

report

第22回講演会報告

Report of the 22nd Lecture Meeting of JSPME



今野 勉

Tsutomu KONNO

日本製薬工業協会
品質・環境安全推進部

GMP, PHARMA,
RESEARCH, EHS
Japan Pharmaceutical
Manufacturers
Association

製剤機械技術学会第22回講演会が2013年8月30日(金)、慶應義塾大学芝共立キャンパスにて開催された。メインテーマは、「バイオ医薬品生産システムにおけるイノベーション」であり、一般財団法人バイオインダストリー協会(以下、JBA)の協賛を得て本講演会を企画した。冒頭の板井茂会長の開会の辞において、「最近の医薬分野は抗体医薬品をはじめとするバイオ医薬品が大きなテーマとして脚光を浴びている。バイオ医薬品分野においても高度な製剤技術は不可欠であり、今後も開発から製造まで幅広く期待されるところである。」とのお話があった。

猛暑日での開催となったにもかかわらず、本講演会の参加者は約160名(JBA会員43名、非会員15名、招待者8名を含む)と盛大であり、参加者の熱心な聴講と活発な質疑応答がなされた講演会であった。

以下、感想も含めて、講演内容についての概要をご報告する。

バイオ医薬品とは、遺伝子組み換え技術・細胞融合法などのバイオテクノロジーを用いて生産される医薬品の総称である。バイオ医薬品の歴史の例を取上げると、インスリンは、ウシ膵臓抽出物から始まり、アレルギーの低下を目的としてブタインスリンを酵素変換によりヒト化した半合成ヒトインスリンへ進化し、さらに1980年代から始まった大腸菌や酵母菌を用いた遺伝子組換え技術を用いたヒトインスリンへと進化した。



Photo 1 野村 英昭 先生

【基調講演】

バイオ医薬品・過去から現在そして将来展望

協和キリン富士フィルムバイオロジクス株式会社

野村 英昭 先生

そして、今日のバイオ医薬品の中心は生体内因子や酵素からモノクローナル抗体に移ってきた。当初、抗体はマウス由来であったため抗原性が問題となっていた

が、技術の進歩とともにキメラ抗体、ヒト化抗体、完全ヒト抗体が創られるとモノクローナル抗体は広く臨床で用いられるようになった。バイオ医薬品の課題としては、タンパク質が故の物性、なお残る抗原性、高価格が挙げられる。また、開発対象としての課題としては、候補の枯渇、開発の困難性があげられる。品質面では、バイオ医薬品は高純度を得るのが難しく、目的物質以外の物質の種類が多くその安全性の確認も困難であること、また安定性も低いことなどが挙げられる。バイオ医薬品の最近の研究開発トレンドとしては、PEG化などの機能付加、製造コストの低減などの技術改良やバイオシミラーの製品化があり、将来展望としては、核酸医薬品、細胞医療／再生医療などの次世代新技術が有望である。

バイオ医薬品の歴史の紹介から始められ、製造工程、市場での位置づけ、現在の課題と将来展望への示唆など全体像を解説いただき、基調講演に相応しい内容であった。

【一般講演】

バイオ後続品の品質・安全性評価と課題

国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部

川崎 ナナ 先生



Photo 2 川崎 ナナ 先生

バイオ後続品とは、「国内で既に新有効成分含有医薬品として承認されたバイオテクノロジー応用医薬品（先行バイオ医薬品）と同等／同質の品質、安全性、有効性を有する医薬品として、異なる製造販売業者により開発される医薬品」のことである。化学合成医薬品とは異なり、バイオ後続品では、同一性の検証が容

易ではないことから、品質比較試験や非臨床および臨床試験により同等性／同質性を検証する必要がある。日本、米国、欧州およびWHOなどで、先行品との同等／同質性が求められるバイオ医薬品の規制上の呼び方は異なっており、海外のバイオシミラーが日本では新薬として扱われることもあるなど、海外とは先行品が異なるという可能性がでてくる。国内では、バイオ後続品は新有効成分含有医薬品（新薬）やその他の医薬品（後発品）とは申請要件が異なり、品質に関しては新薬と同様の資料の提出に加えて比較試験が求められる。比較試験の対象は、有効成分である目的タンパク質および目的タンパク質分子変化体であると解釈できる。また、生物学的同等性は求められない一方、臨床試験が求められる。品質管理については、QbD（クオリティ・バイ・デザイン）のキーである品質リスクマネジメントに基づく体系的な開発手法が重要である。

バイオ後続品に関する海外の規制動向、国内におけるバイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針の内容などを踏まえ、講演者の考察も加えながら、申請に関連する基本的な解説を紹介いただき、大変有意義であった。

【一般講演】

バイオ医薬品の承認審査等について

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

再生医療製品等審査部 本田 二葉 先生

医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）では、バイオ医薬品の製造販売承認に係る品質についての審査は、再生医療製品等審査部のバイオ品質チームが担当



Photo 3 本田 二葉 先生

している。また、当チームでは、バイオ医薬品の品質相談に応じるとともに、バイオ後続品については、関連する疾患分野チームの協力の下、臨床開発も含めた開発相談に対応している。最近の新薬承認品目の中でバイオ医薬品の占める割合は高くなってきており、特に抗体医薬品は医薬品として一つのカテゴリーを形成するようになってきている。遺伝子組換えタンパク質製剤などバイオテクノロジー応用医薬品の特徴としては、構造が複雑で不安定であり、構造的に不均一性を有するものが多いため、分子種・状態によって活性の強さや特異性などが異なる場合がある。これにより、有効性・安全性が変動しうることから、PMDAでの審査およびGMP調査においてもどの程度その特性が明らかにされており、恒常性維持のためにどのような方策が講じられているかを確認することが重要と認識している。承認申請書に添付すべき品質に係る資料においても、原薬および製剤に対してどのような検討を行い、また実生産ではどのような形で製造し管理するのかを記載することになる。その他、製造施設および設備、外来性感染性物質の安全性評価、新規添加物についての情報も記載する。このように、PMDAでは、品質確保の観点から一定の有効性および安全性を有する医薬品を恒常的に供給可能であるか否かということを念頭に審査を行っている。

主にバイオテクノロジー応用医薬品について、その品質的な特徴と恒常性維持に関する審査上のポイントにつき、ガイドラインを踏まえながら解説した有用な講演であった。

【一般講演】

バイオ医薬品 製造プラントの課題と期待
 ～培養設備の観点から～

協和発酵キリン株式会社 生産本部 高崎工場

今野 由信 先生

培養産業の歴史をさかのぼると、約100年前に加圧蒸気殺菌により微生物汚染を受けない発酵技術を得て、その後、酸素供給技術の改善、温度調整、生産スケールの最適化、攪拌能力など培養装置に多くの改良が加えられ、その結果バイオ医薬品の生産性は著しく増大した。抗体医薬品では、比較的構造がお互いに類似し

ていることから、1工場で1抗体の生産から複数抗体の生産が可能なプロセスへと変遷した。抗体医薬品で



Photo 4 今野 由信 先生

は、サイトカインと比較して投与量が桁違いに多く、大規模の培養槽が必要になること、また、市場を見据えた量的な予測が困難であることから高額な設備投資を可能な限り遅らせることが一手段である。一方、高度に管理された生産品質を実現するためには、開発段階からスケールダウンした系により、装置を含めた実スケールの十分な理解が要求されるので、開発初期から投資が必要になるというリスクの課題が存在する。かつては、リスク低減の手段として委託製造があったが、昨今ではシングルユース設備（ディスプレイ容器など）の使用などへ様変わりしてきた。バイオ医薬品においては、生産戦略に沿ったシステムを構築することが各社にとって重要であり、また、品質管理に向けてどのような戦略をとっていくかの議論が必要である。

患者のための技術開発を念頭におき、バイオ医薬品の設備である培養槽を中心として、リスクマネジメントに関連した設備戦略といった観点から説明され、大変有意義であった。

【一般講演】

バイオ医薬品 精製工程における製造の最新技術

GEヘルスケア・ジャパン株式会社

サイエンティフィックサポート営業部

バイオプロセス2課 福澤 時秀 先生

抗体医薬品は従来のバイオ医薬品と比べると、投与量が多く大量生産が要求されるため、その製造コスト

の削減が重要な課題となっている。抗体医薬品製造のプロセスでは、培養、精製、分析、製剤化などの技術を共通化するというプラットフォームアプローチを採用することで、安定した生産を実現し、その結果、多くの製品パイプラインを効率よく開発することが可能



Photo 5 福澤 時秀 先生

になる。新規精製技術では、苛性ソーダに耐性のあるリコンビナントプロテイン A をリガンドとしたアフィニティー担体による品質と安全性の向上や、イオン交換と疎水性など複数のモードを備えたマルチモーダル担体による製造時間とコスト削減などが期待されている。新規製造技術としては、濃縮したバッファーを必要に応じて希釈調製し使用するインラインコンディショニング設備により、バッファー種の簡素化とタンクサイズの小型化を実現し、設備費や管理費を削減することができる。バイオ医薬品の製造設備のトレンドとしては、医薬品の開発、製造において、洗浄バリヤーなどの規制要件の回避、製品の交叉汚染リスク

の低減に有効なシングルユース製品が利用されており、さらに、これら製品で全て構築した工場をパッケージ化することで工場の増設や製造場所の移動、技術移管を確実かつ容易に遂行できるフレキシブルファシリティーの導入検討が始まっている。

バイオ医薬品の製造、精製工程における設備を中心に、現状と課題、解決に向けたトレンドについて具体例を示したわかりやすい講演であった。

以上、講演会実行委員を代表して、本講演会の内容を綴った。



Photo 6 鈴木 正隆 実行委員長

最後に、事前準備と当日のスムーズな会場運営を行っていただいた、鈴木正隆講演会実行委員長をはじめとして、講演会実行委員会および製剤機械技術学会事務局の皆様、また講演会を活発な討論の場に盛り上げていただいた座長の皆様、この場を借りて厚くお礼申し上げます次第である。