

Title	抗体医薬品の生産技術における機会損失
Author(s)	石川, 雅敏
Citation	年次学術大会講演要旨集, 33: 622-625
Issue Date	2018-10-27
Type	Conference Paper
Text version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/10119/15555
Rights	本著作物は研究・イノベーション学会の許可のもとに掲載するものです。This material is posted here with permission of the Japan Society for Research Policy and Innovation Management.
Description	一般講演要旨

抗体医薬品の生産技術における機会損失

○石川 雅敏（東京理科大学大学院イノベーション研究科）

fwij9565@gmail.com

1. はじめに

抗体医薬品の登場によって、バイオ医薬品は近年市場を大きく拡大している。抗体医薬品を初めとするバイオ医薬品の多くは薬効成分であるタンパク質の遺伝子を遺伝子組換え技術を用いて生産細胞に導入し、その細胞を大量培養して生産される。細胞培養技術はバイオテクノロジーの代表的な技術の1つで、バイオ医薬品を初めとする有用タンパク質の生産に用いられ、研究用試薬タンパク質の受託生産などでは、多くの種類の生産細胞が開発されている（表1）。

表1 研究用試薬タンパク質の受託生産に用いられる細胞

受託会社	用いている細胞例
タカラバイオ	大腸菌, バチルス, HEK293 細胞, 昆虫細胞
ユニーテック	動物細胞 (CHO 細胞, HEK293 細胞, COS7 細胞)
プロテインエクスプレス	大腸菌, バチルス, 動物細胞, 昆虫細胞
大関	麹菌
シスメックス	カイコ細胞

一方、国内で承認されている抗体医薬品の約70%はCHO細胞（Chinese Hamster Ovary Cell）（チャイニーズハムスター卵母細胞）という同じ種類の生産細胞を用いて生産されている。抗体医薬品の需要は増加しており、より低コストの生産方法の開発が望まれており（金子、2013）[1]、細胞培養工程は抗体医薬品の生産におけるボトルネックとして指摘されている（大政、2013）[2]にも関わらず、CHO細胞に代わる新たな生産細胞の開発は進んでいない。

本発表では、新たな生産技術が求められているにも関わらず、抗体医薬品の生産技術の固定化が生じている要因を検討する。

2. 先行研究

抗体医薬品の生産技術の固定化の要因を検討するために、技術の選択の幅に関する先行研究を振り返る。

2.1 技術の選択の幅にかかる先行研究

技術の選択の幅に関する先行研究として、ドミナント・デザインと経路依存性に関する研究が報告されている。

Abarnathy and Utterback(1978)[3]は、市場において支配的な製品デザイン（ドミナント・デザイン）が技術的標準として出現すると、製品イノベーションが減少し、代わってドミナント・デザインを効率的に生産する工程イノベーションが増加することを報告している。さらに、Clark (1985)[4]は技術の中核概念に階層性が発生すると、上位の階層から下位の階層のデザインへ解決すべき問題が精緻化され、技術の選択の幅が小さくなることを自動車のガソリンエンジンの要素技術の開発事例を用いて報告している。

David(1985)[5]は、技術開発の進展における性質の1つとして経路依存性を提唱している。技術開発において必ずしも最適な技術が最初に発見されるとは限らず、技術の形成過程の初期に偶発的に起きた事がその後の技術の形成に大きな影響を与える事をタイプライターのキーボードのQWERTY配列の事例で示し、経路依存的順列（path dependent sequence）が技術の選択の幅に大きな影響を与えることを指摘した。

2.2 サイエンス型産業の技術選択の幅のかかる先行研究

Arthur(1989)[6]は、知識集約型のコンピューター、医薬、ミサイル、航空機、自動車、ソフトウェア、遠距離通信設備、ファイバー光学などの産業は収穫逡増の経済にあるため、経路依存的に自己強化メカニズムが働きやすい事を報告している。Arthur は、利用可能な技術が複数存在していても収穫逡増の経済では継起的選択がされた特定の技術が自己強化し、技術の選択の幅が小さくなることを報告している。エレクトロニクス産業では技術形成について例えば半導体レーザーについて詳しく研究されている(清水洋、2016) [7]。しかしながら、バイオ産業における技術の選択の幅については研究が進んでいない。

3. バイオ医薬品の生産技術の形成

先行研究を踏まえて、バイオ医薬品の製品市場形成を第1世代の遺伝子組換え医薬品と第2世代の抗体医薬品という2つの世代に大きく区分して、生産技術の開発を整理する。

3.1 第1世代の遺伝子組換え医薬品の生産技術

Genentech 社によるインシュリンの開発成功を契機として、1980年代初めに医薬品として有望なタンパク質のヒト遺伝子に関する研究が活発になり、1982年に血栓を溶解するt-PA(組織プラスミノーゲン活性化因子)の遺伝子、1983年に赤血球を増やすEPO(エリスロポエチン)の遺伝子など多くの新規なヒト遺伝子の発見が相次いだ。これらの遺伝子が発見される直前の1980年に、米国コロラド大学のグループが動物細胞の1種であるCHO細胞について特殊な突然変異細胞株dhfr(-)株を発見した。このCHO細胞株はジヒドロ葉酸還元酵素(dihydrofolate reductase)遺伝子を欠損しており、タンパク質の遺伝子を細胞内で増幅させ、目的タンパク質を効率的に生産する事ができた。

新たな有用タンパク質の遺伝子の発見とCHO細胞における生産効率が良い突然変異株の取得という偶然が重なったことを契機として、CHO細胞を用いてタンパク質を効率的に生産する技術が集中的に研究された。CHO細胞を用いたタンパク質の生産技術の改良が累積的に集積した結果、1986年に50mg/LだったCHO細胞の培養液1L当たりのタンパク質生産性は、2004年には4.7g/Lと約100倍に増加した(Wurm (2004))[8]。

3.2 第2世代の抗体医薬品の生産技術

1990年代後半にマウスモノクローナル抗体が有していた抗原性の課題が解決され、ヒト型抗体を初めとする抗体医薬品の開発が活発に行われるようになった。第2世代のバイオ医薬品である抗体医薬品は第1世代のバイオ医薬品である遺伝子組換え医薬品よりも薬効を得るためにより多くのタンパク質を投与する必要がある。抗体医薬品の市場が拡大したこともあり、より生産性が高い生産細胞が求められ、Per.C6細胞、NS0細胞、SP2/0細胞など、新たな細胞の開発が行われた。Per.C6細胞は試験的抗体生産において、10g/LというCHO細胞よりも高い生産性を示した(Chartrain & Chu, 2008) [9]。しかしながら、これらの新たな生産細胞の利用は進んでいない(図1)

承認された抗体医薬品累計数

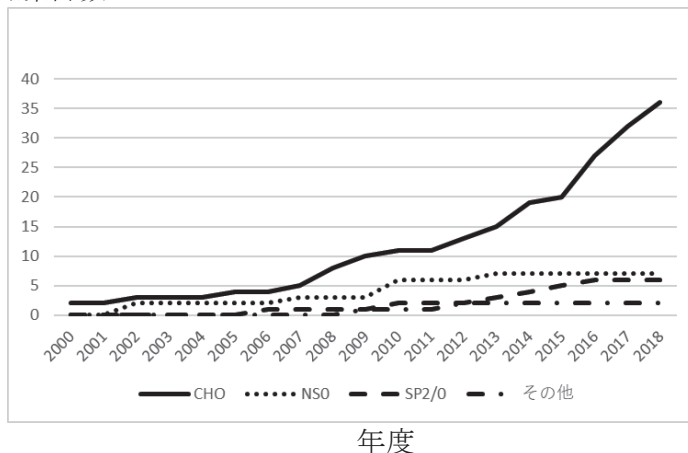


図1 抗体医薬品新薬における各動物細胞の利用

(注：国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部「承認されたバイオ医薬品」(2016年12月30日現在で販売中のバイオ医薬品資料)より、抗体医薬品(新薬)の生産に利用された動物細胞の累計数をまとめた。年度は医薬品が承認された年度を示す。)

3.3 抗体医薬品と並行したウイルス遺伝子情報の事後的な増加

ヒトゲノムプロジェクトなどの生命科学における遺伝子研究の高まりを受けて、遺伝子の解析装置の性能は飛躍的に向上し、新たな遺伝子情報が大量に集積されるようになった。遺伝子解析は細胞に感染するウイルスの研究にも適用され、広範に細胞に存在するウイルスについて調査が行われ、新たに同定されたウイルス遺伝子が急速に増加した。図2は、国際ウイルス分類学会(International Committee on Taxonomy of Viruses)が発表している動物細胞に対するウイルス遺伝子の登録総数の推移を示したグラフである。ウイルス遺伝子の総数は1971年にはわずか290種だったが、2016年には4404種へ増加した(図2)。

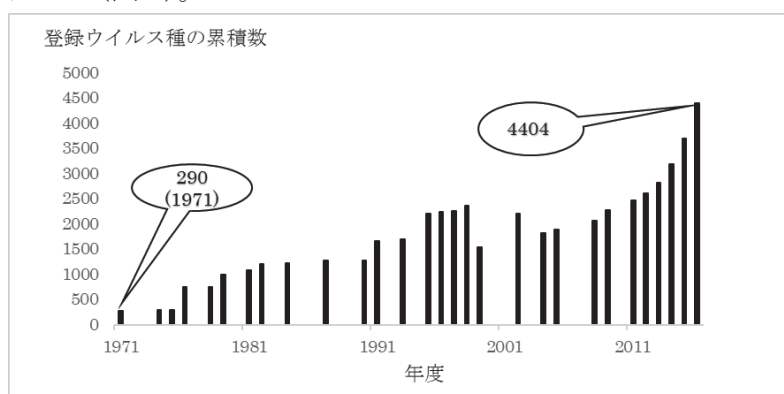


図2 国際ウイルス分類学会へ登録されているウイルス遺伝子

ウイルス遺伝子に関する科学情報の増加に従い、遺伝子組換え技術を用いた医薬品の生産におけるウイルス安全性評価が検討され、2012年に出された「抗体医薬品の品質評価のためのガイダンス」(薬食審査発1214第1号)の3.2.2「細胞基材の樹立」の項において「医薬品生産への応用実績がない新規の細胞株を用いる場合には、細胞選択の経緯、樹立方法等について情報を示し、その妥当性を説明する必要がある」(傍点は筆者が付した)として、CHO細胞などの応用実績がある細胞株の使用が推奨された。ウイルス安全性に関する行政規制の強化を受けて、図1に示すようにCHO細胞の利用が2000年代後半からさらに増加している。細胞培養技術に対するウイルス安全性評価について、日本PDA製薬学会のバイオウイルス委員会の菅谷委員長は、「CHO細胞に対する安全性が産業界及び行政において認識されており、それが抗体医薬品においても前例主義として継続された。」と述べている(菅谷委員長へのヒアリング[10])。

4. 議論

抗体医薬品の生産におけるCHO細胞の利用の集中の要因を検討するために、第1世代の遺伝子組換え医薬品から第2世代の抗体医薬品の生産における生産技術の形成の経緯を検討した。

その結果、以下の要因が示唆された。

- 1) 第1世代の遺伝子組換え医薬品の遺伝子が発見されるタイミングと、有用タンパク質生産に適したCHO細胞の突然変異株が取得されるタイミングが一致したことを契機としてCHO細胞を用いた細胞培養技術が経路依存的に発達した。
- 2) 第1世代の遺伝子組換え医薬品から第2世代の抗体医薬品へと支配的な製品デザインの下

で、生産技術の階層化が発生するとともに、市場が拡大し、収穫逡増の経済が続き、CHO 細胞を用いた培養技術の自己強化が発生した。

- 3) 抗体医薬の発展と同時並行して、遺伝子解析技術が進歩し、新たなウイルス遺伝子に関する情報が事後的に増加したため、既に蓄積されていた CHO 細胞の使用実績の価値が安全性の裏付けデータとして相対的に高まり、細胞培養技術の選択の幅がさらに小さくなり、新規な細胞培養技術に対する機会損失が生じた。

抗体医薬品の生産技術の選択の幅を小さくしている要因として、第 1 世代の遺伝子組換え医薬品において経路依存的に CHO 細胞を用いた細胞培養技術が発展したこと、および、第 2 世代の抗体医薬品への階層化が生じることが考えられた。

さらに抗体医薬品の生産技術で特徴的な点は、3) で示した新たなウイルス遺伝子情報の事後的な増加による作用である。ウイルス遺伝子情報の事後的な増加に対する解釈の明確性が不足している（多義性）ため、使用実績に基づく CHO 細胞の裏付けデータの蓄積への評価が高まり、新たな生産細胞の技術開発の機会損失が発生していると考えられた。

抗体医薬品の生産技術におけるリスク情報の事後的な増加による既存技術の自己強化と新たな技術開発の機会損失のプロセスモデルを図 3 に示す。抗体医薬品の生産技術の事例を踏まえて、サイエンス型産業における技術の選択の幅に影響を与える因子について議論を行いたい。

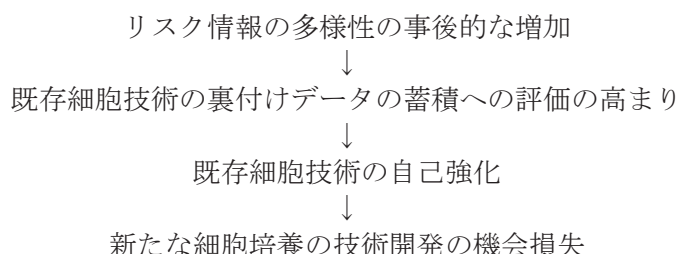


図 3 リスク情報の多様性の事後的な増加による細胞培養技術の機会損失

参考文献

- [1] 金子佳寛、抗体医薬品生産培養技術の課題と展開、生物工学、91、511-513 (2013)
- [2] 大政健史、バイオ医薬品生産におけるプロダクションサイエンス、生物工学、91、507-510 (2013)
- [3] Abanathy, W.J. and Utterback, J.M., Patterns of Industrial Innovation, Technological Review, 80(7), 40-47(1978)
- [4] Clark, K.B. The interaction of design hierarchies and market concepts in technological evolution, Research Policy, 14, 235-251 (1985)
- [5] David, P.A., Clio and the economics of QWERTY., American Economic Review, 75, 332-337 (1985)
- [6] Arthur, W.B. Competing Technologies, Increasing Returns, and Lock-In by Historical Event, Economic Journal, 99, 116-131 (1989)
- [7] 清水洋、ジェネラル・パーパス・テクノロジーのイノベーション、有斐閣、(2016)
- [8] Wurm, F. Production of recombinant protein therapeutics in cultivated mammalian cells. Nature Biotechnology, 22, 1393-1398 (2004)
- [9] Chartrain, M. and Chu, L., Development and Production of Commercial Therapeutic Monoclonal Antibodies in Mammalian Cell Expression Systems: An Overview of the Current Upstream Technologies, Current Pharmaceutical Biotechnology, 9, 447-467(2008)
- [10] 菅谷真二委員長（日本 PDA 製薬学会バイオウイルス委員会）へのヒアリング：2018 年 3 月 2 日 16:00-17:00