

研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム
本格研究開発ステージ シーズ育成タイプ 事後評価報告書

研究開発課題名	: 安全で高性能な医療グレードの国産膵島分離酵素剤の臨床有効性評価
プロジェクトリーダー	: Meiji Seika ファルマ株式会社
所属機関	
研究責任者	: 後藤 昌史(東北大学)

1. 研究開発の目的

本研究開発は、最先端の糖尿病根治療法である膵島移植に必要な不可欠な酵素剤を開発するものである。膵島移植はこれまで主流であった膵臓移植に比し、安全・簡便・低侵襲といった多くの利点を備えた患者に優しい画期的治療法であるため、欧米の一部では既に保険適応となっている。しかし、膵島分離工程で膵組織の消化に使用される酵素剤が不完全であるため、移植に必要な十分量の膵島を回収することができず、一人の患者の治療に複数ドナーを要するという致命的な課題を有しており、ドナー不足がより深刻な我が国においては一般医療に至っていないのが現状である。本研究開発の新規酵素剤は、リコンビナントタイプで、膵島分離に必要な2種のコラゲナーゼを別々に高純度に生産できるという点で現状使用可能な膵島分離用酵素とは異なっており、高収量および高品質の膵島分離が期待される。本研究開発は、膵島移植を医療として確立する上で重要な役割を担っており、根治療法がないと考えられてきた糖尿病に対し、細胞移植という新しい治療パラダイムの確立をもたらし、国民の保健医療水準の向上という形で結実するものと期待される。

2. 研究開発の概要

①成果

Meiji Seika ファルマ株式会社では、開発酵素の生産性向上のため、ColG 高生産菌の調製を行うことで、目標とする生産性を達成できる目途を得た。また、開発酵素の液剤化については、液剤候補品を試作し、実保存条件下での安定性試験を実施することで、組成および容器・施栓系を決定することができた。これらの検討に加えて、酵素製造に使用する設備及びソフトの整備を進め、GMP に準拠した製法を早期に確立し、臨床試験に使用する GMP グレード品を調製することができた。一方、東北大学では、本 GMP グレード品を用い、Uppsala 大学の cGMP 準拠細胞分離施設を使用して臨床 POC 試験を行った結果、成功率は 66% (4/6)に達し、これまでの世界標準である 20-40%を凌駕すること、本開発酵素剤は既存品より優れた性能を有することを確認できた。

研究開発目標	達成度
①開発酵素の GMP グレードの製造方法確立 ①-1 大腸菌組換え体による培養生産性向上の達成 現状の ColG の生産性は約 30U/L(アゾコール活性)であるが、培地・培養条件の最適化を進め、生産菌の高密度培養を達成することにより、培養生産性の向上を図る(目標:200U/L)。	①-1 ColG 高生産菌への切替えが培養生産性向上に有効であることを見出し、これにより培養生産性は約 190 U/L に達したと推定された。培地最適化検討の知見を活かすことで、目標の 200 U/L を達成できると考える。

<p>①-2 保存安定性を確保した液剤設計の完了 液剤候補品を試作し、実保存条件下での長期安定性試験を実施する。各種酵素活性測定等により酵素の安定性を評価し、冷蔵で2年間安定な液剤組成を決定する。</p> <p>①-3 GMP 省令に準拠した GMP グレード品の調製 製造に使用する設備及びソフトの整備を進め、GMP 省令に準拠した製法を確立する。この製法を用いて、ヒト膵島分離・移植の臨床試験に必要な本開発酵素の GMP グレード品を調製する。</p> <p>②GMP グレード品を用いたヒト膵島分離・移植の臨床有効性評価</p> <p>②-1 GMP グレード品を用いた安全性試験の実施 新設備で製造した GMP グレード品を用いて安全性試験を実施する。具体的には、東北大学でブタ膵臓より膵島分離試験を実施し、分離された膵島の品質評価を行って、GMP グレード品の安全性を担保する。</p> <p>②-2 GMP グレード品を用いた臨床試験の実施 本開発酵素剤の性能に関して、最終的に本酵素剤を用いて分離した膵島の移植試験を行うことで確認する。具体的には、Uppsala 大学(スウェーデン)の cGMP 準拠施設を使用し、膵島分離・移植試験を実施する。開発酵素剤は、薬事法の範疇には該当しない薬品と捉えられており、医師主導型臨床試験を実施していく。</p>	<p>①-2 液剤候補品につき、プラスチック容器中での安定性試験を行った結果、液剤組成の妥当性を確認できた。その後、ガラスバイアルに充填した液剤につき安定性試験を実施中であり、ColG は 6 ヶ月まで、ColH は 12 ヶ月まで試験が終了しているが、容器・施栓系による影響は見出されていない。</p> <p>①-3 GMP 製造に用いる各設備につき、据付時適格性確認(IQ)および稼動時適格性確認(OQ)を実施した。ソフト面では、GMP 準拠して酵素を製造するために準備が必要な文書を完成した。その後 GMP グレード ColG, ColH の製造を開始し、臨床試験に必要な量の製造を完了、東北大学に提供した。</p> <p>②-1 GMP グレード品を用いて分離試験を 2 回実施した。その結果、消化時間がやや遅めであったものの、残存組織も少なく、分離膵島の形態、純度とも良好であったことから、良質な膵島が回収できると判断された。</p> <p>②-2 Uppsala 大学の cGMP 準拠細胞分離施設を使用して臨床 POC 試験を行った結果、成功率は 66% (4/6)に達し、これまでの世界標準である 20-40%を凌駕することが明らかとなった。今回の POC 試験により、本開発酵素剤は既存品より優れた性能を有することを確認できた。</p>
--	---

②今後の展開

本プログラムでの検討にて、Meiji Seika ファルマの開発酵素剤は膵島分離用として一定の性能が確認できたことから、今後も自社負担による研究開発を継続する。

具体的には、各種組織からの細胞分離を行っているアカデミアに広くサンプルワークを行い、既存品からの置き換えを検討頂くことで、他の用途での性能を確認し、細胞分離試験用酵素の標準的存在となるような製品を目指す計画である。また本開発酵素剤は、将来的に再生医療行為の普及のための必須ツールにな

り得ると考えており、この観点から、再生医療用酵素への展開も視野に入れている。

3. 総合所見

概ね期待通りの成果が得られ、イノベーション創出が期待される。

リコンビナントによるコラゲナーゼがGMPグレードで製造可能となり、臨床的にも有用性が示された点は評価できる。今後は、最終キット化と商品化戦略構築が必要と思われる。