

アステラス製薬（株）

バイオ技術研究所の取り組み

安藤 勇輝 Yuki Ando

所属：アステラス製薬株式会社、バイオ技術研究所

○略歴

2012年3月 奈良先端科学技術大学院大学 物質創成科学研究科 修了

2012年4月 アステラス製薬株式会社 技術本部 バイオリードプロジェクト 入社

2017年4月 アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 バイオ技術研究所 現在

趣味：テニス、旅行（温泉、グルメ）

○講演概要

今回は、アステラス製薬（株）バイオ技術研究所での研究内容紹介とアカデミアと共同の可能性について発表する。本研究所では、バイオ医薬品（抗体、細胞治療、遺伝子治療など）の創薬研究段階から商用生産に至るまでの製造プロセス開発や試験法開発、治験薬製造や製造サイトへの技術移管、商用生産品を安定的に供給するための生産管理など多岐にわたる業務を担当している。医薬品候補原薬に高品質、低コスト、安定供給等の価値を付与し、短期間で承認申請まですることを目指している。研究内容は、高生産、高品質のバイオ医薬品生産発現系や細胞培地の開発、培養のスケールアップ検討、培養液から高品質の目的物質を効率よく精製するためのカラムクロマト検討、バイオ医薬品の物性や品質を評価するための分析法検討、治験原薬や商用品の製造技術検討などを行っている(Figure 1)。

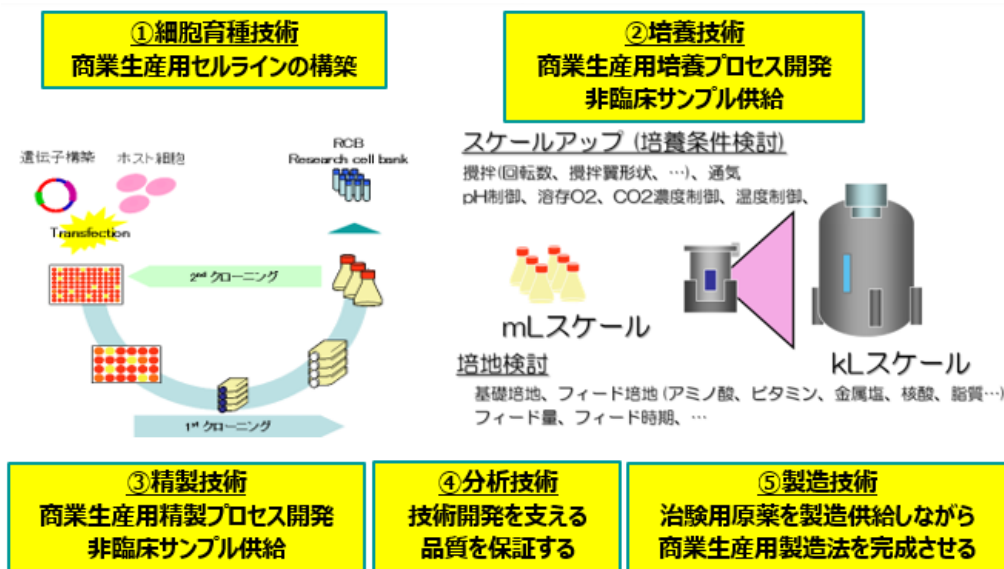


Figure 1. 抗体医薬品の技術開発フロー

上記検討の中で、今回は私が担当する精製検討について詳細に説明する。バイオ医薬品、特に抗体の生産には動物細胞が利用されることが多いが、培養後は目的の抗体に加え、細胞などの固形分、宿主由来タンパク質（HCP）や宿主由来 DNA、目的抗体の凝集体などが含まれており、それら不純物を分離・精製し、高品質の医薬品原薬を取得する必要がある。具体的な方法として、培養後の固形分を取り除くための細胞分離工程、不純物を分離・精製するクロマトグラフィー工程、バイオ医薬品のウイルスによる汚染リスクを低減するため

のウイルス不活化・除去工程、処方組成に置換するためのバッファー交換工程、原薬の凍結保管工程などがある(Figure 2)。

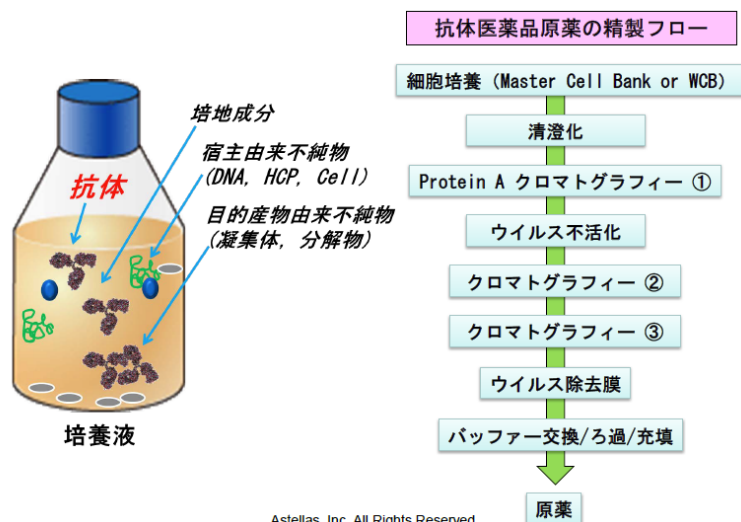


Figure 2. 培養後に含まれる不純物と一般的な抗体精製フロー

クロマトグラフィー工程では、通常3種の異なるモードの担体を利用される（アフィニティー、陽イオン交換、陰イオン交換、疎水性相互作用、ミックスモードなど）。初段はProtein Aリガンドなどを使用したアフィニティー担体で精製するのが一般的で、この工程で大部分の不純物を低減することができる。しなしながら、コストが高いなどの課題もあり、初段クロマトを他の担体で実施する検討も実施している。条件によっては精製中にプロテアーゼなどが活性化し、目的物が分解されてしまうことがある。培養液には様々な不純物が存在しているので、それらの性質も理解しながら、精製方法を構築する必要がある(Figure 3)。

ウイルス不活化工程では、工程液を低pH(3-4程度)にする手法がとられることが多いが、低pH条件では凝集してしまう抗体も存在する。低pHでも凝集を防ぐための条件や低pH以外の不活化条件についての検討も実施している(Figure 4)。

原薬の凍結保管工程ではボトルまたはバッグに分注し、それを冷凍庫などで凍結させることが多い。溶液状態での継時的な品質変化を抑制するために原薬は凍結されるが、時として原薬凍結が目的物の凝集を引き起こすことがある。それを抑制するために、凍結時の温度変化のモニタリングや制御、適切な処方条件の選定などを実施している(Figure 5)。

Affinity purification	Non affinity purification
+ : 多種の抗体を同一条件で精製可能 ➡プラットフォーム化できる！	+ : コストが低い
+ : 不純物の除去能は高い	+ : 特殊抗体にも適応可能。
- : コストが高い	- : 各抗体で精製条件選定が必要 ➡プラットフォーム化が難しい。
- : 特殊抗体に適応できない。	- : プロテアーゼ分解など顕著に品質が劣化する可能性がある。

Figure 3. 初段クロマト検討、各クロマトの Pros/Cons まとめ

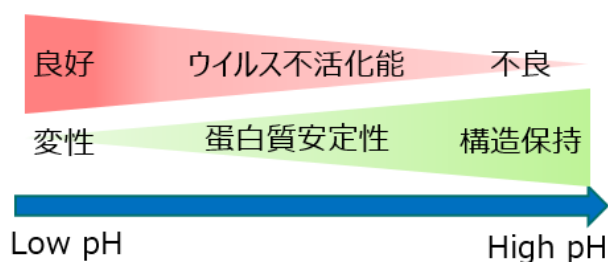


Figure 4. ウイルス不活可能と蛋白質安定性の関係

プロセスパラメータ	凍結ストレス	目的物への影響
凍結保管温度、期間	凍結時の蛋白質・添加剤の濃縮	不溶性微粒子増加
凍結速度（凍結時間）	緩衝剤成分析出によるpH変動	可溶性高次凝集体増加
凍結容量	蛋白質-氷界面の相互作用による凝集	多量体・分解物増加
処方成分	蛋白質の低温変性	
蛋白質濃度	(ガラス転移温度に達していない蛋白質は流動性を持ちストレスを受けやすい)	

Figure 5. 凍結融解ストレス、関係するプロセスパラメーター、目的物品質への影響

今回の発表では、これらについて具体的な検討結果を発表し、アカデミックな観点からご意見いただきたいと考えている。