

タイトル：生産を制御するための包括的な取り組み
INDUSTRY 4.0 から PHARMA 4.0 へ

著者：Christoph Herwig, Christian Wolbeling, Thomas Zimmer
(Pharmaceutical Engineering, 2017, vol 37, No3, 44-49)

翻訳：京都大学大学院医学研究科薬剤疫学分野 大学院生 中畠 雅之 (Masayuki NAKASHIMA)

本稿では、国際製薬技術協会(International Society for Pharmaceutical Engineering; ISPE)で、最近形成された全体的生産コントロール戦略ワーキンググループの仕事を紹介する。これは、コントロール戦略実行の方法論を再定義する必要性について、確認し、まとめている。

問題提起

最近の提案を基本としたコントロール戦略は、重要な品質特性(Critical Quality Attributes; CQAs)が満たされるのを保証することと、目標製品品質プロファイル(Quality Target Product Profile; QTPP)が理解されることの、鍵となる役割を演じている。しかしそれは、適正製造基準(Good Manufacturing Practice; GMP)、施設、公共事業、装置、そしてリスクを軽減し、効果、信頼性、そして安定した製造工程を保証するための、その他の製品特有のコントロールは考慮していない。加えて、未知の工程パラメータの効果、未加工の原料特性そして不純物は、通常十分にはコントロール戦略のライフサイクルマネジメントで処理されていない。すでに発達した、製造ライフサイクルでのこのような変化を予測することは、しばしば不可能である。今日の、発展を基本としたコントロール戦略から、科学技術移転と規模による営利的な製造への変化は、近年のコントロール戦略から包括的生産コントロール戦略 (holistic production control strategy; HPCS) へ変更するような、ベストプラクティス方法論が必要である。

これは、よく記述されたライフサイクルマネジメントで、デザインの概念から詳細なデザインへ、実行から注文、条件、日々の運転へというような、未来の施設と同様で、既存の製造運転に適応できるような、柔軟で堅固な製造過程を創造できるかもしれない。

2016年、フランクフルトで行われた ISPE 欧州連合 (European Union; EU) の年次総会における演説で、世界保健機関 (World Health Organization; WHO) の専門検査官、Ian Thrussell は追加の必要条件を確認した。それは、コントロール戦略の実行とデザインの変更は、「デザインによるデータ保全性」アプローチに従わなければならない、ということだ。

デザインによるデータ保全性は、柔軟で堅固な方式の製作過程をデザインするための、

プロセスマップ、プロセスデータマップ、データフローを作成するための、批判的思考を応用する、構造化された、リスクベースのアプローチである。専門家達は、彼らが 2 つの鍵となる機能横断的な事項、過程を中心としたアプローチとコミュニケーション技術、を適用しなかった時、成功の機会を失ってしまう。加えて、ビジネスの過程記述や過程のチャート/マップ、そしてプロセスデータマップは常には開発されておらず、また、適切に適用されていない。

デザイン、製造、工場での生産過程実行の間における批判的思考は、商品の生産過程で、再現性、堅固性、そして最初から適切な方法で実行することを保証する。制限範囲のスペースは、元のデザインスペースと、提案を基本としたコントロール戦略を超えて、製造のライフサイクルを通して、適合されなければならない。

医薬品規制調和国際会議 (International Conference on Harmonisation; ICH)は最近、製品のコントロール戦略を明確にし、新しく、堅固で、柔軟な製品と製造過程の監視計画と継続的プロセスベリフィケーション (continuous process verification; CPV) のようなコントロールの適応を可能にする、Q12 (医薬品ライフサイクルマネジメントのための技術と規制に関する考察)ガイドラインを立案している。

しかしこれらの概念は、現在のところそれぞれ孤立している。新しい「包括的」生産コントロール戦略は、ICH が定めた概念に基づいて成り立っているかもしれず、それは、デジタル化とビッグデータの取り扱いからの挑戦を扱う新しい要素と実現する鍵を組み入れて、そして価値連鎖と製造ライフサイクルを通した、すべての活動を含む。

挑戦：生産における ICH Q10 の実行

この情報は、アメリカ、メリーランド州、ベセスダで 2016 年 11 月 14 日から 15 日に開催された、未来の設備会議で報告された。

この提案方法は、ICH Q10 の、医薬品品質システム (Pharmaceutical Quality System; PQS)製品ライフサイクルの視点とコントロール戦略を基本にしている。

図 1 は、オリジナルの ICH Q10 の PQS の可視化したものを示す。この概念は、薬品製造ライフサイクルを通して使用される、鍵となる原則 (成功への鍵) とコントロール戦略デザインツール (要素) を基本にしている。ICH Q10 では、以下のように述べている。「これらの要素は、適切で比例的に、継続的な改善のための領域を認識するための機会に気づくために、それぞれのライフサイクルステージに適応されるべきである。」

これを基本として用いて、HPCS のワーキンググループは、製造の取り組みの詳細を述べるための、明確で、現実的に対応する図表を発展させた。

図 2 は、成功の鍵と要素を示しており、それは、商業的な製造における安定した柔軟で堅固な HPCS を実現し、デザインするための、重要な成功の要因である。

医薬品機器、設備、物流と運用上の概念 (作業指示、自動化、機器を含む) の物理的お

よび運用上の設計は、事業プロセスの記述、プロセスマップ、生産経験を反映したプロセスデータマップ、および、ベストプラクティスに基づくべきである。品質保証、品質管理、プロセス開発、製造の運用、エンジニアリング、自動化そして、情報技術 (IT) のような、すべての製薬部門の初期の協調は、堅固で柔軟性があり、最初から適切な状態の設備が必要とされ、その設備は、CQAs が満たされ、QTPP が実現されることを保障する品質レベルが期待される運用を行う。批判的思考に基づくリスクベースのアプローチを適応することで、設計原理によるデータの完全性を実現することもできる。

現在の ICH Q8 と Q10 のコントロール戦略の定義は有効なままだが、将来の設備は最新の技術を適応する高度なレベルの自動化を備えるだろう。適正製造基準の遵守、検証、そして GAMP (ISPE が発行しているガイドライン、Good Automated Manufacturing Practice の略)要件に適応される時、Industry 4.0 工場設計に基づく医療品生産は Pharma4.0 になるだろう。HPCS は、提出コントロール戦略文章から製造管理記録原本までのベストプラクティスデザイン方法論、Pharma4.0 の文章と要件までを含む。これは、Pharma4.0 の新しい運用上の優位性の機会による便益を活用する。複雑で賢い機器と対話するために、新しい「Workforce 4.0」も必要とされるだろう。

問題へのアプローチ

コントロール戦略のベストプラクティス方法論は、ISPE の PQLI (Physical Quality Lifecycle Implementation の略、製品が開発から寿命を終えるまでの全ライフサイクルを通して品質に関わる展望を焦点にしたもの) ガイドラインに概説されている。HPCS の実行には、製品と生産データのライフサイクル管理を含む部門間のアプローチと方法論が必要である。これはすべての組織では、まだ完全には確立されていない。

HPCS 成功の鍵

ICH Q10 は、知識のマネージメントと品質のリスクマネージメントを、製薬ライフサイクルから HPCS のデザインと実行の基礎まで通して、二つの主要な成功の鍵としている。製品のデザイン - これは CQAs、重要工程パラメータ (Critical Process Parameters; CPPs) と重要な原料属性を含む - は、製造と原料の将来性にとっての、他の重要な成功の鍵である。

包括的なプロセスとプラットフォームの理解には、データ完全性を可能にするためのすべての GxP (適性×基準) に関連した IT システムの統合により組み合わせられた、すべての部門や利害関係者からの組織横断的な学際的な協力が必要である。生産における増強されたデータサイエンスアプローチは、自動化された環境で操業し、その包括的な定義内でのプロセス分析技術 (process analytical technology; PAT) を実行し、そして継続的製造のような最新技術を許容するための意思決定の基礎にならなくてはならない。

HPCS の要素

プロセスマップと基礎となるプロセスデータマップに基づきデザインプロセスを適応することにより、Pharma4.0 はデザインによるデータの完全性を保障するだろう。

データ完全性は良好な監査追跡を保障する以上のものである：それは、データの質、正しいコンテンツ、そして ALCOA+（原資料に求められる基本要素を示したもので、Attributabel 帰属性、Legible 判読性、Contemporaneous 同時性、Original 原本性、Accurate 正確性の略）の原則尊重についてのことである。例えば、副材料と医薬品添加物は、混乱や誤解を防ぐために、会社のグローバルネットワーク全体で、同じ名前と品質に特定した参照番号を持つことができる。批判的思考は、堅固で再現性があり、それでいて柔軟性のある生産プロセスをデザインするために必要とされる。これは、十分なデータ科学的アプローチと構造を含む。例えば、ICH Q9 を使用して品質のリスクマップを確立する時、もっとも重要なステップの一つは、経験、リスクについてバランスのとれた俯瞰、そして何がうまくいかないかを想像する能力を必要とするリスク識別である。そのため、事前の知識は構造化された形式で利用可能であるべきだ。

すべてのサポートしているコンピュータ化されたシステムの**統合**は、製品ライフサイクルからバリューチェーンを通して、と同様に、システムにわたって水平にも垂直にも、というのが鍵である。これは物理データインターフェース、CPV（PAT のような最新技術を適用すること）をサポートするためのプロセス自動化、そしてリアルタイムリリーステスト（real time releases testing; RTRT）を確立する予測プロセスコントロールを含んでいる。この必要性を認識している巨大製薬企業は管理意思決定のため、システム統合のためのワソースである「データの湖」と、迅速、リアルタイムで特別な報告書の確立を開始したところである。

パフォーマンスを向上させ、機械の中断時間を最小限にするための**予防的なメンテナンス**は、エネルギー消費を含む環境モニタリングと同様に、すべての製造に関連した機器、作業者、そして彼らのトレーニングをコラボレーションしたものを最適化するプロセス計画手順に統合されることができる。「開始準備完了」の映像には、製造を開始するために必要とされるすべての条件が表示される：従業員は資格がありますか？彼/彼女は更新された SOP（Standard Operating Procedure 標準業務手順書）のトレーニングを受けましたか？機械、部屋そして装置は整理点検されていますか？すべてのメンテナンスのサイクルは、内部の SOP に準拠していますか？製品文章は、最新の是正/予防行動と変更についての管理により更新されていますか？

環境モニタリングとエネルギーマネージメントは、予防のメンテナンスと類似しており、生産開始するための、解放の不可欠なパーツであるべきだ。統合されたエネルギーマネー

ジメントは、すべてのプロセスが十分な電力とバックアップを持つことを保証するだろう。数秒の稼働停止時間でも一群（の製品）をだめにするができる。他のすべての基本的施設のシステム誤動作は、品質とコンプライアンス（法令遵守）に関するものとして定義され、監督プロセスに統合されることができるだろう。

自動化と CPV は通常、予約注文製品にのみ適応される。10 年以上経過した製品は、それらが文章化されていない、プロセス及び環境条件と設備の相互作用の両方の作業知識に広く依存しているため、自動プロセスに適していないことがしばしばある。したがって、開発中のプロジェクトの戦略的ターゲットは、CPV が適応された時に、自動化された PAT に関連したコントロールのある製薬プロセスであるかもしれない。

Pharma4.0 の世界でリアルタイムとバッチリリース（ロット番号で管理する方法）は、バッチと文章のリリースが同期するように調和されるだろう。これはすべての文章がレビューされるまで、課程のリアルタイムリリースを保持するのを妨げるであろう。

多数のシリアル化、軌跡、偽造品の追跡のような、他の商業的、規則的な必要性もまた、HPCS の鍵となる要素である。現在、製品コードとセキュリティーナンバーがコンプライアンスに関連していると考えられるため、それらはサプライチェーン全体の不可欠な部分である必要がある。これは、偽陽性も防止することができる。たとえ高品質の製品でも、仮にシリアル化番号が正しくなくとも、サプライチェーンを維持することができる。

これらは、特に Pharma4.0 として適応される Industry4.0 のすべての一般的な鍵となる要素である。一般的に、企業資源計画や企業コンテンツ/文章そして企業品質管理などのような、すべての GxP 関連の IT システムは、一つの企業製造情報システムに統合されることができるかもしれない。

PHARMA 4.0: HPCS

製品コントロール戦略の全体像は、実現の鍵と要素が適応される 4 つの鍵となる領域からなる。規制の必要条件とガイドラインは、包括的な管理を提供する（図 3）。

1. 製造プロセス作業指示書

元となる生産管理記録は、依然として製造プロセス記述のための鍵となる規制要素である。柔軟な実行の枠組みに従うプロセスは、柔軟なコントロール戦略が必要である。加えて、予防のメンテナンスと最適化されたプロセス計画の要素は生産プロセスの流れに影響を及ぼす。

2. 品質とコンプライアンス

ICH と FDA のプロセス検証のガイドラインは、CPV と進行中のプロセスベリフィケーション

ョンを含む柔軟な生産プロセスを定めることを助ける；これらは CQAs と CPPs の厳密な監視とコントロールを可能にする。実践的な知識のマネージメントプロセスで、データのライフサイクル管理アプローチとデータ完全性を結びつけることは、いまだに業界内で挑戦的なことである。

しかし、Pharma 4.0 の世界では、品質保証の概念は機能横断型ビジネスプロセスに適合されなくてはならず、種々のビジネス機能の中で、システムと機能横断型プロセス所有者とコンテンツ所有者の任務と責任を再定義しなくてはならない。

3. パフォーマンス

費用対効果のある生産プロセスを確保するために、データは評価され、解析され、プロセス最適化のために使用されなくてはならない。質の測定方法は、生産プロセス全体の効率を測定するために適応されるだろう。柔軟なプロセスを有効にすることは、生産のリードタイムを短縮することも可能にすることができる。

Pharma 4.0 の世界では、運用上のすばらしいゴールが再定義されるべきである。ターゲットが「単独化」され続けているなら、全体の最適化には決して到達できないであろう。このマネージメントの挑戦は、知識のマネージメントツールと上級専門家の知識によって支援されている。

4. 統合：プラグアンドプロデュース

HPCS が可能となったスマート工場は、標準のインターフェースによって、水平垂直に統合されることができ、それは事前に準備された器機の統合を容易にするであろう。これは半導体や他の業界ですでに確立されている。プラグインの互換性のための統合は、データ完全性要件（監査追跡のような）にも従うべきである；データセキュリティ；オンライン、インラインそしてアットライン PAT 計装プロセスコントロールの継ぎ目のない統合；RTRT やパッケージングのシリアル化と軌跡、追跡。将来の統合のコンセプトは、コストを削減し、柔軟な生産解決法を可能にし、費用対効果のあるライフサイクル管理インターフェースを提供するために、このプラグアンドプロデュースコンセプトに従うべきである。

Pharma 4.0 では、業界は、自動化プロセスのための技術的適合性や製品品質プロファイルのための基準と同様に GAMP や ISO のような世界的に規定された技術的基準が必要である。一部の材料は、技術的なプロセス（例えば、高い物理化学的変動性）に適していないため、開発者の材料リストから取り除かれるべきである。

少量のバッチや、個別化医療のために作られた製品は、多数の人のための大量製品より、他の基準を必要とする。

プロセス検証の中の HPCS

Biotech の分科会（Special Interest Group; SIG）の一部である、ISPE プロセスサイエン

スワーキンググループは、ICH PQS ライフサイクル図を改善し、それをプロセス検証の 3 つのステージに適応した (図 5)。これは 3 つのプロセス検証ステージにわたっての、コントロール戦略から HPCS への進化を示している。

WORKFORCE 4.0

HPCS は、生産プロセス、技術、品質に責任を持つすべての組織の事業部門の学際的な連携が必要である。ICH Q10 については、これは品質と HPCS コンプライアンスに責任を持つために、管理も含んでいる。われわれは、これを **Workforce 4.0** と呼ぶ。

要約

端から端までのサプライチェーンに沿って **Industry 4.0** テクノロジーを適用することには大きな可能性がある。このアプローチに対する規制の必要条件はすでに適切である。業界はまだこれらの技術を実現することや、十分に確立され審査を通過し検証された製造プロセスを変更することをまだ躊躇しているかもしれないが、ICH Q12 の発展「医薬品ライフサイクルマネージメントのための技術と規制に関する考察」ガイドラインはこのアプローチのための規制の基礎をより優れたものにするであろう。

Pharma 4.0 SIG と、その HPCS とプラグアンドプロデュース下位グループのゴールは、ベストプラクティスの実施方法論、アプローチ、そしてどのように技術と統合アプローチを適用するか、どのように良く理解されコントロールされたプロセスにより品質が改善するかといった実際例を提供することである。これらの適切なもので、データ完全性、品質、コンプライアンス、そして予測生産プロセスが報酬となるだろう。

本文以上

<図表の説明>

図 1 ICH Q10 – 医薬品品質システム

図 2 ICH Q10 から Pharma 4.0 – 包括的生産コントロール

図 3 HPCS の範囲の理解

図 4 鍵となるグローバルな製造プロセスの評価

図 5 Pharma 4.0 プロセス検証の 3 つのステージ

図 6 学際的なコラボレーション

図 7 HPCS ベストプラクティス実施

<Holistic Production Control Strategy の囲み>

包括的生産コントロール戦略

- 患者、製品、ビジネスへのリスクを和らげる、柔軟で機敏そして持続可能な医薬品の生産を保証するための包括的な生産の視野を提供する、要素と実現の鍵となるもののセットである。
- 完全な自動化プロセスのためにデザインされた製品と材料をカバーしている。それは、統合されたプロセスとデータの流れ、同様に、デジタル化と自動化のために設計された最新のプラットフォーム、機械、そして施設を管理するために、教育された人員を必要とする。
- サプライチェーンに沿って統合された GxP IT システムで事業プロセスをサポートする。
- Pharma 4.0 のための適切な枠組みと組織文化を培い、確立するための管理が必要である。

<HPCS in a Nutshell の囲み>

HPCS を一言で表す

潜在的な費用削減は巨大である。規制のガイドラインは適切でこの潜在的な力をさらに大きなものにするが、これらを実践している例はいまだにない。同時に、規制当局と検査官は、医薬品の品質のリスク管理と安全な生産に対する要件をさらに多く適用している。メ

ガデジタル化の傾向 - 産業界の IoT (internet of things) や Industry 4.0 - は、これらの潜在的な力を実現する機会を提供する。これは、ただのホットトピックの次世代の波を超えている；それは医薬品製造の歴史上もっとも大きい枠組みの変化につながるかもしれない。

これらの新しいコンセプトへの成功した機能横断的なアプローチを作るため、医薬品業界は主要な利害関係者と連携しなくてはならない：規制当局、投資家、製造のリーダー、鍵となるサプライヤー。ISPE SIG は、商業的な製造を現在のコントロール戦略から Pharma 4.0 の枠組みを用いた HPCS へ移行する最善の方法を研究している。

3つの主要な領域に注意が必要である：

リーダーシップ：上級管理者の理解、所有権、そして機能横断的な利害関係者管理への責任

能力：部門横断的な知識、理解そしてコラボレーション

ツールボックス：確認、器具、トレーニング法、そして高度な HPCS を実現するためのベストプラクティス