

タイトル：第 1-3 段階における継続的プロセス検証：デザインスペースとモンテカルロ法を用いた多変量データモデリング

著者：Zuwei Jin

(Pharmaceutical Engineering, 2020, Vol40 No.4, p77-84)

翻訳：京都大学大学院医学研究科薬剤疫学分野 大学院生 迫田 和典(Kazunori SAKODA)

米国 FDA のプロセスバリデーションガイドライン[1]で定義されている継続的プロセス検証 (continued process verification; CPV) は、製薬業界の品質管理とコンプライアンスを次のレベルに引き上げるのに役立つが、実際に実施するのは困難であった。本稿では、オンライン多変量データ解析 (multivariate data analysis; MVDA) とモンテカルロ法によるランダムシミュレーションをベースに、デザインスペースを中心とした概念で CPV を実現するための方法について記述する。

このアプローチでは、第一原理動的モデル、実験計画法 (design of experiment; DOE) モデル、プロセス性能適格性評価 (process performance qualification; PPQ) 中の臨床試験バッチ、生産のヒストリアンにおける過去のバッチなど、あらゆる種類のデータソースを実質的に使用してデザインスペースを構築することができる。このアプローチは、医薬品開発サイクル全体を通して、研究開発 (research and development; R&D) 第一原理モデルから、商業生産のための恒久的な CPV プログラムへのスムーズな移行を提供することができる。

FDA はプロセスバリデーションに 3 段階のアプローチを推奨している。米国の製薬業界の規制当局である FDA は、2011 年に発表されたプロセスバリデーションガイダンス[1]のような文書を通じて、10 年近くにわたり科学とリスクに基づくアプローチを推進してきた。このガイダンスは、原薬や医薬品のプロセス開発、エンジニアリングの実践、商業的な生産に対し根本的な影響を与えている。新しい商業生産プロセスは、第 1 段階のプロセスデザイン、第 2 段階のプロセス適格性評価、第 3 段階の CPV を経る必要がある。第 2 段階では、従来の適格性評価やバリデーション (据付時適格性評価、運転時適格性評価、稼動性能適格性評価、プロセスバリデーションなど) のほとんどの手続き的要素が保持されているが、第 1 段階と第 3 段階では、リスク評価、DOE、統計的プロセス管理 (statistical process control; SPC)、プロセス能力 (processing capability; Cpk) 評価など、多くの科学、リスク、統計学に基づいたアプローチが行われている。FDA は現在、すべての商業プロセスに第 3 段階を推奨しているが、これは、プロセスが制御状態の下で実行されているという究極の証拠を提供するためである。

FDA のプロセスバリデーションガイダンス[1]も統計学を重視している。スポンサーは、目標製品品質プロファイル (quality target product profile; QTPP) に沿ったリスクアセス

メントを通じて重要プロセスパラメータ (critical process parameters ;CPP) と重要品質特性 (critical quality attributes; CQA) を特定し、第 1 段階の早い段階で DOE のような統計的アプローチを用いて評価することが推奨されている。化学、製造、コントロール (chemistry, manufacturing, and controls; CMC) の保証には、連続した 3 バッチという歴史的な基準ではもはや十分ではないかもしれない。FDA は医薬品開発アプローチ全体、医薬品メーカーがどれだけ製品やプロセスを理解しているか、またプロセスが設計通りに実行され、コントロールされた状態にあるという統計的証拠を現在考慮している。そのため、CPV を CMC 申請の一部として含めることが強く推奨されている。

CPV は現在、年次製品照査の一部として含まれている。SPC チャートと Cpk 分析は、現在の CPV プログラムで使用されている最も一般的なツールである。これらは単変量解析であり、通常はバッチ完了後に使用される。品質特性の SPC チャートは、通常、処理能力を評価するために使用されたり、また特定のプロセスパラメータの制御能力を評価するために使用されることもある。Cpk 分析は、プロセスパラメータの変動をモニタリングすることで、制御システムの能力を評価している。統計学の観点からは、プロセスパラメータと品質特性の両方の処理能力を十分に分析するためには、通常 3 つのバッチよりもはるかに多くのバッチが必要となる。したがって、単変量解析ツールを用いた CPV プログラムは、通常、第 3 段階の商業生産までは確立されないだろう。

MVDA は完全な統計解析機能を備えているため、SPC や Cpk の代わりに CQA と CPP の間の相関関係をよりよく理解するために使用されることがある。しかし、このような分析は、バッチ完了後に行う必要があり、通常は大規模なモデリングと計算が必要となる。MVDA の明らかな利点は、単変量解析では検出できない複数のプロセスパラメータ間の相互作用を数えることができることである。

以下のセクションでは、第 1 段階の早い段階で CPV を計画できるようにするためのオンライン MVDA ベースのアプローチを紹介する。このアプローチは、CPV を第 1、第 2、第 3 段階のプロセスバリデーションに不可欠な要素とすることができる。このアプローチは、CQA と CPP の相関関係を統計的に評価する能力だけでなく、プロセス障害を検出し、リアルタイムで CQA を予測する能力も提供する。

オンライン MVDA

オンライン MVDA は、CPV に利用できる比較的新しいデータ分析技術である。オンライン MVDA は、従来の MVDA の手法とバッチシミュレーションのスキニングコンセプトに基づいている。医薬品開発サイクル全体に CPV を導入する際の課題について説明する前に、オンライン MVDA がどのように実現できるかを簡単におさらいしておくことにする。

MVDA を用いたバッチシミュレーション

MVDA は、CPV における現行の単変量解析を強力に改良したもので、多くの産業界の専門

家に推奨されている[2]。MVDAにおける主成分分析(primary component analysis; PCA)と潜在構造投影法(projected latent structure; PLS)は、データ分析において非常に推奨されている。最新の計算能力と反復的なPCA/PLSアルゴリズムにより、列挙法と分析統計の両方をオンラインでリアルタイムに、また効率的に行うことができる。

MVDAでは直接分析できない動的なバッチ処理にMVDAを使用するにはどうすればよいだろうか？

MVDAは多次元で複雑であるが、バッチシミュレーションは動的な性質があるため、それ自体が複雑である。MVDAを用いたバッチシミュレーションでは、追加の概念やデータ構造が必要になる。このようなデータ構造であれば、どのようなバッチ処理であっても、時間的に変化する方法で十分に記述することができる。実際には、バッチのためのMVDAモデリングでは、バッチ期間中にバッチ処理を多くのフレームにスキャンする必要がある(図1)。これらのフレームは統計スキャンと呼ばれる。統計スキャンは、近くにある2つのフレーム間のプロセス条件を平均化する。バッチ処理は、段階と呼ばれるいくつかのグループに分割された多数の統計スキャンによって表現される[3]。

段階内では、統計スキャンをバッチからバッチへと適切に整列させる必要がある場合がある。バッチシミュレーションの課題の一つは、バッチは異なる持続時間を持ち、その間に一時停止やホールドが発生する可能性があることである。そのため、統計スキャンのアライメントは時間だけに基づくものではない。この課題を解決するためのアプローチとして、動的時間伸縮法(dynamic time warping; DTW)と呼ばれるアルゴリズムがよく知られている。動的時間伸縮法は、時間だけでなく、バッチ処理の物理的特性(プロセスパラメータなど)も考慮して、統計スキャンのアライメントを決定する最も適したものである[4]。

バッチMVDAモデルには、スキャン構造の異なる時間フレームに並べられた数百個のMVDAモデルが含まれている。バッチシミュレーションでのモデリング量は、通常の研究開発プロジェクトでモデル化される量の100倍にもなる。MVDAによるバッチシミュレーションは、自動化されたプラットフォームがなければ実現できない。

MVDAの自動化

最新のサーバが持つ計算能力、ANSI/ISA(International Society of Automation) Standard S88 [5]で定義された工場モデルの標準化、ほぼすべてのプロセスパラメータと初期条件のデジタル化により、MVDAはオンラインで完全に自動化され、リアルタイム解析を行うことができる。行列データの反復分解アルゴリズムであるNIPALSのようなアルゴリズムにより、PCA/PLSは大量のデータを分析し、MVDAモデルを構築するための効果的なオンライン手法となっている。

オンラインMVDAのもう一つの重要な基礎となる部分は、異なる持続時間のバッチからの統計スキャンを整列させるアルゴリズムである。最も一般的なアプローチの1つはDTWを使用することであり、これはアライメントの際に隣接する統計スキャンの数を考慮に入

れる。そのため Google がインターネット検索を行うのと同じように、MVDA モデルは過去のデータから自動的に生成される。

オンライン MVDA は、分散制御システム (distributed control systems; DCS) などの多くの一般的なプロセス制御システムに統合されている。ヒストリアンの上位に位置づけられたオンライン MVDA プラットフォームには、モデルビルダー、分析サーバ、モニタリングサーバが含まれる (図 2)。モデルビルダーは、過去のデータから MVDA モデルを構築する。モニタリングサーバは、適切な MVDA モデルを使用してリアルタイムプロセスの実際のパフォーマンスを評価し、バッチの品質を予測する。オンライン MVDA プラットフォームは、ISA S95 構造のレベル 2.5 または 3 のプロセス制御システムの上に設置される。

ISA S88 構造に基づいたリアルタイムモニタリングサーバがリアルタイムで障害を検出し、品質を予測する機能を提供するのと同様に、オンライン MVDA には PCA や PLS などのモデル構築ツールが組み込まれている。欠陥検出と品質予測ウィンドウは、CPV の本質的に自動化された形態であり、設計空間に対するリアルタイムプロセスを継続的に測定する。

PCA の従来のバイプロットと比較して、正規化された T^2 と Q (0 と 1 の間) は、不規則性を識別し、過程が制御された状態で実行されていることを確認するための、より統計的に頑健な方法である。CPV で使用されるような列挙法に加えて、オンライン MVDA は、プロセス障害の検出やバッチの最終品質予測などのリアルタイムモニタリング機能を提供する。

図 2 では、右の中央のウィンドウは、本機がプロセスパラメータ、特に PCA に基づく T^2 と Q の統計的テストをどのように実行するかを示している。統計的にありえない挙動が検出される。左側のプロセスパラメータの寄与度をクリックすると、同じウィンドウで異なるプロセスパラメータの寄与度を調べることができる。右側の下のウィンドウは、リアルタイムでのバッチの品質予測 (中央の線) を示している。上の線と下の線は、それぞれ予測の上限値と下限値を示しており、すべて 95% の確率で表示されている。オペレータは、必要に応じてプロセスに介入するために、障害検出と品質予測ツールを使用するための標準的な操作手順を訓練することができる。

実装の課題

図 3 は、製薬業界におけるプロセスシミュレーションと現在の CPV の実施状況を示している。業界の規制を遵守し、オペレーショナルエクセレンスを達成するためには、ゴールデン (すなわち理想的な) バッチプロファイルの実装が望ましいとされている。しかし、課題は、研究開発第一原理モデルの動的な性質、DOE デザインスペースの統計的な性質、およびリアルタイム過程からの実際の離散データとの間の断絶である。現在の制御プラットフォームのほとんどは、特に過程開始時に、バッチ運転の背景としてゴールデンバッチプロファイルを設定することをメーカーに許可していない。ヒストリアンが標準偏差を持つゴールデンバッチプロファイルを提供できる場合、そのようなモニタリングは通常単変量であ

り、欠陥を検出したり品質を予測したりするのに十分な統計的意味を持たない。

デザインスペースは、これらすべてのピースをつなぐ共通のスレッドであるが、それを段階から段階へと表現するための共通の型は存在しなかった。製薬業界は一般的に、研究開発、技術移転、臨床製造、商業運営、規制遵守、製造インテリジェンスを完全に統合できるプラットフォームが不足している。

オンライン MVDA モデルは生産モニタリングに成功しているが、CPV のためにフェーズ全体へ導入することは困難である。PCA/PLS を用いて MVDA モデルを構築するには、実際の 3 つのバッチよりもはるかに多くの時間が必要となる。MVDA は歴史的にバッチ数が少なかったため、初期の段階では MVDA を使用することができなかった。さらに、過程開発の初期段階にある R&D、DOE のデザインスペースや第一原理力学モデルは、MVDA プラットフォームに含まれていないため、MVDA モデルの構築に直接使用することはできない。ほとんどの MVDA オンラインプラットフォームでは、モデル構築のために緩やかなデータや方程式を取り入れることはできない。したがって、現在の実務における CPV は、ほとんどが臨床フェーズ 3 と商業フェーズ 4 での SPC チャートと品質パラメータのトレンドであり、それ以前の段階とは完全に切り離されている。

モンテカルロシミュレーションを用いたデザインスペースの実装

モンテカルロシミュレーションとオープンデータソースを MVDA モデル構築に応用することで、これまで議論してきたギャップを埋めることができる。これにより、オンライン MVDA をプロセス開発から商業生産に至るまでの医薬品開発サイクル全体の解決策となることが可能となり、その解決策は工場全体に適用することができる [6]。

バッチ履歴データはヒストリアンの中で高度に構造化されているが、デザインスペース内で新しいバッチとしてランダムにシミュレーションすることもできる。モンテカルロシミュレーションのフレームワークを使用すると、デザインスペースと参照バッチを使用して、必要なだけのバッチを構築することができる。モンテカルロシミュレーションに必要なパラメータは、承認されたパラメータ範囲、パラメータ制御能力、および参照バッチである。

シミュレーションされたバッチは、最初に MVDA モデルを構築するために使用され、徐々に市販の実際のバッチに置き換えてモデルを再構築する。このようにして、MVDA モデルは時間の経過とともに改善されていく。シミュレートされたすべてのバッチを実際のバッチに置き換えることで、CPV を達成することができる。

オープンデータソースの使用を許可することは、バッチのヒストリアンだけでなく、DCS や他の制御システム、個別のバッチデータファイル、バッチイベントファイルからエクスポートされた ISA S88 構造を介してモデル定義を定義できることを意味している。これは、他のヒストリアンや第一原理力学モデルのデータさえも、このようなプラットフォーム上の MVDA モデル構築すべてに使用できることを意味する。

生産のための第一原理モデルや DOE モデルを実装する方法は、方程式を直接取り入れる

のではなく、MVDA モデルが学習するのに十分な量のデータを DOE や第一原理方程式から取り入れることである。プロセスがあるフェーズから次のフェーズに移る場合、プロセスは異なるスケールで新たに構築されるため、オープンデータソースのモンテカルロシミュレーションを使用してデザインスペースを移す必要がある（図4を参照）。

モンテカルロシミュレーションの機能とバッチコンテキストの構築におけるオープンインターフェースを利用することにより、ゴールデンバッチプロファイルや DOE のデザインスペースを、どこから来たかに関係なく、プロセスモニタリング用の MVDA モデルとして実装することができる。図5は、モンテカルロ法とオープンデータソースを用いて MVDA モデルを構築し、展開する方法を示している。

この場合の MVDA モデルは、ヒストリアン、DOE モデル、または第一原理モデルから構築することができる。もしモデル構築のためにシミュレーションされたバッチが必要であるならば、完全な MVDA モデルを構築する前に、そのようなバッチを生成するためにモンテカルロシミュレーションを実行する必要がある。バッチのためにプロセスパラメータと品質属性を定義する必要があり、PCA/PLS を実行して固有値、負荷、スコアのような MVDA モデルにおける特定の性質を生成する。その後、リアルタイムでモニタリングするために MVDA モデルを特定の制御プラットフォームに展開することが出来る。この作業は工場の自動化と連携しなければならない。図5に示すように、MVDA モデルの展開とモデル構築の基礎は、工場内におけるデータの接続性である。

工場全体へのオンライン MVDA の導入

経済的な観点から見ると、オンライン MVDA の導入には2つの課題がある。第一の課題として、製造業者は企業全体ではなくても工場全体の分析解決法を探していることである。第二の課題としては、この解決方法は運転支援ツールとしてだけでなく、経済的な意思決定をサポートする製造インテリジェンスツールとしても機能する必要があることである。

オープンプラットフォームコミュニケーション(Open Platform Communications; OPC) 接続規格のおかげで、MVDA オンラインプラットフォームは工場内のすべての制御システムに適用することができる。最新の制御システムの多くは OPC などのオープンな接続性を備えており、それにより制御システムが MVDA オンラインプラットフォームにおいて仮想バッチを持つことができる。オンライン MVDA の解決策によりこれらの仮想バッチは通常のバッチと同様にモニタリングすることができる。

MVDA モデルは、特定の装置で特定の製品用に構築することができる。そのため、MVDA オンラインプラットフォームは、指定されていない装置で複数の製品に使用することができる。

MVDA は、作業と経済の観点からの意思決定において強力なツールとなる。MVDA による分析は、意思決定のための支援、製造インテリジェンス、または業務改善のための品質保証に使用することができる。ほとんどの MVDA オンラインプラットフォームは、異なるド

メインにまたがって動作する機能を備えており、ネットワークのファイアーウォールを介して設定することができる。

オンライン MVDA の導入コスト

製造環境でのオンライン MVDA は、MVDA のライセンス費用やプロジェクト実装の複雑さから、一般的に高価なものとされている。オンライン MVDA は利用可能で最も強力な分析ツールの 1 つであるが、導入の敷居は依然として高いままである。

医薬品開発のパイプライン全体に MVDA を導入するには、作業、プロセスエンジニアリング、自動化、統計、情報科学、情報技術 (IT; information technology) における専門家の長期的な協力が必要である。例えば IT の専門家はデータの接続性をサポートしなければならず、モデル構築にはプロセスモデリングと統計学の知識が必要となる。

オンライン MVDA のライセンスコストは、ベンダーによって大きく異なる可能性がある。オンライン MVDA を用いた解決策の中には、特定の制御システムと高度に統合されているものがあり、それは制御プラットフォーム実装の敷居を低くする可能性がある。一方で他の制御システムとの統合は難しい場合がある。

事例研究

図 6 は、参考となったバッチとデザインスペースから構築されたゴールデンプロファイル / MVDA モデルを示している。この理想的なバッチプロファイルは、以前に説明したように、 T^2 と Q に基づいて実際に実行中であるバッチの統計的評価のため同時に使用されるアクティブな統計モデルである。実行中のバッチが正常に動作していない場合、 T^2 と Q は値が緑の領域から外れていることを示すことで、その問題を知らせる。

米国の大手製薬メーカーの施設における生産プロセスで使用される 5K バイオリクター細胞培養バッチは、モンテカルロシミュレーションを使用したデザインスペースを実装するためにこのアプローチの概念実証として使用された。IP21 のヒストリアンからの過去参照データと以前の開発作業で得られたデザインスペースに基づき、モンテカルロ法を用いてシミュレーションされたバッチが生成された。

次に、このシミュレーションされたバッチを使用して MVDA モデルを構築し、それは 26 個のプロセスパラメータをプロセス入力とし、3 つの品質属性を出力として含んでいた。このモデルは、生産現場におけるリアルタイムのモニタリングのために上手く導入された。モニタリング結果を図 7 に示す。

MVDA 統計モデルは、リアルタイムのバッチプロセスをモニタリングするために、定期的に T^2 と Q を計算する。本質的にはリアルタイムのバッチは、デザインスペースに対し継続的に測定されており、それはモンテカルロシミュレーションされたバッチを使って構築された MVDA モデルによって表現されている。

図 7 の上側のウィンドウは、プロセス状況における失敗検出のための T^2 と Q を示してい

る。下側のウィンドウには、選択したプロセスパラメータのうちの 1 つにおける従来の単変量ゴールデンプロファイルまたは行動履歴が示されている。T²統計量と Q 統計量に単変量のゴールデンプロファイルを加えたものがプロセスのデザインスペースであり、これを使用して実行中のバッチをリアルタイムで測定することができる。

さらに多くのバッチが完了すると、MVDA モデルは新しいバッチの過去データをトレーニングまたはテスト用のバッチデータセットの一部として再構築される。この再構築のプロセスは、シミュレーションされたすべてのバッチが実際のバッチの過去データに置き換わるまで続く。

結論

オンライン MVDA は、医薬品開発サイクル全体を通じた CPV のための解決策として台頭してきており、第 1 段階、第 2 段階、第 3 段階をつなぎ、またオンライン MVDA により医薬品開発ライフサイクルの早期において CPV を含めることができるようになっている。

デザインスペースは、プロセスバリデーションにおける第 1、第 2、第 3 段階をつなぐ共通の糸である。モンテカルロシミュレーションを用いた MVDA モデリングとモデル構築のためのオープンデータソースは、FDA がプロセスバリデーションガイダンスで推奨しているように、医薬品製造プロセスのデザインスペースをある段階から次の段階へ、あるフェーズから次のフェーズへと移動させて CPV を達成するアプローチの一つである。

第一原理モデルや DOE モデルの方程式は MVDA プラットフォームでは使用できないが、第一原理モデルと DOE のデザインスペースは、MVDA モデルビルダーが第一原理モデルや DOE モデルのデザインスペースを学習する際に使用するデータを提供するために使用することができる。

オンライン MVDA による解決策は、特に工場全体のアプリケーションにおける大量かつ複雑なデータセットの処理に適しており、OPC 接続により異なる制御プラットフォームにも適用できる。オンライン MVDA による分析は、作業だけでなく、品質保証、コンプライアンス、製造インテリジェンスをサポートすることができる。

オンライン MVDA は、バリデーションにおける第 1 段階、第 2 段階、第 3 段階を接続することにより、医薬品開発サイクル全体の CPV に利用することができる。製薬業界におけるプロセスモニタリングの将来の方向性を示していると言っても過言ではない。

本文以上

図 1：MVDA を用いたバッチシミュレーション

図 2：オンライン MVDA の構造

図 3：現在の技術移転の実践における断絶

- 図 4：CPV のための第 1 段階、第 2 段階、第 3 段階を通じたデザインスペースの実装
- 図 5：モンテカルロシミュレーションとオープンデータソースによる MVDA モデル構築
- 図 6：MVDA モデリングを通してゴールデンバッチプロファイルを実装する一例
- 図 7：MVDA モデルを用いたバッチプロセスのリアルタイムモニタリング

Header

テクニカル プロセス検証

P80 右上

MVDA による分析は、意思決定のための支援、製造インテリジェンス、または業務改善のための品質保証に使用することができる。
