

研究報告書
令和4年度：B課題

令和6年4月30日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田知光 殿

研究施設 札幌医科大学

住所 北海道札幌市中央区南1条西16丁目

研究者氏名 福土 将秀

(研究課題)

がん治療用抗体医薬品の残薬廃棄削減と供給不足時の安定確保策としての Drug Vial Optimization のフィージビリティ・スタディ(日米欧国際共同研究:継続)

令和5年1月24日付助成金交付のあった標記B課題について研究が終了致しましたのでご報告いたします。

令和4年度がん研究助成金 (B 課題)

研究成果報告

研究代表者氏名：福土 将秀

所属機関・職：札幌医科大学附属病院薬剤部 薬剤部長

【研究課題名】

がん治療用抗体医薬品の残薬廃棄削減と供給不足時の安定確保策としての Drug Vial Optimization のフィージビリティ・スタディ(日米欧国際共同研究:継続)

【研究内容】

日本で承認されたがん治療用の抗体医薬品は、放射標識以外の抗体薬物複合体 (Antibody-Drug Conjugate: ADC) を含めて実に 31 種類ある (2024 年 3 月末時点)。その内、12 種類の抗体医薬品についてのみ、固定用量が設定されているが、残りの抗体医薬品の多くは、患者の体重または体表面積に基づき投与量が調節されている為、薬剤調製後、バイアル内に余った残液が廃棄されているケースが少なくない。

2018 年 6 月に、「注射用抗がん剤等の安全な複数回使用の要点」が厚生労働省によって取りまとめられ、バイアル内残液の有効活用、即ち **Drug Vial Optimization (DVO)** が、一定の条件の下で可能であることが示された。しかし、薬剤料の請求方法が実際の使用量に応じて請求することや、バイアル内の無菌性と薬剤の安定性に関する長期的なデータが乏しいため、DVO を実施している施設は未だ限定的である。

米国において、2023 年 2 月にシスプラチンおよびその後 4 月にカルボプラチンの供給が、一時的に不足する事態が起こり、FDA は中国から未承認のシスプラチンを緊急輸入する対応に迫られた。我が国においても、2021 年 8 月に、アルブミン懸濁型パクリタキセル (アブラキサン) の供給が不足するという問題を経験してきた。今後も起こり得るがん治療薬の供給不足時に、同じ経験を繰り返さないために、具体的かつ実効性のある安定確保策の立案、およびそのエビデンスの構築が喫緊の課題となっている。

そこで本研究では、がん治療用抗体医薬品の DVO 実施に向けたフィージビリティ・スタディを安定性評価に焦点を置いて網羅的に実施するとともに、研究ネットワークをアメリカ以外にヨーロッパにも広げて、オランダにおける DVO 実施体制を調査して、我が国における「がん治療用抗体医薬品の安全な DVO 実施ガイド」作成を本研究課題の目的とした。最終的に、がん治療用抗体医薬品の廃棄コスト削減と供給不足時の安定確保策としての DVO の普及促進に繋げる。

1) 抗体医薬品の薬理的安定性の評価(継続研究)

日常業務の中で注射用抗体薬を混合調製した後、残薬が生じたバイアルを用いて、使用後 8 週間までの期間、冷所 (2~8°C) で適切に密封保管した後、1 週毎に微量サンプリングした (Fig. 1)。2 年目の継続研究において、インフリキシマブ後続 (Biosimilar: BS) 1、後続 2、後続 3 (各異なる 3 ロット) を含めて、合計 23 種類の抗体薬 (下記) の残液サンプリングをすべて実施した。

研究対象成分は、リツキシマブ、トラスツズマブおよびそのエムタンシン/デルクステカン結合複合体、ベバシズマブ、セツキシマブ、パニツムマブ、ニボルマブ、イピリムマブ、ラムシルマブ、エロツズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、イサツキシマブ、エンホルツマブ ベドチン、プレントツキシマブ ベドチン、ポラツズマブ ベドチンおよびインフリキシマブを含む 18 種類とした。なお、BS がある抗体薬 (トラスツズマブ、ベバシズマブ、インフリキシマブ) については、先行品および院内採用 BS を用いて評価した。

各抗体薬の生物学的活性の評価として、標的リガンドを固相化したプレートを用いた ELISA によって、各薬物のリガンド結合活性について、レファレンスに対する相対活性の経時的な変化を使用後 8 週間調べた (Fig. 1)。本アッセイに必要なプラットフォーム技術は、1 年目の研究において薬剤部で既に確立済みである。また、

各抗体薬のタンパク質濃度 (IgG 濃度) について、微量分光光度計 NanoDrop One を用いて 280 nm における吸光度 (A280) から簡便かつ迅速に定量し、ベースラインに対する経時的な相対変化を同様に調べた (Fig. 1)。なお、薬物に特異的なモル吸光係数 ϵ が報告されている場合、特異的な ϵ 値を用いて測定を実施した。

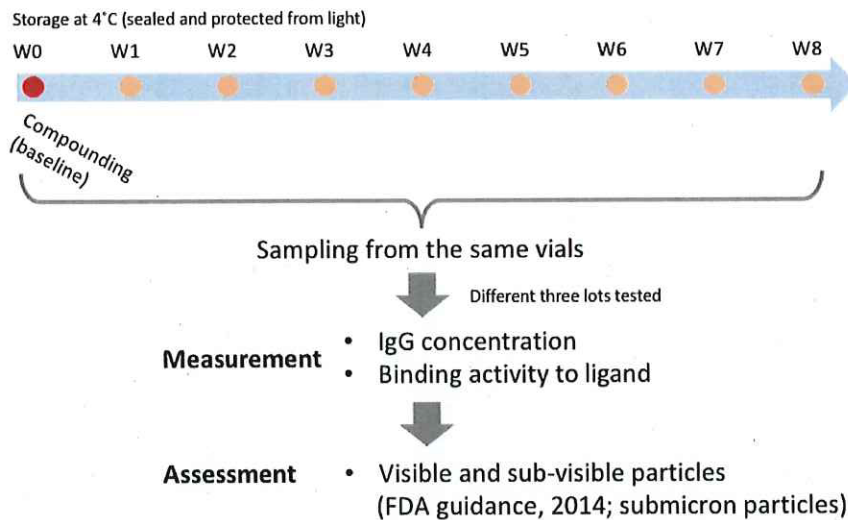


Figure 1. Schematic overview of long-term assessment of antibody stability and formation of (sub)visible particles after sterile compounding of therapeutic monoclonal antibodies.

2年目の継続研究において、すべての研究対象成分について長期安定性を評価した結果、使用後8週間、調製当日のベースラインと比較して、各抗体薬の IgG 濃度およびリガンド結合活性に有意な変化が認められなかった。1年目の研究においてモデル薬物として検討していたイピリムマブの試験結果と同様に、各種抗体医薬品の使用後バイアル内に残存する薬物は、適切な保管条件の下で長期間、薬理学的に安定であることが示唆された。

2) 抗体医薬品の凝集体の定量的評価

抗体医薬品は、糖鎖付加等の翻訳後修飾や高次構造形成の違いに起因した複雑かつ不均一なタンパク質分子の集合体である。生産から保管の間に受ける攪拌や振とう等により凝集体 (Aggregates) を形成する可能性がある。近年、Sub-visible Particle (SVP) と呼ばれる 100 nm~10 μ m の凝集体が免疫原性、即ち抗体医薬品に対する抗薬物抗体の産生特性を持つことが報告され、生産過程および長期保存における SVP の適切なモニタリングおよびその低減が求められている (FDA ガイダンス 2014: バイオ医薬品の免疫原性評価)。

2年目の継続研究において、バイアル内に形成される潜在的な SVP の超高感度な定量的評価を実施した。上記 1) の薬理学的安定性の評価に用いたサンプルを用いて、ナノ粒子トラッキング解析 (NanoSight NS300) により、10 nm~1 μ m の SVP を可視化し、絶対濃度を超高感度定量した (測定回数: triplicate)。その結果、各種抗体医薬品の最頻径は概ね 100 nm 前後であり、調製当日のベースラインと比較して、サイズ分布特性と粒子濃度に経時的変化は認められないことが判明した。本結果は、1年目の研究においてモデル薬物として検討していたイピリムマブの試験結果と同様の結果であり、各種抗体医薬品の使用後 8 週間、適切な保管条件の下で保管されたバイアル内に、SVP 形成が疑われるシグナルはないことが示唆された。

一方、Aggregates Sizer (島津製作所) を用いて、定量的レーザー回折散乱法により、さらに長期に保管したバイアル内に形成される潜在的な凝集体を評価した。その結果、イピリムマブの試験結果と同様に、冷所での保管期間が 6 ヶ月以上経過した時点において、0.5~5 μ m の領域に SVP 形成が示唆される抗体薬が多く確認された。特に、パニツムマブに関して、サブミクロン粒子が減少する一方、1~50 μ m の領域に連続的な増加を示す凝集体の形成が再現性をもって認められた (Fig. 2)。従って、調製後のバイアルの複数回使用期限 (Beyond-use Date: BUD) に関して、適切な保管条件の下でバイアルが保管されていたとしても、BUD が 6 ヶ月の期限は不適であると考えられた。

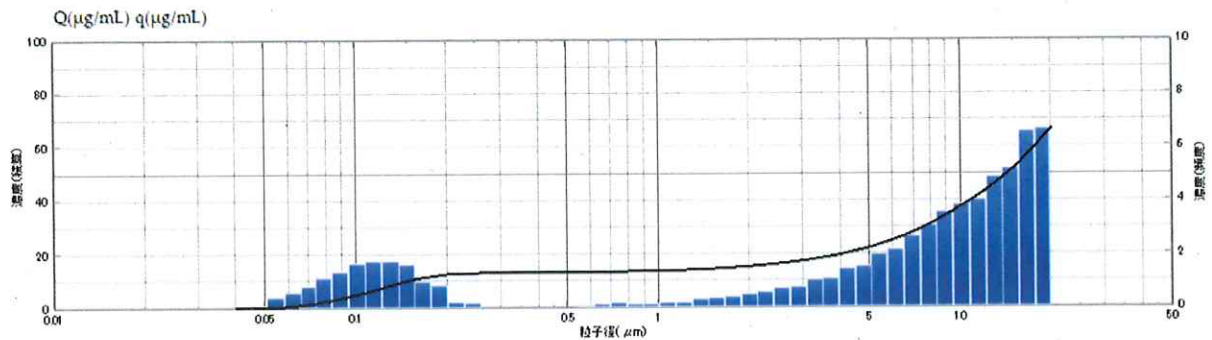


Figure 2. A typical result of aggregate formation of panitumumab within a vial when stored over 6 months after sterile compounding.

ビジブル粒子 (>100 μm) について、白黒背景におけるバイアル内の凝集体を微量サンプリング毎に目視検査した結果、全てのサンプルについて、使用後 8 週間目視可能な凝集粒子は認められなかった。しかしながら、冷所での保管期間が 6 ヶ月以上経過した時点において、1 ロットのインフリキシマブ BS サンプルについてのみ、目視可能なタンパク質凝集体が確認された (Fig. 3)。本凝集体について、サンプリングおよび保管時におけるテクニカルなコンタミネーションによる可能性も原因として考えられたが、使用後少なくとも 8 週間は、適切な保管条件の下で保管されたバイアル内に、凝集体形成が疑われるビジブル粒子はないことが示唆された。



Figure 3. Visible aggregates formation of infliximab biosimilar within a vial when stored over 6 months after sterile compounding.

3) 米国およびオランダにおける注射用抗がん剤の DVO 実施体制に関する調査

1 年目の研究において、米国における注射用抗がん剤の DVO 実施体制を調査した結果、「医療施設認定合同機構 (The Joint Commission: TJC) が DVO を支持しない」と明言したことによって、複数のがん治療病院において DVO を適応できない状況であることが明らかになった。

2 年目の継続研究において、米国における DVO 実施体制について再調査を実施した。MD Anderson Cancer Center の Ryan Roux 薬剤部長と連絡を取ったところ、TJC による施設立入調査の際に、再度 DVO について意見交換したものの、「FDA が、DVO をベストプラクティスとして認めない限り、DVO を支持しない」ことが再度強調され、以前の状況のまま変わっていないことが判明した。

共同研究者の前) UNC Health の Lindsey Amerine 薬剤部長と連絡を取ったところ、異動先である現) Cleveland Clinic において、UNC Health とは異なる閉鎖式薬物移送システム (Closed-System drug Transfer Device: CSTD) を使用している為、DVO は未実施であることが明らかとなった。また、UNC Health において、全てのハーザダス抗がん薬の調製に DVO が適応され、先述のシスプラチンとカルボプラチンの供給不足時に実際に役立てられていた。しかし、米国における CSTD を用いた DVO の適応拡大には、その有用性を裏付けるエビデンスが必須であることが再確認された。

一方、アムステルダム大学メディカルセンターの Mirjam Crul 博士にリーチ・アウトして、メールや Zoom 会議等を用い、オランダにおけるがん治療用抗体医薬品の DVO 適応条件に関する情報を収集した。また、DVO 実施ガイドの作成に当たって、モノクローナル抗体製剤の品質・安定性について検証した結果があれば、そのデータの共有を図った。Crul 博士より提供された下記の報告書を参考に、日本語へ翻訳しながら具体的な DVO に関する情報を収集した。

- Advies m.b.t. pooling/spillage/flat-dosing van add-on geneesmiddelen aan leden NVZA versie juli 2021
- Toezichtinstrument High Risk medicatie. Utrecht, november 2014

オランダにおいて、ニボルマブやペムブロリズマブに関して、固定用量以外に、dose capping(体重換算の用量と最大固定用量)や dose banding(体重範囲内の用量の一律化)、dose rounding(10%以内の用量の丸め)が、高額な抗体医薬品の有効活用を目的にオプションとして提案されている。一方、薬剤調製後、バイアル内に余った残液の廃棄量を減らす対策の一つとして、vial sharingも提案されている。その実施条件として、1) 同じ薬剤の無菌調製が連続し、残液を用いた次の調製を直ちに実施する場合、2) 調製前にラインクリアランスが確実に実行され、調製プロトコルに記録が残される場合とされている。注意すべき点は、バイアル内の残液を再利用する目的で CSTD を用いることは、現時点では推奨されていないことである。これは、CSTD 使用に対する非常に多くの異議があること、Toezichtinstrument High Risk medicatie (page 16, point 27) に記載のある「調製終了後のバイアルは、全て廃棄すること」に抵触することが理由とされている。オランダにおいても、CSTD を用いた高額な抗がん剤の DVO を適応できない状況は、米国における状況と類似していることが判明した。

一方、オランダでは、抗がん剤の調製を行う薬剤テクニシャンが不足している状況にあり、このマンパワー不足に対する解決策として、APOTECAchemo 等ロボットの導入、即ち無菌調製の機械化が検討されてきている。抗がん剤調製ロボットを用いた DVO は、高額な抗がん剤の廃棄量の抑制にも有効であるが、機械的なアラウンド動作が抗体医薬品の品質に与える影響は十分に調べられていない。日本においても今後、抗がん剤調製ロボットを導入する施設が増加することも予想される為、モノクロナール抗体製剤の品質・安定性に関する検証データの共有を図った。

最近、Crui 博士らは、インフリキシマブとトラスツズマブを対象薬物として、マニュアル操作による通常のニードル穿刺で調製する場合と APOTECAchemo ロボットを用いて調製する場合における両抗体薬の安定性について、マイクロフローイメージングを含む 6 種類の分析手法を用いて、潜在的な凝集体形成を比較評価した。その結果、ロボットを用いて調製した点滴バック内の両抗体薬の品質および安定性は、従来のマニュアル操作による調製と同等であることが証明された (Geersing et al., *J Pharm Sci*, 2024;113:1029-1037)。以上の結果と我々の今回の検討結果を踏まえると、抗がん剤調製ロボットを用いて抗体医薬品の DVO を実施する場合、使用後適切な保管条件の下で保管されたバイアルの複数回使用による無菌調製が、一定期間 (BUD <8 週) 可能であることが示唆された。

以上、本研究において、複数のがん治療用抗体医薬品および免疫チェックポイント阻害薬による大腸炎の治療にも用いられるインフリキシマブについて、調製後バイアル内に残存する抗体薬の長期間の薬理的な安定性 (8 週間、冷所保管) を明らかにすることができた。また、米国における注射用抗がん剤の DVO 実施状況を再調査した結果、CSTD を用いた DVO の適応が、依然として普及していない状況も判明した。一方、評価された抗体医薬品の種類は限られているものの、ロボットを用いて調製した抗体医薬品の品質が、従来のマニュアル操作による調製に匹敵することが、共同研究先のオランダの研究者らによって示された。今後、抗体医薬品の調製ロボットを用いた一定期間 (BUD <8 週) の DVO の実施によって、単回使用バイアルの長期的な有効活用が期待される。

今回の研究において、抗体医薬品の調製に CSTD を使用した場合の凝集体生成リスクについて、日常業務の中で十分に検討することが出来なかった。今後、CSTD を用いたハーザダス抗がん薬のみならず抗体医薬品の DVO がベストプラクティスとして支持されるエビデンス構築が必要である。それに依って、我が国における「がん治療用抗体製剤の安全な DVO 実施ガイド」の作成に繋がり、最終的に、がん治療用抗体医薬品の廃棄コスト削減と供給不足時の安定確保策としての DVO が普及していくものとする。

最後に、本研究を遂行する上で、抗体医薬品の凝集体評価に関して技術的な協力を賜りました洲本高志主任(株式会社島津製作所分析計測事業部)、並びに専門的な助言を頂きました石井明子部長(国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部)に深謝致します。また、本研究課題に対して、2年間継続的な御支援を賜りましたがん研究振興財団に心より感謝申し上げます。