



**MADE
WITH**

Process & Purpose

WHITEPAPER

5,000L シングルユース バイオリアクター： バイオ医薬品製造の 次世代設備

Preeti Phanse, Mark Smith PhD, Jordan Cobia, Hailey Mauro, Jeff Hou PhD, Matt Zustiak PhD

• 原薬

• バイオ原薬

• ウイルスベクター
サービス

• 初期・後期
開発

• 治験
ソリューション

• ロジスティクス
サービス

• 商業生産

patheon



要旨

サーモフィッシャーサイエンティフィックのHyPerforma™ DynaDrive™は、50Lから5,000Lスケールの製造に適したシングルユースバイオリアクターシリーズです。スケールの変更が容易で、人間工学的に設計された本プラットフォームは、最新の細胞培養プロセス向けに最適化されており、容量当たりのハイパワー化と酸素、培地、目的物質等の物質移動性能の向上により、より強力かつ柔軟な製造を行うことが可能です。

このホワイトペーパーでは、DynaDrive™ SUBの特徴と利点を紹介するとともに、新規・既存施設において、開発や製造上の目的を達成するためにDynaDrive™プラットフォームをどのように活用できるのかについて解説いたします。前臨床試験から上市まで、バイオ医薬品の外部委託において、DynaDrive™ SUBは、様々なプロセス、細胞株、化合物に対し、効率と柔軟性を最大限に高める技術です。

はじめに

バイオ医薬品は、その科学的進歩とともに市場も成長し続けています。バイオ医薬品全体の収益は、2020年の2850億ドルから、2030年までに4500億ドルに達すると予想されています。この急速かつ継続的な成長により、治療薬に対する需要が生まれ、適応症が拡大し、バイオシミラーも増加し続けています。

このような成長予想は、患者さん、そして製薬企業にとっては良いニュースですが、成長には必ず新たな課題が伴います。バイオ医薬品の場合には、新たな製品の増加、年間生産必要量の急激な変動、細胞培養方法の改良など様々な変動要因に対応できる効率性と柔軟性に優れた製造技術をどう活用するかが重要です。

大量生産用に設計された次世代シングルユースバイオリアクター(SUB)は、このような課題の多くを解決します。これまで、ステンレス製バイオリアクターの代替として、妥当な費用対効果が得られるSUBは2,000L SUBに限られていましたが、それを上回る性能を備えた革新的技術です。



HyPerforma™ DynaDrive™シングルユース バイオリアクター

デザインの改良による 優れた混合性能により、高いkLa実現

従来型のデザインのSUBの多くは、1本の攪拌子がバッグ上部又は下部に装着されています。いずれも、十分に混合して高い均一性を確保することはできず、目的物質の濃度勾配や品質の問題を引き起こすことがありました。DynaDrive™SUBでは、攪拌子のシャフトのデザインを改良し、バッグの全長をカバーするシャフトとしました。この新デザインは、最高20：1のターンダウン比の確保に寄与する大きな要因となっています。

DynaDrive™SUBに先立つ従来型SUBでは、ターンダウン比は通常2：1～5：1でした。しかし、今日の最新プロセスの多くは、生産性の高い細胞株を使用し、より高度なプロセス設計となっており、酸素移動速度・混合性能の向上は、プロセス開発においてますます重要になっています。

酸素移動速度（OTR）を高める方法の1つとして、攪拌力を強め、バイオリアクター内により効率的にガスを供給する方法があります。従来型SUBでは多くの場合、特にスケールが大きくなると、強化されたプロセスと高い生細胞密度に必要とされるOTRが大きな課題となり、スケールアップができませんでした。

DynaDrive™SUBは、このような限界を克服し、様々な面でプロセスを向上させます。高効率の動力伝達系により、P/V比を維持しつつ回転数設定値を下げる事が可能となっており、RPMが低いほど細胞が受ける機械的せん断応力が小さくなります。また、複数のインペラが装着されているため、大規模での用途においても非常に高い性能を発揮します。

バッグは、バイオリアクターの上部と下部でしっかりと固定されており、複数のインペラがバッグ内部全体を攪拌し、少ないガス消費量で最適な混合を実現します。DynaDrive™SUBの改良型レーザードリルホールスパージャーは、gas entrance velocity（ガス透過速度）を最小限に抑え、気泡形成を減らします。また、様々なプロセスにおいて、小規模から大規模バイオリアクターへのスケール変更にも対応可能です。

最先端のデザインにより、混合能力80W/m³、酸素移動速度40hr⁻¹と、ベスト・イン・クラスの性能を実現しました。ベンチスケールのバイオリアクターから大規模製造への移行においても、生産性や製品品質を低下させることなく自由にプロセスを管理することが可能です。

**最先端のデザインにより、
混合能力80 W/m³、
酸素移動速度40 hr⁻¹と、
ベスト・イン・クラスの性能を
実現しました。**



優れた人間工学的デザインと 作業効率の向上

DynaDrive™SUBの動力伝達系は柔軟性が高く、小容量にも対応可能です。材料のエアロック移動も容易であり、設備への取り付けも速やかに行うことができます。また、ドアが完全に開くため、内部の培養槽にアクセスしやすく、取り付け・取り外しを簡単に行うことができます。

3,000L及び5,000LDynaDrive™SUBには半自動ローディングシステムが備わっており、培養用シングルユースバッグの速やかな取り付け、取り外しが容易であり、容器を傷つけるリスクも抑えられます。5,000Lバイオリアクターの取り付けに要する時間は45分足らずと、2000Lバイオリアクターよりも25%も短い時間で取り付けることが可能です。また、バイオリアクター内部の接続部品が少ないため、労働コストを削減できるとともに、各接続部位の汚染リスクを低減させることができます。

強力なシードトレイン戦略を実現

従来スケールアップでは、細胞を最初のバイアルから各種拡大培養槽を経て、生産スケールに十分な細胞数を確保します。このようなスケールアップでは通常、各段階の作業ごとに異なる培養槽が必要となります。

培養槽の切り替えでは、次の新しい振とうフラスコや、ロッカーバッグ、攪拌槽型リアクターを準備して充填するため、そのたびに時間とコストがかかります。そして細胞を移送・操作するたびに汚染や不適切な取り扱いのリスクが高まり、最適な細胞挙動を確保できなくなる可能性が生じます。

かつてない高いターンダウン比を備えたDynaDrive™SUBでは、スケールアップの複数のステップを1つの培養槽で行うことができます。最大容量が50LのDynaDrive™SUBでは、10：1のターンダウン比で操作可能であり、開始容量5Lから最終容量50Lまで同一培養槽でスケールアップが完了します。ターンダウン比が最大20：1の500L及び5,000L SUBでは、それぞれ25L及び250Lから開始することが可能です。

単独の培養槽で拡大培養が完結することにより、次のメリットが得られます。

- 細胞培養に要する全体的な労力の削減
- 消耗品に要するコストの削減
- 設備使用時間の短縮による設備処理量の増加と作業サイクルのスピードアップ

バッチ容量の増加、 作業コスト・設備投資の低減

通常、開発が前臨床試験から第I相、第II相、第III相、そして商業生産へと進むにつれて原材料の必要量は増加します。第III相用治験薬を製造する頃には、治験に十分な治験薬を確保するために2,000Lバッチを複数製造する場合もあります。

承認取得後は、バッチ当たりの容量を高めた製造が効率的です。従来、2,000L SUBを使用していた企業は、

- (1) 効率化をあきらめて2,000L SUBを使用し続ける、
- (2) 大規模製造(2,000L超)に対応できるステンレス製バイオリアクターに切り替える、の2つしか選択肢はなく、ステンレス製バイオリアクターへの切り替えを選択した場合、2,000L SUBよりもはるかに大きな設備投資をして、過剰量を生産せざるを得ませんでした。



DynaDrive™ SUBの改良型レーザードリルホールスパージャーは、gas entrance velocity (ガス通過速度)を最小限に抑え、気泡形成を減らします。

DynaDrive™ SUB (5,000L) は、初期設備投資と長期的作業コストを抑え、中間的スケールメリットが得られる技術です。製品が市場で成功するかどうか不確かな場合は、中間的な5,000L SUBを選択することにより、技術移転とバリデーションが必要となる大規模施設へのプロセス移転によるスケールアップを避けることが可能です。同施設内で複数製品を製造できる柔軟性も維持できるとともに、大型のステンレス製バイオリアクターを用いる医薬品製造受託機関(CMO)で要求される最低量に満たない需要の少ない製品にも対応可能です。



通常、開発が前臨床試験から第I相、第II相、第III相、そして商業生産へと進むにつれて原材料の必要量は増加します。また、様々なプロセスにおいて、小規模から大規模バイオリアクターへのスケール変更にも対応可能です。

スケールアップ・生産のためのバイオリアクターを検討する際には、図1に示すとおり、開発ステージに適した治験薬量(kg)に基づく容量・バッチ数を判断しなければなりません。第I相では多くの場合、50L SUB (第I相での必要量：約0.75kg)により、CMC開発の継続に十分なバッチ数を製造することができます。同様に、第II相(必要量：約3~4kg)では500L SUBが適しています。2000Lバイオリアクターは、第III相(必要量：約30kg)には十分ですが、商業生産用スケールアップは限られます。一方、5000Lバイオリアクターの場合、第III相の必要量はもちろん、最大規模の商業生産にもスケールアップ可能です。また、DynaDrive™ SUBの高いターンダウン比は、設備投資の削減にさらに貢献します。

DynaDrive™ SUBでは、新規および既存施設において、SUB技術のメリットを獲得しつつ、高い作業効率と短い設備使用時間で幅広い容量の製造を行うことが可能です。例えば、5,000L DynaDrive™ SUB 1基を使用することにより、2,000Lバイオリアクターと同じ時間と設置面積で、消耗品・労働コストを50%削減し、生産容量を2.5倍に高めることができます。

天井高に制限のある既存施設では、制御装置はそのまま、2,000L培養槽の代わりに3,000L DynaDrive™ SUBを設置すれば、新たな設備投資の必要なく、効率性を50%高められます。新規施設では、天井を高くして、5,000L DynaDrive™ SUBを導入することにより、従来の2,000L SUBの2.5倍の生産量を達成することが可能です。

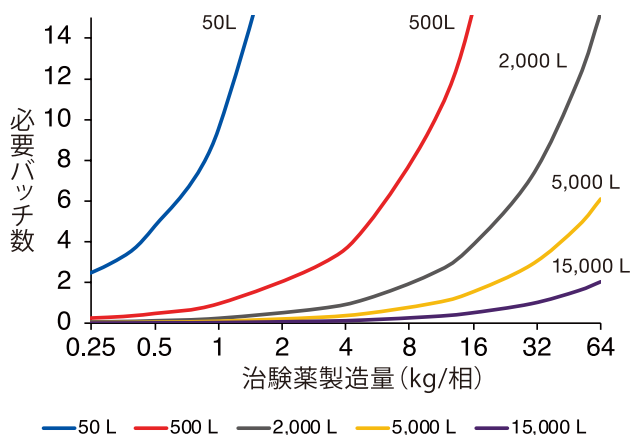


図 1

施設・精製設備建設におけるメリット

5,000L DynaDrive™ SUBは、2,000L SUBやステンレス製バイオリアクターに比べ、様々な作業効率化を実現します。

- ステンレス製設備での製品切替え時に必要な洗浄やバリデーションに要する費用を削減できる。
- 融通性の高い中・小規模施設において、高力価製品・開発パイプラインに対応できる。
- 開発パイプラインの数や種類が限られており、ステンレス製設備ではスケールメリットを確保できない場合に、低い稼働率・効率性が長期間に及ぶことを回避できる。
- 大型バイオ医薬品から、生産量の少ない希少疾病に対する分子標的薬やプレシジョン・メディシンへの変更など、臨床パイプラインの変更による生産量の変化に対応できる。

結論

あらゆるスケール・細胞密度に適応した細胞増殖率及び生存率を示す頑健なデータに裏付けられたDynaDrive™ SUBプラットフォームは、最新の細胞培養プロセスに高い柔軟性をもたらす信頼できるソリューションです。

詳細は、以下のウェブサイトをご覧ください。

[Thermofisher.com/dynadriv](https://thermofisher.com/dynadriv)

[Thermofisher.com/sut](https://thermofisher.com/sut)

[Thermofisher.com/flexiblecontainment](https://thermofisher.com/flexiblecontainment)

1. DynaDrive™ S.U.B.の活用による売上原価及び正味現在費用の削減の詳細については、スペシャルレポート「Updating the Economics of Biologics Manufacturing with 5,000L Single-Use Bioreactors (5,000L シングルユースバイオリアクターによるバイオ医薬品製造の経済性向上)」をご覧ください。

会社案内

サーモフィッシャーサイエンティフィックは、そのグループの一員であるパセオン (Patheon) ブランドにより、医薬品開発、治験薬ロジスティクス、商業生産など業界をリードする総合的な医薬品受託開発製造 (CDMO) サービスとソリューションを提供しています。世界55ヵ所以上の拠点を駆使し、原薬 (低分子・バイオ)、バイオ医薬品、ウイルスベクター、プラスミドDNA、処方開発、治験薬ソリューション、ロジスティクスサービス、商業生産・包装のあらゆる段階をサポートする、総合的なエンド・ツー・エンドの技術力を提供いたします。製薬・バイオテック企業のお客様は、企業規模を問わず、南北アメリカ、欧州、アジア、オーストラリアの施設と弊社エキスパートが緊密に連携するグローバルネットワークをご利用いただくことが可能です。信頼される科学・技術力で世界をリードするパセオンが提供するQuick to Care™プログラムでは、原薬から製剤開発、治験薬製造、包装・ラベリング・配送までお客様のニーズに合わせ総合的に支援いたします。他の追随を許さない高い品質、信頼性、規制対応力を誇る医薬品サービスプロバイダーのグローバルリーダーとして、お客様との共同作業により、候補分子の持つ可能性を最速で実現いたします。