



## 小野制药

### 挑战

采用ICH指南中规定的新流程制定方法，该方法建议将统计方法应用于药品和成分质量管理流程。

# 从复杂的因子中突出重围，质量控制势在必行

小野制药借助于先进的统计方法成功实现质量控制与制造方法的整合

小野制药依照最新ICH指南中的建议制定全新的流程，统计方法成为此工作中不可或缺的一部分。在制药领域，质量控制管理涉及大量相关因子，为设计出最佳生产操作区间，了解各因子之间的交互作用至关重要。借助于统计方法和JMP®，小野制药最终实现了打造高度稳健的工艺流程的质量目标。

## 将质量控制纳入制造工艺设计

小野制药成立于1717年，长期以来一直致力于开发革命性的新疗法，这也体现了公司的核心理念：“为了人类挺身对抗疾病和痛苦”。例如，最近在全球范围内备受关注的小野制药的抗PD1单克隆抗体OPDIVO，被视为治疗癌症的神奇药物。

与业内的许多同行一样，小野制药如今正加足马力推进质量控制与药品成分生产的整合。药品的功效一度是人们唯一看重的因素。如今，产品质量也成为人们关注的目标。随着大众所熟知的ICHQ Quartet这一新规则的推出，以及质量源于设计(QbD)理念的全面普及，人们对于产品质量详细调查的需求日趋迫切。

为确保质量的稳定性，公司必须深入理解其工艺流程，以及多个工艺参数之间的关系。根据参数之间的交互作用生成矩阵，由此构建

出设计空间，确保能够生产出确定质量的药物成分，并在该空间的框架内开展生产活动。通过对影响产品质量的制造工艺应用统计方法，小野制药正着手实施一种新的架构以确保工艺的稳健性。

小野制药化学工艺研发研究员Tatsushi Murase介绍称：“虽然通过基于以往经验的实验也能够实现改进，但我们还是真切感受到了统计方法的吸引力，可以对参数及其与质量的关系进行建模。当然，传统方法也有其优点。但考虑到这一点，强烈建议将统计方法纳入我们的分析环节。” ICH规则中的ICH-Q11部分对原料药和成分的处理方式做出了相关规定。在2012年新建议发布后不久，Murase便已使用JMP着手筹备统计方法的导入工作。

## JMP为复杂的多因子分析提供了一套易于使用的工具

Murase称：“采用简单的操作方式 - ‘数据进去，结果出来’ - JMP使用起来非常简单。通过可视化的方式可以反映生产运行参数中等高线图（基于模型创建）对质量的影响，因此使用JMP创建高度可靠的流程十分简单。事实上，学习各种JMP的功能帮助我获得了对统计数据更深入的了解。”



## 采用简单的操作方式 - “数据进去，结果出来” - JMP的操作相当简单。

Tatsushi Murase, 化学工艺研发研究员,  
CMC和生产总部, 小野制药

在新药物成分的制备过程中, 原材料需通过中间体, 当两者发生反应时, 可能会产生杂质。实验设计(DOE)方法有助于抑制杂质的产生。Murase称, 他和团队所创建的模型包括试剂剂量或反应温度等参数间的交互作用。然后再利用等高线图找到可将杂质最小化、使其低于目标值的区域, 从而优化设计空间。

Murase期望JMP能够成为一种有效的工具, 帮助促进技术专家之间的沟通交流。他表示: “化学家负责新药物成分的开发工作, 但实际生产则是由工程师完成的。他们都拥有深厚的知识和丰富的经验, 但专业领域却各不相同。统计语言能够在两者之间架起沟通的桥梁, 因此有着非常大的吸引力。他们并非仅凭借语言来沟通各自领域的科学和工业知识, 而是通过查看在JMP中生成的图表, 轻松快速地实现彼此间的理解。”

在药物成分的开发过程中, 首先会在小型反应器中进行实验室实验。如果实验效果良好, 则转移到大型反应罐中进行商业生产。随着从小型实验室反应器到大型容器的扩展, 搅拌效率将发生变化。这可能会导致成分颗粒在结晶过程中无法形成最初预期的尺寸。在这种情况下, 研究人员必须开展多元分析, 以确定搅拌效率与其他因子之间的交互作用。通过采取一种可以完全消除搅拌效率影响的生产方案, 可以保持理想的粒度。

## 内部研讨会, 让统计知识和实践应用的分享更广泛

小野制药非临床领域统计培训负责人兼顾问Chikara Honda表示, 统计分析对研究人员至关重要。“所有研究人员都必须以统计的方式开展检查工作。当实验返回期望结果时, 研究人员会非常高兴, 但他们必须冷静地验证是否按照正确的方法开展实验。这正是统计分析的必要之处。如果方法设计不当, 结果可能毫无用处。单凭这一点就足以看出DOE对于研究人员的重要性。”

随着小野制药的研究人员不断地向同事介绍JMP, 公司内部的JMP用户数量正在稳步增长。在过去几年中, 研究人员已经开展了一系列关于数据分析的研讨会, 以分享研究结果并相互分享JMP的使用经验。

Honda称: “有些部门在进行具有个体差异的生物实验时, 需要用到更具统计能力的观察方式。分析方法将根据差异的可控性加以调整。幸运的是, 随着JMP的更新和升级, 富有吸引力的方法越来越多, 如今可以根据数据的属性灵活地开展分析。我们不仅要在自身的研究领域做到专业水准, 还要从整体上成为一支强大的研究团队。”

(本客户案例撰写于2017年6月)

## 解决方案

研究人员使用JMP®识别影响产品质量特性的因子。为了更好地了解这些因子及其交互作用, 小野制药将质量措施直接纳入生产过程中。

## 结果

统计方法能够持续不断地帮助研究人员开展多因子实验。借助这些方法衍生的模型可以设置最佳生产操作参数, 从而打造高度稳健的工艺流程。

如欲联系当地JMP办事处, 请访问: [jmp.com/offices](http://jmp.com/offices)



SAS和SAS Institute Inc.的所有其他产品或服务名称均为SAS Institute Inc.在美国和其他国家/地区的注册商标或商标。\*表示在美国注册。其他品牌和产品名称均是其各自所有者的商标。版权所有 © 2019 SAS Institute Inc.保留所有权利。110606\_G105935\_0719

本文中阐述的结论特定于文中描述的特定情景、业务模式、数据输入和计算环境而存在。每个SAS客户的经历都不同且由业务和技术变量决定。所有陈述必须视为非典型的。实际节约、结果和性能特征将根据每个客户配置和条件而有所不同。SAS未表示也不保证每个客户都能取得相似的结果。SAS产品和服务书面协议中的明确担保声明是SAS对其产品和服务的全部担保。本文中的任何内容均不构成附加担保。客户与SAS分享其成功案例属于经双方同意的合作交流或SAS软件成功实施之后的项目总结行为。