

日本医療研究開発機構 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業
(バイオ医薬品の高度製造技術の開発)
事後報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: バイオ医薬品製造コスト低減を実現する革新材料の開発

Development of innovative materials to realize biopharmaceuticals production cost reduction

研究開発実施期間: 平成30年5月21日～令和3年3月31日

研究開発代表者 氏名: 坂口 博一

Hirokazu Sakaguchi

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

東レ株式会社 先端材料研究所 医療システム研究室 主任研究員

Toray Industries, Inc. Advanced Materials Research Laboratories

Medical Devices & Materials Research Laboratory

Research Associate

II 研究開発の概要

(1) 研究開発の背景

バイオ医薬品（抗体医薬）は副作用の少ない効果的な治療薬として期待されている。このバイオ医薬品が医薬品市場に占める割合は2013年時点で25%（約1000億ドル）にまで達している。今後もバイオ医薬品の市場は拡大が予想されており、社会的要求が非常に大きいことがうかがえる。しかし、バイオ医薬品の製造において日本は海外に大きく遅れていることが問題となっており、次世代バイオ医薬品製造技術研究組合が設立されるなど巻き返しを図るべく様々な取り組みが行われている。バイオ医薬品の製造では、製造コストが高いことが課題となっており、中でも、精製工程が多く、各精製に用いる部材が高額であることや、製造プロセスは、回分式プロセスであり大型の設備が必要であることが、要因の一つである。更には、国内で製造できる技術を有する企業も限られていることから、製造の殆どを海外企業に委託せざるを得ない状況となっていることもコスト高の要因となっている。以上のことから、バイオ医薬品の製造コスト低減に向け、国産技術として、製造プロセスを抜本的に改善する次世代のバイオ医薬品製造技術の要素技術の開発が喫緊の課題である。

(2) 研究開発の目標

本研究では、バイオ医薬品の製造工程において、製造コストの大幅な低減を図るとともに、高品位なバイオ医薬品の製造に寄与する革新材料の創出に向け、次の3つの要素技術を開発することを目標とした。(1) 抗体付着を抑制する非付着表面処理技術の開発、(2) 高透過性・高分離性を有する分離膜の開発、そして(1)、(2)で開発した技術を統合し、(3) 高品位なバイオ医薬品を製造するための分離膜モジュールの組み合わせ設計を実施した。上記の要素技術を開発することで、分離材料、主に分離膜のライフタイムの延長を図り、かつ、分離膜の透過性能、高分離性を向上させることで、設備の小型化などシステム全体としてのコスト低減を図る。さらに、各種ポアサイズの実験膜を組合せ、抗体の多量体や分解物など、従来技術では除去しきれない不純物を低減させ、抗体医薬の高品位化が達成可能である。本研究では、分離精製材料として非常に高価と言われているプロテインAカラムの代替もしくは負荷低減に寄与する材料の開発に注力した。

(3) 研究開発の成果

・抗体付着を抑制する非付着膜表面処理技術の開発

当社は、人工透析に用いられるダイアライザーの研究開発などを通して、血液成分の付着抑制技術を開発してきた。本項目では、当社がこれまでに蓄積した付着抑制技術のノウハウと当社が保有する独自の計算化学を活用し、ポリマーやタンパク質の周囲に存在する水に着目し、抗体の付着を抑制するための新規ポリマー構造設計を実施した。その結果、従来使用していたポリマーに比べて抗体の付着量を70%低減するポリマーを創出することに成功した。また、創出した抗体付着抑制ポリマーを後述する抗体よりもサイズが小さいホストセルプロテイン(HCP)の除去を目的とした分離膜への適用方法を検討した結果、CHO細胞培養上清を用いた分離実験にて抗体回収率の目標90%以上を達成し、抗体付着を抑制する非付着膜表面を形成することに成功した。また、抗体よりもサイズが大きい不純物の除去を目的とした分離膜では、回収する抗体が分離膜内部を通過するため従来と同様の方法では、抗体付着に伴う膜の目詰まりが発生した。そこで、前述の孔径の小さい分離膜とは異なる方法で適用することで、抗体付着による目詰まりの抑制に成功した。

また、本研究を実施する中で新たに見出した、当社独自の吸着材への抗体付着抑制ポリマーの適用条件を検討した。抗体付着抑制ポリマーを吸着材表面に適用した結果、抗体回収率は改善したが、HCP除去性能が低下するというトレードオフの関係となることが判明した。その原因を探るべく各種分析を行った結果、吸着材への抗体付着抑制ポリマーの侵入深さがHCP吸着性能を低下の原因であること、抗体は吸着繊維の表面のみ吸着し

ていることを見出した。この結果を元に、抗体付着抑制ポリマーの侵入深さを適切に制御することで、HCP 吸着性能を維持しつつ、抗体の付着抑制に成功した。

・高透過性・高分離性を有する分離膜の開発

本項目では、プロテインAカラムの代替技術の探索に重点を置き、抗体よりもサイズが小さい不純物の除去を目的とした分離膜および抗体よりもサイズの大きい不純物の除去を目的とした分離膜の設計、開発を行った。当社が実施している人工透析で用いられるダイアライザーの製造技術を応用し、様々な孔径の分離膜を作成し、抗体よりサイズの小さい不純物および抗体よりサイズの大きい不純物の分離に適した分離膜の設計を行った。しかし、分離膜のみでは、低分子量の培地成分は十分に除去が可能であるが、抗体と大きさの近いHCPの除去が不十分であることが判明した。そこで、分離膜以外の方法でのHCP除去方法について検討した結果、当社独自のタンパク質吸着性能を有する吸着材は、培地成分などの低分子量物質は吸着しないがHCPの吸着除去が可能であることを見出した。そして、抗体の吸着抑制とHCP吸着性能のバランスがとれた吸着材の基本設計を完了した。以上より、前述の分離膜と吸着材を組み合わせることで、お互いを補完することで目標性能を達成できる見込みが得られた。

・高品位なバイオ医薬品を製造するための分離膜モジュールの組み合わせ設計

本項目では、上記の2つの項目で開発した分離膜と吸着材を統合した分離システムの構築に向け、分離膜と吸着繊維の使用方法を検討した。分離膜では、抗体回収率と、HCP除去性能の向上を目的に各種循環条件の検討を行った結果、抗体回収率は目標の90%以上を達成したが、HCP除去率は50%程度に留まり、目標の90%には未達であった。そこで、簡易シミュレーションを用い、抗体回収とHCP除去性能を両立する多段ろ過システムの構築、各種循環条件を検討した。その結果、従来の1段ろ過に対し、多段ろ過システムを用いることで、抗体回収率は目標の90%以上を維持しつつ、HCP除去率70%程度と除去性能を20%改善することに成功した。今後、更なる改良を進め、目標性能の達成を目指す。

また、並行して、分離膜での1段ろ過と吸着材の組み合わせ方法の検討を実施した。まず、分離膜での処理後の溶液に対して吸着材を適用することで、抗体回収率90%以上、HCP除去率70%と良好な分離結果が得られた。しかし、分離膜と吸着剤を順番に使用するため、処理に時間を要する事が課題であった。そこで、分離膜の処理と同時に吸着材を使用する手法を考案した。その結果、従来の半分の時間で、抗体回収率90%程度、HCP除去率70%程度と従来と同等に処理可能なことを見出した。現状では、目標とするHCP除去率90%には未達であるが、前述した多段ろ過システムに対して吸着材を併用することにより目標を達成できると考えている。

最後に、本研究で開発した分離プロセスが、最終目標であるプロテインAカラムの代替技術となり得るかを確認すべく、前述した多段ろ過プロセスで処理した後に、既存の精製プロセスである不活化処理やイオン交換カラムを用いた精製を行い、プロテインAカラムレスの精製プロセスを検証した。その結果、抗体含有量に対するHCP残存量は、一般的な管理指標の100ppm以下を達成した。各精製プロセスの最適化により、HCP残存量10ppm以下を達成できる可能性が示唆された。以上の結果より、本研究で開発した分離プロセスは、プロテインAカラムの代替技術となり得ることを実証した。

なお、本研究では、次世代バイオ医薬品製造技術組合より分譲いただいた細胞培養上清を用いて実験を行った。

(4) 実用化に向けた今後の課題と方向性

課題終了後についても、当社内で引き続き材料の開発およびシステム設計を行い、製薬メーカーとの共同研究開発を目指す。実用化に向けた一番の課題は、実際にバイオ医薬品を製造する製薬メーカーの要求仕様を明確化することであり、共同研究にて、本課題を解決し、実用化に向けた開発を進めたい。

【Background】

The biopharmaceuticals are expected as an effective therapeutic medicine with fewer side effects. These biopharmaceuticals account for 25% of total pharmaceutical products markets as of 2013, and its market is expected to expand further. There is a growing demand for biopharmaceuticals all over the world. However, it becomes the issue that Japan is way behind in production of the biopharmaceuticals. Therefore, the “Manufacturing Technology Association of Biologics” is established, and various approaches are carried out to catch up. There are several issues to be highly expensive in manufacturing cost, and the material costs for purification and separation account for many ratios, in particular. Based upon the foregoing, core technologies of the next-generation biopharmaceuticals production to improve a manufacturing process drastically must be developing for its cost reduction.

【Purpose of the study】

In this study, we aimed for developing three next elemental technologies to create the innovative materials which contributed to reduce the biopharmaceuticals manufacturing cost and to produce the high-quality biopharmaceuticals. (1) Development of the biocompatible surface modification technology on which antibodies does not adsorb. (2) Development of the separation membranes that has high water permeability and separation performance. (3) Combination modules of separation membranes design to produce high-quality biopharmaceuticals. Particularly, we made efforts in the development of the materials as a substitute for the protein A column.

【Result of research and development】

(1) Development of the biocompatible surface modification technology on which antibodies does not adsorb.

We designed a new polymer structure so as not to adsorb the antibody by means of our original computational chemistry and anti-adsorption technique that we accumulated so far. As a result, we found the polymer which can reduced the adsorption amount of the antibody by 70% compared to our conventional used polymer. In addition, we succeeded in suppressing the antibody adsorption on various separation materials.

(2) Development of the separation membranes that has high water permeability and separation performance.

We put an important point for the development of the alternative technology of the protein A column. We applied a production technology of our hemodialyzer and made any separation membranes with various pore size. In addition, we designed the separation membranes suitable for the antibody separation, and completed the basic design of the adsorption materials suitable for the antibody purification. The possibility that could achieve target performance by combining adsorption materials with the above-mentioned separation membranes was provided.

(3) Combination modules of separation membranes design to produce high-quality biopharmaceuticals. In this item, we assembled and examined use condition of the assembled systems with separation membranes and the fibrous adsorbent which we developed in two items mentioned above. In the

separation membranes, we examined the construction of the multistage filtration system which adjusted HCP removal performance with an antibody collection by the use of various circulation conditions found with simple simulation. As a result, HCP removal rates achieved 70% by using a multistage filtration system while the antibody recovery is maintaining more than 90%. We carried out the examination of the combination of separation membranes and adsorption materials method. Even this technique achieved 90% of antibody recoveries and HCP removal rate 70%. We push forward further improvement and will aim at the achievement of 90% of the HCP removal rates in the future. Finally, we confirmed whether this purification process could be the alternative technology of the protein A column. As the results, the residual amount of HCP for the antibody content achieved to equal or less than 100 ppm of the general management indicator. The possibility that could achieve residual amount of HCP to equal or less than 10 ppm was suggested by means of the each purification process optimization. In conclusion, the separation process that we developed in this project demonstrated that it could be the alternative technology of the protein A column.