

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: (日本語) 高度バイオ医薬品製造プロセスの設計フレームワーク

(英語) Framework for designing advanced manufacturing processes of biopharmaceuticals

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: (日本語) 杉山 弘和

(英語) Hirokazu Sugiyama

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 国立大学法人東京大学・大学院工学系研究科化学システム工学専攻・准教授

(英語) Associate Professor, Department of Chemical System Engineering, The University of Tokyo

II 研究開発の概要

【研究背景】

バイオ医薬品は急速に市場拡大が進んでおり、効率的な製造に向けた、プロセスの高度化に期待が高まっている。抗体製造に関しては、パーフュージョン培養や連続クロマトグラフィー生成のような連続生産技術が、従来のバッチ式技術に替わる新しい選択肢として盛んに研究されている。一方で、経済性や製品品質、供給安定性、さらには環境影響などの要求事項の厳格化も進んでいる。今後、製造プロセスの更なる高度化を進めていくためには、様々な技術的選択肢を、幅広い側面から考慮できるような、統合設計の方法論を確立する必要がある。

【研究目的とアプローチ】

本研究開発課題では、バイオ医薬品の高度製造プロセスを設計するためのフレームワーク構築を研究目的とした。アップストリーム（培養）・ダウンストリーム（精製）における重要技術（パーフュージョン培養や連続クロマトグラフィー精製等）を数理モデル化し、それらを経済性や製品品質、供給安定性、環境影響について評価するための手法構築に取り組んだ。プロセスモデルや評価モデルの構築には、次世代バイオ医薬品製造技術研究組合（MAB 組合）神戸 GMP 集中研のデータや、産業の専門家の情報・知識を活用することとした。研究開発項目は、(1)フレームワークの要件分析、(2)プロセスモデルの構築、(3)多目的評価モデルの構築、(4)設計フレームワークの定義、の4つを定めた。研究には、高度計算機環境を用いた、シミュレーション技術を活用した。

【項目(1) フレームワークの要件分析】

2018年5月のプロジェクト・キックオフを皮切りに、神戸 GMP 集中研や MAB 組合東京本部等で、産学の専門家と研究協議を重ねた。並行して文献調査も進めた。その結果、抗体製造のプロセスシステムをマッピングし、選択肢をリストアップした。本研究開発課題では、計画当初から培養方式（バッチ・フェドバッチ・パーフュージョン）及び精製方式（バッチ式・連続式）を重要な設計変数として注目していたが、そのフォーカスが的確であることを、プロセス全体を俯瞰したうえで確認できた。また、細胞特性や品質要求、プロセス条件などの制約条件についても理解を深めた。評価項目としては、当初から想定していた経済性・品質・供給安定・環境影響が妥当性であること確認した。これらをフレームワークに取り込むことを要件として定めた。調査結果に基づく Review 論文は学術誌 *Current Opinion in Chemical Engineering* に掲載された (Badr & Sugiyama, 2020, Open Access, <https://doi.org/10.1016/j.coche.2020.01.003>)。

【項目(2) プロセスモデルの構築】

細胞培養、精製工程における重要技術の数理モデル化に取り組んだ。細胞培養については、神戸 GMP 集中研で実施された CHO-K1 細胞培養実験のデータを取得し、細胞増殖や代謝などの物理現象に立脚したメカニスティックモデルを構築した。既往のモデルに独自の改良を加え、生細胞密度や抗体産生量、代謝物濃度について、経時変化を記述するモデル（常微分方程式系）を定めた。さらに、CHO-MK 細胞についても神戸 GMP 集中研の培養実験データを取得し、数理モデル構築を実施した。

抗体精製には、ハーベスティングからキャプチャー、ウイルス不活化、ポリッシング、濃縮に至るまで多数の単位操作があり、さらに各操作で複数の選択肢がある。まず、全体像を把握するために、プロセスの取りうる組み合わせをマッピングした。次に、各選択肢について文献調査を行い、これらを同時に解析するための簡易モデルを構築した。さらに、重要工程であるキャプチャー精製工程に着目した。これまで、キャプチャー工程の厳密な物質収支モデルは提案されてきたが、プロセスのロバスト性や供給安定に関わる分析は

進展の途上にある。そこで、既往モデルから適切なモデル（偏微分方程式系）を選択し、ロバスト性分析に適用できるようにした。

上記の、細胞培養と抗体精製に関する数理モデルは、コンピュータプログラムを用いたシミュレーションができるよう、計算機上に実装した。成果の一部は、国際学会プロシーディングス Computer Aided Chemical Engineering に掲載された (Badr et al., 2020, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823377-1.50269-X>)。

【項目(3) 多目的評価モデルの構築】

研究開発項目(2)で構築したモデルから得られる情報から、経済性、品質、供給安定性、環境影響について評価するモデルを構築し、ケーススタディを実施した。

培養工程については、項目(2)で構築したモデルを用いて各物質の経時変化を求め、プロセスの選択肢に関して、運転コストや製品品質、環境影響などの評価指標を計算できるようにした。これにより、指標間のトレードオフを定量化することが可能になった。環境影響評価に関するアプローチは、国連 Sustainable Development Goals (SDGs)、特に目標 12「持続可能な消費と生産」を達成し、社会ニーズに応えるものとして位置づけられる。

精製工程については、項目(2)の簡易モデルの対象とした多数の単位操作の組み合わせを、経済性と生産性の指標を用いて評価した。さらに、キャプチャー精製工程について、項目(2)で構築したモデルを用い、培養工程との連動性を考慮したロバスト性分析と評価を実施した。その結果、プロセス入力条件の変動が大きくなるにつれて、キャプチャー精製のロバスト性が影響を受ける様子を、定量的に示すことができた。これは、「連続生産を用いる場合、培養と精製の連動性を考慮する必要がある」ことを示した結果として位置づけられる。

【項目(4) 設計フレームワークの定義】

設計フレームワークを、Integrated DEFinition type 0 (IDEF0)を用いたアクティビティモデルとして表現した。アクティビティ全体を「シミュレーション技術を駆使して培養・精製プロセスを設計する」と定義し、その詳細を分析した。サブアクティビティとして定めた、培養と精製に関するシミュレーションの実行は、計算手法の利用に必要な新規アクティビティで、項目(2)及び(3)で構築した培養・精製モデルや評価モデルを、メカニズムとして持っている。これらシミュレーション実行と実験的検討が相互に連携しながら、プロセス決定につなげるように、アクティビティを定義した。最終的に、項目(1)で定めた要件を満たすフレームワークを得た。

【まとめと今後の展望】

本研究開発課題では、高度バイオ医薬品製造プロセスの設計フレームワーク構築に取り組んだ。培養・精製工程の重要技術を数理モデル化し、パーフュージョン培養や連続精製をシミュレーションできるようにした。また、プロセスの選択肢を経済性や製品品質、供給安定性、環境影響について評価するためのモデルも開発した。研究遂行に当たっては、MAB 組合神戸 GMP 集中研のデータや、産業の専門家の情報・知識を活用した。得られた数理モデルを新規メカニズムとして含むアクティビティモデルを、プロセス設計のフレームワークとして定義し、研究アウトカムとして得た。

今後、数理モデルの適用範囲を拡大していくことで、より多くのケースで有用なシミュレーションが実施可能になる。例えば、細胞株や培養条件に関して、より広範囲での実験データを用いてモデルを更新することで、適用範囲の拡大が期待できる。シミュレーション（ドライ）と実験（ウェット）の更なるコラボレーションにより、デジタル技術を活用した、バイオ医薬品製造の更なる高度化が期待できる。

[Introduction]

The rapid expansion of biopharmaceutical market is changing the environment of production processes. In antibody production, continuous technology such as perfusion cultivation is being intensively researched as an alternative to conventional batch technology. The requirements for economic efficiency, product quality, supply robustness, and environmental impacts are becoming more stringent. Towards realization of advanced manufacturing processes of biopharmaceuticals, an integrated design framework is necessary that allows holistic consideration of various technological/process alternatives from multiple evaluation perspectives.

The objective of this project was to establish a framework for designing advanced biopharmaceutical manufacturing processes. Mathematical models were developed for key technologies in upstream (cultivation) and downstream (purification) processes (e.g., perfusion cultivation and continuous chromatography purification) and for evaluating economic performance, product quality, supply robustness, and environmental impacts. Data and information obtained from Kobe GMP consolidated lab facility of Manufacturing Technology Association of Biologics were used in the research.

[Framework development]

First, the requirements of the framework were analyzed through intensive research discussions with industrial and academic experts and literature survey. As a result, the process system for antibody production was mapped out and the alternatives were listed. The focus on the cell cultivation modes (batch, fed-batch, and perfusion) and purification modes (batch and continuous) were confirmed appropriate. Also, the importance of economy, quality, supply, and environment was confirmed in terms of evaluation items. A review paper based on these analyses was published (Badr & Sugiyama, *Current Opinion in Chemical Engineering*, 2020, Open Access, <https://doi.org/10.1016/j.coche.2020.01.003>).

Second, mathematical models were developed for the key technologies in cell cultivation and purification processes. For cultivation, models were developed that can describe physical phenomena such as cell growth and metabolism, based on the experimental results from Kobe GMP consolidated lab facility. For the purification, we constructed a set of simple models for investigating various alternatives in the sequence of purification processes. In addition, capture purification was focused, and simulation models for robustness analyses were set up. These mathematical models were implemented as computer programs to conduct simulations. The results were partly published in a conference proceeding (Badr et al., *Computer Aided Chemical Engineering*, 2020, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823377-1.50269-X>).

Third, evaluation models were created regarding the aspects of economy, quality, supply, and environment. For the cultivation process, the above models were used for calculating the evaluation indices such as operating cost, product quality, and environmental impact with respect to the process alternatives. For the purification processes, various combinations of unit operations were evaluated using the simple model using economic and productivity indicators.

Furthermore, the robustness of the capture chromatography process was analyzed in the light of the interconnection with the cultivation process.

Lastly, the design framework was represented as an activity model using Integrated DEFinition type 0 (IDEF0). The entire activity was defined as "Design cultivation and purification processes using simulation technology." Sub-activities were analyzed, with defining the abovementioned models as the new mechanisms for executing the activities. The interactions between experimental and simulation studies were featured. As the final outcome of the project, we obtained a framework that satisfies the requirements identified initially in the project.

[Conclusions and outlook]

We created a design framework for advanced biopharmaceutical manufacturing processes. Mathematical models were developed for simulating the important technologies in cell cultivation and purification processes. Also, models for process evaluation were developed considering the aspects of economy, quality, supply, and environment. The developed framework was represented as a hierarchical activity model, with the developed models as the new mechanisms to execute the activities. One of the future research opportunities would be to expand the application scope of the developed models. Further collaboration between simulation and experiment is desired to enhance advanced manufacturing of biopharmaceuticals using digital technology.