

# 核酸医薬の原料供給・製造・品質担保に関する 課題の抽出とその解決に向けた提言

## Results of questionnaire survey on raw material supply, production, and quality management of oligonucleotide therapeutics

大阪大学大学院薬学研究科<sup>1)</sup>, 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部<sup>2)</sup>

山口卓男<sup>1)</sup>, 井上貴雄<sup>1, 2)</sup>, 小比賀 聡<sup>1)</sup>

TAKAO YAMAGUCHI<sup>1)</sup>, TAKAO INOUE<sup>1, 2)</sup>, SATOSHI OBIKA<sup>1)</sup>

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University<sup>1)</sup>,

Division of Molecular Target and Gene Therapy Products, National Institute of Health Sciences<sup>2)</sup>

### はじめに

近年、核酸医薬の研究開発が凄まじい勢いで進んでいる。核酸医薬には、siRNAやアンチセンス核酸、miRNAやアプタマー、CpGオリゴ核酸など、さまざまな種類が存在する。それらは各々ユニークな作用メカニズムを有しており、従来の低分子医薬や抗体医薬では治療が困難であった疾患などに対する新しいアプローチとして期待されている<sup>1, 2)</sup>。

核酸医薬は、通常十数から数十塩基長の1本鎖あるいは2本鎖オリゴ核酸であり、その分子量は数千から数万であるが、いわゆる有機合成化学により製造される。具体的には、アデニンやグアニン、シトシンやチミンなどの核酸塩基を有するアミダイト体(モノマー)を基本単位として、それらを固相上で連結させてオリゴ核酸へと誘導するのが定法である。その過程においては、5'位水酸基の保護基の除去、リン原子の酸化や硫化、伸長しなかった箇所のキャッピング(通常はアセチル化)といった反応が行われる。固相上で合成されたオリゴ核酸は、アンモニア等で切り出され、リン酸ジエステル部や塩基部の保護基の除去も連続して行われる。一連の反応は通常効率良く進行するが、伸長不良や硫化不良、保護基の除去不良や塩基部分の脱落等により副生成物が少量ずつ多種類生成してしまうことが問題である。したがって、目的のオリゴ核酸(原薬)と副生成物とを分離し、精製する技術が肝要となっている。現在、ODS(オクタデシル基

で修飾されたシリカゲル: octadecylsilane)を固定相として、RP-HPLC(逆相高速液体クロマトグラフィー: reverse-phase high performance liquid chromatography)により目的オリゴ核酸を分離精製するのが一般的である。しかしながら、分離が困難な副生成物も存在し、さらなる分離精製法の開発が望まれている。また加えて、精製されたオリゴ核酸の品質を確かめる分析法も重要であり、品質に関連した部分では、大もとの原料であるアミダイト体や汎用試薬の純度確認も大切と考えられる。

さて、オリゴ核酸の医薬品化に向けた研究開発が加速するなかで、国内における原薬の製造や品質管理に関して議論が活発化している<sup>3)</sup>。われわれは、AMED(日本医療研究開発機構: Japan Agency for Medical Research and Development)次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業「革新的中分子創薬技術の開発/先端的な中分子創薬関連技術の開発」研究班(研究代表者: 国立医薬品食品衛生研究所 井上貴雄, 研究分担者: 大阪大学大学院薬学研究科 小比賀聡, 山口卓男)の調査研究の一環として、2019年の7月下旬から8月末にかけて「核酸医薬の原料供給・製造・品質担保に関するアンケート」を実施した。本アンケートは、多方面からの意見を集約し、国として今後優先的に取り組むべき課題を把握するために実施したものである。調査結果に関しては、第13回核酸医薬レギュラトリーサイエンスシンポジウム(2019年10月8日東京開催: 核酸医薬の原料供給・製造・品質担保に関する課題の抽出とその解決に向

けた提言)でも報告したが、反響も大きかったことから本誌にて詳細を報告したい(核酸医薬レギュラトリーサイエンスシンポジウムをはじめとする核酸医薬の規制整備に関する動向については、文献4を参照いただきたい)。

## 1 アンケート調査の結果

まずアンケートであるが、表1に示す8項目にて実施した。送付先は、第11回核酸医薬レギュラトリーサイエンスシンポジウム(2019年2月)の参加企業、日本核酸医薬学会第5回年会(2019年7月)の参加企業、日本製薬工業協会の核酸医薬品質評価タスクフォースの参画企業、バイオ関連企業など合計96機関とした。内訳は、製薬関連企業が45社、製造関連企業が25社、分析関連企業が15社、その他が11機関となり、55%にあたる53機関より回答を得た(表2)。回答機関には、あらかじめ所属機関名や回答者名を伏せる形での公開の承諾を得ており、ここに報告するものである。なお、項目④と項目⑥に関しては、回答者が特定される可能性があり、今回の報告からは除外した。

まず、項目①の「核酸医薬の原料供給・製造・品質管理・開発に関連したプロジェクトが進行中か」との問いに対して、53機関の回答は表3に示すとおりとなった。製薬関連企業や製造関連企業、分析関連企業では、いずれも70%を超える割合でプロジェクトが進行中であるとの回答であった。また、項目①ではプロジェクト進行中

の企業に対して進行度を調査すべく、プロジェクト年数等に関して尋ねる設問を続けた(表4)。その結果、39社中15社がプロジェクト開始5年未満、22社がプロジェクト開始5年以上、と回答した。このうち、製造関連企業では5年以上の割合が高く、アカデミアなどの基礎研究のスタートに合わせて、早い段階から核酸医薬に関連したプロジェクトに取り組んできたと考察できる。また、GLP(優良試験所規範: Good Laboratory Practice)試験以降の実施経験に関しては16社が、GMP(適正製造規範: Good Manufacturing Practice)に準拠した製造設備に関しては8社が「あり」と回答した。

続いて、項目②の「核酸医薬の原薬の製造や分析に関して、国際的な課題は何か」という問いに対して、各機関からの回答は図1に示すとおりとなった。なお、本項目以降は複数回答を可としたため、回答機関数(53機関)を超えて83件の回答があった。図1は、主な回答を業種別に整理したものである。まず全体では、核酸医薬の不純物の閾値等を示すガイドラインが定まっていないことに対して、国際的な課題としてあげる機関が大きな割合を占めた(42件、全体の51%)。また、核酸医薬の製造能力に関する回答が多く寄せられた(25件、全体の30%)。製造能力に関しては、コストが高いといった意見(13件)のほかに、生産能力が低い(すなわち生産スピードが遅い)という意見(4件)があった。これは、核酸医薬の研究開発が世界的に加速しているなかで、供給が十分に追いついていないというコメントと考えられる。関連して、核

表1 アンケート内容

核酸医薬の原料供給・製造・品質担保に関するアンケート	
項目①	核酸医薬の原料供給・製造・品質管理・開発に関連したプロジェクトが進行中か
項目②	核酸医薬の原薬の製造や分析に関して、国際的な課題は何か
項目③	核酸医薬の原薬の製造や分析に関して、国内の課題は何か
項目④	核酸医薬の原薬の製造や分析における、貴機関の強みは何か
項目⑤	国として今後どのようなところを力を入れるべきか
項目⑥	公的資金で研究を実施する場合、貴機関はどのような点で貢献できるか
項目⑦	核酸医薬の原薬の製造や分析に関して、今後注目すべき技術は何か
項目⑧	自由回答

表2 アンケート送付先と回答数

送付先	回答数	回答率
製薬関連企業	45	58%
製造関連企業	25	60%
分析関連企業	15	67%
その他	11	18%
全体	96	55%

表3 項目①の回答結果 - その1 -

	進行中	なし	進行中の割合
製薬関連企業	20	6	77%
製造関連企業	11	4	73%
分析関連企業	8	2	80%
その他	0	2	0%
全体	39	14	74%

表4 項目①の回答結果 - その2 - (表3で「進行中」と回答した企業の内訳)

	プロジェクト開始 5年未満	プロジェクト開始 5年以上	GLP試験以降 実施経験あり	GMP製造 設備あり
製薬関連企業	9	10	8	2
製造関連企業	3	8	5	5
分析関連企業	3	4	3	1
その他	-	-	-	-
全体 (39社)	15 (41%)	22 (56%)	16 (41%)	8 (21%)

酸医薬のCDMO(受託製造開発機関: Contract Development Manufacturing Organization)が限定されていることに対して、課題であるとの意見も多く寄せられた(8件)。また、不純物(副生成物)の分離や確認が困難であるといった、分析技術に関する回答も複数あった(5件、全体の6%)。その他の意見では、原薬の製造や分析に関して情報入手が困難であるとのコメント(2件)などがみられた。

次に、項目③の「核酸医薬の原薬の製造や分析に関して、国内の課題は何か」という問いに対して、**図2**に示すような回答が得られた。ここでは、国際的な課題とも共通してガイドラインに対する回答も多く見られたが(19件、全体の23%)、製造能力に関する回答(25件、全体の30%)や経験値に関する回答(26件、全体の31%)も多く寄せられた。まず、製造能力に関しては、アミダイト体などの合成原料、汎用試薬、固相担体、合成機が海外に依存している点について多くの意見が集まった(11件)。また、製薬関連企業からは国内の課題としてもCDMOの限定があげられた(9件)。また、経験値に関する回答では、原薬(実サンプル)の製造・精製・分析・CRO(医薬品開発業務受託機関: Contract Research Organization)などについて、国内の経験値を総合的に向上させる必要があるとの意見が多数寄せられた(24件)。その他の意見では、核酸医薬の製造や品質管理に関して議論する公の場が欲しいとの回答(3件)などがあった。

続いて、項目⑤の「国として今後どのようなところに力を入れるべきか」という問いに対しては、**図3**に示す結果が得られた。ここでは、製薬関連企業を中心に、国際調和された試験法やガイドラインの構築が重要であるとの回答が集まった(36件、全体の41%)。具体的なものでは、承認申請に必要な事項・工程管理をまとめたCTD(国際共通化資料: Common Technical Document)モックアップがあると良いといった回答があった(2件)。また、それぞれの業種からは、製造や分析に対する支援があると良いとの回答があった(32件、全体の36%)。例えば、アミダイト体などの合成原料の供給に対する支援(6件)、製造施設の整備や国産合成機の開発に対する支

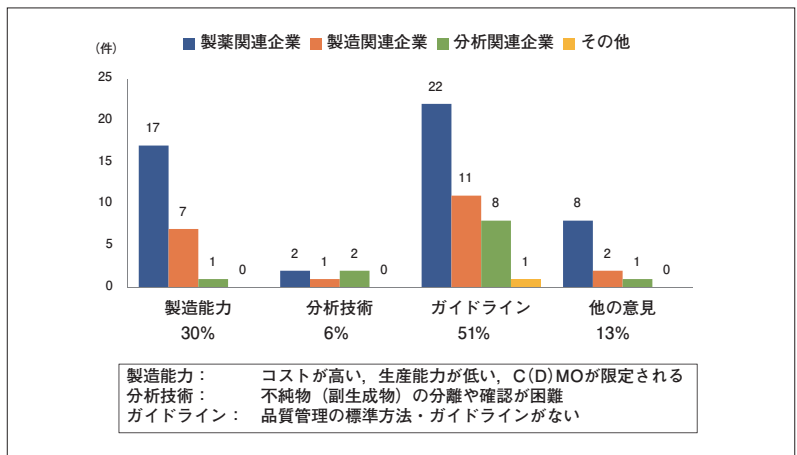


図1 国際的な課題は何か(回答83件)

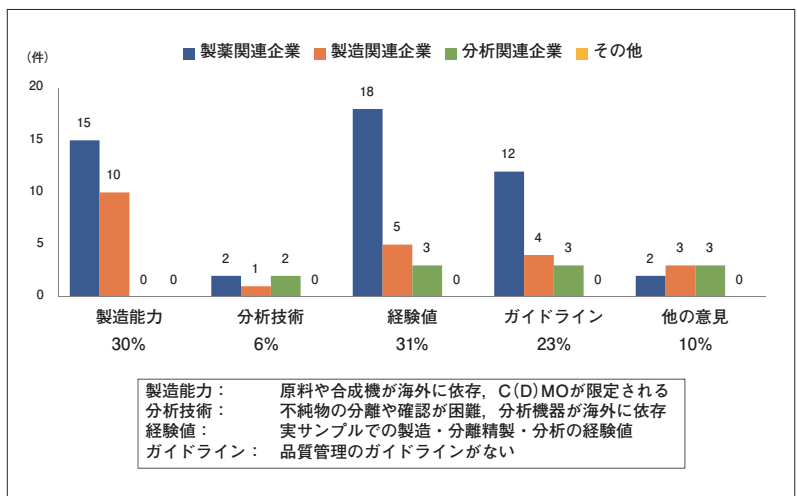


図2 国内の課題は何か(回答83件)

援(12件)、分析機器や分析手法の開発に対する支援(5件)、ガイドライン整備のための大規模な各種データ取得や人材育成に対する支援(7件)などが主立ったところであった。また、核酸医薬の基礎から応用までの知識を習得できる研修会や学会、品質管理に関する議論の場(AMED研究班や核酸医薬品質評価タスクフォースの活動<sup>4)</sup>)への支援も回答としてあげられた(8件、全体の9%)。その他の意見には、パイプライン増加に向けたアカデミアやベンチャーへの支援という意見が多く寄せられた(5件)。

次に、項目⑦の「核酸医薬の原薬の製造や分析に関して、今後注目すべき技術は何か」という問いに対して、各機関からの回答は**図4**に示すとおりとなった。特に回答が多かったものは、従来技術である固相合成から脱却しうる、液相合成やフロー合成、ブロックマー合成やバイオ(酵素)合成に関するものであった(28件、全体の

38%)。これら合成法に関しては、現時点で開発段階のものから実用化しているものまでさまざまであるが、いずれにしても固相合成のスケールアップ化が課題となりつつある現在、今後の発展が強く望まれている結果と考えられる。合成法以外では、新しい分析法に関する回答が多かった(19件、全体の26%)。冒頭で述べたとおり、核酸医薬の製造においては多数の副生成物が生じるため、目的のオリゴ核酸(原薬)を適切に分離・精製・分析する技術が重要である。現在は、RP-HPLCが一般的に用いられているが、より精度良く品質を確認するうえで、新たな分析法が注目されている結果と考えられる。例えば、最初にある種のカラムで分離を行った後に、別の分離モードを利用したカラムでの分離を試みる2DLC(二次元液体クロマトグラフィー: two-dimensional liquid chromatography)に関する回答や、siRNAなどの分析に利用が可能なDHPLC(変性高速液体クロマトグラフィー: denaturing high performance liquid chromatography)に関する回答、IM(イオンモビリティ: ion-mobility)やHILIC(親水性相互作用クロマトグラフィー: hydrophilic interaction liquid chromatography)、SFC(超臨界流体クロマトグラフィー: supercritical fluid chromatography)といった新しい分離モードに関する回答などが寄せられた。また、質量分析計によって得られたスペクトル情報をもとに配列や化学修飾を解析するソフトウェアについても回答があった。その他の意見では、キラル制御ホスホロチオアート修飾技術や長鎖RNA合成技術、リガンドコンジュゲートや脂質ナノ粒子などのDDS(薬物送達システム: drug delivery system)技術、国産合成機や精製システムの開発、オフターゲット評価やオフターゲット制御技術に関する回答がみられた。

項目⑧は「自由回答」であったが、具体的な意見が多く寄せられた(回答23件)。例えば、ガイドライン整備に向けた議論やデータ収集などの取り組みが重要であり、国際的かつオープンな対話の場を設定して共通認識を構築していくのが良い、との意見があった(4件)。また、GMP製造の経験数を上げることが国内製造会社にとって重要であり、臨床開発案件に対する支援(例えば、ベンチャーなどの中小規模企業に対しては合成や製剤化の費用を援助するなど)が近道との意見もあった(2件)。

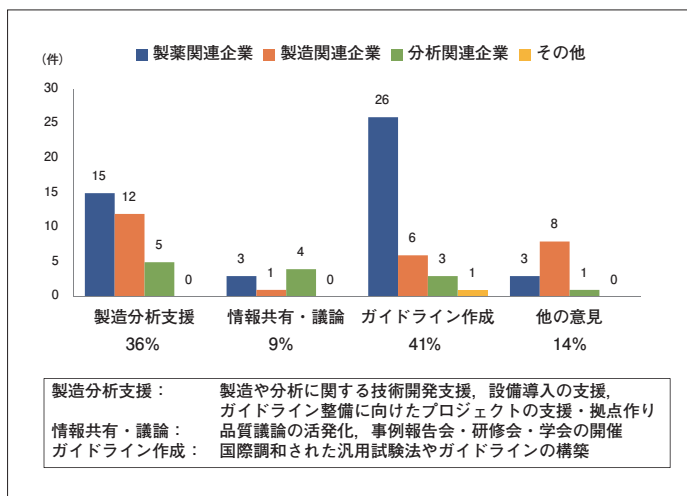


図3 今後どのようなところに力を入れるべきか(回答88件)

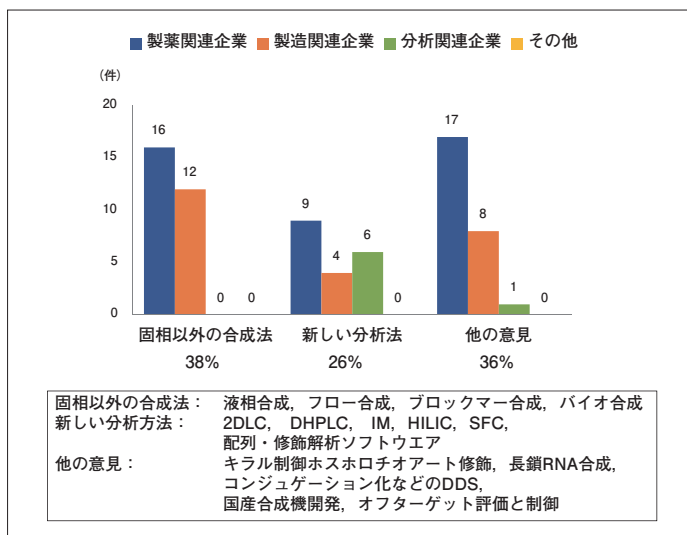


図4 今後注目すべき技術は何か(回答73件)

## 2 調査結果のまとめと課題解決に向けた提言

以上のアンケート調査結果を、特に項目③の「国内の課題は何か」や項目⑤の「今後どのようなところに力を入れるべきか」を中心に考えると、図5のように整理することができる。核酸医薬の製造工程は、図5に示すとおり、原料調達、オリゴ合成、分離・精製、分析(原薬の品質確認)、製剤化、といった流れである。ここに、アンケートによって得られた課題を当てはめていくと、第一に原料や汎用試薬が海外に依存していることがあげられていた。また、生産能力が低い点や製造コストが高い点が課題としてあがっていた。さらに、分離・精製に

関しては、不純物(副生成物)の分離が困難であることが課題として回答されていた。また、分析においては、閾値を示すガイドラインがないことや汎用試験法がないことなどが課題として多くあがっていた。工程全体においては、国内の臨床開発案件が現時点で少ないために、原薬(実サンプル)の製造や分離・精製、分析に関する経験値が乏しいとのコメントが多かった。

これらの調査結果をふまえ、われわれは第13回核酸医薬レギュラトリーサイエンスシンポジウムにてパネルディスカッションを行い、大きく3つの解決策を提示した。まず1つ目は、製造や分析の強化に関してで、例えば、天然型のアミダイト体や汎用試薬に関してはすでに海外製造品が主流となっているものの、国産の優れた人工核酸に関してはその製造や管理を国内で実施できないか、という議論を交わした。また、核酸医薬に特化した精製メディアや分析技術を開発し、生産能力や不純物分離の課題に対して取り組めないか、という提案を行った。生産能力や製造コストに関しては、国内の需要の増加や生産設備の増強によって今後改善する見込みがあるとの意見交換になった。2つ目は、ガイドライン制定に向けた根拠となるデータの取得であるが、これに対しては、分離・精製・分析に関して技術開発や技術共有を行う拠点を作り、そこで実施するのが効率的ではないかとの意見を交換した。3つ目は、経験値の増強であるが、アンケートにおいても複数意見が出ていたように、国内臨床開発案件に対する支援が有効ではないかとの議論になった。例えば、実サンプルの分析(品質確認)や製剤化などが支援できるのではないか、という意見が交わされた。シンポジウムのパネルディスカッションでは、今回のアンケートで明らかになった複数の課題に対して、核酸医薬の精製や分析等に特化した拠点を整備して取り組むことが可能ではないかと、具体案を提示してまとめた(図6)。

## おわりに

今回、核酸医薬の原料供給・製造・品質担保に関するアンケートを実施し、国際的な課題や国内の課題について、各関連機関からの意見を集約した。また、今後優先的に取り組むべき課題について、アンケート結果をふま

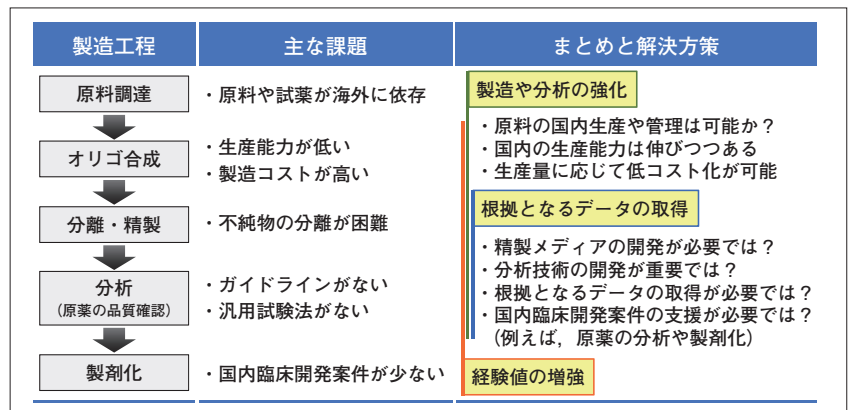


図5 アンケート調査結果(特に国内の課題)のまとめと解決策

### 核酸医薬の精製や分析等に関する拠点整備

- ・精製メディアや分析技術の開発
- ・ガイドラインの根拠となるデータの取得
- ・国産の優れた人工核酸に関して生産や管理
- ・情報の共有と人材の育成
- ・分析や製剤化等の臨床開発案件に対する支援

図6 課題解決に向けた具体案について

えて整理と考察を行った。核酸医薬の研究開発においては、現在もDDS技術や新しい人工核酸の搭載などによって構造の複雑化が進行しているが、今後もこのような調査や議論を通じて、対応していくことが重要と考えている。今回、記述式の項目も多い本アンケートにご協力頂いた各関連機関の皆様には、改めてこの場を借りて深く感謝を申し上げます。本内容が、国内の核酸医薬産業の発展に少しでも寄与することを願って筆をおきたい。

### 参考文献

- 1) 特集 なぜ、いま核酸医薬なのか 次なる創薬モダリティの本命. 実験医学, 37(1): 1-53, 2019
- 2) 2019年版 世界の核酸医薬品開発の現状と将来展望, シードプランニング, 2019
- 3) 関口光明, 他: 核酸医薬品に含まれる不純物の管理に対する考え方. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 51(1): 11-21, 2020
- 4) 井上貴雄: 核酸医薬品の開発動向と規制整備の現状. PHARM TECH JAPAN, 35(13): 2533-2545, 2019