

医薬品製造における包括的なアプローチ：安全で有効な医薬品を高収率に生産するプロセスを支える製品ライフサイクル管理

著者： Julie Fraser and Guillaume Kerboul
(Pharmaceutical Engineering, 2012, Vol. 32, No2, 1-5)

翻訳： 大西 佳恵 (Yoshie ONISHI)

はじめに

今日の複雑さを増した医薬品市場では、より効率のよい医薬品開発および製造が求められている。製品ライフサイクル管理 (Product Lifecycle Management; PLM) は、非常に複雑化された環境でも、低リスクで効率的に医薬品製造を行うことが可能になる。企業の幹部は、トラブルの低減、より低コスト、より高い収率、正しい決断ができる従業員、必要な情報へアクセスが可能になることによりすべての人がより自信を持てる監査などの恩恵が得られるため、PLM を積極的に導入している。

包括的なアプローチ

包括的なアプローチとは、“部分的な分析、治療、分析というよりは、むしろ、関連する、もしくは、関係する完全なシステム”¹を意味し、多くの要因が関与し互いに影響し合う。理想的には、プロセスは、以下のいくつかの側面に分かれ連続性を持っている。

- 製品ライフサイクルを通じて
- 分野をこえて
- 製品と製造過程の間で
- 取引相手間で
- 一つの製品の世代から次代の世代へ

PLM は、早期のコンセプトから、すべての開発段階、製品ライフサイクルの終了まで製品管理をするための包括的なアプローチである。どんな形であれ PLM の目標は、あらゆる使用可能なデータをより活用し、製品、工程設計、企画立案、検査、製造の機能を向上させることである。今日の産業界では、製品ライフサイクルは、特許が切れて消滅するか、小さな患者集団に数が増えて分かれていく場合が多い^{図1}。小さな患者集団に対応するということは、特定の製品の数が爆発的に増えることを意味し、全ライフサイクルを通じた経過の追跡、調査、管理が必要となる。十分に統合していないプロセスにとって、これは挑戦課題であるが、このこともまた PLM のソフトウェアシステムによってこれらすべての製品を管理することへの動機づけとなる。

プロセスのあらゆる側面からのナレッジベースが構築可能になれば、あらゆる側面での成功に貢献し、製品寿命の段階とポートフォリオ上の他の製品の成功にも貢献する。製薬の環境では、規制監督の必要性を低減する。つまり、安全で効果的な製品ができることは、包括的な PLM の取り組みの当然の結果である。

PLM により支持されている新たな取り組みは、クオリティ・バイ・デザイン (Quality by Design; QbD) であり、ICH Q8 Product Development standards に要約されている。² QbD は単に統計学に焦点を当てたアプローチを意味すると唱える向きもあるが、実際にはその概念は広範囲に及ぶ。FDA³ が図 2 に図解しているように、QbD は、連続的な改善に基づいた製品/プロセスのライフサイクルである。PLM と QbD のモデルは、それぞれ閉じたループで表されており類似しているのがわかる。

分析の必要性のため、QbD の取り組みは大規模で複雑な数理、分析、統計の手法を必要とする。これらの手法は、非常に重要な科学的基盤ではあるが、統計学者以外の重要な役割を担っているスタッフにとっては、全体的な QbD のプログラムを覆い隠してしまうことになるかもしれない。

図 3a は、QbD やライフサイクルの取り組みを成し遂げたい多くの企業が抱えている葛藤を示している。別個の情報環境とは、それぞれのチームがお互いに協働しあうことにより効果的に働くことができないことを意味している。それぞれのチームが異なった視点を持ち、違ったデータを開発し使用し、それぞれ独自の情報システムを活用している。それぞれのチームで同じ目標に向かっているにもかかわらず、情報の断裂はお互いの理解や不完全なリスク分析につながる。

図 3b は、集中化された業界固有の PLM アプリケーションスイートを示している。製薬業界用には、規制のビジネスプロセス、申請の業務の流れ、ポートフォリオ、製剤管理、製造分析、サプライチェーンスコアカード、資源調達などを包含する。PLM のプラットフォームはすべての関連情報を集め、前向きに製品の品質を向上するために、諸分野が協力して取り組むことができる。このような体系的なアプローチは製品のばらつきやリスクの最小化に役立つ。PLM はコストを低減し収率を高め、PLM を使用する企業や顧客に大きな利益をもたらす。

例えば、早期の製品の製剤化過程で、品質管理、プロセス工学、製造部門で、それぞれのチームが前製品からの経験から学ぶようになる。これは盲点や断裂を防ぎ、リスクや行程時間の短縮に役立つ。QbD と PLM は、早期の創薬の段階からの高い収率や品質管理を念頭に置いている。このように、QbD と PLM は、革新的な発見、製品上市への期間短縮、規制当局の信頼を得るのに役立つ。

クオリティ・バイ・デザインへの障害

医薬品製造部門の幹部は、どの部分の取り組みが不十分かを見極め、企業が成功するため

の道筋を作らなければならない。規制当局や日米 EU 医薬品規制調和国際会議(ICH)は、取り組みが不十分な部分を系統的にまとめ発表している。これらの避けるべき問題のある事例を以下に簡単に示す。

- **検査による品質** オフライン検査は、最終プロセスで不適格製品が検出される余地があり低収率となる。不適格製品は破棄され、品質基準を満たした製品を製造するために新たに製造計画を行うこととなり、結果的にサイクルタイムの延長やリスクを高めコストも増加させる。
- **防止策のない問題是正** 製造工程では是正処置を重要視し、防止策を講じないことは問題の再発や費用・時間の無駄と危険性を高める。課題の一つとして、多くの企業は防止策が製造工程のなかに組み込まれていないことであり、その結果、高品質の製品が製造されない。
- **データやナレッジのサイロ化** ほとんどの企業は、それぞれの部署や分野でデータを保有している。例えば、ある製品の生産データは、その後の製品や製造工程の設計者は利用できない。データは、フォーマットが違うため、全体的な製品や製造工程のナレッジベースに利用することはめったにない。これは、段階ごと（製品開発から臨床試験、製造へ）にもいえることで、統計や多重解析、分光学、数理モデルリング、リスク評価のようなサービスプロダクションのプロセス開発にもあてはまる。
- **経験に基づくもしくは variable-by-variable アプローチによる医薬品開発** このような方法は、費用がかさみプロセスも遅れ死角にも弱くなる。なぜなら、試験段階やスケールアップから本格生産を計画するとき頻繁に問題をおこす変数を考慮していないからである。多変数的なアプローチでさえ、分布結果(つまり、規格外試験結果のバッチを最小にする可能性)に焦点を当てず平均に焦点を当てている場合は生産への成功を制限する。
- **変化を好まないプロセス管理** いったん妥当性が担保されたら、製造工程は工程化され再生産が繰り返される。これは、企業が求めている高収率や低コストにむけての新しい技術やプロセス向上への追求が生まれにくくなる。

これら現行の製造工程の開発方法の欠点を把握し、規制当局や ICH は表 A の中央の列に示すような包括的なアプローチの推奨を開始した。主要な製薬企業は、ナレッジをより活用可能にした新しいアプローチへ移行を開始している。

始めるための実際的な方法

PLM は、製品やプロセス開発、妥当性確認や計画遂行のための大きなビジョンである。ほとんどの企業は、PLM の恩恵をうけるためには新しい取り組みや考え方、新しい情報の流れが必要とされる。この変化の大きさは、医薬品企業が PLM の実践や QbD の提出に最近取り組み始めたということが一つの理由である。

もう一つの理由は、散乱していたソフトウェアサポートが、PLM のソフトウェアスイートで一体化されたばかりであることである。PLM のソフトウェア機能は、規制当局からも支持され、システムの内容は表 A の右端に示している。いくつかの製薬企業は、特定分野に集中した PLM に適合したソフトウェアを使用し QbD を開始し、すでにその恩恵を受けている。

Eli Lilly は、製造工程制御システムにおいてコード化されたシミュレーションを取り入れている。このソフトウェアは、最初の生産運転の前に企業が装備しているシステムの中でシナリオとして組み込まれている。Eli Lilly のプロジェクトマネージャーは、“このソフトウェアを用いることによって、全プラント（作動装置や感知装置）のシミュレーションにより、制御システムを速やかに導入し製品の品質を向上させ、3 ヶ月プロジェクトを短縮できた。このシステムのツールを使用し統合テストを実施することにより、適格性にも使用できた。”と結果を報告している。

サノフィ・パスツールは、社内工程でベストプラクティスを理解し、行うための分析ソフトウェアを使用している。製造チームにとって、今まで使用されていた多変数分析より使用しやすく理解も容易である。“このツールは、今までの古典的な分析が役に立たなかった部分でとても役に立っている。単純で明確なルールにより説明されたワクチン製造工程の機能やプロセスの悪化に影響を及ぼす変数の相関の表示などにより、製造工程での、品質や安全、生産性の向上に一役かっている”と、Global Manufacturing Technology の Vice President である René Labatut 氏は述べている。

企業はそれぞれ独自の包括的な PLM アプローチへの取り組みの道を歩んでいかなければならない。PLM の仕様は、企業の慣習、製品ライフサイクルの過程、技術環境などによって決まる。特定の製品、工程、プロジェクトなどを開始することで自信を得ることはしばしば最良の出発点となるが、最終的な目標は企業全体で包括的に導入することである。

端的に言えば、PLM への移行は、企業幹部の支持を得た PLM 推進者が必要となり、人々、プロセス、技術に避けられない変化をもたらす。支持を得るためには、企業は短期の成功例を出さなければならない。次に、企業内の経営層に導入開始の道のりのために参考となるような簡単な概念をまとめた。

- QbD や PLM のトレーニングや専門教育、ワークショップ参加により担当者には素早く技能を習得させる。QbD や PLM の公開講座は普及しているので、担当者の数人も

しくは、限られた分野の担当者だけがこれらの公開講座に行くのではなく、様々な分野の担当者達が QbD や PLM の全体像が理解できる公開講座に参加するべきである。担当者がそのナレッジを共有することで他の分野の担当者の理解が深まり、共通の用語や期待を確立させることができる。

- 包括的なアプローチに向けての新しい工程設計のためには、学際的なチームによる参画が必要である。これらの新しい工程では、ナレッジインベントリー(knowledge inventory)作成や、重要品質特性(CQAs)の定義、成分や製造工程での変動の低減、製剤のスケールアップ、単にそれぞれの部署の工程においての重要な場面で連絡がとりあえる体制などに重点的に取り組むことなどがある。
- 製品ライフサイクルを通じての前向きで包括的なテクノロジーは、工程や教育も整理することが可能になる。全体的な PLM の計画をたてることが重要であるが、いくつかの企業では、小規模に開始して規模を大きくしていくであろう。開始時のポイントは、以下に示すようなほんのわずかな可能性である：
 - シミュレーションによる効果的な製品プロセスデザイン、それぞれの製品の検証、生産ラインの変動のためのサポートシステムの活用。
 - 製品開発と製造専門家の間で、早期の協働を可能にする効果的で速い複合的な電子情報源からの定量的・定性的なデータを見つけ出せるようなシステム導入。
 - 特徴付けたい必要なデータを抽出分析し、製造工程を最適化できるテクノロジーの使用。テクノロジーは、プロセスからの実際のデータを獲得する工場のデータシステムや、製品やプロセスのデータを分析する戦略情報を含むかもしれない。
 - プロセスが強化され整頓されて利用しやすく、21 CFR Part11 に対応した自動的な電子バッチシステムの設置。これらのシステムは、監査やプロセスナレッジ(process knowledge)の収集、品質不適合や製品回収の速度を速める。
 - ベストプラクティスを確認するため製造工程のデータ分析を可能にする手段を用いること。

PLM の実施

PLM は、製薬企業にとって効率的な手段だけではない。すべての業界で世界的企業が恩恵を受けている。それぞれの業界で PLM 運用の成功事例を紹介する。

- ヘリコプターの大手企業は、各事業部、部署、分野による 467 のレガシーシステムを一貫性がある役割を目的とした PLM を含めた 27 の主要な企業システムに移行した。この企業は、主要な製品情報を正しく収集し共有するため PLM システムを最初に移行し、包括的なビジネス最適化により、ものごとに素早く対応することで費用効果を向上させている。製薬企業は、複数のシステムを使用することによる混乱や一貫性のな

い製品情報を助長することが頻繁にあるのでこの成功事例から学べる。PLM は、社員全員が統一された事実を共有することを可能にする。

- ある検査計測機器企業はカスタマイズされた製品ライフサイクル管理システムから、新しい製品ライフサイクル管理の標準プラットフォームに移行した。この会社では、消費者、従業員、納入業者が協働して実績を 10 倍拡大した。製薬企業では上市までの期間が一番重要で、市場に製品を上市し、特許期間の間に製品最大化を行う。PLM は、従業員や取引業者も含めた包括的な品質管理や法令順守を可能にする。
- 航空製造会社は、PLM 導入により、最初の試作品の製品や製造工程をシミュレーションすることにより、問題や不適合を 50%減少することに成功した。生産工場では文書による業務を減らしている。この事例では PLM は、早期の過程でも製品の品質を向上させることができることを示している—製薬企業では臨床試験段階と同じである。

安全性とパフォーマンスの向上の緊急性

製薬業界では、企業のすべての立場で今までに例のないパフォーマンス向上を規制当局や株主から求められている。これは、一般的に製造での高収率や再現性の向上を必要とする。加えて、新しい機会が世界的市場で生まれ、いくつかの例では、小規模の集団における安全性や有効性を改善する医薬品も出現している。

製薬企業は、即座に情報にアクセスできる横断的なライフサイクルのナレッジベースを開発しなければならない。人の安全に対する問題やさまざまな世界の規制当局を考慮しなければならない航空や防衛、自動車産業は、PLM ソフトウェアの価値を証明している。これらの産業界は、向上へのプロセスは終わっていないが、コスト削減、効率化、高品質で安全基準の順守を成し遂げている。

製薬企業は新しい時代を迎えようとしている。人々、文書、領域特化型のシステムはもはや複雑性や事業への圧力に対応できなくなっている。企業のリーダーは、製品と工程のナレッジに基づいた包括的なアプローチとしての PLM に変化する必要がある。一貫性のないシステムからソフトウェアに管理された PLM 環境への移行により、企業は高収率や自信の強化、リスクの明確化、複雑なパーソナライズ化された医薬品を管理することができる。これらのすべては、規制当局を満足させ株主達を満足させることにつながるであろう。

本文以上

<図表の説明>

図 1. 製品ライフサイクル管理 (PLM) は、横断的なデータを収集、保存、分析し、有用なナレッジレポジトリに格納することができるソフトウェアによってサポートされるアプローチである。

図 2. Quality by Design (QbD)とは、製品、工程設計、パフォーマンスがナレッジや継続的な改善のための閉じたループをつくりだすサイクルを示す。

図 3a. 典型的なサイロは、横断的な理解が最小にとどまっている。

図 3b. PLM システムのサポートにより、横断的なナレッジの共有、およびあらゆるグループの意志決定のためのより良い環境づくりが可能となる。

個々の情報システムに基づいた古典的な横断的サイロ(3a)は、共通のデータ管理による先進的な分析やそれぞれの分野からのナレッジのサポートがあるような PLM への取り組み(3b)を困難なものとする。

表 A. ICH Q8 では、古典的な最小化アプローチは認められているが、PLM 促進を可能にできるように QbD アプローチを推奨している。