

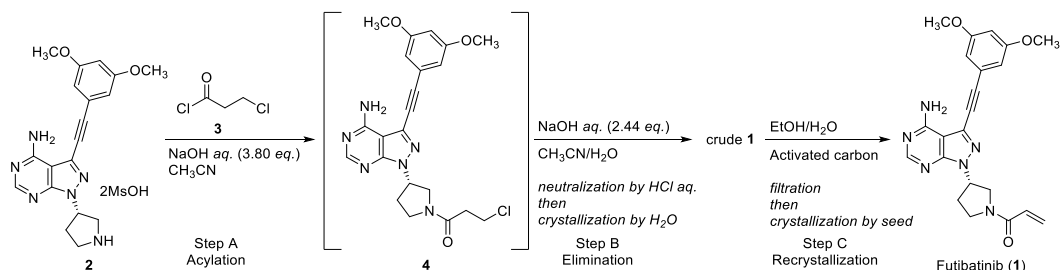
# 博士論文要旨

## Quality by Design の考え方に基づいた 統計的手法による futibatinib の製法開発

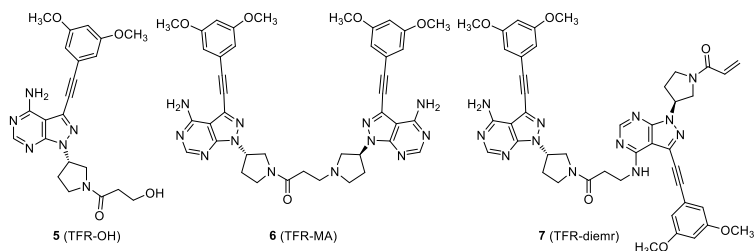
阿部 康則

医薬品の品質問題は、服用している患者に健康被害を及ぼすだけでなく、製品回収や製造停止により継続的な服用が必要な患者に致命的影響を与えるなど社会的影響が大きい。品質は出荷毎の試験による Quality by Testing の考え方で管理されてきたが、高品質医薬品を安定流通させるため、製法を深く理解した Quality by Design (QbD) に基づいた製法開発が期待されている。QbD の考え方に基づいた開発には実験計画法や回帰分析等の統計学的手法が使用される。Futibatinib (1) は FDA から胆管癌の画期的治療薬として指定されており、早急な開発が期待されている。暫定的製造方法は見出されていたが、安定生産の証明は成されていなかった。申請者は 1 の安定生産が可能であることの証明を目的として、不純物と粒子径のデザインスペース (DS) 構築研究を実施した。

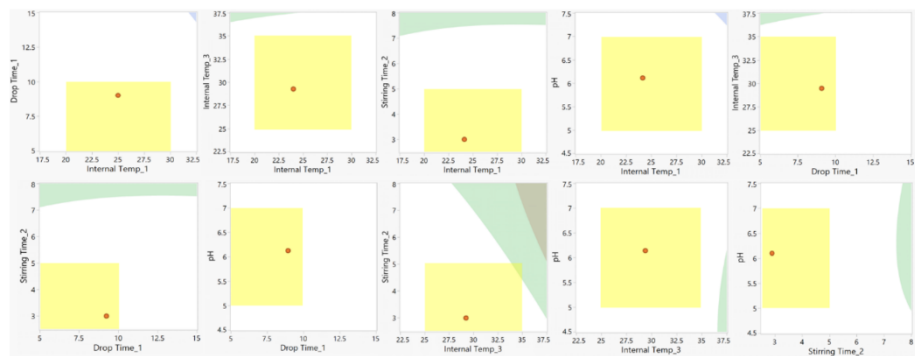
### 1. Futibatinib の類縁物質デザインスペース開発



はじめに不純物変動に影響を与える可能性のある 11 の潜在的な重要工程パラメータ (p-CPP) を FMEA により特定した。p-CPP 変動による不純物の影響を詳細に評価するため、Plackett-Burman の  $L_{12}$  直交実験を計画した。実験の結果、ICH Q3A 基準値 0.10% を超える不純物は 5, 6, 7 であった。不純物データを統計解析して 5 の CPP は Step B の脱離反応時の内温と攪拌時間、6 の CPP は Step A の 3 の滴下時間とアシル化反応時の内温、そして Step B の中和時の pH、7 の CPP は Step B の脱離反応時の内温と攪拌時間であることを明らかにし



た．続いて DS 構築のための面中心複合計画による実験データを統計解析し，それぞれの不純物変動の重回帰モデルを解明した．DS 構築の結果，5，6，7 は製



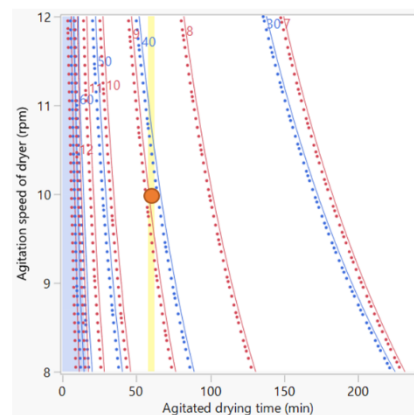
White Zone: All responses met the predefined criteria of futibatib (Design Space)  
 Yellow Zone: Control range of the parameters  
 Red Point ●: Control target value

造工程のパラメータ管理により規格値内で制御できることを明らかにした．

## 2. Futibatib の粒子径デザインスペース開発

FMEA により粒子径変動に影響を与える可能性のある 13 の p-CPP を特定した後，晶析工程のパラメータ影響を  $L_{12}$  直交実験計画で実験して D50 と D90 を測定した．その結果，結晶化時の攪拌速度が粒子径変動にやや寄与することが判明したが，パイロットプラントスケール製造と商用生産の試作製造の結果から晶析工程の攪拌速度は CPP ではなく，攪拌乾燥工程に CPP が存在することを明らかにした．続いて，商用生産スケールの 2 回の試作製造から攪拌速度と攪拌乾燥時間を説明変数として重回帰分析し，攪拌乾燥時間が CPP であることが判明した．D50 と D90 の重回帰モデルから DS を構築し，製造工程のパラメータ制御により粒子

径は規格値内で管理可能であることを明らかにした．しかし 1 は針状結晶であり粒度分布測定の誤差が大きいため，製造方法と試験法の両方のばらつきを考慮する必要がある．そこで，製造と出荷試験のばらつきを合わせて，安定した規格適合の可能性をモンテカルロ法で評価した．その結果，規格不適合となる確率は 0.00%以下と判明し，安定した粒子径で製造し，出荷試験にも適合することを明らかにした．



White Zone All responses meet the predefined criteria (DS)  
 Red Zone D50 response fails to meet the predefined criteria (not shown in the figure)  
 Blue Zone D90 response fails to meet the predefined criteria  
 Yellow Zone Control range of the parameters  
 Red Point ● Actual values of the parameters for commercial facilities (control target value)

以上，QbD の考え方に基づいた統計的手法を駆使し，1 を高い品質で安定生産できることを証明した．

## 論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	阿部 康則 (宮城県)
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	乙 第407号
学位授与年月日	令和5年3月10日
学位授与の条件	学位規則第4条第2項該当者
学位論文の題名	Quality by Design の考え方に基づいた統計的手法による futibatinib の製法開発
論文審査委員	(主査) 近藤 伸一
	(副査) 中村 光浩
	(副査) 塚本 桂

本研究は、胆管癌の画期的治療薬である Futibatinib の安定生産が可能であることの証明を目的とし、不純物と粒子径のデザインスペース（DS）構築に関する研究である。まず、不純物変動に影響を与える可能性のある 11 の潜在的な重要工程パラメータ（p-CPP）を潜在的故障モード影響解析（FMEA）により特定した。不純物の影響を詳細に評価するため  $L_{12}$  直交実験を行った結果、基準値を超える不純物が 3 種類あり 11 工程のうち反応温度、攪拌時間、滴下時間が影響することを明らかにした。さらに、面中心複合計画による実験データの統計解析を行い、それぞれの不純物変動の重回帰モデルを解明し、3 種類の不純物は製造工程のパラメータ管理により規格値内で制御可能であることを明らかにした。FMEA により粒子径変動に影響を与える可能性のある 13 の p-CPP を特定した後、晶析工程のパラメータ影響を  $L_{12}$  直交実験により調べた結果、粒子径の p-CPP は晶析工程ではなく、攪拌乾燥工程にあることを特定した。

以上の知見より、本研究では Quality by Design の考え方に基づいた統計的手法を駆使し Futibatinib の安定生産が可能であることを証明しており、加えて本手法を他の生産工程への応用にも大いに期待されることから、博士（薬学）の論文として価値あるものと認める。