

バイオ医薬品の製造技術研究開発： 国際基準に適合した次世代抗体医薬等の製造技術プロジェクト（前編）

特集によせて

大政 健史

特集のねらい

抗体医薬等に代表されるバイオ医薬品は、2005年に世界のベスト10医薬品に抗体医薬がランクインしてから、ここ10数年で目覚ましい発展を遂げ、2017年には世界市場での医薬品売上高上位の大半を占めるまでに成長し、今後も医薬品市場の成長ドライバーとなることが予想されている。特に、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO細胞）は、すでに上市されている50品目に近いFc融合タンパク質を含む抗体医薬品の生産宿主として活用されており、これまで大腸菌や酵母での生産が想定されてきたFabやScFvのような小分子抗体医薬品においても利用されている¹⁾。さらに、抗体に限れば10 g/Lレベルでの生産濃度の実現も可能であり、さまざまなバイオ医薬品のプラットフォーム生産システムとしての地位が確立しつつある¹⁾。

以上のような背景を受け、我が国においても抗体医薬をはじめとするバイオ医薬品の製造に関わるナショナルプロジェクト「国際基準に適合した次世代抗体医薬等の製造技術（プロジェクトリーダー：大政健史）」が経済産業省およびAMEDの主導の下、平成25年（2013年）から平成30年（2018年）まで実施された。本プロジェクトでは約550人の登録研究員によって約120課題の研究開発がなされた。本特集ではこのプロジェクトにおいて実施された成果のうち、主だったものをご紹介しますとともに本分野の最新の技術動向について解説する。

プロジェクトの特徴と技術研究組合^{2,3)}

本研究プロジェクトは、抗体医薬製造を対象として、我が国のさまざまな要素技術開発を結集する形で実施されている。すなわち、製造に関わる細胞開発から、細胞培養バイオリアクター・スケールアップ、さらには分離精製をはじめとするダウンストリーム、品質管理と、生

産に関わるシステム全体を包含する研究開発体制となっている（図1）。また、これを実施する推進母体として次世代バイオ医薬品製造技術研究組合（MAB）組合を設立した。

技術研究組合とは、産業活動において利用される技術に関して、組合員が自らのために共同研究を行う相互扶助組織（非営利公益法人）であり、企業・大学などが組合員となって法人格をもつ技術研究組合を設立し、この法人がプロジェクトを一体となって推進することができる。本組合は、発足時に24社、2大学、3機関の合計29機関が参画して設立された（プロジェクト終了時には37機関となった）非常に大きな研究推進組織となっている（図2）。

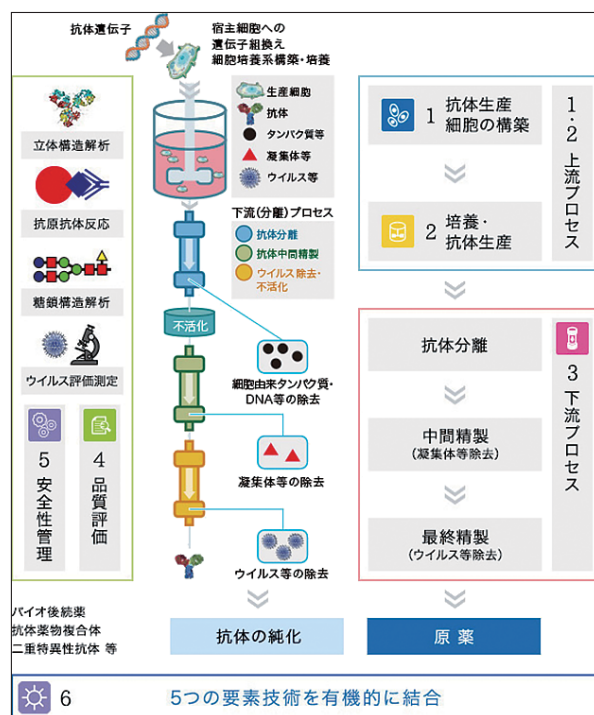


図1. 研究開発の概要

次世代バイオ医薬品製造技術研究組合(MAB)の概要



設立年月日：平成25年9月24日 認可，平成25年9月26日 登記（平成29年度現在）

理事長：東原 敏昭（（株）日立製作所 執行役社長兼CEO）

組合員：（株）アイエスジャパン，旭化成メディカル（株），旭有機材（株），アルプス電気（株），エイブル（株），（株）大阪ソーダ，（株）オンチップ・バイオテクノロジー，（株）カネカ，（株）京都モノテック，（株）chromocenter，（株）島津製作所，ジエールサイエンス（株），JSRライフサイエンス（株），JNC（株），シャープライフサイエンス（株），住友電気工業（株），住友ベークライト（株），第一三共（株），（株）ちとせ研究所，東京化成工業（株），東ソー（株），TOTO（株），（株）ニッピ，日本全業工業（株），（株）日立製作所，藤森工業（株），三菱ケミカル（株），横河電機（株），（株）ワイエムシイ，（社）日本血液製剤機構，（一財）バイオインダストリー協会，（公財）木原記念横浜生命科学振興財団，産業技術総合研究所，徳島大学，神戸大学，九州大学，山口大学（29企業，3団体，1国法，4大学）

事業費：平成29年度 26.7億円 [外部資金：24.2億円，賦課金等：2.5億円]

事業の概要：国際基準に適合した次世代抗体医薬等の製造技術の研究開発

○組合設立の目的

我が国のバイオ医薬品製造に関わる企業・大学・公的研究機関を結集し，複雑で多機能なバイオ医薬品（抗体医薬）を国際基準に適合して製造する高度・高効率な次世代の製造技術開発を行う。

○実用化の方向性

バイオ後続薬をはじめとする複雑で多機能なバイオ医薬品等の製造に対応するため，①抗体等を安定的に生産するための遺伝子組換え生産細胞の構築，②抗体等生産物を培養する上流プロセス，③得られた生産物において抗体等と不純物とを分離・精製する下流プロセス，④これらを総括し品質評価技術を高度・高効率化する。さらに，⑤ウイルス安全性管理技術を付加し，これに⑥開発した要素プロセスを有機的に結合させ，生産プロセスを全体として最適化することにより，国際基準に適合する次世代抗体医薬等の産業技術基盤を確立する。

○事業化の目的の時期

開発した技術を通じた医薬品製造，創薬・生産技術研究分野におけるプラントとしての製品化・実用化については，研究開発期間終了後，すみやかに事業化を行う。

図2. 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合の概要

プロジェクトの推進体制^{2,3)}

本プロジェクトは，生産細胞を構築し，培養する上流プロセスと，生産された物質を分離精製する下流プロセス，ならびにこれらの品質を評価する技術を開発し，さらにこの3つの要素技術を有機的に結合する実証プロセスを設けることにより，プラットフォームとしての製造技術基盤を確立することを最終目的としている。そのため，組合員の構成としては，バイオ医薬品の生産における細胞株開発，培地，培養，分離精製，品質管理などに関わるさまざまな業種の企業が参画している点が特徴となっている。

一方，バイオ医薬品の製造プラットフォームは，最終的には，バイオ医薬品そのものを製造販売する製薬会社もしくは，受託製造を行う医薬品製造受託機関（Contract Manufacturing Organization：CMO）が利用するものである。そこで，最終ユーザーである製薬会社，CMOが主体となって要素技術を開発するのではなく，優れた各要素技術を持つ個々の組合員（具材メーカー）がその優れた要素技術を開発し，さらに開発した成果を持ち寄り，技術研究組合の集中研において，各要素技術（単位操作）を組み合わせて，独自のプラットフォームを構築し，提供する形の研究開発体制を設定した。

また，賛助会員制度を設けて，ユーザーとしてのポテンシャルのある製薬会社，CMO合計10数社（社名，数

は非公開）に参画してもらい，ユーザーフォーラムの形にて，開発課題にフィードバックをかける体制とした（図3）。また，研究開発費としては，AMEDのプロジェクトからの研究経費および組合員自身からの賦課金などによる自己資金も含めた形にて運営を行った。

我が国のこれまでの研究開発は，各要素技術開発には強みがあるものの，これらを組み合わせる全体を設定することがあまり得意ではなかった。そこで，本プロジェクトでは，要素技術の組合せを可能とする仕組みを構築し，これに合意した企業，団体，大学などからなる組合を中心として実施する形としている。具体的には，プラットフォーム化に必須な，各組合員が保有するバックグラウンド知財ならびにフォアグラウンド知財の利用の共有化に合意することをプロジェクト参加の条件とした。

実際にこれを運営する体制として設定した各分科会の参画組合員ならびに分科会の体制，そして各分科会に関連する再委託先を図3に示す。各分科会にはその分野に精通したサブプロジェクトリーダー（SPL）を設定し，SPLによって分科会を統括する形とした。組合員によっては複数の要素技術を保有しており，一つの分科会のみならず，複数の分科会に参画し，研究開発を行っている。また，各要素技術を集約化する集中研を設置し，開発した技術の集約化・プラットフォーム化をはかる体制とした。また，プロジェクトの途中の平成27（2015）年度から，当初の開発項目にはなかったウイルス安全性管理

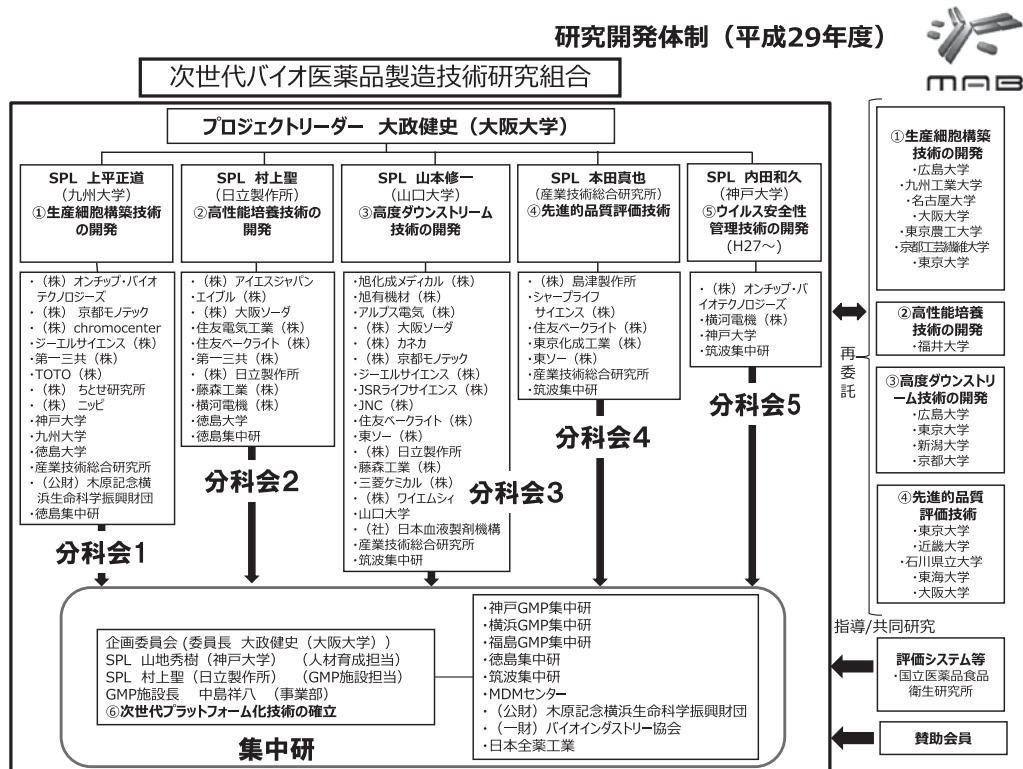


図3. プロジェクトの研究開発体制

技術の開発項目を設置した。これはユーザーフォーラムである賛助会員からの要望に基づき、我が国におけるウイルス安全性の評価、管理技術開発の必要性から設定したものである。

具体的に実施した課題として、①生産細胞構築技術の開発（分科会1）、②高性能細胞培養技術の開発（分科会2）、③高度ダウンストリーム技術の開発（分科会3）、④先進的品質評価技術の開発（分科会4）、⑤ウイルス安全性管理技術の開発（分科会5）の5つの要素技術開発課題を設定し、組合の一元管理下で取り組んだ。また、課題①～⑤において開発された個々の要素技術を融合させて、次世代抗体医薬等の製造工程のプラットフォーム化のPOC（Proof Of Concept）として、上記研究開発項目①から⑤の成果を有機的に連結させ、細胞株構築から品質評価までの高度先進技術を統合して、国際基準に適合した次世代抗体医薬等の製造のためのトータルシステム、トータルソリューションとして完成させるための課題：⑥国際基準に適合した次世代プラットフォーム化技術の確立、を設置し、各開発課題について統合化をはかった。

世界中でこれまで行われているバイオ医薬品に関わる研究開発プロジェクトにおいては、ここに示した①から

⑥の個別の課題について、よく似たプロジェクトが行われる例はあったが、ここまで一体となった研究プロジェクトとして推進されることはなく、世界初の試みであった。これは個別の課題が相互に密接に連携しているというバイオプロセスの特徴を知り尽くしている我が国だからこそ、初めて成立し得た研究開発であり、国際的にも先駆けた存在と言える。

謝 辞

紹介した研究の一部は、経済産業省の「平成25年度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（JP17ac0101003）」の支援によって行われた。

文 献

- 1) 大政健史：PHARM TECH JAPAN, **34**, 1441 (2018).
- 2) 大政健史：PHARM TECH JAPAN, **34**, 1857 (2018).
- 3) 大政健史：ファルマシア, **51**, 439 (2015).