

タイトル：デジタル設計とオペレーションへのシステムに基づいたアプローチ

著者： Robert H. Peeling, CEng, FIChemE, Charles M. Gordon, PhD, Martin R. Edwards, PhD, John A. Henderson, CChem, PhD, and Sean K. Bermingham, PhD (Pharmaceutical Engineering, 2020, Vol 40, No1, p.45-52)

翻訳： 京都大学大学院医学研究科薬剤疫学分野 大学院生 名前 平賀 顕一 (Kenichi HIRAGA)

医薬品治療薬の先進的なデジタル設計 (Advanced Digital Design of Pharmaceutical Therapeutics; ADDoPT) プロジェクト[1]は、最近完成された英国を拠点とする設計製造およびサプライチェーンの共同研究である。この共同研究は、医薬品とその製造プロセスのためのトップダウンで、知識主導型の設計とオペレーションのためのシステムを定義するための作業を促進した。

専用の技術的な活性化の過程を通して、ADDoPT コンソーシアムのメンバーは、医薬品のデジタル設計と製造のための情報フローの必要性を確認し、開発した。これにより、製薬産業が新しい技術を取り入れ、必要なイノベーションとリーダーシップ能力を構築して、Industry 4.0 や世界中の同様の取り組みの可能性を実現するのに役立つ。

## INDUSTRY 4.0 とデジタルライゼーション

デジタルライゼーションの使用増加を通じた製造における世界中での変革は、「第4次産業革命」または”Industry 4.0”と命名された [2, 3]。産業部門や国によって進捗は大きく異なるが、適切に利用すれば、デジタルライゼーションはすべての部門において製造の将来を変革する可能性を秘めている。影響力のある英国政府が主催する 2017 年の”Made Smarter Review”[4]では、英国の産業は一般的に、産業のデジタルライゼーション技術における急速に成長している機能を利用できていないことが強調された。それゆえ、レビューの著者は技術を採用し、Industry 4.0 の可能性を実現するために国にとって必要なイノベーションとリーダーシップを支援することを推奨した。

デジタル志向とその準備は産業部門によって相当異なる[5, 6]。例えば、石油およびガス産業では、プロセス技術と製造プロセスがよく発達しており [7]、最適化とコントロールシステムのためのモデル化は技術ライセンサー、エンジニアリング、オペレーション上の制約に基づいて製造の変動を最小化するための確立されたプラクティスである。対照的に、医薬品製造の運用上の事情は大きく異なる。絶対的な生産量は比較的少なく、プロダクトの単価や価値は高く（開発や買収費用の前払い、スケールアップのリスク、その他の因子

を反映している)、そしてプロダクトは、典型的には頻繁なプロダクトの交換を伴う比較的短期間の製造キャンペーンにて製造される。それに加えて、製薬産業には数十年にわたって存続するであろうバッチ製造のための大きな資産基盤があるため、バッチプロセスの価値と質を最大化し、新興の柔軟な製造における解決策に頑健性を組み込むことが重要である。

石油およびガス産業では、プロセスやプロダクトの質への原料の影響は確立され、また理解されており、プラント設計とオペレーションのために、統合されたデジタルアプローチが存在する。逆に、医薬品製造の端から端までは複雑であるため、そのようなリンクは簡単には確立できないかもしれず、品質上重要なリンクはプロダクト間で異なる可能性がある。石油およびガス産業のプロダクトと異なり、新しい医薬品はそれぞれ、事実上、新奇的な設計であり製造のスケールでのプロセスの最適化が求められる。また、個々のステップはモデル化されるかもしれないが、統合されたデジタルアプローチは一般的に利用できない。プロセススケールでの実験が絶対的に重要であるなか、製薬会社は、必要なプロセスの洞察力、予測モデル、および新しい方法で品質を保証する能力を引き出す必要がある。

実際、医薬品製造の技術は 40 年以上の間大きく変化していない。製薬会社ではデータは豊富であるが、それらはプロセスの設計やコントロールにおける意思決定を変革するための高度なプロセスモデリングや分析の可能性を十分に理解し追及するには至っていない。プロセスやプロダクトの開発はいまだに主に作成と検証アプローチに基づいており、それは長い開発サイクル、非頑健的なスケールアップ、非効率的なプロセスを要する。「ブロックバスター医薬品の時代」の間に産業はこれらの制限を許容してきたが、この時代が終わり [8]、個別化医療の利益を実現する必要性が増すにつれ、新しいアプローチが必要とされている。その上、これらのアプローチは、固体形態、医薬品有効成分 (active pharmaceutical ingredient ; API) の物性、医薬品の製剤と製造を総合的にリンクさせるといったような、新たな可能性を開くかもしれない [9]。

製薬産業がコスト削減のためアウトソーシングまたはオフソーシングを使用するにつれて、関連するサプライチェーンのリスクと軽減コストに直面している。個別化医療は、万能薬からのシフトおよび製造プロセスのより柔軟なものへのシフトの両方を必要とする。米国の FDA や欧州医薬品庁 (European Medicines Agency ; EMA) のような規制当局は設計による質 (quality by design ; QbD) [10]、すなわちこれらのプロダクトの設計、開発、そして製造において統計学、分析、リスクマネジメントの方法論を採用することで医薬品の質を保証することを目的としたアプローチをサポートする。QbD のゴールは、プロセスに影響するすべての変動性が特定され、説明され、そして適切な尺度で管理されるのを保証することである。これは最終的なプロダクトが事前に定義された特性を最初から一貫して満たすことを可能にし、最初から正しい状態であることを保証する。現在の QbD アプローチは実験的に駆動される傾向にあり、それゆえ、データが必要でリソース集約的である。

実験的な境界を超えての外挿は一般的に実践的でないため、現在のところそれらの取り込みは大いに制限されており、そのため異なったスケールで得られた知識や理解を変換する機会は制限されている。

これらのリスクとコストに対処するため、製薬産業では柔軟な製造や高度なプロセスモデリングとコントロールのような解決策を探索している。しかしながら、石油やガスのような他の産業と異なり、製薬産業は現在これらのアプローチを日常的に組み込んでいるわけではない。

### 高度なデジタル設計

ADDoPT は世界中の産業が直面している課題に応じるため設立された。12 の共同研究をしているパートナーは 4 社の多国籍の製薬企業（AstraZeneca、Bristol-Myers Squibb、GlaxoSmithKline [GSK]、および Pfizer）、3 社の技術を基盤とする中小企業（small- to medium-size enterprises ; SMEs）（Process Systems Enterprise [PSE]、Perceptive Engineering、および Britest）、5 つの専門的学術的研究機関（リード大学、ケンブリッジ大学、ストラスカライド大学、Cambridge Crystallographic Data Centre、および the Science and Technology Facilities Council's Hartree Centre）を含んでいた。

コンソーシアムのメンバーは医薬品とそれらの製造プロセスのトップダウンで知識主導型のデジタル設計とコントロールのためのシステムを定義するために、製薬のバリューチェーン全体にわたって働いていた。目的は広範囲の予測モデルを統合し、4 社の主要な製薬企業の産業の事例研究から洞察を得ることであり、よりの絞った将来の実験、リスクの理解、それゆえの頑健なプロダクトとプロセスのための設計とスケールアップを可能にする。

デジタル設計は、原材料、製造プロセス、患者のニーズをみたすためのプロダクトの性能の間のリンクを提供するために、実験による洞察と定性的および定量的な機械的モデリングを組み合わせるものである。それは、医薬品製造とそれによるインパクト、プロダクトの効率性とプロセスの設計といった上流、プロダクトの性能といった下流に至るまで、すべてのユニットのオペレーション、プロセス、手順とを対象としている。ADDoPT の目的は「それらが効果的で効率的であることを実世界で創造する前に確信するためのバーチャル医薬品製造システムを創造すること」であった[11]。

そのコンソーシアムは当初、一貫した、かつ効果的な医薬品のデジタル設計と製造へのアプローチを確証するためには、モデリングと（必要な場合は）実験の多くの側面からの情報フローを管理し組み合わせるために包括的なシステムに基づくアプローチが必要とされるだろうと判断した。この情報フローマップは産業のデジタルライゼーション技術の採択を導くこと、**Made Smarter Review** の推奨による調整、一般的に現れるグローバルな製薬部門の傾向にとって意義深い成功要因となる。

## システムの枠組みを基盤としたイノベーション

製薬プロセスのプロセスモデリングとコントロールの現在の状態を前進させ、製薬産業のニーズを理解し対処するためのシステムの枠組みを基盤としたアプローチに基づく技術を利用点があるように組み合わせ、統合するために技術そして知識主導型パートナーが ADDoPT の中で働いていた。ひとつの利点は医薬品およびプロセス開発のシステム思考 [12] を刺激することかもしれない。開発への典型的な線形アプローチを置き換えることで、産業は潜在的にリスクを減らすことができる。例えば、システムの枠組みを基盤とするアプローチはリトナビルの市場からの一時的な撤退を導いた 1998 年の多型問題を繰り返すことを防ぐことができるかもしれない [13]。

## 現時点での最良のプラクティスと開発が必要な領域

製薬産業からの 3 社の ADDoPT 産業のパートナー (AstraZeneca、GSK、および Pfizer) は Britiest と PSE から、デジタルモデリングアプローチは新しい治療薬を導入するためのプロセス開発ルートの一部としてどの程度を占めているかを定めるためのインタビューを受けた (図 1 を参照)。その調査の範囲としては、API 粒子の製造と口腔内崩壊製剤の処方を含み、製造プロセスの開発と生体でのパフォーマンス、安定性の間のリンクを探索した。研究のサイズを管理可能なものにするため、API の合成は除外した。

インタビューを受けた 3 社からの一般化した結論は以下の 3 つのカテゴリーに要約することができる。

- ・**現在のプラクティス**：ワークフローは主に実験的に駆動され、進捗は連続的で (つまり、開始のタイムラインに影響され)、アウトプットは最後によりよい結果を届けるためにより早期のプロセスのステップを修正するために使われることは稀で、確認のための多くの実験的な仕事がリスクを管理するために引き受けられている。
- ・**デジタル設計技術の現在の影響**：これらの技術は、開発途中でありまだ主流では使われていないが、実験的なデータを確認、説明、または適合するために使われる。それらは総合的なプロダクトやプロセスの設計アプローチの中に統合されていない。
- ・**デジタル設計技術により与えられた機会**：第一に、タスクと意思決定のフローは会社間で似ており、それは共通のタスクおよび決定点の両方あるいはいずれかを特定することを可能にする。標準化されたアプローチは組織内の進捗を合理化し規制審査をより効率的にするだろう。第二に、データと情報の変換点はビジネス機能集団間の調整役になるだろう。第三に、リスクを小さくすることはもしかすると現在のプラクティスよりも、より効率的になるかもしれない。デジタル設計技術を使用することで、製造企業はより頑健な全体のプロセスを達成するための反復的なアプローチをビルトインすることができ、リスクをより早く特定し、それにより緩和戦略を定義できるようになり、さらに、モデリングが有望で妥当な作業ウィンドウに焦点を絞ることができるため、仕事と実験のタイムラインのよりよい管理をサポートすることになる。

解決策の提供者からの印象を捕えるため、3つのSMEのビジネス（Britest、PSE、および Perceptive Engineering）もインタビューを受けた。それぞれの会社と議論したトピックは彼らの解決策の性質によってさまざまであり、次に概説されている。

PSEとBritestに対しては、インタビューは3つの主なトピックが取り上げられた。(a) 製薬産業のクライアントと交流するビジネスモデル、(b) ADDoPT関連の主要なユニットのオペレーションを支援するツールの現在の状態、そして(c) バイオ医薬品、製剤の設計、または医薬品の安定化のアプリケーションのためのツールを使用するための現在のおよび潜在的な機会。

Perceptive Engineeringの代表によるインタビューは一連の質問をカバーしていた。

- ・開発のライフサイクルの中のどこで通常はクライアントと関わりあうのか？
- ・ライフサイクルのどこに従事したいか？
- ・プロジェクトにとっての通常のパターンまたはプログラムは何か？
- ・モデリングプロセスの中で、何のデータを必要としているまたは取得しているか？何のデータを取得したいか？
- ・コントロール戦略を立てるための実際のプラントデータなしにどのようにモデルプロセスと接点をもつのか？
- ・クライアントの開発プロセスにフィードバックを与え、価値を加えることができるか？

これらのインタビューから、共通のテーマと結論が現れた。サービス提供者は通常主要な方向性の決定がなされた後にのみクライアントと関係を持つが、そのことはサービス提供者がクライアントのために付加できる価値を制限する。サービス提供者は製造コミュニティよりはむしろ、研究や開発に従事していた（ただしいくつかの限局した進歩は起こっていた）。製薬部門のために開発されたデジタル設計アプローチは他の高付加価値のプロダクトの部門への適応のための意義深い可能性を持っている。

### 情報フローの要件

新しい医薬品の商用開始は複雑で長いプロセスであり、ほとんどすべての組織が関与し、特にプロダクトのパーツを委託製造組織に外注した場合は、通常サプライチェーンにまで及ぶ。

ADDoPTのゴールは患者の安全を促進しつつ（または少なくとも妥協はせず）この複雑なプロセスを大きく合理化し早めることである。それゆえ、デジタル設計と製造へのあらゆるアプローチは医薬品製造プロセスの端から端までだけでなく、プロダクトの設計や性能を含むより広いシステムを考慮しなければならない。

明確に、多くのグループや多くの機能や専門分野の人々は情報を効果的に共有しなければならない。それゆえ、それらのデジタルアプローチを考案する場合は、線形のプロジェクトプランに基づくワークフローの代わりに情報フローに焦点を絞るべきである。その違

いは、個別の成果物のリストをチェックするというよりは、むしろシステム思考を促進することにある。

新しいデジタル化されたアプローチをうまく活用することは単なる技術的な実装の問題ではない。それは従来の実験に基づくアプローチから新しい設計と製作の枠組みへの製薬産業にとっての根本的なパラダイムシフトと関連している。新しい有効なモデリングとコントロールのプラットフォームが製薬のワークフロー全体に統合されるために設計されているように、プロダクトとプロセスの設計とコントロールの決定は単に局所的な最適化を求めるといよりは、むしろすべての関連する上流と下流の影響や依存性を考慮しなければならない。例えば、API の結晶化は慣例的に与えられた平均的な粒子サイズを提供するのに最適化されているだろうが、この規定された値をひとつのバッチから他のバッチに単純に模写することは、トラブルのない下流のプロセスを必ずしも確証しない。

原材料等をより豊かに特徴づけ、分子と原材料の性質を一端とした、プロセスを通じたプロダクトの性能との間のつながりを分析する必要性が高まっている。統計的および機械的モデリングアプローチの開発、ビッグデータを活用する能力、そして新しい製造分類システム [14] のような課題に対する効果的な業界間のコラボレーションはすべてパズルのピースを組み立てるのに役立つ。

デジタル（インシリコの）アプローチに委ねることは多くの潜在的な利益を提供する。インシリコの実験を使用することで、製薬産業はタイムラインをスピードアップし、システムの因子のすべてまたはより大きなサブセットを考慮することができると同時に、デジタルモデルの検証に求められる実践的な実験のセットを最小化し、より良い方向に向かわせる。実験を設計するためのインシリコのアプローチは、現在のところ重要であると証明される可能性が最も高い変数のサブセットのための実験を制限することにつながる、実践的コストや時間的制約を排除することにより、リスクを低減する。デジタルの実験では、日常的にすべての潜在的に重要な変数を探索することができる。インシリコのモデリングではより広範囲に適用可能な QbD アプローチを実践的でリソース効率的にすると同時に、API が製造または入手困難な実験で求められる API の量も最小化する。

### 新しい考え方と働き方

製薬産業はプロセス開発を、患者の安全性、効果、そして製造性への考慮と統合する必要がある。もしこれがうまくなされたとすると、結果は最初から最適化され、より一貫したものとなり、より頑健なプロダクトとなるだろう。全体的なアプローチは製造企業が最初に求められたプロダクトの性能の属性を決定し、求められたプロダクトを届けるプロセスを設計するのに役立つ。図 2 は、医薬品のデジタル設計と製造の情報フローを成功させるための全体的な要件を要約している。

製造チェーン全体を相互に接続されたシステムとして理解することは、根本的に異なる考え方と働き方を要求する。新しい技術的な能力（ツールや技術をどのように使うか）に

加えて、全体的なアプローチは、管理を変更するという側面（例えば大勢の認識と新しいアプローチの受容）、現在および未来の労働力における知識とスキルの開発、国際的な製造組織の地理的な課題を含む機能とサプライチェーンの接続の間の普段は意図しないあらゆる縦割り行動の克服といった、幅広い人的要因を含んでいる。

デジタルアプローチで成功するためには、組織は古い習慣（実験の結果を説明するためにモデルを使用すること）から新しい習慣（実践的なアウトカムを確証し、アウトカムを確認するための実験を特定するためにモデルを用いる）への移動を支援するような実質的な文化の変化を実装しなければならない。成功するためには、採用と訓練への組織のアプローチを変えなければならない、すると2つの異なるコミュニティを長続きさせるというよりむしろ、科学者と技術者の実験家とモデラーとしての能力を開発することとなりえる。

情報フローを成功させるには、主要なリスクアセスメントのホットスポット、ビジネスとルートの決定点、それらを促進するための情報要件も強調しなければならない。デジタル設計は、より頑健でコントロール可能な製造プロセスの達成という目的で、装置の設計における測定とコントロールの戦略をずっと早期に統合することを可能にする。同様に、測定とコントロールを早期に理解することは、機械的システムモデルがただの個々のステップではなく全体のプロセスを動的にシミュレーションすることを可能にするために使用される条件下では、製造プロセス「デジタルツイン」の開発を可能にする。このようなアプローチは QbD の背景にある原理を具現化し、提出時に議論する追加の考慮というよりはむしろ、「物事を成し遂げる方法」の一部となっている。

### ADDoPT の情報フローの構成

ADDoPT のアプローチでは、すべての製薬の情報フロープロセスを理解することはソフトウェアの開発者とユーザーが以下の質問と一緒に答えるところから始まる。

- ・ どの特定のタスク、オペレーション、決定がデジタルモデリングによって対処されるか？
- ・ モデルの忠誠度のレベルはどの程度であるか？モデルの仮定と制約は何か？それらの仮定と制約はアプリケーションの範囲にとって適切か？
- ・ モデルを実行するためには何のデータが必要か？アウトプットは何か？（これらの問題は異なったモデリングの構成要素間のインターフェイスを管理するためのキーである。）
- ・ モデルはどこに適用する必要があるか？誰が適用することになるか、またどのようなスキルを必要とするか？

これらの質問への解答は、開発者とユーザーが上流と下流の設計決定と産業のニーズの最良の適合についての影響を予想する解決策を一緒につくることができる概念の枠組みを提供する。

Britest の既存のプロセス全体を理解するツールは開発者とユーザーが構造化された方法でその質問に対処し、問題と潜在する解決策の相互的なコミュニケーションと理解を確証

することを支援するために使われた。情報フローを開発する上で、いくつかの単純化された制約が、管理可能な範囲を維持するために課せられた。出発点は経口固形製剤として届けられるであろう、他の場所で定義された合成経路による小さな分子の API である。図 2 で定義された要件はデジタル設計のための全体的な情報フローの構造により対処される (図 3)。

全体的な医薬品開発ライフサイクルは候補の分子の選択から、商用開始まで実行され、プロジェクトタイムラインとステージゲート (例えば、第 I から III 相臨床試験) を含んでいる。タスクシーケンスはプロジェクトのステージゲートにとって必要な成果物を得るために求められる個々のタスクである。これらのシーケンスは通常組織内の別々のグループにより実行される。主要なタスクシーケンスを括弧と矢印で示された相互に接続した情報フローで図示する。例えば、図 3 では定義されるステップは API 粒子の設計と製剤の設計で、ともにプロダクトの設計を包含する。ここで、効果、安定性、および患者の安全性に関する要件が、情報フローに沿った全体のプロセスの設計を届けるための製造性への考慮と一体となるべきである。これが、同様に、生体パフォーマンスと安定性の領域にフィードバックされて、プロダクトの設計があらゆるポイントでモデリングを多用することで可能となった「好循環」の中で再評価され、最適化されることを可能としている。

測定とコントロールの戦略はプロセスの設計によって通知され、プロセスの設計を支援する。モデリングはすべての先行するタスクシーケンスで採用されたすべてのモデルの物理的特性の推定値を与えるためのすべてを支援している。

情報のフローはハイパーリンクを伴う双方向のフローチャートとして文書化することが可能で、そのためタスク間を簡単に移動することができる。e ラーニングによる解決策 (Articulate Storyline) は高度な全体像から増加した深みと詳細に至るまでの情報の層化を促進し、ウェブ対応のアウトプットを提供するものであり、普及のために理想的である。利用可能なモデルとタスクの間のリンクを探索することにおけるより大きな柔軟性を許容するために、視覚的關係性のデータベースのインターフェイス (SharpCloud) が e ラーニングによる解決策に組み込まれている。

情報フローの中の暗黙の要件は、特定されたタスクを達成し、訓練、支援、産業家が実践に身を置くことを支援できるサービス提供者の、道しるべとなるために使われるであろう代替モデルの明確な説明と表現を注釈することで、情報フローを実装のためにより実践的なものにするという願望である。社内の実装では、この文書は対象分野の専門家の連絡先の詳細を含めるよう拡張することができる。このように、情報フローの開発は ADDoPT オンラインデジタル設計ガイドの開発に適合し、その中で最終的に公的に利用可能なプロジェクトの主要な部分として埋め込まれるだろう。

### **ADDoPT の情報フローの普及と開発**

ADDoPT の情報フローはグローバルな製薬部門への適応において一般的になるように開発

された。この形式では、それは中小企業がデジタル設計と製造を支援するサービスを位置づけることへの援助である。製薬企業と、それらのサプライチェーンにおける受託研究および製造組織にとって、それはデジタル設計とモデリングの価値と機会を研究者に紹介するためのリソースを提供するだろう。これらのアウトプットは出版物やオープンアクセスのウェブサイトを通して、一般的にアクセスできるようになるだろう [1]。

個々の組織内での実装のため、情報フローを組織のニーズに適合するためにさらなる作業が求められるだろう。異なったビジネスプロセス、文化、優先順位に言語とタスクを適応させるためにカスタマイズが求められる。また、社内で開発された特殊なモデルなど、使用されている異なったモデルを考慮する必要もあるだろう。

独自に促進されたプロセスは、変更時の混乱を最小限に抑えながらデジタル設計と製造の利点を実現するためのオーダーメイドの情報フローを開発するために、ビジネスにとって最も効率的な方法になるだろうと信じられている。ADDoPT の中において、Britest は、デジタルモデルツールの適応のためのオーダーメイドで視覚的にアクセス可能な枠組みを ADDoPT プロジェクトの 2 社の主要な製薬パートナーに届けるためにその方法論をすでに使用していた。

## 結論

AddoPT コンソーシアムは医薬品のデジタル設計と製造の情報フローを開発した。このイノベーションはグローバルな製薬産業が Industry 4.0 革命の可能性を実現するために必要不可欠なものと特定された技術の採用やイノベーション、リーダーシップに言及した Male Smarter Review の推奨を実装するのに役立つだろう。

開発された一般的な情報フローは個々の組織のニーズに合わせてカスタマイズすることが可能なテンプレートである。これは既存のモデルの機能とギャップを特定する、独自に促進されたワークショップに基づくプロセスを経由するのが最適である。同様のデジタル設計と製造の情報フローは製薬産業外でも適用でき、製薬の情報フローは他の領域の製造のためのデジタル化されたこのアプローチのテンプレートとして機能できる。

本文以上

図 1

製薬企業インタビューの構造

図 2

デジタル設計の情報フローの要件

図 3

製造プロセスにおけるデジタル設計のための一般的な情報フロー

Header

テクニカル デジタル設計

p.46 右上

-----

個別化医療は、万能薬からのシフトおよび製造プロセスのより柔軟なものへのシフトの両方を必要とする。

-----

p.51 左上

-----

製薬産業はプロセス開発を、患者の安全性、効果、そして製造性への考慮と統合する必要がある。

-----