

実態について解析し、効率的な薬局方医薬品の品質システムの取り組みに向けた課題を抽出した（厚生労働科学研究費補助金／地球規模保健課題解決推進のための行政施策に関する研究事業）。

本研究では主に医薬品の製造開発に関して研究を実施する。QbDに関連するICHガイドラインから国内課題を抽出、解決策を議論する。さらに今後ICHで検討されるQ12ガイドライン「ライフサイクル」の進展をみながら、我が国における円滑な変更管理の在り方も併せて検討した。本年度はまず産官学からなる組織を編成する。分担研究の原薬および製剤部門に関しては業界団体の研究者、医薬品総合機構の審査官・査察官計20～30名を研究協力者として組織、ブレインストーミングを開始した（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

7. 国際動向を踏まえた医薬品の品質確保に関する研究

3極で合意に至ったICH（医薬品規制国際調和会議）のDNA反応性不純物ガイドライン（M7）を国内で通知するため、ステップ4文書を翻訳した（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

また、バイオアナリシス分析法バリデーションガイドラインの国際協調の一環として、FDA/AAPS共催のワークショップで日本の状況について講演した（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

生物薬品部

部長 石井明子
前部長事務取扱 奥田晴宏

概要

生物薬品部では、生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の品質・有効性・安全性確保に資するレギュラトリーサイエンス研究を行っている。

平成27年は、日本で初めてのバイオ医薬品である遺伝子組換えヒトインスリンが承認されてから30年となり、日本のバイオ医薬品史上、一つの節目の年であった。平成元年に前身の生物化学部をもとに創設された生物薬品部は、この間、バイオ医薬品に関する評価研究の中核を担い、本邦における規制環境整備と国際調和に貢献してきた。近年は、創薬支援を掲げる政府施策を背景に、アンメットメディカルニーズに応える医薬品として期待されながら進化を続ける様々な先端的バイオ医薬品に対応して、科学的・技術的課題に重点をおいて、バイオ医薬品の開発推進と承認審査の迅速化への貢献が求められて

いる。加えて、高騰する医療費の抑制への期待がかかるバイオ後続品の評価研究、さらには、公的試験検査機関としての職務も当部における重要課題である。

平成27年に新有効成分含有医薬品として承認されたバイオ医薬品は9品目に上り、これらの中には、日本で初めてのトランスジェニック動物由来バイオ医薬品の他、免疫チェックポイント阻害抗体医薬品等が含まれる。また、日本でも8番目のバイオ後続品が承認された。局方国際調和では、フローイメーキング法による不溶性微粒子試験法が新たに検討課題に上り、ICH品質分野ではQ12ライフサイクルマネジメントに関する議論が進んでいる。

このような現状を踏まえ、平成27年度は、バイオ医薬品の品質評価に関する研究として、O糖鎖試験法、不溶性微粒子試験法、次世代抗体の製法、生物活性評価に関する研究の他、バイオ医薬品のライフサイクルマネジメントに関する課題抽出等を行った。バイオ医薬品の有効性・安全性評価に関する研究として、抗体医薬品の生体試料中濃度分析法、抗薬物抗体評価法、有害反応発現機構、市販後安全性に関する研究等を行った。また、日本薬局方の生物薬品関連試験法に関する研究として、ヘパリンナトリウム各条のナトリウム確認試験に関する研究、糖鎖試験法の国際調和に関する研究、生物薬品の製造要件に関する研究を実施した。さらに、先端的バイオ医薬品等開発に資する研究として、新規基材を用いて製造されるバイオ医薬品、及び高度改変タンパク質医薬品等の品質・安全性評価に関する研究等を実施した。

これらの研究活動を通して得られた知見をもとに、日局ヘパリンナトリウム各条試験法原案作成、一般試験法<2.64>糖鎖試験法、参考情報（単糖分析及びオリゴ糖分析／糖鎖プロファイリング法、表面プラズモン共鳴法）のパブリックコメントへの対応、参考情報ELISAの原案作成、参考情報ペプチドマップ法及びSDSポリアクリルアミドゲル電気泳動法の国際調和に向けたコメント案作成に係わった。

平成27年度に生物薬品部から発表された主な論文は、以下の通りである。多田、石井、原園らによる論文“Characterization of anti-CD20 monoclonal antibody produced by transgenic silkworms (*Bombyx mori*)” (mAbs, 2015) では、農業生物資源研究所との共同研究により、トランスジェニックカイコ由来抗体の特性を明らかにし、バイオ医薬品の新しい生産基材としてのTgカイコの特徴を明らかにした。本論文は、mAbs誌の表紙に採用された。

鈴木、石井、多田らによる論文“A fluorescent imaging method for analyzing the biodistribution of therapeutic monoclonal antibodies that can distinguish

intact antibodies from their breakdown products.” (mAbs, 2015) では、未分解抗体と分解物を識別可能な新規手法として、蛍光二重標識法による抗体医薬品の体内分布解析法を開発した成果を報告した。

石井、橋井らによるWhite Paper “Approaches to Quality Risk Management When Using Single-Use Systems in the Manufacture of Biologics” (AAPS PharmSciTech, 2015) では、近年バイオ医薬品製造工程での利用が進むシングルユースシステムに関し、バイオ医薬品の品質と安定供給への影響を考慮したリスクマネジメント手法を提案した。

橋井らは東京都健康長寿医療センターとの共同研究によるChange in N-Glycosylation of Plasma Proteins in Japanese Semisupercentenarians (PLoS One, 2015) において糖鎖解析を担当し、バイオ医薬品の糖鎖解析技術を長百寿者の血漿グライコミクスに応用して、対照群との比較から、長百寿者に特徴的な糖鎖を見出すことに成功した。

鈴木、石井、日向、橋井らによる論文“日本薬局方各条ヘパリン定量法の改良に関わる研究” (医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 2015) では、試薬の特性の変動に対応可能な日局ヘパリン定量法の構築等について報告した。

これらの研究活動の他、薬事・食品衛生審議会、及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) における日局改正及び審査業務等に協力した。

人事面では、平成27年4月1日～7月14日、奥田晴宏副所長が部長事務取扱を務め、平成27年7月15日付けで、石井明子第二室長が部長に就任した。AMEDリサーチレジデントとして、高倉美智子博士が平成27年4月1日に着任した。

海外出張は以下の通りであった。原園景主任研究官、木吉真人研究員：USP Glycosylation Analysis for Biopharmaceuticals Workshop (米国・ロックビル：平成27年8月25～26日、ポスター発表)；石井部長：WHO バイオ医薬品標準品の今後の方向性に関する非公式会議 (スイス・ジュネーブ：平成27年9月21, 22日、口頭発表)；木吉真人研究員：Gordon Research Conference

Antibody Biology & Engineering (米国・Galveston：平成28年3月20～25日、ポスター発表)；橋井則貴第一室長：2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (米国・ホノルル：平成28年12月16～20日、ポスター発表)。

業務成績

1. 日局各条ヘパリンナトリウム等に含まれる不純物の規格及び試験法原案の作成及びその検証に関する研究

ヘパリンナトリウム各条の改正に向けて、日局一般試験法<1.09>ナトリウム塩の定性反応について、複数の原薬ロット、及び理化学試験法ヘパリンナトリウムを試料とした検討を実施し、測定方法を最適化するとともに、日局各条ヘパリンナトリウムのナトリウム確認試験としての当該試験法が適用可能であることを実証した。

2. 公的試験検査機関 (OMCL) としての試験検査の実施

厚生労働省監視指導麻薬対策課からの依頼を受けて、医薬品製造工程で用いられたヘパリンの品質評価、及び、製剤中残存ヘパリン活性試験を実施した。

3. 国際協力

ミャンマー FDA からの施設見学 (平成27年10月28日)、及び、台湾 FDA からの研修生 (平成27年11月17日) に対応し、日本におけるバイオ医薬品の開発と規制、ならびに、生物薬品部の業務を紹介した。石井部長は、WHO のバイオ医薬品国際標準品の今後の在り方に関する非公式会議に協力した。

4. 大学との連携

大阪大学大学院薬学研究科及び北海道大学大学院生命科学院と連携し、講義等を通して学生の指導を行った。明治薬科大学から実習生3名を受け入れ、指導した。石井室長は、平成27年5月29日高崎健康福祉大学薬学部において「バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保」について講義した。石井部長は、平成27年7月31日大阪大学大学院薬学研究科の学生を対象に、「バイオ医薬品の品質・安全性確保」について講義した。石井部長は、平成27年10月9日横浜市立大学において、「バイオ医薬品概論」について講義した。日向昌司主任研究官は、平成27年5月1日明治薬科大学薬学部健康薬学コースの学生を対象に、「抗体医薬品の薬効発現に影響する因子に関する研究」について講義した。

5. シンポジウム及び学術集会等の開催

バイオリジクスの研究開発に係る諸問題、及び製品の品質・有効性・安全性評価等に関する研究発表並びに情報交換の場として開催されたバイオリジクスフォーラム第13回学術集会「バイオリジクス開発におけるレギュラトリーサイエンスのインパクトと開発進展」(平成28年2月29日)の運営に協力した。バイオ医薬品分科会では、「日本におけるバイオ医薬品製造・品質管理技術のサイエンス」に関するセッションを企画し、アカデミア及び企業におけるバイオ医薬品製造・品質管理に関する研究紹介の後、パネルディスカッションを行い、日本における独自の組換えタンパク質発現ベクターや細胞樹立に関する技術開発の現状と課題を参加者で共有した。

石井部長は、日本薬学会第136年会シンポジウム「抗体医薬品を極める ―新規抗体創薬と品質安全性

評価のための基盤技術―」, 第35回動物細胞工学会シンポジウム「バイオ医薬品の物性と免疫原性」, 日本薬物動態学会第30年会シンポジウム「抗体医薬品の pharmacokinetics / pharmacodynamics」のオーガナイザーを務めた。

6. その他

薬事・食品衛生審議会の各種部会, 並びにPMDAにおける新有効成分含有医薬品及びバイオ後続品の承認審査及び一般名称作成に係る専門協議に参画した。また, 日本薬局方の改正作業並びに日本薬局方生物薬品標準品の品質評価に協力した。

研究業績

1. バイオ医薬品の品質評価に関する研究

1) 先端的バイオ医薬品の品質・安全性確保のための評価法開発 (AMED 創薬基盤推進研究事業)

①カルバミン酸アンモニウムを用いた非還元的アルカリβ脱離によるO-結合型糖鎖試験法は, ピーリング産物の生成及び回収率にばらつきが認められるものの, 類似した糖鎖プロファイルが得られることを明らかにし, バイオ医薬品の糖鎖試験法として適していることを確認した。

②ポリスチレン標準粒子を用いてフローイメージング法の真度の確認を行い, 2及び25μmの粒子を測定する際の注意点を明らかにした。

③ポリスチレン標準粒子を用いて, 「注射剤の不溶性微粒子試験」を低容量化したときの試験の真度及び精度を多機関共同研究により調べ, 低容量化が可能であること及びその要件を明らかにした。

④ペプチドマップ, 糖鎖プロファイル, サイズ排除クロマトグラフィーについて, 代表的なシステム適合性の設定例案を作成し, その要件について考察した。

2) 次世代抗体医薬品等の品質・安全性評価法の開発 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

①前年度までに樹立した2種類のFcγ受容体発現レポーター細胞株を用いた改変型抗体の免疫作用評価系の最適化を実施した。ヒト末梢血単核球を用いたサイトカイン放出測定系との比較により, 構築した評価系が抗体医薬品の有害作用発現に繋がりうる免疫作用の予測・評価に有用であることを明らかにした。

②シングルユースシステムを用いて製造されるバイオ医薬品の品質安全性確保のためのリスクマネジメント手法について, シングルユース製品由来不純物を中心とするリスクアセスメント, 及び, リスク対応の考え方をまとめ, White Paperとして公表した。③日米欧におけるバイオ後続品/バイオシミラーの製品開発及びガイドライン整備の動向を調査し, 日本のバイオ後

続品指針における課題を考察した。

③抗体を対象としてHDX/MSによる高次構造解析手法の最適化を行った。また, 抗体及びFc融合タンパク質のFc領域についてHDX/MS解析を行い, 両者のFcRn結合領域の高次構造に差異が認められることを明らかにした。

3) 水素重水素交換/質量分析による糖タンパク質-糖鎖複合体の相互作用解析技術の開発 (科学研究費補助金 (日本学術振興会))

HDX/MSによるAT-Hep複合体の相互作用解析により, ATのHep結合部位, 及びHepの結合に伴う高次構造変化を確認できることを明らかにした。HDX/MSは糖タンパク質-糖鎖複合体の相互作用解析技術としての応用可能であることを実証した。

4) Fc受容体固定化カラムを用いた抗体医薬品の特性解析法の開発 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

Fcγ受容体アフィニティークロマトグラフィーによって分離される抗体分子の糖鎖構造を明らかにした。また, それぞれの分離ピークにおけるADCC活性やCDC活性などの特性を明らかにした。

5) バイオ医薬品のライフサイクルマネジメントに関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

ICHガイドラインの新規トピックであるQ12医薬品のライフサイクルマネジメントに関し, バイオ医薬品関連の課題に対する科学的側面からの提案をまとめるため, 産官のメンバーからなる分科会を構築して, Established Conditions等に関する議論を開始した。

2. バイオ医薬品の有効性・安全性評価に関する研究

1) 先端的バイオ医薬品の品質・安全性確保のための評価法開発 (AMED創薬基盤推進研究事業)

①抗体医薬品を対象として, ヒト血清試料からの濃縮・精製方法, 酵素消化方法, 及び内標準物質の添加方法等の前処理方法の最適化を行うと共に, 各前処理工程において考慮する必要のある標準的な要件を抽出した。

②抗薬物抗体測定におけるカットポイント設定に関し, 共通データを用いて多機関での解析を行い, 各機関で用いられている統計解析手法を比較すると共に, 統計解析手法選択に関する考え方を明らかにした。

2) バイオ医薬品の安全性評価・品質管理に関する研究 (AMED医薬品等規制調和・評価研究事業)

①バイオ医薬品の製法開発の際に実施されるウイルスクリアランス工程評価に用いられるウイルス試験について, 使用するウイルス, 及び, 用いられる試験の種類とバリデーションの要件を整理した。また, バイオ医薬品のウイルス安全性に関する専門家からなる分科

会を構築し、ウイルスリスクマネジメント要件の明確化と日局への反映に向けた議論を開始した。

②電気化学発光法を用いた抗薬物抗体分析法を構築し、モデル抗薬物抗体を用いた分析能の評価を行った。また、免疫原性評価に関する海外ガイドラインの記載事項を調査し、抗薬物抗体分析法を中心に、免疫原性評価の要件を整理した。

③ in vivoで分布解析等を実施するための新生児型Fc受容体 (FcRn) 親和性改変抗体を発現、精製した。導入したアミノ酸改変がマウスの各種Fc受容体との結合性へ及ぼす影響を明らかにした。

④抗体医薬品と抗薬物抗体 (ADA) によって形成される免疫複合体の分子サイズとFc γ 受容体活性化能の相関について明らかにした。モデルADAとして抗CD20抗体リツキシマブに対する抗イデオタイプ抗体を作製した。

3) 薬物結合抗体の動態関連分子結合性が細胞内・体内動態に及ぼす影響の解明 (科学研究費補助金 (日本学術振興会))

各種抗体薬物複合体 (ADC) モデルを用い、動態関連分子結合性の違いが動態に及ぼす影響を明らかにした。

4) 免疫グロブリン製剤に含まれる凝集体の特性と安全性に関する研究 (科学研究費補助金 (日本学術振興会))

免疫グロブリン製剤から生成させた凝集体の特性解析を行い、凝集体を形成しやすい抗体分子の特性を明らかにした。

5) 抗体医薬品の薬効発現に影響する因子に関する研究 (一般試験研究費)

EGFR発現細胞株において、ガングリオシドの生合成阻害剤PDMPが、抗EGFR抗体セツキシマブの細胞増殖抑制作用及び抗体依存性細胞傷害作用を増強することを明らかにし、セツキシマブの薬理作用が、細胞膜に存在するガングリオシドによる制御を受けている可能性を見出した。

6) 抗体医薬品の有害作用発現に関連するヒト免疫応答メカニズムの解析 (科学研究費補助金 (日本学術振興会))

抗体医薬品の生産細胞として用いられるCHO細胞の宿主細胞由来タンパク質に対するヒト血清反応性について明らかにした。

7) バイオ医薬品の薬剤疫学的研究 (一般試験研究費)

免疫調節作用を有するバイオ医薬品を中心に、各種の抗体医薬品について、医薬品副作用データベースに報告された種々の有害事象の報告オッズ比や発現時期を解析した。インフリキシマブとニューモシスチス肺炎との関連、セルトリズマブ ペゴルと帯状疱疹との

関連等が示唆された。

3. 日本薬局方の生物薬品関連試験法に関する研究

1) ヘパリン医薬品の活性試験及び純度試験等に関する研究 (医薬品承認審査等推進費)

①日局ヘパリンナトリウム各条に、ナトリウムに関する確認試験を新規設定するため、日局一般試験法<1.09>定性反応の「炎色反応試験 (1) 金属塩の炎色反応<1.04>」及び「(2) 沈殿反応」のヘパリンナトリウムへの適用について検討し、これらの試験によりヘパリンナトリウムに含まれるナトリウムを確認することができることを実証した。また、ヘパリンナトリウム各条ナトリウム確認試験の原案を作成した。

2) 日本薬局方等の医薬品品質公定試験法拡充のための研究開発 (一般試験研究費)

第十七改正日本薬局方において製造要件が定義されることを踏まえ、日局における生物薬品の製造要件の記載方法を考案した。また、生物薬品各条試験法の記載方法を整理し、原案作成要領として提案した。

3) 宿主細胞由来タンパク質の試験法に関する研究 (医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団研究補助金)

米国薬局方及び欧州薬局方に記載予定の宿主細胞由来タンパク質の試験法に関するガイドラインについて、調査分析した。

4) 日本薬局方 糖鎖試験法の国際調和に関する研究 (医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団研究補助金)

抗体医薬品を用いて、2-AB誘導体化及びHILIC/FL法、並びにAPTS誘導体化及びCE/FL法の再現性を確認した。

5) 日本薬局方の国際化に関する調査研究 (一般試験研究費)

第十七改正日本薬局方に記載される生物薬品関連の各条、一般試験法、及び参考情報について、適切な英語表記に関する調査を行った。

4. 先端的バイオ医薬品等開発に資する品質・有効性・安全性評価に関する研究

1) 規基材を用いて製造されるバイオ医薬品の品質・安全性確保に関する研究 (AMED創薬基盤推進研究事業)

トランスジェニックカイコを用いて製造されたTNFR-Fcの特性解析を行い、CHO細胞で製造されたTNFR-Fcとの糖鎖構造や熱安定性、凝集性などの物理化学的性質の相違を明らかにした。

2) Claudinを標的とした創薬基盤技術の開発 (AMED創薬基盤推進研究事業)

pH感受性蛍光色素により標識した抗Claudin抗体の

細胞内取り込み、及び、抗腫瘍薬結合Protein G共存下における細胞傷害活性について検討を行い、作製した抗Claudin抗体が抗体薬物複合体として適用可能であることを明らかにした。

3) 医薬品の力価測定法に関する研究 (AMED創薬基盤推進研究事業)

多様な薬効を有する医薬品をモデルとし、疼痛抑制作用の力価試験法の設定に向け、培養細胞及び疼痛モデルマウスを用い、薬理学的な特性を解析した。

4) 抗体医薬品の血中半減期延長技術確立を目指したFcRn親和性の基盤研究 (科学研究費補助金 (日本学術振興会))

FcRn親和性を改変した抗体について、血中半減期と相関の高いFcRn親和性の解析方法を明らかにすることを目的とし、表面プラズモン共鳴法を用いた各種解析方法に関して、算出される親和性等の違いを明らかにした。

生 薬 部

部 長 袴 塚 高 志

概 要

当部では生薬、生薬・漢方製剤の品質確保と有効性に関する試験・研究、生薬資源に関する研究、天然有機化合物の構造と生物活性に関する研究並びに、麻薬及び向精神薬等の乱用薬物、無承認無許可医薬品等に関する試験・研究を行っている。また、上記の業務関連物質について、日本薬局方をはじめとする公定医薬品規格の策定に参画するとともに、食薬区分に関する調査・研究並びに、天然薬物の規格に関する諸外国との国際調和に関する研究を行っている。

第一室関連では、日本薬局方原案審議委員会生薬等委員会等において、第17改正日本薬局方第一追補に関する審議に参画し、生薬関連の新規収載及び既収載品目各条、及び関連する総則、一般試験法、参考情報等における原案作成に寄与した。また、日本薬局方外生薬規格2015(局外生規2015)発出のためWGを組織し、原案作成に寄与した。

第二室関連では、生薬部が全面的に協力した一般用の生薬・漢方製剤のリスク分類見直しで漢方製剤が第2類医薬品に一律に分類されたことについて、薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会の求めに応じて作成した漢方製剤を安全に使用できるツール「安全に使うための漢方処方確認票」及び「安全に使うための一般用漢方処方の鑑別シート」のPDF版を一般に公

開した。さらに、局方医薬品承認申請の手引きの全面見直しを行い、平成27年に発出された薬生審査発1225第6号通知「生薬のエキス製剤の製造販売承認申請に係るガイドダンスについて」の原案作成に寄与した。

第三室関連では、危険ドラッグ対策として、厚生労働省より「指定薬物である疑いがある物品」について検査依頼があった製品、また、財務省関税局より厚生労働省を通じて依頼があった「指定薬物と類似の成分を含有すると推測される検体」もしくは「指定薬物である疑いがある物品」について対応した。また、新たな指定薬物の指定の過程に貢献し、これらの標準分析法を作成するとともに、分析用標品の交付体制を整えた。さらに、違法ドラッグデータ閲覧システムについて、新たに指定された化合物の更新作業を行い、平成28年3月時点で710化合物2128製品の情報を擁する同システムを、引き続き全国の公的分析機関及び海外の公的機関にアクセスを制限して公開した。

生薬部では、所掌にないが、国立衛研のミッションのひとつと考え「科学的な知見に基づく食薬区分」に関し厚生労働科学研究等で対応している。平成27年度は、「医薬品の成分本質に関するWG」が1度開催されたが、会議の開催に対して、監視指導麻薬対策課に全面的に協力した。

生薬の国際調和、国際交流関連において、当部はWestern Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH)「生薬に関する国際調和のための西太平洋地区会議」の日本事務局としてFHHの活動に関与するとともに、袴塚及び政田は平成27年12月10～11日に中国の杭州市で開催された常任委員会、及び同年6月23～24日にスイスのラインフェルデン市で開催された第2分科会に参加した。また、国際標準化機構(ISO)のTC249(中国伝統医学専門委員会)において、古代中国医学を源とする東洋伝統医学の薬用植物、生薬、処方及び鍼灸関連の器具・機器についての国際標準化が進みつつあり、袴塚は同年6月1～4日に中国北京市で開催された全体会議に参加した。花尻は平成28年3月13～24日にオーストリア・ウィーンで開催された第59会期国連麻薬委員会に参加した。

また、袴塚は平成27年6月16日に中国広東省暨南大学で開催された伝統薬物討論会にて漢方製剤の品質確保に資する規制について講演した。さらに、花尻及び内山は同年8月29日～9月6日にイタリアフィレンツェ市で開催された第53回国際法中毒学会に参加し、危険ドラッグに関する研究発表を行った。また、内山は、同年8月8～11日に韓国プサン市で開催されたIUPAC 48th General Assembly(国際純正・応用化学連合第48回総会)に参加発表した。