

動物細胞培養におけるVerSusリアクターのスケールアップ



荻原正章¹, ○丹生徳行^{*1}, 佐藤誠¹, 加藤好一¹, 田原直樹²

¹ 佐竹化学機械工業株式会社

² 日揮株式会社

* E-mail : n.tansho@satake.co.jp

背景と目的

バイオ医薬品製造における商業化のためには、スケールアップ手法の確立が必須である。

スケールアップにおける課題

動物細胞培養のスケールアップの運転条件を決定する要素として、

1. 剪断による細胞損傷
2. 酸素供給 (発泡、ガス交換)
3. 混合 (均一化) などが挙げられる。

従来の回転式攪拌培養装置の場合... 液中に通気された気泡を、攪拌翼の回転により生じる剪断力により微細化し、酸素要求を満たす必要があるため、

酸素要求を満たしたい ⇔ 剪断力の抑制 トレードオフの関係

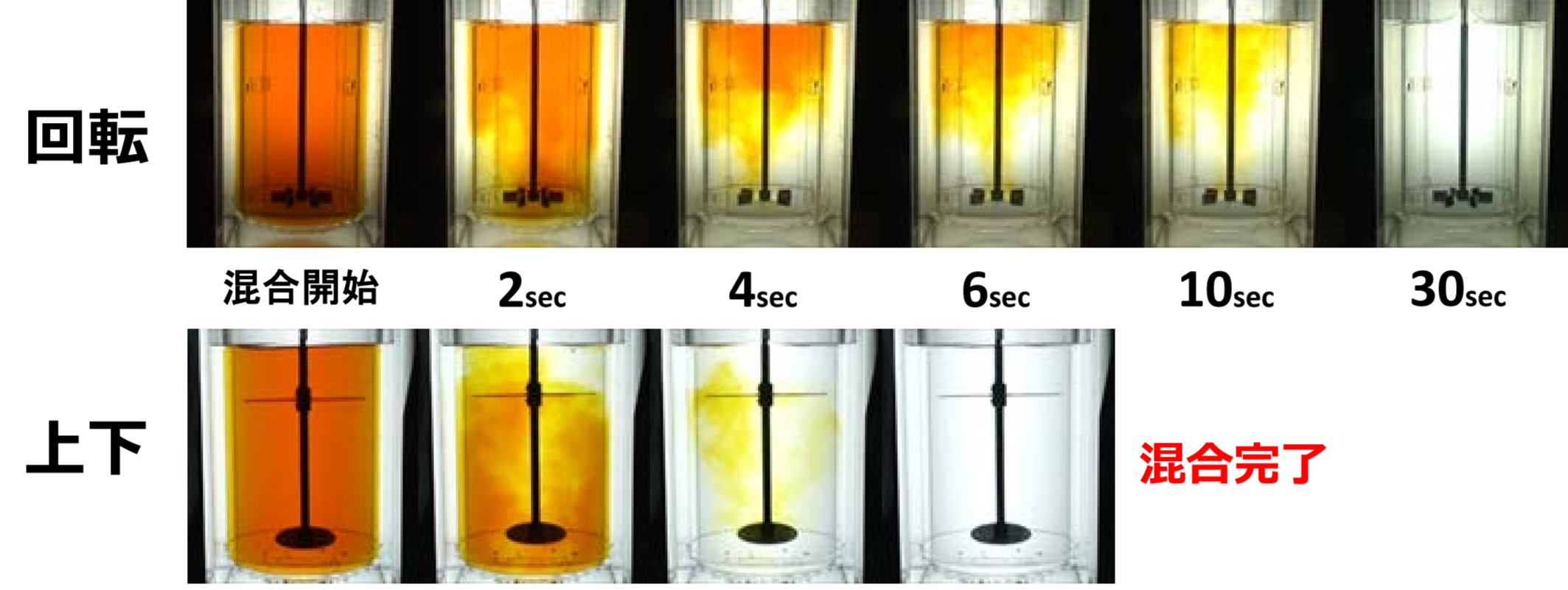
VerSusリアクターの場合...

VerSus リアクターの特長

上下動攪拌による優れた攪拌

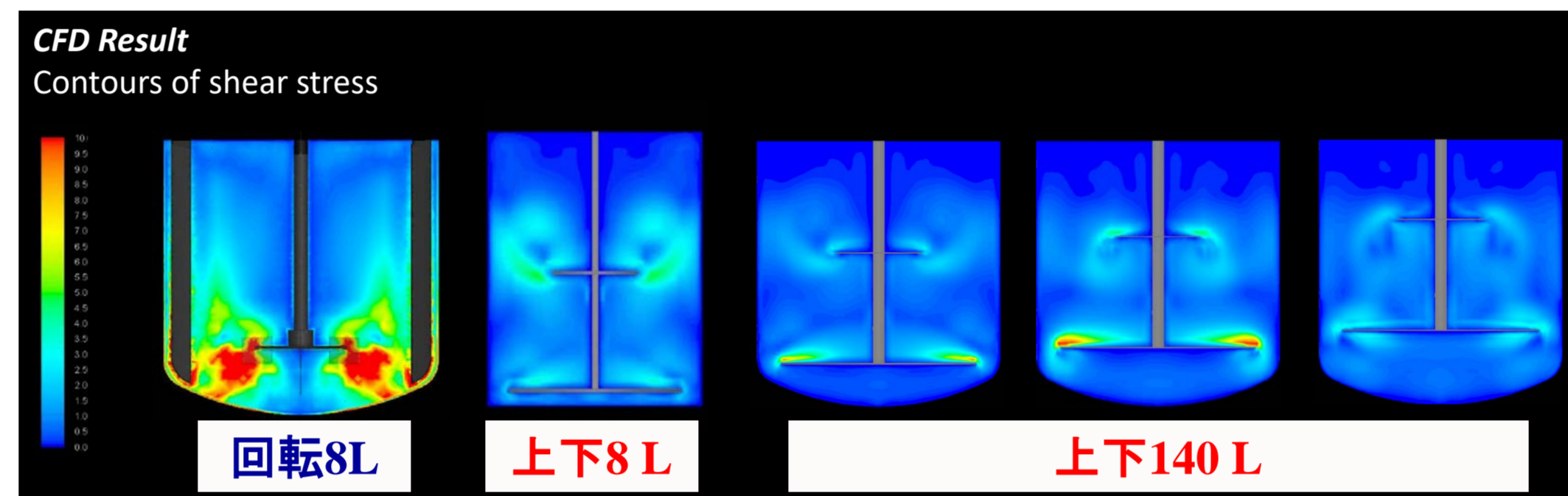
上下動攪拌は、往復動により、非定常な揺らぎ流れ“カオス混合”を生み出すため、穏やかな流れでも迅速な混合が可能である。

ヨードハイポ法による混合時間の比較 (エネルギー一定)



従来の回転翼より大幅に混合時間短縮

CFDによる槽内状態の解析



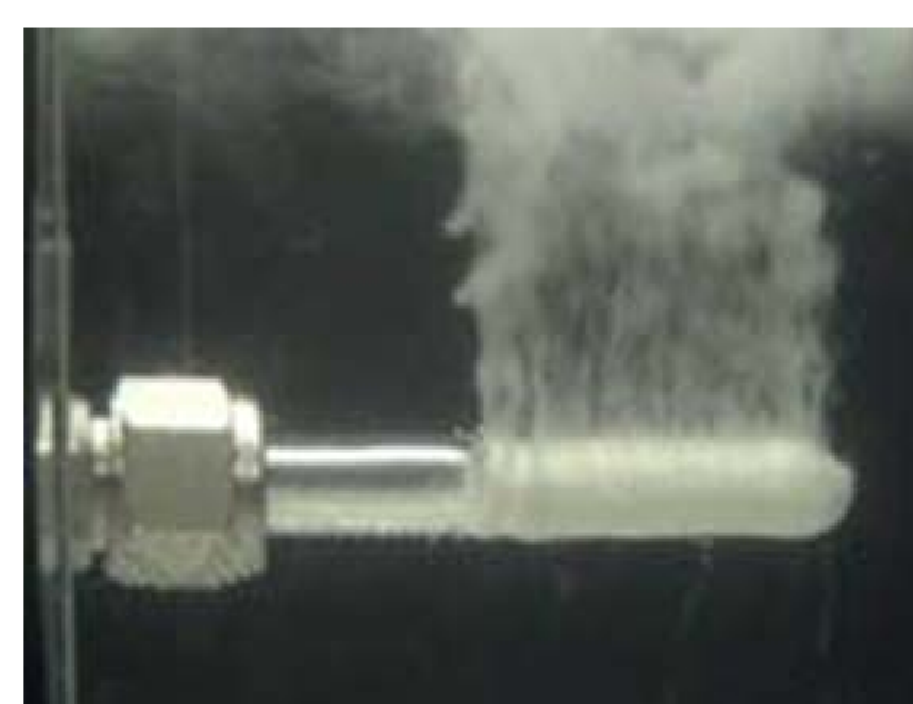
槽内の流れのコントロールが容易

槽内の広い領域に一様に応力がかかるため、シャープな剪断応力分布となり、剪断応力のコントロールが容易である。

SPG膜スパージャーの採用

微細気泡により、気泡の表面積と滞留時間が増大するため、翼による剪断力を必要とせず高い酸素供給効率を実現できる。そのため、余分な通気を削減でき、発泡を抑制可能である。

SPG膜からのガス通気 (参考)



本報では、スケールアップ培養実験を実施したので報告する。

攪拌技術研究所 (@埼玉県戸田市)



実験条件

- 培養方法 : 流加培養
細胞株 : キャラント社提供のCHO細胞^{*1}
培地 : 無血清培地
通気方法 : SPG膜スパージャー
液容量 : 6 L ⇒ 8 L (ラボスケール)
 : 100 L ⇒ 140 L (パイロットスケール)

- 評価項目 : 1. 細胞濃度の測定による増殖速度の算出
 2. ELISAによる抗体生産量の測定
 3. LDH活性測定による細胞へのダメージの定量

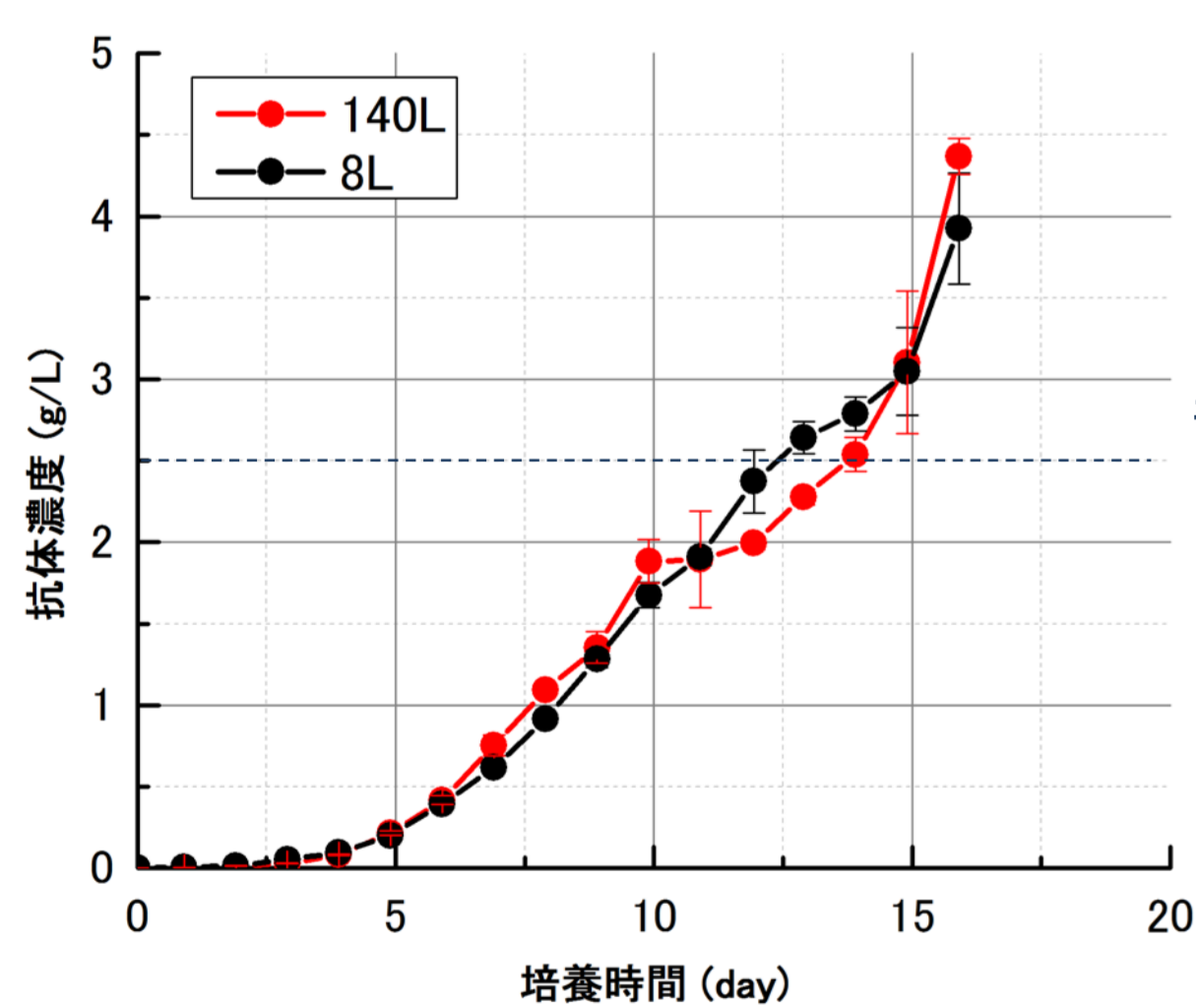
^{*1} 米 キャラントファーマソリューションズ社がGPEX技術によって構築した医薬品向け抗体 (バイオシミラー) を生産する動物細胞株



ラボスケール

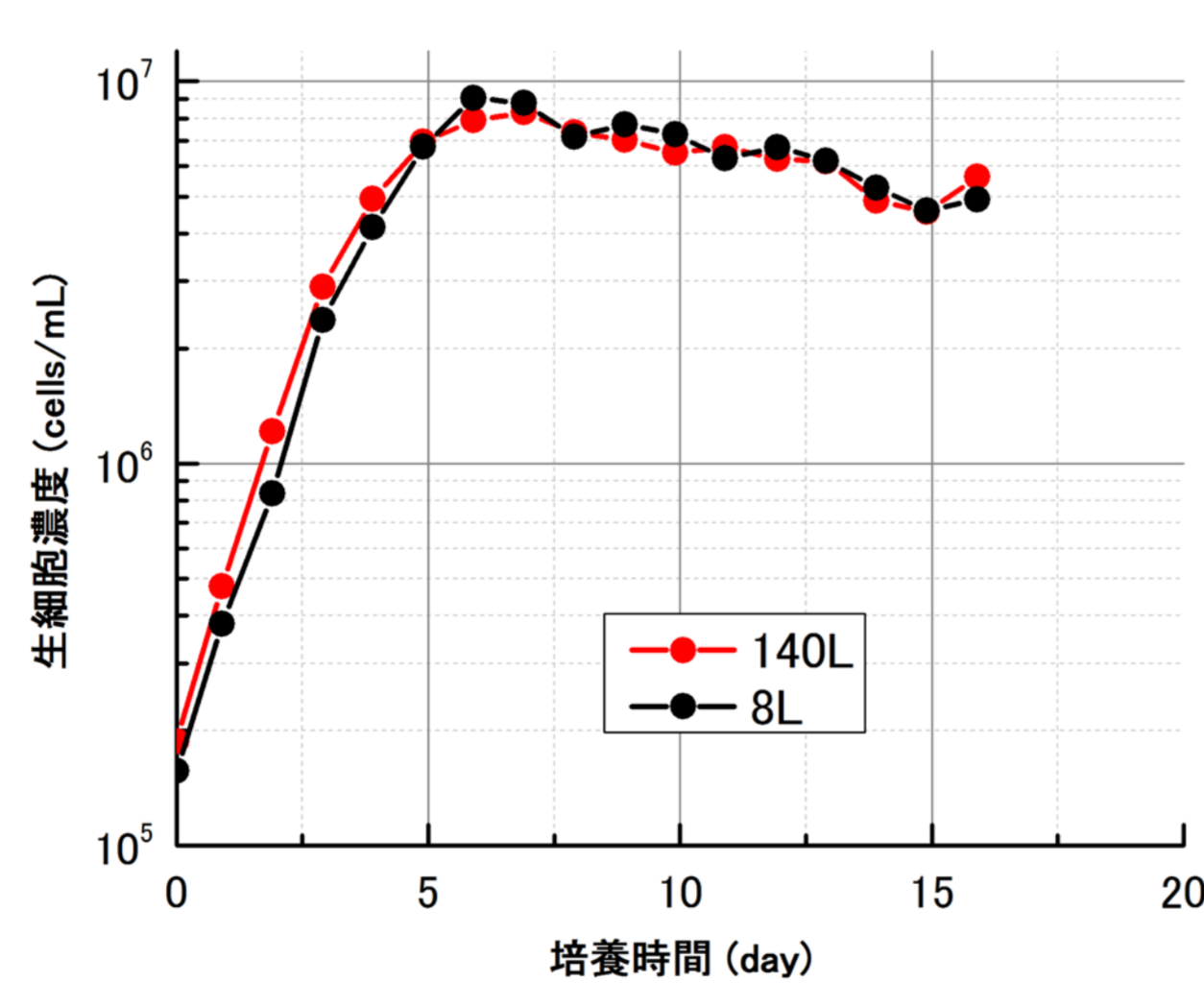
パイロットスケール
日揮(株) 技術研究所設置

スケールアップ培養実験の結果と考察

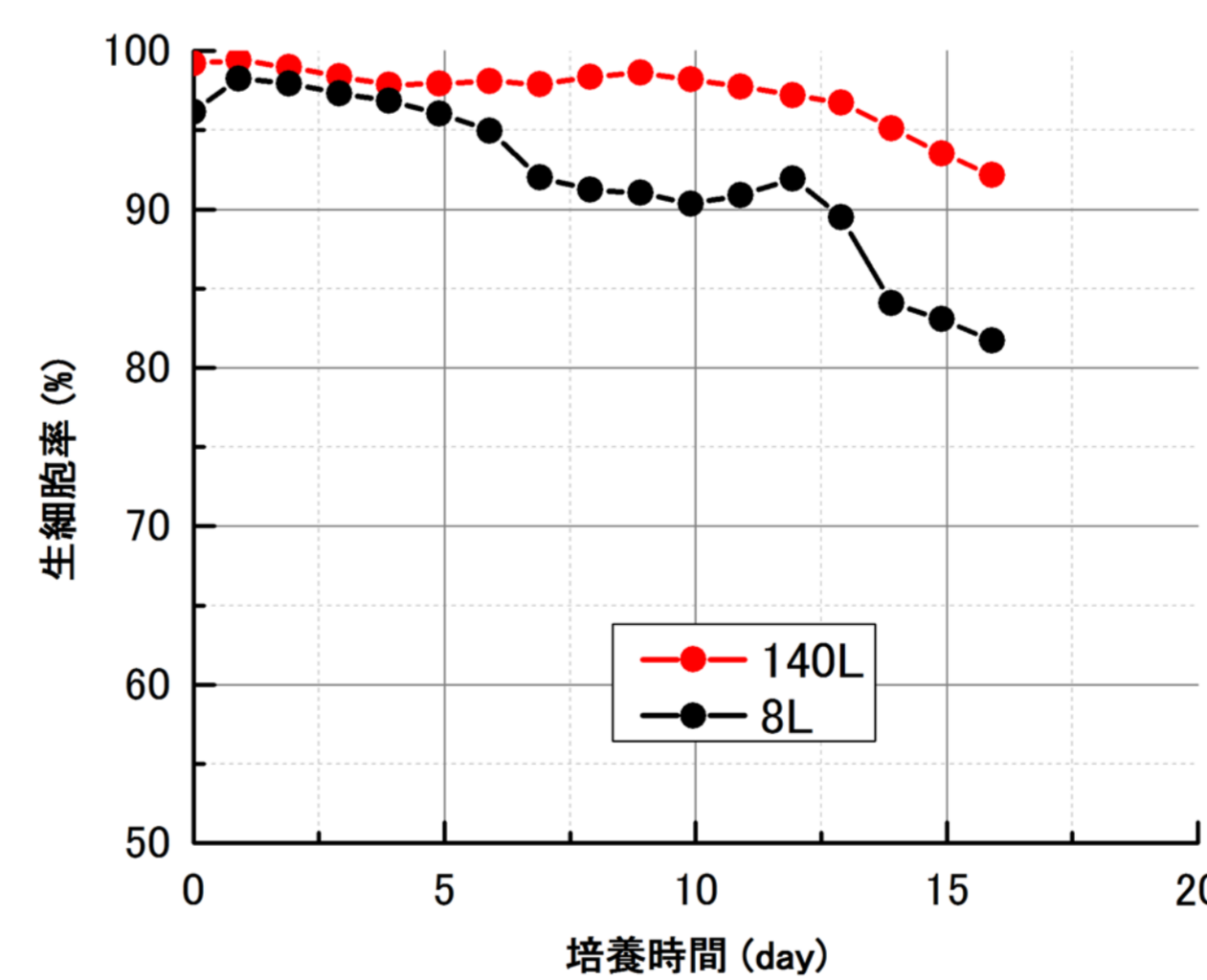


抗体濃度の経時変化

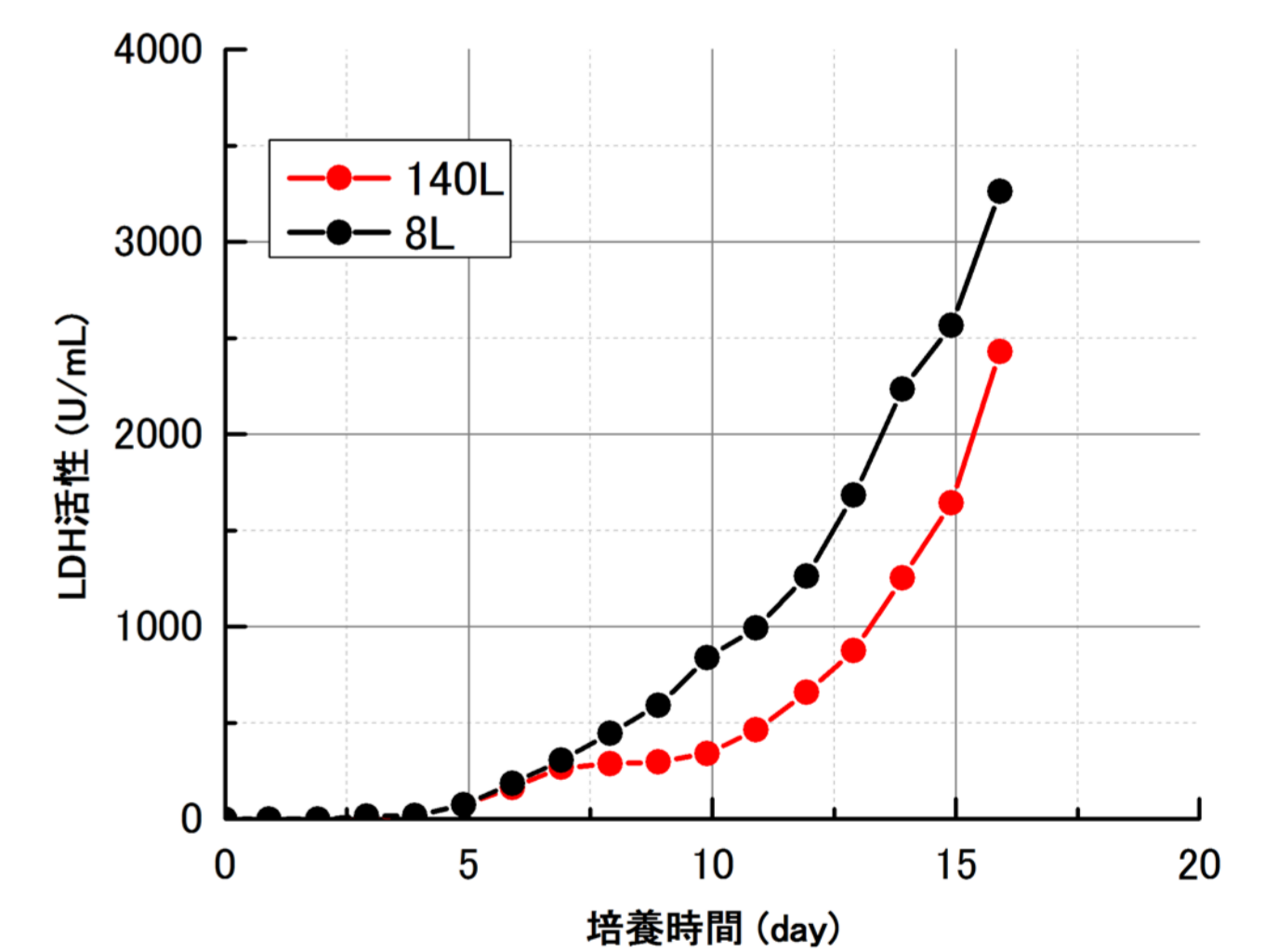
ライセンサー成績



生細胞濃度の経時変化



生細胞率の経時変化



LDH活性の経時変化

パイロットスケールでは、抗体濃度、細胞増殖速度、高い生細胞率の維持、細胞への物理的傷害の全てにおいて、ラボスケールと同等以上の良好な結果が得られた。特に抗体濃度は細胞株のライセンサーの2.5 g/Lという成績を大きく上回る結果となった。これは、剪断力の抑制と効率的な酸素供給が相まって、スケールアップ後においても、細胞に良好な生育環境が形成されていることを示唆する結果と考える。

VerSusリアクターは生産性を低下させることなく、安定的かつ容易にスケールアップが可能な動物細胞培養装置であることが確認できた。

サタケの受託培養

弊社では、攪拌機メーカーとしての経験に基づいた、**流れの最適化**のための受託培養を多数実施しています。

これまでの全ての案件において、細胞濃度の増加、生細胞率の長期維持、抗体生産量の増加など良好な結果を得ています。

また、装置の貸出も行っておりますので、お気軽にお声掛けください。

