

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
(国際競争力のある次世代抗体医薬品製造技術開発)
事後成果報告書

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) バイオ医薬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
(英語) Digital platform for development and control of biopharmaceutical manufacturing processes

研究開発実施期間: 令和 3 年 7 月 1 日～令和 8 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) 東京大学大学院工学系研究科化学システム工学専攻・教授
(英語) Professor, Department of Chemical System Engineering, The University of Tokyo

II 研究開発の概要

抗体医薬製造では、細胞株やプロセス技術の選択肢が増大し、最適プロセス実現に向けたシミュレーションの活用が求められている。2021 年の研究開始当初、国外では、データを用いた培養・精製プロセスの挙動分析と Quality-by-Design (QbD) への応用や、ビッグデータへの AI 適用が進んでいた。国内でも、次世代バイオ医薬品製造技術研究組合 (MAB 組合) 神戸 GMP 集中研データの AI 分析が実施されてきた。しかしこれらの既往研究はデータの裏付けを持つが、プロセスの機能的理解を得にくい、という課題があった。

研究開発代表者の東京大学杉山弘和は、医薬品製造プロセスのモデリング・シミュレーション研究に関して多くの成果を上げてきた。抗体医薬品製造についても、物理的解釈が可能なメカニスティックモデルと、実験データの裏付けに基づくデータ駆動型モデルを統合した「ハイブリッドモデル」を用い、プロセスの定量的な記述に関して成果を上げてきた。これらの成果を起点に、産業展開可能な技術を開発することとした。

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に貢献する。研究の主対象は、優れた増殖・産生速度を持つ CHO-MK 細胞とする。データ駆動モデルとメカニスティックモデルの融合による「ハイブリッドモデル」を開発の中心に据え、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) 実践につなげる。得られたモデルをソフトウェア化し、デジタルプラットフォームとしての産業展開につなげる。

研究ではまず、実験データの取得と共有に取り組んだ。MAB 組合神戸集中研で取得された培養実験データを MAB 組合・東京大学間で共有した。MAB 組合では、保有している抗体を用いた精製実験を実施し、蓄積したデータを整理し、モデル解析およびシミュレーションに活用できるようにした。さらに、標準タンパク質や次世代抗体についても同様なデータベースを構築した。ちとせ研究所 (R5 年度から東京大学の再委託期間として参画) では自動培養装置 Ambr250 を導入し、小規模・多数回の培養実験と数理モデリング構築を結ぶ「ハイサ

イクル・モデリング環境」を構築した。これを用いて複数サイクルの培養実験を実施し、データを東大と共有した。共有されたデータ（ネイティブ抗体並びに次世代抗体に関する培養実験データ）は、東京大学でデータベース化してモデル構築に活用できるようにした。

次に、数理モデル構築に取り組み、下記①～⑤をはじめとする成果を得た。

- ① 乳酸挙動記述用ハイブリッドモデル（CHO-MK/K1, 抗体 A, 2-50L, フェドバッチ/パーフュージョン）：
CHO-MK 細胞は、優れた増殖・抗体産生能力を持つ一方で、乳酸の生産・消費に関して複雑な挙動を示すため、従来型のメカニスティックモデルによる記述が困難だった。本課題では、モデルの基本骨格は物質収支式で与えつつ、グルコース・乳酸濃度を溶存酸素濃度（DO）や pH、温度などの主成分回帰式で表したハイブリッドモデルを構築し、この課題を解決した。乳酸濃度が記述できたことで、細胞死や、それに伴う不純物（DNA や HCP）も記述できるようになった。本モデルは、CHO-MK 細胞や K1 細胞を用いた、フェドバッチ培養（2-50L）とパーフュージョン培養（50L）に適用できることを確認した。更に、全培養データのクラスター分析から、DO シフトが全体傾向に大きく寄与していることが分かり、これを新たなモデル構築に向けた指針として得た。パーフュージョン培養については電荷異性体に関して統計的分析を加え、重要因子を特定した。成果は、学術論文（Okamura et al., *Ind Eng Chem Res*, 2022; Okamura et al., *Comput Chem Eng*, 2024; Yoshiyama et al., *J Chem Eng Jpn*, 2025）やプレスリリース（2022年9月30日）、国内外の複数の学会で発表した。
- ② 代謝モードに基づくメカニスティックモデル（CHO-MK, 抗体 A, 50L フェドバッチ）：前述のハイブリッドモデルは、データ駆動モデルを含むため、データの追従性は優れるものの外挿性に乏しいという欠点があった。そこで、重要因子として特定した DO に注目した新規メカニスティックモデルを構築した。既報にある代謝モードの切り替わりに基づき、細胞増殖と乳酸生成の速度を培養初期・中期・後期に分けて定式化した。その結果、MAB 組合から共有された CHO-MK 細胞 50L 培養データ（インペラ方式・槽振とう方式培養）の予測シミュレーションに成功した。成果は、抗体・HCP/DNA 予測が可能なメカニスティックモデルとして論文発表した（Okamura et al., *Biotechnol Prog*, 2024）。本モデルは、実験条件の絞り込みに利用可能であり、プロセス開発の迅速化とコスト削減に貢献できる。
- ③ デザインスペース構築用ハイブリッドモデル（CHO-MK, Trastuzumab, 250mL フェドバッチ）：ちとせ研究所の Ambr250 実験データを用い、デザインスペース構築のためのモデルを開発した。DO や攪拌速度、培地のフィード流量・開始時、グルコースのフィード流量・開始時の計 6 変数を振った実験データから、抗体（メイン体）と不純物（酸性・塩基性異性体, HCP, DNA）濃度の予測モデルを開発した。モデルは、物質収支式を基本骨格としつつ、比乳酸生成速度と見かけの増殖速度を機械学習で計算するハイブリッドモデルとすることで、幅広い条件に適用可能にした。検証実験で適用範囲を明らかにした上で、デザインスペースを特定した。本モデルもモデル II 同様、実験条件の絞り込みに利用可能であり、プロセス開発の迅速化とコスト削減に貢献できる。成果は学術誌 *AIChE Journal* に掲載された（Nemoto, et al., *AIChE J*, 2026）。また、2026年2月12日にプレスリリースも発出した。
- ④ 培養条件最適化用メカニスティックモデル（CHO-MK, Trastuzumab, 250mL フェドバッチ）：グルコースのフィードプロファイルを最適化するためのモデルを構築した。本モデルは、グルコースによる細胞への悪影響として浸透圧を考慮したもので、適用範囲は絞られるものの、現象論ベースで説明可能なメカニスティックモデルである。これを用いて、複数のグルコースフィードに関するシミュレーション結果から、抗体濃度を最大化するプロファイルを推算できるようになった。上述のモデル同様、実験条件の最適化に適用可能であり、プロセス開発の時間やコスト削減につながるものである。この成果については、学会や学術論文での発表を予定している。
- ⑤ スケールアップファクターの特定：培養工程については、RI 標識抗体開発において、GMP 環境下における 200L 培養（ZACROS 分室揺動式無攪拌翼）を行った。その他、スケールアップの制限条件となる溶存二酸化炭素の限界値把握実験を行った。また、ZACROS 分室 200L 培養装置を用いて通気量と kLa の相関を測定してモデル化を行い、スケールアップファクターを特定、通常の攪拌翼式培養槽と同様のプロセス数理モデルを構築した。
- ⑥ メカニスティックモデルの標準化とパラメーター変換式の開発：精製工程について、さまざまなメカニスティックモデル（MM）の標準化とパラメーター変換式の開発を行った。適切なパラメーター変換により全ての MM シミュレーション結果が一致することを確認した。また、MM の偏微分方程式の数値計算を必要としない short-cut method を開発した。この方法による計算結果も MM シミュレーションと良く一致した。同様なケーススタディとして拡張ラングミュア吸着速度式を含む MM によりイオン交換クロマトグラフィ

一による抗体の電荷異性体分離を解析した。逆計算によるモデルパラメーター決定では意味のある値が得られなかったが、吸着速度式中の2パラメーターをYamamoto modelの2パラメーターに関係づける式を誘導し直線勾配溶出(LGE)実験から決定したパラメーターを使用したシミュレーションは実験結果と良く一致した(Shekhawat et al, J.Chromatogr. A, 2022)。MAB組合が保有している標準抗体(mAb1)を用いた陽イオン交換クロマトグラフィー(CIEC)によるLGE実験結果からYamamoto plotを作成した。plotから求めたパラメーターを使用したLGEシミュレーションを実施したところ、異なる勾配でのLGE曲線はMMシミュレーションとshort-cut methodにより良く表現された。さらにmAb1と標準タンパク質lysozymeをサンプルとしてYamamoto model parameter (A,B)のデータベース化を行った。

さらに、ソフトウェア化にも取り組んだ。データベースとモデル、インターフェースに関する階層を定めて、可視的かつ迅速な情報の入出力を支援できるようにした。前述③のデザインスペース設定用ハイブリッドモデル、並びに④の培養条件最適化用メカニスティックモデルを実装し、インターフェースを設けることで、シミュレータ・プロトタイプ版として完成させた。並行して、医薬品・化学品に関する国内外の汎用プロセスシミュレータを調査・比較し、開発したシミュレータの位置づけを分析・把握した。シミュレータは製薬関連企業に紹介し、フィードバックを得ながら開発を進めた。シミュレータのプロトタイプ版を産業展開につながるデジタルプラットフォームとして得て、当初予定していた研究項目を完遂した。

In the manufacture of antibody therapeutics, the range of options for cell lines and process technologies is expanding, which create a need for the use of simulation to develop optimal processes. When the research began in 2021, overseas efforts were advancing in the analyses of culture and purification process behavior using data, its application to Quality-by-Design (QbD), and the application of AI to big data. Also in Japan, AI analyses of data from the Kobe GMP consolidated lab of the Manufacturing Technology Association of Biologics in Japan (MAB Association) had been conducted. However, while these previous studies were backed by data, they faced the challenge of making it difficult to gain a mechanistic understanding of the processes.

Prof. Hirokazu Sugiyama of The University of Tokyo, the principal investigator, has achieved significant results in research on modeling and simulation of pharmaceutical manufacturing processes. Regarding therapeutic antibody manufacturing, he has achieved results in the quantitative description of processes by using “hybrid models” that integrate mechanistic models—which allow for mechanistic interpretation—with data-driven models based on experimental data. Building on these achievements, the team decided to develop technologies suitable for industrial deployment.

The objective of this research is to develop simulation technology for biopharmaceutical manufacturing processes and to build a digital platform aimed at low-cost, high-quality manufacturing. This will enable simulation based on an understanding of quality and processes, as well as process development that does not rely on trial-and-error experiments. The primary focus of this research is CHO-MK cells, which exhibit excellent proliferation and production rates. By placing the hybrid model—an integration of data-driven and mechanistic models—at the center of development, the project aims to realize modeling that is both data-backed and capable of interpreting physical phenomena. This will lead to shorter development times, earlier market launch, reduced manufacturing costs, and the implementation of QbD. The simulation technology developed will be made available to companies in an appropriate format, facilitating its industrial deployment as a digital platform.

The research first focused on acquiring and sharing experimental data. Cultivation data obtained at the Kobe consolidated lab of the MAB Association was shared with The University of Tokyo. The MAB Association conducted purification experiments using its own antibodies, organized the accumulated data, and made it available for model analysis and simulation. Furthermore, similar databases were constructed for standard proteins and next-generation antibodies. Chitose Laboratory (which joined the project in FY2023 as a subcontractor of The University of Tokyo) installed the Ambr250 automated culture system and established a “high-cycle modeling environment” that links small-scale and high-frequency culture experiments with mathematical modeling. Using this system, multiple cycles of culture experiments were conducted and the resulting data were shared with The University of Tokyo for model development.

We obtained the results including items (1) through (5).

(1) Hybrid model for describing lactate behavior of CHO-MK cell culture and associated models/analyses

(Okamura et al., *Ind Eng Chem Res*, 2022; Okamura et al., *Comput Chem Eng*, 2024; Yoshiyama et al., *J Chem Eng Jpn*, 2025)

- (2) Mechanistic model for predicting CHO-MK cell culture (Okamura et al., *Biotechnol Prog*, 2024)
- (3) Hybrid model for design space determination for CHO-MK cell culture (Nemoto et al., *AIChE J*, 2026)
- (4) Mechanistic model for optimizing CHO-MK cell culture conditions
- (5) Determination of scale-up factor analyses for upstream processing
- (6) Standardization of chromatography mechanistic models and development of conversion equations for chromatography mechanistic models