

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(遺伝子治療製造技術開発)

研究開発課題 中間報告書

研究開発課題名	遺伝子・細胞治療用ベクターのプラットフォーム製造技術開発
代表機関名	次世代バイオ医薬品製造技術研究組合（技術研究組合）
研究開発代表者名	大政 健史
全研究開発期間	平成30年度～令和5年度（予定）

研究開発の概要

（1）研究開発の概要

わが国では複数の企業・アカデミアが遺伝子治療用ウイルスベクター製造に関する研究開発に取り組んでいるものの、実用化を前提とした製造技術の開発・技術基盤の整備が遅れている。加えて、ウイルスベクターの大量製造に向けた機器・資材・原材料などの多くは、海外のメーカーからの供給に依存しているのが現状である。

本研究の目的は、こうした事態に対処するために、遺伝子治療の事業化に必要な上流から下流までの製造プラットフォーム構築に必要な要素技術を有する産官学が結集し、カルタヘナ法も含めて治験等の実施とその規制対応まで想定した我が国における日本発の遺伝子・細胞治療用のウイルスベクター製造技術基盤を構築することにある。具体的には、①ウイルスベクター生産細胞開発、製造技術開発、分析技術開発、およびこれらの開発した技術を統合した製造プラットフォームを構築すること、②製造に必要な機器・資材・原材料などの国産化を図ることを目的とする。本研究開発には、次世代バイオ医薬品製造技術研究組合、大阪大学、国立医薬品食品衛生研究所および再委託先が参画している。

（2）研究開発の成果

①ウイルスベクター生産細胞開発

AAVベクターの生産に適した既存のHEK293細胞株の改良、ならびに、国産の新規ヒト由来宿主細胞の樹立とAAVベクター製造への適用に関する開発を進めている。細胞開発拠点となる川崎集中研や成育医療研究センター分室を整備し、細胞開発研究を実施するために必要な装置・機器類を設置するとともに、同センターと協力しながら新規ヒト由来宿主細胞を樹立するために必要なヒト由来組織の供給体制を確立した。これまでに数例のヒト由来組織の提供を受け、組織からの細胞分離及び初代培養を行い、不死化細胞の構築に取り組んでいる。

②製造技術開発

遺伝子治療用ベクターの大量製造技術開発拠点となる草津集中研を整備し、製造基盤技術の実証及び製造プラットフォーム技術の構築に必要な数Lから200Lまでの製造検討、実証が行える機器/装置類を設置、運用している。すでに50LスケールでのAAVベクターの製造実証が行われており、

今後は200 Lスケールでの製造検討を行う。また、本事業に参加している各研究機関において、各製造工程に関する要素技術の開発が行われており、培養工程や製造工程において新規技術や新製品の開発が進められている。なお、これらの要素技術の開発には、草津集中研で実施された製造実証の際に得られたサンプル（共通材料）が活用されている。今後、各研究機関において開発された高度要素技術を草津集中研に集約・統合し、ウイルスベクターを大量かつ高効率に製造できる製造プラットフォーム化を目指す。草津集中研のオープン&クローズドエリアでは、本事業に参画している研究機関はもとより、本事業に参画していない研究機関、アカデミア、製薬企業等でも共同利用または共同研究を行うことが可能である。

③分析技術開発

遺伝子治療ウイルスベクターの分析と品質管理、さらに規制科学に関連する研究を進めている。共通材料として提供されたウイルスベクターを用いた研究を中心に行い、前臨床試験、臨床試験、さらには上市後を通じて必須となる分析法ならびに品質評価法を確立し、我が国で遺伝子治療ウイルスベクターの高度品質評価が可能な「分析拠点」、さらには規制科学による評価を実施するウイルスベクターの品質・安全性確保のための「規制拠点」の構築を目指している。これまでに分析拠点として大阪集中研および大阪大学を立ち上げ、日米欧のガイドラインで求められている優先順位の高い分析法の分析条件を検討し、種々の分析手法を確立した。現在までに、既存の分析手法についてはほぼ全て分析が可能となっており、現在最新の高度分析技術の開発と検証に取り組んでいる。また、規制拠点においては分析法の検討や欧米の指針や局方を参照しながら、遺伝子・細胞治療用ベクターの品質評価項目や評価基準等に関する情報の整理と蓄積を行うとともに、分析法の標準化に向けての取り組みを進めている。

（3）今後の課題と方向性

遺伝子治療用ウイルスベクターの大量製造技術の開発には、上記の細胞開発、製造技術開発、分析技術開発を統合し、事業化に必要な上流から下流までの製造技術をつなげることでプラットフォームを構築し、効率よくパッケージ化する必要がある。そこで、レファレンス技術（現行技術）との比較、現在開発している技術に関する課題の解決、さらにはプラットフォーム化に必要な技術の導入も含めた総合戦略を立てて研究開発を進めるとともに、認定事業等を通じて速やかな社会実装を目指す。