

氏名	川崎 英典		
授与した学位	博士		
専攻分野の名称	学術		
学位授与番号	博乙第	4500	号
学位授与の日付	平成31年 3月25日		
学位授与の要件	博士の論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)		
学位論文の題目	Studies on scale-up theory for lyophilization process - Equivalent resistance model and process analytical technology - (凍結乾燥過程のスケールアップ理論に関する研究 - 乾燥抵抗等価モデルとプロセス分析技術 -)		
論文審査委員	教授 木村 幸敬	教授 木村 邦生	准教授 島内 寿徳
<b>学位論文内容の要旨</b>			
<p>食品や医薬品の製造に用いられる凍結乾燥プロセスは、①凍結工程、②一次乾燥工程（昇華乾燥）、③二次乾燥工程（蒸発乾燥）に分けられる。高品質が要求される医薬品の凍結乾燥において商業規模の凍結乾燥プロセスは、制御することが難しく、一般に歩留まりが非常に小さいのが現状である。本論文では、この原因が、スケールアップに伴う確率的不安定さが凍結工程と一次乾燥工程に影響を与えていると考えた。そこで凍結工程と一次乾燥工程のプロセスを化学工学的視点からモデル化し、制御可能な因子が両過程に及ぼす影響を数千本のスケールで詳細に検討し、歩留まりの高い凍結乾燥プロセスの実施が可能であることを示した。このことは、貴重で高価な資源を有効に利用できるプロセスを確立したことを示し持続性社会にも貢献する。</p> <p>第1章では、一次乾燥工程に着目した。乾燥工程での庫内の圧力が、バイアルの伝熱係数に影響を与えることを確認し、庫内の中央領域と端の領域では伝熱係数が異なり、その伝熱係数は圧力に依存することを示した。棚温度、真空度の重要パラメータを変数とし、伝熱係数と乾燥抵抗値から、製品温度および昇華速度（乾燥時間）の予測手法を示した。ラボでの製造を生産と同じ環境（ダストフリー）で行い、ラボで得られた乾燥抵抗値は生産でも適用可能である仮説に基づき、6万本の生産規模でも適用可能であることを検証した。</p> <p>第2章では、凍結工程に着目した。加圧・減圧法を使用して凍結制御を行い、氷晶サイズが製品品質と生産性に影響することを報告した。凍結を制御することで、過剰な過冷却状態を回避し、乾燥抵抗を低減しそのばらつきを抑制可能であることを示した。これにより、効率的な一次乾燥の達成および乾燥不良率の大幅低減が可能となった。一方で、凍結制御により凍結乾燥ケーキの比表面積が増大し、二次乾燥効率の低下により凍結乾燥後の残留水分値が高くなることが明確化されたため、安定性への影響は継続課題である。第3章では、凍結乾燥において最も重要な管理パラメータである製品温度を、乾燥庫とコンデンサー間の圧力差から算出して昇華速度を利用し、非破壊でモニタリングする予測手法を構築した。提案した手法は、高価な付属機器は不要で、凍結乾燥機に既存の圧力計のみを使用するため、汎用性が高く、凍結乾燥のプロセス設計時、スケールアップ時、生産時の全てのステージで適用可能な Process analytical technology (PAT) 手法として広く使用されることが期待される。</p>			

## 論文審査結果の要旨

食品や医薬品の製造に用いられる凍結乾燥プロセスは、①凍結工程、②一次乾燥工程（昇華乾燥）、③二次乾燥工程（蒸発乾燥）に分けられる。高品質が要求される医薬品の凍結乾燥において商業規模の凍結乾燥プロセスは、制御することが難しく、一般に歩留まりが非常に小さいのが現状である。本論文では、スケールアップに伴う確率的不安定さが凍結工程と一次乾燥工程に起因すると考え、一次乾燥工程の昇華速度を正しく見積もるためのモデルの構築と6万本の生産規模での検証、凍結過程での均一な凍結プロセスを制御する方法の確立、そして最後に昇華速度をモニタリングしながら制御するシステムの構築を目指している。

第2章では、一次乾燥工程において、乾燥抵抗値が昇華速度を決定する重要な因子であることを見出し、一次乾燥中の製品温度プロファイルから乾燥ケーキ中の水蒸気移動抵抗となる乾燥抵抗値 ( $R_p$ ) を数値化し、それをもとに試料への伝熱係数を評価できることが示されている。この伝熱係数が、庫内圧力に依存すること、庫内の中央領域と端領域で異なることも見出し、端領域でも製品不良を起こさない操作条件を設定することも示されている。さらに、ラボスケールの昇華速度をダストフリー環境で評価することで、同じ昇華速度が6万本の生産規模で再現されることを示し、良品収率99%以上を達成している。

第3章では、加圧・減圧法を使用して凍結制御を行うことで、氷晶サイズと成長過程を制御できることが示された。本制御により乾燥抵抗値を低減でき、効率的な昇華速度が得られることが示され、第2章で述べられた乾燥抵抗値が昇華速度を決定する重要な因子であることが再検証されている。

第4章では、重要な因子である昇華速度を、乾燥庫とコンデンサー間の圧力差から非破壊でモニタリングする手法が構築されている。この昇華速度から製品温度を算出できることを見出し、品質を維持した製品の歩留まりを高く保てることが示されている。また、製造量の増減に相関して昇華量は増減するが、乾燥終点は製造量に依存せず検知可能であり、製品ロットの乾燥抵抗値が常時適切に制御可能であることが示されている。

以上本論文では、試行錯誤でのスケールアップの不安定性の要因が理論的に解明され、それを克服するモデルが提示され、歩留まりの高い凍結乾燥プロセスの実施が可能であることが示されている。このことは、貴重で高価な資源を有効に利用できるプロセスを確立したことを示し持続性社会にも貢献する。

本論文は博士（学術）を修得するにふさわしい論文であると評価する。