

ホワイトペーパー

リアルタイムのインライン バイオプロセス測定による バイオマニュファクチャ リングの革新

ラボからプロセスまで医薬品開発を合理化し、
運用に関する理解と効率を向上させ、
競争力を維持するために
高品質の生産を実現する方法

著者

Maryann Cuellar / Michael Weiß, インダストリマネジャー、ライフサイエンス - Endress+Hauser

バイオ医薬品製造業界では、命を救う医薬品の迅速な開発とより効率的な生産に対するニーズがかつてないほど高まっています。この圧力は、慢性疾患の増加、世界人口の増加、オーダーメイド医療追求の高まりなど、さまざまな要因から生じています。

こうしたニーズに応えるために、製造者は、生産環境におけるデジタルセンサやラマン測定など、革新的な技術や手法をワークフローに導入する必要があります。これらの取り組みにより、医薬品開発のスケジュールが加速され、運用効率が改善し、製品品質が向上します。

このホワイトペーパーでは、進化するバイオ医薬品業界において、インライン測定技術をアップストリームとダウンストリームの両方のプロセス制御戦略に統合することで、どのように大きな競争上の優位性が得られるかを探ります。新しい治療法の開発、市場のニーズに合わせた生産規模の拡大、既存のプロセスの最適化など、薬の有効性と運用の成功には、リアルタイムのバイオプロセス監視を理解して実装することが重要です。



従来の測定の課題

バイオ医薬品メーカーは、製品ライフサイクル全体にわたって数多くの課題に直面しており、それは、新製品の開発期間を最小限に抑える必要性から始まります。常に厳格な規制要件を伴い、多くの場合は熾烈な競争の中で繰り広げられる、新しい治療法を市場に投入するための戦いにおいては、迅速な開発サイクル、効率的なプロセス最適化、および規制認証のために信頼性の高いデータが求められます。

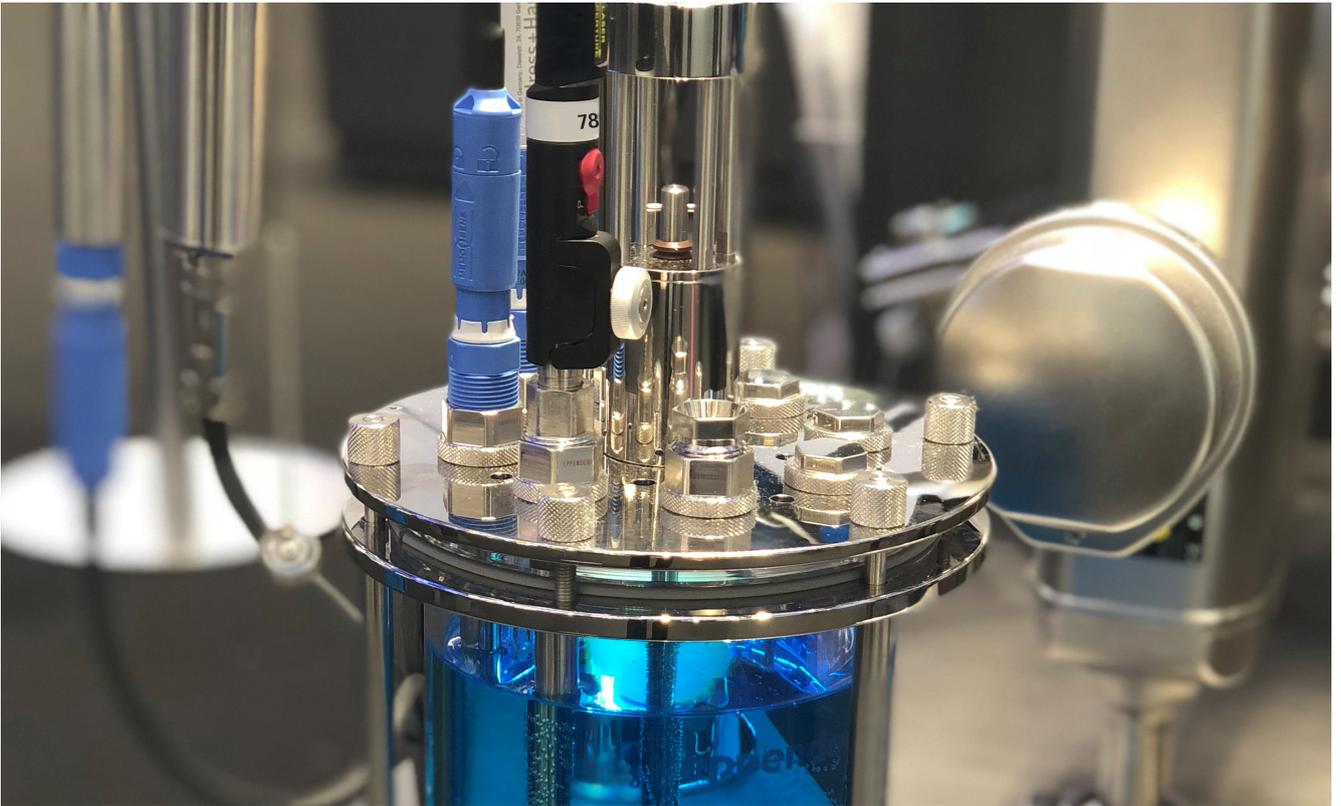
ラボでのつつまじやかな始まりから大規模な商業生産へと薬をうまく移行させることは、決して容易ではありません。スケールアッププロセスでは、チーム間で手順が受け渡され、多くの場合は設備の境界を越えるため、重要な品質チェックとバランスを開発のあらゆる段階で維持する必要があります。各工程において、材料の変更、さまざまな機器サイズ、異なる動作パラメータなど、製品の品質と歩留まりに関するさまざまな課題が生じます。

バイオ医薬品メーカーが製品開発ライフサイクルを進める際、ラボで生産パラメータをオフラインでサンプリングして分析する従来の方法では、現場でボトルネックが発生し、重要な意思決定が遅れ、開発スケジュールが延びる可能性があります。このオフライン測定では、大規模生産に必要な性能を確保するための信頼性も俊敏性も得られず、コストのかかる試行錯誤による調整や、バッチエラーにつながる恐れがあります。さらに、オフライン分析のためのサンプリングが頻繁に行われないと、往々にしてバイオプロセスの動的な性質を捉えることができず、最適化の機会が制限され、プロセス汚染のリスクが高まります。

インライン測定による技術革新の推進

インライン測定は、すべてのスケールアッププロセスにわたって継続的にデータを提供し、プロセスと機器の健全性をほぼリアルタイムで把握できるようにすることにより、こうした問題に対処します。このデータにより、製造者は情報に基づいた意思決定を迅速に行い、プロセスを最適化して効率と品質を向上させることができます。また、潜在的な問題を早期に特定して対処できるため、開発から商品化へのスムーズな移行が保証されます。

効率、コスト効率、製品品質を最大限に高めるためには、継続的なプロセス改善が不可欠です。わずかな歩留まりの改善やムダの削減でも、収益性に大きな影響を与える可能性があります。インライン測定によって提供されるデータストリームにより、プロセスを包括的かつ動的に理解できるようになり、製造者はボトルネックを特定し、リソース利用を最適化し、経済と環境の両面で持続可能性を向上させる、データに基づいた改善を実施できるようになります。



Endress+Hauserなど、業界大手のサプライヤーは、ラボ機器とインラインプロセス機器の両方で同じ測定技術を利用し、医薬品開発ライフサイクルのスムーズな進行を保証します。

主要なトレンドは、バイオ医薬品製造に大変革をもたらし、前述の課題に対する新たなソリューションを提供する方向に向かっています。プロセス分析技術 (PAT)、クオリティ・バイ・デザイン (QbD)、Pharma 4.0の原則によって推進される、強化された継続的なバイオプロセスが、業界を変革しています。連続運転において一貫した製品品質を確保するためには、リアルタイムでのプロセスの把握と制御が非常に重要です。これらのアプローチは、リアルタイムのデータ収集と分析に大きく依存しており、最終製品のラボ試験の必要性が減少し、先を見越した、予防的な方法による品質保証がより重視されます。

シングルユースバイオリアクタの採用増加

また、ハイスループット開発は、研究開発中に有望な薬剤候補を特定するために分子や細胞株の膨大なライブラリをスクリーニングする必要があることから、製造者の効率向上につながっています。これにより、マイクロバイオリアクタからシングルユースバイオリアクタ (SUB) に至るまで、並行実験とスクリーニングプロセスの加速を可能にする小型バイオリアクタシステムの採用が進みました。

ただし、これらの小型システムには、同じように適合性のある分析計ソリューションが必要です。設置面積が小さく、さまざまなバイオリアクタ構造に適應できるインライン測定技術は、これらの要求を満たすために最適です。



一部のラマンプローブは、SartoriusのBiostat STR® やAmbr®15、Ambr 250® との組み合わせで、シングルユース商業生産のハイスループット開発に理想的なインターフェースを提供します。

高い柔軟性、汚染リスクの低減、分析所要時間の短縮により、SUBの採用が増加していますが、これはバイオプロセスの監視にとってチャンスと課題の両方をもたらします。従来のセンサは、ほとんどの場合、ステンレス製バイオリアクタに恒久的に設置するように設計されており、使い捨てというSUBの特性には対応していませんでした。これにより、センサ構造の革新が加速されました。そして、SUBシステムにシームレスに統合可能で、無菌性を損なうことなくリアルタイムでデータを提供できる、滅菌可能なシングルユースセンサの開発につながりました。

目的のバイオ医薬品を生産するために生細胞を培養するアップストリーム工程では、pH、溶存酸素(DO)、細胞増殖、グルコースレベル、生細胞密度などのパラメータをリアルタイムで監視することが重要です。これらのパラメータは、製品ライフサイクル全体を通じて細胞増殖、生産性、製品品質に直接影響します。インラインセンサは、開発の各段階で継続的なフィードバックを提供し、これらのパラメータを正確に制御できるため、細胞密度の向上、製品歩留まりの改善、バッチエラーの削減につながります。

また、複雑な細胞培養液から目的の製品を精製および配合するダウンストリーム処理も、インライン測定から大きなメリットを得られることも同じように重要です。従来のダウンストリーム処理では、複数のオフライン分析技術に頼ることが多く、遅延や潜在的な製品損失の原因となる可能性があります。しかし、pH、導電率、UV吸光度、凝集、濃度などのダウンストリームパラメータをインラインで測定すると、効率的かつ適時の分離と精製が容易になり、最適な製品品質と歩留まりが保証されます。このリアルタイムデータにより、クロマトグラフィー、ろ過、緩衝液交換などの精製工程を正確に制御できるため、製品の損失が最小限に抑えられ、プロセス効率が最大化されます。

ラマン分光法の利点

バイオ企業が利用できる最新の測定技術のうち、[ラマン分光法](#)には最も明確なメリットがあります。サンプルの調製や分離を必要とする従来の分析技術の多くとは異なり、非破壊のラマン測定はプロセス内で行われるため、バイオリアクタ内で直接化学組成と濃度を分析することが可能です。これにより、ほぼリアルタイムでのプロセス理解のためのデータが適時に提供され、時間のかかるオフライン分析が不要になります。

ラマン分光法は、グルコース消費量、乳酸生成、培地分析などの重要なプロセスパラメータの監視に特に適しています。このようなパラメータを追跡することで、製造者は細胞培養の供給戦略を最適化し、阻害副生成物の蓄積を防ぎ、最適な栄養分レベルを維持できます。これらはすべて、細胞増殖と製品歩留まりの向上に貢献します。

プロセス監視以外にも、ラマン分光法は、製品関連の重要品質特性(CQA)を特定して定量化することにより、製品品質を確保する上で重要な役割を果たします。わずかな構造変化でも製品の安全性と有効性が低下する可能性があるため、適時に検出して改善することが極めて重要です。ラマン測定は詳細な化学組成と構造情報を提供できるため、CQAを特定して定量化し、最終製品が最高の品質基準を満たせるようにするための理想的なツールとなります。

さらに、ラマン分光法により、反応速度とプロセスダイナミクスに関する有用情報が提供され、プロセスを深く理解することが容易になります。研究者は、スペクトルデータのパターンを分析することで、反応速度、中間体生成、全体的なバイオプロセスの進行に関する貴重な情報を得ることができます。このように理解が深まることで、高度なプロセス制御戦略が可能になり、効率と製品品質が向上します。

デジタルセンサ技術のメリット

化学情報の提供に最適なラマン分光法は、重要なプロセスパラメータデータを継続的に提供する[Memosens](#)などのデジタルセンサ技術によって補完されます。

これらのセンサは、多くの場合、電気化学または光学原理に基づいて、pH、DO、導電率などのパラメータをリアルタイムで測定します。アップストリーム処理では、このセンサによって細胞培養環境に関する重要な情報が示され、細胞増殖と生産性に最適な条件が確保されます。そして、ダウンストリーム処理では、精製工程の効率を監視し、最終製品の配合が必要な仕様を満たしているか確認します。

これらのセンサから得られた継続的なデータストリームと、ラマン分光法によって提供される化学情報を組み合わせることで、バイオプロセスに関する包括的かつ動的な理解が可能になります。この豊富なデータにより、望ましい動作条件からの逸脱を早期に検出し、適時の介入によってコストのかかるバッチエラーを防ぎ、一貫した製品品質を維持できます。さらに、これらのセンサによって生成されたデータは、高度なプロセス制御システムに統合できるため、プロセスパラメータをリアルタイムで自動調整することが可能になり、効率をさらに最適化するとともに、手動介入への依存度を下げることができます。



デジタルセンサは、信頼性の高い非接触信号伝送技術により、圧倒的な測定精度と最小限のメンテナンス要件を実現します。アップストリームおよびダウンストリームのプロセスパラメータを容易に取得できます。

適切な計装と適切なパートナーの選定

バイオ医薬品環境におけるインライン測定技術も、製品開発の各段階を通じて一貫した測定方法によって推進され、薬のスケールアップを効率化します。ラボから生産現場まで同じ分析技術を利用することで、製造者はライフサイクルの各段階間が一致しないというリスクを最小限に抑え、研究開発から商品化へのスムーズな移行を確実に行うことができます。

これらの固有の測定一貫性により、技術移転プロセスが簡素化され、多くの段階での広範な再検証および適格性再確認の作業の必要性が減少します。さらに、インライン測定技術によって生成されたデータを使用して、高度なプロセスモデルを開発し、それを利用してさまざまな動作状況をシミュレーションすることにより、最適化のさらなる機会を特定することができます。

適切な計装を選択することは、このようなメリットを実現し、競争の激しい今日のバイオプロセス業界で成功するための鍵となります。パートナー候補を評価する際、バイオ医薬品の研究者や製造者は、サプライヤーの以下の点を考慮する必要があります。

- **導入実績:** 検討対象の計装には、文書化された成功事例が付随する広範囲にわたるユーザー基盤があるか？
- **幅広さと奥深さのある製品ラインナップ:** サプライヤーは、ネイティブの相互互換性を備え、アップストリームとダウンストリームプロセスの両方に対応する幅広いセンサとシステムを提供しているか？
- **拡張性と汎用性:** 小規模なラボシステムから大規模な製造設備まで、複数のバイオリアクタの設定とスケールに機器を適合させることが容易か？
- **サポートネットワーク:** サプライヤーは、製品ライフサイクル全体を通じて技術的な専門知識、アプリケーションサポート、メンテナンスサービスへのアクセスを可能にする、強固なグローバルサポートネットワークを提供しているか？

信頼できる計装のパートナーは、必要なハードウェアとソフトウェアを提供するだけでなく、エンドユーザーと緊密に連携して、実装、統合を確実に成功させ、継続的なサポートを行います。

製品ライフサイクルを合理化する インライン監視の実装

プロセスパラメータをリアルタイムで監視して調整する能力により、最適なバイオプロセス条件をより迅速に設定できるようになり、医薬品開発サイクルが短縮され、市場投入までの時間が短くなります。インライン計装技術を採用することで、製造者は開発の加速、運用の最適化、製品品質の確保を実現し、命を救う治療をより迅速かつ効率的に患者に提供できるようになります。

バイオ医薬品の開発と製造が急速に進化し続ける中、リアルタイム監視は、世界中の患者により安全で効果的かつアクセスしやすい治療法を提供するという業界の未来を形成するために、ますます重要な役割を果たすようになります。インラインおよびリアルタイムのデータへのアクセスが増加することで、プロセスの最適化が促進され、より理解が深まり、製造者が規制遵守を維持するために役立ちます。



www.addresses.endress.com

WP01220C/33/A/01.24