

次世代バイオ医薬・再生医療を支える プラントソリューション

鈴木 春生
Suzuki Haruo

福島 幸生
Fukushima Yukio

岩淵 忠敏
Iwabuchi Tadatoshi

百田 芳則
Momota Yoshinori

近年、医薬品製造分野において技術革新が進み、バイオ医薬品の市場での大幅な増加による設備投資拡大や、iPS細胞などでの再生医療への本格導入を見据えた新規

設備計画が増大している。日立グループは、これら設備の生産性・品質向上や高効率化、最適化に長年取り組み、高度に安全・安心な設備の供給に貢献している。

1. はじめに

近年、低分子の医薬品よりも高い機能を持つバイオ医薬品の開発が活発に行われ、品目別売上高の上位を占めるようになってきている。また、細胞そのものを利用する再生医療では、さらに機能を拡大し、医薬品での治療が困難な疾患への適用が期待されている。

日立グループで対応するプラントソリューションビジネスにおいて、バイオ医薬品プラントと再生医療用プラントは大きな国内市場シェアを持つ、日立グループの医薬品プラントの中でも主要な製品である。

ここでは、これらの設備の概要や関連して対応している日立グループの取り組みについて紹介する。

2. ヘルスケア分野におけるプラントソリューション

日立グループは、プラント設備ビジネスとして、化学プラント、化成品プラント、食品プラント、ガス関連プラントなどさまざまな設備に対して多くの納入実績を有している。医薬品プラントは、ヘルスケア分野で大きな市場を占める医薬品を供給する設備を建設するという点で重要なソリューションである。医薬品市場の規模は国内で10兆円、世界で100兆円とされているが、日本国内や世界全体で見ても、医薬品の製造・販売は上昇を続けており、今後も拡大が期待されている。

日立グループが供給する医薬品プラントには、バイオ医薬品プラント、合成医薬品プラント、固形製剤プラント、無菌製剤プラント、再生医療用プラントなどがある。その中でも、近年、市場の拡大が見込まれるバイオ医薬品プラントと再生医療用プラントは大きな国内市場シェアを持

つ、日立グループの医薬品プラントの中でも最も得意なプラントである。これらのプラントの特徴としては、次の4点が挙げられる。

- (1) 生産工程での少しの変更や、少しの条件の変位によっても、得られる製品の品質、収率、不純物量に影響を与える可能性がある。
- (2) 化学合成医薬品と比べて分子構造が大きく、また、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。
- (3) 不純物、異物の混入防止や除去を十分実施しないと、副作用などの問題が発生することがある。
- (4) 高品質を確保するための製造設備の建設に大きな費用がかかる。

これらの問題を解決するため、さまざまな対応技術が必須となり、多くの研究、開発などが実施されている。

日立グループとしても、これらの課題に応えるための研究開発やノウハウの蓄積を長年実施しており、この成果を納入するプラントに適用し、多くの実績を残してきている。また、新たな技術取得のための研究開発も継続して実施している。今まで対応してきた具体例としては次の10点が挙げられる。

- (1) 無菌化、無菌保持技術
- (2) 洗浄技術
- (3) 培養生産性向上技術
- (4) 培養工程シミュレーション技術
- (5) 培養工程代謝解析技術
- (6) ウイルス不活化対応技術
- (7) 精製設備改良技術開発

(8) シングルユース設備対応要素技術開発

(9) 封じ込め、環境クリーン化技術

(10) モジュール化設備構築技術

日立グループはこれらの技術により、高度化や精度向上をめざしている。

3. バイオ医薬プラントへの取り組み

日立グループはこれまで200件以上の医薬品プラントを納入してきた実績があり、その中でもバイオ医薬品プラントのキーとなる培養槽は500基以上製作し、納入してきた。

バイオ医薬品(抗体医薬・ワクチン)製造は、動物細胞などを使用して細胞内の生物反応によって目的物を生産する培養工程と、その目的物の純度を上げる精製工程で構成される。その中でも生産性に大きく左右する装置が培養槽であり、培養槽を適切に設計・製作することが重要である。

一般的な培養工程はフラスコスケールでの培養から始まり、徐々にスケールアップしながら、最終的には5,000~1万Lスケールまで拡大していく。このスケールアップに伴って槽内の培養環境は著しく変化するため、商用レベルでの生産設備構築では生産性への影響を十分考慮して設計する必要がある。1万Lスケールの大容量細胞培養設備を図1に示す。

日立は適切な培養槽を設計するための手段として、培養槽シミュレーション[CFD(Computational Fluid Dynamics)解析]を実施している。シミュレーションによって細胞増殖に影響を与える攪拌(かくはん)機のせん断力や混合均一性、槽内の適正なガス交換などを予測的に解析し、顧客の持つフラスコスケールの実験データと相対評価することで、細胞の増殖特性の把握と適切な培養条件を提案し、設備設計に反映して生産性の向上へとつなげている。

また、培養工程において安定した製造を達成するために



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(日立製作所が納入)を示す。

は、高度な滅菌・洗浄が要求される。バイオ医薬品プラントでは、大規模プラントの場合、滅菌・洗浄を実現するために1,000個以上のバルブを誤操作なく制御する必要がある。日立はそれらの運転を可能にするためDCS(Distributed Control System)による制御方式を採用している。これらのソフトウェア構築では、設備特性や顧客洗浄手順を十分に理解し、科学的根拠に基づく滅菌・洗浄のメカニズムに立脚した運転法を提案することで、自動化を達成し、交差汚染のない製品品質を維持している。

バイオ医薬品は革新的医薬品として、これからも難病治療や感染症の予防をすることで人々の健康を守るため、世界的にますます期待されている。日立はバイオ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、プラントの高度化に貢献していく。

4. 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合における技術開発

次世代バイオ医薬品製造技術研究組合(MAB: Manufacturing Technology Association of Biologics)は2013年9月に設立された。設立当初は、29団体(企業24社、2団体、1独立行政法人、2大学)で構成されていたが、現在は、1企業が追加され、30団体(企業25社、2団体、1国立研究開発法人、2大学)で構成されている。日立製作所執行役社長である東原敏昭が設立当初より理事長を務めている。

MABは、次世代のバイオ医薬品などの製造に対応するため、わが国の英知を結集したオールジャパン体制により、国際基準に適合する次世代抗体医薬などの産業技術基盤の確立、個別化医療に対応した国際ビジネスモデルの展開をめざすことを目標にしている。

MABが実施する主要研究テーマは、次の5つに分類される。

- (1) 生産細胞構築技術の開発
- (2) 高性能細胞培養技術の開発
- (3) 高度ダウンストリーム技術の開発
- (4) 先進的品質評価技術の開発
- (5) 国際基準に適合した次世代プラットフォーム化技術の確立

この中で日立は、(2) および (3) の研究開発業務を担当しており、組合の中でも中心的な役割を担っている。

特に(2) 高性能細胞培養技術の開発においては、研究開発グループ(旧 日立研究所)の協力の下で、日立が得意とするCFD解析(図2参照)を用い、他の組合員が製作するスクリーニング用、プロセス検討用、生産用の次世代シングルユース培養システムに設計段階から関与し、開発製

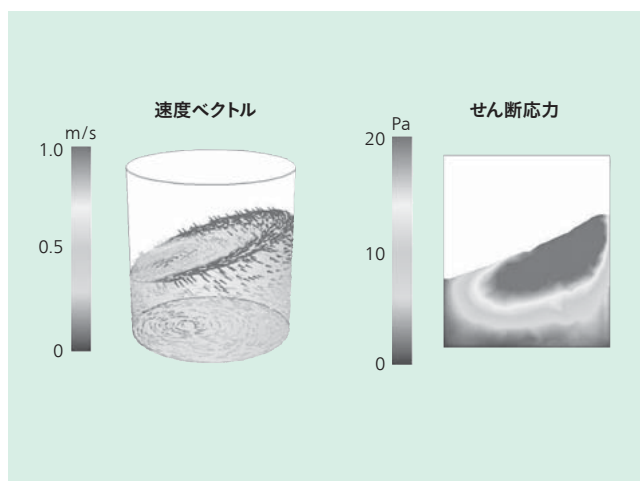


図2 | 生産用培養槽のCFD解析

組合に参加している企業と共同で次世代の200 Lクラス生産用シングルユース培養槽を開発するにあたり、CFD (Computational Fluid Dynamics) 解析を実施し、製品の性能および信頼性向上の検証を行っている。

品の性能および信頼性向上に大きく貢献している。

MABは、神戸市に建設された神戸大学統合研究拠点アネックス棟の中に神戸GMP (Good Manufacturing Practice) 施設を設け、現在、市販されているG社、M社、Z社などの海外製品の性能を凌駕(りょうが)する製品開発を行っている。また、日立は、MABに参加している唯一の医薬プラントメーカーであり、日立の持っているノウハウを提供することでオールジャパン体制での取り組みに大きく貢献している。将来的には、ここで培った数々の知見および各組合員との強いパイプを活用し、今後のプラントソリューション事業の拡大を図る。

5. 再生医療用プラント(CPC)への取り組み

再生医療は、細胞や組織を増殖させて患者に移植するものであり、医薬品では困難な疾患を治療できる可能性などに期待が寄せられている。これまでは医師法下での治療や薬事法下での製造が行われていたが、2014年11月に再生医療等安全性確保法および医薬品医療機器等法が施行され、細胞や組織の製造要件が整備されたのに伴い、製造施設も増加しつつある。医薬品プラントと比較すると小規模な市場であるが、2004年以来、製造用・研究用のプラント設備を納入している。

再生医療製品を製造する施設は細胞処理施設(CPC: Cell Processing Center)と呼ばれている。CPCでは、採取した細胞を数週間から数か月間、約37℃にしたインキュベータ内で培養する。この間、インキュベータから培養容器を取り出して、培地交換、継代、選別などの細胞操作を行う。このようにして増殖させた細胞、あるいは組織(シート状など)は、洗浄して容器に無菌充填(てん)し、製品とする。製品は、医療機関に搬送されて患者に移植される。

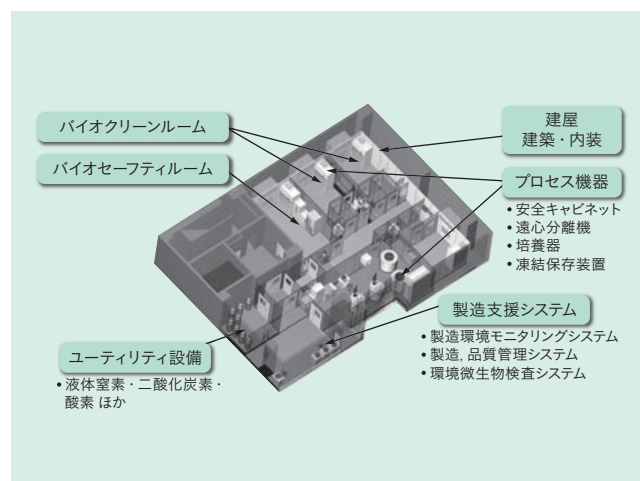


図3 | CPCの構成例

CPC (Cell Processing Center) は多くの部屋から構成されている。清浄度、室圧などを管理し、細胞調製室(バイオクリーンルーム)の環境を守ることが重要になる。

これらの工程は、微生物などに汚染されるリスクを管理できる環境で行う必要がある。

しかし、細胞操作は、ピペットなどを使用した手技に頼ることが多く、安全キャビネットの中で行われることが多い。このため、安全キャビネットを設置した細胞調製室は、通常、ISO6のバイオクリーンルームにしている。CPCには、細胞調製室のほかに、細胞保管室、包装室、滅菌室、更衣室、汚染空気を遮断するエアロック室など多くの部屋があり、これに二酸化炭素などのユーティリティ供給設備を加えている(図3参照)。このような施設で、細胞調製室に、作業着や原料資材、空気を媒介として、微生物などの汚染物質を持ち込まないようにすることが設計のポイントである。

株式会社日立プラントサービスは、2004年に公益財団法人献血供給事業団にCPCを納入して以来、多くの大学、財団、民間企業、医療機関にCPCを納入してきた。このうち、医療機関では、CPCで培養した細胞を患者に移植して施術を行っている。また、ここ数年は、再生医療が産業として立ち上がり始め、民間企業の中には再生医療などの製品の治験を進め、早期承認が目前になっている製品もある。日立は、納入先企業が製造に必要な承認が得られるよう支援してきた。

また、CPCで発生するリスクを低減するため、技術開発も継続している。日立製作所インフラシステム社の松戸開発センタに設置しているCPCを図4に示す。このCPCは、汚染空気の流入や菌の散布が可能なCPCであり、さまざまなケースに対してリスクを評価できる。リスクの中でインパクトが大きいのは、多くの部屋の室圧をコントロールする空調設備で不良が生じ、細胞調製室に汚染空気が流入するケースである。また、停電時のバックアップシ



図4 松戸開発センタ内実証用CPC

製品の汚染リスクの低減や、従事者の環境の改善のためのさまざまな開発を行っている。

システムの動作による室圧の乱れも生じる。日立は、これらに加え、台風の通過による外気圧の低下など、さまざまな状況下で差圧シミュレータを開発している。これにより、ダクト系統、機器、扉のインターロックなどを適切に設計できる。

これまで製造施設について述べてきたが、日立グループでは、安全キャビネットやアイソレータなどの生産装置、人為的ミスを防いで管理を容易にする製造管理システム、細胞の搬送を含めた総合的なソリューションを提供しており、顧客の事業の成功に向けて広範な分野で取り組んでいる。

6. おわりに

バイオ医薬品・再生医療プラントはヘルスケア分野でも大きな市場の拡大が見込まれ、高品質な製品を供給することで安全・安心な社会に貢献できる分野である。日立グループは今後もこれらのプラントソリューションへの要求を迅速に感知し、最適な設備提供をめざしていく方針である。

参考文献など

- 1) 村上, 外: 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, 日立評論, 94, 12, 848~851 (2012.12)
- 2) 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合, <http://cho-mab.or.jp>
- 3) 福島, 外: 再生医療ソリューション, 日立評論, 96, 12, 772~777 (2014.12)

執筆者紹介



鈴木 春生

日立製作所 インフラシステム社 産業プラント事業部
プロセスプラント本部 所属
現在, 医薬プラント, 産業プラントの取りまとめ業務に従事
ISPE会員



福島 幸生

日立製作所 インフラシステム社 産業プラント事業部
プロセスプラント本部 所属
現在, 再生医療および製剤施設の基本計画に従事
ISPE会員



岩淵 忠敏

日立製作所 インフラシステム社 産業プラント事業部
プロセスプラント本部 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業務に従事
ISPE会員



百田 芳則

日立製作所 インフラシステム社 産業プラント事業部
プロセスプラント本部 医薬プラント部 所属
現在, 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合に兼務出向中