

# 集中研における研究開発と神戸GMP施設 そして高度製造に向けて

大政 健史

## 集中研における研究開発<sup>1)</sup>

本プロジェクトでは、各々が保有する要素技術の組合せを可能とする仕組みを構築することを意図し、これに合意した企業、団体、大学などからなる組合を中心として実施する形としている。知財管理の一元化の観点から、開発した要素技術の発表の場として日本動物細胞工学会国際シンポジウム、化学工学会秋季大会ならびに日本生物工学会年次大会を一元化対象の学会として指定し、集中的に発表を行った。指定学会とした日本生物工学会第68回、70回大会においてはそれぞれ20～30件程度の関連発表が行われている。

バイオ医薬品の製造技術にかぎらず、生物を用いたバイオプロセスは個々の要素技術の開発のみならず、一体になって構成されている点に特徴がある。そこで、要素技術の開発のみならず、これらを組み合わせた技術開発を遂行するために、課題の一元化の観点から集中研方式による研究課題推進を行った。分科会形式で設定した①生産細胞構築技術の開発(分科会1)、②高性能細胞培養技術の開発(分科会2)、③高度ダウンストリーム技術の開発(分科会3)、④先進的品質評価技術の開発(分科会4)、⑤ウイルス安全性管理技術の開発(分科会5)において開発された個々の要素技術を段階的に融合させて、次世代抗体医薬などの製造工程のプラットフォーム化のPOC(Proof Of Concept)を行う体制とした。

具体的に、主な集中研の研究課題として、1)技術の統合・集積化のための開発環境の整備、2)培養技術の統合・高度化、3)ダウンストリーム技術の統合・高度化、4)GMP(Good Manufacturing Practice)製造原薬の品質評価、5)検証パイプラインの設定および稼働、6)標準物質等開発戦略の策定とその実施、7)総合調査事業、8)GMP製造用セルバンク構築のためのGMP準拠開発環境の整備、9)シングルセルクローニング技術の確立、10)各種GMP製造用セルバンクの確立、を設定して、実施した。

集中研として、生産細胞株構築を主として担当する横浜GMP集中研、細胞培養製造を担当する神戸GMP集

中研、さらに大規模での商用生産を見据えた福島GMP集中研、個別要素開発の融合を行う徳島集中研、さらに品質管理を行う筑波集中研、データ管理を行うセクションを設け、一体となって研究開発を進めている。これらの集中研は、抗体医薬品製造に対する次世代バイオ医薬品製造組合のワンストップ体制として、細胞株構築から実際の製造までの一体となった装置開発が行われるように設定した(図1)。

## 神戸GMP施設の特徴と活用<sup>2-4)</sup>

個々の要素技術を融合し統合するためのもっとも重要な施設である神戸GMP集中研は、神戸市、神戸大学、製薬協バイオ医薬委員会、関係各方面の多大なる協力の下、神戸ポートアイランドにある京コンピュータ前駅前に所在する神戸大学統合拠点アネックス棟内(1-3階)に設置している(図2-4)。

本施設は、全体として3000m<sup>2</sup>程からなり、1階にGMP準拠のシングルユース200L培養槽を持つ設備を設けている。この神戸GMP集中研において開発研究課題を順次統合し、検証、プラットフォーム化を行い、構築したプラットフォームを実際の製造が可能な施設に移植する役割(マザー工場機能)を持たせている。また、2階に見学者通路を設置し、見学も常時受け付けており(<http://cho-mab.or.jp/request/>)、これまで国内外からの多数の見学者が訪れている。この施設は、自動車であればテストコース、リニア新幹線では実験線に例えられる。バイオ医薬品製造を含めた医薬品製造に関連する技術開発では最終的にはGMPに準拠した施設での開発技術の検証が求められる。本施設は実際にGMP製造を行う施設ではないが、GMPでの実製造と同様のオペレーションを行うことにより、実製造を見据えた開発技術評価が可能となる。

本施設を整備するにあたり、次世代バイオ医薬品製造技術研究組合が事務局となり、産官学、先行各社、自治体、神戸大、有識者、想定ユーザーなどからなるGMP施設整備のための協議会を設け、2013年7月から2年にわたり計15回の施設整備に関わる協議を行った。施設

著者紹介 大阪大学大学院工学研究科生命先端工学専攻(教授) E-mail: omasa@bio.eng.osaka-u.ac.jp  
次世代バイオ医薬品製造技術研究組合(統括プロジェクトリーダー・理事)、  
徳島大学(客員教授)、神戸大学(客員教授)

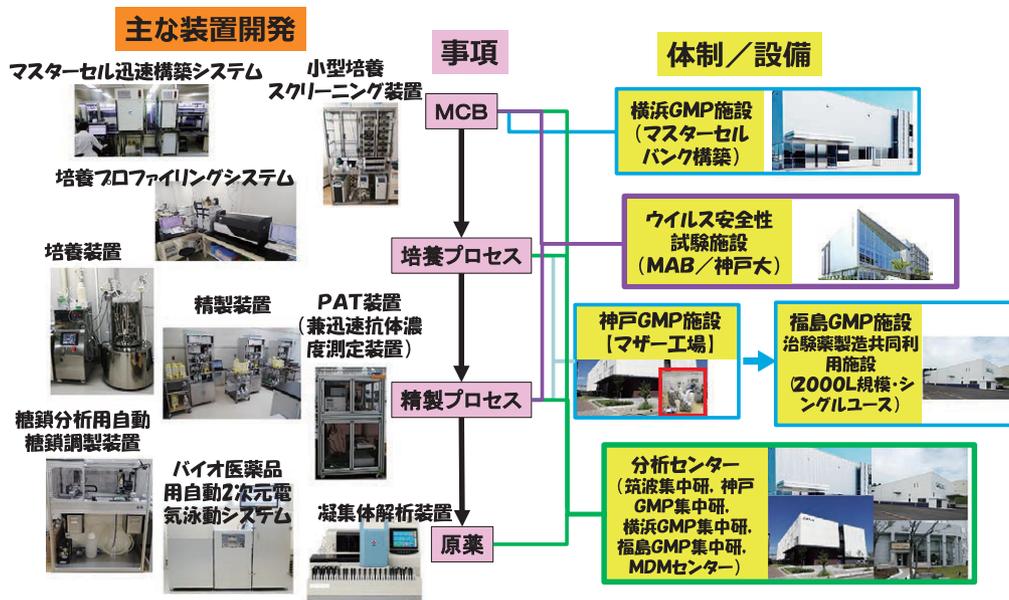


図1. 抗体医薬品製造に関するワンストップ体制構築および装置開発の状況



図2. 神戸大学統合拠点アネックス棟（1階が神戸GMP施設となっている）



図4. 開発した培養装置の稼働状況



図3. 開発した装置の神戸GMP施設への搬入

が稼働してからは、GMP施設活用のための協議会として、プロジェクト推進のみならず、さまざまなオールジャパンでの活用について協議し、活用をはかっている。具体的な本施設の目的は、①開発技術の実用化戦略の実施、②GMP準拠での製造実証・実績づくり（プラットフォーム

ム化/マザー工場）、③管理技術の開発、④（管理された）全プロセスデータの取得（信頼性のある超多元データ解析基盤）、⑤標準抗体タンパク質の製造（NMIJ認定標準品）、⑥共通材料の製造、⑦主として組合員、賛助会員向けGMP研修・人材育成などである。

#### そして、AMED高度製造プロジェクトへ

抗体医薬などに代表されるバイオ医薬品は、2005年に世界のベスト10医薬品に抗体医薬がランクインしてから、ここ10数年で、目覚ましい発展を遂げ、2016年

には世界市場での医薬品売上高上位の大半を占めるまでに成長し、今後も医薬品市場の成長ドライバーとなることが予想されている<sup>1)</sup>。しかし、バイオ医薬品は化学合成で生産される低分子医薬品に比べ、生物を用いた生産プロセスが必要とされ、製造にかかわる技術課題が複雑で、かつ一貫通貫で製造を行う必要があり、難度も高い。こうした状況の中、低分子医薬を想定していたとはいえ、FDAが「連続生産技術」を emerging technology としてとりあげたこともあり<sup>5)</sup>、欧米ではアカデミアや産業界を中心に急速にバイオ医薬品についても連続生産技術の開発の流れが加速している。バイオ医薬品の連続生産技術に期待される効果としては、既存の大型プラントに比較して、装置の設置面積が大幅に減少すること、多品種少量生産のような小規模での生産に対応しやすいこと、スケールアップが不要なため開発期間を短縮できること、コスト削減が期待できることなど、よりフレキシブルなバイオ医薬品の生産が可能になると期待されている<sup>6)</sup>。

現在、バイオ医薬品、特に抗体医薬品に代表される複雑な糖タンパク質の生産には、動物細胞株の利用が欠かせない。動物細胞株の連続培養そのものは、古くは1969年にHimmelfarbらによって開発されたSpin Filterを用いたマウス由来L1210細胞の連続灌流培養に遡ることができる<sup>7)</sup>。L1210細胞はリンパ球由来細胞であり、浮遊培養が可能であった。そこで、細胞分離装置としてのSpin Filterを培養槽内に内設することにより、最高到達細胞濃度が $4 \times 10^7$  cells/mL、培養時間が240時間という、非常に高濃度かつ長時間の連続培養を達成している。この研究に始まり、Knazekらによるホロファイバー培養など<sup>8)</sup>、さまざまな灌流培養法の研究が80年代において活発に行われた<sup>9)</sup>。一方、連続灌流生産そのものは、

一部のバイオ医薬品の実製造プロセスには広がったが、培養方法の難しさや、装置の複雑さもあり、一般的な手法としては広がりを見せなかった。これらの状況が大きく変わったのは、2014年に開催された連続製造に関するMITでのシンポジウムと、これを受けた連続バイオプロセスに関する白書(White Paper)の発表である<sup>6)</sup>。この白書ではバイオ医薬品生産における連続製造について真正面からとらえ、その長所、短所、そして課題について具体的な事例を交えながらしっかりと議論と提言がされている。この白書が一つのきっかけとなり、現在の世界的な連続製造への期待が高まり、技術開発が進んできている。

これらの背景をうけて、AMEDでは、平成30年度より3年間の計画で、「バイオ医薬品の高度製造技術の開発」プロジェクトが実施されている。これは、高度製造、特に連続製造に向けたさまざまな課題に取り組む目的で、「研究開発項目1：高性能な国産細胞株の構築」と

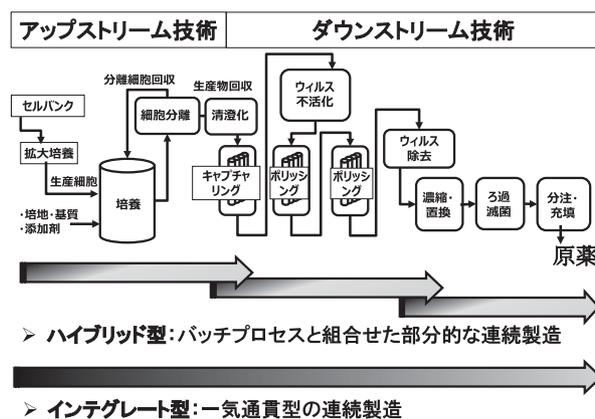


図6. 高度製造プロジェクトにおける連続製造

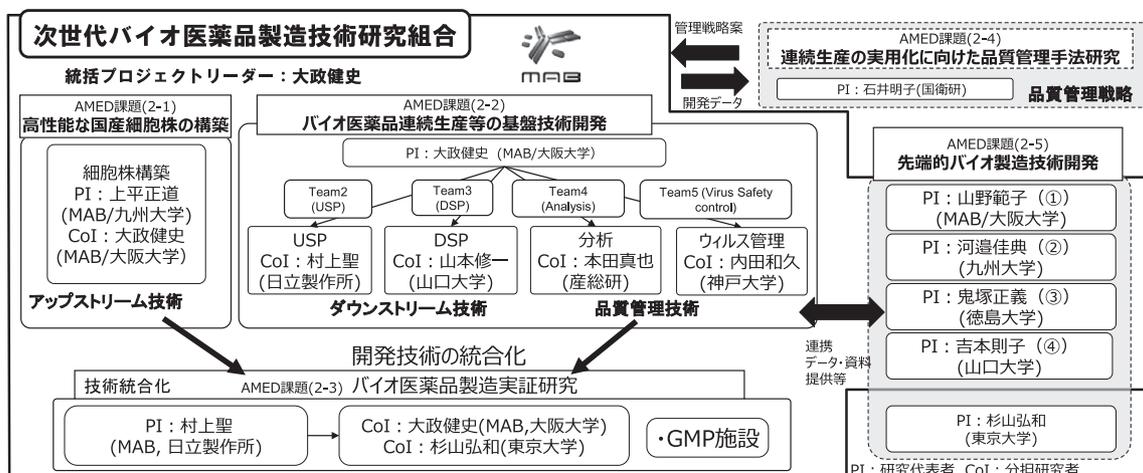


図5. 高度製造プロジェクト開発体制

して、連続製造などに適した国産の細胞株の開発を、そして、それを活かす生産技術として、「研究開発項目2：バイオ医薬品連続生産等の基盤技術開発」においては、アップストリームおよびダウンストリーム技術を、さらに「研究開発項目3：バイオ医薬品製造実証研究」においては、構築した技術を含むさまざまな技術の実証化・統合化研究を、そして「研究開発項目4：連続生産の実用化に向けたレギュラトリーサイエンスや管理手法」においては、連続生産の実用を見据えた管理手法についての研究開発を行う内容となっている（図5）。特に連続製造のカギを握るのは、培養プロセスの連続化と、さらに、これと後段のプロセスを含めた部分的、もしくは全体的な連続化についての検討（図6）であり、これについての各要素技術開発と、組み合わせたプラットフォーム開発が本プロジェクトのカギを握っていると言えよう。

#### 謝 辞

紹介した研究の一部は、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）」及び平成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）」、及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（JP18ae0101054, 56, 57, 58及びJP17ae0101003）」の支援によって行われた。

#### 文 献

- 1) 大政健史：PHARM TECH JAPAN, **34**, 1441 (2018).
- 2) 大政健史：PHARM TECH JAPAN, **34**, 1857 (2018).
- 3) 大政健史：ファルマシア, **51**, 439 (2015).
- 4) 大政健史：バイオ医薬品の開発と市場2019, シーエムシー出版 (2018).
- 5) Lee, S. L. *et al.*: *J. Pharm. Innov.*, **10**, 191 (2015).
- 6) Konstantinov, K. B. and Cooney, C. L.: *J. Pharm. Sci.*, **104**, 813 (2015).
- 7) Himmelfarb, P. *et al.*: *Science*, **164**, 555 (1969).
- 8) Knazek, R. A. *et al.*: *Science*, **178**, 65 (1972).
- 9) 杉野幸夫 編：細胞培養技術, 講談社サイエンティフィック (1985).