

日本医療研究開発機構 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業
(バイオ医薬品の高度製造技術の開発)
事後報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名： (日本語) バイオ医薬品連続生産の実用化に向けた品質管理手法研究
(英語) Studies on quality control strategies for the practical application of
continuous manufacturing of biopharmaceuticals

研究開発実施期間：平成30年5月21日～令和3年3月31日

研究開発代表者 氏名：(日本語) 石井明子
(英語) Akiko Ishii-Watabe

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：
(日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 部長
(英語) Director, Division of Biological Chemistry and Biologicals, National Institute of Health
Sciences

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

連続生産は、製造プロセスが稼働している期間中、原料等を連続的に製造工程内に供給し、生産物を継続的に取り出す生産方法であり、従来の方法と比較して、より高品質な医薬品の製造、製造施設の小規模化、製造コストの低減などを実現できる新技術として注目されている。バイオ医薬品においても、製造の効率化の観点から連続生産の活用が望まれているが、技術開発が十分でないこともあり、実用化された例は還流培養の利用など、ごく一部に限られていた。また、バイオ医薬品の連続生産を主な対象として、規制上の考え方を示した文書は国内、海外ともに作成されていなかったことから、技術的なハードルに加え、規制側の受け入れや製造・品質管理の上で留意すべき事項も明らかになっていなかった。そこで、本課題では、国内における連続生産関連の技術開発をベースに、(1) 海外における技術開発や規制動向も踏まえて、連続生産により製造されるバイオ医薬品の品質管理に関する規制上の推奨事項を提案し、(2) それに基づく教材作成と人材育成のためのトレーニングを行うことで、バイオ医薬品連続生産の実用化を推進することを目的とした研究を行った。

(1) バイオ医薬品の連続生産における品質管理手法に関する研究

バイオ医薬品の連続生産は開発途上の技術であるため、最新の技術動向を反映した開発側・規制側の相互理解が重要である。規制上の推奨事項の提案に向けて、PMDA、国立医薬品食品衛生研究所、PDA 製薬学会（原薬 GMP 委員会、バイオウイルス委員会）、日本製薬工業協会（バイオ医薬品委員会）、次世代バイオ医薬品製造技術研究組合、大阪大学、神戸大学、岐阜薬科大学、BCRET 等からなる「バイオ医薬品連続生産 WG」を立ち上げ、バイオ医薬品原薬の連続生産に特有の課題を中心に議論を行った。初年度（2018 年度）の議論は、「バイオ医薬品の連続生産について」として文書にまとめ、課題の整理に活用するとともに、英訳して欧州薬局方の関係者に提供し、研究班での議論と問題意識を共有した。2019 年度には、研究班活動の一環として、PMDA 審査員 4 名、調査員 2 名、国衛研 2 名の計 8 名で、連続生産技術を開発中のバイオ医薬品製造販売企業の米国の工場、及び、連続生産全般に関するガイダンスを発出している FDA を訪問し、海外における技術開発と規制に関する最新動向の把握に努めた。2021 年度には、WG での議論や海外出張による情報収集に文献や学会における動向調査も加え、一連の検討を通じて、規制上の留意事項を「バイオ医薬品の連続生産に関する Points to consider 文書」として取り纏めた。

本 Points to consider は、5 つの章と用語解説から構成され、各章のタイトルは、1. はじめに、2. バイオ医薬品の連続生産において特に留意すべき事項、3. バイオ医薬品の連続生産における管理戦略、4. バイオ医薬品の連続生産におけるプロセスバリデーション、5. 安定性試験、である。バイオ医薬品の連続生産において特に留意すべき事項としては、1) 製造工程における製品の品質特性及び工程特性のモニタリング、2) 連続生産に特有の製造工程中の要素、3) 稼働時間の長期間化に伴うリスク管理、4) 培養工程における State of Control を達成するための方法論、5) Process Dynamics を検討する必要がある工程／設備設計、6) スタートアップ／シャットダウン、7) 逸脱時の取扱い、8) ロットの定義を挙げており、連続生産による製法開発について検討する際には、ここに示された留意事項を踏まえた検討を行うことで、効率的に開発を進められると考えられる。

Points to consider 作成に関する検討の中で、バイオ医薬品の製造工程では、化学薬品と比べて利用可能な PAT（プロセス解析工学）が限られており、製造工程中で製品品質のモニターが困難であることが、連続生産の実用化に向けた技術的なハードルの一つとなっていることが認識された。この点を解決できる可能性のある方法として、多数の品質特性の一斉分析が可能な Multi-Attribute Method (MAM) に着目し、推奨事項に関する議論と並行して、MAM を用いた工程中間体の評価に関する実験的な検証を行った。MAM は、液体クロマトグラフィー／質量分析 (LC/MS) を用いたペプチドマッピングの手法に基づくもので、試料を酵素消化して得られるペプチドを定量的に分析することで、糖鎖修飾、酸化、脱アミド化等の様々な特性 (attribute) に関する情報を得ることができる。MAM に関する検討の過程で、試料前処理中に意図しない構造変化が生じることが見いだされ、分析結果に影響を及ぼすことが明らかになった。そこで、酵素消化を含む前処理条件に関する詳細な検討を行って、前処理工程での構造変化を避けられる方法を見出し、試験条件を最適化することで、良好な再現性が得られることを確認した。この成果は原著論文として公表し、最適化した前処理条件も公表している (Tajiri-Tsukada M. et al. Bioengineered. 2020 Dec;11(1):984-1000. doi: 10.1080/21655979.2020.1814683.)。また、自動分注装置の導入により更なる精度の向上を図ると共に、試料のアフィニティ精製工程の立ち上げも行った。本分析法は、次世代抗体医薬品の製造工程の評価における有用性が期待される。

(2) バイオ医薬品連続生産に関する教育プログラムの作成と実践

バイオ医薬品の連続生産に関する教育プログラムの開発に関しては、連続生産に関する技術のフォローと規制的な側面を中心に、国内の製薬企業の CMC 開発関係者（開発・製造・分析・品質保証及び薬事担当者）

を対象にトレーニング資材の作成及びその準備を進めた。具体的には、バイオ医薬品の連続生産に関する規制上の推奨事項に関する検討への協力と並行して、国内外の学会・文献により技術開発と規制動向に関する調査も行い、『バイオ医薬品連続生産に関する教育プログラム』を策定した。作成した教材は、Part 1「バイオ医薬品の連続生産における Points to consider の解説」、Part 2「国内外における、バイオ医薬品の連続製法の開発に対する科学的なアプローチ及びプロセス評価／プロセスバリデーションに関する知見」、Part 3「FDA を含む各国の規制当局による承認事項、懸念事項や検討結果等を含めた、連続製造に関するガイドンスやガイドラインの解説」、の計3つのパートで構成されている。

これらの教育プログラムでは、受講者による国内外における開発を加速できるように、国内の「バイオ医薬品の連続生産における Points to consider 案」と FDA Draft Guidance「Quality Considerations for Continuous Manufacturing Guidance for Industry, February 2019」の内容を参考に、抗体医薬品を例として、培養工程及び精製工程それぞれにおいて連続生産を可能にする技術、両工程を連続化する技術に分けて、工程管理及び品質評価技術の開発における留意事項を示し、さらに、バイオ医薬品の開発のベースとなっている ICH ガイドラインの内容を総合的に関連付けた。特に、2019年11月に国際調和された ICH ガイドライン Q12「医薬品のライフサイクルマネジメント」にある既存の製法から連続製法への変更に伴う、開発、製造及び規制上の品質・有効性・安全性を考慮し、さらに今後の ICH ガイドライン Q13「原薬及び製剤の連続生産」は勿論、Q5A, Q14 などのアップデート内容もタイムリーに取り入れやすい構成とすることに留意した。

バイオ医薬品の連続生産に関する教育に関しては、バイオ医薬品における連続生産の要素技術（灌流培養やマルチカラム精製）について、バイオリジクス研究・トレーニングセンター（以下、BCRET）が主催する講習内でも取り上げて説明・紹介を行う等、連続生産に関する教育を実践した。さらに本研究課題において作成した教育資材の中に、AMED 連携課題で構築されたバイオ医薬品の連続生産システムを例とした具体的なデータに基づくケーススタディも取り入れ、次年度からの BCRET 講習にて活用できる体制を整えた。上記課題に加え、バイオ医薬品連続生産の実用化の推進に、査察・審査を担当する人材に対する教育が有効と考え、規制当局の職員等を対象とした教育プログラムを作成した。それをを用いた実習を含むトレーニングを BCRET にて実施し、受講者のフィードバックにより教育プログラム及び教材の実効性も検証した。また、連続生産の実用化推進に向け、連携課題を含むバイオ医薬品の連続生産システムの研究成果を公表するためのシンポジウムを企画し、国内の製薬企業を中心に、広く社会への普及促進を図った。

以上、バイオ医薬品の連続生産における製造工程管理ならびに製品品質の確保のために留意すべき事項を示した Points to consider 文書の作成、MAM による管理手法の提案、バイオ医薬品連続生産に関する教育資材の作成と教育の実践を行った。これらの成果は、バイオ医薬品の製造の効率化を通じて、医療分野の進展に資するものと考えられる。

Summary of the study : Continuous manufacturing is an emerging technology for biological products, which is expected to realize more efficient and low-cost manufacturing. In order to accelerate the use of this state-of-the-art technology, we performed the studies for (1) establishment of regulatory recommendations and (2) preparation of training materials and their implementation for continuous manufacturing of biological products.

(1) Establishment of regulatory recommendations for continuous manufacturing

Since continuous manufacturing of biotechnological pharmaceuticals is developing technology, mutual understanding among manufacturer and regulatory agencies based on most recent movement of technology is important. In this study, we formed 'WG for Continuous manufacturing of biotechnological pharmaceuticals', worked on paper showing regulatory considerations and composed 'Points to Consider Regarding Continuous Manufacturing of Biotechnological Pharmaceuticals'. We not only researched publications and participated in various academic meetings, but also visited USA (FDA and manufacturing site) to gather information for the Points to Consider document. The document shows regulatory consideration of continuous manufacturing of biotechnological pharmaceuticals and contributes promotion of efficient production of biotechnological pharmaceuticals.

During the discussion for preparation of this document, establishment of analytical technology that can directly monitor the quality attributes of the product was considered to be a key for implementing the continuous manufacturing. Therefore, we established the multi-attribute method using LC/MS and optimized its pretreatment steps (Tajiri-Tsukada M. et al. *Bioengineered*. 2020 Dec;11(1):984-1000. doi: 10.1080/21655979.2020.1814683.). The method is expected to be applicable for characterization of manufacturing process and products, which can improve the control of manufacturing process.

(2) Creation and implementation of an educational program on continuous biopharmaceutical production

For the purpose of accelerating the development by the participants, we created a program on the development of technology that enables continuous production in each of the antibody drug culture process and purification process, technology that connects both processes, process control, and quality evaluation technology. The teaching material consists of the following three parts. Part 1 "Explanation of Points to consider in continuous production of biopharmaceuticals", Part 2 "Scientific approach to the development of continuous manufacturing methods and knowledge on process evaluation / process validation in Japan and overseas" and Part 3 "FDA and other countries" Explanation of guidance and guidelines regarding continuous production, including matters approved by the regulatory authorities, concerns and examination results. "

In the course organized by the Biologics Center for Research and Training (BCRET), we explained and introduced the elemental technologies for continuous production of biopharmaceuticals (perfusion culture and multi-column purification), which were also discussed in this research project. In our training materials, we also incorporated case studies based on specific data, such as the example of the continuous production system of biopharmaceuticals constructed in the AMED collaboration project, which can be used in the BCRET training courses in the next year. In addition to the above, we have developed a training program for regulatory officials, because we believe that education of personnel in charge of inspections and reviews is effective in promoting the practical application of continuous biopharmaceutical production.