

次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業  
(国際競争力のある次世代抗体医薬品製造技術開発)  
研究開発中間進捗／成果概要報告書(公開版)

令和5年8月17日

1. 公募研究開発課題名：次世代抗体医薬品の実用化に向けた物性・品質評価及び管理手法に関する技術的研究
2. 研究開発課題名：次世代抗体医薬品の実用化に向けた品質評価及び管理手法に関する技術的研究
3. 代表機関名：国立医薬品食品衛生研究所
4. 研究開発代表者名：石井明子
5. 所属・役職：生物薬品部・部長
6. 全研究開発期間：令和3年7月1日～令和8年3月31日(予定)

【研究開発概要】

本研究では、これまで技術開発が十分でなかった品質評価・管理手法に着目し、主として連携課題で開発される次世代抗体医薬品や製造工程を対象に、(1)次世代抗体の実用化推進に資する品質評価手法に関する技術開発研究を行うとともに、(2)規制科学的な観点も含めて新技術の利用に関する考え方をまとめたホワイトペーパーを作成する。また得られた成果を迅速に実用化に反映させるため、教育資材の作成を行う。(1)における具体的課題として、①LC/MSを用いたMulti-Attribute Method(MAM)による化学構造の一斉分析法、②目的物質を対象としたラマン分光法の確立による品質評価法の構築と製造工程管理への応用、③非標識NMRや④クライオ電子顕微鏡による高次構造解析法の確立と製法変更時の同等性/同質性評価への応用、⑤製剤処方迅速評価法、⑥コンジュゲート抗体の品質評価法の構築等に関する検討に取り組み、各技術開発研究を行うことで、次世代抗体医薬品製造・品質管理技術の高度化及び効率化を図る。

【研究開発中間進捗／研究成果概要】

これまでに、(1)品質評価手法に関する技術的研究、(2)ホワイトペーパー・教育資材の作成、いずれにおいても、概ね当初の予定通りの進捗が得られている。

(1)品質評価手法に関する技術的研究に関する成果として、①LC/MSを用いたMAMを利用した次世代抗体の構造特性評価手法に関し、MAMの自動前処理システムを構築し、MAMを品質評価手法として利用する際に必要となる分析性能評価基準案を作成した。また、評価対象ペプチドの選定に有用な劣化試料調製方法を考案した。②ラマン分光法に関して、異なるIgG1型抗体に関するラマンスペクトル測定と光散乱測定を組み合わせた比較解析より、任意のアミノ酸残基に関するラマンバンド値が抗体の会合体評価において有用な指標の1つになる可能性を示し、さらにこの指標を用いることによりADC型抗体の会合体形成のしやすさを評価できる可能性を示唆した。③非標識NMR法に関し、モデルIgG抗体とそのフラグメントを用いて、非標識NMRスペクトルの計測条件を最適化し、高感度でメチル基信号を観測した。そのうち20個以上の信号を帰属して、アミノ酸残基の置換・酸化や糖鎖修飾の変化に伴う信号変化を捉えることができた。④クライオ電顕に関連し、ネガティブ染色による抗体医薬品試料の撮像に成功した。また、粒子画像のピックアップ、2D classificationを行い、抗体分子の構造多様性を示した。⑤製剤処方の迅速評価法に関して、測定時間、精度、必要量、全てにおいて優れた吸着量定量法の開発に成功し、界面ストレスによる凝集体発生の評価のための適切なストレス負荷方法を見出すことができたことから、コロイド安定性と構造安定性に加え、界面安定性を考慮した次世代抗体の処方開発の可能性を提示できた。⑥種々のリンカーを用いて部位特異的に低分子化合物を搭載した均一化コンジュゲート抗体を独自に作製して特性解析を行い、リンカー構造に加え、修飾部位の違いがコンジュゲート抗体の特性に影響することを明らかとした。⑦次世代抗体の評価に関しても、課題間連携により別課題で製造された次世代抗体試料の提供を受けられたことから、予定より前倒しで着手することができ、リンカー付加による特性の違いを評価できる可能性を示すことができた。

(2)本プロジェクトにおいて国産の新規細胞基材の開発が進められていることから、本課題では、プロジェクト内外の連携によりバイオ医薬品の製造に用いる細胞基材の樹立に関する留意事項をまとめたホワイトペーパーを作成し、日本PDA学術誌で公表した。本成果の教育資材への取り込みを進めている他、次世代抗体であるADCの実習用教材の概論の作成を完了し、実習用資料の作成を進めた。更に、講習に用いるe-learningシステムの実行可能性の検証を行った。