

( 続紙 1 )

京都大学	博士 (情報学)	氏名	柳沼 啓太
論文題目	Development of practical soft sensors for water content monitoring in fluidized bed granulation considering pharmaceutical lifecycle (医薬品ライフサイクルに応じた流動層造粒中水分含量モニタリングのための実用的なソフトセンサーの開発)		
(論文内容の要旨)			
<p>流動層造粒は経口固形製剤の製造に汎用される製法である。造粒中の水分含量推移は最終製品の品質に影響を与える可能性が高い。従来のオフライン測定法では水分含量の迅速測定は困難であるため、ソフトセンサー (予測モデル) が工程中水分含量モニタリングに有用であり、商用生産段階において精密な品質管理を可能にする。また、技術移転段階において、パイロット規模から商用生産規模へスケールアップを実施する際に、ソフトセンサーは工程理解を深める上で重要な役割を果たす。技術移転及び商用生産の各段階で有用なソフトセンサーの特性は異なり、前者ではスケールフリー、高精度、及び経済的なソフトセンサー、後者では記述的、高精度、及びシンプルなソフトセンサーが実用的であり望ましい。これまで、医薬品ライフサイクルの全ての段階にわたり、主に近赤外分光法 (NIRS) ベースの統計的なブラックボックス (BB) ソフトセンサーが水分含量モニタリングに適用されてきた。NIRSベースのBBモデルはスケールフリー及び高精度であるが、記述的でなく、分光計やプローブ等に高額な設備投資を要する欠点がある。以上を踏まえて本論文では、技術移転及び商用生産それぞれの段階に適した実用的なソフトセンサーの構築方法に関する研究成果がまとめられている。</p> <p>第1章では、錠剤を例に経口固形製剤の製造フロー、流動層造粒工程の原理、高品質な医薬品を保証するための管理戦略、ソフトセンサーの分類、及び医薬品ライフサイクルについて説明した後、本研究の目的を明確化している。</p> <p>第2章では、処方、製造機器、データ取得、回帰手法、及びモデルの推定性能評価等の本論文中に頻出する実験方法について説明している。</p> <p>第3章では、技術移転段階におけるスケールアップに有用なスケールフリー、高精度、及び経済的な工程パラメータ (PP; 運転状態を表す変数) ベースのBBモデルを提案した。PPは温度計や湿度計等の標準的な計器で測定可能なため、PPベースのBBモデルは設備投資が不要という利点がある。一方で、PPと水分含量の関係は製造機器に依存するため、モデル構築時に校正された製造スケールの範囲外では推定精度が低下する。提案手法では以下2点の工夫を行い、スケールフリーかつ高精度なPPベースのBBモデルを構築した。1点目として、スケール変化に対処するため、製造スケールに依らず一定の感度で水分含量に大きく影響するPPを入力変数として選択した。2点目として、高精度なモデルを構築するため、データの多重共線性及び非線形性に対処可能な局所重み付き部分的最小二乗回帰 (Locally Weighted Partial Least Squares Regression: LW-PLSR) を適用した。パイロット規模から商用生産規模へのスケールアップを想定し、実験室及びパイロット規模のデータのみを用いてモデル構築を行い、商用生産規模のデータに対するモデルの推定性能を評価した。その結果、開発したPPベースのLW-PLSRモデルがNIRSベースのLW-PLSRモデルと同等の高い推定精度を示すことが確認された。以上より、提案手法がPPベースのBBモデルが有する欠点を克服し、商用生産規模のデータを一切使用せずに、設備投資不要で商用生産に適用可能な高精度なモデルを構築可能であることが実証された。</p>			

第4章では、スケールフリーかつ高精度なLW-PLSRモデルを構築するために必要なデータセットの特性を明らかにした。実験室、パイロット、及び商用生産規模の順にデータが蓄積されていくスケールアップの状況を再現した、複数種類のモデル構築用データセットを用いてPPベース及びNIRSベースのLW-PLSRモデルを構築し、商用生産への適用性を評価した。その結果、スケールフリーかつ高精度なLW-PLSRモデルを構築するためには、モデル構築用サンプルが主成分空間上で広範囲に分布し、かつ、主成分スコアがクエリと近いサンプルが含まれている必要があることが示された。さらに、商用生産に適用可能な高精度なモデルを構築するために要する費用をモデルの開発コストと定義し、産業応用の観点で推定精度と同じく重要な経済性について評価した。その結果、有効成分の価格及び配合比率が低い医薬品ほど、第3章で開発したPPベースのLW-PLSRモデルの開発コストが安価となり、NIRSベースのLW-PLSRモデルと比較して、より経済的に優位となることが確認された。これらの結果は、スケールフリーかつ高精度なLW-PLSRモデル構築の効率化、及び医薬品の特性に応じた経済的なモデル選択において有用である。

第5章では、商用生産段階における精密な品質管理に有用な記述的、高精度、かつシンプルなグレーボックス（GB）モデルを開発した。GBモデルとは、物理モデルと統計モデルを組み合わせたモデルである。より高品質な医薬品を供給し続けるためには、商用生産を通して製造工程の継続的改善を図ることが重要であり、記述的で説明性の高いモデルは現場オペレータの工程理解を促進するために有用である。GBモデルは現象論的なホワイトボックス（WB）モデル及びBBモデルを統合し、それぞれの欠点（予測精度及び説明性）に対処する。3種類のGBモデル（パラレル、シリアル、及び結合型）について、2種類の処方商用生産規模のデータを用いて推定性能を評価した。GBモデルは、熱物質収支モデル（WBモデル）及びLW-PLSRモデル（BBモデル）を統合することで構築した。シリアルGBモデルとして、LW-PLSRモデルが、各クエリのPPに応じてWBモデルの調整パラメータを推定した。パラレルGBモデルまたは結合型GBモデルとして、LW-PLSRモデルが、それぞれWBモデルまたはシリアルGBモデルの出力値残差を補正した。提案した3種類のGBモデル全てが処方に依らず、WBモデルの推定精度を向上させることが示された。さらに、LW-PLSRモデルがWBモデルの推定精度を低下させるリスクを低減するため、GBモデルとWBモデルのいずれを選択するか意思決定支援手法として、T2統計量及びQ統計量に基づいたLW-PLSRモデルの評価方法を提案した。

第6章では、本論文の結論を述べた後、開発手法を用いた今後の展望について説明している。今後の展望として、スケールフリー、高精度、かつ経済的なPPベースのBBモデルの概念が、水分含量以外の顆粒物質特性（粒子径など）や流動層造粒以外の製造工程（フィルムコーティングなど）にも幅広く適用できる可能性があることが議論された。また、記述的、高精度、かつシンプルなGBモデルについては、水分含量に影響を与える複数の操作可能なPPをモデルの入力変数に含むため、流動層造粒中水分含量のモニタリングに加え、その制御への応用が期待される。

(論文審査の結果の要旨)

流動層造粒は経口固形製剤の製造に汎用される製法である。造粒中の水分含量推移は最終製品品質に影響を与えるため、水分含量をリアルタイムに監視する必要がある。ラボ規模やパイロット規模から商用生産規模へスケールアップ（技術移転）する際に、新たにデータを収集し、モデルを再構築するのは、時間と費用の両面で望ましくない。このため、近赤外分光計測（NIRS）から水分含量を推定する手法が広く用いられているが、高額な計測装置の導入が必要となる。本研究では、推定精度と経済性の両面でNIRSを上回るデータ駆動型の推定モデル（ソフトセンサー）の構築方法を提案すると共に、グレイボックス型ソフトセンサーの構築と検証を行っている。具体的には、以下に示す研究成果を得ている。

1. スケールフリーなソフトセンサーの開発と経済性評価（技術移転用）

製造スケールに依らず水分含量に影響を及ぼす工程パラメータを入力変数として選択し、局所荷重部分的最小二乗回帰（LW-PLSR）を適用することで、ラボ規模とパイロット規模の実験データのみで構築したソフトセンサーによって、商用生産設備での水分含量を高精度に推定できることを明らかにした。さらに、モデル構築のための実験に必要な原料や設備のコストを考慮し、NIRSとソフトセンサーとの間での経済性を比較し、いずれを採用すべきか判断する方法を開発した。商用生産規模のデータを全く使わないソフトセンサー構築方法の開発とその経済性評価は本研究が初めてである。

2. グレイボックス型ソフトセンサーの開発（商用生産用）

グレイボックス（GB）モデルは物理モデル（ホワイトボックス（WB）モデル）と統計モデル（ブラックボックス（BB）モデル）を統合するモデルであり、それぞれの長所（説明性と予測精度）を併せ持つ。2種類の処方商用生産データを用いて、WBモデルである熱物質収支モデルとBBモデルであるLW-PLSRモデルを併用した3種類のGBモデル（並列型、直列型、統合型）を構築し、すべてのGBモデルがWBモデルよりも高い水分含量推定性能を示すことを明らかにした。WBモデルを基盤とするGBモデルは、直感的で現場運転員にも理解しやすく、生産現場での実装が容易である。

以上を要するに、本論文は、流動層造粒における水分含量を高精度に推定することを目的として、スケールフリーなソフトセンサーの構築方法およびソフトセンサーとNIRSに基づく手法の経済性比較方法を新たに提案するとともに、グレイボックス型ソフトセンサーを開発し、実際のデータを用いてそれらの有用性を示しているものであり、その成果は学術上および実際上寄与するところが少なくない。

よって、本論文は博士（情報学）の学位論文として価値あるものとして認める。また、令和4年1月19日に論文内容とそれに関連した事項について口頭試問を行った結果、合格と認めた。

また、本論文のインターネットでの全文公表についても支障がないことを確認した。