



医薬品ライフサイクルマネジメントのための 製造工程の多面的な最適化とモニタリング

Multidimensional Optimization and Monitoring of Manufacturing Process for Pharmaceutical Product Lifecycle Management

アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 製剤研究所 プロセス設計研究室

則岡 正, 土肥優史, 小島宏行

TADASHI NORIOKA, MASAFUMI DOHI, HIROYUKI KOJIMA

Process Technology, Pharmaceutical Research and Technology Labs., Pharmaceutical Technology, Astellas Pharma Inc.

はじめに

医薬品はその開発段階においては処方・製造方法・分析法などさまざまな観点から、また生産段階へ移行後はGMP・変更管理・品質管理・品質保証・生産管理・需給管理などさまざまな観点から、より良い品質の医薬品を患者さんに安定供給し続けるために製品とプロセスの理解を深め続けることが求められる。開発段階および生産段階の両者において製品とプロセスの理解を深め続けることは医薬品ライフサイクルマネジメントの一つであり、その実践によってはじめてより良い品質の医薬品を患者さんに安定供給し続けることが可能となる。しかしながら、現実的には品質課題が発生することで医薬品の安定供給が脅かされる事態となることがあり、品質課題の発生を未然防止あるいは事前検出するための具体的な取り組みの実践が求められている。

本研究では医薬品の製造工程に対する具体的な実践事例を、開発段階と生産段階に分けて論説する。開発段階においては実験計画法の適用により重要工程やCritical Process Parameter (CPP) が高い信頼性で把握できること、また重要中間製品品質特性により有効かつ堅牢なデザインスペースが構築できることを示し、製造工程の最適化に対する有用な手段を実証した。また生産段階においては医薬品の製造から得られる膨大なデータの管理および解析をデータサイエンスの視点から検討し、開発段階にて得られた知見である重要工程やCPP、デザインスペースのモニタリングはもちろん、得られるすべてのデー

タの網羅的なモニタリングを可能とするITシステムを構築した。さらにこのITシステムはアイデア発案から実生産への応用に至るまでに6年もの歳月を費やし、その過程で得られたさまざまな課題を克服することで実装を可能とした。以上の具体的な取り組みの実践事例について紹介する。

開発段階における製造工程の最適化

開発段階での製造工程最適化は一般的に「スクリーニング実験」を実施した後、「最適化実験」を行うことが多い。製造工程最適化を行うにあたっては下記に示すような克服すべき課題がある。

①「スクリーニング実験」では、必要な重要工程やCPPを抽出することを目的としているが、全工程を通じた多変量統計的アプローチが必要であるという点を考慮しなければならない。

②「最適化実験」においては、必要な入力変数と出力変数の多次元的関係を明らかとすることを目的としているが、ある出力変数にとって最適な水準が他の出力変数にとって最適とならないという多目的最適化問題がある。

③入力変数と出力変数の多次元的関係を視覚化し、デザインスペースを構築する手法としてResponse Surface Method (RSM) が有用である。しかしながら、得られる多次元的関係が非線形関係となるため線形多項式に基づくRSMでは予測が乏しくなるという非線形問題がある。

④RSMを用いてCPPによるデザインスペースを構築することは可能である。一方、CPPは小スケール、パイロッ

トスケール、実生産スケールとスケールを上げるたびに値が異なることが多い。また、同じスケールでも製造設備の個体差によって微修正する必要があるため、CPPによって構築したデザインスペースが実生産設備の製造に適用できないという点がある。

以上のような開発段階での製造工程最適化における課題に対して、それらを克服したより実践的なアプローチが求められている。

(1) 多目的最適化問題および非線形問題を克服する全工程を通じた多変量統計的アプローチ^{1, 2)}

① 実験概要

高速攪拌造粒・乾燥・整粒・混合・打錠工程からなる経口固形剤の製造工程開発におけるスクリーニング実験を行った。全工程を対象として多変量統計的アプローチの実験計画法を適用し、種々の多変量統計解析により重要な最終製品品質である硬度・溶出性に影響する重要工程とCPPの抽出を試みた。さらに目標とする最終製品品質が堅牢かつ安定に得られるCPPの最適水準を、多目的最適化問題および非線形問題を克服したうえで決定することを試みた。

② 解析手法

実験計画は2因子間交互作用が残りの列にほぼ均等に

交絡することからスクリーニング実験に適していると考え、Table 1 に示すL18直交表を選択した。

多変量統計解析では重要工程やCPPを高い確度で抽出する必要がある。そのため、出力変数の平均値を用いた分散分析と、出力変数の平均値だけでなくばらつきを考慮した品質工学の考え方に基づくSN比および感度Sを用いた分散分析を実施した。なお硬度については静特性の望大特性としてSN比を、溶出性については動特性として溶出性の機能を溶出速度と考えSN比および感度Sを算出した³⁾。また、硬度と溶出性にトレードオフの関係が認められたことから多目的最適化問題があることがわかった。さらには硬度と溶出性のいずれにも複数のCPPが同時に影響することから、非線形問題が懸念された。これより、非線形RSMであるRSM-S (Response surface method incorporating multivariate spline interpolation) およびBootstrap (BS) Resampling法を適用することで、多目的最適化問題および非線形問題を克服したうえで硬度と溶出性の目標値を同時に満たすCPPの最適水準とそのときの予測値を得た。加えてそれらの精度および信頼性をLeave-one-out cross-validation (LOOCV) および95%信頼区間により確認した⁴⁾。

③ 結果および考察

出力変数の平均値の要因効果図をFig. 1 に、SN比およ

Table 1 L18直交表に基づく実験計画詳細^{a)}

Process Parameters	Granulation			Drying	Milling	Blending	Compression	
	Binder adding speed (kg/sec)	Binder amount (%)	Granulation time (min)	Drying temperature (°C)	Sieve aperture (μm)	Blending time (min)	Compression force (ton)	Compression speed (rpm)
1	0.46	0.55	5	60	710	3	1.5	20
2	0.46	0.65	10	60	850	5	1.8	30
3	0.46	0.75	15	60	1000	10	2.0	40
4	0.10	0.55	5	60	850	5	2.0	40
5	0.10	0.65	10	60	1000	10	1.5	20
6	0.10	0.75	15	60	710	3	1.8	30
7	0.02	0.55	10	60	710	10	1.8	40
8	0.02	0.65	15	60	850	3	2.0	20
9	0.02	0.75	5	60	1000	5	1.5	30
10	0.46	0.55	15	80	1000	5	1.8	20
11	0.46	0.65	5	80	710	10	2.0	30
12	0.46	0.75	10	80	850	3	1.5	40
13	0.10	0.55	10	80	1000	3	2.0	30
14	0.10	0.65	15	80	710	5	1.5	40
15	0.10	0.75	5	80	850	10	1.8	20
16	0.02	0.55	15	80	850	10	1.5	30
17	0.02	0.65	5	80	1000	3	1.8	40
18	0.02	0.75	10	80	710	5	2.0	20

^{a)}Levels for each process parameter in the experimental design. Binder adding speed (kg/sec) : 0.02, 0.10, 0.46 ; binder amount (%) : 0.55, 0.65, 0.75 ; granulation time (min) : 5, 10, 15 ; drying temperature (°C) 60, 80 ; sieve aperture value (μm), blending time (min) : 3, 5, 10 ; compression force (ton) : 1.5, 1.8, 2.0 ; compression speed (rpm) : 20, 30, 40

び感度Sを用いた要因効果図をFig. 2に示す。

これらより、CPPとして造粒液量・造粒時間・乾燥温度・混合時間・打錠本圧が抽出され、それらを含む重要工程として高速攪拌造粒・乾燥・混合・打錠工程が抽出された。これらの抽出された重要工程およびCPPは過去の知見や経験と整合しており、固有技術的な観点からも妥当な結果であると考えられた。よって、スクリーニン

グ実験として全工程を対象とした多変量統計的アプローチを適用することで、過去の知見や経験と整合する結果が科学的かつ定量的に得られることが示された。次に、硬度および溶出性それぞれに対してRSM-Sを適用し、その精度をLOOCVによって確認した。その結果、Fig. 3に示すように硬度および溶出性のいずれもRSM-Sによって精度よく予測されることが示された。

また、トレードオフの関係にある硬度と溶出性について、それぞれの目標値を同時に満たすCPPの最適水準とそのときの予測値をRSM-Sにより算出し、その信頼性をBS Resampling法および95%信頼区間により確認した。Table 2に示すように、RSM-Sによって得られたCPPの最適水準における硬度と溶出性はいずれも目標値を同時に満たすことが確認された。またBS Resampling法より得られた

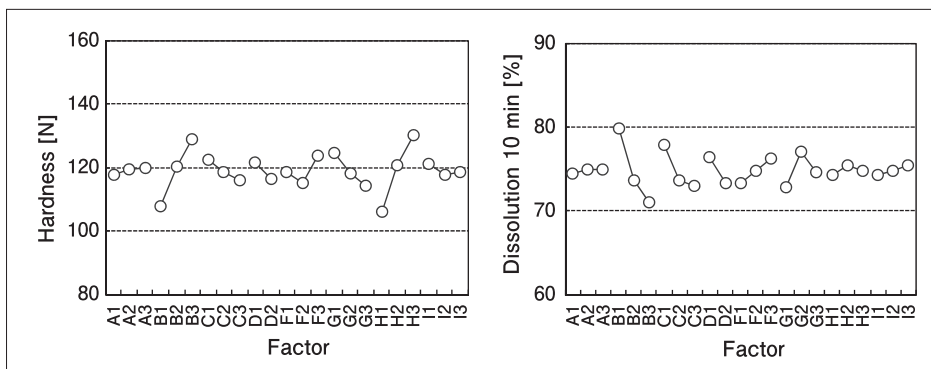


Fig. 1 出力変数の分散分析における要因効果図

A1-I3 indicate process parameters and their levels for each process parameter. A : binder adding speed (kg/sec) : 0.02, 0.10, 0.46 ; B : binder amount (%) : 0.55, 0.65, 0.75 ; C : granulation time (min) : 5, 10, 15 ; D : drying temperature (°C) : 60, 80 ; F : sieve aperture value (μm) ; G : blending time (min) : 3, 5, 10 ; H : compression force (ton) : 1.5, 1.8, 2.0 ; I : compression speed (rpm) : 20, 30, 40

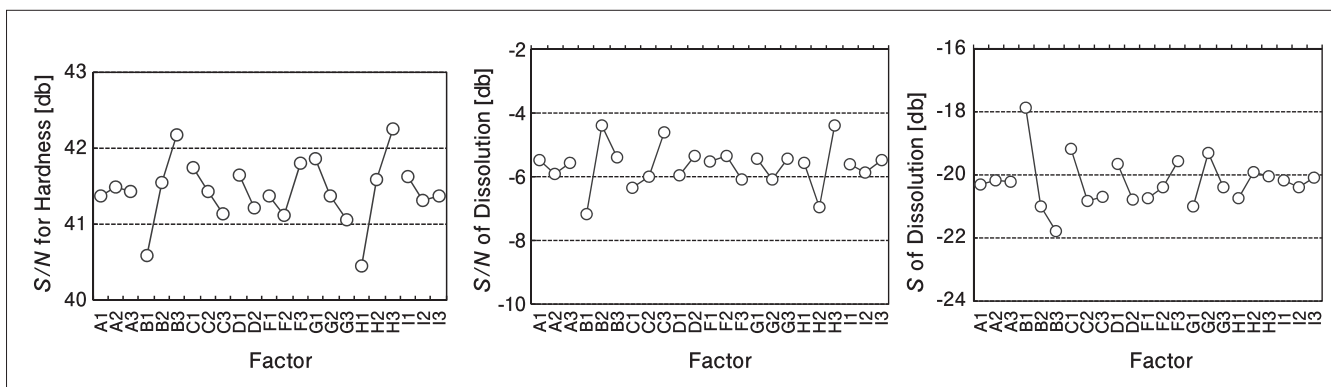


Fig. 2 S/NおよびSの分散分析における要因効果図

A1-I3 indicate process parameters and their levels for each process parameter. A : binder adding speed (kg/sec) : 0.02, 0.10, 0.46 ; B : binder amount (%) : 0.55, 0.65, 0.75 ; C : granulation time (min) : 5, 10, 15 ; D : drying temperature (°C) : 60, 80 ; F : sieve aperture value (μm) ; G : blending time (min) : 3, 5, 10 ; H : compression force (ton) : 1.5, 1.8, 2.0 ; I : compression speed (rpm) : 20, 30, 40

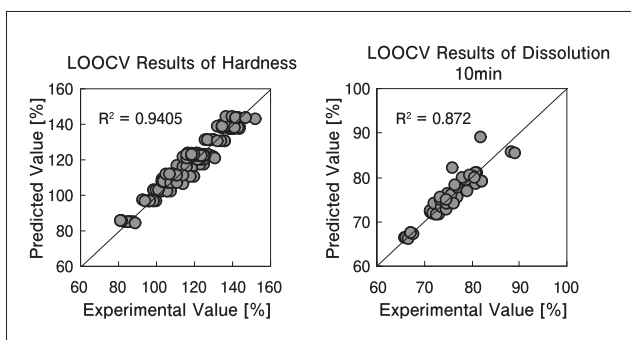


Fig. 3 実測値と予測値との関係

Table 2 Process ParameterのBS最適水準における出力変数

Process parameters	Hardness (N)	Dissolution 10 min (%)
Original optimal level	115.74	76.62
BS optimal level	117.89	75.51
BS standard deviation	4.18	1.46
Parametric 95% CI ^a	109.69-126.09	72.65-78.38
Desired performance	More than 65	More than 66.8

^aCI : confidential interval

95%信頼区間が固有技術的な観点からも十分狭いことから、CPPの最適水準における硬度と溶出性の高い精度と信頼性が示された。

以上より、RSM-Sを適用することで非線形問題を克服した精度よい予測が可能となることが示され、さらにRSM-SおよびBS Resampling法を適用することで多目的最適化問題を克服した信頼性の高いCPPの最適水準とそのときの予測値が得られることが示された。

(2) スケール差や個体差を克服したデザインスペースの構築^{2, 5)}

① 実験概要

重要工程やCPPを抽出するスクリーニング実験だけでなく、入力変数と出力変数の多次元的関係を明らかとする最適化実験に多変量統計的アプローチの実験計画法と多変量統計解析を適用した。さらに製造設備のスケール差や個体差を克服するため、重要中間製品品質特性を用いてデザインスペースを構築する新規の多変量統計的アプローチを試みた。具体的には流動層造粒・整粒・混合・打錠工程からなる経口固形製剤について、全工程を対象としたスクリーニング実験を小スケールにて実施した。また、抽出された重要工程およびCPPについて、より詳細な実験計画法を用いた最適化実験をパイロットスケールにて実施した。次いで、小スケールおよびパイロットスケールのデータセットより得られる重要中間製品品質

特性によりデザインスペースを構築し、実生産スケールでの確認実験において最終製品の品質を予測することにより製造設備のスケールや個体に依存しないデザインスペースの有用性を検証した。

② 解析手法

Table 3に示すように小スケールではスクリーニング実験に適しているL18直交表を選択し、Table 4およびTable 5に示すようにパイロットスケールでは最適化実験に適した中心複合計画および完全実施要因計画を選択した。一方、実生産スケールではTable 6に示す確認実験を実施した。

本解析においては、重要な最終製品品質である溶出性に着目して検証を行った。小スケールおよびパイロットスケールのデータセットから溶出性と良好な相関関係にある重要中間製品品質特性を抽出した。重要中間製品品質特性によるデザインスペースの構築はRSMとRSM-Sの両方を適用し、その精度をLOOCVによって確認した。また、Fig. 4に示すように、得られたデザインスペースの境界の信頼性をBS Resampling法および95%信頼区間より確認し、保守的なデザインスペースの境界を得ることで、実際に運用できるようばらつきを考慮した重要中間製品品質特性によるデザインスペースの構築を試みた。

Table 3 スクリーニング実験におけるL18直交表

No.	De-lumping	Granulation					Compression
	Mill Speed (rpm)	Inlet Air Flow Temperature (°C)	Inlet Air Flow Rate (m ³ /min)	Spray Rate (g/min)	Spray Amount (g)	Spray Pressure (MPa)	Main Compression Force (kN)
1	1000	35	3.0	30	300	0.2	6
2	1000	40	3.5	50	450	0.3	8
3	1000	45	4.0	70	600	0.4	10
4	2000	35	3.0	50	450	0.4	10
5	2000	40	3.5	70	600	0.2	6
6	2000	45	4.0	30	300	0.3	8
7	3000	35	3.5	30	600	0.3	10
8	3000	40	4.0	50	300	0.4	6
9	3000	45	3.0	70	450	0.2	8
10	1000	35	4.0	70	450	0.3	6
11	1000	40	3.0	30	600	0.4	8
12	1000	45	3.5	50	300	0.2	10
13	2000	35	3.5	70	300	0.4	8
14	2000	40	4.0	30	450	0.2	10
15	2000	45	3.0	50	600	0.3	6
16	3000	35	4.0	50	600	0.2	8
17	3000	40	3.0	70	300	0.3	10
18	3000	45	3.5	30	450	0.4	6

Table 4 最適化実験における造粒工程の中心複合計画

No.	Granulation		
	Inlet Air Flow Temperature (°C)	Spray Rate (g/min)	Spray Pressure (MPa)
1	34.95	120.00	0.25
2	45.05	120.00	0.25
3	40.00	86.36	0.25
4	40.00	153.64	0.25
5	40.00	120.00	0.17
6	40.00	120.00	0.33
7	37.00	100.00	0.20
8	43.00	100.00	0.20
9	37.00	140.00	0.20
10	43.00	140.00	0.20
11	37.00	100.00	0.30
12	43.00	100.00	0.30
13	37.00	140.00	0.30
14	43.00	140.00	0.30
15	40.00	120.00	0.25
16	40.00	120.00	0.25
17	40.00	120.00	0.25

Table 5 最適化実験における打錠工程の完全要因実施計画

No.	Compression	
	Precompression Force (kN)	Main Compression Force (kN)
1	0.3	6
2	0.5	6
3	1.0	6
4	1.5	6
5	2.5	6
6	0.3	8
7	0.5	8
8	1.0	8
9	1.5	8
10	2.5	8
11	0.3	10
12	0.5	10
13	1.0	10
14	1.5	10
15	2.5	10

Table 6 確認実験における実験計画

No.	Granulation			Compression	
	Inlet Air Flow Temperature (°C)	Spray Rate (g/min)	Spray Pressure (psig)	Precompression Force (kN)	Main Compression Force (kN)
1	40	700	29	0.5	8
2	40	600	44	0.5	8
3	40	750	25	0.5	8

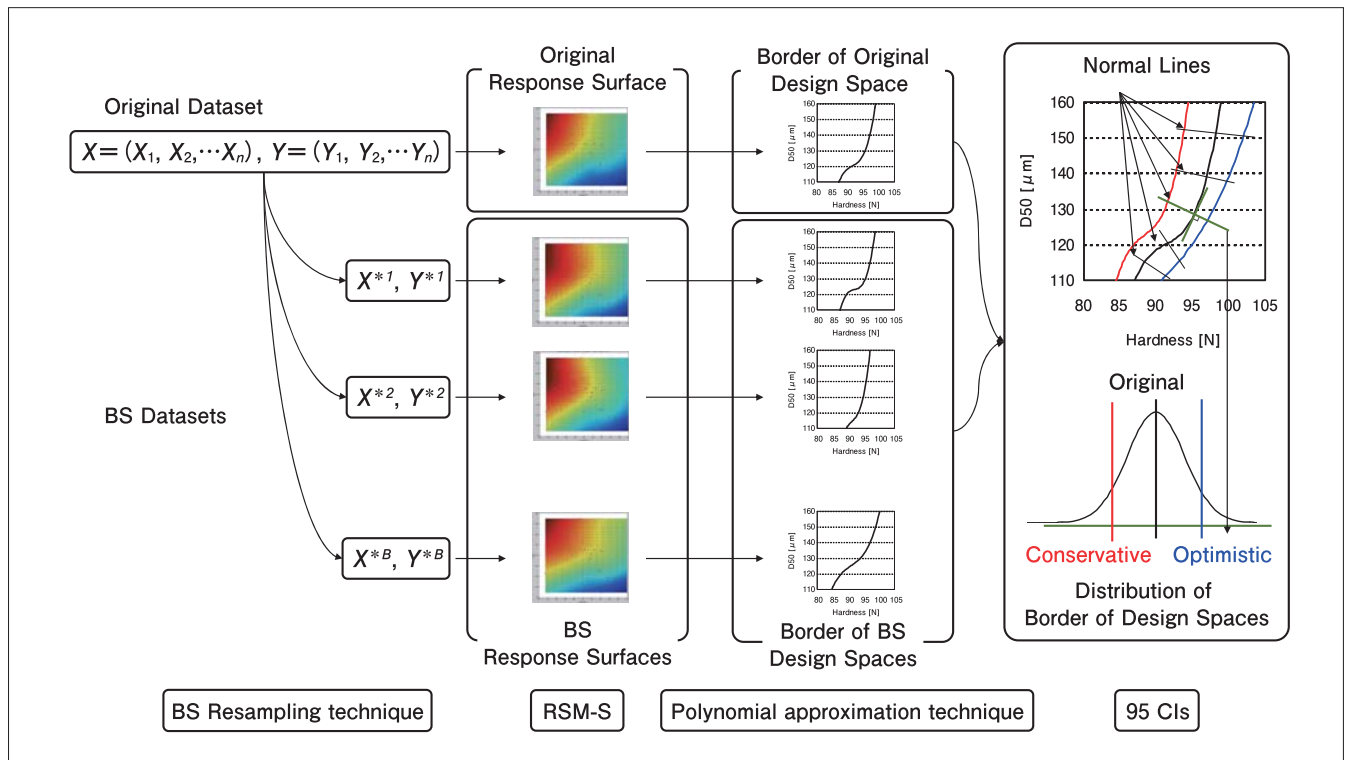


Fig. 4 保守的なデザインスペースの境界を得るためのBS Resampling法およびRSM-Sおよび95%信頼区間の適用

③結果および考察

小スケールにて実施したスクリーニング実験の結果、重要工程として流動層造粒・打錠工程が抽出され、CPPとして給気温度・給気風量・スプレー速度・スプレーエア圧・スプレー液量・打錠予圧・打錠本圧が抽出された。また、抽出された重要工程およびCPPについて、パイロットスケールにて実施した最適化実験の結果、詳細な入力変数と出力変数の多次元的関係を明らかにすることができた。これらの結果は過去の知見と整合しており、固有技術的な観点からも妥当な結果であると考えられた。したがって、多変量統計的アプローチの小スケールによるスクリーニング実験への適用と、その結果を受けたパイロットスケールによる最適化実験への適用の妥当性が

科学的かつ定量的に示された。次に、Table 7に示すように小スケールおよびパイロットスケールのデータセットから溶出性と良好な相関関係にある重要中間製品品質特性として平均粒子径と硬度を抽出し、得られた重要中間製品品質特性によるデザインスペースをRSMおよびRSM-Sより構築した。

Fig. 5に示すように、RSMよりもRSM-SのほうがLOOCVにおける重相関係数 R がより高いことからRSM-Sを適用することで非線形問題を克服した良好な精度の予測が可能となることが示された。

さらに、得られたRSM-Sによる重要中間製品品質特性によるデザインスペースを用いて実生産スケールにおける溶出性を予測した結果、Table 8に示すように良好に予測できることが示されたことから、重要中間製品品質特性によるデザインスペースは、スケール差や個体差を克服した良好な予測が可能となることが示された。

加えて、デザインスペースの運用における実際のばらつきを考慮し、デザインスペース

Table 7 相関分析による相関係数

	Correlation Coefficient			
	Water Content	D50	Thickness	Hardness
D50	0.7	1.0	0.0	-0.5
Thickness	0.1	0.0	1.0	-0.2
Hardness	-0.3	-0.5	-0.2	1.0
2.5 h Dissolution	0.4	0.6	0.0	-0.6

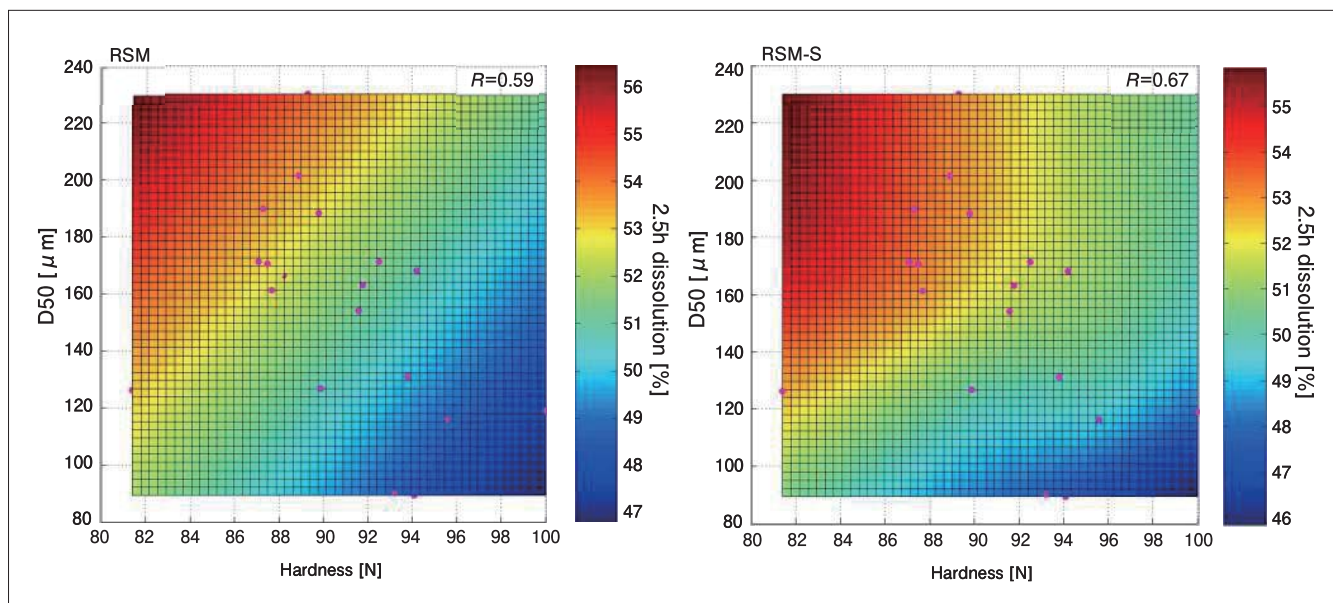


Fig. 5 RSMおよびRSM-Sによる溶出性のデザインスペース

Table 8 確認実験における溶出性の実測値と予測値

No.	Granulation			Compression		Core Tablets	
	Inlet Air Flow Temperature (°C)	Spray Rate (g/min)	Spray Pressure (psig)	Precompression Force (kN)	Main Compression Force (kN)	2.5 h Dissolution (%)	Predicted 2.5 h Dissolution (%)
1	40	700	29	0.5	8	50.9(1.1)	52.5
2	40	600	44	0.5	8	49.8(1.1)	50.1
3	40	750	25	0.5	8	52.4(1.3)	53.8

() : Standard deviation

スの境界の信頼性について考察した結果、BS Resampling法と95%信頼区間を適用することでRSM-Sにおいても保守的なデザインスペースの境界を得ることができた。以上より、重要中間製品品質特性によるデザインスペースの構築により、スケール差や個体差を克服した予測が可能となり、さらに保守的なデザインスペースの境界を得ることで実際に運用が可能となることが示された。

生産段階における製造工程のモニタリング⁶⁾

生産段階での製造工程のモニタリングにおいてもいくつか克服すべき課題がある。下記にその代表例を示す。

①医薬品の製造より得られるモニタリングすべきデータは膨大であり、またその種類もさまざまであることから体系的に管理しなければならない。

②Fig. 6のFDAガイダンス⁷⁾に示すように変動は必ず起きるものであり、その変動によってどのデータがどのように影響を受けるかのすべてを事前に知ることは不可能であることから、すべてのデータを効率的にモニタリングしなければならない。

③膨大なデータの体系的な管理と効率的なモニタリングを継続的に実施するには仕組みが必要である。

以上のような生産段階での製造工程モニタリングにおける課題に対しても、それらを克服したより実践的なア

Good process design and development should anticipate significant sources of variability and establish appropriate detection, control, and/or mitigation strategies, as well as appropriate alert and action limits. However, a process is likely to encounter sources of variation that were not previously detected or to which the process was not previously exposed. Many tools and techniques, some statistical and others more qualitative, can be used to detect variation, characterize it, and determine the root cause. We recommend that the manufacturer use quantitative, statistical methods whenever appropriate and feasible. Scrutiny of intra-batch as well as inter-batch variation is part of a comprehensive continued process verification program under § 211.180 (e).

プロセスは、それまで知られなかった、あるいは経験したことがないような変動に遭遇するものである。

Fig. 6 FDAガイダンスにおけるプロセスの変動に関する記載

プローチが求められている。

(1) 膨大なデータの体系的な管理

「膨大なデータ」に含まれるものとは、製造記録や品質管理記録(製品だけでなく原材料含む)に加え、異常・逸脱・校正点検・変更管理など多岐にわたる。そのなかには、ロット番号・機器管理番号や適/不適・OK/NGといった質的データや、製造条件・工程内管理・製品品質といった量的データ、さらにはロットごとに1つしかない単一値やロットごとに複数ある反復値などがある。Table 9に、開発段階と生産段階で得られるデータの違いについてまとめた。生産段階で得られるデータは開発段階で得られるデータとは異なり、規格、工程内管理、管理値が設定されている原材料、中間製品、製造条件などはその管理範囲内でのばらつきとなることが多いが、そのロット数は多いことが特徴的である。また開発段階で得られる限られた知識に基づいて重要と考えられたも

Table 9 開発段階と生産段階で得られるデータの違い

項目	開発段階	生産段階
原材料	<ul style="list-style-type: none"> 原材料の品質特性を意図的に大きく変化させることで製品品質への影響を把握する。 重要な原材料の品質特性には規格を設定する。 使用できる原材料のロット数が少ないことからロット間ばらつきはとらえられていない。 	<ul style="list-style-type: none"> 原材料の品質特性は設定されている規格の範囲内でのばらつきとなり、把握できるのはそのばらつきの範囲内での製品品質に与える影響となる。 規格が設定されていない原材料の品質特性のばらつきの影響も把握することができる。 使用される原材料のロット数は多く、ロット間ばらつきの影響をとらえることができる。
中間製品	<ul style="list-style-type: none"> 中間製品の品質特性を意図的に大きく変化させることで製品品質への影響を把握する。 重要中間製品品質特性には工程内管理を設定する。 ロット数は限定される。 	<ul style="list-style-type: none"> 中間製品の品質特性は工程内管理の範囲内でのばらつきとなり、把握できるのはそのばらつきの範囲内での製品品質に与える影響となる。 工程内管理が設定されていない中間製品の品質特性のばらつきの影響も把握することができる。 ロット数は多く、ロット間のばらつきの影響をとらえることができる。
製造	<ul style="list-style-type: none"> 意図的に製造条件を大きく変化させることで中間製品の品質特性や製品品質への影響を把握する。 重要な製造条件には管理値を設定する。 ロット数は限定される。 	<ul style="list-style-type: none"> 製造条件は設定されている管理値の範囲内でのばらつきとなり、把握できるのはそのばらつきの範囲内での中間製品の品質特性や製品品質に与える影響となる。 管理値が設定されていない製造条件のばらつきの影響も把握することができる。 ロット数は多く、ロット間のばらつきの影響をとらえることができる。
解析	<ul style="list-style-type: none"> 実験計画法に基づくことができるため、多重共線性といった解析上の課題は回避できる場合が多い。 ロット数は限定される。 	<ul style="list-style-type: none"> 実験計画法に基づかないため、多重共線性といった解析上の課題を回避しなければならない。 解析できるロット数は多い。

の以外にも、管理値・工程内管理・規格が設定されていないその他多くのデータが含まれる。

このようなデータを適切に取り扱うためには分類・整理・拡張といった体系的なデータの管理が有効となる。具体的にはまずFig. 7に示すように質的・量的や連続・離散、また単一・反復などにデータを分類する。また分類されたデータがTable 10に示すように、どの工程のどの作業にあるかを紐付け、わかりやすく選択するため階層構造に整理する。

さらに分類・整理されたデータが反復値の場合、時点

ごとに離散化したり、個々値に加え平均値・標準偏差・最大値・最小値といった基本統計量を算出させたり拡張する必要がある。われわれが検証した具体事例2件については、基本統計量などの算出によってデータを拡張した結果、そのデータ数は元のデータ数の約2倍となった(Fig. 8)。

このように生産段階で得られる膨大なデータを体系的に管理するためには、データを適切に分類・整理・拡張する必要がある。

(2) データの効率的なモニタリング

生産段階で得られる膨大なデータを効率的にモニタリングするためには、データの数と解析の複雑さによって分けられる3つのモニタリングが有用である(Fig. 9)。

1点目は「一変量モニタリング」であり、開発段階にて得られる知見に基づくCPPや重要中間製品品質特性、原材料の品質特性や製品品質などの重要なデータの管理に用いることができる。本モニタリングは、管理すべき重要なデータに管理値を設定したり、シフト変化やステップ状の変化を検出するためのEWMA (Exponentially Weighted Moving Average) やCuSum (Cumulative Sum) の適用、3シグマルールに加え、ウエスタンエレクトリックルール

(異常判定ルール)によりトレンド異常を検知するなど、一変量による最小限の管理である⁸⁻¹⁰⁾。なお一変量モニタリングにはPpkやCpkにより製造工程の堅牢性の確認や予測も含まれる¹¹⁾。

2点目は「因果・回帰関係モニタリング」であり、開発段階にて得られる知識に基づく因果・回帰関係が生産段階においても想定どおり堅牢に維持されているかどうかを管理するものである。なお、因果・回帰関係モニタリングには、ロットの規格への適合確率をモデルにより

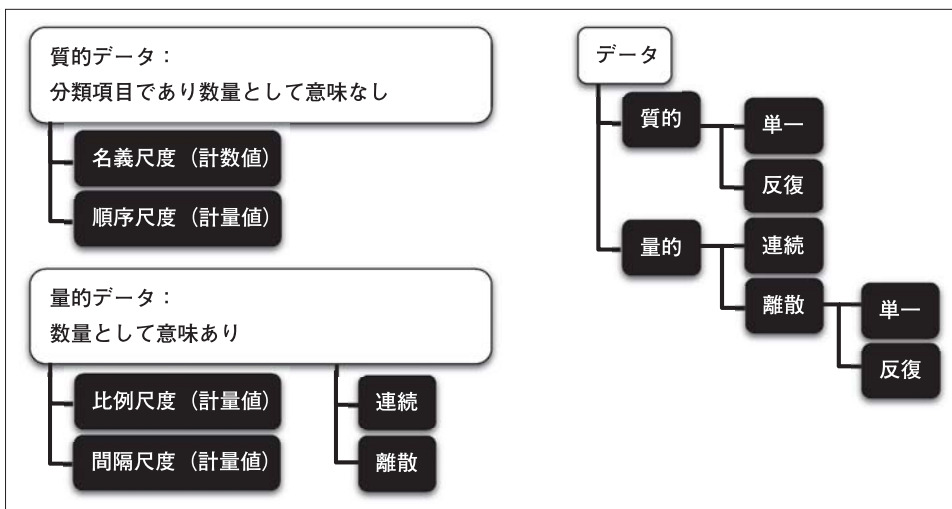


Fig. 7 データの分類

Table 10 データの整理

階層	名称	説明	例
1	プラント	プラント	〇〇製薬××工場など
2	品目	品目	〇〇錠××mgなど
3	工程	工程	粉碎、造粒、混合、打錠、フィルムコーティング、試験など
4	作業	試験・作業	受入試験、粉碎作業、造粒作業など
5	分類1	日時・製造場所・原材料名称・製造機器・包装形態など	流動層造粒機など
6	分類2	作業分類・試験分類・検査分類など	運転前など
7	大項目	上位データ項目名称	給気など
8	項目	詳細なデータ項目名称	給気温度(℃)など

拡張前	具体事例1	具体事例2
データ数	約2,200	約1,100
↓ データを基本統計量などの算出により拡張		
拡張後	具体事例1	具体事例2
データ数	約5,100	約2,500

Fig. 8 データの拡張

管理する適合確率モニタリングも含まれる¹²⁾。

3点目は「多変量モニタリング」である。ロットごとに得られるすべてのデータを対象として、すでに生産された基準ロットから作成したモデルに新たに生産されたロットを投影・予測させるものである。本モニタリングでは、多変量の変動を縮約した指標によるトレンド異常の検知、さらにはその指標への寄与によりトレンド異常の原因抽出など、多変量の変動の網羅的な管理が可能となる。なお、多変量モニタリングにはすべてのデータに対する相関係数を算出する相関分析も含まれる。

これら3つのモニタリングを適切に使い分けることで、

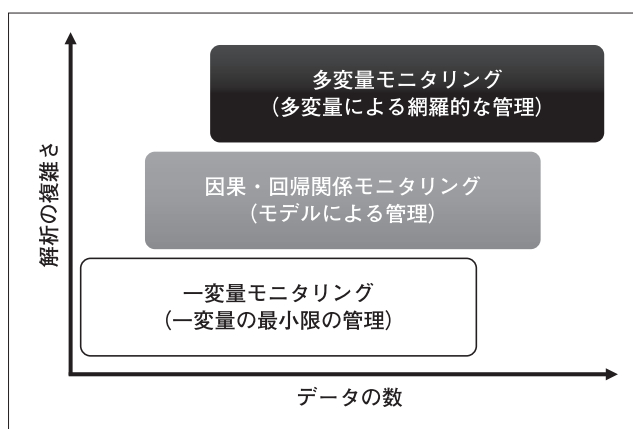


Fig.9 3つのモニタリングの解析の複雑さとデータの数

生産段階での医薬品の製造工程のモニタリングが効率的かつ高質なものとなる。より良い品質が維持されていることの検証、異常の未然検知や潜在リスクの予測、また新たな製品とプロセスの理解が得られることによるコストの削減、さらには開発段階へのフィードバックなどの成果が期待される (Fig.10)。

(3) 膨大なデータの体系的な管理と効率的なモニタリングを継続的に実施する仕組み

膨大なデータの体系的な管理と効率的なモニタリングによって、安定生産への貢献が期待される。一方、これらの管理・モニタリングを継続的に実施するためには、経営側の理解を得たうえで仕組みを構築する必要がある。

まず、従来とは比べものにならないほどデータが膨大なることから、作業量が確実に増大することを周知する必要がある。アセスメントによってデータを取捨選択することで、わずかな作業量の増大でも費用対効果が得られる可能性はあるかもしれない。一方、生産における変動は必ず起きるものであり、その変動によってどのデータがどのように影響を受けるかをすべて事前には知ることは不可能である。よって実際はデータを取捨選択することは難しく、たとえデータを取捨選択できたとしても、結果的に将来の異常の未然検知や潜在リスクの予測が達成できず実質的に意味がなくなってしまう。

また、これまで生産段階開始後の品質課題や異常・逸脱などで想定外の変動が発生し、それに伴ってどれほどの安定供給リスクが発生したか、そしてマイナスゾーンからゼロゾーンに戻すためにどれほどの費用と信頼を喪失したかを定量的に示す必要がある。

そしてこのような膨大なデータの体系的な管理と効率的なモニタリングを継続的に実施することで得られるのは、わかりやすい目に

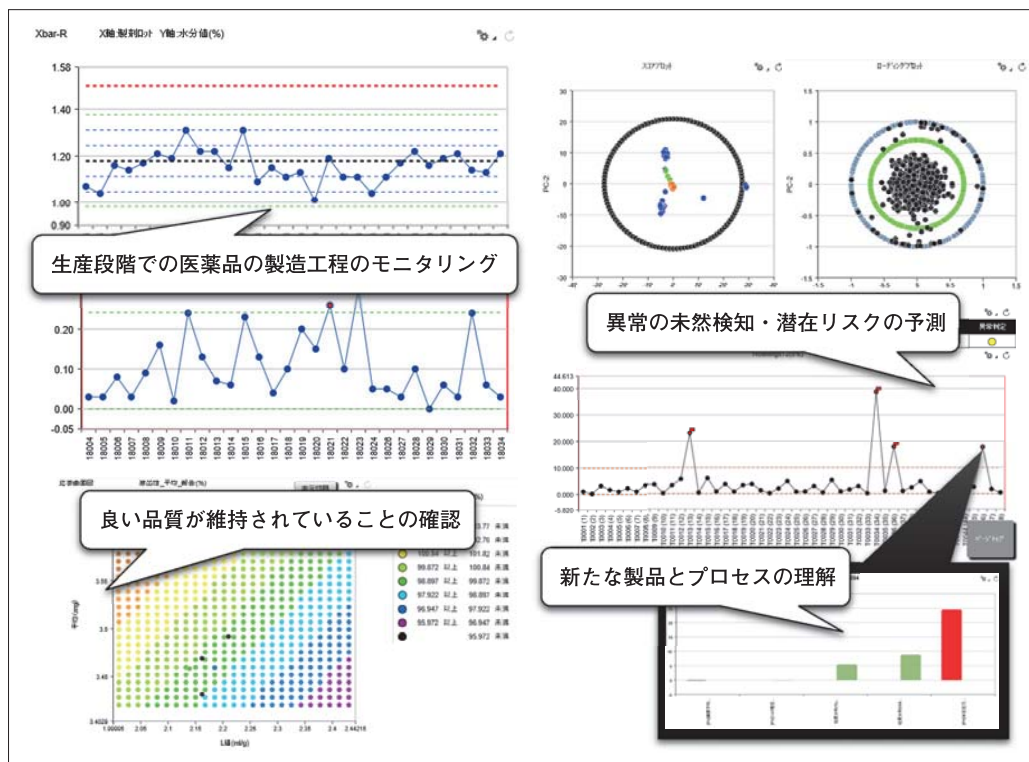


Fig.10 3つのモニタリングの実践

見える形の成果ではなく、これまでに異常時に発生していた費用および信頼の喪失がなくなることであることを周知する必要がある。つまりゼロゾーンを維持し続けられることであり、今後はそこで得られた余分の費用や信頼をプラスゾーンのために活用できるといった、いわば保険のようなプロアクティブな成果であるといえる (Fig.11)。

上述したような経営側の理解を得て社内で合意し、膨大なデータの体系的な管理と効率的なモニタリングを継続的に実施するための仕組みとしてITシステムを構築した。本アイデアを発想した当時、まだ医薬品の製造を網羅的にモニタリングする考え方は整備されていなかったため、関係者とどのようにITシステム構築を進めるか、またどのような情報・パラメータを対象とするか、などについて徹底的に討議した。その結果、まずはインパクトとリスクがともに大きい重要な製品を対象とし、そこで得られた成果をもとに展開していくというスモールスタートの進め方を採用した。また、開発段階と生産段階の両方に関わるITシステムであったことから、研究所・製造所・情報システムといった部門横断チームで進めた。チームを構成するうえでは、リスクやサイエンスに基づく製品とプロセスを理解している人材、データの管理や解析といったデータサイエンスの視点をもつ人材、医薬品の製造工程の実態をよく把握している人材など、多様性に富んだチーム編成を組むことで柔軟に対応できた。さらに企業活動に欠かせないコスト意識と広い視野をもつ人材、またITシステムの構築や新規技術の導入といったエンジニアリングの観点をもつ人材もチームに加える

ことが重要であった。これにより、実際の医薬品の製造において、対象とするデータの種類、蓄積方法、管理・モニタリング方法の明確化に加え、体系的かつ効率的な管理・モニタリングを可能とするITシステムの仕様要件、さらには継続的な評価を通じた製品品質管理を可能とするため運用体制を確立することができた。

このようにして、構築したITシステムを実装することで、一人ひとりが本来時間を費やすべきことに、より多くの時間を費やすことが可能となった。また、本ITシステムの実装により、製品とプロセスの理解が深まり医薬品ライフサイクルマネジメントの向上につながっている。さらには、一人ひとりがデータ管理や解析といったデータサイエンスの視点をもち、より良い品質の医薬品を患者さんに安定供給し続けたいという意識をもつ余裕ができることでQuality Cultureの醸成につながっている。

まとめ⁶⁾

本研究では、医薬品ライフサイクルマネジメントの一つとして求められる製品とプロセスの理解を深め続けるための、具体的な実践事例を紹介した。開発段階においては、全工程を通じた多変量統計的アプローチを適用し、実験計画法や品質工学、RSM-SやBS Resamplingによって非線形問題や多目的最適化問題の克服が可能であることを示した。また、重要中間製品品質特性によるデザインスペースをRSM-SおよびBS Resampling法により構築することで、スケール差や個体差を克服する有効なデザ

インスペースが得られ、実際に運用するための保守的なデザインスペースの境界を得ることができた。生産段階においては、医薬品の製造工程から得られる膨大なデータに対して体系的なデータの管理と効率的なモニタリングをデータサイエンスの観点から検討した。その結果、開発段階にて得られる知見である重要工程やCPP、デザインスペースのモニタリングはもちろん、得られるすべてのデータの

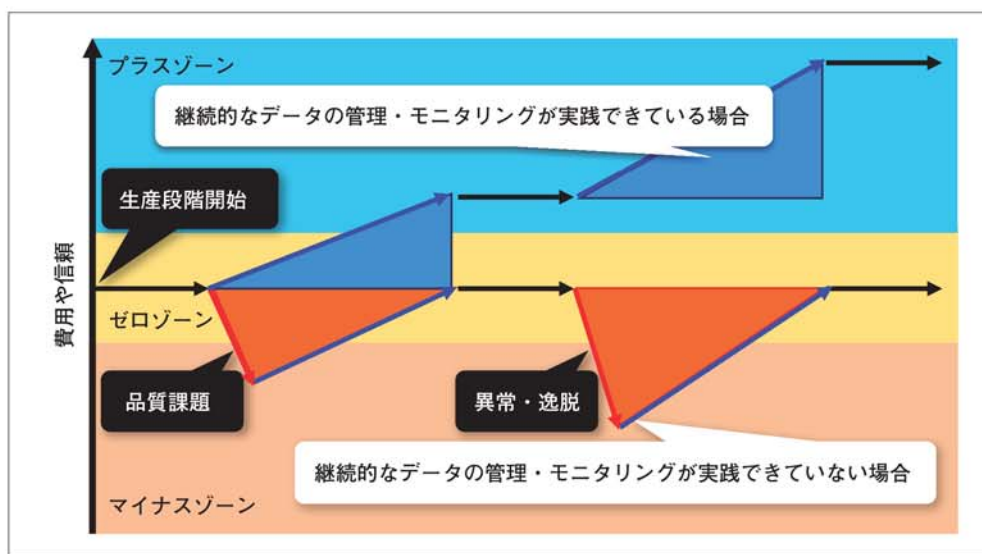


Fig.11 3つのモニタリングの実践

網羅的なモニタリングを可能とするITシステムを構築し実装することができた。

医薬品業界は従来の低分子領域からバイオ医薬品へのモダリティのシフトチェンジが進んでおり、製造工程における管理がより複雑化、多様化していくものと思われる。よって、医薬品ライフサイクルマネジメントにおいては、製造工程の最適化やモニタリングを駆使し、今後より高いレベルの科学的理解が必要だと考える。開発段階ではこれまで以上に製品とプロセスのより深い理解を得る必要があり、生産段階では開発段階では得られなかった新たな製品とプロセスの理解を得ることが有用な手段になる可能性が高い。アイデア発想から実生産への適用には6年の歳月を費やした。情報システム、品質保証、生産工場含め多くの関係者の理解・賛同がなければこのITシステムの確立は成し遂げなかったであろう。新製品の上市は、医薬品ライフサイクルにおいては第一歩に過ぎない。本システムの確立は、多面的なモニタリングにより製品品質の維持・向上に努めていきたいという医薬品製造にかかわる多くの関係者の熱意の結晶ともいえる。本研究における取り組みを新しいモダリティに展開し、その知識を積み重ねることで、より堅牢な医薬品ライフサイクルマネジメントの一般化に寄与していきたい。そして、より良い品質の医薬品を患者さんへ安定供給し続けていきたい。

謝辞

最後に本研究を行うにあたってご指導ご鞭撻いただいたアステラス製薬株式会社、日本薬剤学会 製剤処方・プロセスの最適化検討フォーカスグループの皆様には深く感謝申し上げます。なお本研究はアステラス製薬株式会社より資金提供を受けたものです。また本研究は新製剤技術とエンジニアリング振興基金「第8回パーティクルデザイン賞」を授賞させていただきました。このような栄えある賞をいただきましたこと、御礼申し上げます。



則岡正氏、PD賞の賞状とともに。

参考文献

- 1) Tadashi Norioka, Shingo Kikuchi, Yoshinori Onuki, Kozo Takayama, Keiji Imai : J. Pharm. Innov., 6, 157-169(2011).
- 2) Tadashi Norioka, Kazunari Yamashita : Pharm Tech Japan, 30(9), 1807-1813(2014).
- 3) Koya Yano : Pharm Tech Japan, 22, 2119-2127(2006).
- 4) Hiroaki Arai, Tatsuya Suzuki, Chosei Kaseda, Koichi Ohyama, Kozo Takayama : Chem. Pharm. Bull., 55, 586-593(2007).
- 5) Tadashi Norioka, Yoshihiro Hayashi, Yoshinori Onuki, Hirotsuka Andou, Daisuke Tsunashima, Kazunari Yamashita, Kozo Takayama : Chem. Pharm. Bull., 61(1), 39-49(2013).
- 6) 則岡 正, 他, 第4章 QbDとライフサイクルマネジメント「基礎×実践 QbDに基づく医薬品開発」, 公益社団法人日本薬剤学会 製剤処方・プロセスの最適化検討FG編, 2020年8月25日発行, じほう
- 7) FDA, Guidance for Industry Process Validation : General Principles and Practices, January(2011)
- 8) Daniel Y. Peng, Robert Lionberger, Alex Viehmann, Karthik Iyer, Laurence X. Yu : Pharmaceutical Engineering, May/June 59-64(2015)
- 9) Western Electric Rule, ISO8258 : Shewhart Control Chart (1991)
- 10) Lawrence X. Yu, Daniel Y. Peng, Robert Lionberger, Alex Viehmann, Karthik Iyer : Pharmaceutical Engineering, March/April 35-43(2015)
- 11) Kimberly E. Vukovinsky, Fasheng Li, Dawn Hertz : Pharmaceutical Engineering, January/February 65-70(2017)
- 12) Mark DiMartino, Abdelqader Zamamiri, Kevin Pipkins, Jim Heimbach, Eric Hamann, Syama Adhibhatta, Richard Falcon, Kevin Legg, Robin Payne : Pharmaceutical Engineering, January/February 57-64(2017)