

## 2017年10月13日開催，生物工学部会例会から バイオ医薬品製造技術の現状と課題

Trends and Issues of Biopharmaceutical Manufacturing Technology

西八條 正克

Nishihachijo Masakatsu

生物工学部会では2017年10月13日の例会において「バイオ医薬品製造技術の現状と課題」と題し，大学や企業でバイオ医薬品製造技術の開発に携わっている4名の研究者の講演と総合討論を行った。本稿ではその概要を紹介する。講演ではバイオ医薬品の製造業者の視点から製造技術動向の現状の解説があった後，各製造技術の開発者の視点で生産細胞株育種，培養技術，精製技術の各論について解説があった。

This paper reports the outline of the meeting held under the theme "Trends and issues of biopharmaceutical manufacturing technology". Lectures and discussions were conducted by four researchers who work on the development of biopharmaceutical manufacturing technology at universities and companies. In this meeting, researchers presented about "trends of biopharmaceutical manufacturing technology", "cell line breeding", "upstream bioprocessing" and "downstream bioprocessing".

**キーワード：バイオ医薬品，抗体医薬品，組換えタンパク質生産，培養，精製**

### 1 はじめに

バイオ医薬品は生物を用いて製造される医薬品であり，献血血液から分画した血液製剤やウイルス不活化ワクチン，遺伝子組換えによって生産されるタンパク質医薬品（ホルモンや抗体）などが含まれる。最近では，バイオ医薬品の中でも特に抗体医薬品の市場成長及び関連技術の発展が目覚ましく，医薬品産業の中で大きな存在感を示している。

抗体医薬品は1990年代から欧米を中心に開発が加速しており，さらに，韓国や中国，インドといったアジア諸国でもバイオシミラーと呼ばれるバイオ後続品等の開発が進んでいる。日本では一時期，低分子医薬品の開発に集中し，バイオ医薬品の開発に十分な投資をしてこなかったため，ごく一部の製薬企業を除き，日本国内の抗体医薬品の開発力や製造技術力は海外と比べて高いとはいえない状況にある。抗体医薬品の原薬は培養によって動物細胞から抗体を産生し，得られた培養液から膜分離やカラムクロマトグラフィーによって抗体を精製することで製造される。抗体医薬品製造に用いられる培養資材，精製資材は，医薬品の規制当局での承認実績がある欧米メーカーの製品に大きく依存しており，開発力や製造技術力の向上のためには，国内の周辺産業の活性化が求められている。

このような状況下で，経済産業省の主導により，2013年に「次世代バイオ医薬品製造技術研究組合（MAB：Manufacturing Technology Association of Biologics）」が立ち上げられ，産官学の連携により生産株の構築から培養，精製，品質管理に至るまで，国際基準に適合した製造関連製品の研究開発が進められることになった。

生物工学部会では，2017年10月度例会として，「バイオ医薬品製造技術の現状と課題」と題し，講演会を開催した。本例会では，バイオ医薬品製造技術に関わる会員，準会員による講演を通じて，国内のバイオ医薬品製造技術の現状を知り，さらに，総合討論を通じて国内の関連技術，産業の今後を考えることを目的とした。講師には，技術のユーザー側の視点として，MABの賛助会員であり，バイオ医薬品製造業を営む企業の研究者（シミックJSRバイオロジクス（株）・横田匡美会員）と技術のサプライヤー側の視点として，MABに組合員として参画している大学・企業から3名の研究者を招いた。サプライヤー側からは「生産細胞株の育種」（大阪大学・山野範子会員），「培養技術」（（株）日立製作所・村上聖会員），「精製技術」（筆者）について，それぞれの研究者が

ら解説があった。本稿では4名の演者（写真1、左から横田会員、山野会員、村上会員、筆者）の講演と総合討論の概要を紹介する。



写真1 講師

## 2 バイオ医薬品製造業者から見た技術動向

横田会員は「バイオ医薬品の製造技術のグローバルな潮流」と題し、バイオ医薬品製造業者の立場から、製造技術の歴史と技術動向を概説した。抗体医薬品製造技術の歴史として、1980年～1990年代では、細胞培養において目的とする抗体の生産量が1 g/L以下と極端に低いことが課題となっていた。その後、2000年代から細胞株の育種技術や培養技術の成熟化に伴い、1～5 g/L程度の生産が実現するようになった。さらに、10 kL以上といった培養槽を使用したラージスケールでの培養も可能となった。この頃、精製技術も発展し、プロテインA担体（PA担体）と呼ばれる、抗体のみを特異的に吸着するカラムクロマトグラフィーによる精製が一般化し、現在では、標準的な製造法となっている。2010年以降は、生活習慣病等の患者数の多い大型医薬品から、抗がん剤などの少量多品種化へと医薬品産業が変化するのに伴い、抗体医薬品も大量生産から少量多品種生産へと、トレンドが移りつつある。また、医療費抑制のための薬価改定に伴う製造コスト削減へのプレッシャーやバイオシミラーの登場があり、コスト競争が激化している。そのため、設備稼働率の向上、工程の自動化、さらには連続生産により、コンパクトな設備を用いて短時間で安価にバイオ医薬品を製造する技術開発が盛んになってきている。連続生産は石油化学や食品分野では一般化しているが、極めて高度な品質管理が求められる医薬品に関しては、これまでほとんど取り組まれておられず、近年、注目度が高まって

いる。横田会員はバイオ医薬品の連続生産の中でも特に連続培養に関する研究に長年携わってきた。従来型の培養方式は流加培養と呼ばれ、消費されて不足した培地成分（栄養素）を培養槽に添加しながら培養するが、連続培養では培地成分を添加するだけでなく、目的物を生産する細胞は残したまま、目的物と老廃物のみを培養槽から取り出しながら培養する。連続培養は工程管理、品質管理が難しいため実用化のハードルは高い。しかし、培養技術や分析、計測技術の高度化により、細胞や培養液の状態を常時モニタリングし、制御することで、次世代の生産方式になることが期待されており、海外では連続生産によるバイオ医薬品製造のガイドライン作りも進んでいる。

## 3 サプライヤーから見た技術動向

### 3.1 生産細胞構築技術の開発

山野会員は「チャイニーズハムスター由来細胞を用いた組換えタンパク質生産細胞構築技術の開発」と題し、MABに組合員として参画するアカデミアの立場から、細胞株育種に関する研究成果を紹介した。

バイオ医薬品は様々な細胞を用いて生産されるが、バイオ医薬品の品目の内、3割程度はチャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO細胞）を宿主として生産されている。CHO細胞がバイオ医薬品生産に多用されている理由としては、医薬品生産の実績があり、安全性面での懸念事項が少ないことや大規模実生産の知見が豊富であることなどが挙げられる。抗体を生産するCHO細胞の一般的な構築手法としては、目的とする抗体をコードする遺伝子を染色体にランダムに導入した膨大な数のCHO細胞の中から、安定かつ大量に目的の抗体を生産する細胞株を選別できる必要がある。膨大な数の細胞株を単離し、培養して評価する必要があるため、評価実験は機械化、自動化が進んでいるが、実製造に使用できる生産株を育種するには数カ月以上の期間が必要であり、課題となっている。山野会員らは、数ある染色体の中で1番染色体に抗体遺伝子を導入すると、高い抗体比生産速度と高い抗体蓄積濃度を示す細胞株

が取得できることを見出した。1 番染色体へ特異的に抗体遺伝子を導入することにより、短期間で効率的に高生産株取得できることが期待される。

また、バイオ医薬品製造では、CHO 細胞の増殖速度が遅いことも課題となっている。そこで、山野会員らは増殖速度の速い新規細胞株の取得についても研究を進めている。チャイニーズハムスターの肺から不死化した細胞を取得し、抗体生産株として利用できるように馴化した細胞株 CHL 細胞を取得した。従来の CHO 細胞に比べて CHL 細胞は生育が速く、培養期間を 3/5 程度に短縮できる。さらに、抗体を生産させた場合でも CHO 細胞と同じ抗体蓄積濃度に達するまでの期間を 3/4 程度に短縮できることが分かっている。CHO 細胞は海外企業が権利を保有しており、使用にあたっては多額のライセンス料が発生することが課題である。山野会員らが取得した CHL 細胞はこうした課題を回避する新たな生産宿主となることが期待される。

### 3.2 高性能細胞培養技術の開発

MAB のサブプロジェクトリーダーとして、複数の企業、大学と協働して「高性能細胞培養技術」の開発を進めている村上会員は、「バイオ医薬品製造技術—品質向上とコスト低減」という演題で培養工程の技術開発を中心に解説した。まず、動物細胞培養によるモノづくりの歴史の説明があった。大部分の動物細胞は接着状態で増殖するため、微生物のようにタンク型の培養槽で大量培養するのは困難であった。1970 年代頃からマイクロキャリアと呼ばれる極小のビーズに細胞を付着させることで、タンク型培養槽による工業的な物質生産が可能となった。現在では接着細胞を馴化して、浮遊化することにより、マイクロキャリアがなくてもタンク型培養槽での培養が可能となり、抗体生産でも一般化している。

培養のスケールアップでは酸素供給と二酸化炭素の除去が重要であるが、そのためには攪拌の剪断力と発泡による細胞へのダメージを防止した通気・混合条件の設定が必要である。村上会員らは、大量培養における培養工程のモデル化とシミュレーションにより、溶存酸素の増大と流体ダメー

ジ、溶存二酸化炭素の減少を達成し、生産性を最適化するための培養槽の設計に取り組んできた。

MAB では、さらなる品質向上、高生産性を目指し、培地や添加剤、凝集抑制などの専門企業や大学と協力し、開発を行っている。また、従来のステンレス製の培養槽に代わる、プラスチック製のシングルユースの培養バッグにおいても消耗品コスト低減、生産性向上のための開発が進められている。シングルユースシステムの利用により、定置洗浄と滅菌操作の省略や、多品目製造時の品目切り替え作業の簡略化、交叉汚染の防止が可能となり、特に多品種少量生産において製造期間の短縮や作業量の低減によるコストダウンと生産の効率化が図られている。今後、品質管理や製造工程管理が充実していくと考えられることから、シングルユースシステムの利用はさらに増える見込みである。一方、韓国等ではステンレス製の大容量製造プラントを建設してスケールメリットを追求する戦略を取っており、今後各用途に応じてプラントの形式が最適化、多様化していくものと考えられる。また、培養工程では、先進計測技術の開発とこれを活かした細胞培養制御技術の確立も重要である。米国の食品医薬品局が提唱している「Process Analytical Technology (PAT)」は製造ライン中でリアルタイムに分析することで、工程を制御し、品質を高めていくシステムである。今後、バイオ医薬品製造の培養工程に PAT を応用していくためには、インライン/オンラインモニタリングの高度化、多変量解析や予測モデル化、フィードバック制御等の研究開発が重要である。

### 3.3 高度ダウンストリーム技術の開発

著者は「抗体精製用アフィニティ担体の高機能化」と題し、精製資材を開発する企業の立場から、精製工程の技術開発について紹介した。抗体医薬品の製造では、細胞培養により、細胞から分泌された抗体が培養液中に蓄積する。培養終了後、細胞を除去して得られる培養上清には抗体だけでなく不純物(宿主細胞由来のタンパク質や DNA 等)も含まれているため、複数のカラムクロマトグラフィーと膜分離によって抗体を高度に精製する。



ここで、鍵工程となるのが、PA 担体と呼ばれる、抗体のみを特異的に吸着するカラムクロマトグラフィーによる精製である。本工程では、1 回の精製で、目的物である抗体の純度を 95 % 以上に高めることが可能であり、抗体医薬品の製造では必須の工程となっている。PA 担体は抗体を特異的に吸着する黄色ブドウ球菌由来の「プロテイン A」と呼ばれるタンパク質リガンドがビーズに固定化されたものである。バイオ医薬品製造で使用するクロマトグラフィー担体は残留不純物の洗浄除去や微生物汚染の低減のために、アルカリ性溶液で洗浄するのが一般的である。しかし、PA 担体はリガンドがタンパク質であるため、当初はアルカリ洗浄が困難であった。現在は、タンパク質工学的手法を用いたリガンド改変により、アルカリ耐性を付与した改変型プロテイン A を用いた担体の使用が標準化している。著者らは、MAB に参画し、リガンド改変とリガンドビーズへの固定化技術の深耕により、アルカリ耐性だけでなく、結合容量や不純物除去能が向上した高機能型の PA 担体「KANEKA KanCapA™ 3G」の開発に成功し、2016 年より製造用資材として販売を開始している。海外企業の世界標準の PA 担体に比べて本製品での精製は高い生産性で高品質の抗体を生産できる可能性があり、早期の実製造への採用を目指し、国内外の製薬企業での製品評価が進んでいる。また、連続生産への期待が高まる中、連続精製に適した性能を有する PA 担体の開発も急務である。

## 4 総合討論からの国内の製造技術の課題

講演の後、東田英毅会員をコーディネーターに、講師をパネリストとして、総合討論で製造技術の課題を議論した。本例会に先立ち、事前にバイオ医薬品関連の業務に従事している部会員にアンケートを実施し、その内容も紹介しながら議論を進めた。アンケート結果で特徴的であったのは、日本国内のバイオ医薬品製造技術は欧米だけでなく、活発に開発、設備投資を行うアジア（韓国や中国）にも劣っていると大部分の回答者が感じていたことである。2013 年に始まった MAB（企

業、大学を含む 37 団体が参画）では新たな技術開発が進み、多くの成果が出てきている。次の段階として、開発された技術のバイオ医薬品の実製造での利用と、世界への発信が重要だという議論に発展した。まずは国内製薬会社でしっかりと実績を作り、さらに、国内企業だけでなく海外企業と協業しながら、世界に展開していく必要があるという意見が挙がった。

連続プロセスに関しては、多くの企業が注目しているものの、プロセスの堅牢性や、品質管理、製造管理の考え方が十分にできていないなど課題も多く、懐疑的な意見もあった。PAT などの技術革新が重要だという意見もあった。その他、受託製造業者数の不足やアカデミアのさらなる活躍や貢献が必要という課題も挙げられていた。

## 5 おわりに

本例会では、国内のバイオ医薬品製造技術の課題を認識した一方で、世界に追いつくために様々な技術開発が進み、成果が出始めている現状を共有化することができた。ここ数年の国内の技術開発により、世界の技術レベルに追いつくことはできたと考えられるが、今後は、さらに追い越し、日本発の製造技術が世界をリードしていくことが期待される。

### <謝辞>

本研究の一部は、経済産業省の「平成 25 年度産業技術実用化開発事業費補助金（個別化医療に向けた次世代医薬品創出基盤技術開発（国際基準に適合した次世代抗体医薬等製造技術）」、及び平成 26 年度産業技術実用化開発事業費補助金（次世代医療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業（国際基準に適合した次世代抗体医薬等製造技術）」、及び国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の「次世代医療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業」の支援によって行われた。

西八條 正克 (にしはちじょう まさかつ)  
技術士（生物工学部門）

(株) カネカ  
バイオテクノロジー研究所  
e-mail : Masakatsu.Nishihachijo@kaneka.co.jp

