

遺伝子治療臨床試験ワークショップ

遺伝子導入細胞の品質確保

タカラバイオ株式会社 バイオ産業支援事業部門
本部長

峰野 純一

2018/07/25

第24回
日本遺伝子細胞治療学会
学術集会
COI 開示

筆頭発表者名： 峰野 純一

タカラバイオ株式会社役員

タカラバイオ(株)会社概要

<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を移転
- 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 1,448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%※)

※2018年3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

タカラバイオの再生医療等製品への取り組み



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
(GMP/GCTP)

1990



レトロネクチン製造施設(GMP)

2000



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

2010

細胞加工施設: 殿町
(GMP/GCTP)

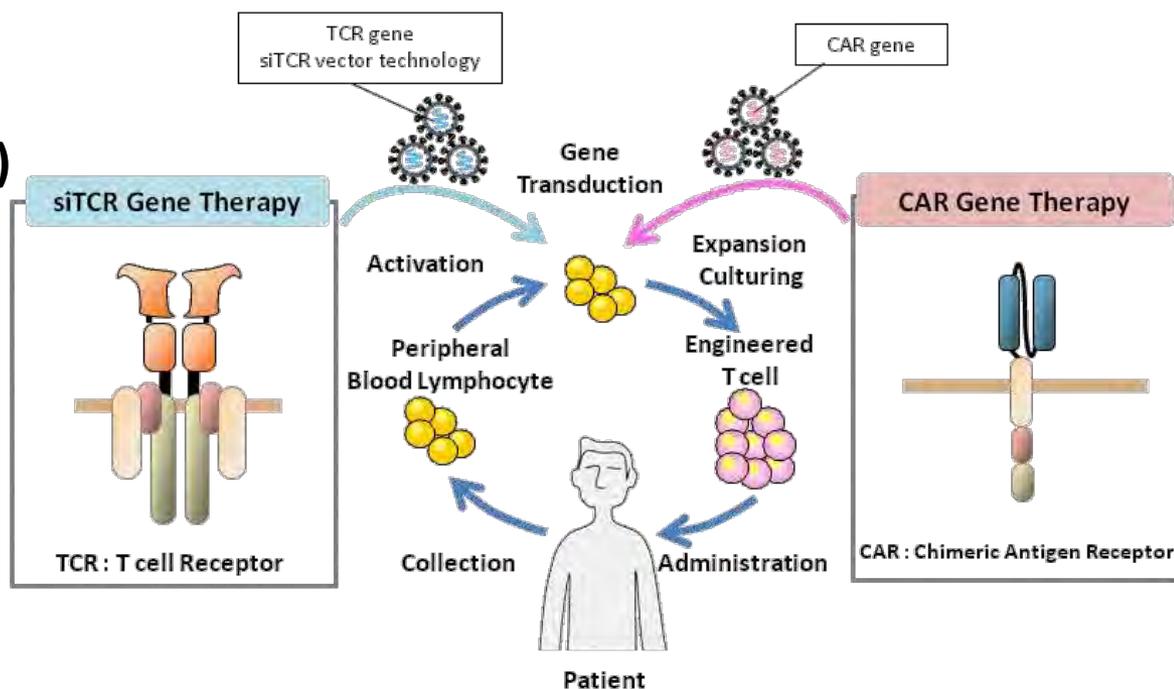
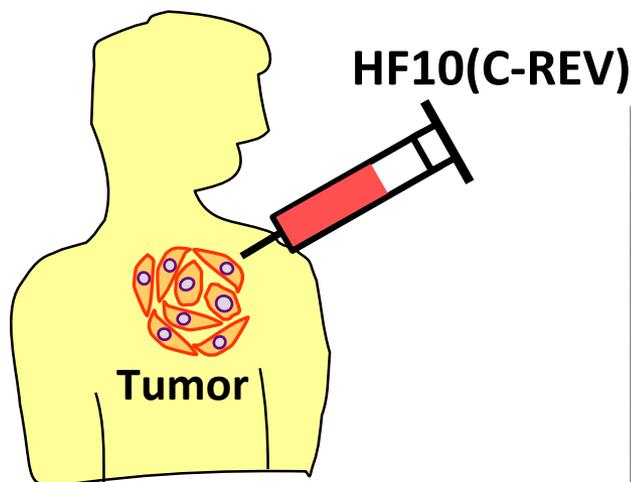
タカラバイオの遺伝子治療パイプライン

Oncolytic Virus

HF10(C-REV)
Anti-Cancer Therapy

Engineered T cell Therapy

siTCR[®]-T Gene Therapy
CAR-T Gene Therapy



法律・省令・ガイドライン

| | |
|--|--------------------------|
| 医薬品医療機器法 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律 | |
| GCTP省令「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」 | 平成26年厚生労働省令第93号 |
| 米国cGMP (21CFR Part 210 and 211) | |
| 欧州GMP (Eudralex Volume 4) | |
| ICH Q7 | |
| 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令 (GMP省令) | 厚生労働省令第179号 |
| 治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準について (治験薬GMP) | 平成20年07月09日 薬食発第0709002号 |
| 遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律 | 平成15年6月18日法律第97号 |
| 生物由来原料基準 | 平成26年09月26日 厚生労働省告示第375号 |
| 医薬品査察協定及び医薬品査察協同スキーム (以下「PIC/S」という。) のGMPガイドライン | |
| 再生医療等製品 (ヒト細胞加工製品) の品質、非臨床安全性試験及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンス | 平成28年6月27日 事務連絡 |
| 遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保について | 薬食審査発0701第4号 平成25年7月1日 |

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

総床面積：約6,500 m²、3階建

2014年10月：稼働

2015年5月：特定細胞加工物製造許可取得

施設番号：FA5150002

2015年6月：ISO 9001の認証取得

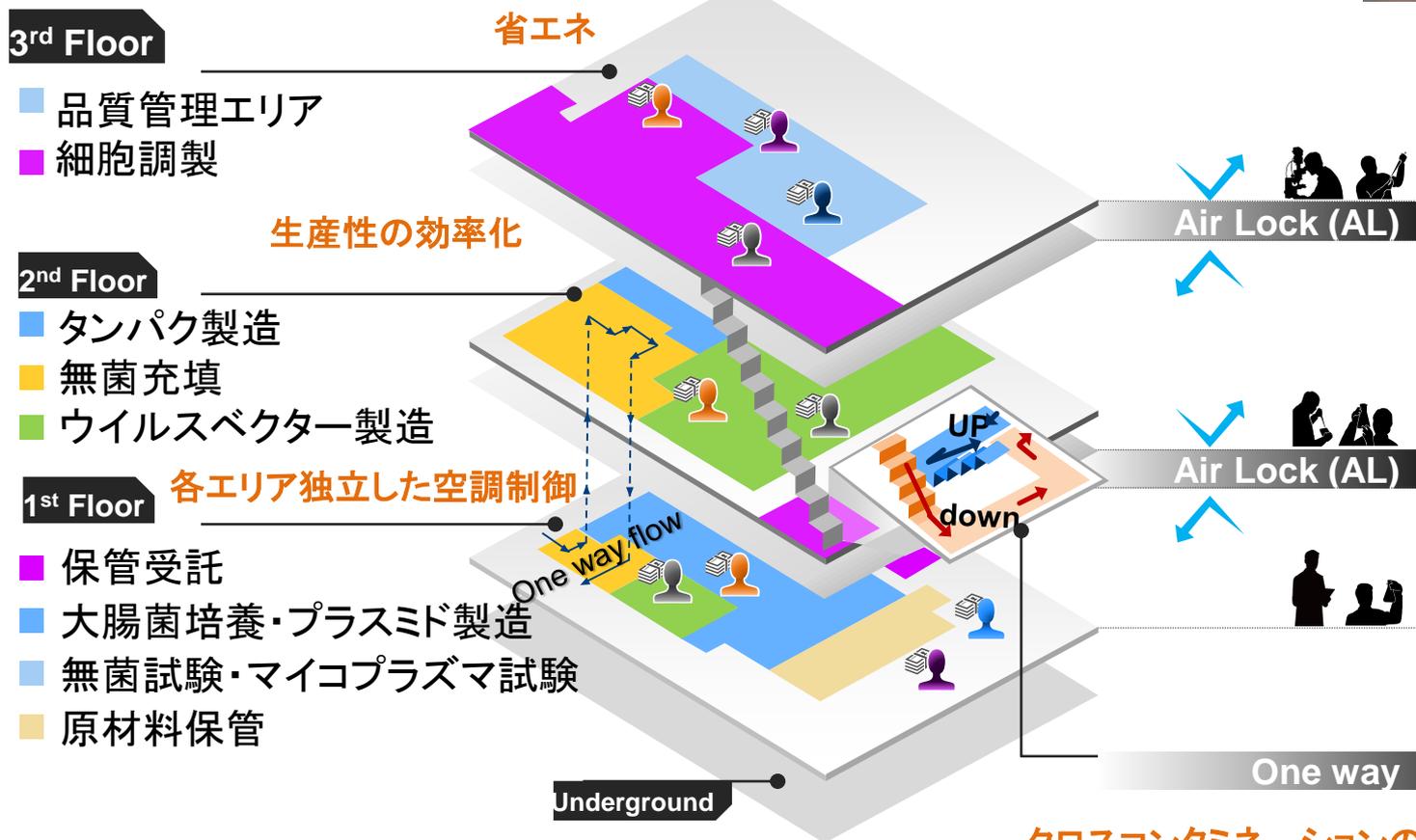


本社

遺伝子・細胞プロセッシングセンター



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



クロスコンタミネーションの
リスクを最小化

Facility of the Year Awards (FOYA) 2016



International Society for Pharmaceutical Engineering
(国際製薬技術協会)



<http://www.facilityoftheyear.org/>

製造実績

ウイルスベクター

- ガンマレトロウイルスベクター
- アデノウイルスベクター
- アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクター
- レンチウイルスベクター
- 単純ヘルペスウイルスベクター
- その他

細胞

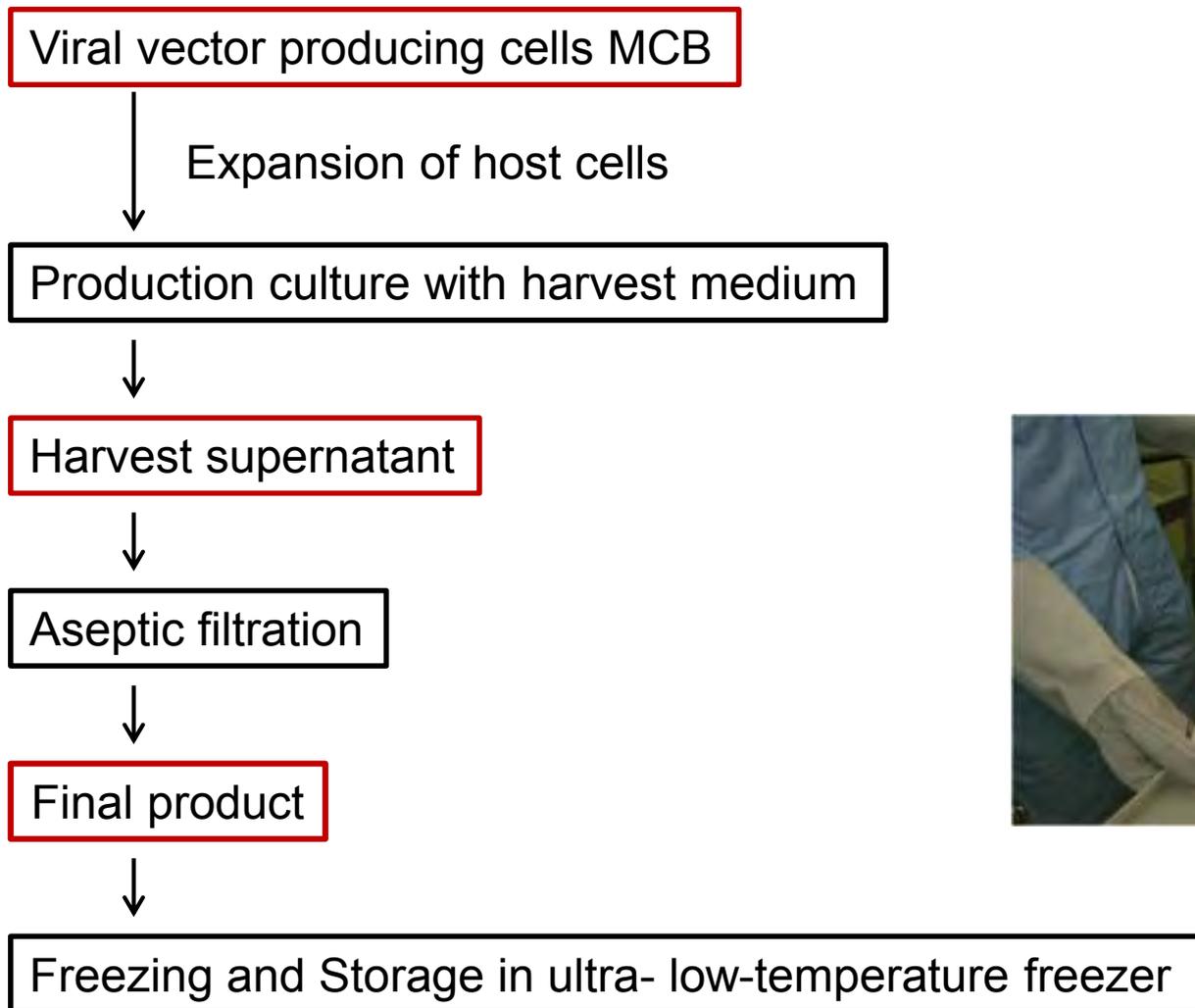
再生医療等安全性確保法

- RN-T(RetroNectin®活性化リンパ球)
- LAK(活性化リンパ球)
- NK(ナチュラルキラー)細胞
- MSC(間葉系幹細胞)

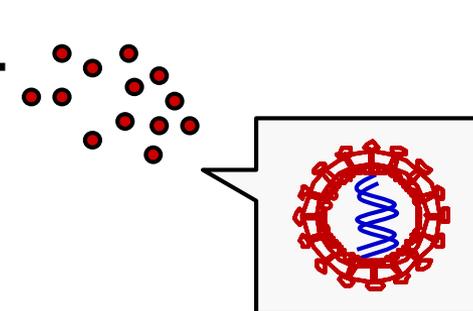
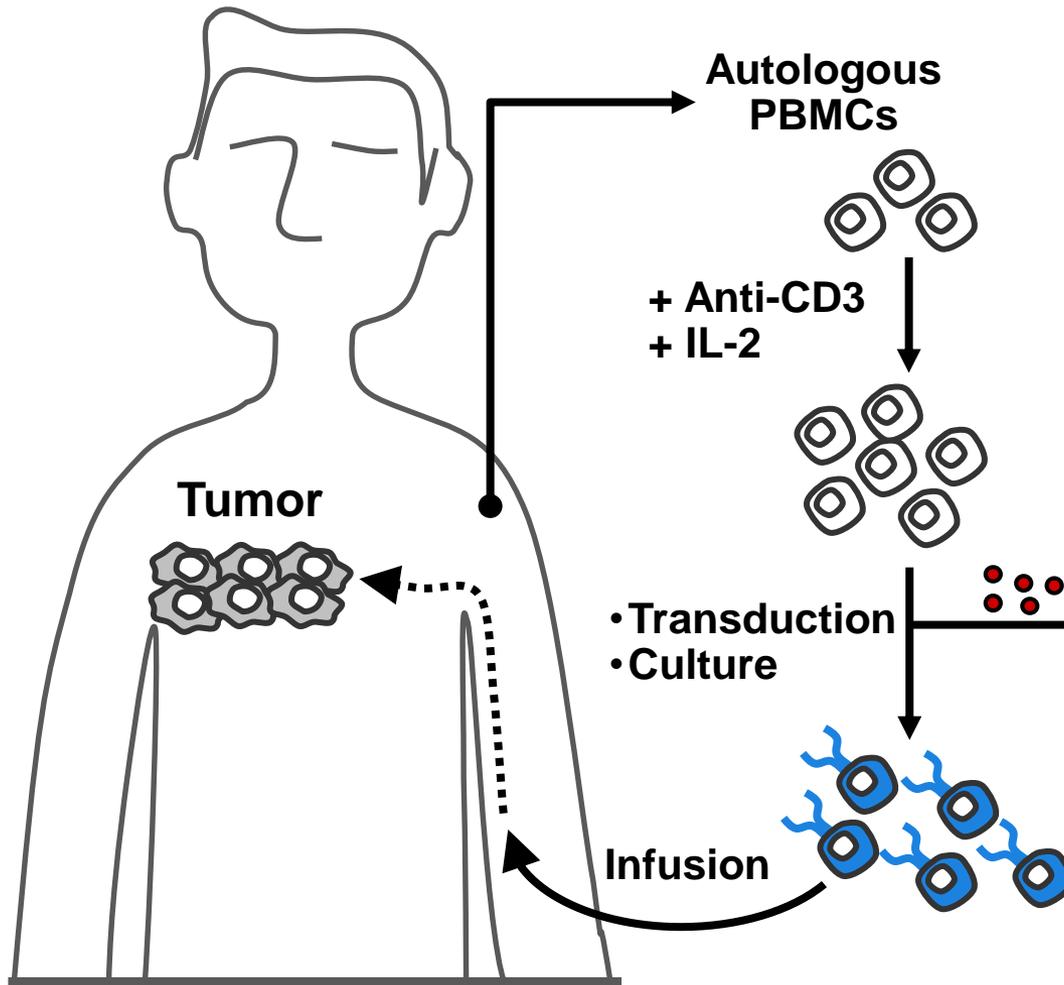
薬事法改正法(薬機法)

- 遺伝子(TCR/CAR)導入リンパ球
- 造血系幹細胞
- iPS細胞(マスターセルバンク)

製造フロー(γレトロウイルスベクター)



遺伝子導入細胞製造 (TCR/CAR -T Cell Therapy)



Gamma retroviral vector for TCR/CAR gene transfer

遺伝子導入細胞製造

医療機関



輸送



細胞製造施設



PBMC 分離



Day0

Stimulation

CultiLife 215 bag



Day4 Day5

Transduction

Transduction PermaLife PL325 bag



RetroNectin® GMP grade

Expansion

Expansion CultiLife Eva bag



Day10~12

Frozen stock

Anti CD3 antibody +
RetroNectin® GMP grade

品質試験実績

| | 登録試験数 | 試験例 |
|-------|-------|--|
| 理化学試験 | 35 | 不溶性微粒子試験（日本薬局方 第1法 光遮蔽粒子計数法）、導電率測定試験（日本薬局方）、AAVのキャプシド率試験、RetroNectin残留試験、タンパク質定量試験、宿主（HEK293細胞）由来タンパク質残留試験、BSA残存試験、IL-2残留試験、SDS-PAGE/銀染色試験、有機体炭素試験（日本薬局方）、…… |
| 微生物試験 | 25 | 無菌試験（日本薬局方 直接法、メンブランフィルター法）、エンドトキシン試験（日本薬局方 カイネティック比濁法）、生菌数試験（日本薬局方）、マイコプラズマ否定試験（日本薬局方参考情報 培養法、DNA染色法、）、微生物限度試験 生菌数試験（日本薬局方 メンブランフィルター法）、大腸菌セルバンクのファージ否定試験、… |
| PCR試験 | 63 | マイコプラズマ否定試験（日本薬局方参考情報 PCR法）、ヒトゲノムDNA残留試験（リアルタイムPCR法）、マウス宿主ゲノムDNA残留試験、AAVベクターゲノム濃度試験、レトロウイルスコピー数試験、遺伝子導入細胞のGalv RCR否定試験、ウイルス否定試験（6種（HIV1, HIV2, HBV, HCV, HTLV, ParvoB19））、… |
| 細胞試験 | 63 | S+L- フォーカスアッセイ、Vero細胞を用いたウイルスタイター測定試験（TCID50法）、ウイルスベクター塩基配列試験、TCR発現効率試験（RetroNectin-binding静置法）、RCA（Replication-Competent Adenovirus）否定試験、遺伝子導入細胞血中動態解析、IL-2依存的増殖試験、CAR遺伝子導入細胞の細胞内IFN γ 試験、 |
| 委託試験 | 196 | マウス抗体産生試験、ハムスター抗体産生（HAP）試験、General Safety Test、FDAガイダンスによるIn vivoウイルス試験（成熟マウス、乳飲み子マウス、モルモット及び発育鶏卵への接種）、Test for tumorigenicity in nude mice according to FDA Guidance for Industry、電子顕微鏡観察試験、… |

細胞の品質試験としての遺伝子解析 (iPS細胞の場合)

| 工程 | 目的 | 試験 | 解析手法 |
|------|------------|-------------------|----------------------------------|
| 細胞受入 | ドナースクリーニング | 遺伝子多型・変異 | 全ゲノムシーケンス 全エクソーム解析 |
| | | HLA型解析 | PCR-SBT、PCR-SSO NGSターゲットシーケンス |
| 出荷工程 | 遺伝子異常評価 | 塩基変異 (SNV, Indel) | 全ゲノムシーケンス 全エクソーム解析 |
| | | コピー数多型 (CNV) | 全ゲノムシーケンス CGH/CNVアレイ |
| | | ゲノム構造変化 (SV) | 全ゲノムシーケンス |
| | | 腫瘍関連遺伝子変異解析 | ターゲットシーケンス |
| | | ゲノムメチル化解析 | メチル化Bead Array |

ケーススタディ

1. 遺伝子導入T細胞の品質試験期間の短縮
(投与までの期間短縮)
2. カルタヘナ第一種使用規程の対応

ニュースリリース

再生医療等製品の研究・製造施設の新設について

2018年01月30日

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/GCTP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。



that's
GOOD
science!®

Clontech **TAKARA** cellartis