

日本における細胞培養技術応用医薬品の開発と評価

早川 堯夫

およそ社会に関連する仕事には、それぞれに共通の大義、行動原理、目的（Principle/Purpose）があり、大局的には常にこれを確認しながらそれぞれのパートで役割を果たすことが重要である。

最終的な出口を医療とする関係者の場合、共通の行動原理は次の4つのPのためであると考えられる。何よりもまず、病に苦しむ患者さん（Patient）のためである。また、患者さんの家族や友人/知人、未来において病を抱える可能性のある国民（People）のためである。さらに、科学技術創造立国としての国民益（Profit）に叶い、人類共通の資産の創出という平和的な国際貢献、国際益、すなわち公衆衛生益（Public Health）にもつながるためである。

医療経済的に国民益（Profit）を考えると、増大の一途をたどる医療費（税金および個人負担）は健康を守るために必要であるが、健康関連製品・技術・知財の多くが欧米発のものにより賄われているため、相当額の医療費と関連費用が国外に流出し、彼の地での新規製品開発、拡大再生産の原資となっている（図1）。増大する一途のこの負のスパイラルの是正は、科学技術創造立国としての国民への保健衛生面や経済面での利益還元、産業の振興、財政危機の脱却、国際社会で相応の地位を占めるために緊喫の課題である。

とりわけ、最近の医薬品売上上位30品目をみると、タンパク質性バイオ医薬品の伸びが著しい傾向にあるが、30位以内にわが国発のバイオ医薬品はなく、この

分野における立ち後れが顕著である（表1）。この遅れを取り返す方策を講じる必要があることは論を待たない。

一方、まだ本格的な実用化段階に入っていないが、近年、国際的に大きな注目を集めているものとして細胞製品を用いた再生医療があり、わが国でもこれからの重要な課題として再生医療の推進をとりあげているところである。

これらは最終製品における主成分がタンパク質あるいは細胞・組織と異なるが、いずれも「細胞培養技術応用医薬品」である。そこで本稿では、日本における細胞培養技術応用医薬品の開発と評価という課題について考察しながら、今後の展望を述べてみたい。

日本におけるタンパク質性バイオ医薬品の開発動向

細胞培養技術応用医薬品は、文字どおり細胞培養技術を応用して生産される医薬品などであるが、「タンパク質を主成分とする製品」と、「細胞・組織を主成分とする製品」の二つのカテゴリーに大別される。前者は従来、バイオ医薬品とも通称されてきた。

2012年12月末現在までにわが国で承認されたバイオ医薬品を通覧してみると¹⁾以下のように要約される。

- 1) 有用タンパク質を生産する組換え体などの細胞基材としては、大腸菌やチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞が圧倒的に多い。それ以外には、その他の動物細胞や酵母、まれには昆虫細胞やヒト細胞が使用されている。

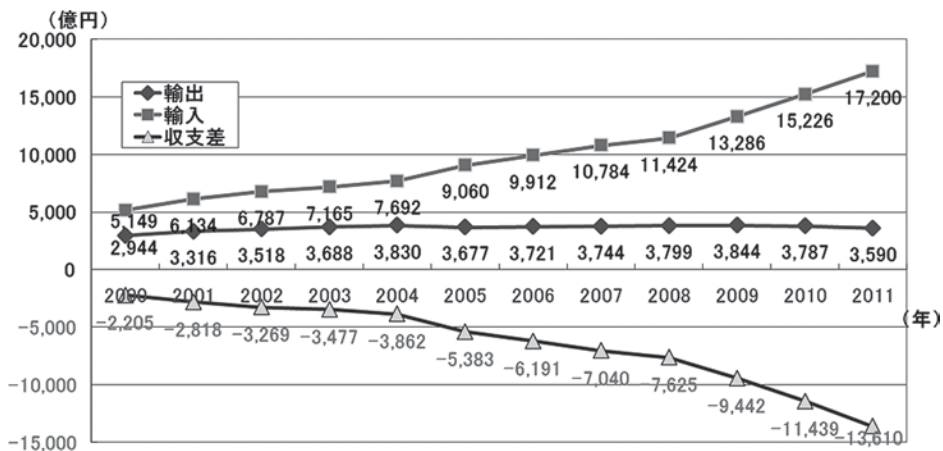


図1. 医薬品の貿易収支の推移（出典：財務省「貿易統計」）

- 2) 製品を仮に有効成分の機能別に分類すると、①酵素類12品目、②血液凝固線溶系因子類、血清アルブミンなど7品目、③ホルモン類24品目、④ワクチン類9品目、⑤インターフェロン類11品目、⑥エリスロポエチン類5品目、⑥顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)、インターロイキンや細胞増殖因子 (例：ヒト繊維芽細胞増殖因子 (bFGF)) などのサイトカイン類6品目、⑦抗体類23品目、⑧融合タンパク質4品目などとなる。
- 3) 最近の開発動向の特徴としては、①動物細胞で生産した製品 (糖タンパク質) の増加、②既存製品の

改良改変型、とりわけ天然型の構造を改変して機能性や体内持続性を高めた非天然型構造を持つものや、機能分子同士を組み合わせて新たな融合タンパク質としたものの増加、③抗体医薬品 (これも糖タンパク質) の増加、④狭義の後続バイオ製品 (バイオシミラー) の承認などがあげられる。

タンパク質性バイオ医薬品の開発展望

今後しばらくのタンパク質性バイオ医薬品の開発展望は、前項3) に最近の開発動向の特徴として記述したことと重なるところが多い。これをあえて視点を変えて整理すると、①新規タンパク質シーズの探索と開発、②既存製品をプロトタイプとした「広義の後続タンパク質性バイオ製品」(狭義のバイオシミラーと称されるものに加えて、改良改変型、融合タンパク質性医薬品などを含む) に大別される。これらは物質面からみると、その主体は「糖タンパク質」であることに注目する必要がある。

新たなシーズの探索と開発は、生命科学の進歩や生命現象の解明、あるいは関連技術開発と活用依存している。ベンチャーが活発に活動し、また、学および産を含めた総合力としてのバイオ産業基盤が充実している欧米をわが国が凌駕するのは容易ではない。しかし、成否は多分に偶然性に委ねられているところもある。チャレンジのないところには成果もない。なし得る限りのチャレンジは試みていく必要がある。一方、「広義の後続タンパク質性バイオ製品 (以下後続バイオ製品)」開発については、チャンスはなお多くあると考えられる。わが国民性からプロトタイプがある場面での改善改良には世界屈指の才能を発揮することが期待できるし、糖タンパク質はわが国のお家芸の一つであるからである。そこで、以下では「広義の後続バイオ製品」と「糖タンパク質」を中心に論説する。

後続タンパク質性バイオ医薬品を新たな視点から捉える

近年、成長ホルモン、エリスロポエチン、G-CSFなど第一世代の先発バイオ製品、2012年以降ではさらに抗体医薬品を含むバイオ医薬品の特許切れが続くことから、先発メーカー以外の後続メーカーが自らの製法で後続バイオ製品を開発しようとする動向が国際的に注目を集めてきた。その理由としては、①バイオ医薬品が高付加価値製品であり、経済面からは、医療費の削減につながる事が期待されること、②後続バイオ企業にとっては、バイオ医薬品ビジネスに参入するチャンスであること、③その一方で、化学薬品でいう後発品とは異なり、まったく同一の化学構造や性質を持つことはタンパク質性医薬品の特性から困難であり、それをどのように評価すればよいかという規制上の新たな課題が提起されたこ

表1. 世界の医薬品売上上位30品目 (2010年)

製品名	一般名	薬効など	前年比	
1	リビートル	アトルバスタチン	高脂血症薬	-5%
2	ブラビックス	クロピドグレル	抗血小板薬	-5%
③	レミケード	インフリキシマブ	リウマチ/クローン病、他	13%
4	アドエア/セレタイド	サルメテロール+		
		フルチカゾン	抗喘息薬	0%
⑤	リツキサン	リツキシマブ	非ホジキンリンパ腫	13%
⑥	エンブレル	エタネルセプト	リウマチ、他	17%
7	ディオバン/ニシス	バルサルタン	降圧剤/ARB	4%
⑧	アバスタチン	ベバシズマブ	転移性結腸がん	9%
⑨	クレストール	ロスバスタチン	スタチン製剤	29%
⑩	ヒュミラ	アダリムマブ	関節リウマチ	21%
⑪	ハーセプチン	トラスツズマブ	乳がん	7%
12	セロクエル	フマル酸ケチアピン	統合失調症	10%
13	シングレア/キプレス	モンテルカスト	抗喘息薬	9%
14	ジブレキサ	オランザピン	統合失調症薬	2%
15	ネキシウム	エソメプラゾール	抗潰瘍剤/PPI	0%
⑬	アクトス	ビオグリタゾン	2型糖尿病	4%
⑮	ランタス	インスリングルラルギン	糖尿病	9%
⑮	エボジェン/エスポー/			
	プロクリット	エポエチンα	腎性貧血	-7%
⑲	エビリファイ	アリピプラゾール	総合失調症	10%
20	グリベック	イマチニブ	抗がん剤	7%
⑳	プロプレス/アタカンド	カンデサルタン	降圧剤/ARB	8%
22	コバキソン	グラチラメル	多発性硬化症	29%
⑳	アリセプト	ドネペジル	アルツハイマー	1%
24	レクサプロ	エスシタロプラム	抗うつ剤/SSRI	-1%
25	スピリーバ	チオトロピウム	COPD/抗喘息	19%
26	ロベノックス	エノキサパリン	抗血栓薬	-11%
㉑	プレベナー7/13	小児肺炎球菌		
		ワクチン	小児肺炎球菌	23%
㉒	ニューラスタ	ベグフィルグラスチム	好中球減少症	
		G-CSF		6%
29	サインバルタ	デュロキセチン	SNRI/抗うつ、他	14%
30	シャヌビア全	シタグリブチン	2型糖尿病	34%

※○印は日本オリジン、□印はバイオ医薬品。
出典：セジデム・ストラテジックデータ (株) ユート・ブレン
ン事業部刊「Pharma Future」

となどがあげられる。

ヨーロッパでは、域内での先発品を比較対照物質として実証比較し、アミノ酸配列は同一だがその他の理化学的性質などで基本的に類似、有効性、安全性などにおいても先発品に類似している後続品を「バイオシミラー」と称し、評価をクリアしたものは製造販売承認するという方策を打ち出した。

わが国では、この課題を、ヨーロッパで定義され、評価方策が出された「バイオシミラー」を踏襲する内容、すなわち「先行バイオ医薬品と同等/同質の品質、安全性および有効性を有する医薬品：バイオ後続品」として取り扱い、その評価指針を「バイオ後続品の品質・有効性・安全性確保のための指針、薬食審査発第0304007号（平成21年3月4日）」として公表している。しかし、これはわが国が後続品問題をいわゆるバイオシミラー問題として捉えて対応した限定的なものに過ぎない。その上、International Conference on Harmonization (ICH：日米欧国際調和会議) ガイドラインQ5E コンパラビリティ^{3,4)}での重要な概念である同等/同質以上は常に奨励するとの方策は提示せず、あくまで同等/同質でなくてはならないと限定している。

それはそれとして、筆者は、後続品問題には、「特許切れに伴いより幅広い製品の開発が可能になった」とする視点の導入が第一義的に重要であると考えている。そこで、それらを広義の「後続タンパク質性バイオ製品（後続バイオ製品）」と称し²⁾、わが国において以下に述べるような事項を総合的に捉え返し、将来を構想、対応していく必要があると考えている。欧米はもとより、中国、韓国などのバイオ医薬品発展途上国もバイオシミラーを語りつつ、その視線の先はそれを超える地平を見据えているであろうことは想像に難くない。

- 1) まず、タンパク質性バイオ医薬品は特許のため多くのメーカーの撤退、物的・人的リソースが散逸した失われた20年を経過し、日本で承認された日本発は全体の10%余、現在開発中の製品数は数%程度であるとされる。科学技術創造立国日本としては、この状態は何としても看過できず、対応が必要である。
- 2) その際、目標が明確で達成度の高い後続バイオ製品でまず成功体験（国内産業を育成）し、再度体勢を整え新規製品を開発（ひいては国際貢献）するとの戦略が考えられる。自社に先発品がある企業は、自社にない製品開発に挑戦することが考えられる。
- 3) そもそも、後続バイオ製品にはドラッグラグの問題はない。医療費削減の課題解決も含めて、本来、まずは地域が主体的にいかにかまかない、市場を確保するかの問題である。
- 4) その一方で、後続バイオ製品の市場は、経済的な

付加価値の高さ故、世界企業の標的となっている。

- 5) そのような現状の中で、後続バイオ製品まで席卷されると、わが国のバイオに未来はないと覚悟すべきである。
- 6) わが国の企業が当面の採算を考えると躊躇もあるかも知れないが、当面の採算のみではなく、未来での採算、すなわち、①多くの抗体医薬品類がやがては後続品となる、②後述するように多種多様な「Biobetter」「Innovative Advanced Bioproducts」などの開発も展望できる、また、その際、発生するであろう技術的要素も含む知財の確保、③さらには新薬開発へのstepとしてなど、も展望すべきではないかと考える。特許による制約がなくなったことにより、「さまざまなタイプの医薬品開発やアプローチが可能になった」ことを明瞭に認識し、行動すべきである。つまりは、わが国がこの機会を最大限活用して世界に先駆け未来を切り拓く気概と戦略で臨むべきと考える。
- 7) 前項で「Biobetter」「Innovative Advanced Bioproducts」と称したが、これらにはとくに厳密な定義はない。先発品をプロトタイプとした改良・改変型のレベル、あるいは特許切れになった機能分子を利用しながらも、その延長線上をはるかに超えた独創的な産物、といったイメージを持って表現してみた。さまざまなタイプの後続バイオ製品の開発が想定されるが、過去の例にならうと、図2に示したようなものが考えられる。改良・改変型としては、体内持続性のコントロール、安定性の確保、比活性の向上、標的指向性の向上などを目指したアミノ酸配列の改変、糖鎖改変、ポリエチレン修飾、あるいは生体機能分子を抗体のFc部分などと融合させることにより機能分子の生体内分解を防ぎ、機能を発揮させる方策なども考えられる。また、抗体医薬品は従来、マウス抗体、ヒト/マウスキメラ型抗体、ヒト化抗体として開発されたものも多いが、これらをヒト抗体として開発することも考えられる。さらに独創性の高いものとしては、特定がん標的の中のある抗原決定基に対しての抗体側の親和性（アフィニティ）を高める技術開発や、異なる抗原決定基結合部位を有する二つの抗体のそれぞれ片方ずつの抗原決定基結合部分を組み合わせる相加的あるいは相乗的効果を狙う多重特異性（Bispecific）抗体を作成する技術、さらには抗体の糖鎖構造からフコースを完全に除去するPotelligent技術、あるいは二つのIgG（Immunoglobulin G）亜型（アイソタイプ）分子の特長を組み合わせるComplement技術といったそれぞれAntibody-Dependent-Cellular-Cytotoxicity

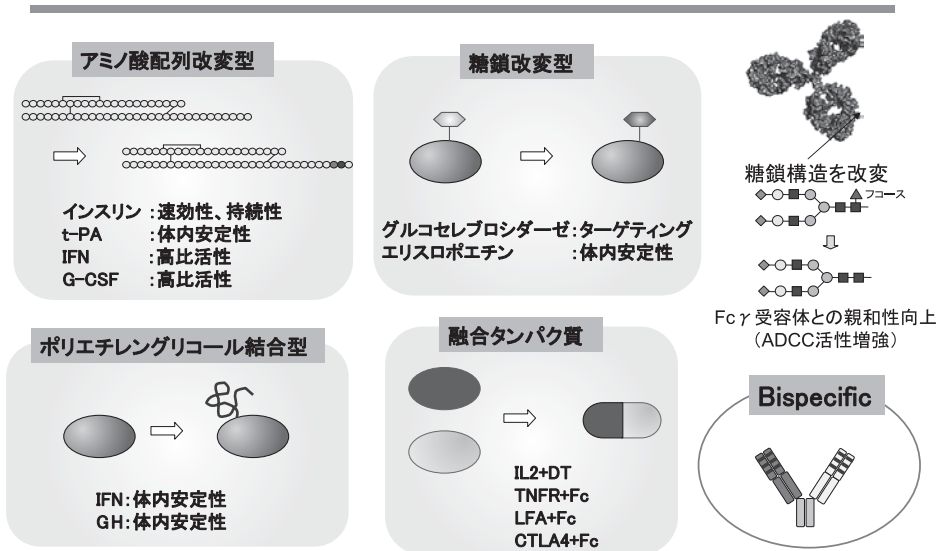


図2. 既存の製品をもとにした改良・改変型及び革新的タンパク質性医薬品の創製例

(ADCC：抗体依存性細胞傷害) 活性，あるいは抗体に結合した細胞や病原体を，補体を介して殺傷する Complement-Dependent Cytotoxicity (CDC：補体依存性細胞傷害) 活性を飛躍的に高める技術を用いて既存の抗体をほとんど新薬並みに変えることも考えられよう。応用範囲の広い技術が一旦開発されれば，後続バイオ製品の世界にきわめて大きなインパクトを持つと考えられる。こうした観点からも話題をバイオシミラーに閉じ込めないことが必要である。もちろん，独自の創意工夫が何よりも重要であることは論を待たない。

- 8) 規制面から考えると「Biobetter」「Innovative Advanced Bioproducts」は有効成分としては「日本版バイオシミラー」の範囲を出て，新薬の範疇にある。しかし，従来は「日本版バイオシミラー」の範疇で開発しても，ハードルは新薬並みに高いのが実情のようであり，それなら新薬の範疇で勝負するのに躊躇する理由はない。後続品は一般に，もともと既存品というプロトタイプが存在するので，既知の情報も多く，それらを活用したり，適宜既存品と比較したりすることにより，まったく新規の製品を開発するよりもはるかに合理的，効果的，効率的な製品開発や評価が可能である。今後はそうすべきと考える。
- 9) そのために国としては，科学的なデイスカウントなしで，かつ国内産業が参入しやすい規制環境の整備や技術基盤の整備を推進することが肝要である。基本はICH国際調和ガイドライン（たとえばQ5A, B, C, D, EおよびQ6B, S6など）であろう³⁻⁴⁾。
- 10) その際，製品が何であれ，医薬品としての本質に関して最重要，不可欠なことは，安全性，有効性の

確保である。品質の合理的確保と維持管理はそれを物質面で反映するためである。「後続バイオ製品」の評価も，この医薬品の本質論に始まり，医薬品の本質論で終わるべきである。「バイオシミラー」の規制は，これに徹せず，先発品との構造や物理化学的性質の直接比較を必須としている点など，科学的合理性に必ずしもそぐわず，新薬以上に厳しい技術要求を求めている部分がある。見直すべきである。

- 11) 一方，製品が何であれ，各種工程管理を含めて厳密に規定された製造工程を確立し，その一定性を保つことは，有効性/安全性を保証できる品質基準を充たす製品の恒常的製造のために必要不可欠な要素である。
- 12) 後続メーカーはまず何よりも独自に一定の製品を恒常的に製造できる方法を確立し，得られた製品について広範で徹底した特性・品質評価試験を実施する必要がある。
- 13) 「後続バイオ製品」の場合，後続メーカーが追求すべき一つの課題は適切な製品の創出にあるが，製造方法や評価法などにいかに創意工夫を払うかも，もう一つの課題であり，チャレンジであると捉えられる。たとえば，抗体医薬品の場合，製品の違いは主に抗原決定基結合部位にあり，その選択，設計は別にして，その他の培養や精製などの製造方法は，ほぼ同様の手法をとることが可能である。そこで，たとえば，培養や精製効率などを数倍に上げ，製品の解析効率を数倍に上げることができれば，全体として10倍以上の生産効率となる。これは従来，ある抗体を10基のタンクで生産していたものが1基で生産できることを意味している。コスト面でもかなり

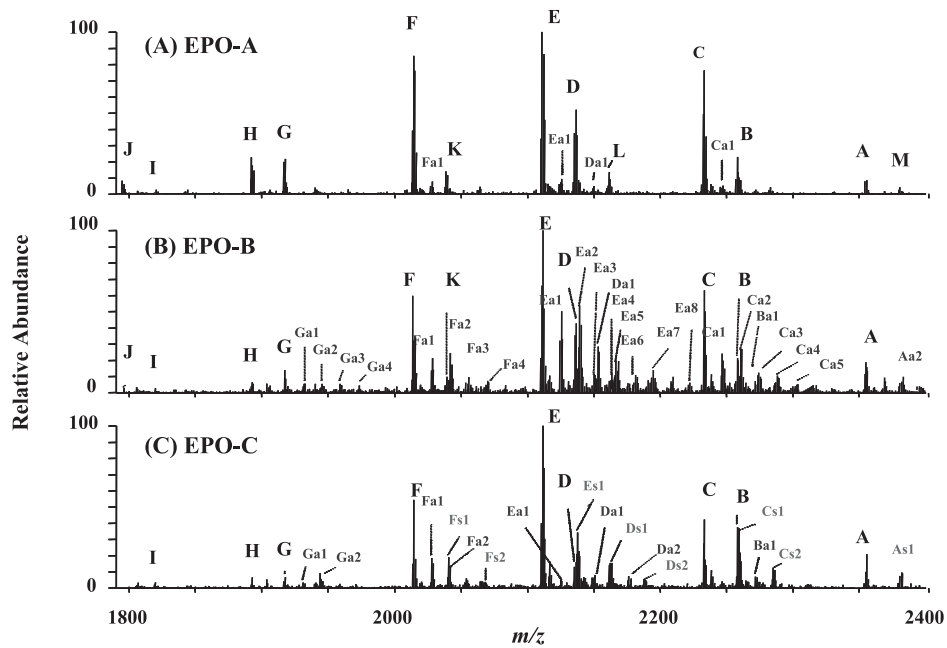


図3. エリスロポエチン-A, -B, -CのN83グリコペプチドのマスマスペクトル

な削減が期待される上に、他の抗体への応用性や知財も考えれば、後続バイオ製品対応において目指すべき重要な技術開発となることに着眼したい。

糖タンパク質糖鎖関連技術開発で活路を！

特許切れとなった後続製品が局面打開、将来展望を描くべき一つの対象であるとすれば、糖タンパク質はもう一つの挑戦に値する課題である。生体内タンパク質の6割は糖タンパク質であること、それを反映して新規製品の開発動向をみても糖タンパク質の増加が著しいこと、後続製品における開発戦略の大きな柱が糖鎖部分の改変にあること、そして何よりも、糖タンパク質の糖鎖関連技術開発はわが国のお家芸の一つであるので、最大限その利点を発揮し、活路を開くべきである。

糖タンパク質糖鎖の特徴 糖タンパク質性医薬品の糖鎖にはさまざまな特徴がある。その特徴を十分把握した上で、どのような技術開発を行えば、目的とする糖タンパク質を得られるかということが、とりもなおさずわが国の当該分野の進展の鍵となる。以下に特徴を列挙する。

- 1) 糖タンパク質性医薬品の糖鎖の不均一性（分子種の不均一性）はすでに衆知のことである。たとえば、エリスロポエチンのN型3か所およびO型1か所、計4か所の各糖鎖結合位置には、検出できるだけでも数十種類のそれぞれ異なる不均一な糖鎖群が結合している。エリスロポエチン1分子のある糖鎖結合部位には一つの糖鎖しか結合しないので、ある製品

に存在するエリスロポエチンの分子種（グリコフォーム）の数は、4か所の糖鎖結合位置のある部位1種類の糖鎖と他の各部位の1種類の糖鎖とを組み合わせた数となり数え切れない数になる。加えて、異なる製法で生産されたエリスロポエチン間では同一の結合位置であっても、製品ごとの結合糖鎖プロフィールには顕著な差異が認められる（図3）⁵⁾。結局、糖タンパク質性医薬品は一般に、不均一な無数のグリコフォームの集合体として得られる。組換え体の作成方法、選ばれた細胞クローン、培養条件、精製方法などによって異なる製品は、アミノ酸配列においては同一であるが、糖鎖の違いにより、相互に異なるグリコフォームの集合体となる。なお、このような化学構造上の相異に関して、シミラー（同等・同質）か否かのクライテリアが現実には存在しない以上、異なるセル・バンク由来の糖タンパク質に関して、理化学的特性から先行品との比較を求め、同等性・同質性を評価しようとするアプローチの正当性は科学的根拠に乏しいと云わざるを得ない。

- 2) 糖タンパク質における糖鎖は、①生物活性の発現や調節、②生体内動態、③免疫学的性質、④安定性、⑤溶解性などに影響することがある。これは、その糖タンパク質の糖鎖と密接に関係している。
- 3) 安全性の観点からも糖鎖は注目する必要がある。たとえば、動物細胞で生産した糖鎖はヒト型とは異なる。典型的な非ヒトグリカンであるガラクトース- α -1,3-ガラクトース (Gal α 1-3Gal) やN-グリコリ

ルノイラミン酸 (NeuGc) は、ヒトに対する免疫原性を有することが報告されている。

解決が期待される課題例 上記のことも勘案しつつ、後続バイオ製品を目指すにしろ、新薬開発に適用するにしろ、わが国が糖タンパク質性医薬品分野で世界に伍し、あるいはリードするために解決が期待される課題例を次に示す。

- 1) グリコフォームの不均一性
- 2) 初代細胞クローンや Master Cell Bank (MCB) の樹立および維持の複雑さと高度な技術
- 3) ウイルス安全性
- 4) 長期を要する培養期間 (医薬品製造期間)
- 5) 相当の検討が必要な無血清培地での培養
- 6) 付加される糖鎖がマウス型などの非ヒト型であること
- 7) NeuGC など動物固有で非ヒト型の糖が付加 (抗原性発現などの可能性)

課題解決・新技術開発への期待 前項であげたような課題解決に関連して、より簡便に短時間で生産系を構築でき、生産効率も経済性も高く、(糖鎖部分の) 構造を任意に設定可能で、かつ均一性の高い (糖) タンパク質の生産技術が開発できれば、新規製品への適用はもとより、後続バイオ製品への応用に関して重要な基盤になると期待される。幸い、わが国は、①糖タンパク質の効率的製造技術開発、②糖鎖付加制御技術開発研究、③糖鎖材料や糖鎖標準品の調製や供給、④糖タンパク質性医薬品の生産株を構築、選択する開発段階から品質管理に至る医薬品ライフサイクルのさまざまな局面で必須な糖鎖解析技術開発、といった「糖鎖技術の開発・改善改良」に関して実績も先駆性もあるので、これらを武器に国際的優位性を確保したいものである⁹⁾。

糖タンパク質の効率的製造技術開発と糖鎖付加制御技術開発 より均一で、安全な標記技術開発課題については、①目的とする均一な糖鎖のオキサゾリン誘導体を基質とし、糖転移効率を最大限高めるよう改変した糖転移酵素による糖タンパク質糖鎖リモデリング、②動物細胞以外の細胞で、より目的に叶うよう改変・最適化した酵母や植物を宿主とする生産系の開発と活用、③有機化学的合成手法によって任意の単一構造を有する糖鎖を任意な位置に結合させた糖ペプチドと、大腸菌で発現させた糖鎖非結合ペプチド部分を融合して目的糖タンパク質を生産する方法、④Potelligent技術などが進展している。

糖鎖材料や糖鎖標準品の調製・供給 糖鎖関連技術に欠かせない標記技術開発課題については、①鶏卵卵黄などからのシアリルオリゴ糖の工業的生産、②40種類以上の生体資材から約100種類のヒト型糖鎖の調製法の開発とライブラリーの構築、③有機合成法を中心にした機能性糖鎖合成原料の大量供給、機能性糖鎖や機能性糖

鎖複合体の大量合成法の確立、④有機化学的合成法と酵素反応法を組み合わせた複合型糖鎖や高マンノース型糖鎖の調製などが進展している。

なお、これらの資材供給や技術要素が従来の糖タンパク質性医薬品製造技術の課題をブレークスルーする新たな製造技術開発や糖鎖分析法開発を支える基盤となるには、これら自体が実用化・産業化を遂げていく必要がある。そうした展開と加速を目指し、さらなる内容の充実と技術的發展が期待される。

独自性の発揮と優位性の確保 医薬品開発の国際競争を制するには、独自性の発揮とスピードによる優位性の確保が必須である。また、独自性の発揮により高い価値がある基礎・基盤研究と、いち早い製品開発が生命線である創業活動との連携、典型的にはラボからベンチャーへ、ベンチャーから医薬開発の経験豊富なメーカーへのスムーズなリレーがきわめて重要である。

糖タンパク質性医薬品の開発関係者の仕事内容およびその進展がそのような位置づけの中で光を放ち、より大きな光の流れに現実を制するスピードで合流していくことを期待したい。

再生医療の実用化

最近、従来の医療技術では治療困難であったさまざまな疾患、とくに重篤な疾患やQOLを著しく損なっている疾患に対して、ヒトまたは動物より分離した細胞や組織を目的に沿うよう処理、加工して得た製品を患者に移植することで症状の改善を図ろうとする、いわゆる再生医療の実用化が大きな注目を浴びている。これは、臓器移植の量的制約や倫理的問題を解決するという面でも期待が寄せられている。ヒト体細胞、ヒト体性幹細胞、ヒト人工多能性幹細胞 (iPS細胞)、ヒト胚性幹細胞 (ES細胞) などが細胞源として用いられる。表2には、わが国で実用化に近いと考えられる再生医療の例をあげている。

再生医療製品の製造工程における細胞培養技術展望

再生医療製品の製造には、数多くの最先端の高度な技術要素が必要である。たとえば、iPS細胞からの再生医療製品の製造工程をごく単純化し、図示してみると、図4に示すようにさまざまな製造段階があり、各段階において、さまざまな技術要素と評価要素が存在している。図中の丸数字との対応で云うと、たとえば、①初期化/脱分化 (遺伝子導入もしくは今後開発されるかも知れない別の手法X) と①増殖因子などによる培養、細胞大量培養。②細胞株樹立、細胞のバンク化、品質維持・管理、安定供給、細胞大量培養と②初期化/脱分化細胞 [iPS (様) 細胞] の特性解析 (identity, purity, potency)、安定性など。③目的細胞への確実な分化誘導条件 (分化誘導剤、

表2. わが国で実用化に近いと考えられる再生医療

細胞種	→対象疾患
筋芽細胞；心筋幹細胞；脂肪組織由来多系統前駆細胞；iPS細胞	→重症心不全
培養角膜上皮細胞；口腔上皮細胞	→角膜上皮幹細胞疲弊症
iPS細胞	→角膜全層（上皮，実質，内皮）
培養ヒト角膜内皮細胞	→角膜疾患
iPS細胞由来網膜色素上皮細胞	→角膜内皮再生
滑膜幹細胞	→加齢黄斑変性
培養ヒト骨髄細胞	→膝半月板再生
歯根膜細胞	→低侵襲肝臓再生
口腔粘膜上皮	→歯槽膿漏
ヒトES/iPS細胞由来血小板	→食道がん術後炎症治療再生
培養軟骨細胞	→輸血代替
間葉系幹細胞由来神経前駆細胞移植	→膝関節軟骨欠損治療
iPS細胞	→脳梗塞
iPS細胞	→ドパミン神経前駆細胞
iPS細胞由来神経幹細胞移植	→パーキンソン病
ES細胞	→脊髄損傷
ES細胞	→先天性代謝異常症（ムコ多糖症，重症高アンモニア血症）

培地，培養条件など）と③分化した目的細胞の特性解析（特異的細胞マーカー，細胞の不均一性・純度，造腫瘍性などを含む）．④目的細胞の製剤化，非細胞成分との組合せなど．⑤目的製品の安定性を含む品質特性解析，非臨床/臨床試験による安全性・有効性評価（臨床研究 vs 治験），安全性上の関心事：超培養期間培養細胞における目的外の形質転換・異常増殖，安全性薬理，⑥製造販売承認後の品質管理，安全性モニターなど，があげられる．現在は，これらの技術要素や評価要素をいかに先行して画期的なものを開発していくかが，世界の激烈な技

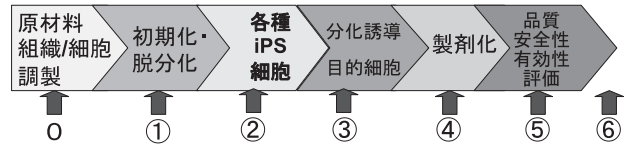


図4. iPS細胞由来製品などの製造，評価のポイント

術開発競争となっているのは周知のとおりである．

この中で，製造工程全体にわたる，もっとも普遍的な技術要素としての「ヒト細胞培養技術の開発」は，きわめて重要な課題である．ヒト細胞培養技術が，各局面や段階で目的にもっとも適応したものであるべきなのは言うまでもない．

まず，全体を通して，1) 生物由来材料を使用しない培養技術の開発が重要である．これは，生物由来材料からのウイルスなどの感染性物質の汚染を防ぐ意味合いはもちろんあるが，ヒトからみれば異種の成分が培養液に供給されて，ヒト細胞に取り込まれる結果，ヒト細胞ではなくゼノ細胞になるリスクを排除するためである．図5には，動物由来培地で培養して得た各種のiPS細胞について，ヒトにはなく，ヒトに抗原性を持つと云われているNeuGcを測定した結果を示している（未発表）．少なくとも糖鎖抗原に関する限り，これらのiPS細胞はヒトiPS細胞ではなく，ゼノiPS細胞と云わざるを得ない．

次に，2) 再生医療製品開発における効率的・効果的な各種細胞の各段階における大量・安定培養技術は，各局面でそれぞれの目的に応じた技術開発が重要と考えられる．たとえば，①目的の体性・体性幹細胞の選別・加工・増殖培養，②ES細胞の安定的増殖培養，③初期化

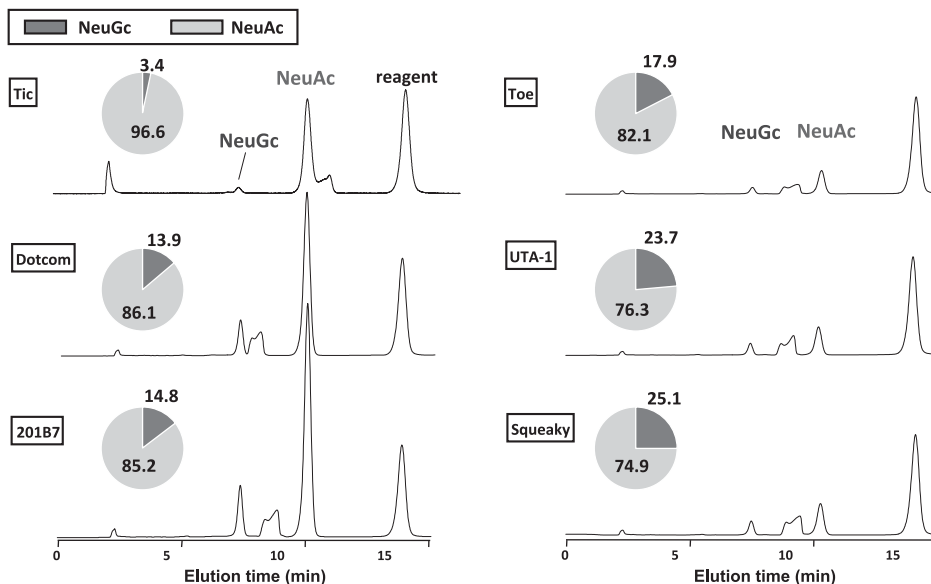


図5. ヒトiPS細胞中の異種動物由来糖鎖

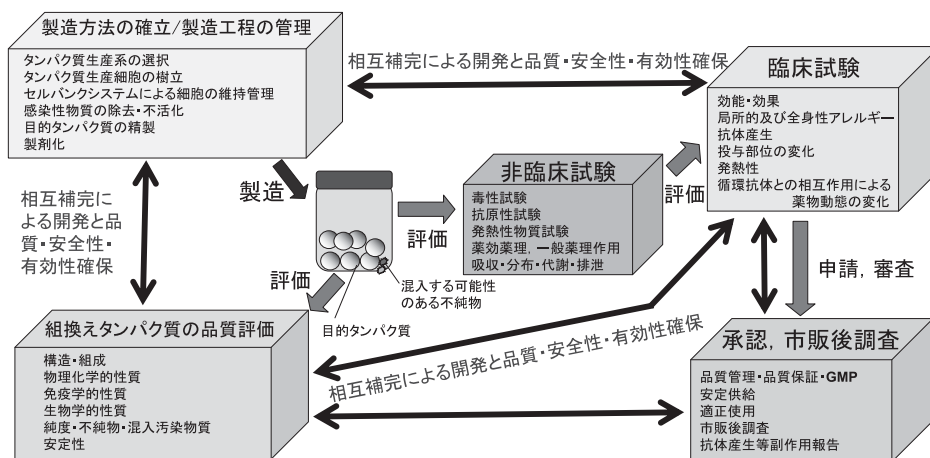


図6. 組換え医薬品の開発と品質・安全性・有効性確保のための方策

や脱分化時に細胞を安定的に大量に得るための培養, ④ (多能性) 幹細胞から目的細胞に誘導・分化する培養, ⑤目的分化細胞から未分化細胞を除去するための培養, ⑥目的細胞製品を安定に大量に得るための培養, などがあげられる。

さらに, 3) 医薬品製造基材・関連資材を生産する培養技術 (タンパク質性医薬品製造基材, フィーダー細胞の生産など), 4) 医学研究用細胞基材の大量・安定供給培養技術なども, iPS細胞やその他の多能性幹細胞がより再現性よく, 安定的に供給されるようになるとともに, その用途を拡大する延長線上に重要な課題となってくる。わが国でも早期から注目しておきたい。

おわりに

わが国が優良なバイオ医薬品の開発や新規関連技術を開発することは, 国民益に適うとともに, 平和的で素晴らしい保健衛生上の国際貢献にもなる。それがより主体的であり, またより高い独自性が発揮されればされるほど, 光を放ち目的達成度も高い, という視点をわが国の関係者がともに持つことが期待される。

学・医・産, 官の関係者は国の中で, あるいは各部署でそれぞれの役割と機能を通じて国民益を背負っている。国民益を背負うということは, ぎりぎりのところで闘い, 責任を果たすということである。

個々にできる責任の果たし方は, 組織的には所属する組織の国全体の中での立場と位置づけ, および組織の向かうべきベクトルを俯瞰しつつ, 自らが立っている立場, 位置づけおよびベクトルを明確にすることである。そして内容的には, 最終の成果物, たとえば具体的な最終製品を絶えずイメージしながら, それに至る過程での個々の役割を位置づけ, 最大限に機能を発揮することに努めることである。ちなみに図6に組換え医薬品の開発と品

質・安全性・有効性確保のための方策を例示した。組換えタンパク質の製造方法の確立および製造工程の管理, 品質評価, 非臨床試験, 臨床試験での評価並びに市販後調査や適正使用が相互補完し合い, トータルとして組換え医薬品の開発と品質・安全性・有効性が確保される。このような全体の俯瞰図の中で個々の果たすべき事に対する想像力, 洞察力, 構想力を駆使して, 独自の機能を発揮できることが肝要である。

そのような個々が組織内では他の部署と, 個々や組織が国内外ではさまざまな関係機関や学会・協会などとネットワークを形成し, 機会あるごとに共通の最終目的に対する認識の確認と, 情報交流や技術交流を行う必要性も強調すべきことである。

ネットワークは, 運営状況が良い場合, 個々や組織が立場上の役割や機能について, 方向を失うことなく向上して創造力を発揮し, さらに, それらが統合化され, より優れた成果に結実していくのにきわめて効果的な手段として作用する。

相互に触発し合いながら発展, 進化していく中で, 個々もより輝き, 全体としてもより輝くコミュニティをさまざまなレベルで構築し, 4つのPのために目的の達成度をより高めたいものである。

文 献

- 1) http://www.nih.gov/dbcb/approved_biologicals.html
- 2) 早川堯夫: バイオシミラー・バイオバターの開発・承認・販売支援マニュアル, p.47, 技術情報協会 (2011).
- 3) http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html
- 4) 早川堯夫: バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保, p.51, p.125, p.265, p.308, p.369, p.381, p.403, エル・アイ・シー (2007).
- 5) Ohta M. et al.: *J. Chromatogr. A.*, **910**, 1 (2001)
- 6) 早川堯夫: バイオ医薬品開発における糖鎖技術, p.1, シーエムシー出版 (2011).