

# プロセスシミュレーション及びスケジューリングツールを用いた大規模バイオ医薬品製造施設の設計と最適化

Abdelaziz Toumi, Christian Jurgens, Carmen Jungo, Bernd A. Maier, Victor Papavasileiou, and Demetri P. Petrides

翻訳： 川本 恵 (KAWAMOTO, Megumi)

## はじめに

バイオ医薬品産業の国際的競争と、安価で効果的な医薬品の需要の増加により、製薬企業の生産効率場はより効率を求められている。それゆえに、製造工程の開発とデザインは、ますます重要になっている。新しい医薬品にとって、製品と製造工程の品質に妥協することなく市場参入にかかる時間を最速化することは非常に重要である。これは特にバイオ医薬品にあてはまる。というのは、一般的にバイオ医薬品は“プロセスが製品をつくる”といわれており、新しい医薬品の規制当局の承認後のプロセスの変更の実施は非常に難しい。

製造工程開発担当の科学者には、新規の有効分子の製造プロセスを最適化するために限られた短い時間しか用意されていない。同時に、技術者チームは、新しく開発する製品に必要な新しい生産ラインの設計と建設という課題に直面する。両者のハードルは、プロセスシュミレーターや製品スケジューリングのツールのような適切なコンピューター支援を使用することにより軽減することができる。

我々の大規模バイオ技術 (Large Scale Biotech; LSB) プロジェクトの目的は、既存の Merck Serono (Vevey, Switzerland) 製造工場の新医薬品製造設備のデザインを支援することであった。工場は最初に並行してモノクローナル抗体と融合タンパク質の二つの分子を製造することが決定された。将来的には、メルクセローノのパイプラインから、更なるモノクローナル抗体と関連分子が同じ工場で製造されることが想定されている。新しい工場のスペースは限られているため、設計は非常に困難で複雑であった。コンピューター化されたプロセスモデルは、全てのデザイン関連のアクティビティをサポートした製造シナリオの分析と評価を促進するために、このプロジェクトの基本設計の早い段階で開発された。本論文では、モデルの開発、直面した課題、この取り組みから得られた便益といったから得られた戦略について解説する。

## モノクローナル抗体の生産

モノクローナル抗体は、リウマチ性関節炎、乾癬、クローン病、移植片拒絶反応、様々な癌など幅

広い様々な病気の治療に使用されている巨大たんぱく質である。それらは、バイオ医薬品業界で最も急成長している分野である。20種以上のモノクローナル抗体と融合たんぱく質は米国と欧州において販売が承認され、約200のモノクローナル抗体が様々な適応症に対して臨床試験中である。その市場は毎年15%以上成長しており、2010年には、300億ドルを超えると予想されている。

図1は、典型的なモノクローナル抗体の製造工程のフローチャートを示している。左側は最初の工程段階（接種材料）とバイオリアクターを示している。このようなプロセスには、いくつかの細胞増殖ステップと接種材料の体積を増加させるために最初に2、3のバイオリアクターステップがある。バイオリアクターにおける細胞増殖と原薬生成には通常11日必要である。洗浄や繰り返しの時間を考えると、流加培養モードで操作される製造用バイオリアクターの全サイクル時間は14日程度である。この時間には、毎週固定量でバッチ製造が行われる場合に、サイクル時間を同期させて、また発酵時間にバッチからバッチへの交替に対応するための稼動しない時間も含まれる。製剤用バイオリアクターの運行が完了したあと、一旦回収されるが、典型的には、その際に細胞除去のための遠心分離と濾過が行われる。精製工程は、大抵、3回のクロマトグラフィ、ろ過/濃縮ステップ、及びウイルスの除去/不活性化ステップでとなる。全体の原薬の回収率は、約70–80%である。

そのようなプロセスは、多数の溶媒と洗浄液（大抵20–30）を必要とするが、メインプロセスに必要なとき時間どおりに準備がされていなければならない。その準備と溶媒等の貯蔵には大量の数のタンクが必要である。大抵のタンクは、溶媒の準備と多種の液体の保存、使用後の洗浄に使用される。工場のデザインにおいて、そのようなタンクの数を見積もることは非常に困難な作業である。図1には、そのような溶媒の準備や液体の保存作業については示されていない。しかしながら、本プロジェクトのモデル開発では、そのような観点も考慮に入れられた。

我々のデザインプロジェクトは異なるモノクローナル抗体を生産できる2つの生産ラインをもった施設のモデリングと最適化である。それぞれのラインには、1つの精製工程に送り込まれる4つの製造用バイオリアクターがある。2つの生産ラインは、それら自身の独立したメイン装備を持っているが、培養液や溶媒準備用のタンクを共用している。またそれらは、全てのユーティリティ、たとえば蒸気、注射用蒸留水（WFI）、高純度水（HPW）、廃棄物収集、処理システムなども共用している。

## プロセスシミュレーションツール—その評価と選択

コンピューターにより支援されるプロセスデザインとシミュレーションツールは1960年代前半から化学工場や石油化学工場で使用されてきた。それらの工場のシミュレーターは、連続工程モデルとそれらの一過性の連動のためにデザインされてきた。しかしながら、大抵のバイオ医薬品はバッチと半連続モードで生産される。それらのプロセスは、時間依存的に一連の事象を担うバッチプロセスシミュレーターに合致するよう最適化されている。1990年代中期に、Aspen Technology社は、現在ではAspen Batch Process Developerとよばれる*Batch Plus*を導入した。同じ時期、Intelligen社（Scotch Plains, New Jersey）は、*SuperPro Designer*を導入した。SuperProが当初重点をおいたことは、バイオプロセスングである。長年にわたって、その領域は、低分子の医薬品中間体（API）のモデリングとさらに医薬品製造プロセスのモデリングにまで拡大してきた。2005年には、Intelligen社は、製造プランニ

ングとスケジューリングツールである *Schedule Pro* を導入した。*Schedule Pro* は、デザイン支援と、障害除去、バッチや半連続モードを操作する多種製造設備の容量解析といったモデリングツールとしての機能も有する。

離散イベントシミュレーションもまた製薬工業、特に2次医薬品製造プロセスのモデリングにも応用されてきた。このタイプの確立されたツールは ProModel 社(Orem, Utah)の *ProModel* や Rockwell Automation 社(Milwaukee, Wisconsin)の *Arena* や *Witness*、Imagine That 社(San Jose, California)の *Extend* も有するものである。そのようなツールで開発されたモデルの焦点は、毎分ごとのイベントの時間依存性とプロセスのアニメーション化である。離散イベントシミュレーションは、しばしば様々な継続的なステップや機器の故障やプロセスの遅延のようなランダムなイベントの影響を評価するのに使用される。物質のバランス、設備の規模、費用分析は、通常はこのようなモデルでは範疇外である。このようなツールのうちのいくつかはカスタマイズ可能で、第三者の会社が、時々それらを業界固有のモジュールを作り出すためのプラットフォームとして使用される。たとえば、Bio Pharm Services 社(Bucks, UK)は、バイオ医薬品のプロセスの拡張基板モジュールを作成した。

マイクロソフトエクセルは、生物製剤生産プロセスにおける物質のバランス、設備規模、費用分析を行うモデル作成ができるもう一つの共通のプラットフォームである。いくつかの会社は、エクセルでもバッチプロセスの時間依存性に対応できるモデルを開発してきた。これは、エクセルの Visual Basic for Applications (VBA) の拡張コード(マクロとサブルーチンの形式)の記述によって一般的に行われてきた。Biokinetics 社(Philadelphia, Pennsylvania)の *K-TOPS* はこれに属する。

Merck KGaA (Merck Serono の関連会社)の技術者は、化学薬品/製薬プロセスの Batch Plus、Axxom Software AG (Munich, Germany)の *Orion-Pi* や Sim Plan AG (Munich Germany)の *SimPlan* のようなプランニングツールシミュレーターを試みてきた。Batch Plus は最初にこのプロジェクトのために考えられたが、最終的には制限されたバイオプロセスモデリングと高度のスケジューリング機能のために採用されなかった。代わりに、SuperPro Designer と SchedulePro は2つのツールの組み合わせがこのプロジェクトのモデリングおよびスケジューリングの両方を満足させるという理由で選択された。SuperPro Designer は効果的にバイオプロセスの手順をモデリングすることができ、2つの製造ラインの組み合わせられた操作スケジュールを SchedulePro にエクスポートできる。それゆえに、溶媒準備のタンクやユーティリティのような共用資源利用の可視化を可能にした。これらのツールを選択した他の理由は、SuperPro と SchedulePro が新しい工場が建設されている Vevey の Merck Serono の研究技術部ですでに採用されているからである。多部署による共通ツール採用によって、様々なチームの中のコミュニケーションに共通のプラットフォームを創りだし、始動や各段階への引き継ぎがスムーズに進行するという結果を生み出した。

## バッチプロセスシミュレーターのモデル作成

シミュレーションモデル作成の最初のステップは、プロセスについての情報の収集となることである。今回の場合、物質の入力やパラメーターの操作に関する情報を含むプロセスの原案と構成図はすでに用意されていた。事業部と情報を交換した後、チームは、不足しているデータを推測しなけれ

ばならなかった。プロジェクトの始動時に、未知の工程パラメーターと操作時間の大きな見積もりは立てられた。プロジェクトが進行するにつれて、その見積もりは、何度もアップデートされ、様々なモデル開発を理解し、軌跡をたどるために完全に文書化された。

バッチプロセスモデルの作成ステップは一般的に全てのバッチプロセスシミュレーションツールと同様である。最も効率的な方法は少しずつ着実にモデルを組み立て、徐々に各パートの機能性のチェックをすることである。第一段階として、材料（純粋な物質や混合物）の登録が行われる。次に、必要な単位手順を組み立て、各物質のフローストリームに加えていくことによってフローチャート（図 1）は開発された。オペレーションは単位手順に加えられ（次項参照）、それらの操作条件と性能パラメーターも定められる。

SuperPro Designer では、バッチプロセスモデルの表示は、一般的に、バッチレンピ表示に使用される ISA S-88 規格に基づいている。バッチプロセスモデルは、本質的には一定量の特定の製品がどのように作られるのかが記載されたバッチレシピに基づいている。一つの基本的な操作ステップは、連続プロセスに使用される単位操作と対比して、“unit operation（単位手順）”と呼ばれる。手順に含まれる各々のタスク（移入、発酵、移出、CIP など）は“operations”と呼ばれる。単位手順は、1つのアイコンでフローシートに表示される。図 2 は、どのオペレーションを通して単位手順に加えられるかのダイアログを示している。左側のダイアログは、手順の前後で利用されるオペレーションを示しており、右側のダイアログは、登録されたオペレーションを示している。使用者は、2つのレベルのプロセッシングタスク（単位手順中における操作）が表示されることでバッチプロセスの設計と記録を行うことができる。

単位手順の操作を可能にするために、シミュレーターは、物質エネルギー平衡方程式を代表とする数学的モデルを計算する。設備サイズの計算は物質バランスによって得られた結果に基づいて行われた。単位手順のうちの複数の操作が設備のある部分に対し異なるサイズを指定する場合、ソフトウェアは異なる要求と全てのオペレーションにふさわしい設備サイズを選択するように調整する。設備規模は、どの操作のときも導管が容量オーバーとにならない程度に十分な大きさとなるが、資本コストを最小化するためにも必要以上には大きくはならないようにされる。シミュレーターが提供されたサイズが十分であることを確認すると、使用者が設備規模を規定することが出来る。ある種のタイプの設備にとっては最小活動体積のような制限を守るために、最小サイズの要件が考慮されなければならない。

バッチプロセスシミュレーターのアウトプットとしては、下記の要件が挙げられる。

- 全体のプロセスの視覚的表示
- 物質とエネルギーのバランス
- 設備規模とユーティリティのサイジング
- 資本とオペレーションコストの見積もり
- 工程スケジューリングとサイクル時間分析
- 処理量分析
- 環境影響評価

工程スケジューリングとサイクル時間分析についての結果は、一般的に時間関数としての設備占有率としてガントチャートで視覚化される（図 3）。タイプによってグループ分けされた設備項目は、Y 軸に示

され、時間は X 軸に示されている。チャートの水平バーは、一定の間隔の手順に沿って対応する設備の占有率を示している。異なる色は異なるバッチを示すのに使われている。同じ行の同じ色の複数のバーは、バッチ内の設備の一部の再利用を示している。一方で、異なった色のバーは、異なるバッチのアクティビティ（単位手順）に対応している。同じ設備を共用している重複したアクティビティでスケジューリングの衝突が発生すると、複数の行（各々衝突したアクティビティを示す）と Y 軸にエクスクラメーションマークが表示される。技術者は、このチャートによってスケジューリング衝突の解決とプロセスのサイクル時間の最適化を行うことができる。

## 多品目製造工場のモデリング

SuperPro Designer モデルが開発された後、多品種製造モデル作成のため各々のプロセスモデルは SchedulePro にエクスポートされた。SchedulePro のなかで、SuperPro Designer からインポートされたスケジューリング情報は、下記のような展開することができる。

- すべての手順に対して、設備プールから一つの設備の代わりに工程に使用可能性のある設備リストをあげることができる。
- 付属設備はできるだけ設備プール中で割り当てられることができる。
- 融通のきく遅延（もし、必要な資源が利用できないとき、オペレーションのスタートを遅延させることができる）を明示し、このように手順の実行強制力を緩めておくことができる。
- 基本的に正しいタイミングでの資源の利用は、カレンダーで明示することができる。

これらのすべての特徴は、培養液と溶媒準備のモデリングにおいて特に有用なことを証明した。多品目製造モデルは、培養液や溶媒準備用タンク、ユーティリティの産生システムおよびバイオ廃棄物処理システムのような共通資源の要求を表示して視覚化することができる。多品目製造モデルの構造と境界領域は図 4 に示すとおりである。

多品種製造モデルが構築される、すぐにユーティリティと原料消費、スケジュールの衝突の潜在性や設備能力問題などの幅広い質問に回答するために使用された。

## モデル開発とバリデーションに関する障壁

本プロジェクトにおいて分析されたプロセスは、製造ステップ数や順序を標準化する目的で基盤技術を使用して開発されてきた。製剤品質に影響する全ての工程パラメーター（例えば、クロマトグラフィ精製段階）はプロセス開発の最後までに決定された。そのような工程パラメーターは、本プロジェクト中で変更されなかった。代わりに、資本コストや容量（例えば、溶媒準備や保存液のためのチューブの数やサイズ、移送ラインや洗浄の条件等）に影響するエンジニアリングパラメーターに焦点をおいた。

モデルを最新のものに維持し続けることは、施設デザインが多くの困難な状況下にあったため、非

常多くの障壁があるものであった。工程や一般的な工場デザインに関する情報の収集は、多くの人が関わっているため、単調で退屈な時間のかかる仕事である。将来のモデル開発者に対してアドバイスすることは、適切な情報の流れ及びシミュレーションチームを含むプロセスの変更管理の開発である。そうすれば、シミュレーションチームのメンバーは最新のプロセスと工場の情報へ持続的なアクセスをすることが出来る。

モデルのバリデーションは、そのチームが利用できる情報（例えば、プロセスの記録、過去の運行に基づいた操作経験、分析結果など）に基づいた。プロセスパラメーターのバリデーションは、プロセス開発部が実行した以前の運用からのバッチレコードに基づいた。最初の見積もりは、溶媒や培養液の準備や CIP/SIP アクティビティのような現行のプロセスの値を参考に作成された。

溶媒準備の領域のモデリングのシミュレーションは最も困難な課題の一つであった。それは、図 5 で説明されるようなたくさんの制限があるという事実が原因であった。主要な設備には、複数の溶媒準備用のチューブがあった。補助設備のリストは 3 つの密閉粉末移動システムと 2 つの RIP スキッドがある。このモデルは溶媒準備に使用されるユーティリティのインターフェイスやタンク貯蔵設備とのインターフェイスを含んでいた。2 つのプロセスに必要な 40 種の異なる溶媒準備は 40 の異なる手順で示された。たとえ基盤技術が採用されていたとしても、2 つの製品（1 つはモノクローナル抗体、もう一つは融合たんぱく質）の異なる物理的特性によって、大量のバッファーが必要とされた。溶媒準備と液体保存にかかるのモデリングは多数の接続的な制限があるため、特に困難であった。例えば、もし貯蔵施設のある材料がある溶媒準備に必要であったとしても、全てのプレパレーションチューブが貯蔵設備からの供給ラインに備え付けられているわけではなくそのとき、いくつかのプレパレーションチューブが、そのバッファーの準備に利用できるわけではないからである。これらの制限は様々なバッファープレパレーションのために適切な設備プールを定めることによりモデル化された。

シフト制限のハンドリングもとても困難なことであった。製造工場のある領域は 2 シフトモードで操作する計画が立てられたので、設備の適切な休止時間を規定しなければならず、また、融通の利く柔軟な遅延ツールもいくつかの操作に加えなければならなかった。遅延ツールを用いたことで、施設の休止時間や必要な材料の不足事態に対応して、自動的に操作の開始をシフト（もしくは操作の中断）することが出来た。その遅延ツールは、また材料供給、ユーティリティ、人材制限を操作することもできた。しかしながら、そのような制限は、モデルに複雑性を加え、著しく計算時間を増やす。もし、問題が制限をオーバーしていたら、この遅延ツールは重要な問題解決法を生むことが出来ない可能性さえあった。

## 結果の考察

モデルは主に共通の資源（例えば、ユーティリティ、培養液、溶媒準備タンクなど）を計測し、様々なシナリオを評価するために使用された。溶媒準備を必要とする設備の異なるシフトパターンの影響もまた評価された。そのようなツールを用いると、溶媒を昼間だけ準備すればいいのか、24 時間体制で準備すればいいのかを経営者が決定したいとき、人件費と資本投資のトレードオフを定量化することは簡単である。シナリオ評価のオプションは人件費を下げることになり、高い資本投資とはなるが、このモデルは非常に高い問題解決能力を持つ。より具体的には、もし、将来薬剤の力価が向上して精製サイク

ル時間を減少させる必要があると、工場は、精製工程の要求の変化に対応するために、溶媒準備を 3 シフト操作へスイッチする可能性がある。

WFI（注射用蒸留水）システムのサイジングは、これらのツールの使用でかなり単純化することができる。WFI システムは、蒸留水やサージタンクおよび材料を工場のあちこちに配送する循環ループをもつ蒸留器からなる。工場は能力は下記に示されるようなもので制限される可能性がある。

- ・ 工場は、蒸留器がつくるより多くの水を消費できない。
- ・ 急に一時的な増量を要求されたとしても、循環システムの能力を超えることは出来ない。
- ・ サージ容器はピークの間容量を維持できるほど十分に大きくなければならない。
- ・ 継続的な循環ループの洗浄サイクルは、すべての WFI の使用を中断する可能性がある。

工程シミュレーションは、蒸留器の大きさと循環ループのポンプ機能に応じて理論的な見積もりをすることができる。図 6 は、ある工場の WFI の需要を示している。チャートは瞬間的需要（赤線）、と 12 時間の平均需要（青線）を示している。チャートはまた、12 時間の累積需要（緑線）も右側の Y 軸に対応して示している。瞬間的なピークの需要は、このシステムの最小のポンプ機能（23,000 kg/h）を示している。対応する 12 時間の累積ピークは、128,000 L のサージタンク機能の見積もりである。蒸留器の操作頻度とサージ容量のトレードオフは平均時間の変化によって見積もることが出来る。長い時間を選択すれば、より大きなサージタンクと低い蒸留器操作頻度を予測する。図 7 は、130,000 L のタンクサイズと 11,000L/h の蒸留器操作頻度に応じたサージタンクの WFI 残量分析結果を示している。蒸留器は、タンクのレベルが 35%以下に落ちると供給を始め、タンクが満タンになるまで供給は続けられる。蒸留器の操作頻度は、青の段階関数線によって示されている。

バイオ廃棄物処理システムのサイジングは同じ方法で対処することができる。そのようなシステムは、通常は、定期的に操作を交互に行う 2 つのタンクを含有している。（1 つは、廃棄物を受け取り、もう 1 つは、廃棄物のバッチの処理を行う）交代期間の累積ピーク量は、それぞれのタンクの最小容量を示している。

また、本ツールは、バッファの残余時間、シフトパターン、設備サイズ、および設備項目数の影響を分析するために使用された。約 35 の異なったシナリオは、本プロジェクトのあいだに評価され、大部分のシナリオでは、主要なモデルの更新をした。プロジェクトが展開するにつれて、そのチームは、プロセス、工場、基本的なリンクへの理解や知識の獲得によりモデルを改良した。図 8 は、シナリオ No.15 の展開を示している。

前述のように、本プロジェクトの最初の段階は、2 つのプロセスをもつ SuperPro モデルの開発に焦点をおいた。Super Pro モデルはこの時最初の多品目製造モデルを生み出すために SchedulePro と組み合わされた。次に、培養液の準備を含む大雑把なモデルが多品目製造モデルに加えられた。溶媒準備と液体の保存のために 2 つの異なるオプションが評価された。オプション No.1 は、主要な全てのバッチプロセスを経た後の溶媒保存タンクへの補給である。それらは、最大数の溶媒準備バッチが行われる一連のシナリオを導くことになる（図 8 の赤で示されたシナリオ）。オプション No.2 は主要なプロセス中の複数のバッファを供給することのできる大量の溶媒バッチの準備である。それらは最小数の溶媒準備バッチが行われる一連のシナリオを導く（図 8 の青で示されたシナリオ）。最終的なデザインは青

で示された一連のシナリオから展開される。

プロセス支援領域におけるシミュレーションは、非常に困難であり反復アプローチを必要とする。溶媒準備の領域は、初めに単純なモデルで示された。次に、それぞれのプロセスの最小のサイクル時間が規定され、実現可能な解決法を生むために使用された。経験豊富な製造技術者が結果を評価し、生み出された解決法が実際に上手く働くのか確認を行った。疑わしい解決法は、変更点が提案され現行の設備や追加設備の導入の再配列を含む提案がなされた。さらに、この変更は、モデルに組み込まれ、実現可能性のチェックがもう一度行われた。そのツールは、溶媒準備において非常に上手く働き、重要な結果がこのモデルから得られた。最終モデルには、配送ライン、RIP スキッド、粉末輸送システム、タンク貯蔵設備への接続性、シフトパターンに含まれる人材資源といったところでの制約もある。

このモデルを使用すると、多数の潜在的な障壁は主に設備の洗浄に関連していることがわかり、配送ラインが変更、解決された。また、容量解析によって、多数の設備の省力化の機会を得た。そのようなアプローチは培養液と溶媒準備のような多並行設備エリアでは特に上手く作用した。余分な容量が存在することが分析で明らかにされたとき、資源は徐々に設備プールから取り除かれ、実現可能性が再チェックされたが、それは、最終的に実行不可能なことが判明した。

## 資本利益率

表 A は分析された項目とシミュレーションツールの使用から生まれる利益を要約している。分析は 12 ヶ月の間行われた。資金面に加えて、計りがたい更なる利益があった。それらはまた資本面と同等の価値のあるものであった。工程シミュレーションが異なる関係者に共通のコミュニケーションをもたらしたことは、おそらく、最も重要な質的利益である。工場デザインやオペレーションを含む様々なチームのメンバーが、工業技術、オペレーション、メンテナンスなど、異なる視点から工場を見ていたにもかかわらず、彼らは効率的なコミュニケーションをすることが出来た。このツールを使用することでグラフを用いたプレゼンテーションが可能となり、問題を可視化し、解決策をより効率的に考えることができるようになったことは明確である。

## モデルのライフサイクルマネジメントとオペレーションチームへの引き継ぎ

シミュレーション作業は詳細なデザインを決定する段階において、技術者チームを支援する予定であった。しかしながら、シミュレーションモデルはその後オペレーション部で運行し続け、進化し続ける。仮想的な工場からなるモデルの詳細は、工場のスタートアップやルーチンの製造スケジュールのための人材の準備をサポートするためにオペレーションチームに引き継がれた。SuperPro Designer をインポートした 2 つのプロセスの手順が含まれる SchedulePro に展開したモデルは、新しい製造工場に導入され、将来の製造アクティビティのスケジューリングの基礎となった。しかしながら、このモデルに含まれる多くの詳細は、進行中のスケジューリングのために必要ではなく、毎回長い計算時間（約数分）をかけて新しい製造スケジュールを生み出すためのものである。現在、新しい SchedulePro の単純化モ

デルは、将来的に製造アクティビティのスケジューリングの支援をするために開発中である。詳細な手順は、それぞれの単位手順にまとめられ単純化される予定である。例えば、クロマトグラフィの典型的なオペレーション（ロード、洗浄、溶出、再生など）はサイクルアクティビティにまとめられ、その結果として、クロマトグラフィの手順は、平衡化、サイクル1、サイクル2、.....サイクルn、洗浄というような一連のイベントとして表示される予定である。

同様の単純化は溶媒準備と液体保存にかかる手順において実行される予定である。単純化されたモデルは、オペレーション部によって下記のために使用される予定である。

- ・ 新しい製造工場のスタートアップ中のアクティビティ計画
- ・ 全製造容量における障壁の分析
- ・ 分析とスケジュール変更（製造ラインのあるプロセスから他のプロセスへの変更）
- ・ 製造スケジュールの設備維持への影響の考慮
- ・ 共通エリアと製造ラインの相互依存の理解

## 結論

シミュレーションツールが早期に適応されると、工場デザインと技術移転を支援することが出来るようになり、技術者チームとオペレーションチームの間のコミュニケーションを円滑にすることが出来る。このプロジェクトにおいて、プロセスシミュレーションは基本的な技術設計の早期から始められ、重要な成果がプロセスモデリングの結果から得られた。溶媒準備と液体の保存、ユーティリティ、必要な洗浄設備のようなサポートエリアを設計するために特に重要であった。一般的には、**SuperPro Designer** のようなプロセスシミュレーションツールは、プロセスを理解し、改良するために有用であり、一方で、**SchedulePro** のようなプロセススケジューリングツールは多品種製造設備に必要な設備とユーティリティの見積もりに関して有用である。スケジューリングツールは、継続中の製造計画とオペレーティング設備のスケジューリングをも支援する。将来のモデル開発者は本プロジェクト中にプロセスシミュレーションツールを使用することで、基本設計の出来るだけ早い時期にアドバイスを受けることができる。このように、2つのツールはより大きな相乗効果を生むことが出来る。本バイオ医薬品プロジェクトにおいて、プロセスシミュレーションの使用は成功を取めた。それは、実際にどのようにデザインが働くことができたのかさらなる見識を我々に与えた。最終モデルは、モデルを維持し、将来、使用するためにオペレーションチームに引き継がれる。スケジューリングモデルは、スケジューリングのほかに、将来的に製造計画と維持計画にも使用することが出来る。それらは、工場で新しい製品を製造する際にも役立つ可能性がある。**SuperPro** プロセスモデルは、将来的には、プロセスを変更する際の意思決定の基本ツールとしての可能性を持っている。

以上

(図表の説明)

図 1 抗体医薬品の製造フローチャート

図 2 ユニット単位の工程オペレーションの設計

図 3 設備使用チャート

図 4 多品目製造における構造および境界領域

図 5 溶媒準備における制限事項

図 6 経時的な WFI の瞬時的需要 (赤線)、12 時間の平均需要 (青線)、12 時間の累積需要 (緑線)

図 7 WFI 使用量 (緑線) と蒸留器のオペレーション (青線)

図 8 シナリオの進化の図示：溶媒の準備 (BP)、洗浄 (RIP)、設備の滅菌 (SIP)

表 A 各項目の解析および便益