

医薬品原材料としての生物由来物質の現状

絵野沢 伸

国立成育医療センター研究所 移植・外科研究部

Biologics in medical products

Enosawa Shin

Department of Innovative Surgery, National Research Institute for Child Health and Development

Although the methodology of chemical synthesis and bioengineering has been advanced, biological materials or biologics are still used for numerous medical products because of technical reason and cost advantage. Not only albumin and globulin that are from human serum, but also a lot of other medicines are made from tissues and organs of domestic animals and human materials. The former includes heparin, pancreatin, thromboplastin, liver extract, etc. In the latter, human urine is one important source of medicines, such as gonadotropin, ulinastatin, and follicle-stimulating hormone (FSH). Placenta is an only human organ used as raw materials of medicine. There are two approved medicines produced by human placenta; one for liver diseases and the other for menopause disorder. All medical supplies are examined and approved according to a guideline defined by ICH (International Conference on Harmonization). Biologics are mainly under the regulation of ICH guideline Q5A. However, there is no universal standard in the testing. An unpredictable incident happened in phase I trial of TGN1412, a monoclonal antibody against CD28. The experimental design itself was not really accusable but the outcome of multiorgan failure reminded us of hazardous nature of clinical trial. It is necessary to keep the balance between subject protection and development of new medicine, especially in the field of novel medical technology, regenerative medicine.

1. はじめに

化学合成や遺伝子工学が進んだ現在でも多くの医薬品に生物由来原料が使用されている。このことは意外に思われるかもしれないが、理由は効果と生産コスト面で合成品よりも優れるからである。また技術的にまだ人為的な合成ができない場

合もある。漢方薬を思い浮かべればわかるように、もともと薬は自然界に存在するものから見出されてきている。従って、生物に由来する材料は創薬の本流なのである。化学合成は不純物のない「きれいな」物質を作り出すというイメージを抱きがちであるが、一概に合成品の方がより安全であるとは言えない。化学合成で用いられる有毒な原材

*本総説は第34回日本臓器保存生物医学会定期学術集会（平成19年11月16, 17日, 玉置透会長, 札幌）シンポジウム1生体材料の医薬品開発に向けての発表内容をもとに書き起こしたものである。

別刷請求先：絵野沢 伸 〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1国立成育医療センター研究所
E-mail: senosawa@nch.go.jp

表1 生物由来原料から作られる医薬品

原料と一般名を挙げた。名称は日本医薬品集2008年版²⁾によった(以下同じ)。

生物由来製品

ヒト尿；ウロキナーゼ，カリジノゲナーゼ，ウリナスタチン，ヒト絨毛性腺刺激ホルモン，ヒト下垂体性腺刺激ホルモン，ミリモスチム
 ブタ小腸；ヘパリン，低分子ヘパリン
 ブタ膵；トリプシン
 ブタ胃；ペプシン
 ブタ肺；トロンボプラスチン
 ウシ肺；アプロチニン，トロンボプラスチン
 細胞培養上清；天然型インターフェロン，非組換えモノクローナル抗体
 遺伝子組換えタンパク；表2参照
 その他；ワクチン，毒素，抗毒素，抗生物質，非タンパク質（ポリフィマー）

特定生物由来製品

ヒト血液を原料とするもの；フィブリノゲン，血液凝固因子Ⅷ，同Ⅸ，トロンビン，アンチトロンビンⅢ，ヒト血清アルブミン，ヒト免疫グロブリン，ヒトハプトグロビン，全血，新鮮凍結血漿，など
 ヒト胎盤を原料とするもの；肝機能改善薬（ラエンネック[®]），更年期障害・乳汁分泌促進（メルスモン[®]），その他；添加物としてヒトアルブミンを使用しているものと遺伝子組換えタンパク製造の原材料として米国産ウシ由来物質を用いているものが数品指定されている。

上記以外で生物由来物質を含むもの

ブタ膵；パンクレアチン
 ブタ肝；肝臓エキス

料の残留や触媒の混入，その他製造プロセス上の事故もある。乳児用粉ミルクに原材料の不純物のヒ素が混入した事件や食用米ぬか油に化学プラントの加熱媒体のPCBが混入した事件は，まさに人為的な原因による¹⁾。もちろん生物材料も工学的な技術をもって薬に加工されるので，この部分の危険性は共有している。そこで本稿では原材料という視点からの生物由来医薬品材料の現状，規制，注意すべき事項について述べる。また，新しい医療技術である再生医療では，細胞など生物そのものと言ってよいものが医療ツールとして使用される。これらに関する許認可の仕組みについても言及したい。

2. 生物材料を原料とする認可医薬品

生物材料を原料とする医薬品は，生物由来製品，特定生物由来製品，およびその両者に属さないものがある。生物由来製品とは，植物以外でヒトを含む生物に由来する物を原材料として使用する医薬品や医療機器で，製造にあたり特別の注意を要するものである。表1に挙げたようにヒト由来では尿から抽出される薬物が数多くある。ウロキナーゼ（血栓溶解），カリジノゲナーゼ（循環改善），ウリナスタチン（ミラクリッドとして市販されている循環改善薬），ミリモスチム（M-CSF，Macrophage-Colony Stimulating Factor）の他，生殖補助医療に必要な2種のホルモン，すなわち絨毛性腺刺激ホルモン（ゴナドトロピン）と卵胞刺激ホルモンがそれぞれ妊婦尿と閉経後の女性尿から得られている。これらの中で卵胞刺激ホルモンやウロキナーゼはリコンビナント製剤中にも同じ構造，あるいは同等の薬効を有するものがある。こういった尿は集団生活をしている人達，すなわち軍隊や修道院などから得ているという。また妊婦尿は有志から集めているらしい。このように原料のロット管理には努力がなされている。尚，原料尿は輸入品の使用も可である。

生物由来製品の中で特に感染症発生のリスクが高いものが特定生物由来製品である。多くはヒト血液製剤であるが，ヒト胎盤から作られる2種の医薬品も含まれている。創薬資源としてのヒト胎盤の利用については既報に記した³⁾。簡単に述べると，個々に提供者情報を有する胎盤が月に3,000個程度，医薬品原料として供給されているという。尚，このヒト胎盤はすべて国内からの供給で，輸入はされていない。このように血液や胎盤は，尿に比べてさらにトレーサビリティに注意が払われている。この差は，厚生労働省の告示の文言から類推するに，感染因子混入のリスクが高く，また感染因子の不活化に技術的な限界があるためと思われる。この他，遺伝子組換え医薬品の中で，製剤中にヒトアルブミンを加えたものや製造過程で米国産ウシ由来物質を使用するものが特

表2 遺伝子組換えによる医薬品

括弧内は当該医薬品に対応する生理活性物質名(すべてヒトの分子を対象としているので接頭辞のヒトは省略した)。
*1 さまざまな分子デザインの医薬品が存在するもの。総称として記す。*2 それぞれアミノ酸配列が異なる複数の医薬品が存在する。各分子で若干薬効も異なる。

インスリン*1
グルカゴン
インターフェロン*1
アルブミン
セルモロイキン*2 (IL2)
カルペリチド (HANP, 心房性Na利尿ペプチド)
ソマトロピン (成長ホルモン)
フォリトロピン (卵胞刺激ホルモン)
ベグビソマント (成長ホルモン受容体拮抗薬)
メカセルミン (IGF1, Insulin-like growth factor 1)
トラフェルミン (bFGF)
ナルトグラスチム*2 (GCSF)
アガルシダーゼ*2 (ムコ多糖症関連酵素)
アルグルコシダーゼ (糖原病関連酵素)
アルテプラゼ*2 (tPA, Tissue Plasminogen Activator)
エタネルセプト (TNF受容体アナログ)
エボエチン (エリスロポエチン)
エプタコグ, オクトコグ (血液凝固第Ⅶ, Ⅷ因子)
ヒト化モノクローナル抗体 (MoAb)
インフリキシマブ (抗TNFアルファMoAb)
トラスツズマブ (抗上皮増殖因子受容体2型 (HER2) MoAb)
ベバシズマブ (抗VEGFMoAb)
リツキシマブ (抗CD20MoAb)
バリビズマブ (抗RSウィルスMoAb)
トシリズマブ (抗IL6レセプターMoAb)
バシリキシマブ (抗IL2レセプターMoAb)
ゲムツズマブオゾガマイシン (抗CD33MoAbと抗ガン剤が結合)

定生物由来製品に分類されている。特定生物由来製品に関しては、医療機関における使用記録を20年間、製造業者等における製品の譲渡記録等を30年間保管するよう規定されている。

生物由来製品にはワクチン、抗毒素(ハブ毒に対するウマ抗血清など)、各種抗生物質、株化細胞の生産物、遺伝子組換えタンパク製剤も含まれている。生物由来原料を使用しているが生物由来製品ではないものとしてブタ臍から抽出されるパンクレアチン(消化酵素製剤)やブタ肝から抽出される肝臓エキス(肝機能改善薬として使用、成分の主体はFAD)がある。これらはおそらく抽出過程で感染因子の不活化が十分可能であるとい

う判断がなされているのであろう。また一部の遺伝子組換え医薬品で生物由来製品ではないものもある。医薬品それぞれの性質や生産方法は多種多様なため、個々に判断の根拠があるのだと思われる。歴史的経緯を知らないと現在の分類の根拠を知ることはなかなか難しい。

遺伝子組換えタンパク製剤(表2)は製造過程で細胞や微生物、さらに最近は家畜そのものを用いるために生物由来製品(あるいは前述の理由で特定生物由来製品)に分類されている。以前、ブタやウシの臓器から得ていたインスリンや成長ホルモンはすべてが遺伝子組換え医薬品に代替わりしている。ヒトアルブミンはまだ血液製剤が主流であるが、徐々に遺伝子組換え体に移行する気配を見せている。現在薬価は遺伝子組換えアルブミン溶液であるメドウェイ注5%(250mL)が9,602円、献血アルブミン5%(250mL)が7,742円である。組換え体のすべてが天然の生理活性物質を正確に模している訳ではなく、遺伝子が由来する細胞のアミノ酸配列が若干異なるので別の名称が付けられている場合や、敢えて人為的に配列を変えて薬効に違いを持たせているものがある(表2に*1, *2として示した)。さらに、最近のモノクローナル抗体薬はFc部分など抗原性の高い部分をヒト化した人工改変物が増加している。この領域の進歩はめざましい。

遺伝子組換え医薬品の問題としては、まずコスト高が挙げられる。ここで言うコストは、生産に直接関わるものだけでなく、施設管理や水処理費にまで及ぶ。実用面では、複合タンパク質では糖鎖修飾がないために半減期が短縮するといった生物学的な問題、コラーゲンなどの高分子はリコンビナント化に適さないという技術上の問題がある。とはいえ、品質管理に優れ、人為的な修飾が可能なこの技術は今後ますます創薬に取り入れられることになると思う。

3. 動物工場の現在

遺伝子組換え技術でタンパク性医薬品を大量生産する方法として、遺伝子組換え家畜(トランス

ジェニック家畜)を作り、乳汁中に医薬品を分泌させる技術がある。1990年代、体細胞クローン羊ドリー作成で有名なPPL Therapeutics IncやGenzyme Transgenicなど、米英を中心にいくつかの企業がこれに取り組んでいた。しかし生物製剤としての品質確保の壁と狂牛病問題の打撃で2000年前後には下火になってしまった。ところが、地道な研究開発の結果、初めてのトランスジェニック家畜医薬品が2006年7月に欧州で認可された。GTC Biotherapeutics社(米国)の遺伝子組換えヤギによるアンチトロピン, ATrynである⁴⁾。その後2009年には米国FDAも認可した。これを機に遺伝子組換え家畜による複数の医薬品の認可が進むと見られている。GTC BiotherapeuticsはもとはGenzyme Transgenicの子会社で、のちに独立。約15年かけてようやく認可にこぎつけたという。日本では、協和発酵キリンがウシ乳汁中にヒト型抗体を分泌させる技術を有している。ただしこの技術自体は、米バイオベンチャーのHematec社のものである。

4. 生物製剤の認可基準

医薬品は純度という点では研究試薬に比べてかなり甘いが、逆に安全面は厳しく監視されている。申請された医薬品はICH(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 日米EU三極医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議)で定められたガイドラインに従って審査される。生物由来物質を含む医薬品は、遺伝子組み換えなど生物化学工学的な手法で作られる医薬品に対するものと同じ基準が適用される。特に関わりが深いのはガイドラインQ5A(R1)で、バイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価を定めている⁵⁾。ここでの評価基準はあくまでも製品の感染性である。原材料がウイルス陽性であっても、そのウイルスに感染性がない、あるいは感染性が低ければ審査の敷居は低いし、精製の過程で除去あるいは不活化できれば許可される。内因性レト

ロウイルスは原料には常に存在するものという基本認識があり、生産工程での除去が求められる。ウイルス除去に有効と考えられる処置は、加熱、有機溶媒や界面活性剤の添加、酸性化、放射線照射、ろ過、カラムクロマトグラフィー、分画・抽出である。わが国の考え方としては、これらの工程のうち原則として2つを行うことになっている。除去がなされている証明は、同じあるいは類似のウイルスを原材料に混入させて生産プロセスを試す「スパイク試験」による。ウイルス有無の検定は、感染性が視点となることから、電子顕微鏡によるウイルス粒子の観察、培養細胞や実験動物への感染性試験、抗体産生試験、逆転写酵素活性測定(レトロウイルスの場合)が重要で、PCRによる検査は重視されない。しかしこれらを確かめる標準的方法論はなく、個別審査に頼るところが大きい。

5. 事故例

生物由来製品の事故はこれまでに、血液製剤による肝炎ウイルスやHIVの伝播、ヒト脳硬膜によるクロイツフェルトヤコブ病の伝播がある。現在、医薬品へのウシ由来物質の利用は厳重な規制のもとで行われているが、規制以前を含め医薬品を通じてウシ海綿状脳症(狂牛病)に起因する脳症を発症したという報告はない⁶⁾。また遺伝子組換え医薬品を含め、細胞培養によって生産された医薬品で、製造工程に起因する事故は起こっていない。しかしながら生物由来医薬品特有の危険性がある。すなわちリガンドとしての特異性が高く、作用も強力なことが多いので従来の低分子化学物質薬とは異なる生体反応を示す場合があることに注意しなくてはならない。

2006年3月に英国で起きたTGN1412事件では、抗体医薬品の第1相試験の開始早々に投与群の6名全員に重篤なアナフィラキシー様症状が出て生命の危険に曝された⁷⁾。これは動物実験では認められなかった副作用であり、治験プロトコルにも明確な違反があったとは特定されていないという。この事例からふたつのことを感じる。ひとつ

は、被験者の危険は思いの外高いことの再認識。もうひとつは、今後の新薬開発にブレーキがかからないか、という懸念である。やむを得ぬ事例として切り捨てずに、被験者保護と新薬新規医療技術開発のバランスに、よりいっそうの配慮と工夫のある枠組を作る必要がある。

再生医療の領域では脳に移植された神経幹細胞ががん化したという報告がなされている⁸⁾。イスラエル、テルアビブ大学のグループは、ヒト胎児由来神経幹細胞を移植された運動失調症 (Ataxia Telangiectasia) の13歳男児に移植細胞由来と考えられる多発性の神経膠腫を発見した。移植はモスクワで9歳、10歳、12歳の時に脳内およびくも膜下に行われた。細胞ドナーは8～14週の中絶胎児で、1回の移植に対して1～2体から細胞を採取している。病理検査でがん組織と患者の遺伝子型が異なるため、このがんは移植細胞由来と考えられるという。組織は分化型で成長も遅いため病理学的には良性と判断された。また、患者の原疾患であるAtaxia Telangiectasiaは免疫低下を合併することが多く、このことも腫瘍化に促進的に働いたと推察している。尚、腫瘍の切除は成功したと記されている。

2つ目に挙げた例は、患者の利益を思っで行われた実験的医療が思わぬ結果をもたらしたというもので、先のPhase I スタディーにおける有害事象とは若干性格が異なる。医療の発展はリスクと隣り合わせで成し遂げられているという一例として歴史に残るであろう。動物実験において神経幹細胞の移植後にドナー由来の腫瘍が発生したという報告はほとんどないことを考えると、両事例ともに臨床は前臨床研究の延長にはないということ明確に示している。医療の最先端の舵取りは非常に難しい。

6. 再生医療の許認可制度

通常の治験の場合は(独)医薬品医療機器総合機構が治験届を受理することによって開始される。しかしながら再生医療などの新しい医療技術の治験に際しては、確認申請が必要である。これ

表3 J-TEC社人工皮膚「ジェイス」の道のり

平成14年3月5日	確認申請承認, 治験開始
平成19年10月3日	製造販売承認
平成20年12月17日	健康保険収載決定, 価格306,000円

は平成11年7月の「906号」として有名な通知に記されている⁹⁾。この通知で対象とするのは、組織工学・細胞治療技術に利用される人又は動物由来の細胞・組織を加工(薬剤処理, 生物学的特性改変, 遺伝子工学的改変等。加工の定義は1314号通知にある¹⁰⁾)した医療用具又は医薬品(これを906号通知中では「細胞・組織利用医療用具等」と略している)の治験等である。今までに確認申請が通った(正式には、確認申請が適合と判断された)のは次の8件である(括弧内は申請者等と受理年)。樹状細胞によるがん免疫療法(キリンファーマ(現協和発酵キリン), 米アルゴス社との共同研究, 平成13年), 自家培養皮膚(J-TEC, 平成14年), HGF遺伝子治療(アンジェスMG, 平成15年), 自家培養軟骨(J-TEC, 平成16年), 骨格筋芽細胞移植(テルモ, 米ダイアクリン社との共同研究, 平成18年), 骨髄由来ヒト間葉系幹細胞(日本ケミカルリサーチ, 米オサイリス社との共同研究, 平成19年), HSV-TK遺伝子治療(タカラバイオ, 平成19年), 複合型培養皮膚(ビーシーエス, 平成19年)。ただし、樹状細胞によるがん免疫療法はその後中止、複合型皮膚培養はビーシーエスが昨年11月に破産したため中止された。

この中でもっとも進んでいるのはJ-TECの自家培養皮膚である。その足跡を表3に示した。確認申請が許可されたのが平成14年3月。その5年5ヶ月後に製造販売承認が下り、さらに1年4ヶ月後に保険収載が認められている。確認申請作業には約1年半かかったそうで、それから数えると8年余りの道のりである。最終的な保険収載価格には306,000円で、製造販売承認を伝える新聞記事にある1件1000万円超という会社の試算¹¹⁾とは大きく離れている。とはいえ、J-TECは「再生医療」

という新しい医療分野に果敢に挑戦しているわが国のトップランナーであることは間違いない。今後、J-TEC社がどのように会社としての経営を図るか、また国がどのような政策的な舵取りをするか、非常に興味のあるところである。

確認申請を行うのは細胞・組織利用医療用具等の治験に先立つ場合である。保険収載を目指さず、臨床研究として再生医療研究を行う場合もある。その代表は、細胞シートのセルシード社である。セルシードの技術の応用は、心筋シートや角膜シートとして臨床で使われている。また現在動物実験で優れた成果が示されている食道や膀胱の修復も次に控えるといつてよいであろう。これらの研究開発は、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針¹²⁾のもとで行うことになる。同時に厚生労働省は平成17年度より、次世代医療機器評価指標検討会を置き、そのワーキンググループとして平成19年度から細胞シートをモデルケースとして再生医療に関する評価指標の検討を行っている¹³⁾。通常、臨床研究データによる保険収載は認められないが、生体肝移植のように臨床が先行して後から保険収載がなされる例もあり、今後、再生医療を位置付けがどのようになされるか、これもまた興味深い。

7. おわりに

本稿は平成19年に玉置透会長のもとで行われた第34回日本臓器保存生物医学会のシンポジウム1、生体材料の医薬品開発に向けて、における私の発表をもとに書き起こしたものである。シンポジウムは、東京薬科大学臨床薬理学の平野俊彦先生と私がオーガナイザーとなり、講演では私の他、第一三共株式会社の三浦慎一先生が「新薬開発研究におけるヒト肝由来試料の利用」、農業生物資源研究所の竹澤俊明先生が「動物組織を薄切した切片を細胞の培養担体に利用した培養モデルの特徴と創薬研究への応用構想」を発表された。私の発表は、どちらかと言えば現状認識に留まり、今後の展望にはあまり触れなかった。今回の書き起こしでは将来展望にも少し踏み込んでみたが、ま

だまだこの分野の新しい動きを読みとることは難しい。三浦先生、竹澤先生のご発表はどちらも「開発」という将来に向けた前向きなたいへん優れた内容であった。今回、シンポジウムの全体像をお伝えできないことが非常に残念であるが、竹澤先生は当時の内容をさらに最新版に変えて本誌2008年第2号に寄稿されているので¹⁴⁾、併せてお読みいただければ幸いである。

参考文献

- 1) 中尾政之. 失敗百選. 41の原因から未来の失敗を予測する. 森北出版. 2005
- 2) 日本医薬品集フォーラム監修. 日本医薬品集 医療薬 2008年版. じほう. 2008
- 3) 絵野沢 伸. ヒト胎児組織・細胞の研究利用に関する現状と問題点の抽出. *Organ Biology* 12 (2); 155-166, 2005
- 4) European Medicines Agency. European public assessment report (EPAR), A Tryn, EPAR summary for the public (EMA/H/C/587). <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/atryn/058706en1.pdf>
- 5) (独) 医薬品医療機器総合機構. 日米EU医薬品規制調和会議. http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html
- 6) 厚生労働省. トピックス. 牛海綿状脳症 (BSE) 等に関するQ&A. 平成21年3月23日更新版. <http://www-bm.mhlw.go.jp/topics/0103/tp0308-1.html#4q1>
- 7) Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA (英国)). TGN1412 final report-3. 2006. <http://www.mhra.gov.uk/NewsCentre/Pressreleases/CON2023822>
- 8) Amariglio N, Hirshberg A, Scheithauer BW, Cohen Y, Loewenthal R, Trakhtenbrot L, Paz 1 N, Koren-Michowitz M, Waldman D, Leider-Trejo L, Toren A, Constantini S, Rechavi G. Donor-derived brain tumor fol-

- lowing neural stem cell transplantation in an ataxia telangiectasia patient. PLoS Medicine 6 ; 0221-0231, 2009
- 9) 厚生省医薬安全局長. 細胞・組織を利用した医療用具又は医薬品の品質及び安全性の確保について. 医薬発第906号. 平成11年7月30日
- 10) 厚生省医薬安全局長. ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について. 医薬発第1314号. 平成12年12月26日
- 11) 日本経済新聞. 再生医療事業化 厚労省「第1号承認」 愛知のベンチャー企業 培養皮膚を製造販売. 平成19年10月3日夕刊
- 12) 厚生労働省. ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針. 平成18年7月3日. <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/iryousai-sei01/pdf/01.pdf>
- 13) (独) 医薬品食品衛生研究所ホームページ. 次世代医療機器評価指標検討会 医療機器評価指標ガイドライン策定審査ワーキンググループ活動報告. <http://dmd.nihs.go.jp/jisedai/index.html>
- 14) 竹澤俊明, 竹内朋代, 落谷孝広, 柳原佳奈, 寺田 聡, 鈴木尚真, 渡邊昌俊. 組織病理学用の切片を動物細胞の培養担体に利用した先端研究. Organ Biology 15 : 107-114, 2008

謝辞

本稿執筆に際し, 3. 動物工場の現在に関して近畿大学生物理工学部三谷匡准教授に, 4. 生物製剤の許可基準に関して医薬品医療機器総合機構山田奈央氏に, 5. 再生医療の許認可制度に関してJ-TEC嶋賢一郎博士に一部情報の提供をいただきました。ここに記して謝意を表します。本調査は政策創薬総合研究事業KHD1027の活動の一部として行いました。