

バイオプロセスにおける
ラマン技術
拡張性のある
*in situ*バイオプロセス監視と
高度なプロセス制御





成功のためのパートナーシップ

オペレーショナル・エクセレンスを達成するためのサポート



初期段階から一貫した製品品質を提供
Kaiserラマンテクノロジーを搭載した Endress+Hauser ラマンバイオプロセス製品ラインナップは、1つのプローブで栄養素、代謝物、製品品質、細胞生存率の *in situ*リアルタイム分析を可能にします。当社の機器は、汚染のリスクを低減し、効率性を高めるとともに、より高い歩留まりと製品品質の向上を実現します。

最初から正しく実施 Endress+Hauser は、ダイナミックなビジネスと規制環境において、継続的な改善が重要であることを理解しています。Endress+Hauser アナライザシステムの信頼できる拡張性と性能は、プロセス機器の複雑さを軽減し、分析メソッドの移設を容易にします。当社のトレーニング、高度な分析、サポート、データモデリングサービスをご利用いただくことで、お客様はコアビジネスに集中することができ、同時に当社の経験を活用することで、迅速な投資回収を実現できます。



複雑さをシンプルに Endress+Hauser は、機器製造、プロセス分析、データ分析、ライフサイエンスにおける経験を、バイオプロセス製品ラインの設計と製造に活かしています。当社の堅牢で信頼性の高い分析ソリューションに信頼をお寄せいただくことで、バイオプロセス発展のためにラマン技術を統合することが容易になります。

プロセスイノベーションからプロセスオートメーションまで成功 Endress+Hauser は、GMP 製造環境において、世界中で1500台を超える導入実績を誇っています。当社の継続的な成長は、バイオ医薬品業界のリーディングカンパニー各社が、その製品のために、いかに Endress+Hauser を頼りにしているかを物語っています。

プロセスおよび製品の品質を保証

当社の最先端のバイオプロセス分析ソリューションと適合性のある包括的な製品により、ラボからプロセスまでの分析を最初から正しく実施可能



Endress+Hauserのラマン分光計システムにより、細胞培養、発酵、または下流側のバイオプロセスにおいて、複数のパラメータの*in situ***リアルタイムセンシング**が実現します。当社が提供する*in situ*バイオプロセス分析製品は、クオリティ・バイ・デザイン (QbD) と高度なバイオプロセス制御を可能にします。当社のこの技術はお客様に合わせる事ができるため、ラボからcGMPまで、従来型のパイオリアクタまたはシングルユースパイオリアクタ (SUB)、バッチモードまたは連続モードでラマンを使用できます。

Endress+Hauserは、**ライフサイエンス分野での経験**を生かし、業界のリーディングカンパニーと緊密に協力して、幅広いバイオプロセス分析ソリューションを提供しています。以下について、当社のラマン専門家チームにお問い合わせください。

- メソッド開発サービス
- 高度なトレーニング
- ダウンタイムの削減、機器再適格性確認の回避、プロセス投資の保護に役立つサービスプラン



世界的に認められた規格や認定に準拠

Endress+Hauserの適合性サービスにより、cGMPを遵守しながらプロセスを改善し、品質を確保するためのサポートをお客様に提供します。当社は、ISO 9001:2015認証を取得しており、お客様に品質を保証することができます。Endress+Hauserは、10年以上にわたって、危険場所の設備に出力するためのATEX、CSA、IECEx認定を取得したラマン分光計を製造してきました。また、洗浄プラント環境用にNEMA 4Xエンクロージャも提供しています。Endress+Hauserは、再利用可能およびシングルユースのバイオプロセスラマンプローブに関する米国食品医薬品局 (FDA) の原薬等登録原簿 (DMF) の登録者です。

当社が提供するcGMPアプリケーションのための包括的なコンプライアンスサービスラインナップには、以下が含まれます。

- アンケートおよび監査サポート
- 標準およびカスタマイズされたIQ/OQ
- 工場受入試験
- 社内監査
- サプライヤー認定
- cGMPトレーニングを受けたサービス担当者

信頼されるラマンライフサイエンスの専門知識

プロセスラマンで30年以上 信頼できるパートナーであることの重要性をEndress+Hauserは理解しています。Kaiserラマンテクノロジーを搭載したEndress+Hauserのラマン分光計には、1990年代に実施された初めての実現可能性の調査から2000年の最初のGMP設置に至るまで、ライフサイエンス分野での長い歴史があります。Endress+Hauserは、早くからバイオ医薬品業界と協力し、その課題解決に貢献してきました。そして、当社の分析製品、適合性サービス、各種サービス、サポートを通じて、今後もそれを続けます。

ライフサイエンスにおけるEndress+Hauserの経験 研究から製造まで、10年以上にわたり、バイオプロセスの監視および制御ソリューションのプロバイダーとして当社は業界をリードしてきました。ラマンにより以下が可能であることを、お客様が実証しています。

- 製品品質の向上
- 力価の増加
- 体積生産性の向上
- 閉ループフィードバック制御
- スケールおよびプラットフォーム横断型のメソッド移設
- 自動フィード制御
- 高密度培養監視

Endress+Hauserは、高品質のアナライザとバイオプロセスプローブ計装、プロセスオートメーションの知識、cGMP専門知識で有名です。ライフサイエンスを強力にサポートする当社は、上流側から下流側までのバイオプロセスのニーズに応えることができます。

ASPEN AWARD



包括的なアプローチ Endress+Hauserは、堅牢で信頼性の高い統合ラマンソリューションを提供します。これは、高性能アナライザ機器、使いやすい組込みソフトウェア、*in situ*サンプリングプローブで構成されています。当社のラマン分光計は、同じ内部ハードウェアを備えており、場所に応じたパッケージで一貫したスペクトル応答と高い性能を提供します。当社の卓上型、カート取付け型、ラック取付け型、またはプロセスエリアエンクロージャについて、お問い合わせください。

最適化されたバイオプロセスプローブ Endress+Hauserのラマンサンプリングプローブは、バイオプロセスの特定のアプリケーションや設置条件を満たすように設計されています。当社は、特許取得済みのユニバーサル光インターフェースを用いて、ラボから製造規模まで、シングルユースまたは再利用に対応する、最適化されたプローブを提供し、高品質のスペクトルを実現します。

業界表彰 2018年に、当社の「上流側バイオプロセスの進歩」への貢献が評価され、業界が授与する「ASPEN賞」を獲得しました。2020年には、当社のRaman Rxn-46バイオプロセスプローブが、Pharma Manufacturing Magazine誌の「2020年製薬イノベーション賞」の受賞者に選ばれました。



バイオプロセスにおける実証済みのラマンアプリケーション*

細胞培養	発酵	精製
グルコース	グリセロール	凝集
乳酸	メタノール	タンパク質結晶化
グルタミン酸	エタノール	製剤安定性
アミノ酸	ソルビトール	製品CQA
細胞密度	バイオマス	タンパク質の濃度測定
力価		バッファ添加剤

* 追加の製品およびプロセス関連のパラメータが可能

Raman RunTime

ラボからcGMP対応のソフトウェア、バイオプロセスの監視および制御用

プロセスおよびcGMPにもたらす利点

- cGMPに対応
- 直感的なタッチスクリーンインターフェース
- 自動校正
- 複数のMVDAプレディクタに対応
- OPC、Modbus、HTTPSが有効で、他社製制御システムとの統合が可能
- 主要なPAT管理システムに統合



ラボおよびプロセス開発におけるラマン

業界のリーディングカンパニーから信頼されている、ラボからcGMPまでの実証済みの拡張性を備えた、最も幅広い取り揃えを誇るEndress+Hauserのラマン製品

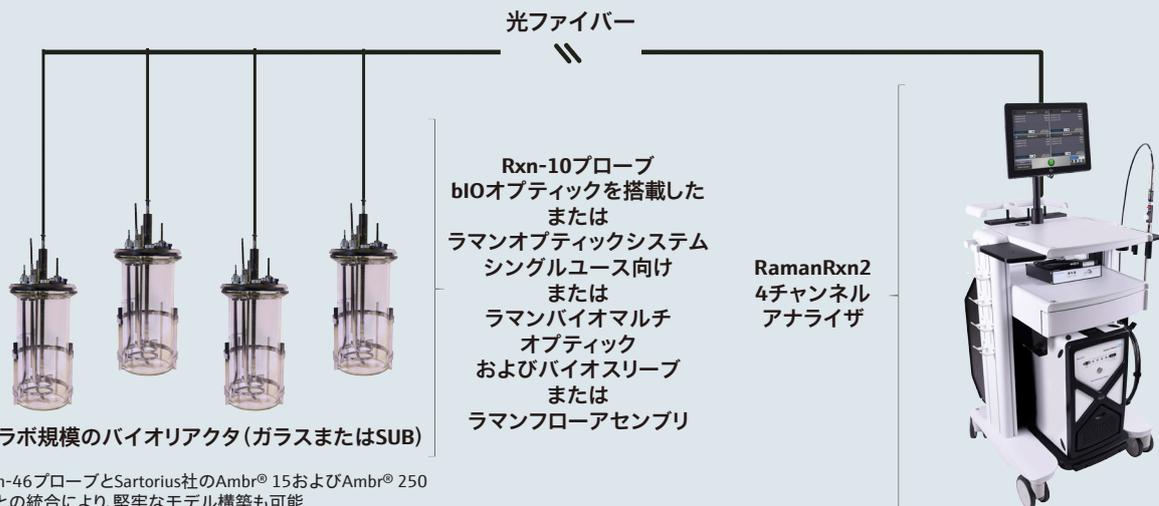
Raman Rxn2は、独自のアナライザ自己監視システムを搭載し、532 nm、785 nm、または1000 nmの波長で使用できます。Raman Rxn2アナライザは、ラボからプロセスへの理想的な架け橋として機能します。測定対象に合わせた各種サンプリングプローブとの組み合わせにより、Raman Rxn2は高分解能を発揮し、*in situ*、リアルタイムでの測定と制御を実現します。

Raman Rxn2アナライザには、信頼性とシームレスな接続を保証する完全組み込み型のRaman RunTimeソフトウェアが搭載されており、インダストリー4.0のニーズに応えることができます。Raman RunTimeにより、分光計の機能がアナライザの電子モジュールに統合され、独自のソフトウェアを実行する別個のPCは必要ありません。Raman RunTimeは、データの完全性を保証するために、標準的な通信プロトコルを使用して生データと診断情報をエクスポートします。

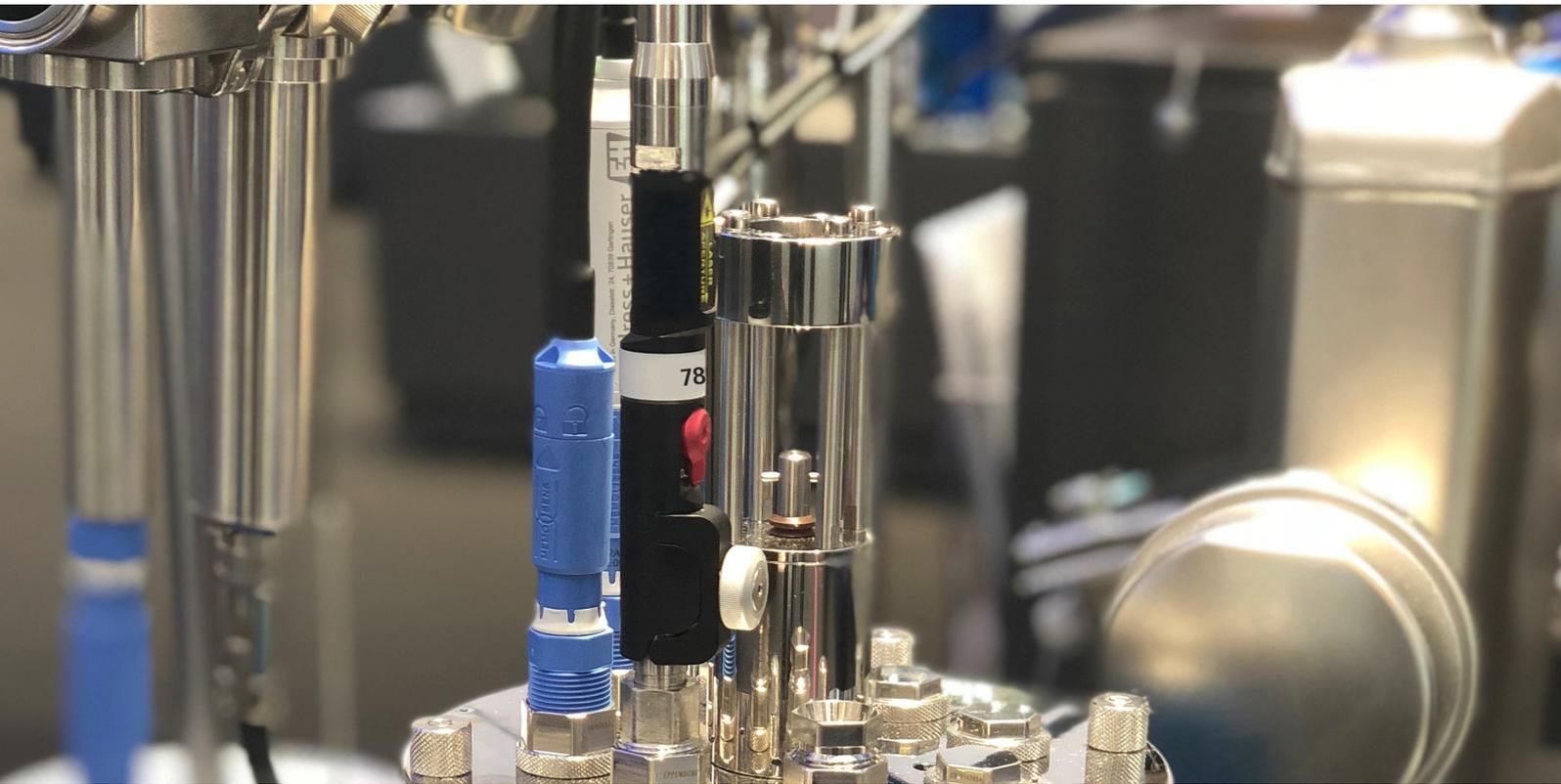
卓上型またはカート取付け型のアナライザとして使用可能なRaman Rxn2により、プロセス開発ラボにおける設置場所の柔軟性が高まります。アナライザごとに最大4つのプローブを使用できるため、1つのシステムで4つの異なるバイオリアクタやサンプリングポイントからの測定が可能です。特別に設計されたラマン校正キットが、ラマンプローブアクセサリ(シングルオプティック、マルチオプティック、フローアセンブリ)用に用意されており、ラボからプロセスへの機器標準化とケモメトリクスモデルのキャリブレーショントランスファーを簡素化できます。



ラボおよびプロセス開発アプリケーションにおけるプロセス用ラマン*



i ラボおよびプロセス開発におけるシングルユースの詳細については、当社の「バイオプロセスのためのラマンシングルユース技術」カタログをご覧ください。当社のRxn-46プローブとSartorius社のAmbr® 15およびAmbr® 250製品ラインとの統合による堅牢なモデル構築に関する追加情報は、当社の「Sartorius社製 BioPAT® Spectro とラマンバイオプロセスソリューションの互換性」カタログに記載されています。



Rxn-10プローブ、 bIOオプティックと組合せ

- バイオプロセス業界標準ポートに対応
- PG13.5ネジ込みコネクタ
- 長さ120、220、320、または420 mm
- オートクレーブ可能



Rxn-10プローブ、 シングルユース向け ラマンオプティックシステム と組合せ

- シングルユースバイオリアクタ (SUB) 用の使い捨てフィッティング、および非接触の再利用可能なオプティック
- シングルユースセンサに対する産業規格に準拠
- ガンマ線滅菌が可能
- 複数のSUBベンダーによる試験および供給



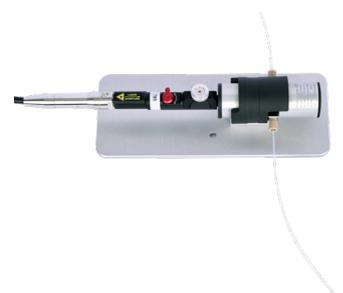
Rxn-10プローブ、 バイオマルチオプティック およびバイオスリーブと組合せ

- バイオマルチオプティック
 - 非接触式、再利用可能なオプティック
 - Rxn-10プローブに接続
 - 定期的な校正および検証以上のメンテナンスは不要
- バイオスリーブ
 - プロセスに接触する使い捨てスリーブ
 - シングルユースまたはマルチユース用に設計
 - PG13.5ネジ込みコネクタ
 - 長さ120または220 mm
 - オートクレーブ可能およびガンマ滅菌可能
 - Endress+Hauser流通ホルダCYA680との適合性



ラマンフローアセンブリ

- Rxn-10プローブに接続されたマイクロフローベンチおよびマイクロフローセルで構成
- 下流側単位操作のラマン分光に基づくプロセス制御が可能
- 低容量システムでの迅速な測定のために最適化



Rxn-46プローブ、Sartorius社のAmbr® 用BioPAT® Spectro向け

- Ambrソフトウェアと統合された、Raman Rxn2シングルチャンネルアナライザとの組み合わせ
- Ambr 15およびAmbr 250との統合による堅牢なモデル構築
- ハイスループットの細胞培養プロセス開発の監視に最適



プロセスおよびcGMPにおけるラマン

プロセス分析ソリューションの包括的なパッケージにより、製造プロジェクトの成功を約束

Raman Rxn4アナライザは堅牢なラマンプロセス分光計であり、シームレスなキャリブレーショントランスファーに不可欠な高い性能と精度を24時間365日提供します。

Raman Rxn2と同様に、Raman Rxn4アナライザには、信頼性とシームレスな接続を保証する完全組み込み型のRaman RunTimeソフトウェアが搭載されており、インダストリー4.0のニーズに応えることができます。Raman RunTimeにより、分光計の機能がアナライザの電子モジュールに統合され、独自のソフトウェアを実行する別個のPCは必要ありません。Raman RunTimeは、データの完全性を保証するために、標準的な通信プロトコルを使用して生データと診断情報をエクスポートします。

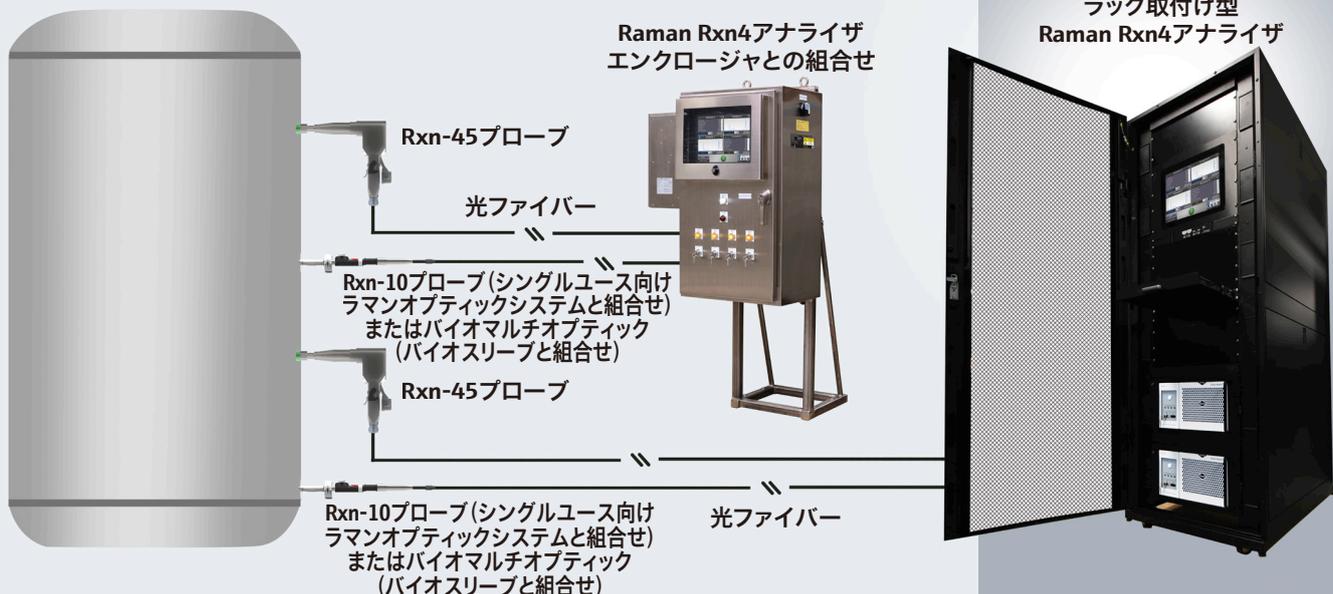
Raman Rxn4は、532 nm、785 nm、または1000 nmで使用可能なアナライザであり、制御室設置用のラック取付け型、または製造現場設置用のNEMA 4Xエンクロージャが用意されています。各測定の妥当性を保証するために、独自の自己監視システムが装備されています。Raman Rxn4アナライザは自己校正が可能であり、自己診断および自己補正機能を使用できます。



パイロットおよびcGMPアプリケーションにおけるプロセス用ラマン*

製造現場

制御室またはグレイスペース



* 当社のRxn-46プローブとSartorius社のBiostat STR® シングルユース製造用製品ラインとの統合も可能です。



Rxn-10プローブ、シングルユース向けラマンオプティックシステムと組合せ

- シングルユースバイオリアクタ (SUB) 用の使い捨てフィットティング、および非接触の再利用可能なオプティック
- シングルユースセンサに対する産業規格に準拠
- ガンマ線滅菌が可能
- 複数のSUBベンダーによる試験および供給
- cGMP対応



Rxn-45プローブ

- バイオプロセス業界標準の25mmサイドポート用ハウジングに適合
- PG13.5ネジ込みコネクタ、プローブ長120 mm
- 接液部材質の表面仕上げ Ra 15 (電解研磨)
- CIP/SIP対応



Rxn-46プローブ、Sartorius社のBiostat STR® 用 BioPAT® Spectro向け

- すぐに使用可能な BioPAT Spectro シングルユースポートに取付け
- 拡張性のあるアプローチを提供し、シングルユース生産のためのBiostat STRへの移設を効率化



i プロセスおよびcGMPにおけるシングルユースの詳細については、当社の「バイオプロセスのためのラマンシングルユース技術」カタログをご覧ください。また、当社のRxn-46プローブとSartorius社のBiostat STR® シングルユース製造用製品ラインとの統合については、「Sartorius社製BioPAT® Spectroとラマンバイオプロセスソリューションの互換性」カタログをご覧ください。

上流側アプリケーションの成功事例

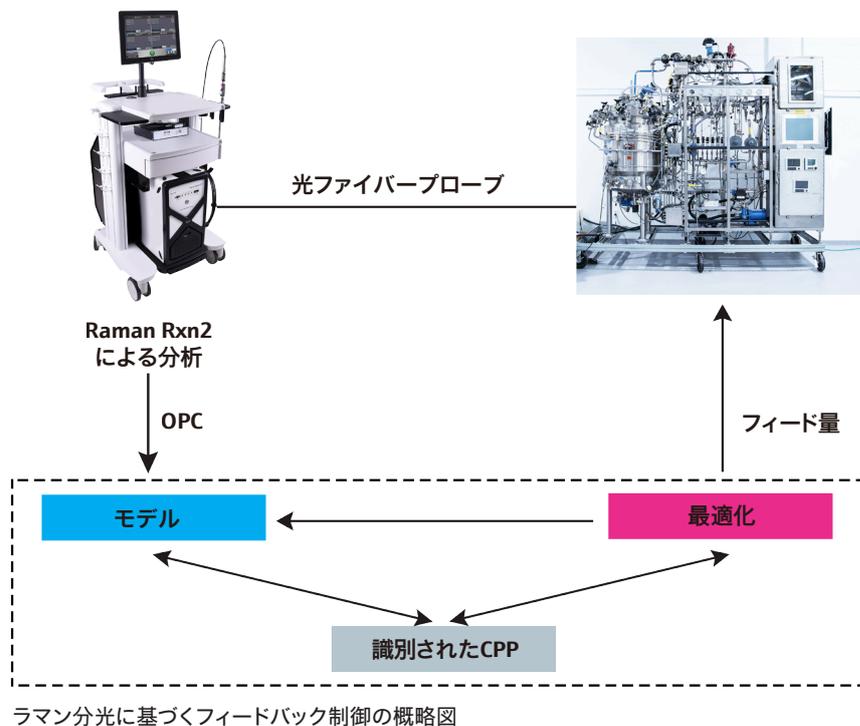
動物細胞バイオプロセスにおけるラマン分光に基づくグルコースまたは乳酸の制御により、力価が最大85%増加し、製品の品質が向上

ラマンアプリケーションによるお客様の成功事例

細胞培養および発酵

- リアルタイムのCPPおよびCOA監視と制御
- 生産性の向上
- 製品品質の向上
- スケールおよびプラットフォーム横断型のモデル移設
- 自動フィード制御
- 高度なプロセス制御
- 原料の適格性
- 細胞および遺伝子治療

技術資料については、Endress+Hauserにお問い合わせください。



動物細胞による抗体医薬品の生産は、組換えタンパク質を適切に生産して折り畳むことができるため、最も広く利用されているバイオプロセスです。バイオ医薬品の60～70%は、この方法で製造されています。バイオリアクタのパラメータは細胞の代謝プロセスに影響を与えるため、培養細胞のバランス調整と一貫性のある代謝状態を達成するためには、バイオリアクタに関する詳細な情報が必要です。

グルコースは、細胞の代謝プロファイル、老廃物の生成、タンパク質の翻訳後の非酵素的糖化に影響するため、重要なプロセスパラメータとなります。Endress+Hauserのラマン機器を用いたグルコースの連続測定は、重要なバイオプロセスを理解するために有用な情報を提供し、プロセス開発から製造までのフィードバック制御を可能にします。

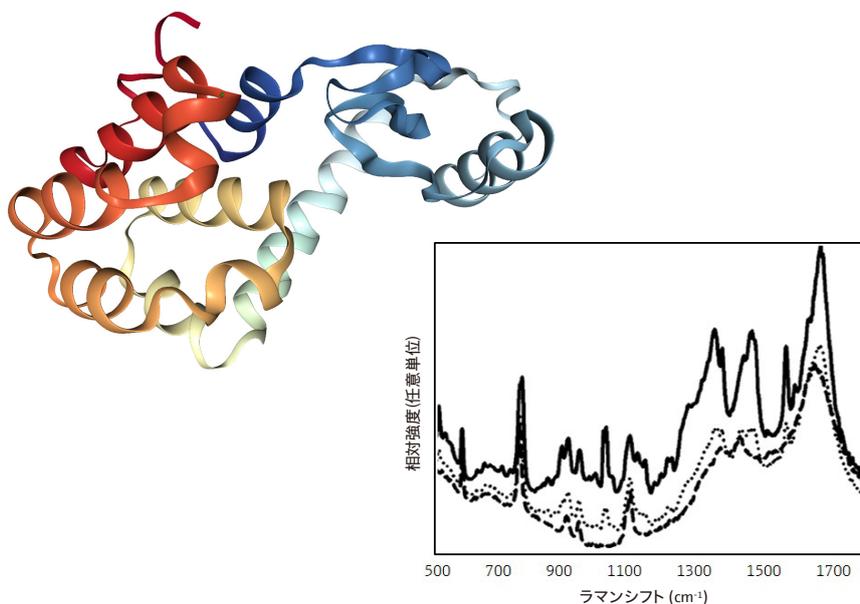
Berry¹ およびMatthews² が行った研究では、ラマン方式のフィードバック制御システムが迅速に実装され、従来のプロセスよりもバイオ医薬品タンパク質の製品品質が向上し、85%の歩留まり増加が可能であることが実証されました。わずか2回のキャリブレーションステップを経て、大幅な自動制御が実現し、すぐにプロセス開発作業に組み込まれました。ラマンは、目標とする濃度条件または段階的条件をサポートすることが可能で、工業的に重要なバイオプロセスのコントローラに統合するための堅牢性の高い方法であることが証明されました。Endress+Hauserのラマン技術は、バイオリアクタコントローラへの統合が容易であり、リアルタイムのプロセス制御とバイオ医薬品の製品品質を保証する、実証されたプロセス分析技術 (PAT) ソリューションです。

参考資料:

1. Berry BN, et al. (2016) Biotechnol Progress 32:224–234 . doi: 10.1002/btpr.2205
2. Matthews TE, et al. (2016) Biotechnol Bioeng 113:2416–2424 . doi: 10.1002/bit.26018

下流側アプリケーションの成功事例

タンパク質結晶化条件の迅速な最適化



リゾチーム (左) のタンパク質構造は、温度、pH、沈殿剤、結晶化時間の影響を受けます。¹ 90 mg/ml (右、上)、30 mg/ml (右、中央)、0 mg/ml (右、下) の酢酸緩衝液が存在する場合のリゾチームのラマンスペクトルを表しています。

ラマンアプリケーションによるお客様の成功事例

細胞培養および発酵

- フローセルサンプリング
- タンパク質および添加剤の定量
- COAおよび凝集の監視
- 連続クロマトグラフィー
- 製品濃度およびバッファの交換 - UF/DF、TFF

技術資料については、Endress+Hauserにお問い合わせください。

ラマン分光法は、低分子の原薬やタンパク質治療薬の結晶化を理解するための定評のあるPATです。低分子と同様に、タンパク質の結晶化も、温度、pH、溶剤、系内の種の濃度によって影響を受ける可能性があります。ラマン分光法を用いて、ラボ規模のリゾチーム結晶化バッチの監視が行われました。温度、沈殿剤濃度、結晶化時間、およびこれらの要因間で可能性がある相互作用の影響を調べるために *In situ* ラマン分光法が使用されました。

タンパク質のラマンスペクトルには、タンパク質の主鎖と側鎖からのスペクトル寄与が含まれます。1240 cm^{-1} 付近のアミドIII包絡線と1650 cm^{-1} 付近のアミドI包絡線から、 α ヘリックス、 β シート、ランダムコイルの有無などの高次構造情報が得られます。Mercadoらの例では、750、760、2950 cm^{-1} のバンドで生じた有用なタンパク質構造情報、トリプトファン (750、760 cm^{-1}) および脂肪酸残基の CH_3 基 (2940 cm^{-1}) の化学的環境について報告されています。² これらのバンドの強度、および760:750- cm^{-1} バンド面積比は、NaCl濃度、温度、リゾチーム結晶化の時間の影響を受けやすいものでした。

ラマンに基づく表面プロットは、リゾチームの結晶化に最適な条件が、35~40 °C、NaClは5~9% (w/w) の範囲内であることを示しています。これらのデータにより、スケールアップやプロセス開発研究のための結晶化デザインスペースの基礎を形成することができます。*In situ* ラマン分光法は、温度、時間、NaCl濃度がモデルタンパク質の結晶化に及ぼす影響を監視するために有効でした。ラマンスペクトルから、タンパク質の主鎖と側鎖に関する情報が得られ、これを用いて定量的なプロセスの知識が生み出され、最適な結晶化条件が特定されました。この技術をバイオ医薬品ラボやプロセス開発環境に拡張するには、Raman Rxn2アナライザプラットフォームを使用し、cGMP製造環境の場合はRaman Rxn4アナライザプラットフォームを使用します。

参考資料:

1. Protein structure: 10.2210/pdb253L/pdb

2. Mercado, J. et al. "Design and In-Line Raman Spectroscopic Monitoring of a Protein Batch Crystallization Process." *Journal of Pharmaceutical Innovation*, December 2008, 271-279.

www.addresses.endress.com

IN01258C/33/1A/02.23