

タイトル：バイオ医薬品の製造における知識管理の手法

A Methodology for Knowledge Management in Biopharmaceutical Production

著者：Jennifer Coakley, Nicola Hogan, Linda McGuire, Brendan Griffin, Colman Casey, Cliff Campbell, and Abina Crean

翻訳：村田 京子 Kyoko Murata (京都大学大学院医学研究科 薬剤疫学分野 助教)

## はじめに

バイオ医薬品の製造分野では、企業や規制上の要求事項を満たすための膨大な文書情報が必要とされる。2003年7月の日米EU医薬品規制調査国際会議(ICH: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)<sup>1,2,3</sup>では、品質リスクマネジメントに対する統合的なアプローチが発表された。この2003年のGMPワークショップでは、最終製剤のGMPの調和を推進するための、「品質リスクマネジメントと科学に基づいた医薬品のライフサイクル全般に適用可能な調和された品質システム」についてのビジョンが採択された。

本会議において、Q8「製剤開発」<sup>1</sup>、Q9「品質リスクマネジメント」<sup>2</sup>、Q10「医薬品品質システム」<sup>3</sup>という3つの主要テーマ(「ICH Q トリオ」)の確立が推し進められることになった。GMPの解釈を変えるその他の重要な動きにはFDAの提案によるPATイニシアチブ(2002年)<sup>4</sup>や21世紀のcGMPイニシアチブ(‘cGMPs for the 21st century’ initiative)<sup>5</sup>があり、どちらも品質システムマネジメントに対する科学的アプローチと最新の知識管理技術の活用を推進するものである。ICH Q10とFDAのPATイニシアチブのどちらにおいても、特に製造環境における技術水準、領域横断的な知識及び多元的な関係性を記録する一元化されたデータベースの必要性が強調されている。このようなシステムの主な利点のひとつは、バイオ医薬品分野全般のプラントや工程に関する情報を標準化できる可能性があることである。

NIPTE (National Institute for Pharmaceutical Technology and Education) が発表した2007年の戦略的ロードマップ<sup>6</sup>では、医薬品の製造分野を支援するために必要な重要な研究分野として、「情報学に基づいたモデル開発と統合基盤」が挙げられた。また、これらの技術開発の障壁として、「意志決定の自動化を促進するための、異なる種類及び情報源のデータ並びにモデルを表現し、共有し、あるいは統合する形式的な標準や手順が不足していること」が挙げられた。特に強調された研究ニーズは、データやモデルを表現し共有するオントロジー(ontology)といった、標準化と関連する形式的な構造の開発であった。また、この文書でNIPTEは10の重要な研究領域のひとつとして、工程理解を挙げ、重要操作及び重要工程パラメータの基礎的な理解を高めることの重要性及び必要性を示している。

哲学や人工知能の分野ではオントロジーという言葉は様々な定義を持つが<sup>7</sup>、我々のモデ

ル開発においてはバイオ医薬品の製造環境を扱うこととし、クラスについて形式的かつ明確に記述することとする。

クラスは基本的には「事物の種類」(a 'type of object' or a 'kind of thing') としてみなされる。オントロジー中のクラスはその性質 [個々のクラスに属する様々な特徴や属性 (attribute)] によって記述される。これらのクラスに対して多くの事例を作成することによって、バイオ医薬品の知識基盤やモデルを構築した。

本稿の目的は、バイオ医薬品の製造工程を、領域横断的なプラントや工程の知識モデルに落とし込み、項目化し標準化するための新規のオントロジーを用いた段階的アプローチを概説することである。開発されたモデルは構造化され、相互に連結されるが、調整可能なものである。このモデルは、主に必要なライフサイクルの段階で、コミショニング文書及び適格性評価文書の作成に用いられ、エンジニアリングや品質に関するデータ、SOP、電子的なユーザーマニュアル及び P&ID などに、容易にアクセスできる知識管理のための一元化レポジトリとして機能する。すべてのデータは、個別項目ごとに、またはエクセル、他のスプレッドシートあるいはデータベースからまとめてインポートすることによって、モデルの中にフロントローディングできる。本稿を通じて、データは構造化され、提示される。図 1 には典型的な培養槽のスクリーンショットを示している。

全体的なプラントモデルは、いくつかの実在のプロジェクトでの配置に成功している。本研究の目的の 1 つは、プラントデザインに向けたモジュールアプローチが工程の代表として適用できることを実証することであった。すなわち、私たちは、特に重要度の割り当てに対して、モデルが 2 つの層の連結性を促進する性能（「このパラメータはこの機器で測定できるが、互換性があるか？」）を評価することが目的であった。私たちはどちらの課題に対しても肯定的な回答が得られる確信があった。

## 目的

本プロジェクト全体の目的は、バイオ医薬品の製造工程に関するプラント及び工程の詳細情報を整理し、モデル化することであった。このようなモデル開発の最初のステップは、バイオ医薬品の知識モデルの目的を概説することであった<sup>8</sup>。まず、目的は、様々なユーザー（製造、品質、エンジニアリング及び技術サービスにかかわる人材）が明確に理解でき、バイオ医薬品の製造工程についての共通の記述を提供することにあった。次に、モデル全体の適用範囲を決定することであった。モデルにはすべての必要なプラント及び工程の情報が含まれているとみなした。共通の単位操作は、より具体的な工程段階やプラント設備に細分化され、その後詳細にモデル化された。

さらに、バイオ医薬品の製造環境を十分にモデル化<sup>8</sup>するための、領域横断的なプラント及び工程に関する情報についての再利用可能な一元化データベースを設計することを目的とした。最後に、データベース内で使用される専門用語の用語集を開発することを目的と

した。

## 方法

Avenio（モデリングとバリデーションを行うためのソフトウェア）を用いて、反復するトップダウン及びボトムアップモデル並びにレビューアプローチ<sup>8</sup>を実施した。まず、モデルの全体的な階層構造をトップダウンメソッドにより決定した。これは関連するプラントシステムと工程段階を含む典型的な単位操作で構成され、また、明確化するために適切なプラントと工程フォルダーに入れられた。次に、これらのシステム及び工程段階には、ボトムアップメソッドにより関連するより小さな構成要素が入れられた。典型的な項目、単位操作、プラントシステム、工程段階を入力するための基本的な手順は次のとおりである。ソフトウェアでは、必要項目を示すためにシンボルが選択できる。例えば、培養槽は、名称、またはコードやタイトルを使って識別され、画面の左側に表示される。その後、各入力項目は、右側に詳細が特徴付けられ、すべての特性化された項目は便宜上、一度入力すれば何度も利用できる（single entry, multiple use）ようにするために、階層のバックグラウンドライブラリに保存される。プラント設備、機器及び工程パラメータといったすべての必要項目が入力、識別、特性化、連結、レビューされた後、各々の目標値が決定された。そして、これらの目標値とシステム、構成要素、工程の実測値を比較し、それらの性能が要求値に達しているかを検証した。構造、構成要素及び特性はその内容領域専門家（SMEs : subject matter experts）による適格性や一貫性のレビューの後、修正が加えられ、再びモデルはレビューされる（繰り返しレビュー）。図1にはデータベース内の培養槽のスクリーンショットを示しており、画面の左上に設備の部品や機器が示されている。この工程段階で関連する重要工程パラメータをモニタリングするアラームは、左下に示されている。培養槽を特性化するために必要な詳細情報は右上に示されている。培養槽の据付時適格評価を実施する手順は右下で確認できる。本研究プロジェクトではその目的上かなり広い値を割り当てたため、モデルに入力した目標値や実測値は少数であった。

## 命名規則

モデルのシステムや構成要素を識別するために、命名及びタグ付けの規則を確立した。固有の名称・タグは、「Process Step No.1 (PS.01)」というように、大文字のアルファベットと数字で表され、文字と数値の間にピリオドが打たれる。また、タイトルからより多くの情報が得られるように、すべての項目に高度に記述的で明確に区別できるタイトルが付けられる。例えば、培養槽のサンプリングポートは「P.01 Seed Bioreactor Sampling Port」と命名される。

## 全体の階層

まず、何らかの工程及び量について、一般的なバイオ医薬品の製造工程の一連の流れ (train) を決定した。この過程は、内容領域専門家及び ISPE への相談、その他のレギュラトリーガイドラインの調査<sup>9-14</sup>、配管計装図 (P&IDs: Piping and Instrument Diagrams)、関連製造施設への視察を通じて達成された。

最終的に、この過程により工程系統図が開発された。その後、工程系統図を用いて、関連する単位操作、工程段階、プラントシステムに工程を細分化した。単位操作は、複数の操作工程において一つの機能を実行する基本ステップである。次に、プラントシステム (ハイレベルの設備と対応するより低レベルの工程段階で構成される) を識別し、関連する単位操作に位置付けた。例えば、プラントシステム、製造バイオクラスター、工程段階 (主発酵) を、単位操作 (発酵) に位置付けた。

階層を作成するために、まず、特定のバイオ医薬品の量や工程に関する多数の構成単位操作をデータベースに入力した。図 2 に示したように、それぞれの単位操作にはプラントフォルダー及び工程フォルダーが 1 つずつ含まれる。各工程フォルダーは、PS.01、PS.02、PS.03 といったより小さな工程段階 (PS : Process Steps) で構成される。各プラントフォルダーは、PE.01、PE.02、PE.03 といったプラント設備システム (PE : Plant Equipment) で構成され、対応する工程段階と同じ数字が付与されている。例として、PE.01 はプラント設備 (Plant Equipment) No.1 を、PS.01 は工程段階 (Process Step) No.1 を指す。

## プラントシステムの階層

プラントシステムを構成する様々な項目や構成要素を効果的に分類するために、個々のプラントシステムの中にフォルダーを作成した。図 3 に示したように、各システムはまず物理フォルダーと機能フォルダーに分けられた。さらに、物理フォルダーは設備フォルダー、機器フォルダー及びラインフォルダーに分けられ、それぞれ関連する構成要素 (設備の部品、付属の機器、ユーティリティラインなど) が追加された。機能フォルダーも 3 つの異なる機能フォルダー (自動フォルダー、手動フォルダー及びアラームフォルダー) に分けられた。個々の項目はまた、必要に応じて、「高・中・低」というような重要度レベルが設定された。

## 工程段階の階層

工程モデルは 3 つの重要な構成要素で特徴付けられる。重要品質特性 (CQAs : Critical Quality Attributes) は、製品品質を保証するために (直接的あるいは間接的に) 管理する必要がある物理的、化学的、微生物学的な性質または特性と定義される<sup>14</sup>。例えば、どの典型的なバイオテクノロジー工程の濾過ステップにおいても、生物学的純度が重要品質特性となる。各重要品質特性は、それに影響を与える可能性がある、関連する重要工程パラメ

ータ（CPPs：Critical Process Parameters）や重要工程管理（CPCs：Critical Quality Controls）と関連付けられる。重要工程パラメータは、工程パラメータのうち、その変動が品質特性（quality attribute）に影響を与えるものであり、したがって要求される品質を満たす製品の製造を保証するためには、その工程の管理を必要とするもの、と定義される<sup>14</sup>。上述の限外濾過ステップの例では、温度はバイオ医薬品の安定性や生物学的構造に影響を与える可能性があるため、温度が重要工程パラメータとなる。

本プロジェクトでは、重要工程管理を、処理中に機器で直接測定することができないが、ある工程が管理されている（されていたこと）を保証するために、その工程が実行される（された）前、最中、後にモニタリングや検査をすることができるような重要なパラメータと定義している。これらの構成要素を構造化するために、各々の特定の工程段階の中に関連する重要品質特性を盛り込むサブフォルダーを作成した。図4に示したように、各重要品質特性には、それに直接影響を与えることがわかっている重要工程パラメータ、関連する重要工程管理が識別された。各工程段階に関連する重要品質特性、重要工程パラメータおよび重要工程管理は、リスクに基づいた方法を用いて決定した<sup>2,15</sup>。最後に、各重要工程パラメータはそれを検証するための検査や手順との関係性によって関連付けられた。これらの検査は、開始時、実施中、または終了した製品試験の一部分などの工程のどの段階においても実行され、カテゴリー化される。例えば、限外濾過などの典型的なバイオテクノロジーの工程段階の後に、タンパク質の生物学的純度を確認するために様々な生物学的検定が実施されるだろう。

## 分類

分類は、プラントシステム、単位操作、機器あるいは重要品質特性などの個々の項目に対して、多数の情報を付属する特性化の方法である。

この方法を用いて付属された情報は、図5に示したように、指示、操作手順書、文書化、画像及び属性といった、多くの形態をとることができる。

まず、「より上位のレベル」の項目（プラントシステムや工程段階など）から作成され、その後、関連する「より下位のレベル」の構成要素（すなわち、設備の部品や重要工程パラメータ）が作成され、各レベルで特性化がなされる。したがって、各プラントシステムと工程段階は、あるシステムまたは段階のレベルのクラスによって特徴付けられる。項目は構成要素レベルのクラスを用いて、構成要素レベルで特徴付けられる。例えば、プラントシステムの機器やアラームといった物理的または機能的構成要素、あるいは重要品質特性、重要工程パラメータ及び重要工程管理といったより低レベルの工程段階は、このレベルで特徴付けられた。バリデーション文書の作成を促進するために、典型的な製品のライフサイクルに関する様々な検証マイルストーン〔設計時適格性評価（DQ：Design Qualification）、据付時適格性評価（IQ：Installation Qualification）、運転時適格性評価（OQ：Operation Qualification）など〕が、モデル内に作成された。ソフトウェアの基盤

を用いて、その後に「無効にする」ことも可能である。すなわち、様々なライフサイクルの各段階において、項目に付属された不必要な情報を画面やドキュメントビューから除いたり、隠したりすることができる。例えば、培養槽の表面処理の検証は、設備時適格性評価の際にすでに実施されているため、運転時適格性評価の間に行う必要はない。したがって、運転時適格性評価の段階では、表面処理という属性は無効にできる。

このように作成されたすべての分類は、中央ライブラリに保存され、その中で一度入力すれば何度も利用できるようにされた。これによって、データ及び労力の不必要な重複を除くことができる。データベースを作成する間、プラントシステム、工程段階または構成要素がモデルの中で繰り返されるたびに、中央ライブラリに保存された元の分類とつなげられる。例えば、バイオ医薬品の製造工程のモデルでは、圧力計が必要とされるたびに、異なる圧力計の分類やそれに付属される関連情報を生成するのではなく、ライブラリに保存された圧力計の分類とつなげられる。各分類は無数の関連項目に付属しており、問題となっている構成要素や機能を適切に詳述するための情報や規格を提供する唯一の不可欠な属性を含むことが極めて重要であった。設備や機器の構成要素の事例では、分類にしばしば多くの属性 (>20) が含まれ、メインクラスに加え最大 2 つのクラスが付属されることがある。各クラス層が結果として似たレベルの一般性の属性のみを含む場合、クラスは一般 (General)、個別 (Specific)、詳細 (Detail) の 3 段階に分けられる。例えば、ダイアフラムポンプは次のように分類され、属性が指定される。

#### 1. 一般クラスの設備

製造会社やモデル番号など、すべての設備に関連する属性を含む

#### 2. 個別クラスのポンプ

重量や素材など、ポンプに適応できるすべての属性を含む

#### 3. 詳細クラスの真空

到達真空度など、特に真空ポンプの説明に関連する属性を含む

### 属性

項目のクラスに付属させることができる様々な種類の情報のうち、属性には注意を要する。それらのクラスを通じた項目への属性の付与は、項目に関するより詳細な情報（質、量あるいは記述）を与えた。

例えば、培養槽クラスの場合、質的属性として「素材」、量的属性として「性能」、記述的属性として「製造会社」が付与される。必要な場合、属性には適切な目標値が与えられ、上述の素材、性能及び製造会社の例では、それぞれ目標値として 316L SS、500 及び BioEng

Ltd.が付与された。記述的な情報や予備知識のような追加的なテキスト情報は、必要に応じて各属性に付属させることができる。各一般クラスの属性は、各具体クラスまたは詳細クラスに継承される。設備といった一般クラスの属性は、機能にかかわらず、あらゆる種類の設備に付与されるために、このクラスに適した属性を決める際には注意を要した。それらが各設備のサブクラス（培養槽、ポンプ、バルブ、圧力計など）に適応できることを確かめることが不可欠となった。ラインや機能（自動、手動及びアラーム）といったプラントシステム並びに工程段階（重要品質特性、重要工程パラメータ、重要工程管理）のような設備以外の構成要素を分類するときは、1つの分類レベル（一般）で必要な属性を十分に盛り込むことができた。

工程段階では、すべての重要工程パラメータは、目標値、上限値及び下限値の3つの属性を含む重要工程パラメータのクラスが割り当てられた。また、関連するリスクアセスメント属性は2つのフォルダー、リスクアセスメントⅠとⅡにわけられ、すべての重要工程パラメータはリスクアセスメントクラスに紐付けされた。リスクアセスメントを行うために、我々は、領域横断的な内容領域専門家のグループを任用し、また各欠損の最頻値の確率、重大性、検出性を評価するための欠陥モード影響解析（FMEA：failure modes and effects analysis）を行った<sup>2.15</sup>。リスクアセスメントⅠには属性の確率、重大性が、リスクアセスメントⅡには属性の検出性及びリスクの優先順位が含まれた。これらのクラスと属性の組み合わせは、モデル内のリスクアセスメントの基盤を提供した。

表Aは、許容範囲外での容器の滅菌温度の変化に関連するリスクを計算するために、これらの属性によって、値がどのように割り当てられたのかの一例を示している。

### 連結性

プラントの構成要素、機能及び工程システム間により一層の連結性を与えるためには、一連の関係性や「連結（connectivity）」が生成されなければならない。各プラントシステムの中で、機器は関連するアラームと連結された。その後これらのアラームは、対応する工程段階の中でモニタリングをする重要工程パラメータに連結された。そして、重要工程管理は、それをモニタリングするための特定の検査に連結された。全体の階層及び連結性の概略図を図6に示した。プラントシステムおよび工程段階を同時にモデル化した結果、リスクアセスメントの基盤が有効になった。我々のシステムは、既存の工程とモデルを比較することによって、その工程内で検査や機器ではモニタリングできない潜在的にリスクをもたらす重要工程パラメータや重要工程管理を特定することができる可能性がある。図1で示したデータベースのスクリーンショットは構成要素や付属する属性、関係性及び手順を含むプラントシステムを示している。構成要素と関連するクラス、属性、機能あるいは手順間の連結性の性能が明確に示されている。

### 用途

これらのモデル及びソフトウェアは、優れた知識管理ツールとして、また、バリデーシ  
ョン文書を生成するのに有用である。簡潔で有用なフォーマットで、詳細かつ専門的なエ  
ンジニアリングに関するデータが直ちに利用できる場合、部品や機器の交換といった問題  
が非常に簡素化され、迅速に解決される。モデルはリアルタイムではないが、工程の逸脱  
調査や是正措置及び予防措置（CAPA：Corrective Action and Preventative Action）にお  
いて極めて有用である。逸脱の根本的な原因の特定に向けた現行のアプローチは恣意的で  
あることが多い可能性があり、モデルは意思決定プロセスを合理化するのに役立てられる。  
例えば、シード培養槽を滅菌後、検査で汚染物質の存在が明らかになった場合、モデルに  
よってどの重要品質特性が影響を受けたかが決定され、どの重要工程パラメータが不適切  
に管理され、望ましくない問題につながったのかについての方向性が示されるだろう。そ  
して、より効率的かつ迅速に逸脱を解決に導くだろう。ソフトウェアもまたいくつかの機  
能を持っており、逸脱及び解決方法をさまざまなフォーマットに記録し、あらゆるレベル  
の適切な項目に付属することができる。

## 結論

本プロジェクトで実施された取り組みによって、新たな方法論が形成された。この方法  
論はさまざまなバイオ医薬品の工程のモデル化を成功させ、また明示的にモデル化するの  
に使用することができる。また、一元保存された、構造化された再利用可能な領域横断的  
なデータ、情報、知識の利便性についても例証している。プラントと同時に工程をモデル  
化することによって、関連する重要品質特性、重要工程パラメータ、重要工程管理のリス  
クに基づいた決断を行うことができ、その結果、工程をより深く理解できることにもつな  
がった。

本文以上



<図表の説明>

表 A 許容範囲外での容器の滅菌温度の変化についてのリスクの優先順位の算出

図 1 培養槽を例とした、モデル内のシステムのスクリーンショット

図 2 全体の階層の概略図

図 3 プラントシステムの階層の概略図

図 4 工程段階の階層の概略図

図 5 項目の分類の構造

図 6 オントロジーの全体構造

図 7 シード培養槽を例とした、システムの概略図および対応する工程段階