

第2章 バイオ(抗体)医薬品における製造方法の確立と管理について

(独)医薬品医療機器総合機構 荒戸 照世

はじめに

医薬品の品質・安全性確保には、製造工程の管理と製品の品質試験の双方が不可欠であり、平成14年の薬事法改正に伴い発出された、平成16年7月9日付薬食発第0709004号医薬食品局長通知「薬事法及び採血及び供血あっせん業取締法の一部を改正する法律等の施行について」を受けて、平成17年2月10日付薬食審査発第0210001号「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」の審査管理課長通知(以下、「課長通知」)が発出され、平成17年4月1日以降に申請する製造販売承認申請書の製造方法に係る記載方法が示された。化学合成品については課長通知の別添1(化学薬品原薬)及び2(化学薬品製剤)として具体的な記載例を含めた製造方法の承認申請書記載要領が示されている。

化学合成品に比べて分子量が大きく複雑な構造を持つバイオ医薬品は、翻訳後修飾や高次構造を含めて目的物質の構造特性を十分に明らかにすることが容易ではないこと。さらに製造工程の変動が品質に大きく影響することがあるため、製造工程の理解と管理が特に重要であり、従前より製造方法について十分な検討がなされ、承認申請書の製造方法欄に詳細な記載がなされてきたところである。平成17年2月10日付課長通知においても、別添3として生物学的製剤等(生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)及び特定生物由来製品)の製造方法の承認申請書記載要領が添付されているが、生物薬品の多様性からすべての製品を代表する記載例を示すことは困難であるため、記載事例の一般原則のみが示されている。そこで、昨今開発が盛んで製造方法に製品間で共通する要素も多い抗体医薬品を例に、バイオ医薬品の製造方法について考察してみたい。

なお、本内容は著者の個人的見解であり、医薬品医療機器総合機構としての意見ではない。

1. 抗体医薬品の製造方法において考慮すべき一般的事項

バイオ医薬品は、最終製品の試験だけで品質を担保することが困難であり、培養条件や精製条件の微妙な違いが製品の品質に大きな影響を与えることから、一定の品質の製品を製造するために製造工程を管理することが非常に重要である。従って、バイオ医薬品の品質を確保するためには、規格及び試験方法を設定して管理することに加え、恒常性と頑健性のある製造方法

を確立することが求められる。製造方法の確立及びその恒常性を示すためには、①目的物質の不均一性の恒常性が保たれていること、②製造工程由来不純物を除去する十分な能力を持つこと等を明らかにする必要がある。一般に、バイオ医薬品の製造では、遺伝子発現構成体(組換えタンパク質をコードする配列を含む発現ベクター)を構築し、これを宿主細胞に導入して得られた遺伝子発現細胞をセル・バンク化して用いることを基本としている。製造においては、セル・バンクから培養をスタートし、生産培養から得られた培養液から目的とするタンパク質を分離/精製して、原薬を得、これを製剤化する(図1)が、抗体医薬品の製造工程においても、培養及び精製工程の管理が特に重要である。

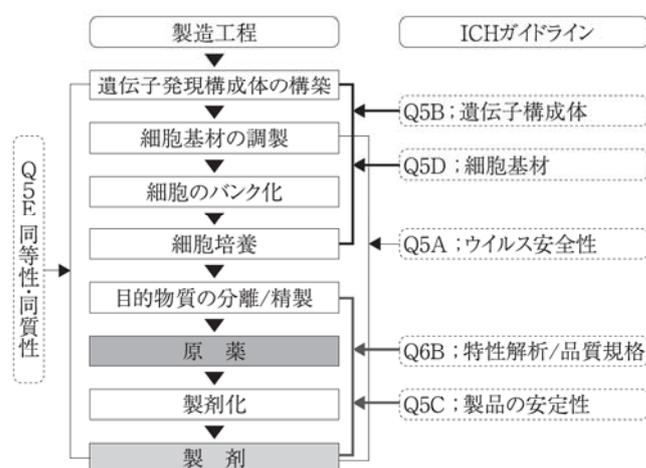


図1 モノクローナル抗体を含むバイオ医薬品(遺伝子組換え)の製造工程

製造のプロセス・コントロールとしては、操作パラメータの管理と工程内管理試験(適否の判定基準又は処置基準で管理する試験)等が含まれる。また、プロセス・パラメータのモニタリングを行うことにより、製造実績を重ねる中で、製造工程の恒常性について有用な情報が得られる場合がある。これらに加えて、汚染物質の混入に対する防止策を講じるとともに、必要に応じて、適切な段階での混入汚染物質に対する工程内管理試験又はモニタリングを行う。

品質特性に影響を与える工程は重要工程とし、必要に応じて工程内管理試験を設定する。また、最終製品の品質への影響が大きい中間体は重要中間体と定め、品質試験及び管理基準を設定して工程管理することが、最終製品の品質確保のために有用である。ゲムツズマブオゾガマイシン(販売名:マイロターゲット)のようにモノクローナル抗体に化学的修飾を施したconjugateを原薬とする場合には、修飾によっては原薬での詳細な特性解析が困難な場合があること等から、修飾前のタンパク質を重要中間体とし、工程内管理試験を設定して品質管理を行う必要がある。