

# 核酸医薬品の製造・分析の 現状とアウトソーシング

## The Current Situation and Outsourcing of Therapeutic Oligonucleotide Manufacturing and Analysis

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、アンチセンスやsiRNAに代表される核酸医薬品に大きな注目が集まっている。核酸医薬品は、一般に十数から数十塩基長のオリゴ核酸によって構成され、低分子医薬品と同様に化学合成によって製造されるのが特徴である。配列設計次第で標的とする遺伝子(またはタンパク質)を特異的に制御できることから、さまざまな疾患に対して迅速に治療薬を開発できるものと期待されている。核酸医薬品の承認数は、2020年7月現在で12品目であるが、このうち9品目が2016年以降に承認されたものとなっている。したがって、医薬品として磨き上げるノウハウが最近ようやく蓄積してきたところである。なお、12品目のうち5品目を手掛けてきた米国Ionis Pharmaceuticalsは、同じプラットフォーム〔20塩基長の2'-MOE (2'-O-methoxyethyl ribonucleic acid) 修飾ギャップマー〕で配列のみを変化させ、3種類の核酸医薬品を誕生させており、迅速な治療薬開発の実例を示している。

わが国においては、今年3月に日本新薬株式会社が国産初の核酸医薬品(ビルテプソ<sup>®</sup>, 一般名: ビルトラルセン)の承認を取得しており、国内での核酸医薬品開発が華々しくスタートした。核酸医薬品の研究開発に関しては、大手製薬企業はもちろんのこと、ベンチャー企業からの積極的な参入もみられており、業務の一部をアウトソーシング(外部委託)する動きがたいへん活発である。

核酸医薬が比較的新しい創薬モダリティで、これらの製造や分析に関しては一定の知識と技術が必要なためである。われわれは、AMED (Japan Agency for Medical Research and Development: 日本医療研究開発機構) 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、核酸医薬品の製造・分析の現状とアウトソーシングについて取りまとめを実施している。本稿では、核酸医薬品の製造受託や分析受託、分析機器開発を精力的に実施している18社の取り組みについてまとめたい。

### 1 核酸医薬の製造メーカー

まず、核酸医薬(モノマーおよびオリゴマー)の製造に関して、国内をリードしている9社の企業情報ならびに各社の核酸医薬に対する取り組みについて紹介する。

#### 株式会社大阪合成有機化学研究所

株式会社大阪合成有機化学研究所は、1961年に設立し、2002年に株式会社カネカのグループ会社となって以降は、西宮(兵庫県西宮市)・棚原(岡山県久米郡)・赤穂(兵庫県赤穂市)の3拠点で、医薬品原薬・中間体事業と医薬品合成試薬事業を中心に事業展開を行っている(図1)。医薬品原薬・中間体事業では、GMP (Good

## 核酸医薬品の製造・分析の現状とアウトソーシング

Manufacturing Practice：適正製造規範）基準に適合した設備を有し、品質保証体制を確立している。ジェネリックメーカーの原薬製造を幅広く手掛けるとともに、新薬メーカーの開発パートナーとしても医薬品原薬や中間体を製造している。

核酸医薬品関連では、大阪大学大学院薬学研究科の小比賀らが開発した架橋型人工核酸AmNA (amido-bridged nucleic acid) モノマーの試薬研究用途での製造・販売の独占実施権を取得しており、2016年よりグラムスケールでの製造・販売を開始している。また、現在では百グラム単位での出荷が可能となっている。2019年より、さらに高品質のAmNAを安定供給するための合成法・製造分析法の改良を実施するなど、核酸医薬品の市場拡大を見据えた事業展開を行っている。



図1 株式会社大阪合成有機化学研究所の赤穂研究・分析センター（兵庫県赤穂市）と西宮本社（兵庫県西宮市）

### 神戸天然物化学株式会社

神戸天然物化学株式会社は、1985年に設立し、医薬分野や機能材料分野、バイオ分野における有機化合物の研究・開発・生産ソリューション事業を展開している。2015年には、出雲工場（島根県出雲市）内にペプチド・核酸原薬工場棟を完工しており、核酸医薬原薬の製造開発に積極的に取り組んでいる（図2）。

核酸医薬品に関連する主な事業は、原薬の製造（固相合成・液相合成）と精製、各種架橋型モノマーやDDS (Drug Delivery System：薬物送達システム) 材料などの核酸医薬品関連原料の製造開発・供給である。また、分析試験法の開発や品質規格の設定も実施している。KNCバイオリサーチセンター（兵庫県神戸市）では、研究用オリゴ核酸の合成（ミリグラムスケール）からプロセス製法開発、GLP (Good Laboratory Practice：優良試験所規範) 試験用原薬製造（数百グラムスケール）まで対応しており、DDS材料のプロセス製法開発やGMP製造（数

キログラムスケール）も実施している。また、出雲工場ではGLP試験用原薬の製造およびGMP製造（治験・商用原薬）（数百グラムから数千グラムオーダー）を実施しており、品質保証体制を整えている。核酸医薬品製造に関して、トータルシームレスソリューションを提供する技術基盤と製造体制を有する。



大型固相合成装置



大型固相合成装置の各種試験タンク



大型クロマトシステム



クリーンルーム内の凍結乾燥機

図2 神戸天然物化学株式会社の中分子医薬GMP製造プラント（島根県出雲市）と製造用装置類

### 十全化学株式会社

十全化学株式会社は、1950年に設立した医薬原薬製造メーカーであり、事業内容は医薬原薬およびその重要中間体の受託製造、治験用原薬の試製受託、CMC (Chemistry, Manufacturing and Control) 開発支援サービス、などである（図3）。同社は、GMPに準拠した製造設備を保有し、PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency：医薬品医療機器総合機構) やFDA (Food and Drug Administration：米国食品医薬品局) による査察対応実績を多数有している。

核酸医薬品関連では、モノマーの製造・精製・分析、特殊な人工核酸モノマーの製法開発・分析法開発・商業化検討、などを実施している。現在、モノマー製造に関しては数十キログラムスケールまでの合成に対応しており、通常の理化学試験も実施が可能である。また、固相合成装置や凍結乾燥装置などオリゴマー製造に関わる設備の充実化も検討しており、核酸医薬品製造にかかる包括的なサポートが実施できる体制を整えているところである。エンドトキシン試験や微生物学的試験も実施可能で

ある。医薬事業以外に、化成品事業にも取り組んでいる。



図3 十全化学株式会社の研究開発センターと製造工場JPP-III(富山県富山市)

#### 株式会社ジーンデザイン

株式会社ジーンデザインは、オリゴ核酸の合成・研究開発の受託会社として2000年に設立した(図4)。2010年には医薬品製造許可を取得し、国内初の核酸医薬品の製造を実施している。2016年に大量合成が可能な液相合成技術AJIPHASE®を有する味の素株式会社の傘下となり、2019年には最新のGMP製造棟、核酸医薬API開発センターを拡張し、現在では同時に複数品目のGMP製造、また年間で10キログラムを超える製造が可能な設備を整



図4 株式会社ジーンデザイン(大阪府茨木市)の外観と同社製造用装置OligoProcess

えている。また、研究用オリゴ核酸に関しては多種多様な配列を製造しており、スケールアップやプロセス開発研究にも活かしている。

分析技術面では、GMPを遵守した品質試験に加えて、オリゴ核酸に特有な試験法にも対応している。創薬開発初期の少量検体から、市販品に至る製造量までを一貫して提供できる体制がある。2019年には、味の素バイオファーマサービスの一員となり、オリゴ核酸だけではなく、低分子からペプチド、タンパク質などの高分子化合物の原薬製造から無菌製剤化に至るまで、幅広いサービスを提供している。

核酸医薬品の製造・分析の現状とアウトソーシング

住友化学株式会社

住友化学株式会社は、1913年創業の総合化学メーカーである。同社では2013年より核酸医薬原薬製造の事業化がスタートし、2014年には核酸医薬品工場が建設され、製造が開始された。また、2016年から核酸医薬原薬のGMP製造が開始され、2019年には高压クロマト精製設備を導入するなど体制の強化が図られている。核酸医薬原薬などの医療用核酸の製造・販売や、核酸製造にともなう試験法開発・安全性試験・分析バリデーションなどのサービスを提供している。製造設備として、OligoPilot 100(ラボ)やOligoPilot 400(工場)(**図5**)、逆相クロマトグラフィー対応の高压カラムクロマトシステム、濃縮脱塩用のTFF(tangential flow filtration: タンジェンシャルフローろ過)システム、アニーリング反応釜、凍結乾燥機、などを保有している。同社は、天然型リボスクレオチド(2'-OH)を含む長鎖の化学合成(~150mer程度)やモノマー合成プロセスの開発、工程管理分析法および製品分析法の開発、国内外の薬事当局対応を得意としている。



図5 住友化学株式会社(大阪府大阪市)の固相合成装置

株式会社ナード研究所

株式会社ナード研究所は、1972年に設立した合成・製造・研究開発の受託会社である。製造は、100%子会社の株式会社ナードケミカルズにて実施しており、プロセス検討に関しては株式会社ナード研究所と株式会社ナードケミカルズの両方で実施している。同社は3,000リットルまで対応可能な反応釜や大型カラム(260リットルまで)、大型エバポレーター(100リットルまで)を保有しており、GMP製造に対応している(**図6**)。

核酸医薬品関連ではモノマー製造を行っており、特殊な人工核酸モノマーのプロセス検討から製造まで一貫した対応が可能となっている。モノマー製造の際に、シリ

カゲルカラムクロマトグラフィーでの精製、濃縮乾固での取得が可能である。



図6 株式会社ナード研究所(兵庫県神戸市)／株式会社ナードケミカルズ(大阪府堺市)の製造設備

日東電工株式会社／Nitto Denko AVECIA Inc.

日東電工株式会社(Nitto)は、1993年に米国マサチューセッツ州にて、核酸CMO(Contract Manufacturing Organization: 医薬品製造受託機関)のAvecia Biotechnology Inc.(現 Nitto Denko AVECIA Inc.)を設立した(**図7**)。2013年には米国にて少量合成サービスOliGrow®を開始し、2015年からは日本にてOliGrow® Japanを開始している。さらに2017年には、米国の製造能力を拡張し、拡大する需要に対応している(最大1.8モルの製造設備を保有)。また、2016年には分析・製剤CDMO(Contract Development Manufacturing Organization: 医薬品製造開発受託機関)のAvecia Pharma Service Inc.を設立した。Nittoは、1,000配列以上の核酸製造経験をもとに高品質な製造条件を確立する能力を保有しており、日本での少量製造(25ミリグラムから30グラムのnon-GMP製造)から米国での中~大量製造(~数キログラム/バッチのnon-GMP/GMP製造)によるシームレスな日米連携および、FDA対応経験、承認薬の製造経験をもとに、グローバルな臨床試験や商業生産の製造体制を整えサービスを提供している。また、核酸固相合成用の担体としてNittoPhase®, NittoPhase®HL



図7 日東電工株式会社／Nitto Denko AVECIA Inc.(米国マサチューセッツ州ミルフォード)

を(ラボスケールから大量スケールまで)米国現地法人の Kinovate Life Sciences Inc.を通じて製造販売している。

#### 株式会社日本触媒

株式会社日本触媒は、1941年に設立し、自社開発の触媒技術を核に酸化エチレンやアクリル酸の工業化を手掛け、現在では高吸水性樹脂で世界トップクラスのシェアを誇っている。

近年は、これまでの技術と知見を活かし、中分子医薬原薬の受託製造事業を開始している。2019年には、中分子原薬合成施設が完工し(図8)、GMP製造を実施している。合成法のチューニングや不純物の同定により、厳密に品質管理された核酸医薬原薬を数グラムから数百グラムスケールで製造可能であり(non-GMP/GMP)、合成装置としてはOligoPilot 100およびOligoPilot 400を保有している。精製設備としては、中低圧および高圧クロマト装置を有し、異なる分離モードにより高純度な原薬が取得可能である。分析設備としては、Orbitrap 質量分析計などの高感度かつ高分解能な機器を有する。今後は事業のさらなる拡充を目指し、OligoPilotを複数台導入予定であるほか、市販後医薬品の原薬製造に対応するため、さらにスケールの大きな設備導入を検討している。

2019年にはレナセラピューティクス株式会社を子会社化し、HDO (heteroduplex oligonucleotide) 技術を基盤としたDDS技術開発を行っている。同年、TAK-Circulator株式会社と核酸医薬品の共同商業化契約を締結しており、創薬分野にも注力している。



図8 株式会社日本触媒の中分子原薬合成施設(大阪府吹田市)

#### 株式会社ワイエムシ

株式会社ワイエムシは、1980年に設立以来、液体クロマトグラフィーに関する製品・サービスを提供するグローバル企業である。HPLC (high performance liquid chromatography : 高速液体クロマトグラフィー) カラムやバルク充填剤、分取LCシステム(ラボスケールから工業用スケールまで)、受託精製など、液体クロマトグラ

## 核酸医薬品の製造・分析の現状とアウトソーシング

フィーのトータルソリューションを提供しており(図9)、米国、ドイツ、インド、韓国、台湾、シンガポール、スイスに現地法人を設立している。

核酸医薬品関連では、自社開発の充填剤(イオン交換、逆相、光学分割、順相)により、モノマーの高純度化や複数モードでのオリゴ核酸精製などに取り組んでいる。充填剤と分取LCシステムの双方を開発・製造しており、多角的なプロセス開発が可能で、近年では連続クロマトグラフィー技術の適用によってオリゴ核酸の高生産性精製プロセスを開発しており、国内外の製薬企業やCDMOとの共同研究を実施している。パイロット/GMPスケール精製拠点として小松事業所(石川県小松市)、プロセス開発/小スケール精製拠点として京都研究所(京都府京都市)、連続クロマトグラフィー技術開発拠点として京都事業所(京都府福知山市)がある。



図9 株式会社ワイエムシィ(京都府京都市)の工業用HPLCシステム/GMP製造

## 2 核酸医薬の分析機器メーカー

核酸医薬品は、ペプチドやタンパク質とは異なり、ポリアニオン構造を有している。また、合成においてはホスホアミダイト法とよばれる手法が用いられており、核酸医薬品特有の品質管理が求められている。品質管理上、核酸医薬品にもフォーカスした分析機器が重要な役割を担っており、ここでは核酸医薬品に注力している分析機器メーカー5社について紹介していきたい。

### アジレント・テクノロジー株式会社

アジレント・テクノロジー株式会社は、1936年に米国カリフォルニア州で設立した。2006年に、核酸製造施設をもつSynProを買収し、核酸ソリューション事業部(Nucleic Acids Solution Division: NASD)を立ち上げ、核酸医薬品の製造と分析への取り組みを開始している。

NASDは、米国コロラド州に位置するcGMP対応のCDMOであり、核酸医薬品の合成・精製・分析にかかる施設を保有し、数十キログラムまでのオリゴ核酸の製造を実施している。FDAやPMDAによる査察も受け入れており、核酸医薬原薬の分析法開発・移管、プロセスバリデーション、不純物同定、安定性試験、QbD(Quality by Design)などに対応している。種類として、アンチセンスやsiRNA、アプタマー、ガイドRNA、複合体、修飾核酸の合成から品質管理までを行っている。設備としては、2D-LC(two-dimensional liquid chromatography: 二次元液体クロマトグラフィー)やUHPLC(ultra-high performance liquid chromatography: 超高性能液体クロマトグラフィー)、LC-MS(liquid chromatography-mass spectrometry: 液体クロマトグラフィー質量分析計)、分光光度計、残留溶媒測定用GC(gas chromatography: ガスクロマトグラフィー)、ICP(inductively coupled plasma: 誘導結合プラズマ)-MS、各種分取精製装置を保有しており(図10)、核酸分析と規制対応に関するノウハウを多数有する。



図10 アジレント・テクノロジー株式会社(東京都八王子市)の2D-LC(InfinityLabシリーズ)

### 株式会社エービー・サイエックス/SCIEX

SCIEXは、1970年にトロント大学航空宇宙学研究所のBarry French博士らにより、宇宙空間で使用されるセンサー技術を応用し、質量分析計を開発することを目的に設立された。1981年に世界初のトリプル四重極質量分析計を発売するなど、医薬品開発に貢献している。

核酸医薬関連では、原材料、不純物、代謝物についての同定および定量を、簡便かつ迅速に行える装置および解析ソフトウェアの販売・サポートを実施している(図11)。そのほかに、HPLCの販売・サポートも行っており、関連会社であるPhenomenex社からは精製用キット・HPLC用カラムの販売も行っている。



図11 株式会社エービー・サイエックス/SCIEX (東京都品川区)の質量分析計(TripleTOF® 6600+システム)

#### サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社

サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社は、米国Thermo Fisher Scientific Inc.の日本法人であり、バイオ関連機器、分析機器、計測機器、ラボ用製品、臨床診断用機器、研究・臨床検査試薬、クリニカルサブライチェーンサービス、医薬品開発・製造受託サービス、クラウド型研究支援ツールをはじめとするデジタルソリューションなどを提供している。

核酸医薬関連では、核酸を調製するための試薬、分離精製のためのキットや自動化システム、開発および製造

プロセスで生じる不純物や修飾の特性評価を行うのに必要な分析機器の開発・販売を行っている。また、研究用オリゴ核酸の製造サービスも実施している。核酸医薬の特性評価に関しては、誘導体の分離に特化した専用カラムや、詳細な特性評価・選択性の高いモニタリングを可能とするHPLCおよび高分解能精密質量分析計(図12)、これら特性解析を包括サポートする解析ソフトウェアをシステムとして提供している。

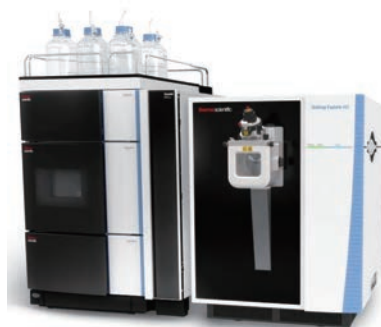


図12 サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社(東京都港区)の質量分析計(Orbitrap Exploris 480)

#### 株式会社島津製作所

株式会社島津製作所は、1917年に設立した企業であり、

## 核酸医薬品の製造・分析の現状とアウトソーシング

分析機器や計測機器、医用機器などの開発・製造・販売を主な事業内容としている。1978年にモジュラー構造の液体クロマトグラフィーを開発し、2010年には国産初のトリプル四重極型LC-MSを開発している。2019年には、本社・三条工場（京都府京都市）にヘルスケアR&Dセンターが開所している。

核酸医薬品関連では、構造決定や血中濃度測定などに利用可能なLC-MS（図13）やMALDI（matrix assisted laser desorption/ionization：マトリックス支援レーザー脱離イオン化）質量分析計を提供している。また、HPLCなどの分離分析装置や、二重鎖形成などの確認が可能な $T_m$ 解析システムなど、核酸医薬品に関連した多種多様な装置を提供しているのが特徴である。なお、本社工場内には実験室を保有している。



図13 株式会社島津製作所（京都府京都市）の高速液体クロマトグラフ質量分析計（LCMS-9030）

### 日本ウォーターズ株式会社

日本ウォーターズ株式会社は、1973年に米国Waters Corporationの日本法人である日本ウォーターズリミテッドとして創立した。その後、1995年に日本ウォーターズ株式会社を設立し、分析機器（液体クロマトグラフィーと質量分析計）およびその関連製品の輸入、販売、サポートを主たる事業内容としている。液体クロマトグラフィーにおいては、2004年に超高性能液体クロマトグラフィー（UPLC<sup>®</sup>）を世界で初めて市販し、UPLC<sup>®</sup>専用のカラムを用いたイオンペア逆相モードでの核酸医薬品分離分析メソッドは世界中で利用されている。質量分析計においては、1996年に開発した四重極飛行時間型が核酸医薬品の特性解析に利用されており、2019年には核酸医薬品の品質管理に特化した規制対応LC-MSシステムパッケージの市販を開始している（図14）。2018年より、AMED医薬品等規制調和・評価研究事業「アンチセンス医薬品

の品質及び安全性評価に関する研究」班にも参画している。



図14 日本ウォーターズ株式会社（東京都品川区）の規制対応LC-MSシステム（BioAccord LC-MSシステム）

## 3 核酸医薬の分析受託会社

核酸医薬原薬の分析においては、一定のノウハウが必要であり、各種分析のアウトソーシングも頻繁に行われている。ここでは、核酸医薬原薬の分析を長年実施している4社を紹介したい。

### 一般財団法人化学物質評価研究機構

一般財団法人化学物質評価研究機構は、1949年に財団法人ゴム製品検査協会として設立し、1999年に財団法人化学物質評価研究機構へ改称後、2010年に一般財団法人へ移行し現在に至っている。医薬品分析のCRO（Contract Research Organization：医薬品開発業務受託機関）としては30年以上にわたり合成低分子医薬品の安定性試験および品質規格試験を受託しており、近年ではバイオ医薬品も同様に受託している。主な事業内容として、医薬品分析のほか、化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（化審法）対応試験、ゴム・プラスチックの総合的評価、標準ガスおよび標準液にかかる一次標準の製造・維持管理および二次標準の校正、環境測定業務、毒性に関わる研究開発、化学物質のリスク評価など、多岐にわたる試験を受託している。

核酸医薬品関連では、日田事業所（大分県日田市）においてHPLC、LC-MS、GC、CD（circular dichroism：円偏光二色性）などを用いる理化学試験、エンドトキシン、バイオバーデンなどの生物学的／微生物学的試験における分析法検討、分析法バリデーション、安定性試験、品質規格試験など各種試験の受託サービスを展開している（図15）。同社は、規制当局（PMDA）によるGMP適合性



調査の実績を有する。また、安全性評価技術研究所(埼玉県北葛飾郡)においては、核酸医薬品のオフターゲット効果の評価(GGGenomeのオフライン版を用いた*in silico*解析および各種アレイを用いた*in vitro*解析)を受託している。



図15 一般財団法人化学物質評価研究機構の日田事業所(大分県日田市)

#### シミックファーマサイエンス株式会社

シミックファーマサイエンス株式会社は、CMC品質分析、バイオアナリシス、非臨床の分野で30年以上の経験を有する3社が、2015年より経営統合して活動している試験研究受託機関である。国内外の医薬品関連企業、ベンチャー企業より医薬品、医療機器、再生医療等製品の各種試験検査を受託している。

現在、核酸医薬品開発支援に注力しており、CMC品質分析を担当する札幌ラボラトリー(北海道石狩市)(図16)ではFDAに許容された品質保証プロセスのもと、種々のデータインテグリティ対応機器を用いて品質試験や安定性試験を実施している。また、セルベースアッセイ、無菌試験、エンドトキシン試験等の生物学的測定も対応可能である。加えて、治験薬や商用生産品の充填、ラベリング、包装等を受託しているシミックCMO株式会社(東京都港区)とCMC部門が連動し、製剤製造から品質分析までの一貫したサービスを提供している。神戸ラボラトリー(兵庫県西脇市)のバイオアナリシス部門は、核酸医薬品の血中濃度測定の実績豊富な米国CMIC, Inc.



図16 シミックファーマサイエンス株式会社の札幌ラボラトリー第I研究棟(北海道石狩市)

## 核酸医薬品の製造・分析の現状とアウトソーシング

と連携して日米の医薬品開発支援を、また、小淵沢シミックバイオリサーチセンター（山梨県北杜市）はGLP/GMP下での実験動物や細胞を用いた有効性・安全性評価支援を実施している。

### 株式会社住化分析センター

株式会社住化分析センターは、1972年に住友化学株式会社の分析部門から独立した総合分析会社である。医薬分野では、大阪と大分に専用ラボラトリーを有し、合成低分子医薬品からバイオ医薬品、再生医療等製品に対してさまざまな分析技術を用い、創薬研究からCMC開発、国内外の承認申請業務のほか、市販後の出荷試験も含め数多くの分析受託実績を有する（図17）。また、GMPを含む各国規制対応下での分析業務を強みとしており、データインテグリティへの対応も含め信頼性保証体制を強化している。

核酸医薬品関連では、試験法開発から分析法バリデーション、規格試験や安定性試験のほか、核酸分析に必要なLC-MSによる配列解析や不純物分析、生物活性試験、また、生体試料中の濃度分析も受託している。加えて、リポソームやエクソソームなどDDS先端技術を用いたさまざまな製剤の特性解析も実施可能である。そのほか、不純物の分離定量や構造解析に関する核酸医薬品CDMOとの共同研究のほか、バイオアナリシスのさらなる技術向上を目的に、AMED「マイクロサンプリングに関する生体試料中薬物濃度分析手法の標準化」研究班にも参画している。



図17 株式会社住化分析センターの大阪ラボラトリー（大阪府大阪市）

### 株式会社東レリサーチセンター

株式会社東レリサーチセンターは1978年に設立し、医薬品の安定性試験および品質試験の実施設が1997年に名古屋港区で本格的に事業を開始している。従来のも合成低分子医薬品では20年以上の試験実績を有し、2006年以降はGMP体制下で施設を運用している。近年では、

中分子、タンパク質、抗体、細胞を含むさまざまな創薬モダリティを取り扱っている。

核酸医薬品の安定性試験では5年の実績があり、核酸医薬品に適用可能な分析機能として、通常のHPLC（29台）のほか、微量の有機不純物および残留溶媒を定量するLC-MS/MS（1台）およびGC-MS（1台）、類縁物質を高い分離能で検出するキャピラリー電気泳動装置（2台）などを有する。また、SEC-MALS（size exclusion chromatography-multiangle light scattering：サイズ排除クロマトグラフィー 多角度光散乱検出器）を保有し（図18）、核酸医薬原薬および高分子賦形剤の絶対分子量を評価できる。抗体医薬の試験で培ったバイオ分析技術を基盤として、核酸に対するセルベースアッセイおよびELISA（enzyme-linked immunosorbent assay：酵素結合免疫吸着アッセイ）による生物学的活性評価も実施可能である。主要な分析機器はすべてデータインテグリティの要求事項に従っており、データを保全し改ざんを防止したシステムのもとで運用している。国内外の規制当局による監査の経験も豊富に有する。



図18 株式会社東レリサーチセンターCMC分析研究部（愛知県名古屋市のGMP試験にも対応可能なSEC-MALSシステム

## おわりに

今回、国内の核酸医薬品開発を牽引する、製造メーカーや分析機器メーカー、分析受託会社について紹介してきた。国産の核酸医薬品が誕生し、国内の製薬企業やベンチャー企業、大学などの研究機関の核酸医薬品研究もますます盛り上がりを見せている。今回まとめた各社の製造受託・分析機器・分析受託に関する情報が、基礎研究から医薬品誕生に至るまでの工程において役立つことを期待したい。最後に、情報提供を快くお引き受けくださいました各社（18社）に、この場を借りて深く感謝申し上げます。

