



連続フリーズドライがバッチ製造から連続製造への パラダイムシフトにどのように適合するか

White paper



目次

連続生産	3
バッチ処理	4
連続凍結乾燥	5
連続生産の利点	7
ケーススタディモノクローナル抗体の連続製造	9
結論	10
参考文献	11

製薬業界は、複数の要因の結果として、製造効率と製品品質の改善というプレッシャーに直面しています：

- 世界的な医療予算の逼迫
- よりパーソナライズされた製品パイプラインとニーズ
- プロセスの低い製造効率
- より持続可能な製造プロセスの必要性
- 新薬の開発期間とコストの増加
- ジェネリック医薬品メーカーとの競争激化

これらすべての要因が収益を低下させています。その上、規制当局は、多くの重要な医薬品の「在庫切れ」を避けるためサプライチェーンの信頼性向上を求めています。

連続製造

連続製造の原則により、単一の大規模工場を多くの分散型の小規模製造ユニットで置き換えることが可能になります。そのため、連続処理は柔軟性と効率性を備えた次世代の製造手法として勢いを増しています。食品、パーソナルケア、石油化学、電子、ポリマーなどさまざまな産業で長年にわたり成功裏に実施されてきましたが、製薬業界ではこのアプローチの採用が遅れており、バッチ処理が主流の生産手法となっています。

連続システムを導入する障壁の一つは、従来の製造プラントが古く一般的に減価償却されている中で、連続製造向けの新しい資本設備を購入し、インフラを更新する必要があることです。

バッチプロセス

バッチ処理では、特定量の材料(例:活性製剤成分と添加剤)が一連の連続したユニット操作を経て最終剤形が生産されます。各単位操作は特定の設定で実行され、単位操作の終了点に達すると、プロセスサイクルが終了します。中間材料はその後、オフライン分析ツールを使用して制御室で品質が評価されるまで倉庫に保管されます。

この分割された製造アプローチは、バッチ製造プロセスのスループットを著しく遅らせ、事前に定義された品質基準を満たさない場合に経済的損失を引き起こす可能性があります。さらに、大量製造におけるバッチの失敗は供給チェーンに深刻な混乱をもたらし、製品供給に大きな影響を与える可能性があります。これは医療関係者は困難に陥り、患者は在庫切れという問題に直面することになります。このような状況は規制当局や政府から強く批判される事になります。

対照的に、連続製造はすべての単位操作を途切れることなく連続的な生産ラインに統合します。各ユニット操作ごとに開始/停止フェーズがなく、原料が連続的にプロセスに供給され、完成品が連続的に取り出されます。連続プロセスにおける品質保証は、重要なプロセスパラメータの連続的なモニタリングと制御、および原料、中間材料、製品の品質属性の連続的なインスペクションが必要であり、これはプロセスストリーム内でのアットライン、オンライン、またはインラインの測定を通じて可能になります。逸脱は、迅速に検出され、制御ループを介してプロセスパラメータをリアルタイムで調整することができ、これにより材料ロスが最小限に抑えられます。連続プロセスでは中間材料の取り扱いが必要なく、統合されたプロセスを通じて原料が直接成品に変換されるため、材料スループット時間が短縮されます。

連続製造は通常、小規模なプラットフォームで作成し、これを複製する事で高いスループットを得ることができます。このような方法であれば、供給チェーンに対する致命的な混乱のリスクが大幅に低減し、設置された資産の使用においても大きな柔軟性が提供されるため、高額な在庫コストを削減することができます。

連続凍結乾燥

過去10年間で、製薬業界は徐々に伝統的な低分子医薬品からバイオ医薬品に焦点を移してきました。しかし、後者の開発と製造にはいくつかの課題があります。そのうちの1つが製剤化を成功させる事です。冷蔵または凍結状態での輸送と保管は最も簡易な解決策ですが、これは特に温暖な気候の国々ではコストやエネルギー消費の問題を生じます。その結果、バイオ医薬品の約40%以上が、安定性と保存性を高めたサプライチェーンを提供するために凍結乾燥されています。

医薬品のバッチ凍結乾燥は、時間がかかり、効率が悪く、エネルギーを消費し、費用がかかり、制御が不十分なプロセスですが、50年以上にわたって運用されてきました。しかし、これらの問題に対処するために連続凍結乾燥技術が開発されました。

バッチ凍結乾燥と連続凍結乾燥の大きな違いは、凍結時にあります。連続凍結乾燥では、液体溶液が詰まったバイアルが縦軸を中心に回転する「スピン凍結段階」(図1)があります。この際、遠心力により液体がバイアルの壁面に広がり、より表面積が大きく、非常に薄い均一な凍結製品層が形成されます。この層はバッチ凍結乾燥で得られる製品層よりもはるかに薄く、そのためSublimation rate が最大で従来の凍結乾燥方法の20倍高くなります。

これにより乾燥時間が大幅に短縮され、連続処理との互換性が生まれます。さらに、適用可能な冷却および凍結速度はバッチ凍結乾燥よりもはるかに速くなります。これはmRNA-LNPsなどの特定の生物製剤にとって非常に重要です。

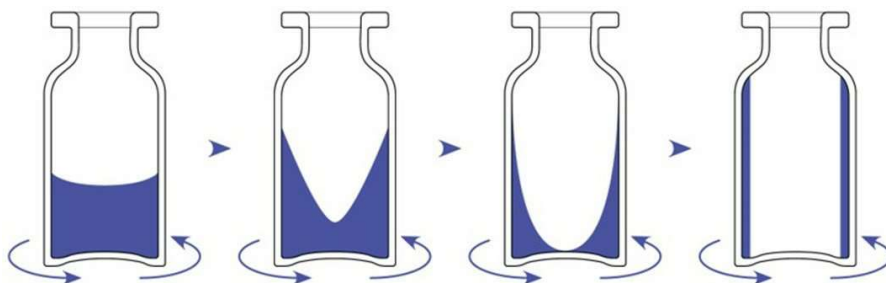


図1: スピン凍結のイラスト- バイアルを迅速に回転させ、バイアルの壁全体に薄い凍結層を形成します。

バッチ式と連続凍結乾燥式の第二の違いは、乾燥段階にあります。赤外線(IR)ヒーターが熱を供給し、各バイアルごとに非接触の連続インライン熱測定(図2)を通じて放射熱量を制御します。これにより、各バイアルを可能な限り迅速に乾燥させながら、最終製品の品質を保証し、バッチ式では乾燥器の棚とガラスバイアルの底部との間で変動が大きく非効率な熱伝達であったコンディションを排除します。スピン凍結と最適化された乾燥条件の組み合わせにより、単位投与レベルで乾燥時間を20倍以上短縮できる可能性があります。

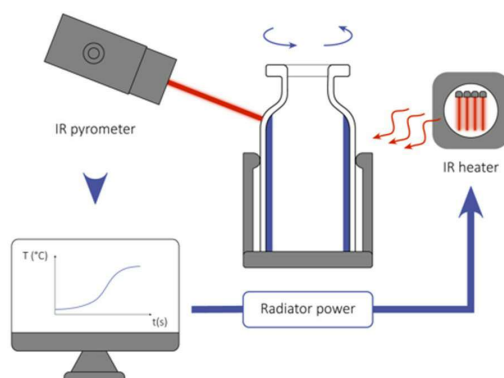


図2： 乾燥プロセスを制御するクローズド・フィードバック・ループの図。

スピン凍結後、バイアルをロードロックシステムを介して乾燥チャンバーに移送することで連続的な作業フローが生み出されます。このロードロックシステムにより、大気圧(スピン凍結)から真空(乾燥)への迅速な移行が可能となります。乾燥後、バイアルは第二のロードロックを介してキャッピングおよびストッパリングステーションに移送され、そこで大気圧に戻され、ストッパーが挿入され、キャップが装着されます(図3)。



図3： スピフリーズ乾燥の最終製品

連続製造の利点

FDAやEMAなどの規制当局は、バッチから連続製造への移行を支援しています。これらのプロセスへのサポートを強化し、連続製造をガイドラインに組み込んでいます。

米国保健福祉省食品医薬品局(FDA)の医薬品評価研究センター(CDER)は、「製薬イノベーションおよび近代化のための新興技術アプリケーションの進展に関する業界向けガイダンス」を統合し、欧州医薬品庁(EMA)の医薬品委員会(CHMP)は「ICHガイドラインQ13:原薬および製剤の連続製造に関するガイドライン」を導入しました。

長期的には、彼らがバッチ製造よりも連続製造技術をサポートする傾向にあると予想されます。

規制面の推進要因に加えて、連続製造を導入する多くの理由があります。

1. 高い効率化:連続製造の利点の1つは、生産プロセスを合理化することで、生産が連続的に行われ、生産量が増加したり、需給のバランスが向上したりすることです。効率性の工場は、生産へのスケールアップ時には、特に有益で、プロセス開発やエンジニアリングの実行に係る時間とリソースを大幅に節約できます。

2. 不良品と廃棄物の削減:連続製造の別の利点は、廃棄物の削減とバッチロスの減少です。企業がより少ないロス(より少ないリソースで)でより多くの製品を生産できるため、大幅なコスト削減に繋がります。さらに、廃棄物の削減は、より持続可能で環境に配慮した企業を目指す企業にとって重要です。

3. 品質の向上:連続製造はプロセスがより一貫しており、リアルタイムのモニタリングと制御が可能であるため、製品品質が向上します。これらの技術を単一のバイアル瓶レベルで実施できるので、欠陥率と不良率が低下し、特に生産をスケールアップする際に有益です。

4. 市場投入までの時間が短縮される:連続システムはプロセス開発において多くの利点を示します。少量の材料を消費し、高度な分析システムによって提供される処理ステップの理解が向上することで、より迅速なプロセス開発が可能です。連続製造によって可能となるより迅速な開発時間は、市場投入までの時間を短縮することができます。これにより、企業は競争力を維持し、顧客の要求に応えることができます。さらに市場投入までの時間が短縮されることで、有効な特許期間が延長され、収益が増加する可能性があります。

5. 柔軟性:連続製造はバッチ製造よりも柔軟性が高いため、企業は需要に応じて生産工程を調整することが容易です。企業が顧客の要求に応じてプロセスを調整する必要がある場合、特に生産規模を拡大する時には重要です。従来のバッチ凍結乾燥装置では、規制により検証されたプロトコルで指定されたバイアルに同じ量で製造する必要があります。さらに、バッチ凍結乾燥機に入れるバイアル数は、プロセス設定と製品全体の品質に影響を与えるため、生産量を変更することが難しくなります。

6. スケーラビリティ:連続製造の利点の1つは、小規模から大規模な量まで直接スケーラビリティを実現できることです。これにはほとんどまたは全くエンジニアリングやスケールアップの実行が必要ありません。連続的な生産プロセスが維持されるため、企業は必要に応じて生産量を増やすことが容易になります。連続製造と個別のバイアル制御により、小規模のラボスケールシステムから大規模なGMP生産スケールへプロセス設定をコピーする事が可能となります。

Case Study: モノクローナル抗体の連続製造

SimAbs社(simabs.com)は、連続製造プロセスを設計し、モノクローナル抗体の高品質な薬物物質を安定して生産しています。このケーススタディでは、連続製造で生産されたバイオシミラー抗体とその元の分子の比較可能性が示されました。

モノクローナル抗体(mAbs)の製造は非常に複雑で、高い生産コストがかかります。mAbsの構造や生物活性は、製造条件の微細な変化に非常に敏感です。そのため製造された製品の堅牢性と一貫性を証明することは極めて重要です。simAbsは、この重要な情報を得るために、商業的に利用可能なTrastuzumab(Herceptin®)についてのケーススタディを実施しました。彼らはsimAbsの連続生産プラットフォームを使用して製造された製品の品質プロファイルを評価し、これを元の分子と比較しました。このケーススタディでは、連続生産プロセスを5週間実施し、生成された抗体を直接収穫し、複数の精製工程を経て処理しました(図1)。



図1: ICB 概要

すべての分析結果によれば、連続プラットフォームを使用して生成された抗体は、製造全体の間、比較可能な品質プロファイルを示しました。詳細な分析によれば、連続製造によって生産された薬物物質は、一部の品質属性においてさえ Herceptin®を上回る結果を示しました。連続生産ラインは現在のバイオプロセスの基準を満たす能力があると結論付けることができます。今後は、Rheavitaの凍結乾燥技術を適用することで、この研究をさらに下流に拡張する予定です。

結論

連続製造は効率の向上、廃棄物の削減、床面積の低減、市場投入までの時間短縮、スケーラビリティ、そして小規模から大規模な量まで直接スケールする能力を提供することで、競争力を維持し顧客の要求に応える企業にとって貴重な投資です。さらに、凍結した製品と比較して凍結乾燥薬品の生産と輸送時のエネルギー消費の削減による利点も無視できません。生物製剤や医薬品の需要が増える中、企業は連続製造の利点とそれが収益に与える影響を考慮する必要があります。

より個別化された医薬品への需要増加は、より小規模な生産量を必要とし、柔軟な生産能力が求められます。この柔軟な生産能力の必要性は、既存のバッチプロセスに固執するのではなく、連続(凍結乾燥)プロセスを導入することで満たすことができます。

お気軽にお問い合わせください。

当社の連続凍結乾燥プロセスが、貴社の薬剤開発と製造にどのように利益をもたらすかをご案内いたします。

info@rheavita.com

www.rheavita.com



参考文献

- De Meyer L. et al. (2015) “Evaluation of spin freezing versus conventional freezing as part of a continuous pharmaceutical freeze-drying concept for unit doses” International Journal of Pharmaceutics 496, 75.85.
- Van Bockstal, P-J. et al. (2018) “Developing a framework to model the primary drying step of a continuous freeze-drying process based on infrared radiation.” European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 127, 159.170.
- Lammens J. et al. (2018) “The relevance of shear, sedimentation and diffusion during spin freezing, as potential first step of a continuous freeze-drying process for unit doses.” International Journal of Pharmaceutics 539, 1.10
- Lammens, J. (2022) “Development and Characterisation of a Continuous Freeze-Drying Technology for Unit Doses.” PhD Thesis, Ghent University. Faculty of Pharmaceutical Sciences. <http://hdl.handle.net/1854/LU-8750244>
- Vervaet, C., et al. (2013) “Continuous Processing of Pharmaceuticals.” In Encyclopedia of Pharmaceutical Science and Technology.



Rheavita.com

Poortakkersstraat 9C
9051 Ghent, Belgium

info@rheavita.com