

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H01704

研究課題名（和文）医薬品連続生産プロセスの革新的管理戦略構築

研究課題名（英文）Development of innovative management strategy for pharmaceutical continuous manufacturing processes

研究代表者

加納 学（Kano, Manabu）

京都大学・情報学研究科・教授

研究者番号：30263114

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,000,000円

研究成果の概要（和文）：医薬品連続生産を対象として、医薬品の品質と生産性を最大限に引き上げられる革新的な管理戦略を構築すること、およびその管理戦略を実装するために必要な方法論と技術を開発することが本研究の目的である。粉体供給工程と混合工程のモデルを構築するとともに、様々な装置構成を網羅的に表現できるスーパーストラクチャを用いたモデルを開発した。品質保証できる運転領域を最大限に活用できる「貪欲なデザインスペース」設計手法を開発するとともに、デザインスペース逸脱リスクを最小化する制御手法を開発した。造粒プロセスを対象とした異常検出手法、固形剤製造を対象としたプロセス選択支援ツールを開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

医薬品を低価格かつ安定に供給するために、医薬品製造技術の革新が求められている。本研究では、近年採用が進んでいる連続生産を対象として、原料供給、混合、造粒、打錠など主要工程のモデルを構築するとともに、品質制御手法や異常検出手法を含む管理戦略を新たに提案した。これらの成果は、将来の医薬品製造技術の中核技術として、革新的管理戦略構築の基盤となるものである。

研究成果の概要（英文）：The goal of this research is to develop innovative control strategies that maximize the quality and productivity of pharmaceutical continuous manufacturing, as well as the methodologies and technologies needed to implement these strategies. We have constructed models for powder feed and mixing processes and developed models using a superstructure to comprehensively represent various equipment configurations. Additionally, we have developed a "greedy design space" approach that maximizes the use of quality-assured operational regions, and a control method that minimizes the risk of deviating from the design space. We have also developed fault detection methods for granulation processes and process selection support tools for solid dosage form manufacturing.

研究分野：プロセスシステム工学

キーワード：医薬品 連続生産 管理戦略 プロセス制御 異常検出 製剤 デザインスペース

## 様式 C-19、F-19-1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

製薬産業では、医薬品の製造に際して、先進的な技術を活用せず、生産性が低いまま放置されてきた。2003年9月3日付けの *The Wall Street Journal* 誌には、「医薬品の製造技術はパテントチップや洗濯石けんの製造技術に遠く及ばない」と書かれている。このような状態が続いたのは、医薬品の製造と販売には規制当局の承認が必要であり、原料、製造設備、製造方法を変更するにも改めて審査を受けて承認を得る必要があるためである。

しかし、2000年代になると、かつてのように新薬開発が進まなくなり、各国で医療費抑制が政治的課題となる中、製薬企業は製造コストの抑制に乗り出した。規制当局も医薬品の安全性を確保するために、新たな品質管理手法の採用を後押ししようと、2004年にFDA（アメリカ食品医薬品局）がプロセス解析工学（Process Analytical Technology: PAT）に関するガイダンスを発出した。さらに同年11月には、医薬品規制調和国際会議（ICH）から「製剤開発に関するガイドライン（ICH Q8）」が公開された。

医薬品製造においては伝統的にバッチ生産が用いられてきた。2020年現在もバッチ生産が主流である。しかし、さらなる製品品質と生産性の向上が求められる状況下で、近年、メガファーマを中心に連続生産への移行が進みつつある。国際的には、2018年から連続生産を対象としたガイドライン ICH Q13 の策定が進められている。国内でも製薬企業や大学等の協力を得て、PMDA（医薬品医療機器総合機構）がガイドラインを策定しつつある。しかし、国際的に連続生産を実用化するための研究が精力的に行われているものの、これまでの慣習、すなわちバッチ生産での経験に引き摺られ、連続生産の潜在的可能性を最大限に引き出すに至っていない。

### 2. 研究の目的

本研究では、医薬品製造（特に固形製剤）において連続生産が持つ能力を最大限に引き出すために、最高レベルの品質と生産性を実現できる最適な管理戦略をいかに実現するか、そのために必要なモデル構築・制御・監視手法等はどうのようなものであるべきか、を問う。そして、医薬品連続生産を対象とした革新的な管理戦略を構築し、その管理戦略を実装するために必要な方法論と技術を開発する。

### 3. 研究の方法

製剤プロセスのモデル構築技術、重要品質特性や重要物質特性の予測技術および制御技術、異常検出技術などを開発し、その有効性を検証をする。

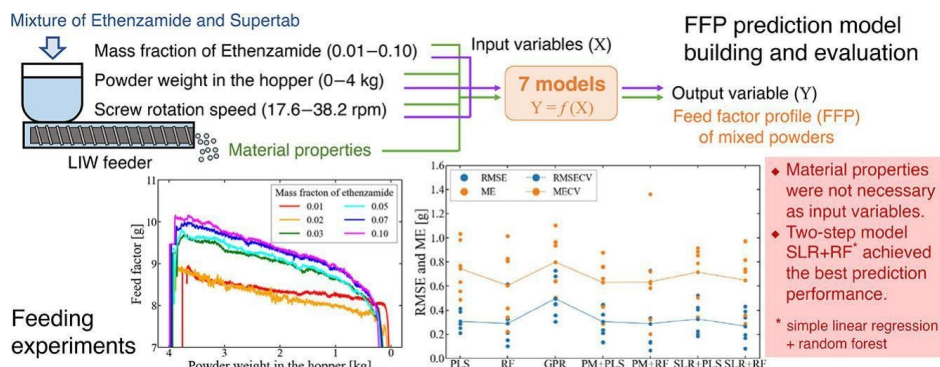
### 4. 研究成果

以下では、4つの主要な研究成果を紹介する。

#### 主要研究成果1：フィードファクタープロファイルの予測

医薬品連続製造プロセスでは、原料粉末の流量を制御することが非常に重要である。原料供給プロセスは、スクリーアの回転ごとに供給される粉末の量（フィードファクター）によって特徴づけられる。従来の研究は単一成分の粉末を対象としていたが、本研究では2成分混合粉末のフィードファクタープロファイル（FFP）を様々な配合比率で予測できるモデルを開発した。有効成分（API）質量分率とホッパー内粉末重量を様々な変化させて実験を行い、そのデータを用いて、API 質量分率、プロセスパラメータ、材料特性を入力とする FFP 予測モデルを構築した。比較の結果、材料特性を入力変数として使用しても予測精度がそれほど向上しないことが示された。つまり、測定の手間のかかる材料特性を使わずに高性能な予測モデルを構築できることが確認された。この結果は FFP 予測モデル構築の効率化に大いに役立つ。

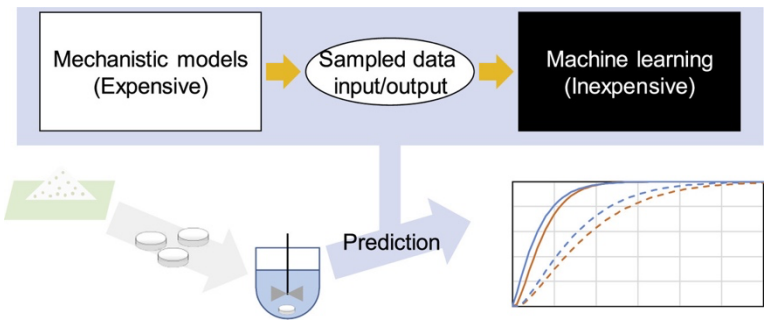
(International Journal of Pharmaceutics: X, 7, 100242, 2024)



#### 主要研究成果2：製剤プロセス開発を加速するサロゲートモデルの構築

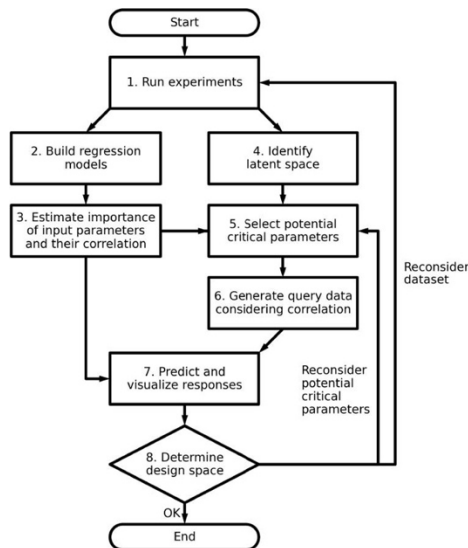
錠剤製造プロセスで重要な入力パラメータを特定するために、溶解挙動のサロゲートモデル

(代理モデル)を開発した。溶解挙動とは、錠剤から溶媒中に溶け出す薬の成分の時間経過を示す、品質の重要な指標である。まず、物理モデルを用いて溶解挙動を計算し、その結果をWeibullモデルという統計モデルに当てはめた。次に、ランダムフォレスト回帰という機械学習手法を用いて、Weibullモデルのパラメータを入力パラメータから計算した。これにより、精度を保ちながら計算コストを削減することができた。パラセタモール(薬の成分)を用いて、乾燥造粒プロセスと湿式造粒プロセスの両方でケーススタディを実施した。その結果、例えば粒子のかさ密度や多孔性など、溶解挙動に影響を与える重要な入力パラメータと中間パラメータが特定された。さらに、湿式造粒は乾燥造粒よりも溶解が速くなる傾向があることがわかった。このアプローチは、製剤プロセス開発におけるシミュレーション能力の向上に役立つ。  
(Computers and Chemical Engineering, 171, 108141, 2023)

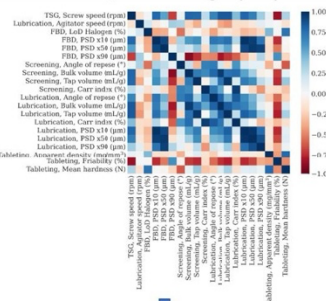


### 主要研究成果3：貪欲なデザインスペースの設計

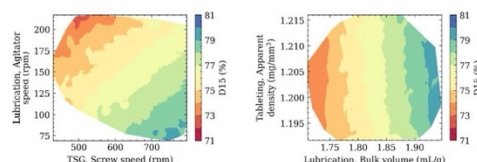
デザインスペース (DS) の実装は、医薬品の品質保証に重要な役割を果たす。従来、多くのプロセスパラメータや物質特性を入力とする回帰モデルに基づいてDSを構築するため、その視覚化が難しかった。そこで、高次元統計モデルとその内部表現に基づいて、広範かつ柔軟な低次元DSを構築する貪欲アプローチを提案します。観察された相関構造を導入することで、DSの次元削減が可能になりました。低次元DSを視覚化するには、重要でない制御可能なパラメータを目標値に固定し、重要なパラメータの関数として表現します。重要でない非制御パラメータの予想される変動は予測の変動源と見なされました。ケーススタディでは、提案したアプローチが製薬製造プロセスの開発に役立つことが示されました。



#### High-dimensional, correlating input parameters



#### Low-dimensional design space visualization



### 主要研究成果4：滞留時間分布を考慮した重要物質特性の設定値決定

医薬品の品質は、重要物質特性 (Critical Material Attribute: CMA) をデザインスペース (Design Space: DS) と呼ばれる範囲内に維持することで保証される。複数のプロセスそれぞれに複数のCMAがある医薬品連続生産を対象に、滞留時間分布を用いて後工程でのCMAの変動を予測し、CAMがDSの中心に来るようにCMAの設定値を決定する方法 (Proactive-RTD-based Approach)を開発した。制御シミュレーションの結果、外乱の影響で運転状態が変動するような場合に、他の方法に比べて、提案方法がCMAをDS内で維持する能力に優れていることを確認した。具体的には、ある設定での制御シミュレーションにおいて、CMAがDSを逸脱した時間(ステップ数)が、固定した設定値を用いる場合には796、平均滞留時間を考慮した場合には49、滞留時間分布を考慮した場合には31、滞留時間分布を考慮して将来予測を行った場合(提案方法)には0となった。

(IEEE Conference on Control Technology and Applications (CCTA), 502-507, 2023)

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tanabe Shuichi, Muraki Tatsuya, Yaginuma Keita, Kim Sanghong, Kano Manabu	4. 巻 642
2. 論文標題 Greedy design space construction based on regression and latent space extraction for pharmaceutical development	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 123178 ~ 123178
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijpharm.2023.123178	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi Yuki, Kim Sanghong, Nagato Takuya, Oishi Takuya, Kano Manabu	4. 巻 7
2. 論文標題 Feed factor profile prediction model for two-component mixed powder in the twin-screw feeder	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 International Journal of Pharmaceutics: X	6. 最初と最後の頁 100242 ~ 100242
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijpx.2024.100242	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Matsunami Kensaku, Miura Tomohiro, Yaginuma Keita, Tanabe Shuichi, Badr Sara, Sugiyama Hirokazu	4. 巻 171
2. 論文標題 Surrogate modeling of dissolution behavior toward efficient design of tablet manufacturing processes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Computers & Chemical Engineering	6. 最初と最後の頁 108141 ~ 108141
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.compchemeng.2023.108141	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 0件/うち国際学会 6件）

1. 発表者名 Pasindu Herath Pathirannahalage; Ayumu Nabetani; Shota Kato; Kanta Sato; Keita Yaginuma; Shuichi Tanabe; Manabu Kano
2. 発表標題 Setpoint Determination Method for Pharmaceutical Continuous Manufacturing: Proactive-RTD-based Approach
3. 学会等名 IEEE Conference on Control Technology and Applications (CCTA) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yuki Kobayashi, Sanghong Kim, Takuya Nagato, Kazuhiro Uchida, Takuya Oishi, Manabu Kano
2. 発表標題 Development of Feed Factor Prediction Models for Two-Component Mixed Powder
3. 学会等名 IFAC World Congress (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yuki Kobayashi, Sanghong Kim, Takuya Nagato, Takuya Oishi, Manabu Kano
2. 発表標題 Two-Component Powder Feeding Process with Twin-Screw Feeder Can be Modeled without Information of Powder Characteristics
3. 学会等名 AIChE Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 福岡憲彦, 大石卓弥, 長門琢也, 金尚弘, 外輪健一郎
2. 発表標題 NIRを用いたAPI濃度予測における適切なデータ取得条件の解明
3. 学会等名 化学工学会第54回秋季大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小林雄貴, 金尚弘, 長門琢也, 大石卓弥, 加納学
2. 発表標題 固形製剤連続生産プロセスにおける混合・打錠条件が中間・最終製品へ与える影響の解明
3. 学会等名 化学工学会第54回秋季大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小林雄貴, 金尚弘, 長門琢也, 大石卓弥, 加納学
2. 発表標題 固形製剤連続生産プロセスにおける処方および運転条件と製品品質の関係のモデリング
3. 学会等名 第66回自動制御連合講演会実行委員会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 福岡憲彦, 外輪健一郎, 金尚弘
2. 発表標題 NIRスペクトルを入力とするPLSモデルの予測誤差を小さくするモデル構築用データの取得条件についての基礎的検討
3. 学会等名 化学工学会福井大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 杉山弘和
2. 発表標題 プロセスとして見た錠剤連続生産
3. 学会等名 粉体工学会第58回夏期シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 杉山弘和
2. 発表標題 固形製剤連続生産 プロセスシステム工学の視点から
3. 学会等名 立命館大学創剤・製剤技術研究コンソーシアム 第3回研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kensaku Matsunami, Sara Badr, Hirokazu Sugiyama
2. 発表標題 Framework for designing solid drug product manufacturing processes based on economic and quality assessment
3. 学会等名 The 14th International Symposium on Process Systems Engineering (PSE 2021+) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Norihiko Fukuoka, Sanghong Kim, Takuya Oishi, Ken-Ichiro Sotowa
2. 発表標題 Prediction of API Concentration Using NIRS Measured Off-line and In-line Instruments
3. 学会等名 The 14th International Symposium on Process Systems Engineering (PSE 2021+) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ayumu Nabetani, Shota Kato, Manabu Kano
2. 発表標題 Setpoint Determination Method for Control of Pharmaceutical Critical Material Attributes in Two Consecutive Processes
3. 学会等名 10th Asian Symposium on Process Systems Engineering (PSE Asia 2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Kensaku Matsunami, Sara Badr, Hirokazu Sugiyama	4. 発行年 2022年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 435
3. 書名 "Design Framework and Tools for Solid Drug Product Manufacturing Processes" in "Optimization of Pharmaceutical Processes"	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	金 尚弘  (Kim Sanghong)  (60735504)	東京農工大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授    (12605)	
研究分担者	杉山 弘和  (Sugiyama Hirokazu)  (70701340)	東京大学・大学院工学系研究科(工学部)・教授    (12601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関