

## 2.1.2 高分子創薬 (抗体)

### (1) 研究開発領域の定義

有機化学を基盤に化学合成で得られる合成医薬品に対して、遺伝子組換え技術などのバイオテクノロジーを利用し、微生物や動植物細胞を用いて生物的に生産・調製された原薬を医薬品化したものをバイオ医薬品という。その多くは、高分子量の生体分子(タンパク質、核酸、多糖やそれらの複合体など)であることから「高分子医薬品」と「バイオ医薬品」はしばしば同義で用いられる。高分子医薬品は一般的に分子量数千以上の分子群を指し、主にタンパク質、核酸、多糖やそれらの複合体、混合物からなる。従来の低分子医薬品では困難な標的への高い結合能や選択性を発揮するものが多く、創薬モダリティとして難治性疾患治療などへの応用が盛んである。研究開発領域としては分子の安定性や活性の向上、低分子化、人工分子開発、DDS、製造法開発などが含まれ、本項では特に抗体医薬を中心に取り上げる。

### (2) キーワード

バイオ医薬品、ADC (Antibody-Drug Conjugation)、バイスペシフィック抗体、VHH (variable domain of heavy chain antibody)、選択的結合親和性、エピトープ、レパトア解析、タンパク質工学、X線結晶解析、データベース、分子シミュレーション、構造モデリング、結合自由エネルギー、新規 scaffold

### (3) 研究開発領域の概要

#### [本領域の意義]

抗体は、特定の抗原分子のみを極めて特異的に選択して結合し免疫機能を発揮するタンパク質分子であり、生体高分子であることから生体適合性が高く血中半減期が長い、抗原に対する高い親和性と特異性を有する、創薬シナリオが描きやすい、既に多くの開発実績があり開発ノウハウが蓄積されているなどの特長から、医薬品としてその実用化が進んでいる。特に、がん、関節リウマチなど既存の治療法や薬剤で満たされなかった、いわゆるアンメット・メディカル・ニーズが高い疾患領域で高い有効性を発揮したこともあり、積極的な開発が世界中で進められている。

わが国発の Nivolumab (Opdivo®) に代表される免疫チェックポイント分子に結合する抗体医薬品は、極めて有効な医薬品として活用され、がん免疫療法を医療として確立した。バイオ医薬品が治療にパラダイムシフトをもたらしたと言われる関節リウマチ治療などで用いられる抗TNF $\alpha$ 抗体である Adalimumab (Humira®) は、2021年に世界で最も売れた医薬品(除COVID-19ワクチン)であり、その売上は207億ドルに達している。2021年の医薬品売上げトップ20のうち、12製品が抗体医薬品であり、2019年の9製品よりもその数を伸ばした。

また、その標的特異性から Antibody-Drug Conjugate (ADC) など Drug Delivery System (DDS) への活用、抗原結合部位が2価であることからそれぞれが異なるエピトープに結合するバイスペシフィック抗体の開発なども注目されている。一方、大きな分子量とヘテロ4量体という複雑な構造に起因する製造工程、コスト、安定性、溶解性、標的へのアクセスといった課題は残されている。そのため、様々な抗体フォーマットによる低分子化抗体や抗体以外の分子骨格(scaffold)を用いた高分子医薬品の設計と合成が国内外で進んでいる。低分子化抗体としては、single-chain variable fragment (scFv)、variable domain of heavy chain antibody (VHH) などが注目され、scaffoldとしては比較的分子量が小さいながらも、安定性および水への溶解性が高く大腸菌でも高発現なタンパク質あるいは人工タンパク質が用いられている。これら分子の取得方法については後述する。

また、抗体のような新たなモダリティを患者に届けるためには、製造技術開発も重要な領域である。近年その生産性やスピードが大幅に改善されている。また、抗体製造に用いられる技術は、抗体以外のバイオ医薬品(細胞・遺伝子治療薬など)の生産においても共通するものが多く、さらに求められる人材の資質と専

門性にも共通する点が多い。したがって、抗体製造技術の領域で生まれた技術や人材は、抗体以外のバイオ医薬領域あるいはそれを越えたバイオ産業全体に広がり、その国のバイオ産業の発展にも資する。

### 【研究開発の動向】

バイオ医薬品はもともと生体内に微量しか存在しないサイトカイン、ホルモン、酵素などタンパク質関連分子を、遺伝子組換え技術により微生物や動物細胞で大量に生産・調製し、医薬品として開発されたものである。これらは、第一世代バイオ医薬品とも呼ばれる。わが国では、インスリンなどのホルモンに加え、エリスロポエチン製剤、Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF) 製剤、血液凝固因子製剤が上市され、3,000 億円規模の市場を形成した。第一世代バイオ医薬品は1980年代に大きな盛り上がりを見せたが、その後10年程度、表面上は新たな展開に乏しかった。そのような中、第二世代バイオ医薬品として、1998年に2つの抗体医薬品が米国バイオベンチャーから上市された。抗体の医薬品応用自体は、1975年のモノクローナル抗体作製技術の完成を受け、1980年代には「ミサイル療法」として期待されていた。しかし、マウス抗体であったため Human Anti-Mouse Antibody (HAMA) が生じて強い免疫反応を誘導するという課題があった。この解決のためにはマウス-ヒトキメラ抗体構築、あるいはマウス抗体のヒト型化技術が必要とされた。これらも1990年代初頭にはコンセプトが提案されていたものの、様々な試行錯誤を経て上市は1998年となった<sup>1)</sup>。

### 【抗体工学技術の発展】

ヒトゲノム解読をきっかけとしたゲノム、タンパク質に関する情報の蓄積や、タンパク質工学、進化工学などの生命科学の著しい発展を受けた研究開発が進展している。近年では第二世代型の抗体周辺に関する特許の有効期限切れを受けて、バイオ後続品（バイオシミラー）、抗体にリンカーを介して低分子薬剤結合させた Antibody-Drug Conjugate (ADC)、2つの抗原に対する結合特異性を持つバイスペシフィック抗体、体内動態を改変するためなどの修飾を行った改変抗体、あるいは低分子化抗体など（第三世代バイオ医薬品）の開発が進められている。

抗体分子がもつ高分子医薬品としての課題を解消し、その高い選択性と標的に対する強い親和性といった特長を保持した新たな高分子医薬品として scFv や VHH が利用されている。scFv としては、ヒト化抗 VEGF モノクローナル抗体一本鎖 Fv 断片 Brolucizumab (Beovu®) が、2019年10月に滲出型加齢黄斑変性治療薬として米 FDA で承認された。分子量が小さい (26.3 kDa) ことから、投与量が制限される眼の硝子体内注射において他の VEGF 阻害薬に比して 10~20 倍高度濃度で投与可能であり、眼組織への移行性が高いとされている<sup>2)</sup>。VHH は 1993 年にその存在が報告され、医薬品としての可能性も示唆された<sup>3)</sup>。Ablynx 社が独占的実施権を有していた基本特許が 2013 年に満了となり、抗体医薬のフォーマットとして研究が活性化された。VHH は、従来の抗体に比べてエピトープの多様性が大きい。物理化学的には、分子量が約 13~15 kDa、安定性が高く、変性後のリフォールディングが容易であるため、大腸菌などの宿主で大量調製が容易で製造のコストダウンが図れる。室温で保存、流通が可能であり、薬剤管理のコストダウンも期待できる。また、注射剤の他に、低侵襲な経肺、経鼻投与などが検討されており、最近では経口によって大腸粘膜まで到達して炎症を抑制する VHH も報告されている。医薬品としての第一号は二価 VHH (27.9 kDa) としてフランス Sanofi 社 (Ablynx 社を 2018 年に約 5,300 億円で買収) の後天性血栓性血小板減少性紫斑病治療薬 Caplacizumab (Cabliivi®) が 2018 年に欧州で承認された。

また、全く新規の scaffold を有する高分子医薬品創成の試みも行われており、最近、成熟しつつある。新規 scaffold を持つ Synthetic binding proteins あるいは Engineered binding proteins と称される人工タンパク質がこれまでに多く開発されている。これらの人工タンパク質の特徴は、50~150 アミノ酸残基からなる比較的分子量が小さいながらも安定性および水への溶解性が高く、また大腸菌でも高発現であり、その立体構造も X 線結晶解析や NMR 解析で観測されやすいことである。代表的なものを以下に示す。

- ・ Monobodies: fibronectin type III domain を元にした Immunoglobulin fold を持つ<sup>4, 5)</sup>
- ・ Adnectins: Monobodiesと同様 fibronectin type III domain を元にした Immunoglobulin fold の治療薬を目指し企業が開発した人工タンパク質<sup>6)</sup>
- ・ Affibodies: *Staphylococcus aureus* 由来のプロテインAのZドメインで、3本の $\alpha$ -helixからなる three helical bundle のトポロジーを持つ<sup>7)</sup>
- ・ Affimers: オリジナルは Adhiron と呼ばれ、植物由来の phycocystatins を基に設計したもので、cystatin-like fold (4本の $\beta$ -strandsからなる1枚の $\beta$ -sheet上に1本の $\alpha$ -helixが乗ったもの<sup>8, 9)</sup>
- ・ Anticalins: lipocalins を基に設計され、 $\beta$ -barrel に1本の $\alpha$ -helixが付随したフォールド<sup>10)</sup>
- ・  $\alpha$ Rep: ロイシン・リッチ・リピートのように thermostable HEAT-like repeat によるもの<sup>11)</sup>
- ・ DARPin: ankyrin repeat protein を基にし、( $\beta$ -turn)-( $\alpha$ -helix)-( $\alpha$ -helix) の繰り返し配列<sup>12, 13)</sup>

上述のような新規 scaffolds に標的分子に対する高い選択性と親和性を付与するために、下記の技術が活用されている。

### ・ファージ・ディスプレイ等の進化分子工学の応用によるペプチド断片の取得

新たな scaffolds を持つ人工タンパク質に機能を持たせる手法としては、2018年のノーベル化学賞の対象となった Arnold、Smith、Winter らがパイオニアとなって開発された進化分子工学が利用される。比較的分子量のタンパク質においてその一部の領域をランダム化してファージ表面に提示させるファージ・ディスプレイ法 (Monobodies、Affibodies、Affimers、Anticalins、 $\alpha$ Rep)、酵母表面に提示させるイースト・ディスプレイ法 (Adnectins)、mRNA ディスプレイ法 (Adnectins)、リボソーム・ディスプレイ法 (DARPin) が用いられている。

### ・X線結晶構造解析やコンピュータ・モデリングによる標的分子との複合体構造解析

低分子医薬品の開発において既に常道となっている標的分子と受容体複合体の立体構造解析は、その分子認識メカニズムを確認し、新規 scaffolds を持つ人工タンパク質の最適化には欠かせない手法である。Monobodies をはじめとする人工タンパク質では、初期の分子設計時にコンピュータ・モデリングがホモロジー・モデリングの手法で行われ、実際の分子が創成された段階で、X線結晶構造解析により標的分子との複合体構造が解析されている。

### ・コンピュータ・シミュレーションによる結合自由エネルギー解析

低分子医薬品候補と受容体タンパク質のドッキング計算において、近年、溶媒分子を露わに取り入れた分子動力学 (Molecular Dynamics: MD) 計算の応用として、結合自由エネルギーを算出する手法が成熟している。具体的な手法を下記にまとめる。

- ・ 自由エネルギー摂動 (Free energy perturbation: FEP) 法: 1980年代から提案されてきた手法であり、リガンドの受容体への結合ポーズが正しいことを前提として、複数のリガンド間の結合自由エネルギーの差を計算機中の achiral なパスによって求める。近年になって Schrödinger 社により FEP+ として多くのリガンドを一度に計算して精度を上げる改良がなされた<sup>14, 15)</sup>。
- ・ Replica Exchange with Solute Tempering (REST) 法: Sugita & Okamoto によるレプリカ交換法<sup>16)</sup> を基にし、対象とする溶質の温度をレプリカ交換で変化させる一方、溶媒については大きく変化をさせない手法として構造サンプリング効率を上げ、リガンド・受容体複合体における正しい結合ポーズを推定する手法<sup>17)</sup>。
- ・ Umbrella Sampling 法: これも 1980年代から歴史がある手法であるが、レプリカ交換法と組み合わせた REUS 法<sup>18)</sup> が提案され、リガンドと受容体間の距離に対応するパラメータを反応座標として広く複合体の構造探索が行われるようになり、精度が向上している。

## 2.1

- ・ virtual-state coupled MD (VcMD) 法: ある反応座標の領域のみ自由に動ける粒子系を多数作って独立のMD計算を短時間同時に実施し、その後にある確率で領域を跨いで異なる領域でのMD計算を実施することを繰り返し、最終的に広く構造探索を行う手法。温度を上げることなく高効率の探索が可能のため、タンパク質への応用に適する<sup>19, 20)</sup>。

さらに派生的な手法の開発が広く国内外で進んでいる。フレキシブルなペプチド鎖あるいはタンパク質のループ領域とタンパク質受容体との複合体に関する自由エネルギー地形の計算が行われ<sup>21, 22)</sup>、リガンド側がタンパク質の場合（すなわちタンパク質間相互作用 (Protein-Protein Interaction: PPI)）における結合自由エネルギーの算出も試みられている<sup>23)</sup>。

抗体の改良に重要なデータベースとして、配列に関してはKabatデータベース、立体構造解析に基づく分子構造に関してはProtein Data Bank (PDB)がある。PDBから派生したデータベースとして、英国オックスフォード大学のグループによるStructural Antibody Database (SAbDab)、英国University College LondonのグループによるAntibody Structure Database (AbDb)、さらに配列と構造を統合したものとして同じくUCLよりabYsisが公開されている。また、抗体および抗原との複合体の立体構造情報を基にした設計による新たな抗原結合能を持つCDRや、抗原結合能や選択性の増強検討もなされている。2011年と2013年には主に企業研究者によって行われたブラインドコンテストAntibody Modeling Assessment (AMA)が開催され、抗体のアミノ酸配列を入力するだけで自動的にその立体構造を予測して出力するwebサービスKotai Antibody Builderが開発され公開されている。一方、抗原との複合体構造のモデリングについては、より一般的なタンパク質間相互作用予測を行うブラインドコンテストであるCritical Assessment of Prediction of Interactions (CAPRI)が2001年から開始され、現在までに47ラウンド、160の複合体を対象に行われきた。このように分子立体構造データベースや計算科学などコンピュータを活用することで、抗体の弱点克服に向けた熱安定性の増強、可溶性向上、抗原結合能と選択性の増強、低分子化といった観点からの改良が行われてきている。

## 【抗体製造技術の発展】

現在では様々な生命科学分野において重要なツールである遺伝子組換え技術は、もともと基礎研究のために考案されたものであったが、1973年に技術が誕生するのとほぼ同時に、医薬品製造に応用できることに気づいた人々がいた。彼らは、化学合成では製造困難な医薬品を遺伝子組換え技術で製造できると考え、1978年に大腸菌で製造したインスリンを市場に送り出した<sup>24)</sup>。その後、遺伝子組換え技術は、抗体医薬をはじめとするバイオ医薬品の製造のコア技術となった<sup>25)</sup>。

抗体製造技術と一口に言ってもそのカバーする範囲は広い。ここでは「製造プロセス技術」「製造設備・施設に関する技術」「製造プロセスをマネジメントする技術」について取り上げる。

### ・ 製造プロセス技術

製造プロセスとは、3つの過程からなる。①優れた宿主（細胞、細菌、生物など）の作成 ②宿主に最大の能力を発揮させる（培養、飼育） ③夾雑物を取り除いて単一な抗体を得る（精製）である。それぞれの過程を説明する。

#### ① 優れた宿主の作成

目的の抗体を高産生する宿主を作成することを指し、抗体製造プロセス開発の最初の一步である。市場にあるほとんどの抗体医薬はChinese hamster ovary cells (CHO細胞)を用いて製造されているが<sup>26)</sup>、大腸菌由来の低分子抗体<sup>27)</sup>、酵母菌由来のIgG1 (Eptinezumab)<sup>28)</sup>なども一部利用されている。研究・臨床試験レベルでは、大腸菌<sup>29)</sup>、ヤギ<sup>30)</sup>、鶏によるフルサイズ抗体生産例もある。ここではCHO細胞を用いた細胞株構築について説明する。

1990年代に抗体医薬が登場した当時は、まだCHO細胞の抗体生産量が低かったため(～1 g/L)、培養法の改良とともに、遺伝子導入ベクターの改良や遺伝子改変による細胞株の改良によって生産量を高めることに力が注がれた。その結果、2000年代には抗体生産量は10 g/Lに達し、細胞株改良のターゲットは、より遺伝安定性の高い細胞株の構築、抗体生産が難しい細胞への遺伝子導入法の改良<sup>31)</sup>、細胞株スクリーニングの高速化に向かった<sup>26, 32)</sup>。結果として、ターゲットインテグレーション<sup>33, 34)</sup>を始めとする細胞株構築技術の進歩により、候補抗体の決定から臨床試験申請までの期間はこの7-8年で、約18ヶ月から10-12ヶ月と大幅に短縮された<sup>35)</sup>。

## ② 培養工程の技術

通常CHO細胞の培養工程は、セルバンク/播種→拡大培養→生産培養→ハーベスト(細胞除去、清澄化)からなり、現在では世界的にほぼ共通なプラットフォームが用いられている<sup>32, 36)</sup>。

抗体製造に用いられる代表的な培養方法は3種類あり、培養開始時の培地で終了時まで培養を行うバッチ(回分)培養、培養期間中に培地や特定成分を追加するフェドバッチ(流加)培養、一定の速度で培養系に培地を供給し、同時に同量の培養液を抜き取るパーフュージョン(灌流)培養がある。現在の抗体生産の主流はフェドバッチ培養である。フェドバッチ培養はシンプルでフレキシブルなプロセスなので、培養パラメータの最適化で産生量や品質の改善あるいはスケールアップが比較的容易である。さらに、汎用技術化しているので、CMOを含む異なる製造所への技術移管が容易である点が強みである。フェドバッチ培養自体は成熟化した技術であるが、過去30年間、製造する抗体に合わせてさまざまな改良が続けられ(高密度フェドバッチ培養、完全化学合成培地<sup>37)</sup>、プロセスモニター技術、プロセス管理パラメータの最適化など)、現在もプロセスの強化(process intensification)が続いている<sup>38)</sup>。

パーフュージョン培養の利用も近年見直されている。タンパク質の生産に最初に灌流培養が適用されたのは1980年代の後半に遡るが、培地コストが高いため、その適用は限定的であった<sup>39)</sup>。2010年代半ばになり、バイオ医薬品の生産性を飛躍的に上げてコストダウンを図る必要が高まる中で連続生産技術が注目され<sup>40)</sup>、連続生産技術としてのパーフュージョン培養が再び注目されるようになった<sup>39)</sup>。

## ③ 夾雑物を取り除いて単一な抗体を得る精製工程(DSP)

精製工程は、キャプチャー工程(プロテインA)→ポリッシング工程(陰イオン、陽イオン交換クロマトグラフィー)→ウィルス除去工程(フィルター)→濃縮工程(UF/DF膜)からなる。この工程もプラットフォーム化されており、現在では世界中でほぼ共通のプロセスが使われている<sup>41)</sup>。すでに述べたように、培養工程ではフェドバッチ培養の改良により、抗体発現量は1-10 g/Lレベルに上がっており、さらに灌流培養が導入されることで、さらに生産性が向上している。一方精製工程のキャパシティーは、抗体産生量の増加に見合った進歩を遂げておらず、前段階のステップである②の培養工程の産生量を上げて精製が追いつかないという“Downstream bottleneck”<sup>42)</sup>の状態に陥っている。コストの観点からも、抗体発現量が低い時は全製造コストに占める培養工程の比率が大きくなるが、抗体発現量が高くなるとむしろ精製工程の比率が高くなり、その割合は最大で80%になると言われている<sup>43)</sup>。その意味からも、連続精製技術の導入によりダウンストリームのキャパシティーを上げることが重要になっている。

精製工程で除去される不純物の一種に、Host Cell Protein(HCP)がある<sup>44)</sup>。HCPの中で、毒性や免疫原性を示すものや、抗体の安定性に影響を与えるものをハイリスクHCPと呼ぶ。ハイリスクHCPの中には、抗体と強く相互作用するため精製が極めて困難なものがあり、これを除去する精製法の確立と分析法の開発が重要な技術課題になっている。

### • 製造設備・施設に関する技術

浮遊攪拌培養を行うための培養槽の基本デザインは、1980年代にCHO細胞の培養技術が確立されてか

らほとんど変わっていない。その中で、この分野において、ここ10年で急速に普及した技術の一つにシングルユース技術がある。バイオ医薬品製造へのシングルユース技術の利用は、2000年代初頭にごく限られた小規模設備で始まった。しかしながら現在では、2,000 L位までの抗体製造設備であれば全てをシングルユース設備で賄えるようになっており、最大5,000 Lの培養槽も市販され始めている<sup>45, 46)</sup>。全てをシングルユース設備としている企業や、シングルユースとステンレス設備を組み合わせ使用している企業を合わせると、ほぼ全てのバイオ医薬品製造企業がシングルユース設備を利用していると言っても過言ではない。

本技術が急速に普及した背景には、設備導入コスト削減や上市までの期間短縮への要請、遺伝子治療などの新たなモダリティの登場といった環境変化が影響する。一方でシングルユース設備は製品供給や品質の確保などサプライヤーへの依存度が高いため、パンデミック時などは安定生産上のリスクとなる場合がある。

#### ・製造プロセスをマネジメントする技術

自動車・食料・一般消費財などの製造分野と比較すると、バイオ医薬品製造の分野ではこれまで自動化やデジタル化がなかなか進まなかった。しかしながら近年、生産性の高い製造システムの構築に向けた試みが世界中で始まっている。背景には、医薬品をいち早く上市すること (speed to market) がこれまで以上に求められるようになったこと、さらに、規制当局による“データインテグリティ”の重視や、パンデミック下において省人、無人製造の必要性が高まっていることが挙げられる。

自動化やデジタル化を進めるこれらの取り組みは、バイオ医薬品製造分野のIndustry4.0(第四次産業革命)という意味を込めてBioprocessing4.0あるいはPharma4.0<sup>®</sup>と呼ばれている。海外ではこれら実装に向けてバイオ医薬企業、サプライヤー、IT企業、エンジニアリング企業などの異業種間連携に加えて、規制上の課題へも業界団体 (BioPhorumやInternational Society for Pharmaceutical Engineering) を中心に企業間協働が進められている (Biomufacturing Technology RoadmapやISPE Pharma 4.0<sup>®</sup>等)。

### (4) 注目動向

#### [新展開・技術トピックス]

#### 【抗体工学技術の発展】

##### ・次世代抗体

パイスペシフィック抗体については、Amgen社のBispecific T-cell engager (BiTE<sup>®</sup>) を活用し、T細胞表面抗原CD3とB細胞表面抗原CD19を標的に細胞架橋でがん細胞殺傷効果を狙う一本鎖抗体Blinatumomab (Blincuto<sup>®</sup>) と、FIXaとFXに結合し架橋することでFVIIIを代替するEmicizumab (Hemlibra<sup>®</sup>) が上市され売上げを伸ばしている。2022年には加齢黄斑変性を対象としたFaricimab (Vabysmo<sup>™</sup>) も承認された。細胞の近接あるいは架橋、または二つの標的分子の近接あるいは架橋を狙う分子の開発が主であり、種々の試みがなされている。Jansen社の開発抗体Amivantamabでは、細胞表面の二つの標的 (Metと上皮成長因子受容体EGFR) の架橋を狙っているが、細胞表面にある標的分子数の相違に着目した合理的分子設計が試みられている。最近では、同一抗原の異なるエピトープを狙い細胞表面分子を集積させる方式 (バイパラトピック抗体) の開発も行われており、今後の発展を大きく期待させる。

抗体の体内動態制御などを目的にした改変抗体の開発も盛んである。中外製薬社は、抗原に繰り返し結合することが可能となるリサイクリング抗体<sup>®</sup>、可溶性抗原を血中から除去するスリーピング抗体<sup>®</sup>、病態微小環境に応答するスイッチ抗体<sup>™</sup>など様々な抗体エンジニアリング技術を開発しており、リサイクリング抗体<sup>®</sup>技術を活用したSatralizumab (Enspryng<sup>™</sup>) は2020年に製品化している。また、未上市ではあるが臨床試験段階の医薬品としては、わが国で創出されたスイッチ抗体<sup>®</sup>技術を活用したSTA551などがある。ATP存在下 (腫瘍を想定) でCD137に結合しT細胞を活性化するが、ATP非存在下 (正常細胞を想定) では結合せず活性化しないことで、副作用の低減を見込んでいる。

抗体で細胞内の標的分子にアプローチする技術として、東邦大学の御子柴らはStable cytoplasmic

antibody (STAND) 法を開発した。ペプチドタグでpIを制御したscFvを発現させることで、細胞内での凝集を回避して抗原結合能が維持できることを示した<sup>47)</sup>。

#### • ADC

2018～2020年に5品目がFDAから承認を受け、ADCの上市品は10品目に倍増した。開発品は80品目を超え、clinicaltrials.govには250以上の試験が登録されている。標的分子、リンカーを含めた分子設計、結合薬物は多様化しており<sup>48, 49, 50)</sup>、2018年にFDAで承認されたMoxetumomab pasudotox (Lumoxiti<sup>®</sup>)はPseudomonas毒素融合Ig Fvフラグメントである。わが国では、抗体に光感受性物質である色素IR700を結合させたCetuximab Sarotalocan Sodium (Akalux<sup>®</sup>)が光免疫療法用薬として2020年に承認されている。同じく2020年にわが国で承認された第一三共社が開発したTrastuzumab deruxtecan (Enhertu<sup>®</sup>)は、高活性でバイスタンダー効果を期待でき、血中半減期が短い薬物を高いDrug-to-Antibody Ratio (DAR) で均一に結合させることなどにより、優れた有効性と安全性を示し、2022年度にはブロックバスター(年間売上高1,000億円以上)化が見込まれる。近年承認されたADCとしては、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫治療薬のPolatuzumab Vedotin (POLIVY<sup>®</sup>)や進行性尿路上皮癌に対してenfortumab cedotin-ejft (PADCEV<sup>®</sup>)がある。いずれも医薬品としての創り込みが優れた結果につながっている。ADC開発研究を勇気づける内容である。

薬物を抗体に位置選択的に結合することでTherapeutic indexが拡大するなどのメリットがあることが示され、その方法論の検討が行われている<sup>51)</sup>。味の素社の抗体Fc領域親和性ペプチドを利用したAJICAP<sup>™</sup>法は、抗体の遺伝子改変が不要でCDRから離れた部分に薬物を結合できるなど、期待の大きい技術のひとつである。

#### • 低分子化抗体、VHH

抗体(IgG)は重鎖と軽鎖2本ずつのヘテロ4量体からなる分子量約150 kDaの複合体であり、バイオ医薬品として扱い易くするための低分子化の試みが広く行われている。重鎖と軽鎖の2つの可変領域をフレキシブルなリンカーペプチドで繋いだ分子量25～30 kDaほどの人工タンパク質として、scFvが開発されているが<sup>52)</sup>、全長抗体に比べて安定性と分子認識能に劣る事が多く指摘されている。

VHHは創薬モダリティとして多くの利点が指摘されており、研究開発が盛んに行われている。VHHが形成する抗原結合部位(パラトープ)の構造は多様性に富むことが報告されており、従来の抗体では難しかった標的分子の窪みや隙間(割れ目)に結合することができる。重鎖CDR3がペプチドアダプター様に結合できるためである。Epsilon Molecular Engineering社は、VHHと様々なタンパク質複合体の結晶構造データベースを解析し、CDR3の結合が3タイプに分類できることを見出し、その知見を活用してヒト化人工ライブラリーとしてPharmaLogical VHH Library<sup>™</sup>を構築している。東京大学の津本らは、数多くのVHHの解析から、他動物由来抗体とは異なる分子認識特性を有していることを見出し、今後の分子工学的アプローチが期待される。VHHはエンジニアリングしやすいドメイン構造を有するため、ペプチドリンカーを介した多価化が可能である。血中滞留性を向上させるためHSAに対するVHHを付加することが一般的に行われており、抗TNF $\alpha$ -抗HSA一本鎖三価二重特異性抗体(VH-VH'-VH) Ozoralizumabが2022年末本邦で承認、上市されている。多剤よりも皮下吸収速度定数および炎症部への移行、血中滞留性の向上が臨床試験で示された。今後の抗体エンジニアリング加速を強く期待させる。

#### • LassoGraft technology<sup>53)</sup>

東京大学の菅らが開発したRandom Peptide Integrated Discovery (RaPID) システムにより標的分子に対する高い選択性と結合性を有する環状ペプチドを高速に見出し、その配列情報をもとに大阪大学の高木は様々な現存する構造既知のタンパク質のループ部分に当該ペプチドをグラフトして、多様なタンパク質

scaffoldsに機能を付与する手法を開発した。この手法をメインとしたベンチャー企業ミラバイオロジクス社が2017年に起業されている。

既存の抗体に、強い結合親和性を持つ環状ペプチドの配列をグラフトしたAddbodyでは、既存の抗体医薬品などに新たな機能を付加できる。また、複数の異なるループ部位を有する抗体のFc部分に環状ペプチド配列をグラフトしたMirabodyでは、結合親和性の増強や異なる標的への多重結合が可能である。医薬品開発には物性・動態等種々の解析結果を待つ必要があるものの、新規分子フォーマットとして強く期待される。

## 【抗体製造技術の発展】

### • ターゲットインテグレーション技術

抗体を産生する宿主（細胞株）構築のための技術である。従来法のランダムインテグレーションは遺伝子導入効率が低く、導入された染色体上の位置によっては発現が抑制される（位置効果）。

そこでRMCEなどの遺伝子交換技術や、CRISPR/CAS9などのゲノム編集技術を利用した、遺伝子を高発現する染色体上の部位（ホットスポット）に導入するターゲットインテグレーション技術が登場した<sup>33, 34)</sup>。この技術により、1遺伝子コピーあるいはかなり少ないコピーの導入で、安定で生産性の高い細胞株を短期間に得られるようになった<sup>54)</sup>。

本技術は、ここ10年くらいの間に企業やアカデミアをはじめとする研究によって確立された技術であり、細胞生物学や分子生物学の成果が、産業に大きな影響を与える技術の開発につながった事例として注目すべきである。

### • Altanative Tangential Flow (ATF) 技術

灌流培養の実用化を可能にしたキーテクノロジーのひとつであり、培養槽中に高密度化された細胞を保持したまま、使用された培地の廃棄と新しい培地や栄養の補充ができる。このような技術を利用した性能の高い細胞保持装置（cell retention device）<sup>55, 56, 57)</sup>が登場する事で、2,000 Lのシングルユース培養槽でも15,000 Lのステンレス製培養槽と同等の生産量を達成できるようになった。新たな細胞保持技術の登場により、培養段階の連続生産技術はほぼ実用段階に達したと言える。

### • 次世代バイオ医薬品工場

シングルユース技術の登場は、抗体医薬品生産に大きなインパクトを与えた。しかし現時点ではシングルユース設備は単なる「一回使い切りの設備」ではなく、むしろ、連続生産、PAT（センサー技術）、自動化（プロセスコントロールシステム、ロボット技術など）、製造ラインのモジュール化（例えばFlexFactory®）、施設/工場のモジュール化（例えばKUBIO®、G-CON PODs®）、などの別種技術と組み合わせることで、“lean and flexible”なバイオ生産設備を実現するためのキーテクノロジーになっている。

バイオベンチャーからメガファーマに至る多くの海外企業が、自社のビジネス目的（新規バイオ医薬品、バイオシミラー、CMO/CDMO）や生産能力に合わせて、これらの新しい技術を組み合わせた次世代抗体医薬品工場の建設を始めている<sup>58, 59)</sup>。抗体医薬品工場の建設で培われた考え方や技術は、製造スケールの“scale-down”や、研究/製造/臨床の“co-location”などの細胞・遺伝子治療領域の特性に合わせた変更を行うことで細胞・遺伝子治療領域にも活用されている。

## 【注目すべき国内外のプロジェクト】

### • 経済産業省「ワクチン生産体制強化のためのバイオ医薬品製造拠点等整備事業」（2022年～）

今後脅威となりうる感染症への備えとして、以下の設備導入等を支援する事業。

- ・ 平時は企業のニーズに応じたバイオ医薬品を製造し、感染症パンデミック発生時にはワクチン製造へ切り替えられるデュアルユース設備を有する拠点の整備

- ・ワクチン製造に不可欠な製剤化・充填設医薬品製造に必要な部素材等の製造設備を有する拠点等の整備

平時はバイオ医薬品製造施設として活用される得るため、本事業はワクチンだけでなくわが国のバイオ医薬品生産能力全般の底上げに資する。

#### ・厚生労働省「医薬品産業強化総合戦略」

2017年12月における改訂では、「バイオ医薬品においても有効性・安全性に優れ、競争力がある低コストで効果的な創薬を実現できる環境を整備していく」、「バイオシミラーで医薬品への基盤を整備した上、それらの技術基盤を活用して開発することが期待されるわが国初の革新的バイオ医薬品を市場へ投入」と明記されている。さらに、「イノベーションの適正な評価」、「製薬企業等との連携の促進や上場後も含めた資金調達環境の改善などを通して、バイオベンチャーのエコシステムを確立すること」の必要性も議論されている<sup>60)</sup>。

#### ・経済産業省/AMED「次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業」(2015年～)

次世代治療・診断を実現するための課題を解決し、先制医療、個別化医療といった次世代治療・診断の実現を推進し、患者のQOL向上と医療費増加の抑制を目指した事業。バイオ医薬品の高度製造技術の開発(2018～2020年)が盛り込まれており、バイオシミラーの国内生産、CMC産業の基盤充実をさらに加速させ、低価格化、次世代化へ貢献している。さらに、国際競争力のある次世代抗体医薬品製造技術開発(2021～2025年)が推進されており、次世代抗体医薬品の製造技術開発、抗体医薬品製造時に留意すべき品質、安全性等の基盤技術構築、生産性向上に向けたシミュレーション技術等の開発などが進められている。

#### ・文部科学省/AMED「創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 (BINDS)」<sup>61)</sup>

AMED(国立研究開発法人日本医療研究開発機構)による創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業(Basis for supporting INnovative Drug discovery and life Science research: BINDS)は革新的な創薬およびライフサイエンス研究を支援するための事業として、2017年4月から5年間のプロジェクトとして開始された。本事業の目的は、わが国の優れたライフサイエンス研究の成果を医薬品等の実用化につなげることを目的とし、放射光施設(SPring-8およびPhoton Factory)、クライオ電子顕微鏡、化合物ライブラリー、次世代シーケンサーなどの主要な技術インフラの積極的な提供および共有を行うことであった。さらに、構造生物学、タンパク質生産、ケミカルシーズ・リード探索、構造展開、ゲノム解析、インシリコスクリーニングなどの最先端技術を有する研究者が、自らの研究内容の高度化と、外部研究者から依頼を受けたライフサイエンスや創薬研究に関する研究を支援した。

2022年4月からその後継として「生命科学・創薬研究支援基盤事業(BINDS Phase II)」が始まった。クライオ電子顕微鏡等の共用ファシリティのDXの推進など研究支援基盤の高度化、また新しいモダリティ(核酸医薬、中分子医薬、改変抗体など)に対応した技術支援基盤の構築などにより、医薬品のモダリティの多様化や各種技術の高度化に対応したライフサイエンス研究支援基盤のさらなる拡充を図り、創薬研究のみならず広くライフサイエンスの発展に資する基礎研究を推進する。

#### ・文部科学省/AMED「先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業」(2019～2024年)

「革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業」(2014～2019年)の成果の発展及び、モダリティや要素技術の多様化に対応する技術領域を対象とした事業。対象分野としてはA: 遺伝子導入技術等、B: ゲノム編集等、C: バイオ医薬品の高機能化低分子抗体、糖鎖修飾、標的タンパク質分解等の基盤技術に関する研究、D: 医薬周辺技術(DDS、効果・安全性評価、イメージング等)、E: 複合技術(A～D)の基盤技術(要素技術)組合せ最適化、などが盛り込まれている。最先端よそ技術の開発はもとより、研究成果の企業導出、有力研究者によるスタートアップ起業等、本邦のバイオ創薬研究開発推進に大きく貢献している。

## • 経済産業省「再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業」(2015～2027年)

再生医療・遺伝子治療の産業化を促進するために ①有効性、安全性、再現性の高いヒト細胞加工製品の効率的な製造技術基盤の確立 ②再生医療技術を応用した、医薬品の安全性等を評価するための創薬支援ツールの開発 ③高品質な遺伝子治療薬を製造するために必要な国際競争力のある大量製造技術の確立などを進める事業。

本事業の製造技術基盤を支える技術や人材は、抗体医薬生産技術分野と共通する部分（製造プロセス開発、品質管理、薬事など）が多いので、分野を横断的した人材や技術の交流が重要である。

## (5) 科学技術的課題

### • データベースの高度化と*in silico*解析

既に多くの抗体の立体構造がPDBに登録されているが、多くは抗原との高い親和性のある抗体あるいはその抗原との複合体構造である。抗体工学のためには、親和性や安定性が向上しなかった抗体も含め、その抗原との立体構造が親和性・安定性のデータとともにデータベース化されてビッグデータとして利用されることが望まれる。PDBには同一の酵素タンパク質に対する多数の化合物が結合した結晶構造も登録されるようになっており、抗体でも同様のデータ登録を進めるべきである。低分子化合物およびペプチド等の中分子との抗体複合体の結晶解析手法は既に確立しており、リスクは少なくその成果が期待できるものである。さらに、このビッグデータに基づき、AI・分子シミュレーションの利用を含んだ*in silico*解析により、抗体工学における抗体医薬品および抗体類似の機能を発揮できる中分子医薬品を設計し、その合成と評価のサイクルによる抗体工学技術の成熟を目指す必要がある。これは、上記の抗原・抗体複合体の網羅的構造決定とカップルさせたプロジェクトとすることが効果的と考えられる。

### • マイクロチップを用いたsingle cell assay技術によるsingle cellでのHTP screening

細胞の個性を活かした1細胞毎での医薬品（ここでは抗体医薬品）のアッセイを、マイクロチップを用いることでハイスループットに行う技術は、抗体医薬品を成熟させて個別医療にも対応できるようにするのに必要である。既に、流体拡散プロセスを利用して、物質濃度勾配を定量的かつ簡便に形成・制御できる技術が東大野地らのグループが開発しており<sup>62)</sup>、その技術を利用することによって、マイクロチップ上の各区画に異なる濃度の薬剤を閉じ込めてバイオアッセイを行うことができる。

### • 生産宿主の拡大

抗体生産では主にCHO細胞が利用されており、迅速に進められるプラットフォームができあがっている。一方、CHO細胞以外の宿主（ここでは代替宿主と呼ぶ）にもメリットがあり、その利用を検討すること、また技術を高めることには大きな意義がある。

例えば、酵母由来では2020年にeptinezumab (VYEPTI®) ただ一製品が上市されている。酵母のメリットとしてはCHO細胞よりも培養期間が短いこと、タンパク質の生成量が多いこと、製造コストの引き下げ(CHOは20～30ドル/g)の可能性があることが挙げられる。他にも代替宿主として大腸菌が挙げられる。抗体医薬の製造実績はないものの、インスリンや酵素補充療法用医薬品など大腸菌を宿主にした医薬品が数多く上市されている。

しかし、これら代替宿主は、未知の翻訳後修飾や変異体、宿主由来タンパク質など臨床的に問題になる課題があること、また、CHO細胞で長年積み上げてきたプロセスの強化やプラットフォーム化がされていないなど、今後技術的にも検討が必要な部分が多い。ただ、代替宿主のようなハイリスク・ハイリターンな革新的技術は、成功すれば影響範囲も規模も大きく、開発が期待される。

## ・その他の技術開発項目

ゲノム・臨床ビッグデータや AI を用いた個別化・精密医療への期待がますます高まっている。抗体自体の改良という点でもデータ活用は重要であり、分子動力学などの理論と、AIや統計解析を組み合わせることで設計、合成し、それを評価するサイクルを回すことで抗体工学の成熟を目指すことが必要である。臨床試料由来細胞等を用いた、抗体のレパトア解析から、抗体医薬品開発に直結する機能抗体のクローニングの進展も、今後の抗体医薬研究開発を加速すると考えられる。クライオ電子顕微鏡による標的分子の高次構造解析の顕著な進展は、重水交換質量分析 (HDX-MS) によるエピトープ解析の先鋭化と合わせ、開発を加速することが期待される。関連して、望みの機能と高い生体適合性を併せ持つ材料を創製し、医療や健康におけるニーズに応えるような、いわゆる「バイオ材料工学」関連研究領域も、高分子医薬品の先鋭化にも必須かつ喫緊である<sup>63)</sup>。また、バイオシミラー産業の急激な伸長や、これまでの開発経緯をみるに、先鋭化された製造・品質管理に関する技術開発が重要である。これは国内において医薬品製造開発受託産業 (CMO、CDMO) とその周辺産業をさらに充実させるためにも必須である。

上記を踏まえ、抗体医薬品開発における科学技術的課題としては、①新規標的探索、②分子設計・解析、③高機能化、④DDS化、⑤生産・製造、⑥機能・安全性評価などが挙げられる。医療経済も考慮し、各要素技術やプロセス研究開発を加速、高度化しつつ、それらをパッケージ化・融合化し、次世代バイオ医薬品開発力を高めていくことが必要である<sup>64)</sup>。

期待される技術開発項目例を以下に挙げる。

- ①新規標的探索領域：創薬標的の解明と拡大、疾患に特異的な治療モダリティの選択
  - ・疾患特異的遺伝子の同定技術、エピトープ解析技術
  - ・AIと臨床ビッグデータを用いた新規パスウェイ解析技術
  - ・適切な動物モデルの開発技術
- ②分子設計・解析領域：新規標的をターゲットとした創薬の開発
  - ・AIや分子動力学を駆使した*in silico*分子設計
  - ・特異性・親和性解析 (物理化学)
  - ・抗体設計技術 (ファージディスプレイ、低分子化)
  - ・抗体以外の分子骨格を用いた中分子医薬品の設計
  - ・抗体-抗原データベース (ネガティブデータ含む) の高度化
  - ・クライオ電顕による単粒子解析技術の高度化 (結晶化を経ないHTPな立体構造解析)
- ③高機能化領域：高機能化、高活性化創薬の開発
  - ・抗体改変技術 (改変、改良、多重特異性、安定性や可溶性の向上)
  - ・糖鎖制御技術 (*in vivo*と*in vitro*)
  - ・化学修飾法 (toxin-conjugation、部位特異的技術など)
  - ・ウイルスベクター技術 (遺伝子治療、CAR-T、抗がんウイルス)
- ④DDS化領域：組織、細胞内、核内送達技術の開発
  - ・細胞内・部位特異的送達技術 (ペプチド付与、高分子ミセル、生体分子付与)
- ⑤生産・製造領域：低コスト生産系の開発
  - ・抗体製造技術 (生産技術、製剤、精製リガンドの開発とプロセス設計など)
  - ・少量多品種製造技術 (single use device型細胞培養パッケージ、品質管理技術)
- ⑥機能・安全性評価領域
  - ・安全性評価技術：安全性予測システム、新規機能評価・安全性評価技術の開発
  - ・先端技術安全性評価技術 (会合凝集体、免疫原性予測など)
  - ・マイクロチップを活用したシングルセルHTPスクリーニング

(6) その他の課題

わが国がバイオ医薬品領域において劣勢であった要因として、基礎研究のポテンシャルを活用するための産学・分野間連携体制、制度整備、人材育成などに関する国家レベルの戦略立案に遅れをとったことが挙げられる。例えば、英国はMedical Research Council (MRC) における抗体研究のポテンシャルを最大限活用し、Celltech社、Cambridge Antibody Technology社、Domantis社といった1兆円規模の売り上げをもつ企業をMRC からスピンアウトさせるなど、特筆すべき成果を挙げてきた。わが国における課題として、以下を挙げる。

- 抗体工学の推進は、医学、薬学だけでなく、タンパク質工学の知見とスキルが必要な基礎的分野としての構造生物学、情報科学、計算科学という多数の研究分野の連携が必須であり、そのような連携を必須とするプロジェクトの立ち上げが望まれる。
- アカデミアの技術を実用化していくには、前臨床に続くヒトへの投与など臨床試験、治験が必要とされるが、アカデミアだけで実施するのは難しく、製薬企業との連携が必須である。一方、アカデミアの技術と製薬企業のニーズにはギャップがあり、産学の協同体制が有効に組み立てられなかった。このギャップを埋めるには、創薬ベンチャーの力が必要と思われる。アカデミアとの共同研究を含めた創薬ベンチャーを対象とする支援プロジェクトにより、リスクが高い研究開発に対する助成が実施できると効果的である。
- 人材育成は、異なる分野・業種からの参入が刺激となることから、マイクロチップの利用や、ロボティクス、AIの利用など、機械工学や情報工学分野から医薬品開発に関わるプロジェクトへの参画、もしくは先進的な欧米の活動に積極的に参画することによって、On-the-Job的に経験を積んでいく形が有効であろう。特に、2022年には「ワクチン生産体制強化のためのバイオ医薬品製造拠点等整備事業」が開始され、製造拠点の整備が始まり、わが国におけるバイオ医薬品製造の人材不足も危惧されており、喫緊の対策が必要である。

(7) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>基礎研究の質は高いものの、基礎研究の数や産業応用に与えるインパクトの点では欧米に遅れを取っている。</li> <li>AMED BINDS等により、最先端機器の設置・稼働、最先端技術の高度化と創薬研究に関する研究支援体制の構築がされており、高次構造に基づくタンパク質工学によるバイオ医薬品開発も進められている。</li> <li>スパコン「富岳」を中核とするHigh Performance Computing Infrastructure (HPCI) および理化学研究所によるポスト京重点課題プログラムにより、分子シミュレーションを活用したバイオ医薬品開発プログラムが進められている。</li> </ul>
	応用研究・開発	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>バイオ戦略2020において狙うべき市場領域として、⑥バイオ医薬・再生医療・細胞治療・遺伝子治療関連産業、⑧バイオ関連分析・測定・実験システムなどが挙げられており、イノベーション・エコシステム構築が後押しされている。</li> <li>「ワクチン生産体制強化のためのバイオ医薬品製造拠点等整備事業」が開始された。</li> <li>次世代バイオ医薬品製造技術研究組合 (MAB) において、企業・大学・公的研究機関の力を結集し、国際基準に適合したバイオ医薬品 (抗体医薬など) 製造技術の開発が行われている。</li> <li>わが国発の新しいフォーマットの抗体 (改変抗体、ADCなど) の生産が、CMO への委託も含めて開発企業の手で行われている。</li> <li>2017年にバイオロジクス研究・トレーニングセンター (BCRET) が設立され、座学教育と実習教育によるバイオ生産人材育成が行われている。</li> <li>AGC、富士フイルム、JSRなど日本のバイオCMOが増加している。わが国発の画期的抗体医薬、ADCが上市されている。</li> </ul>

2.1

俯瞰区分と研究開発領域  
健康・医療

米国	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>・長期にわたる国家戦略に基づいた成果から、バイオテクノロジーの基礎研究の層が厚く、産業応用に強いインパクトを与える研究が生まれている。</li> <li>・2022年9月に、大統領令 (Advancing Biotechnology and Biomanufacturing Innovation for a Sustainable, Safe, and Secure American Bioeconomy) が発令され、Fact Sheetが発表された。その中で、強化すべき分野としてバイオテクノロジーの基礎研究とバイオ製造技術が挙げられている。</li> <li>・Computer simulationを用いた創薬としては、国立科学財団 (National Science Foundation: NSF) や内務省 (United States Department of the Interior: DOI) が大きな資金を提供しており、例えば Argonne National Lab. ではスパコンの計算機時間を提供して INCITE プログラムによる Computational Biology が進展している。</li> </ul>
	応用研究・開発	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>・長期にわたる国家戦略に基づいた成果から世界のバイオ医薬品産業を引き続きリードしており、多数のバイオテックベンチャーが精力的に活動を展開している。さらに2022年10月には National Strategy for Advanced Manufacturing が発表され、その中で強化すべきバイオ医薬品製造の技術が具体的に記述されている。</li> <li>・バイオ医薬、ワクチン、核酸医薬、細胞・遺伝子医薬の分野の製造プロセス開発力を強みとするベンチャー企業として、National Resilience, Inc. (Resilince) が2021年に設立された。</li> <li>・Biomanufacturing Training and Education Center (BTEC) においてバイオ生産人材育成、FDAのGMP査察官教育などを行なっている。</li> <li>・デジタルインフラに関しては、米国が圧倒的に優位。基礎研究から医薬品開発への橋渡し研究を推進する国立先進トランスレーショナル科学センター (NCATS) が稼働している。基礎研究を製品に持ち込むまで、迅速な治験も含め、精力的な展開が図られている。</li> </ul>
欧州	基礎研究	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>・英国はもともと分子生物学について世界トップの実力を有しており、クライオ電子顕微鏡の利用についても英国 Diamond Light Source の eBIC で4台以上の最高性能のクライオ電子顕微鏡が稼働している。</li> <li>・欧州で括ると、生命科学関連の論文数は米国・中国を凌ぐ。</li> </ul>
	応用研究・開発	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>・英国では UK Research &amp; Innovation (UKRI) の下部機関としての Biotechnology and Biological Science Research Council (BBSRC) が、基礎から応用研究までのグラントを提供している</li> <li>・アイルランドの National Institute for Bioprocessing Research and Training (NIBRT) は人材育成と企業との共同研究を行なっている。</li> <li>・2022年11月に公表された EFPIA の報告書 (Factors affecting the location of biopharmaceutical investments and implications for European policy priorities) によれば、医薬品分野の先進国である、ドイツ、ベルギー、アイルランドでもデジタル競争力の国際的レベルは高くない。</li> </ul>
中国	基礎研究	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>・「中国国民経済・社会発展第14次五カ年計画および2035年までの長期目標綱要」の中で、バイオテクノロジー分野が特に重視されている。</li> <li>・多くのグローバルメカファーマが研究所を開設。研究レベルの底上げに貢献している。</li> <li>・生命科学関連の論文数は、米国に次いで世界二位。</li> </ul>
	応用研究・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>・国家自然科学基金委員会 (NSFC) がグラントを提供している。</li> <li>・「中国製造 2025」における10課題の新製造産業振興策の一つとして、バイオ医薬が挙げられている<sup>65)</sup>。</li> <li>・WuXi Biologics社が国内、欧州、北米に工場建設。LONZA社、Boehringer Ingelheim社が上海に進出。Cytiva社がトレーニングセンター、シングルユース製品生産施設を上海に建設。</li> </ul>

韓国	基礎研究	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>2017年9月、科学技術情報通信部は2026年までの「第3次生命工学育成基本計画（バイオ経済革新戦略2025）」を議決、バイオ技術への社会的ニーズが高まり、新しいバイオ経済の時代が予想される中、国家レベルで戦略的に育成し、グローバル大国に飛躍するための計画としている。この中で3大戦略のひとつにバイオR&amp;Dイノベーションを挙げている<sup>66)</sup>。</li> </ul>
	応用研究・開発	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>政府系の Korea Drug Development Fund (KDDF)、韓国研究財団 (NRF)、国家科学技術研究会などがグラントを提供している。</li> <li>アイルランドのNIBRTと協定を結び、2024年にSamsung Biologics社やCelltrion社のあるインチョンにK-NIBRTを設立し、バイオ生産人材を育成。</li> <li>2017年9月、科学技術情報通信部は2026年までの「第3次生命工学育成基本計画（バイオ経済革新戦略2025）」を議決、バイオ技術への社会的ニーズが高まり、新しいバイオ経済の時代が予想される中、国家レベルで戦略的に育成し、グローバル大国に飛躍するための計画としており、バイオ産業の育成に向けた今後10年間の青写真を提示し、本領域にも密接に関連している<sup>66)</sup>。</li> <li><i>in silico</i>創薬としては、Daegu Gyeongbuk Medical Innovation Foundation (DGMIF) のグループが実施している。</li> </ul>

(註1) フェーズ

基礎研究：大学・国研などでの基礎研究の範囲

応用研究・開発：技術開発（プロトタイプの開発含む）の範囲

(註2) 現状 ※日本の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価

◎：特に顕著な活動・成果が見えている

○：顕著な活動・成果が見えている

△：顕著な活動・成果が見えていない

×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド ※ここ1～2年の研究開発水準の変化

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

参考・引用文献

- 1) 森下真莉子監修「第1編バイオ医薬品開発の現状と展望、第1章タンパク質性バイオ医薬品開発の現状とこれから」『次世代バイオ医薬品の製剤設計と開発戦略』（東京：シーエムシー出版、2011）、<https://pubs.research.kyoto-u.ac.jp/book/9784781312736>.
- 2) Frank G Holz et al., “Single-Chain Antibody Fragment VEGF Inhibitor RTH258 for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Controlled Study”, *Ophthalmology* 123, no.6 (2016): 1080-9. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.12.030.
- 3) Hamers-Casterman, C., Atarhouch, T., Muyldermans, S. et al., “Naturally occurring antibodies devoid of light chains.”, *Nature* 363 (1993): 446-448. DOI: .org/10.1038/363446a0
- 4) Koide A., Gilbreth R. N., Esaki K., Tereshko V., et al., “High-affinity single-domain binding proteins with a binary-code interface.”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104 (2007): 6632-7. DOI: 10.1073/pnas.0700149104
- 5) Koide A., Bailey C. W., Huang X., and Koide S., “The fibronectin type III domain as a scaffold for novel binding proteins.”, *J. Mol. Biol.* 284 (1998): 1141-51. DOI: 10.1006/jmbi.1998.2238
- 6) Lipovsek L., “Adnectins: engineered target-binding protein therapeutics.”, *Protein Eng. Des. Sel.* 24 (2011):3-9. DOI: 10.1093/protein/gzq097
- 7) Nord K., Gunneriusson E., Ringdahl J., et al., “Binding proteins selected from combinatorial libraries of an a-helical bacterial receptor domain.”, *Nat. Biotechnol.* 15 (1997) :772-7. DOI: 10.1038/nbt0897-772
- 8) Tiede C., Tang A. A. S., Deacon S. E., et al., “Adhiron: a stable and versatile peptide display

scaffold for molecular recognition applications.”, *Protein Eng. Des. Sel.* 27 (2014): 145-55. DOI:10.1093/protein/gzu007

- 9) Robinson J. I., Baxter E. W., Owen R. L., et al., “Affimer proteins inhibit immune complex binding to Fc  $\gamma$  RIIIa with high specificity through competitive and allosteric modes of action.”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 115 (2018): E72-E81. DOI: 10.1073/pnas.1707856115
- 10) Richter A., Eggenstein E., and Skerra A. “Anticalins: exploiting a non-Ig scaffold with hypervariable loops for the engineering of binding proteins.”, *FEBS Lett.* 588 (2014): 213-18. DOI: 10.1016/j.febslet.2013.11.006
- 11) Chevre A., Urvoas A., de la Sierra-Gallay I. L., et al., “Specific GFP-binding artificial proteins ( $\alpha$  Rep): a new tool for in vitro to live cell applications.”, *Biosci. Rep.* 35 (2015): arte00223. DOI: 10.1042/BSR20150080
- 12) Kohl A., Binz H. K., Forrer P., et al., “Designed to be stable: crystal structure of a consensus ankyrin repeat protein.”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100 (2003): 1700-05. DOI: 10.1073/pnas.0337680100
- 13) Pluckthun A., “Designed ankyrin repeat proteins (DARPin): binding proteins for research, diagnostics, and therapy.”, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 55 (2015): 489-511. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010611-134654
- 14) Wang L., Wu Y., Deng Y., Kim B., et al., “Accurate and Reliable Prediction of Relative Ligand Binding Potency in Prospective Drug Discovery by Way of a Modern Free-Energy Calculation Protocol and Force Field.”, *J. Am. Chem. Soc.* 137 (2015): 2695 – 2703. DOI: 10.1021/ja512751q
- 15) Fratev F., and Sirimulla S., “An Improved Free Energy Perturbation FEP+ Sampling Protocol for Flexible Ligand-Binding Domains.”, *Scientific Reports* 9 (2019): 16829. DOI: 10.1038/s41598-019-53133-1
- 16) Sugita Y., and Okamoto Y., “Replica-exchange multicanonical algorithm and multicanonical replica-exchange method for simulating systems with rough energy landscape.”, *Chem. Phys. Lett.* 329 (2000): 261-70. DOI: 10.1016/S0009-2614(00)00999-4
- 17) Wang L., Friesner R. A., and Berne B. J., “Replica Exchange with Solute Scaling: A more efficient version of Replica Exchange with Solute Tempering (REST2)””, *J. Phys. Chem. B.* 115 (2011): 9431-9438. DOI: 10.1021/jp204407d
- 18) Oshima H., Re S., and Sugita Y., “Replica-Exchange Umbrella Sampling Combined with Gaussian Accelerated Molecular Dynamics for Free-Energy Calculation of Biomolecules.”, *J. Chem. Theory Comput.* 15 (2019): 10, 5199-5208. DOI: 10.1021/acs.jctc.9b00761
- 19) Hayami T., Higo J., Nakamura H., and Kasahara K., “Multidimensional Virtual-System Coupled Canonical Molecular Dynamics to Compute Free-Energy Landscapes of Peptide Multimer Assembly.”, *J. Comput. Chem.* 40 (2019): 2453-63. DOI: 10.1002/jcc.26020
- 20) Higo J., Kasahara K., Wada M., et al., “Free-energy landscape of molecular interactions between endothelin 1 and human endothelin type B receptor: fly-casting mechanism.”, *Protein Eng. Des. Sel.* 32 (2019): 297-308. DOI: 10.1093/protein/gzz029
- 21) Bekker G., Fukuda I., Higo J., et al., “Mutual population-shift driven antibody-peptide binding elucidated by molecular dynamics simulations.”, *Scientific Reports* 10 (2020): 1406. DOI: 10.1038/s41598-020-58320-z
- 22) Oshima H., Re S., Sakakura M., et al., “Population Shift Mechanism for Partial Agonism of

## 2.1

- AMPA Receptor.”, *Biophysical J.* 116 (2019): 57-68. DOI: 10.1016/j.bpj.2018.11.3122
- 23) Suh H., Jo S., Jiang W., Chipot C., et al., “String Method for Protein – Protein Binding Free-Energy Calculations.”, *J. Chem. Theory Comput.* 15 (2019): 5829 – 44, DOI: 10.1021/acs.jctc.9b00499
- 24) サリー・スミス・ヒューズ「ジェネンテック 遺伝子工学企業の先駆者」(株式会社 一灯舎, 2013)
- 25) 石井明子, 川崎ナナ「バイオ医薬品の現状と展望」*ファルマシア* 51(2015):403, [https://www.jstage.jst.go.jp/article/faruawpsj/51/5/51\\_403/\\_pdf/-char/ja](https://www.jstage.jst.go.jp/article/faruawpsj/51/5/51_403/_pdf/-char/ja).
- 26) Renate Kunert, David Reinhart, “Advances in recombinant antibody manufacturing.”, *Appl Microbiol Biotechnol* 100 (2016) :3451-3461 DOI 10.1007/s00253-016-7388-9
- 27) Annamria Sandomencio, Jwala P. Sivaccumar, Menotti Ruvo, “Evolution of *Escherichia coli* Expression System in Producing Antibody Recombinant Fragments” *Int J Mol Sci.* 21(2020):6324. DOI: 10.3390/ijms21176324.
- 28) Sohita Dhillon, “Eptinezumab: First Approval” *Drugs.* 80(2020):733-739. DOI: 10.1007/s40265-020-01300-4.
- 29) Md Harunur Rashid, “Full-length recombinant antibodies from *Escherichia coli*: production, characterization, effector function (Fc) engineering, and clinical evaluation”, *MAbs.* 14(2022): 2111748. DOI: 10.1080/19420862.2022.211174.
- 30) Götz Laible, Sally Cole, Brigid Brophy, Paul Maclean, Li How Chen, Dan P. Pollock, Lisa Cavacini, Nathalie Fournier, Christophe De Romeuf, Nicholas C. Masiello, William G. Gavin, David N. Wells, Harry M. Meade, “Transgenic goats producing an improved version of cetuximab in milk”, *FASEB Bioadv.* 2(2020):638-652. DOI: 10.1096/fba.2020-00059.
- 31) Tadauchi T, Lam C, Liu L, Zhou Y, Tang D, Louie S, Snedecor B, Misaghi S. “Utilizing a regulated targeted integration cell line development approach to systematically investigate what makes an antibody difficult to express”. *Biotechnol Prog.* 35(2019):e2772. DOI: 10.1002/btpr.2772.
- 32) Brian Kelly, “Industrialization of mAb production technology: the bioprocessing industry at a crossroads”, *MAbs.* 1(2009):443-52. DOI: 10.4161/mabs.1.5.9448.
- 33) Borbála Tihanyi, László Nyitray, “Recent advances in CHO cell line development for recombinant protein production”, *Drug Discov Today Technol.* 38(2020):25-34. DOI: 10.1016/j.ddtec.2021.02.003.
- 34) Nathaniel K. Hamaker, and Kelvin H. Lee, “Site-specific Integration Ushers in a New Era of Precise CHO Cell Line Engineering”, *Curr Opin Chem Eng.* 22(2018):152-160. DOI:10.1016/j.coche.2018.09.011.
- 35) Brian Kelley, “Developing therapeutic monoclonal antibodies at pandemic pace”. *Nat Biotechnol.* 38(2020):540-545. DOI: 10.1038/s41587-020-0512-5.
- 36) 金子佳寛「抗体医薬品生産培養技術の課題と展開 (<特集>実用化に資する医薬品生産培養技術の課題と展開～抗体医薬品から細胞医薬品まで～)」*生物工学会誌* 91 (2013), 511-513.
- 37) Huang YM, Hu W, Rustandi E, Chang K, Yusuf-Makagiansar H, Ryll T, “Maximizing productivity of CHO cell-based fed-batch culture using chemically defined media conditions and typical manufacturing equipment”, *Biotechnol Prog.* 26(2010):1400-10. DOI: 10.1002/btpr.436.
- 38) Ningyan Zhang, Liming Liu, Calin Dan Dumitru, Nga Rewa Houston Cummings, Michael Cukan, Youwei Jiang, Yuan Li, Fang Li, Teresa Mitchell, Muralidhar R Mallem, Yangsi Ou,

Rohan N Patel, Kim Vo, Hui Wang, Irina Burnina, Byung-Kwon Choi, Hans E Huber, Terrance A Stadheim, Dongxing Zha, “Glycoengineered Pichia produced anti-HER2 is comparable to trastuzumab in preclinical study”, *Mabs*. 3(2011):289-98. DOI: 10.4161/mabs.3.3.15532.

- 39) Bonham-Carter J, Shevitz J, “A brief history of perfusion biomanufacturing”, *BioProcess Int.* 9(2011): 24-32.
- 40) Konstantinov KB, Cooney CL, “White paper on continuous bioprocessing”, *J Pharm Sci.* 104(2015):813-20. DOI: 10.1002/jps.24268.
- 41) 吉本 則子, 山本 修一「特集：抗体医薬品生産培養技術の課題と展開～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（後編）～」生物工学会誌 97 (2019), 393-425.
- 42) Petra Gronemeyer, Reinhard Ditz, Jochen Strube, “Trends in Upstream and Downstream Process Development for Antibody Manufacturing”, *Bioengineering* 1(2014), 188-212. DOI: 10.3390/bioengineering1040188.
- 43) Daniel G. Bracewell, Mili Pathak, Guijun Ma, Anurag S. Rathore, “Re-use of Protein A Resin: Fouling and Economics”, *BioPharm International*, BioPharm International-03-01-2015, Volume 28, Issue 3.
- 44) Daniel G. Bracewell, Richard Francis, C. Mark Smales, “The Future of Host Cell Protein (HCP) Identification During Process Development and Manufacturing Linked to a Risk-Based Management for Their Control”, *Biotechnol Bioeng.* 112(2015): 1727-1737. DOI: 10.1002/bit.25628
- 45) 山川 大介, 星野 直美, 倉嶋 秀樹, 栗津 洋寿, 「シングルユース技術に関わる最近の話題」日本 PDA 学術誌 GMPとバリデーション 21(2019), 27-38. DOI: 10.1002/bit.27808.
- 46) Gregory T Frank, “Transformation of biomanufacturing by single-use systems and technology”, *Current Opinion in Chemical Engineering* 22(2018), 62-70. DOI: 10.1016/j.coche.2018.09.006.
- 47) Hiroyuki Kabayama et al., “An ultra-stable cytoplasmic antibody engineered for in vivo applications”, *Nat Commun.* 11, no.1 (2020): 336. DOI: 10.1038/s41467-019-13654-9.
- 48) 赤羽宏友「バイオ医薬産業の課題とさらなる発展に向けた提言」『医薬産業政策研究所リサーチペーパー・シリーズ』No.71 (2018), [http://www.jpma.or.jp/opir/research/rs\\_071/paper\\_71.pdf](http://www.jpma.or.jp/opir/research/rs_071/paper_71.pdf)
- 49) Beck A et al, “Strategies and challenges for the next generation of antibody-drug conjugates”, *Nat Rev Drug Discov.* 16 (2017) : 315-337, [https://www.nature.com/articles/nrd.2016.268?WT.feed\\_name=subjects\\_biotechnology](https://www.nature.com/articles/nrd.2016.268?WT.feed_name=subjects_biotechnology) (2021年2月2日アクセス) .
- 50) Dr. umbreen hafeez et al., “Antibody-Drug Conjugates for Cancer Therapy”, *Molecules* 25, no. 20 (2020): 4764. DOI: 10.3390/molecules25204764.
- 51) *Chem. Soc. Rev.*, 2021, Advance Article. DOI: 10.1039/D0CS00310G
- 52) Holliger P., and Hudson P.J., “Engineered antibody fragments and the rise of single domains.”, *Nat. Biotechnol.* 23 (2005) : 1126-1136. DOI: 10.1038/nbt1142
- 53) 菅 裕明, 高木 淳一, “環状ペプチドをタンパク質構造に提示させる超汎用法” JP 特許第 6598344 号 (P6598344) 国際特許 W02019/026920.
- 54) Meng Zhang, Che Yang, Ipek Tasan, Huimin Zhao, “Expanding the Potential of Mammalian Genome Engineering via Targeted DNA”, *ACS Synth. Biol.* 10(2021), 429-446. DOI: 10.1021/acssynbio.0c00576.
- 55) Steven M. Woodside<sup>1</sup>, Bruce D. Bowen, James M. Piret, “Mammalian cell retention devices for stirred perfusion bioreactors”, *Cytotechnology* 28(1998), 163-175. DOI: 10.1023/

## 2.1

A:1008050202561.

- 56) Leda Castilho, Ricardo Medronho, “Cell Retention Devices for Suspended-Cell Perfusion Cultures”, *Advances in Biochemical Engineering/biotechnology* 74(2002), 129-69. DOI:10.1007/3-540-45736-4\_7.
- 57) Damien Voisard, F Meuwly, P.-A. Ruffieux, G Baer, A. Kadouri, “Potential of cell retention techniques for large-scale high-density perfusion culture of suspended mammalian cells”, *Biotechnol Bioeng.* 82(2003), 751-65. DOI: 10.1002/bit.10629.
- 58) Aydin Kavara, David Sokolowski, Mike Collins, Mark Schofield, “Chapter 4 - Recent advances in continuous downstream processing of antibodies and related products”, *Approaches to the Purification, Analysis and Characterization of Antibody-Based Therapeutics* (2020): 81-103. DOI: 10.1016/B978-0-08-103019-6.00004-7.
- 59) Hang Zhou, Mingyue Fang, Xiang Zheng, Weichang Zhou, “Improving an intensified and integrated continuous bioprocess platform for biologics manufacturing”, *Biotechnol Bioeng.* 118(2021): 3618-3623. DOI: 10.1002/bit.27768.
- 60) 厚生労働省「医薬品産業強化総合戦略 ～グローバル展開を見据えた創薬～」 <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/0000194059.pdf> (2023年2月17日アクセス)
- 61) 中村 春木, 近藤 裕郷, 善光 龍哉, “創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 (BINDS)「知って、使って、進む あなたの研究」” *MEDCHEM NEWS* 30 (2020) 58-62.
- 62) Watanabe R., Komatsu T., Sakamoto S., et al., “High-throughput single-molecule bioassay using micro-reactor arrays with a concentration gradient of target molecules.”, *Lab on a Chip* (2018). DOI:10.1039/c8lc00535d.
- 63) JST-CRDS 科学技術未来戦略ワークショップ報告書「生体との相互作用を自在制御するバイオ材料工学」CRDS-FY2018-WR-04 (2018)
- 64) Ito, K.R., Obika, S. “Recent Advances in Medicinal Chemistry of Antisense Oligonucleotides.”, *Comprehensive Medicinal Chemistry III* 6 (2017) : 216-232. DOI: 10.1016/B978-0-12-409547-2.12420-5.
- 65) JST-CRDS 研究開発の俯瞰報告書『主要国の研究開発戦略(2020年)』CRDS-FY2019-FR-02(2020)
- 66) JST-CRDS 研究開発の俯瞰報告書『主要国の研究開発戦略(2019年)』CRDS-FY2018-FR-05(2019)

## 2.1

俯瞰区分と研究開発領域  
健康・医療