

創薬基盤推進研究事業 研究開発課題 事後評価報告書

| | |
|----------|---|
| 研究開発課題名 | 次世代バイオ医薬品の高度な生産技術に関する人材育成に資する教育プログラムの作成 |
| 代表機関名 | 一般社団法人バイオリジクス研究・トレーニングセンター |
| 職名 | 代表理事 |
| 研究開発代表者名 | 豊島 聡 |
| 全研究開発期間 | 平成 30 年度～令和 2 年度 |

1. 研究開発成果

【研究背景及び目的】

医薬品市場に占める、抗体医薬品等のバイオ医薬品の割合が増大している一方で、国内におけるバイオ医薬品等の生産拠点が少ないことなど基盤整備の遅れが指摘されており、なかでも、遺伝子治療分野の研究開発・実用化の最大のボトルネックの一つとして挙げられるのは、遺伝子治療用ウイルスベクター製造技術に携わる高度専門人材が不足していることである。この問題を解消するには、遺伝子治療用ウイルスベクター製造技術とそれに関する知識の普及を図る教育プログラムの作成とそのプログラムに基づく人材育成の実施が有効であり、それらにより遺伝子治療製品の製造、開発および品質管理技術のレベルを国際レベルまで向上させることを目的とした。教育の対象は、製薬企業やベンチャー企業、病院、大学医学部、規制当局などの遺伝子治療に関わる者とした。この人材育成により、具体的には治験薬の開発の促進、臨床試験の加速化など、遺伝子治療製品の開発過程を迅速化・効率化し、日本発の革新的な遺伝子治療用医薬品の創出を図ることを目標としている。

本研究開発では、教育プログラムの概要を策定し、次のステップに従い、単元ごとに教材を作成する方針で研究開発を進めてきた。

- 1) 教育カリキュラムとそれを構成する教材の作成
- 2) 作成された教育カリキュラムとそれを構成する教材を改善、検証するための講習の実施
- 3) 2) を受けた教育カリキュラムとそれを構成する教材の改善

【研究成果】

1) プログラム全体のカリキュラムの策定

開発研究代表者および開発研究分担者が主体となり、遺伝子治療の概論、遺伝子治療の各論、遺伝子治療に係る規制、遺伝子治療のトランスレーショナルリサーチ、ウイルスベクターの製造および品質管理手法から GMP 製造までを網羅する内容でプログラム構成を勘案し、3つの単元に分け教材作成を計画した。また単元のまとめや班会議等の節目において可能な限り教材を見直し、新しい技術・規制要件をもれなく教材に組み込んでいける体制で進めた。また、遺伝子治療の実

施の際に必要な行政手続き等に関わる情報として、カルタヘナ対応、遺伝子治療用製品等の治療開始前までに実施すべき事項なども教材に組み込む方針とした。

単元における項目は、期中の班会議で適宜見直し、最終的には次のとおりとした。

単元[1]

1. 座学: 遺伝子治療とウイルスベクターの概要
2. 座学: 遺伝子治療用ウイルスベクターの製造、品質試験、特性解析の概要
3. 座学: 腫瘍溶解性ウイルスベクターについて
4. 実習: 実習に向けた P1、P2 実験室でも扱えるウイルスベクターの準備

単元[2]

5. 座学: 遺伝子治療用ウイルスベクターの製造
6. 座学: 遺伝子治療のトランスレショナルリサーチ
7. 座学: 遺伝子治療に係る規制
8. 実習: P2 実験室でのウイルスベクター作製 ラボワーク

単元[3]

9. 座学: ウイルスベクターを利用した細胞治療
キーワード: ex vivo, CAR-T, 造血幹細胞
10. 座学: 先天性疾患に対する遺伝子治療
11. 座学: ゲノム編集技術を利用した遺伝子治療
12. 実習: P2 実験室でのウイルスベクター作製 GMP 製造技術
13. 実習: P2 実験室でのウイルスベクター作製 品質試験、特性解析

2) 単元[1] の教材作成、講習/検証、改善

- 座学: 遺伝子治療とウイルスベクターの概要
 座学: 遺伝子治療用ウイルスベクターの製造、品質試験、特性解析の概要
 座学: 腫瘍溶解性ウイルスベクターについて
 実習: 実習に向けた P1、P2 実験室でも扱えるウイルスベクターの準備

単元[1] で作成した教材の概要を表1にまとめた。

表1: 単元[1]教材概要

| | |
|----|--|
| 座学 | <p>遺伝子治療とウイルスベクターの概要</p> <p>遺伝子治療総論に加え、<i>in vivo</i> 遺伝子治療(先天性疾患)に用いられるアデノウイルス随伴ウイルス(AAV)ベクター、<i>ex vivo</i> 遺伝子治療(先天性疾患、がん)に用いられるレトロウイルスベクター・レンチウイルスベクター、<i>in vivo</i> 遺伝子治療(がん)で用いられる腫瘍溶解性ウイルスについて開発の歴史、現状、課題、動向、展望を概説。</p> |
|----|--|

| | |
|----|---|
| 座学 | 腫瘍溶解性ウイルスベクター(アデノウイルス) 腫瘍溶解性アデノウイルス(AdV)についての解説、規制当局対応も含む研究開発事例の紹介、海外 CMO での治験薬(医師主導治験)製造工程の概説。 |
| 座学 | 腫瘍溶解性ウイルスベクター(単純ヘルペスウイルス) 腫瘍溶解性ウイルスのうち単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)について、ウイルスの特徴、操作対象遺伝子、開発の経緯・各製品の特徴、及び品質・安全性からの留意点を、事例を交えて解説。 |
| 座学 | 遺伝子治療用ウイルスベクターの製造、品質試験、特性解析の概要 抗体医薬などのバイオ医薬品の製造工程と比較する形でウイルスベクターの製造工程を概説、ウイルスベクターの製造、品質試験、特性解析に特徴的な項目についてはガイドライン等の内容を紹介し詳細に解説。 |
| 実習 | 実習に向けた P1、P2 実験室でも扱えるウイルスベクターの準備 P1、P2 実験室でも扱えるウイルスベクターとして、遺伝子組換えアデノウイルス、遺伝子組換えアデノ随伴ウイルスを、また生産細胞、力価評価細胞として HEK293 細胞、RC32 細胞を準備し、生産から品質評価試験までの実習を可能とした。 |

3) 単元【2】の教材作成、講習/検証、改善

座学: 遺伝子治療用ウイルスベクターの製造

座学: 遺伝子治療のトランスレーショナルリサーチ

座学: 遺伝子治療に係る規制

実習: P2 実験室でのウイルスベクター作製 ラボワーク

単元【2】で作成した教材の概要を表2にまとめた。

表2: 単元【2】教材概要

| | |
|----|---|
| 座学 | 遺伝子治療用ウイルスベクターの製造 ウイルスベクターの一般的な製造及びプラットフォームを概説し、品質に影響を与える開発・製造上のポイントを解説。また、GMP 製造における施設・設備の留意点も概説。 |
| 座学 | 遺伝子治療のトランスレーショナルリサーチ トランスレーショナルリサーチ(TR)の概説、アカデミアでの研究開発(基礎研究から出口への戦略に必要な情報)、国内外の開発事例の紹介、レギュラトリーサイエンス総合相談・戦略相談および事例・体験を交えた両相談における留意点などを解説 |
| 座学 | 遺伝子治療に係る規制 遺伝子治療の臨床研究と治験に係る規制、遺伝子治療に係るカルタヘナ法規制(第一種使用等・第二種使用等)、遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保に関する指針について詳細に解説し、遺伝子治療の規制の国際調和については ICH の見解及 |

| | |
|----|---|
| | び関連団体の最新動向を紹介。参考資料・URL も掲載。 |
| 実習 | P2 実験室でのウイルスベクター作製 ラボワーク 次の内容を含むプロトコルに加え、実技操作の動画を含む教材 1. 遺伝子組換えアデノウイルスの増幅 2. 遺伝子組換えアデノウイルスの精製 3. 遺伝子組換えアデノウイルスの力価測定(ブランク法) 4. 遺伝子組換えアデノウイルスによる細胞への EGFP 遺伝子導入 |

4) 単元 [3] の作成、講習/検証、改善

座学: ウイルスベクターを利用した細胞治療

キーワード: ex vivo, CAR-T, 造血幹細胞

座学: 先天性疾患に対する遺伝子治療

座学: ゲノム編集技術を利用した遺伝子治療

実習: P2 実験室でのウイルスベクター作製 GMP 製造技術

実習: P2 実験室でのウイルスベクター作製 品質試験、特性解析

単元 [3] で作成した教材の概要を表 3 にまとめた。

表 3: 単元 [3] 教材概要

| | |
|----|--|
| 座学 | ウイルスベクターを利用した細胞治療 ex vivo 遺伝子治療に用いられるレトロウイルスベクターとレンチウイルスベクターについての解説、RetroNectin® 遺伝子導入法の紹介、CAR-T、TCR-T に使われるベクター構造の改良および製造方法、細胞加工例ならびに特性解析試験における細胞の解析について解説。 |
| 座学 | 先天性疾患に対する遺伝子治療 先天性疾患と遺伝子治療の概論、国内外の開発動向および最新の知見、遺伝子治療を含むモダリティ間の比較、進行中の取り組みとして産業化に向けた課題、今後期待される取り組みとして社会実装に求められる基盤整備について概説。 |
| 座学 | ゲノム編集技術を利用した遺伝子治療 ゲノム編集遺伝子治療の概要としてゲノム編集技術の解説およびゲノム編集技術の開発動向の紹介、ゲノム編集遺伝子治療の課題として効率、全身の細胞への応用困難、安全性について、また、ゲノム編集遺伝子治療規制対応について詳細に概説。 |
| 実習 | P2 実験室でのウイルスベクター作製 GMP 製造技術 P2 実験室でのウイルスベクター作製 品質試験、特性解析 GMP 製造技術、品質試験・特性解析に関する座学教材を用いた解説と単元 2 で作成された「実習: P2 実験室でのウイルスベクター作製 ラボワーク」の動画教材を組み合 |

| | |
|--|--|
| | わせて構成。また単元2の実習プログラムを、実際の実習講習施設となる予定の神戸大学で実施確認した。 |
|--|--|

【今後の課題と方向性】

遺伝子治療分野においても人材育成の必要性は依然として高く、そのニーズに合わせた施策は継続的に必要である。遺伝子治療用製品等に用いられるウイルスベクターの製造ではその技術の最適化、標準化は確立されているとはいえ、技術向上の観点からも改善すべき点が多いと考える。遺伝子治療用製品の開発・製造に利用される高度な生産技術や品質管理手法の応用性、発展性が問われる領域に関する教育プログラムの開発およびそれらを用いた教育により、当該分野での開発過程を加速し、日本発の革新的な遺伝子治療用製品の創出につながることを期待される。

Creation of educational programs that contribute to human resource development in advanced production technologies for next-generation biopharmaceuticals

(Biologics Center for Research and Training)

(1) Objective

While the share of biopharmaceuticals in the pharmaceutical market is increasing, it has been pointed out that there is a lag in the development of production infrastructure for biopharmaceuticals in Japan. In particular, one of the biggest bottlenecks in the R&D and commercialization of gene therapy is the lack of highly specialized human resources involved in the production of viral vectors for gene therapy. In order to solve this problem, we planned to create an educational program to disseminate gene therapy viral vector manufacturing technology and knowledge, and to conduct human resource development based on the program, with the aim of raising the level of manufacturing, development, and quality control technology of gene therapy products to the international level.

(2) Results

The creation of an educational program related to the production of vector for gene therapy consisted of the following three steps, and 1) to 3) were repeated for each unit.

- 1) Creation of educational curriculum and teaching materials that compose it
- 2) Implementing a course to improve and verify the educational curriculum created and the teaching materials that compose it
- 3) Improvement of educational curriculum that received 2) and the teaching materials that compose

it.

We planned to divide the program into three units to cover the following topics: overview of gene therapy, each topic of gene therapy, regulations related to gene therapy, translational research of gene therapy, manufacturing of viral vectors, quality control methods, and GMP manufacturing. The items in each unit were finally decided as follows.

Unit 1

1. overview of gene therapy and viral vectors [classroom]
2. overview of production, quality testing, and characterization of viral vectors for gene therapy [classroom]
3. Tumor lytic viral vectors [classroom]
4. Preparation of viral vectors that can be handled in P1 and P2 laboratories for practical training. [Hands-on]

Unit 2

5. production of viral vectors for gene therapy [classroom]
6. Translational Research in Gene Therapy [classroom]
7. Regulations related to gene therapy [classroom]
8. Production of viral vectors in P2 laboratory Part 1 [Hands-on]

Unit 3

9. Cell therapy using viral vectors -Keywords: ex vivo, CAR-T, hematopoietic stem cell- [classroom]
10. Gene therapy for congenital diseases [classroom]
11. Gene therapy using genome editing technology [classroom]
12. Production of viral vectors in P2 laboratory Part 2 GMP production technology [Hands-on]
13. Production of viral vectors in P2 laboratory Part 3 Quality test end characterization [Hands-on]

We have completed all the units within this research period. The use of this educational program is expected to promote development in the field of gene therapy and lead to the creation of innovative gene therapy products originating in Japan.

2. 総合評価

優れている

【評価コメント】

本研究は、各分野からの専門家の参画のもと、座学と実習を適切に組み合わせて教育プログラムを作成し、医薬品製造医の現場で求められている次世代バイオ医薬品生産技術に関わる人材育成環境を整えたことは評価できる。

進歩の激しい遺伝子治療分野の基盤を支える人材の養成は重要なため、必要な最新情報を教育プログラムに組み入れるとともに、さらに、アカデミア研究者や学生、ベンチャー企業などにも広く普及させ、本教育プログラムが日本の次世代バイオ医薬品製造の発展に寄与されていくことを期待する。

以上