

氏名（本籍）	則岡 正	(奈良県)
学位の種類	博士(薬学)	
学位記番号	甲第164号	
学位授与年月日	平成25年3月15日	
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当者	
学位論文の題名	A novel multivariate statistical approach of manufacturing process development for oral formulations	
論文審査委員	主査	教授 高山 幸三
	副査	教授 中澤 裕之
	副査	教授 杉山 清

論文内容の要旨

近年、International Conference on Harmonization (ICH) Q8 ガイドラインにより医薬品開発研究に「quality by design (QbD)」という概念が導入された。この概念は医薬品開発研究の処方開発研究及び製造工程開発研究の両者が科学的根拠に基づいてなされることを推奨しており、また規定された目標値を満たす出力変数が得られる入力変数の多次元的関係をデザインスペースと定義し、医薬品開発研究や実生産における実績から得られる科学的理解に基づいてデザインスペースを構築すれば規制の弾力性が得られるとしている。これより、医薬品企業にとって QbD 概念の実践は医薬品開発研究におけるより高いレベルの科学的理解が得られるだけでなく、規制の弾力性が得られるという観点からも重要となっている。

処方開発研究により既に処方が確定している医薬品開発研究の後期においては、堅牢かつ安定な実生産を実現するための製造工程開発研究が重要な課題となる。従来までの製造工程開発研究は、主に一つの入力変数をいくつかの水準に変動させて出力変数への影響を確認するという一因子アプローチが多かった。しかしながら ICH Q8 ガイドラインに従い、QbD 概念の実践の要となる「工程理解」を深め、科学的根拠に基づくデザインスペースを構築し、堅牢かつ安定な実生産を実現する製造工程を開発するため、医薬品企業は近年一因子アプローチから多変量統計的アプローチへの移行を進めている。この多変量統計的アプローチは、製造工程における様々な入力変数と出力変数を一度に多変量として取り扱い、統計的手法を用いて定量的に評価・解析することでその因果関係

を明らかとするものである。

これまでも多変量統計的アプローチを適用した例はいくつか報告されているものの、製造工程開発研究の第一段階として必要な重要工程や **Critical Process Parameter (CPP)** を抽出するスクリーニング実験として、全ての製造工程を通じて多変量統計的アプローチを適用した例は少ない。また、製造工程開発研究の第二段階として必要な入力変数と出力変数の多次元的关系を明らかとする最適化実験に多変量統計的アプローチを適用した例はいくつか報告されているものの、ある出力変数にとって最適な水準が他の出力変数にとって最適とまらないという多目的最適化問題を考慮した例は少ない。

また、**Response Surface Method (RSM)** は入力変数と出力変数の多次元的关系を視覚化し、デザインスペースを構築する手法として有用である。しかしながら医薬品開発研究の処方開発研究及び製造工程開発のいずれにおいても、得られる多次元的关系が非線形関係となることがしばしば認められ、そのため線形多項式に基づく **RSM** では予測が乏しくなることがある。このように、非線形問題も製造工程開発研究における課題の一つである。

一方で、特に経口固形製剤の製造工程開発研究において、**RSM** を用いて **CPP** によるデザインスペースを構築した例はいくつか報告されているが、これはスケールや個体を限定した製造設備では、**CPP** を実験計画法に従って割り付けることで詳細な入力変数と出力変数の多次元的关系を明らかとすることができ、**RSM** によるデザインスペースの構築が可能となるためである。このように得られた **RSM** に基づく **CPP** によるデザインスペースは限定された製造設備では有効であると考えられ、かつその因果関係は同一の機構原理及び構造特性の製造設備においては一般的なスケールアップ則を考慮すれば拡張可能と考えられる。しかしながら、**CPP** の値そのものには小スケール、パイロットスケール、実生産スケールといったスケール差や同じスケールでも製造設備の個体差といった問題が必ず発生する。このように **CPP** は製造設備のスケールや個体に依存するため、**CPP** によるデザインスペースを構築する場合は将来の実生産における製造設備と同一のスケール及び固体を用いて実施しなければならず、非現実的である。

以上のように、経口固形製剤の製造工程開発研究にはいくつかの克服すべき課題があり、それらを克服したより現実的なアプローチが求められている。本研究では、経口固形製剤の製造工程開発研究におけるこれらの課題を克服し、**QbD** 概念に従った新規の多変量統計的アプローチを提案し、その有用性を評価

した。

はじめに、高速攪拌造粒・乾燥・整粒・混合・打錠工程からなる経口固形製剤の製造工程開発研究におけるスクリーニング実験として、全ての製造工程を対象として多変量統計的アプローチの実験計画法を適用し、種々の多変量統計解析により出力変数である最終製品の品質の硬度・溶出性・含量均一性に影響する重要工程と CPP の抽出を試みた。さらに多目的最適化問題及び非線形問題を考慮し、目標とする最終製品の品質が堅牢かつ安定に得られる CPP の最適水準の決定を試みた。その結果、出力変数の平均値を用いた分散分析や出力変数の平均値だけでなくばらつきをも考慮した品質工学の考え方に基づく *S/N* を用いた分散分析により重要工程として高速攪拌造粒・乾燥・混合・打錠工程が抽出され、CPP として造粒液量・造粒時間・乾燥温度・混合時間・打錠本圧が抽出された。これらの CPP は過去の知見や経験と整合しており、スクリーニング実験として全ての製造工程を対象として多変量統計的アプローチを適用することの妥当性を科学的かつ定量的に示すことができた。さらに、硬度と溶出性には多目的最適化問題があり、また非線形問題も懸念されたことから、既に処方開発研究にて確立された手法である非線形 RSM の RSM-S 及び Bootstrap (BS) Resampling 法により、複数の最終製品の品質を同時に満たす CPP の最適水準とそのときの最終製品の品質を予測し、加えてそれらの信頼性を 95%信頼区間により確認した。その結果、得られた最適水準は目標とする複数の最終製品の品質を同時に満たしたことから多目的最適化問題を克服することができ、さらに Leave-one-out cross-validation (LOOCV) にて CPP の最適水準とそのときの最終製品の品質に高い精度が得られたことから、非線形問題も克服可能であることが確認された。

次に、重要工程や CPP を抽出するスクリーニング実験だけでなく、入力変数と出力変数の多次元的関係を明らかとする最適化実験に多変量統計的アプローチの実験計画法と多変量統計解析を適用し、さらに製造設備のスケール差や個体差を克服するため中間製品の Critical Quality Attribute (CQA) を用いてデザインスペースを構築する新規の多変量統計的アプローチを試みた。はじめに、流動層造粒・整粒・混合・打錠工程からなる経口固形製剤について、全ての製造工程を対象としたスクリーニング実験を小スケールにて実施した結果、重要工程として流動層造粒・打錠工程が抽出され、CPP として給気温度量・給気風量・スプレー速度・スプレーエア圧・スプレー液量・打錠予圧・打錠本圧が抽出された。次いで、抽出された重要工程及び CPP について、より詳細な実験

計画法を用いた最適化実験をパイロットスケールにて実施した結果、詳細な入力変数と出力変数の多次元的関係を **RSM** により明らかとすることができた。これらの結果は過去の知見と整合しており、多変量統計的アプローチの小スケールによるスクリーニング実験への適用と、その結果を受けたパイロットスケールによる最適化実験への適用が妥当であることを科学的かつ定量的に示すことができた。最後に、小スケール及びパイロットスケールのデータセットより得られる中間製品の **CQA** によるデザインスペースを用いて、実生産スケールにおける最終製品の品質を精度よく予測することで製造設備のスケールや個体に依存しないデザインスペースの構築を試みた。その結果、中間製品の **CQA** によるデザインスペースは **RSM** 及び **RSM-S** のいずれにおいても **LOOCV** にて良好な精度が得られるものの、非線形問題を克服した **RSM-S** の方がより良好な精度が得られることがわかった。さらに、得られた **RSM-S** による中間製品の **CQA** によるデザインスペースで実生産スケールにおける最終製品の品質も良好に予測できることが示された。加えて、**RSM-S** の欠点であるデザインスペースの境界の信頼性についても考察し、保守的なデザインスペースの境界を **BS Resampling** 法と **95%信頼区間** により得ることで、より現実的な中間製品の **CQA** によるデザインスペースの構築が可能であることが示された。

本研究により、経口固形製剤の製造工程開発研究におけるいくつかの課題を克服することができ、かつ現実的なアプローチとして新規の多変量統計的手法を提案し、その有用性を示すことができた。今後、より高いレベルの科学的理解が求められる経口固形製剤の製造工程開発研究において、新規多変量統計的アプローチは有用な手段になるものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

日米欧医薬品規制調和国際会議により発出された医薬品開発ガイドライン（Q8 ガイドライン）により、医薬品開発研究に Quality by Design (QbD) の概念が導入された。Q8 ガイドラインでは、医薬品開発研究における処方開発及び製造工程研究を、いずれも QbD に基づいて実施することが推奨されており、入力変数－出力特性の多次元的関係を科学的に理解し、デザインスペースとして定義すれば規制の弾力性を得ることができるとされている。従来までの製造工程開発研究は、単一の入力変数を変動させることで生じる出力特性の変化を調べるという一因子型実験が主流であった。しかし、科学的根拠に基づくデザインスペースを構築し、堅牢かつ安定な実生産を実現するために、製薬企業は一因子型実験から多変量統計的アプローチへの転換を進めている。本研究では、経口固形製剤の製造工程開発研究における QbD 概念に従った新規の多変量統計的手法を提案しその有用性を評価した。以下に得られた知見を要約する。

はじめに、高速攪拌造粒、乾燥、整粒、混合、打錠の工程からなる経口固形製剤の製造工程開発研究におけるスクリーニング実験として、全製造工程を対象とした品質工学的方法を適用した。すなわち、混合系実験計画をベースにシグナル/ノイズ比を用いた分散分析により、最終製品の品質である硬度、溶出性、含量均一性に影響する重要工程と Critical Process Parameter (CPP) の抽出を試みた。その結果、重要工程として高速攪拌造粒、乾燥、混合、打錠が抽出され、また CPP として造粒液量、造粒時間、乾燥温度、混合時間、打錠本圧が抽出された。これらの CPP は過去の知見や経験と整合しており、スクリーニング実験として品質工学的アプローチを適用することの妥当性が確かめられた。さらに硬度と溶出性はトレードオフの関係にあるため、多目的同時最適化問題を解決する必要がある。また非線形問題も懸念されることから、薄板スプライン補間を応用した非線形応答曲面法 (RSM-S) による最適化及びブートストラップ法 (BS) による信頼性評価を実施し、複数の品質特性を同時に満たす CPP の最適水準と信頼区間の推定を試みた。その結果、得られた最適水準と信頼区間は目標とする複数の最終製品の品質を同時に満たすことが確認され、RSM-S と BS の適用により製剤開発における多目的同時最適化問題と非線形問題を克服できることが示された。

次に、製造設備のスケール差や個体差を克服するために、中間製品の

Critical Quality Attribute (CQA) を用いてデザインスペースを構築する新規の多変量統計手法の開発を試みた。はじめに、経口固形製剤の全製造工程を対象としたスクリーニング実験を小スケールで実施した結果、CPP として給気温度、給気風量、スプレー速度、スプレーエア圧、スプレー液量、打錠本圧が抽出された。次いで、パイロットスケールにて最適化実験を行うことにより、入力変数-出力特性の多次的関係を応答曲面として表した。最後に、小スケール及びパイロットスケールでのデータセットから得られた中間製品の CQA によってデザインスペースを設定することを試みた。その結果、中間製品の CQA より得られるデザインスペースで実生産スケールにおける最終製品の品質も良好に予測できることが示された。またデザインスペースの境界の信頼性についても検討を加え、BS を適用して境界の 95% 信頼幅を推定することで、保守的なデザインスペースを設定できることが示唆された。

以上より、本研究で提案された一連の多変量統計的手法は、経口固形製剤の製造工程開発研究における様々な課題を克服する上で有効活用でき、その内容は博士（薬学）の学位にふさわしいものである。