

【報告様式A】

課題管理番号: 21nk0101404j0005 作成/更新日: 令和3年7月19日

日本医療研究開発機構
創薬支援推進事業・創薬シーズ実用化支援基盤整備事業
事後評価報告書

公開

I 基本情報

補助事業課題名:

(日本語) バイオ製造支援ユニット

(英語) Biologics Manufacturing Supporting Unit

補助事業実施期間:

平成29年10月1日～令和4年3月31日(予定)

代表機関名:

(日本語) 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合

(英語) Manufacturing Technology Association of Biologics

補助事業代表者 氏名:

(日本語) 阪下 日登志

(英語) Hitoshi Sakashita

補助事業代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合・バイオ製造支援ユニット・ユニット長

(英語) Manufacturing Technology Association of Biologics・Biologics Manufacturing Supporting Unit・Unit manager

II 補助事業の概要

バイオ製造支援ユニットでは、バイオ医薬品製造に不可欠な安定生産系の構築、その安定発現細胞を用いた研究用サンプルの提供することによる創薬シーズ研究支援、発現量や精製の検討による医薬品としての製造可能性試験整備を目的とし、次世代バイオ医薬品製造技術研究組合（以下、**MAB** 組合という。）内での体制整備をすすめてきた。

開発したバイオ医薬品を患者に届けるためには、最終的に製薬企業に導出し、臨床試験、申請・承認を得る必要があるが、本ユニットでは導出手前までを支援することにより、アカデミアと製薬企業の橋渡しの役割を担う。また、これにより、アカデミア研究者がインセンティブをもって、創薬研究に取り組む環境の創生に寄与するものである。

本事業においては、以下の4項目について体制を確立し、整備した。

1. 製造可能性試験法の開発、確立

MAB 組合で確立した各種技術プラットフォームを利用して、創薬シーズタンパク質（以下、**Pro-X** という。）の製造可能性を的確に判定できる定型的試験法として、3種類の試験法（発現可能性試験法、培養可能性試験法、精製可能性試験法）の開発、確立を行った。

治療用抗体をはじめとするバイオ医薬品の多くは、**CHO**（**Chinese Hamster Ovary**）細胞をホストセルとした細胞培養により生産されており、**CHO** 細胞を用いたバイオ医薬品製造は世界標準となっている。現在、製薬企業において標準的に使用されている **CHO** 細胞は、製造にあたって多額のライセンスフィーとロイヤルティが必要となり、事業化において課題であった。**MAB** 組合では、こうした課題を克服し、かつ、従来細胞よりも生産性の高い国産オリジナル **CHO** 細胞（**CHO-MK** 細胞）を樹立した。本ユニットでは、この **CHO-MK** 細胞を利用した高発現生産細胞構築技術統合プラットフォームを構築することにより発現可能性試験の体制を整備した。

培養可能性試験は、発現可能性試験を実施することで得られる **MCB** を用いて、実製造を想定した拡大培養の可能性を試験するものであり、また精製可能性試験は、培養可能性試験で得られる **MCB** の培養液を用いた **Pro-X** の精製の可能性を試験するものである。これらの試験についても、**MAB** で確立した複数の培養、精製の技術プラットフォームを効率よく組み合わせることで試験法を確立した。また発現可能性試験において得られた安定プール細胞を用い、小スケールでの培養、簡易精製を実施し、生産したタンパク質を非臨床の研究用の少量サンプルとして提供する体制整備を確立した。

各種試験法開発、確立においては、使用する装置、材料及びプロトコルを元に、試験として適切に実施するための詳細な手順書を作成した。手順書の作成においては、各手順が適切に実施されるかなどに関し、適格性基準を設け、試験方法のバリデーションを行い、適正な試験方法の確立を行っている。

2. 受入実施体制の整備

受託試験の実施体制整備として、窓口部署、試験部署、品証部署を設置し、製造可能性試

験受入実施フローを整備した。

窓口部署では、試験受入における秘密保持契約とユニット内での秘密保持に関する業務、試験受入のための依頼文書様式等の整備、具体的な試験実施に関する相談業務、試験依頼者との協議による試験計画書の作成、製造可能性試験実施の契約締結、試験結果の報告書の報告業務等を行うものとし、そのための文書体系を含む体制を整備した。

試験部署では、試験計画書に沿った製造可能性試験業務を行うため、MAB 集中研の施設を活用し、施設利用に伴う手続き、試験実施人員の確保、試験従事者の教育訓練等の体制の整備を行った。

品証部署においては、試験方法の適格性基準の制定と試験結果の内容を保証し、報告書の承認を実施する体制の整備を行った。

整備したフローを活用して機構からの業務依頼 5 件に対応し、うち 2 件については依頼要件を満たすサンプルを提供した。また、共同研究を通じて組合員成果利用、製造アセスメントの支援実績の拡充にも取り組んだ。MAB 組合内共同研究規定を制定することで共同研究への対応体制も整備した。

3. 秘密保持及び経理等体制整備

試験受入において提供を受ける Pro-X の情報等に関する秘密保持契約締結、及び製造可能性試験実施によって得られる Pro-X を含む培養液、精製液の提供要望に応えるための MTA (Material Transfer Agreement) の締結体制を整備した。

創薬支援ネットワーク機能の一つとして利用されるためには、試験法実施に係る費用をできるだけ抑え、適切な試験費用体系を形成することが必要である。各試験法の低コスト化を検討し、各試験に係る適正な料金体系の整備を行った。

4. GMP 準拠製造試験の実施体制の整備

発現可能性試験、培養可能性試験、精製可能性試験すべてを合格した創薬シーズの治験薬製造を実施すべく MAB 組合集中研 GMP 施設において、GMP 準拠製造試験の実施体制を整備している。本項目は、本事業とは無関係である共同研究案件をビークルとし、本事業で整備してきた試験法や秘密保持契約体制を活用しながらコンサル指導の下、治験薬 GMP 製造 (第 1 相臨床試験) をターゲットとして実施体制の整備を行ってきた。2021 年度中には、GMP 下でのマスターセルバンク作製、non-GMP での製造法検討を行うための体制及び文書整備を行う。今後も GMP 本製造に向けた体制整備を継続して行っていく。

以上のように、アカデミアシーズのバイオ医薬品候補について、製造面からの支援するための体制を整備してきた。創薬プースターからの相談事項を適切に投入していただいたおかげで、整備できたと考えており感謝している。

開発したバイオ医薬品を患者に届けるためには、最終的に製薬企業に導出し、臨床試験、申請・承認を得る必要があるが、本ユニットでは導出手前までを支援することにより、アカデミアと製薬企業の橋渡しの役割を担うことになる。本事業で整備した体制は、組合が存続す

る限りアカデミアシーズの支援を行える体制を組合内に整備できたので、創薬ブースターからの案件にとどまらず広くアカデミアシーズの医薬品会社への導出手前までの製造支援が可能となった。色々な場面での活用を考慮いただきたい。

Biologics Manufacturing Supporting Unit (BMS), which is organized in Manufacturing Technology Association of Biologics (MAB), aims to develop a stable production system that is essential for biopharmaceutical manufacturing, support drug discovery research by providing research samples using the stably expressing cells, and establish the scheme of biomanufacturing feasibility test by examining cell expression levels and purification study for biopharmaceuticals.

In order to deliver the developed biopharmaceuticals to the patients, it is necessary to license them out to pharmaceutical companies, conduct clinical trials, and obtain regulatory approvals. BMS will play a role as a bridge between academia and pharmaceutical companies by providing support up to the licensing stage, contributing to the creation of an environment in which researchers in academia are incentivized to engage in drug discovery research.

In this project, following 4 items were set as research topics.

[1] Development and establishment of biomanufacturing feasibility test method

Three types of standardized test methods (expression feasibility test, cultivation feasibility test, and purification feasibility test) were developed and established for accurately judging the feasibility of producing seed protein (Pro-X) for drug discovery using various technology platform (including CHO-MK cell, which was domestically developed and shows higher production potential than conventional CHO cells) established by MAB.

[2] Development of a system for the test acceptance and implementation

Contact department, Test department, and Quality assurance department were established within BMS and a series of work flow of acceptance and implementation for biomanufacturability tests was prepared. Using these work flow, five test requests from AMED were accepted and for two of them, samples that satisfied the requirement specifications were manufactured and supplied.

[3] Confidentiality and accounting system development

Schemes for signing confidentiality agreement regarding the information of Pro-X to be tested and material transfer agreement (MTA) for the provision of cultured medium and purified solution containing Pro-X were established. Also, fee structure for each test was prepared considering to lower the cost of each test method.

[4] Establishment of GMP-compliant biomanufacturing test implementation system

In order to manufacture drug seeds that have passed all the biomanufacturing feasibility tests, we have established GMP-compliant biomanufacturing test implementation system at the GMP facility of MAB. So far, GMP manufacturing implementation system for Phase I clinical trials of an investigational new drug seed (developed in a joint

research projects of MAB) have been developed under the guidance of consultants, using the test methods and confidentiality agreement system developed in this project. We are planning to establish system and documentation for the GMP-preparation of master cell banks and the study of manufacturing methods under non-GMP in FY2021, and will continue to improve the system for GMP manufacturing in the future.