

タイトル：製薬業界のインダストリー4.0の導入測定について

著者： Toni Manzano and Agusti Canals, PhD

(Pharmaceutical Engineering, 2022, Vol. 42, No. 1, 32–40)

翻訳： 京都大学大学院医学研究科薬剤疫学分野 大学院生 若林 雛子 (Hinako WAKABAYASHI)

はじめに

既存の情報システム内および既存の情報システム間で大量のデータを処理できる新技術と予測分析の台頭により、インダストリー4.0は、産業自動化、金融技術、小売業、半導体などの多くの分野で繁栄してきている。しかし、医療分野全般[1]、特に製薬業界[2]は、保守的な分野と考えられており、イノベーションが他の分野ほど迅速に導入されていないのが現状である。本稿では、製薬業界のイノベーションの導入がどのように測定されているのか、また、製薬業界における規制がイノベーションの速度にどのような影響を及ぼすのかを探る。

デジタル技術が自動車、農業、小売業に大きな進歩をもたらしたことを考えると[3]、製薬業界も進化する市場で競争力を保つためにこれらの技術を導入し始めるべきである。製薬イノベーションの遅れの原因としては、最近の大企業間の合併[4]や、製薬企業のCEOが自社の研究開発 (research and development; R&D) の優先順位に及ぼす影響力[5]などが考えられる。製薬業界におけるイノベーションの導入の遅れを示す証拠は数多くあるが、他の分野と比較した場合、製薬業界にはどの程度の遅れが存在するのだろうか。この遅れは定量化できるのだろうか？規制機関も製薬企業と同様にイノベーションに遅れているのだろうか？本稿は、これらの疑問に答えることを目的としている。

1960年代初頭以来、医薬品規制要件は世界的に拡大しており、主要な評論家は、規制要件や徹底的な品質管理を満たすためのリソースがR&Dとイノベーションから転換されていることを指摘した [6, 7]。その有力な理由は、製薬業界の規制要件に依拠している[8, 9]。規制機関は、新技術のプロセスに関与し、業界と協力して、しばしば加速されたプロセスを通じて新技術を承認している。

さらに保健機関は、製薬業界のイノベーションにおいて拍車をかけるための努力をしている。例えば2017年、アメリカ食品医薬品局 (Food and Drug Administration; FDA) は、医薬品の設計および製造のための革新的なアプローチを促進する目的で、Emerging Technology Program[10]を創設した。このプログラムに参加するFDAメンバーは、イノベーションの取り組みを支援するという明確な目的のもと、新技術の開発・実施に関する潜在的な技術的・規制的問題について議論し、特定し、解決している。欧州では、欧州医薬品庁 (European Medicines Agency; EMA) がプロセス分析技術 (the Proce

ss Analytical Technologies; PAT) チームを設立し、英国では、英国医薬品医療製品規制庁 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency; MHRA) がイノベーションオフィスを通じてこのテーマを主導している。日本の医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; PMDA) は、革新的製造技術ワーキンググループの中で同様の提案を統括している。

インダストリー4.0の研究

2017年にLiaoらは、インダストリー4.0の過去、現在、未来に関する系統的文献レビューを完了し[11]、第4次産業革命の直接の普及率に焦点を当てた224報の論文を特定した。本研究の結論において、著者らは、製薬の文脈に最も関連する規制の枠組みに関する参照論文はなかったと指摘した。この研究テーマのユニークさによって、主にインダストリー4.0によってもたらされた最近の技術が、製薬業界においてどのように実施されてきているのかを記述した学術的資料を調査することを困難にしている。

製薬業界以外の業界で早期に導入された技術の例としては、赤外線分光法 [12]、無線自動識別 (radio frequency identification; RFID) [13]、連続品質管理用の特定のソフトウェア [14]、さらに最近では人工知能 (artificial intelligence; AI) [15] やビッグデータ [16] アプリケーションなどが挙げられる。また、製薬業界内でも技術へのアドヒアランスに関する違いがある。R&D部門と比較して、製造部門で見られる成功には顕著な相違があり、これはデータをさらに二分している[17]。最終的には、新興の医薬品市場と統合された地理上の地域を対比することによりデジタル化の成熟度[19]や技術適応の度合い[16]を測定する新たな取り組みが確立されてきている。

規制当局の影響

サリドマイド事件とアメリカの製薬業界が示すように、規制当局はイノベーションの実施に影響を与えることがある。事件後、アメリカの製薬業界では、事件に起因する減速が確認され、極めて重大なこの出来事から10年以上にわたって広範囲に影響が及んだ[18]。ヨーロッパにおいて、これと類似した反応は規制によって患者と企業の両方に包括的な利益をもたらし、最終製品の期待された品質を保証し、社会において害の見込みを減らし、潜在的な偽造品から企業を守ることに至った[20]。また、規制当局 (特にFDA) と製薬企業の双方にイノベーションの欠如の責任があるとする見解もある。古い施設、レガシー技術、時代遅れの製造手順が、医薬品製造の現代化の欠如の一因であり、それが最大の原因である可能性がある[8]。しかし、製薬企業は、再バリデーション作業にコストがかかるため、時代遅れの技術やプロセスを使わざるを得ない場合がある。R&Dおよび製造業務における品質要件に起因する間接費は、企業における総構造コストの40%に達する[21]。

一方で、規制当局もイノベーションを支援するための活動を行っている。米国FDAが創設したEmerging Technology Program [10]のような公的機関が推進するイニシアチブは、規制

対象の製造業における新技術の導入を促進することを目的としている。ICH Q8 ガイドライン[22]のような世界的な機関によって提案されたこれまでの試みは、科学的アプローチの手法によって製品の品質を保証するために、医薬品開発における特定の技術要素を通じて知識を得て適用する方法を説明している。さらに、FDA ガイダンスのようなイニシアチブは、希少で生命を脅かす疾患の治療に必要な医薬品の承認を加速する[23]。

ファーマ 4.0™

2018 ISPE Continuous Manufacturing Workshop [24]のオープニングプレナリーセッションで、FDA 医薬品評価研究センター医薬品品質室副所長のローレンス・ユー氏は、AI やその他の 4.0 技術の活用によるインダストリー4.0 が医薬品製造や個別化医療に与える潜在的な影響について強調した。ファーマ 4.0™のコンセプトのもと、システムや設備はデジタル技術の利用により相互のつながりが増えることで、製薬業界にかつてない機会を提供することができる。規制当局は、COVID-19 のパンデミック時など、特に迅速な対応を必要とする重大な事象に直面した際に、柔軟性を発揮している[25]。これと同様の考え方が、イノベーションの導入に関しても示されている。明確な例としては、AI を妥当な医療機器の要素とみなすための支援についての FDA からの要請が挙げられる[26]。

製薬業界やその他の製造業における特定の技術の導入速度を測定することで、イノベーションの導入速度の全体像を明確に示すことができる。

イノベーションの導入速度

製薬業界や他の製造業における特定の技術の導入速度を測定することで、イノベーションの導入の全体的な速度、特に医薬品製造においてみられるイノベーションの欠如した取り組みについて明確なイメージを得ることができる。医薬品は社会に対し敏感に影響を与える製品であり、そのライフサイクル全体を通じて適切に管理される必要がある。この前提を法的義務として捉え、規制当局はプロセス全体を通じて重要な役割を担っている。イノベーションの観点から、規制当局は、新技術の実施が最終製品の品質、安全性、または有効性にどのような影響を与えるかを判断し、これらの技術が管理されており、患者にリスクを与えることなく実施できることを保証しなければならない[27]。既に承認された手順に変更が加えられた場合、それらは再検証されなければならない。この実態は、通常、規制要件によってもたらされる罰則と考えられている [28]。しかし、この仮定は完全に間違っている。規制当局は、常に患者の権利と主に患者の健康を保証する、イノベーションの実現者であり促進者なのである。規制機関が新技術を支持していることを示す明確な証拠は、企業による技術推奨をそのガイドラインに組み込んでいることに基づいている [22]。

比較研究

この業界横断的な比較研究では、特定の技術が製薬企業で導入された時期と、他の業界の早期導入企業との比較など、歴史的な時点について検討する。製薬業界で導入された類似の技術に注目し、それらの早期受け入れが他の分野で支持されたときと比較することで、両グループ間の技術導入の速度の違いを説明し、製薬業界が経験した遅れについて全体像を明確に示すことができる。(実際には、製薬業界はさらなる実施を避けてファーマ 4.0™ [28] に直接進むかもしれないが、インダストリー3.0に関する自動化の課題はまだ進行中である)。

この考え方は、特に R&D と製造の間の大きな差など、製薬業界内の他の部門に拡張できる。[17]。技術導入の測定は、製薬業界におけるイノベーションの導入の定量化に使用できる指標を作成するための基礎となる。さらに、技術の発見・発明の時期、製薬業界の規制機関によって正式に採用された時期など、幅広い視野が引き出される。

例えば、先に言及した ICH Q8 ガイドラインは、企業、審査官、査察官がより効率的に業務を遂行できるように設計されている。このガイドラインの基盤は、薬学及び製造科学に関する深い知識の実証を、柔軟な規制モデルの基礎を作る主要な推進力として確立している。近赤外線 (near-infrared; NIR) についての明確な記載として、申請資料にプロセスの理解の観点から適切に記述された場合、リアルタイムリリースに有効な技術として本資料で指定されている。このガイダンスでは、古典的な製法で通常求められるような一定の時間を待たずに、期待される均一性が達成されたときに、単位線量の均一性管理のための NIR の導入をそのプロセスに統合する方法について説明している。しかし、均一性試験の実施に用いられる分光技術は NIR だけではない。他の実施例としては、ラマン分光や質量分析がある。特定のイノベーションに対して複数の技術が利用可能な場合、それらの技術も文書に含めることが検討される。

このガイダンスで選択された技術は、製品ライフサイクルのいずれかの段階で医薬品製造に導入され、切実で革新的なアプリケーションを同定している。本調査の対象とするためには、これらの技術が規制当局によって言及されている必要がある。公的制約と技術導入の速度の関係を明らかにするために、提案された技術のガイドラインを支持または説明した製薬業界の公的規制に関連する記録を分析に含めている。

変革を可能にする技術

収集された記録は、製造プロセスにおいて変革を可能にすると考えられる技術に対応しており、これらの技術の実施後または実施中に業界が改善を経験している。製薬業界におけるイノベーションによる改善の例として、避けられない手作業や制御不能な原材料の特性によるばらつき減少が挙げられる。このような理由から、本研究では次のような技術を検討した。

分光器

分光法は、製造中にリアルタイムでテストを行うことができる。通常、医薬品のガイド

ラインでは、非侵入型測定システムへの動機付けとして言及されており、**Process analytical technology (PAT)** のアプリケーションとして広く参照されている[30]。NIR、ラマン、および質量分析が、ここで取り上げる分光法である。規制当局は、物理的な接触なしに製品特性のオンライン知識を得るためにプロセス制御を実施する方法として、NIR を広く推奨した。分光法は、品質管理およびプロセス検証のための分析手法として、医薬品製造で使用され、標準化されている[31]。

クロマトグラフィー

クロマトグラフィーは、生産環境における物質の同定やバイオテクノロジープロセスにおける精製に使用される多変量解析技術である。混合物中の成分を分離するために使用され、サンプルに含まれる成分の特性によって異なる方法を提示する。精製にクロマトグラフィーを使用することは、ファーマ・バイオテクノロジー事業に広く適用される操作であり、製薬業界やその他の業界で十分に確立されている[32]。このため、製造に関連する方法として、クロマトグラフィーを取り上げる。高速液体クロマトグラフィー (**High-performance liquid chromatography; HPLC**) とマス・クロマトグラフィーはこの技術の代表的なものである。

凍結乾燥

凍結乾燥は、製品中の水分を昇華させて除去し、製造したものを真空状態にする物理的なプロセスである。凍結乾燥は食品産業で広く利用されており、医薬品製造では主にバッチプロセスの凍結乾燥や連続プロセスの噴霧乾燥に適用されている[32]。FDA が承認したタンパク質、ペプチド、ワクチン、オリゴヌクレオチド、細胞ベースの製品の 46%がこの技術で製造されていることは注目に値する[33]。

無線自動識別 (High-performance liquid chromatography; RFID)

RFID は、物流や製造業において、材料や製品の追跡やトレーサビリティを確保するために広く使われている技術であり、世界的に導入されている高度な仕組みが必要である。RFID は、製品のサプライチェーンに沿った全体的なトレーサビリティを可能にする。医薬品の製造では製品のトレーサビリティが要求され、その最も認知された用途の一つは偽造品を避けることである[13]。

人工知能 (Artificial Intelligence; AI)

コンピュータ用語であり、厳密には技術ではないが、業界へのこの分野の導入はインダストリー4.0 の波による技術的ブレークスルーを後押しし[15]、製薬業界にも影響を与えた[34]。

3D プリンティング

3D プリンティングは、1980 年代に誕生した技術であり、物体の連続した部分を埋めるように材料を積層していくことで立体物を作る技術である。米国だけでも 3D プリンティングに関する特許が 3 万件以上報告されており、その産業的拡大は主にオープンソースのコンピュータプログラムによる支援によるものである[35]。

ビッグデータ

ビッグデータとは、多種多様な記録に含まれる膨大な量のデータに高速にアクセスするコンピュータサイエンス技術であり、当初 Map Reduce 機構に基づいたデータ管理システムを特徴として主な様相を確立している[36]。このイノベーションは、製造業に適用された場合、しばしば the Internet of Things (IoT) と関りがあるが、それはこの技術によって生成される記録が大きく、多様で、かつ迅速に生成されるからである[16]。

イノベーションを導入する際の重要なベンチマーク

各技術について、発見・発明された年、業界で初めて使用された年、製薬業界で初めて使用された年、規制機関で検討された年という 4 つの日付を文献から抽出した。表 1 に、各年代とその抽出元となる文献を示す。図 1 は、選択した技術の導入リードタイムを示している。まず、発見日または初回使用日、次に非製薬業界、そして製薬業界に採用され、最後に規制当局の参考文献に収録される。技術によって期間は異なるが、どの技術も製薬業界への導入については一貫して遅れており、医薬品製造におけるイノベーションが承認され、規制にも盛り込まれるのが遅いことがわかる（他分野での初の実施を基準とする）。技術は、クロマトグラフィー、インダストリー4.0 (AI、ビッグデータ、3D プリンティング)、凍結乾燥、分光法という分野別に分類されている。

製薬業界と一般的な業界との間の推論を明らかにしうる指標を設定するために、規制と認識された日付間の差が使用された。したがって、以下の指標がすべて年単位で算出される。

■製薬業界と非製薬業界がこれらの技術を導入するまでの時間 (GapPharmaNonPharma)

■製薬業界が導入してから、特定のイノベーションに対して初めて規制当局が言及するまでの時間 (GapRegulationPharma)

■技術の発明・発見から非製薬業界による導入までの時間 (NonPharmaIndustryAdoption)

■技術の発明が発見されてから製薬産業に導入されるまでの時間 (PharmaIndustryAdoption)

■技術の発明・発見がされてから、特定のイノベーションに対して初めて規制当局が言及するまでの時間 (RegulationAdoption)

これらの指標によって測定が標準化される。それぞれについて計算された統計量は、図 2 の箱ひげ図で表され、明らかな外れ値の存在を示している。発見・発明の日付に相当する

値を超える外れ値は Dixon 検定を適用し、(図 2 の箱ひげ図では Discovery.Initial.use と表示)、NIR の発明日が外れ値であるという仮説に対して p 値=0.087 が得られる。

図 2 の左側 は、(a)技術が発見・発明された日付 (Discovery.Initial.Use)、(b)製薬業界で導入された日付 (Non.Pharma.Industry)、(c)バイオテクノロジー・製薬業界で導入された日付 (Pharma.Industry)、(d)規制当局から言及があった日付 (Pharma.Regulation)。図 2 の右側は、(a)製薬業界と非製薬業界の導入の違い (GapPharmaNonPharma)、(b)製薬業界の導入と最初の規制の参照 (GapRegulationPharma)、(c) 技術発見と非製薬業界の導入 (NonPharmaIndustryAdoption)、(d) 技術発見と製薬業界の導入 (PharmaIndustryAdoption)、(e) 技術発見と規制当局の参照 (ReputationAdoption) を示している。

このエビデンスにおいて、異常値はデータセットから削除されている[63]。製薬業界と非製薬業界の間のギャップ、および製薬業界と規制当局の間のギャップのみが、NIR 技術について保持されるのは、両方の測定が観測間の増分の平均によって計算され、したがって、小さなデータセットへの影響が縮小化されるからである。この規則を適用すると、計算された係数は表 2 のような値になる。

このように構成すると、一般に技術の発見・発明から 24 年後に産業界で初めて利用されたという記録があるが、製薬業界では平均して 48 年後 (±6 年) に最初の導入をしていることが分かる。さらに、製薬業界への早期導入による技術の実施は、主に R&D 部門が主導しており、製造部門は主導していない。規制機関は、サンプルの技術が製薬業界に導入されてから平均 12 年後に、その技術を取り込んでいる。この数字を超えて、製薬企業が内部構造において革新的なシステムの実現可能性を証明したときに、規制当局の反応が観察されることがある。医薬品の革新的な導入状況を比較するために、2 つの指標を作成することができる。

pharmaceutical early adoption (PEA) の測定は、特定のイノベーションの製薬業界と産業界における実施の比率を提供するものである。この指数が小さいほど、製薬業界では他の業界に比べて革新的な導入が速いことを意味する。PEA の値が 1 より大きい場合は、製薬業界におけるイノベーションの取り込みが遅れていることを示す。本アプローチで取り上げ、表 1 に示した一連の技術について、PEA の値は 1.99 であった。

規制当局が企業に比べてどれだけ早く新技術を取り入れるかを比較し、規制当局と製薬企業が必要とする時間の差と、企業がこれらの技術を導入するのに要する時間の比から、行政の革新的姿勢を評価することができる。この係数は regulatory early adoption (REA) と呼ばれ、業界ではなく製薬企業を基準として算出されるのは、規制当局にとって新技術の実施は、製薬会社に導入されて初めて意味を成すからである。ここで検討した一連の技術では、REA=0.28 であり、規制当局の方が製薬企業よりも早く、革新的なアプリケーションを自社の管理機構に組み込んでいる。

製薬業界の遅れ

技術が発明された日付順に並べ、非製薬業界（NonPharma Industry Adoption factor を使用）と製薬業界（Pharma Industry Adoption factor を使用）の導入速度を観察すると、医薬品製造が経験してきた歴史に沿って体系的な遅れが観察される。さらに、図 3、に示された傾向は、両方のカテゴリー（製薬業界と非製薬業界）で確認されており、ここ数十年で新技術の導入が加速していると解釈することができる。

類似のイノベーションを集積した技術群、あるいは特定の発明を独立したものとして、PEA、REA の指標で比較できる 5 つのグループがあり、製薬業界と規制当局のイノベーション姿勢の違いを測定することができる。

分光学グループには NIR、ラマン、質量分析技術、クロマトグラフィーグループには HPLC、ガスシステム、インダストリー 4.0 グループには AI、ビッグデータ、3D プリント、凍結乾燥技術と RFID 技術は他のイノベーションと集約できない独立した二つの尺度を構成している。各カテゴリーの要素の平均値、または要素が 1 つしかないクラスの個別値を用いて、PEA と REA の値を算出した結果を表 3 に示す。

結論

製薬業界は、いくつかの理由から、先進国において重要な産業と見なされている。イノベーションの観点からは、医薬品製造は、技術が開発戦略の主要な構成要素である R&D に膨大な経済資源を投資する産業であると認識されている。平均して売上の 10% が、生産プロセスと設備を制御することを目的とした高度なシステムのアプローチと展開を確立する領域に投資されている[64]。

最後に、医薬品は不幸な出来事（人々が死亡したり、治療が期待された結果をもたらさなかったりする）のリスクがあることは否定できないとしても、患者に肯定的な結果をもたらす、人々の福祉を向上させるために設計されてきた。最近、規制当局の姿勢を緩和するような意見もあり、誤解される可能性もあるが [65]、現実とは異なる方向を向いている。各保健機関は、より柔軟な医薬品製造業務を可能にするツールを提供しているが、規制当局が導入した措置を導入する前に、堅牢なプロセスおよび医薬品開発に関する深い知識を実証する必要がある。これらのオープンルールの実施は、最終的に患者の利益のために、より安全な製造が可能になるからこそ認められる。

患者を中心とした視点に立つと、他の産業に比べて医薬品製造の革新的な姿勢が遅いこと（図 3 参照）は、患者の安全を守るために製造プロセスの管理が必要であることから正当化される。規制当局が繰り返し示しているように、コロナウイルスの大流行のような重大なエピソードの前では、彼らは迅速に行動する。イノベーションの遅れは、規制当局の妨害によって説明することはできない。

一方、表 3 の REA と PEA の要因からわかるように、コンプライアンス指導における新技術の実施は、製薬業界における導入よりも常に速かったのである。

製造プロセスで医薬品と物理的に接触する必要がある機器（分光法、クロマトグラフィー

一、凍結乾燥)に関連するイノベーションは、製品を直接管理しない技術より PEA が低いことに目がいく。しかし、医薬品に物理的に接触しないイノベーション (例えば、ビッグデータや AI など) に比べて、規制当局がそれらの技術をガイダンスに含めるのは遅い。3D プリント技術はインダストリー4.0 グループの例外であり (PEA=12.5、REA=0.24)、これはこの技術で医薬品を作る物理的なプロセスとインダストリー4.0 の基盤が本質的に関係している可能性がある。

最後に、インダストリー4.0 (REA=0.18) の傘下で開発された技術を含む規制当局からの加速が確認できる一方、医薬品製造は他のイノベーションで見られるのと同様の速度 (PEA=2.10) を維持している。

新技術の採用をより迅速に行うために、製薬業界は、規制当局や納品者を含むコミュニティに関わるすべての関係者とより緊密に連携し、これらの技術の規制の枠組みを早めることを推奨し、このプロセスにおいて、製薬業界は重要な役割を果たすことができる。

本文以上

<図表の説明>

表1 文献から抽出したイノベーションの日付

表2 製薬業界とその他の業界とのギャップ、行政と製薬企業とのギャップ、業界全体が必要とする時間、製薬業界が必要とする期間、規制機関が使用する経過時間を考慮したイノベーション導入の平均値と標準偏差の年単位の分布図

表3 観測されたイノベーションをもとに定義した既成カテゴリー毎のPEAとREA指標の測定値

図1 発見または早期使用から、非製薬業界および製薬業界で導入され、規制機関の参考文献に含まれるまでの、さまざまな技術の進化（分野別に分類）

図2 年単位の時間分布を示した箱ひげ図

図3 技術の発明・発見されてからの非製薬業界と製薬業界の経験年数