

A collaborative study on the classification of silicone oil droplets and protein particles using flow imaging method.

J Pharm Sci. 2022 Jul 12;S0022-3549(22)00298-2. doi: 10.1016/j.xphs.2022.07.006.

Hiroko Shibata¹, Masahiro Terabe², Yuriko Shibano³, Satoshi Saitoh², Tomohiro Takasugi⁴, Yu Hayashi⁴, Shinji Okabe⁵, Yuka Yamaguchi⁵, Hidehito Yasukawa⁵, Hiroyuki Suetomo⁶, Kazuhiro Miyanabe⁷, Naomi Ohbayashi⁸, Michiko Akimaru⁹, Shuntaro Saito⁹, Daisuke Ito¹⁰, Atsushi Nakano¹⁰, Shota Kojima¹¹, Yuya Miyahara¹², Kenji Sasaki¹², Takahiro Maruno¹³, Masanori Noda¹³, Masato Kiyoshi¹, Akira Harazono¹, Tetsuo Torisu³, Susumu Uchiyama³, Akiko Ishii-Watabe¹

¹ 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部

² 中外製薬株式会社

³ 大阪大学

⁴ アステラス製薬株式会社

⁵ JCR ファーマ株式会社

⁶ 協和キリン株式会社

⁷ 小野薬品工業株式会社

⁸ Meiji Seika ファルマ株式会社

⁹ 第一三共株式会社

¹⁰ 一般社団法人 日本血液製剤機構

¹¹ 持田製薬株式会社

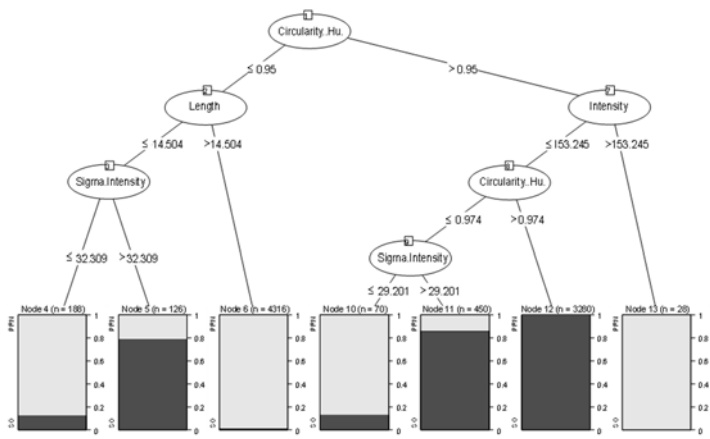
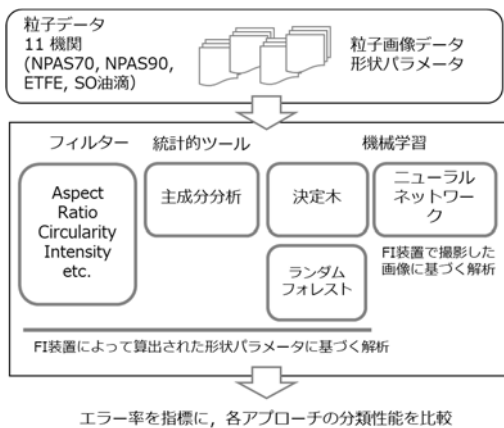
¹² 田辺三菱製薬株式会社

¹³ 株式会社ユー・メディコ

概要

バイオ医薬品に含まれるタンパク質凝集体および不溶性微粒子は、免疫原性に関与する可能性が懸念されていることから、不純物として適切に評価・管理する必要がある。近年増加しているプレフィルドシリンジ製剤には潤滑油としてシリコン (SO) が塗布されている。SO が凝集体形成を促進することや、油滴と凝集体との複合体に免疫原性を引き起こす可能性が指摘されており、凝集体と SO 油滴を区別して評価・管理することが望まれている。フローイメージング法 (FI) は両者を区別できる方法として期待されているが、どのような手法を使って分類するのが良いか、標準的な分類方法は示されていない。また、分類する性能について装置間差や機関間差に違いがあるか、明らかになっていない。そこで、FI によりモデル凝集体と SO 油滴を測定したデータを共通の学習データとして、分類方法に関する共同研究を実施した。具体的には、①通常のフィルターによる分類や機械学習を含む複数の分類手法の比較、②機械学習による決定木の調整とその性能の検証を実施した。①においては、分類のエラー率を指標に、最も一般的な、真円度やアスペクト比など形状パラメータで構成したフィルターのほか、主成分分析や統計解析ソフトによる形状パラメータの抽出と決定木、機械学習による決定木およびランダムフォレスト、畳み込みニューラルネットワーク (CNN) の分類性能を比較した。フィルターを使った分類では SO 油滴のエラー率が高く、主成分分析を使ったアプローチではモデル凝集体のエラー率が高い一方で、機械学習や

CNN の活用により分類のエラー率が低くなることが分かった。②においては、機械学習を使って複数ラボ間で共有できるような決定木の作成を試みた。テストデータを使って性能を検証したところ、学習データで測定した試料のテストデータでは、一部、データの特徴が異なる機関を除いて、エラー率は学習時と同じく低く抑えられることが分かった。特徴が異なる原因としては、装置の解像度やフォーカスの調整の違いが考えられた。以上、機械学習や CNN を使うことで、より高い精度で SO 油滴とタンパク質凝集体を分類できることが示された。ただし、機械学習で構築した分類器やモデルを実際に運用する際には、学習データとテストデータの特徴量を可視化し比較することで、学習時からデータのドリフトが生じていないか、定期的に評価する必要がある。



機械学習を使って構築したFlowCam用の決定木 (4階層)