



バイオ医薬品におけるリアルタイム・リリースの実現に向けての技術課題 The technical task towards realization of the real time release in biopharmaceuticals

岡村元義, 木下薫

株式会社 ファーマトリエ
www.pharmatelier.com

リアルタイム・リリーステストの意味

「リアルタイム・リリース」という言葉には、原薬や製剤の出荷が迅速に行われるという意味が含まれる。もちろん、それも本手法の主目的であるが、むしろ

「製造中に最終品質を確保できる」ことの意義が大きい。

リアルタイム・モニタリングシステム(すなわちパラメトリック・リリース)の特徴は、製造工程管理にQA/品質管理者の責任が入ることである。(図1) 現行の出荷手順に比べ、必ずしも省力化やコスト低減に結びつかないが、

“製品理解”は深くなり、その結果出荷を確実かつ迅速に行うことができるようになる。

PIC/S GMPガイドラインのAnnex 17 PARAMETRIC RELEASE¹⁾に、製造工程をリアルタイムに評価管理する新しい品質保証技術が記載されている。現時点では無菌製剤の出荷を無菌試験に代えてパラメトリックリリース手法で出荷する例に限定されているが、この考え方は無菌以外の品質保証にも使えることが示されている。FDAもPIC/Sのメンバーに加わることを表明した時に、重要品質特性(CQA)が工程への十分な理解に基づくものであり、重要パラメータ(critical parameters)の許容基準(acceptance criteria)を従来の出荷試験に代えて採用しようと述べている²⁾。バイオ医薬品におけるパラメトリックリリース法を用いた製造の実績はまだ報告されていないが、グローバルに対応できるGMP製造には、プロセス管理を意識した取組みが今後さらに推進されていくと思われる。

実現の可能性について

製造中に最終品質を確定させるのに、新規に試験法を構築しなければならないなどと、難しく考える必要はない。まずは現行規格試験法についてアセスメントを行う必要がある。

出荷試験項目を製造中に測定できれば、リアルタイムな試験法になる。(表1, 図3) リアルタイム・モニタリングにふさわしい試験方法・機器も増えてきた。(図4, 図5)

医療費削減が喫緊の課題に対して、このような新手法に果敢にチャレンジすべきと思われる。

表1 バイオ原薬の出荷試験とリアルタイム・モニタリングの可能性

試験項目	リアルタイムモニタリングの可能性
性状・外観	可能。但し最終工程が完了するまでに結果が変わりうるので、出荷試験は省略できない。
pH	可能。但し最終工程が完了するまでに結果が変わりうるので、出荷試験は省略できない。
確認試験	物理的・化学的試験はHPLC分析により可能。 免疫学的試験はELISA法により可能。 生物学的試験は困難。
純度試験	HPLC分析法は可能。電気泳動は困難。
不純物(エンドトキシン)	可能。但し最終工程が完了するまでに結果が変わりうるので、出荷試験は省略できない。
不純物(HCP)	可能。但しLQAによる合否判定をリアルタイムに行う必要あり。
不純物(DNA)	RT-PCR法で可能。但しLQAによる合否判定をリアルタイムに行う必要あり。
バイオブアーデン	可能。但し最終工程が完了するまでに結果が変わりうるので、出荷試験は省略できない。
定量	可能。但しLQAによる合否判定をリアルタイムに行う必要あり。
力価	ELISAで可能。In vitro試験またはSPR法は困難。

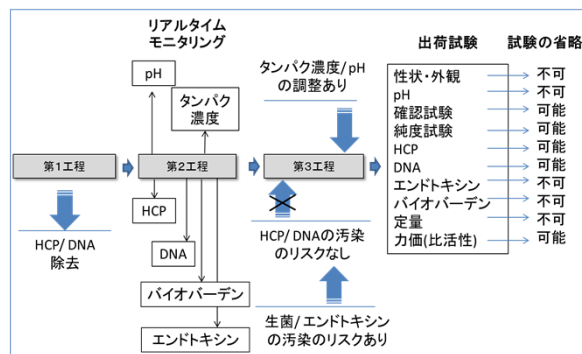


図3 リアルタイムモニタリングによって出荷試験が省略できる可能性を探る

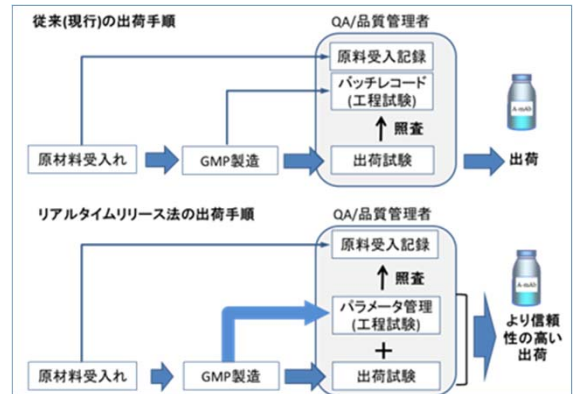


図1 リアルタイム・リリースは、製品出荷の新しい手法

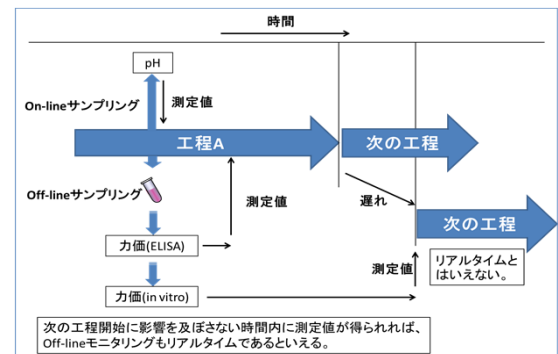


図2 リアルタイムモニタリングの定義

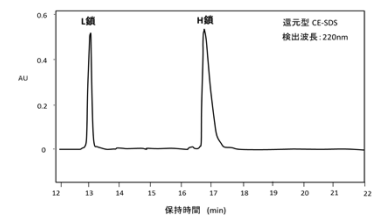


図4 リアルタイム試験法として有用なキャピラリー電気泳動

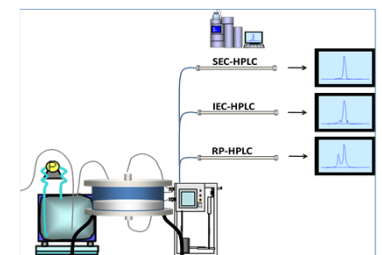


図5 カラムクロマトグラフィー工程におけるリアルタイム・モニターシステム例

文献

- Guideline on Real Time Release Testing, EMA/CHMP/QWP/811210/2009-Rev1, 29 March 2012.
- Guidance for Industry Submission of Documentation in Applications for Parametric Release of Human and Veterinary Drug Products Terminally Sterilized by Moist Heat Processes, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, February 2010 CMC
- ICH Q10 医薬品品質システムに関するガイドライン, 薬食審査発0219第1号.