

健康医療開発機構
細胞医療の時代2018シリーズ
「第2回 企業からみた再生医療」

再生医療における
ウイルスベクターおよび
細胞製造と品質管理

20180307

タカラバイオ株式会社

寶酒造(株) (現 宝ホールディングス(株)) の バイオ事業部門としてスタートしたタカラバイオ(株)

<沿革>

- 1967年 寶酒造(株) 中央研究所設立
- 2002年 タカラバイオ株式会社設立
- 2004年 東証マザーズ上場
- 2014年 遺伝子・細胞プロセッシングセンター稼働
- 2015年 新研究棟完成
滋賀県草津市へ本社機能に移転
- 2016年 東証一部へ市場変更

<会社概要>

- 設立 2002年4月1日
- 資本金 149億65百万円*
- 代表取締役社長 仲尾 功一
- グループ従業員数 1,438名*
- 本社 滋賀県草津市
- 主要株主 宝ホールディングス株式会社
(60.91%*)

※2017年12月末現在

宝ホールディングス株式会社

宝酒造株式会社

宝酒造イノベーション
株式会社

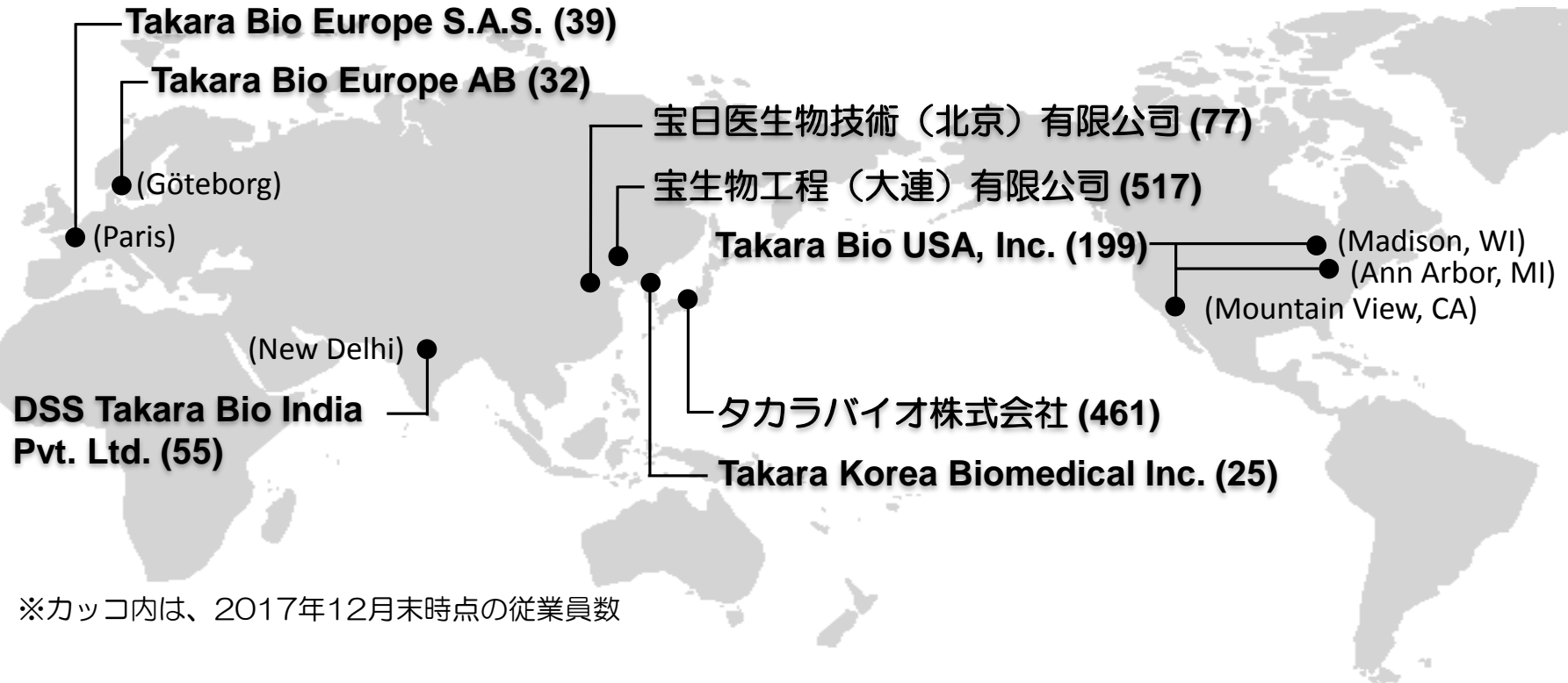
タカラバイオ
株式会社



新研究棟

遺伝子・細胞
プロセッシングセンター

全世界に販売網を構築 中国大連市に加え、インドへも製造・販売拠点を展開



※カッコ内は、2017年12月末時点の従業員数

技術基盤かつ収益基盤であるバイオ産業支援事業 世界中のバイオ研究者が、製品・サービスの顧客

1. 遺伝子を増幅するための酵素などの**研究用試薬**（1品目：数千円～数十万円～）
2. 遺伝子を増幅・解析する装置などの**理化学機器**（1台：数百万円～数千万円～）
3. 研究者（顧客）からサンプルを預かり、遺伝子解析や細胞加工などの作業を有償で行い、得られたデータを納品する**受託サービス**
（1サービス：数十万円～数千万円～）



研究用試薬



PCR装置



遺伝子解析受託サービス



細胞加工受託サービス

再生医療等製品開発をワンストップサービスで支援



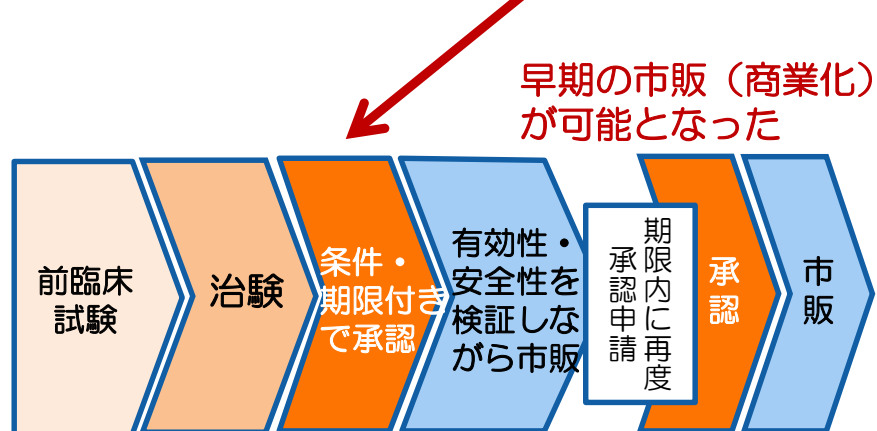
再生医療等製品を取りまく環境変化 薬事法の改正と再生医療新法の施行

薬事法改正法（薬機法）

従来の医薬品の承認制度



再生医療等製品の
条件及び期限付き承認制度



再生医療等安全性確保法

従来

医療機関のみが医療用の細胞加工が可能

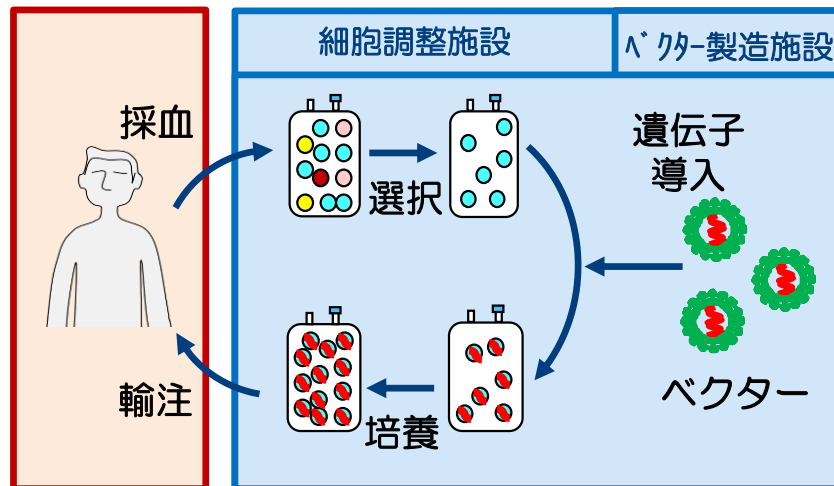


2014年11月25日から

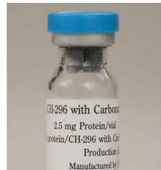
ベクター製造から細胞調製までの
一貫した細胞加工業が可能となった

医療機関

企業



タカラバイオの再生医療（遺伝子治療）への取り組み



レトロネクチン
法開発



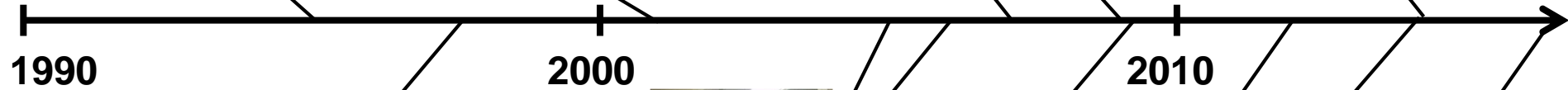
ウイルスベクター製造
施設(GMP)

遺伝子治療臨床研究(TCR)
In Japan

遺伝子治療治験(HSV-TK)
In Japan



遺伝子・細胞プロセッシングセン
ター稼働 2014
(GMP/GCTP)



レトロネクチン製造施設(GMP)



細胞加工施設(GMP)

遺伝子治療治
験(MazF/HIV)
In US

遺伝子治療治験(TCR)
In Japan

細胞加工施設: 殿町
(GCTP)

再生医療等製品の法律における位置づけ

＜再生医療等製品の範囲＞

- (1) 人又は動物の細胞に培養等の加工を施したものであって、
 - イ 身体の構造・機能の再建・修復・形成するもの
 - ロ 疾病の治療・予防を目的として使用するもの
- (2) 遺伝子治療を目的として、人の細胞に導入して使用するもの

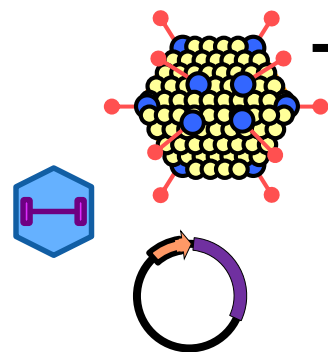


第21回GLP研修会 PMDA公開資料より抜粋
<http://www.pmda.go.jp/files/000208000.pdf>

「体内 (in vivo) 遺伝子治療」と 「体外 (ex vivo) 遺伝子治療」

In vivo 遺伝子治療

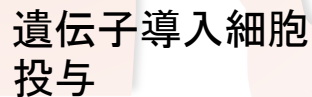
生体への直接投与



がん
遺伝病等



遺伝子導入細胞
投与

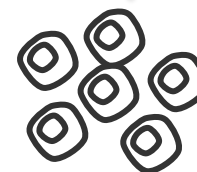
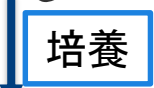


Ex vivo 遺伝子治療

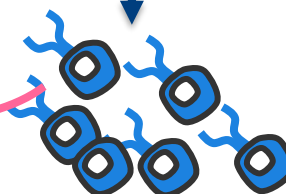
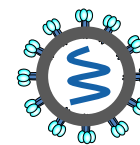
採血



培養



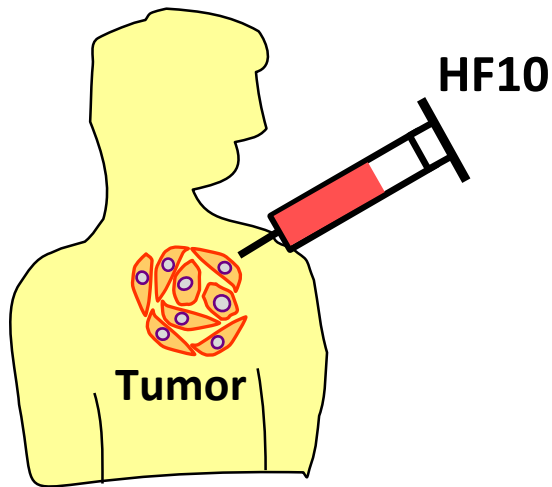
遺伝子導入



タカラバイオの遺伝子治療開発パイプライン

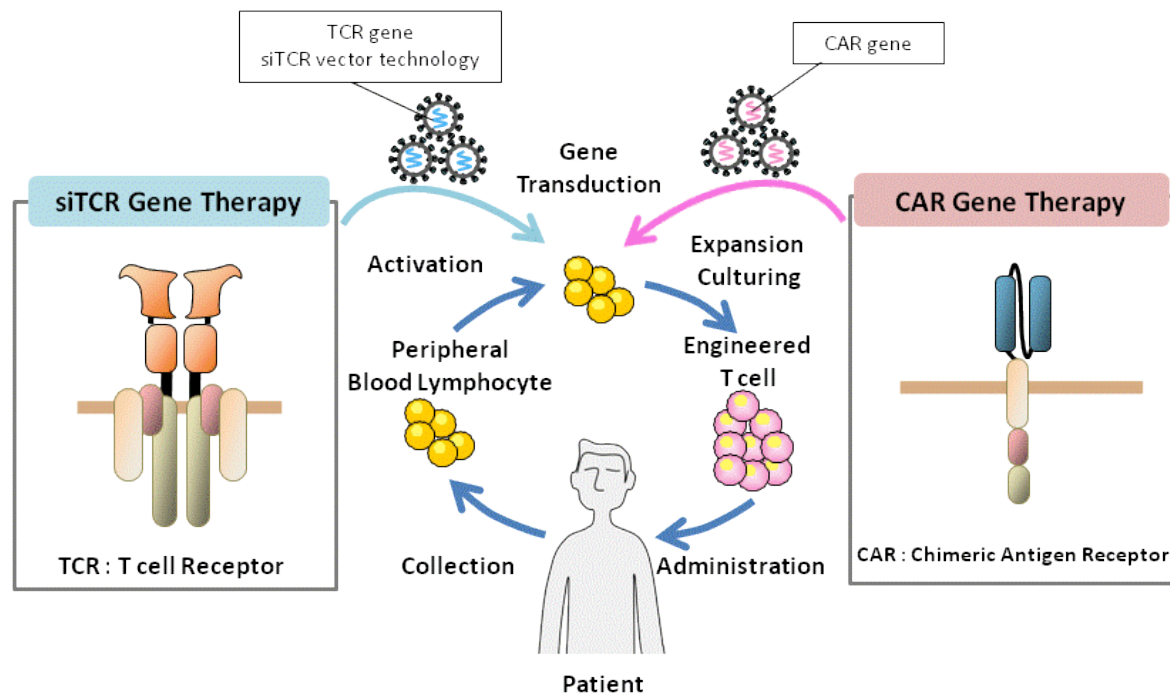
In vivo遺伝子治療
< Oncolytic Virus >

HF10 Anti-Cancer Therapy



Ex vivo遺伝子治療
< Engineered T-cell Therapy >

siTCR® Gene Therapy
CAR Gene Therapy



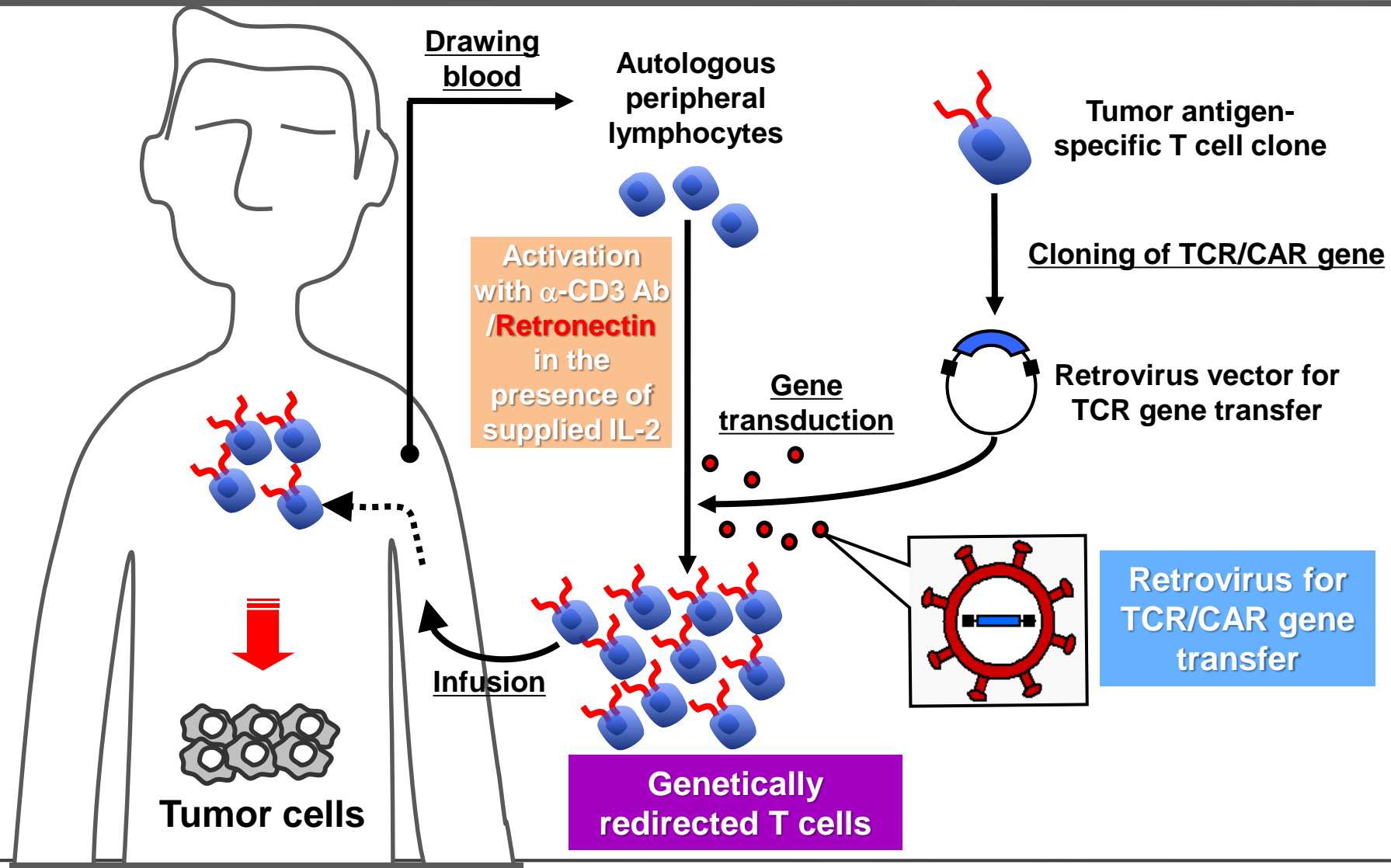
タカラバイオの遺伝子治療開発パイプライン

自社単独開発プロジェクト			対象疾患	現状	商業化目標	
Oncolytic Virus	HF10 (TBI-1401)		日本	悪性黒色腫	Phase II 組み入れ終了 承認申請準備中	2019年3月期
Engineered T cell Therapy	siTCR®	NY-ESO-1 (TBI-1301)	日本	滑膜肉腫	Phase I / II 進行中	2021年3月期
	CAR	CD19・CAR (TBI-1501)	日本	成人ALL*	Phase I / II 進行中	2021年3月期

ALL：急性リンパ芽球性白血病

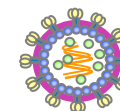
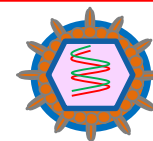
提携プロジェクト			対象疾患	現状	提携先	
Oncolytic Virus	HF10 (TBI-1401)		日本	膵臓がん	Phase I 進行中	大塚製薬(株)
			米国	悪性黒色腫	Phase III 計画中	-
Engineered T cell Therapy	siTCR®	NY-ESO-1 (TBI-1301)	日本	食道がん など	Phase I 進行中	-
		MAGE-A4 (TBI-1201)	日本	食道がん など	Phase I 進行中	-
	CAR	CD19・CAR (TBI-1501)	日本	小児ALL	計画中	-

遺伝子治療用ウイルスベクター・遺伝子導入細胞の製造

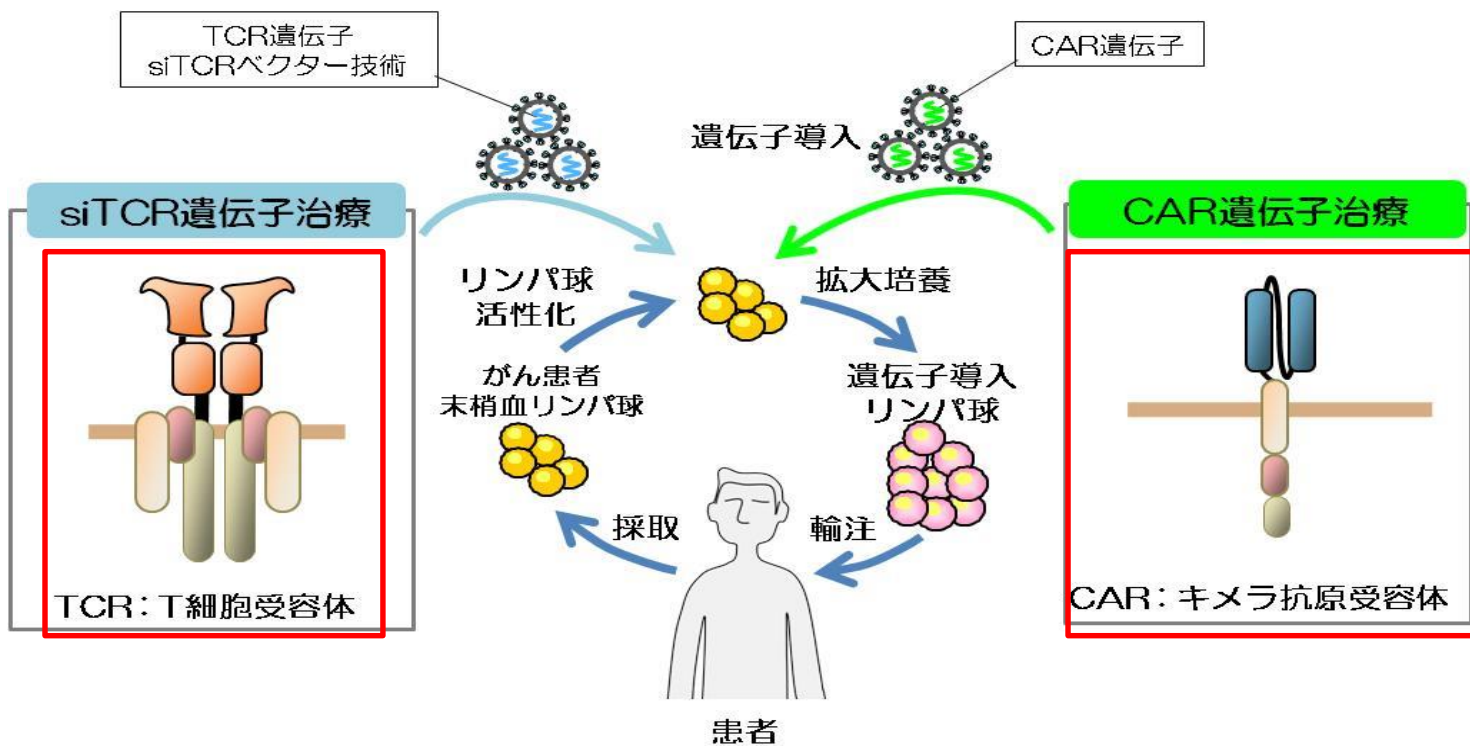


遺伝子治療に使用される主なウイルスベクター

		Adenovirus	Adeno-asso- -ciated virus	Herpesvirus	Retrovirus / Lentivirus
分類 (Family)		<i>Adenoviridae</i>	<i>Parvoviridae</i>	<i>Herpesviridae</i>	<i>Retroviridae</i>
ウイルス ゲノム	構造	dsDNA	ssDNA	dsDNA	ssRNA
	サイズ	38-39 kb	5 kb	120-200 kb	9-10 kb
主な用途		in vivo	in vivo	in vivo	ex vivo
ウイルス粒子直径		70-90 nm	18-26 nm	150-200 nm	80-130 nm
宿主染色体への ゲノムの組み込み		-	-	-	+
導入された遺伝子の 発現		一過性	長期可能 (非分裂細胞)	長期可能 (非分裂細胞)	長期

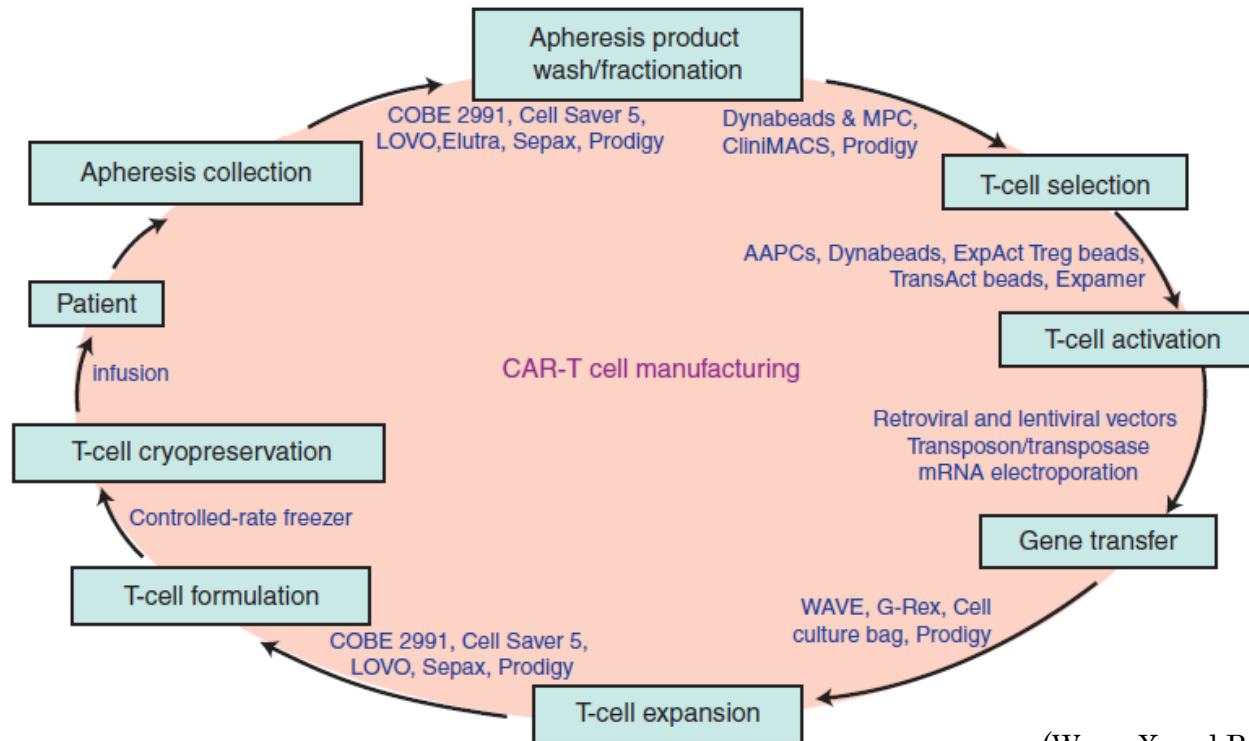


siTCR[®]、CAR発現用ウイルスベクターの製造



遺伝子導入細胞製造のためには、TCRまたはCARを発現するための遺伝子を搭載したウイルスベクターの構築が必要

遺伝子導入細胞の製造



(Wang X and Riviere I, *Molecular Therapy-Oncolytics*, 2016)

製造工程実施上の留意事項

- ✓コンタミネーションの防止
- ✓取り違いの防止

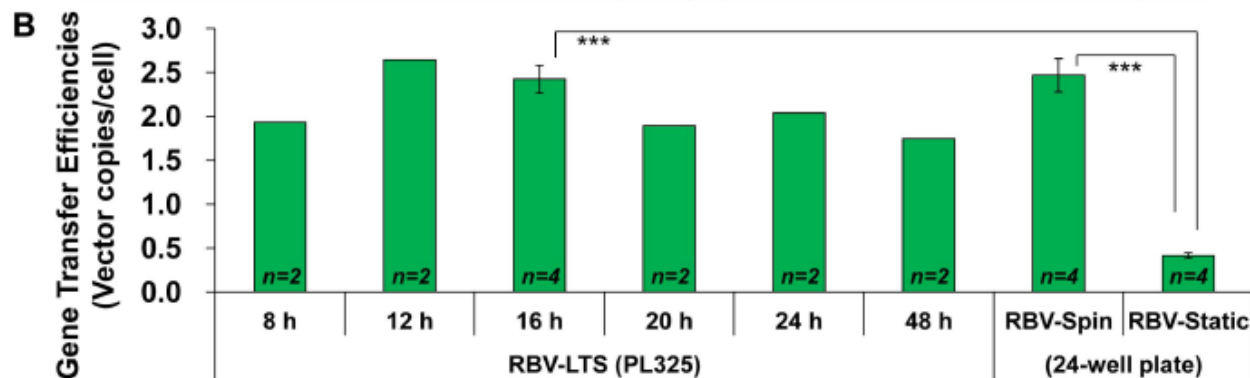
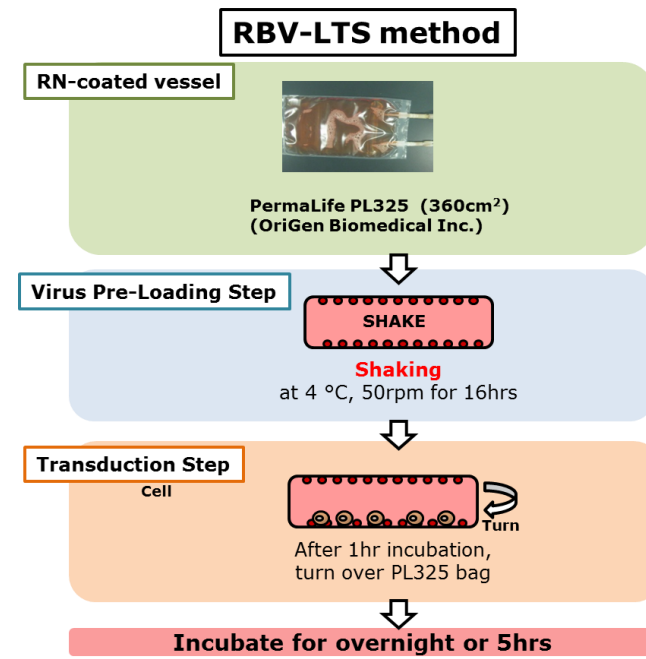
製造工程開発上の留意事項

- ✓適切な製造スケールの設定
- ✓適切な原材料・機器等の設定
- ✓労力の削減

遠心機を使わない遺伝子導入法

A

Transduction method	RBV-LTS	RBV-Spin	RBV-Static
Retroviral vector	MT-MFR3, 2.9×10^5 IFU/ml, 1 ml/well		
Preloading	4°C, 8-48 h 50 rpm (reciprocating shaker)	32°C, 2h 2000 × g	25°C, 3 h 1 × g
Transduction	SUP-T1 cells 5×10^5 cells/ml, 180 ml/bag	SUP-T1 cells 5×10^5 cells/ml, 1 ml/well	SUP-T1 cells 5×10^5 cells/ml, 1 ml/well
Flip over	2 h	N/A	N/A
Analysis	Four days after the transduction, transduction efficiency was evaluated by measuring the proviral copy number.		



Dodo et al. PLOS ONE (2014) 9, e86275

遺伝子治療特有の管理事項

遺伝子治療の治験計画の届出を行う前に、必要に応じカルタヘナ法（第1種、第2種）の大臣承認・確認を得ておく必要がある

遺伝子治療治験

第1種使用: in vivo遺伝子治療

ex vivo遺伝子治療(ウイルスの存在するもの)

第2種使用: ウイルスベクターの製造

遺伝子導入細胞の製造

大臣承認又は確認を行う時期



カルタヘナ法第1種



カルタヘナ法第2種



承認または確認を得るために、
PMDAへ承認申請(第1種)後に約6ヵ月、確認申請(第2種)後に約3ヵ月必要

タカラバイオの 再生医療等製品開発支援サービス

【再生医療等製品の早期承認に対応した承認制度】

治験



プロセス開発

- ◆ プロセス最適化検討
- ◆ スケールアップ検討
- ◆ 非臨床バッチ製造
- ◆ 品質試験
- ◆ 特性解析試験
- ◆ セルバンク製造

非臨床試験

- ◆ 薬効薬理試験
- ◆ 薬物動態試験
- ◆ 毒性試験
- ◆ 造腫瘍性試験

※LSIメディエンス社にて実施

薬事サポート

- ◆ カルタヘナ二種申請業務
- ◆ 薬事戦略相談／治験相談資料作成
- ◆ 治験申請資料作成 等

治験製品製造

- ◆ 各種ウイルスベクター製造
レトロウイルス、レンチウイルス、ヘルペスウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、センダイウイルス等
- ◆ 動物細胞セルバンク製造 ◆ 各種細胞バンキング
- ◆ 遺伝子導入細胞製造 ◆ 治験薬保管

品質試験、特性解析

- ◆ 安全性試験
無菌試験、マイコプラズマ試験、エンドトキシン試験、ウイルス試験、残留試験等
- ◆ 特性解析試験
FCM、cell based assay等
- ◆ 保存安定性試験

遺伝子・細胞プロセッシングセンター Center for Gene and Cell Processing (CGCP)



CGCPの概要

<遺伝子・細胞プロセッシングセンター>



- 2014年10月 稼働
- 2014年11月 再生医療関連新法施行
- 2015年 5月 特定細胞加工物製造許可取得
(施設番号: FA5150002)
- 2016年 2月 ファシリティー・オブ・ザ・イヤーFOYA受賞

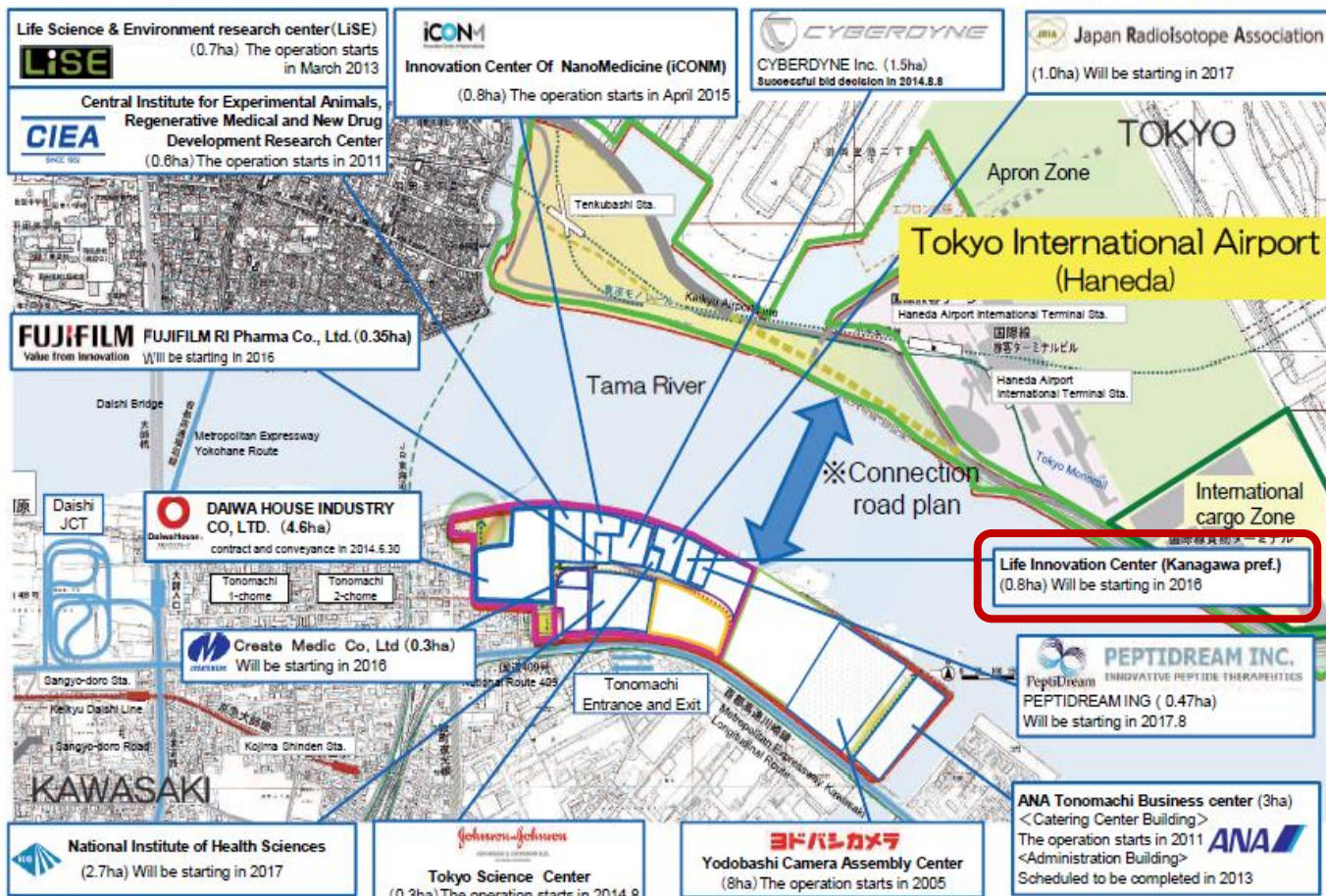


ライフイノベーションセンター (川崎市殿町) CPC

KING SKYFRONT (40ha) Tonomachi International Strategic Zone



KAWASAKI CITY
March 2016



<http://www.city.kawasaki.jp/en/page/0000038680.html>

ライフイノベーションセンター (川崎市殿町) CPC

○施設名： CGCP LIC

○所在地：神奈川県川崎市川崎区殿町三丁目25番22

ライフイノベーションセンター1Fの101~103号室

○細胞製造

(遺伝子導入、非導入細胞)

○品質試験



[会社概要](#)
[事業説明](#)
[ニュースリリース](#)
[株主・投資家情報](#)
[採用情報](#)
 サイト内検索

 製品検索

 English

再生医療等製品の研究・製造施設の新設について

タカラバイオ株式会社は、滋賀県草津市の本社地区に、あらたに再生医療等製品の研究・製造施設を建設し、あわせて同地区の既存の研究・製造施設の拡張を行うことを、本日開催の取締役会において決議しましたのでお知らせします。なお、総事業費は約73億円を見込んでおり、全額自己資金から拠出する予定です。

当社は、遺伝子・細胞プロセッシングセンターを2014年に、本館棟(新研究棟)を2015年に建設し、自社の遺伝子治療臨床開発プロジェクトの治験薬製造、ならびに再生医療等製品の開発・製造支援事業(以下、CDMO事業)を推進してまいりました。

遺伝子治療臨床開発プロジェクトは順調に推移し、上市を見据えた製造スケールアップを行うステージに達しています。また、CDMO事業においても、製薬企業やバイオベンチャーなどの再生医療等製品の開発プロジェクトの増加やゲノム解析技術の診断分野への拡がりなどの影響を受けて、受託サービスの受注量が増大し、各施設の稼働率が急速に高まっています。

このような状況に対応し、今後の遺伝子治療プロジェクトのさらなる推進とCDMO事業の拡大・発展を目指し、新施設を建設することとしました。

新施設は、GMP/GCTPIに準拠した再生医療等製品の製造、品質検査業務、およびゲノム編集やiPS細胞作製などの受託サービス・研究開発業務を行う3つのエリアで構成されます。新施設の増設により、2016年度受託サービス売上実績に対して、実装区域のみで約2.5倍のキャパシティを得ることとなります。

新施設の延床面積は14,100㎡ですが、このうち、約4,600㎡については、未実装区域とし、将来発生するであろう多様なニーズに機動的に対応できる設計となっています。さらに、既存施設の機能の一部を新施設に移管・拡張することに伴い、既存施設の細胞加工やセルバンク保管、さらに高速シーケンサーによる遺伝子解析業務に関連するフロアなども拡張し、これらの機能向上、キャパシティアップも行う計画です。

再生医療等製品の研究・製造施設を新設

<スケジュール>

- 2018年 2月：着工
- 2019年12月：竣工予定

<製造能力>※既存施設対比

- ベクター製造 : 15倍
- 細胞加工 : 60%増加
- セルバンク保管 : 60%増加
- GMP無菌充填 : 7倍

※遺伝子研究・検査エリアも拡張

