

2Ea01 バイオ医薬品生産におけるプロダクションサイエンス

○大政 健史
(徳島大院・ソシオテクノサイエンス研究部)
omasa@bio.tokushima-u.ac.jp

バイオ医薬品（バイオロジックス）とは抗体、リンフォカイン、機能的蛋白質やワクチン、さらには細胞そのものを治療として用いるティッシュエンジニアリング製品まで、様々な生体由来分子や生体そのものを医薬品として用いる医薬品を指す。これらのバイオ医薬品の製造プロセスはまさに生体そのものである生物（細胞）を利用する手段が多く用いられている。これらを生産する手段は、通常の化学合成とは異なり「生きた生物を用いる」合成：生物反応であるため、生物反応特有の不確定性や不均一性等が避けられない¹⁻⁵⁾。特に近年著しい抗体等は、その複雑な構造や糖鎖などの翻訳後修飾のため、大腸菌や下等真核生物では生産できない場合が多く、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞に代表される動物細胞培養株が用いられている。

動物細胞を用いた医薬品生産は、高価な培地や培養設備が必要であり、これがバイオ医薬品が高価な理由の一つとして挙げられ、ここ20年程にわたり、酵母、カイコなどの昆虫、植物など動物細胞では無い宿主系の開発の試みがアカデミアでは大型プロジェクトで行われてきた。残念ながら、これらの試みは実際には医薬品生産での実用化には至っていない。一方、産業界における動物細胞培養を用いた蛋白質医薬品生産はこの10年で飛躍的に進歩し、CHO細胞を用いた抗体の分泌生産に限れば細胞株の選択方法や培地の改良、培養方法の改良の継続により、最大10g/Lでの生産が可能となり、1g抗体あたり数ドル程度で培養可能（実用化）となっている^{2,3,6)}。

では、「既に実用化されている」＝「完成されている技術」なのであろうか。これは全くの誤解であり、現在のCHO細胞を用いた実用化技術は全く完成されていないプロセスである。CHO細胞は、バイオ医薬品生産において、大腸菌に次いで用いられる宿主であるが、これまでのCHO細胞を用いた生産技術においては、CHO細胞自身は「ブラックボックス化」として取り扱われてきた。すなわち、これを用いて生産された糖蛋白質分子を対象とした解析や評価は盛んに行われているが、生産する手段（プロセス）としての細胞と培養系の解析は、なおざりにされ、細胞株の選択方法や培地の改良、培養方法の改良は試行錯誤的になされていたのが実情である。

本講演では、このCHO細胞に焦点をあてて、どうしてこの細胞が汎用されてきたのか、その歴史的経緯を辿ると共に、2011年にやっと解析されたCHO細胞のゲノム情報や、利用の方向性、生物工学的研究の貢献などについても紹介したい。我が国では、創薬としてシーズを生み出す事には焦点があたるが、その後段のものづくりに必要な種々の課題については、あまり注意は払われてはいない。実際には、創薬のシーズから実際の上市に至る過程においては、様々な高度の技術の集積が必要であり、それを支える基礎科学、工学（筆者はここでプロダクションにかかわる科学、プロダクションサイエンスと呼称しているが）の発展ならびに応用なくては成り立たない。これを支える生物工学分野の研究者が、本講演により動物細胞を用いたバイオ医薬品生産分野に興味を持って頂けると幸いである。

(引用文献)

- 1.大政健史（著、監修）「抗体医薬のための細胞構築と培養技術」シーエムシー出版（2010）
- 2.大政健史：化学工学，75，143-146（2011）
- 3.大政健史：化学と生物，48，255-262（2010）
- 4.曹 溢華，木村 修一，鬼塚 正義，大政 健史：Pharm Tech JAPAN，26，2523-2530（2010）
- 5.Omasa, T., Onitsuka, M., and Kim, W.D.: Curr. Pharm. Biotechnol., 11, 233-240（2010）
- 6.Kelley, B.: Biotechnol. Prog., 23, 995-1008（2007）

“Production Science” in biologics production using mammalian cells

○Takeshi Omasa
(Institute of Technol. and Sci., The Univ. of Tokushima)

Key words biologics, Chinese hamster ovary cell, bio-based production, production

2Ea02 抗体医薬品生産培養技術の課題と展開

○金子 佳寛
(中外製薬)
kanekoys@chugai-pharm.co.jp

人間の体内には免疫システムという優れた防除機構があり、それを利用したのが抗体医薬品である。特に高純度で特異性の高いモノクローナル抗体は、疾患に関係する抗原だけを特異的に認識して結合する性質があり、多くの診断や治療の現場で使用されている。KohlerとMilstein（1975）によってハイブリドーマ技術が確立されてから35年以上が過ぎ、この技術は医薬品の源として利用可能なモノクローナル抗体を次々と創出してきた。今では全世界で48以上の抗体医薬品がさまざまな疾患治療のために承認され、その何倍もの数が臨床開発中である。近年その需要量は増大傾向にあり、社会的ニーズとして薬効があり安全性の高い高品質の抗体医薬品をより効率的に生産するシステムの構築が求められている。

本演題では抗体医薬品生産の安定供給・低コスト化に向けた取り組みからスケールアップの実例や培養工程の開発例、培養技術における未解決な重要課題について紹介する。抗体医薬品生産の安定供給・低コスト化が求められる背景としては、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子等といった、これまでのバイオ医薬品と比較して、抗体医薬品は1回の投与量が多いこともあり、製造量が格段と多いことが挙げられる。抗体医薬品を必要とされている患者さんに確実に安定供給するとともに、高コスト構造から脱却し低コスト化を実現するためにはより生産性の高い効率的な生産システムを追求していく必要がある。その一環として、培養工程のスケールアップや技術開発をイオンの多様性などの抗体特有の物性プロファイルを十分に理解しながら課題解決していくことが要求される。

Theme and development of cell culture technology for production of antibody therapeutics

○Yoshihiro Kaneko
(CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)

Key words antibody, cell, production