

本邦におけるウイルス安全性管理技術とバイオ人材育成

内田 和久

2013年度から2017年度にわたり、経済産業省/AMEDによる「国際基準に適合した次世代抗体医薬等製造技術プロジェクト」が実施された。筆者らは2015年度から「ウイルス安全性に関する研究開発」を分担し、その研究成果をもとにウイルス安全性試験を受託分析する受託試験機関（以下、CRO）としてViSpot株式会社を設立した。また、それとは独立して2015年度から2017年度に行ったAMEDによる「バイオ医薬品の品質管理等に関わる人材育成プログラムの開発」を分担し、その成果を活用して一般社団法人バイオロジクス研究・トレーニングセンター（以下、BCRET）においてバイオ医薬品の開発および製造に資する人材の育成事業を行っている。いずれも国内でのバイオ医薬品産業を活性化するのに必要な事業であり、かつ、これまで国内で欠落していた機能であった。また、いずれもAMEDで実施した研究開発事業で確立した成果を社会実装した成功例である。

ウイルス安全性管理技術に関する研究とその成果

研究が求められた背景 バイオ医薬品の製造プロセスの開発初期段階から、ウイルス安全性評価は必須となるにも関わらず、国内におけるウイルス安全性管理および評価技術は未確立の状態であった。必然的に、これらの安全性評価試験を実施し、製薬会社にデータを提供できるCROは国内には存在せず、国内製薬会社は海外のCROに分析を委託せざるを得ない状況であり、納期、コスト、サービスなどの点で「顧客満足度」は低い状態に置かれていた。バイオ医薬品承認申請の基幹を担う業務が海外CROに抑えられていること自体が、バイオ医薬品産業を国内で活性化するうえで課題と考えられていた。

神戸大学におけるラボの整備 ウイルス安全性評価の核心となるウイルスクリアランス試験に欠かせない要素技術として、Minute virus of mice（以下、MVM）とMurine leukemia virus（以下、MuLV）の2種類のウイルスを安全に取り扱う技術の確立を目指した。まず筆者らが所属する神戸大学統合研究拠点に、ウイルスを扱えるバイオセーフティーレベル2（以下、BSL2）の施設を含むラボを2015年度に設置した。2016年度から2017年度にかけて、ウイルスの取り扱いやバイオ医薬品の培

養と精製における一連のウイルス安全性管理を検討できる研究体制を整えた。

神戸大学で確立した技術 ウイルス安全性評価のための管理技術はいくつかの項目にまたがる。これらはICHガイドラインQ5A「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」に詳細な記載がある。バイオ医薬品の開発製造を上流から下流のプロセスに沿って整理すると

- ①細胞株の管理（セルバンクの各種試験、検査）
- ②原材料の管理
- ③製造工程の検査（細胞培養後の否定試験など）
- ④製造工程の管理（ウイルスクリアランス試験）
- ⑤最終製剤の確認

となる。

①～④のいずれもが、製薬会社からCROへ委託される試験項目である。特に④のウイルスクリアランス試験は、予備試験を含め、結果を得るまでに数か月を要するため、研究員の海外出張も要するなど、非常に手間と時間、コストがかかる試験となっており、まずはこの部分の解決を技術開発の焦点とした。また、技術開発を進めるうえでは、設立予定であったCROにおいて行うGMPやGLPに準拠した試験を当初から想定し、標準作業書への落とし込みが可能ないように試験系の構築には留意した。具体的には、ウイルスクリアランス試験で必要となるウイルス不活化を評価するTCID₅₀や、ウイルス除去を評価するqPCRなどの分析系を整備した。また、ウイルス自体や、ウイルスの増殖やアッセイを行う細胞も、由来が明確な株をATCCより入手して、試験系の構築に供した。同時に、ウイルスクリアランス試験に供する細胞培養液や精製工程の工程液を自由に供給できるよう、培養装置や精製機器も扱える体制を整備した。

分科会5の成果 神戸大のラボを立ち上げる一方で、筆者が研究開発分担者（プロジェクトサブPL）となり、分科会の運営を行った。分科会5は神戸大学分室のほか、横河電機分室、筑波集中研、集中研サテライトH27-7（名古屋大）で構成され、途中から筑波集中研傘下にオンチップバイオテクノロジーズ社も加わった。神戸大学分室では、上述の技術開発を行うとともに、分科会全体のマネジメントを行った。横河電機分室で

はウイルス安全性評価へのLaboratory Information Management Systemの導入の検討、筑波集中研では、神戸大分室と連携してウイルス高感度検出のためのqPCR法の開発を担当し、qPCRの条件検討を実施すると同時にドロップレットデジタルPCRを用いてMVM、MuLVの検出を行うという、この分野では例のない取り組みを行った。また、オンチップバイオテクノロジー社では、ドロップレットデジタルPCRの検出感度の向上に直結する、ドロップ大量製造技術の検討を行った。さらに、名古屋大学では、高速・高感度電子顕微鏡利用技術の確立の一環として、極低温電顕（Cryo-EM）によりMVM、MuLVの2次元データを取得し、通常の染色法による粒子像より詳細な微細構造の観察を可能とした。

ウイルス安全性試験を行うCROの設立 2017年度に事業全体が終了するのに伴い、分科会5で蓄積しつつあるウイルス管理技術のうち、神戸大分室で取り扱った技術を早急に社会実装することを計画した。2017年秋に神戸大学とサンスター社との間で、ジョイントベンチャーとなるViSpot株式会社¹⁾を設立し、プロジェクト終了後に神戸大学で構築した技術を移管した。2018年の春までに、神戸医療イノベーションセンター（図1）内にViSpotのBSL2ラボを設置した。このラボには、海外CROと同様に、複数の顧客が独立して実験できる個室を複数設置している。ラボ設置後、バリデーションプランに基づき機器を搬入し、MVMおよびMuLVについてウイルスクリアランス試験が実施できる体制が整備された。現在は、顧客の受け入れが進んでおり、日本国内で、ウイルスクリアランスの委託試験が可能な体制が整えられつつある。また、取り扱いウイルスの種類を増やしたり、GLPに準拠した試験実施体制を整備したりするなど、顧客ニーズにさらに応えるサービスの構築を進めている。

ウイルス安全性評価技術の今後 ICHガイドラインQ5Aが通知されてから20年が経とうとしている。この



図1. ViSpot社が入居する神戸医療イノベーションセンター

間に、ウイルス安全性を行うべき対象として、組換えワクチンや細胞治療などの新規のバイオロジクス製品が増えてきた。また、次世代シーケンシング法やドロップレットデジタルPCRなど新しい分析技術も発達してきている。これらの状況を考えると、かなり近い段階で、新しい対象や新技術を反映したガイドラインの改訂や追補が行われることが予想される。その進捗状況に合わせて、ウイルス安全性試験を行うCROのサービス内容も見直しが必要となる。

バイオロジクス開発・製造に関する人材の育成

日本国内のバイオロジクス産業の現状 2000年以降、海外では、バイオ医薬品の中でも、抗体医薬の市場規模が急激に拡大しており、2030年以降もバイオロジクスの中で中核を占めることが予想されている²⁾。しかし、日本発の抗体医薬品の数は非常に少なく、国内で承認されたバイオ医薬品が100製品以上あるなかで5製品程度に留まる。これは1990年以降20年にわたり、国内ではアカデミアも製薬会社もバイオロジクスの研究開発自体やその生産技術開発にほとんど力を入れてこなかったことに起因する。結果として、国内でこれらの技術を保有するのは、中外製薬と協和発酵キリンに限られており、急に開発を始めようにも、この分野を担う人材がほとんど供給され得ない状態となっていた。このような状況を受け、2012年3月に日本製薬工業協会（以下、製薬協）から「日本発バイオ医薬品の創製促進のため」という提言が出されている。提言の中には「バイオ医薬品の開発・製造に関する人材の育成」という記載があり、「小規模のバイオ医薬品製造受託能力も備えたバイオ人材育成機関の設立（学生、企業人、規制当局などを対象としたバイオ医薬品製造・品質管理規制対応・申請に関するトレーニングプログラム）」という重要な考え方が併記されている。

また、2017年12月に厚労省から発表された「医薬品産業強化総合戦略」にも、「国内におけるバイオ医薬品の生産基盤を整備し、研究開発力を強化するため、製薬企業におけるバイオ医薬品の開発・製造全体のシステムに精通した人材の育成を推進するとともに、医薬品医療機器総合機構（PMDA）でバイオ医薬品のGMP適合性調査に関わる職員の研修体制を整える」との記載が見られ、産・官からバイオ人材の育成の重要性が指摘されている。

国外のバイオ人材育成の状況 バイオ医薬品産業が発達した欧米では、日本よりも早くバイオ医薬品開発に関する教育システムの必要性が重視され、MIT（米国）

やUCL（英国）などの有力大学では、AmgenやGenetechなど大手の製薬会社と連携して、バイオ医薬品業界にて活躍し得る候補学生の育成を行っている。また、バイオ医薬品産業の育成の観点から、バイオ医薬品の開発・製造に携わることができる人材の育成を担う機関が、大学や国立研究所を核として設立され、学生だけでなく企業研究者・エンジニアへの教育、規制当局担当者へ実習講習を含む教育の提供が行われている。たとえば、米国ではノースカロライナ州が地域へのバイオ産業の集積を狙い、2007年にノースカロライナ州立大学を核にBiomufacturing Training and Education Center（以下、BTEC）³⁾が、また欧州では、国策として製薬産業の生産拠点の集積を進めるアイルランドにおいて、国立研究所を核として、The National Institute for Bioprocessing Research and Training（以下、nibr）⁴⁾が2011年に設立され、州や国から金銭的な支援を受けながら活動している。また、BTECではFDA向けに、nibrでは欧州医薬庁（EMA）向けにプログラムを開発し査察官の教育を行っている。

国内の人材育成の状況 一方、国内では先の製薬協提言などもあり、AMEDの創薬基盤推進研究事業の一環として2015年から3年間、「バイオ医薬品の品質管理等に関わる人材育成プログラムの開発」事業を神戸大学が受託し、産官学から協力メンバーの支援を受け、教材作成を行った⁵⁾。

以下に作成した教材のタイトルを抜粋して示す。

- ①バイオ医薬品の製造工程の開発（概論）（座学）
- ②バイオ医薬品の製造工程の開発（細胞培養およびハーベスト）（座学および実習2.5日コース）
- ③バイオ医薬品の製造工程の開発（精製）（座学および実習2.5日コース）
- ④バイオ医薬品の製造工程の開発（分析法）（実習2.5日間コース）
- ⑤バイオ医薬品の製造工程の開発（基礎）（座学）
- ⑥製造工程およびGMP製造設備に関する映像資料作成（和・英）

BCRETの設立 前項で作成した教材を活用して、バイオリジクスの開発・製造に関する人材の育成を実践に移すために、神戸大学のメンバーが主体となり、神戸市、製薬協、AMED、次世代バイオ医薬品製造技術研究組合（MAB）などの産官学の協力を得て2017年8月にBCRETを神戸大学統合研究拠点（図2）の中に設立した^{5,6)}。BCRETは座学・実習の実施場所として神戸大学およびMAB所有のGMP準拠製造施設と連携し、バイオ医薬品の開発・製造に精通した人材の育成を推進す



図2. BCRETが入居する神戸大学統合研究拠点。先端融合型の研究を目指す拠点であり、バイオ医薬品関係のプロジェクトのほか、統合バイオリファイナリー研究プロジェクト、先端膜工学研究プロジェクト、構造ベース創薬研究プロジェクト、惑星科学国際教育研究プロジェクトなど多彩な研究が行われている。

るとともに、バイオ医薬品の審査やGMP適合性調査に関わる審査官や学生などの研修教育を行っている。事業内容や組織体制はBTECやnibrを参考にしたが、活動経費はこれらとは異なり、一般社団法人の会員会費と講習料から得ている。AMED事業で作成した教材をベースにBCRET独自の改善を加えながら、2018年度は、製薬会社の研究者、開発担当者や分析機器会社や化学メーカーなどからの参加者などを対象に、座学8回（のべ200名強）と実習6回（のべ60名）の講習を行った。

BCRETの展開/モダリティの拡大と生産技術革新への対応 最近、狭義のバイオ医薬品以外のバイオリジクス製品の開発が進んでおり、特に目的の遺伝子をウイルスベクターの中に仕込んで体内の目的臓器に到達させる遺伝子治療薬が脚光を浴びている。また従来の細胞医薬に加え、細胞自体を投与する細胞治療薬と遺伝子治療薬の中間的な存在のCAR-T療法も特に注目されており、バイオリジクス分野で異なるタイプの製品の増加、すなわち、モダリティの拡大が起きている。一方、製造技術の観点からするとこれらの新しいモダリティにも、基本的にバイオ医薬品の製造プロセスの主たる工程である生産細胞株のセルバンキング工程、培養工程、精製工程、製剤化工程のいずれが含まれる。また、ICHガイドラインにおいても、バイオ医薬品の申請に必要なガイドライン記載の考え方を当てはめることで、遺伝子治療薬や細胞治療薬の申請もカバーされる。したがって、モダリティが拡大したとしても、その開発や製造にはバイオ医薬品の開発、製造ができる能力や経験が基本的には必要とされるため、BCRETで教育プログラムを作成・改善して対応することで人材育成の継続が可能と見込んでいる。

また従来、バイオ医薬品の製造はバッチ方式で生産を行ってきたが、最近、化成品の製造で検討が始まった連続生産技術開発の波が、バイオ医薬品の分野にも波及し

てきており、連続培養や連続生産といった手法とそれに伴う規制について議論が始まっている。BCRETでは、こういった生産技術に関する新たなEmerging Technology/先端技術に関する情報の収集と検討を行い、教育プログラムへ反映させる必要がある。

初年度、BCRETは順調な滑り出しを見せた。当面はバイオ医薬品に関する座学、実習を提供する責務を果たしながら、前節で述べたモダリティの拡大や生産方法の革新に対応して、遺伝子治療用のウイルスベクターの開発、製造法の講習資料の開発など、新たな教材開発を始めている。それらを迅速かつ確実に行うためには、その分野や技術に精通する外部の機関や有識者との連携が不可欠となる。また、行政官への実習教育の提供や個別企業への集中的な講習など、対象者や講習の提供法に工夫が必要となる。

特に行政官への教育機会の提供は、BTECやnibrの先行事例を見ても重要なプログラムである。現在、PMDAと連携しPMDAの査察官、審査官向けのプログラムを開発するとともに、アジアの規制担当者向けのへ人材育成も視野に入れている。

今後の展開

筆者がかかわったAMEDのプロジェクトの経緯と成果について概略を示し、その成果を社会実装した機関について紹介した。国内においてバイオロジクス産業の促進のためには、製薬会社だけでなく、バイオロジクスのプロセス開発、製造を担う受託開発製造業者（以下、CDMO）、分析を担うCROや、さらには機材や原材料を供給する企業の国内への集積が重要と考えられている。今後、治療のためのモダリティが多様化するなか、

製薬会社の本質は、製品の発掘というような初期の研究開発にフォーカスされ、脱工業化に向かう可能性もある。その結果、バイオロジクスの開発・生産を担う機能は、外出しされ、国内において人材供給、CDMO、CROなどの機能の強化がなされることがより重要になる。こういった分野に国および民間からの積極的な投資がなされることが望まれる。

謝 辞

本研究の一部は、経済産業省の「平成25年度個別化医療に向けた次世代医薬品創出基盤技術開発（国際基準に適合した次世代抗体医薬等製造技術）」および「平成26年度次世代医療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業（国際基準に適合した次世代抗体医薬等製造技術）」、および国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の「次世代医療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業」の課題番号（JP17ae0101003）と国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の「次世代医療・診断実現のための創薬基盤推進研究事業（AMED課題番号JP17ak0101037h0003）」の支援によって行われた。

文 献

- 1) ViSpot株式会社：<http://www.vispot.or.jp> (2019/4/15).
- 2) 内田和久ら：レギュラトリーサイエンス学会誌, 7, 121 (2017).
- 3) BTEC: <https://www.btec.ncsu.edu/about/index> (2019/4/22).
- 4) nibr: <https://www.nibr.ie/> (2019/4/22).
- 5) 日本医療研究開発機構創薬基盤推進研究事業事後報告書：<https://www.amed.go.jp/content/000032444.pdf> (2019/5/9).
- 6) 国立研究開発法人日本医療研究開発機構：https://www.amed.go.jp/news/release_2017091503.html (2019/5/9).
- 7) BCRET: <https://www.bcret.jp/> (2019/4/22).