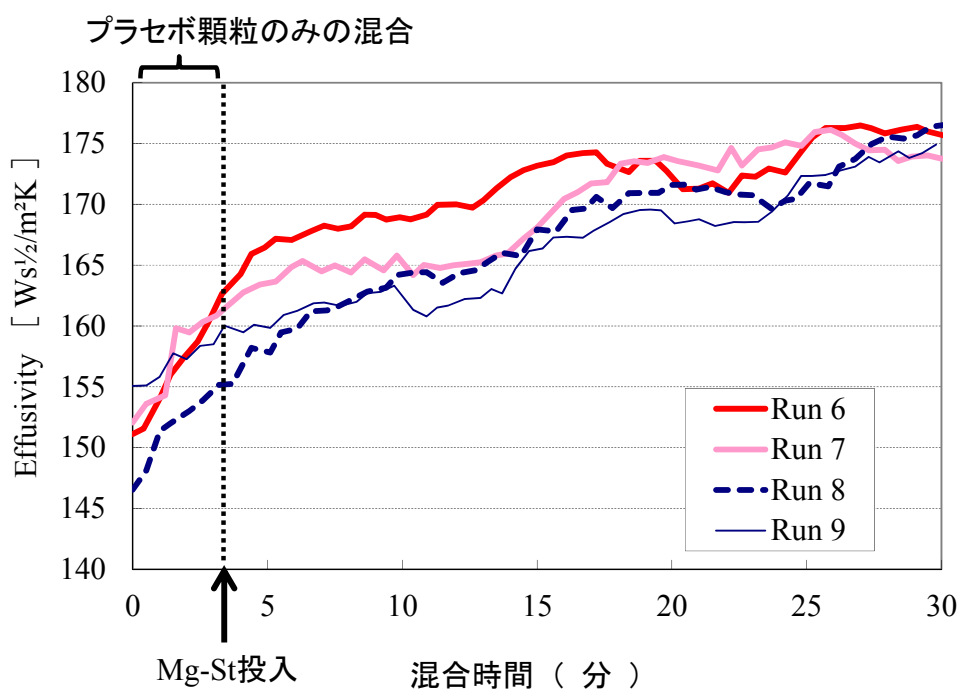


図 4.15 商用生産スケールでの混合実験中の effusivity の変化 (Run 6~9)

一連の検討結果より, Mg-St 混合状態指標 1 はリアルタイムで Mg-St 混合状態をモニタリングすることができること, effusivity 値をモニタリングすることにより高感度で Mg-St 展延状態の変化を検出できることが検証された. 商用生産では, あるバッチの Mg-St 混合状態指標 1 及び effusivity 値の推移をあらかじめ準備しておいた良好な推移を示す参照バッチの推移と比較することにより, 品質の変動を評価する事が可能である. また, 商用生産において実施する錠剤硬度や溶出性といった品質試験の結果と混合中に得られた Mg-St 混合状態指標 1 や effusivity 値の推移の関係を解析することにより, 工程理解を継続的に促進することも可能になるであろう.

今回提案するモニタリング技術は, モデルフリーのモニタリング技術であることから, 本研究で用いた 2000 L スケールの混合機を用いたプラセボ顆粒の混合工程だけではなく, 他の処方や混合機を用いた混合工程にも適用可能である. ただし, 1,128 nm~1,214 nm の波長範囲においてある成分が特徴的な吸収ピークを有

する場合は、Mg-St 混合状態指標 1 は Mg-St 混合状態の情報のみではなく、その成分の濃度情報も含んでいることに留意する必要がある。このような場合においても、提案手法を適用することによって、Mg-St 混合状態に関する有益な情報は得ることができる。なぜなら、混合終点で良好な物性を有する混合物の Mg-St 混合状態指標や effusivity 値は参照バッチのそれと近い値を示すと考えられるためである。なお、Mg-St 混合状態指標 1 に対するある成分の濃度分布の影響は他の波長のスペクトル情報を用いて評価することも可能である。例えば、その成分が他の波長範囲において特徴的なピークを有する場合は、そのピーク変化の情報を分析することにより、Mg-St 混合状態指標 1 の推移の解釈をより深く行うことを可能にするであろう。一方で、異なったスケール間での Mg-St 混合状態指標 1 や effusivity のモニタリング結果の比較は、本研究の中では行わなかった。もし、スケール間差を考慮せずに Mg-St 混合状態をリアルタイムモニタリングできる技術を開発できれば、Kushner IV らが提案するスケールアップ則¹⁷⁹⁾と組み合わせることにより、混合工程の効率的なスケールアップを実現することができる。これは今後の研究の焦点となる。

4.7 結言

Mg-St 混合状態をリアルタイムモニタリングする手法として、NIRS 及び thermal effusivity 法を用いた手法を提案する。NIRS を用いた手法では、Mg-St 混合状態指標 1 と名づけたベースライン処理後の 1,128 nm～1,240 nm の波長領域の面積値を用いることによって、Mg-St 混合状態を効果的にモニタリングできることがわかった。また、Mg-St 混合状態指標 1 は混合中の顆粒密度の変化もモニタリングできることがわかった。Thermal effusivity センサーを用いた手法では、effusivity 値の測定を行うことにより、Mg-St 混合状態指標 1 よりも高感度で Mg-St 展延状態をモニタリングできることを確認した。両手法の有用性は商用生産設備を用いて検証された。

両手法は、あるバッチのリアルタイムモニタリングで得られた Mg-St 混合状態指標 1 や effusivity 値をあらかじめ取得された良好なバッチの Mg-St 混合状態指標 1 や effusivity 値と比較することにより、商用生産における品質の変動を検出する有効な手法となる。両手法は、検討した処方や製造条件と異なる場合、すなわち様々な混合工程に対して特別な変更を加えずに適用可能である。両手法はモニタリングできる物性やその感度に対して異なる性質を有することから、混合機に NIRS と thermal effusivity センサーの両者を取り付けて Mg-St 混合状態をモニタリングすることが最適な手法といえる。しかし、最も重要なことは、目的に応じて適切に両手法を使い分けることである。

4.8 記号説明

Abs_n^W	ある波長 W における吸光度	[-]
$\overline{Abs^W}$	Abs_n^W の平均値	[-]
C_p	熱容量	[J/(kg・K)]
$Effusivity$	熱の伝わりやすさを表す指標	[Ws ^{1/2} m ⁻² K ⁻¹]
$(Effusivity)_{avg}$	Effusivity の平均値	[Ws ^{1/2} m ⁻² K ⁻¹]
$(Effusivity)_n$	ある測定時間 n における Effusivity	[Ws ^{1/2} m ⁻² K ⁻¹]
$(Effusivity)_{SD}$	Effusivity の標準偏差	[Ws ^{1/2} m ⁻² K ⁻¹]
$(Effusivity)_{RSD}$	Effusivity の相対標準偏差	[%]
k	熱伝導度	[W/(m・K)]
$(Mgl\ 1)_{avg}$	Mg-St 混合状態指標 1 の平均値	[-]
$(Mgl\ 1)_n$	ある測定時間 n における Mg-St 混合状態指標 1	[-]
$(Mgl\ 1)_{SD}$	Mg-St 混合状態指標 1 の標準偏差	[-]
$(Mgl\ 1)_{RSD}$	Mg-St 混合状態指標 1 の相対標準偏差	[%]
N	キャリブレーションセットのサンプル数	[-]
R^2	構築したモデルの決定係数	[-]
y_n	Mg-St の理論濃度	[%]
\hat{y}_n	Mg-St の推定濃度	[%]
ρ	顆粒密度	[kg/m ³]

5. 総論

本研究では、現在盛んに議論がなされている「出来上がった製品に対する品質試験結果に基づいた品質管理から工程中の迅速またはリアルタイム測定結果に基づいた品質管理への移行」に対して、固形製剤を対象とし、実現に向けた鍵となる迅速測定及びリアルタイムモニタリング技術の開発を行った。

第2章では、製造設備の洗浄工程における残留薬物量の迅速測定技術の開発を目的とした検討を行った。残留薬物量を工程中で測定するには、in-situ 分析が可能な技術を開発する必要がある。In-situ 分析にはスペクトルを用いた手法が有用であるが、この場合、スペクトル解析手法も推定精度を向上させるための重要な要素となる。そこで、まずスペクトルを用いた機器分析手法として、UV（プローブ法）法及び IR-RAS 法を用いた残留薬物量推定精度の予備評価を行い、その結果に基づいて IR-RAS 法を選定した。IR-RAS 法は、従来の有効成分を検出対象として設定した HPLC 法よりも迅速な測定が可能となる事に加え、対象となる残留薬物量以外の成分量も高感度で検出できることも有用な特徴である。スペクトル解析手法については、これまで提唱されてきた PLS 法に加え、LWR 法、及び LW-PLS 法を用いて構築した各モデルの推定精度の比較を行い、新規に提案した LW-PLS 法（LW-PLS^S法）を適用することで残留薬物量の推定精度が大幅に改善されることを示した。LW-PLS^S法では、残留薬物の純スペクトルの吸光度を各入力変数（波数）の重みとすることで推定精度を大幅に改善できることが特徴となる。また、今回提案した LW-PLS^S法は、モデル構築のために選定された潜在変数と残留薬物量の間の関係において非線形性が強い場合に、従来法である PLS 法よりも特に顕著に推定精度が改善されることも検証された。以上の結果より、残留薬物量の洗浄工程中での迅速測定技術としては、IR-RAS 法と LW-PLS^S法の組み合わせが最も有用であると結論した。

第3章では、混合工程における成分濃度の予測誤差の小さい高精度なリアルタイムモニタリング技術の開発を目的とした検討を行った。混合中の成分濃度を非破壊かつリアルタイムで測定するための機器分析手法としては、これまでに本検討対象に対して多くの研究報告のある NIRS を選定した。NIRS を選定した場合、第2章の残留薬物量推定のための機器分析手法として採用した IR-RAS 法と同様に、モデル構築に適用するスペクトル解析手法が高精度な推定精度を実現するための鍵となる。そこで、本検討対象に対し、第2章で有用性が検証された LW-PLS^S法を適用してモデルを構築し、その推定精度を評価することとした。なお、LW-PLS^S法における入力変数の重みとしては有効成分の純スペクトルを用い、推定精度の比較対象としては従来法である PLS 法を選定した。また、第2章では、LW-PLS^S法の推定精度に影響を与えるキャリブレーションセットの選定やスペクトル前処理等の各パラメータの影響については評価しなかったため、本章では

各パラメータが推定精度に及ぼす影響について詳細に評価した。具体的には、製剤開発及び商用生産におけるスケールアップ、製造条件変更、及び原材料物性の変動を想定したモデル構築及び更新を行い、高精度な推定モデルを構築するための手順について検証した。一連の検討の結果、どのようなパラメータを採用した場合においても、スペクトル解析手法として LW-PLS^S 法を適用することにより従来法である PLS 法よりも高い推定精度を実現できること、キャリブレーションセットに対象となる混合機でのインライン測定で得られたスペクトルを組み込んでおくことが高精度なモデルを構築するための鍵になることがわかった。また、スペクトル前処理法と選択波長は、推定精度に相互作用をもって影響することが確認され、ベースライン補正やピーク強調の効果の強いスペクトル前処理（一次微分＋標準正規化、二次微分等）を選択する場合は選択波長を絞り、逆に同効果の弱いスペクトル前処理（標準正規化、一次微分等）を選択する場合は広範囲な波長を選択することが高精度な推定モデルを構築するための有用な手段となることがわかった。以上の検討結果より、混合工程における成分濃度のリアルタイムモニタリング手法としては、NIRS と LW-PLS^S 法の組み合わせが最も効果的であり、さらにキャリブレーションセットにはモニタリング対象となる混合機でのインライン測定で得られたスペクトルを組み込むことが重要であると結論した。

第4章では、滑沢剤混合工程における滑沢剤混合状態のリアルタイムモニタリング技術の開発を目的とした検討を行った。滑沢剤混合工程は、固形製剤の種類によらずほぼ必須の工程であり、滑沢剤混合状態のリアルタイムモニタリング技術の開発にあたっては、製剤毎にモデル構築が必要ではないモデルフリーの手法の適用が望ましい。そこで機器分析手法として、第3章で適用した NIRS に加え、thermal effusivity 法の適用評価を行った。モデルフリーの手法を開発するにあたっては、NIRS を選定した場合においても、第2章や第3章で適用した高精度なモデルによる推定値ではなく、汎用的な滑沢剤である Mg-St に特有な吸収ピークの面積値を滑沢剤混合状態の指標とすることとした。実験室スケールの設備を用いた検討では、本指標を用いることにより、混合中の Mg-St 濃度の推移及び展延性の評価が可能であることが確認された。さらに、商用生産スケールの設備を用いた検討では、本指標を用いて Mg-S 濃度の推移や展延性を評価することの妥当性が検証された。一方、thermal effusivity 法を適用した場合には、混合中の Mg-St 濃度の推移を評価することは困難であるが、その展延性の変化については、NIRS よりも高感度で測定可能であることが商用生産の設備を用いた検討にて検証された。以上の検討結果より、NIRS 及び thermal effusivity 法の適用により混合中に得られた指標を用いることで、滑沢剤混合工程における Mg-St 混合状態のリアルタイムモニタリングが可能であると結論した。両測定法は、Mg-St を滑沢剤として使用する製剤に対して、有効成分やその他の処方成分の種類によらず適用可能であるが、Mg-St 混合状態の検出感度にそれぞれ異なる特徴を有することから、

適用目的に応じて使い分けることが重要である。

本研究では、異なる3つの適用対象に対して、管理すべき重要な特性をリアルタイムモニタリング、もしくは迅速測定する手法を開発した。各製剤の特徴に応じて管理すべき特性は異なり、管理すべき特性が異なれば、最適な品質管理手法は異なる。よって、対象とする製剤工程をよく理解し、管理すべき重要工程に最適な手法を柔軟かつ迅速に適用できる体制を整えておくことが重要である。重要工程に最適なモニタリング手法が適用できれば、図5.1に示すように、RTRT (Real Time Release Testing) の適用に加え、開発、設計、及び商用段階で得られたデータ（知識）を用いた製品ライフサイクルにわたる継続的な改善を行える基盤が整う。

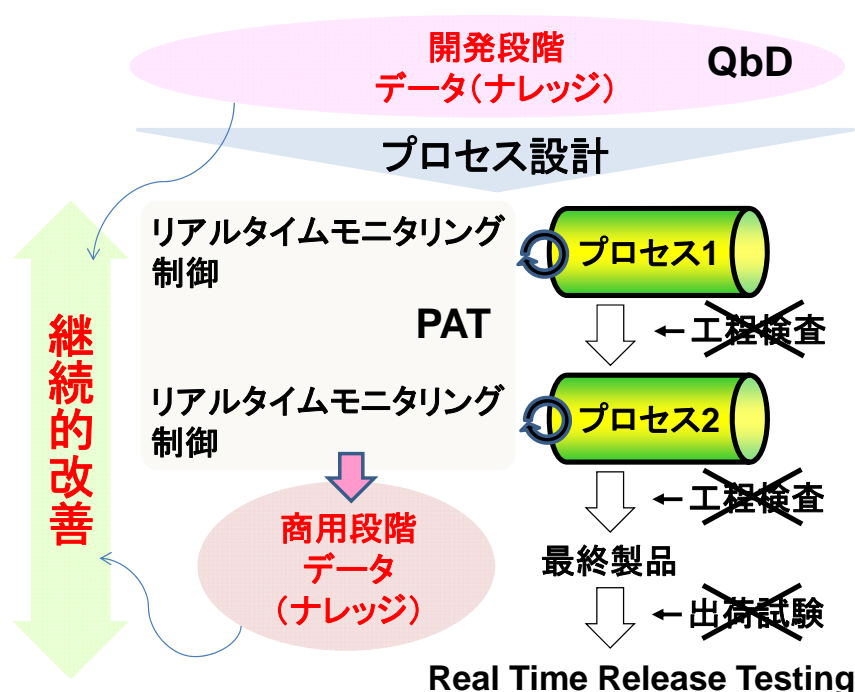


図 5.1 開発及び商用生産段階で得られたデータを活用した製品品質及び製造工程の継続的改善

これまででは、図 5.1 の状態を目指すにあたり、バッチプロセスによる製造を前提としてきた。バッチプロセスでは、PAT によるモニタリング箇所はその工程を代表する位置、言い換えるとその位置での物質特性の推移がその工程での品質を決定する場所である必要があり、設備設計の制約上、その位置に PAT ツールを取り付けることが困難な場合があった。近年、固形製剤製造工程に対する連続生産方式の適用が盛んに議論されており¹⁸⁰⁾、本方式の商用生産への導入が本格的に

実現すれば、各工程のモニタリング及び制御をより適切な位置かつより多くの情報を基に実施することが可能となり、図 5.1 の状態への移行がより加速すると考えられる。また、図 5.2 に示すように、バッチプロセスを適用した場合においては、開発段階でのスケールアップ前の知識のスケールアップ後における有効活用が困難なことも多かったが、連続生産方式を適用した場合は、生産量を製造時間で調整できることから、製品開発から商用生産に至るまでのスケールアップが不要となるまたは削減されることが期待される。これにより、開発段階から商用生産に至るまでの継ぎ目のない知識の蓄積並びに有効活用がバッチプロセス適用時以上に期待できる。

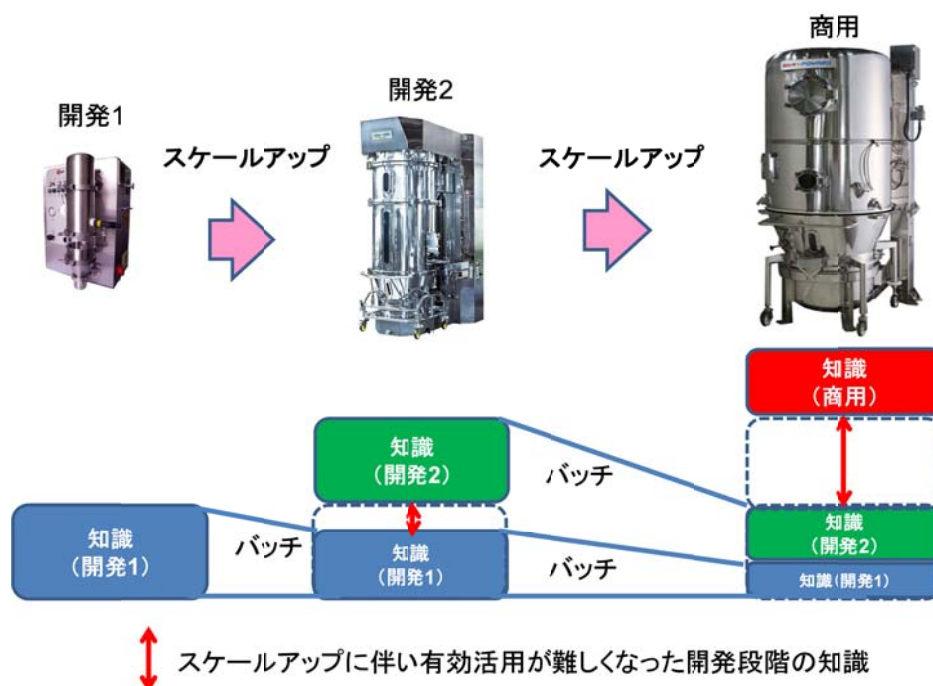


図 5.2 バッチプロセスを適用した場合の知識の有効活用における課題

しかし、固形製剤の製造が本格的に連続生産方式に移行するには、乗り越えるべき課題も多い。まず、連続生産方式においては、連続的な物質特性のリアルタイムモニタリングとその制御が必須となると考えられることから、このような制御を実現する固形製剤製造工程を関係各社と協力しながら作り上げていかなければならない。連続生産方式における制御系を含む製造工程の設計については、専門研究機関や他産業が多くの実験を有していることから、その事例に学ぶことは多いであろう。製薬業界の枠組みにとらわれず、広い視野で有用な技術を探索し、対象工程に適用可能な技術に改変して取り入れていく食欲さがこれからますます重要になってくると考えられる。さらに、医薬品の製造販売は各国の審査機関の承認を必要とすることから、審査機関と知識を積極的に共有することで、新

技術を柔軟かつ迅速に審査・承認してもらえよう働きかけていくことも重要である。

上記の議論をまとめたものが図 5.3 である。つまり、製品ライフサイクルにわたり、患者に高機能、安価、かつ高品質な製剤を供給できるような仕組みを構築していくためには、産官学がこれまで以上に密に連携し、三者のそれぞれの強みを活かして新技術の開発及び導入に取り組んでいくことが重要となることに疑いの余地はないであろう。

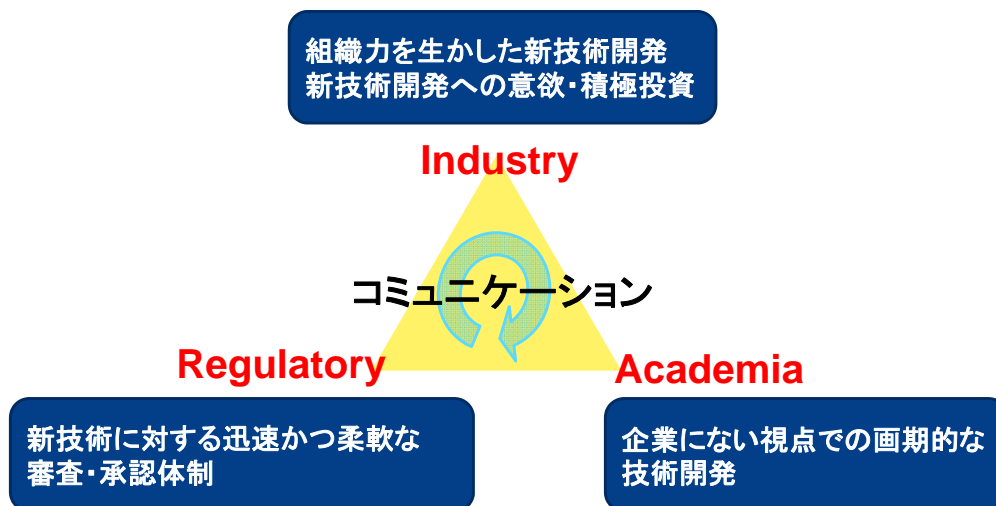


図 5.3 新技術開発における産学官の期待される役割

6. 謝辞

本博士論文の執筆において多くの方のご協力およびご支援をいただきました。以下に感謝の気持ちを記します。

まず、長谷部 伸治教授及び加納 学教授には、社会人ドクターとしてのご指導を快く引き受けていただいたことに心より感謝いたします。学生時代に投稿論文を作成したことがなく、社会人になって初めて投稿論文を作成した小生が、3報の英文での論文投稿を完遂できたこと、最終的に学位論文として本論文をまとめることができたのは、偏に長谷部教授及び加納教授にご指導いただいた賜物です。各論文を仕上げるにあたり、科学的な議論の仕方、論文構成、及び英文チェックまで丁寧にご確認いただいたことに本当に感謝いたします。6年という長丁場になりましたが、これからの人生を歩んでいくうえで貴重な財産となる期間になりました。今回得られたスキル、経験、及び自信といった財産を、社会に還元していけるよう益々精進していく所存です。

大嶋 正裕教授には、修士時代より研究を含む様々な面で叱咤激励いただけたこと、本研究の推進方法について悩んでいることを相談にいった際に、長谷部教授及び加納教授のもとでの共同研究という道筋をつけていただいたことに深く感謝いたします。大嶋教授に修士時代に厳しくかつ親身にご指導いただけたことが、現在の仕事を楽しみながらこなしていける基盤となっていることに疑いの余地はありません。また、副査として本論文の審査をしていただいたことについても感謝いたします。

河瀬 元明教授には、副査として本論文の審査をしていただいたことに深く感謝いたします。予備検討委員会では様々な角度から本研究に対するご指摘をいただき、本論文を最終化するうえで、また今後の研究を行っていくうえでの留意点が非常に明確となりました。ありがとうございました。

中上 博秋氏（東京医薬品工業協会 常務理事）には、本研究を開始する切掛けを与えていただいたこと、本研究を推進していくうえでの強力なサポートをしていただいたことに感謝いたします。中上氏が先頭に立って様々な関係者に本研究の有用性を説明していただいたおかげで、本研究成果の一部を非常にスムーズに商用生産へ導入することができました。また、本研究成果により、日本薬剤学会の旭化成創剤開発技術賞という栄誉ある賞を受賞することができましたこと、心より感謝いたします。

脇山 尚樹氏（第一三共プロファーマ㈱ 取締役）には、本研究の成果の業界関係者へのアピールにご尽力いただけたことに感謝いたします。脇山氏に広く関係者に働きかけていただいたおかげで非常に多くの講演機会をいただくことができ、講演を通じて得られた様々なご助言により研究成果に磨きをかけることができました。また、最終的には、新製剤技術とエンジニアリングを考える会のパ

ーティクルデザイン賞という荣誉ある賞を受賞することができましたことについても、心より感謝いたします。

前原 隆氏（㈱タケトモ 技術アドバイザー）及び木所 資典氏（CMC 企画部 CMC 第一グループ長）には、本研究を推進するうえで不可欠であった NIR の購入に関して、関係者を粘り強く説得いただいたこと、研究目標の設定や実験結果に関して有用なご助言をいただけたことに深く感謝いたします。

鈴木 達也氏（ランバクシー・ラボラトリーズ LTD）及び渡部 知行氏（製剤技術研究所 固形剤研究第二グループ長）には、本研究の基盤研究段階から実用化段階に至るまでに非常に多くの議論の時間を割いていただき、課題解決策に関するご助言から実用化に向けた計画や工数の調整まで幅広くご支援いただきました。本研究が単なる基盤研究で終わらず、実用化まで達成できたのは、両氏のご支援の賜物です。この場をお借りして改めて心より感謝いたします。

本研究を実用化するにあたり、申請や技術移転に関して多くの困難に直面しました。これらの困難に正面から立ち向かい、各課題に的確な解決策を見出すことができたのは、製剤技術研究所の PAT チーム及び QbD チーム、並びに全社横断の PAT チームのメンバーのご尽力の賜物です。技術開発面において、PAT チーム及び QbD チームの各メンバーとは切羽詰った状況の中で、解決策の立案及び実行という作業を繰り返してお互いの仕事力を高めあってきました。この経験は、単なる個人の技術の向上に留まらず、今後の仕事を行ううえでの信頼関係の醸成といった面でも非常に有用であったと感じています。また、申請面においても、専門性の高いメンバーと協業することができ、非常に短期間で国内製薬企業初となる全試験の RTRT での承認という成果を獲得することができました。この場をお借りして各チームのメンバーのご尽力に深く感謝いたします。

最後に、6 年間という長きにわたり、いつもそばで温かく見守ってくれ、折れそうな心を何度も励まして奮い立たせてくれた妻優美、長男奏、及び長女杏香に、また、学位取得を粘り強く応援してくれた父輝彦及び母久美子に心より感謝いたします。

7. 略称説明

ANN	: Artificial Neural Network
ASTM	: American Society for Testing and Materials
CAPA	: Corrective Action and Preventive Action
CMA	: Critical Material Attribute
CPP	: Critical Process Parameter
CQA	: Critical Quality Attribute
DoE	: Design of Experiments
EMA	: European Medicines Agency (2009 年 12 月以降の略称)
EMEA	: European Medicines Agency (2009 年 12 月以前の略称)
EP	: European Pharmacopoeia
FDA	: Food and Drug Administration
FMEA	: Failure Mode Effects Analysis
FMECA	: Failure Mode, Effects and Criticality Analysis
FTA	: Fault Tree Analysis
GMP	: Good Manufacturing Practice
HACCP	: Hazard Analysis and Critical Control Point
HAZOP	: Hazard and Operability Study
HPC	: Hydroxy Propyl Cellulose
HPLC	: High-performance Liquid Chromatography
ICH	: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
IMS	: Ion Mobility Spectrometry
IOT	: Iterative Optimization Technology
IR-ATR	: Infrared Attenuated Total Reflection
IR-RAS	: Infrared-reflection Absorption Spectroscopy
IT	: Information Technology
IUPAC	: International Union of Pure and Applied Chemistry
JIT	: Just-in-time
JP	: Japanese Pharmacopoeia
LC-MS	: Liquid Chromatography-mass Spectrometry
LW-PLS	: Locally Weighted Partial Least Squares
LW-PLS ^S	: Locally Weighted Partial Least Squares (Spectrum)
LW-PLS ^{ED}	: Locally Weighted Partial Least Squares (Euclidean Distance)
LW-PLS ^{PLS}	: Locally Weighted Partial Least Squares (Partial Least Squares)
LWR	: Locally Weighted Regression

MA	: Material Attribute
Mg-St	: Magnesium Stearate
MSPC	: Multivariate Statistical Process Control
NIRS	: Near Infrared Spectroscopy
OOS	: Out of Specification
PASG	: Pharmaceutical Analytical Sciences Group
PAT	: Process Analytical Technology
p-CMA	: Potential Critical Material Attribute
p-CPP	: Potential Critical Process Parameter
PHA	: Preliminary Hazard Analysis
PLS	: Partial Least Squares
PMDA	: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
PP	: Process Parameter
PRESS	: Predicted Residual Sum of Squares
PtC	: Points to Consider
QbD	: Quality by Design
QoL	: Quality of Life
QTPP	: Quality Target Product Profile
RMSE	: Root Mean Square Error
RMSECV	: Root Mean Square Error of Cross Validation
RMSEP	: Root Mean Square Error of Prediction
RSD	: Relative Standard Deviation
RTRT	: Real Time Release Testing
SD	: Standard Deviation
SEL	: Standard Error of Laboratory
SEM	: Scanning Electron Microscope
SEP	: Standard Error of Prediction
S/N	: Signal-to-noise ratio
SNV	: Standard Normal Variate
SUS	: Steel Use Stainless
TOC	: Total Organic Carbon
USP	: United States Pharmacopeia
UV	: Ultraviolet

8. 参考文献

1. FDA 2004. Guidance for industry, Changes to an Approved NDA or ANDA <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm077097.pdf>
2. 薬食審査発第 0210001 号. 平成 17 年 2 月 10 日. 改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について <http://www.pref.wakayama.lg.jp/prefg/050400/seizou/tuti/pdf/02100012.pdf>
3. EMA 2014. European Medicines Agency post-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2013/12/WC500157547.pdf
4. Abboud, Leila, S. Hensley. New Prescription for Drug Makers: Update the Plants. *The Wall Street Journal*. **September 3** (2003).
5. 薬食監麻発第 0330001 号. 平成 17 年 3 月 10 日. 薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う医薬品、医療機器等の製造管理及び品質管理（GMP/QMS）に係る省令及び告示の制定及び改廃について <http://www.pmda.go.jp/operations/notice/2005/file/0330001.pdf>
6. ICH 2009. ICH Harmonised Tripartite Guideline –Pharmaceutical Development Q8 (R2) http://www.pmda.go.jp/ich/q/q8r2_10_6_28e.pdf
7. ICH 2005. ICH Harmonised Tripartite Guideline –Quality Risk Management Q9 http://www.pmda.go.jp/ich/q/q9_06_9_1e.pdf
8. ICH 2005. ICH Harmonised Tripartite Guideline –Pharmaceutical Quality System Q10 http://www.pmda.go.jp/ich/q/q9_06_9_1e.pdf
9. L. X. Yu. Pharmaceutical Quality by Design: Product and Process Development, Understanding, and Control. *Pharm. Res.* **25** (2008) 781-791.
10. J. Huang, G. Kaul, C. Cai, R. Chatlapalli, P. Hernandez-Abad, K. Ghosh, A. Nagi. Quality by design case study: An integrated multivariate approach to drug product and process development. *Int. J. Pharm.* **382** (2009) 23-32.
11. FDA 2004. Guidance for industry, PAT – A framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing, and quality assurance. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070305.pdf>
12. EMA 2012. Guideline on Real Time Release Testing (formerly Guideline on Parametric Release) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/04/WC500125401.pdf

13. 渡部 知行. 医薬品開発の国際化に対応した CMC の課題 –QbD (Quality by Design) の課題と実践を中心に– 第 4 回 QbD への取り組みとその課題 –国内企業の立場から–. *Pharm Tech Japan* **28** (2012) 2853-2859.
14. 中川 弘司, 釜田 信, 前田 仁. 製品の品質管理方法. WO 2013/008733 A1 (2013-01-17) .
15. IEC 60812. Analysis Techniques for system reliability—Procedures for failure mode and effects analysis (FMEA).
16. D. H. Stamatis. Failure Mode and Effect Analysis, FMEA from Theory to Execution. 2nd Edition, ISBN 0873895983 (2003).
17. Guidelines for Failure Modes and Effects Analysis (FMEA) for Medical Devices. Dyadem Press, ISBN 0849319102 (2003).
18. R. McDermott, R. J. Mikulak, M. R. Beauregard. The Basics of FMEA, ISBN 0527763209 (1996).
19. M. Chitmetha, S. Prombanpong, T. Somboonwiwat. Quality Risk Management in Pharmaceutical Dispensing Center. *I. J. Chem. Eng. Appl.* **4** (2013) 241-248.
20. IEC 61025. Fault Tree Analysis (FTA).
21. WHO Technical Report Series No 908, 2003. Annex 7 Application of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) methodology to pharmaceuticals.
22. IEC 61882. Hazard Operability Analysis (HAZOP).
23. 平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業. 医薬品製造開発・承認審査の迅速かつ効率的なプロセス構築に関する研究 重要工程におけるデザインスペースの設定及び Control Strategy としての Real Time Release 等の研究 (2009). <http://www.nihs.go.jp/drug/section3/Mock%20QOS%20P2%20R.pdf>
24. Conformia CMC-IM Working Group 2008. Pharmaceutical Development Case Study: “Ace Tablets”.
25. R. A. Lionberger, S. L. Lee, L. Lee, A. Raw, L. X. Yu. Quality by Design: Concepts for ANDAs. *The AAPS J.* **10** (2008) 268-276.
26. J. N. Michaels, H. Bonsignore, B. L. Hudson-Curtis, S. Laurenz, H. H. Lin, T. Mathai, G. Pande, A. Sheth, O. Sprockel. Attribute-Based Design Space: Materials-Science-Based Quality-By-Design for Operational Flexibility and Process Portability. *J. Pharm. Innov.* **10** (2011) 193-201.
27. M. Kano, Y. Nakagawa. Data-Based Process Monitoring, Process Control, and Quality Improvement: Recent Developments and Applications in Steel Industry, *Comput. Chem. Eng.* **32** (2008) 12-24.
28. 中川 弘司, 脇山 尚樹. Quality by Design (QbD) による製剤開発の現状と展望. *Pharm Tech Japan* **29** (2013) 臨時増刊号 2984-2989.

29. G. Reich. Near-infrared spectroscopy and imaging: Basic principles and pharmaceutical applications. *Adv. Drug Delivery Rev.* **57** (2005) 1109-1143.
30. Y. Roggo, P. Chalus, L. Maurer, C. Lema-Martinez, A. Edmond, N. Jent. A review of near infrared spectroscopy and chemometrics in pharmaceutical technologies. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **44** (2007) 683-700.
31. M. Jamróiewicz. Application of the near-infrared spectroscopy in the pharmaceutical technology. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **66** (2012) 1-10.
32. P. Frake, D. Greenhalgh, S. M. Grierson, J. M. Hempenstall, D. R. Rudd. Process control and end-point determination of a fluid bed granulation by application of near infra-red spectroscopy. *Int. J. Pharm.* **151** (1997) 75-80.
33. J. Rantanen, S. Lehtola, P. Rämetsä, J. Mannermaa, J. Yliruusi, On-line monitoring of moisture content in an instrumented fluidized bed granulator with a multi-channel NIR moisture sensor. *Powder Technol.* **99** (1998) 163-170.
34. J. Rantanen, M. Käsäkoski, J. Suhonen, J. Tenhunen, S. Lehtonen, T. Rajalahti, J. Mannermaa, J. Yliruusi. Next generation fluidized bed granulator automation. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* **1** (2000) Article 10.
35. J. Rantanen, O. Antikainen, J. Mannermaa, J. Yliruusi. Use of the near-infrared reflectance method for measurement of moisture content during granulation. *Pharm. Dev. Technol.* **5** (2000) 209-217.
36. J. Rantanen, E. Räsänen, J. Tenhunen, M. Käsäkoski, J. Mannermaa, J. Yliruusi. In-line moisture measurement during granulation with a four-wavelength near infrared sensor: an evaluation of particle size and binder effects. *Euro. J. Pharm. Biopharm.* **50** (2000) 271-276.
37. W. P. Findlay, G. R. Peck, K. R. Morris. Determination of fluidized bed granulation end point using near-infrared spectroscopy and phenomenological analysis. *J. Pharm. Sci.* **94** (2005) 604-612.
38. J. Rantanen, H. Wikström, R. Turner, L. S. Taylor. Use of in-line near-infrared spectroscopy in combination with chemometrics for improved understanding of pharmaceutical Processes. *Anal. Chem.* **77** (2005) 556-563.
39. R. M. Mattes, D. E. Root, A. P. Birkmire. In-line process analysis of residual moisture in a fluid bed granulator–dryer using NIR spectroscopy. *Spectroscopy*. **January** (2005) 14-17.
40. M. Alcalà, M. Blanco, M. Bautista, J. M. González. On-line monitoring of a granulation process by NIR spectroscopy. *J. Pharm. Sci.* **99** (2010) 336-345.
41. P. A. Hailey, P. Doherty, P. Tapsell, T. Oliver, P. K. Aldridge. Automated system for the on-line monitoring of powder blending process using near-infrared spectroscopy Part I. System development and control. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **14** (1996) 551-559.

42. S. S. Sekulic, H. W. Wald II, D. R. Brannegan, E. D. Stanley, C. L. Evans, S. T. Sciavolino, P. A. Hailey, P. K. Aldridge. On-line monitoring of powder blend homogeneity by near-infrared spectroscopy. *Anal. Chem.* **68** (1996) 509-513.
43. D. J. Wargo, J. K. Drennen. Near-infrared spectroscopic characterization of pharmaceutical powder blends. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **14** (1996) 1415-1423.
44. S. S. Sekulic, J. Wakeman, P. Doherty, P. A. Hailey. Automated system for the online monitoring of powder blending processes using near-infrared spectroscopy Part II. Qualitative approaches to blend evaluation, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **17** (1998) 1285-1309.
45. C. Ufret, K. Morris. Modeling of powder blending using on-line near-infrared measurements. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* **27** (2001) 719-729.
46. A. S. El-hagrasy, H. R. Morris, F. D'amico, R. A. Lodder, J. K. Drennen III. Near-infrared spectroscopy and imaging for the monitoring of powder blend homogeneity. *J. Pharm. Sci.* **90** (2001) 1298-1307.
47. M. Popo, S. Romero-Torres, C. Conde, R. J. Romañach. Blend uniformity analysis using stream sampling and near infrared spectroscopy. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* **3** (2002) Article 24.
48. O. Berntsson, L. G. Danielsson, B. Lagerholm, S. Folestad. Quantitative in-line monitoring of powder blending by near infrared reflection spectroscopy. *Powder Technol.* **123** (2002) 185-193.
49. N. Duong, P. Arratia, F. Muzzio, A. Lange, J. Timmermans, S. Reynolds. A Homogeneity study using NIR spectroscopy: tracking magnesium stearate in bohle bin-blender. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* **29** (2003) 679-687.
50. W. Li, G. D. Worosila. Quantitation of active pharmaceutical ingredients and excipients in powder blends using designed multivariate calibration models by near-infrared spectroscopy. *Int. J. Pharm.* **295** (2005) 213-219.
51. W. Li, M. C. Johnson, R. Bruce, S. Ulrich, H. Rasmussen, G. D. Worosila. Mass-balanced blend uniformity analysis of pharmaceutical powders by at-line near-infrared spectroscopy with a fiber-optic probe. *Int. J. Pharm.* **326** (2006) 182-185.
52. E. T. S. Skibsted, H. F. M. Boelens, J. A. Westerhuis, D. T. Witte, A. K. Smilde. Simple assessment of homogeneity in pharmaceutical mixing processes using a near-infrared reflectance probe and control charts. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **41** (2006) 26-35.
53. A. S. El-hagrasy, S. Chang, S. Kiang. Evaluation of risk and benefits in the implementation of near-infrared spectroscopy for monitoring of lubricant mixing. *Pharm. Dev. Technol.* **11** (2006) 303-312.

54. A. S. El-hagrasy, F. D'amico, J. K. Drennen III. A process analytical technology approach to near-infrared process control of pharmaceutical powder blending. Part I: D-optimal design for characterization of powder mixing and preliminary spectral data evaluation. *J. Pharm. Sci.* **95** (2006) 392-406.
55. A. S. El-hagrasy, M. Delgado-lopez, J. K. Drennen III. A process analytical technology approach to near-infrared process control of pharmaceutical powder blending. Part II: Qualitative near-infrared models for prediction of blend homogeneity. *J. Pharm. Sci.* **95** (2006) 407-421.
56. A. S. El-hagrasy, J. K. Drennen III. A process analytical technology approach to near-infrared process control of pharmaceutical powder blending. Part III: Qualitative near-infrared calibration for prediction of blend homogeneity and characterization of powder mixing kinetics. *J. Pharm. Sci.* **95** (2006) 422-434.
57. W. Li, A. Bashai-Woldu, J. Ballard, M. Johnson, M. Agresta, H. Rasmussen, S. Hu, J. Cunningham, D. Winstead. Applications of NIR in early stage formulation development Part I. Semi-quantitative blend uniformity and content uniformity analyses by reflectance NIR without calibration models. *Int. J. Pharm.* **340** (2007) 97-103.
58. J. J. Moes, M. M. Ruijken, E. Gout, H. W. Frijlink, M. I. Ugwoke. Application of process analytical technology in tablet process development using NIR spectroscopy: Blend uniformity, content uniformity and coating thickness measurements. *Int. J. Pharm.* **357** (2008) 108-118.
59. Z. Shi, R. P. Cogdill, S. M. Short, C. A. Anderson. Process characterization of powder blending by near-infrared spectroscopy: Blend end -points and beyond. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **47** (2008) 738-745.
60. H. Wu, M. A. Khan. Quality-by-design (QbD): An integrated approach for evaluation of powder blending process kinetics and determination of powder blending endpoint. *J. Pharm. Sci.* **98** (2009) 2784-2798.
61. H. Wu, M. Tawakkul, M. White, M. Khan. Quality-by-design (QbD): An integrated multivariate approach for the component quantification in powder blends. *Int. J. Pharm.* **372** (2009) 39-48.
62. Y. Sulub, B. Wabuye, P. Gargiulo, J. Pazdan, J. Cheney, J. Berry, A. Gupta, R. Shah, H. Wu, M. Khan. Real-time on-line uniformity monitoring using near-infrared reflectance spectrometry: A noninvasive off-line calibration approach. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **49** (2009) 48-54.
63. C. V. Liew, A. D. Karande, P. W. S. Heng. In-line quantification of drug and excipients in cohesive powder blends by near infrared spectroscopy. *Int. J. Pharm.* **386** (2010) 138-148.

64. A. D. Karande, C. V. Liew, P. W. S. Heng. Calibration sampling paradox in near infrared spectroscopy: A case study of multi-component powder blend. *Int. J. Pharm.* **395** (2010) 91-97.
65. B. M. Zacour, B. Igne, J. K. Drennen III, C. A. Anderson. Efficient Near-Infrared spectroscopic calibration methods for pharmaceutical blend monitoring. *J. Pharm. Innov.* **6** (2011) 10-23.
66. B. Igne, B. M. Zacour, Z. Shi, S. Talwar, C. A. Anderson, J. K. Drennen III, 2011. Online monitoring of pharmaceutical materials using multiple NIR sensors- Part I: Blend homogeneity. *J. Pharm. Innov.* **6** (2011) 47-59.
67. Y. Sulub, M. Konigsberger, J. Cheney. Blend uniformity end-point determination using near-infrared spectroscopy and multivariate calibration. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **55** (2011) 429-434.
68. W. Momose, K. Imai, S. Yokota, E. Yonemochi, K. Terada. Process analytical technology applied for end-point detection of pharmaceutical blending by combining two calibration-free methods: Simultaneously monitoring specific near-infrared peak intensity and moving block standard deviation. *Powder Technol.* **210** (2011) 122-131.
69. B. T. De, A. Burggraeve, M. Fonteyne, L. Saerens, J. Remon, C. Vervaet. Near infrared and Raman spectroscopy for the in-process monitoring of pharmaceutical production processes. *Int. J. Pharm.* **417** (2011) 32-47.
70. K. C. Gordona, C. M. McGoverin. Raman mapping of pharmaceuticals. *Int. J. Pharm.* **417** (2011) 151-162.
71. Y. Shen. Terahertz pulsed spectroscopy and imaging for pharmaceutical applications: a review. *Int. J. Pharm.* **417** (2011) 48-60.
72. J. Hisazumi, T. Suzuki, H. Nakagami, K. Terada. Quantification of pharmaceutical polymorphs and prediction of dissolution rate using theophylline tablet by terahertz spectroscopy. *Chem. Pharm. Bull.* **59** (2011) 442-446.
73. J. Hisazumi, T. Suzuki, N. Wakiyama, H. Nakagami, K. Terada : Chemical mapping of hydration and dehydration process of theophylline in tablets using terahertz pulsed imaging. *Chem. Pharm. Bull.* **60** (2012) 831-836.
74. J. Hisazumi, T. Watanabe, T. Suzuki, N. Wakiyama, K. Terada. Using terahertz reflectance spectroscopy to quantify drug substance in tablets. *Chem. Pharm. Bull.* **60** (2012) 1487-1493.
75. EMA 2014. Guideline on the use of near infrared spectroscopy by the pharmaceutical industry and the data requirements for new submissions and variations http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/06/WC500167967.pdf

76. H. Wold. Perspectives in Probability and Statistics. *Papers in honour of M. S. Bartlett*, Academic Press, London (1975).
77. H. Wold, Path models with latent variables: The NIPALS approach, in Quantitative Sociology: International perspectives on mathematical and statistical modeling (1975) 307–357.
78. P. Geladi, B. R. Kowalski. Partial least-squares regression: A tutorial. *Anal. Chim. Acta.* **185** (1986) 1-17.
79. USP <1119>. Near-infrared spectroscopy.
80. EP 2.2.40. Near-infrared spectroscopy.
81. ASTM E1655-05. Standard practices for infrared multivariate quantitative analysis (2005).
82. ICH 2005. Validation of analytical procedures: Text and methodology Q2 (R1). http://www.pmda.go.jp/ich/q/q2r2_97_10_28e.pdf.
83. PASG 2001. Guidelines for the development and validation of near infrared (NIR) spectroscopic methods.
84. N. Broad, P. Graham, P. Hailey, A. Hardy, S. Holland, S. Hughes, D. Lee, K. Prebble, N. Salton, P. Warren. Guidelines for the development and validation of near-infrared spectroscopic methods in the pharmaceutical industry. *Handbook of Vibrational Spectroscopy*. J. M. Chalmers, P. R. Griffiths (Editors), John Wiley & Sons Ltd, Chichester (2002).
85. ICH 2011. Quality implementation working group Points to Consider (R2) ICH-endorsed guide for ICH Q8/Q9/Q10 implementation. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_9_10_QAs/PtC/Quality_IWG_PtCR2_6dec2011.pdf
86. T. Kourti, P. Nomikos, J. F. MacGregor. Analysis monitoring and fault diagnosis of batch processes using multiblock and multiway PLS. *J. Proc. Cont.* **5** (1995) 277-284.
87. H. Kamohara, A. Takinami, M. Takeda, M. Kano, S. Hasebe, I. Hashimoto. Product Quality Estimation and Operating Condition Monitoring for Industrial Ethylene Fractionator. *J. Chem. Eng. Japan.* **37** (2004) 422-428.
88. M Kano, K Fujiwara. Virtual Sensing Technology in Process Industries: Trends and Challenges Revealed by Recent Industrial Applications. *J. Chem. Eng. Japan.* **46** (2013) 1-17.
89. T. Kourti. The process analytical technology initiative multivariate process analysis, monitoring and control. *Anal. Biomed. Chem.* **384** (2006) 1043-1048.
90. S. García-Muñoz, D. S. Gierer. Coating uniformity assessment for colored immediate release tablets using multivariate image analysis. *Int. J. Pharm.* **395** (2010) 104-113.

91. K. Muteki, K. Yamamoto, G. L. Reid, M. Krishnan. De-risking scale-up of a high shear wet granulation process using latent variable modeling and near-infrared spectroscopy. *J. Pharm. Innov.* **6** (2011) 142-156.
92. K. Muteki, V. Swaminathan, S. S. Sekulic, G. L. Reid. De-risking pharmaceutical tablet manufacture through process understanding, latent variable modeling, and optimization technologies. *AAPA Pharm. Sci. Tech.* **12** (2011) 1324-1334.
93. E. Tomba, P. Facco, F. Bezzo, M. Barolo. Latent variable modeling to assist the implementation of Quality-by-Design paradigms in pharmaceutical development and manufacturing: A review. *Int. J. Pharm.* **457** (2013) 283-297.
94. 審議結果報告書. リクシアナ錠 15 mg, 同錠 30 mg. 平成 23 年 3 月 1 日.
http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201100072/430574000_22300AMX00547_A100_2.pdf
95. 薬食監麻発第 0830 号第 1 号. 平成 25 年 8 月 30 日. 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の取扱いについて
<http://www.pref.tokushima.jp/docs/2012022200182/files/08301.pdf>
96. FDA 1993. Guide to inspections of validation of cleaning processes.
<http://www.gmp-compliance.org/guidemgr/files/1-2-16.PDF>
97. R. J. Forsyth, D.V. Haynes. Cleaning validation in a pharmaceutical research facility. *Pharm. Technol.* **22** (1998) 104-112.
98. J. A. Thomas. A cleaning validation master plan for oral solid dose pharmaceutical manufacturing equipment. *J. Valid. Technol.* **6** (2000) 522-530.
99. A. O. Zeller. Cleaning validation and residue limits: a contribution to current discussions. *Pharm. Technol.* **17** (1993) 70-80.
100. G. L. Fourman, M. V. Mullen. Determining cleaning validation acceptance limits for pharmaceutical manufacturing operations. *Pharm. Technol.* **17** (1993) 54-60.
101. K. M. Jenkins, A. J. Vanderwielen. cleaning validation: an overall perspective. *Pharm. Technol.* **18** (1994) 60-73.
102. D. A. Le Blanc. Establishing scientifically justified acceptance criteria for cleaning validation of finished drug products. *Pharm. Technol.* **22** (1998) 136-148.
103. W. E. Hall. Determining appropriate acceptance criteria for cleaning programs in pharmaceutical facilities. *J. Valid. Technol.* **10** (2004) 120-130.
104. R. Hwang. How to establish an effective maintenance program for cleaning validation. *Pharm. Technol.* **24** (2000) 62-72.
105. PIC/S 2007. Recommendations on validation master plan installation and operational qualification non-sterile process validation cleaning validation
http://www.picscheme.org/pdf/25_pi-006-3-recommendation-on-validation-master-plan.pdf

106. R. J. Forsyth, V. V. Nostrand, G. Martin. Visible residue limit and its application in a pharmaceutical research facility. *Pharm. Technol.* **28** (2004) 58-72.
107. T. Mirza, M. J. Lunn, F. J. Keeley, R. C. George, J. R. Bodenmiller. Cleaning level acceptance criteria and a high pressure liquid chromatography procedure for the assay of Meclizine Hydrochloride residue in swabs collected from pharmaceutical manufacturing equipment surfaces. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **19** (1999) 747-756.
108. J. Lambropoulos, G. A. Spanos, N. V. Lazaridis. Development and validation of an HPLC assay for fentanyl, alfentanil, and sufentanil in swab samples. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **23** (2000) 421-428.
109. R. Klinkenberg, B. Streel, A. Ceccato. Development and validation of a liquid chromatographic method for the determination of amlodipine residues on manufacturing equipment surfaces. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **32** (2003) 345-352.
110. T. T. Fazio, A. K. Singh, E. R. M. Kedor-Hackmann, M. I. R. M. Santoro. Quantitative determination and sampling of azathioprine residues for cleaning validation in production area. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **43** (2007) 1495-1498.
111. R. Baffi R, G. Dolch, R. Garnick, Y. F. Huang, B. Mar, D. Matsuhira, B. Niepelt, C. J. Parra, M. Stephan. A total organic carbon analysis method for validating cleaning between products in biopharmaceutical manufacturing. *Parenteral Sci. Technol.* **45** (1991) 13-19.
112. J. G. Jin, C. Woodward. Development of total organic carbon analysis for detergent residue verification. *J. Valid. Technol.* **7** (2001) 278-284.
113. B. Wallace, R. Stevens, M. Purcell. Implementing total organic carbon analysis for cleaning validation. *Pharm. Technol. Aseptic processing* (2004) 40-43.
114. A. J. Holmes, A. J. Vanderwielen. Total organic carbon method for aspirin cleaning validation. *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* **51** (1997) 149-152.
115. E. L. Simmonds, W. J. Lough, M. R. Gray. Evaluation of LC-MS for the analysis of cleaning verification samples. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **40** (2006) 631-638.
116. L. Liu, B. W. Pack. Cleaning verification assays for highly potent compounds by high performance liquid chromatography mass spectrometry: Strategy, validation, and long-term performance. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **43** (2007) 1206-1212.
117. G. M. Chudzik. General guide to recovery studies using swab sampling methods for cleaning validation. *J. Valid. Technol.* **5** (1999) 77-81.
118. D. A. Le Blanc. Rinse sampling for cleaning validation studies. *Pharm. Technol.* **22** (1998) 66-74.
119. M. A. Strege, J. Kozerski, N. Juarbe, P. Mahoney. At-line quantitative ion mobility spectrometry for direct analysis of swabs for pharmaceutical manufacturing equipment cleaning verification. *Anal. Chem.* **80**, (2008) 3040-3044.

120. M. A. Strege. Total residue analysis of swabs by ion mobility spectrometry. *Anal. Chem.* **81** (2009) 4576-4580.
121. N. K. Mehta, J. Goenaga-Polo, S. P. Hernandez-Rivera, D. Hernandez, M. A. Thomson, P. J. Melling. Development of an in situ spectroscopic method for cleaning validation using mid-IR fiber-optics. *Biopharm.* **15** (2002) 36-42.
122. M. L. Hamilton, B. B. Perston, P. W. Harland, B. E. Williamson, M. A. Thomson, P. J. Melling. Grazing-angle fiber-optic IRRAS for in situ cleaning validation. *Org. Process Res. Dev.* **9** (2005) 337-343.
123. N. Teelucksingh, K. B. Reddy. Quantification of active pharmaceutical ingredients on metal surfaces using a mid-IR grazing-angle fiber optics probe - an in-situ cleaning verification process. *Spectroscopy.* **20** (2005) 16-20.
124. B. B. Perston, M. L. Hamilton, B. R. Williamson, P. W. Harland, M. A. Thomson, P. J. Melling. Grazing-angle fiber-optic fourier transform infrared reflection-absorption spectroscopy for the in situ detection and quantification of two active pharmaceutical ingredients on glass. *Anal. Chem.* **79** (2007) 1231-1236.
125. S. Kim, M. Kano, H. Nakagawa, S. Hasebe. Estimation of active pharmaceutical ingredients content using locally weighted partial least squares and statistical wavelength selection. *Int. J. Pharm.* **421** (2011) 269-274.
126. S. Kim, R. Okajima, M. Kano, S. Hasebe. Development of soft-sensor using locally weighted PLS with adaptive similarity measure. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* **124** (2013) 43-49.
127. S. Kim, M. Kano, S. Hasebe, A. Takinami, T. Seki. Long-term industrial applications of inferential control based on just-in-time soft-sensors: economical impact and challenges. *Ind. Eng. Chem. Res.* **52** (2013) 12346-12356.
128. W. S. Cleveland, S. J. Devlin. Locally-weighted regression: an approach to regression analysis by local fitting. *Am. Stat. Assoc.* **83** (1988) 596-610.
129. T. Naes, T. Isaksson, B. Kowalski. Locally weighted regression and scatter correction for near-infrared reflectance data. *Anal. Chem.* **62** (1990) 664-673.
130. T. Naes, T. Isaksson. Locally weighted regression in diffuse near-infrared transmittance spectroscopy *Appl. Spectrosc.* **46** (1992) 34-43.
131. Z. Wang, T. Isaksson, B. R. Kowalski. New approach for distance measurement in locally weighted regression. *Anal. Chem.* **66** (1994) 249-260.
132. V. Centner, D. L. Massart. Optimization in Locally Weighted Regression. *Anal. Chem.* **70** (1998) 4206-4211.
133. 尾崎 幸洋, 宇田 明史, 赤井 俊雄. 化学者のための多変量解析ーケモメトリックス入門ー. 講談社サイエンティフィク (2002).

134. F. Despagne, D. L. Massart. Development of a robust calibration model for nonlinear in-line process data. *Anal. Chem.* **72** (2000) 1657-1665.
135. K. Fujiwara, M. Kano, S. Hasebe, A. Takinami. Soft-sensor development using correlation-based just-in-time modeling. *AIChE J.* **55** (2009) 1754-1765.
136. V. R. Radhakrishnan, A. R. Mohamed. Neural networks for the identification and control of blast furnace hot metal quality. *J. Proc. Cont.* **10** (2000) 509-524.
137. B. Hemmateenejad, M. A. Safarpour, A. M. Mehranpour. Net analyte signal-artificial neural network (NAS-ANN) model for efficient nonlinear multivariate calibration. *Anal. Chim. Acta.* **535** (2005) 275-285.
138. M. Kano, M. Ogawa. The state of the art in chemical process control in Japan: Good practice and questionnaire survey. *J. Proc. Cont.* **20** (2010) 969-982.
139. H. Shigemori, M. Kano, S. Hasebe. Optimum quality design system for steel products through locally weighted regression model. *J. Proc. Cont.* **21** (2011) 293-301.
140. R. Göbel, R. Krska, R. Kellner, R. W. Seitz, S. A. Tomellini. Investigation of different polymers as coating materials for IR/ATR spectroscopic trace analysis of chlorinated hydrocarbons in water. *Appl. Spectrosc.* **48** (1994) 678-683.
141. L. A. Currie. Limits for qualitative detection and quantitative determination. Application to radiochemistry. *Anal. Chem.* **40** (1968) 586-593.
142. N. M. Faber. The limit of detection is not the analyte level for deciding between “detected” and “not detected”. *Accred. Qual. Assur.* **13** (2008) 277-278.
143. A. C. Olivieri, N. M. Faber, J. Ferré, R. Boqué, J. H. Kalivas, H. Mark. Uncertainty estimation and figures of merit for multivariate calibration (IUPAC Technical Report). *Pure Appl. Chem.* **78** (2006) 633-661.
144. A. Savitzky, M. J. E. Golay. Smoothing and differentiation of data by simplified least squares procedures. *Anal. Chem.* **36** (1964) 1627-1639.
145. USP <905>. Uniformity of dosage units.
146. R. Barnes, M. Dhanoa, S. J. Lister. Standard normal variate transformation and de-trending of near-infrared diffuse reflectance spectra. *Appl. Spectrosc.* **43** (1989) 772-777.
147. C. Andersen, R. Bro. 2010. Variable selection in regression – a tutorial. *J. Chemom.* **24** (2010) 728-737.
148. R. R. Hocking. The analysis and selection of variables in linear regression. *Biometrics.* **32** (1976) 1-49.
149. R. Tibshirani. Regression shrinkage and selection via the Lasso. *J. R. Stat. Soc. Series B Stat. Methodol.* **58** (1996) 267-288.

150. J. H. Jiang, R. J. Berry, H. W. Siesler, Y. Ozaki. Wavelength interval selection in multicomponent spectral analysis by moving window partial least-squares regression with applications to mid-infrared and near-infrared spectroscopic data. *Anal. Chem.* **74** (2002) 3555-3565.
151. I. G. Chong, C. H. Jun. Performance of some variable selection methods when multicollinearity is present. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* **78** (2005) 103-112.
152. T. Rajalahti, R. Arneberg, F. S. Bervend, K. M. Myhra, R. J. Ulvik, O. M. Kvalheim. Biomarker discovery in mass spectral profiles by means of selectivity ratio plot. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* **95** (2009) 35-48.
153. M. Arakawa, Y. Yamashita, K. Funatsu. Genetic algorithm-based wavelength selection method for spectral calibration. *J. Chemom.* **25** (2010) 10-19.
154. K. Fujiwara, H. Sawada, M. Kano. Input variable selection for PLS modeling using nearest correlation spectral clustering. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* **118** (2012) 109-119.
155. EMEA 2009. Guideline on the use of near infrared spectroscopy by the pharmaceutical industry and the data requirements for new submissions and variations. Draft.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003312.pdf.
156. K. Muteki, D. O. Blackwood, B. Maranzano, Y. Zhou, Y. A. Liu, K. R. Leeman, G. L. Reid. Mixture component prediction using iterative optimization technology (calibration-free / minimum approach). *Ind. Eng. Chem. Res.* **52** (2013) 12258-12268.
157. G. Ragnarsson, A. W. Hölzer, J. Sjögren. The influence of mixing time and colloidal silica on the lubricating properties of magnesium stearate. *Int. J. Pharm.* **3** (1979) 127-131.
158. Z. T. Chowhan, L. Chi. Drug-excipient interactions resulting from powder mixing IV: Role of lubricants and their effect on in vitro dissolution. *J. Pharm. Sci.* **75** (1986) 542-545.
159. U. I. Leinonen, H. U. Jalonen, P. A. Vihervaara, E. S. U. Laine. Physical and lubrication properties of magnesium stearate. *J. Pharm. Sci.* **81** (1992) 1194-1198.
160. H. Aoshima, A. Miyagishima, Y. Nozawa, Y. Sadzuka, T. Sonobe. Glycerin fatty acid esters as a new lubricant of tablets. *Int. J. Pharm.* **293** (2005) 25-34.
161. M. Otsuka, J. Gao, Y. Matsuda. Effects of mixer and mixing time on the pharmaceutical properties of theophylline tablets containing various kinds of lactose as diluents. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* **19** (1993) 333-348.
162. J. G. Van der Watt, M. M. de Villiers. The effect of V-mixer scale-up on the mixing of magnesium stearate with direct compression microcrystalline cellulose. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **43** (1997) 91-94.

163. A. C. Shah, A. R. Mlodozieniec. Mechanism of surface lubrication: Influence of duration of lubricant-excipient mixing on processing characteristics of powders and properties of compressed tablets. *J. Pharm. Sci.* **66** (1997) 1377-1382.
164. J. Bossert, A. Stamm. Effect of mixing on the lubrication of crystalline lactose by magnesium stearate. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* **6** (1980) 573-589.
165. Z. T. Chowhan, L. Chi. Drug-excipient interactions resulting from powder mixing III: Solid state properties and their effect on drug dissolution. *J. Pharm. Sci.* **75** (1986) 534-541.
166. J. Kikuta, N. Kitamori. Effect of mixing the lubricating properties of magnesium stearate and the final characteristics of the compressed tablets. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* **20** (1994) 343-355.
167. M. Otsuka, I. Yamane, Y. Matsuda. Effects of lubricant mixing on compression properties of various kinds of direct compression excipients and physical properties of the tablets. *Advanced Powder Technol.* **15** (2004) 477-493.
168. A. Mehrotra, M. Llusa, A. Faqih, M. Levin, F. J. Muzzio. Influence of shear intensity and total shear on properties of blends and tablets of lactose and cellulose lubricated with magnesium stearate. *Int. J. Pharm.* **336** (2007) 284-291.
169. K. M. Morisseau, C. T. Rhodes. Near-infrared spectroscopy as a nondestructive alternative to conventional tablet hardness testing. *Pharm. Res.* **14** (1997) 108-111.
170. N. K. Ebube, S. S. Thosar, R. A. Roberts, M. S. Kemper, R. Rubinovitz, D. L. Martin, G. E. Reier, T. A. Wheatley, A. J. Shukla. Application of near-infrared spectroscopy for nondestructive analysis of avicel powders and tablets. *Pharm. Dev. Technol.* **4** (1999) 19-26.
171. J. D. Kirsch, J. K. Drennen. Nondestructive tablet hardness testing by near-infrared spectroscopy: a new and robust spectral best-fit algorithm. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **19** (1999) 351-362.
172. Y. Chen, S. S. Thosar, R. A. Forbess, M. S. Kemper, R. L. Rubinovitz, A. J. Shukla. Prediction of drug content and hardness of intact tablets using artificial neural network and near-infrared spectroscopy. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* **27** (2001) 623-631.
173. M. Otsuka, I. Yamane. Prediction of tablet hardness based on near infrared spectra of raw mixed powders by chemometrics. *J. Pharm. Sci.* **95** (2006) 1425-1433.
174. M. C. Sarraguca, A. V. Cruz, S. O. Soares, H. R. Amaral, P. C. Costa, J. A. Lopes. Determination of flow properties of pharmaceutical powders by near infrared spectroscopy. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **52** (2010) 484-492.

175. Y. Roy, N. Mathis, S. Closs, J. Boodram, M. Hervas, M. Sundararajan, T. Larason, W. Meyer. Online thermal effusivity monitoring: A promising technique for determining when to conclude blending of magnesium stearate. *Tablets and Capsules*. **3** (2005) 38-47.
176. P. Okoye, S. H. Wu. Lubrication of direct-compressible blends with magnesium stearate monohydrate and dehydrate. *Pharm. Technol.* **September** (2007) 116-129.
177. K. Schröder, K. Schmid, R. Löbenberg. Influence of bulk and tapped density on the determination of the thermal conductivity of powders and blends. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* **8** (2007) Article 78.
178. G. Léonard, F. Bertrand, J. Chaouki, P. M. Gosselin. An experimental investigation of effusivity as an indicator of powder blend uniformity. *Powder Technol.* **181** (2008) 149-159.
179. J. Kushner IV, F. Moore. Scale-up model describing the impact of lubrication on tablet tensile strength. *Int. J. Pharm.* **399** (2010) 19-30.
180. P. Hurter, H. Thomas, D. Nadig, D. Emiabata-Smith, A. Paone. Implementing continuous manufacturing to streamline and accelerate drug development. *AAPS Newsmagazine*. **August** (2013) 14-19.

9. 本研究論文に関する著者の研究業績

学術論文

1. H. Nakagawa, T. Tajima, M. Kano, S. Kim, S. Hasebe, T. Suzuki, H. Nakagami, Evaluation of infrared-reflection absorption spectroscopy measurement and locally weighted partial least-squares for rapid analysis of residual drug substances in cleaning process. *Anal. Chem.* **84** (2012) 3820-3826.
(『2. 製造設備の洗浄工程における残留薬物量の迅速測定技術』に対応)
2. H. Nakagawa, M. Kano, S. Hasebe, T. Suzuki, N. Wakiyama, Real-time monitoring of lubrication properties of magnesium stearate using NIR spectrometer and thermal effusivity sensor. *Int. J. Pharm.* **441** (2013) 402-413.
(『4. 滑沢剤混合工程における滑沢剤混合状態のリアルタイムモニタリング技術』に対応)
3. H. Nakagawa, M. Kano, S. Hasebe, T. Miyano, T. Watanabe, N. Wakiyama, Verification of model development technique for NIR-based real-time monitoring of ingredient concentration during blending. *Int. J. Pharm.* **471** (2014) 264-275.
(『3. 混合工程における成分濃度の高精度リアルタイムモニタリング技術』に対応)

特許

1. 発明の名称 : 製剤における滑沢剤成分の混合状態をモニターする方法
出願番号 : 2009-123687 (2009-05-22)
公開番号 : 2010-008404 (2010-01-14)
発明者 : 中川 弘司, 木所 資典, 加納 学
出願人 : 第一三共株式会社, 京都大学
(『4. 滑沢剤混合工程における滑沢剤混合状態のリアルタイムモニタリング技術』に対応)
2. 発明の名称 : 製品の品質管理方法
出願番号 : PCT/JP2012/067287 (2012-07-06)
公開番号 : WO 2013/008733 A1 (2013-01-17)
発明者 : 中川 弘司, 釜田 信, 前田 仁
出願人 : 第一三共株式会社
(『1. 序論』及び『3. 混合工程における成分濃度の高精度リアルタイムモニタリング技術』の一部に対応)

学会発表

1. 中川 弘司, 加納 学, 中上 博秋, 鈴木 達也, 木所 資典. 医薬品混合工程におけるインライン型 NIR を用いた混合状態評価指標の検討. 化学工学会第 73 年会, XB210, 浜松, **Mar.** (2008).
(『4. 滑沢剤混合工程における滑沢剤混合状態のリアルタイムモニタリング技術』の一部に対応)
2. 中川 弘司. PAT を適用したプロセスの構築に向けて –製品の高度な品質保証の実現を目指して–, 新製剤技術とエンジニアリングを考える会 第 8 回技術講演会, 京都, **Jul.** (2010).
(『1. 序論』及び『4. 滑沢剤混合工程における滑沢剤混合状態のリアルタイムモニタリング技術』の一部に対応)
3. 中川 弘司. 製剤プロセスにおける化学工学の貢献 QbD/PAT, 化学工学会 開発型企業の会 第 5 回技術交流会, 東京, **Dec.** (2012).
(『1. 序論』, 『2. 製造設備の洗浄工程における残留薬物量の迅速測定技術』, 『4. 滑沢剤混合工程における滑沢剤混合状態のリアルタイムモニタリング技術』, 及び『5. 総論』の一部に対応)
4. 中川 弘司, 釜田 信, 前田 仁. PAT の基盤技術開発と RTRT のリクシアナ錠への応用 日本薬剤学会第 28 年会, 旭化成創剤開発技術賞受賞講演, 名古屋, **May.** (2013).
(『1. 序論』及び『2. 製造設備の洗浄工程における残留薬物量の迅速測定技術』の一部に対応)
5. 中川 弘司. 連続プロセスにおける工程モニタリング法 –実生産導入を成功に導くキー技術について–. 第 26 回インターフェックスジャパン, IPJ-9, 東京, **Jul.** (2013).
(『1. 序論』, 『4. 滑沢剤混合工程における滑沢剤混合状態のリアルタイムモニタリング技術』, 及び『5. 総論』の一部に対応)
6. 中川 弘司. 医薬品製造プロセス革新への挑戦 –リアルタイムリリースステティングの導入と今後の展望–. 化学工学会第 45 回秋季大会, XD117, 岡山, **Sep.** (2013).
(『1. 序論』, 『2. 製造設備の洗浄工程における残留薬物量の迅速測定技術』, 『3. 混合工程における成分濃度の高精度リアルタイムモニタリング技術』, 『4. 滑沢剤混合工程における滑沢剤混合状態のリアルタイムモニタリング技術』, 及び『5. 総論』の一部に対応)
7. 中川 弘司, 釜田 信, 前田 仁, 渡部 知行. Challenge for Innovation of Manufacturing Process for Pharmaceutical Product -Installation of Real-Time Release

and future perspective-. INCHEM TOKYO 2013, Tokyo, Nov. (2013).

(『1. 序論』, 『2. 製造設備の洗浄工程における残留薬物量の迅速測定技術』, 『3. 混合工程における成分濃度の高精度リアルタイムモニタリング技術』, 『4. 滑沢剤混合工程における滑沢剤混合状態のリアルタイムモニタリング技術』, 及び『5. 総論』の一部に対応)

8. 中川 弘司, 久積 仁, 宮野 拓也, 田邊 秀章, 今井 英祐, 伊藤 雅友. PAT の基盤技術開発とリクシアナ錠への応用 新製剤技術とエンジニアリングを考える会 第12回技術講演会, パーティクルデザイン賞受賞講演, 京都, Jul. (2014).

(『1. 序論』, 『2. 製造設備の洗浄工程における残留薬物量の迅速測定技術』, 『3. 混合工程における成分濃度の高精度リアルタイムモニタリング技術』, 『4. 滑沢剤混合工程における滑沢剤混合状態のリアルタイムモニタリング技術』, 及び『5. 総論』の一部に対応)

9. H. Nakagawa, M. Kano, S. Hasebe, T. Miyano, T. Watanabe, N. Wakiyama. Model development for NIR-based real-time monitoring of ingredient concentration. *AIChE Annual Meeting*. Atlanta, US, Nov. (2014).

(『3. 混合工程における成分濃度の高精度リアルタイムモニタリング技術』に対応)

雑誌掲載

1. 中川 弘司. 医薬品製造設備の清浄度保証手法の現状と将来的展望. *FOOMA 技術ジャーナル*. **2** (2005) 87-94.
(『2. 製造設備の洗浄工程における残留薬物量の迅速測定技術』の一部に対応)
2. 中川 弘司, 加納 学. 医薬品開発プロセスの現状と展望 —データ駆動型アプローチへの期待. システム／制御／情報. **54** (2010) 110-116.
(『1. 序論』及び『5. 総論』の一部に対応)
3. 加納 学, 中川 弘司. 医薬品製造プロセスにおける重要品質特性のリアルタイム監視. *ケミカルエンジニアリング*. **56** (2011) 254-259.
(『1. 序論』及び『5. 総論』の一部に対応)
4. 中川 弘司, 脇山 尚樹, 加納 学, 金 尚弘. メンテナンスフリーの品質推定モデルの開発を志向した新規スペクトル解析手法. *Pharm Tech Japan*. **28** (2012) 655-659.
(『2. 製造設備の洗浄工程における残留薬物量の迅速測定技術』の一部に対応)
5. 中川 弘司, 脇山 尚樹. Quality by Design (QbD) による製剤開発の現状と展望. *Pharm Tech Japan*. **29** (2013) 臨時増刊号 2984-2989.
(『1. 序論』及び『5. 総論』の一部に対応)