

次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業
(国際競争力のある次世代抗体医薬品製造技術開発)
研究開発中間進捗／成果概要報告書 (公開版)

令和5年8月17日

1. 公募研究開発課題名：バイオ医薬品製造プロセスの先端的シミュレーション技術の開発
2. 研究開発課題名：バイオ医薬品製造プロセスの開発・制御のためのデジタルプラットフォーム
3. 代表機関名：国立大学法人東京大学
4. 研究開発代表者名：杉山 弘和
5. 所属・役職：大学院工学系研究科化学システム工学専攻・教授
6. 全研究開発期間：令和3年7月1日 ～ 令和8年3月31日 (予定)

【研究開発概要】

本研究の目的は、バイオ医薬品製造プロセスのシミュレーション技術を開発し、低コスト・高品質製造に向けたデジタルプラットフォームを構築することである。品質・プロセス理解に基づくシミュレーション、さらには試行錯誤実験に依存しないプロセス開発を可能にする。メカニスティックとデータ駆動モデル、また、それらを融合させたハイブリッドモデルの技術を活用し、データの裏付けを持ちながら、物理現象の解釈も可能なモデリングの実現を目指す。開発期間の短縮と早期上市、製造コスト低減や Quality by Design (QbD) 実践に貢献する。

【研究開発中間進捗／研究成果概要】

バイオ医薬品製造プロセスのデジタル設計・制御を実現していくためのシミュレーション技術開発を進めた。研究計画に従い、主にネイティブ抗体に関する①実験データの取得と共有、②データベース化、③プロセスの数理モデル構築、さらにそれらをデジタルプラットフォームとして利用していくための④ユーザーインターフェース構築に取り組んだ。①実験データの取得と共有については、MAB 組合神戸 GMP 集中研等の実験データを東大・MAB 組合間で共有した。②データベース化については、実験データなどの構成要素に関する検討を進め、モデル構築やシミュレーションに活用するための構造を検討した。③数理モデル構築に関しては、CHO-K1 細胞並びに CHO-MK 細胞の増殖・抗体産生・工程由来不純物生成を同時に精度よく記述するモデルを開発し、論文発表した (Okamura, et al. Ind Eng Chem Res, 2022)。本モデルは、メカニスティックモデルとデータ駆動型モデルを融合させたハイブリッドモデルであり、実験データを精度よく表せることに加え、更なるモデル構築に向けた指針を示すことができる。加えて、製品由来不純物としての電荷異性体に関してデータ駆動型モデルを適用し、プロセス設計への応用を検討した。精製工程に関しては、汎用プロセスシミュレータを導入し、培養と連動させた全プロセスシミュレーションの手法を研究した。いずれも、高性能ワークステーションからなる高度計算機環境を活用して実施した。また、RI 標識抗体 (SKM9-2) 開発において、揺動式無攪拌翼による 200L 培養を行い、揺動式培養のスケールアップファクターを解明した。精製工程については、さまざまなメカニスティックモデル式の標準化について検討を開始した。一例として、ラングミュア吸着速度式を含むモデルによりイオン交換クロマトグラフィーによる抗体の電荷異性体分離を解析した。Yamamoto model により求めたパラメーターでのシミュレーションは実験結果と良く一致し、内容を論文発表した。また既存シミュレータの機能解析を行い、オープンソースソフトに Yamamoto model を組み込んだ。さらに、成果の集約先としての④ユーザーインターフェースの構築に着手し、データベースとモデル、インターフェースの構造と連動性に関して議論を深めた。また、医薬品や化学品に関する汎用プロセスシミュレータの調査を行い、本研究で開発する技術の位置づけを把握するとともに、必要機能についての議論に反映させた。