

## 平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 事業名：次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業
2. 研究開発課題名：国際基準に適合した次世代抗体医薬等の製造技術
3. 研究開発代表者：大阪大学大学院工学研究科生命先端工学専攻 教授 大政健史
4. 研究開発の成果

知識集約型・高付加価値産業である製薬産業は、我が国において、持続的な経済成長の実現には欠かせない成長産業である。21 世紀の世界の製薬産業の成長エンジンは、抗体医薬に代表されるバイオ医薬品となっているが、バイオ医薬品開発における最も大きなボトルネックは複雑かつ高度な製造技術にある。我が国は発酵産業の伝統のもと、個別のバイオプロセス開発においては高いポテンシャルを持っているが、現在の動物細胞を用いた複雑な工程からなる抗体医薬の製造技術においては、その強みが十分に発揮されているとは言えない。

そこで、次世代バイオ医薬品製造技術研究組合（以下、「本組合」という。）が、付託を受け、我が国の叡智を結集し、次世代バイオ医薬品等の製造に対応するため、(I) 細胞構築・培養によりタンパク質を生産する上流プロセスと、精製し原薬とする下流プロセス、これらを総括する品質評価技術を技術革新する、さらに、(II) これら要素技術を有機的に結合させ、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、ことを目標に平成 25 年度より約 5 年かけて実現することとした。そのため、本事業においては、委託事業と 2/3 委託事業の二つの事業を一括管理のもと、相互に連携しシナジー効果を最大限発揮できるような体制を本組合が構築し、実施する課題として、(1) 生産細胞構築技術の開発、(2) 高性能細胞培養技術の開発、(3) 高度ダウンストリーム技術の開発、(4) 先進的品質評価技術の開発、(5) 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の 5 課題を、本組合が一元管理することで、取り組む。加えて、本年度より、(6) ウイルス安全性管理技術の開発の課題に新たに取り組む。

平成 27 年度は、大規模かつ、相互に連携した個別開発項目を設定し、研究開発を行った。分担研究課題 (1) ~ (4) において、全て目標を 100% 以上達成でき、さらに開発した要素技術の複数の組み合わせ・連結を検証が達成され、課題 (5) においても、全て目標を 100% 以上達成できた。また、新たに設定した課題 (6) においても、目標を 100% 達成できた。

具体的には、(1) 生産細胞構築技術の開発において、宿主細胞の高機能化および生産細胞構築期間の短縮が進んだ。培地の開発の進んだため、現在では最大 5g/L の抗体生産が可能となった。チャイニーズハムスターの卵巣組織から採取した初代細胞から不死化細胞の樹立に成功し、生産宿主として多用されてきた CHO 細胞株を海外細胞バンク (ATCC) に依存しない、国産オリジナル宿主細胞開発を可能にする道を開いた。また、細胞への遺伝子導入から抗体生産、抗体精製、品質評価の一連のプロセスを自動化する装置の開発に成功し、高性能生産細胞構築の加速を可能にした。(2) 高性能細胞培養技術の開発において、生産最適化培地と培地添加物の開発により、3 倍以上 (カタログ培地比) の生産濃度向上を確認した。スクリーニング用培養装置の開発では、スペースを取らない 50mL の容量でありながら、生産培養と同様の計測、流加培養、サンプリングが可能な試作機を製作し、良好な培養結果を得た。海外品には無い特徴的な装置で、賛助会員への試験機提供を開始予定としている。生産用シングルユース培養装置については、実際の培養試験と共に CFD (流体解析) による性能計算を並行して行うことにより、攪拌翼を持たないシンプルな構造でバッグ自体を

偏心運動させて攪拌する培養装置を開発した。より簡素な装置でセッティングが容易なため、作業負荷低減が実現できる特徴がある。(3) 高度ダウンストリーム技術の開発において、分離・精製に用いられる、キャプチャーおよびポリリッシュクロマトグラフィー分離剤と分離剤新規リガンドを開発し、海外先行品より優れた性能を確認した。シングルユースシステム(SUS)の重要部品であるプレパッククロマトグラフィーカラムは、現在海外企業 1 社による独占であるが、プラスチックカラム容器を開発し、組合員が開発した高性能分離剤を充填したシングルユースプレパックカラムの試作品が完成した。精製プロセスにおけるウイルス除去・不活化について、世界標準品である国産ウイルスフィルターの SUS 化のための無菌接続化と、新規不活化・除去方法の開発を行った。その他、SUS 対応の攪拌デバイスを装備したリザーバーについても試作した。(4) 先進的品質評価技術の開発において、異常抗体認識分子を用いた自動化測定システムを構築し、タイタープレート法と相関する結果を得た。さらに開発してきた質量分析技術の適用範囲を拡大させるための評価を実施し、そのプロトコルを確立することにより広く抗体試料や培地などの不純物評価技術の確立を行った。会合凝集体分析装置については、構築した分級デバイスが最も広いサイズ領域の凝集体解析を行なえることを確認した。不均一性評価技術の開発における糖鎖分析迅速前処理システムについては、培養液を採取後、4 時間以内に蛍光標識糖鎖を HPLC にアプライできる化学的糖鎖遊離法の開発に成功した。バイオ医薬品用自動 2 次元電気泳動システムの開発においては、高スループットのオールインワンシステムの開発を目指して、抗体医薬のアプライから検出・評価までを自動でできるシステム開発の個別機構と評価ソフトの開発を実施した。また、再現性・信頼性のある評価拠点の構築を目標に、運営管理体制の構築、比較対象とする従来技術・装置(リファレンス)の導入、分析バリデーションの実施、標準試料の調製法規格化等を行い、大手製薬企業規模の抗体医薬品の品質分析環境の整備、標準作業手順書(SOP)を作成して各種分析ノウハウの形式知化を進めた。(5) 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において、GMP 準拠の製造施設の設計を先行各社のアドバイスも受けて行い、シングルユース対応の GMP 集中研として完成させた。さらにこの培養施設を活用するためのプロセス解析として、培養プロトコル並びに解析技術としての網羅的成分解析と発現遺伝子網羅的解析の整備も達成し、プラットフォームのための準備は完全に整った。GMP 準拠製造環境の有効活用ためのシナリオ、さらに、シナリオに基づいた具体的な工程表ならびに先発各社、組合員等からこの設備を活用できる人材の確保、さらに設備活用のための研修プログラムの策定等を行い、実際に構築した環境を用いて実証実験が行えるための十二分な準備を整えることができた。さらに、プラットフォーム化が進行する課題については、国際標準化のためのシナリオの策定を行った。また、バイオ医薬品製造技術の国内外の最先端の動きを、知的財産(特許)と国際学会(会議)・イベント(展示会)等の学会情報、論文情報、企業情報等から網羅的に捕捉し、今後の本プロジェクトにおける戦略的取り組みのために欧米を中心とした情報調査を行い、細胞、培養法、精製法、シングルユースなどの製造法に係る技術開発を主眼として、最新動向ならびに、今後の予測される方向性について取りまとめた。(6) ウイルス安全性管理技術の開発においては、ウイルス安全性評価試験が実施できる体制を整えた。マウス白血病ウイルス(MuLV)およびマウス微小ウイルス(MMV)の 2 種を選定し、ウイルス安全性評価試験のための研究施設等の準備を行い、およびそれらを手順書で示せる準備を行った。また、研究目的で導入予定の Laboratory Information Management System(以下 LIMS)への対応も検討した。また、ウイルス安全性評価試験のためのウイルス高感度検出のための濃縮法、定量的 PCR 法の開発を行い、デジタル PCR 法により特定遺伝子配列を検出・定量するための反応条件等を検討した。

今後は、これらを引き続き開発し、課題を統合化・プラットフォーム化していくことにより、製造設備のコスト、開発項目及び開発時間が大幅に低減、短縮され、この分野で立ち遅れた日本企業の新たな国内、国際市場への参入を促進し、さらには我が国のものづくりの強みを活かすことで国際競争力の強化が期待される。