

【報告様式A】

課題管理番号: 21nk0101406j0005 作成/更新日: 令和3年7月20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) イノベーティブ創薬支援ユニット

(英語) Support Unit for Innovative Drug Development

補助事業実施期間:

平成29年9月16日～令和4年3月31日(予定)

代表機関名:

(日本語) 国立大学法人東京大学

(英語) The University of Tokyo

補助事業代表者 氏名:

(日本語) 長村 文孝

(英語) NAGAMURA, Fumitaka

補助事業代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 医科学研究所・先端医療開発推進分野・教授

(英語) The Institute of Medical Science・Division of Advanced Medicine Promotion・
Professor

II 補助事業の概要

創薬の元となるシーズ開発は、アカデミアにおける基礎研究を基にしたトランスレーショナル・リサーチ (TR) が主流となるパラダイム・シフトの時代を迎え、最近の革新的創薬はアカデミア発シーズが世界的に主流となっている。アカデミア発 TR の特徴としては、遺伝子治療・遺伝子組換えウイルス療法、再生医療を含む細胞療法、新規技術を応用した次世代感染症ワクチンなどの新たなモダリティのシーズが多いことにある。そのため、製薬企業が従来行ってきた化合物のスクリーニングと最適化に代表される開発とは試験物製造や非臨床試験の実施方法が大きく異なり、新たな製造方法や非臨床試験方法の確立が必要となる。東京大学医科学研究所 (以下、医科研) は、血液腫瘍を含むがん、感染症、免疫疾患等の難病の克服を目指した TR 推進を使命とし、基礎研究を基にした遺伝子組換えウイルス療法、各種細胞療法、コメ型経口ワクチン、経鼻インフルエンザウイルスワクチンなどの新しい概念のシーズ開発を行ってきた。医科研は、オープン型の他機関との共同利用あるいは支援組織を目指し、国立研究開発法人日本医療研究開発機構・橋渡し研究戦略的推進プログラム及び文部科学省の国際共同利用・共同研究拠点として他のアカデミアのシーズ支援を積極的に行っている。

本研究事業においては、イノベティブ創薬支援ユニットを設置し、日本医療研究開発機構 (AMED) との連絡窓口を一本化し、医科研の全リソースを用いて他機関のシーズを迅速かつ適切に進める体制を構築した。特に国内での製造実績に乏しい遺伝子治療ベクター／遺伝子組換えウイルスの製剤、CAR-T 療法のような遺伝子導入細胞や再生医療等細胞療法、次世代ワクチン・アジュバントのシーズを AMED の指示により各種支援を行うことができるように本事業では対応してきた。本ユニットはこのような支援により、革新性の高いアカデミア発シーズの創薬における障壁を乗り越え、国際競争力を確保するとともに、究極的には新たな医療を患者に迅速に提供することを支援することを目的とする。本ユニットでは、研究代表者に情報や指揮体系が一元化するように手順書を作成し、運営体制を整備した。また、医科研としての受け入れ体制構築が容易に行えるように、学術支援担当副所長が本研究対象に参加し、医科研内での各部門との連携強化のために、各部門長が研究調査員として参加しており、各研究分野との連携も行う体制を構築した。また、以下に示す製造支援の体制を整え、情報発信等にも努めた。

遺伝子治療用ベクターおよび腫瘍溶解性ウイルスとして用いる遺伝子組換えウイルスの製造はアカデミアで実施できる機関は極めて少なく、企業への製造委託は研究者のノウハウ不足や資金面から大きな課題となっている。本研究事業開始直後に、欧米の 7 施設の訪問調査を実施し、基礎研究、非臨床試験としての **Proof of Concept** を得るための基盤・基礎研究、スケールアップ製造のための研究、品質コントロールの人員・スペース、機器の配備等製薬・産業化の観点からの知見を得て報告書として取りまとめ、AMED に報告すると共に、本研究事業に活用することとした。医科研では上記製品の治験用製剤の製造は治療ベクター開発センターが担当している。同センターは製造ユニットを 2 つ保有しているが、本研

究事業用に製造ユニットを確保できるように空調の見直しと各種バリデーションを実施し、調製した製剤の細菌、ウイルス、マイコプラズマの混入を検査し品質コントロールを向上させる体制を強化し、2ユニットの製造能力は維持し、高い品質を有する製造環境提供による支援が可能な状況を整備した。さらに、作業環境の無菌性が保障できる環境のモニタリング体制を強化し、最終製品製造時の混入を防ぐ機器の導入等により品質の向上にも努めた。治験用製剤の製造だけではなく、非臨床試験段階でのラボ・スケールでの製造も多くの機関では容易ではなく必要であることが明らかとなってきた。AAV だけではなく、多くのウイルスを用いた開発が盛んとなってきており、製造のスケールアップを視野に入れた支援が必要となってきている。ウイルスの製造効率を考えると接着型と浮遊型の2種類の製造装置が必要となる。本研究事業にて接着型の培養装置であるバイオリクターを導入し、他所より浮遊型の製造装置を譲り受けて両装置を本ユニットにて整備した。製造のテストランとスケールアップを条件設定しながら試行繰り返し、各種ウイルスベクターのラボ・スケールでの製造支援が可能なように整えた。

細胞製剤は、CAR-T 療法のような遺伝子導入細胞の開発が盛んであり、また、新型コロナウイルス感染症による呼吸不全に対して、各種間葉系細胞等の抗炎症作用を有する細胞の投与が世界的に試みられる等、再生医療用細胞製剤を含め、多くの開発が進められている。非臨床試験用あるいは医師主導治験用の細胞製造支援を行う。遺伝子導入細胞の調製あるいは取扱では、特に臨床用では安全キャビネットでの操作が求められることが多い。これに対応し、需要に応えるために同装置を導入し、テストランを繰り返し、定められた手順と規格で実施できることを確認し、中間産物あるいは提供までの製剤の凍結保存の容量を確保し、品質確認の遡及と研究者の要請時に随時提供できるようにした。また、環境を含めた無菌性等の品質確保のための確認機器や手順を導入し、国際水準での製造と提供を可能とした。ベクター、ウイルス、細胞の製造は欧米ではベンチャー企業あるいは大手企業が実施しており、製造、品質の確保の方策、国際水準への対応の情報収集は上記の施設訪問以外に企業向けのセミナーへの参加等により情報を収集し、適宜対応を行った。

新興・再興感染症への対応が懸念されてきており、次世代型のワクチン及びアジュバントの開発が盛んとなってきていることから本ユニットでは医科研の専門家が参加しており、どのような支援が予測され、どのような体制が必要であるかを検討してきた。COVID-19 の流行により、対象とする感染症が限定されたり、国際的にも規制面で大きく変化があったこと等、環境の変化が大きかったが、情報の収集を行い、また、他事業でのワクチン開発支援の情報を検討し、非臨床、製造、臨床試験面に対応できるように本ユニットの業務フローや手順を整備してきた。その他、医科研のリソースを活用しての創薬に関わる支援として、専用のスーパーコンピュータを用いた構造、あるいはゲノム解析、プロテオミクス解析等を想定し、支援要請があった際の手順等を整備した。

本ユニットが対応できるモダリティと疾患領域は多様であり、各種支援ができるように準備されており活用できることを周知することが重要である。そのため、ユニット専用のホ

ーム・ページを立ち上げ、様々な学会でチラシの配布を行うなどの広報活動を行った。また、キャタリスト・ユニットの協力により、同ユニットのホーム・ページにコラムを掲載したり、プロモーション・ビデオを作成して掲載し、本ユニットの活動内容の周知に努めた。

本ユニットでは、ラボ・スケールから治験用までの遺伝子治療用ベクター・遺伝子組換えウイルス製造、遺伝子導入細胞や再生医療用を含めた細胞製剤の製造、新規ワクチン・アジュバントの開発支援を主な活動対象として新規治療法の開発支援を実施できるように整備してきた。製造品質としては欧米では主に企業がこのような役割を担っていることから国際水準が保てるようにしてきた。本ユニットでの支援により新規モダリティのシーズ開発が促進できるようになっている。

(英文)

Translational research (TR), which is based on basic research in academia, has recently become the mainstream of pharmaceutical development. The characteristics of TR include numerous seeds related to new modalities such as gene therapy/recombinant virus therapy, cell therapy including regenerative medicine, and next-generation vaccines. The methods of manufacturing and conducting preclinical studies in TR are significantly different from conventional methods, and establishing new methods is necessary. The mission of The Institute of Medical Science, the University of Tokyo (IMSUT) is to promote TR, and IMSUT has developed many seeds based on new modalities. In addition, IMSUT has been actively supporting the seeds from other academic institutions in many projects. In this research project, we have established a "Support Unit for Innovative Drug Development", unified the point of contact, and built a system to promptly and appropriately promote the seeds of other institutions using all the resources of IMSUT. In this project, we mainly focus on manufacturing gene therapy vectors/recombinant viruses, which only a few institutions in Japan can produce, transgenic cell therapy, such as CAR-T therapy and regenerative medicine, and seeds of next-generation vaccines and adjuvants.

To be able to provide products at the international standards, we conducted visit surveys of seven facilities in Europe and the United States and gained important insight on how to obtain a proof of concept in the basic research stage and preclinical study stage, conduct research for scale-up of manufacturing, and implement the necessary quality control. We obtained knowledge from the perspective of industrialization, such as operations and systems, and compiled it in a report. The air conditioning was renovated and various validations were carried out so that a unit for manufacturing vectors/viruses for clinical trials could be secured for this research project. The system for improving

quality control, such as inspection for contamination with bacteria, viruses, and mycoplasma, was also improved. Lab-scale manufacturing for preclinical studies is also difficult for many institutions. In this research project, we introduced a bioreactor, which is an adhesive-type culture device, for gene therapy vectors and began overseeing the use of a floating-type manufacturing device from another institute. These two production devices support the manufacturing of various viral vectors for preclinical studies. Our unit supports cell processing for not only preclinical studies, but also clinical trials. A safety cabinet was also introduced for manufacturing transgenic cells such as CAR-T therapy and can be used for cryopreservation of intermediates and final products. As for next-generation vaccines and adjuvants, specialists help prepare for preclinical studies, manufacturing, and clinical trials. To publicize the Support Unit for Innovative Drug Development, we created a homepage and distributed leaflets at academic conferences. We also posted columns on the Catalyst Unit homepage and posted promotional videos about our unit. The Support Unit for Innovative Drug Development has established a system to facilitate the development of seeds for new modalities