

iPS細胞由来細胞医薬品の工業化

大日本住友製薬株式会社 再生・細胞医薬事業推進室
事業戦略(研究企画)担当オフィサー

坂東 清子

1. はじめに

iPS細胞は体細胞への初期化因子の導入により樹立される多能性幹細胞であり、様々な細胞への分化能を有する。2007年に京都大学の山中伸弥教授のグループがヒト線維芽細胞からiPS細胞の樹立に成功してから10年以上が経過し、分化誘導法の基礎研究や前臨床研究が進み、iPS細胞由来の細胞/組織を脳神経領域、眼科領域、循環器領域等の移植治療に応用する臨床研究や治験が実施される段階となってきた。細胞医薬品への期待は大きく、2040年には国内市場は4000億円規模、グローバル市場は4.5兆円規模(iPS細胞由来製品に限定しない)となることが予測されているが、幅広い普及には商用生産のための工業化、すなわち、低コストで高品質の細胞を安定的に大量生産するための技術革新が求められている。大日本住友製薬株式会社(以下、当社)は2013年に再生医療分野の研究開発のための専門部署を設立し、他家iPS細胞由来の細胞医薬品の商用提供に向けての取り組みを本格化し、アカデミアやベンチャー企業と協働で、細胞医薬品の研究開発を行ってきた。そのうちの一つ、他家iPS細胞由来ドパミン神経前駆細胞によるパーキンソン病治療製品の開発を例にして工業化研究について紹介する。

2. 細胞医薬品の工業化における課題

2018年から京都大学医学部附属病院で実施されているパーキンソン病治療に関する医師主導治験に用いられるiPS細胞由来ドパミン神経前駆細胞は京都大学iPS細胞研究所で開発された効率的な分化誘導法²⁾により製造される。その特徴は、iPS細胞を原料とし、神経細胞に親和性の高い合成基質上での「高密度培養」と中脳 floor plate のマーカータンパク質CORINの発現量を指標にした「セルソーティング」技術を組み合わせることで、2か月程度の

期間で高品質な細胞が得られることである。製造プロセスはStep1~5のステップに分けられるが(図1)、従来の製造法ではStep1~Step4は研究用器材にて熟練した作業者がCell Processing Center(以下、CPC)内で手作業として実施していた。この方法でも、開発初期の数例規模の治験では問題無く製造できる。しかし、物理的制約の多いCPC施設内で、大量のプレートを再現よく短時間に操作することは難しいだけでなく、作業者の負担、作業者間差、熟練作業者の確保などの課題から、商用の大量生産には向かない。さらに、Step3のセルソーティング工程にも課題があり、既存のジェット・イン・エア方式の開放系セルソーターは細胞が開放系の中で荷電されて分取される機構であるため、回収時の物理的衝撃により細胞がダメージを受ける、GMP製造における無菌性の担保に多大な手当てが必要となる、複雑な機構を持つ装置本体や器材のGMPへの対応が難しいなどの問題がある。また、一人分の細胞を処理するのに20時間近くを要し、商用製造に見合ったスループットも得られない。

3. 製造プロセスの合理化

当社では医師主導治験の結果を受け、iPS細胞由来ドパミン神経前駆細胞を再生医療等製品として承認申請、製造販売を行う予定であり、京都大学から技術トランスファーを受け、商用生産に向けての工業化検討を行ってきた。

Step1及びStep2では細胞培養の自動化に取り組んだ。培養作業を省力化し、品質を安定化させるために、株式会社日立製作所と共同で、世界初の商用製造機となる、閉鎖系のiPS細胞大量自動培養装置(iACE^(*))を開発した(図2の左下)。この自動培養装置では、従来の90mmディッシュ90枚分に相当するiPS細胞を同時に培養することが



図1



図2

できる。培養後の大面積プレートでは、コロニー形成頻度や分布が均一であり、未分化性や分化誘導効率も従来法と遜色ない結果であった。さらに、iPS細胞の増殖速度は、従来法を若干上回る傾向が認められた。これは、従来法では不可避のインキュベーターの開閉、培地交換時の振動や温度変化などによる物理化学的な影響が抑えられた結果と考えられ、GMPでの製造管理に適した完全閉鎖状態で培養を完結できる自動培養装置の優位性が示された。本装置の導入により、製造初期段階において手培養と同等以上の品質を持つ細胞を簡便に大量調製することが可能となった。

Step 3では閉鎖型ハイスループットセルソーター GigaSort®システム(米国 Cytonome/ST, LLC)(図2の中央下)を世界で初めて導入し、無菌性の課題とスループットの低さを同時に解消することを目指した。GigaSortシステムは、独立してソーティング機構を備える24本のマイクロ流路が一つのスライドガラスチップ上に配置された完全閉鎖型のセルソーターである。本機構は既存機種にはないコンセプトであり、研究用機種と比べてスループット高くかつ低細胞毒性で細胞分取が可能である³⁾。本装置の導入にあたり、システムの最適化を両社協働で進め、最終製品の細胞塊形状を確認した。その結果、従来法に比して大型でばらつきの少ない均一な形態の最終製品を得られたことから、細胞分取時の物理的ダメージ及び長時間作業に伴う細胞ダメージを回避できたと考えられる(図3)。さらに、品質については関連マーカーの免疫染色により従来法品と同等であることを確認した。GigaSortシステムの導入により、既存機種の課題であった、無菌性と細胞品質の安定化を担保することができた。

Step4では再生医療等製品の工業的製法の課題解決の一環として行われたAMED事業(当社も参画)にて住友ベークライト株式会社を中心となり開発されたスリット型マルチウエルプレート(96穴)(図2の右下)を導入した。

本プレートではスリットを通して培地を全ウェルで共有するため、長期培養におけるウェル間の培地量のばらつきが無くなると共に、無菌操作時間の短縮と簡略化が可能となる。その結果、GMP製造時の品質安定性の向上が期待できる。また、Step5では、処方設計の一環として最終製品の凍結保存法の研究を進め、有効性や安全性に影響を与えない凍結保存法の開発にも成功しつつある。

このようにして確立した商用製法によって得られた製品と手培養による従来法品を重要品質特性や重要工程パラメータの観点から比較することで同等性・同質性の評価を行い、治験製品として提供するに至った。

4. 生産体制整備

このような工業化検討に並行して、自社の作業員の育成を含めた再生医療等製品の包括的な技術構築を視野に入れ、2018年に大阪府吹田市の総合研究所内に再生医療

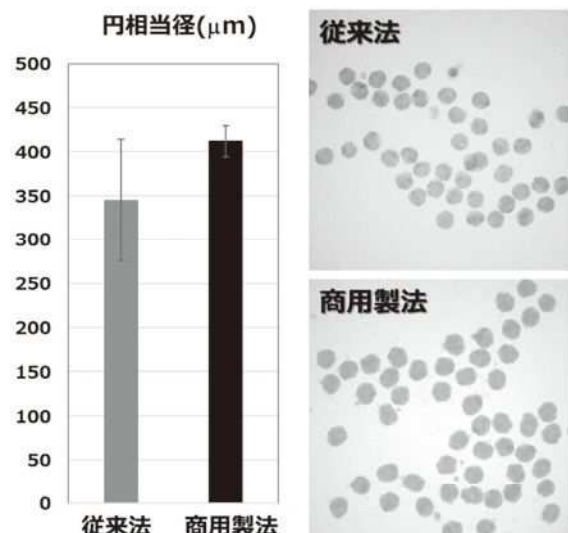


図3



図4

等製品の商用生産を目的とした製造プラント（通称SMaRT）（図4）を建設し、生産体制の整備を行っている。上述の製法もSMaRTで確立し、パーキンソン病の治験製品としての提供を可能とした。さらに、商用製造に向けて収率向上にも取り組んでいる。また、この他に眼科領域の網膜色素上皮細胞、立体神経網膜組織の製造もおこなっている。このように、複数のプロジェクトで培った高度な製法開発や製剤開発などのノウハウを生かすべく、2020年9月に住友化学とあらたな合弁会社（S-RACMO株式会社）を設立し、細胞製造の開発・受託事業を新たに開始した。住友化学が有するiPS/ES細胞の基盤技術や医薬品の受託製造に関するノウハウとも組み合わせ、幅広く細胞医薬品の早期普及および産業化に貢献していきたいと考えている。

5. 最後に

細胞医薬品が市場に現れて15年近くとなるが、まだ多くはアカデミア主導の基礎分野などの検討、研究が中心であり、産業化、実用化を前提とした課題に向き合い、解決を図ろうとする動きはようやく見え始めたところである。配送や保管など物流面の環境整備も必要だが、これまでの一般医薬品の延長線上にないことから、ほぼ一から運用体制を構築が求められる。製品を作ることは製薬企業の使命ではあるものの、本当の意味で製品を市場

に安定に供給し、より多くの患者様の手元にお届けするには多くの課題が残っている。3項で紹介した製造の合理化でも当社単独では解決できない課題は他業種と協業して取り組んできた。製薬会社以外の異業種からも多くの企業が参画され、各社の経験と知恵を最大限結集することにより、細胞医薬品が一日でも早く世界中で広く提供されることを望みたい。

(*) iACEは（株）日立製作所の登録商標です。

本研究の一部は、AMED課題番号JP18be0104016の支援を受けて実施しました。

1. 2019年度 再生医療・遺伝子治療の市場調査業務 最終報告書（国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 委託調査）2020年3月
(<https://www.amed.go.jp/content/000062056.pdf>)
2. Doi D. et al. Isolation of human induced pluripotent stem cell-derived dopaminergic progenitors by cell sorting for successful transplantation. *Stem Cell Reports*, 2014 Mar 6;2(3):337-50.
3. Hulspas R. et al. Purification of regulatory T cells with the use of a fully enclosed high-speed microfluidic system. *Cytotherapy*, 2014 Oct;16(10):1384-9.

（生命先端 平成22年後期）