



創立150周年記念特別衛研シンポジウム

令和6年8月6日（火）

国立医薬品食品衛生研究所 共用会議室+Webex



モダリティのライフサイクルと レギュラトリーサイエンス ーバイオ医薬品からの学びー

国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部

石井明子

生物化学部～バイオ医薬品 夜明け前



早川ら 医薬品としてのカリクレイン (1978年)



Methodik der Hormonforschung (1937年)
ホルモン研究 方法論

本日の話題

1. 生物化学部～生物薬品部

日本のバイオリジクスの歴史を紐解く

2. 生物薬品部におけるバイオ医薬品RS研究

モダリティのライフサイクルとRS

- ガイドライン作成
- 評価技術の開発と標準化

3. バイオ医薬品からの学びとこれからの課題

衛研の組織再編：生物化学部～生物薬品部の歩み

1944年 70周年

1946年 (S21) 東京衛生試験所 用賀に移転

1947年 (S22) **生物化学部** (長沢佳熊 部長)

1949年 (S24) 国立衛生試験所に改称

1958年 (S33) **特殊薬品部** (長沢佳熊 部長)

特殊薬品試験室、ホルモン試験室、標準品製造室、放射性同位元素医薬品検査室

1959年 (S34) **特殊薬品部** (長沢佳熊 部長)

麻薬室、ホルモン室、標準品製造室、放射性医薬品室、酵素室

1963年 (S38) **生物化学部** (長沢佳熊 部長)

ホルモン室、標準品製造室、酵素室

1974年 100周年

国家検定と標準品製造業務終了

1989年 (H1)

生物薬品部

第1室、第2室、第3室、診断用医薬品室

1996年 (H8)

国立医薬品食品衛生研究所に改称

1998年 (H10)

生物薬品部

第1室、第2室、第3室、診断用医薬品室、遺伝子治療薬室

2002年 (H14)

生物薬品部

第1室、第2室、第3室
(診断用医薬品室、遺伝子治療薬室が遺伝子細胞医薬部へ)

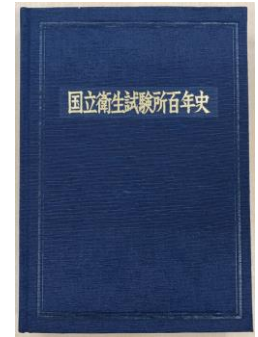
2017年 (H29)

国立医薬品食品衛生研究所 殿町に移転

2024年 150周年

S22: **医薬品の製品検査 (国家検定) 開始**

→占領政策にそって衛生試験所の業務も急展開を迫られ、昭和22年4月、機構の再編成が行われた。



生物化学部 42年間
生物薬品部 35年間～

部名変更に伴い、標準品製造室は診断用医薬品室となり、名実ともに業務の内容は一新した。...

研究を中心とする
レギュラトリーサイエンス

歴代部長

～1970年 (S45) 長沢佳熊 部長

1971年 (S46) 川村次良 部長

1983年 (S58) 山羽力 部長

1986年 (S61) 田中彰 部長

1991年 (H3) 早川堯夫 部長

2002年 (H14) 川西徹 部長

2006年 (H18) 山口照英 部長

2010年 (H22) 川崎ナナ 部長

2015年 (H27) 石井明子

バイオリジクスの変遷と生物化学部～生物薬品部

1869年 ドイツのランゲルハンス博士が膵臓ランゲルハンス島 発見

←1874年 衛研創立 (150年前)

1921年 カナダのバンディング博士ら血糖効果作用のある膵臓抽出物の単離：インスリンの発見

1923年 **ブタ膵臓より抽出したインスリン製剤 (動物由来) の上市**
ノーベル生理学・医学賞 ★インスリンの発見 (1921年)

1923年 インスリン製剤輸入
・・・高価、供給不足

1934年 **国産インスリン**
(ブタ、ウシ由来)
(魚由来、クジラ由来) ～1968年



フレデリック・バンディング,
ジョン・ジェームズ・リチャード・マクラウド

純度が低く、不純物等によるアレルギーが問題

←1947年 生物化学部 (77年前)

1958年 **ノーベル化学賞 ★インスリンの一次構造解明 (1953年)**
フレデリック・サンガー アミノ酸配列決定法の開発

➢ ドラッグラグ・ロス
➢ 品質問題

1964年 **ノーベル化学賞 ★インスリンの高次構造解明 (1969年)**
ドロシー・ホジキン X線回折法による分子構造決定法の開発

1977年 **ノーベル生理学・医学賞 ★インスリンの定量分析 (1960年)**
ロサリン・ヤロー ラジオイムノアッセイ法開発

1980年 **ノーベル化学賞**
★組換えDNA技術
ポール・バーグ、フレデリック・サンガー、ウォルター・ギルバート

バイオテクノロジーの発展→ 高純度なヒト生理活性タンパク質の製造

世界初のバイオ医薬品

1982年 **遺伝子組換えヒトインスリン**承認

1985年 日本でも組換えヒトインスリン承認

2001年～ ヒトインスリン改変体の承認→QOL向上

←1989年 生物薬品部 (35年前)

2001年 インスリン リスプロ
2001年 インスリン アスパルart
2003年 インスリン グラルギン
2007年 インスリン デテムil
2009年 インスリン グルリジン
2012年 インスリン デグルデク
2024年 インスリン イコデク

現在

2024年

市販インシュリン製剤の試験成績（第2報）*

長澤佳熊 苗村徳次郎 寺岡葉子 三橋謙一

The Test Result of Commercial Insulin Preparations in Japan

Kakuma NAGASAWA, Tokujiro NAEMURA,

Yoko TERAOKA and Kenichi MITSUHASHI

著者の一人長澤は昭和17年、インシュリンは必ず国際検定法によつて試験すべきこと、その実施法について報告し¹⁾、次いで当時極めて不良なインシュリン製剤が市販されていることを指摘した²⁾。我國では独自の立場から魚類のスタニウス小体を原料とするインシュリンの工業的製造に成功し（長澤）³⁾、当時においてもその芽生えがあつたのであるが、現在では欧米製品のような、牛、豚など屠殺獣の臓腑を原料とするものは殆ど全く見られなくなつた。従つて今回の試験は外國では存在しない魚類特にかつそのスタニウス小体から得たインシュリン市販品の試験という点に新しい興味がある。

検体 全部魚類を原料とするインシュリン市販品で、市販名はイスジリン、インシュリン-田邊、インシュリン-日榮、サノシュリン、フィゼリン、ミニグリンである。この外に参考として米國製インシュリン（Insulin Injection, Squibb, 1 cc 中 40 單位含有、有効期限、1950年1月30日………当所試験時日は1949年6月18日～25日）をも使つて、当所の標準品と比較試験を行つた。

試験結果

原料粉末の比活性 不合格品 12例中5例

[http://www.nihs.go.jp/library/039-077/068\(1950\).pdf](http://www.nihs.go.jp/library/039-077/068(1950).pdf)



➤ ドラッグラグ・ロス
➤ 品質問題

↓欧米からのインスリン製剤供給枯渇
（ブタ、ウシ臓腑由来）
↓魚由来等の国産インスリン開発
↓不良な品質のインスリン製剤市販
↓生物化学部にて、試験・研究

本日の話題

1. 生物化学部～生物薬品部

日本のバイオリジクスの歴史を紐解く

2. 生物薬品部におけるバイオ医薬品RS研究

モダリティのライフサイクルとRS

- ガイドライン作成
- 評価技術の開発と標準化

3. バイオ医薬品からの学びとこれからの課題

生物薬品部

生物薬品（バイオ医薬品/生物起源由来医薬品等）の 品質・有効性・安全性確保に関するRS研究

所掌及び主な評価技術

生物薬品部長

石井明子

1室

室長：橋井則貴
室員：鈴木琢雄，
西村仁孝，山元智史

ホルモン類

構造・物理的・化学的性質
理化学分析 HPLC, LC/MS, CE, NMR

2室

室長：柴田寛子
室員：原園 景，木吉真人

酵素類，タンパク質，生理活性高分子
生物学的・免疫化学的性質
生化学分析，結合特性，製剤特性

3室

室長：石井明子（兼任）
室員：日向昌司，青山道彦

先端技術を利用して製造される医薬品
製造工程，工程由来不純物・安全性
細胞基材，不純物分析，薬理免疫応答

研究補助員4名，客員研究員1名，協力研究員5名（PMDA，アカデミア），実習生3名，事務補助員1名

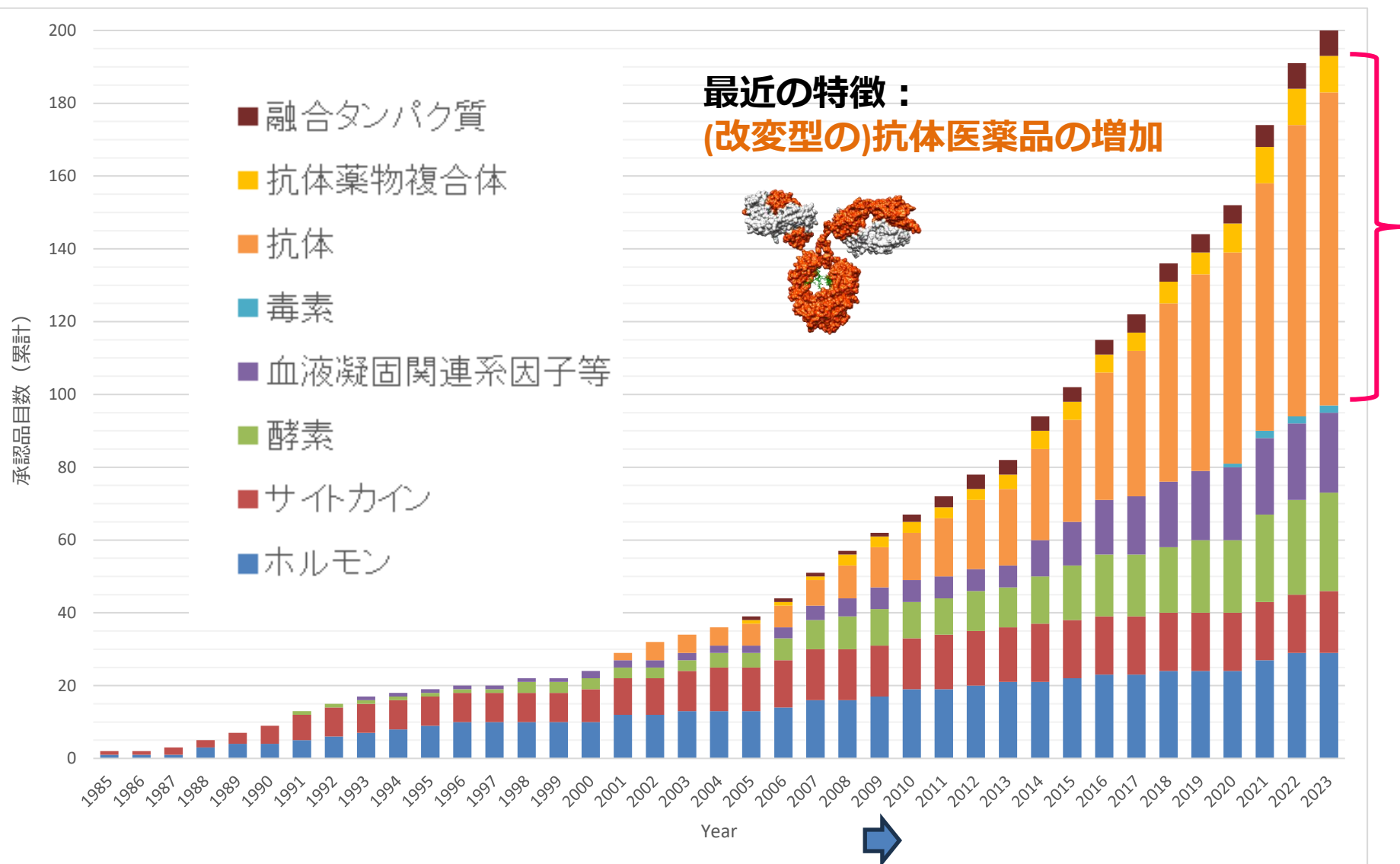
生物薬品部の組織目標

生物薬品の品質・有効性・安全性確保を通じた社会への貢献

バイオ医薬品・バイオシミラーの品質リスクマネジメントに必要とされる
評価法の開発と標準化を先導的に実施

→ 新薬開発推進，承認審査の迅速化，ライフサイクルマネジメントにおける活用

日本で承認された新有効成分バイオ医薬品



既に製造販売が終了した製品は除く

2009年～ バイオシミラー承認

抗体に関する科学技術の進展と抗体医薬品の開発

1975 1980 1990 2000 2010

マウスモノクローナル抗体作製技術

→ ムロモナブ-CD3

Kohler and Milstein

1975

イブリツモマブ チウキセタン

1131 tocitumomab

キメラ抗体作製技術

→ *abciximab(Fab)*

Moriison et al.

1984

リツキシマブ

インフリキシマブ

バシリキシマブ

セツキシマブ

ブレンツキシマブ
ベドチン

ヒト化抗体作製技術

→ *daclizumab*

Johns et al.

1986

パリビズマブ

トラスツズマブ

ゲムツズマブ オゾガマイシン

alemtuzumab

オマリズマブ

efalizumab

ベバシズマブ

natalizumab

トシリズマブ

ラニビズマブ (Fab)

エクシズマブ

セルトリズマブ

モガムリズマブ

ペルツズマブ

トラスツズマブ

エムタンシン

ペゴル (*Fab'+PEG*)

ヒト抗体作製技術 (ファージディスプレイ)

→ アダリムマブ

ベリムマブ

McCafferty

et al. 1990

ヒト抗体作製技術 (ヒト抗体遺伝子導入マウス)

→ パニツムマブ

raxibacumab

Lonberg et al. Green et al.

1994

ゴリムマブ

ウスデキヌマブ

カナキヌマブ

オフアツムマブ

デノスマブ

ipilimumab

1901年ノーベル生理学・
医学賞

★血清療法の開発

エミール・アドルフ・フォン
・ベーリング

1972年ノーベル生理学・医学賞

★抗体の化学構造に関する発見

ジェラルド・モーリス・エデルマン
ロドニー・ロバート・ポーター

1984年ノーベル生理学・医学賞

★モノクローナル抗体の作製法

ジョルジュ・J・F・ケーラー
セーサル・ミルステイン

2018年ノーベル化学賞

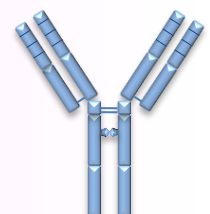
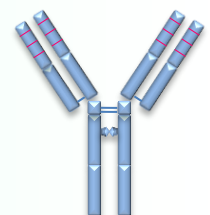
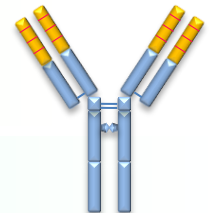
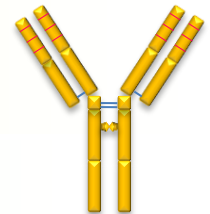
★ファージディスプレイ法

グレゴリー・ウィンター

2018年ノーベル生理学・医学賞

★免疫チェックポイント阻害薬

本庶佑、ジェームズ・P・アリソン



日本で承認されたバイオ医薬品（1985年～）

	1985	1990	1995	2000	2005	2010	2015 (承認年)
ホルモン サイトカイン	インスリン インターフェロン ベータ インターフェロン インターフェロン インターフェロン アルファ (BALL-1) インターフェロン ベータ インターフェロン ガンマ-1a エボエチン アルファ エボエチン ベータ フィルグラスチム レノグラスチム	ソマトロピン ベータ アルファ (NAMALWA) アルファ-2b アルファ (BALL-1) ベータ ガンマ-1a アルファ ベータ フィルグラスチム ナルトグラスチム	セルモロイキン テセロイキン カルペリチド グルカゴン ナルトグラスチム	インスリン リスプロ インスリン アスパルト インスリン グラルギン インターフェロン ベータ-1b インターフェロン アルファコン-1 ベグインターフェロン アルファ-2a ベグインターフェロンアルファ-2b インターフェロン ベータ-1a トラフェルミン	インスリン グルリジン インスリン デテミル インスリン デグルデク ベグビソマント テリパラチド リラグルチド メトレレプチン ダルベポエチン アルファ フォリトロピン ベータ ホリトロピン アルファ	インスリン グルリジン インスリン デテミル インスリン デグルデク ベグビソマント テリパラチド リラグルチド メトレレプチン ダルベポエチン アルファ エボエチン ベータ ペゴル ベグフィルグラスチム	
酵素・血液凝固因子等		アルテプラゼ オクトコグ アルファ ルリオクトコグ アルファ	バミデプラゼ モンデプラゼ イミグルセラゼ エプタコグ アルファ	アガルシダーゼ ベータ ラロニダーゼ アガルシダーゼ アルグルコシダーゼ アルファ イデュルスルファーゼ ガルスルファーゼ エプタコグ アルファ	ラスプリカーゼ ノナコグ アルファ アルファ ドルナーゼ アルファ ベラグルセラゼ アルファ エロスルファーゼ アルファ ツロクトコグ アルファ エフラロクトコグ アルファ ノナコグ ガンマ エフトレノナコグ アルファ トロンボモデュリン アルファ		
抗体類		ムロモナブ-CD3		リツキシマブ トラスツマブ バリビズマブ インフリキシマブ バシリキシマブ	トシリズマブ ゲムツマブ オゾガマイシン ベバシマブ イブリツモマブ アダリムマブ セツキシマブ オマリズマブ ラニビズマブ	ウステキヌマブ ゴリムマブ カナキヌマブ チウキセタン デノスマブ モガムリズマブ セルトリズマブ ペゴル オファツムマブ ベルツマブ トラスツマブ エムタンシン プレントキシマブ ベドチン ナタリズマブ アレムツマブ ニボルマブ セクキヌマブ イビリムマブ ラムシルマブ エボロクマブ	エタネルセプト アバタセプト ロミプロスチム アフリベルセプト
その他						人血清アルブミン	11

1989年
(平成元年)
生物化学部→生物薬品部

赤字：日本発のバイオ医薬品
青字：既にバイオシミラーが承認されたバイオ医薬品

バイオ医薬品に関する規制要件の確立：1st~3rd Decade

1985 1990 1995 2000 2005 2010 2015 (年)

243号通知
組換え医薬品
1984年

1-10号通知
細胞培養医薬品
1988年

ICH Q5B
遺伝子発現構成体
1998年

バイオ後続品指針
2009年

ICH Q5C
安定性
1998年

Quality Vision
2003年

2017年7月5日廃止

ICH Q5D
細胞基材
2000年

Qカルテット

ICH Q8
製剤開発
2006年

ICH Q11
原薬開発・製造
2014年

<Quality by Design>

ICH Q5A
ウイルス安全性
2000年

ICH Q9
品質リスク
マネジメント
2006年

ICH Q10
品質システム
2010年

ICH Q6B
規格試験
2001年

ICH Q5E
製法変更
2005年

1991年
第1回ICH会議

各極での知見の蓄積

各論の国際調和

品質リスクマネジメント活用

組換えDNA技術を応用して製造される医薬品の承認申請に必要な添付資料の作成について

早川堯夫 部長

薬審第243号
(1984年) 昭和59年3月30日
厚生省薬務局
審査・生物製剤課長連名通知

- I 添付資料の範囲の取扱い区分について
- II 添付資料の作成方法について **イ ロ ハ ニ ホ ヘ ト**

I 添付資料の範囲の取扱い区分について

組換えDNA技術は、製造方法として全く新しいものであることにかんがみ、この方法で製造される医薬品は、安全性及び有効性に関する資料が蓄積されるまで、**当分の間**、次のとおり取り扱うこととする。

1 アからウまでに掲げる医薬品については、原則として、昭和五五年五月三〇日薬発第六九八号厚生省薬務局長通知の別表2—(1)(以下「通知別表」という。)の1—(1)**新有効成分含有医薬品として取り扱う。**

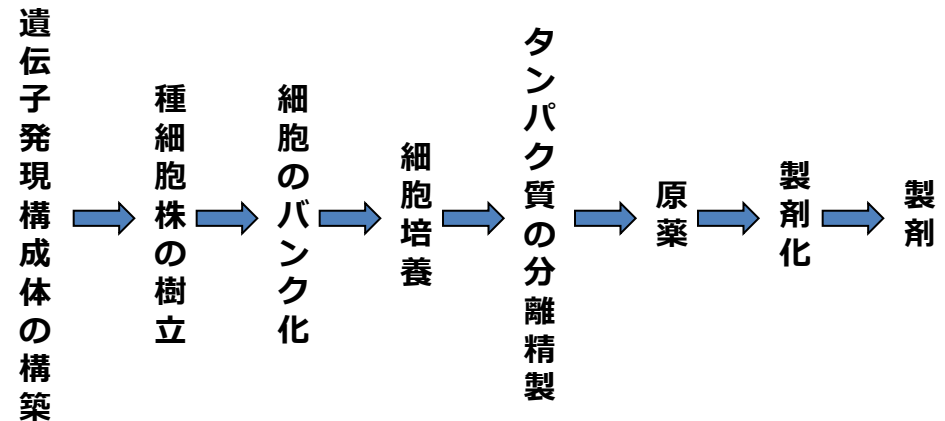
- ア これまで同一有効成分の組換え医薬品が承認されていない組換え医薬品
- イ 既承認の組換え医薬品と目的ペプチドなどの**構造遺伝子の入手方法**が異なる組換え医薬品
- ウ 既承認の組換え医薬品と製造に用いる**宿主・ベクター系**が異なる組換え医薬品

バイオ医薬品の品質に関するICHガイドライン

早川堯夫 部長 ～ 川西 徹 部長



目的物質 : Desired Product



Q5B 組換え細胞中の遺伝子発現構成体の分析

Q5B

Q5D 細胞基剤の由来、調製及び特性解析

Q5D

Q6B 規格及び試験方法の設定

Q6B

Q5C 安定性試験

Q5C

Q5A ウイルス安全性評価
ヒト又は動物細胞株
を製造に用いる場合

Q5A

Q5E 製造工程の変更にともなう同等性／同質性評価

Q5E

Comparability

バイオシミラーに関する規制要件の確立

川西 徹 部長～ 山口照英 部長

バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針

2004

2006

2008

2009

2010

2012

2014

2016

2018

2020 (年)

日本

指針
Q&A

Q&A

Q&A

指針
改定

欧州

EU指令 総論ガイドライン

Biosimilar

品質ガイドライン

改定

改定

非臨床・臨床ガイドライン

改定

製品別 非臨床・臨床ガイドライン

順次改定

エリスロポエチン

インスリン

ソマトロピン

G-CSF

インターフェロン アルファ
抗体医薬品

品質比較
統計手法RP

インターフェロン ベータ
卵胞刺激ホルモン

低分子量ヘパリン

米国

BPCI法 ガイダンス案
PHA法改定

ガイダンス

BPCI法 Q&A

Q&A

Follow-on → Biosimilar
protein
product

Biosimilarity 評価
品質

(統計手法)

臨床薬理
添付文書

品質比較
互換性

バイオ医薬品等の品質管理・安全性評価とガイドライン策定に関する研究

「バイオ後続品の品質・安全性・有効性に関する指針」改定案の作成

旧指針 9.製造販売後調査

当該調査期間においては、有害事象のトレーサビリティを確保することが重要であり、先行バイオ医薬品や同種・同効医薬品とバイオ後続品とを、一連の治療期間内に代替又は混用することは基本的に避ける必要がある。

➡ 新指針ではこの文言は削除。

新指針 7. 製造販売後におけるリスク管理

開発段階において先行バイオ医薬品との同等性／同質性評価で十分に評価できなかった事項を考慮し、製造販売後に収集すべき情報の有無とその内容を明確にすると共に、適切な医薬品リスク管理計画を立案する必要がある。

座長：石井明子

（生物薬品部，研究代表者）

製造販売後調査等検討WG座長：斎藤嘉朗

（医薬安全科学部，研究分担者）

国衛研、厚労省、PMDA、

バイオシミラー協議会、製薬協、日薬連

薬生薬審発 0204 第1号（2020年）令和2年2月4日「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」

2024年現在 日米欧の規制当局は、バイオシミラーの開発と普及を強く推進

10年間で大きく転換

日米欧におけるバイオシミラー承認品目

EU	Japan	US
somatropin insulin glargine insulin lispro Insulin aspart teriparatide epoetin alfa, zeta filgrastim pegfilgrastim follitropin alfa infiximab adalimumab ranibizumab rituximab trastuzumab bevacizumab eculizumab ustekinumab denosumab omalizumab tocilizumab etanercept	ソマトロピン インスリン グラルギン後続1,2 インスリン リスプロ後続1 インスリン アスパート後続1 テリパラチド後続1 エポエチン アルファ後続1 ダルベポエチン アルファ後続1,2,3 フィルグラスチム後続1,2 ベグフィルグラスチム後続1 アガルスダーゼ ベータ後続1 インフリキシマブ後続1,2,3 アダリムマブ後続1,2,3 ラニビズマブ後続1 リツキシマブ後続1,2 トラスツマブ後続1,2,3 ペダシズマブ後続1,2 ウスチキヌマブ後続1 エタネルセプト後続1,2	somatropin Insulin lispro insulin glargine epoetin alpha filgrastim pegfilgrastim Infiximab adalimumab ranibizumab rituximab trastuzumab bevacizumab tocilizumab natalizumab denosumab eculizumab etanercept afibercept
先行品21成分	先行品18成分	先行品18成分

バイオシミラーに係る新たな目標（2023年4月）

2029年度末までに、
バイオシミラーに80%（※1）
以上置き換わった成分数
が全体の成分数の60%（※2）
以上にする。

※1 数量ベース

※2 成分数ベース
（先行バイオ医薬品の数でカウント）

Biosimilars in the EU

86 biosimilar medicines approved in the EU since 2006*

Main therapeutic areas

Cancer Diabetes Rheumatoid arthritis

Safety data from 1 million patient-treatment years show that biosimilars are safe and can be used interchangeably.

*As of 1 September 2022. This figure includes approved biosimilars not yet available in the EU market.

#Biosimilars



Are you on a biologic medication?

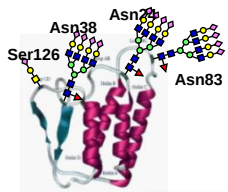
What you need to know about biosimilar treatment options.

The U.S. Food and Drug Administration (FDA) has approved many biologics (biological medicines) for the treatment of various conditions, including cancer, diabetes, rheumatoid arthritis, and others. These medicines are made from living organisms or their components. They are often expensive and can be difficult to use, especially for people with certain conditions. Biosimilars are medicines that are very similar to biologics and can be used interchangeably. They are often less expensive and easier to use. The FDA has approved many biosimilars, and more are being developed. If you are on a biologic medication, you may want to talk to your doctor about switching to a biosimilar. A biosimilar is an FDA-approved biologic that is highly similar to the biologic it is intended to replace. It has been shown to be safe and effective in clinical studies. Biosimilars are often used to treat the same conditions as biologics, but they may have different side effects or may be more effective. It is important to talk to your doctor about the risks and benefits of switching to a biosimilar.

How is a biologic like other drugs?

Biosimilars are medicines that are very similar to biologics and can be used interchangeably. They are often less expensive and easier to use. The FDA has approved many biosimilars, and more are being developed. If you are on a biologic medication, you may want to talk to your doctor about switching to a biosimilar. A biosimilar is an FDA-approved biologic that is highly similar to the biologic it is intended to replace. It has been shown to be safe and effective in clinical studies. Biosimilars are often used to treat the same conditions as biologics, but they may have different side effects or may be more effective. It is important to talk to your doctor about the risks and benefits of switching to a biosimilar.

For more information on biosimilars, visit www.fda.gov/biosimilars and talk to your doctor to learn more.



日本薬局方 糖鎖試験法

川崎ナナ 部長
原園 景

一般試験法 <2.64>糖鎖試験法

1. 単糖分析

2. オリゴ糖分析／糖鎖プロファイル法

3. 糖ペプチド分析

4. 糖タンパク質のグリコフォーム分析

参考情報

1. 単糖分析

- 1.1. 糖タンパク質の分離及び精製
- 1.2. 単糖の遊離
- 1.3. 単糖の定量

2. オリゴ糖分析／糖鎖プロファイル法

- 2.1. 糖タンパク質の分離及び精製
- 2.2. 糖鎖の遊離及び精製
- 2.3. 遊離糖鎖の分析
- 2.4. ピークの帰属・同定

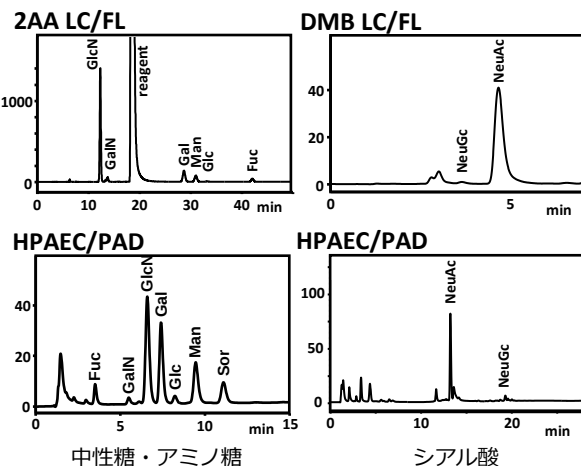
日本薬局方



第十七改正日本薬局方
平成28年3月 厚労省 告示

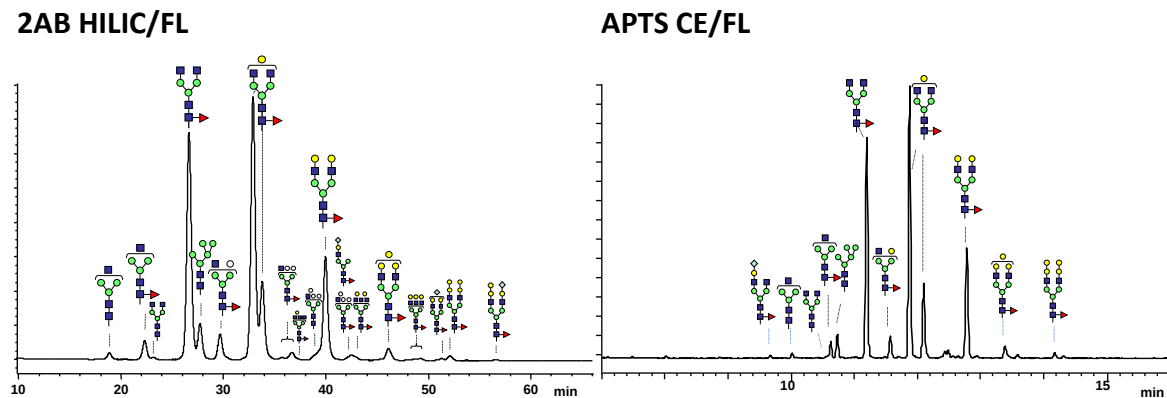
単糖分析

エポエチン



オリゴ糖分析／糖鎖プロファイル法

抗体医薬品の標準的糖鎖試験法

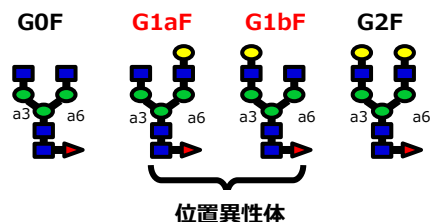


バイオ医薬品の品質評価において重要な糖鎖試験法に関し、各分析法の概要と用途、試験法確立における留意事項等を明示。

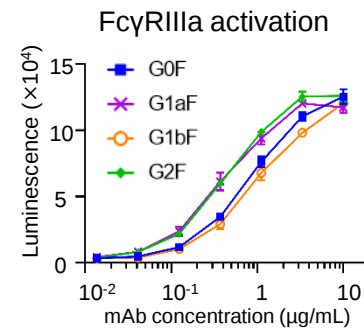
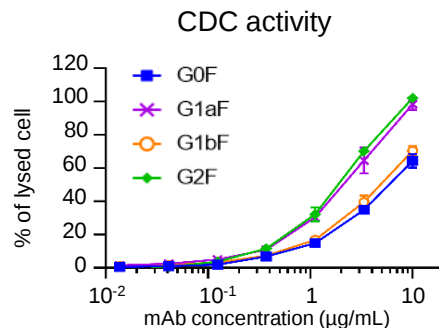
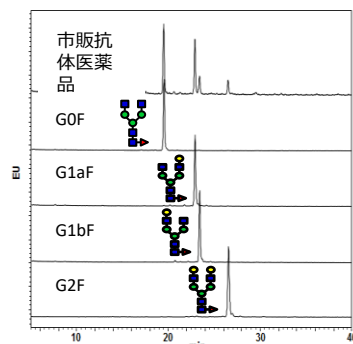
N結合型糖鎖の構造が抗体医薬品のエフェクター活性に及ぼす影響評価

糖鎖挿げ替え技術により、4種類のコアフコシル化複合型糖鎖を持つ糖鎖均一化抗CD20抗体を作製し、生物活性を評価。

コアフコシル化複合型糖鎖



抗体の糖鎖分布解析

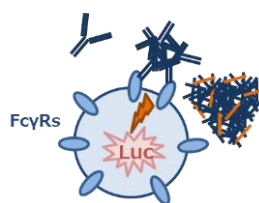
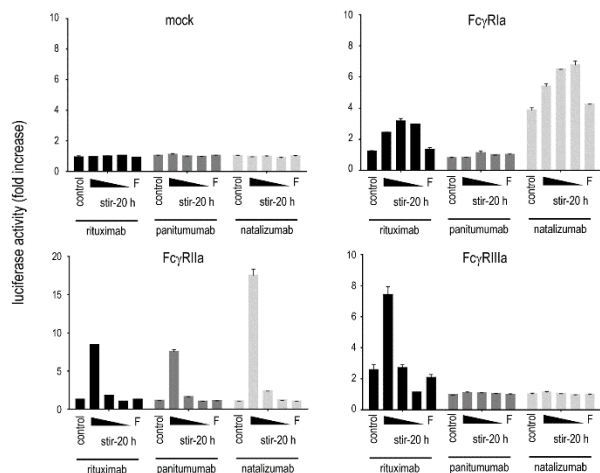


末端ガラクトース結合位置の異なる位置異性体 (G1aF, G1bF) に関し、エフェクター活性に差異があることを明らかにした。

Aoyama M, Hashii N, et al. MAbs. 2019; 11: 826-836.

抗体医薬品凝集体による Fcγ 受容体活性化

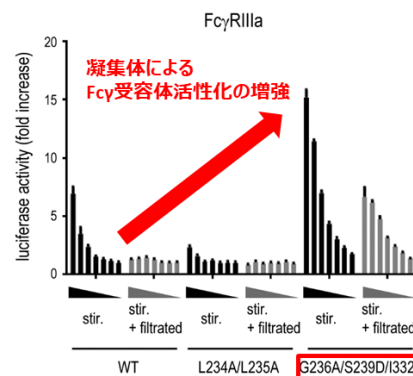
IgG サブクラスの異なる抗体医薬品凝集体によるFcγ 受容体活性化プロファイルの違い



独自に開発した Fcγ 受容体発現レポーター細胞株に抗体医薬品凝集体を添加して Fcγ 受容体活性化を測定

⇒ 免疫原性の惹起に関わる意図せぬ免疫細胞活性化の評価

抗体 Fc 領域の改変に伴うFcγ受容体活性化能の変化



抗体改変によって凝集体による免疫細胞活性化のリスクが変化することを示唆

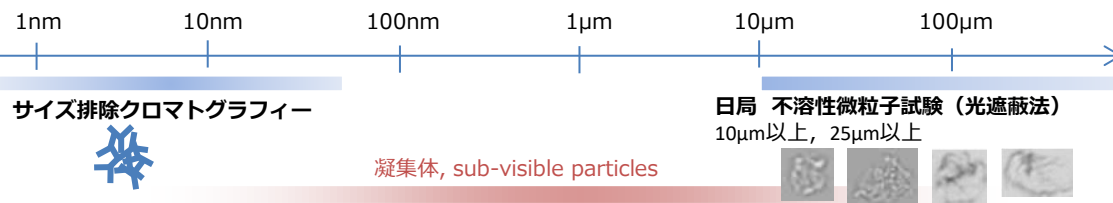
Tada M et al. J Pharm Sci. 2020; 109(1): 576-583.

ADCC活性増強改変抗体

バイオ医薬品製剤に含まれる不純物の評価法

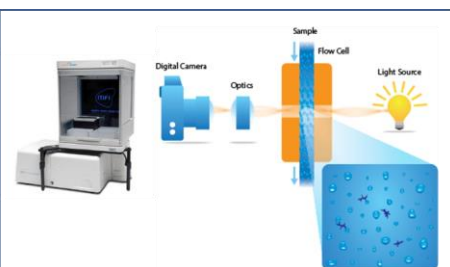
柴田寛子、木吉真人

バイオ医薬品製剤中 凝集体／不溶性微粒子の評価法



光遮蔽(LO)法とフローイメージング(FI)法の分析性能比較

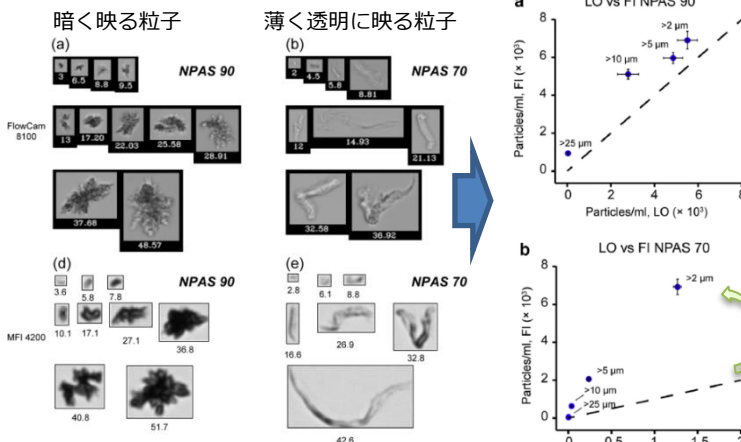
フローイメージング法の原理



撮影された画像を解析することで
粒子の大きさ、個数、形状を測定

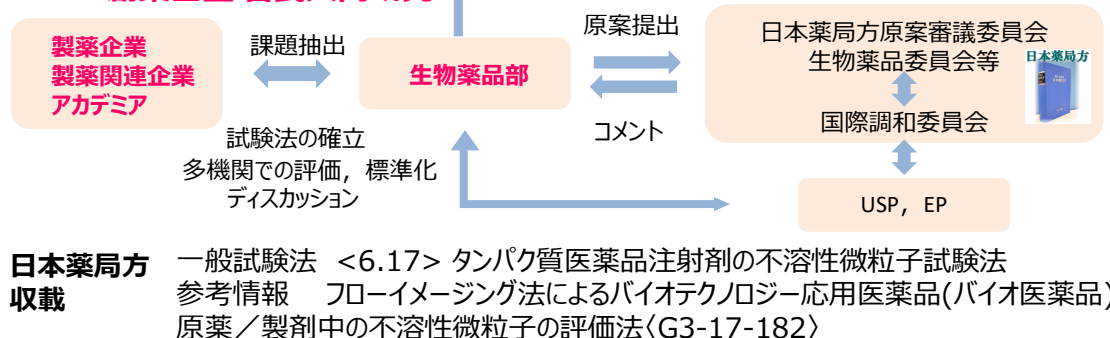
分散している溶液とのコントラストに基づいて
粒子が認識されるため、
透明度の高い粒子も検出されやすい

NPAS90: 90 °C 加熱試料 NPAS70: 70 °C 加熱試料



Kiyoshi M. et al. J Pharm Sci 2019

AMED創薬基盤 官民共同研究



AMED創薬基盤推進研究事業研究班 ミーティングレポート



Special Topic Commentary

Recent Achievements and Current Interests in Research on the
Characterization and Quality Control of Biopharmaceuticals in
Japan

Akiko Ishii-Watabe^{1,2}, Hiroko Shibata¹, Hiroyuki Suetomo², Yosuke Ikeda³,
Srivalli Telikepalli⁴, Masato Kiyoshi¹, Yu Hayashi⁵, Takashi Muto⁶, Yukako Tanaka⁵,
Satomi Ueda⁷, Takafumi Iwura⁸, Satoshi Saitoh⁹, Michihiko Aoyama¹,
Akira Harazono¹, Masashi Hyuga¹, Yukihiro Goda¹, Tetsuo Torisu¹,
Susumu Uchiyama¹



National Institute of Health Sciences (NIHS)
Osaka University
AcroScale Inc.
Ajinomoto Co., Inc.
Astellas Pharma Inc.
Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd.
Daiichi Sankyo Co., Ltd.
Immuno-Biological Laboratories Co., Ltd.
Japan Blood Products Organization
JCR Pharmaceuticals Co., Ltd.
Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.
Kyowa Kirin Co., Ltd.
Meiji Seika Pharma Co., Ltd.

Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation
Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.
Nihon Pharmaceutical Co., Ltd.
Nippon Kayaku Co., Ltd.
Ono Pharmaceutical Co., Ltd.
Shimadzu Corporation
Sumitomo Bakelite Co., Ltd.
Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.
Takeda Pharmaceutical Company Limited
Terumo Corporation
Toray Research Center, Inc.
Tosoh Corporation
U-Medico Co., Ltd.

26機関

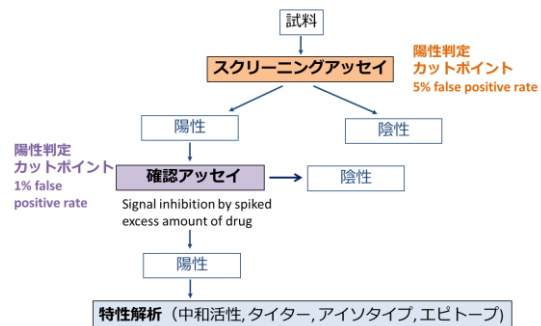
Supported by Japan Agency for Medical Research and Development



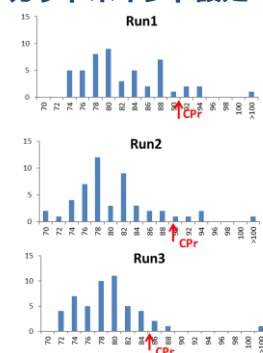
J Pharm Sci. 2020 May;109(5):1652-1661

抗薬物抗体（ADA）測定系における陽性判定基準に関する検討

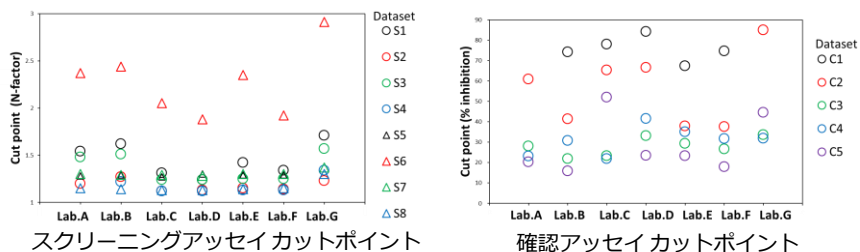
段階的アプローチ(Tiered approach)による免疫原性評価



薬物非投与検体を用いたカットポイント設定



13個のデータセットに対し、7機関で独自に設定されたカットポイント値の比較

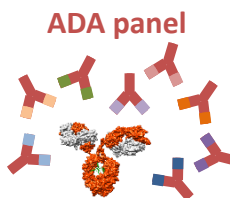


- ✓ データ変換方法の比較
- ✓ 外れ値の除外の有無によるカットポイントの違い
- ✓ 計算方法によるカットポイントの違い
(パラメトリック法, ノンパラメトリック法, 信頼区間下限法 (FDA推奨))

カットポイントの設定に影響する統計的要因を明らかにするとともに、解析手法選択の考え方を整理。→ガイドライン案に活用 (2023)

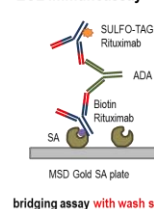
ADAパネル構築と国際標準品策定に向けた検討

ADAパネル構築 各種ADA測定系の性能比較への活用

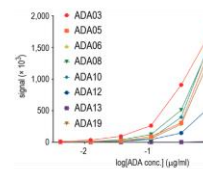


抗体医薬品
 ✓ リツキシマブ
 ✓ アダリムマブ
 ✓ インフリキシマブ

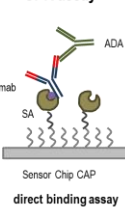
ECL immunoassay



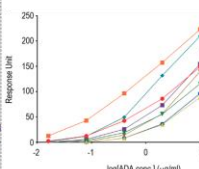
bridging assay with wash step



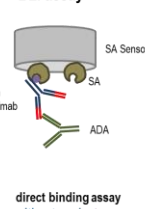
SPR assay



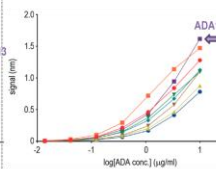
direct binding assay without wash step



BLI assay



direct binding assay without wash step



WHO国際標準品としての策定に向けた取り組み



国際共同検定の実施
国際標準品の策定

頒布

提供

ADA評価系の
標準品として活用



国立衛研・生物薬品部
ADAパネルの構築
特性解析、大量調製

NIBSCにサンプルを提供し、国際共同検定実施 (2023-2024)

エクソソーム製剤の品質評価に関する研究

エクソソーム：

- 直径100nm前後の細胞外小胞（Extracellular Vesicle）であり，後期エンドソームに由来
- 生体内では、細胞間の情報伝達を担うとされる。

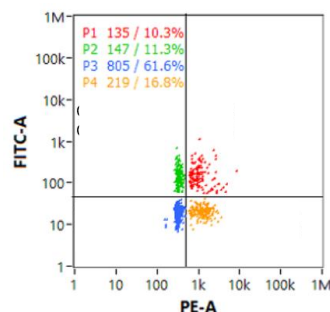
新モダリティバイオ医薬品としてエクソソームが注目され、間葉系幹細胞由来エクソソーム等の開発が進んでいるが、特性解析技術や品質確保の方策は未確立。

エクソソーム製剤の品質確保に必要な特性解析法の確立

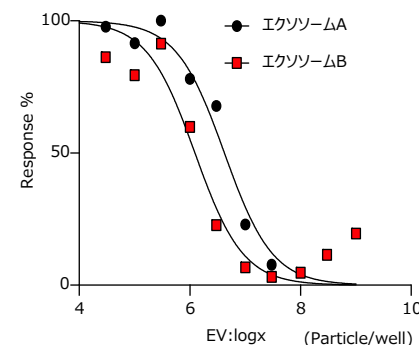
西村仁孝、山元智史

必要と考えられる特性解析

- ◆ 構造
形態，粒子径
- ◆ 組成（表面，内包）
タンパク質プロファイル
糖鎖プロファイル
DNA, RNAプロファイル
脂質プロファイル
- ◆ 物理化学的性質
粒子径分布
表面電荷プロファイル
- ◆ 生物活性
標的細胞との結合，移行，
物質導入，その後の細胞応答
- ◆ 不純物
微粒子不純物
可溶性不純物
(工程由来，目的物質由来)
- ◆ 含量
粒子濃度，タンパク質濃度
活性成分量



ナノフローアナライザーを用いた単一粒子レベルでの表面分子解析



細胞を用いた生物活性評価

有効成分

API : Active pharmaceutical ingredient

目的物質
Desired product

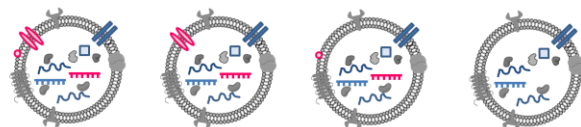
活性成分
Active substances

目的物質関連物質
Product-related substances

作用機序の解明
(体内動態制御機構を含む)
+
体内動態・薬理作用に関わる分子の探索

活性成分の特定，目的物質の定義

- 適切な品質管理
- 製法変更時の同等性/同質性評価



目的物質由来不純物
Product-related impurities

AMED医薬品等規制調和・評価研究事業
「エクソソーム製剤の品質管理戦略構築に関する研究」
エクソソーム製剤の品質確保のためのガイドライン案作成中

- ・品質管理戦略の概要
- ・細胞基材の樹立と管理
- ・エクソソーム製剤の品質特性
- ・製造工程（培養工程，精製工程）管理
- ・重要品質特性の特定
- ・ウイルス安全性
- ・特性解析
- ・規格及び試験方法
- ・リスクアセスメント
- ・その他

本日の話題

1. 生物化学部～生物薬品部

日本のバイオリジクスの歴史を紐解く

2. 生物薬品部におけるバイオ医薬品RS研究

モダリティのライフサイクルとRS

➤ ガイドライン作成

➤ 評価技術の開発と標準化

3. バイオ医薬品からの学びとこれからの課題

バイオ医薬品を通じて生物製品部が経験してきた波

◆モダリティの出現と発展

- 時代を変えるノーベル賞級のブレークスルー
- + 製造、品質評価・管理に関する技術開発 (RS)
- + 規制要件の確立・国際調和 (RS)

◆新モダリティ ⇒ 創薬プラットフォーム化 ⇒ 2つに分岐

- ①プラットフォームからの更なる発展 (例: IgG1→様々な改変型抗体医薬品)
→改変型に対応した評価 (RS)
- ②バイオ後続品 (バイオシミラー)
開発者独自の製品 ⇒ 人類の共通財産へ、社会的要請 (RS)
→バイオシミラーでは、より効率的な開発手法が求められる (RS)

◆モダリティに関して未知・未経験の要素が多い段階でも、ガイドラインは必要とされる

- リスクアセスメント→リスク低減・受容の見極め、推奨事項提示 (RS)
- 知見が蓄積された段階での見直し (RS)

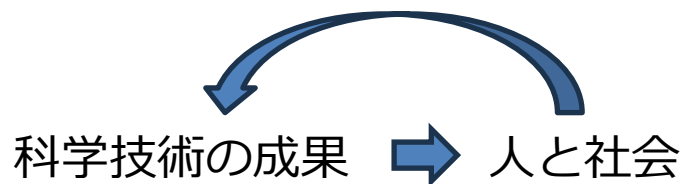
◆経験に基づくアプローチ ⇒ リスクベースアプローチ (RS)

モダリティのライフサイクルとレギュラトリーサイエンス

モダリティのライフサイクル（バイオ医薬品の場合）

- ↓ モダリティ出現
- ↓ 技術の成熟、承認品目増加、プラットフォーム化
- ↓ 後続品との共存、二極化
- ↓ 社会的要請の増加

✓ 開発と規制のトレンドは、
10年単位ぐらいでスケー
ジが変わってきた



RS研究の課題設定に、
社会的要素が大きく影響

科学的研究の流れに、
社会的要請を機動的に取り込む

基本は変わらない

国立医薬品食品衛生研究所の
試験研究の中期的計画

- ① 世界最高レベルの医薬品・医療機器等の開発が進むとともに、国民ひとりひとりに最適、最速な医療が提供されるようになる

Mission-oriented science

レギュラトリーサイエンス

「**科学技術の成果を人と社会に役立てる**ことを目的に、根拠に基づく的確な予測、評価、判断を行い、科学技術の成果を人と社会との調和の上で最も望ましい姿に調整するための科学」

（第4次科学技術基本計画 平成23年8月19日閣議決定）

バイオ医薬品に関するRS研究の課題

①新モダリティバイオ医薬品への対応

- 改変抗体（修飾抗体、融合抗体、二重特異性抗体等）、抗体模倣タンパク質
- エクソソーム

②バイオ医薬品に関して未解決の課題の解決

- 免疫原性の予測・評価
- 各品質特性と臨床有効性・安全性の関連付け、in vitroモデル

社会的要因

③創薬環境の変化や技術の進歩に伴って生じている課題の解決

- 製造・品質評価技術の高度化
 - 連続生産、工程解析技術（PAT）、Multi-attribute method
- 迅速承認等に対応した短期間での品質管理戦略構築
 - 安定性予測
- インフォマティクス・予測モデルを利用する方法の信頼性確保（免疫原性予測法、安定性予測法、工程解析技術等）
- 国際調和

＜共通基盤技術＞

生物薬品部について

組織



所掌



研究概要



研究業績



生物薬品部の歩み



バイオ医薬品の情報箱

承認されたバイオ医薬品 >

抗体医薬品・Fc融合タンパク質 >

バイオ後続品 >

ヘパリン関連情報 >

バイオ医薬品と免疫原性 >

一般的名称 >

ガイドライン >

バイオ医薬品関連モックアップ >

生物薬品部の歩み

生物薬品部は、平成元年（1989年）に生物化学部からの改組により発足しました。令和元年（2019年）春に創部30年となる機会に、国立医薬品食品衛生研究所年報の中から、生物薬品部の業務報告を抜粋して、生物薬品部HPに掲載致します。生体試料由来医薬品からバイオ医薬品に発展してきた我が国の生物薬品に関する歴史の一端を、ここから読み取って頂けると幸いです。

バイオ医薬品は、常にその時代のアンメットメディカルニーズを満たす医薬品として開発され、発展してきました。最近では、製品が多様化し、関連する疾患領域も広がっています。生物薬品部では、これからも、科学技術の進展が迅速に適切な形で社会への恩恵となるよう、バイオ医薬品に関するレギュラトリーサイエンス研究を進めて参ります。関係の皆様からのご指導ならびにご協力をよろしくお願い申し上げます。

国立医薬品食品衛生研究所報告

生物化学部（1947年～1988年）、生物薬品部（1989年～）の業務報告

- > 1969年以前については、インスリン関連の報告を抜粋して掲載しています。
- > 衛研報告では、前年度の業務を報告しているため、各号に記載の内容は、その前年度の研究・業務の内容となります。
- > [国立医薬品食品衛生研究所報告のホームページ](#)
- > [国立衛生試験所百年史（昭和50年、1975年）](#) , [生物化学部（抜粋）](#)
- > [創立130周年記念講演会 概要集](#)

お知らせ

更新情報

- > 2024. 5.28 「バイオ医薬品・バイオシミラー」に関するリンクを掲載しました。

日向昌司

謝 辞

早川堯夫先生、山口照英先生、川西 徹先生、川崎ナナ先生

生物薬品部



2024年（令和6年）7月23日 殿町庁舎



ご清聴ありがとうございました

