

タイトル：デジタル技術を用いたバイオフィーマソリューションの推進

著者: Martin Mayer

(Pharmaceutical Engineering, 2022, Vol. 42, No. 1, 41–46)

翻訳： 京都大学大学院医学研究科薬剤疫学分野 大学院生 鄭 雲龍 (Zheng Yunlong)

はじめに

医薬品の価値創造プロセス全体において、包括的なデジタルソリューションの開発は非常に重要である。製品、製造プロセス、及び工場の相互関係を総合的に捉えることがますます重要になってきている。このような状況において、モデルベース技術の応用は、医薬品開発、プロセスのスケールアップ、及び製造をサポートし、さらに、市場投入までの時間を短縮することができる。その前提条件として、適切なソフトウェアソリューションと、部署間の壁を取り払い、専門分野間のギャップを埋める意欲が必要である。

COVID-19 の世界的大流行だけが原因ではなく、新薬の迅速生産、市場投入までの時間短縮、手頃な価格の患者治療の提供など、しばしば相互に関連するトレンドが製薬業界の変化を促している。これらのトレンドは、機敏性、柔軟性と適応性の点で前例のない要求を引き起こし、科学技術による対処が必要になるが、ここでデジタル化が大きく貢献することになる。

新薬の研究、開発と製造に革新的なアプローチを含むデジタル化戦略を用いることで、機敏性が増し、全体の開発・製造期間が短縮される。シミュレーションやデータ解析など、利用可能なテクノロジーの可能性を最大限に引き出すには、それらをスマートに組み合わせることが重要であろう。そのために、薬の開発、臨床試験と製造プロセスから患者の治療反応性（予想される副作用など）まで、薬のライフサイクルのあらゆる側面と段階から得られるデータを組み合わせて利用する必要がある。

デジタルツイン

デジタルトランスフォーメーションとも呼ばれるデジタル技術に基づく大規模な変革プロセスで重要なのは、デジタルツインである。デジタルツインとは、実際のシステムを最も正確に仮想的に表現したもので、すべての構成要素とその特性、機能性を備えている。製薬業界では、すべては患者ニーズから始まり、そのニーズをターゲットにした医薬品を開発することが目標である。安定した製品を提供できるプロセスを確立し、そのプロセスに適した工場を設計する必要がある。そのため、患者、製品、製造プロセス、及び生産工場のデジタルツインについて、これから述べる。

医薬品開発に携わる企業にとって、早期臨床開発から商業生産規模に至るまでのリード

タイムを短縮することは重要な課題である。価値創造プロセス全体において、デジタル化をスマートに適用することが重要である。バリューチェーンの個々のステップを最適化するだけではもはや不十分で、全体的なアプローチが必要なのである。

バリューチェーンの 4P

医薬品のバリューチェーンは、患者 (Patient)、有効な製品 (Product)、製品の承認された製造プロセス (Process)、製造のために機能する工場 (Plant) という 4 つの基本的かつ相互に強く結びついた要素に基づいており、これらはすべて当局の規制に従って機能する。これら「4P」のそれぞれは、デジタルツインで仮想的に表現することができる (図 1 参照)。

個別化医療の流れから、患者データの重要性はますます高まっている。患者のデジタルツインには、患者の遺伝的特性や代謝流束、薬物反応などの個人的な医療特性が含まれる。患者ニーズに合わせた製品のデジタルツインには、その分子構造や特性、重要品質特性 (critical quality attributes; CQAs)、デザインに関する情報が含まれている。また、製造プロセス [個々のステップ、必要な設備、重要プロセスパラメータ (critical process parameters; CPPs)、制御とシミュレーションのシステム] もデジタルツインで表現することができる。このプロセスを実行する生産工場の仮想的な表現は、建物のレイアウト、各々の機器、設備、モジュール構造及びその特性、配管、技術的な建物設備に関するデータに基づいている。

プロセスと工場のための統合エンジニアリング

製薬業界では、デジタルプラットフォームにより、さまざまなソースからの膨大なデータを集約することができる。例えば、生産時に工場や製品の現状に関するデータが測定器によって生成され、製品の品質を守るために GMP で求められる記録が電子バッチ記録でデジタル化される。メンテナンス、エネルギー、または生産を最適化するシステムのデジタルツインを効率的かつ合理的に使用するには、オペレーションからのデータだけでは不十分なことが多い。ここでは、システム計画の過程で既に生成されたデータ [3D データ、配管計装図 (piping and instrumentation diagrams; P&IDs) の広範な情報、部品仕様、及び電気配線データなど]、いわゆるメタデータが貴重な追加資料として機能する。

プロセスモニタリングとエンジニアリングから得られるデータを結合することで、多くのアプリケーションに役立つデジタルツインが実現する。このように仮想のデジタル世界を現実の物理世界に統合するためには、プロジェクトの全フェーズ (コンセプト設計、基本設計、及び詳細設計) を通じて、すべてのエンジニアリング分野からの均一なデータが前提条件となる。

しかし、デジタルツインと呼ばれる調和されたデータの作成は、データがサイロ化されている限り不可能であり、そのようなケースはいまだによくある。新薬の製造設備を作るための投資プロジェクトでは、多くのプロジェクトパートナーが参加し、エンジニアリング、プロセススケールアップ、cGMP のニーズの適用など、多くの側面をカバーする必要がある。そ

して、プロセス設計、3D 設計、電気工学、自動化、及び資格認定など複数の専門分野を統合しなければならない。最新の技術（例えば、P&IDs、3D モデル、電気配線図を作成するためのコンピュータ支援設計ソフトウェア）を使用することができるが、それぞれのツールは通常プロジェクトパートナーが別々に操作し、互いにデータを結合させることはない。デジタル統合エンジニアリングを利用することで、このようなデータのサイロ化を回避し、均一なデータを生成することができる。製品ライフサイクル管理ソリューションは、工場のコンセプト設計から基本設計、詳細設計（P&ID、電気設計、3D 設計、電子認証）までワークフローをカバーし、すべてのプロジェクトパートナーがすべての分野から調和されたデータを提供できるようにする。これらのツールは、すべてのプロジェクトパートナーにとって共通のソフトウェア環境として機能し、データ入力、データ管理、及びデータ利用を可能にする。すべての設計ワークフローとユーザー指向の入出力運用がカバーされている。

すべてのプロジェクトパートナーのデータをリアルタイムに組み合わせることによって、調和されたデータセット、すなわちプロセスと工場のデジタルツインが得られる。このようにデータが調和されることで、すべてのプロジェクトパートナーが常に 100%の透明性を保つことができ、プロジェクトのリスクが大幅に軽減される。この透明性は、変更管理など多くの分野でメリットをもたらす。エンジニアリングの後期段階において、避けられない機器の変更は、すべての分野に影響を及ぼすため、膨大な労力を必要とする。例えば、ポンプの寸法を変更すると、3D 設計から電気、自動化設計、及び認定ワークフローに至るまで影響が生じる。すべての分野に変更を伝達するには時間がかかり、ミスも起こりがちである。統合されたソフトウェアランドスケープでは、変更が承認される前に変更の結果が明らかになり、すべてのプロジェクトパートナーが自分のドメインでリアルタイムに変更をフォローアップできるため、これらの変更をより適切に管理することができる。

プロセスシミュレーションを含むプロセスのデジタルツインの改良は、資格認定とバリデーションにさらなる利点をもたらす。例えば、自動化ソフトウェアの試運転中に工場とプロセスのシミュレーションに戻ることができるため、レシピ、制御戦略、インターロックなどの機能性を短時間で機器に依存せずテストすることが可能になる。その結果、工場受入試験（factory acceptance tests; FATs）や現場受入試験（site acceptance tests; SATs）における試運転時間が短縮される。さらに、このシミュレーションは、オペレーターのトレーニングシミュレーションの基礎として役立つ。

最後に、この調和されたデータは、3D 寸法、機器（タグ番号、予備部品）、及び製造現場での位置に関するすべての情報を含んでいるため、拡張現実や仮想現実の分野で将来的に応用するための基礎となる。

近年、オーストリア・ウィーンのプロジェクトで、一元化されたデジタルツールチェーンを適用するアプローチが顕著な結果をもたらした。このプロジェクトでは、既存の施設に合わせて、ワクチン製造のための下流処理施設の設計と建設が行われた。これらには、土木工事、電気、空調とクリーンルーム、プロセス機器、ユーティリティ、自動化、資格認定及び

試運転が含まれていた。ヒトパピローマウイルスワクチンの市場供給を確保するために、プロジェクトの目標リードタイムは、フィービリティ調査から最初の生産稼働まで24ヵ月だった。この野心的なタイムラインを達成するために、設計フェーズは並列化された（図2参照）。

同時並行作業による複雑性の増大に対応するために、一元化されたデジタルプラットフォームが適用された。このプラットフォームにより、プロジェクトのすべてのフェーズで異なる分野やプロジェクトパートナーを効率的に管理することができた。コラボレーションプラットフォームを介して、プロジェクトパートナーとエンドユーザーとのコラボレーションがサポートされ、3Dモデルへのリアルタイムアクセスを含むP&IDsや3D設計の効率的なレビューが保証された。プロジェクトの進行に伴い、すべての文書、仕様、3Dモデル、配線図、及び自動化アプリケーションが、プロセスと工場のデジタルツインに貢献した。プロジェクトの終了時には、プロセスと工場の包括的なデジタルツインが利用可能になり、試運転タスクだけでなく、その後の運用にも使用された。

このデジタルツインは、プロジェクトパートナーとエンドユーザーとのコミュニケーションツールとして機能し、工場のユーザビリティ、メンテナンスしやすい設計、及び適切な人間工学を実現するのに役立った。すべての機器（アクチュエーター、センサー、及び容器など）とその位置はデジタルで指定、管理され、予備部品の完全なリストも用意された。このデータは、メンテナンス作業を支援するためのスマートデバイス上で動作するモバイルアプリケーションに統合された（図3参照）。

プロセス開発とスケールアップ

また、製品やプロセスの開発においても、データはデジタルで記録及び文書化される。モデリングやコンピューターシミュレーションの技術もますます活用されている。当初は実験室規模で開発されたプロセスをデジタルでマッピングし、その結果は技術移転に利用する。臨床開発では、より大量の製品を必要とするため、スケールアップが必要であり、GMP基準を満たすように製造しなければならない。

製品やプロセスの開発において、クオリティ・バイ・デザイン（quality by design; QbD）の原則を適用した科学的根拠に基づいてプロセス条件が指定されると、貴重な情報が生成され、重要な基準が作成される。製品のCQAに決定的な影響を与えるCPPが定義される。これは、製品またはプロセスを開発及び最適化すると同時に、スケールアップ（試験的規模）および製造工場（産業用規模）を設計するための貴重な情報を引き出すことが合理的であることを意味する。FDAの企業向けガイダンスのアプローチに従えば[1]、このデータは開発段階を越えて利用されるべきであるが、まだ広く適用されていない。

バイオリクターでの発酵はその一例で、設計パラメータが製品の品質に決定的な影響を及ぼす。1リットル規模で、ガス発生率、温度、pH値及びpHジャンプの発生など、製品とプロセスの相互作用に影響を与える大量のデータが実験室で決定される。これらのパラ

メータ [実験計画法 (design of experiment; DoE)] は、多くのバリエーションが可能で、最適な条件が評価される空間に跨っている (バイオプロセスモデリング) [2]。次のステップでは、一連のパラメータが生産工場の設計に割り当てられる。例えば、決定された酸素投入量は、攪拌機の外形や形状の調整またはガス発生装置の設計など、さまざまな方法で得られる [3]。

モデルベース技術は、デジタルプロセスツインの一部として、シミュレーションや多くの最適化手段の鍵となる。プロセスの開発および特性評価において、モデルベース DoE により実験時間が短縮される。モデルのさらなる利点として、クローズドループプロセス制御 [4]、オペレータートレーニング、または高価で非実用的な物理的測定器の代替手段となる仮想センシング技術 (ソフトセンサー) の状況でそれらモデルを使用することが可能である。

クローズドループプロセス制御のモデル

バイオプロセスモデルは、製造プロセスと製品自体に関するデータを統合することで得られるデジタルツインとして説明できる。QbD アプローチによって、DoE に基づいたバイオプロセスモデルは、10 年以上にわたってプロセス開発に適用されている。しかし、製造段階では、数学モデルの活用が PAT ガイドラインで FDA によって推奨されているにもかかわらず [1]、プロセスモデルはまだ適用されていない。PAT ガイドラインに従い、今後医薬品の申請には、モデル予測制御 (model predictive control; MPC) などの新しい制御戦略が含まれる可能性がある。MPC は QbD/DoE アプローチに基づくバイオプロセスモデルが用いられている。概念実証を実現するために、製造プロセスのクローズドループ制御における DoE に基づいた数学モデルの適用性が検証され実証された。このアプローチを用いることで、プロセス開発と製造の間のギャップを埋める重要なステップが完了する。

クローズドループプロセス制御

前述した概念実証では、図 4 に示すように、クローズドループ制御の戦略を詳しく述べた。フィードバック制御システムとしても知られるクローズドループ制御システムでは、プロセス変数は自動的に望ましい状態に調整される。このようなシステムは人間の介入なしに自己修正する能力を持つ。製造プロセスにおけるクローズドループ制御は、連続するプロセスに移行する際により重要になると考えられる。

クローズドループ制御技術の確立

クローズドループプロセス制御を確立するために多くのソフトウェアツールが適用される。アプリケーションを開始できるようになるまでには、いくつかのワークフロー手順を実行する必要がある。

モデリング/DoE

適用可能なプロセス制御戦略は、CPP とその結果として生じる CQA との相互依存性をカバーする必要がある。産業自動化システム（DCS）を備えた 60 L GMP 準拠のバイオリアクターの大腸菌の流加培養の実験設備では、温度、給餌速度（成長速度）、及び誘導強度を CPP とし、CQA はバイオマスと可溶性製品の力価とした。これらの相互依存性のモデリングのために、新しいソフトウェアツールが用いられた。このツールは、プロセス内の基本原則（例えば、物質とエネルギーのバランス）をカバーするパラメトリックモデルと、ノンパラメトリックモデル（機械学習アルゴリズム、人工神経回路網）を組み合わせたものである[2,5-7]。

MPC

MPC は、確立されたモデルをさらに使用し、それを目的関数と組み合わせるソフトウェアである。原理的には自動車の GPS ナビゲーションシステムに似ていて、モデルは地図で、MPC は装置であり、目的関数は最短経路、最速経路、最安経路といった異なる戦略をたどることができる。目的と制約を定義した後、設定を最適化に使用する。最適化アルゴリズムは操作変数（この場合、温度、給餌速度、インデューサ）の最適値を計算する。ソフトウェアはプロセス制御システム（process control system; PCS）からこれらの操作変数の参照及び制御変数（製品力価、バイオマス）の現在の値を受け取る。さらに、操作された変数の次の値を計算し、それらを実行のために PCS に送信する。

MPC アプローチの利点

強化された DoE を用いた科学ベースのアプローチにより、プロセスは先進的な方法で検討される。頑健性、精度及び再現性に関して優れた性能の頑健なモデルが生成される。この精巧なモデルをクローズドループプロセス制御に再利用することにより、製品の力価及び品質に関して完全な条件でプロセスを実施することができる。

プロセス開発段階の早期にモデル構築を開始することで、規模に沿ったモデルの移行が可能となる。マイナーな適応により、モデルは小規模から大規模まで使用できる。したがって、MPC の実装は、モデルキャリブレーションのためのプロセス変動が利用可能な開発段階で開始されるのが理想的である。これにより、リスクが軽減され、工場のパフォーマンスが向上し、意図した品質が保証される。さらに、製品の品質を保護しながら境界条件の変更が容易になるため、柔軟な運用戦略がサポートされる。

コストの観点から、生産施設で MPC を適用すると、収量/時間及び収量/空間の比率を改善するため、工場の効率を大幅に改善すると結論づけることができる。これは規格外（out of specification; OOS）生産に対抗でき、生産バッチ全体を節約できる可能性がある。

結論

実験室規模、試験的規模、及び産業用規模の間に存在するサイロ化した思考を克服するこ

とが重要である。もし、バイオリジカルプロセスの適切なデジタルツイン（バイオプロセスモデル）が小規模で開発されているならば、次のより大きなステップのための計画にアクセスすることができ、より大規模で CPP の精度を大幅に向上させる可能性がある。シミュレーションのテストランを行うことができ、実生産規模での試験回数が少なく済むため、製品化までの時間を大幅に短縮できる。さらに、バイオプロセスデジタルツインは、プロセスパラメータ、装置、条件、安全性、及び競争力の影響に関する様々な疑問に対処するために使用することができる。

工場建設業者は、技術プロセスと工場自体に焦点を当てている。製品開発では、製品とプロセスを組み合わせたバイオプロセスモデルに焦点が当てられている。全体像を把握するためには、さらに一歩進んでこれらのアプローチを組み合わせる必要がある。バイオプロセスと技術プロセスのデジタルツインを 1 つのシミュレーション環境またはプラットフォームに融合させると、プロセス、製品、および工場間の相互作用の理解が向上する。これにより、工場が建設される前であっても、エネルギーとマスバランス、容器サイズ、及びバッファ量などの情報が取得できる。このソフトウェアプラットフォームは、最終規模で商業的に魅力的な生産プロセスを提供するための設計と製造プロセスをサポートしている。

工場、プロセス及び製品の相互依存性の全体像を用いることで、それらの相互作用、改善された設計結果及び全領域でのさらなる利点の早期の理解が得られる。モデルベース技術によりスケールアップに必要な知識の共有が可能になり、QbD アプローチの実装がサポートされ、先進的なプロセス制御技術の適用が可能になる。その結果、プロセス開発に要する時間が大幅に短縮される。

個々のデジタルツイン、または単一ユニット操作のためのプロセスモデルは、完全に統合されたプロセスモデルである包括的なデジタルツインに組み込まれている。このアプローチには、それぞれの IT プラットフォームを備えた適切なソフトウェア環境が必要である。信頼できる設計の専門知識と組み合わせた、システム、ソフトウェア、および方法論的支持の観点から、包括的なツールチェーンが不可欠である。その課題は包括的な概念と構造の作成にある。利害関係者、供給者、パートナー、及び専門家間の共同創造の風土は、サイロを解体し、バイオ医薬品の開発と製造を迅速に支援するために不可欠である。特に COVID-19 の危機をきっかけに、患者のニーズに迅速に対応するためにコンピテンシーの結束がいかに重要であるかを我々は学んだ。

本文以上

<図表の説明>

図1 医薬品バリューチェーンの4Pは相互に関連している。各要素はデジタルツインで仮想的に表現される。

図2 プロジェクトフェーズの高度な並列化は時間を48ヶ月から24ヶ月へと大幅に短縮する。

図3 メンテナンス支援のためにスマートデバイス上でデジタルデータを統合する。

図4 クローズドループ制御戦略: (1) 製造プロセスでは、センサー、アクチュエーター、及びプロセス分析技術の手法によりデータが生成される; (2) 数理モデルに基づくデータ分析; (3) 得られたノウハウに基づくクローズドループ制御戦略の精緻化; (4) PCSによるプロセスへの接続。