

先進的な制御による連続生産プロセス

Brad Swarbrick: Quality by Design Consultancy
Takaya Sato: Quality Design Co Ltd

株式会社クオリティデザイン

〒612-8374 京都市伏見区治部町105番地 301

TEL: 075-605-3270 / FAX: 075-320-3678

E-mail: ask@q-dsn.co.jp

<http://www.q-dsn.co.jp>

QUALITY BY DESIGN
CONSULTANCY

Optimal
Industrial Automation


Quality
Design

日本国内の会社の連携

株式会社クオリティデザイン



- ハードウェアとソフトウェアのワンストップソリューションプロバイダーとして創業
- 実務的な解析サポート

QUALITY BY DESIGN
CONSULTANCY

株式会社カモソフトウェアジャパン



- 解析ソフトウェアをツールとして提供
- 解析に関する教育訓練を提供



発表の概要

- クオリティバイデザイン(QbD)とプロセス解析技術(PAT)による従来の研究開発環境からの脱却
- PATの実例
- QbDによる連続生産プロセス.
- 連続生産プロセスのバリデーション
- まとめとQ&A

クオリティ・バイデザイン(QbD)と プロセス解析技術 (PAT)による 従来の研究開発環境からの脱却

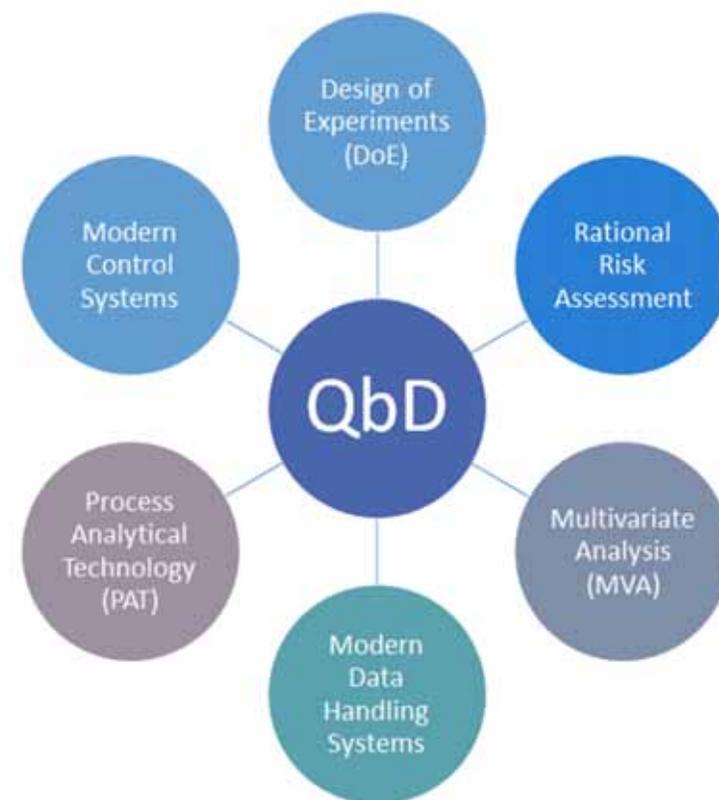
QUALITYBY**DESIGN**
CONSULTANCY

Optimal
Industrial Automation


Quality
Design

QbDとは単なるツールではなく、経験と知識との組み合わせである

- QbDには生産物とそのプロセスに関する洞察、知識の向上が求められる
- 現行法のうちの無駄、不必要な要素を減らすことを主な目的としている
- QbDによってデザインされた工程は「デザインスペース」と定義され、最適な状態にある生産物を作り出すことのできるスペースとなる
- 以下のツールを用いることでデザインスペースが作成される
 - 実験計画(DoE)
 - 多変量分析 (MVA)
 - 統計的プロセスコントロール (SPC)
 - リスク分析



プロセス解析技術(PAT)

- PATとは**プロセスのメカニズム**のより詳細な理解に用いられる
- PATとは単にプロセスを研究室に持ち込むものではなく、**リアルタイム制御**に役立つ計測技術を用いること
- 一般的には分光法、**多変量解析**を使用
- **ケモメトリックス**を用いた検量技術が必要となる
- 主眼は生産物ではなく、あくまで**プロセス**

QUALITY BY DESIGN
CONSULTANCY



Optimal
Industrial Automation


Quality
Design

なぜPATは研究開発（R&D）環境から抜け出せないのか？



PATを研究室から製造設備へと拡張しなければイノベーションの遅れにつながる

失敗を恐れることはイニシアティブを失うことに繋がる

R&Dはあくまで基礎研究であり、終わりのない作業

R&Dでの成果が商業スケールに応用されるのは稀であり、成功のためには技術移転が必要不可欠

PATの実例

QUALITYBY**DESIGN**
CONSULTANCY

 **Optimal**
Industrial Automation


Quality
Design

応用事例

構築



実際の製造機を用いて
適用可能性を検証



実データの収集



実装

QUALITY BY DESIGN
CONSULTANCY

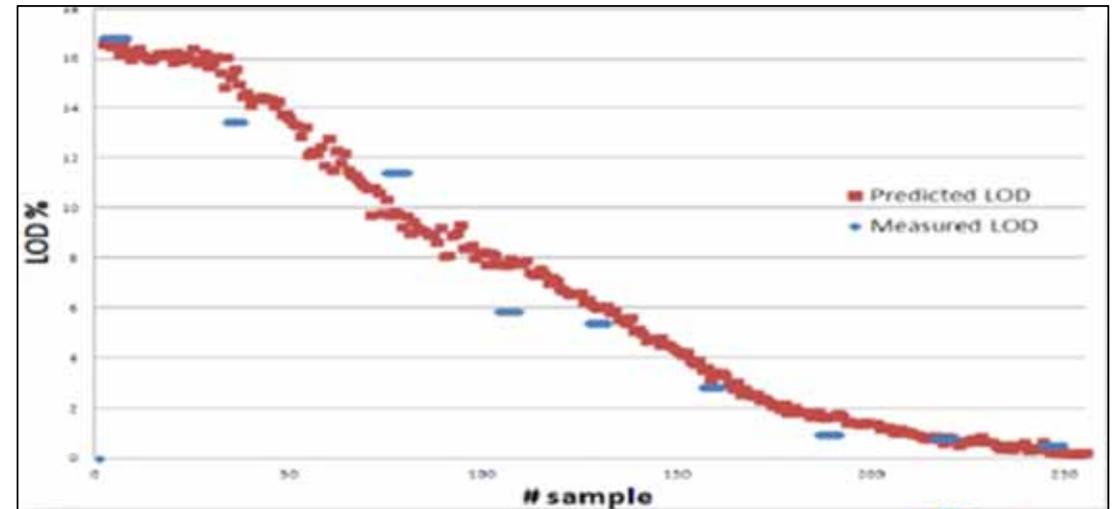
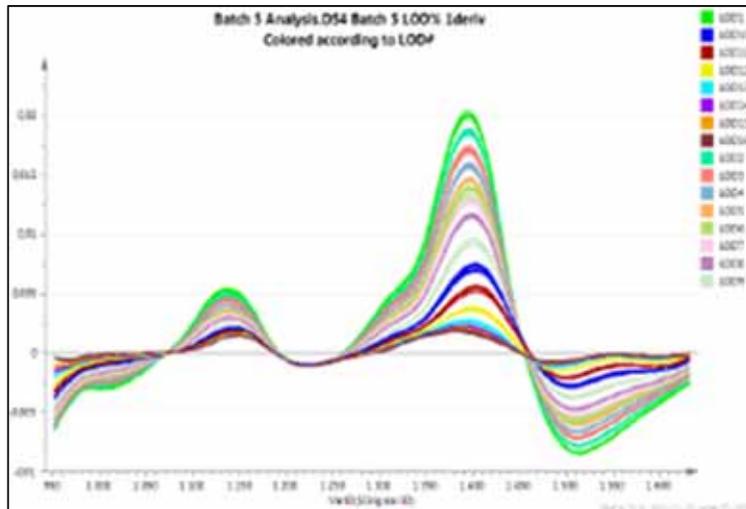
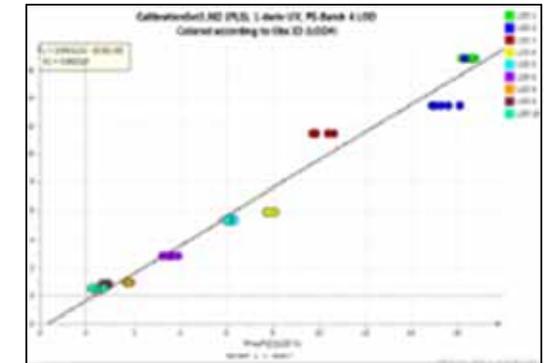
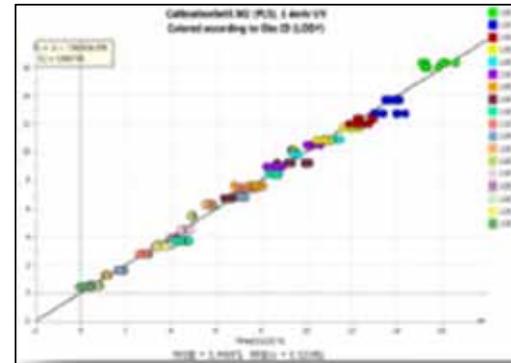
Optimal
Industrial Automation


Quality
Design

ケモメトリックスによるモニタリングモデルの構築と検証

モデルの検証

- RMSECV: 0.52%
- RMSEP: 1.10%
- バッチの検証結果は高い精度を示した



R&D vs. 製造スケール



基礎開発：短い時間スケールでの検証

QUALITY BY DESIGN
CONSULTANCY



応用：より長い時間スケールでの計測、
分析、最適化

Optimal
Industrial Automation


Quality
Design

再起動を必要としないブレンドプロセスのモニタリング

- 一般的なサニタリーフランジを使用
- 窓には傷のつきにくい
サファイアガラスを用い、洗浄が容易
- 測定部分は粉体層に突起していないため、
プロセスを停止、再起動する必要はない
- データを収集し、プロセスを理解する



QbDによる連続生産プロセス

QUALITY BY DESIGN
CONSULTANCY

Optimal
Industrial Automation

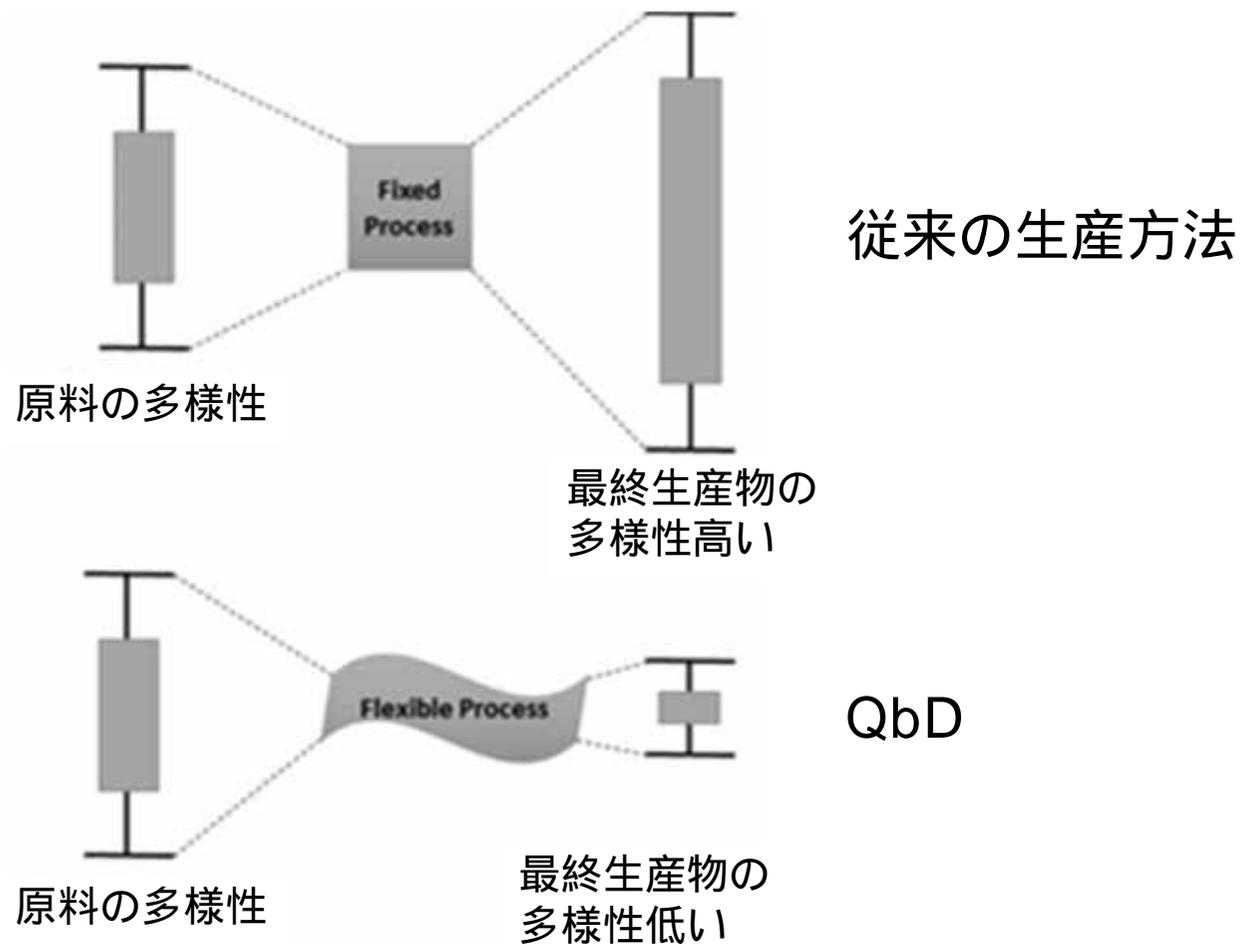

Quality
Design

連続生産とは何か？

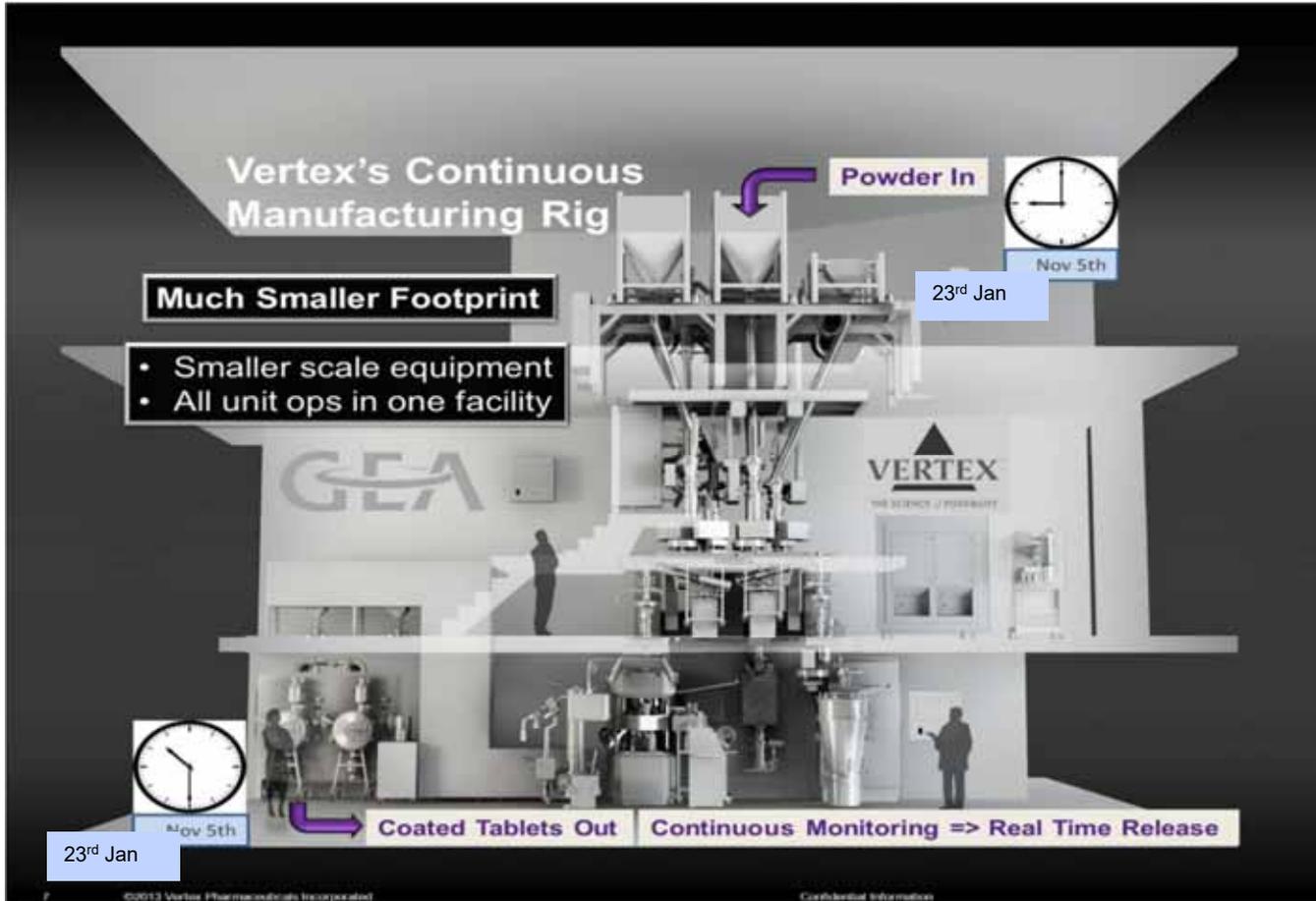
- 1つの連続した操作によって行われる原料から最終生産物までの変換
- PATを用いて様々な工程を通過させる
- 重要プロセスパラメータ(CPP)が重要品質特性(CQAs)にどのように作用するかを理解する
- フィードフォワード・フィードバック制御可能なシステム制御



従来法 vs. QbD



連続PATインフラ



Martin Warman, IFPAC Washington 2014

- 従来の連続生産の500倍の速度
- 生産拠点は従来の生産スペースの1/10
- エネルギー消費60%低下
- 連続生産の速度は synchronized total quality (synTQ) によってのみ制御

QUALITY BY DESIGN
CONSULTANCY

Optimal
Industrial Automation


Quality
Design

Vertex Pharmaceuticalsの声明

我々は連続生産プロセスをlumacaftorおよびivacaftorの製剤工程に導入することを計画中です。英国の第三者機関で連続生産の能力を確立し、これらはlumacaftorおよびivacaftorからなる治験薬の臨床試験のフェーズ3の一環に用いられてきました。現在はマサチューセッツ州ボストンでの新施設で連続生産の能力の確立および検証が進められています。第三者機関で連続生産プロセスのアップグレードを行っており、2014年中頃には商業用の使用のためにlumacaftorおよびivacaftorの製造を計画中です。

連続生産プロセスは従来のバッチ生産で用いられてきたプロセスをつなぎ合わせ、オンラインモニタリングを用いて製造プロセスの向上を行います。

連続生産プロセスは様々な製造工場で行われてきましたが、我々は連続生産プロセスを用いてFDA認可を得ようとしている最初の会社です。



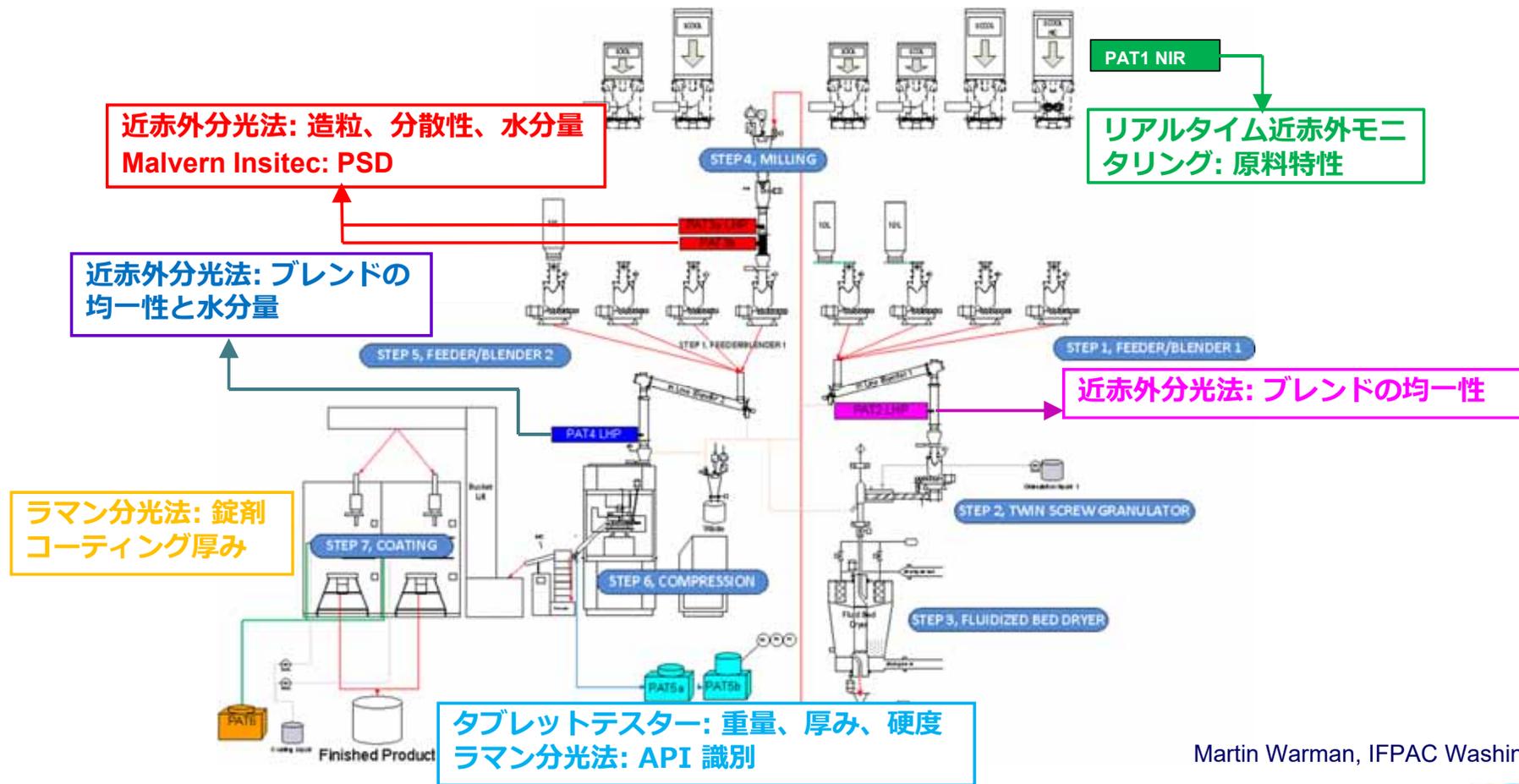
なぜ連続工程生産なのか？

“連続工程生産の目的は廃棄材料とサイクル時間の減少、生産性の向上である。この結果、コストの削減、開発、生産の時間、在庫確認作業の軽減、市場への柔軟な対応がもたらされる”

	従来のバッチ	連続工程生産
医療治験材	パイロットスケールの設備	コマーシャルスケールの設備
スケールアップ	必要	不要
材料の必要性	高い	低い
QbD/PATの実装	部分的	デザインに応じて

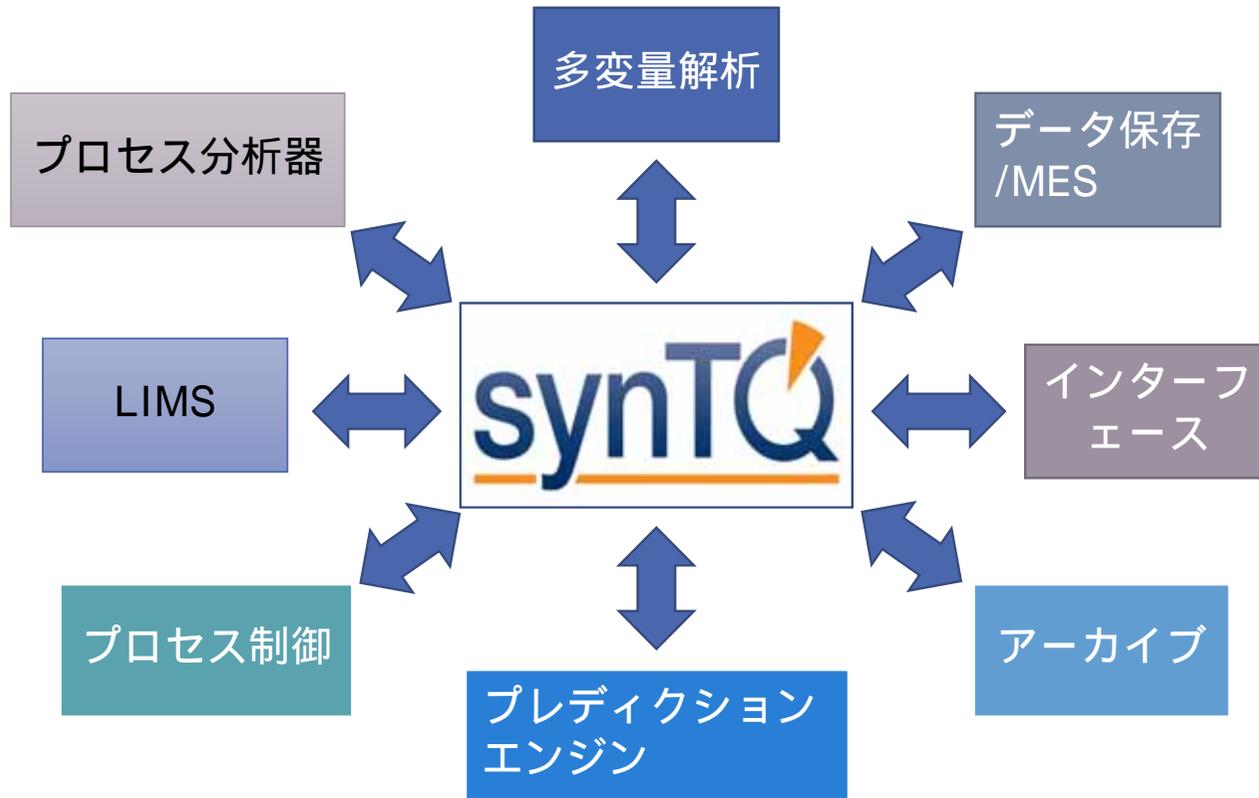
Patricia Hurter, et. al. "Implementing Continuous Manufacturing to Streamline and Accelerate Drug Development" AAPS NewsMagazine, August 2013, pp. 15-19.

PATを実装した連続生産



Martin Warman, IFPAC Washington 2014

PAT統合システム



- 汎用性
- 互換性
- データの品質
- セキュリティ
- 使用の容易さ
- リアルタイム品質、リリース
- 素早い起動

ラボでのQbD実装

Instruments:

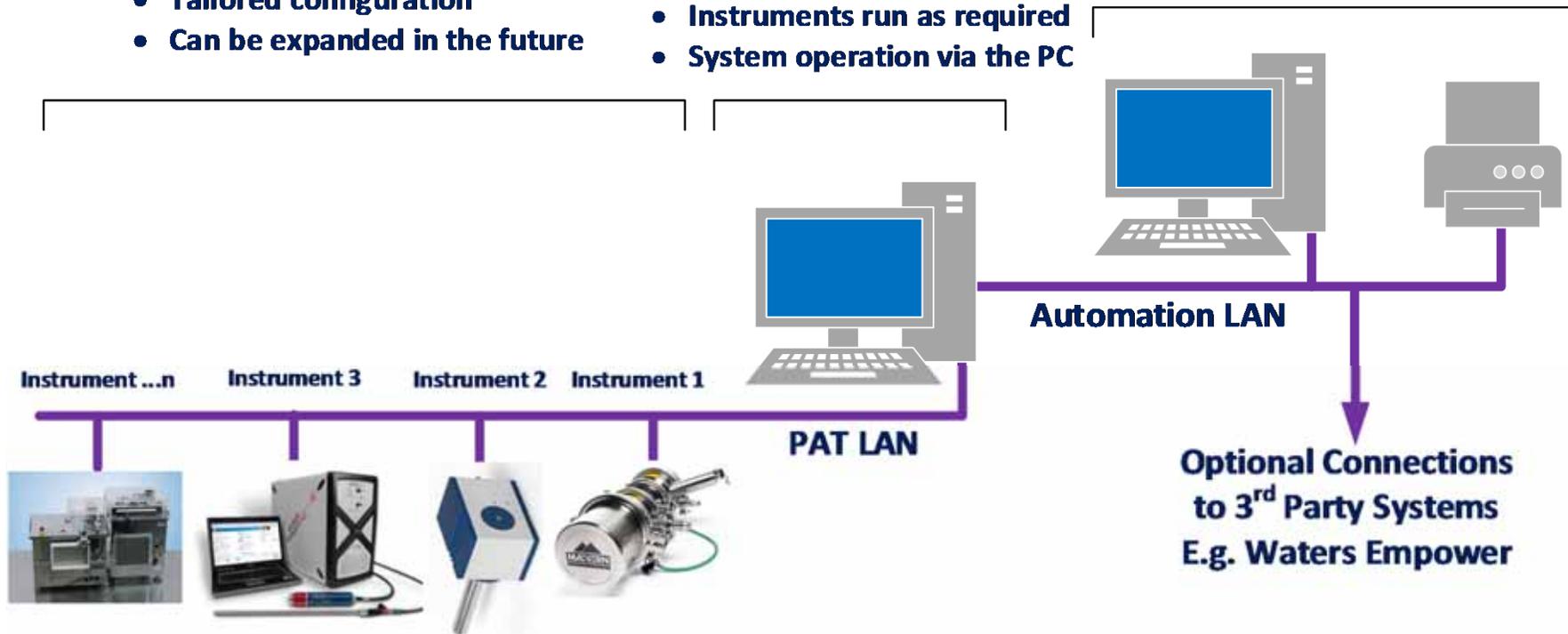
- One or more instruments
- Tailored configuration
- Can be expanded in the future

Workstation Running:

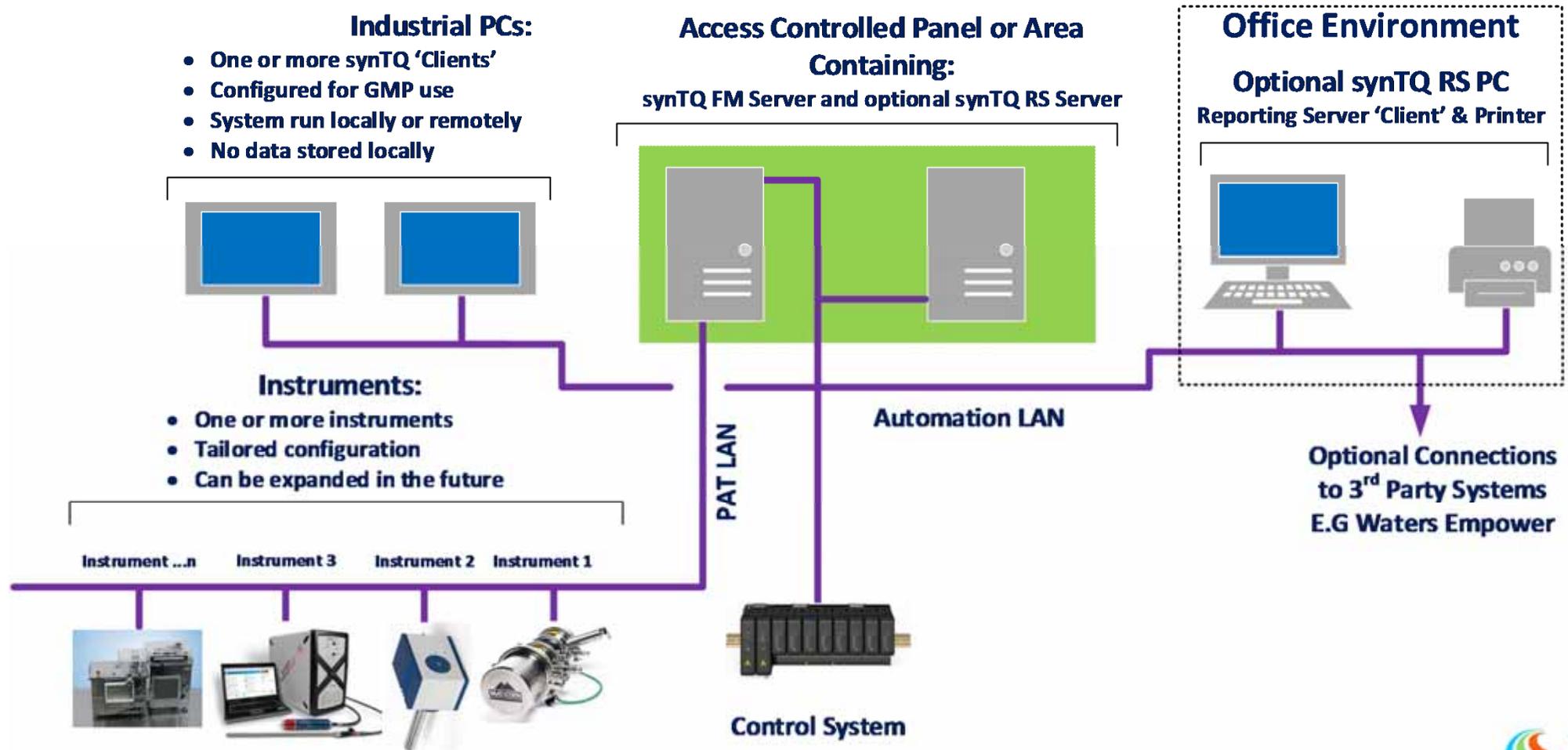
- synTQ
- Configured for GMP or Non GMP
- Instruments run as required
- System operation via the PC

Optional synTQ RS

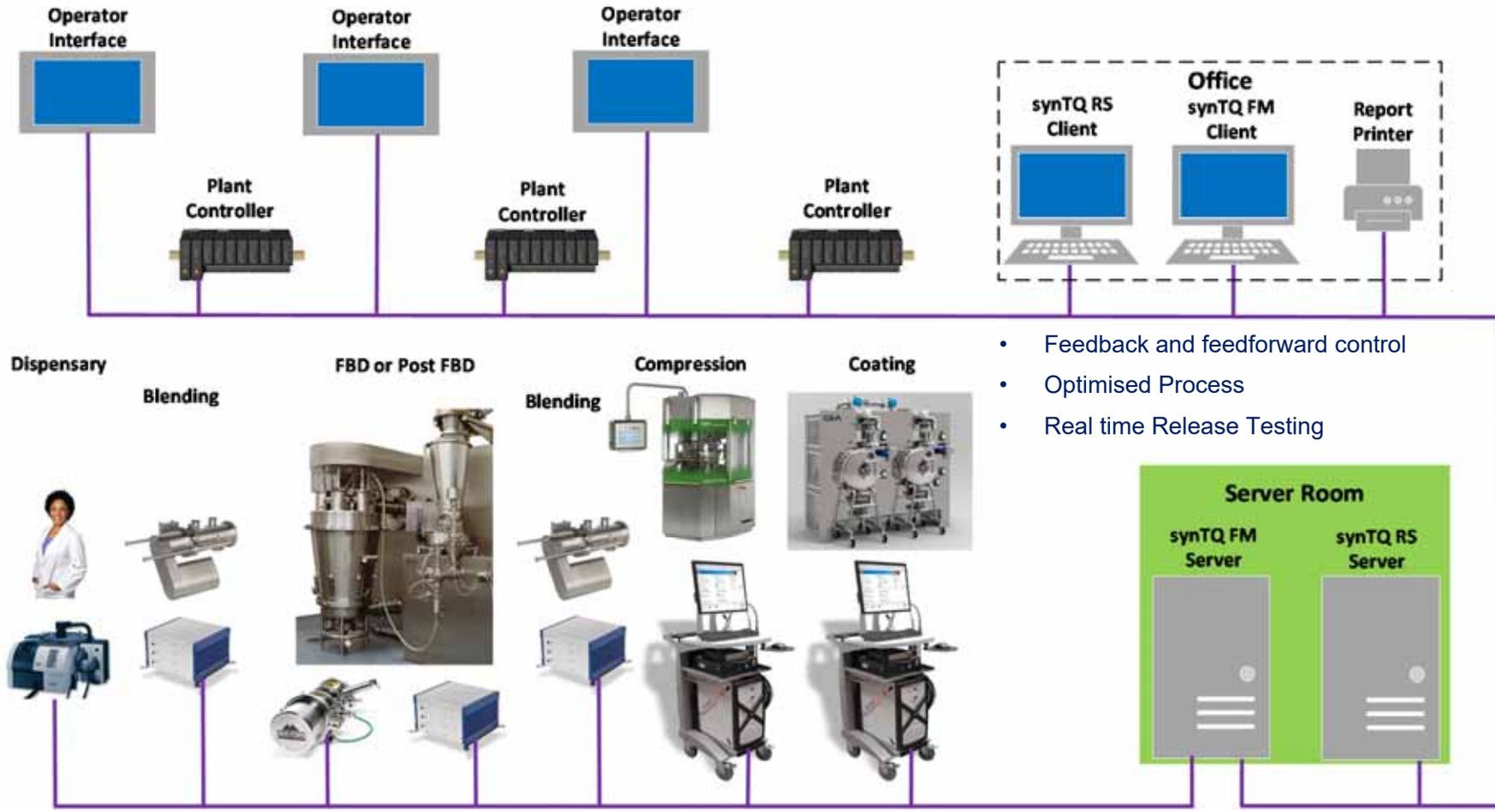
- Reporting Server and Printer



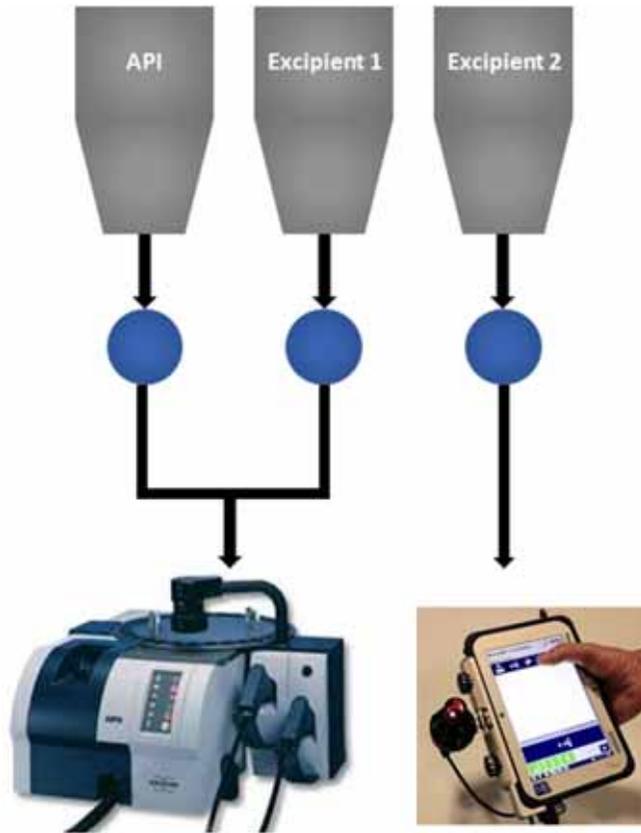
パイロットプラントでのQbD実装



生産工程でのQbD実装

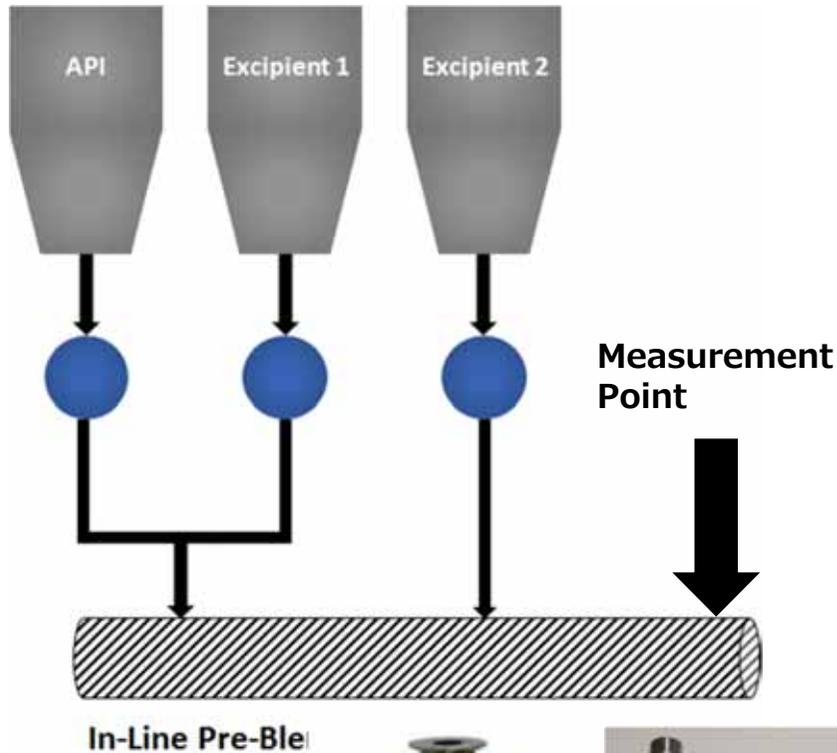


原料の識別



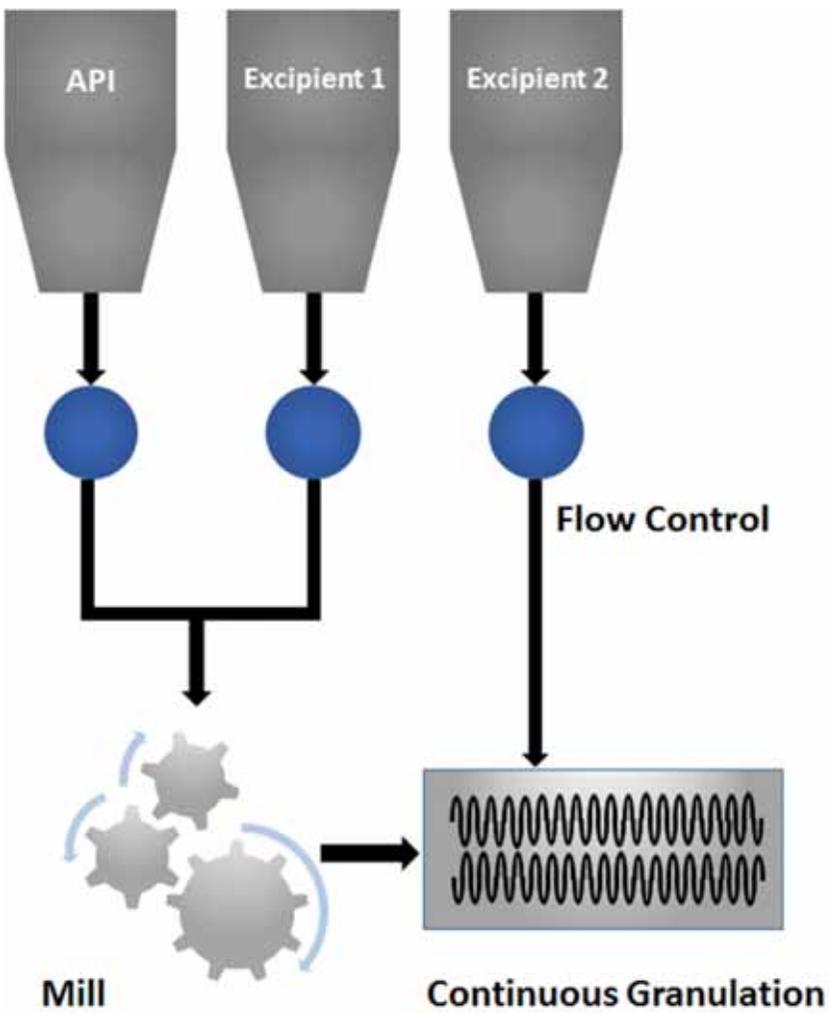
- 近赤外分光法等で原材料の識別、定量
- 先行予測制御によって以降のプロセスを修正するための情報
- 原材料の分析はプロセスの変化を理解する最も重要なステップ

造粒前のプレブレンド



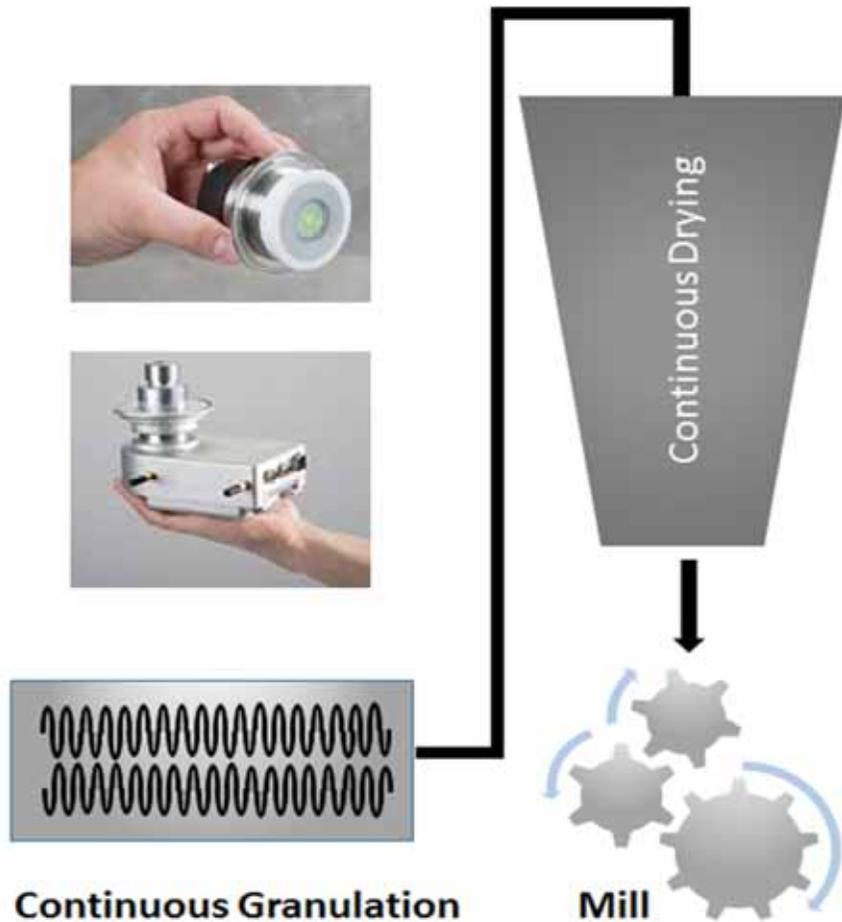
- 混合状態は計測に非常に適した特性
- 造粒前に原料の分離がないかを確認するために用いる

造粒のモニタリング



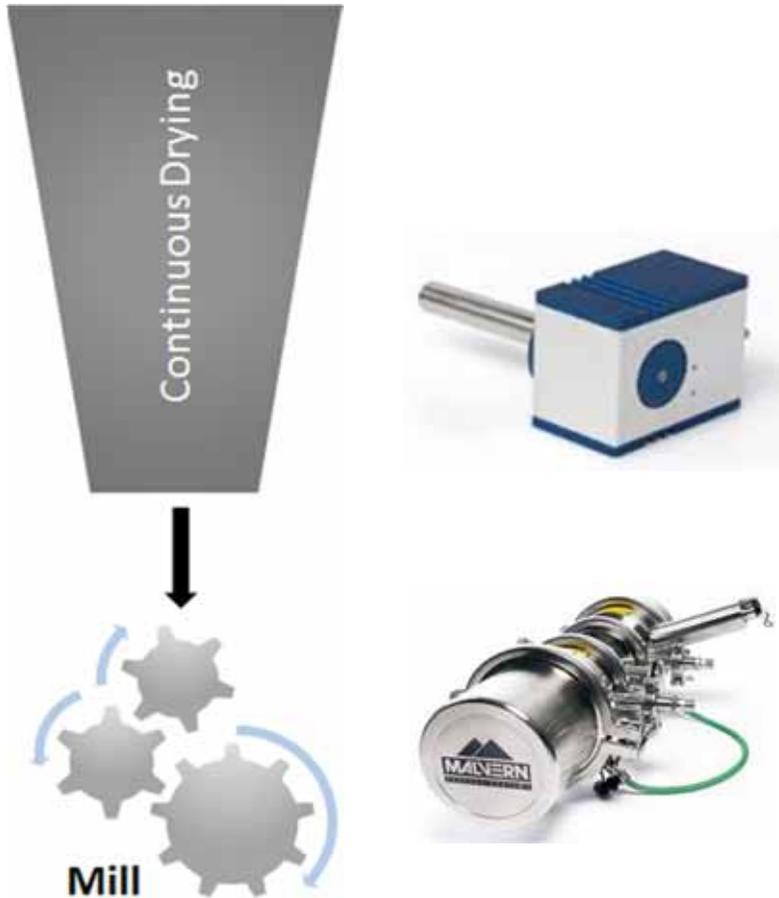
- この特性は測定に適しているが、実装を試みた例は少ない
- 長時間の稼働時にはサンプルウィンドウのクリーニングが問題となる
- 将来的には他のサンプリングポイントの検討が必要

準連続な粉体層の乾燥工程



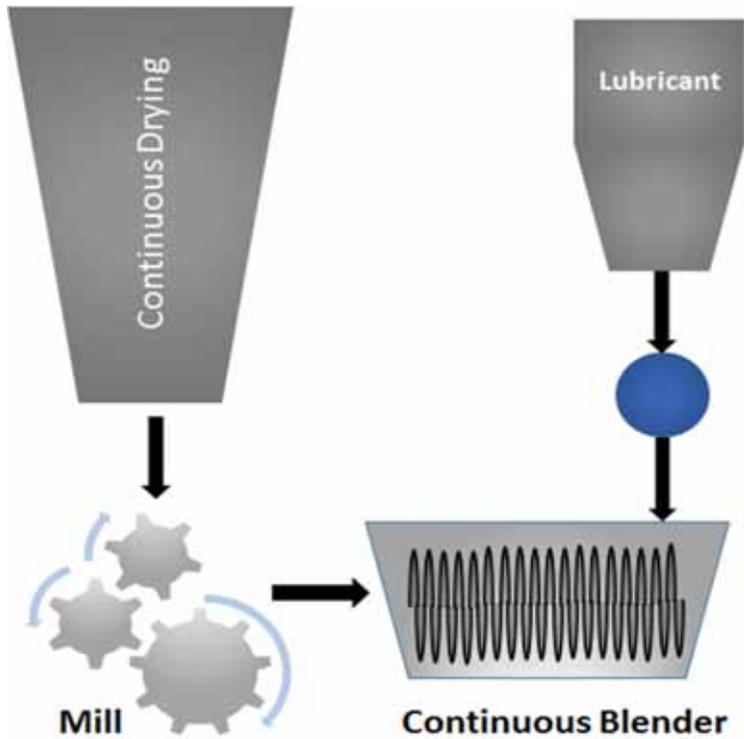
- 粉体層の乾燥工程には一般的に近赤外分光法が用いられる
- 小型近赤外分光器の発展によって、より経済的な多重セルが可能に
- より後の工程に近赤外分光器を設置することも可能

造粒後のミリング

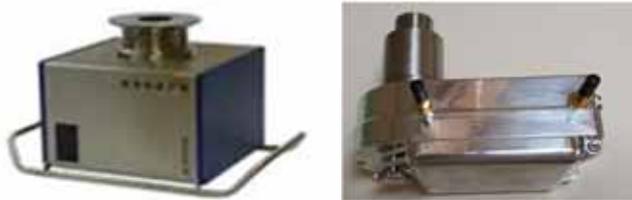


- 近赤外分光で造粒の均一性、LOD、
個体形状、その他の造粒特性を評
価する
- レーザー散乱測定でミリング後の
粒子径分布を調べる

連続ブレンド工程



- 近赤外分光によるブレンドの均一性と潤滑剤の分布の評価
- 適切なブレンド状態を確立



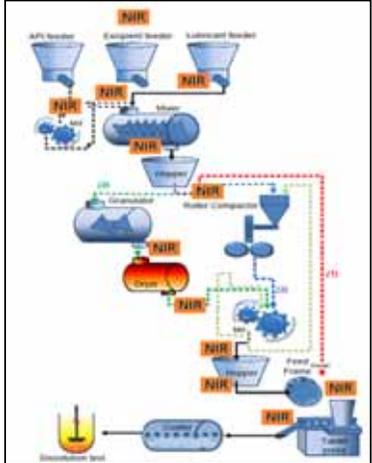
QUALITY BY DESIGN
CONSULTANCY

Optimal
Industrial Automation

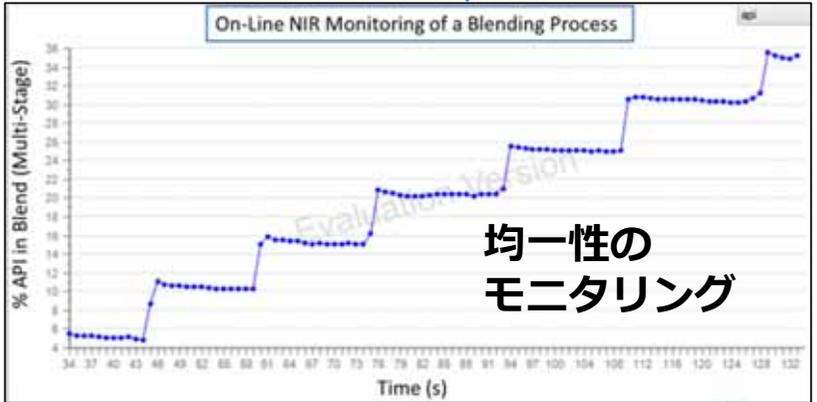
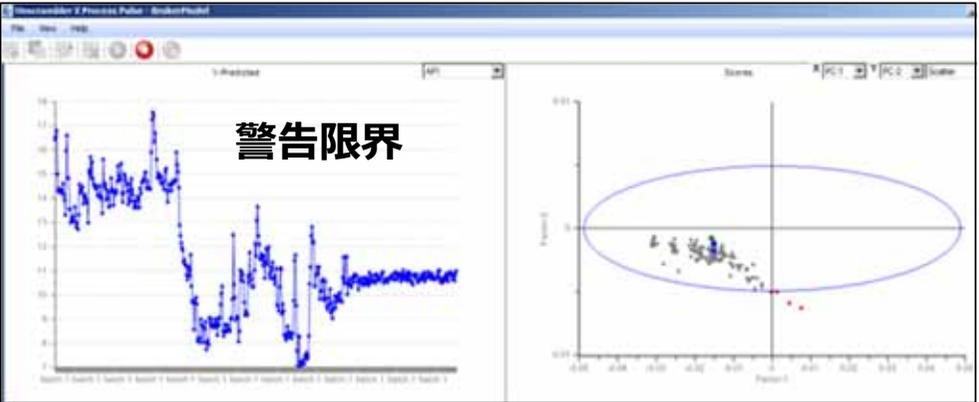
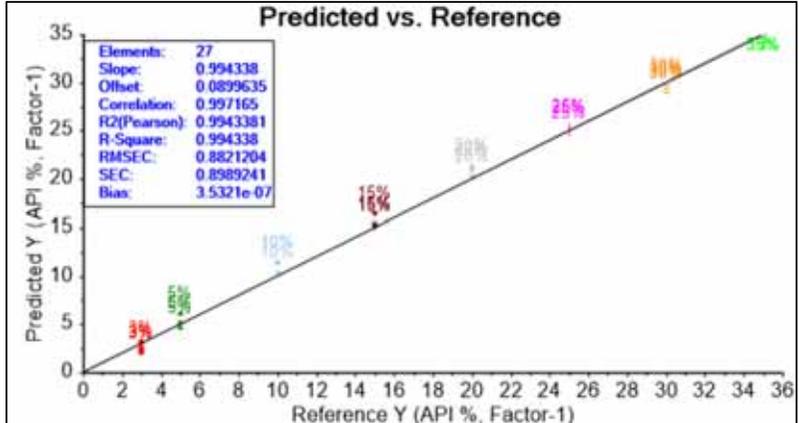

Quality
Design

近赤外分光による連続ブレンド工程のモニタリング

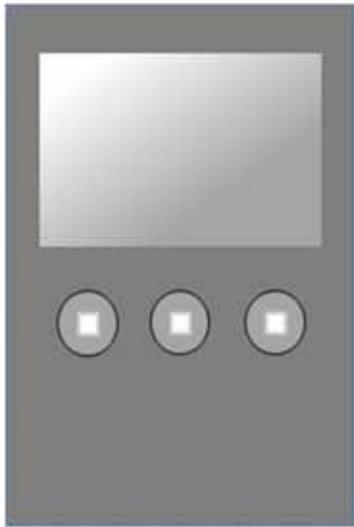
連続 DC ライン



キャリブレーションデータのPLSモデル



錠剤の打錠工程



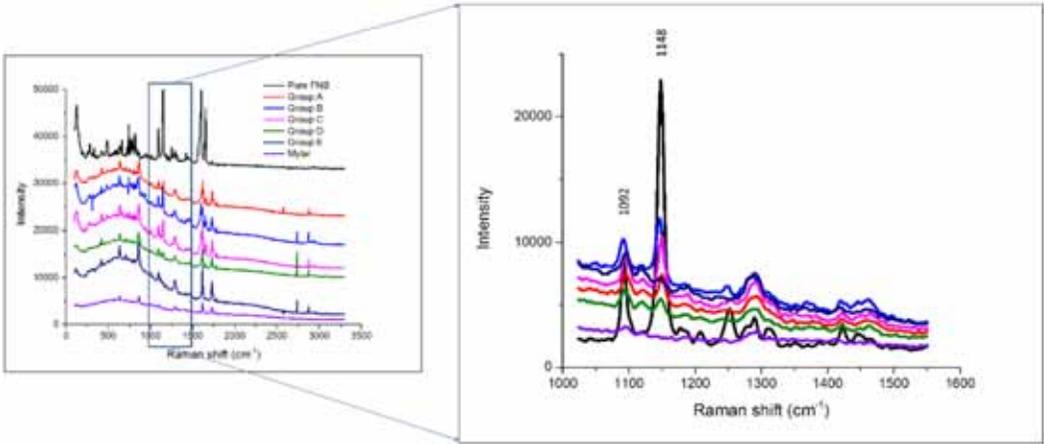
Compression



- 極めて重要な特性値測定
- 硬度の測定は破壊試験が一般的だが、近赤外分光も用いられる
- すべての試料に対して行う必要はなく、リスクに応じて決定
- 近赤外、ラマン、テラヘルツを使用

ラマン分光による製剤成分のインラインモニタリング

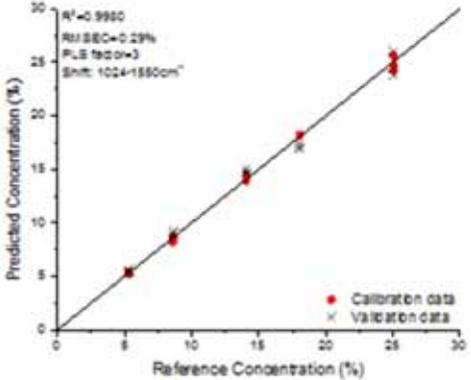
ラマン分光による製剤成分の定量



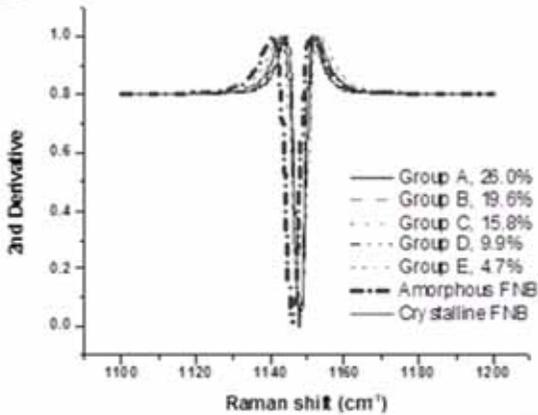
API含有量5%-20%の試料のラマンスペクトル



ラマン分光器を用いて結晶成分のモニタリング



成分量のキャリブレーションモデル



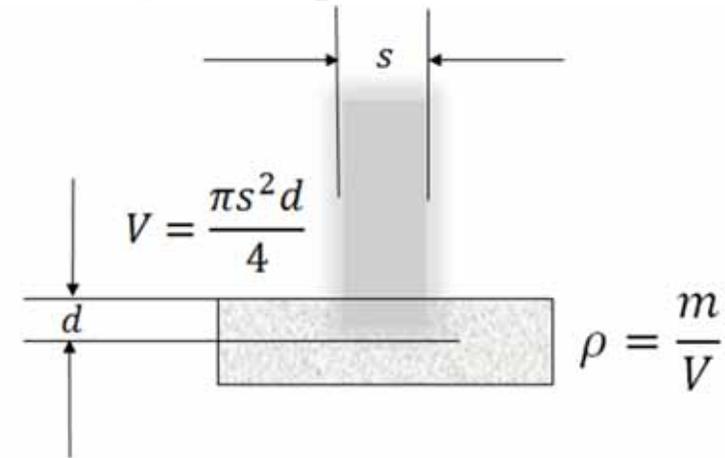
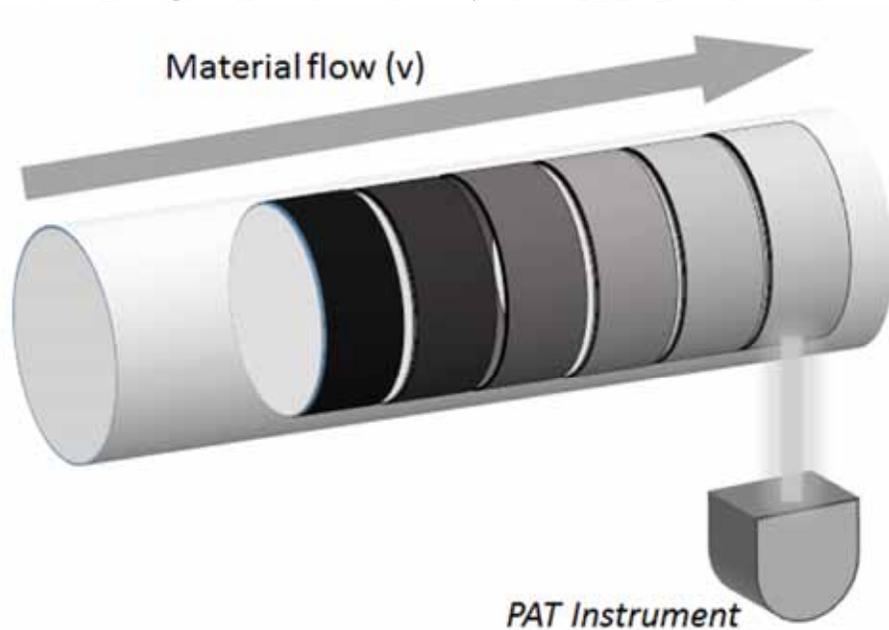
製剤コーティング



- 測定システムはコーティング装置内部に設置
- 測定値はリアルタイムリリースの評価に重要となる
- ラマン、近赤外が利用可能



代表的なサンプルとサンプリング・レート



Instantaneous mass read by instrument

$$m = \frac{\rho \pi s^2 d}{4}$$

Instrument Scan Speed (SS)

where t_{int} = integration time, N is number of co-adds

$$SS = t_{int} \times N$$

Determine **Unit Dose (UD)** mass of product, then use **Instantaneous Mass (m)**, **Scan Speed (SS)** and **Material Flow Velocity (v)** to calculate measurement frequency commensurate with acceptable risk.

生産物の流れ：混合と追跡時の問題点

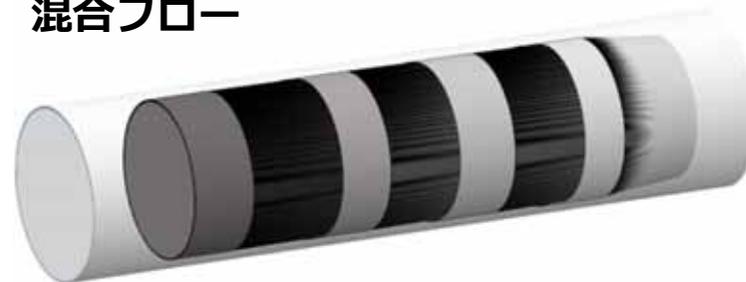
プラグフロー



生産物はそれぞれ分離している

- プラグフロー型システムは、生産物が途中で混ざり合うことがなく、追跡が容易
- プラグ（塊）ごとのデータは工程を通して変化することはない
- したがって、ある点で測定したデータを、以降の地点で測定する必要はない

混合フロー



生産物同士が混ざり合う

- 混合フロー型システムは生産物が混ざり合うために追跡が困難に
- データ収集の際には、滞留時間の考慮が必要
- 混合による複雑な現象は、パイプフローやホッパーフローなどの移送機構などに現れる

連続製造での滞留時間の解析



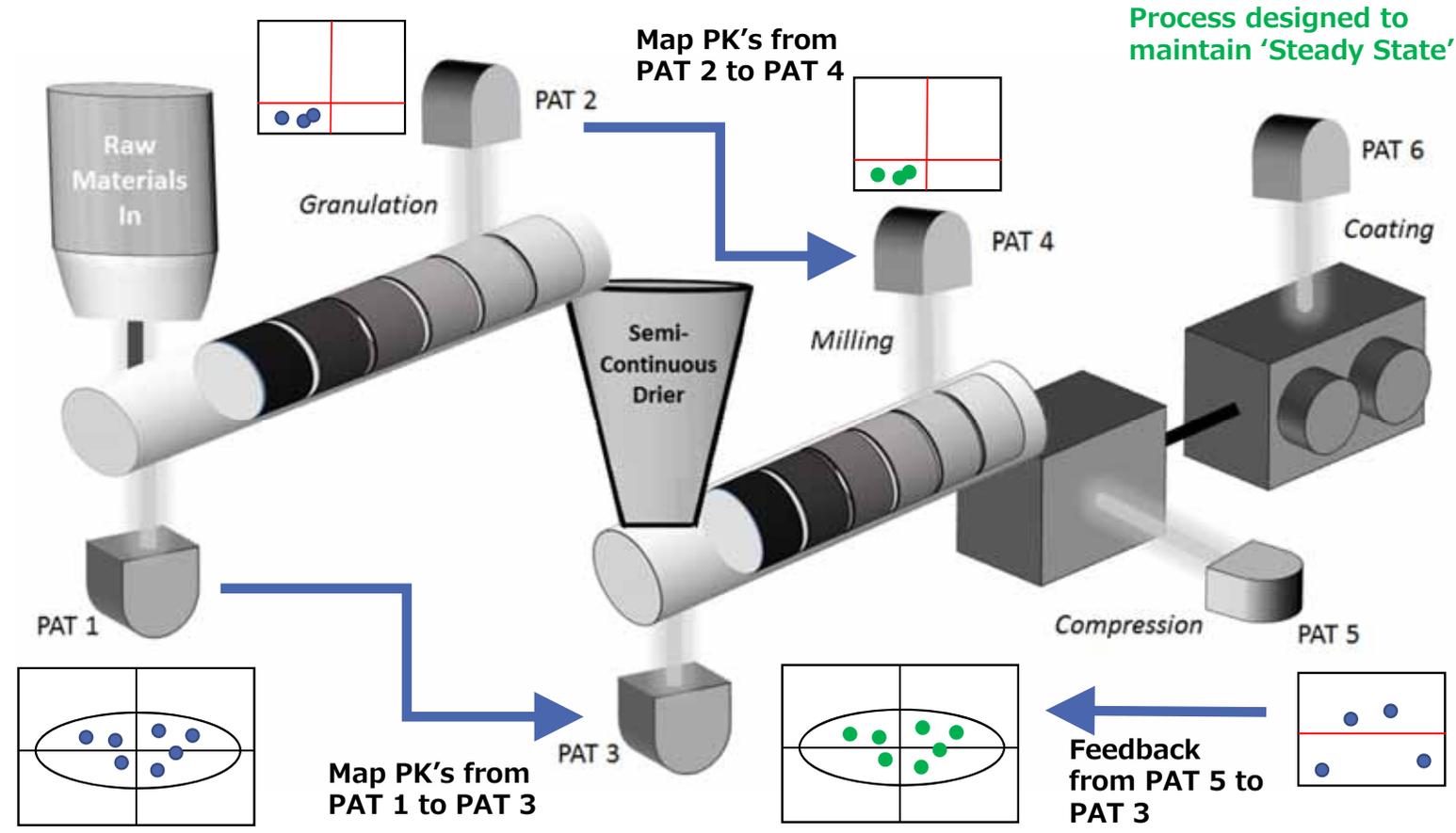
- それぞれの操作ごとに異なる滞留時間分布をリアルタイムで評価
- 主成分分析によってブレンド後のAPI量を前もって制御し、回帰分析によるアウトライヤー検出も可能
- 混合プロセスの管理に画期的なブレークスルー

QUALITY BY DESIGN
CONSULTANCY

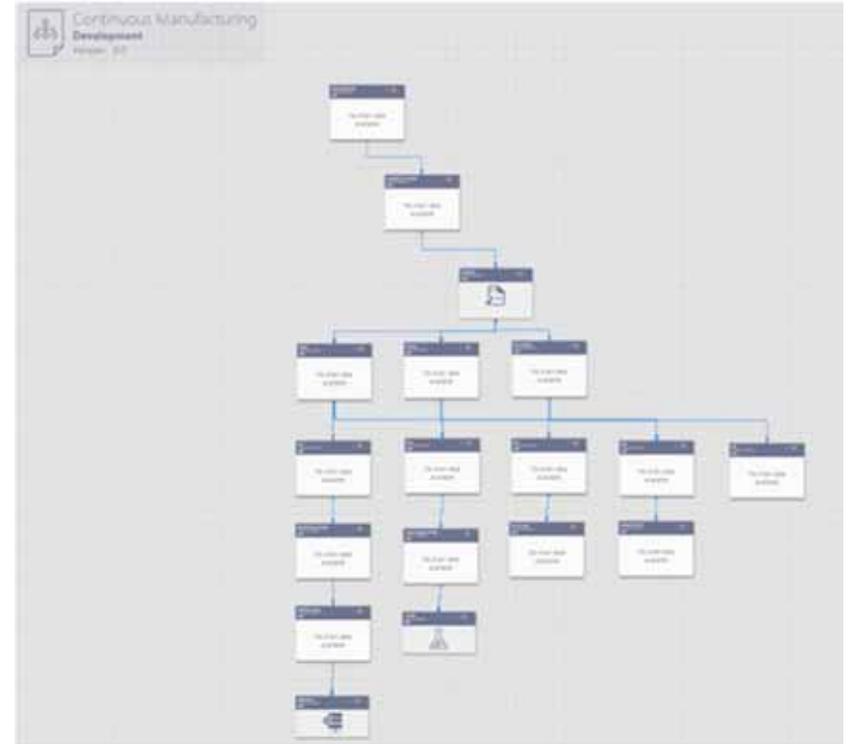
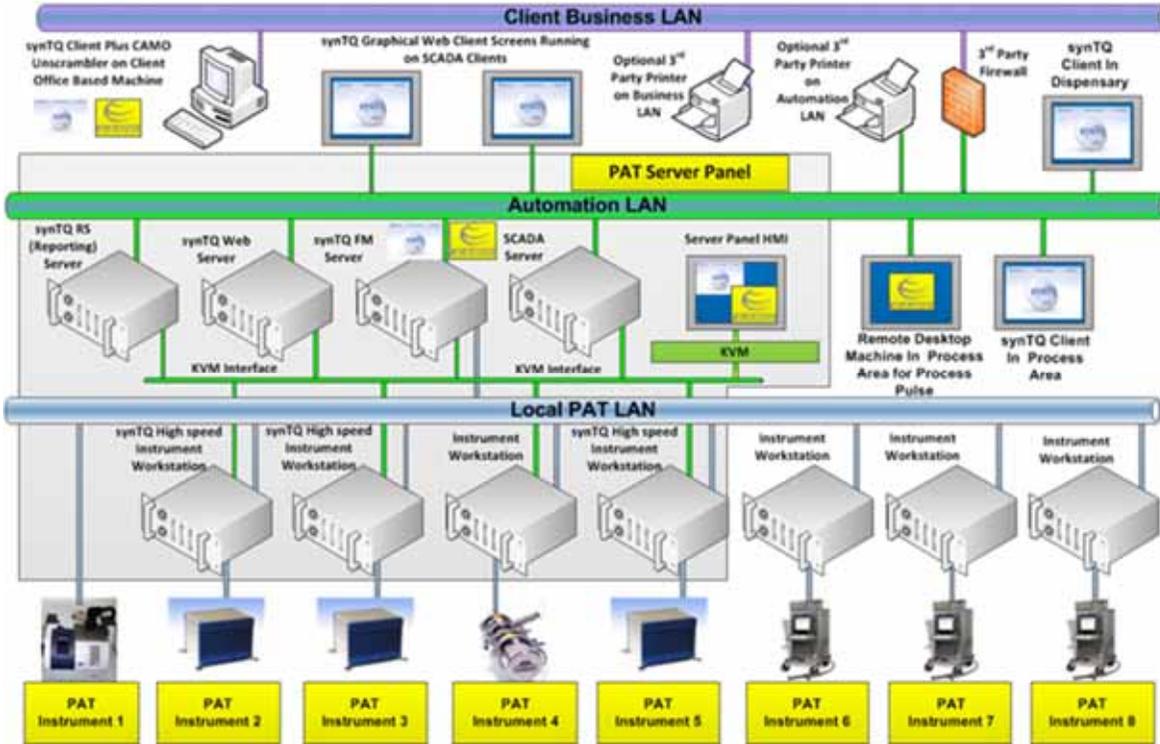
Optimal
Industrial Automation


Quality
Design

‘連続したバッチ’のモニタリング



実際の生産現場での実装

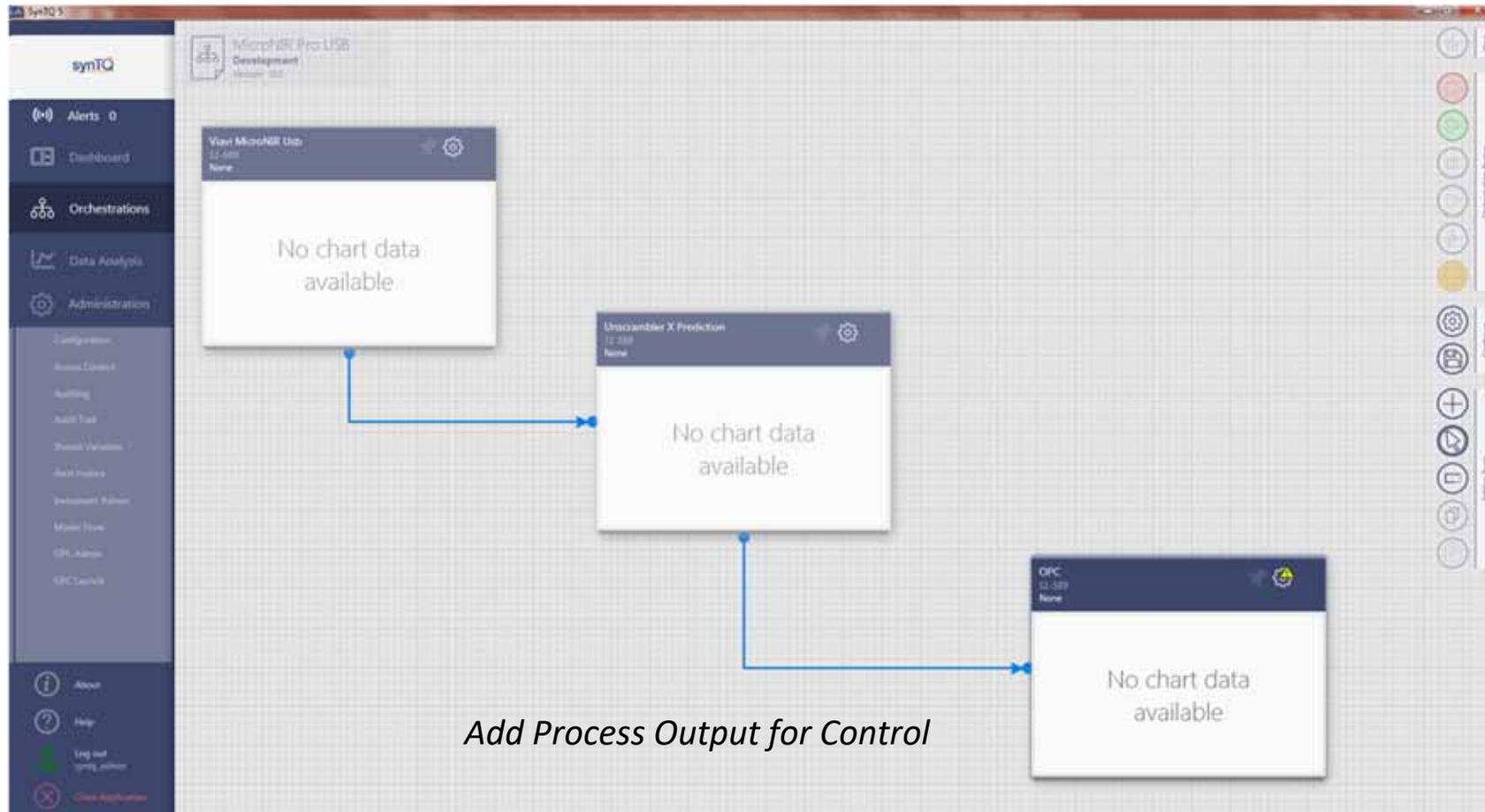


QUALITY BY DESIGN
CONSULTANCY

Optimal
Industrial Automation


Quality
Design

新たにPATを構築する



教訓事例

- 従来の評価法と極端に異なるシステムの構築は避ける
- **IT関連部署と協力してシステムとPAT装置のネットワークでの操作を可能にする**
- データを視覚化して解釈やレポートの作成を容易にする
- 連続生産システムは複雑になりやすいので、健全なバリデーションプランを作成しておく
- サンドボックス環境でシステムおよびテスト方法の検証を行う
- レポートは重要であり、単なる紙の集合ではないことに注意

連続生産プロセスのバリデーション

QUALITYBY**DESIGN**
CONSULTANCY

Optimal
Industrial Automation


Quality
Design

連続生産プロセスのバリデーション

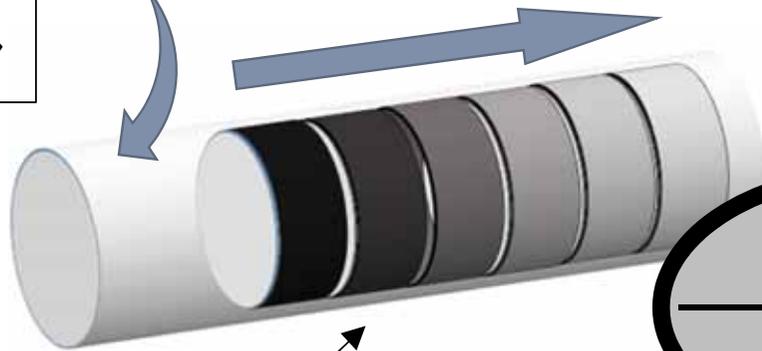
- 連続生産プロセスは連続したバッチプロセス
- バリデーションはContinuous Verification (US-FDA Process Validation guidance, 2011)に記載される方法に基づく
- 連続生産はQbDの手法の1つであり、実験計画法、多変量解析、PATなどの方法が使用可能

造粒、乾燥、攪拌プロセスのバリデーション

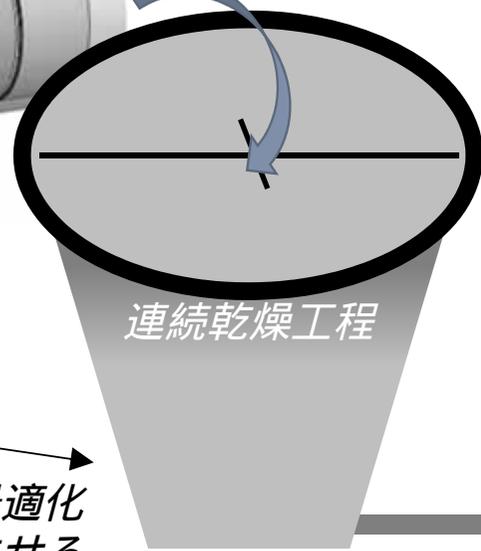
プレ・ブレンダー
からの原料

近赤外

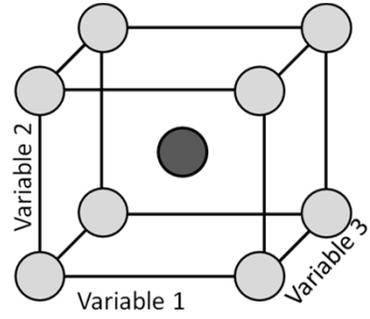
連続造粒工程



サブバッチごと
の生産物

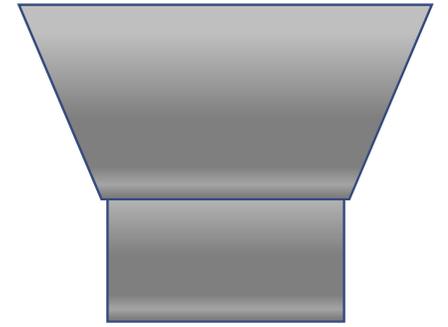


連続乾燥工程



実験計画法で各工程を最適化
し、次の工程とリンクさせる

近赤外 + PSD



連続攪拌
工程

ブレンダーへ

QbDにおいてはすべてのバッチは
バリデーションバッチとなる

まとめ

- 連続生産システムとは一連のQbDからなる
- 連続生産システムの効果的な運用にはPATが必要不可欠
- 連続生産システムは一連のPATをQbDの枠組みに統合する必要がある
- SynTQはバッチデータ、連続データを統合、解析することが可能。連続生産工程から得られた膨大なデータを取り扱える唯一の市販システムである

Presented by: Brad Swarbrick

QUALITYBYDESIGN
CONSULTANCY

www.qbd-consultancy.com

brad@qbd-consultancy.com



optimal-ltd.co.uk



ask@q-dsn.co.jp

注意: スライドに含まれる内容はQuality by Design Consultancyおよびそのパートナーに帰属するものであり、担当者の許可無く複製、転写することは禁じられています。

QUALITYBYDESIGN
CONSULTANCY

