

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

学位論文題目	食品・医薬品製造における洗浄工程の工程能力指数を用いた統計的評価
氏 名	上永吉 剛志
<p>食品や医薬品の安全性と品質を保証する上で製造設備の洗浄は必須の工程である。製造使用後の設備機器を衛生上、品質管理上常に清潔に保つため、設備を分解することなく、洗浄剤や高圧蒸気を流すことによって内部を定置洗浄 (CIP) や定置滅菌 (SIP) する方法が、広く採用されている。実際の製造ラインでは、清浄度を目視判定するにも限界があり、洗浄の頻度や時間といった設定条件は、実際の残留量を測定することで最適化される。しかしながら、近年の洗浄基準の規制強化、製造過程の生産性向上、高度な安全性の確保などを考慮して、品質を損なうことなく効率的かつ経済的な洗浄工程に関する研究は不十分である。本研究では、洗浄工程の管理基準の最適化を目指し、より進んだ手法として、品質工学の統計的管理手法の一つである工程能力指数を用い、新たに洗浄データからその能力を定量的に評価する手法を提案した。さらに洗浄工程によるタンパク質の不活化を洗浄バリデーションの評価として採用し、信頼性のある有効な不活化評価手法を検討した。</p> <p>最初に第1章では、序論として本研究の背景及び目的を述べ、論文の構成を示した。</p> <p>第2章では、品質リスクマネジメントの指標の1つである工程能力指数を用いて評価する手法を検討した。洗浄工程では許容限度値以下となるように洗浄するため、洗浄基準値は、上限規格で設定されるので、洗浄能力評価は、上限規格値を考慮した工程能力指数 (以下 C_{pu} と称する) で算出した。また、洗浄対象品目ごとの基準値によらず設備の洗浄能力そのものを評価する手法として、製造設備の積み上げられた実績値を基に、ある C_{pu} の値を目標値として設定した場合の残留量の統計学的期待値を洗浄工程において残留物を物理的な量としてどのレベルまで洗浄できるかを示す値として、洗浄能力値 (以下 P_{ck} と称する) を新たに考案した。</p> <p>第3章では、第2章において提案した工程能力指数による洗浄能力の評価手法について、食肉加工工場の洗浄の報告をもとに考察した。この報告では、自主管理として ATP 測定と油脂残留物量測定の併用を推奨している。しかしながら、C_{pu} 及び P_{ck} の解析からは、ATP 測定での評価は信頼性に欠け、洗浄評価手法そのもの、または基準値設定方法を見直す必要があることが分かった。また、C_{pu} 及び P_{ck} という統計学的な工程能力指数ツールを用いて評価する手法は、具体的な設備の洗浄能力を統計学的に数値化することで、より科学的な管理基準に基づく現場での安全判断がより容易となり、信頼性の高い管理が継続的に可能になることを示すことができた。</p> <p>第4章では、実際の抗体医薬品製造設備で実施されている洗浄工程の実績データをもとに工程能力指数を用いて、洗浄能力の評価手法を検証した。抗体医薬品の精製工程では、比較的口径の小さい水平配管や接液部の表面積が広い機器が多く、一般的に洗浄の難度が高いと言われており、C_{pu} の解析によりクロマトシステムや精製貯槽が、他製造工程の機器に比べ低い値となっていることを定量的に示すことができた。また、P_{ck} を使用して、今後の洗浄バリデーションプロトコルを検討する上で重要な要素となる洗浄サンプリング箇所及びサンプリング数の妥当性検証や洗浄不良のリスク軽減などの検討を可能とする手法を確立することに成功した。</p> <p>第5章では、第4章の評価結果をもとに更に抗体医薬品の不活化あるいは構造もしくは活性の変化を SDS-PAGE 法および表面プラズモン共鳴法を用いて評価した。その結果、抗体は、洗浄工程のアルカリ処理および熱処理により、構造的に分解し、結合活性も失われることが明らかになり、不活化評価を工程能力指数による解析と組み合わせた新たな評価手法を開発することができた。</p> <p>最後に第6章では、結論として本研究によって得られた知見を整理し、今後の展望や課題について述べた。</p>	

(様式 17 号)

学位論文審査の結果及び最終試験の結果報告書

(博士後期課程博士用)

山口大学大学院創成科学研究科

報告番号	創科博甲 第 6 号	氏名	上永吉 剛志
最終試験担当者	主 査 山本 修一 審査委員 赤田 倫治 審査委員 堤 宏守 審査委員 田中 一宏 審査委員 吉本 則子		
【論文題目】食品・医薬品製造における洗浄工程の工程能力指数を用いた統計的評価 (Statistical evaluation of cleaning processes in food and pharmaceutical manufacturing using process capability index)			
【論文審査の結果及び最終試験の結果】 食品/医薬品の安全性と品質を保証する上で製造設備の洗浄は必須の工程であり、製造使用後の設備機器を分解することなく、洗浄剤や高圧蒸気を流すことによって内部を定置洗浄 (CIP) や定置滅菌 (SIP) する方法が、広く採用されている。実際の製造ラインでは、清浄度を目視判定するにも限界があり、洗浄の頻度や時間といった設定条件は、実際の残留量を測定することで最適化される。しかしながら、近年の洗浄基準の規制強化、製造過程の生産性向上、高度な安全性の確保などを考慮して、品質を損なうことなく効率的かつ経済的な洗浄工程に関する研究は不十分である。 本研究では、洗浄工程の管理基準の最適化を目指し、より進んだ手法として、品質工学の統計的管理手法の一つである工程能力指数を用い、新たに洗浄データからその能力を定量的に評価する手法を提案した。さらに洗浄工程によるタンパク質の不活化を洗浄バリデーションの評価として採用し、信頼性のある有効な不活化評価手法を検討した。 最初に第1章では、序論として本研究の背景及び目的を述べ、論文の構成を示した。 第2章では、品質リスクマネジメントの指標の1つである工程能力指数を用いた評価手法を検討した。洗浄工程では許容限度値以下となるように洗浄するため、洗浄能力評価は、上限規格値を考慮した工程能力指数 (以下 Cpu) で算出した。また、洗浄対象品目ごとの基準値によらず設備の洗浄能力そのものを評価する手法として、製造設備の積み上げられた実績値を基に、ある Cpu の値を目標値として設定した場合の残留量の統計学的期待値を洗浄工程において残留物を物理的な量としてどのレベルまで洗浄できるかを示す値として、洗浄能力値 (以下 Pck) を新たに考案した。 第3章では、第2章において提案した工程能力指数による洗浄能力の評価手法について、食肉加工工場の洗浄の報告をもとに考察した。この報告では、自主管理として ATP 測定と油脂残留物量測定の併用を推奨しているが、Cpu および Pck の解析からは、ATP 測定値は信頼性に欠け、洗浄評価手法そのもの、または基準値設定方法を見直す必要があることが分かった。また、統計学的な工程能力指数ツールを用いた評価法は、設備の洗浄能力を統計学的に数値化することで、科学的な管理基準に基づく現場での安全判断がより容易となり、信頼性の高い管理が可能になることを示すことができた。 第4章では、実際の抗体医薬品製造設備で実施されている洗浄工程の実績データをもとに工程能力指数を用いて、洗浄能力の評価手法を検証した。抗体医薬品の精製工程では、比較的口径の小さい水平配管や接液部の表面積が広い機器が多く、一般的に洗浄の難度が高いと言われており、Cpu の解析によりクロマトシステムや精製貯槽が、他製造工程の機器に比べ低い値となっていることを定量的に示すことができた。また、Pck を使用して、今後の洗浄バリデーションプロトコルを検討す			

る上で重要な要素となる洗浄サンプリング箇所およびサンプリング数の妥当性検証や洗浄不良のリスク軽減などの検討を可能とする手法を確立することに成功した。

第5章では、第4章の評価結果をもとに抗体医薬品の不活化（構造もしくはは活性の変化）を SDS-PAGE 法および表面プラズモン共鳴法を用いて評価した。その結果、抗体は、洗浄工程のアルカリ処理および熱処理により、構造的に分解し、結合活性も失われることが明らかになり、不活化評価を工程能力指数による解析と組み合わせた新たな評価手法を開発することができた。

最後に第6章では、本研究によって得られた知見を整理し、今後の展望や課題について述べた。

公聴会には、本学の教員・学生に加えて、製薬会社の研究者が参加し、活発な質疑応答がなされた。主な質問を以下にまとめる。

- [1] 抗体製造プロセスにおける複数のタンクの中で形状も同じで洗浄方法も同じであるにもかかわらず Cpu が非常に低いものがあるが、その理由は何か。また、洗浄方法をタンクごとに変える必要があるのではないか。
- [2] 洗浄結果評価方法のバラツキおよび洗浄サンプリングポイント数はどのように解釈するのか。
- [3] 洗浄データを開発ステージにフィードバックするのは困難ではないか。
- [4] 洗浄性の悪い機器をシングルユース機器に入れ替えることはあるのか。

どの質問に対しても発表者からの確かつ明確に回答がなされた。

以上より、本研究は独創性、新規性に優れ、博士(生命科学)論文に十分値するものと判定した。論文内容および審査会、公聴会での質問に対する応答などから、最終試験は合格とした。なお、主要な関連論文の発表状況は下記のとおりである。

関連論文 計3編

- (1) 著者氏名: Takashi Kaminagayoshi, Shigeyuki Haruyama
論文題目: Quality based approach for efficient biologics manufacturing
学術雑誌名: World Academy of Science, Engineering and Technology, International Journal of Social, Behavioral, Educational, Economic, Business and Industrial Engineering
巻、号、頁: Vol. 10, No 3, pp.852-856
発行年月: 2016年3月発行
- (2) 著者氏名: Takashi Kaminagayoshi, Kosuke Takenaka, Tomohiro Doi, Shunsuke Omori, Makoto Sadamitsu, Shinji Tsuji, Yoshiaki Miko, Osamu Shirokizawa, Andrew Walsh
論文題目: The Statistical Evaluation of Cleaning Processes Using Process Capability and its Application to New Product Introduction
学術雑誌名: Pharmaceutical Technology
巻、号、頁: Vol. 42, Issue 5, pp.48-51, 64
発行年月: 2018年5月発行
- (3) 著者氏名: Takashi Kaminagayoshi, Kosuke Takenaka, Tetsuya Ohta, Tomohiro Doi, Shunsuke Omori, Makoto Sadamitsu, Shinji Tsuji, Yoshiaki Miko, Osamu Shirokizawa, Andrew Walsh
論文題目: Cleaning Validation for the 21st Century: Study on an Inactivation Evaluation Method of Cleaning Processes for Biopharmaceuticals
学術雑誌名: BioPharm International
巻、号、頁:
発行年月: 2018年9月発行