

オンラインで手軽に！バイオ医薬品製造の技術選択ツール、プロトタイプ版公開

1. 発表者：

白畑 春来	(東京大学大学院工学系研究科 化学システム工学専攻 博士課程3年生)
Badr Sara	(東京大学大学院工学系研究科 化学システム工学専攻 特任助教)
新納 裕樹	(東京大学大学院工学系研究科 化学システム工学専攻 修士課程2年生)
萩森 秀太	(東京大学大学院工学系研究科 化学システム工学専攻 修士課程2年生)
杉山 弘和	(東京大学大学院工学系研究科 化学システム工学専攻 准教授)

2. 発表のポイント：

- ◆バイオ医薬品の無菌充填工程を対象に、装置技術の選択肢を総合的・定量的に評価するオンラインツール“TECHoice”を開発してきた。今回、そのプロトタイプ版を公開する。
- ◆計算・インターフェース機能をサーバーに展開し、オンラインソフトウェアとしての機能を持たせた。製薬企業をはじめ幅広いユーザーからの自由なアクセスが可能になった。
- ◆今後は、プロトタイプ版を起点に実用版を開発する。“TECHoice”の実用化により、市場拡大が進むバイオ医薬品を、効率的なプロセスで製造できるようになることが期待できる。

3. 発表概要：

東京大学大学院工学系研究科化学システム工学専攻杉山弘和准教授の研究グループは、バイオ医薬品の無菌充填工程における装置選択ツール“TECHoice”のプロトタイプ版を公開します (<http://www.pse.t.u-tokyo.ac.jp/TECHoice/>)。バイオ医薬品製造では従来、タンクなどのステンレス製装置を、バッチ生産のたびに洗浄・滅菌する「マルチユース技術」が用いられてきました。この手間を省く新技術として、予め洗浄・滅菌された樹脂製装置を組立て、使い捨てる「シングルユース技術」が登場しました。しかし、図1に示す両技術は、コストなど様々な面で異なる特徴を持つにも関わらず、総合的な評価手法は未確立でした。

本研究グループは、無菌充填工程におけるシングルユース・マルチユース技術の選択を、経済性・環境影響・製品品質・供給安定性を考慮して実施するためのオンラインツールを開発してきました。今回、そのプロトタイプ版を、学術誌 *Processes* での発表とともに公開します。これにより製薬企業をはじめ幅広いユーザーからの自由なアクセスが可能になります。今後、プロトタイプ版を起点に機能の拡充を進め、“TECHoice”の実用化を目指します。

4. 発表内容：

① 研究背景

モノクローナル抗体に代表されるバイオ医薬品の市場は急速に拡大しており、製造プロセスの効率化が急務になっています。一般に、バイオ医薬品の製造工程は、原薬製造（抗体のような有効成分をつくる工程）と、製剤製造（注射剤のような利用可能な形態にする工程）からなります。今回対象とした無菌充填は、製剤製造の一工程で、原薬をろ過滅菌し、バイアルなどの容器に充填する重要工程です。この工程は患者に届く最終製品を扱うため、製造装置は「清浄」「無菌」であることが求められます。従来は、ステンレス製のタンクやパイプを、バッチ生産のたびに洗浄・滅菌する「マルチユース技術 (Multi-Use Technology : MUT)」が用いられてきました。一方、この手間を省く新技術として、予め洗浄・滅菌された樹脂製装置を組立て、使い捨てる「シングルユース技術 (Single-Use Technology : SUT)」が登場しました。しかし、

図1に示す両技術は、コストをはじめ様々な面で異なる特徴を持つにもかかわらず、これらを総合的・定量的に考慮し、技術選択の意思決定を行うための手法は未確立でした。

② 研究内容と成果

本研究グループは、無菌充填における装置技術の選択を、経済性・環境影響・製品品質・供給安定性を考慮して実施するための手法を研究してきました[1-3]。さらに、構築した手法をオンラインで実行するためのツール“TECHoice”を開発してきました。今回、そのプロトタイプ版を、学術誌 *Processes* での発表とともに公開します (<http://www.pse.t.u-tokyo.ac.jp/TECHoice/Chrome> で動作確認済み)。 *Processes* はオープンアクセス・ジャーナルで、論文は特集号「Model-Based Tools for Pharmaceutical Manufacturing Processes」に掲載されます。

プロトタイプ版は自由にアクセス可能で、データ入力や計算結果出力をするためのインターフェース機能と、本研究グループで構築した手法[1-3]に基づいた計算機能を持ちます。インターフェース機能は、Type Script や Java Script、Hypertext Markup Language のプログラミング言語で構築し、Web サーバーに展開しました。計算機能は、計算実行ファイルを格納した MATLAB Production Server™ に展開しました。これらを構造化することで、図2に示すようにオンラインソフトウェアとして機能させることに成功しました。

本プロトタイプ版により、SUT と MUT、さらにはそれらを組み合わせたハイブリッド技術 (Hybrid Technology : HYB) を、割引現在価値、ライフサイクル CO₂ 排出量、製品品質影響、供給安定性の4項目で評価できます。充填量、製造予定年数、年間製造量などを入力すると、薬液物性や装置サイズ、装置価格などのデフォルト値により、4つの評価項目が計算されます。さらに、各項目の重みづけ係数に関する感度解析により「経済性重視なら SUT だが、供給安定性重視なら MUT」のような追加情報も得られます。このような結果は、例えば、新薬・プロセスの開発段階で「どの技術を用いて工場建設をすべきか」のような投資判断を支援することもできます。

ツール“TECHoice”の開発は、国際製薬技術協会 (International Society of Pharmaceutical Engineering : ISPE) 日本本部内に設置された研究会[4]で、産業でのニーズや有用性を確認しながら進められました。杉山准教授が主宰する本研究会には製薬企業や装置メーカー、エンジニアリング企業からの参加があります。本ツールについては、構想段階から機能や構造、使い勝手に至るまで様々なアドバイスを得てきました。今回公開するプロトタイプ版を、将来、ライセンス版として実用化できれば、これらの企業がユーザーになることが期待されます。

③ 今後の展望

自由にアクセスできるプロトタイプ版の公開により、さらなるニーズや課題の特定など、研究に新たな展開が生まれることが期待されます。本研究グループでは、機能の拡充を進め、ライセンス版としての実用化を目指します。これが実際のプロセス設計に活かされることで、市場拡大が進むバイオ医薬品を、効率的なプロセスで製造できるようになることが期待できます。

5. 発表雑誌 :

雑誌名 : 「*Processes*」 (オンライン版 : 7月15日公開)

論文タイトル : Online decision-support tool “TECHoice” for the equipment technology choice in sterile filling processes of biopharmaceuticals

著者 : Haruku Shirahata, Sara Badr, Yuki Shinno, Shuta Hagimori, Hirokazu Sugiyama*

* Corresponding author

6. 問い合わせ先：

東京大学大学院 工学系研究科 化学システム工学専攻
准教授 杉山 弘和 (すぎやま ひろかず)

7. 参考文献など：

- [1] H. Shirahata, M. Hirao, H. Sugiyama “Decision-support method for the choice between single-use and multi-use technologies in sterile drug product manufacturing” *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 12, 1–13 (2017)
- [2] H. Shirahata, M. Hirao, H. Sugiyama “Multiobjective decision-support tools for the choice between single-use and multi-use technologies in sterile filling of biopharmaceuticals” *Computers & Chemical Engineering*, 122, 114–128 (2019)
- [3] H. Shirahata, S. Badr, S. Dakessian, H. Sugiyama “Alternative generation and multiobjective evaluation using a design framework: case study on sterile filling processes of biopharmaceuticals” *Computers & Chemical Engineering*, 123, 286–299 (2019)
- [4] 国際製薬技術協会（ISPE）日本本部, Pharma PSE COP,
https://www.ispe.gr.jp/ISPE/04_cop/04_19.htm

8. 添付資料：

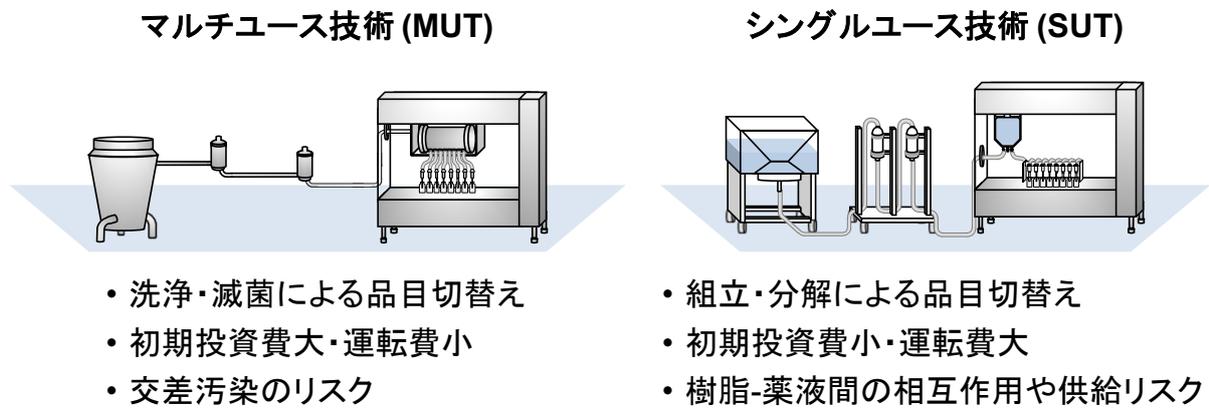


図1 シングルユース技術・マルチユース技術の概要（発表論文[3]より抜粋）

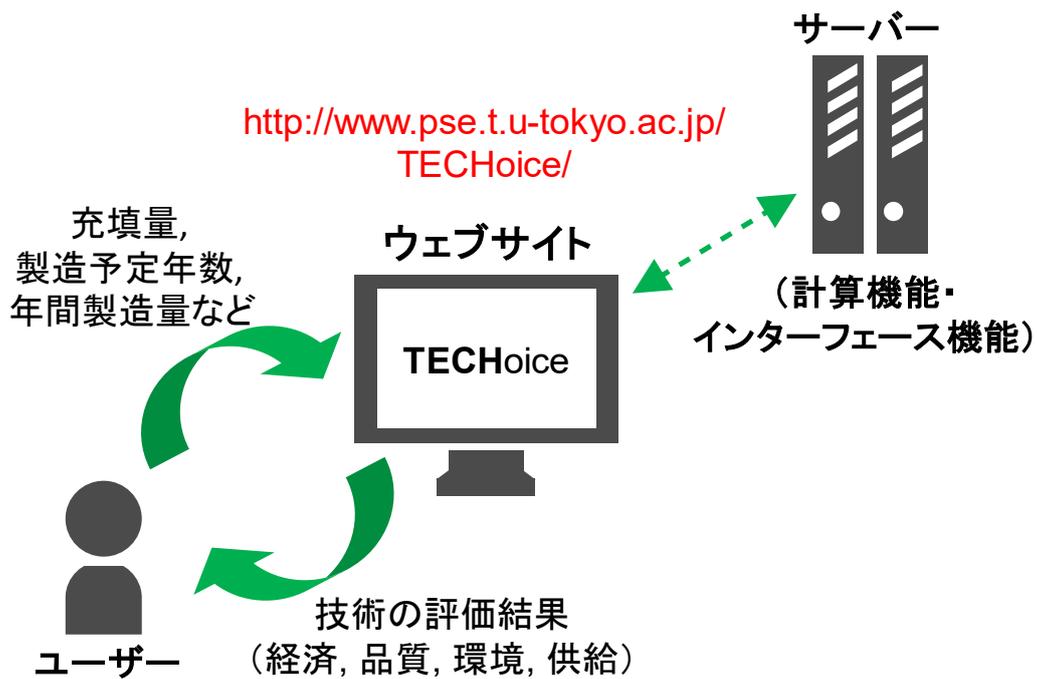


図2 オンラインツールの構造