

## 「製薬協プレスツアー」を開催

バイオリジクス分野の人材育成及び研究・開発の支援等を通じて、日本におけるバイオリジクス産業の推進・振興に取り組む「バイオリジクス研究・トレーニングセンター」

2018年度の製薬協プレスツアーは、2018年10月2日に「一般社団法人バイオリジクス研究・トレーニングセンター (BCRET)」(兵庫県神戸市)を訪れました。BCRETは、2012年の製薬協によるバイオ医薬品産業に関する提言に端を発し、バイオ医薬品の製造・開発に精通した人材育成の推進等を目的として設立されました。今回のツアーでは一般紙、業界紙の記者9名と製薬協広報委員10名の参加のもと、BCRETに加え、国内発のバイオ医薬品製造技術の開発を目的として設立された「次世代バイオ医薬品製造技術研究組合 (MAB組合)」、さらにはBCRETとMAB組合の施設が位置する「神戸医療産業都市」についても取材する機会となりました。

### 神戸医療産業都市と神戸医療産業都市推進機構について

神戸市 医療・新産業本部 医療産業都市部 部長 三重野 雅文 氏

神戸医療産業都市は神戸ポートアイランドの約200ヘクタールのエリアの中にあり、建物ごとの塀が無く、オープンに交流していこうというコンセプトに基づいています。取り組みのきっかけは、23年前の阪神・淡路大震災の復興プロジェクトであり、発展的に産業を活性化するため、成長産業として医療産業を振興してきました。

1998年に神戸医療産業都市構想懇談会を設置し、同懇談会の座長だった当時神戸市立中央市民病院長の井村裕夫氏が京阪神の大学の医学部長を集めて議論したのが始まりです。ノーベル賞を受賞された本庶佑氏も京都大学の医学部長として参加していました。震災から5年後に国の復興事業と位置づけられ、現在では約350の企業・団体が集積しています。

同懇談会で示されたコンセプトは、基礎研究を実用化につなげていくトランスレーショナルリサーチ(橋渡し研究)の推進等を目指した新しいクラスターを作ろうというものでした。分野としては、特に再生医療を主要テーマに掲げて進めてきました。研究機関と病院と企業が集まってイノベーションを起こそうということで、井村氏が神戸市の外郭団体である神戸医療産業都市推進機構の理事長に就かれ全体のコーディネートをされました。現在は本庶氏が理事長に就任されています。

神戸医療産業都市は6~7割埋まっている状況であり、約350社、約9400名が研究活動等を行っています。350社の内訳は、医薬品、医療機器、再生医療、アカデミアが挙げられ、その他に研究を支援する企業、たとえば動物を供給する企業や特許事務所、人材派遣会社等も入っています。全体像としては、北部に病院群が集まるメディカル・クラスター、中央にアカデミア、研究機関、企業が集まるバイオ・クラスター、南部にスーパーコンピュータ「京」のあるシミュレーション・クラスターが配置されています。

メディカル・クラスターは、企業と病院の連携および病院群の集積化が必要とされ、2011年に神戸市立医療センター中央市民病院が移転し、その周辺に専門病院が集まっています。全体で1500床の病院群が形成されています。スーパーコンピュータ「京」については、現在の「京」の置き換えということで、2021年を目標に「京」の100倍の性能の新スーパーコンピュータを開発しています。また、「京」の隣に30分の1の性能のFOCUSスパコンを設置し、産業界で活用されています。米国や中国のスーパーコンピュータは軍事目的が中心である一方で、日本は約15%が産業枠として使われており、今後さらに拡大させていきたいと考えています。

神戸医療産業都市推進機構の組織について紹介します。クラスター推進センターでは、事業化支援とともに、エリア内でクラスター交流会を開催して情報交換の場を提供しています。医療機器の開発においては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)につなぐ前の段階からのサポートを行っています。レンタルラボの運営も行っており、特にウェットラボについては約96%が埋まっている状況のため、新たなラボビルを2年後の秋に建設予定です。先端医療研究センターでは本



庶氏の指導のもと、免疫系の活性のコントロールの研究等の免疫機構研究を行っています。また、老化機構研究や再生医療研究も行っていきます。細胞療法研究開発センターでは、細胞製剤の製造や細胞の安全性の確保について研究しています。センター長の川真田伸氏は、細胞をできるだけ均一かつ大量に製造するための細胞製剤製造システム等の開発を行っており、世界で最初に規格を取ることを大きな命題としています。また、理化学研究所の生命機能科学研究センターでは、250名強のスタッフが再生医療の基礎研究等を行っています。2017年12月には、iPS細胞を用いた網膜治療等の実用化に向けた国内初の眼のワンストップセンターとして、神戸アイセンターが開設しました。ここには、京都大学の高橋政代氏の研究チームが入っているラボ、細胞培養施設、眼科病院、ロービジョンケア施設が入っています。

実用化に近い再生医療としては、骨や血液を新たに作り出す細胞を用いた難治性骨折や下肢血管の再生医療が、厚生労働省の先駆け審査に指定され、実医療に近い段階にあります。その他にも角膜、鼓膜、膝軟骨の再生医療が実用化に近づいています。

現在取り組んでいる事業は、創薬オープンイノベーションの推進であり、企業と研究機関との共同研究のコーディネート等を行っています。また、これまで対象としてきた再生医療等から、ヘルスケア分野へと研究領域を広げています。企業と研究者の製品開発に市民にも参画してもらうヘルスケアサービス開発支援事業や、認知症患者のネットワークづくり、治療薬開発に向けた支援等も行っています。

## 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合(MAB組合)の取り組みについて

次世代バイオ医薬品製造技術研究組合 神戸GMP施設長 小林和男氏

バイオ医薬品は、バイオテクノロジーを使用した動物細胞(組み換え体)を用いて生産を行います。MAB組合の神戸GMP施設は原薬工程をメインに技術開発を行っています。原薬の製造工程は、培養工程(モノを作る工程)、精製工程(モノをきれいにする工程)の2つから成っています。一般的に低分子の医薬品であれば、「合成して精製、合成して精製」となりますが、バイオ医薬品の場合は、まず細胞を使って一気にタンパク質を作り、その後一気に精製をするといったように、これらを途中で切ることができないことが特徴です。



医薬品の売上高上位10製品の中で6製品がバイオ医薬品であり、バイオ医薬品の市場が非常に大きくなっています。そのうちの5製品が抗体医薬品ですが、すべて海外で開発されたものです。製造技術においても輸入超過であり、細胞、培養、精製はほぼ海外企業の独壇場です。医薬品製造においては、一度海外メーカーの製品で製造技術を確立して申請を行うと、それを置き換えることは難しい状況です。そこで国内発のバイオ医薬品の製造技術を開発することを目的として、5年前にMAB組合が設立されました。現在の組合員は、33企業、5団体、1国立研究開発法人、4大学です。企業は、資材、分析、製薬の各メーカーが入っており、医薬品開発の上流から下流までの企業が一致団結して技術開発を行っています。特徴としては、開発した技術をすぐに事業化できるということが挙げられます。

組織としては、プロジェクトリーダーである大阪大学の政健史氏のもと、細胞・培養・精製・分析・ウイルス管理技術の各分科会に企業・大学等の組合員が所属し、一緒に技術開発を行っています。また、開発した技術を速やかに実用化することを目指し、各分科会で開発された技術を統合・検証する分科会があり、この中に神戸GMP集中研が属しています。

国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)のテーマとして、2018年4月に新たに事業名「次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業」、研究課題名「バイオ医薬品の高度製造技術の開発」がスタートしました。これまでバイオ医薬品の製造はバッチプロセスで行われていましたが、今後は連続プロセスがキーになることから、そこにMAB組合も参画をしていこうというものです。コストダウンの一つのアイテムとして欧米でも技術開発をしています。連続で培養・精製をすることは、連続期間中は培養しながら精製し、精製しながら分析も行うことから、各要素技術が連携しなければなりません。連続製造の製造技術等については、組合員が開発した各要素技術を神戸GMP集中研を中心に実用化について実証していきます。さらに、連続製造自体を産業化するため、あるいは今までのバッチプロセスを凌駕したイノベティブな技術になる

かどうかを検証します。連続製造のレギュレーションはいまだ定まっていないことから、日本の規制当局とも連携しながら、その管理戦略等を構築していきます。

MAB組合は製造の一貫した体制により、細胞構築から原薬までのプロセスに関して、各組織を置いて技術開発・サービス等を行っていくというスキームをとっています。細胞構築は横浜GMP集中研、プロセス開発と試験用のサンプルの提供は神戸GMP集中研、治験薬は福島の日全薬工業、ウイルス管理は神戸医療産業都市の神戸大学の施設、分析はつくば市の筑波集中研にそれぞれ組織を設置しています。

神戸GMP施設は、建物は神戸大学、土地は神戸市が保有しており、MAB組合は場所を借りて製造設備を導入しています。1階の約半分が研究開発実証用の製造エリアでクリーンルームとなっています。ここには、動物細胞を用いた培養と精製の設備を兼ね備えています。中2階には見学通路を設け、見学者の対応を行っています。クリーンルーム内はGMPに準拠した管理を実施しており、交差汚染防止のため出入り口は別となっています。見学では種培養、培養、精製、分注という工程を見ることができます。

神戸GMP施設は、シングルユース技術を多用しています。ガンマ線滅菌されたシングルユースのプラスチックバッグでは、使い切りのため、異種の医薬品が混入する恐れがありません。また、低分子医薬品の場合は有機溶媒を使用しますが、バイオ医薬品では動物細胞が用いられることから水溶性のものが使用されるため、プラスチックバッグが溶けるようなことはありません。

バイオ医薬品の製造工程について、保有している機器をベースとして紹介します。冷凍保管されている製造用の細胞を融解し、小さなフラスコから拡大していきます。動物細胞は増殖が遅く、1日に1回程度しか増えないことから、たとえば10tタンクにするには1.5ヵ月程度培養を繰り返していきます。本施設の培養設備としては50Lおよび200Lの培養槽を備えています。通常の試験は50Lをメインに使用しています。ステンレスの外枠にプラスチックバッグを入れて培養することから、ステンレスの外枠が培地やプロセス液に触れることはありません。培養が終了すると、細胞を除去するためにフィルタによるろ過を行います。精製は、不純物を除去する樹脂が入ったカラムを用いたカラムクロマトグラフィーという手法で行われます。抗体の製造プロセスは通常3段階のカラムクロマトグラフィー工程で構成されています。キャプチャ工程では粗取りをした後、非常に少量の不純物を除去するため、2段、3段のクロマトグラフィーをかけて高度に精製していきます。次に、フィルタを通して、精製されたタンパク質溶液中のウイルスを除去します。最近ではバイオ医薬品でも皮下注射剤が開発されており、それには10%を超えるような非常に高濃度なタンパク質溶液が必要な場合があり、高濃度の溶液とするために濃縮を行い、実際の薬剤の組成となるように液の成分を置換します。最後に、除菌フィルタを通して原薬が完成します。

## 一般社団法人バイオリジクス研究・トレーニングセンター (BCRET) の取り組みについて

一般社団法人バイオリジクス研究・トレーニングセンター 理事 内田 和久 氏

私はBCRETの設立時理事であり、神戸大学大学院科学技術イノベーション研究科の教員でもあります。また、製薬協のバイオ医薬品委員会の技術実務委員長にも就いており、それぞれの組織の中で活動しながら仕事をしています。それらを合わせた成果としてBCRETが設立されました。

では、BCRETの設立経緯と事業内容について紹介します。日本のバイオ医薬品は、t-PAやエリスロポエチン等に取り組んでいた頃は米国からそれほど遅れていませんでしたが、ある時期から日本の会社の多くがバイオ医薬品の開発をやめていき、欧米と圧倒的な差がついてしまいました。バイオリジクスというのは、抗体医薬だけではなく、再生医療や遺伝子治療も含まれます。抗体医薬の製造には培養や精製の過程がありますので、バイオリジクスを製造するための基礎的なプラットフォームであり、バイオ医薬品を製造できれば、そのノウハウは再生医療や遺伝子治療での開発製造にも応用できます。培養や精製はバイオリジクス分野では、基本問題のような非常に重要な要素技術です。日本のバイオ医薬品の領域では、2000年前後は、医薬品産業、さらにはそれを支えるベンダー産業も十分に育っていないという状況でした。





そのような中で、2012年に製薬協のバイオ医薬品委員会から、日本のバイオ医薬品産業の活性化に関する政策提言が出されました。その中の一つが、バイオ医薬品の開発・製造にかかわる人材の育成が必要であること、そのためには受託製造能力を有する小規模な組織を作り、そこで企業、規制当局関係者、学生等をトレーニングしましょうという提言でした。この提言が、1つはMAB組合の設立につながり、もう1つがBCRETの設立につながっています。この提言を受けて、製薬企業におけるバイオ医薬品の開発・製造のシステムに精通した人材輩出の必要性や、バイオ医薬品製造のGMP査察にかかわるPMDA職員の研修を行う組織の必要性といったことが、厚生労働省等の官庁からも次第に認められるようになっていきました。

海外では、バイオ人材の育成は、大学が核になって大学と製薬会社が組む、あるいは大学がNPO等と組む、あるいは大学がいくつか集まって国立の研究所を作るといったことが行われていました。米国ではノースカロライナ州政府とノースカロライナ大学が組んで行っているBiomanufacturing Training & Education Center (BTEC)という施設があります。BTECは2007年に設立されました。約40億円強の資金を得て施設を建て、現在約50名のスタッフがいます。スタッフの中にはノースカロライナ大学の教員を兼務している人もいます。また、GMPをミミックした設備も備えています。BCRETは、このBTECをベンチマークとして立ち上げを目指してきました。

BCRETの立ち上げに向けた過程で、さまざまなストーリーが並行して動いていきました。MAB組合GMP準拠施設の設置場所について、神戸市と神戸大学が受け入れるとの話があった中で、われわれは製薬協の立場から、教育プログラム作成の必要性について厚生労働省に強く訴えていました。これを受けて、厚生労働省がバイオ医薬品に関する人材育成のための教育プログラムを作ることに對し、予算を付けてくれることになりました。そこで、この構想について神戸大学のある先生に相談したところ、神戸大学に新設するイノベーション研究科の教員になってBCRETの運営にかかわってみてはどうかという話をいただき、神戸大学の教員として教育プログラムプロジェクトをAMEDから受託して作成を行ってきました。

BCRETは2017年8月に設立されました。代表理事は官学で長く仕事をしてきた薬剤師研修センター理事長の豊島聡氏です。運営資金は、BCRET会員からの会費、講習を受けた人からの受講費、AMEDからの公募予算、製薬協からの寄付金等からなります。協力機関としては、神戸市、神戸大学、MAB組合、AMED、製薬協等が挙げられますが、そのほかのみなさんにもいろいろとお世話になっています。

BCRETでの講習実施の形態や特徴は以下の通りです。

- ・座学および実際の製造設備を用いた実習教育
- ・神戸大学関連の一般社団法人として登記
- ・製薬協等の業界団体と連携
- ・PMDAと連携
- ・オープンイノベーションによるバイオ医薬品の先端的な研究の企画・実施

理事には産官学から多くの人が入っており、日本全体でバイオリジクス人材の育成をどうしていくのかといったことも考えながら運営をしています。会員数は、製薬会社、医薬品製造受託機関(CMO)、機材会社等正会員18社、準会員9社、賛助会員6社です。

BCRETの第1の目的は、国内の製薬会社等のバイオ医薬品の製造・開発に精通した人材育成とGMP適合性調査にかかわる審査官等の研修の実施ですが、将来的にはアジアに活動範囲を広げ、アジアのレギュレーターに対する教育を行いたいと考えています。すでに教材の英語バージョンも準備しており、実施しようと思えばできる状況です。

BCRETの設置場所は神戸ポートアイランドにある神戸大学統合研究拠点の科学技術イノベーション研究科のスペースで、GMPの設備をスケールダウンしたプロセス開発用のスケールの機器が準備されており、実習を中心とした講習を提供しています。

講習では、座学は1日コースで年間12回程度、実習は1回2.5日コースで年間10回程度は実施の予定です。2018年度に実施しているのはバイオリジクスの製造、細胞培養・精製工程の開発、品質評価にかかわる講義と実習です。GMP施設の査察等の教育については、MAB組合の設備を借りて進めていくこととなります。2019年度以降は抗体医薬に加えて遺伝子治療あるいは連続生産のプログラムを作っていく予定です。AMEDのプロジェクトにメンバーとして参加しており、AMEDの遺伝子治療プログラムやMAB組合の連続生産プログラムにおいても、教育教材はBCRETが担当しています。

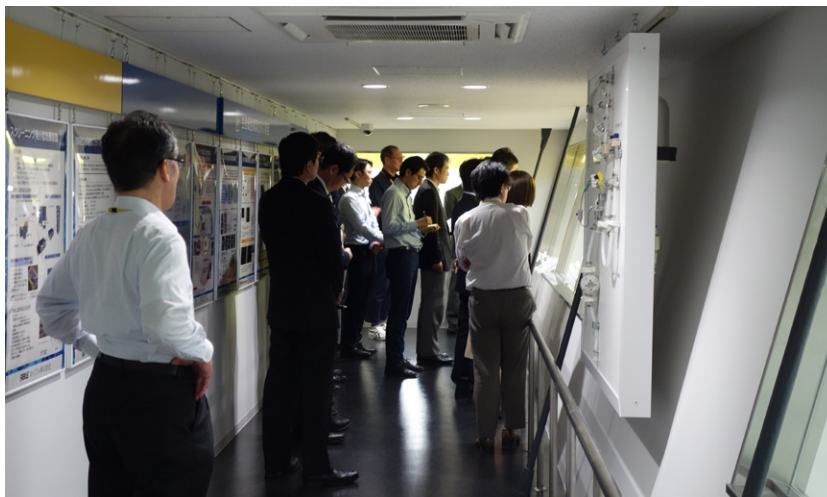
2018年度の講習実績は、6～8月に座学と実習を4回ずつ、それぞれ延べ約120名と約40名に参加いただきました。後半にも座学4回、実習2回を準備しています。新たな教育プログラムを作るという責務も帯びていますので、プログラム開発に向けた非公開の講習も進めているところです。座学に関しては、ニーズの多い東京等での出張授業も考えています。

事業内容として一番大事なのは、バイオロジクスの開発、製造および分析に関連する人材育成ですが、新たな研究や先端的な研究も行っています。レギュレーションにつながる新たなCMCの課題を発掘し、AMEDのプロジェクトにもつなげていきたいと考えています。

今後の展開としましては、たとえば再生医療に取り組む神奈川県殿町等のバイオに力を入れる地域とも連携しながら、バイオロジクス産業を盛り上げていくことを目指しています。その中で、バイオロジクスの人材育成・教育についてはBCRETが担い、再生医療や遺伝子治療、あるいはそれらに関連する新しい生産技術をきちんとキャッチアップしてみなさんに提供していきたいと考えています。

## 施設見学

講演後に、MAB組合の見学コース(種培養室、培養室、精製室、分注室)を小林氏に、BCRETの実習施設を内田氏に、それぞれご案内いただきました。



施設見学



Q&Aセッション

(広報委員会 コミュニケーション推進部会 横山 泰洋)