

革新的ワクチン製造の基盤整備・UNIGEN岐阜工場

小川 敦嗣

はじめに

岐阜県揖斐郡池田町に立地する(株) UNIGENの岐阜工場は、季節性組換えインフルエンザワクチンを筆頭に各種のバイオ医薬品原薬の製造を可能とする、容量21,000 Lの大型細胞培養リアクターを複数擁する国内屈指のバイオ医薬品原薬の生産設備である。また、同工場はアピ(株)の池田バイオ医薬品工場に隣接しており、医薬品原薬の製造から製剤化までワンストップで可能な商用生産施設を構成している。本稿では生物工学を中心として、各分野が統合されることにより実現されたUNIGEN岐阜工場の生産基盤整備について、主にバイオプロセスの産業応用の観点と、大規模プラントとして早期の立上げに必要とされた複合的な工学アプローチについて紹介する。

会社概要と基盤整備のアプローチ

UNIGENは2010年に設立された、新しい会社である。秋田発のバイオベンチャーとして発足し、バイオ医薬品の研究・開発から製造までを手掛ける(株)UMNファーマが持つ組換えタンパク製造技術と、国内総合重工業の一角を占める(株)IHIの持つエンジニアリング能力との相乗効果を最大限に活かし、質の高いバイオ医薬品を安定的に製造することを目指して両社により設立された。

2014年5月30日には、UNIGENが原薬製造を行う季節性組換えインフルエンザHAワクチンの製造販売承認申請をアステラス製薬株式会社が厚生労働省に対して行っており、2015年3月現在、承認取得と販売開始を目指している。UNIGENでは昆虫細胞を用いたタンパクの発現プラットフォームであるBEVS (baculovirus expression vector system) を用いてワクチン原薬の製造を行う。この製造方法は、UMNファーマが米国Protein Sciences Corporationより日本国内および東アジア主要国における独占的事業化権を取得しているものである。

岐阜工場の整備においては、社会的に供給責任が要求されるインフルエンザワクチンの生産にあたり大型タンク培養による供給能力の確保と、新たなワクチンへの需要の高まりを見据えた早期の立ち上げを目指した点が特徴的であると言える。これらの実現に加え、カルタヘナ法に適合した遺伝子組換え体の拡散防止措置の構築な

ど、付随した設備の構築も同時に必要とされた。

また、岐阜工場は経済産業省より平成23年度国内立地推進事業費補助金一次公募対象事業に採択され助成を受けており、バイオ医薬品の製造受託者 (biopharmaceutical contract manufacturing organization, BCMO) としてバイオ医薬品産業の育成・振興の一翼を担うという側面も有している。

BEVSによるワクチン製造の概要

図1にBEVSによるインフルエンザワクチン製造プロセスの概要を示す。UNIGENの製造する原薬では、ワクチン抗原としてインフルエンザウイルスの表面に存在するタンパク質である、ヘムアグルチニン (HA) を用いる。この目的タンパクであるHAタンパクの遺伝子情報をバキュロウイルスに組み込んだのち、昆虫細胞に感染させてHAを製造する。BEVSによるワクチン製造の特徴として、ヒトへの感染性を有するインフルエンザウイルスを製造工程で使用しないことや、従来の発育鶏卵を用いたワクチンの製造期間6か月に比べ、技術的には約1/3の8週間で製造可能であること、また鶏由来の成分を含まないため、鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のアレルギーを有する方々にも接種可能であることなどの特徴を有する。さらに、目的タンパクの遺伝子情報のみを用いることから、抗原性の変異に起因したワクチン効果の減弱が生じるリスクも原理的に非常に低い製法であると言える。組み込む遺伝子の種類が変わっても生産条件を大きく変える必要がないことから広く応用が期待される技術であると言える。

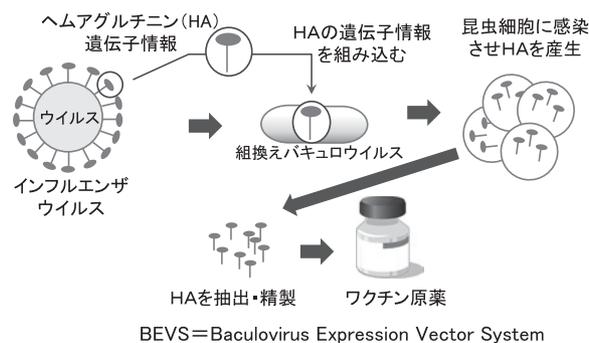


図1. BEVSによるワクチン製造プロセスの概要

岐阜工場の概要

岐阜工場の建屋は5階建て、延べ床面積は約14,000 m²である(図2)。製造工程は大別して培養工程と精製工程により構成され、培養工程としてタンパク合成を行う2基の主培養槽(容量21,000 L)を備えている。なお、ワクチン供給量の増大を見据えた主培養槽の2基増設も計画中であり、さらに最大8基まで設置可能である。精製工程は1系列を備え、最大2系列への増設が可能である。精製工程は遠心分離工程、粗ろ過工程を含む回収・抽出工程、タンパクの相互作用を用いた2段階のクロマトグラフィー工程などで構成され、最終ろ過を経て滅菌処理のされたシングルユースバッグへ原薬が充填される。特に、1段目のクロマトグラフィー工程カラムは直径1 mを超える大型の装置であり、大規模生産設備としての特徴が表れている。

安全・安心な品質の高い医薬品を製造するためには、人為的な誤りを最小限にし、汚染および品質低下を防止するため、高度な品質保証のための仕組みの整備が必要となる。そのため、医薬品の優良製造規範である good manufacturing practice (GMP) に従った運用が必要となる。岐阜工場ではこのために設備側面からも配慮がなされており、一例として記録のトレーサビリティを担保し製造記録などの電子化を可能とする製造実行システム(manufacturing execution system, MES)を導入している。

医薬品製造においては誰が・いつ作業しても、所定の品質を有する製品が製造されることが必須である。このため、バイオプロセスにおいてもすべての単位工程に関して工程制御幅としての規格設定が必須となる。

バイオプロセスを用いた生産系においては、化学合成による低分子化合物の生産系に比べて変動要素が多く、

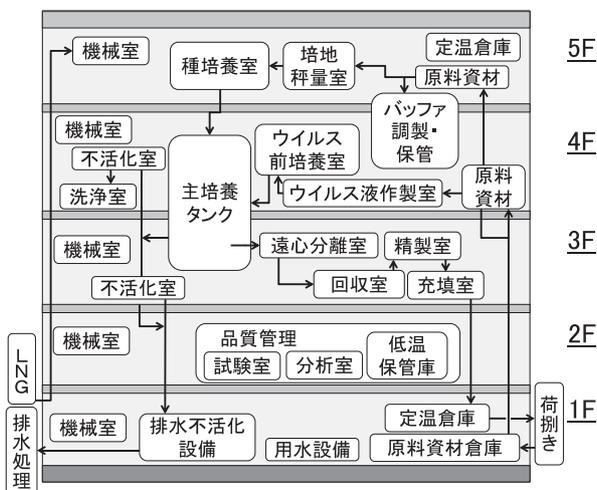


図2. UNIGEN岐阜工場の立面模式図

その幅が大きい。しかしながら、医薬品製造を前提とした場合には工業化スケールへのスケールアップを前提とした工程開発の時点で、再現性を備えた工程規格の設定が必要となる。そのため化学的・物理的もしくは生物学的原理を踏まえた上で、規格設定を行うことが基本となる。一方で、一見相矛盾するが複雑系で構成されるバイオプロセスにおいては、作用原理の厳密な特定が困難な場合には、現象論の整理に基づく規格幅の設定といった、マクロ的なアプローチが必要とされる場合も多い。つまり、工程最適化のためマイクロとマクロの複眼的アプローチにより、それぞれの単位操作において規格設定を行う点もバイオプロセス工業化の一つの特徴と言える。

スケールアップへの挑戦

岐阜工場では、公益性を踏まえたワクチンの供給能力を整備するため、大型タンク培養によるスケールアップに挑戦した。秋田県にあるパイロット設備における培養槽からのスケールアップ倍率は、実に36倍であった。この実現のために、大別して二つのアプローチによる事前予測で計画に臨んだ。一つは流動解析やモックアップ培養槽を用いた流体力学的アプローチであり、もう一つはスケールアップを模擬した各条件で培養試験を行う、生物工学的アプローチである(図3)。前者については岐



図3. スケールアップ検討の相關概略図

岐阜工場の設計施工を担当した千代田化工建設（株）ならびにグループ各社により、後者はUNIGENにより主に実施された。

まず前者、流体力学的アプローチについては、数値流体力学（computational fluid dynamics, CFD）の発展に伴い、培養槽内の流体挙動が相当精緻に予測可能となっており、装置設計へ広く活用されている。岐阜工場計画においてもこの技術を用いた予測を行い、細胞へのストレス評価として流速・応力分布などを評価した。次に、21,000 L培養槽の実物大モックアップを製作、模擬液を使用して数値解析との比較を行い、予測精度の向上を目指した。

後者、生物工学的アプローチについては、パイロット培養槽もしくは小型培養槽を用いてタンパク生産を含む細胞培養を行い評価した。検討項目としては、一例として大型化に伴う培養槽の物理形状の変化に伴う圧力水頭の増加や、攪拌条件の変化による影響などを評価した。

これら二つのアプローチにより得た結果を統合し、計画時点で36倍スケールアップの実現性評価を行い、「行ける」という感触を得たうえで機器製作を開始した。

これら事前予測の正否が顕在化するのには、実際の装置を用いて培養を行った時点である。設備の稼働性検証の一環として行った試験製造では、どちらのアプローチでも予測しなかった現象が当初顕現したが、要因分析により工程規格を満たす条件を見出すことに成功した。

事前予測と実運転のギャップへの対応可能性を高めるには、生じ得るリスクについてもあらかじめ想定・評価し、その対応を計画に盛り込んでおくことが必要である。この場合には工程開発、設備構築の時点から、あらかじめ両視点で必要な対応を含めておくことが必要となる。

事前予測による実現可能性を今後より高めるためには運転条件のフィードバックにより予測の精度を高めることが必要となろう。たとえば、スケールアップに伴う細胞の代謝への影響、ひいてはタンパク生産への影響といった生化学的要因を統合した複合的モデル、それも細胞系を可変要素としたモデルの登場が期待される。

組換え体の拡散防止措置

岐阜工場を取り扱う組換えバキュロウイルスはヒトに対する病原性を示さず安全であるが、遺伝子組換え生物であるとして「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成15年法律第97号）」（カルタヘナ法）ならびに「遺伝子組換え生物等の第二種使用等のうち産業上の使用等に当たって執るべき拡散防止措置等を定める省令（平成16年財務・厚生労働・農林水産・経済産業・環境省令第1号）」（第二種省令）に基づいた、拡散防止措置の構築が必要となる。

岐阜工場を取り扱う組換えバキュロウイルスの、第二種省令における使用区分は、特殊な培養条件下以外では増殖できず、病原性なく、最小限の拡散防止措置で使用できるGILSP（good industrial large-scale practice）相当であるが、これに対する上乗せ対応によるリスク低減を意図して、二種省令の定めるカテゴリ1の使用区分に相当する拡散防止措置を執っている。遺伝子組換え生物を取り扱う一連の装置・機械は、それ自体が密閉構造を有し且つ配管やシングルユース機器の接続によるクローズド環境下で運転を行っている。遺伝子組換え生物を含み得る排水については、すべて専用で設けられた排水系配管を通り不活化処理タンクに送られ、あらかじめ不活化能の検証された熱処理による条件下で不活化処理を行ってから排水処理設備へ移送される。生産設備の一部として使用されたシングルユース機器やフィルタなどの資材は、密閉状態において切断された後、もしくは定置状態で水酸化ナトリウム溶液による不活化を経た後、オートクレーブ処理され産業廃棄物として外部へ搬出される。

建屋構造を用いた拡散防止措置も採用しており、空調設備により、系外への漏出を防止する二次封じ込めの機能を付与している。そのため、各作業区域からの空調設備には遺伝子組換え生物の捕捉を目的として排気側にHEPAフィルタを設置している。また、作業区域の各部屋は、第二種省令の定めるカテゴリ1に対する上乗せ対応として差圧管理による封じ込め環境を形成し、二次封じ込め機能の強化を図っている。

なお、岐阜工場ではカルタヘナ法の規定に従い、厚生労働大臣による拡散防止措置の確認の通知を得ている。この確認に先立っては、遺伝子組換え生物の周辺環境条件における生存能力を評価する試験や、導入した遺伝子の継代時の遺伝学的安定性を確認する試験、不活化条件の検証などを実施している。

具現化のための複合的アプローチ

岐阜工場においては社会的に要求が高まるであろう、より新しいワクチンの需要を見据え、早期の工場立上げを目指した。建設においては更地より着工した2012年3月から、水を用いた試運転を開始した2013年4月まで13か月、初回の培養開始とタンパク生産完了はその1か月後の2013年5月と、プラントエンジニアリング側面から見ても異例のスピードでの立ち上げを行った。この具現化には数々の工学的アプローチが複合的に活用されたうえ、ユーザー側と設計施工側とで熱心な議論が度々繰り返された。

一つは、3次元図面モデルを用いた情報の事前共有である。図4に設計施工の一環として作成されたモデルイ

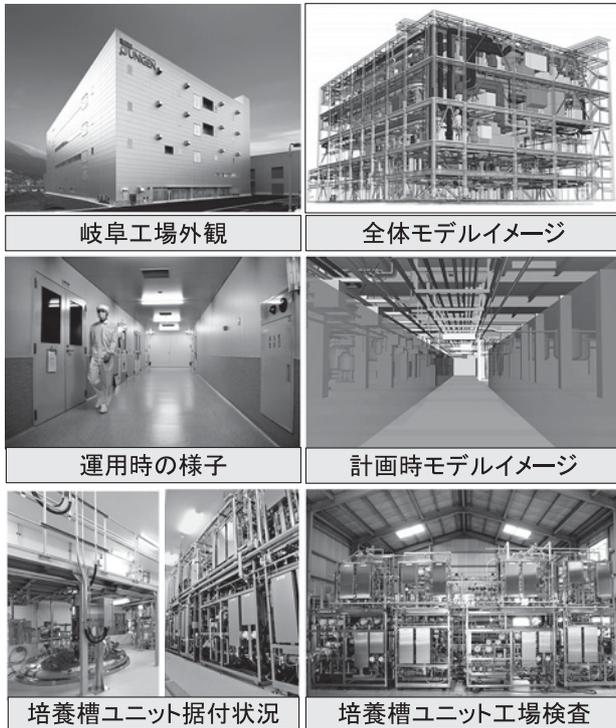


図4. モデルイメージならびに設備ユニット化の例

イメージならびに設備ユニット化の例を示す。ここにはバイオプロセスを構成する生産設備を取り巻く建物や、付帯設備を含む一連の構成要素が統合されている。こうした取組みは工期短縮のための施工者側における情報共有のみならず、ユーザー側における運用の事前予測にも有益であった。

他には生産設備のユニット化による製作方式を大きく取り入れ、工期短縮を図るとともに医薬品製造設備に要求される設備の検査や機能確認を、メーカー工場で可能な限り実施し現地での設備検証の負荷を低減するアプローチを採用した。

この他にも大小多くの創意工夫が岐阜工場の早期立上げに寄与しているが、筆者が目標の実現においてもっとも大事であると考えるのは「チームの熱意」である。ここに例示したようにバイオプロセスの産業応用・工業化には多くの周辺技術を統合する取組みが必要となる。この場合、異なる技術背景・企業文化を有する会社・団体がそれぞれの局面で参集し、それぞれの役割に応じたタスクを受け持つことにはなるが、一人ひとりが目指すゴールを共有することで、チームは一つになる。そして、このゴールの達成を可能にするのは、個々の想いの合算である「チームの熱意」であったと筆者は信じる。

ここに1枚の写真を紹介したい(図5)。これは前述の水運転開始から1か月後、初回のタンク培養に引き続くタンパク精製を完了したファーストバッチにおける、原



図5. ファーストバッチ完了時

薬化直後の瞬間を捉えたものである。スケールアップに関する事前予測と実データの違い、たとえば細胞増殖速度の違いや、初回実液運転に伴う設備トラブルに見舞われ、担当者によっては連日工場に寝泊まりする日々であったが、何とか初回より一定量のタンパク生産に成功することができた。現在では手順化されGMP管理下において少人数で運用される本工程であるが、この瞬間には部署や会社の違いを超えて多くのメンバーが参集しており「チームの熱意」が結実した瞬間であると言えよう。その一角に収まる筆者としても、非常に思い出深い1枚である。もちろん、ここには映っていない多くの「メンバー」の努力があって、この瞬間ならびにこれまで、これからがあることに、筆者は深く感謝している次第である。

おわりに

バイオテクノロジーは医薬品開発に留まらず、再生医療やその他の分野における、日本経済の成長戦略のドライバーとして期待されている。そして、バイオ産業分野が今後さらに成長していくのに伴って、他分野とのつながりがより幅広く、より重要となっていくことは間違いない。その根幹では日本が育んだ「ものづくりの叡智」が鼓動し続けていこう。

本稿では、(株) UNIGEN 岐阜工場の事例におけるバイオプロセスの産業応用過程での取組みと、具現化に伴う他の工学分野との統合について概説した。本事例は、分野全体から見れば小さな挑戦の一つであるかもしれないが、これがいつしかバイオ産業発展の一翼を担い、人々の健康と社会の発展に貢献できる日を筆者は想い描いている。