

2S-Da03 バイオ医薬品培養生産の品質・生産性向上

○村上 聖
(日立製作所)
sei.murakami.dg@hitachi.com

細胞培養によるタンパク質生産は、細胞へのダメージを抑制しながら栄養素や代謝物の物質移動を最適化することを中心課題として長年技術開発が進められてきた。今後製造プロセス全体として品質・生産性を向上させるためには、タンパク質発現機能を更に向上させた高機能細胞の培養条件の充足や、高濃度培養液からの高度精製を支援する不純物発生抑制を可能にする培養技術が必要となる。またこれらの培養条件と生産物の品質との相関はQbD (Quality by Design)の考えに基づく科学的なプロセス理解が要求されている。

次世代バイオ医薬品製造技術研究組合における高性能培養技術の開発においては、これらの要望に応えるため、高性能細胞の機能を引き出すための最適化培地および培地添加剤の開発、スクリーニング用小規模シングルユースシステムから生産プロセス、培養条件の検討のための中規模シングルユースシステムの開発、生産用大容量シングルユースシステムの開発、シングルユースシステムに適応した先進計測技術や培養制御技術の開発、スケールアップにおける培養環境を最適化した装置設計技術や新しい培養システムの開発をおこなう。これらの開発成果は培養実験による細胞増殖の確認に加え、生産物の機能分析によって実生産に応用可能である事の検証を行なう。

本シンポジウムにおいては上記各研究開発状況の報告と今後の計画を説明する。

2S-Da04 次世代バイオ医薬品ダウンストリームプロセス：現状と今後の展開

吉本 則子, ○山本 修一
(山口大院・医系)
shuichi@yamaguchi-u.ac.jp

1.はじめに

抗体医薬(monoclonal antibody, Mab)に代表されるバイオ医薬品の精製(ダウンストリーム)プロセス(DSP)は、複数のクロマトグラフィー(liquid chromatography, LC)で構成される複雑なプロセスである。各LC条件(カラムサイズ、操作条件、移動相条件等)は対象とするタンパク質ごとに最適化しなければならず、その方法も試行錯誤法が主体である。抗体医薬については一般的な精製プラットフォーム(クロマトグラフィーモードの順序)が構築されているので、DSP開発は、かなり容易になるが、依然として各ステップにおける条件設定は必要である。製造コストの50%以上を占めるといわれている DSP を効率化することは重要であり、バイオ医薬品製造の初期投資コストを低減し、開発速度を加速するため、single-use system(SUS)が着目されている。DSPにおいてLCカラムのシングルユースはコスト的に引き合わないの、single campaignの利用が想定され、カラムダウンサイジングが必要となる。ここでは、DSPにおけるカラムダウンサイジングについて mechanistic model に基づいて考えてみる。

2. カラムダウンサイジングとリニアスケールアップ

従来は100-200Lの大型カラムによりバイオ医薬品は精製されてきた。この場合は、LC充填剤の繰り返し利用回数は多くない。しかしながらProtein Aクロマトグラフィー(PAC)充填剤のように高価な場合は、繰り返し利用によりコスト削減が望まれる。また、自動充填機能を有した大型カラム自体も高価である。さらに自動充填したカラムも充填特性は別途測定する必要があり、充填プロトコルも確立しなければならない。タンパク質分離に使用される充填剤は軟質であり、大型化すると流れ(流通)特性が変化する。このような流れ特性を小型カラムのデータから予測する方法に関する研究も行われているが、ダウンサイジングにより流れ特性は改善され、比較的高流速で操作することができる。また、pre-packed columnとして提供されると、充填プロトコルや充填性能テストについて考える必要がなく便利である。ただし pre-packed columnには、多くのテスト(検査)データが必要であり、標準規格についての議論が必要である。pre-packed columnによるプロセス設計手法はまだ確立できていない。多くの充填剤メーカーはスクリーニング用として1 mL程度のカラムを販売している。オートリキッドハンドリング(ロボット)システムに装着できるカラムは0.2mLまでスケールダウンされており、プロセス設計のデータ取得ができると主張しているグループもある。さらにスケールダウンする手法としては、フィルタープレートによるバッチ実験がある。これらマイクロスケールの次のステップは1-5 mLカラムによるLCワークステーションによる実験となる。どのようなスケールアップ手順が合理的であるかについては、さらに検討が必要である。

3. シングルユースクロマトグラフィーシステム(Single-use chromatography system)

LCカラムのシングルユースはコスト的にひきあわないので、複数回使用することになる(multi-use, disposable)。この場合の問題点は、繰り返し使用による性能劣化と圧力損失増加である。また、LCシステムは充填カラム以外にも、ポンプ、バルブ、検出器、チューブ、リザーバーなど多数のコンポーネントで構成されており、それらのシングルユース化は簡単ではなく、高価になる可能性がある。アップストリームにおいてはシングルユースバイオリアクターの開発がすすみ、既に多様な製品が入手できるが、DSPのSUSについては、今後も、さまざまな観点からの開発が必要である。

Quality and Productivity Enhancement in Cell Culture for Biologics Production

○Sei Murakami
(Hiachi, Ltd.)

Key words bioreactor, cell culture, single-use

Next generation downstream processes of biologics: Present and future directions

Noriko Yoshimoto, ○Shuichi Yamamoto
(Grad. Sch. Med., Yamaguchi Univ.)

Key words chromatography, bioseparation, Single-use system(SUS), Downstream process