

バイオロジックス：その科学的規制の展望

事例報告 1：

バイオ原薬製造におけるコンパラビリティ

(株)パシフィックバイオロジックス

岡村 元義





コンパラビリティは、

製造 (変更) 前後の品質の同等性を検証する問題

であるが・・・

同一条件の製造であってもfluctuationがある。



APIそのものに幅がある。(Chemicalとは比較できない。)

なぜコンパラビリティがとれないか？



製法が最適化されていないからである。

なぜ最適化できないか？



製造法が頑健でないからである。

・・・最適と判断したが、そうではなかったということ。

< 本報告の目的 >

品質において頑健な製法にするためのヒントを提供する。



組換え細胞はその 1個ずつが生産工場

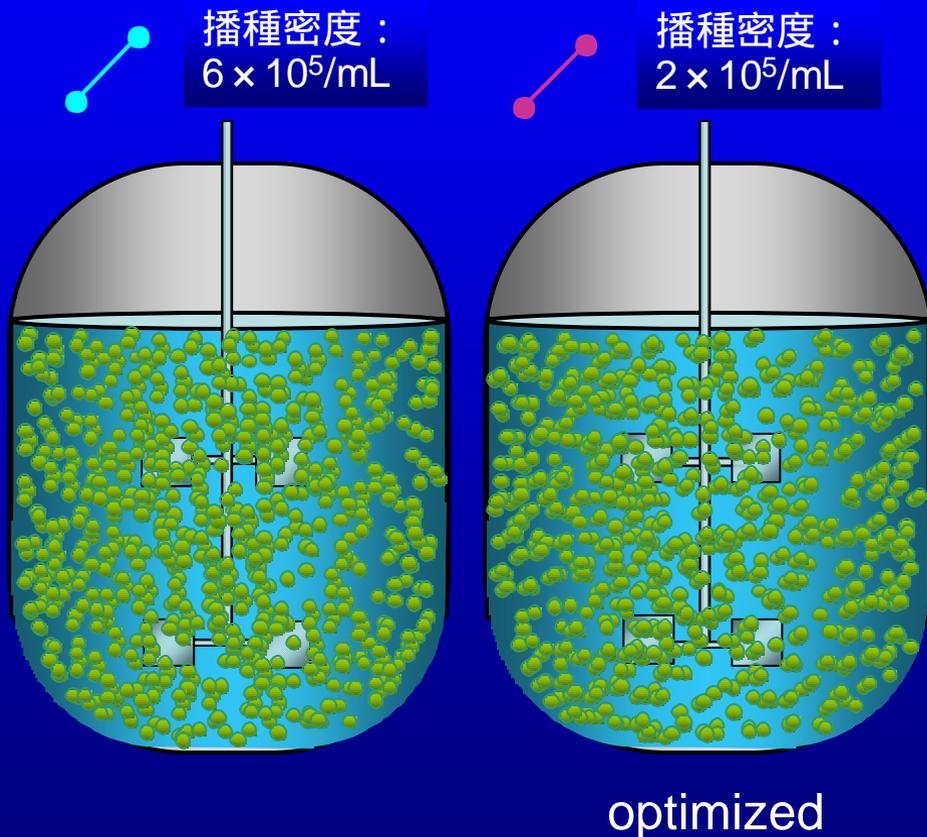
しかし・・・

高度でデリケートな生産工場

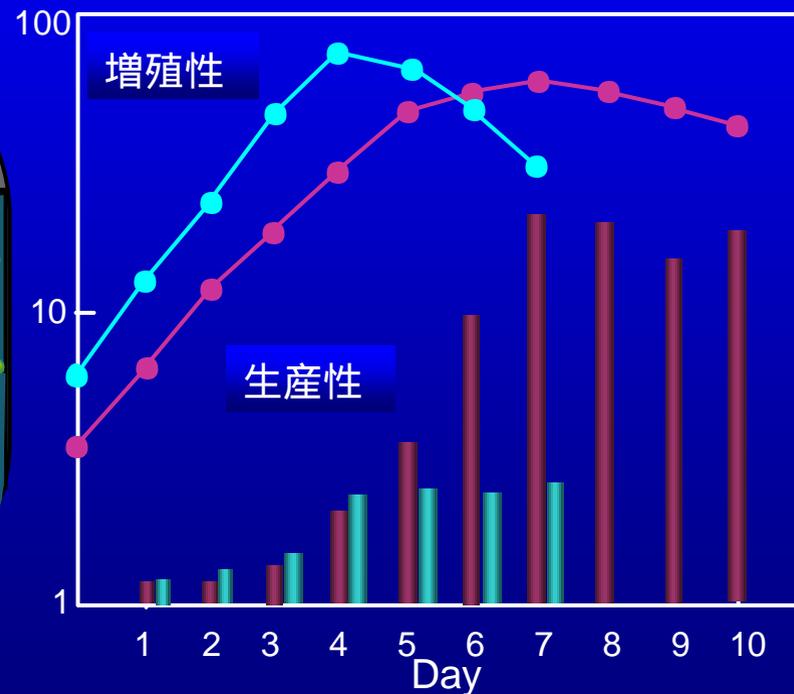
それを・・・

温度(37) ・ O₂ ・ CO₂ ・ 栄養 ・ pH ・ 老廃物
のパラメータだけで制御している。

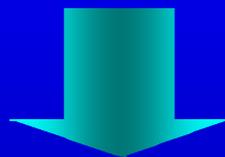
とにかく、細胞は増えればいいのか？



$\times 10^5/\text{mL}$



生産性が異なった場合、コンパラブルといえるか？

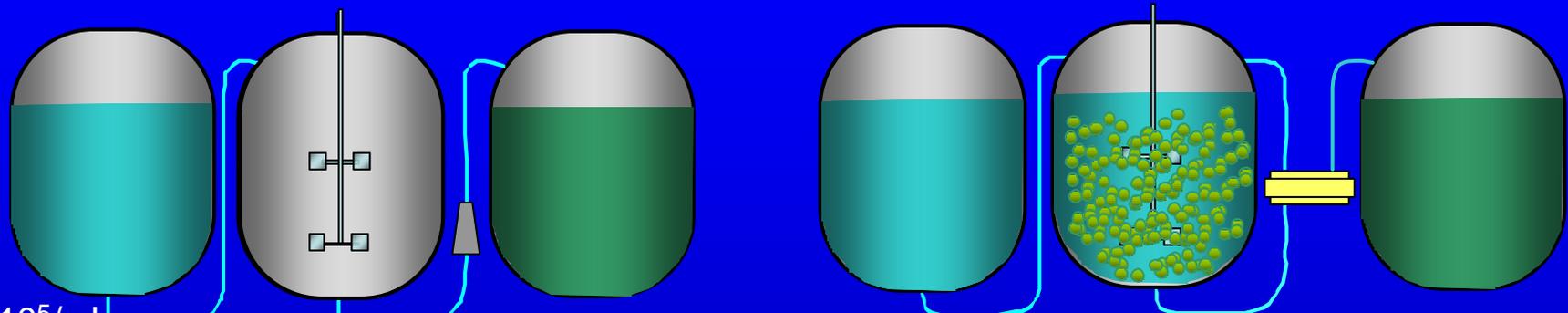


品質 (有効性、安全性) に差がなければ同等

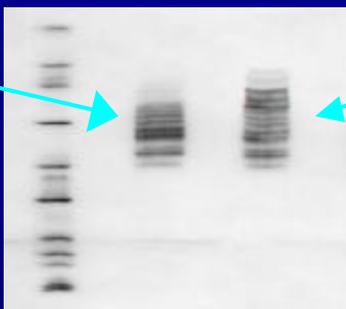
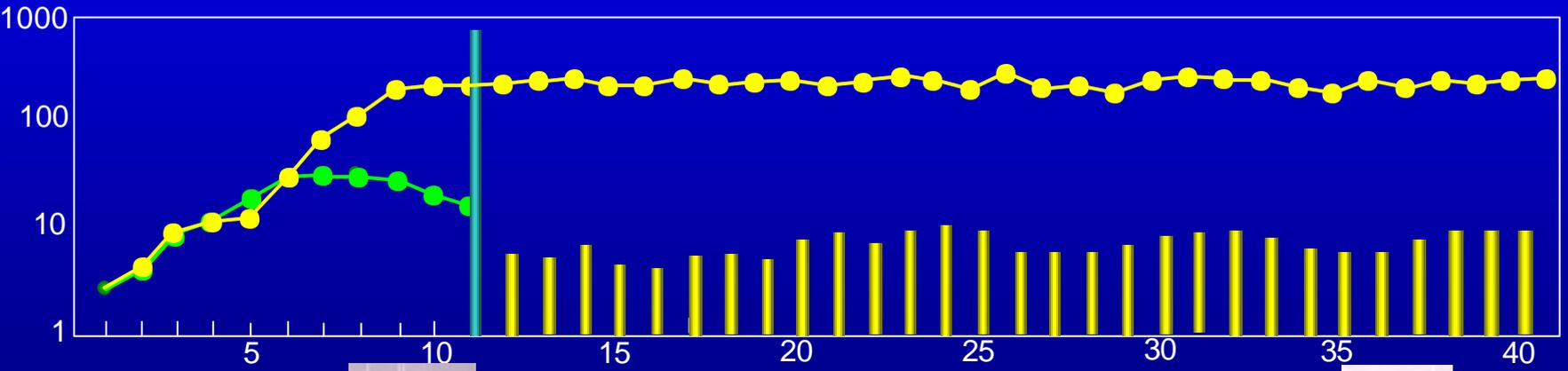
バイオ原薬製造におけるコンパラビリティ

バッチ培養

連続培養



X10⁵/mL



培養法の違いで

API分布が変わる。

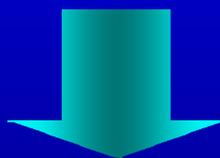
培養方法の違い

生産時の細胞環境の違い

(この例では細胞密度の違い)

遺伝子は変化なし。変わったのは「翻訳後修飾」。

・糖代謝 ・高次構造変化

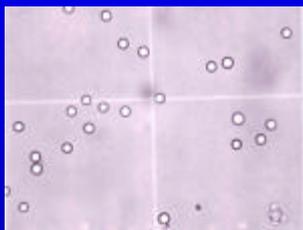


品質 (有効性、安全性) に差がなければ同等。但し証明は困難。

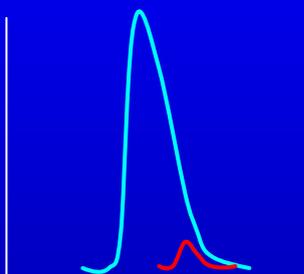
培養終了時の生存率は最終不純物量に影響を与える。

回収時の生存率

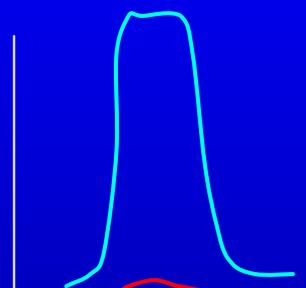
> 90%



Affinity



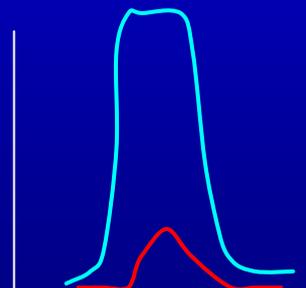
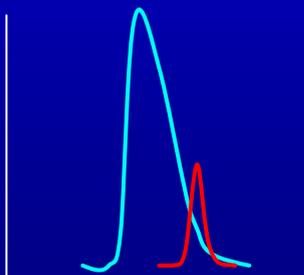
Ion Exchange



HCP含量

50ng/mL

< 50%



400ng/mL



精製法の頑健性

モノクローナル抗体精製
(ゲルろ過カラム
の例)

Dimer/ Oligomer

Monomer

Dimer/Oligomer含量 :

0.3% ~ 2.5%

培養の変動を
引きずっている。





コンパラビリティへの影響はどちらが大きい？

培養



精製

培養の変動はそのまま最終精製品の変動に反映される。

言い換えれば、

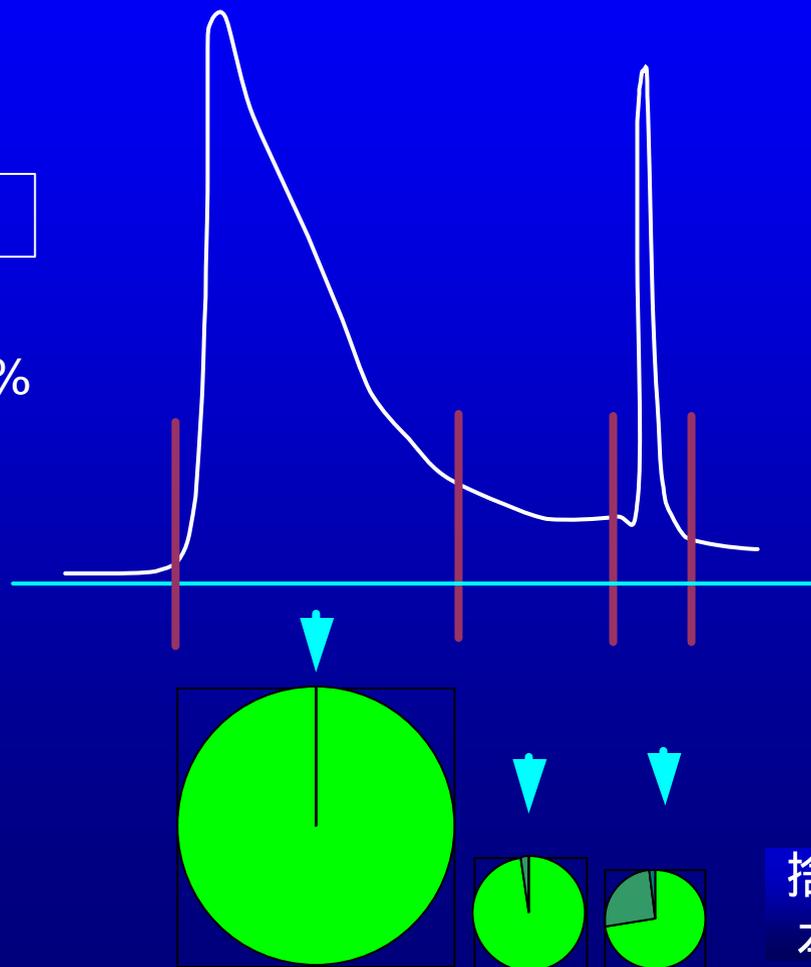
精製は培養より頑健である。



分画の考え方が明確になっているか？

Ion Exchange

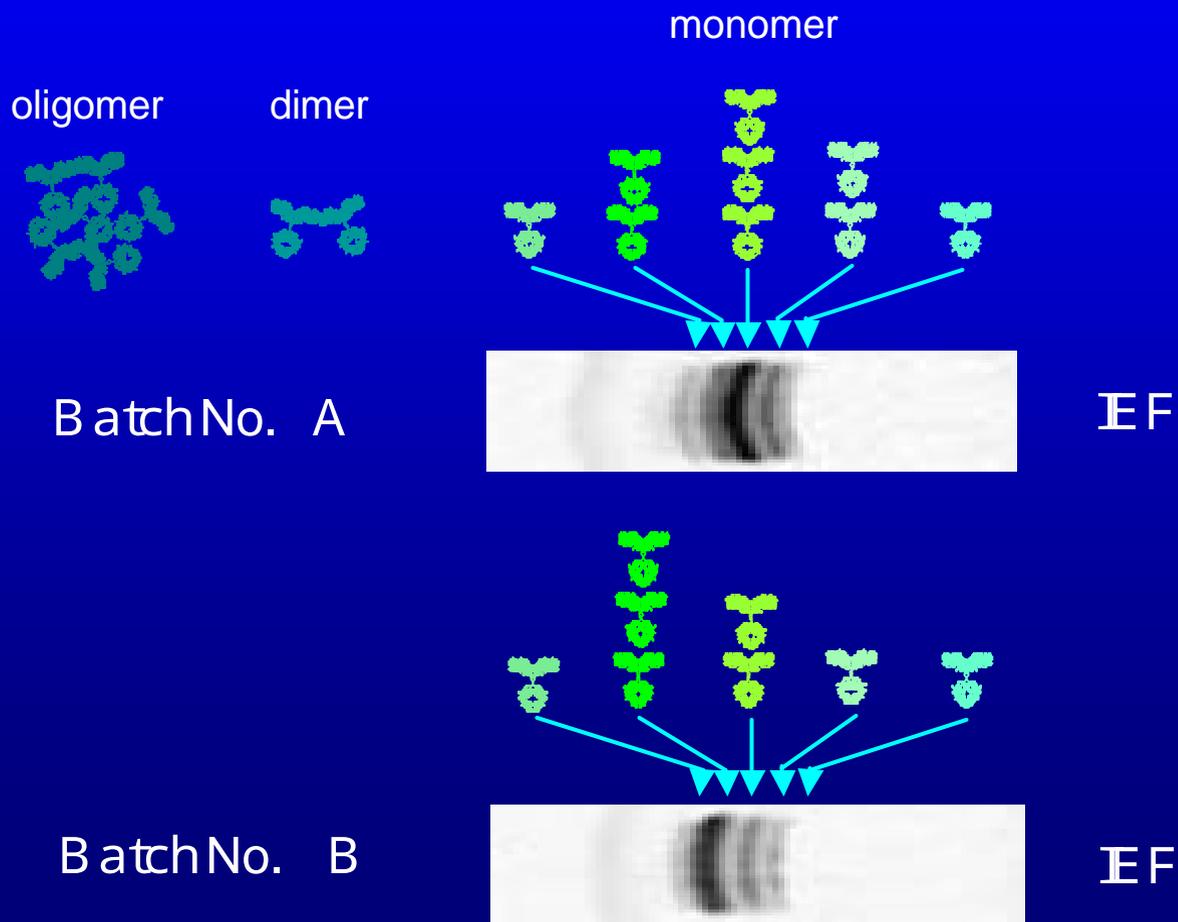
分取条件：
Monomer > 99%



- monomer
- dimer
- oligomer

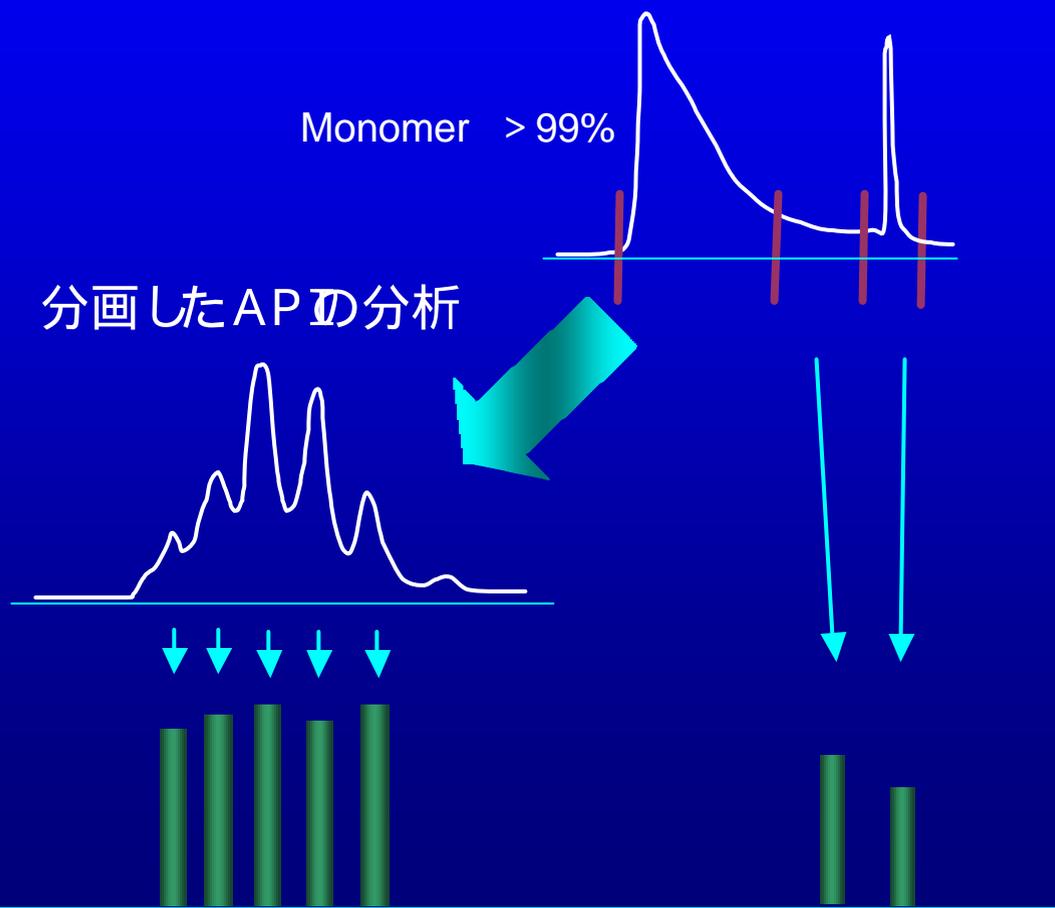
捨てたmonomerは
本当に要らない？

APIには分布がある。





どこでAPIを括るか？





APIの同等性はまず比活性で判断する。

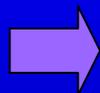
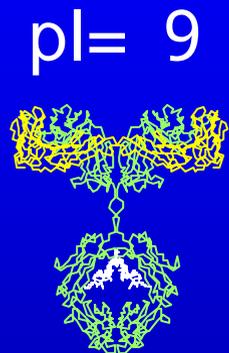
次に・・・

代謝データより、有効性が同じであることを確認する。

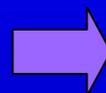
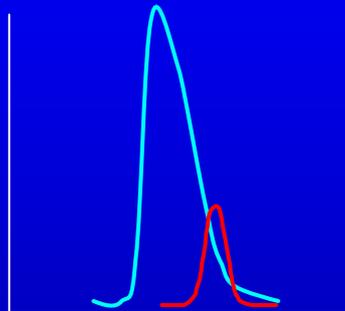
これは大変な仕事になるが・・・



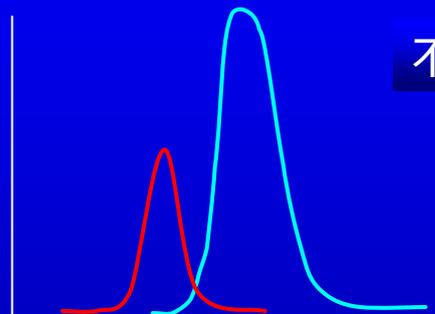
モノクローナル抗体は全て同じ方法で精製できるか？



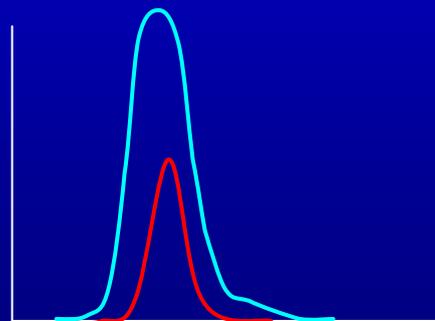
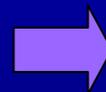
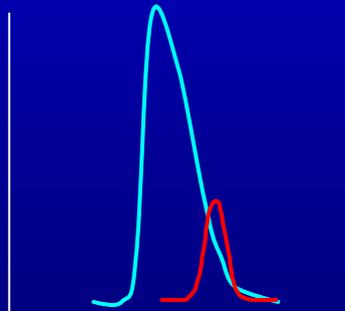
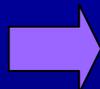
Affinity



Cation Exchange



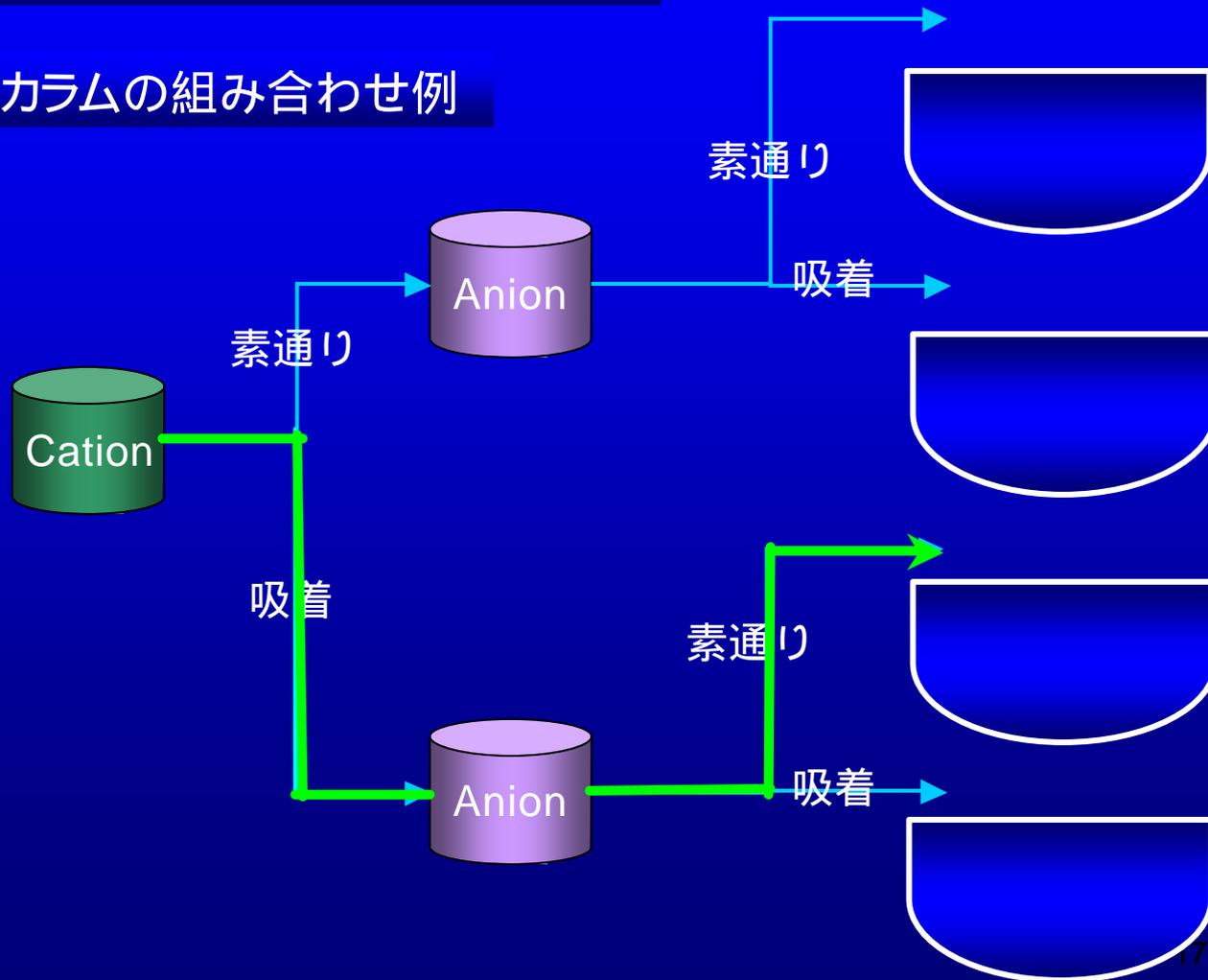
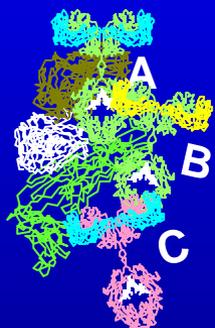
不純物の分離



×

pIと糖鎖の違い等によるバリエーション

イオン交換カラムの組み合わせ例





不純物除去は培養と精製をリンクさせて考えなければならない。

培養担当者は、培養状態が精製に影響することを認識しなければならない。

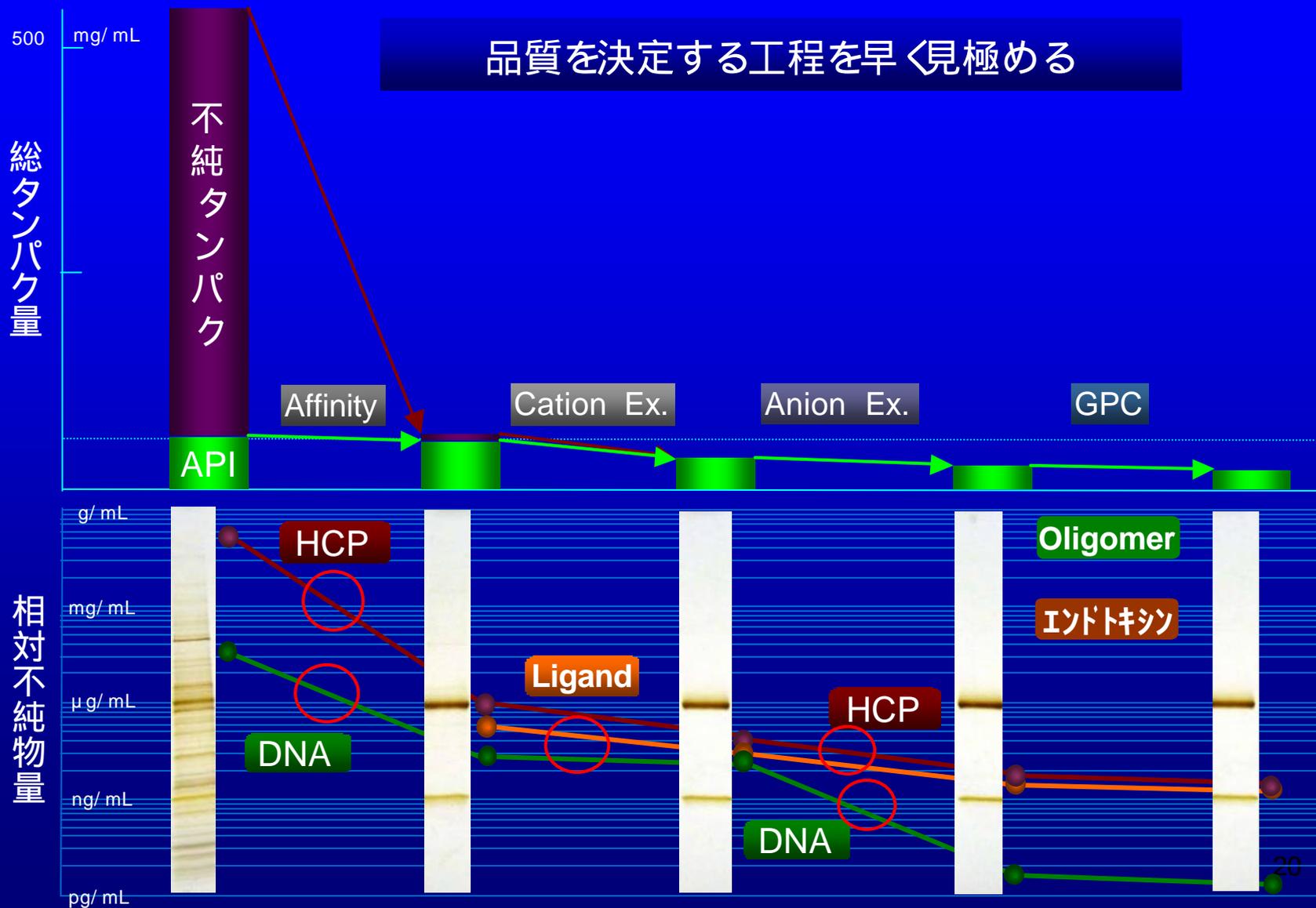
精製担当者は、不純物が除けないことを一人で悩んではいけない。



コンパラブルであることを示すには

不純物の存在比、挙動を正確に把握すること。

翻訳後修飾の実態をとらえること。





翻訳後修飾によっておこるAPIのバリエーションを把握する。

