

分科会4「先進的品質評価技術の開発」概要

本田 真也

「先進的品質評価技術の開発」を担う分科会4では、バイオ医薬品の3つの不均一性¹⁾を評価するための先進的な分析技術と専用の分析装置などの開発を目的とした。また、新技術の開発に加え、国際基準に照らして適切な品質分析を統一的行う総合的評価拠点の整備も行った。

立体構造変化に伴う不均一性

課題「非天然型立体構造抗体検出装置の開発と応用」は、立体構造恒常性を高感度に検出できる分析技術と分析装置の開発を目標に、主に産総研分室と東ソー分室が協働して進め、これに東京大学と大阪大学が協力した。産総研分室は、非天然型構造に対してナノモルオーダーの高親和性で特異的に認識する新規人工タンパク質2種の開発などに成功した。東ソー分室で試作したデバイスは、従来法であるサイズ排除クロマトグラフィー (SEC) と比較して約100倍高い1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の検出感度を実現した。従来にない、まったく新たなコンセプトの分析装置の提供が期待できる。

会合凝集に伴う不均一性

課題「会合凝集体分析装置の開発と応用」は、会合凝集体のサイズ分布を広範囲に検出できる分析技術と分析装置の開発を目標に、主に産総研分室と島津製作所分室が協働して進めた。島津製作所分室が開発した流動場分離装置のプロトタイプデバイスを用いた実証試験で、粒径1 μm まで分級できること、50回分析の保持時間再現性は変動係数0.4%以内であることを確認した。SECとの比較試験を行い、面積比率の差異は1%以下であった。市販されている米国製専用装置と比較して、一体化成型デバイスによるユーザビリティの向上、HPLCユニットの転用による安価生産の優位性が認められた。

翻訳後修飾に伴う不均一性

課題「糖鎖分析迅速前処理システムの開発と応用」は、オリゴ糖鎖プロファイルを迅速に解析できる分析技術と分析キットの開発を目標に、主に産総研分室と住友ベークライト分室が協働して進め、これに近畿大学が協力した。産総研分室は、酵素消化を行うことなく、化学反応

により直接抗体から60分で糖鎖を遊離させる方法を発明した。住友ベークライト分室は、4つの工程(抗体精製、糖鎖遊離、糖鎖標識、糖鎖精製)の条件を最適化し、迅速かつ簡便な糖鎖分析用前処理キットを開発した。

課題「基準物質・標準物質の供給基盤整備」は、糖鎖分析の互換性を向上させる校正用標品などの開発を目標に、主に産総研分室と東京化成分室が協働して進め、これに石川県立大学と東海大学が協力した。産総研分室は、G0、G1、G2型糖鎖を有する3種の均一糖鎖構造Fcタンパク質を合成した。東京化成分室は、構造の均一なN-結合型糖鎖の完全化学合成を進め、計12種の合成法を確立した。構造が均一な糖鎖は、糖鎖分析法の適格性評価への応用が期待できる。

課題「翻訳後修飾評価装置の開発と応用」は、電荷バリエーションなどの目的物由来不純物を迅速に解析できる分析装置の開発を目標に、主にシャープライフサイエンス分室が進め、これに近畿大学が協力した。開発した二次元電気泳動装置は、自動試料充填、自動泳動、自動検出、自動解析が可能なオールインワンシステムで、試作機は既存の米国製装置と比較して、測定時間、分析再現性、分離分解能などに優れていることが実証された。

総合的な品質評価拠点の整備

課題「品質分析を統一に行う再現性・信頼性のある評価拠点の構築」は、筑波集中研と産総研分室が一体となって進めた。日本薬局方、ICHガイドライン、信頼性基準などに適合させるため、運営管理体制の構築、各種分析法の条件検討・最適化、分析法バリデーションの実施、計100種以上の標準作業手順書の作成などを行い、大手製薬企業規模の品質分析環境²⁾を整備した。この筑波集中研の機能を活用して、神戸GMP集中研で生産された抗体原薬の品質分析を複数回実施した。原薬生産と総合的品質分析のサイクルを高頻度で回すことで、開発した培養/精製技術の検証と改善および整備した品質分析技術の堅牢化と高度化を加速度的に達成した。

謝 辞

本課題の実施にあたり非力なサブプロジェクトリーダーを支えていただいた分科会4関係各位に感謝する。本稿に記載の研

究開発は、経済産業省の「平成25年度個別化医療に向けた次世代医薬品創出基盤技術開発（国際基準に適合した次世代抗体医薬等製造技術）」及び「平成26年度次世代医療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業（国際基準に適合した次世代抗体医薬等製造技術）」、および国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の「次世代医療・診断実現のための創薬基

盤技術開発事業」の課題番号（JP17ae0101003）の支援によって行われた。

文 献

- 1) 本田真也：PHARM TECH JAPAN, **34**, 2964 (2018).
- 2) 本田真也：ファルマシア, **54**, 325 (2018).