

統合システムを用いた工程因子による バイオ医薬品バッチ解析管理例



〒612-8374
京都市伏見区治部町105番地
京都市成長産業創造センター301
TEL: 075-605-3270 / FAX: 075-320-3678
E-mail: ask@q-dsn.co.jp
<http://www.q-dsn.co.jp>

アジェンダ

1. ビッグデータソリューション
2. オーケストレーションシステムsynTQとは
3. 多変量統計的アプローチ
4. システムフロー例
5. 外部との接続(OPC、I/O)
6. バイオ医薬品工程 バッチデータ解析手法
7. 適用事例
8. システム採用ユーザー





1. ビッグデータソリューション どのようなときに役に立つのか？



一般的なビッグデータソリューション： 実際にはソリューションからは程遠い



- 近年「ビッグデータソリューション」と呼ばれるものは、実際には取扱う大量のデータを単に整理する方法や、表計算ソフトを良くしただけのプロットを作成する方法を与えているだけ。
- Pythonなどで記述されたスクリプトを用いているものの、データ解析と称して行われているのはせいぜい必要最低限のものである。このようなものでは製剤およびその関連分野で要求されるシステムのバリデーションは困難。

データのSlice and Dice(多角的な)アプローチ

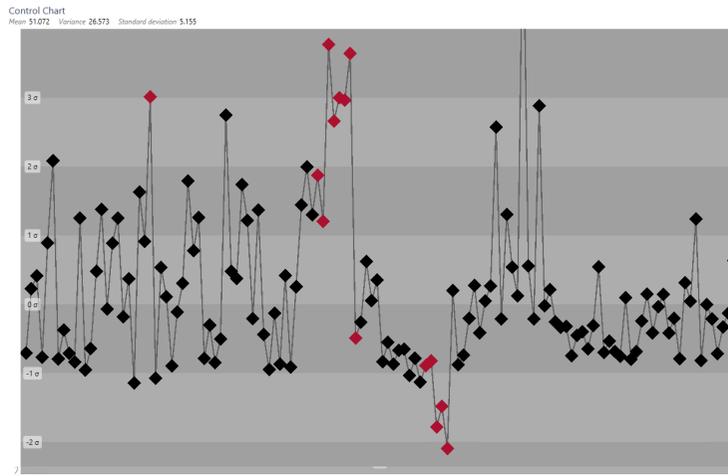
現状の解析アプローチ



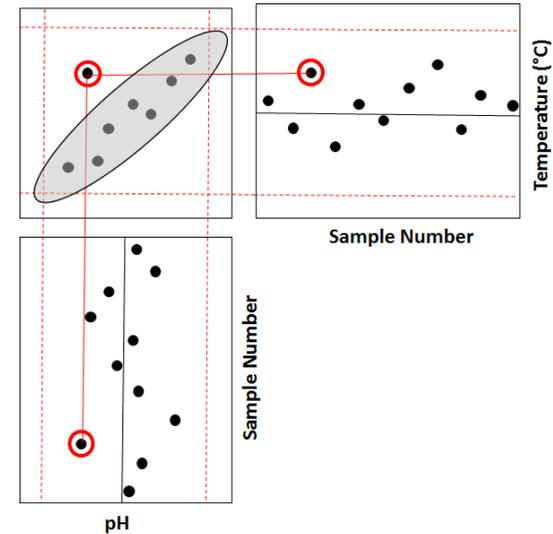
- 魅力的な図表。
- 単変量データは視覚的わかりやすさというよりも、むしろアピールを目的とした様式で描写。
- 将来の変化の予測というよりも、過去に起こった変化を発見することに主眼。

✓ **多変量統計データ解析を用いることで将来の予測を行い、
変化の初期段階を検出**することが可能。

単変量統計データ解析

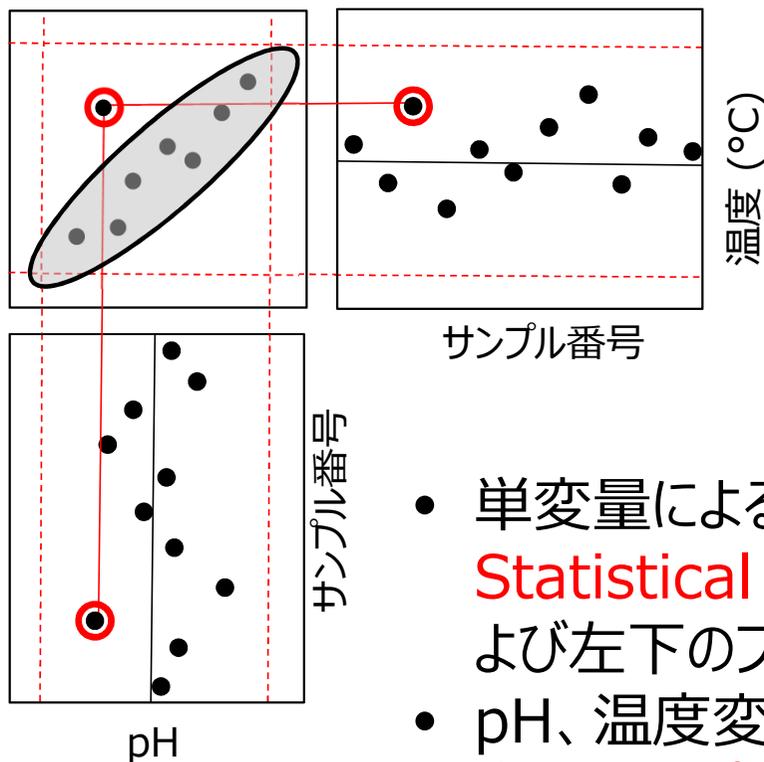


多変量モデルを用いた値の見積には有効。



変数間に相関がある場合には誤った解釈の可能性。

PAT(Process Analytical Technology)は 多変量データである



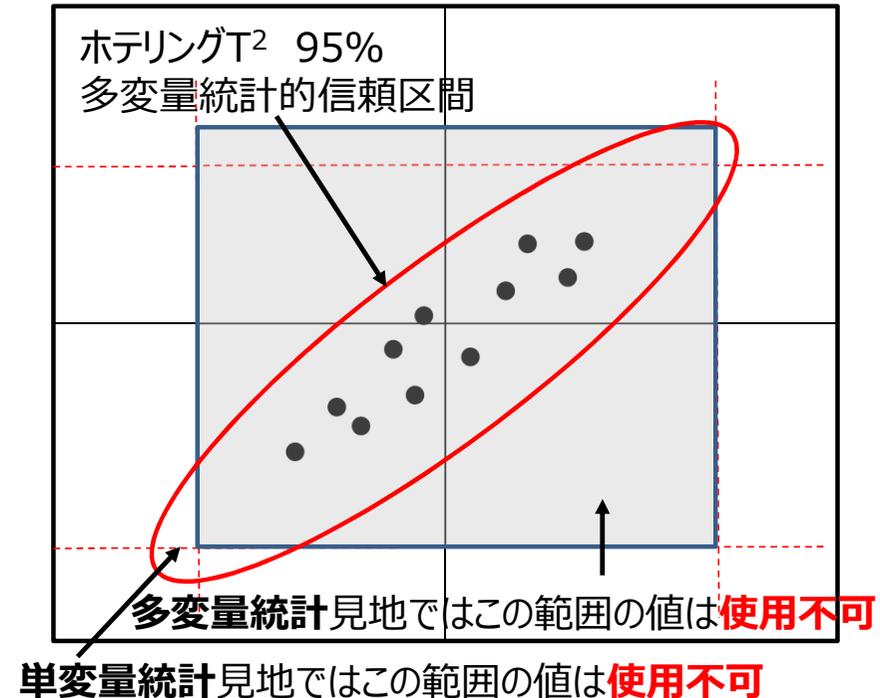
- pHと温度間には相互作用が生じる。
- 2つを同時にプロットした際に現れる。

- 単変量による統計的プロセス制御(SPC: Statistical Process Control)では右上および左下のプロットが出力。
- pH、温度変化の傾向に従わない1点が存在
- 多変量アプローチを用いることでこのアウトライヤー(逸脱サンプル)の検出可能に。

多変量統計プロセス制御

(MSPC: Multivariate Statistical Process Control)

- 単変量SPCは変数が互いに独立した場合に適用可能。
- 変数間に相関（相互作用）があるとき、多変量解析を適用して変数を理解、制御可能。
- 多変量プロセス制御で用いられる変数の範囲は単変量プロセス制御のものとは異なる。

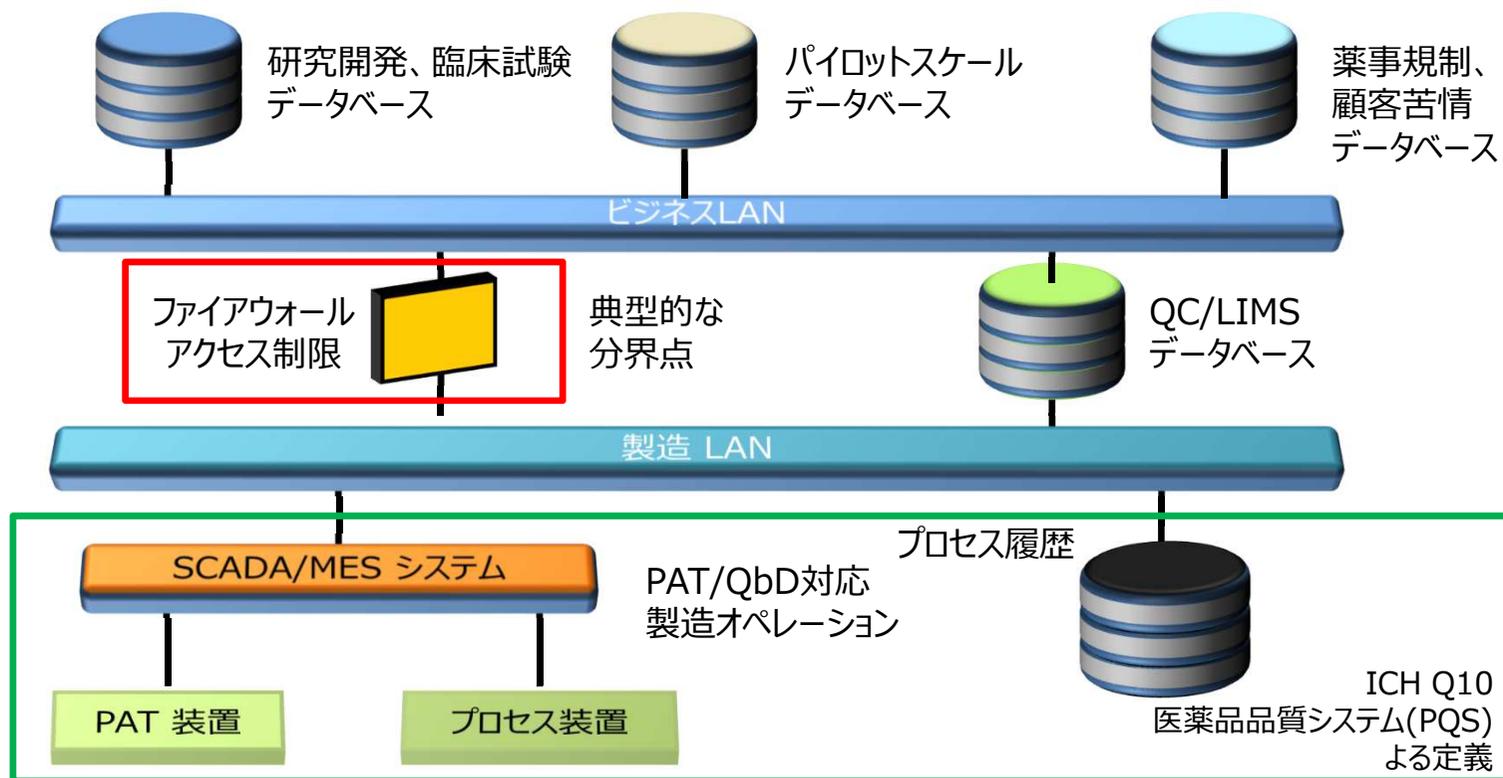




2. オーケストレーションシステムsynTQとは

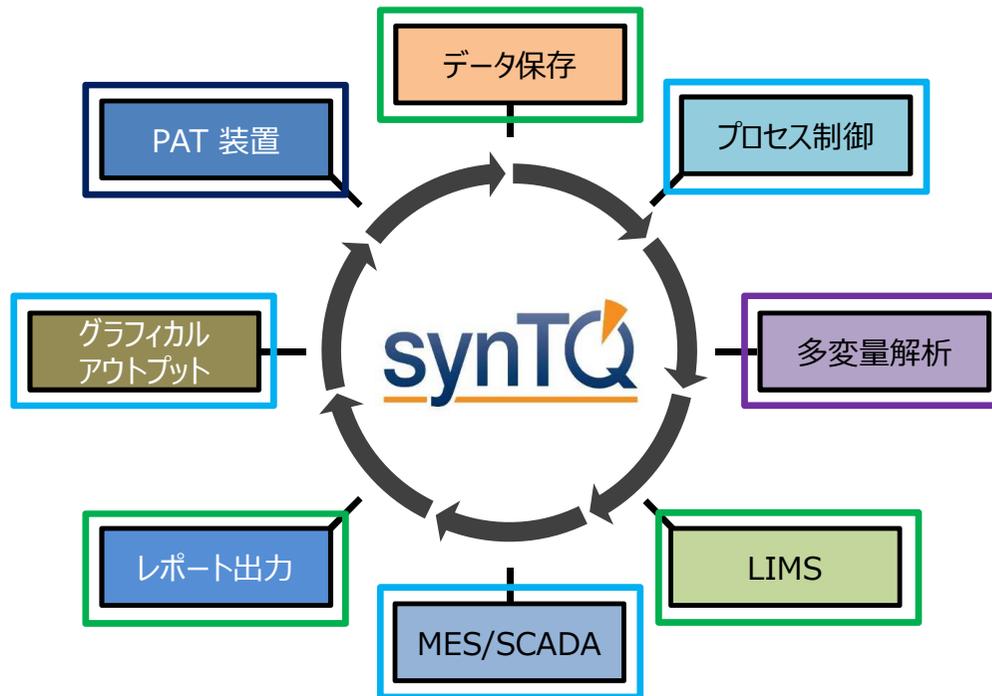


synTQによる工業分野でのデータマイニング



- synTQ は上記の緑枠部を統合し、上位システムとの連携役割を果たす。
- 全てのデータを一括管理し、データインテグリティに寄与。

医薬品品質システム(PQS)

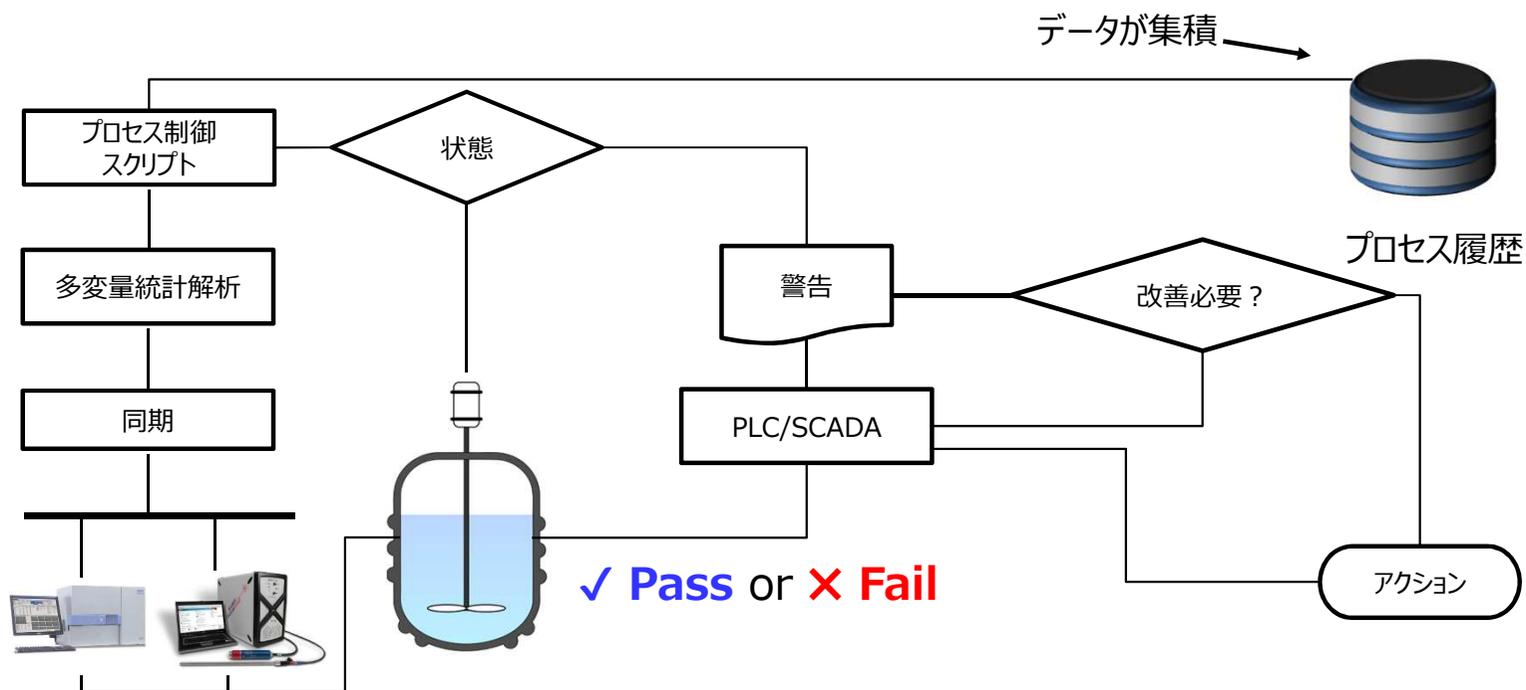


PATガイドライン

- プロセス分析機器 ✓
- プロセス制御ツール ✓
- データ分析 ✓
- 知識管理 ✓

- synTQを用いることで、オーケストレーションシステムとしてPATガイドラインとして求められる要件を達成し、様々な装置、上位システム、データベースとの連携が可能。
※オーケストレーション：複雑なコンピュータシステム/ミドルウェア/サービスの配備/設定/管理の自動化を指す用語

PATによる大量のデータ



- PATを用いることで統計値、スペクトル、判定値など大量のデータが生成される。
- データベースと連携し、適切なデータアーカイブが要求される。



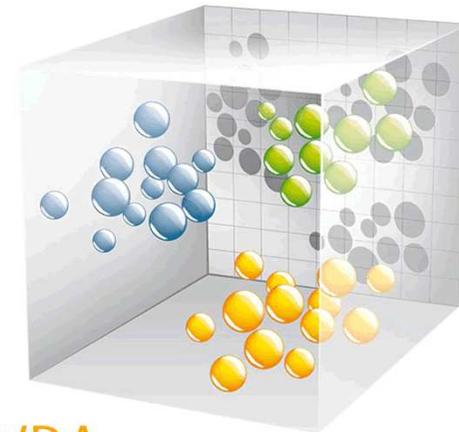
PATマネジメントシステムがなければ QbDも実現は難しい！

多くの挑戦にも関わらず…

Bondi, R. W. jr. and Drennen, J. K. Quality by Design and the Importance of PAT in QbD in Handbook of Modern Pharmaceutical Analysis, 2nd Edition, Eds. Ahuja, S and Scypinski, S., Elsevier, 2011.

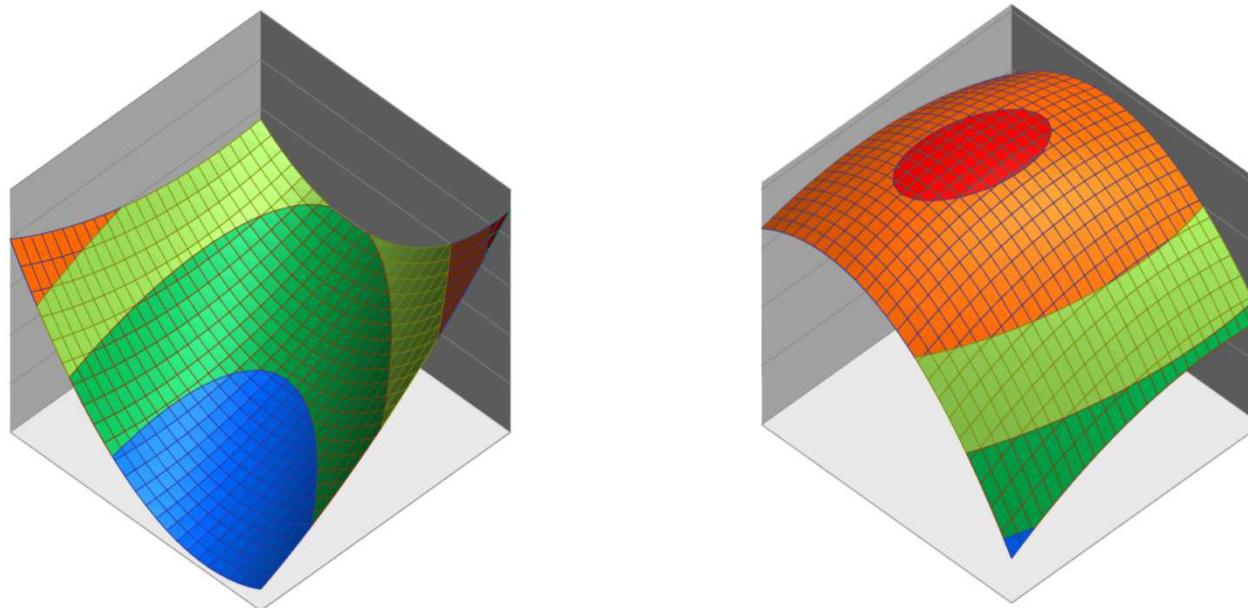


3. 多変量統計的アプローチ



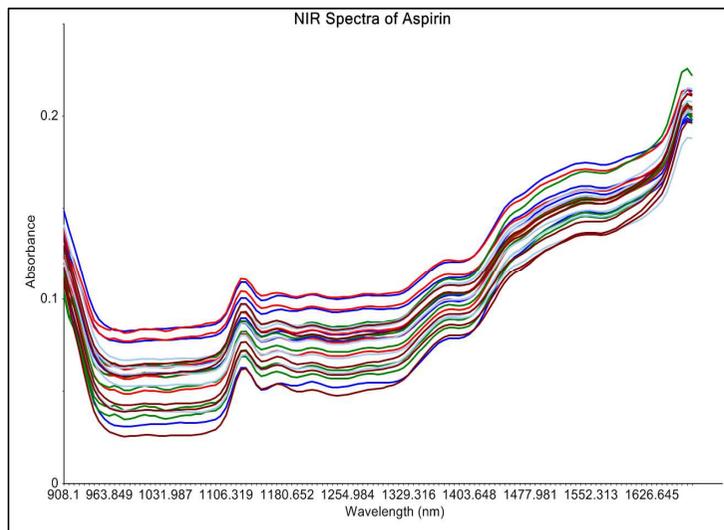
MVDA
Multivariate
Data Analysis

デザインスペース: ICH Q8(R2)による定義

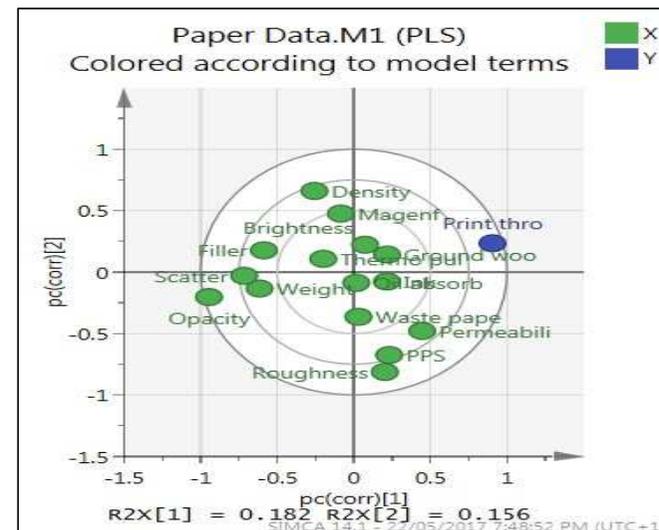


- デザインスペース(DS: Design Space)とは、**入力変数(例：原料特性)とプロセス変数の多次元的な組み合わせ、相互作用であり、製品品質を保証するために用いられる。**
- 製品がDSに留まる限り、品質に変化がなく同一であるとされる。一方、DS外は何らかの変化、通常は薬事承認後のプロセス変化の始まりを示す。

1つの変数ではなく、多数の変数を同時に取扱い



スペクトルデータ



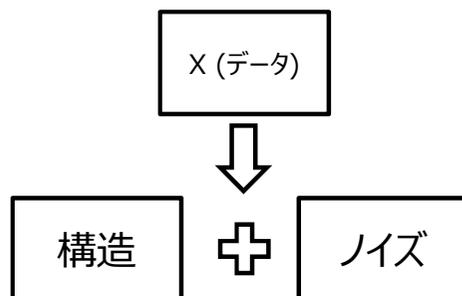
プロセスデータ

- 多変量統計解析ではスペクトルデータやプロセスデータなど様々な多数の変数を同時に取扱い、予め作成されたモデルから今後起こるイベントの早期検出が可能、製品エラーの低減など歩留率向上が見込める。

プロセスのモデル化

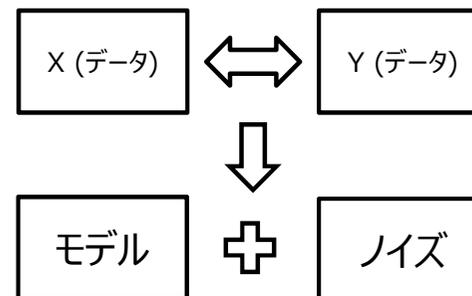
探索的データ解析
(EDA: Exploratory data analysis)

データの内部構造(情報)を調べる



回帰分析

2種のデータ間の関連性を調べる

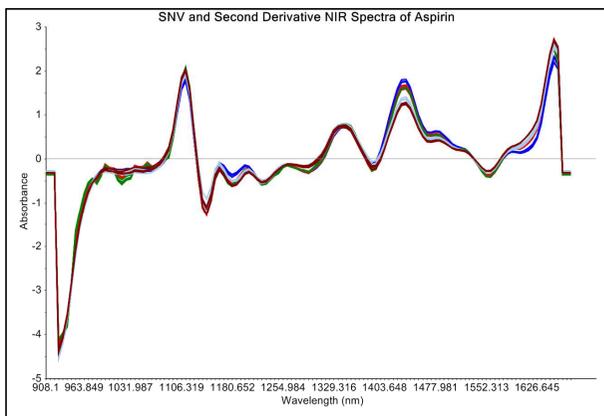


データ = 情報 + ノイズ

(構造, モデル) (モデル化されない情報)

探索的データ解析例

方法: 主成分分析
(PCA: Principal Component Analysis)

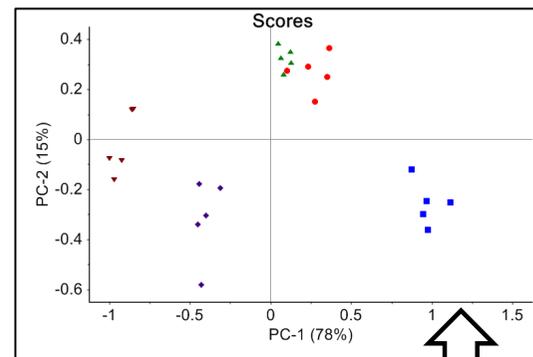


多変量スペクトルデータ

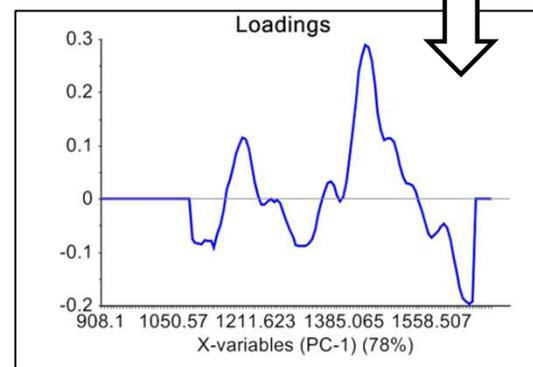
サンプル間の
関係性



変数間の
関係性

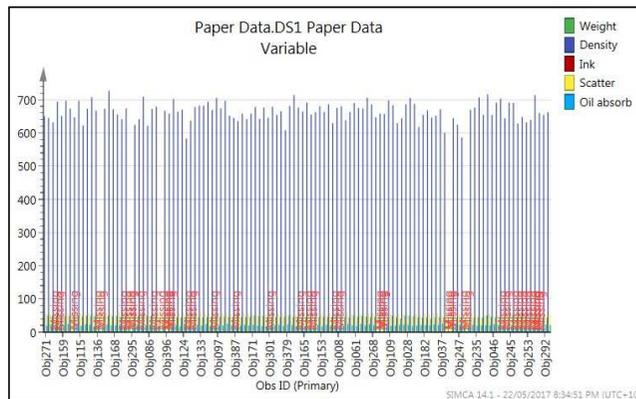


相互の関係性

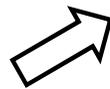


回帰解析

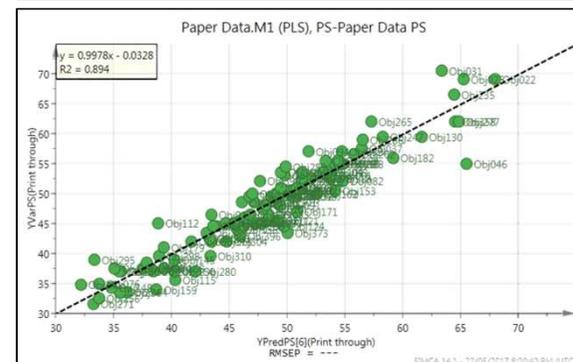
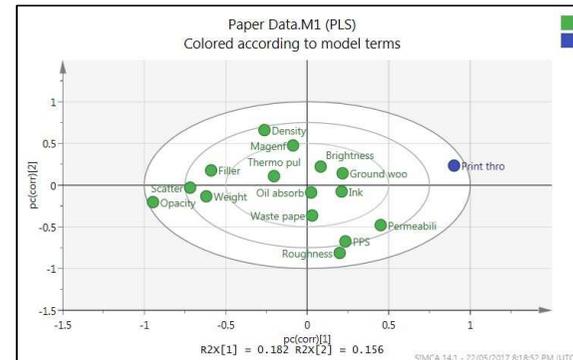
方法:部分最小二乗回帰
PLSR: Partial Least Squares Regression



X-Y変数間
の関係性



モデルの精度

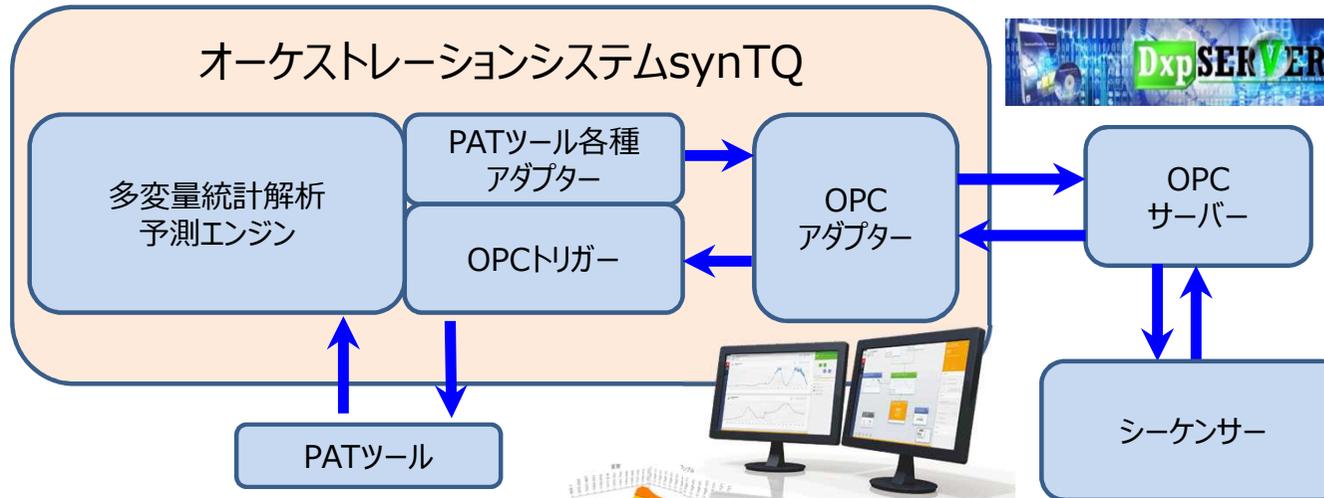




4. システムフロー例



オーケストレーションシステムフローイメージ



対応可能な分析装置例

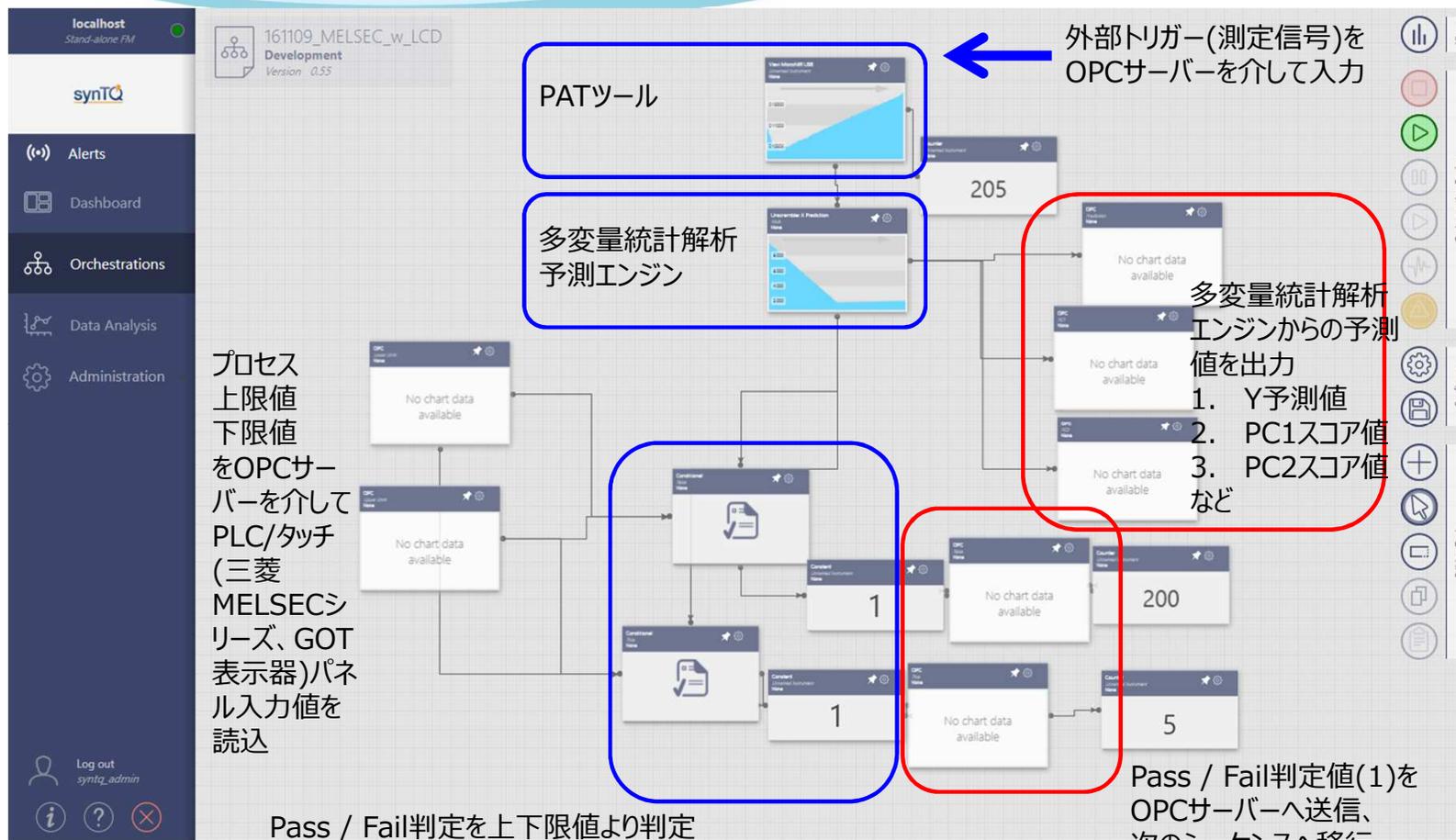


- メトラー・トレード社
Lasentec FBRM
ReactIR(ATR-IR)
- ウォーターズ社
Empower3 UHPLC
- カイザーオプティカルシステムズ社
Rxシリーズ ラマン分光器
- ノバ・バイオメディカル社
動物細胞培養液自動分析装置 Bio Profile Flex など



製剤製造装置への将来的な
フィードバック
フィードフォワード制御

弊社デモシステム オーケストレーション例





5. 外部との接続(OPC、I/O)



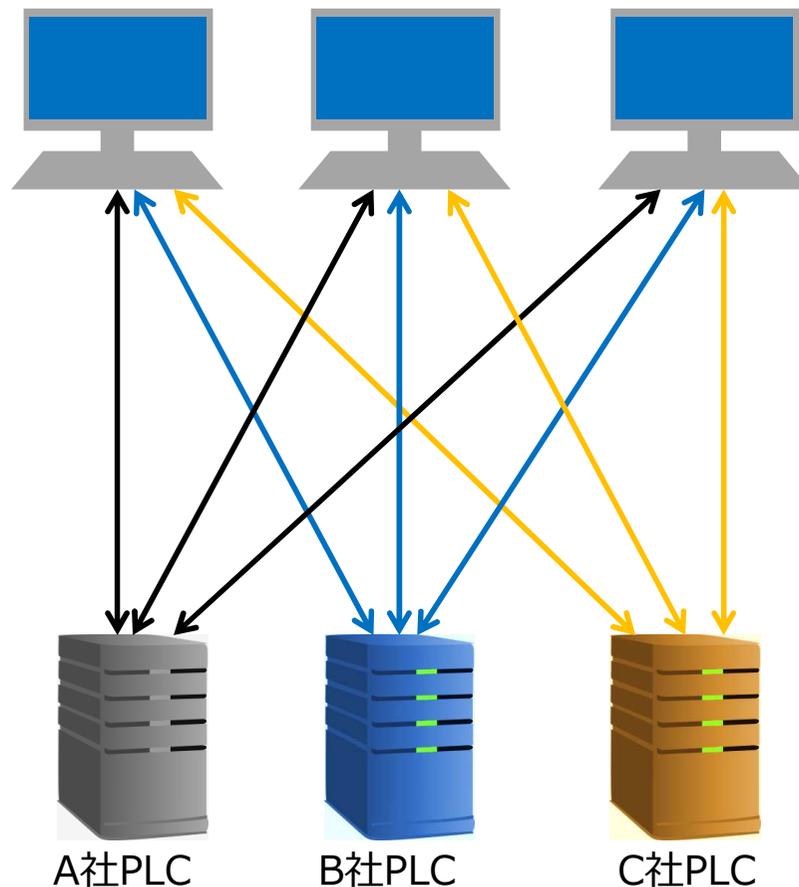
OPCとは

OLE(Object Linking and Embedding) for Process Control

- 産業オートメーション分野やその他業界における、安全で信頼性あるデータ交換を目的とした相互運用を行うための標準規格
- 複数ベンダーのPLCとパソコン間のデータのやり取りを行う。
- 各社で異なる通信プロトコルをOPCインターフェイスに標準化を行い、各社の制御機器を共通化。

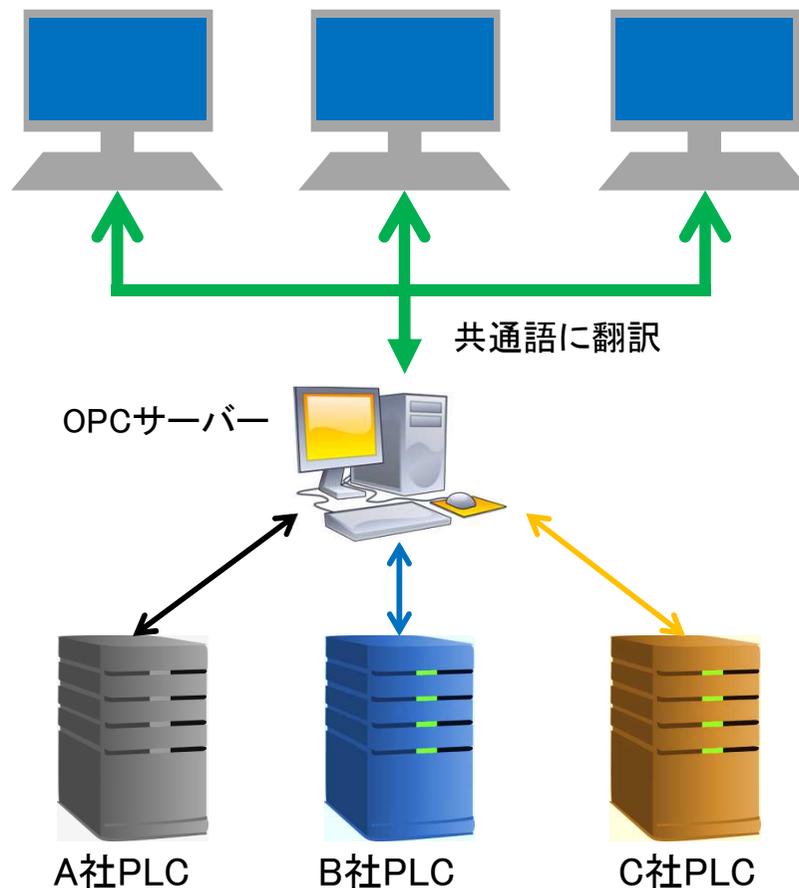


OPCインターフェイスを用いない場合…



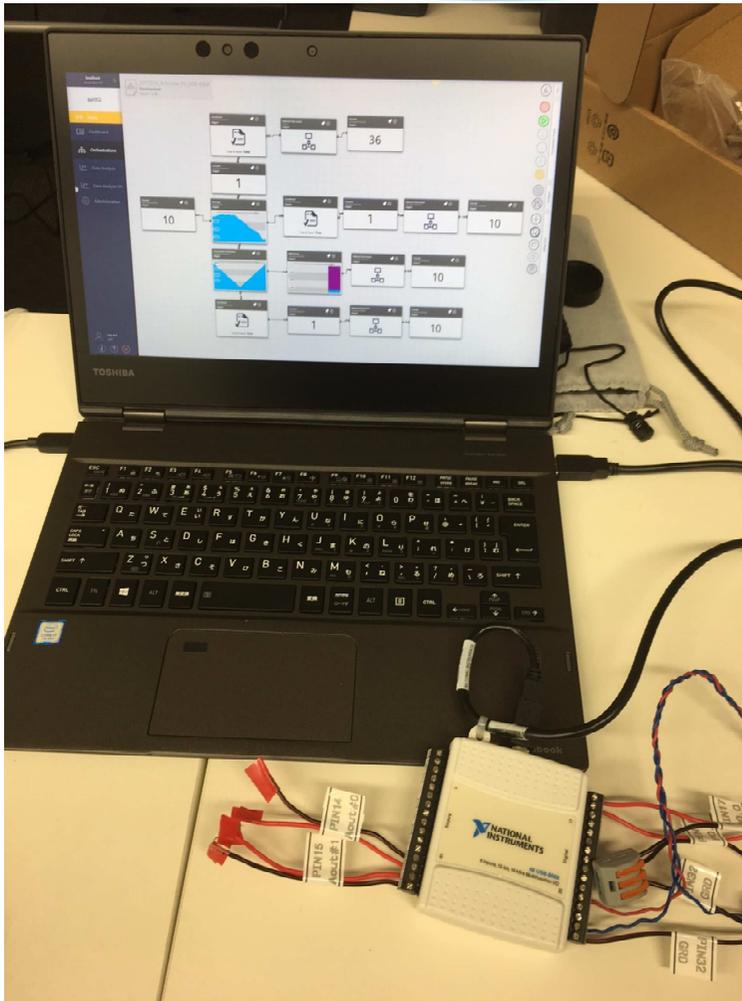
- PLCのベンダー毎に通信プロトコルが異なる為、それぞれの通信に対応するアプリケーションが必要…。
- 言い換えると各PLCが異なった言語でコミュニケーションを行うので、それぞれの言語を理解する翻訳者を都度用意する必要あり。
- 例：アメリカ人(英語)と日本人(日本語)がお互いの言語でコミュニケーション、理解不可。

OPCインターフェイスを用いると…



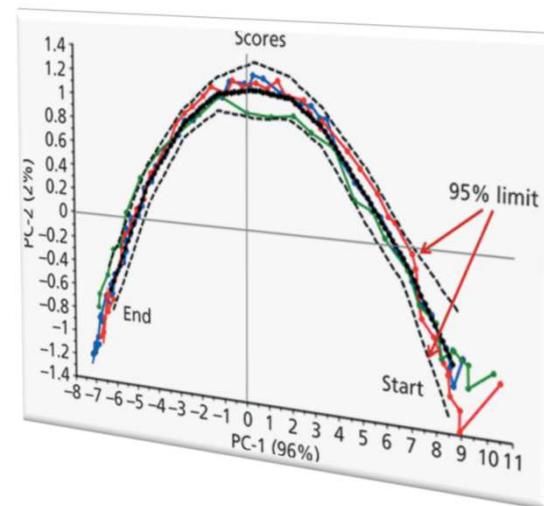
- OPCサーバが各社異なった通信プロトコルを共通のものに変換。
- OPCサーバーが各社で異なる通信言語、方言を理解し標準語/共通語に翻訳を実行。
- これにより、それぞれ欲しいデータに対して共通の方法でアクセスを行う事が可能。
- 例：アメリカ人と日本人が共通言語(英語)でコミュニケーション、理解可能。英語がOPCの働き。

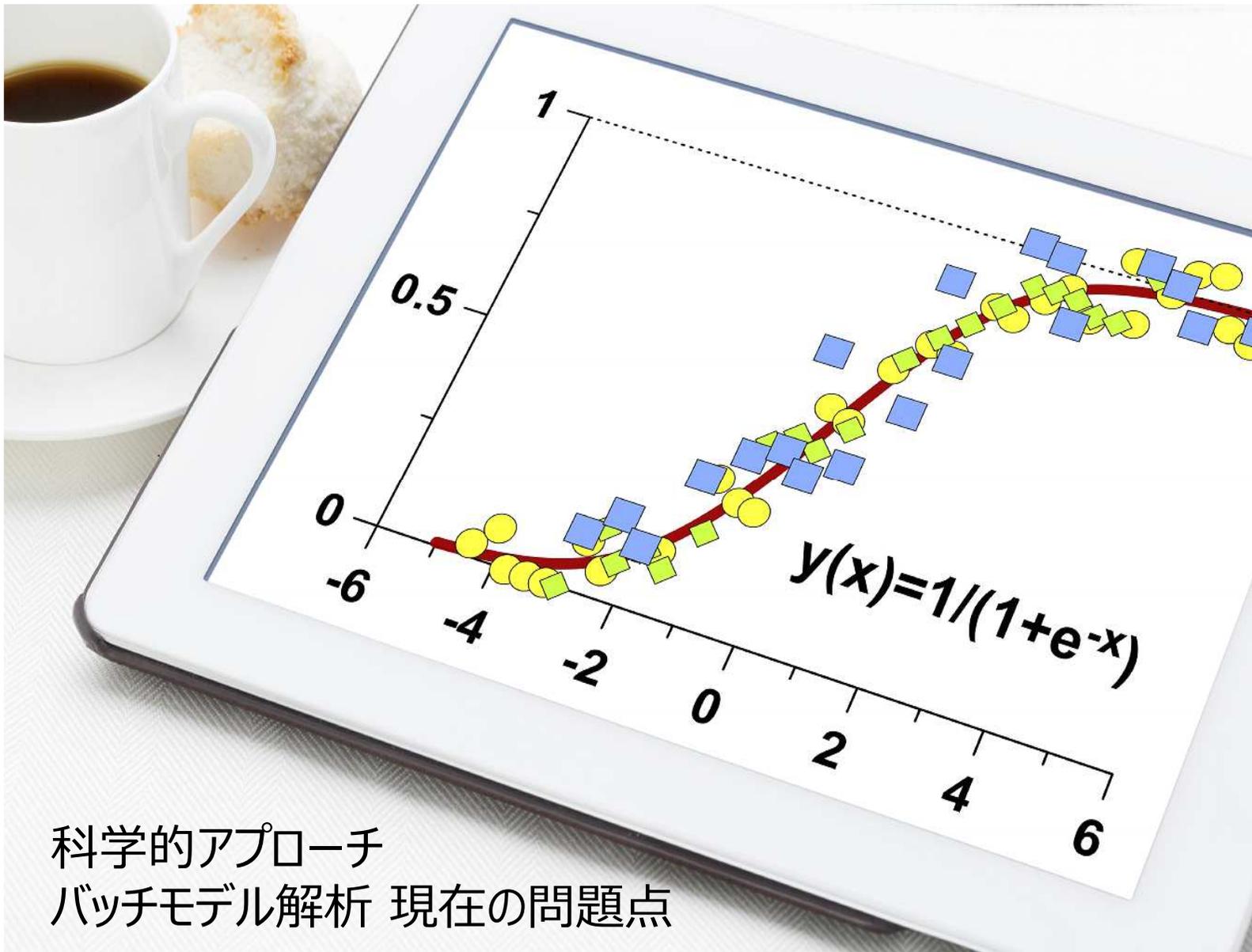
USB I/Oを介したシステム例



- 外部出力を持たないPATツールにもパソコン側からI/O出力が可能。
- 得られた測定値を用いた将来的なフィードバック・フォワード制御、外部トリガーによるPATツールの測定指令を与えることが可能。
- PLCやOPCを介さずに簡易的なシステム構築を実現。

6. バイオ医薬品工程 バッチデータ解析手法

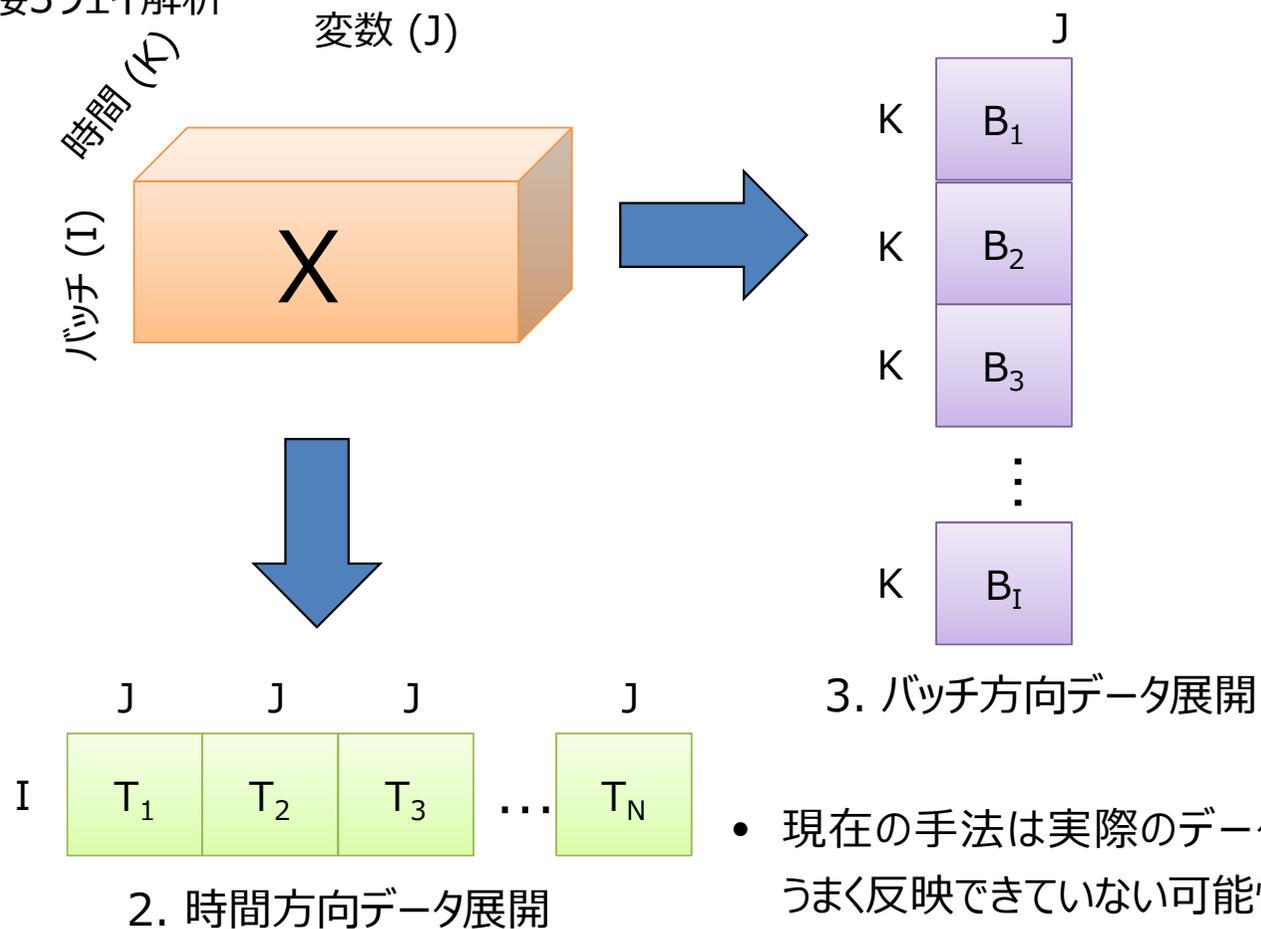




科学的アプローチ
バッチモデル解析 現在の問題点

データ配置と現在のモデリング例

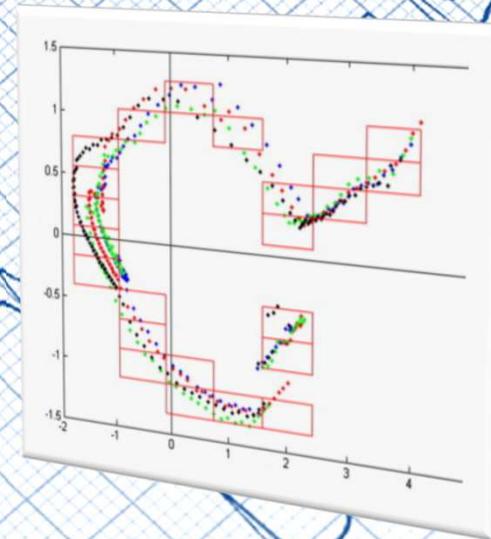
1. 直接3ウェイ解析



- 現在の手法は実際のデータ状態をうまく反映できていない可能性。

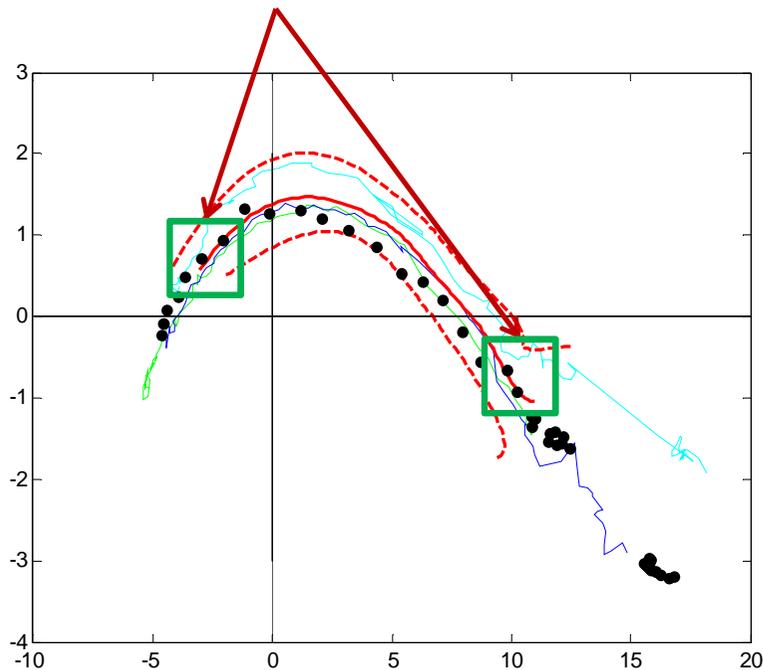
プロセスシグネチャー

製造プロセス中に発生した全ての詳細を提供する
一貫性のあるデータ見える化



相対時間における革新的モデリング手法

すべてのバッチの共通開始点と終了点

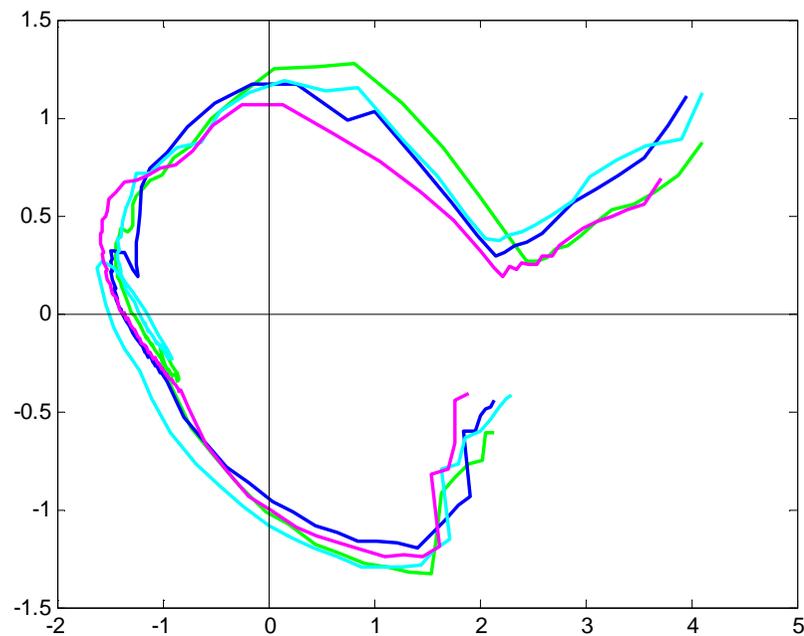


- 3つの履歴バッチは実線の細い線で表示。
- この手順では、平均と信頼区間を求める。
 - 赤い実線の平均値
 - 赤い点線は平均値の95%信頼区間を示す。
 - 新しいバッチの黒い点としての投影されたスコア

Assumption free modeling and monitoring of batch processes
Westad, Swarbrick, Flaaten, Gidskehaug, *J. Chemom*, (in review)

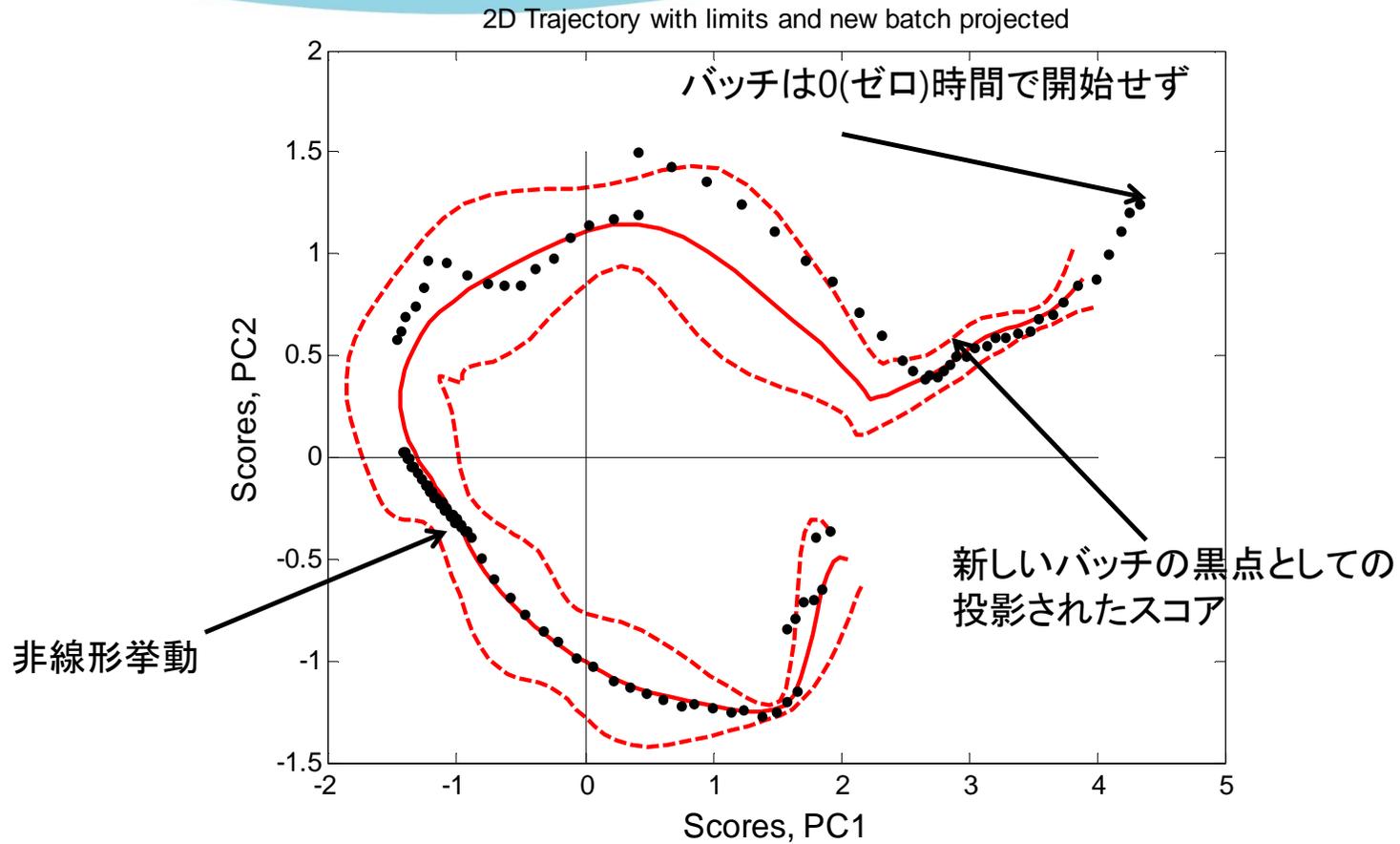
例：反応モニタリング

- 4つの履歴バッチ。
- 4つの変数。
 - 温度×2点
 - 圧力
 - 光学濃度(OD: Optical Density)測定
- 新しいバッチを投影。



4つの履歴バッチの主成分スコアプロット

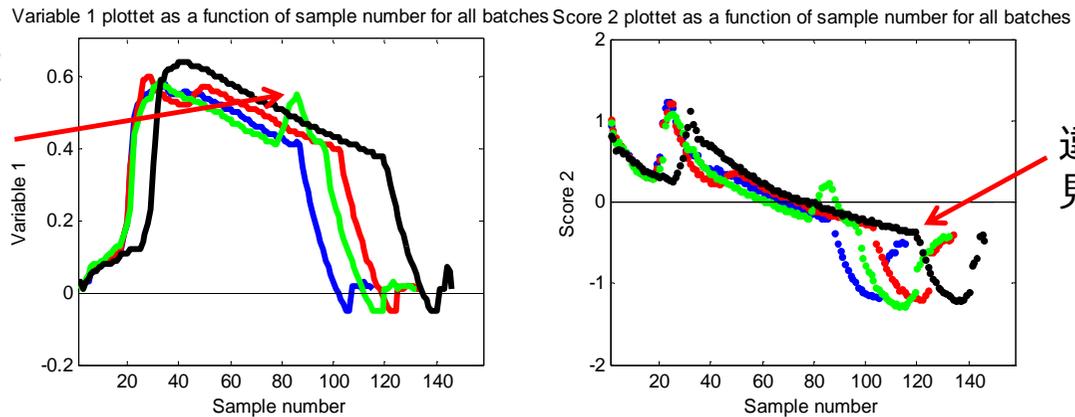
平均軌道と95%信頼区間



スコアと生データ

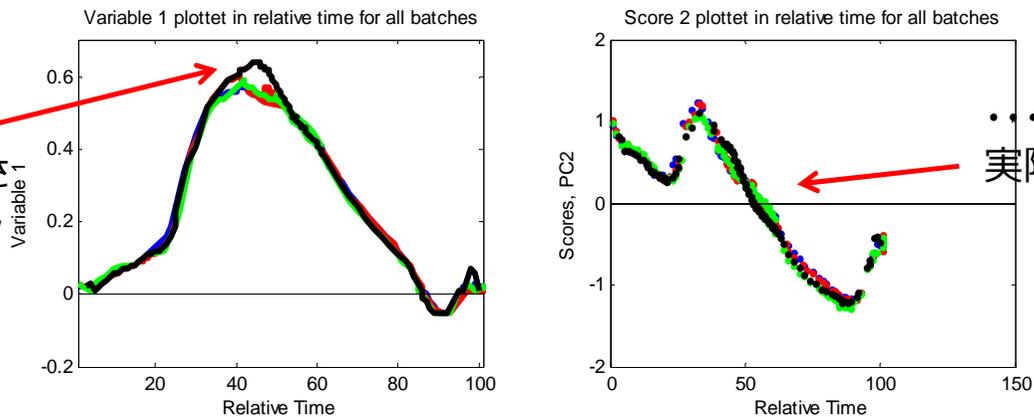
サンプル番号vs相対時間

バッチが明らかに異なるサンプル番号として表示



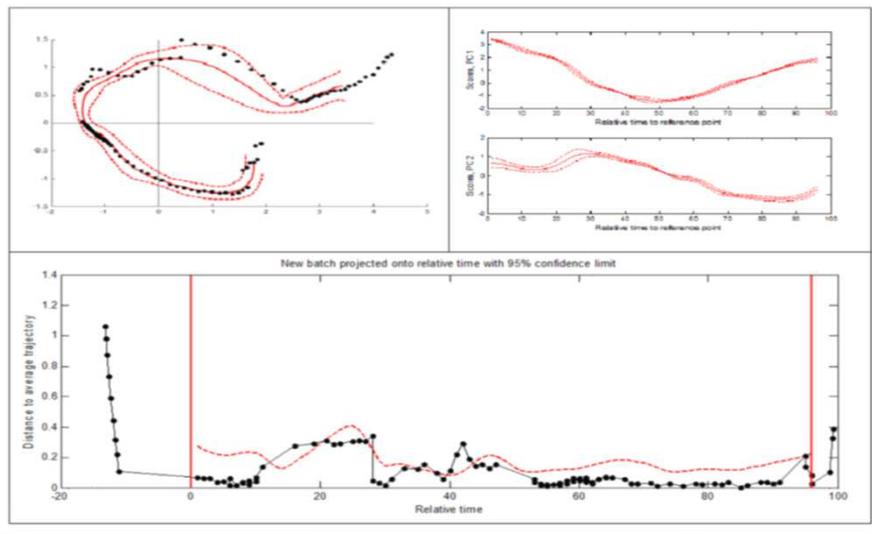
違うように見えるが...

相対時間で示され、バッチは同じ軌道に従う



・・・しかし、実際には同じ軌道

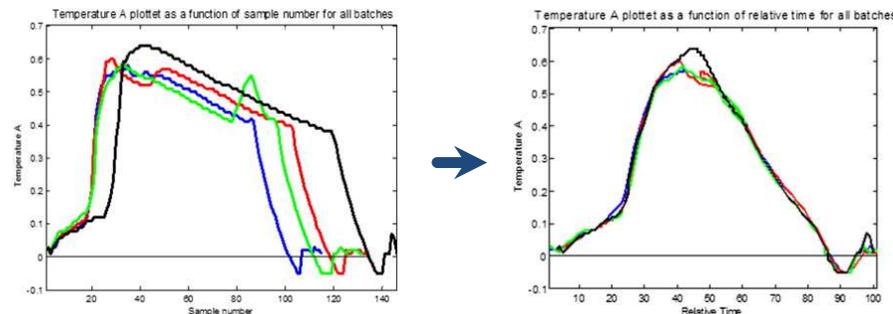
プロセスの革新的モニタリング



- 確立されたプロセスシグネチャーによる革新的プロセス。
- 確立された開始点と終了点に対して相対的な時間でプロセスを監視。
- 2つ以上のスコア値を持つモデルを評価するための動的な Hotelling T2チャート。
- モデルを軌道監視システムとして使用することも、階層モデルと組み合わせることも可能。

相対時間アプローチ要約

- "サンプリング数"として時間を削除し、相対時間で新しいバッチをモデル化。
- 個々の変数は相対時間で表示することが可能。
 - バッチを共通の長さに強制せず。
 - 個別変数またはスコアをまとめる必要なし(初期検討では正しいとは限らず)。
 - モデル化はいわゆる成熟度で行うが、それが必要な場合は相対的な時間で行うことが可能。
- 動的信頼区間を有するバッチの軌道の1次元表現は、オペレーターにとってコンパクトな視覚化手法。
- 経験豊富なユーザは、スコア、ローディング、残差および寄与プロットにアクセスし、深い考察が可能。

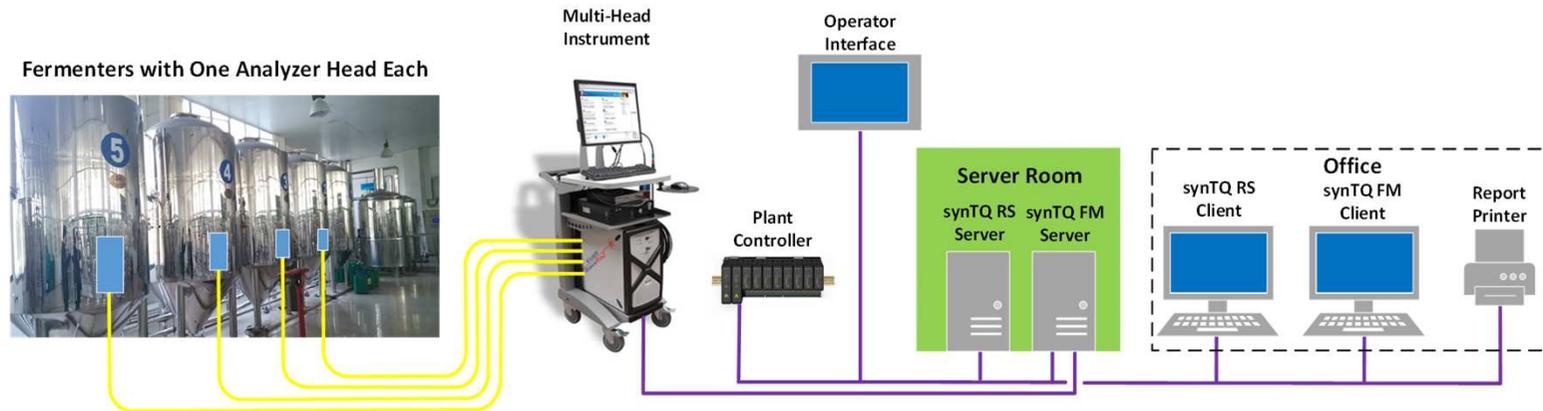




7. 適用事例



バイオ医薬品工程への導入：発酵工程例

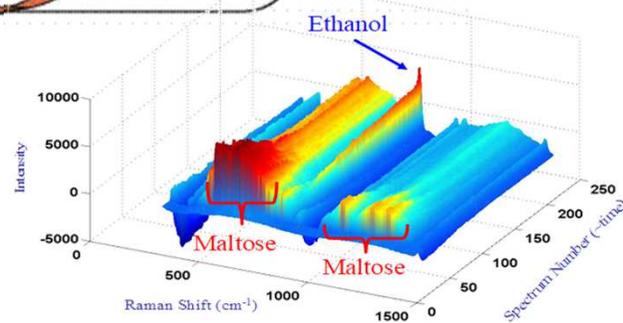
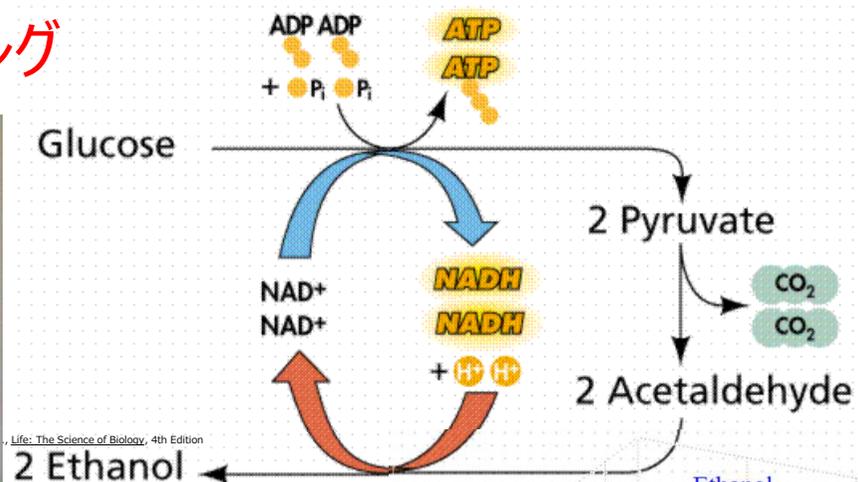


- 通常はほぼ全て、もしくは重要な属性値をモニタリング
- フィードバックによるプロセスの最適化が可能
- 最適な終点決定によるプロセス停止の自動化

発酵工程モニタリング

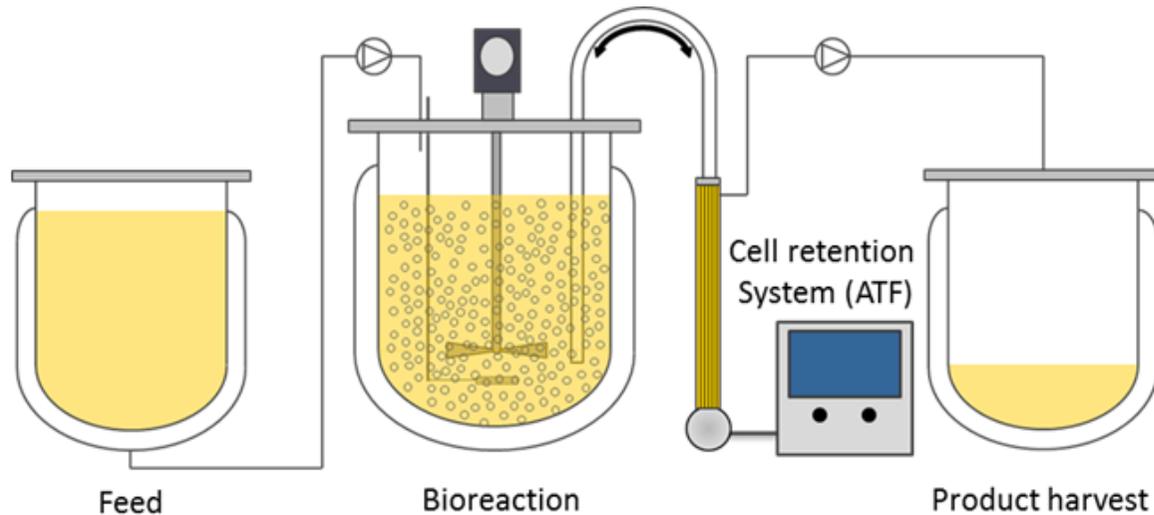


リアルタイムモニタリング



RAMANRXN SYSTEMS™
REACTION ANALYSIS, MONITORING AND CONTROL

連続バイオ医薬品工程と灌流



Raw Materials

Measure:

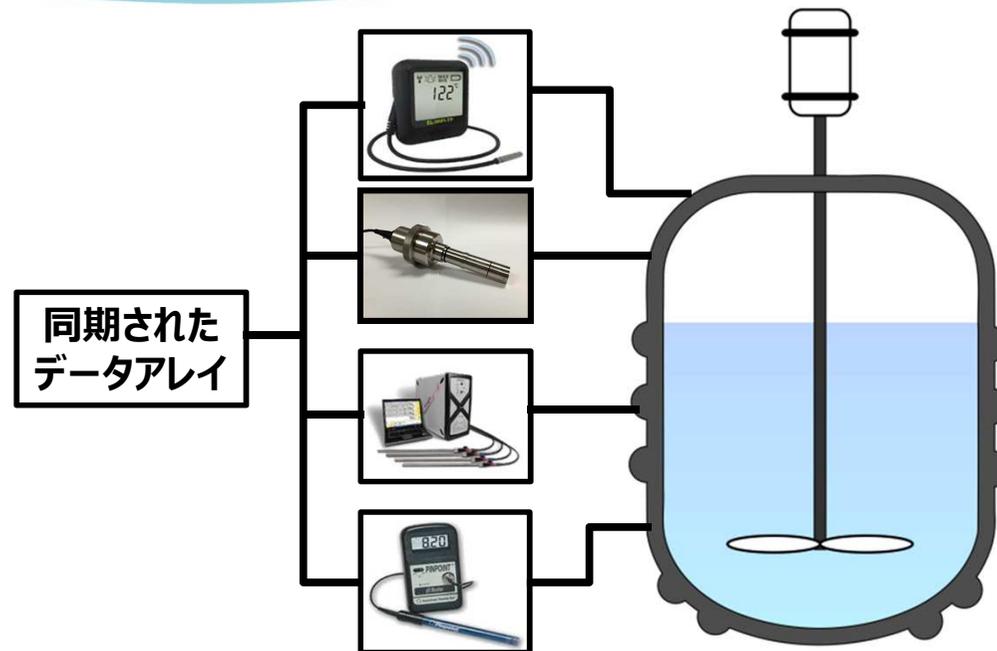
- ID & Characterization

Cell Culture & Fermentation Processes

Potentially measure:

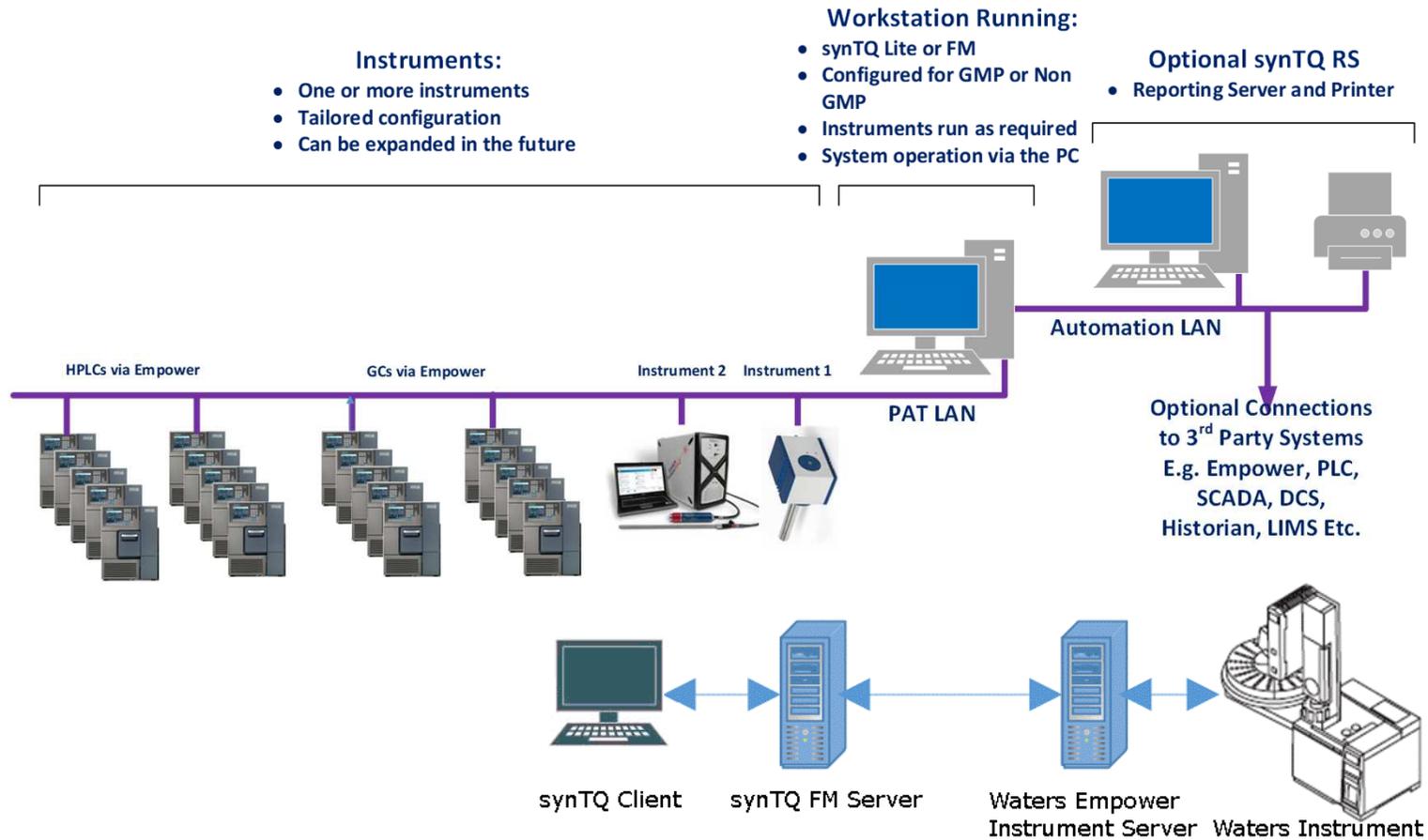
- Glucose
- Glutamine
- Glutamate
- Lactate
- Ammonium
- Osmolality
- Viability
- Viable cell density
- Total cell density
- Ethanol
- Glycerol
- Maltose
- Maltotriose
- Titre

データの取扱い

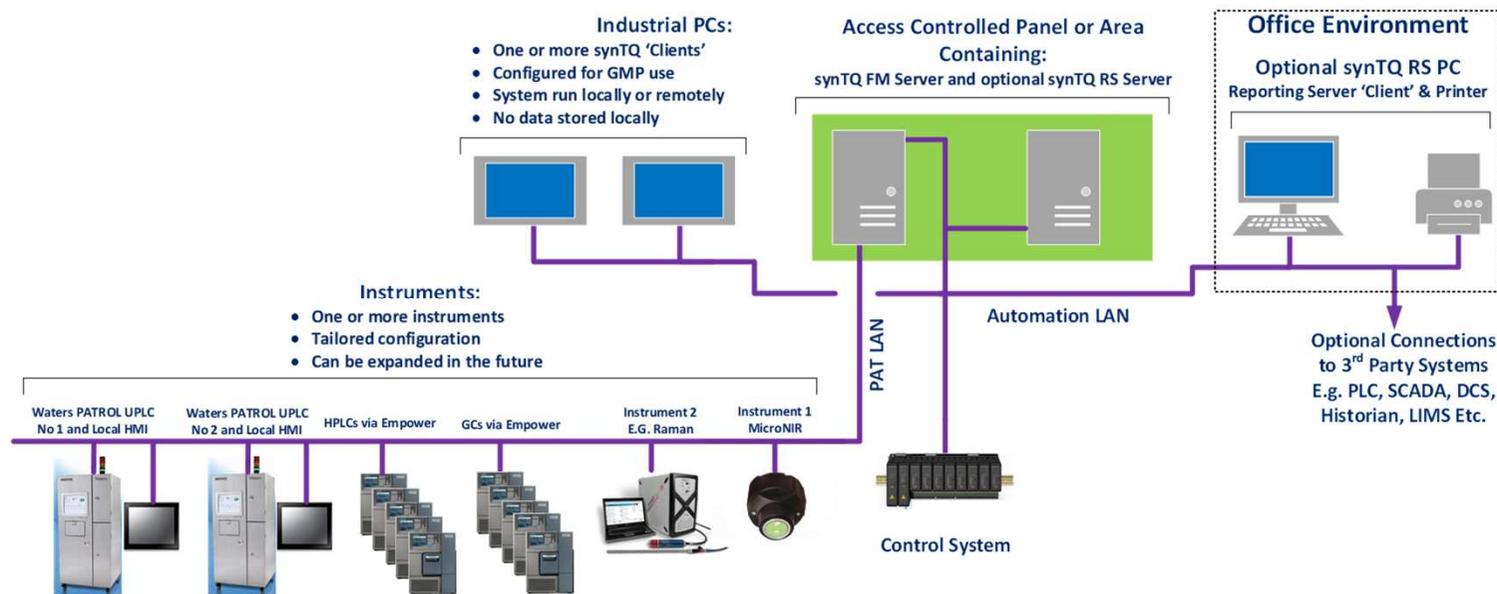


- バッチモニタリングでは代表的なサンプルのサンプリングが重要。
- 適切な位置でのセンサーの設置、最適なデータアライメントシステムが必要。
- オークストレーションシステムsynTQにより一連のデータが統合が容易に。
- 各種工程因子を用いて取りまとめ、多変量統計解析モデルの適用が可能。

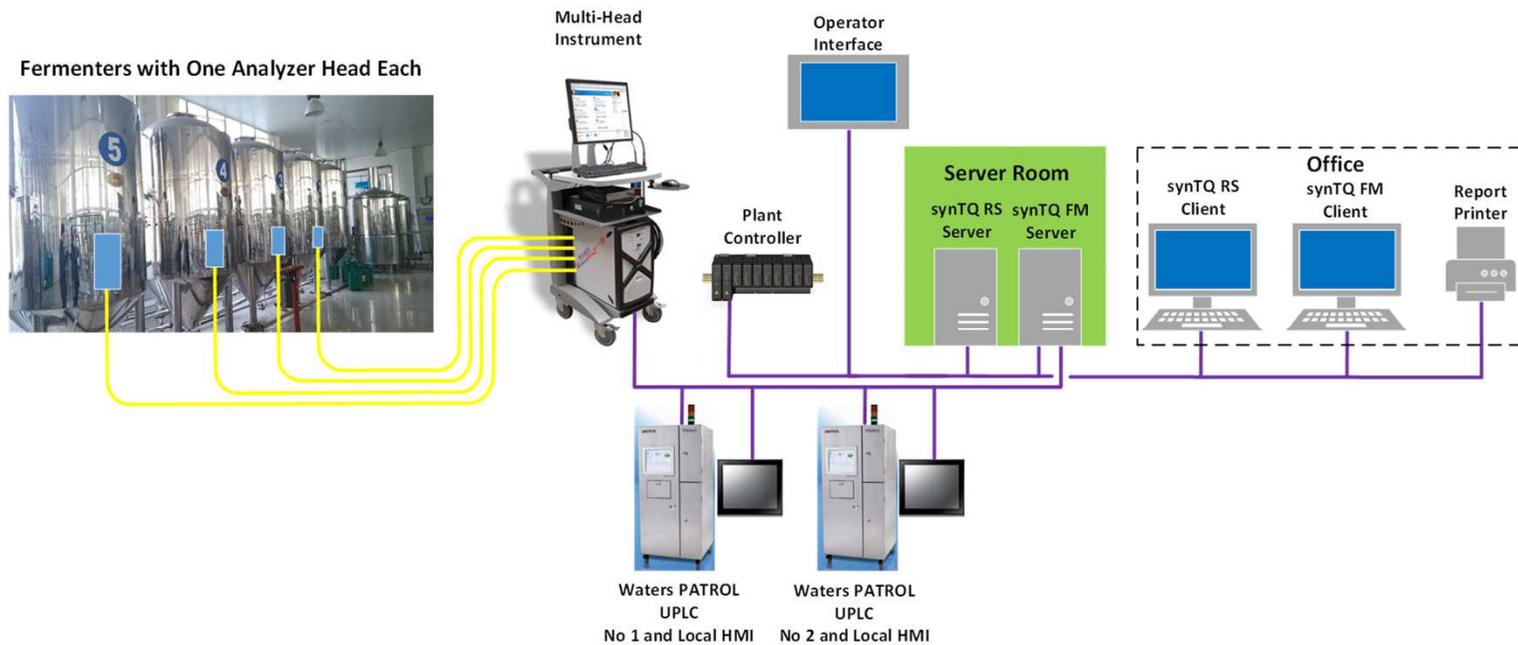
Waters社 Empower使用例(ラボ 初期検討例)



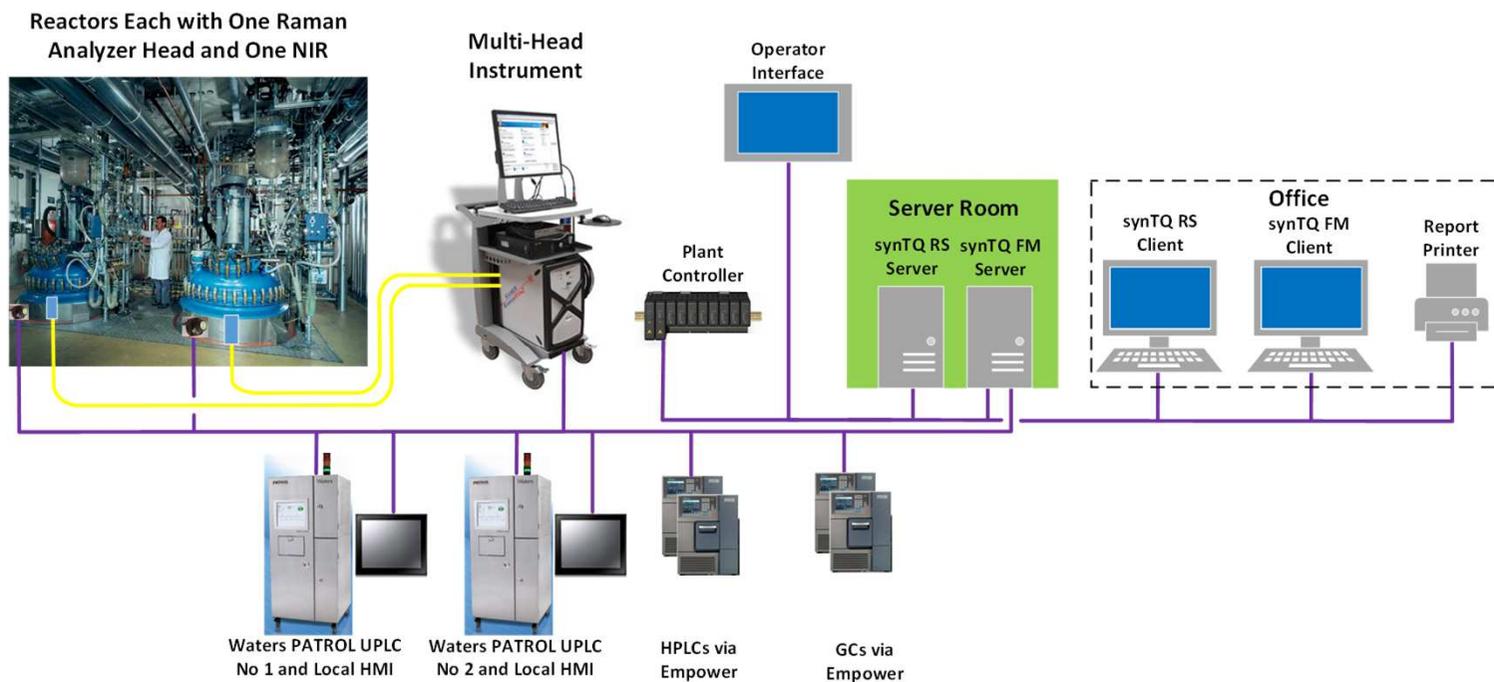
Waters社 Empower使用例(パイロットプラント例)



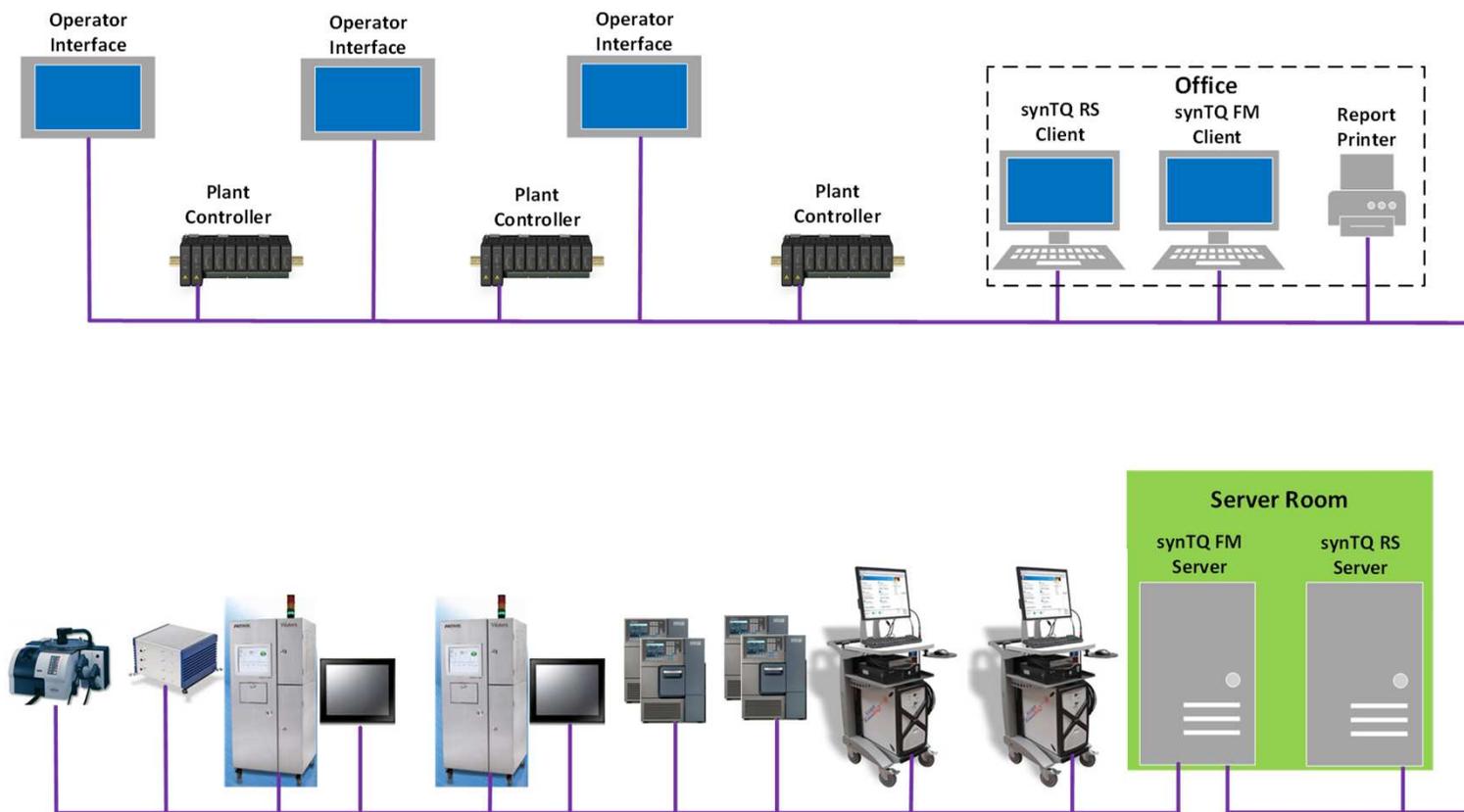
synTQ製造システム(例1: バイオ医薬品工程)



synTQ製造システム(例2: バイオ医薬品バッチ工程)



synTQ製造システム(例3: 連続工程)



Waters社 Empower synTQ設定

ロケーション設定:

Instrument Location Configuration ⓧ

Configuration Name

General ▼

Connection ▲

Instrument Server Address (IP Address or Machine Name)

System

Database

Node

Save

Polling period ms

Wait for processing delay seconds

Retrieve data timeout seconds

Save

Empowerログイン:

Login Credentials

Username

Password

Project Fetch

操作モード:

Control

SampleSet mode ✕

Listening mode ✕ Query ✕

Waters社 Empower synTQ設定 シングルインジェクション

ピーク選択:

Peaks

Method Set: TestPAT1

Channels: ACQUITY TUV ChA

Sample Set Method: TestMenu Runtime Variable

Sample Set Name: TestMenu Input

Selected Peaks

Peak2	<input checked="" type="checkbox"/>
Peak	<input checked="" type="checkbox"/>

フィールド選択:

Select Fields

Select Field Type: Peak

Fields

Name	<input checked="" type="checkbox"/>
PeakLabel	<input checked="" type="checkbox"/>
RetentionTime	<input checked="" type="checkbox"/>
Area	<input checked="" type="checkbox"/>
PctArea	<input checked="" type="checkbox"/>
Height	<input checked="" type="checkbox"/>

フィールド入力:

Select Sample Set Line Inputs

Injection index: 1 Input

Fields

SampleName	<input checked="" type="checkbox"/> Use	<input checked="" type="checkbox"/> Input
Processing	<input checked="" type="checkbox"/> Use	<input checked="" type="checkbox"/> Input

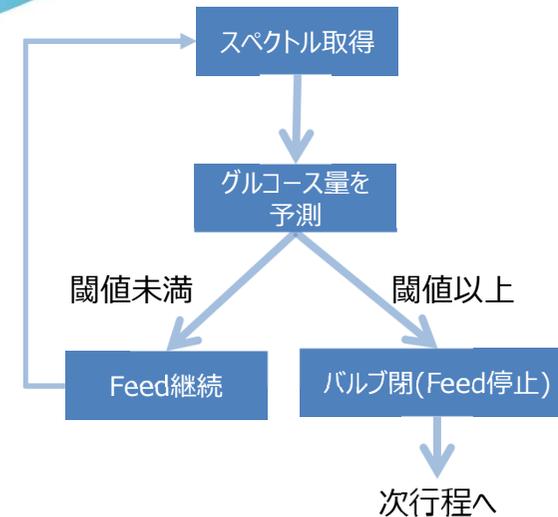
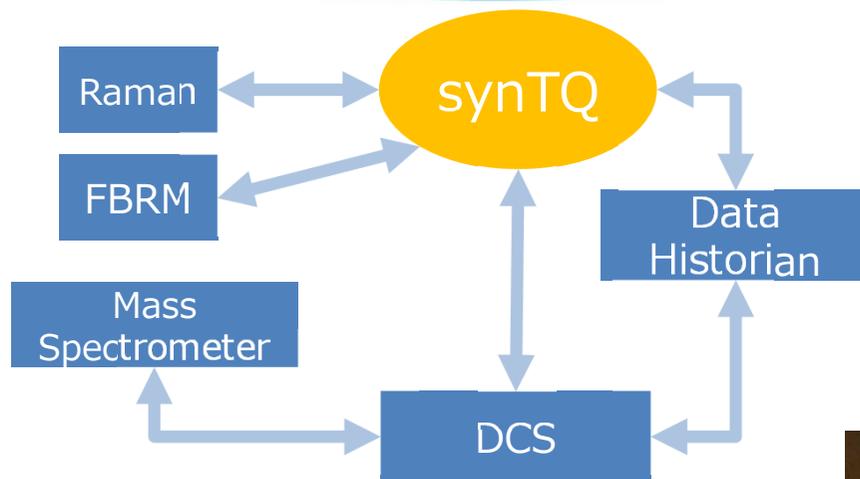
3

データ出力:

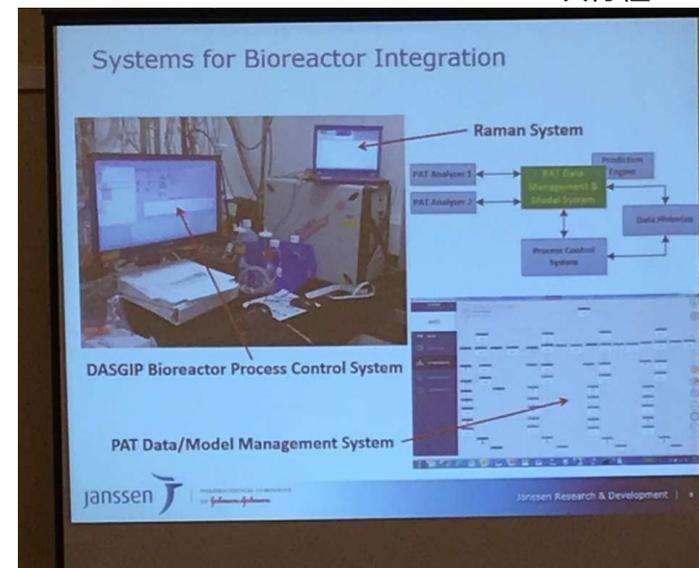
Outputs

Channel: 1	Name: Timestamp
Channel: 2	Name: Peak2 Name
Channel: 3	Name: Peak2 RetentionTime
Channel: 4	Name: Peak2 Area
Channel: 5	Name: Peak2 PctArea
Channel: 6	Name: Peak Name
Channel: 7	Name: Peak RetentionTime
Channel: 8	Name: Peak Area
Channel: 9	Name: Peak PctArea
Channel: 10	Name: RunStatus
Channel: 11	Name: OutputsNull
Channel: 12	Name: LastLineNumber
Channel: 13	Name: NumberOfLines

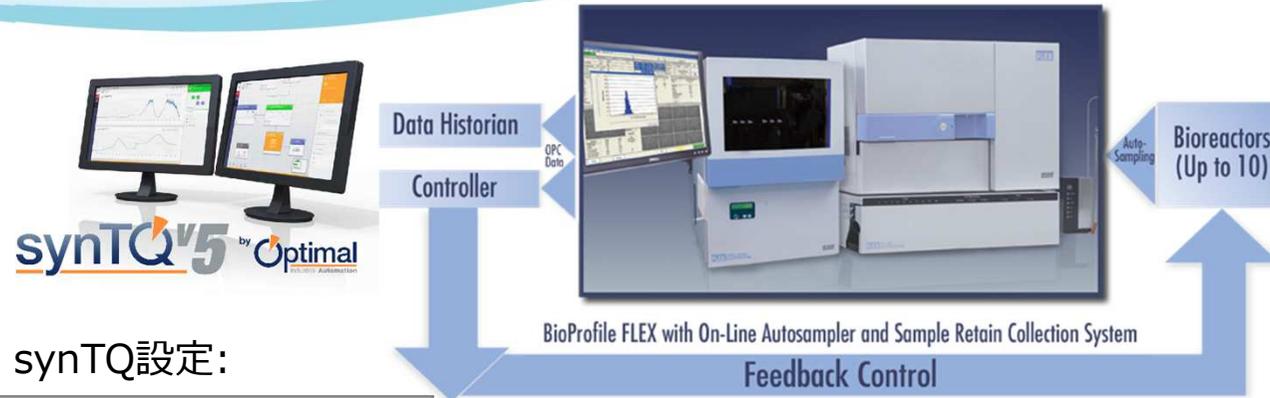
ユーザー事例(Janssen社)



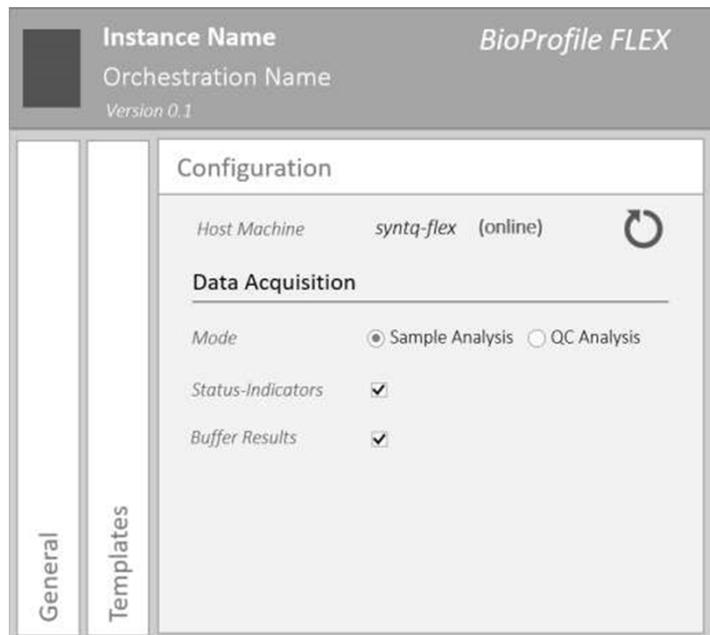
- FBRMとRamanはsynTQを通じて接続
 - Mass Spectrometerは全てのデータは抽出できないのであるピークを決め打ちでDCSに出力。
 - サンプルリング回数を減らし、Feedタイミングの予測/制御を行う。
 - 各リアクターごとにそれぞれモデルが必要でモデルメンテナンスが意外と大変とのこと。
- ※synTQユーザーミーティングより



ユーザー事例(Regeneron社)



BioProfile Flex synTQ設定:



- リアクターからBioProfile Flexを介して測定値を取得。
Gluc、Lac、Gln、Glu、NH₄⁺、pH、PO₂、PCO₂、Na⁺、K⁺、Osm(浸透圧)、Ca⁺⁺、CD/CVs、IgG
- 取得されたパラメータはOPCを介してsynTQに入出力され、制御値として利用。





8. システム採用ユーザー



システム採用ユーザー例 1/2



システム採用ユーザー例 2/2



synTQシステム採用ユーザー例 (GMPサイトにて使用 バイオ医薬品メーカー)

- Janssen



- Regeneron



- Bristol-Myers Squibb



- Eli Lilly



- Amgen



- Novartis



- Biogen



まとめ

- バイオ製剤研究者、製造者はQbDパラダイムシフトを考慮する必要性。
- QbD/PATシステムはビッグデータを生み出す。
- synTQシステムはビッグデータの取り扱い、情報の抽出を可能に。
- Optimal社 synTQはバイオ製剤データへ適用可能な強力なオーケストレーションシステムであり、大規模なデータを取扱える現在の所、唯一の市販システムである。

