

GMP に適合した研究用ペプチド医薬品の製造

Production of the peptide pharmaceutical products for the study that adapted to GMP

眞鍋 幸子 メディリッジ (株) 代表取締役

〒 103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町 16-8 URL : <http://mediridge.com> / E-mail : info@mediridge.com

1 はじめに

前項までに詳しいと思うが、ペプチド医薬品は、ヒトの体内で分泌されるアミノ酸の縮合体である生理活性物質を医薬品に応用したもので、1984年に発見された心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) が最初である。その後、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) も発見され、心不全の治療薬として使用されている。

近年では、黄体形成ホルモン放出ホルモン (LH/RH) を元に作製した前立腺癌治療薬が武田薬品工業から販売されており、その他のペプチド医薬品開発も盛んに実施されてきている。

そのような中、ペプチド医薬品を研究開発しようとしている方々に向けて、薬事申請をする前の非臨床・臨床研究段階でのペプチドのGMP製造に関して簡単な説明をして欲しいという依頼を受けたので本稿で記載させて頂くことにした。

まず、GMPとは何かということであるが、Good Manufacturing Practiceのそれぞれの頭文字をとった略称で、「医薬品製造業に必要な製造管理および品質管理の基準」のことである。

基礎研究の段階では、GMPグレードで製造することは求められていないので、研究用グレードで研究用のペプチド合成を受託している会社に合成を依頼すること殆どである。そのため、本稿では、あくまでも将来の医薬品としての製造を目的に作られるペプチドを対象として記載することにする。

将来の医薬品としての製造を目的に作られるペプチド医薬品は、通常の低分子医薬品同様に図1に示される

ような流れで開発が進んで行く。

臨床研究・治験は、第1相試験 (フェーズ1; ヒトを対象にした薬物動態や安全性を確認)、第2相試験 (フェーズ2; 比較的軽度な少数例の患者を対象に、有効性・安全性・薬物動態などの検討を行う試験)、第3相試験 (フェーズ3; 患者を対象に、有効性の検証や安全性の検討を主な目的として、より大きな規模で行われる) というようにヒトへの投与を前提にしている。このため、臨床開発で用いられるペプチド医薬品は、原薬 (承認後のペプチド医薬品) とほぼ同等レベルの製造管理や品質確保を求められる「治験薬GMP製造」の基準または原薬同様のcGMP基準で製造することが求められる。

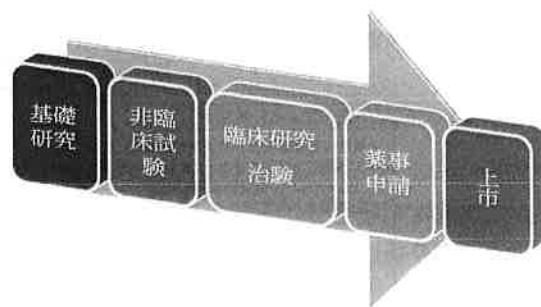


図1 ペプチド医薬品の開発から上市までのフロー

2 GMP 製造とは

GMP製造は、前述したように「医薬品製造業に必要な製造管理および品質管理の基準」のことであり、ハード面 (製造所)、ソフト面 (書類、品質管理基準、GMP組織等) の基準が日本国内では薬事法 (厚生省令、施行

通知)で細かく定められている。

ここでは、GMP 製造の詳細説明は専門の説明書に任せて省略させて頂く。

3 治験薬 GMP 製造と医薬品 GMP 製造

3.1 治験薬 GMP 製造と GMP 製造の違いは何か

まず、この根拠となる省令または通知であるが、「治験薬 GMP 製造」は、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP 省令)」に基づく通知「治験薬の製造管理及び品質管理基準及び治験薬の製造施設の構造設備基準 (治験薬 GMP) について」(平成9年3月31日薬発第480号薬務局長通知)が元になっている。

では、医薬品 GMP 製造とどこが違うのかであるが、

大きく異なる所は次の2点である。

- ①記録の保管期間 承認されるまで
- ②管理者の資格 薬剤師でなくても可能ということになる。

言い換えれば、上記の2点を除けば、医薬品 GMP 製造と殆ど規制内容に変わりがなく、臨床治験の段階の第I相から第III相までの間でも同様の規制がかかっているということになる。

治験薬 GMP 製造と医薬品 GMP 製造と殆ど同じ規制内容になっているということは、治験段階での経済的負担が大きいことに加え、規制としては過剰な状況になっていると言える。

このことについては、厚生労働省も課題として承知しており、検討部会の中でも GMP 規制のあり方の見直しの必要性を提起している (図2参照)。



図2 治験薬 GMP に関する課題 (厚生労働省ホームページから)

3.2 非臨床試験段階のペプチド合成は、GMP 製造施設での non-GMP 製造

それでは、本稿の目的である研究用ペプチド医薬品の GMP 製造に話を戻すことにする。基本的には、非臨床試験（動物への投与）と臨床研究・治験で使用するペプチドは、できれば品質的な同等性がある方が望ましいので、非臨床試験の段階から、GMP 製造を実施するのと同じ施設で同じ工程での製造での実施を勧めたい。

ただし、GMP 製造の場合の品質試験項目を全てクリアするとなると、最低でも 1g 以上（場合によっては 0.5g から）の製造が前提となり、コスト的に見合わない可能性がある。

そこで、この段階で GMP 基準の品質試験項目を全て実施する前提ではなく、GMP 基準の品質試験項目からバイオーバーデンを除き non-GMP 試験として実施することで、50mg くらいから合成することが可能となり、コストを減らせると同時に GMP 製造の予備試験的な役割も果たすことができる。

3.3 臨床試験、治験段階からは治験薬 GMP 製造

治験薬製造の段階では、治験薬 GMP 製造品としての書類の整備、プロセス開発をしながら小スケールでの治験薬 GMP 製造を実施することになる。

薬事申請の際には、保存安定性試験のデータが必要になるため、治験に入った段階で「長期保存安定性試験」の開始を考え、治験薬 GMP 製造の段階で保存安定性試験を視野に入れた依頼も必要となる。また、品質検討のために最低限使用する量および後々の検証のために使用量と同量の貯蔵が必要のため、保存安定性試験分も含めると治験薬として使用する分の少なくとも 2.5 倍程度の製造量を製造しておく必要がある。

4 治験薬 GMP 製造で実施される品質試験項目

治験薬 GMP 製造の品質試験項目については、治験担当施設や委託者での GMP の要求事項によるところもあり、「この試験項目を実施しなさい」というような明確

な基準が存在するわけではない。

厚生労働省の省令や通知では「〇〇の品質を担保すること…」というような形で要求事項がある。

当社では、GMP 製造ペプチド合成の老舗であるグローバルカンパニーの Polypeptide 社と業務提携をさせて頂いているが、Polypeptide 社では、表 1 に示すような項目を cGMP 製造基準での品質試験項目と定めて実施している（cGMP とは、最新の GMP 基準に従っているという意味である）。

品質試験項目については、具体的な項目が規制として示されている訳ではないが、GMP 製造として先行している受託会社の実施している項目がデファクトスタンダードになるであろう。

図 2 で示されるように治験の phase I と II くらいの段階では、対象とする人の人数が、およそ 20 人、50 人とまだ少なく、仮にペプチド医薬品としての投与量を一人 10 μ g/回 \times 5 回としても、70 人分で 3.5mg あれば投与に足りる。同量を保管しておくことを考えても 10mg あれば足りる計算である。

前述したように当社での cGMP 製造の最低発注量は、試験項目の兼ね合いもあり、500mg である。これは、品質試験項目のうちのバイオーバーデンに多くのペプチドを必要とすることによる。

500mg の cGMP ペプチド合成を実施するには配列にもよるが、300 万円～500 万円くらいのコストがかかる。

そこで、前述のように前臨床用試験の段階では、製造は同等の施設で実施し、バイオーバーデン試験のみを実施しない non-GMP で、50mg 製造を実施して使用するということが考えられる。

この場合は、概ね 100 万円未満のコストで GMP 基準下（あくまでも品質試験項目が揃っていないため non-GMP）にて製造したペプチドを入手可能である。

読者の中で、この点について迷われた場合は、「厚生労働省の検討課題」に入っているとして事前に PMDA と相談しておくことをお勧めする。

GMP も品質試験項目が明確に規定されているわけではないので、実際に他の GMP 製造受託会社では、GMP 製造の品質試験項目の中にバイオーバーデン試験を入れず

表1 cGMP 製造ペプチドの品質試験項目例

試験項目	仕様
性状	白またはオフホワイトのパウダー
MS/MS による同定	シーケンスが一致
LC/MS による同定	〇〇
アミノ酸解析による同定 (AAA)	アミノ酸比が正しい。〇〇
RP-HPLC によるペプチド純度測定	95%以上純度
ペプチド含有量 (AAA または窒素分析から)	75%以上
カウンターイオン含有量	15%以下
カールフィッシャー法による水分含量	10%以下
トリフルオロ酢酸の残存量	0.25%以下
溶媒残量	ICH ガイドラインに準じる
微生物学由来エンドトキシン量 LAL 試験 (EU/mg)	測定結果
バイオバーデン (cfu/g)	測定結果
質量バランス	90-105%

※ Polypeptide 資料から (仕様については、秘密の部分があるため非開示の部分があります)

に GMP 製造と謳っている会社もある。

この場合、注意しなければいけないのは、前例と比較して品質試験項目が足りないため当局に GMP 製造と認められない場合があることである。GMP 製造前に当局と品質試験項目についても相談をしておくことをお勧めする。

5 GMP 製造の前段階でのプロセス開発の考え方

GMP 製造のスケールは、1 バッチで 1g から数 kg までであるが、スケールアップ製造には、pre-GMP (non-GMP) のプロセス開発が必要である。このため、前臨床試験 (動物に対しての毒性試験用途) の段階の製造についてプロセス開発を兼ねたパイロットスケールにすることが多い。

pre-GMP の段階の製造を経ることによって、スケールアップ製造の状況や精製の状況、品質試験の結果を予め知ることが出来るため、GMP 製造の製造手順書を作成することが可能である。

製造する合成ペプチドの中には、スケールアップ製造が困難なケースや品質試験がクリアできないケースなどもある。この場合は、通常の GMP 製造が出来ないこともあるので、pre-GMP の段階で把握しておくことが重要となる。

6 GMP 製造の委託先について

実際に GMP 製造をしようとなると委託先選定に迷われる場合も多いと思うので、参考までに少し受託会社について触れておくことにする。

Polypeptide 社は、治療用の GMP 製造を専業として 1952 年にスウェーデンで創業した会社で、現在ではヨーロッパ、アメリカやインドなど 6 か所の拠点を持っている。

長期間の API の製造実績があり GMP 製造の実績も 1000 プロジェクトを超えているため、信頼性が高いと考えている。

製造に関してノウハウを持っているだけではなく、

FDA を初め日本の厚労省への薬事申請のサポートの実績もあり、心強い。

一方、以前は、日本国内で GMP 製造可能な受託合成施設は殆どなかったが、研究用ペプチド合成で実績を積み、ここ 10 年くらいで日本国内でも GMP 製造を受託できる会社が現れてきている。治験段階では、色々と相談しながら対応できるのが、日本国内の会社のメリットではないかと思う。

また、韓国や中国などのアジアでも GMP 製造の受託製造を謳っている会社が数多く出ている。価格的に安いのが特徴であるが、GMP 製造に対しての考え方が違う場合があるので、医薬品製造を前提とする場合は、現地の査察と品質管理項目の調査が必須であると考えている。

受託会社には、それぞれ特徴があると思うが、委託者側のニーズや品質、価格、経験、サポート体制など総合的に考えて委託する会社を選定すると良い。

治験薬を認可申請することを踏まえて、cGMP 製造は勿論のこと、CMC としてのコンサルティングをして貰えるような会社を選定するのが良いのではないかと考えている。