

高度化するバイオ医薬品・ワクチンに対応した 医薬品製造プラント

Advances in Biopharmaceutical and Vaccine Manufacturing Plants

村上 聖 鈴木 春生 渋谷 啓介
Murakami Sei Suzuki Haruo Shibuya Keisuke

治療法が確立していない難病治療に期待されている革新的医薬品や、感染症の脅威を未然に防止するワクチンの開発は、人々の健康・幸福を守るために極めて重要である。一方、これらを可能にするバイオ医薬品やワクチンは、低分子化学合成医薬品と比べて製造プロセスの影響を受けやすく、安定した高効率な生産には、より高度な技術力が求められる。

日立グループは、医薬品製造技術の生産性・品質向上に取り組むことにより、バイオ医薬品・ワクチン製造プラントの高度化に貢献している。

1. はじめに

抗体医薬に代表されるバイオ医薬品（バイオテクノロジーを活用した医薬品）は、治療法が確立していない医療の需要を満たすため、近年大きく注目されており、世界中で大規模な生産プラント建設が続いてきた。一方、ワクチンは感染症予防の有効な手段として重要な役割を果たしてきたが、新型インフルエンザやバイオテロなどの脅威が増してきたことで再び大きな注目を集めている。また、免疫系を利用した治療用ワクチンの開発にも、各社が注力している。

このような特徴のあるバイオ医薬品・ワクチンの生産には、以下の課題がある。

- (1) 化学合成医薬品と比べて分子が大きく、構造にばらつきがあるものが多いため、同一性の検証に限界がある。
- (2) 生産細胞に由来する不純物を十分除去しないと、アレルギーなどの問題を起こすことがある。
- (3) 生産工程の少しの変更でも、得られる製品の品質や不純物量などが変化する可能性がある。
- (4) 高品質生産を可能にする製造設備の建設に大きな費用がかかる。

これらの課題を解決するため、生産性・品質向上に向け

て多くの努力がなされている。

ここでは、バイオ医薬品・ワクチン生産技術の概要と動向、および医薬品製造技術の生産性・品質向上に向けた日立グループの取り組みについて述べる。

2. バイオ医薬品生産技術の概要と動向

バイオ医薬品生産は、生物反応によって目的物を生産する培養工程、および夾（きょう）雑物を除去し、目的物の純度を上げる回収・精製工程から構成される。

低分子化学合成医薬品に比べてバイオ医薬品は長い反応時間、低い生産物濃度、高度な無菌性・洗浄性の要求、高価なクロマトグラフィー樹脂の使用などにより、生産コストは必然的に高くなる。そのため、生産性のさらなる向上が強く望まれている。

培養・精製それぞれの工程における生産性向上のためには、生産量増加に加えて、原料費・用役費、労務費・設備費などの中から生産コストの多くを占めるものに注目し、それを低減するようにプロセスを改良する必要がある。装置内の生産物濃度を上げることが一般的な生産性向上策であるが、培地などの原料費がコストの多くを占める場合には、原料費当たりの生産量についても注目しなければならない。

2.1 培養工程

バイオ医薬品の多くは動物細胞によって生産される。動物細胞は培養環境の影響を受けやすく、培養環境が適切に維持されないと目的生産物の生産性および品質に影響を与える可能性がある。そのため、動物細胞培養を実験室レベルから商用生産レベルまでスケールアップするためには、スケールアップに伴う培養環境の変化と生産性への影響を十分把握して、プロセス・設備の設計を行う必要がある。



図1 | 大容量細胞培養設備

抗体医薬品生産に用いられる大容量細胞培養設備（株式会社日立プラントテクノロジー納入）を示す。

大容量細胞培養設備を図1に示す。

生産性・品質に影響を与える培養環境の代表的なものとして、攪拌（かくはん）による流体力・溶存酸素・溶存二酸化炭素・混合均一性・発泡が挙げられる。

(1) 流体力

攪拌によるせん断応力などの流体力が強くなると、動物細胞は、酸素消費速度上昇・タンパク質生産速度低下・細胞増殖速度低下・細胞破壊などの影響を受ける。

(2) 溶存酸素

培養液中の溶存酸素濃度が低くなると細胞増殖速度が低下することに加え、生産物構成成分などの品質へも影響を及ぼす場合がある。

(3) 溶存二酸化炭素

溶存二酸化炭素が高くなると、タンパク質生産速度低下・細胞増殖速度低下などの影響を及ぼす。

(4) 混合均一性

培養液中の栄養成分の均一性維持や、pH調整剤添加時の局所的な濃度上昇防止のため、培養槽内を均一に混合する必要がある。

(5) 発泡

培養槽への液中直接通気（スパージング）は最も効率的な酸素供給・二酸化炭素除去方法であるが、培地中のタンパク質・脂質成分などにより、液面に泡沫（まつ）層を形成し、排気ラインからあふれ出る可能性がある。このため、これを防止する通気方法の工夫が必要である。通気量削減・消泡剤添加・消泡装置取り付け・気泡径最適化・攪拌条件最適化などが行われている。

2.2 回収・精製工程

動物細胞によるタンパク質生産では、細胞を分離除去することで目的タンパク質を含む上清が得られる。その際、

細胞が破碎されてしまうと、細胞内の夾雑タンパク質・DNA（Deoxyribonucleic Acid：デオキシリボ核酸）が漏出してしまいうため、できるだけダメージを与えないように細胞を分離する必要がある。

バイオ医薬品のタンパク質は変性しやすく、類似構造のタンパク質も同時に生産されるため、精密な分離を可能にするカラムクロマトグラフィーが精製工程における中心的な役割を担っている。代表的なバイオ医薬品である抗体医薬品では、細胞除去工程の後、培養液はプロテインAを固定化したゲルを充填（てん）したカラムに通液される。抗体はプロテインAにほとんど捕捉され、その後酸性（pH 3～4）の緩衝液を用いて溶出される。次にカチオン交換カラムやアニオン交換カラムなどによる精製が行われる。

タンパク質生産に用いられる動物細胞はウイルスに感染している可能性があるため、精製工程で確実にウイルスを不活化・除去する必要がある。ウイルス不活化には、低pH（酸性）化・加熱処理・界面活性剤処理などの方法があり、ウイルス除去にはウイルス除去フィルタ、カラムクロマトグラフィーなどの方法がある。

これらの精製工程を経ることで、例えば製品純度99.9%以上・宿主由来夾雑タンパク質5 ng/mg以下・宿主由来DNA 10 pg/mg以下・発熱性物質0.005 EU（Endotoxin Unit）/mg以下などの高純度製品が得られる。一方、培養工程で生産された目的タンパク質の多くは回収されずに失われる。

3. ワクチン生産技術の概要と動向

ワクチンの製造は1970年代の狂犬病ワクチンをはじめ、動物細胞培養によって生産されるものが増加している。近年ではA型肝炎ワクチン・日本脳炎ワクチン・ポリオワクチン・インフルエンザワクチンなどが生産されるようになった。ワクチン生産も培養工程と回収・精製工程に分けることができる。

3.1 培養工程

新型インフルエンザの発生期にできるだけ短期間に、大量にワクチンを製造するためには、従来の鶏卵法に代わり、細胞培養法の適用が不可欠である。培養工程では細胞を増殖させた後、細胞にウイルスを感染・増殖させてワクチンの元となる抗原を得る。そのほか遺伝子組換え細胞により、バイオ医薬品と同じように抗原タンパク質を直接製造する方法も開発されている。

3.2 回収・精製工程

ワクチンの回収・精製工程では培養液から細胞・夾雑物



写真提供：日立工機株式会社

図2 | ウイルス分離用超遠心機

日立工機株式会社製のウイルス分離用超遠心機の外観を示す。約110,000 Gで、回収液からウイルスを分離する。

を除き、ウイルスを含む上清を得て、その後ウイルス不活化・破碎・濃縮・ろ過が行われる。

(1) 細胞分離

培養液から細胞・細胞破碎物を除去する工程では、12,000 G程度の連続式遠心分離機が一般的に用いられる。

(2) ウイルス分離

回収液中のウイルスの分離には細胞分離よりもさらに大きな遠心力（約110,000 G）が得られる超遠心機を用いる必要がある。さらに高精度で分取するため、ショ糖密度勾配を用いた遠心分離を行う。遠心分離機ロータ内にあらかじめショ糖の密度勾配を形成させておき、ウイルス粒子を含むそれぞれの物質が持つ沈降係数と浮遊密度に応じて分離を行う。その後ウイルス不活化を行い、再度超遠心機で分離を行う。ウイルス分離に用いられる超遠心機を図2に示す。

(3) クロマトグラフィー

遺伝子組換えによって抗原タンパク質を直接生産するプロセスでは、抗体医薬などのバイオ医薬と同様にクロマトグラフィーによるタンパク質分離が行われる。

4. バイオ医薬品の生産性・品質向上への対応

前述のバイオ医薬品の生産において、生産性・品質向上へ向けた日立グループの取り組みを述べる。

4.1 培養工程の最適化

培養運転においては培養槽内の流体力・ガス交換・混合および発泡をそれぞれ適正範囲内とする必要がある。これら適正範囲の限界を通気量・攪拌回転数に対して描いたものをスケールアップウィンドーと呼ぶ¹⁾。培養スケールが大きくなるとスケールアップウィンドーがしだいに狭くなっていき、上限のスケール以上では消滅してしまう²⁾。

大量生産のためには、このスケールアップウィンドーをできるだけ広く取れるような設計が重要となる。そのためには数多くの形状・運転条件で最適化し、スケールアップウィンドーを広げる必要がある。数値流体力学（CFD：Computational Fluid Dynamics）による培養槽の性能解析はこれを可能にする有効な方法である。日立グループは、すでに多くの実生産プラントに適用することで、計算方法、入力条件、生物・化学・物理的なモデル化と検証を行ってきた。またワクチン生産用細胞培養の増殖特性を評価するためのパイロット培養設備を保有し、CFD結果の検証・顧客の細胞を用いた増殖特性の把握・培養条件最適化などに利用している。

4.2 培養工程の品質向上

医薬品品質管理システムの近代化のため、QbD（Quality by Design）と呼ばれる取り組みが行われている。これは、事前の目標設定に始まり、製品および工程の理解ならびに工程管理に重点をおいた、立証された科学および品質リスクマネジメントに基づく体系的な開発手法である³⁾。この取り組みは低分子化学合成医薬品に始まり、製造プロセスや生産物分子構造が複雑なバイオ医薬品にも適用が進められてきている。QbDにおけるリスクアセスメントでは、高度な統計的手法を駆使してプロセスと品質特性の関係を求め、生産管理方法を構築する。これらの手法は培養・精製工程をブラックボックスとして取り扱うものである。しかし、培養環境が製品の生産性と品質にどのような影響を及ぼすかを細胞代謝のメカニズムとして把握することができれば、ブラックボックスとして取り扱うことに比べ、影響の予測や逸脱時の原因究明が、より高精度・高効率に可能となる。代謝解析の手法は、これまで代謝反応が単純な微生物に広く用いられてきたが、日立グループでは複雑な代謝反応を持つ動物細胞にも代謝モデルを適用し始めている⁴⁾。

4.3 モジュール化

パンデミックワクチンプラントなど、国民の安全確保のために重要なプラントでは、短期施工による供給体制の早期確立とプラント品質向上が不可欠である。このため、タ

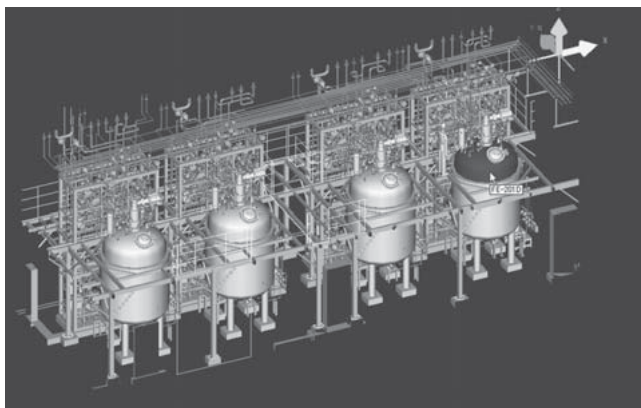


図3 | タンク・配管モジュールの三次元CAD (Computer-aided Design) 画像
工場内で一体製作し、輸送・据付けをすることで建設工期を短縮する。

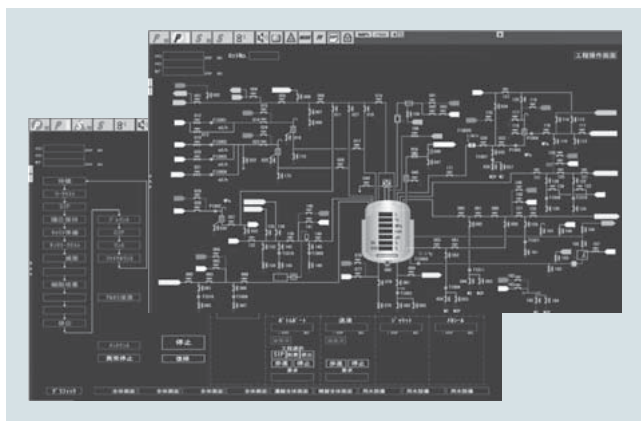


図4 | 大型バイオ医薬品プラントの分散制御システム画面例
プロセスを示すグラフィック表示と、運転工程を示す工程ブロックフローの例を示す。

ンク・配管を一体で工場製作して現地搬入するモジュール化設計・工法を大規模に適用し、現地工期を短縮した(図3参照)。

4.4 自動化

バイオ医薬品・ワクチンの生産工程では、製品の品質維持のため高度な滅菌・洗浄が要求される。大型バイオ医薬品プラントにおいて1,000個以上のバルブを適切に制御し、誤操作のない運転を可能にするためには、DCS (Distributed Control System: 分散制御システム) の使用が不可欠である。これらの制御ソフトウェア構築にあたっては、プロセスフロー・制御ソフトウェアの標準化による設計負荷の低減、プラントシステムに応じた滅菌・洗浄のメカニズムに立脚した運転方法構築・検証を行う必要がある。大型バイオ医薬品プラントのDCS画面の例(グラフィック表示、工程ブロックフロー)を図4に示す。

5. おわりに

バイオ医薬品・ワクチンは、従来の低分子化学合成が対応できない難病治療、感染症予防を実現するものと期待されているが、高い生産コストなどの課題もある。ここでは、バイオ医薬品・ワクチン、それぞれについて生産工程の概要と課題を示したうえで、これらに対する日立グループの取り組みを示した。

実証試験と経験に裏付けられた数値流体力学シミュレーションにより培養槽、運転条件などを最適化する。また、培養環境の生産性・品質への影響を細胞代謝モデルを用いた解析により把握し、生産管理方法を構築する。これらに基づき設計された設備は、モジュール化により現地工期を短縮し、かつ制御の自動化により複雑な生産プロセスを実現する。

参考文献

- 1) Fox, R. I., : The applicability of published scale-up criteria to commercial fermentation processes, Proc. 1st Eur. Cong. Biotechnol., Part 1, 80-83 (1978)
- 2) 村上, 外: タンパク医薬生産のための大容量培養技術, 化学工学会第40回秋季大会, B316 (2008)
- 3) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長: 製剤開発に関するガイドラインの改定について, 薬食審査発第0628第1号 (2010.6)
- 4) 渋谷, 外: 培養槽内のせん断応力分布パターンがCHO細胞の代謝に及ぼす影響評価, 化学工学会第44回秋季大会, XA1P24 (2012.9)

執筆者紹介



村上 聖

1979年日立製作所入社, 株式会社日立プラントテクノロジー 産業プラントシステム事業本部 プロジェクト事業部 所属
現在, プラントエンジニアリングの取りまとめに従事
工学博士, 技術士(生物工学部門)
日本動物細胞工学会評議員, ISPE日本本部理事, ASME BPE Standards Committee



鈴木 春生

1980年日立産機エンジニアリング株式会社入社, 株式会社日立プラントテクノロジー 産業プラントシステム事業本部 プロジェクト事業部 医薬プラント部 所属
現在, 医薬プラントエンジニアリングの取りまとめに従事



渋谷 啓介

2003年日立製作所入社, 日立研究所 材料研究センタ 環境材料プロセス研究部 所属
現在, 細胞培養システムの研究に従事
理学博士
日本動物細胞工学会会員, 日本生物工学会会員, 化学工学会会員