



## 第9回 医薬品品質フォーラムシンポジウム

### リアルタイムリリース(RTR)の実現に向けて

#### 8-6)RTRのための試験法の検討・開発例 バイオ製造工程におけるRTR手法について

2010年1月28日(木)

株式会社ファーマトリエ 岡村 元義



RTRの理想形:

工程分析から品質を確保するデータを得ることにより原薬(製剤)をリアルタイムに出荷できる。

規格試験(原薬)

- ・溶状・外観
- ・確認試験
- ・純度(不純物)
- ・定量
- ・力価
- ・示性値(pH)
- ・無菌試験

方法

- ・目視
- ・物理/化学的 & 免疫学的方法
- ・HPLC(RPC/IEX/GPC)
- ・ELISA(宿主由来タンパク質)
- ・呈色反応
- ・in vitro assay

PATツールとして可能な方法

- ・HPLC(Load sample)
- ・HPLC(RPC/IEX/GPC)
- ・HPLC(RPC/IEX/GPC)
- ・PAT ELISA(off line)
- ・HPLC(GPC、UV→換算)
- ・なし
- 微生物のRTM(山口先生)

これがPATで実施できればよい。

→ 全規格項目をPATでカバーするのは困難。

規格試験の限界がある。

→ 規格試験 + PAT / Process validation で品質保証する。



品質に対してRobustな製造方法・条件を得ることができれば可能。



原薬規格試験方法のうち、Native(最終患者に投与する状態)の特性情報乏しい。

規格試験(原薬)

・溶状・外観



・確認試験



・純度(不純物)



IEX



PRC



GPC



・定量



・力価



・示性値



しかし、最終投与状態におけるAPIの特性情報をもっと必要だ。



### SDS-PAGE (Reduced)



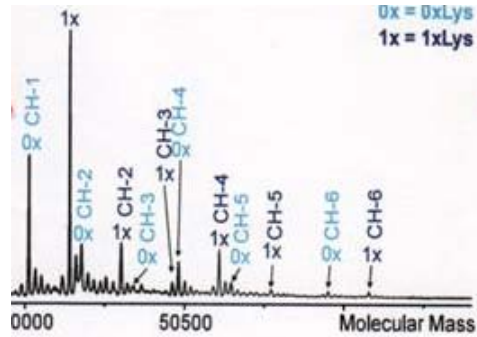
H-chain



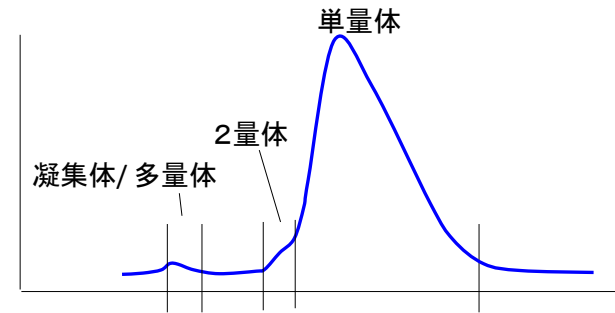
L-chain

するめの状態

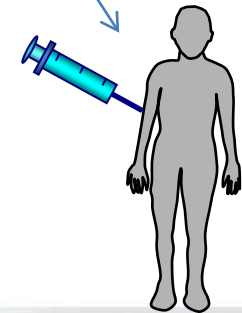
### MS Spectrum



### GPC (Native buffer)



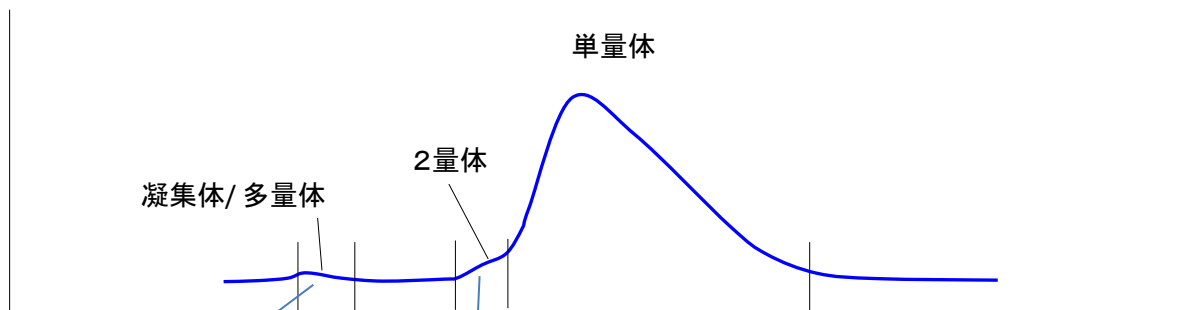
生イカの状態



有用な分析法だが、最終製剤の情報が得られない。

Native条件下の分析法の検討が必要。

モノクローナル抗体は凝集体を形成しやすい。



通常、2量体は単量体と同等の力価および抗原結合能をもつ。

凝集体/多量体は単量体に比べ力価低く、抗原性強い。

monitored by SEC and HIAC Royco. Data will be assessed and it will be determined whether to introduce an aggregation PAT (Process Analytical technology) step permanently.

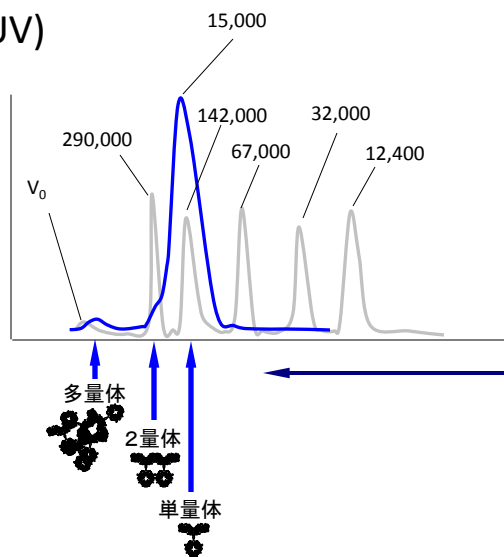
A-Mab: a Case Study in Bioprocess Development CMC Biotech Working Group ISPE 2009.

HIAC ROYCO 9703: レーザー光散乱と遮蔽により粒子の大きさと数を係数。



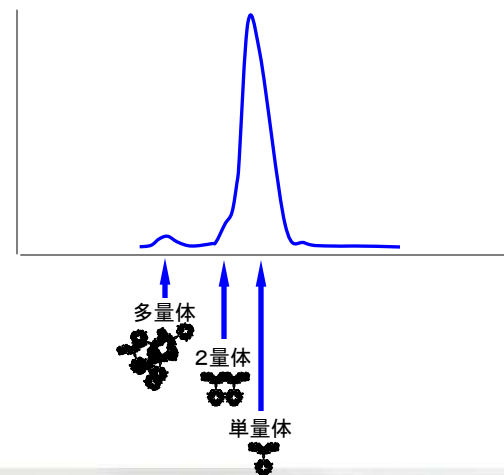
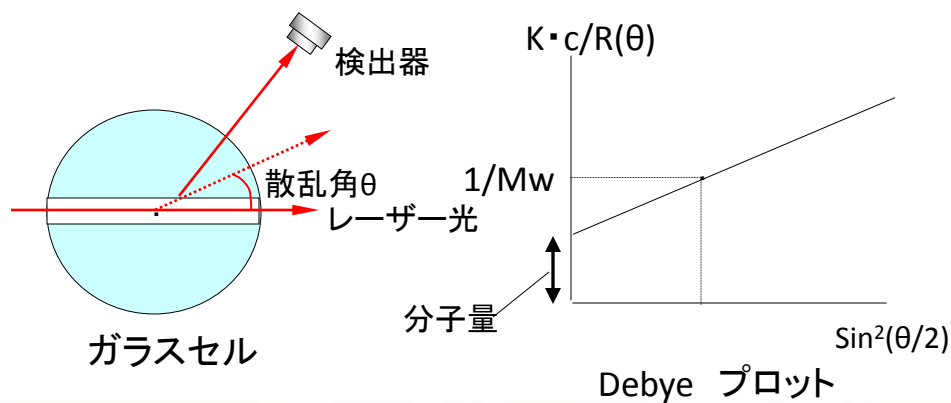
# Native条件下のタンパク質分子評価法 — 類縁物質(多量体、会合体、凝集体)

## 汎用分析法 (GPC-UV)



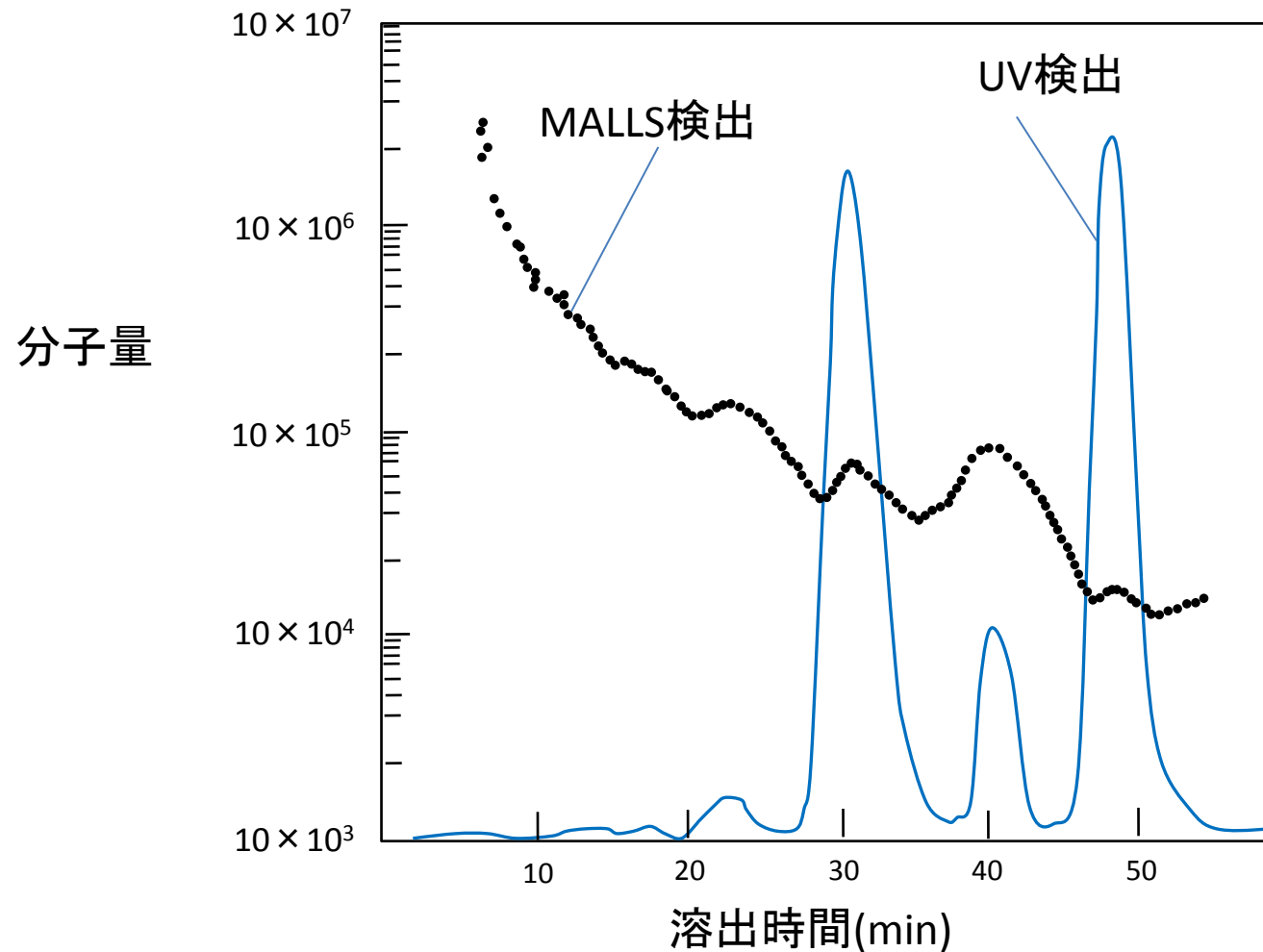
分子量マーカー検量線から相対的に求められる。  
 分子ふるい挙動であって、分子量そのものではない。  
 ↓  
 検量線に乗らないタンパク質あり。

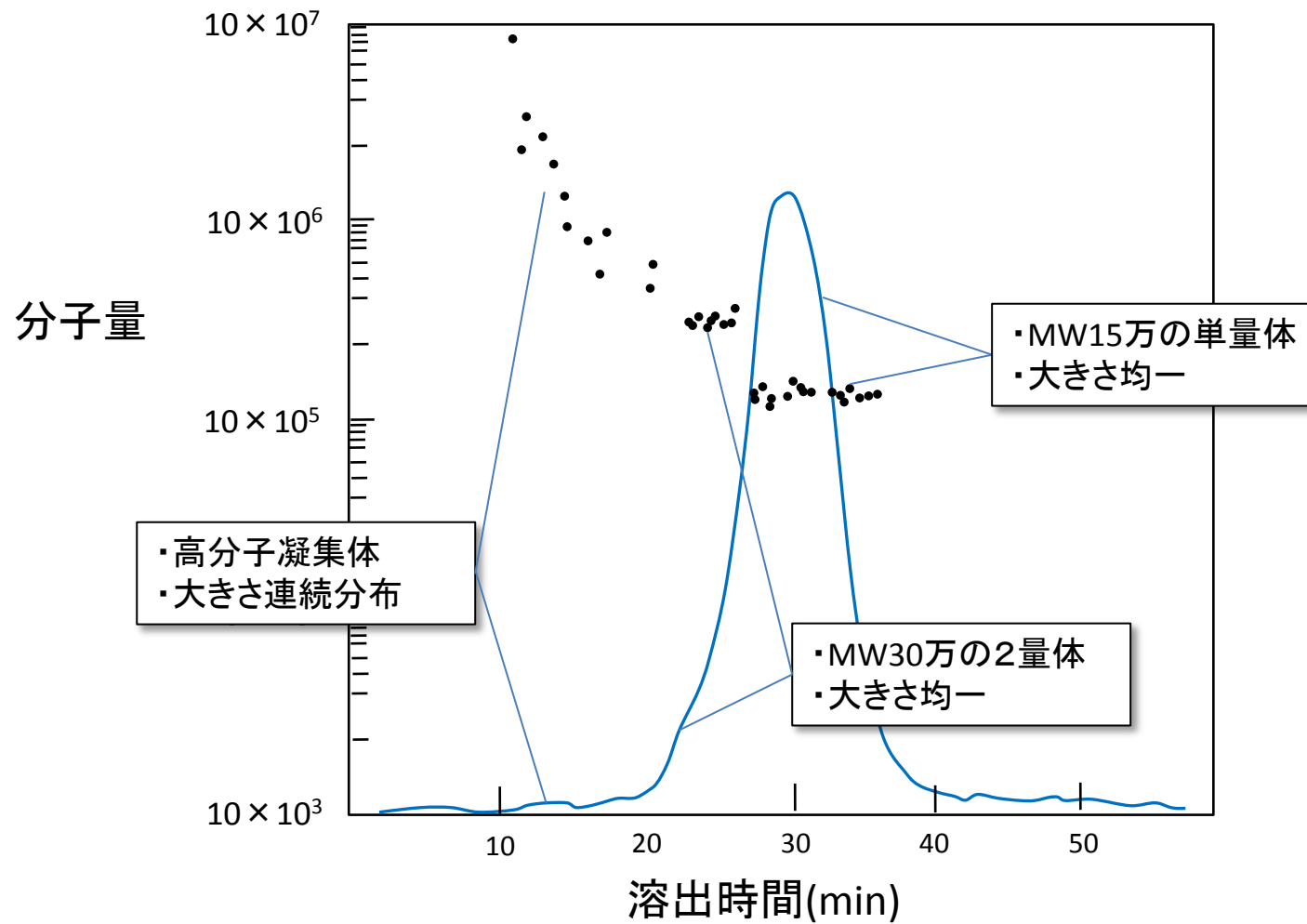
## 光散乱分析法 (GPC-MALLS)



絶対分子量が求まる。  
 検量線作成不要。

## タンパク質溶液のGPC分析: HPLC GPCカラム—UV検出計—MALLS検出計





溶液状態のタンパク質分子特性について新しい情報。