

3M Science.
Applied to Life.™

3M™ ポリッシャー ST

製造工程を改善・効率化することができる
シングルユースメンブレンクロマトグラフィー



コスト効率の高いシングルユーステクノロジー

3M™ ポリッシャー STは、治療用組換えタンパク質の精製工程の効率化とコスト削減を実現するために設計された次世代のシングルユーステクノロジーです。

流加培養や連続製造工程のダウンストリームの陰イオン交換(AEX: Anion Exchange)カラムクロマトグラフィーを置き換え、幅広い工程条件において使用できるように設計されています。モノクローナル抗体(mAb)の開発初期のスクリーニングおよびプロセス開発、商業生産向けなど、幅広い製品ラインナップを取り揃えています。

3M™ ポリッシャー STは、製造工程下流のポリッシング工程でより高い純度と収率の実現が期待できます。またコンパクトな機器設置面積(フットプリント)を実現します。この製品は連続生産も可能なソリューションで、次世代の設備の柔軟性を実現します。

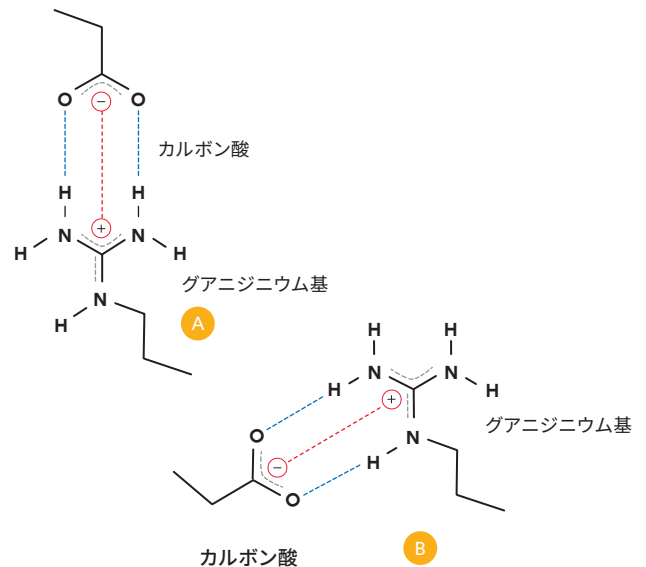


3M™ ポリッシャー ST

一般的なクロマトグラフィーカラムを使用した機器イメージ

3M™ ポリッシャー ST(左)の設置面積が小さいため、スペースをより効率的に使用できます

3M™ ポリッシャー ST シリーズ



3M™ ポリッシャー STは、製造環境の設置スペースの制限を克服し、バイオ医薬品の増大する需要に対してコスト効率の高い製造を可能にします。

3M™ ポリッシャー STは、第4級アンモニウム(Q: a quaternary ammonium)リガンドを結合させた機能性不織布層と、グアニジウム(Gu: Guanidinium)リガンドを結合させた機能性メンブレンの2種類のフィルターから構成されたシングルユース仕様の陰イオン交換クロマトグラフィーデバイスです。

製品の上流側を構成しているQリガンドを結合させた不織布層では、DNA、エンドトキシンおよび濁度を低減させるとともに、宿主細胞由来タンパク質(HCP: host cell protein)およびウイルス除去をサポートします。

製品の下流側を構成しているポリッシング用メンブレンには、タンパク質を構成する塩基性アミノ酸の1つであるアルギニンのグアニジン残基をベースに、新規のGuリガンドを開発しました。Guリガンドは、共鳴により共役酸の正電荷が3つの窒素上に非局在化できるため安定であり、複数の水素結合の複数の平面对から構成されています。従って、負に荷電した2つのカルボン酸残基を持つアミノ酸、アスパラギン酸およびグルタミン酸の残基と相互作用し、静電相互作用に加えて2つの水素結合相互作用により、強固な塩架橋を形成することが観察されています。3M™ ポリッシャー STのGuリガンドを含むメンブレンは、静電相互作用のみのQリガンドを結合させたAEXレジンやシングルユースメディアと比較して、大きいイオン強度条件下において、耐塩性を発揮し、HCPとウイルスの低減を実現します。

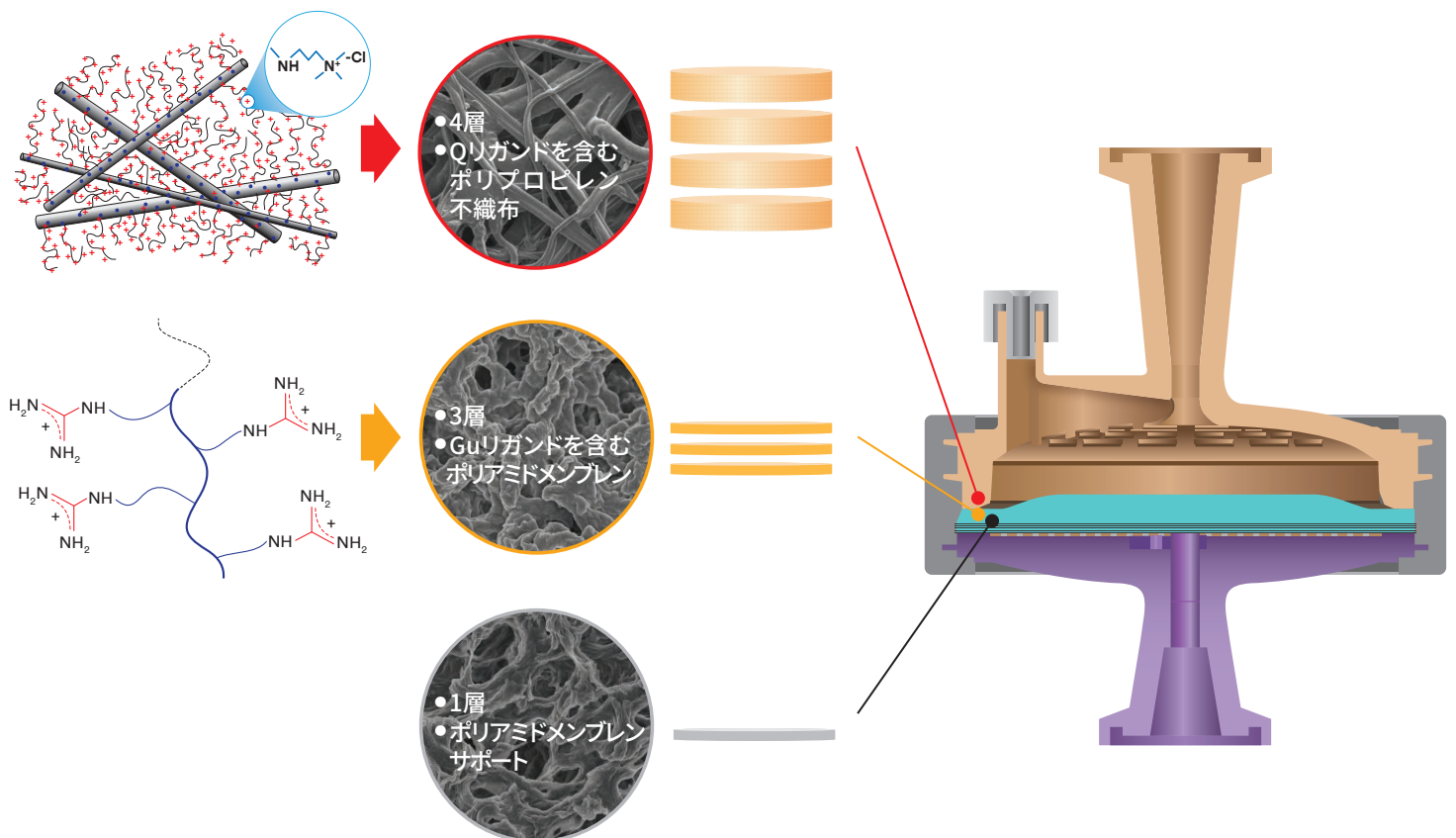
革新的なデザイン

3M™ ポリッシャー STのAEXメディアは、Qリガンドを結合した機能性不織布層、Guリガンドを結合したAEXメンブレン、およびサポートメンブレンの3つの部材から構成されています。ポリプロピレン不織布の4層構造となっており、その表面は共有結合したQリガンドで修飾されています。

Guリガンドの部分は、公称孔径0.8 μmのポリアミド多孔質膜の3層構造となっており、その多孔質膜は共有結合したGuリガンドで修飾されています。AEXメディアの最下層面には、サポートとしての公称孔径0.8 μmのポリアミドメンブレン1層で構成されています。

修飾されたメンブレンは、非常に生産性の高いクロマトグラフィー精製として使用することが出来るため、上流側の生産性の変動に対応した過剰な製造設備設計や生産性の改善に伴う設備増設が必要ありません。

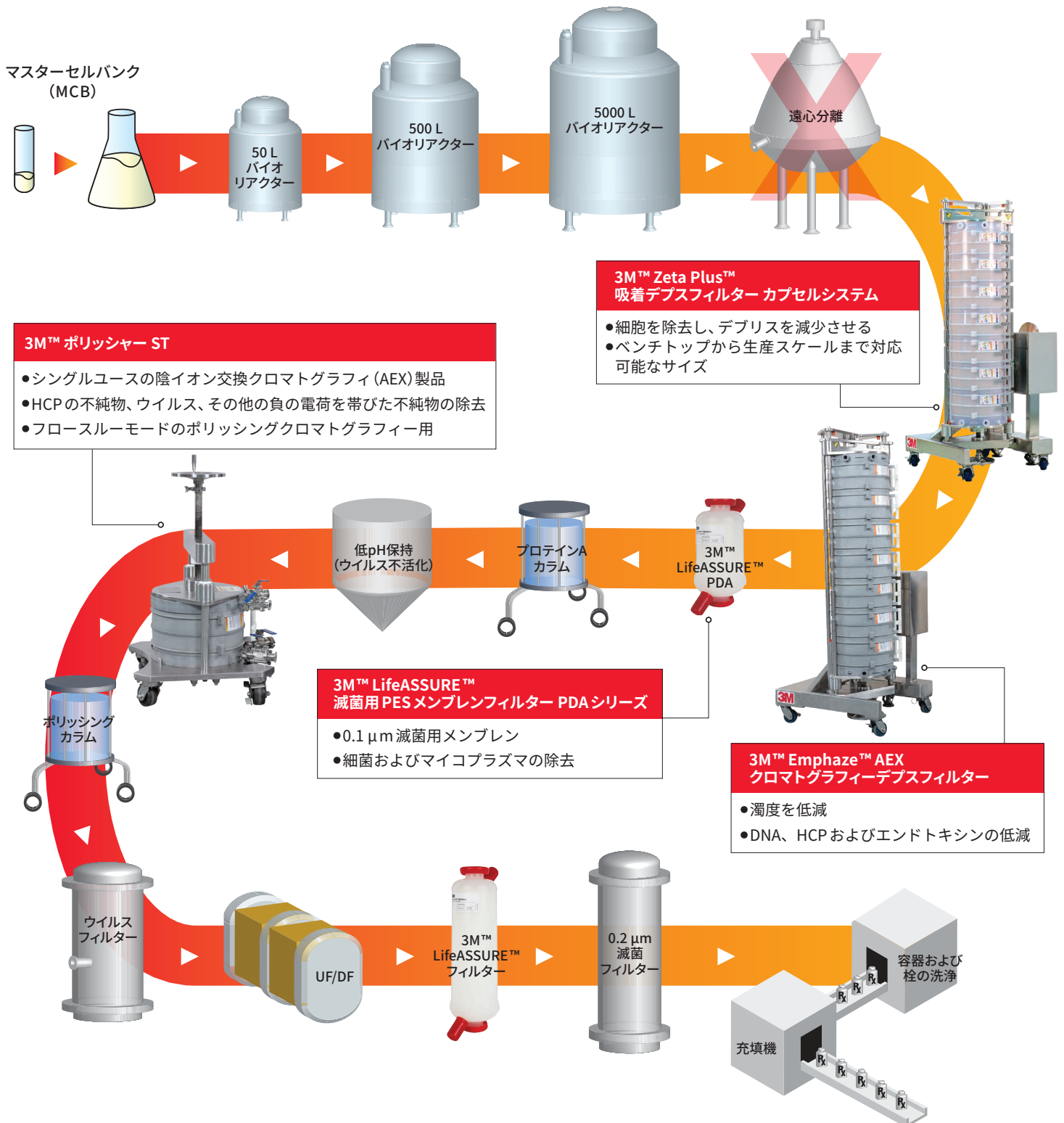
シングルユースメンブレンクロマトグラフィーの3M™ ポリッシャー STは、フロースルー（非吸着）モードでのmAbおよびその他の組換えタンパク質の精製を行うダウンストリーム向けに設計されています。多くのポリッシングプロセス条件下でmAbの精製および製造工程を改善するよう設計されています。



精製プロセスの合理化

バイオ医薬品 精製プロセスの改善

このプロセスラインは、3M製品を組み合わせることで、精製プロセスの改善・効率化がはかれ、他の工程が不要となる可能性を示しています。



性能

3M™ ポリッシャー STにより、Qリガンドで修飾された樹脂ベースのクロマトグラフィーカラム工程をハイスループットでより高効率なポリッシング処理が可能なシステムに置き換えることが出来ます。その結果、製造コストを削減できることを目的として設計されています。

不織布層とメンブレン層の組み合わせは、機械的強度および耐久性を提供します。その一方で、グラフト法で膜に共有結合された高密度のリガンドは、三次元のハイドロゲル構造を作りだし、大きな表面積と高流量を達成できるようにしています。

多孔質構造に加えて、高密度のリガンドにより、HCPだけでなく、ウイルスやDNAなどの高分子も高い吸着性能を示します。さらに高い密度の吸着層への滞留時間が短いことで、mAbの回収率が高くなります(>95%)。

リガンドを高密度に結合させた、陰イオン交換メンブレンにより、効果的な不純物除去とウイルス除去が得られ、従来の陰イオン交換樹脂よりもmAbの負荷容量が50~100倍も高く、必要なメディア量を最小化させることが出来ます。最大10 kg/m²までの

高負荷条件でも、不純物除去性能(HCP ≤1000 ppm、≤100 ppb DNA、およびウイルス除去)に影響を受けず、ポリッシング工程のダウンサイジングを実現します。

3M™ ポリッシャー STは、高い動的抗体負荷容量(10 kg/m²)と短い滞留時間(従来のQレジンに1分に対し約0.2分)を組み合わせたもので、より強化された高生産性のシングルユースの精製プラットフォームへの道を開きます。

以下のデータに示すように、様々なバッファおよびpH条件でウイルス除去が達成されるため、様々な精製プロセスへの適応を検討することが可能です。クエン酸バッファ中においても高い電気伝導度(20 mS/cm)で性能が維持されるため、流加培養希釈液やバッファの交換の必要性が低減し、結果的に工程が単純化され、コスト係数を低減させます。

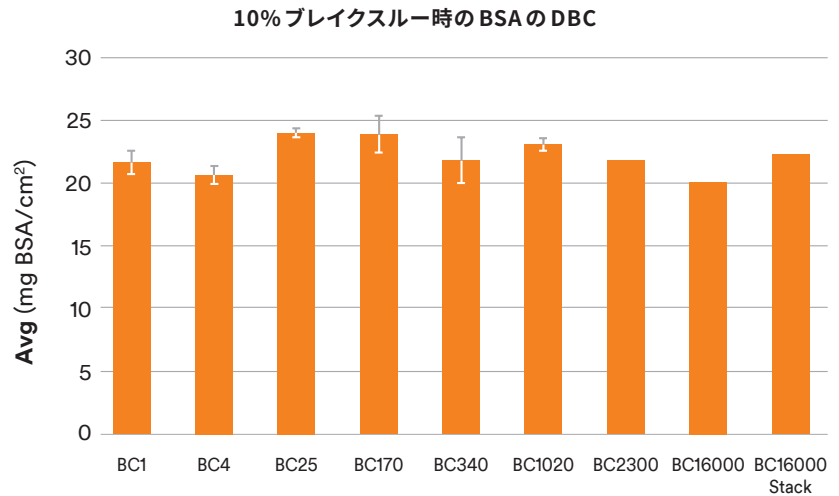
AEXクロマトグラフィーは、HCPおよびDNAの除去に加えて、ウイルス除去のステップとしても有効です。3M™ ポリッシャー STを、pH 5.5~7.5、5~20 mS/cmのプロセス条件で使用した場合は、LRV 4~7が得られます。



試験データ

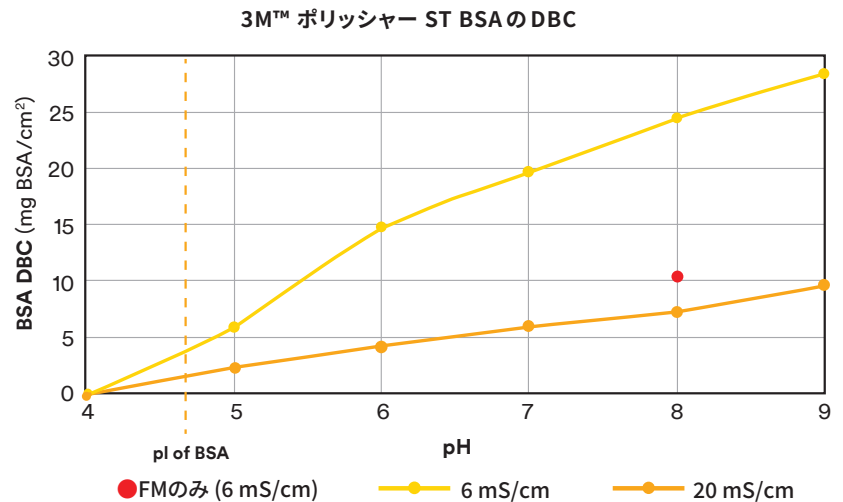
動的結合容量

3M™ ポリッシャー STの目標mAb負荷容量は1 g ~ 1 kgのラボおよびスケールアップ対応のカプセルと、目標mAb負荷容量2.25 kgおよび16kgの量産用カプセルを予定しています。HCPの代わりに、ウシ血清アルブミン (BSA : bovine serum albumin) タンパク質の動的結合容量 (DBC : dynamic binding capacity) の測定により、さまざまな表面積を持つサイズのカプセルのスケラビリティを評価しました。単位面積あたりのBSA・DBCは、すべてのカプセルでほぼ一定であり、平均値は22.2 g/cm²、標準偏差は0.98 g/cm²でした。

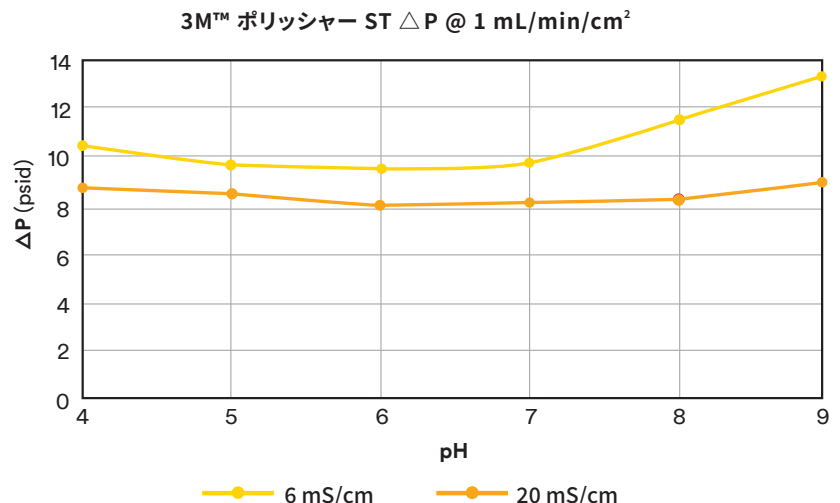


幅広い pH、電気伝導度条件下での安定した DBC

リガンド修飾メンブレンの BSA の DBC は、25 mM トリス、pH 8、50 mM NaCl 条件下で 7.8 ~ 12 mg BSA/cm² です。高塩濃度 (20 mS/cm) 条件下では、機能性メンブレンの容量が約 2 ~ 3 mg/cm² 低下します。電気伝導度が約 10 mS/cm 未満の場合、機能性不織布層により吸着能力の追加効果が得られます。



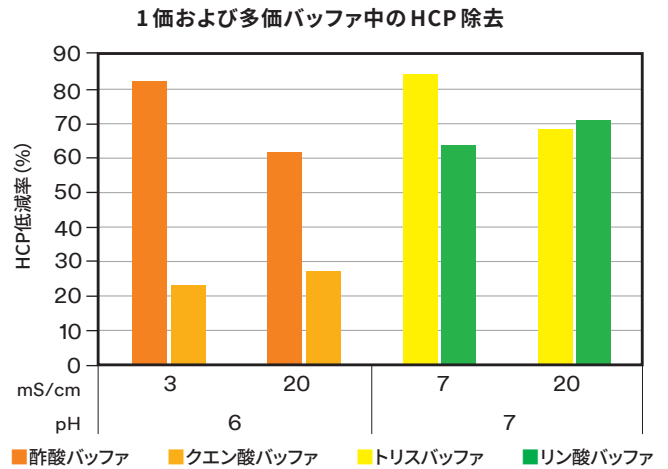
機能性メンブレンの差圧 (ΔP) 規格は、50 mM トリス、pH 8、50 mM NaCl 条件下で 1 mL/min/cm² のとき、10 psid 未満です。低塩濃度 (< 6 mS/cm) では、機能性不織布層の特性により圧力がわずかに上昇します。最大差圧 (全てのカプセルサイズ) は 35 psid です。



HCPの除去

約500 ppmのHCPを含む低pH処理によるウイルス不活化工程での mAb プールを用いてHCPの除去を検討しました。

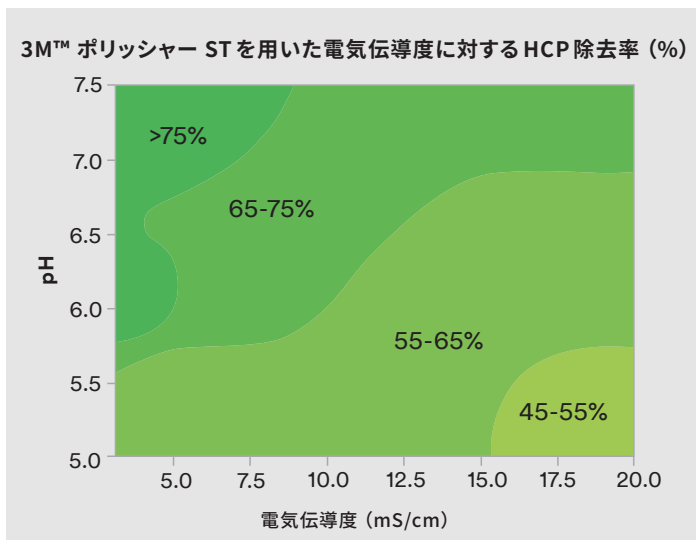
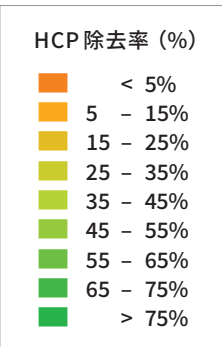
リン酸バッファで60%超を除去
クエン酸バッファで22%超を除去



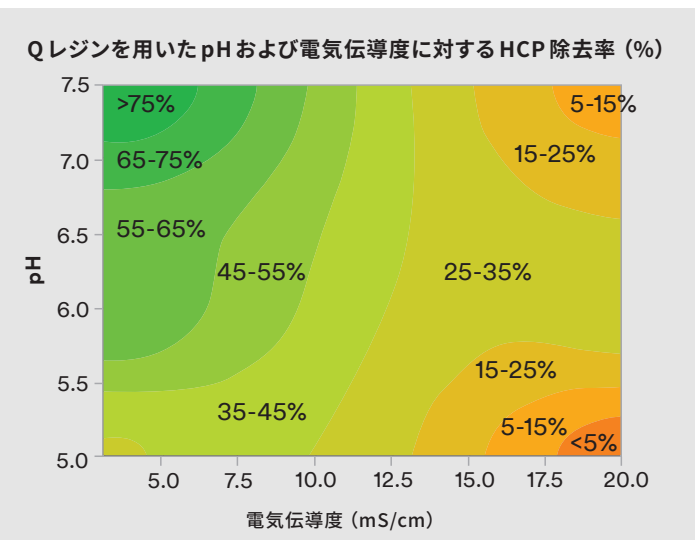
Qカラムとの比較

3M™ ポリッシャー STは、高い動的mAb負荷容量 (10 kg/m²) と短い滞留時間 (Qレジンの1分に対し約0.2分) の組み合わせにより、高い生産性へと導きます。

クロマトグラフィーカラムでは、ポリッシングとウイルス除去の負荷容量が限られています。また、カラムは大型であり投資コストも高くなります。従来のカラムクロマトグラフィーシステムでは、組換えタンパク質の精製に時間がかかります。



3M™ ポリッシャー ST (10 kg/m²)

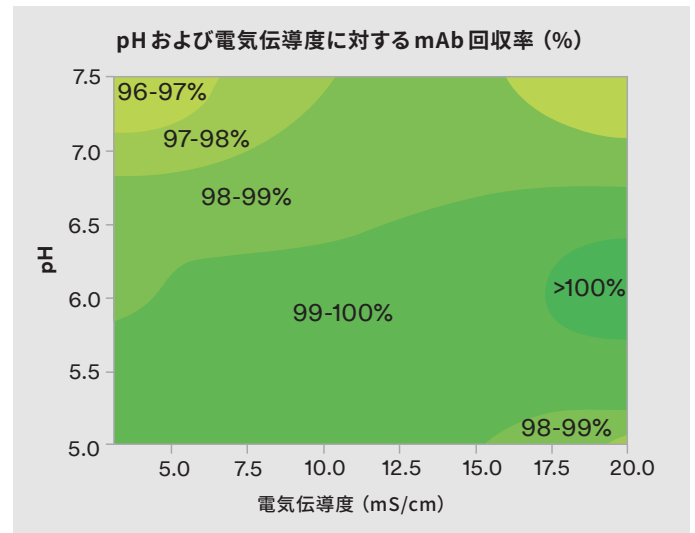
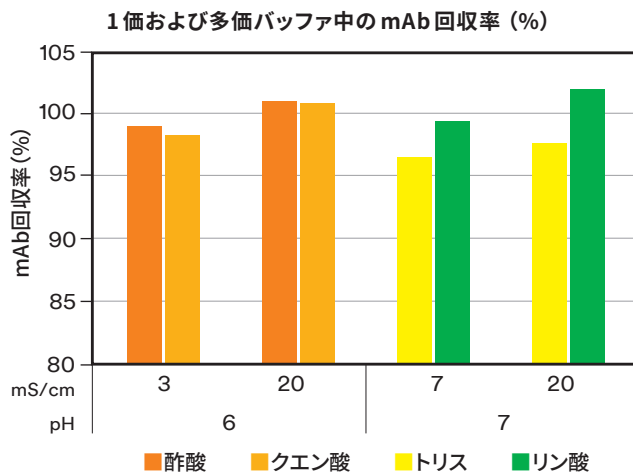
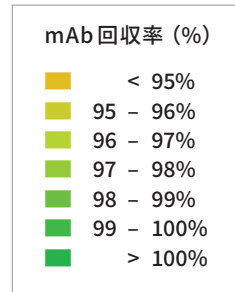


Qケミストリー (200 g/L)

試験データ(続き)

mAbの回収率

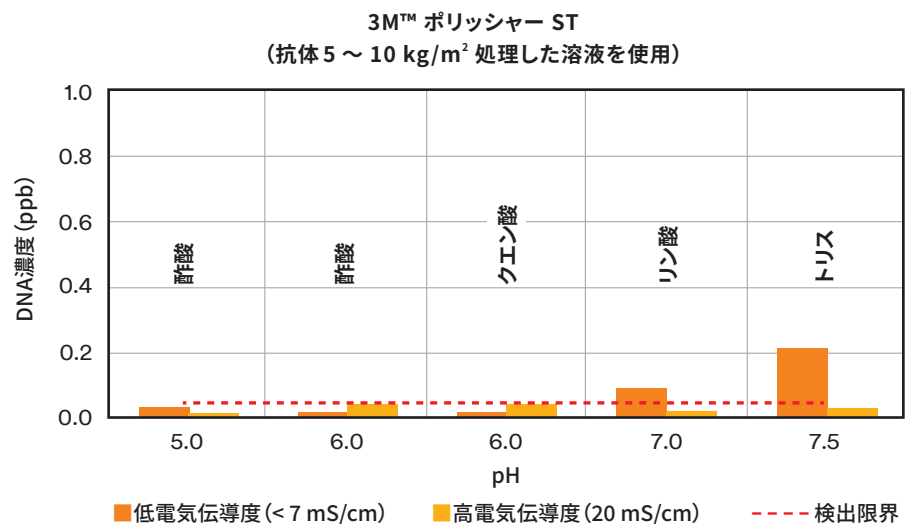
pHと電気伝導度を大幅に調整することなく、3M™ ポリッシャー STはHCPおよびDNAの除去に関して堅牢な性能を発揮し、mAb回収率も向上します。



酢酸/トリスバッファ中のPolisher ST (10 kg/m²)

DNA除去性能

バッファ条件 (酢酸、クエン酸、リン酸、トリス) と電気伝導度の条件 (高、低塩濃度) を組み合わせて、さまざまなDNAの初期濃度 (約10 ~ 1000 ppb) でDNA除去性能を検討しました。その結果、DNAの検出限界レベル (0.05 ppb) 近くまで除去することが出来ました。



従来、現行、次世代のプロセス条件での HCPおよびDNAの除去性能とmAb回収率の比較




バッファ	pH	電気伝導度 (mS/cm)	プロセス条件	濁度 (NTU)	調整液の HCP濃度 (ppm)	調整液の DNA濃度 (ppb)	HCP 低減率 (%)	DNA 濃度 (ppb)	DNA 低減 (LRV)	mAb 回収率 (%)
トリス	7.5	5	従来	なし	200	20	81.1	0.05	2.7	102
リン酸	7.5	20	従来	なし	200	20	58.2	< 0.05	> 2.9	100
酢酸	5.5	5	現行	あり	500	1000	60.8	< 0.05	> 5.8	100
クエン酸	5.5	5	現行	なし	500	50	18.5	0.06	3.5	99.6
トリス	7.0	7	次世代	なし	500	50	81.7	< 0.05	> 3.1	99.7
酢酸	6.0	7	次世代	なし	500	50	75.0	< 0.05	> 3.7	100

抗体負荷 10 kg/m²

濁度の影響

濁度のある溶液での性能を確認するために、さまざまなプロセス条件でシミュレートしました。



バッファ	pH	電気伝導度 (mS/cm)	濁度 (NTU)	調整液の mAb濃度 (mg/mL)	調整液の HCP濃度 (ppb)	HCP 低減 (%)	分画	DNA 濃度 (ppb)	DNA 低減 (LRV)	mAb 回収率 (%)
酢酸-トリス	5.5	6	39.7	22.3	1465	80	負荷	47560	---	98.6
							0~5 kg/m ²	< 0.05	> 5.98	
							5~10 kg/m ²	0.09	5.73	
トリス-酢酸	7.0	6	18.3	23.4	1508	54	負荷	106800	---	100.2
							0~5 kg/m ²	2.18	4.69	
							5~10 kg/m ²	3.34	4.50	

濁度のないサンプルと比較して、HCP (> 50%) およびDNA (> 4 LRV) の低減、mAb回収率 (> 97%) は同程度でした。カプセル全体のΔPは、10 kg/m² の負荷において有意な変化を示しませんでした。

従来

デプスフィルター、陽イオンクロマトグラフィー (CEX) の結合溶出モードの後工程。デプスフィルターとCEXは不純物濃度を低減しました。

現行

pH調整を最小限に抑えた低pH処理によるウイルス不活化工程の後工程。一般的に、従来プロセスと比較してより清浄であるが、AEX前のプレコンディショニングが少ないため、不純物濃度と濁度が高くなる可能性があります。

次世代

プロセス工程が現行に近く、DNA濃度と濁度が低くなる。その後のポリッシングステップ (HIC/MM) でのpHと電気伝導度がわずかに高くなる可能性があります。

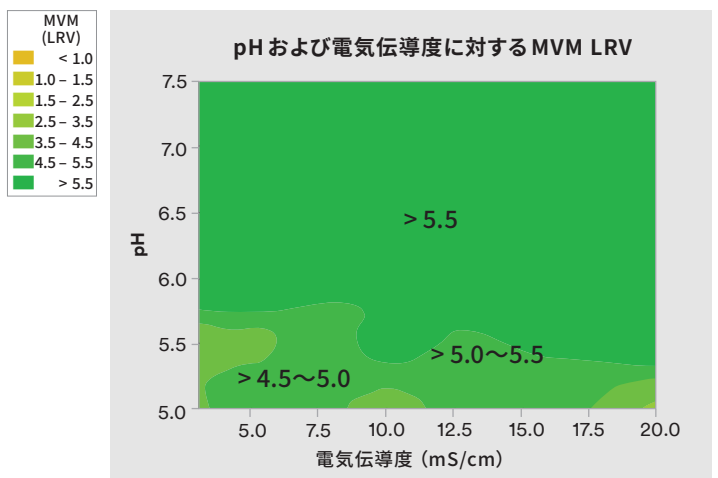
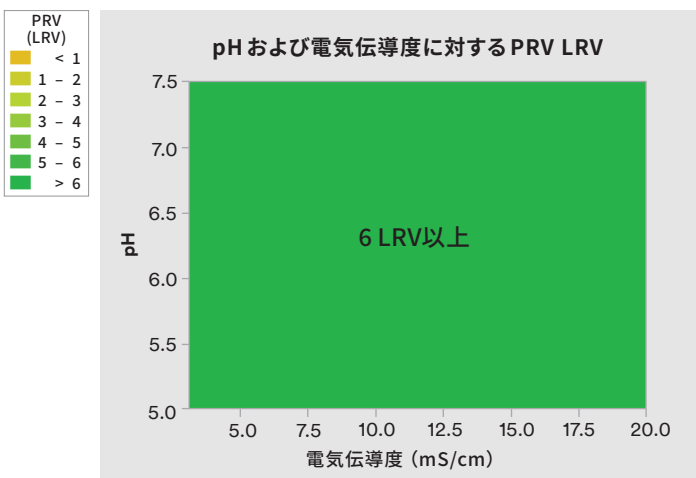
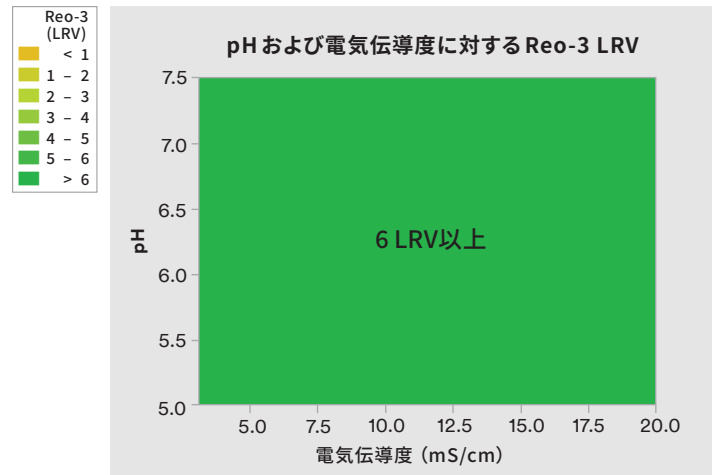
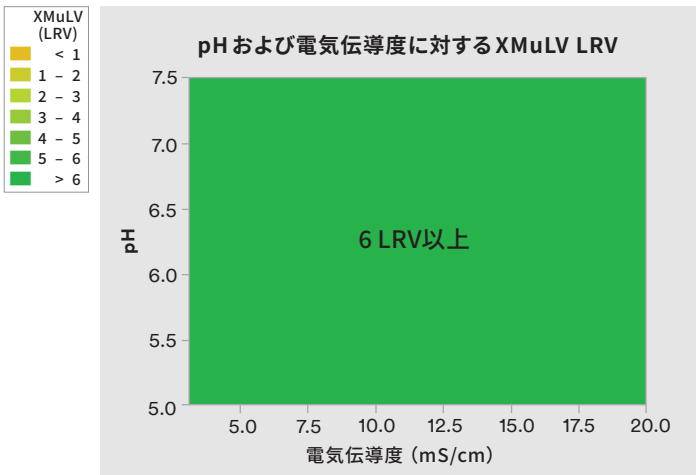
バッファ中のウイルス除去性能

(XMuLV、Reo-3、PrV、MVMウイルス)

MuLV、Reo-3およびPrVのウイルス除去性能を、一価(酢酸/トリス)と多価(クエン酸/リン酸)のバッファを両方用いて、pH 5 ~ 7.5、電気伝導度3 ~ 20mS/cmの条件下で試験をしたところ、6 LRV以上の除去性能(検出限界以下)が得られました。

また、MVMにおいても、一価(酢酸/トリス)、多価(クエン酸/リン酸)のバッファを両方用いて、pH 5.5 ~ 7.5、電気伝導度5 ~ 20 mS/cmの条件下で試験をしたところ、4 LRV以上のウイルス除去を示しました。

MVM、XMuLVでのウイルス除去性能試験は、「従来」、「現行」、「次世代」のプロセスで一般的に使用されているmAb溶液を用いました。なお、トリスpH 7.5、5 mS/cmの条件下でのMVM試験はCharles River社で実施し、その他の試験はTexcell社で実施しました。





バッファ	pH	電気伝導度 (mS/cm)	プロセス条件	濁度 (NTU)	調整液の HCP濃度 (ppm)	調整液の DNA濃度 (ppb)	平均ウイルス除去 (LRV)			
							MVM		XMuLV	
							0~5 kg/m ²	5~10 kg/m ²	0~5kg/m ²	5~10 kg/m ²
トリス	7.5	5	従来	なし	200	20	6.16	6.53	> 6.26	> 6.26
リン酸	7.5	20	従来	なし	200	20	> 4.69	> 7.41	> 6.61	> 6.89
酢酸	5.5	5	現行	あり	500	1000	5.34	5.86	> 6.53	> 7.54
クエン酸	5.5	5	現行	なし	500	50	5.33	6.14	6.16	4.74
トリス	7.0	7	次世代	なし	500	50	5.60	6.05	> 6.88	6.41
酢酸	6.0	7	次世代	なし	500	50	> 5.43	5.92	> 6.72	> 7.72

3M™ ポリッシャー STは次世代バイオプロセスソリューションとして設計されており、新たな製造法の採用を通じて、バイオ医薬品企業の課題に対処し、継続的な成長とイノベーションを実現します。今後5年間で、今日の生物製剤の約35%が何らかの強化、改良された製造プロセスに移行すると推定されます。施設はより小規模になり、複数のバイオ医薬品を大量に製造できるようになります。

連続生産工程は、バイオプロセス技術の進化のカギになります。連続生産工程にはシングルコース技術は必須であり、導入により設備の省スペース化と製造時間の短縮が可能になります。バイオ医薬品の製造工程変更が必要になる度に、多くのコストが発生するリスクがあり、イノベーションにとって高いハードルとなっています。

3M™ ポリッシャー STは、すべての工程条件において治療用組換えタンパク質の処理時のバイオマス生産を増加させ、さらに、流加培養および/または連続製造工程におけるダウンストリームの陰イオン交換 (AEX) のポリッシング用カラムを置き換えすることができる、コスト効率の高いオプションとして設計された、シングルコーステクノロジーです。

3M™ ポリッシャー STは、コンパクトで小さい設置面積かつ高い不純物除去能力を備えたソリューションであり、将来のフレキシブルな設備での連結した連続的製造工程のダウンストリームで、より高い純度と収率で下流のポリッシングユニット工程を実現します。

3M™ ポリッシャー STにより、設備、装置によるプロセススケールの制限を克服し、生物製剤の増大する需要をサポートするコスト効率の高い製造を可能にする施設戦略が立案できます。



3M™ ポリッシャー ST の詳細については、
ウェブサイト (<https://go.3M.com/bioprocessing/JP-PolisherST>) をご覧ください



用途：
使い捨てフィルター製品は、製品の取扱説明書および仕様書、ならびにcGMP要件（必要な場合）に従って、水溶性医薬品（薬品）およびワクチンのバイオ医薬品処理で使用するものです。製品の使用に影響する要因が多数存在するため、お客様およびユーザーは、ユーザーによる適切なリスク評価の実施およびユーザーの用途における本製品の評価を含め、本製品が特定の用途に対して適正かつ適切であるかどうかを判断する責任を負います。
注：化学合成医薬品と共に使用する製品については、「～水溶性化学合成医薬品（薬品）」のように、「水溶性」の後ろに「化学合成」を追記することができます。ラボスケールの製品については、「～仕様書、ならびにGLP要件（必要な場合）」のように、「cGMP」の代わりに「GLP」を使用することができます。

使用上の制限：
3Mでは、使用目的以外の用途において製品を評価していないため、使用目的以外の用途で本製品を使用した場合、危険または想定外の状況が発生する可能性があります。国際監督機関 [a. FDA、b. 欧州医療機器規則 (MDR)、c. 日本の医薬品医療機器総合機構 (PMDA) を含みますが、これらに限りません] および／またはその他機関が規制する医療機器において、本製品または本製品の浸出物が含有または残存するような使い方をしたり、人体への永久移植を伴う用途、生命維持にかかわる医療用途または食品接触材規制が適用となる用途に使用したりしないでください。

製品の選択および使用：
3Mのコントロールの及ばない多くの要因およびユーザーの知識と管理範囲内にある独自の要因が、特定の用途における3M製品の使用および性能に影響を与える可能性があります。そのため、エンドユーザーは、本製品の浸出特性およびそれが薬品の安全性に及ぼす影響を徹底的に検討するリスク評価の実施、職場の安全性評価の実施、ならびに該当する全ての規制および基準の確認を含め、本製品を評価し、エンドユーザーの用途に対して適正かつ適切であるかどうかを判断する一切の責任を負います。3M製品を適切に評価、選択、使用しなかった場合、または適用されるすべての安全に関連する規制に適合しなかった場合には、傷害、病気、死亡、および／または財産上の損害が生じる可能性があります。

保証、限定的な救済および免責事項：
3Mは、当該3M製品のパッケージまたは製品資料に別途の保証が明記されていない限り、3Mは、3Mが製品を出荷した時点で、当該製品が該当する3M製品の仕様を満たしていることを保証します。3Mは、明示または黙示を問わず、商品性、特定目的への適合性、または取引の過程、慣習、商習慣から生じる黙示の保証または条件（ただしこれに限定されるものではありません）を含め、その他の保証または条件を負いませんのであらかじめご了承ください。
万一3M製品に保証の対象とされるような欠陥がある場合、これに対する唯一の救済は、3Mの選択により、本製品のご購入代金を返金させていただくか、もしくは本製品を交換させていただくことに限らせていただきます。

責任の制限：
法令によって禁止される場合を除き、3Mは、3M製品から生じる直接的、間接的、特別的、付随的、派生的な損失または損害（逸失利益またはビジネス上の機会損失を含むがこれに限られません）について、主張される法理論に関係なく、上記【保証、限定的な救済および免責事項】の項目内に記載される保証以外には一切責任を負いません。

3M、Emphase、LifeASSURE、Zeta Plusは、3M社の商標です。



スリーエム ジャパン株式会社
フィルター製品事業部
<https://www.3mcompany.jp/filter/>

Please Recycle. Printed in Japan.
© 3M 2022 All Rights Reserved.
CUN-P19-C(1022)

カスタマーコールセンター
製品のお問い合わせはナビダイヤルで
 **0570-011-211**
9:00～17:00 / 月～金（土日祝年末年始は除く）

Appendix

3M™ ポリッシャー ST 製品仕様



製品名	BC1	BC4	BC25		BC170	BC340	BC1020	BC2300	BC16000
発注品番	EMP101STX080R	EMP201STX080R	EMP301STX080R	EMP303STX080R	EMP503STX080R	EMP513STX080R	EMP533STX080R	EMP710STX080R	EMP770STX080R
サイズ (高さ×直径)	4.8 × 4.3 cm	5.9 × 4.3 cm	4.5 × 7.7 cm	8.8 × 7.7 cm	10.1 × 24.1 cm		15.2 × 24.1 cm	7.6 cm × 45 cm	22.2 cm × 45 cm
重量 (乾燥時)	10 g	15.5 g	72 g	78 g	1.1 kg	1.2 kg	1.8 kg	3.8 kg	12.7 kg
湿潤/エアブローダウン後の重量	10.5 g	17.5 g	88 g	94 g	1.2 kg	1.3 kg	2.3 kg	4.6 kg	18.5 kg
内容量 ¹⁾	1.8 mL	5.6 mL	40 mL	45 mL	730 mL	730 mL	1.7 L	4.4 L	19.8 L
エアブローダウン後のホールドアップ量 ²⁾	0.7 mL	1.8 mL	16 mL	16 mL	70 mL	110 mL	460 mL	0.8 L	5.8 L
カプセル材質	ポリプロピレン				ポリスルホン			ガラス繊維強化 ポリフェニレンエーテル/ ポリスチレン	
オートクレーブ滅菌条件	使用前	121 °C × 30分 × 1回					121 °C × 40分 × 1回	121 °C × 30分 × 1回	121 °C × 40分 × 1回
	使用后	126 °C × 30分 × 1回							
アルカリサニテーション条件	使用前	1M 水酸化ナトリウム (NaOH) 60分							
	使用后	1M 水酸化ナトリウム (NaOH) または 5% 次亜塩素酸ナトリウム (NaClO)							
インレット/アウトレット接続形状	ルアー			3/4 サニタリー			1.5 インチ サニタリー		
最大インレット圧力 ³⁾	0.34 MPa		0.28 MPa		0.31 MPa		0.34 MPa		
最大許容差圧	0.24 MPa								
最高使用温度	40 °C								
必要なプリコンディショニング量 ⁴⁾	5 mL	20 mL	125 mL		0.9 L	1.8 L	5.5 L	12 L	85 L
推奨流量	1 mL/min	4 mL/min	25 mL/min		170 mL/min	340 mL/min	1020 mL/min	2.3 L/min	16 L/min
保管条件	未開封の状態での 0 ~ 30 °C の管理された室内にて保管								
使用期限 ⁵⁾	製造日より2年間 (上記保管条件を満たした場合)								

3M™ ポリッシャー STの詳細については (<http://go.3M.com/bioprocessing/JP-PolisherST>) をご覧ください。

- 1) 内容量はカプセル内を満たす液量の事です。
- 2) 通液後、エアまたはガスブローダウン作業後にメディア / カプセルに残る残液量の事です。
- 3) カプセル内に直接連続的に加圧エア / ガスを供給しないでください。加圧エア / ガスを使用する場合には、完全性試験やブローダウンを目的として許容された圧力の範囲内で使用してください。
- 4) プレコンディショニングは、本製品がUSP<87>~<88>に適合するために必要です。
3 mS/cm以上の導電率を持つ水溶液でプレコンディショニングを行ってください。プレコンディショニングに精製水を使用しないでください。
プレコンディショニングの実施方法については、「設置・操作手順 (Installation and Operation Instructions)」を参照してください。