

## 「データ駆動型アプローチの新展開特集号」

解説

# 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

中川 弘司\*・加納 学†

## 1. はじめに

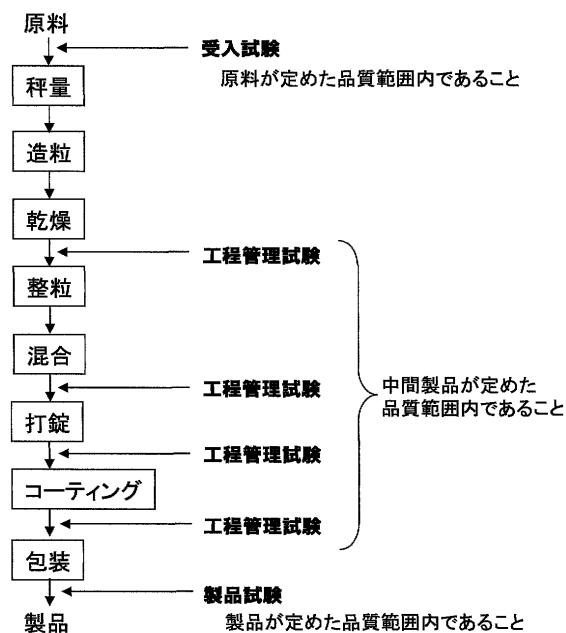
本稿では、まず現在の医薬品の製造および品質管理システムとその開発プロセスを紹介する。つぎに、現状のシステムおよび開発プロセスが抱えている課題とその要因について述べ、本課題を克服するために、医薬品業界が現在、どのようなアプローチを行い、どのようなシステム開発を行おうとしているかを紹介する。筆者は、データ駆動型アプローチが、現状の課題を克服し、目指すべき製造および品質管理システムを確立するためのキーテクノロジーの一つとなると考えていることから、本稿では、本技術の適用対象および適用に向けた諸課題を中心に概説する。

なお、医薬品の製造プロセスは、有効成分である原薬を製造するプロセスと、原薬を市販形態である錠剤等に製する製剤化プロセスに大別されるが、本稿では、現在最もデータ駆動型アプローチの適用に向けて盛んな議論が行われている固形製剤（錠剤）製造プロセスに焦点を絞って述べる。

## 2. 製造および品質管理システムと開発プロセスの現状

### 2.1 固形製剤（錠剤）の製造および品質管理システム

有効成分である医薬品原薬は、第1図に示す種々の製剤化プロセスを経て、汎用的な市販形態である錠剤に仕上げられる。各プロセスは、基本的にバッチプロセスである。錠剤の製造および品質管理は、GMP (Good Manufacturing Practice) [1] 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、各工程終了後に抜き取ったサンプルに対して実施する工程管理試験に合格後、次工程に払い出される。最終的に、製品試験に合格したものが市場に出荷される。



第1図 一般的な錠剤の製造および品質管理システム例

### 2.2 開発プロセス

商用生産スケールでの第1図に示す製造プロセスの確立を見据え、まずは、原理が同じでスケールの異なるラボの製造機器を活用して製造および品質管理システムを構築する。そして、最終的に商用生産スケールで3ロットのプロセスバリデーションを実施することで構築したシステムの妥当性を検証する流れが一般的である。

より具体的には、研究所には数段階のスケールの製造機器を有することから、まずはラボスケールで製品に影響を与える中間製品品質およびその許容範囲を見極め、いったんパイロットスケール（商用生産スケールの1/10以上のスケール）で製品品質を確保する製造条件を確立したうえで、最終的に商用生産スケールへスケールアップするケースが多い。

### 2.3 取り組むべき課題

現状の課題として、以下のことがあげられる。

- ・商用生産では、プロセスバリデーションで検証された範囲の製造条件しか許容されず、品質およびコスト面において、継続的な改善を行うことが難しい。

\* 第一三共(株)製薬技術本部 製剤技術研究所 固形剤研究第二グループ

† 京都大学大学院工学研究科化学工学専攻 プロセスシステム工学分野

Key Words: quality by design, process analytical technology, design space, NIR, real time release.

- ・ 工程管理試験や製品試験は、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。
- ・ 粉体プロセスのスケールアップ則は、完全に確立されていないものが少なくなく、スケールアップごとに製造条件および製品品質の精査が必要となる。加えて、スケールが大きくなるにつれ、実験数も限られるため、最も重要な商用生産スケールでの製造条件の十分な検証が難しい。
- ・ 安定稼動を重視するあまり、品質およびコストを改善できる可能性のある新技術の導入に対して保守的である。

これらの課題をまとめると、商用生産では、これまでに実績のある方法を用いて、ピンポイントの製造条件および品質管理範囲を設定する傾向が強くなり、いったん設定したあとは重大な問題が発生しない限り改善を行うことが少ないといえる。よって、固形製剤製造プロセスは、旧来から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る。

## 2.4 課題解決を阻む要因

上述の課題が解決されない要因としては、以下のことが考えられる。

- ・ 商用生産における製造条件は、FDA (Food and Drug Administration: 米国)、EMA (European Medicines Agency: 欧州)、PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: 日本) といった規制当局 (以降、当局) からの承認事項となるため、変更する際の手続きが面倒である。
- ・ 粉体プロセスを工程中で管理し、制御する技術が十分には確立されていない。
- ・ 医薬品産業の体質として、新しい医薬品をいかに創製するかに注力する傾向が強いため、製造プロセスの最適化によるコスト競争力向上はあまり重要視されない。
- ・ 当局からの承認取得を最優先とするため、リスクのある新技術の導入よりも実績のある旧来の技術を活用する傾向が強い。

これらの要因を列挙すると、医薬品業界の特殊性が浮かび上がる。創製された医薬品候補化合物が製品化される確率は、臨床現場での厳格な有効性および安全性検証試験をクリアする必要があることから、極めて低い (1/11300 程度) のため、製品化される医薬品は、高製造コストであっても、確実に製品として当局から承認されることが目的となる。すなわち、生産技術力の革新を起こすモチベーションに乏しいことが主因であると考えられる。

## 3. 医薬品業界が試みるアプローチおよび将来像

### 3.1 課題解決に向けたアプローチ

現在、医薬品業界は、前節で述べた製造および品質管理システムの課題を認識し、それらを解決すべく、本格的に動き出している。そこには、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するにあたり、他産業で実績をあげつつある最新技術を導入し、よりレベルの高い製造および品質管理システムを確立する必要があるとの認識が根底にある。

そのイニシアティブを取っているのが、FDA であり、製造および品質保証システムの目指すべき方向性に関する指針を発出している [2]。また、これと関連する形で、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) からは、科学的根拠に基づいた品質および製造管理システムのパラダイムシフトを促すことを目的とした、Q トリオとよばれる 3 種のガイドラインが発出されている [3-6]。これらのガイドラインには、医薬品開発段階で、各医薬品の製造過程に応じたリスクを明確にし、そのリスクを適切に管理するための製造および品質管理システムを確立すること、および製品化後も製品ライフサイクルにわたって継続的な品質改善を行えるシステムを確立することが明記されている。

医薬品製造サイトは、当局より定期的に査察を受けるが、Q トリオが適切に運用されることで、企業の製造および品質管理レベルが向上し、査察負担を軽減させることを当局側は強く望んでいる。

### 3.2 QbD と PAT

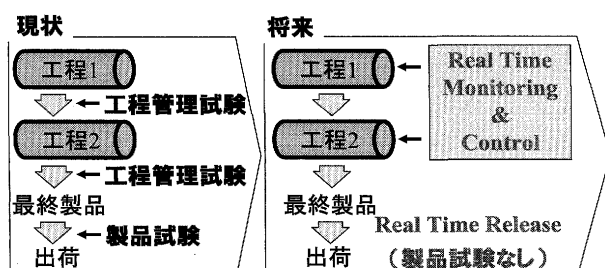
前項で述べたシステムを確立するために、いま、盛んに議論されている話題が、QbD (Quality by Design) [3,4] および PAT (Process Analytical Technology) [7] という概念である。QbD とは、品質を設計および開発段階で造りこむことを指向した概念であり、製品品質に製造適性を加えた広義の品質を確保できる管理範囲を Design Space として設定することがポイントとなる。いったん Design Space を確立すれば、本スペース内での変更は、承認事項の変更として取り扱わずにすむ、すなわち、当局に一部変更申請を提出する必要がないため、製品ライフサイクルにわたる品質改善および製造コスト低減に取り組んでいくことが容易になる。

一方、PAT とは、各工程における製品の重要品質特性をリアルタイムでモニタリングし、それに影響を与える操作変数を制御することにより品質管理することを指向した概念である。リアルタイムモニタリング技術としては、NIR (Near Infrared) などの非破壊迅速分析技術が脚光を浴びている。PAT の適用により、製造プロセスに対する理解が深まることが期待され、従来の『工程終了

後の試験結果による品質確認』から『工程内での重要品質特性の制御』が可能となる。

すなわち、QbDの適用により重要品質特性の管理範囲を確立し、PATの適用によって重要品質特性を工程内でモニタリングし制御するシステムを確立することにより、医薬品の品質保証は、第2図に示すように、従来の製品試験による保証から工程内での保証というパラダイムシフトを起こす可能性がある。

また、開発段階で系統立って蓄積されたデータおよび製造各ロットで得られるリアルタイムモニタリングデータを活用することにより、スケールアップ検討の効率化も期待される。



第2図 医薬品品質保証システムの将来像

### 3.3 Real Time Release

第2図に示したRTR (Real Time Release) に対して若干補足説明を加える。これは、工程内でのリアルタイムモニタリングおよび制御により製品品質を保証し、製品試験を省略する出荷システムを指す。QbD/PATの適用による本システムの採用について、当局と各製薬企業が精力的な議論を続けている。

RTRを採用した際の企業側のメリットとして、以下のことが考えられる。

- ・ 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
- ・ 製造プロセスの改善におけるフレキシビリティ
- ・ 非破壊迅速分析技術の適用による環境負荷の低減 (製品試験で使用する溶媒の削減)

現在、外資系製薬企業は、一部の製品でRTRの採用に対する承認を海外当局より得ている。ただ、日本でもRTRの採用を実現するための動きは活発であり、厚生労働科学研究班からは、RTRを採用した承認申請書の記載方法を記した具体的な事例研究も発出されている[8]。2.4で生産技術力の革新を阻む主因は、モチベーションが乏しいと述べたが、RTRの採用はこのモチベーションの向上に大きく寄与すると考えられる。

### 3.4 近年の研究動向

開発段階でのスケールアップ手法の効率化やRTRの採用を実現するにあたり、各企業は現在、以下の研究に積極的に取り組んでいる。

- ・ Design Spaceの設定および構築方法に関する研究
- ・ リアルタイムモニタリングによる工程制御技術の

### 研究

これらの研究には、多変量解析技術などのデータ解析技術の適用が一つのポイントとなる。本技術を医薬品業界に最適な形に進化させ、応用していくことが成功の鍵になると考えられる。

近年、以下に一例として示すように、QbDやPATに特化した学会や、本研究課題を学会の1セッションとして取り上げたものが国内外で数多く開催されている。本分野は、現在、製剤研究分野で最も注目を浴びる研究課題の一つといえる。

#### ■ QbD/PATに特化した学会

- ・ Successfully Implementing PAT and QbD (2009, London)
- ・ AAPS Workshop (2009, Baltimore)
- ・ IFPAC (2010, Baltimore)

#### ■ QbD/PATを1セッションとして取り上げている学会

- ・ AAPS annual meeting (2009, Los Angeles), ISPE annual meeting (2009, San Diego), PDA annual meeting (2010, Orlando), AIChE (2009, Nashville), 薬剤学会 (2009, 静岡)

ここ数年、本研究分野に関しては、工程内での重要品質特性のリアルタイムモニタリング技術に焦点が当てられることが多く、その主役を果たしたのが、NIRやRaman, IRなどの非破壊迅速分析技術の開発であった[9-11]。現在も本技術開発は精力的に検討されているが、近年とくに報告が増えつつある研究内容が、NIRなどを含めた工程中に得られる運転データによるプロセスモデリング技術に関するものである。各製品の製造プロセスに対して、適切なモデリングが可能となれば、製造プロセスに対する理解が深まり、Design Spaceの設定および構築が容易になることが期待される。現時点で、本研究は海外主導であり、製薬企業に加え、当局、大学研究者（とくに工学）が共同で推進している報告が出始めつつある[12]。

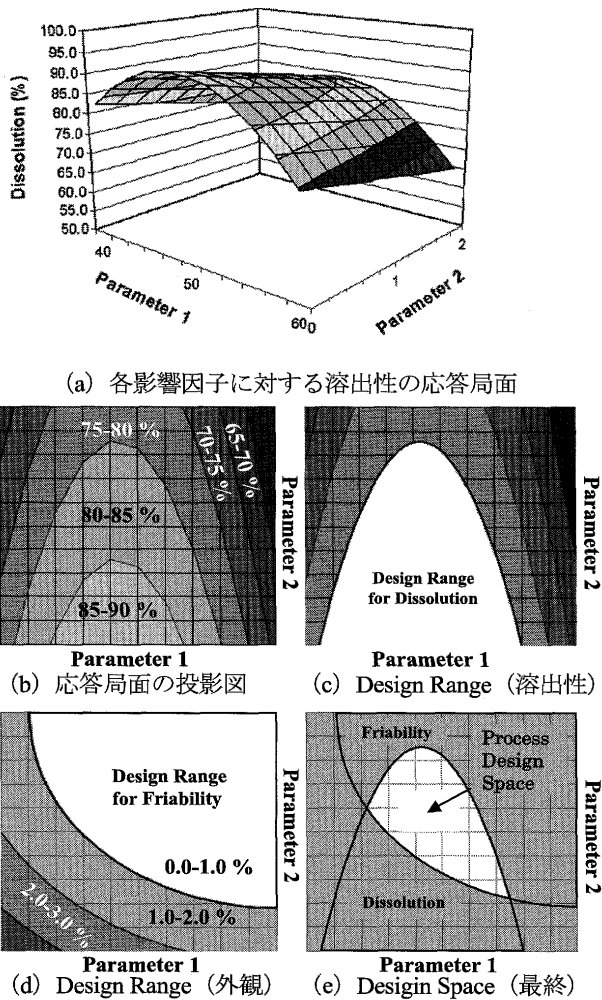
一方、国内では、プロセスモデリング技術に関する研究はほとんどなされておらず、今後、取り組んでいく価値が非常に高い分野といえる。

## 4. データ駆動型アプローチの適用対象

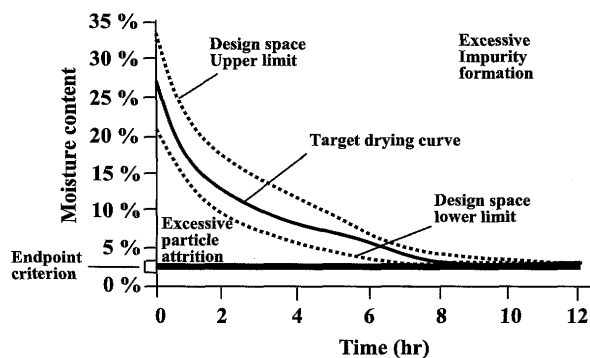
### 4.1 Design Spaceの設定および構築方法

Design Spaceとは、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合せと相互作用と定義される。Design Spaceの一例を第3, 4図に示す[4]。

第3図は、医薬品の重要品質である溶出性と外観（摩損度）に関するものである。手順としては、各重要品質に対して、まず応答局面を構築し(a, b), 各重要品質を確保できるDesign Rangeを個別に設定したうえで(c, d), 最終的にその組合せとしてのDesign Spaceを構築



第3図 Design Spaceの構築例 (溶出性と外観)



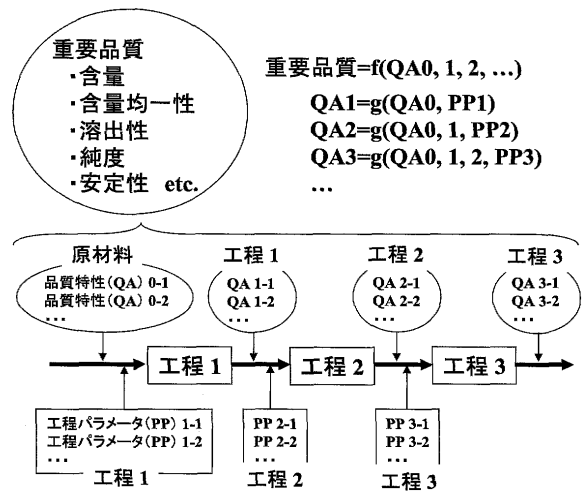
したものである。

第4図は、重要品質である純度の確保と微粒化による製造適性の低下を防止するための乾燥工程におけるDesign Spaceの構築例である。本例では、純度および製造適性を確保するために、乾燥工程における重要品質特性である水分の時間推移の許容範囲をDesign Spaceとして設定している。

このように、Design Spaceを構成するパラメータは多種多様であり、その関係は第5図のようになる。

一般的に、Design Spaceを構築するための流れは、以下ようになる。

- Step 1 確保すべき重要品質の選定
- Step 2 選定した重要品質に影響を与える各工程の品質特性 (QA: Quality Attribute) の選定および範囲の設定
- Step 3 選定したQAを管理するための工程パラメータ (PP: Process Parameter) および前工程までのQAの選定および範囲の設定



第5図 重要品質とQAおよびPPの関係

パラメータの選定や範囲の設定には、種々の実験計画が用いられる傾向にあるが[13]、検討すべきパラメータ数も多いことから、製造実績や限られた実験の中でいかに正確に重要品質とQAおよびPPの関係を構築するかが重要なポイントとなる。最近では、実験ポイントの選定にPCAを活用する報告もあり[14]、データ駆動型アプローチの適用が期待される課題の一つといえる。

また、Design Spaceの設定に関する大きな課題として、スケールアップ時の取扱いがあげられる。Design Spaceは、最終的に商用生産スケールにおいて設計品質を確保できる領域を設定する必要があるが、商用生産スケールでは限られた実験数のみしか実施できないため、パイロットスケールなどで設定した領域をそのまま商用生産スケールに適用できれば効率的である。しかし、Design Spaceを構成する変数としてPPを用いる場合は、スケールアップ時の製造装置の変更に伴い、全く異なる入力値となるため、パイロットスケールで設定した領域を商用生産スケールに適用することは困難である。このように、スケールに依存しない形でいかにDesign Spaceを構築するかは、効率的な製造プロセス設計を行ううえで重要なポイントとなる。

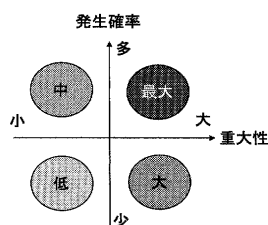
重要品質と各QAおよびPPとの関係を定式化するにあたっては、多変量解析の適用が不可欠である。固形製剤の重要品質としては、少なくとも第5図に示す項目を設定する傾向が強いが、データ駆動型アプローチを活用

した推定式の構築が望まれているのは、溶出性、純度および安定性といった項目であろう。その理由は、含量や含量均一性は、4.2に示すように、NIRスペクトルを用いて推定式を構築することが比較的容易であるのに対し、これらの項目は、リアルタイムで直接モニタリングすることが困難なためである。RTRによる高度な品質保証およびコスト削減を実現するにあたり、直接測定が困難な品質と各QAやPPとの関係を明確化していくことが必要となる。データ駆動型アプローチによる溶出性の推定事例も研究されているが[8]、このような推定式の商用生産適用には、物理現象の解明や測定技術の発展といった種々の面での技術革新を含め、さらなる研究が不可欠である。

現状では、本課題に対して、実験計画法などを用いて得られたデータに対して、応答局面作成機能を搭載した統計解析ソフトウェアを用いた解析を行うアプローチを取ることが多い。しかし、得られたデータをソフトウェアに入力し、各ソフトウェアのアルゴリズムをブラックボックス的に用いて解析を行っている例も散見される。重要品質と各QAやPPとの関係は、適切な範囲に限定すれば、線形関係にあるものも多く、化学産業で汎用されているPLSなどの線形のケモメトリックスの適用が適切である場合も多いと考えられる。現在、医薬品業界では、ケモメトリックスはブラックボックスの解析という認識が強いが、その原理が理解されたうえで適切に応用されれば、普及に拍車がかかることが予想される。

#### 4.2 リアルタイムモニタリング技術

重要品質に影響を与えるQAのうち、とくにリスクの高いQAや、それに準ずるQAは、それぞれCQA (Critical Quality Attribute), KQA (Key Quality Attribute) として定義される。ここで、そのリスクのレベルは、第6図に示すように、管理範囲を逸脱した場合の品質に影響を及ぼす重大性とその発生確率で分けられる。発生確率は、プロセスの適切な管理により低下させることが可能であるが、重大性は基本的にプロセス管理によるリスク低下は期待できないため、重大性が大きいQAは、そのレベルに応じて、CQAやKQAとして定義し、リアルタイムでモニタリングすることが望ましい。



第6図 QAのリスクレベル

CQAやKQAの例としては、純度に影響を与える造粒工程中の水分や、含量均一性に影響を与える混合工程中原薬の混合均一性などがあげられる。これらをリア

ルタイムでモニタリングする技術としては、非破壊迅速分析技術であるNIRを用いた報告が多い[15,16]。

NIRスペクトルは、水分や原薬の混合均一性といった測定対象の変化に加え、密度、温度および他成分の混合状態などの影響を受けるため、これを解析するにあたって、ケモメトリックスの適用が必須となる。近年、測定対象とNIRスペクトルの関係をPLSを用いて定式化し、リアルタイムで推定しようという試みが多い。

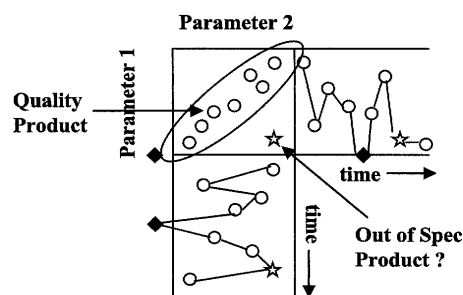
一般的に、ラボスケールでの実験によって得られたNIRスペクトルを用いて測定対象の推定式を構築し、商用生産スケールに展開するケースが多いが、ラボスケールで良好な推定式を構築できた場合においても、その推定式が商用生産スケールにそのまま適用できることは非常に稀である。これは、スケールファクタといわれる詳細不明な要因によって推定精度が低下するためであり、真因をつかみきれない場合も多い。

化学業界では、ソフトセンサを用いたCQAのリアルタイムモニタリングによる品質管理を実践することで、すでに多大な成果をあげてきている[17]。他業種で培われた推定式構築のための新技術やノウハウを、医薬品業界でも積極的に取り入れていくことが、今後ますます重要になると考えられる。

#### 4.3 プロセスコントロール

医薬品業界では、これまで、PPをバリデーションによって保証することを基本としてきたため、プロセスコントロールという意識は低かった。しかし、QbDの概念が浸透するに伴い、品質の継続的改善を目的としたプロセスコントロールに注目が集まりつつある。

種々のプロセスコントロール手法のうち、とくに最近注目が高いのが、第7図に示すMSPC (Multivariate Statistical Process Control) といえる[18]。扱う変数が飛躍的に多くなるなかで、多変量の関係をモニタリングし、異常を抽出、その異常の原因まで追究できる本手法は、今後、医薬品業界で適用用途は広いと考えられる。



第7図 MSPC

一方、制御手法としては、固形製剤製造プロセスは、基本的にバッチプロセスであることから、連続プロセスで適用されて効果をあげているモデル予測制御などの制御手法をそのまま取り入れることは難しい。本分野に関しては、バッチプロセスへの応用が進むことが望まれる。

近年、バッチプロセスに対する制御手法として、バッチプロセスの途中でデシジョンポイントを設定し、そこまでのバッチ運転状態の推移からバッチ終了後の製品品質を推定し、推定された製品品質と目標品質との差異より運転状態を変更する Mid-course correction という手法も提案されており、非常に興味深い [19]。このような新規制御手法の適用機会も今後増加することが予想される。

#### 4.4 技術移転

現在、国内の医薬品業界もグローバル化が進んでおり、とくに大型製品については、国内だけでなく海外で製造されることも多い。国内外を問わず、これまでの製造場所に他の製造場所を加える場合などには、技術移転が発生する。基本的に、同種の設備を有する製造場所を追加する場合はほとんどであるが、とくに海外では製造機器のメーカーが異なることも多く、設定できる PP も異なる場合があることから、最適な運転条件を設定するのに多大な労力を要することが多い。過去の運転条件などのデータを活用し、技術移転の労力を削減できれば、非常に画期的である。本アプローチとして、JY-PLS といった PLS の発展手法も提案されてきており [20]、このようなデータ解析技術をベースとした新規手法の適用が期待される。

#### 4.5 新製品開発スピードの向上

固形製剤の製造プロセス設計の基本は、既存設備の活用である。よって、既存設備の適用を視野に、個々の品目の特性に応じた製造条件の設定を、科学的な根拠をもっていかに効率よく行うかがポイントとなる。しかし、これまでに各企業は多数の製品開発を行ってきたにもかかわらず、その経験を活かしてきれていない場合も多い。その原因の一つとして、データベースの標準化がなされていないことがあげられる。ラボから商用生産スケールまでにどのようなデータを収集し、どのようなデータ解析を行っていくのが有用であるかを、過去の製品にわたって検証していく必要がある。これには、他産業で活用されているデータ収集システムやノウハウが非常に参考になるであろう。

また、固形製剤開発は、一般的に、有効成分である原薬の物理特性を勘案したうえで、添加剤を選定し、その混合比率を設定したうえでプロセスの運転条件を決定するという流れで行うが、プロセスの運転条件の設定段階で添加剤を選定しなおす必要が生じる場合もあり、そのようなケースには、評価を一からやり直さなければならず、非常に非効率である。化学産業では、Multi-block PLS とよばれる手法を用いて、原料成分の選定、混合比率およびプロセス運転条件をまとめて最適化する手法 [21] も提案されており、このような最適化手法の適用による新製品開発のスピードアップに対する期待も大きい。

### 5. 医薬品業界へのデータ駆動型アプローチの普及に向けた課題

医薬品業界へのデータ駆動型アプローチに対する期待は 4. に述べたように大きい。一方で、本アプローチの普及への鍵となるのが、データ解析により得られたモデルがどのような物理現象を捉えているかを説明することである。商用生産における製造条件は、当局からの承認事項となるため、プロセスコントロールに用いるモデルの妥当性を証明することが、商用生産に適用するための必須条件となる。この点については、第一原理モデルとの融合が望まれるが、得られたモデルを完全に物理現象と結びつけて説明することは困難であると考えられる。どの程度の妥当性の証明が必要かは、今後、当局側と議論を行っていくことになるであろう。

また、プロセスシステムに精通した技術者は少ないことから、共同研究や他業種との人材交流などにより技術者を育成していくことも重要である。できる限りシンプルで種々の品目へ水平展開可能な技術開発を行い、製造現場への新技術の導入障壁を低くすることも重要である。

モデルの開発にあたっては、バリデーションの実施方法を検討する必要がある。医薬品業界では、第 5 図に示した重要品質の製品試験を行う場合、その試験方法は適切にバリデートされていることが要求される [22]。NIR スペクトルなどの多変量変数を用いて推定モデルを構築した場合においても、モデルのバリデートが必要になると考えられる。NIR に関しては、バリデーション方法を示したガイダンス (案) も提案されているが [23]、プロセスデータから構築された推定モデルについては、今後、どのようにバリデーションを行っていくかに関して議論が必要であろう。

### 6. おわりに

現在、製剤研究分野において、製品をより高度に品質保証し、かつ効率的な製造プロセスの開発および設計を行う手法の開発が望まれている。目的の達成には、データ駆動型アプローチへの期待は非常に大きい。本稿により、データ駆動型アプローチの医薬品業界への適用に興味を持たれた方がおられれば幸いである。

(2009年10月7日受付)

#### 参考文献

- [1] 厚生労働省：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 (2004)
- [2] FDA: Pharmaceutical cGMPs for the 21<sup>st</sup> Century –A Risk Based Approach– (2004)
- [3] ICH: ICH Harmonised Tripartite Guideline –PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT Q8– (2005)
- [4] FDA: Guidance for Industry –Q8(R1) Pharmaceutical Development– (2009)

- [5] ICH: ICH Harmonised Tripartite Guideline –QUALITY RISK MANAGEMENT Q9– (2005)
- [6] ICH: ICH Harmonised Tripartite Guideline –PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM Q10– (2008)
- [7] FDA: Guidance for Industry –PAT–A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance– (2004)
- [8] 檜山ら: 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; 平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金 分担研究報告書 (2007)
- [9] G. Reich: Near-infrared spectroscopy and imaging: Basic principles and pharmaceutical applications; *Adv. Drug Delivery Rev.*, 57, pp. 1109–1143 (2005)
- [10] Y. Roggo et al.: A review of near infrared spectroscopy and chemometrics in pharmaceutical technologies; *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 44, pp. 683–700 (2007)
- [11] C. Gendrin et al.: Pharmaceutical applications of vibrational chemical imaging and chemometrics: A review; *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 48, pp. 533–553 (2008)
- [12] D. Fichana et al.: Experimental and model-based approaches to studying mixing in coating pans; *Pharm. Dev. Technol.*, 14, pp. 173–184 (2009)
- [13] A. S. El-Hagracy et al.: 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, pp. 392–406 (2006)
- [14] K. Muteki et al.: Mixture designs and models for the simultaneous selection of ingredients and their ratios; *Chemom. Intell. Lab. Syst.*, 86, pp. 17–25 (2007)
- [15] J. Rantanen et al.: Use of in-line near-infrared spectroscopy in combination with chemometrics for improved understanding of pharmaceutical process; *Anal. Chem.*, 77, pp. 556–563 (2005)
- [16] Y. Sulub et al.: Real-time on-line blend uniformity monitoring using near-infrared reflectance spectrometry: A noninvasive off-line calibration approach; *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 49, pp. 48–54 (2009)
- [17] H. Kamohara et al.: Product quality estimation and operating condition monitoring for industrial ethylene fractionator; *J. Chem. Eng. Japan*, 37, pp. 422–428 (2004)
- [18] T. Kourtí: Process analytical technology and multivariate statistical process control: Wellness index of product and process – Part 1; *PAT*, 1 pp. 13–19 (2004)
- [19] J. Flores-Cerrillo et al.: Control of particle size distributions in emulsion semibatch polymerization using mid-course correction policies; *Ind. Eng. Chem. Res.*, 41, pp. 1805–1814 (2002)
- [20] S. Garcia-Munoz et al.: Product transfer between sites using joint-Y PLS; *Chemom. Intell. Lab. Syst.*, 79, pp. 101–114 (2005)
- [21] K. Muteki et al.: Multi-block PLS modeling for L-shaped data structures with applications to mixture modeling; *Chemom. Intell. Lab. Syst.*, 85, pp. 186–194 (2006)
- [22] ICH: ICH Harmonised Tripartite Guideline –VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES: TEXT AND METHODOLOGY Q2 (R1)– (2005)
- [23] EMEA: GUIDELINE ON THE USE OF NEAR INFRARED SPECTROSCOPY BY THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY AND THE DATA REQUIREMENTS FOR NEW SUBMISSIONS AND VARIATIONS (2009)

## 著者略歴

なか がわ ひろ し  
中 川 弘 司

1975年9月26日生。2000年京都大学大学院工学研究科化学工学専攻修士課程修了。同年4月第一製薬(株)(現:第一三共(株))入社。製剤プロセス開発および設計業務に従事。現在、製剤技術研究所固形剤研究グループ。化学工学会の会員。

## 著者略歴

か のう まなぶ  
加 納 学 (正会員)

本学会誌 p. 85 参照