



抗体医薬品開発及び製造を支援する プロセス解析工学ツールの開発

栗林亮佑 橋井則貴 川崎ナナ

国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部
(連携) 北海道大学大学院生命科学院

プロセス解析工学（PAT）とは

最終製品の品質保証を目標として原材料や中間製品/中間体の重要な品質や性能特性及び工程を適時（すなわち製造中）に計測することによって、製剤の設計、解析、管理を行うシステム。（ICH Q8）プロセス解析工学（PAT）の利用



- 最適な製造条件設定
- 製造プロセスへの理解
- デザインスペースの構築
- 工程管理
- RTRT

抗体医薬品の分子多様性

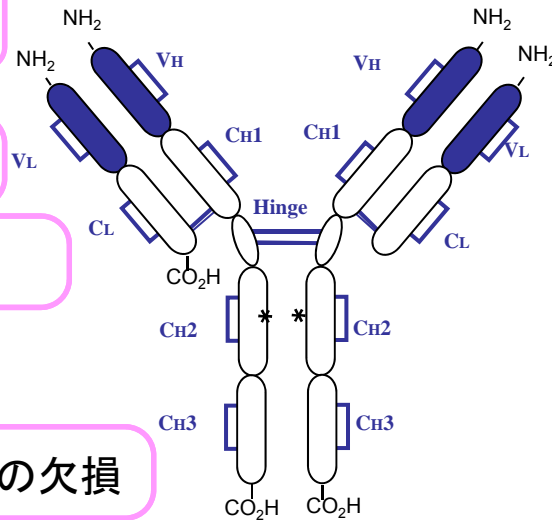
N末端GluまたはGlnの
ピログルタミン酸化

Asnの脱アミド化

Metの酸化

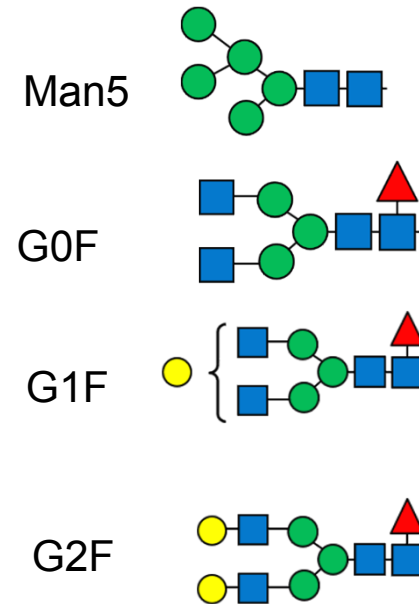
C末端Lysの欠損

ジスルフィド結合異性体



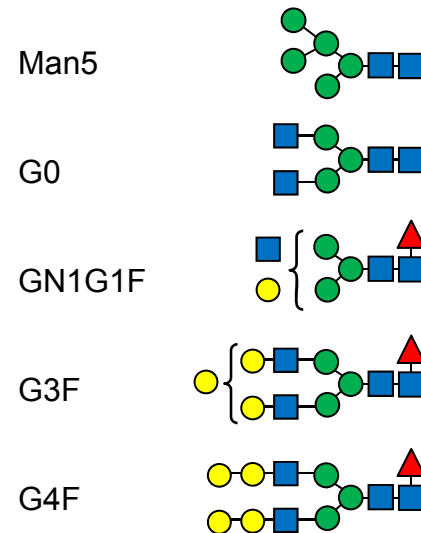
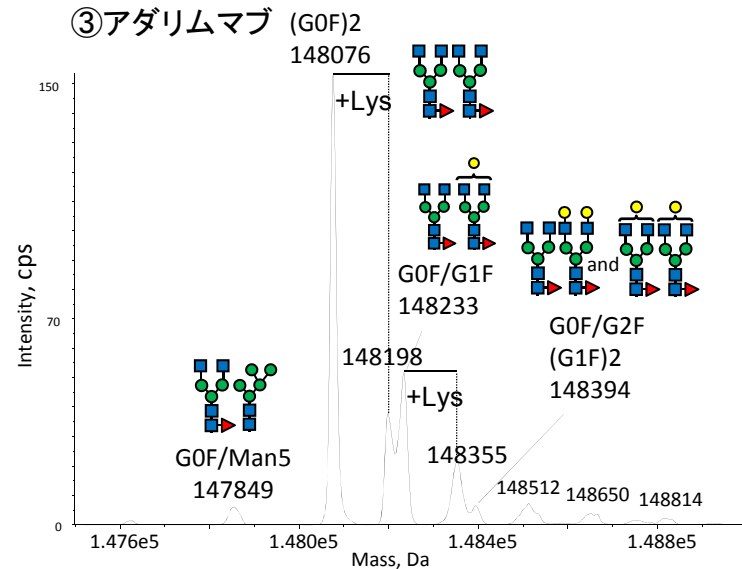
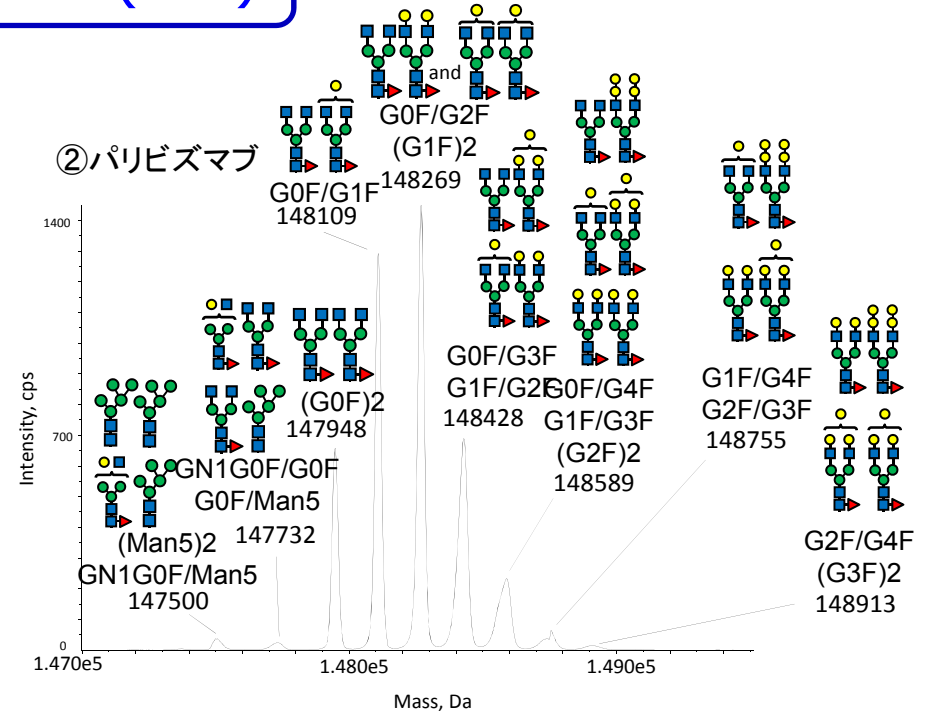
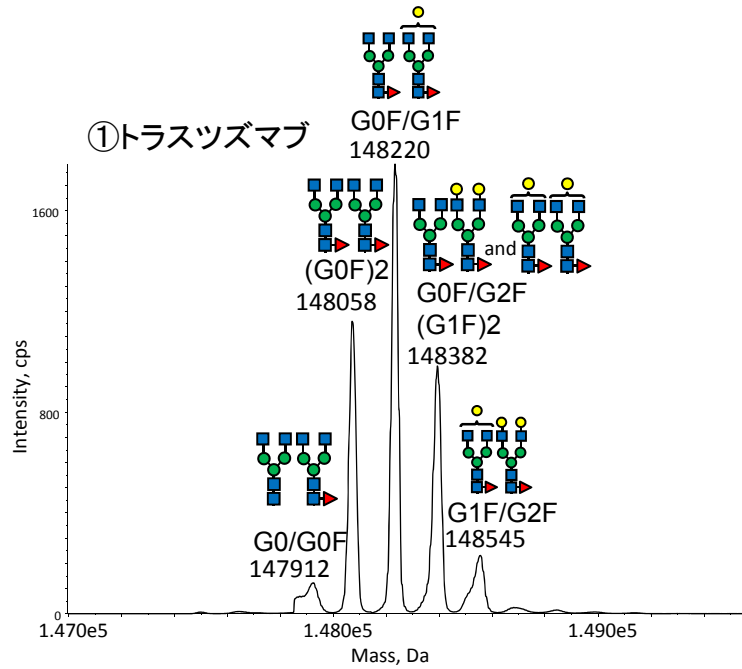
断片化・凝集

糖鎖構造の多様性



細胞の選択、培養条件・精製条件の設定、モニタリングのために
簡便・迅速に抗体の構造情報を取得する

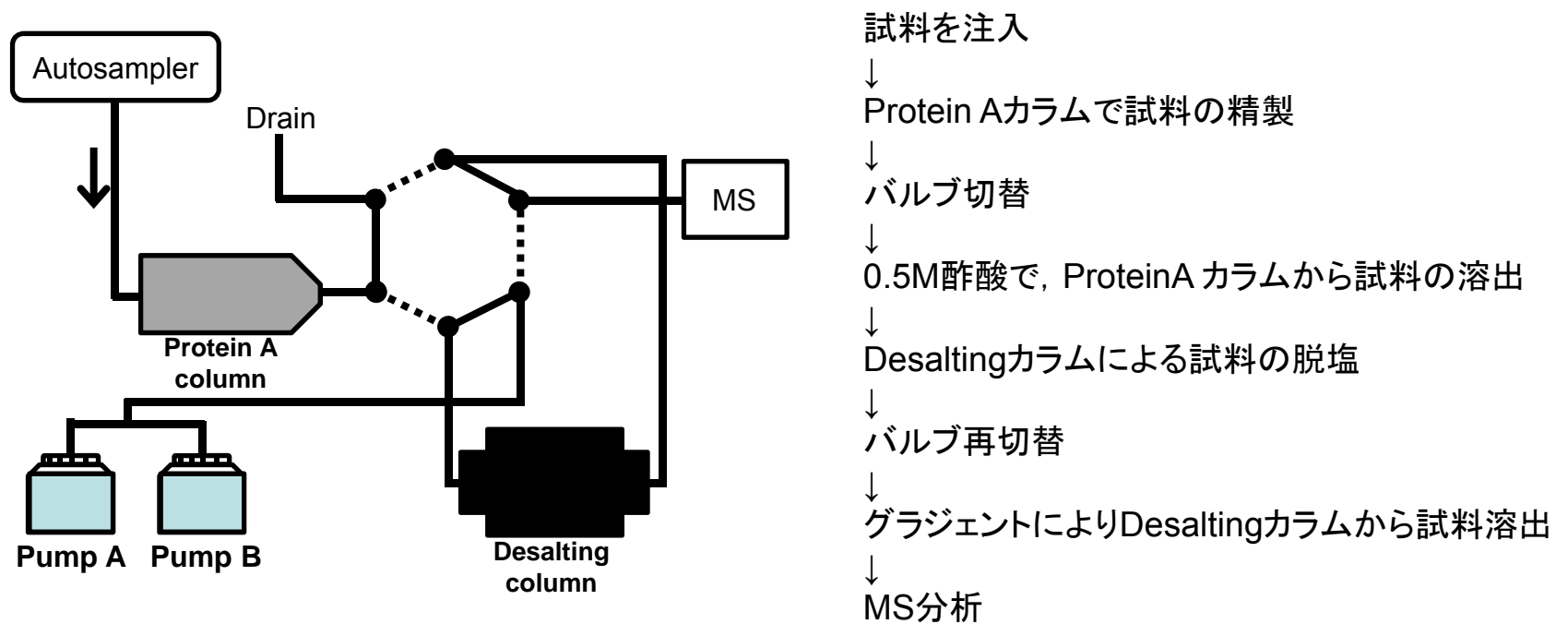
抗体医薬品のインタクト質量分析 (MS)



培養液中の抗体医薬品の分子多様性を迅速に評価する カラムスイッチングシステム①の開発

R. Kuribayashi *et al.* J. Pharm. Biomed. Anal., 67-68, 1-9, 2012

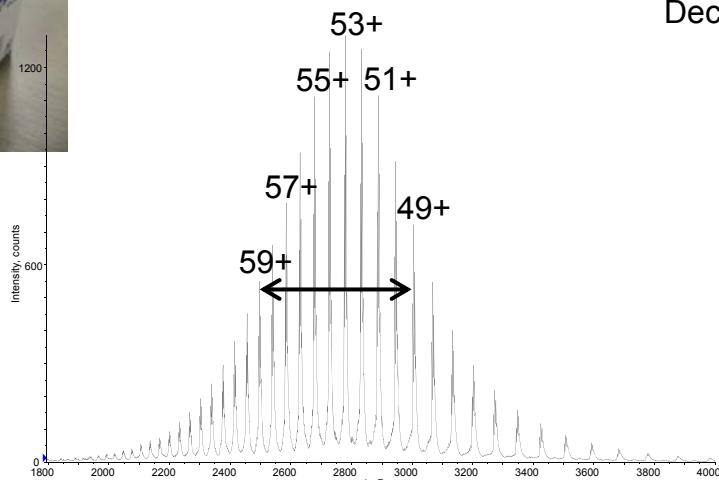
プロテインAカラムを用いたカラムスイッチングシステム①の作製



カラムスイッチング①を用いた リツキシマブのインタクトMS分析

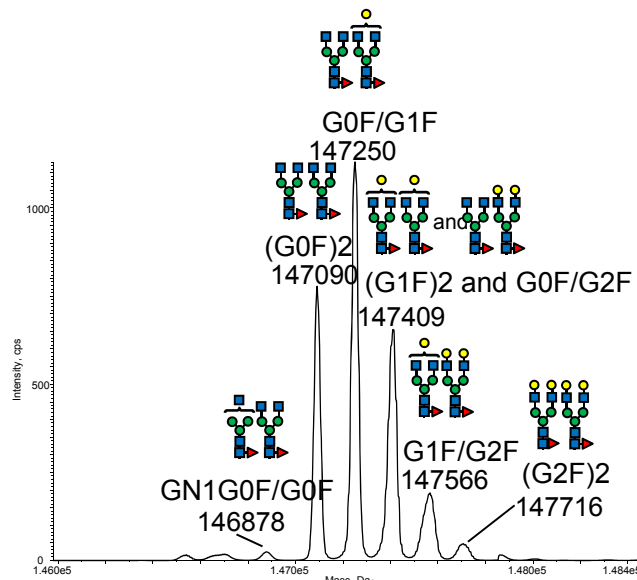


①試料を水で希釈

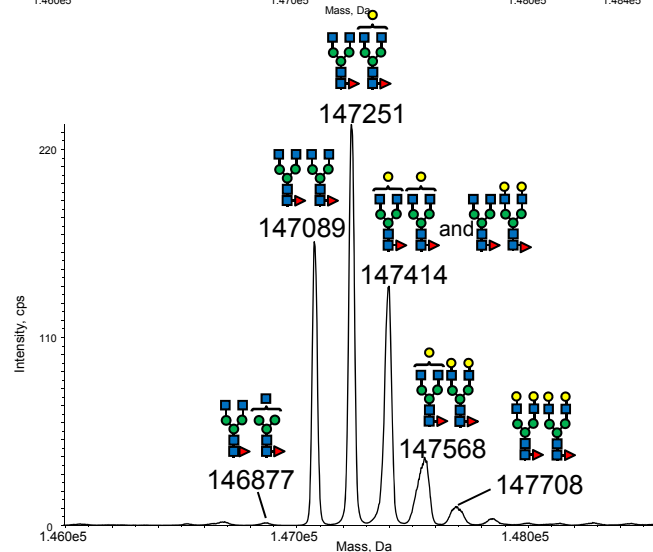


連続する多価イオンからなるマスペクトル

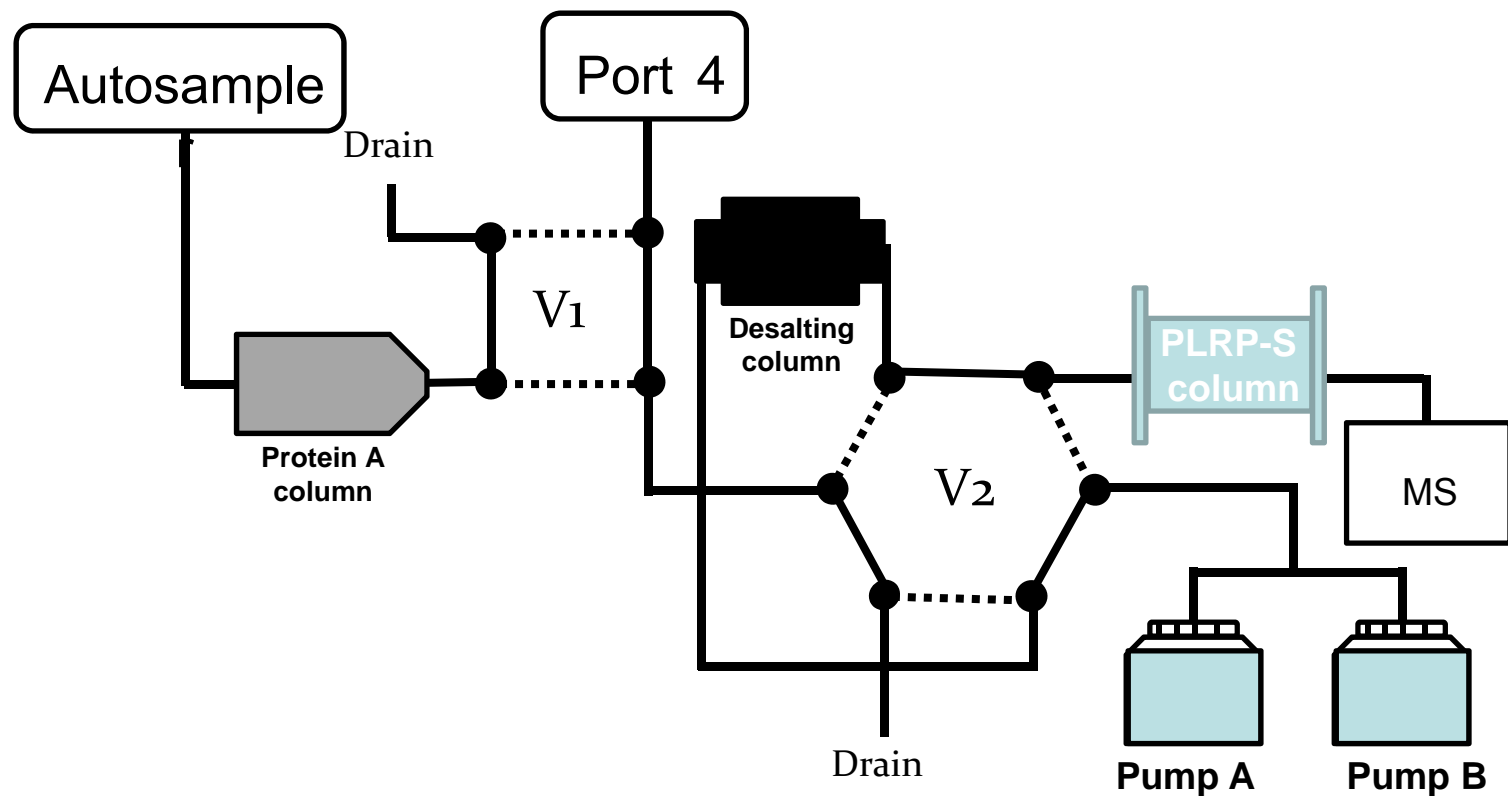
Deconvolution



②CHO 細胞培養上清



濃縮・還元反応を含む カラムスイッチングシステム②の開発



試料を注入 → Protein Aカラムで試料の精製 → バルブ切替(V1とV2) →
0.5M酢酸で, ProteinAカラムから試料の溶出 → Desaltingカラムによる試料の脱塩 →
バルブ切替(V1) → Port4から還元剤TCEPを注入 →
30分間後, バルブ切替(V2) → グラジエントにより, 脱塩カラムから溶出 → MS分析

カラムスイッチング②を用いたトラスツズマブの L鎖及びH鎖のインタクトMS分析

