

モダリティ多様化時代の医薬品の GMP 体制下での品質評価 —細胞製剤・核酸医薬・ADC—

CMC 分析研究部 竹上 和弘

要 旨 近年、細胞製剤や核酸医薬といった医薬品モダリティが急速な進展を遂げる中で、その品質評価においても、従来の医薬品の品質管理にない手法が求められる。弊社 CMC 分析研究部は 20 年にわたる低分子および抗体医薬品の規格試験の実績を基盤としつつ、新しい医薬品モダリティに要求される分析機能をいち早く導入し、GMP 体制の下で運用している。本稿では ADC、細胞製剤、核酸医薬に適用できる分析機能の実例を紹介する。

1. はじめに

合成低分子および抗体が主流であった医薬品も近年ではモダリティが多様化しており、細胞製剤や核酸医薬がその代表として挙げられる。また新しいタイプの抗体医薬品として ADC (Antibody-Drug Conjugate) の開発も盛んである。これらの医薬品の品質管理に要求される評価項目と、各評価項目において弊社で実施可能な分析機能を図 1～3 に示す。本稿では、抗体医薬の凝集体を評価する MALS (Multi Angle Light Scattering)、細胞製剤の評価に使用可能なフローサイトメーターおよび定量 PCR (Polymerase Chain Reaction)、拡散医薬の残留溶媒を測定する GC-MS (Gas Chromatography - Mass Spectrometry) について分析事例を紹介する。

ガイドラインの要求事項	東レリサーチセンターの機能
(1) 細胞数並びに生存率	セルカウンター
(2) 確認試験	顕微鏡観察, ELISA, フローサイトメーター, LC-MS/MS, 定量PCR
(3) 細胞の純度試験	フローサイトメーター, 定量PCR
(4) 細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験	ELISA, LC-MS/MS
(5) 製造工程由来不純物試験	ELISA, LC-MS/MS, フローサイトメーター
(6) 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験	外注対応
(7) エンドトキシン試験	ゲル化法・比濁法・比色法
(8) ウィルス試験	(外注対応を検討中)
(9) 効能試験	セルベースアッセイ, ELISA
(10) カバ試験	セルベースアッセイ, ELISA, LC-MS/MS

図 1 細胞製剤の品質評価項目

ガイドラインの要求事項	東レリサーチセンターの機能
<規格及び試験方法>	—
(1) 名称	—
(2) 性状	性状観察等
(3) 確認試験	UHPLC, UV分光光度計
(4) 純度試験	—
① オリゴヌクレオチド類縁物質	UHPLC, キャピラリー電気泳動
② 有機低分子不純物	LC-MS/MS, GC-MS, MS, NMR, UHPLC
③ 残留溶媒	GC-MS, GC
④ 元素不純物	ICP-OES, ICP-MS
(5) 定量法 (含量)	UHPLC, UV分光光度計
(6) 生物学的活性試験	セルベースアッセイ, ELISA

図 2 核酸医薬の品質評価項目

ガイドラインの要求事項*	東レリサーチセンターの機能
<規格及び試験方法>	—
(1) 確認試験	ペプチドマップ, UHPLC, 電気泳動 (ゲル, キャピラリー)
(2) 純度試験	—
① H鎖リシン欠損体等	イオン交換クロマトグラフィー
② 電荷不均一性	等電点電気泳動 (ゲル, キャピラリー)
③ 凝集体	サイズ排除クロマトグラフィー (UV, MALS)
④ 切断体	電気泳動 (ゲル, キャピラリー)
⑤ 非結合型修飾物	UPLC
⑥ 宿主細胞由来タンパク質	ELISA, ウェスタンブロッティング
⑦ 宿主細胞由来 DNA	定量PCR
(3) カバ	セルベースアッセイ, ELISA
(4) 物質質量	UHPLC, UV分光光度計

図 3 抗体医薬の品質評価項目

2. SEC-MALS によるヒト IgG 抗体の凝集体分析

SEC-MALS は、サイズ排除クロマトグラフィーによって分離した成分について、多角度光散乱法によって