

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 カゾーラ ジオエレ

Framework for data-driven process improvement and operations support in biopharmaceutical drug product manufacturing (バイオ医薬品製剤製造におけるデータ駆動型プロセス改善・運転支援のためのフレームワーク) と題した本論文は、バイオ医薬品製造における高度データ活用に向けた手法研究をまとめたものであり、全 7 章から構成されている。

第 1 章では、研究背景を述べている。まず、研究対象である医薬品産業の現状と特徴を示し、製造プロセスの経済性・生産性向上の必要性を述べている。続いて既往研究をレビューし、医薬品を対象とするプロセスシステム工学、とりわけモデル化・シミュレーション・最適化研究の進展と、産業のデジタル化に即したデータ活用に関する研究の重要性を示している。さらにケーススタディで対象とした、バイオ医薬品製剤製造のバッチ・品目切り替えに伴う洗浄・滅菌工程を説明している。そのうえで、本研究で考慮すべき産業の現状と課題として、プロセスの不確実性が意思決定に反映されてこなかったこと、大量のプロセスデータの活用するための手法が未発達であること、品質基準 Good Manufacturing Practice (GMP) の考慮が不可欠であること、の 3 点を挙げている。

第 2 章では、研究目的を述べている。まず、本論文で構築を目指すフレームワークの全体像を示している。本フレームワークは、プロセスデータから必要部分のみを抽出する前処理と、処理済みデータを用いたプロセス改善、ならびに運転支援の 3 つから構成されることを示している。そのうえで本フレームワークの機能を、デジタル化に伴って蓄積される大量のプロセスデータを、プロセスシステム工学の知見を用いて、GMP のような製薬固有の条件を考慮した意思決定に利用できるようにすること、と定めている。最後に、論文の構成を示している。

第 3 章では、プロセスデータの前処理手法を示している。まず本手法の目的を、時々刻々と記録される製造データから、プロセス改善や運転支援に必要な部分のみを自動抽出すること、と設定している。そのうえで、機械学習に基づく動的 DNA シーケンシング手法を用いて生データと製造レシピを比較すること

で、実生産に関わる部分を抽出する方法を提案している。洗浄・滅菌工程を対象とするケーススタディでは、実プラントから取得した 2 ヶ月分の生データから、必要部分を自動抽出することに成功し、提案手法の有用性を実証している。

第 4 章では、不確実性を考慮したプロセス改善手法を示している。まず本手法の目的を、3 章で示したような方法で前処理されたデータを用い、不確実性を取り込んだプロセス評価を行い、改善につなげること、と設定している。そのうえで、製造リードタイムのような評価指標を、**Monte Carlo** 法を用いて確率分布として得て、重要な入力パラメータ、さらには改善効果の高い工程を特定する手法を提案している。本手法はアクティビティモデルとして記述されており、必要な操作や情報、ツールが明示されている。洗浄・滅菌工程を対象とするケーススタディでは、137 バッチ分のデータを用いて製造リードタイムを分析し、複数の具体的な改善案を得ている。うち 1 つは対象プラントで実施され、年間 120 時間のリードタイム削減を達成している。

第 5 章では、バッチプロセスの運転支援手法を提案している。まず本手法の目的を、前処理されたデータのプロファイルから異常が起こり得るか予測し、運転支援につなげること、と設定している。そのうえで、機械学習を利用して、過去データから正常・異常を判断するモデルを構築し、次バッチ以降の異常発生を予測する手法を提案している。本章でも洗浄・滅菌工程を対象にケーススタディを実施し、238 バッチの時刻・温度・圧力データを取得して異常予測モデルを構築している。このモデルを用いると、誤って異常と判断され運転停止されたバッチを、正常と正しく判断し、運転継続できる場合があることを示している。提案手法は計算時間に課題を残すものの、実プロセスに応用可能であることを述べている。

第 6 章は結言であり、目的としていたフレームワーク構築に成功したこと、また、その有用性を、実プロセスを対象としたケーススタディで示したことを述べている。さらに本研究の学術・産業・社会面でのインパクトも述べている。

第 7 章は今後の展望であり、本研究の将来に向けた発展性を述べて結びとしている。

以上要するに、本論文は、バイオ医薬品製造におけるプロセス改善・運転支援を行うための、高度データ活用方法にむけたアルゴリズム・方法論を示したものである。本研究の独創性は、産業のデジタル化に伴って蓄積される大量データを、プロセス知識を基盤に、製薬産業固有の条件を考慮した意思決定に利用できるようにした、という点にある。本研究の成果は、優れた医薬品製造プロセスの実現につながるものであり、製薬プロセスシステム工学および化学システム工学の発展に大きく貢献するものと考えられる。

よって本論文は博士（工学）の学位請求論文として合格と認められる。