

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名：（日本語）多様な創薬モダリティに対応する人工知能等の情報処理技術を駆使した品質評価法の開発に関する研究

（英語）Study on development of quality test methods using information processing technology such as artificial intelligence for various drug discovery modalities

研究開発実施期間：令和2年4月1日～令和5年3月31日

研究開発代表者 氏名：（日本語）山本栄一

（英語）Eiichi Yamamoto

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・医療機器部・部長

（英語）Director, Division of Medical Devices, National Institute of Health Sciences

II 研究開発の概要

近年の医薬品の研究開発は多くの年月と費用を要するものの新薬創出の成功確率は低下している。臨床研究では、バイオマーカー等を利用する創薬技術を活用した期間短縮が一般化しつつあるが、原薬や製剤の化学・製造・品質管理（CMC）研究では、期間短縮を図る技術が不足している。

新モダリティ医薬品と総称されるオリゴ核酸や構造が複雑化している化学薬品では、製造工程を通じて多くの類縁物質が生じるものの、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を中心とした現在の分離・分析技術ではその定量が困難である。そのため、これらの医薬品の品質、有効性及び安全性を確保するために、高度情報処理技術を駆使した新たな分析法の開発が求められている。また、医薬品の研究開発において、原薬や製剤の安定性試験は多くの時間を要するため、しばしば研究開発を律速する。このため、医薬品の研究開発を効率的に進めるために、反応速度論を基盤とする既存の安定性予測技術を活用する信頼度の高い予測法の開発とその実装が期待されている。

そこで、本研究では、新モダリティ医薬品を含む CMC 研究を効率化し新薬を迅速に開発するための予測を含む有用な品質評価法の開発を目的とした。具体的な研究課題は次の三つである。

- 1) HPLC で分離が困難な有効成分や類縁物質の定量法の開発
- 2) 短時間の安定性データの高度解析による医薬品の安定性予測法の開発
- 3) 人工知能等の情報処理技術を利用する医薬品の品質試験法に関する調査・検討

上記 3 つの取り組みにより、科学的妥当性の確保と開発期間の短縮を両立する品質管理手法を開発し、画期的な新薬の早期承認に繋げる。

本研究の特色は、製薬企業に属さない産学官の研究者が医薬品の CMC 研究を効率化させる技術を開発し、その技術の早期社会実装を目指して、レギュラトリーサイエンス研究に取り組むことである。この取り組みを効率的に進めつつ、製薬企業のニーズに応えることを目的として、国内の製薬企業の研究者と情報や意見を交換できる機会や場を設定し、実用的な評価法の開発に繋げた。

研究成果

(1) HPLC で分離が困難な有効成分や類縁物質の定量法の開発

HPLC で分離が困難な有効成分や類縁物質の定量法の開発においては、代表研究者、分担研究者及び協力研究者が所属する全 9 機関が参加した。テルミサルタン、ゲフィチニブ、イマチニブメシル酸塩、グリベンクラミドとこれらの不純物等をモデルとして選択し、様々な分析条件で分離度の異なるデータを用いて、解析アルゴリズム及びその信頼区間算出アルゴリズムを開発した。アルゴリズムの妥当性及びその有用性を UV スペクトルの類似度を 4 水準、LC でのピーク分離度を 2 水準（完全分離と共溶出）としたデータセットを用いて、各成分のピーク面積を定量することで確認した。また、計画外であるものの、主物質 vs 不純物（ピーク強度比 100:0.05 程度）の分離にも取り組んだ。

また、多様な創薬モダリティを対象としたクロマトグラフィーによる分離の高度化にも取り組み、以下の成果を得た

従来、逆相クロマトグラフィーにおいて、低分子等については、異なる有機溶媒濃度における保持時間をあらかじめ計測することにより試料の保持挙動予測が可能であるとされてきた。しかしながら、中分子等にて、

この予測から外れるものが多く見だされてきたことから、保持挙動を化合物の物理化学的性質に着目し解析した。

逆相クロマトグラフィーにおいて、低分子～中分子の保持に対する有機溶媒感受性（ S 値）を調べたところ、分子量 100～500 の分子の S 値は、様々な値をとることができ、分子量のみでは説明できなかった。ポリアミノ酸（分子量 100～2300）は分子量に関わらず低分子と中分子の中間的な挙動を示した。電荷が大きい化合物や $\log D < 0$ となる化合物は高い S 値を示す傾向にあった。 $\log D < 0$ となる化合物は逆相固定相への分配ではなく固定相表面に対する吸着により保持され、それにより高い S 値がもたらされていると推察された。

さらに、有機溶媒を必要としない、機能性高分子を用いた温度応答性クロマトグラフィー技術の開発に取り組み、革新的な成果を得た。具体的には、新しい医療モダリティであるモノクローナル抗体、核酸、細胞に対して有機溶媒を使用せず環境に配慮した温和な条件での分離が可能となった。オリゴ核酸の分離において、既存法で用いられる有機溶媒グラジエント溶出及びイオンペア試薬を必要としない水系単一移動相の分離法を開発した。細胞の分離分析法開発における成果として、温度応答性固相抽出カラムによりヒト白血病細胞である HL60 細胞と Jurkat 細胞の活性を損なわずに分離可能となった。間葉系幹細胞については、分化能や増殖能を維持したまま、簡便に間葉系幹細胞と CD-34 陽性細胞の分離に成功した。さらにエクソソームの分離を目的として、HER2 標的ペプチドと温度応答性高分子を用いた温度応答性アフィニティー担体を作製し、SK-BR-3 由来のエクソソームを選択的に捕捉し脱離する新規エクソソーム分離法を開発した。

（2） 短時間の評価と予測技術を用いた医薬品の安定性予測法の開発

シロドシンやモンテルカスト及びこれらの製剤をモデルとして、安定性予測法の開発に取り組んだ。この中から、保存過程において、物理化学的変化が無く、かつ多様な分解機構で分解し、その分解機構等の報告があるシロドシンを選択し、反応速度論とベイズ推論を組み合わせた予測アルゴリズムにより、シロドシン製剤を苛酷条件下での 4 日間の短期安定性データから 25°C/60%RH 条件下で 1 年間保存した際の安定性を高精度に信頼区間を付して予測できることを示した。本アルゴリズムで予測したデータの信頼区間は、既存の安定性予測ソフトウェア ASAP®の結果に優った。これより、開発した安定性予測法の有用性が示された。また、安定性予測精度の向上を目的として、分解物量を精度高く予測する新たな方法を開発した。

（3） 人工知能等の情報処理技術を利用する医薬品の品質試験法に関する調査・検討

従来、医薬品の安定性等の予測法は、産業界を中心に検討・開発されてきており、規制側の考え等が発表されることは無かった。しかし、米国 FDA の研究者の考えが AAPS PharmSciTech (2023) 24:35 にて発表された。グローバルに人工知能等の情報処理技術を利用する医薬品の品質評価に関する知見の蓄積や調査・研究が進み、医薬品の承認申請での活用が進みつつあることがうかがえる。

Outline of Research and Development

In recent years, pharmaceutical research and development has required many years and costs, but the probability of success in creating new drugs has been declining. In clinical research, time reduction is becoming commonplace by drug discovery technologies that utilize biomarkers, etc. However, in Chemistry, Manufacturing, and quality Control (CMC) research of active pharmaceutical ingredients (APIs) and pharmaceutical formulations, there is a lack of technologies to shorten the time required for drug development. In the case of oligonucleic acids and chemicals with complex structures, collectively referred to as new modality drugs, many analogues are generated throughout the manufacturing process, but their quantification is difficult with current separation and analytical technologies centered on high-performance liquid chromatography (HPLC). Therefore, there is a need to develop new analytical methodologies using advanced information processing technology to ensure the quality, efficacy, and safety of these pharmaceuticals. In addition, stability testing of drug substances and pharmaceutical formulations often rate-limit the R&D of pharmaceuticals because it requires a lot of time. Therefore, the development and implementation of highly reliable prediction methods that utilize existing stability prediction technologies based on reaction kinetics are expected to facilitate efficient pharmaceutical R&D. Therefore, the objective of this study was to develop a useful quality evaluation method including prediction for efficient CMC research including new modality drugs. The three objectives are as follows.

- (1) Quantitative methods for related substances in APIs and that are difficult to separate by HPLC
- (2) Stability prediction of pharmaceuticals with short-term stability data.
- (3) Quality testing methods for pharmaceuticals that utilize information processing technologies such as artificial intelligence.

- (1) Quantitative methods for related substances in APIs and that are difficult to separate by HPLC

In the development of a method for the quantification of active ingredients and related substances that are difficult to separate by HPLC, the analysis algorithm was developed using LC data obtained at nine institutions to which the coresearchers and collaborating researchers belong. The data were obtained using four levels of similarity in UV spectra and two levels of peak separation by LC. Using the developed analysis algorithm, we quantified the peak areas of each component and confirmed the scientific validity and usefulness of this quantification method. We also worked on the separation of main substances vs. impurities (peak intensity ratio of about 100:0.05), although this was not part of the plan.

- (2) Stability prediction of pharmaceuticals with short-term stability data.

Using the Silodosin and Montelukast formulations as models, we worked on the development of a stability prediction method. We selected the Silodosin formulation and showed that a prediction algorithm combined with Bayesian inference could predict the stability of the product after one year of storage at 25°C/60%RH with high accuracy and confidence intervals based on short-term stability data of the product under severe conditions for four days. The confidence interval of the data predicted by this algorithm is superior to that of the existing stability prediction software ASAP® (FreeThink Technologies, Inc., US). This shows the usefulness of the developed stability prediction method. In order to improve the accuracy of stability prediction, a new method to predict the amount of degradants with high accuracy was also developed.

- (3) Quality testing methods for pharmaceuticals that utilize information processing technologies such as artificial intelligence.

In the past, methods for predicting the stability of pharmaceuticals have been studied and developed mainly by industry, and the regulatory side has never presented its ideas. However, the idea of a researcher of the U.S. FDA was published in AAPS PharmSciTech (2023) 24:35. It is evident that the accumulation of knowledge, surveys, and research on the quality evaluation of pharmaceuticals using information processing technologies such as artificial intelligence is progressing on a global scale, and that the use of such technologies in drug approval applications is advancing.