

核酸医薬製品製造施設への取り組み

Engineering for Oligonucleotide Therapeutics Product Manufacturing Facilities

大久保 洋之

Hiroyuki OKUBO

医薬品プロジェクト部

Pharmaceutical Industries Project Department

Abstract

In recent years, the technological development of pharmaceutical products has progressed at a remarkable speed. In contrast to antibody drugs, which have contributed to the production of blockbuster drugs, the needs of oligonucleotide (nucleic acid) & peptide therapeutics products is expected to increase since their manufacturing costs are relatively low, and drug discovery and design approach of nucleic acid drugs in particular are easy to understand based on genetic information.

As drug discovery and clinical development progress, innovation in manufacturing technology is also highly expected. Improving the yield of the manufacturing process and shortening the manufacturing time are directly linked to the manufacturing costs. The number of quality control guidelines and manufacturing license approvals is expected to increase.

Chiyoda has abundant experience in many projects, from the planning of pharmaceutical manufacturing facilities, research institutes, and quality control buildings to conceptual design, basic and detailed engineering design, construction, and materialization of business plans of the pharmaceutical industry. In addition, our experience covers the construction of nucleic acid and peptide manufacturing facilities and the development of the peptide synthesizer. In this paper, the equipment and system configuration, and safety and quality control for oligonucleotide therapeutics product(nucleic acid drugs) manufacturing facilities in Japan are introduced. Chiyoda will continue to make efforts to further expand oligonucleotide therapeutics products (nucleic acid drugs) through construction and engineering technologies as a leading company in pharmaceutical engineering.

1. はじめに

近年、医薬品の技術開発は目覚ましい速度で進んでいる。多くのブロックバスター^{脚注1}を輩出した抗体医薬品に対し、核酸、ペプチドといった中分子医薬品が次世代の医薬品として需要拡大が期待されている。これらの医薬品は、製造コストが比較的安価であり、特に核酸医薬品では遺伝情報に基づいた創薬設計アプローチがし易いことから、需要拡大が期待されている。

創薬および臨床開発が進むにつれ、製造技術に関する革新も大いに期待されるところである。製造工程の収率改善、製造時間の短縮は製造コストに直結する問題であり、品質管理に関するガイドラインや法律の整備、製造ライセンス承認事例も増加していくことが予想される。

千代田化工は医薬品製造工場、研究所、品質管理棟などの企画から、概念設計、基本・詳細設計、施工と医薬品業界の事業計画の具現化まで、多くのプロジェクトを遂行しており、核酸やペプチド製造設備の建設実績や、ペプチド合成機の開発経験を有している。本稿では国内におけるオリゴヌクレオチド治療薬(核酸医薬品)製造施設の設備構成や安全・品質管理における留意事項を紹介する。千代田化工は建設・エンジニアリング技術を通じて、さらなる核酸医薬品の普及に今後も努めていく所存である。

2. 核酸医薬品の開発・市場動向

本題に入る前に、核酸医薬品の開発動向と市場動向について触れておく。核酸医薬品は、抗体医薬品と同様の高い標的特異性、有効性を持ち、さらには従来の医薬品では標的にできなかった DNA や RNA を標的とすることから、新しい作用機序（薬が治療効果を及ぼす仕組み）による画期的な医薬品の開発が期待されている。また、低分子医薬品と同様に化学合成による製造が可能であることから、抗体医薬品に比べ製造コストが安価になり、次世代創薬開発の期待が高まっている¹⁾。

核酸医薬品の世界市場は、2015 年時点では約 300 億円程度であったが、2018 年実績では約 2000 億円程度、さらには 2030 年には 2 兆円程度の市場になると予想されている²⁾。既に製品化されている核酸医薬品は 14 品目程度（2020 年 12 月時点）であるが、現在も多くの研究開発が進められており、国内外共にその期待が高まっている³⁾。

3. 施設の構築に向けて

3.1 核酸医薬品製造工程の特徴と品質管理

核酸医薬品製造設備は、医薬品原薬製造、バイオ原薬製造、医薬品製剤製造設備のそれぞれの特徴を備えた構成となっている。原体から合成工程までは、有機合成技術を用いた医薬品合成原薬製造設備に類似した製造設備である一方、精製工程から凍結乾燥工程前までは、医薬品バイオ原薬製造施設で導入する製造機器と類似した構成となり、凍結乾燥工程以降の工程は、医薬品製剤製造施設と同様の設計思想や施設特徴を有している。核酸医薬品製造施設の設計には、合成原薬製造施設、バイオ原薬製造施設、製剤製造施設の 3 つの施設の要素の理解が必要である。一般的な製造プロセスフロー

を図1に示す。プロセスは「合成」、「精製」、「製剤化」から構成され、それぞれに克服すべき課題や解決策などが案じられており⁴⁾、製造・エンジニアリングからの貢献が期待されている。

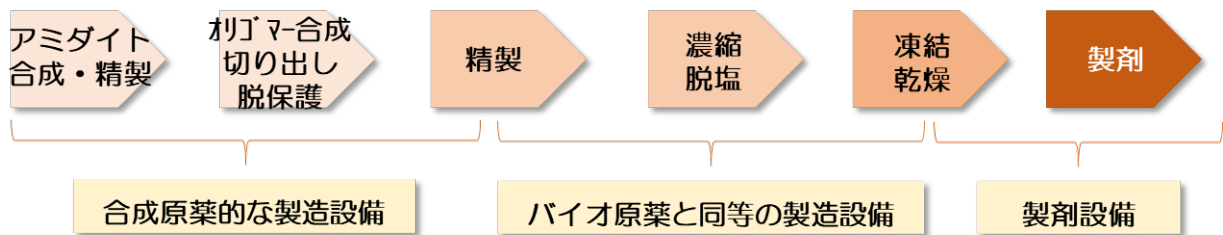


図1 一般的な核酸医薬品製造フロー

核酸医薬品製造工程の中でも、合成工程は独特なプロセスとなっている。核酸合成の一手法である固相合成法では、多くの場合、アミダイト(原体)を吸着させた特殊な樹脂を出発原料とし、アミダイトを鎖状に結合させ DNA や RNA を製造する。この核酸の合成サイクルは繰り返し行われる。この合成工程では、合成サイクルの繰り返しの伴い、塩基の欠失などの不純物が増幅されるリスクを伴う。さらに、製品と同等の性質を持つ不純物が含まれる可能性があり、精製工程で除去が難しくなる場合がある事も核酸医薬品製造の特徴に挙げられる。また、原料であるアミダイトの不純物の中には品質に影響するものがあるため、出発原料中の不純物管理も重要である。(図2:「核酸合成のサイクル」参照)

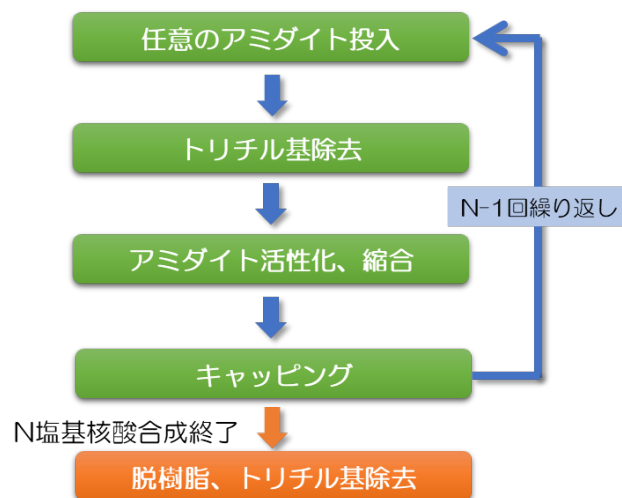


図2 核酸合成のサイクル

核酸医薬品の品質ならびに安全性についてのガイドラインは既存医薬品のものでは十分に評価ができず、産業界の意見を取り入れる形で官学による討議・規制整備が進められている¹⁾。ICH-Q7 (Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients) では、原料の不純物プロファイルが確立していること、また、各原薬について不純物プロファイルが規定した限界内であること等が求められているが⁵⁾、判別が困難な不純物への対応が課題となっている。現在国内では、革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業で2012年に大阪大学が採択され、PMDA(医薬

品医療機器総合機構)も含め、産官学連携で次の取り組みが進められている⁶⁾。

- ・基礎研究 : 品質や安定性を予測／評価／判断するためのレギュラトリーサイエンス^{脚注²}研究の促進
- ・ガイドライン策定 : 核酸医薬品のガイダンスの基盤となるコンセプトの作成
- ・実践 : 核酸医薬品の開発
- ・教育 : 核酸医薬品ならびにレギュラトリーサイエンスに精通した人材交流・育成

2015 年には、日本核酸医薬品学会も発足し、産官学が一体となり核酸医薬品の基礎研究、臨床・産業化に向けた機運が高まっており、今後の展開を注視したい。

3.2 核酸医薬品プロセス・機器構成の検討

●オリゴマー(核酸)合成工程

オリゴマー合成は、固相合成の場合、図 3 のような自動合成機を使用することが主流となっている。製造量等によって、危険物対応、生産性、バリデーション対応等に大きな違いが生じる。製造スケール、製造品目、納期、危険物対応、バリデーション対応可否等の調査を綿密に実施し、オリゴマー合成工程の構築を検討することが重要である。



少量危険物

危険物取扱

図 3 核酸自動合成機(Cytiva ホームページより)

<https://www.cytivalifesciences.com/en/jp/shop/molecular-biology/oligonucleotide-synthesis/instruments> (2021/1/4 時点)

●精製工程

精製工程で用いられるプロセスを表 2 に示す。精製工程では、液体クロマトグラフが用いられることが多い。製品特性に応じて、逆相もしくはイオン交換系の主に 2 種類の方法から選択される。いずれの場合も、精製後に濃縮操作を伴う。製品特性を十分確認した上で、機器の選定、設計を進める必要

がある。

表 2 精製工程で用いられるプロセス

逆相 HPLC		イオン交換
移動相	水溶性有機溶媒	水系緩衝液（非溶媒）
メリット	・菌繁殖リスクが低い ・分解酵素の活性が低い ・処理能力が高い	・操作性が良い ・サニタリー性が高い機器が多い ・シングルユース対応可
デメリット	危険物(有機溶媒)取扱のため、取扱量によっては防爆対応が必要	水系のため分解酵素、菌等への対応が必要

また、精製工程以降の工程については、汚染防止のための予防措置を実施することが求められており、その製造環境は、クリーンルーム（ISO8 以上等）とし、その製造環境の維持に必要な空調システム、更衣形態・手順に則した更衣室と、搬出入物の清掃管理に則したパスルームの具備等が望ましい⁷⁾。

●凍結乾燥工程、充填工程

精製工程後の凍結乾燥、充填工程では、特に凍結乾燥後の薬塵飛散・混同防止対策、クロスコンタミ防止対策が必要となる。最終中間体製造工程であることから、凍結乾燥工程、充填工程の清浄度管理レベルは、ISO 8 以上とすることが望ましい。

その他にも、下記のような検討が必要である。

- ・ 製造品目数、生産量に応じた設置機器数の検討
- ・ 上流工程である精製工程からの充填方法・容器形状
- ・ 凍結乾燥工程で使用する容器形状
- ・ 凍結乾燥後に粉碎工程が必要な場合の飛散防止対策、取扱方法

なお、製造フロー、製品特性、作業動線検討により凍結乾燥機の防爆対応が必要になる場合、冷凍機膨張弁の消防認定品や防爆対応の冷凍機等が無い事などから、非防爆エリアへの対象機器設置、あるいは当該部分への陽圧パージボックスの設置等を検討する必要がある、最終的な導入可否は、所轄消防署への確認が必要となる。さらに、今後、凍結乾燥についての新しい発想の機種も期待される。

3.3 核酸医薬品製造施設ゾーニング計画（部屋や区画の計画）

ゾーニング・平面計画は、生産量、生産品目数、GMP 要件、マテリアルハンドリング要領、消防法をはじめとする法的制約への準拠など、多岐にわたる検討の集大成と言えるものである。主な検討のポイントについて検討課題別に記す。

●製造品目、生産量の確認

まず、施設規模を確定するため重要な確認項目の1つが、生産量、生産品目数といえる。核酸医薬品製造施設は、生産量に比例して使用する危険物量が増すことになり、消防法危険物規則や、労働安全衛生法等の制約が厳しくなる。言い換えれば、平面計画検討、機器選定・プロセス構築上の自由度が低減されていくことになるので注意が必要である。また、生産品目数が複数となる場合は、生産品目毎の生産量により、次の生産設備・ラインの構築が考えられる。

- ・ 専用生産施設構築 : 生産品目毎に専用設備・ラインを構築
- ・ マルチ生産施設構築 : 複数の生産品目で設備・ラインを兼用

(生産品目毎に切り替え洗浄を実施するマルチ生産対応)

マルチ生産施設構築では、核酸医薬品製造の機器構成とペプチド医薬品製造との兼用化を検討するケースもあり、核酸、およびペプチドの両性状や特性を考慮した兼用機器の仕様確認、プロセス構築が重要になる。ペプチド医薬は、配列によってホルモン様活性（内分泌系の機能を攪乱するような作用）を呈する場合もあり、ハザード対応の必要性検討や封じ込め対策要否の確認が必要になる。さらに、生産量、生産品目および稼働率によっては、溶媒供給タンク、廃液回収タンクの大きさにも影響し、取扱量によってローリー充填場、ローリーの構内動線の整備、送液配管サイズ、本数に応じた配管ラックの整備が必要になる。

●GMP 要件に基づく配慮

PIC/S GMP ガイドライン、ICH Q7 等各種規制に基づき、必要な異物混入防止、防虫防鼠、混同防止、クロスコンタミ（交叉汚染）防止等の対策を実施しなければならないことは、核酸医薬品製造施設に限らず、他の医薬品製造施設も同様であるが、施設建物構築面でのポイントを、主な確認項目別に整理する。

(従業員の衛生)

- ・ 製造に適した清潔な衣服の着用 中間体、原薬の汚染を防止する保護具の着用
- ・ 製造エリアから喫煙、飲食および食品の貯蔵等の隔離
- ・ 従業員の健康状態の管理と中間体、原薬の汚染リスクのある疾患を持つ従業員の作業禁止

(施設構造)

- ・ 清掃性、保守および製造作業が容易な配置・構造となるように必要な面積の確保
- ・ 密閉系とし、原材料等の汚染リスクを排除できる場合に限り、装置を屋外に配置する

(屋外溶媒タンク等)

- ・ 次の事項は特定の作業区域とするか、必要な管理体制を構築する
 - 入荷原材料の受入・確認・検体採取および区分保管、合否判定待ち
 - 中間体、原薬の合否判定前区分保管
 - 中間体、原薬の検体採取

- 不合格原材料の処分前保管（返品、再加工、廃棄）
- 合格原材料等の保管
- 製造作業
- 包装および表示材料の保管
- 試験作業
- ・ 清潔な便所を整備し、必要な衛生器具、備品を整備。作業区域から分離かつ容易に利用できる配置の検討
- ・ 試験区域と作業区域の明確な区分
- ・ 清掃、保守、製造作業に必要な照度の確保
- ・ 廃棄物を適宜、安全かつ衛生的な方法で廃棄できるよう廃棄物動線の確保、廃棄物容器、配管の識別管理の実施
- ・ 中間体、原薬の製造に使用する施設は清潔な状態を維持。対応策の一部を次に示す
 - 虫、鼠等の侵入を防止する防虫ヒエラルキーの構築
（外構計画、外壁構造、防虫区画、更衣次数、清浄度ヒエラルキーの構築、内装材の気密性確保、空調ろ過システム等）
 - 照明計画（低誘虫灯、LED の採用、施設アクセス部の照明設置制限等）
 - モニタリングおよびフィードバック（定期的な改善）
 - 温度・湿度コントロール（カビに起因する昆虫の内部発生防止）

以上の施設構造要件、運用等を考慮し施設構造の構築を行う必要がある。施設構成を示す機能関連図検討例を、図4：「核酸医薬品製造エリア機能関連図(例)」に示す。

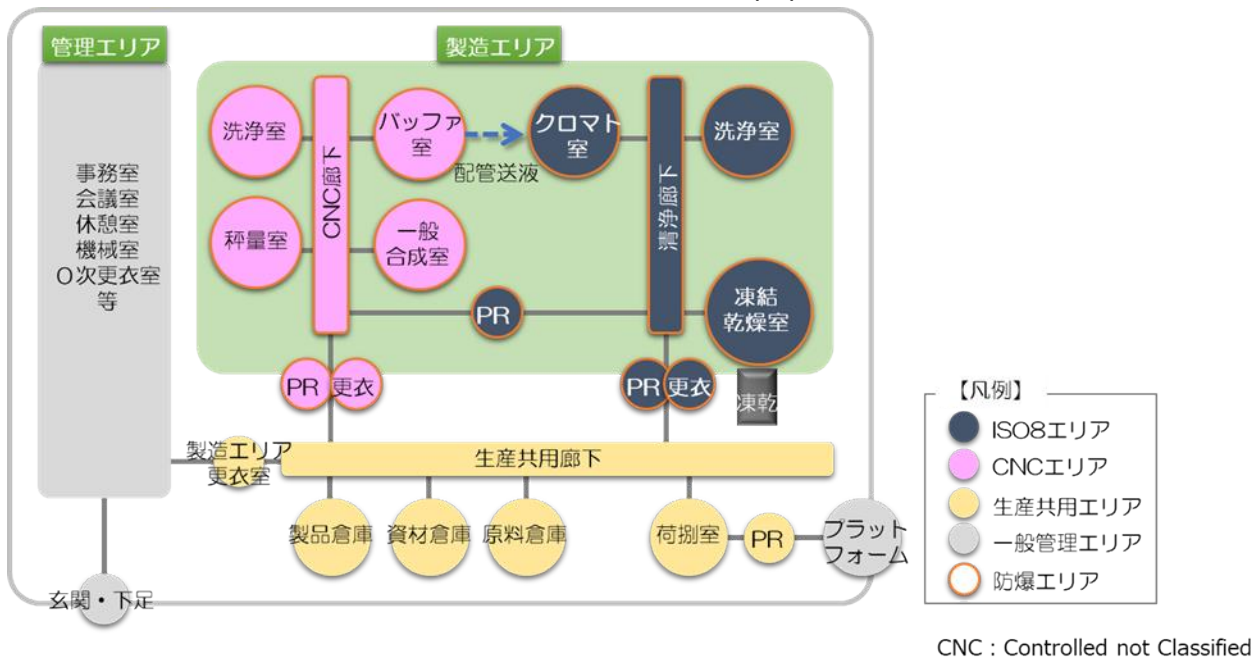


図4 核酸医薬品製造エリア機能相関図(例)

(ユーティリティー、製造用水)

- ・製品品質に影響を与える恐れのあるユーティリティーは、管理規格に適合している事を確認。モニタリングを行い、管理値を逸脱した場合の措置を行う。
- ・汚染、交叉汚染のリスクを最小限とする室圧、気流、清浄度、温度・湿度等を設計し、モニタリングシステムを備える。
- ・空調換気システムは、製造区域に再循環させる場合は汚染、交叉汚染リスクを最小限にする適切な対策を実施。(核酸医薬品製造施設は、消防法で規定する危険物を取り扱うため、全排気方式(換気用空調工アを製造区域に供給後、全量排気するシステム)を採用することもある)
- ・排水配管は排水量に応じた十分な径を確保し、逆流を防止する対策を実施。
- ・製造用水の原水は水道法または WHO 飲用水ガイドラインに適合した品質を確保。
- ・核酸医薬は注射製剤となることが多く、その場合、製剤工場では WFI (Water for Injection: 注射用水) の使用が求められる。原薬製造設備では製剤工程において無菌化する非無菌原薬となるため、エンドトキシン (内毒素) および菌数管理がなされた精製水の使用も考えられる。

3.4 製造作業者の安全確保

核酸医薬品の製造プロセスの特性から、製造量に応じた量の有機溶媒・危険物、化学物質を使用するため、消防法危険物規則や有機溶剤中毒予防規則、特定化学物質障害予防規則、高圧ガス保安法等に準拠した製造作業者の安全確保、市場への安定供給を実現する堅牢な施設構築が必要となる。

図 5 に、製造量・スケールに応じた規制、設備・施設への影響イメージを参考として示す。

製造規模・スケール	mg	~1g	~10g	~100g	~1kg	~10kg	~100kg
	研究段階			臨床試験段階		商用生産段階	
用途							
消防規制	消防対象外 (消防法危険物指定数量の1/5以下)		少量危険物 (消防法危険物指定数量以下)		危険物対象 (危険物指定数量異常)		
製造量・施設計画	・危険物取扱量を規定量以下		・危険物取扱量を規定量以下に制限 少量危険物取扱施設として所轄消防指導 ・1日の合成サイクルを制限等の検討要 自動合成機を導入しても、製造効率が悪くなる		・消防法危険物規則の制約下でプロセス構築 ・制御盤やPCなど非防爆エリアへ設置 (作業性が悪くなる) ・危険物取扱量に制約がなくなり、製造量、 製造計画上の自由度大		
設備への要求	・非防爆機器の採用可 ・ガラスや樹脂製品などの採用可 ・樹脂製フレキホース利用可 ・移動式タンクなどの利用可		・自主的な防爆対応となる場合が多く制約は弱い ・機器、配管等でガラス製、樹脂製品等の採用可 ・樹脂製フレキホース利用可 ・移動式タンクなどの利用可 ・電気盤の設置も設置高さ等の考慮により可能 ⇒いずれも地域の条例にもより、消防との折衝は必要		・防爆品（消防認定品）の選定、認可取得 ・機器や配管などガラス製や樹脂製品などの採用に制約 ・樹脂製フレキホース利用が原則不可 ・危険物を取り扱うタンクは固定式 ・制御盤などは設置不可（認定品は除く） ・国内規準の防爆認定未取得品で海外認定品である 機器、計器導入は特例申請等要 ⇒採用可否は消防との協議による。早期の相談が重要		

図 5 製造量・スケールに応じた規制、設備・施設への影響イメージ

4. おわりに

本稿では、国内の核酸医薬品製造設備への弊社の取り組みとして、主に核酸医薬品の製造施設を国内で構築する場合の考え方、留意点、検討例について紹介した。核酸医薬品は今後も大幅な需要の伸びが期待され、製造技術は日々革新されていくものと考えられる。また、ガイドラインや法整備が進み、製剤化に向けた認可も増えていくと考えられる。今後も、刻々と進化を続ける核酸医薬品の動向、製造技術、ガイドライン・法整備の情報等に注視し、さらなる核酸医薬品の普及に少しでも貢献できるよう取り組んでいきたい。本稿が、核酸医薬品製造設備のエンジニアリングを理解する上での一助となれば幸いである。

なお、本稿執筆にあたり、弊社のグループ会社 千代田テクノエース(株)のプロジェクト統括/建設本部本部長 稲塚久晃様に多大なるご協力を頂いた。ここに深く感謝の意を表します。

脚注 1：ブロックバスター (Blockbuster drug) とは、医薬品分野で使用される用語で、従来の治療薬を上回る薬効を持ち、強力な販売シェアや新しい市場の開拓により、大きな利益を生み出す新薬を指す。明確な定義はないが、全世界での一年間の売上高が 1000 億円もしくは 10 億ドルを超える医薬品を指すことが多い。

脚注 2：レギュラトリーサイエンスとは、物質の及ぼす作用や現象について、その因果関係やメカニズム、量的・質的な実態、有効性や有害性の影響を明らかにし、行政を通して国民の健康に資する科学を指す。

引用文献

- 1) 井上貴雄, PHARM TECH JAPAN, 35, (13), 7 (2019)
- 2) (株)シード・プランニング, “2019 年版 世界の核酸医薬品開発の現状と将来展望”, プレスリリース, <https://www.seedplanning.co.jp/press/2019/2019040301.html> (2019/4/3)
- 3) 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部 第 2 室, “承認された核酸医薬品”, プレスリリース, <https://www.nihs.go.jp/mtgt/pdf/section2-1.pdf> (2020/11/25)
- 4) 山口卓男, 井上貴雄, 小比賀聡, PHARM TECH JAPAN, 36, (8), 109 (2020)
- 5) 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課, “原薬 GMP のガイドラインに関する Q & A について”, 事務連絡, <https://www.pmda.go.jp/files/000211690.pdf> (2016/3/8)
- 6) 医薬品医療機器総合機構: 厚生労働省 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業, PMDA における当該事業実施機関「大阪大学大学院薬学研究科-核酸医薬」
<https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/facilitate-developments/0001.html> (2021/1/4 時点)
- 7) 厚生労働省医薬局長, “原薬 GMP のガイドライン”, 医薬発第 1200 号,
<https://www.nihs.go.jp/dbcb/TEXT/iyakuhatsu-1200.pdf> (2001/11/2)