

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 20 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26820343

研究課題名(和文) 製薬における品質・生産性向上にむけた多目的プロセス設計手法の開発

研究課題名(英文) Development of multiobjective process design method for quality and productivity improvement in pharmaceutical manufacturing

研究代表者

杉山 弘和 (Sugiyama, Hirokazu)

東京大学・大学院工学系研究科(工学部)・准教授

研究者番号：70701340

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、製薬プロセスの品質・生産性向上にむけた多目的設計手法の開発である。研究成果は次の3点である。(1)注射剤製造のプロセス改善手法：製品ロス低減や原料管理、リードタイム短縮のための手法を構築した。(2)注射剤・固形製剤製造のプロセス設計における意思決定支援手法：製造技術の選択やプロセス設定値の決定を支援する手法を開発した。(3)原薬製造の環境・健康・安全(Environment, Health & Safety: EHS)リスク低減手法：使用される多種大量な溶媒のEHSリスクを低減するための手法を開発した。多くの研究で実プロセスでのケーススタディを実施し、手法の有用性を示した。

研究成果の概要(英文)：The aim of this research was to develop multiobjective design method of pharmaceutical manufacturing processes for improving quality and productivity. The following three points are the research outcomes. (1) Process improvement methods in injectable manufacturing processes: the research presented methods for product loss reduction, materials management, and lead time reduction. (2) Decision support method in the process design of injectable and solid drug product manufacturing: the research presented methods for supporting selection of manufacturing technologies and determination of process parameters. (3) Risk reduction method for Environment, Health and Safety (EHS) risks in drug substance manufacturing: the research presented a method for reducing EHS risks of large amount and various types of solvents. In most of the research, case studies were performed in actual processes in order to show the effectiveness of the method.

研究分野：プロセスシステム工学

キーワード：プロセス設計 医薬品製造 注射剤 原薬 多目的意思決定 品質 生産性 環境安全

1. 研究開始当初の背景

高付加価値・少量多品目製品である医薬品には、品質や経済性、供給面などの様々な要求事項がある。製造プロセスの設計では本来、多数の設計案を多方面から検討をすることで起こりえる状況を予め想定に入れておくことが望ましい。しかし実際は、医薬品の研究・開発ではスピードが重視されるため、考慮できる範囲には限りがある。実生産の開始後にプロセスを変更することも可能ではあるが、品質基準 Good Manufacturing Practice (GMP) に従った変更手続きは複雑で、大幅な変更は事実上不可能である。そのため、医薬品製造プロセスは改善の余地を残したまま実生産がスタートし、そのまま運転が継続されてしまうという課題がある。既往研究ではプロセスシミュレーションやデータ取得・管理、製造技術に関する研究があるものの、プロセスの新規設計や改善を支援する方法論は未確立であった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、製薬プロセスの品質・生産性向上にむけた多目的設計手法の開発である。対象は原薬から製剤に至るまでの全プロセスとし、製薬産業で実際に問題となっている課題を設計段階の意思決定に取り込めるような手法を開発する。

3. 研究の方法

研究の方法を次のように定め、研究を遂行した：製薬産業における課題を調査し抽出する、各課題を設計に取り込めるような手法を開発する、ケーススタディを実施し、手法の有用性を示す。

4. 研究成果

研究成果は主に次の3点にまとめられる。(1)製造プロセス改善手法：製品ロス低減や原料・製品の品質管理、リードタイム短縮のための手法を構築した。(2)注射剤・固形製剤製造のプロセス設計における意思決定支援手法：製造技術の選択やプロセス設定値の決定を支援する手法を開発した。(3)原薬製造の環境・健康・安全(Environment, Health & Safety: EHS)リスク低減手法：使用される多種大量な溶媒のEHSリスクを低減するための手法を開発した。多くの研究で実プロセスでのケーススタディを実施し、手法の有用性を示した。以下に(1)~(3)の内容を示す。

(1)製造プロセス改善手法

製造プロセスにおけるロスを体系的に削減するためのモデルと手法を構築した。図1に結果の一例を示す。各改善シナリオについて、経済性や生産性、品質面での評価を行い、多目的に優れた改善案を選択することができる。また、原料や製品の品質管理のため手法や製造に要するリードタイムの低減手法も構築した。

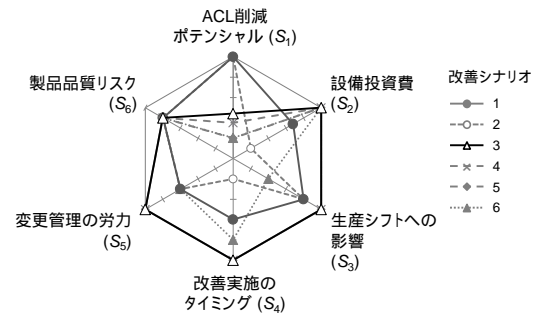


図1 改善シナリオの多目的評価結果 (査読付き論文(10)参照)

(2)プロセス設計における意思決定支援手法
注射剤や固形剤の製造プロセスでは近年、シングルユース技術(樹脂製の使い捨てプラント技術)や、従来バッチ式だったプロセスを連続的に行う技術の開発が進んでいる。これらをプロセス設計における選択肢として扱う手法を開発した。一例として図2にシングルユース技術と従来式の洗浄・滅菌を用いるマルチユース技術の経済性評価結果を示す。環境影響の評価結果と合わせて、バッチサイズに応じて適切な技術を選択することができる。

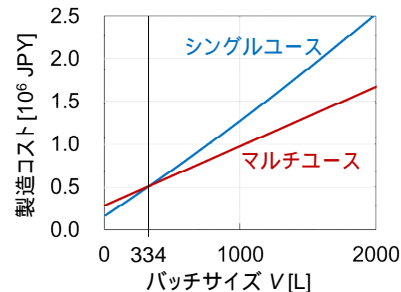


図2 経済性評価の例(査読付き論文(3)参照)

(3)原薬製造のEHSリスク低減手法

原薬製造の時間依存性を考慮したリスク低減手法を開発した。図3に火災・爆発リスクの評価結果を示す。例えば溶媒を大量に使用する抽出(注目点)や開放系操作を伴う遠心分離(注目点)について改善すべきであることが分かる。生成した改善案については経済性や品質面の影響を考慮しながら、多目的に優れた案を得ることができる。

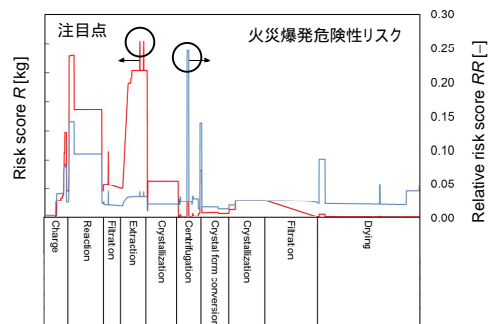


図3 火災・爆発リスクの評価結果 (査読付き論文(6)参照)

5. 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 24 件)

【査読付き論文：10 件】

- (1) Keisho Yabuta, Masahiko Hirao, Hirokazu Sugiyama “Process model for enhancing yield in sterile drug product manufacturing” *Journal of Pharmaceutical Innovation*, accepted for publication
- (2) Lukas Eberle, Alexander Svensson, Andreas Graser, Joerg Luemkemann, Hirokazu Sugiyama, Rainer Schmidt, Konrad Hungerbuehler “Innovative approach for identifying root causes of glass defects in sterile drug product manufacturing”, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 104, 162-170 (2017)
- (3) Haruku Shirahata, Masahiko Hirao, Hirokazu 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)
- (4) Lukas Gallus Eberle, Elisabet Capón Carcía, Hirokazu Sugiyama, Andreas Graser, Rainer Schmidt, Konrad Hungerbuehler “Rigorous approach to scheduling of sterile drug product manufacturing” *Computers and Chemical Engineering*, 94, 2, 221-234 (2016)
- (5) Lukas Gallus Eberle, Hirokazu Sugiyama, Stavros Papadokostantakis, Andreas Graser, Rainer Schmidt, Konrad Hungerbuehler “Data-driven tiered procedure for enhancing yield in drug product manufacturing” *Computers and Chemical Engineering*, 87, 82-89 (2016)
- (6) Akiko Segawa, Satoshi Yoshikawa, Takayuki Toyama, Hayao Nakanishi, Emi Kikuchi-Uehara, Masahiko Hirao, Hirokazu Sugiyama “Method for reducing environmental, health, and safety risks in active pharmaceutical ingredient manufacturing based on multiobjective evaluation” *Process Safety and Environmental Protection*, 104, 304-313 (2016)
- (7) Takayuki Iida, Kosuke Ota, Tomohito Sasozaki, Hirokazu Sugiyama “Multiobjective design method for the use processes of pharmaceutical excipients considering quality and cost-effectiveness” *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 10, 313-323 (2015)
- (8) Takuya Miyano, Hiroshi Nakagawa, Tomoyuki Watanabe, Hidemi Minami, Hirokazu Sugiyama “Operationalizing maintenance of calibration models based on near-infrared spectroscopy by knowledge integration” *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 10, 287-301 (2015)
- (9) Gioele Casola, Satoshi Yoshikawa, Hayao Nakanishi, Masahiko Hirao, Hirokazu Sugiyama “Systematic retrofitting methodology for pharmaceutical drug purification processes” *Computers and Chemical Engineering*, 80, 177-188 (2015)
- (10) Hirokazu Sugiyama, Masaaki Ito, Masahiko Hirao “Planning method for reducing product losses in manufacturing sterile drug products” *Journal of Chemical Engineering of Japan*, 48, 848-855 (2015)

【査読付きプロシーディングス：8 件】

- (1) Gioele Casola, Lukas Gallus Eberle, Christian Siegmund, Markus Mattern, Hirokazu Sugiyama “Mid-term scheduling model based on state-task-network considering plant specific constraints in pharmaceutical manufacturing” In. Zdravko Kravanja (Ed.): 26th European Symposium on Computer Aided Process Engineering, Elsevier, *Computer Aided Chemical Engineering*, 38, pp. 1141-1146 (2016)
- (2) Hirokazu Sugiyama, Akiko Segawa, Satoshi Yoshikawa, Takayuki Toyama, Hayao Nakanishi, Emi Kikuchi-Uehara, Masahiko Hirao “Multiobjective retrofitting methodology for manufacturing processes of active pharmaceutical ingredients considering environmental, health and safety risks” In. Zdravko Kravanja (Ed.): 26th European Symposium on Computer Aided Process Engineering, Elsevier, *Computer Aided Chemical Engineering*, 38, pp. 79-84 (2016)
- (3) Hirokazu Sugiyama, Masaaki Ito, Masahiko Hirao “Process-based method for reducing product losses in pharmaceutical manufacturing” In. K. V. Gernaey, J. K. Huusom & R. Gani (Eds.): 12th International Symposium on Process Systems Engineering and 25th European Symposium on Computer Aided Process Engineering, Elsevier,

Computer Aided Chemical Engineering,
36, pp. 2189-2194 (2015)

- (4) Gioele Casola, Hirokazu Sugiyama, Satoshi Yoshikawa, Hayao Nakanishi, Masahiko Hirao “Systematic retrofitting methodology for recrystallization of thermally unstable active pharmaceutical ingredients” In. K. V. Gernaey, J. K. Huusom & R. Gani (Eds.): 12th International Symposium on Process Systems Engineering and 25th European Symposium on Computer Aided Process Engineering, Elsevier, *Computer Aided Chemical Engineering*, 36, pp. 2171-2176 (2015)
- (5) Lukas Gallus Eberle, Hirokazu Sugiyama, Stavros Papadokostantakis, Andreas Graser, Rainer Schmidt, Konrad Hungerbuehler, “Improving pharmaceutical batch production processes with data-based tiered approach” In. K. V. Gernaey, J. K. Huusom & R. Gani (Eds.): 12th International Symposium on Process Systems Engineering and 25th European Symposium on Computer Aided Process Engineering, Elsevier, *Computer Aided Chemical Engineering*, 36, pp. 1967-1972 (2015)
- (6) Lukas Gallus Eberle, Elisabet Capón-Garcia, Martin Senninger, Hirokazu Sugiyama, Andreas Graser, Rainer Schmidt, Konrad Hungerbuehler “Optimal scheduling of liquid drug product manufacturing” In. K. V. Gernaey, J. K. Huusom & R. Gani (Eds.): 12th International Symposium on Process Systems Engineering and 25th European Symposium on Computer Aided Process Engineering, Elsevier, *Computer Aided Chemical Engineering*, 36, 2033-2038 (2015)

他 2 件 (2014 年分)

【総合解説：6 件】

- (1) 杉山 弘和 “製薬プロセスシステム工学 Pharma PSE の開拓” *Pharm Tech Japan*, 32, 2421-2426 (2016)
- (2) 杉山 弘和 “医薬品製造を対象とするプロセスシステム工学の最新動向” *化学工学*, 62, 450 (2016)
- (3) 杉山 弘和 “医薬品製造を対象とするモデル化・シミュレーション・最適化研究” *クリーンテクノロジー*, 26, 65-68 (2016)
- (4) 杉山 弘和 “医薬品製造プロセスの多目的設計” *化学工業*, 66, 952-958 (2015)
- (5) 杉山 弘和 “医薬品製造を対象とする新しいプロセスシステム工学「Pharma

PSE」” *化学工学会バイオ部会ニュースレター*, 40, 3-6 (2015)

- (6) 杉山 弘和 “優れた医薬品製造プロセスの実現にむけた工学研究のアプローチ” *薬剤学*, 74, 305-311 (2014)

【学会発表】(計 53 件)

【国際学会：22 件】

- (1) Kensaku Matsunami, Takuya Miyano, Hiroaki Arai, Hiroshi Nakagawa, Masahiko Hirao, Hirokazu Sugiyama “Design method for pharmaceutical tablet production considering batch & continuous technologies”, 7th International Symposium on Design, Operation and Control of Chemical Processes (PSE Asia 2016), 2016/07/26, Ito International Research Center, Tokyo, Japan
- (2) Keisho Yabuta, Masahiko Hirao, Hirokazu Sugiyama “Process model of sterile drug product manufacturing for yield enhancement”, 7th International Symposium on Design, Operation and Control of Chemical Processes (PSE Asia 2016), 2016/07/25, Ito International Research Center, Tokyo, Japan
- (3) Hirokazu Sugiyama “Conducting process systems engineering research on pharmaceutical Manufacturing” oral, 7th International Symposium on Design, Operation and Control of Chemical Processes (PSE Asia 2016), 2016/07/25, Ito International Research Center, Tokyo, Japan
- (4) Haruku Shirahata, Masahiko Hirao, Hirokazu Sugiyama “Selection support method of single-use vs. multi-use technologies in sterile drug product manufacturing”, 7th International Symposium on Design, Operation and Control of Chemical Processes (PSE Asia 2016), 2016/07/25, Ito International Research Center, Tokyo, Japan
- (5) Masaaki Ito, Yasuyuki Yoshioka, Hayao Nakanishi, Masahiko Hirao, Hirokazu Sugiyama “Product loss reduction in batch manufacturing of sterile drug products”, 7th International Symposium on Design, Operation and Control of Chemical Processes (PSE Asia 2016), 2016/07/25, Ito International Research Center, Tokyo, Japan
- (6) Lukas Gallus Eberle, Hirokazu Sugiyama, Stavros Papadokostantakis, Andreas Graser, Rainer Schmidt, Konrad Hungerbuehler “Hybrid

- approach for improving drug product manufacturing efficiency”, 7th International Symposium on Design, Operation and Control of Chemical Processes (PSE Asia 2016), 2016/07/25, Ito International Research Center, Tokyo, Japan
- (7) Gioele Casola, Christian Siegmund, Markus Mattern, Hirokazu Sugiyama “Creating hybrid-model-based simulation environment for sterile drug product manufacturing”, 2016/07/25, 7th International Symposium on Design, Operation and Control of Chemical Processes (PSE Asia 2016), Ito International Research Center, Tokyo, Japan
- (8) Hirokazu Sugiyama, Akiko Segawa, Satoshi Yoshikawa, Takayuki Toyama, Hayao Nakanishi, Emi Kikuchi-Uehara, Masahiko Hirao “Multiobjective retrofitting methodology for manufacturing processes of active pharmaceutical ingredients considering environmental, health and safety risks”, 26th European Symposium on Computer Aided Process Engineering (ESCAPE-26), 2016/06/15, Grand Hotel Bernardin Congress Centre, Portorož, Slovenia
- (9) Gioele Casola, Lukas Gallus Eberle, Christian Siegmund, Markus Mattern, Hirokazu Sugiyama “Mid-term scheduling model based on state-task-network considering plant specific constraints in pharmaceutical manufacturing”, 26th European Symposium on Computer Aided Process Engineering (ESCAPE-26), 2016/06/13, Grand Hotel Bernardin Congress Centre, Portorož, Slovenia
- (10) Haruku Shirahata, Masahiko Hirao, Hirokazu Sugiyama “Systems engineering approaches for designing pharmaceutical manufacturing processes”, AIChE annual meeting 2015, 2015/11/13, Salt Palace Convention Center, Salt Lake City, Utah, U.S.A.
- (11) Hirokazu Sugiyama “The role of modeling, simulation and optimization approaches in the design of pharmaceutical production processes”, AIChE annual meeting 2015, 2015/11/12, Salt Palace Convention Center, Salt Lake City, Utah, U.S.A.
- (12) Lukas Eberle, Elisabet Capon, Hirokazu Sugiyama, George Tien, Andreas Graser, Rainer Schmidt, Konrad Hungerbuehler “Modeling liquid drug product manufacturing: method and case study”, AIChE annual meeting 2015, 2015/11/12, Marriott Salt Lake City Downtown, Salt Lake City, Utah, U.S.A.
- (13) Gioele Casola, Satoshi Yoshikawa, Hayao Nakanishi, Masahiko Hirao, Hirokazu Sugiyama “Systematic retrofitting methodology for pharmaceutical drug purification processes”, 2015/11/12, 8-13 November 2015, Salt Palace Convention Center, Salt Lake City, Utah, U.S.A.
- (14) Lukas Eberle, Hirokazu Sugiyama, Stavros Papadokonstantakis, Andreas Graser, Rainer Schmidt, Konrad Hungerbuehler “Improving yield of drug product manufacturing with hybrid approach”, AIChE annual meeting 2015, 2015/11/9, November 2015, Salt Palace Convention Center, Salt Lake City, Utah, U.S.A.
- (15) Hirokazu Sugiyama “Systems engineering approaches for designing pharmaceutical manufacturing processes”, invited, Pharma Process Forum, 2015/10/28, October 2015, Palau de Congressos, Barcelona, Spain
- (16) Hirokazu Sugiyama, Masahiko Hirao “Process-based method for reducing product losses in pharmaceutical manufacturing”, 12th International Symposium on Process Systems Engineering and 25th European Symposium on Computer Aided Process Engineering (PSE 2015 & ESCAPE-25), 2015/06/02, Bella Center, Copenhagen, Denmark
- (17) Gioele Casola, Hirokazu Sugiyama, Satoshi Yoshikawa, Hayao Nakanishi, Masahiko Hirao “Systematic retrofitting methodology for recrystallization of thermally unstable active pharmaceutical ingredients”, 12th International Symposium on Process Systems Engineering and 25th European Symposium on Computer Aided Process Engineering (PSE 2015 & ESCAPE-25), 2015/06/03, Bella Center, Copenhagen, Denmark
- 他 5 件 (2015 年分 2 件・2014 年分 3 件)
- 【国内学会：3 1 件】
- (1) 杉山 弘和 “医薬品・再生医療製品の製造におけるモデルベース設計”, 2017/03/09, 第 16 回日本再生医療学会総会, 仙台国際センター, 宮城県仙台市

- (2) 松並 研作, 長門 琢也, 長谷川 浩司, 平尾 雅彦, 杉山 弘和 “医薬品錠剤製造プロセスにおけるバッチ・連続技術の製品品質評価”, 化学工学会第 82 年会, 2017/03/08, 芝浦工業大学 豊洲キャンパス, 東京都江東区
- (3) 杉山 弘和 “医薬品・再生医療製品の製造におけるモデルベース設計”, 化学工学会第 82 年会, 2017/03/07, 芝浦工業大学 豊洲キャンパス, 東京都江東区
- (4) 塩唐松 正樹, 紀ノ岡 正博, 平尾 雅彦, 杉山 弘和 “Monte Carlo シミュレーションを用いた他家 iPS 細胞のワーキングセルバンク設計”, 化学工学会第 82 年会, 2017/03/07, 芝浦工業大学 豊洲キャンパス, 東京都江東区
- (5) 伊藤 正晃, 秋本 泰明, 高橋 健二, 加藤 義和, 菊地 宣昭, 平尾 雅彦, 杉山 弘和 “医薬品製剤製造プロセスにおけるマテリアルロス低減手法”, 化学工学会第 82 年会, 2017/03/06, 芝浦工業大学 豊洲キャンパス, 東京都江東区
- (6) 白畑 春来, 平尾 雅彦, 杉山 弘和 “シングルユース・マルチユース技術の選択を考慮した注射剤製造プロセスの設計手法”, 化学工学会第 82 年会, 2017/03/06, 芝浦工業大学 豊洲キャンパス, 東京都江東区
- (7) 藪田 啓奨, 二村 はるか, 川崎 康司, 平尾 雅彦, 杉山 弘和 “医薬品製造における過酸化水素を用いた除染プロセスの設計手法”, 化学工学会第 82 年会, 2017/03/06, 芝浦工業大学 豊洲キャンパス, 東京都江東区
- (8) Zeberli Anicia*, Casola Gioele, Siegmund Christian, Mattern Markus, Sugiyama Hirokazu “Application of computational fluid dynamics for equipment redesign in sterile manufacturing of biopharmaceuticals”, 化学工学会第 82 年会, 2017/03/06, 芝浦工業大学 豊洲キャンパス, 東京都江東区
- (9) 杉山 弘和 “医薬品製造を対象とするプロセスシステム工学”, 第 22 回流動化・粒子プロセッシングシンポジウム, 2016/12/09 日, 東京大学 生産技術研究所, 東京都目黒区
- (10) 松並 研作, 宮野 拓也, 荒井 宏明, 中川 弘司, 平尾 雅彦, 杉山 弘和 “バッチ・連続技術を考慮した医薬品錠剤製造のプロセスシステム工学的アプローチ”, 第 22 回流動化・粒子プロセッシングシンポジウム, 2016/12/08, 東京大学生産技術研究所, 東京都目黒区
- (11) Casola Gioele, Siegmund Christian, Mattern Markus, Sugiyama Hirokazu “Biopharmaceutical process optimization: needs and benefits of numerical simulation approaches”, 第

22 回流動化・粒子プロセッシングシンポジウム, 2016/12/08, 東京大学 生産技術研究所, 東京都目黒区

その他

- 化学工学会 第 48 回秋季大会, 2016/年 9 月 6 日-8 日, 徳島大学 常三島キャンパス, 徳島県徳島市 (5 件)
- 2016 年 ISPE 日本本部年次大会, 2016 年 4 月 14 日-15 日, タワーホール船堀, 東京都江戸川区 (1 件)
- 化学工学会 第 81 年会, 2016 年 3 月 13 日-15 日, 関西大学 千里山キャンパス, 大阪府吹田市 (3 件)
- 第 47 回秋季大会, 2015 年 9 月 9 日-11 日, 北海道大学 札幌キャンパス, 北海道札幌市北区 (2 件)
- 2015 年 ISPE 日本本部年次大会, 2015 年 4 月 16 日-17 日, タワーホール船堀, 東京都江戸川区 (1 件)
- 化学工学会 第 80 年会, 2015 年 3 月 19 日-21 日, 芝浦工業大学 豊洲キャンパス, 東京都江東区 (6 件)
- 化学工学会 第 46 回秋季大会, 2014 年 9 月 17 日-19 日, 岐阜大学 柳戸キャンパス, 岐阜県岐阜市 (1 件)
- 2014 年 ISPE 日本本部年次大会, 2014 年 4 月 10 日-11 日, タワーホール船堀, 東京都江戸川区 (1 件)

〔図書〕(計 2 件)

- (1) 杉山 弘和 “医薬品生産における統合化学とは” 抗体医薬品における細胞構築・培養・ダウンストリームのすべて, 大政健史(編), シーエムシー出版, ISBN 978-4-7813-1046-0, pp. 265-273 (2015)
- (2) 杉山 弘和 “注射剤製造プロセスの設計と改善の方法論” 注射剤製造における無菌性保証・バリデーションと異物低減ノウハウ・検査事例, サイエンスアンドテクノロジー, ISBN 978-4-86428-146-1, pp. 337-359 (2016)

〔産業財産権〕

なし

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

杉山 弘和 (Sugiyama Hirokazu)

研究者番号: 70701340

東京大学大学院・工学系研究科・准教授

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

Konrad Hungerbuehler

(ETH Zurich)