

## 商品紹介 2

# 生殖補助技術用培地およびバイオ医薬品製造用 無血清培地について

機能化学品 2 部 培地事業グループ おのづか あらた  
小野塚 新



## 1. はじめに

当社の100%子会社であるアーバイン・サイエンティフィック社（米国）(IS社)と株式会社アイエスジャパンは、両社の緊密な連携により、お客様のニーズに適した生殖補助技術（ART：Assisted Reproductive Technology）用培地およびバイオ医薬品製造（ICC：Industrial Cell Culture）用無血清培地を世界に販売している。

IS社は米国カリフォルニア州サンタアナ市（ロサンゼルス南）に所在し、ヨーロッパの物流拠点としてアイルランド事務所を保有している。また、主要各国に販売代理店をおいて、世界に培地製品を販売している。

株式会社アイエスジャパンは、JX日鉱日石エネルギー戸田事業所（埼玉県戸田市）内に所在し、IS社製品を日本および中国に販売している。図1にIS社の世界の拠点を示す。本稿にて、これらの培地製品につき紹介する。

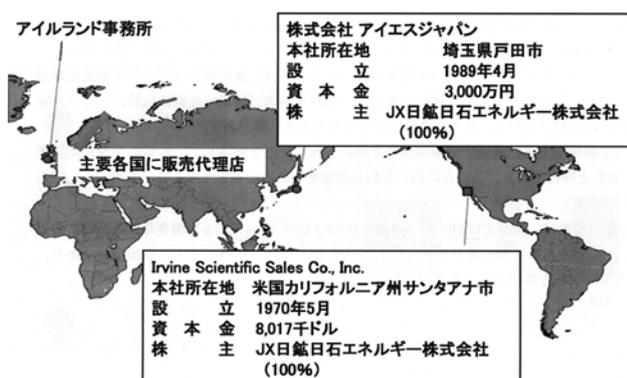


図1 アーバイン・サイエンティフィック社の世界の拠点

## 2. 培地の用途と特徴

### 2.1 培地とは

培地とは、本来は生体内で増殖する細胞を体外で増殖させるため、栄養源と生体環境（pH、浸透圧）を供給するものである。培地は、培養対象の細胞の種類や使用目的によって、エネルギー源となるブドウ糖やタンパク源として

の amino 酸を主体に、ビタミン、無機塩及びその他の微量必須栄養素などからなる異なる組成を持つ。

これらの原料を秤量後、粉碎混合の上、粉末培地（ユーザーが使用時に水に溶解）または液体培地として販売される。

アーバイン・サイエンティフィック社は、ART用培地およびICC用培地を、米国食品医薬品局が定めた最新の医薬品等の製造品質管理基準（GMP: Good Manufacturing Practice）に準拠した施設並びに方法で製造している。また、品質マネジメントの国際規格 ISO13485:2003 の認証を取得している。

### 2.2 ART用培地

ARTは、現在では不妊治療に対する必要不可欠な治療手段となっている。

不妊とは、「生殖年齢の男女が妊娠を希望し、ある一定期間、性生活を行っているにもかかわらず、妊娠の成立を見ない状態」（日本産科婦人科学会）をいい、日本では2年以上経過しても妊娠が成立しない夫婦を不妊症と診断するのが一般的である。日本では、カップルの約10%が不妊症であると考えられている。

不妊症の原因は女性側、男性側あるいはその両方などさまざまである。不妊治療技術の概略を、図2に整理して示す。不妊治療は一般不妊治療と高度生殖補助治療の2種類に大別される。一般不妊治療は、不妊治療の最初の段階で行われるタイミング法や人工授精（精液をそのままか、洗浄濃縮子宮腔内に注入）などであり、一般不妊治療では妊娠に至らない場合や不妊原因に対する治療が難しい場合などには、次のステップとして高度生殖補助治療が行われる。高度生殖補助治療には、体外受精法（後述）や顕微授精法（ガラス管等を使って精子を卵子に注入し受精を促進させる方法）等がある。

人工授精法および高度生殖補助治療で用いられる技術を総称して、一般にARTと呼んでおり、これらに用いられる培地をART用培地または不妊治療用培地と呼んでいる。

ART用培地は、米国ではFDA（Food and Drug Administration: 米国食品医薬品局）の定めた規制510(k)の対象であり、IS社のART用培地は、すべてFDAに届出済みである。日本ではこれらの培地は、研究用試薬として扱われている。<sup>1)</sup>

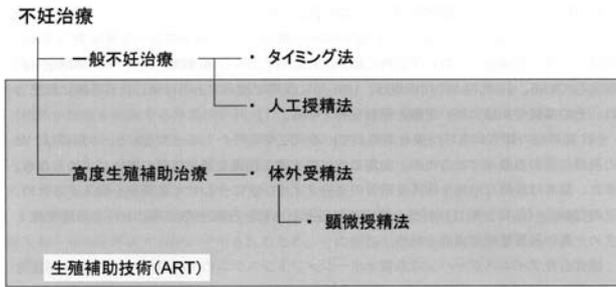


図2 不妊治療技術の概要

体外受精技術の概要を図3に示す。体外受精は、男性から採取した精子と女性から採取した卵子とを母体外で受精させた後、約3日から5日間37℃に加温した培養液中で培養し、その受精卵(胚)を女性の子宮内に移植して妊娠・出産させる技術である。

2010年10月にノーベル賞を受賞したエドワード博士らが1978年に世界初の体外受精児を誕生させて以来、体外受精技術を用いた不妊治療は広く世界に普及している。日本では2008年に約19万件の体外受精技術を用いた不妊治療が実施され、同年の新生児約110万人のうち約2万人がこの技術で誕生しており、世界でも年間約100万件の体外受精技術を用いた不妊治療が実施されている。

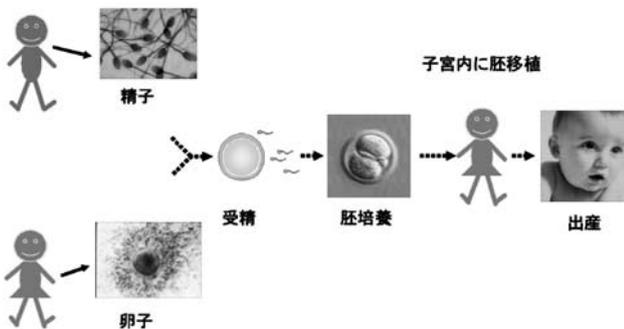


図3 体外受精技術の概要

図4にIS社のART用培地製品群の一部を写真で示す。上記体外受精技術の各手順(1)精子採取と調製、(2)卵子採取と受精準備→(3)受精→(4)胚培養→(5)子宮内に胚移植)に対応して、30種類以上のART用培地を品揃えしている。IS社のART用培地は、1985年に日本で初めて上市以来、世界各国に販売され、その品質や実績に高い信頼と評価を得ている。

ART用培地の顧客は不妊治療を実施している病院や専門クリニックである。本製品は、命の萌芽に関わる製品であるため、安定した培養成績と的確な製品情報の提供が求められる。また、顧客は新鮮な培地を体外受精等の実施タイミングに合わせて必要量を購入するため、正確な納品(品目と期日)が強く要求されるとともに、在庫中や流通における温度管理を含めた高い品質管理が求められる。

株式会社アイエスジャパンは品質マネジメントシステムの国際規格ISO9001の認証を2005年8月に取得し、顧客満足の向上に努めている。



図4 IS社のART用培地製品群の一部

### 2.3 ICC用無血清培地

バイオ医薬品とは、生物が営む生命現象や生体機能を利用して生産された医薬品の総称で、1982年に開発されたヒトインスリンがその第一号である。さらに、インターフェロンや成長ホルモンなど、元々人体にある有用な微量成分やホルモンが相次いで薬剤として開発され、これらは第一世代バイオ医薬品と呼ばれている。現在ではそれらに続き、抗体医薬品(抗体が抗原を認識する特異性を利用して治療に用いる医薬品)を中心とした第二世代バイオ医薬品が急速な発展を遂げつつあり、世界の医薬品売上トップ20のうち5~6品目を占めるまでになっている。抗体医薬品の世界の市場規模は2008年には約3兆円といわれ、2015年には約5兆円に拡大すると予想されている。

バイオ医薬品の生産には微生物や動物の細胞が利用され、培地は、それらの生産過程で微生物や細胞を培養する際に使用されるため、その需要も同様の拡大が予想される。

IS社ではバイオ医薬品製造用、特に抗体医薬品製造用の無血清培地を開発、製造し販売している。上述したように、バイオ医薬品には第一世代と第二世代があるが、第二世代、特に抗体医薬は高度な遺伝子組換え技術を利用して製造される分子量15万程度のタンパク質であり、第一世代のバイオ医薬品と比較すると構造も複雑である。狂牛病の出現等により、バイオ医薬品の製造に求められる基準が年々厳しくなっており、その製造に用いる培地に対しても厳しい品質管理が求められる。

ICC用培地は、アミノ酸、ビタミン、代謝中間体、無機塩及びその他の微量必須栄養素をはじめ様々なサプリメントなど、数十種類の成分で構成されている。過去にはウシ胎児血清や、動物由来成分、植物加水分解物などのサプリメントが使用されていたが、ロット間差の問題や、狂牛病を初めとする人獣共通感染症のリスクを避ける目的で、

最近では化学的に同定された成分のみで構成される完全合成培地に対するニーズが高まっている。

また、酵母や大腸菌による培養も含めて、一般に培養プロセスは化学合成プロセスと比較して単位液量当りの生産物の収率が低い。さらに動物細胞による医薬品生産は、酵母や大腸菌に較べて生産性が低い。このため、顧客である製薬会社は、自社が保有する動物細胞の目的生産物（抗体など）の生産性を最大化することを培地性能に強く求める。

IS社および株式会社アイエスジャパンは、実験計画法やメタボローム解析技術を利用した培地組成の最適化や独自のサプリメントの開発に多くの知見を有している。<sup>2)</sup> また、両社それぞれが研究開発機能を持つことから、両社が連携しながら欧米、日本およびアジアの顧客への迅速な対応、開発およびサンプル提供が可能であるのが強みである。

バイオ医薬品は、開発段階から臨床試験を経て上市されるまでに十年以上を要する。培地はバイオ医薬品の開発段階から使用されるが、高い生産性の要求される製造用に採用されれば、顧客がその医薬品の製造を行う限り継続して購入されることになり、長期間のビジネスになるという特徴を有する。従って、顧客の要求を満たす高い生産性の培地を迅速に開発し、サンプル提供することが重要となる。

また、顧客である製薬会社は医薬品を安定的かつ継続的に供給する社会的責任を負っていることから、培地の安定供給を求める。このためIS社は、従来のカリフォルニア工場に加えて2010年7月にアーバイン・サイエンティフィック東京工場を竣工し、日米2工場体制を整えることによって、立地と製造能力の両面で顧客のニーズに応えることを可能とした。

図5および図6に同工場（所在地：JX日鉱日石エネルギー戸田事業所（埼玉県戸田市）内）の外観および内部の写真を示す。



図5 アーバイン・サイエンティフィック東京工場（外観）



図6 アーバイン・サイエンティフィック東京工場（内部）

ICC用培地は、顧客の細胞に合わせたカスタムメイド製品が大部分を占める。これらの培地は工業生産用に大量に使用されるため粉末で供給され、顧客の工場で水に溶解して使用されることが多い（少量の場合は液体でも販売）。図7にICC用粉末培地および液体培地の写真を示す。



図7 ICC用粉末培地および液体培地

### 3. おわりに

当社のART用培地およびICC用無血清培地は、ともに医療に関わる製品であり、世界の人々の生活の質の向上や健康に寄与できる事は大きな喜びである。高い品質と安定供給を維持し、顧客満足の向上を図るとともに、さらに世界の販売先を拡大し、培地事業の発展を目指す。

#### — 参考文献 —

- 1) 矢野温美, 阿部慎一郎; FDAの認可の意味するところ -ART用機器・消耗品に関する米国での規制: 市販前届出 [510 (k)] Journal of Mammalian Ova Research, 23 (2) : 79-83 (2006)
- 2) 佐藤 渉((株)アイエスジャパン), Bjorn K. Lydersen(IS社); 抗体医薬のための細胞構築と培養技術 (大政健史監修) 第2章 無血清培地の最適化手法について、シーエムシー出版、2010年