

学位論文紹介  
Doctoral Thesis Introduction

## 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

### Development of Practical Soft Sensors for Water Content Monitoring in Fluidized Bed Granulation Considering Pharmaceutical Lifecycle

柳沼 啓太\*  
Keita Yaginuma

#### 1. はじめに

流動層造粒は経口固形剤の製造に汎用される製法である。一般的に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ことが重要である。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、ソフトセンサーが水分含量モニタリングに有用である。ソフトセンサーは物質特性を予測するモデルであり、技術的あるいは経済的な理由から、ハードセンサー（物質特性を直接測定する電気機械式あるいは光学式センサー）による迅速測定が困難な物質特性もリアルタイムに推定できる。

医薬品開発段階において、実験室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）することが一般的であるが、製造スケールが変更されるたびに、新たにデータを収集し、予測モデルを再構築することは時間と費用の両面で望ましくない。そのため、近赤外分光法（NIRS）により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、医薬品ライフサイクルの主要段階である技術移転および商用生産を想定したケーススタディを通して、推定精度と経済性の両面でNIRSを上回るデータ駆動型ソフトセンサーの構築方法を提案するとともに、推定精度と説明性を両立したグレイボックス型ソフトセンサーの構築と検証を行った。

#### 2. 主な研究成果

##### 2.1 スケールフリーなデータ駆動型ソフトセンサーの開発と経済性評価（技術移転用）

NIRSよりも安価な水分含量モニタリング手法を開発するため、温度計や湿度計などの標準的な計器で測定可能な工程パラメータ（PP）を入力とするデータ駆動型ソフトセンサーに着目した。本手法は設備投資が不要と

いう利点がある一方、多くのPPと水分含量の関係が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という課題がある。製造スケール変化に対処するため、提案手法では、スケールによらず一定の感度で水分含量に大きく影響する4つのPP（給気温度、製品温度、排気温度、および排気湿度）を入力変数として選択し、入出力変数間の非線形性に対処可能な局所荷重部分的最小二乗回帰（LW-PLSR）を採用した。提案手法を適用することで、実験室規模およびパイロット規模の製造データのみで構築したソフトセンサーにより、商用生産設備での水分含量をNIRSと同等以上の精度で推定可能であることを明らかにした（Fig. 1）。

また、複数種類のモデル構築用データセットを用いた検証を行い、高精度なLW-PLSRモデルの構築に必要なデータセットの特性として、主成分空間上でサンプルが

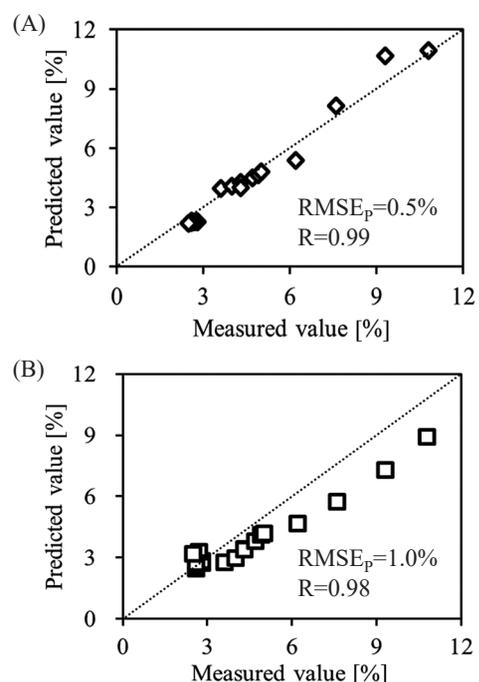


Fig. 1 Prediction accuracy of LW-PLSR models using (A) the four selected PPs and (B) absorbance of the NIR spectra at the selected wavelength [1]

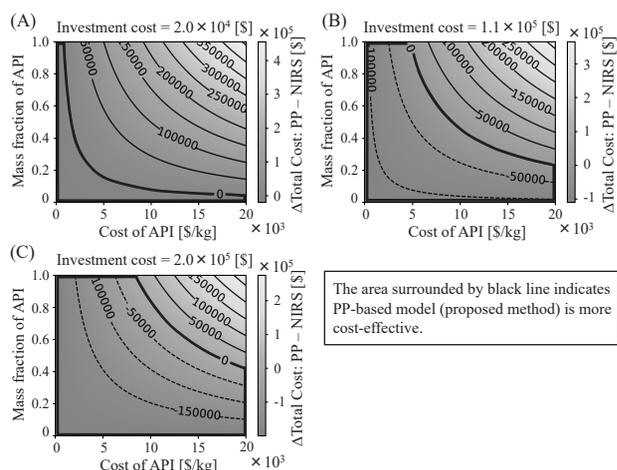
2023年1月31日受付

第一三共株式会社 製薬技術本部 製剤技術研究所  
(〒254-0014 神奈川県平塚市四之宮 1-12-1)

Formulation Technology Research Laboratories, Pharmaceutical  
Technology Division, Daiichi Sankyo Co., Ltd.

(1-12-1 Shinomiya, Hiratsuka, Kanagawa 254-0014, Japan)

\* 連絡先 yaginuma.keita.d4@daiichisankyo.co.jp



**Fig. 2** Difference in model development cost depending on cost of API, mass fraction of API, and initial investment cost for the NIR spectrometer of (A)  $2.0 \times 10^4$ , (B)  $1.1 \times 10^5$ , and (C)  $2.0 \times 10^5$  [2]

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ことが重要であることを明らかにし、効率的にモデル構築するための実験計画の立案方法を提案した。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の製造実験に必要な原材料や設備に掛かる費用を基にモデルの開発コストを算出し、提案手法とNIRSの経済性を比較することで、いずれを採用すべきか判断するための方法を開発した (Fig. 2)。

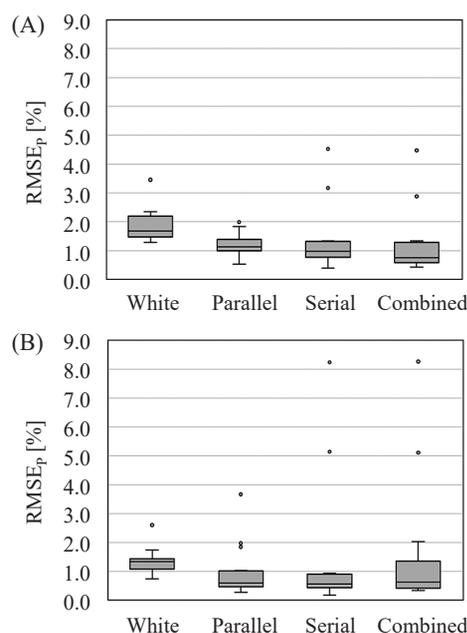
商用生産規模の製造データを一切使用しないスケールフリーなデータ駆動型ソフトセンサーの構築方法の開発、およびその経済性評価は本研究が初めてである。

## 2.2 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、それぞれの利点 (説明性と推定精度) をあわせ持つ。2種類の処方 of 商用生産規模の製造データを用いて、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 (Parallel), 直列型 (Serial), 結合型 (Combined)) を構築し、推定性能を評価した。直列型GBモデルでは、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。並列型GBモデルまたは結合型GBモデルでは、LW-PLSRモデルがそれぞれWBモデルまたは直列型GBモデルの出力値残差を補正した。提案した3種類のGBモデルすべてが処方によらず、WBモデルの推定精度を向上させることを明らかにした (Fig. 3)。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ため、商用生産段階での製造工程の継続的改善に有用である。

## 3. 今後の展望

本研究成果であるスケールフリーなデータ駆動型ソフトセンサーの構築方法は、水分含量以外の物質特性 (粒子径など) の推定や流動層造粒以外の製造工程 (フィル



**Fig. 3** Prediction accuracy of white-box, parallel gray-box, serial gray-box, and combined gray-box models in case of (A) formulation A and (B) formulation B [3]

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。提案手法は、分光法によるモニタリング手法と異なり、設備投資を必要とせず、経済的で実装が簡便であることから、これまでPAT (Process Analytical Technology) 適用のハードルが高かった、開発費用が限られる少量生産の開発品や社外CMO (Contract Manufacturing Organization) への技術移転が必要な開発品に対しても、工程中モニタリングの実装を促進することが期待される。

## 4. 謝辞

本研究の遂行にあたり、京都大学大学院情報学研究科加納学教授には、懇切丁寧なご指導を賜りました。心より深甚なる感謝の意を表します。

## 文献リスト

- [1] K. Yaginuma, S. Tanabe, T. Miyano, H. Nakagawa, S. Suzuki, S. Ando, M. Kano, Scale-free soft sensor for monitoring of water content in fluid bed granulation process, *Chem. Pharm. Bull.* 68 (2020) 855–863.
- [2] K. Yaginuma, S. Tanabe, H. Sugiyama, M. Kano, Prediction performance and economic efficiency of soft sensors for in-line water content monitoring in fluidized bed granulation: PP-based model vs. NIRS-based model, *Chem. Pharm. Bull.* 69 (2021) 548–556.
- [3] K. Yaginuma, S. Tanabe, M. Kano, Gray-box soft sensor for water content monitoring in fluidized bed granulation, *Chem. Pharm. Bull.* 70 (2022) 74–81.

(学位取得は2022年3月、京都大学)

## <著者紹介>



2014年東京理科大学大学院薬学研究科薬科学専攻修士課程を修了。同年、第一三共株式会社に入社し、経口固形製剤の処方設計や工業化研究、申請業務に従事。2019年京都大学大学院情報学研究科システム科学専攻博士後期課程に入学。2022年博士後期課程を修了し、博士 (情報学) を取得。  
専門：機械学習、化学工学、製剤学