



令和元年度 国立医薬品食品衛生研究所シンポジウム

—医薬品・医療機器分野における品質・安全性評価法の最前線—

2019年7月30日（火）国立医薬品食品衛生研究所 共用会議室

バイオ医薬品の品質安全性確保のための レギュラトリーサイエンス研究

国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部

石井 明子

本日の話題

1. バイオ医薬品と生物薬品部について

2. バイオ医薬品の品質安全性確保のためのRS研究

- (1) AMED-HS官民共同研究における品質評価法の開発と標準化
- (2) 免疫原性評価に関する研究と国際的貢献

3. バイオ医薬品とRS研究：今後の展望

バイオ医薬品とは

バイオ医薬品 = バイオテクノロジー応用医薬品

- 遺伝子組換え技術
- 細胞培養技術

化学合成医薬品

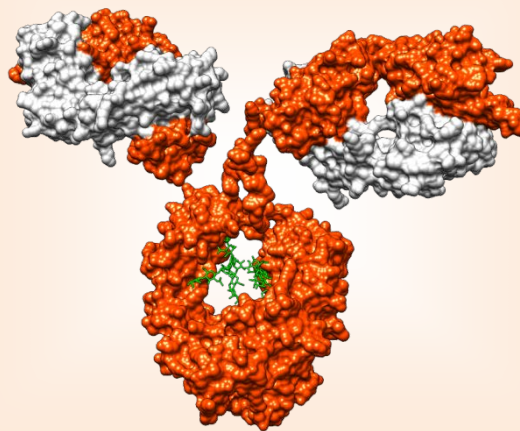
低分子化合物



分子量：数百

バイオ医薬品

タンパク質

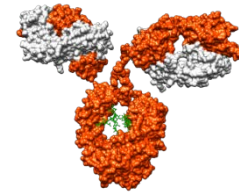
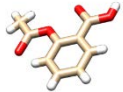


分子量：3000～300,000ぐらい

ペプチド～タンパク質医薬品

ペプチド

タンパク質



100 1,000 3,000 10,000 150,000 300,000

化学合成

遺伝子組換え

エデルカルセチド
7aa : 1,048

ランレオチド
9aa : 1,096

オクトレオチド
7aa : 1,139

パシレオチド
7aa : 1,435

リナクロチド
14aa : 1,526

オキシトシン
9aa : 1,007

バソプレシン
9aa : 1,084

カルペリチド
28aa : 3,080

テトラコサチド
24aa : 3,293

グルカゴン
29aa : 3,485

リラグルチド
31aa+アシル鎖 : 3,751

セマグルチド
31aa+修飾 : 4,113

テリパラチド
34aa : MW4,117

エキセナチド
39aa : 4,186

リキシセナチド
44aa : 4,858

インスリン
51aa : 5,807

抗体医薬品
MW 約150,000

第VIII因子
MW 約300,000

塩は省略して記載

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	ソマトロピン	セルモロイキン テセロイキン	メカセルミン	インスリン リスプロ	インスリン グルリジン
インターフェロン ベータ			カルベリチド	インスリン アスパルト	インスリン デテミル インスリン デグルデク
インターフェロン	アルファ (NAMALWA)		グルカゴン	インスリン グラルギン	ペグビソマント
インターフェロン	アルファ-2b			インターフェロン ベータ-1b	テリパラチド
インターフェロン アルファ (BALL-1)				インターフェロン アルファコン-1	リラグルチド
インターフェロン ベータ				ペグインターフェロン アルファ-2a	メトレプレチン
インターフェロン ガンマ-1a				ペグインターフェロンアルファ-2b	
エボエチン アルファ				インターフェロン ベータ-1a	
エボエチン ベータ				トラフェルミン	ダルベポエチン アルファ
フィルグラスチム					フォリトロピン ベータ エボエチン ベータ ペゴル
レノグラスチム			ナルトグラスチム		ホリトロピン アルファ ペグフィルグラスチム

酵素・血液凝固因子等

アルテプラゼ	バミデプラゼ	アガルシダーゼ ベータ	ラスプリカーゼ
	モンデプラゼ	ラロニダーゼ ノナコグ アルファ	
	イミグルセラゼ	アガルシダーゼ アルファ	ドルナーゼ アルファ
オクトコグ アルファ			ベラグルセラゼ アルファ
	ルリオクトコグ アルファ		エロスルファーゼ アルファ
	エプタコグ アルファ	アルグルコシダーゼ アルファ	ツロクトコグ アルファ
		イデュルスルファーゼ	エフラロクトコグ アルファ
		ガルスルファーゼ	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
ベバシズマブ
イブリツモマブ チウキセタン
アダリムマブ デノスマブ
セツキシマブ モガムリズマブ
オマリズマブ セルトリズマブ ペゴル
ラニビズマブ オファツムマブ
ベルツマブ
トラスツマブ エムタンシン
エクリズマブ プレンツキシマブ ベドチン
バニツムマブ ナタリズマブ
アレムツマブ
ニボルマブ
セクキヌマブ
アバタセプト
ロミブロスチム
アフリヘルセプト
イビリムマブ
ラムシルマブ
エボロクマブ

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

その他

人血清アルブミン

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
インターフェイ

ソマトロピン

セルモロイキン

メカセルミン

インスリンリスプロ

インスリン グルリジン

生体内タンパク質をコピー＆改変した薬
⇒ 主に、足りない生理活性タンパク質を補う働き

インスリン

⇒ 糖尿病

血液凝固因子

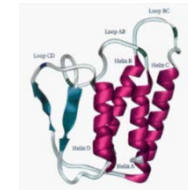
⇒ 血友病

エリスロポエチン

⇒ 腎性貧血

リソソーム酵素

⇒ リソソーム酵素欠損症



酵素・血液凝固

抗体類

免疫グロブリン骨格を利用して作った薬
⇒ 主に、病気の原因になる分子の機能を止める働き

抗TNF抗体

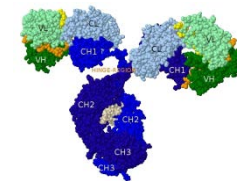
⇒ 関節リウマチ

抗HER2抗体

⇒ 乳がん

抗PD-1抗体

⇒ 悪性黒色腫



青字：
赤字：

その他

人血清アルブミン

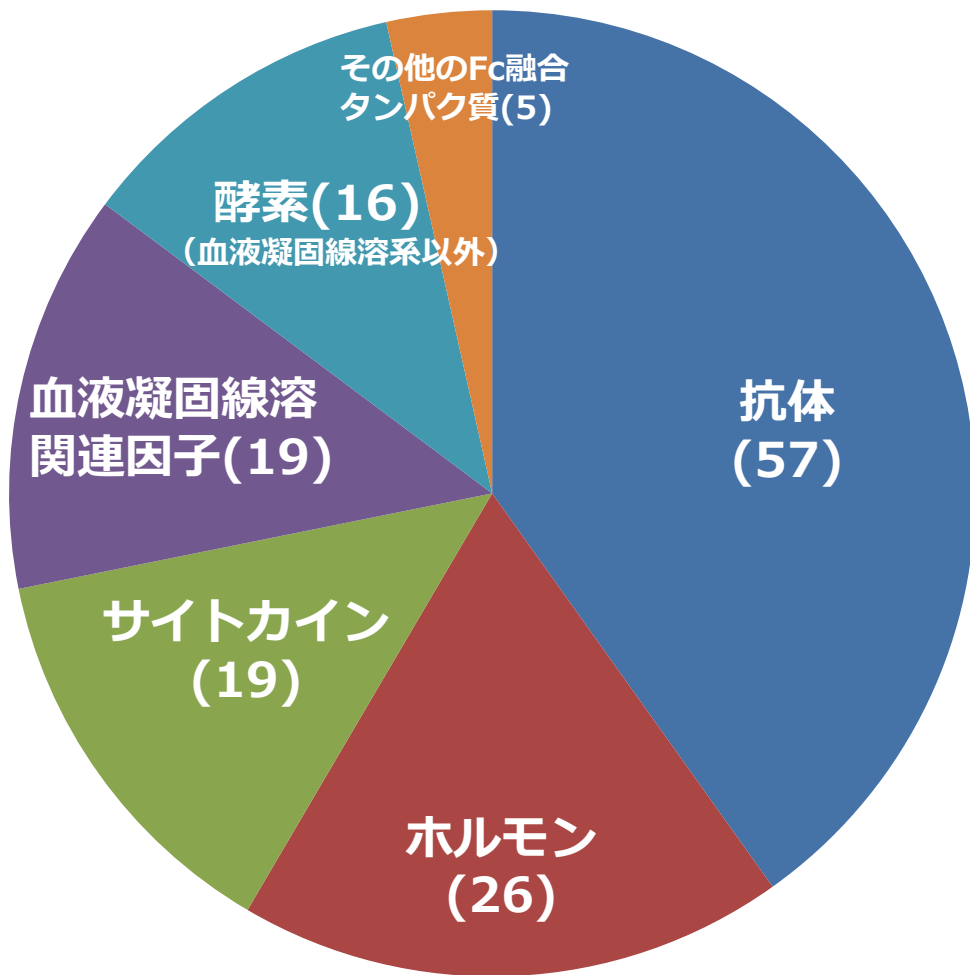
日本で承認されたバイオ医薬品（2015年～）

2015 2020 (承認年)

ホルモン サイトカイン	デュラグルチド コリオゴナドトロピン セマグルチド	アルファ
酵素・ 血液凝固因子等	アスホターゼ アルファ コラーゲナーゼ カトリデカコグ アンチトロンビン ガンマ セベリパーゼ アルファ オクトコグ ベータ ルリオクトコグ アルファ ペゴル アルブトレペノナコグ アルファ ロノクトコグ アルファ コンドリアーゼ ダモクトコグ アルファ ペゴル ノナコグ ベータ ペゴル エラベグアデマーゼ	
抗体類	ラムシルマブ イビリムマブ エボロクマブ メボリズマブ アリロクマブ イクセキズマブ プロダルマブ イダルシズマブ エロツズマブ ペムプロリズマブ サリルマブ ベズロトクスマブ ベリムマブ ダラツムマブ アベルマブ アフリベルセプト ベータ デュビルマブ アデゾリズマブ ベンラリズマブ イノツズマブ オゾガマイシシ エミシズマブ グセルクマブ デュルバルマブ オビヌツズマブ ペドリズマブ ブリナツモマブ ロモソズマブ リサンキズマブ	

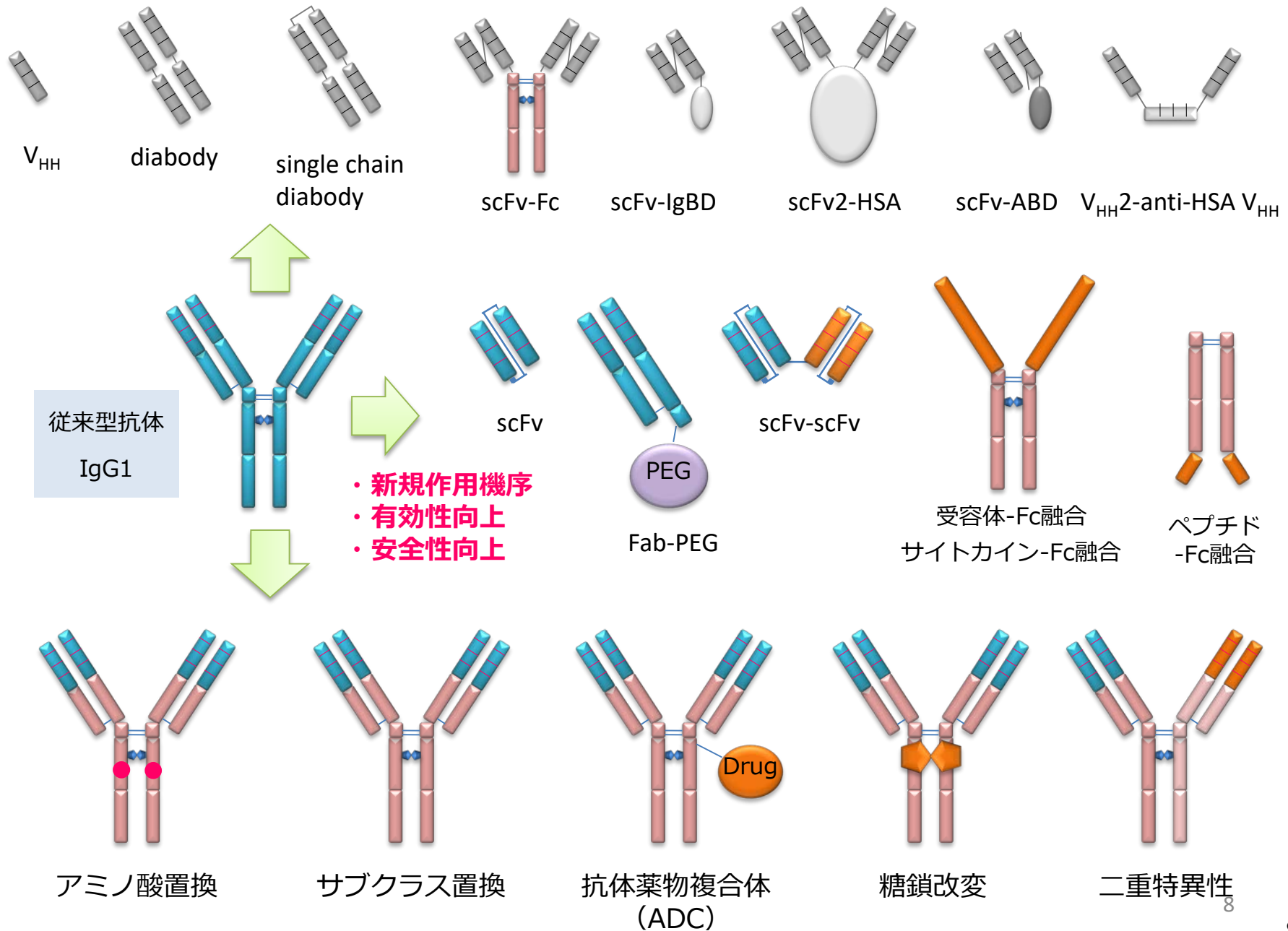
赤字：
日本発のバイオ医薬品

日本で承認された新有効成分バイオ医薬品



142品目

バイオ医薬品の新たなモダリティ：改変型抗体医薬品



テーマ別に探す

報道・広報

政策について

厚生労働省について

統計情報

[ホーム](#) > [政策について](#) > [分野別の政策一覧](#) > [健康・医療](#) > [医療](#) > [医薬品・医療機器産業の振興について](#) > バイオ医薬品・バイオシミラー講習会ページ

バイオ医薬品・バイオシミラー講習会

■ バイオ医薬品とバイオシミラーを正しく理解していただくための講習会を開催します

厚生労働省は、9月15日から年度末にかけて、全国で、バイオ医薬品とバイオシミラーを正しく理解していただくための講習会を開催します。

この講習会は、バイオ医薬品やバイオシミラーの有効性・安全性等について、医療関係者や一般市民の理解を深めることで、バイオシミラーの理解を促進し、普及を図ることを目的に、今年度から開催します。

参加費は無料です。申し込みは以下の窓口からお願いします。

■ 申し込み窓口

- 1 医療関係者向け [一般社団法人日本病院薬剤師会ホームページ](#)
- 2 市民公開講座: [三菱UFJリサーチ&コンサルティングホームページ](#)
◎2018年10月27日(土) [案内・申込書類\(東京会場\)](#) (終了しました)
◎2019年1月19日(土) [案内・申込書類\(奈良会場\)](#) (終了しました)

生物薬品部は、
講習会資料作成及び講演に協力

講師

石井明子 (金沢, 大阪)
日向昌司 (東京2回, 札幌, 鹿児島)
柴田寛子 (徳島)
原園 景 (広島)

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000132762_00005.html

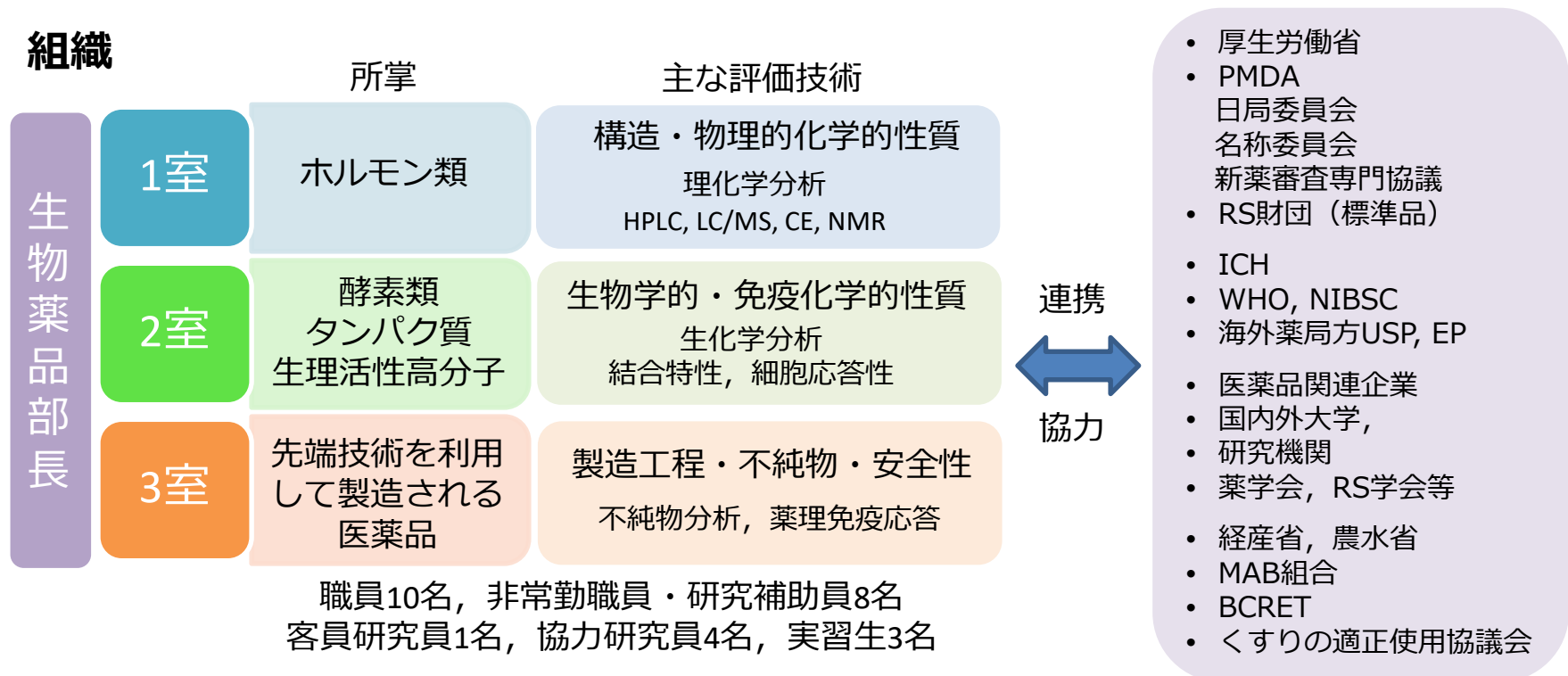
生物薬品部の使命

バイオ医薬品等の品質・有効性・安全性確保を通じた 社会への貢献

バイオ医薬品等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

組織



本日の話題

1. バイオ医薬品と生物薬品部について

2. バイオ医薬品の品質安全性確保のためのRS研究

- (1) AMED-HS官民共同研究における品質評価法の開発と標準化
- (2) 免疫原性評価に関する研究と国際的貢献

3. バイオ医薬品とRS研究：今後の展望

次世代バイオ医薬品の品質安全性確保のためのRS研究

アンメットメディカルニーズを満たす次世代バイオ医薬品開発の進展、
製造・分析技術の高度化

問題点 ✓次世代医薬品の特性や、先端的な製造・分析技術に対応した品質評価法の開発・標準化が不十分.



✓各企業が個別に品質評価法を構築する必要があり、効率的な医薬品開発の妨げとなっている.



RS研究

種々のバイオ医薬品に共通して適用できる品質評価法を開発・標準化し、各医薬品の適切な品質管理戦略構築を迅速化.



**期待される
効果**

本研究により整備される標準的評価手法の利用による

- 次世代医薬品の品質確保
- 承認申請までに必要な開発期間短縮, コスト削減



AMED創薬基盤推進研究事業
次世代医薬品の効率的実用化推進のための品質評価技術基盤の開発
(代表：合田副所長)

バイオ医薬品グループ 参加機関

国立医薬品食品衛生研究所
大阪大学
(株)アクロスケール
味の素(株)
アステラス製薬(株)
小野薬品工業(株)
キッセイ薬品工業
協和キリン(株)
JCRファーマ(株)
(株)島津製作所
住友ベークライト(株)
第一三共(株)
大日本住友製薬(株)

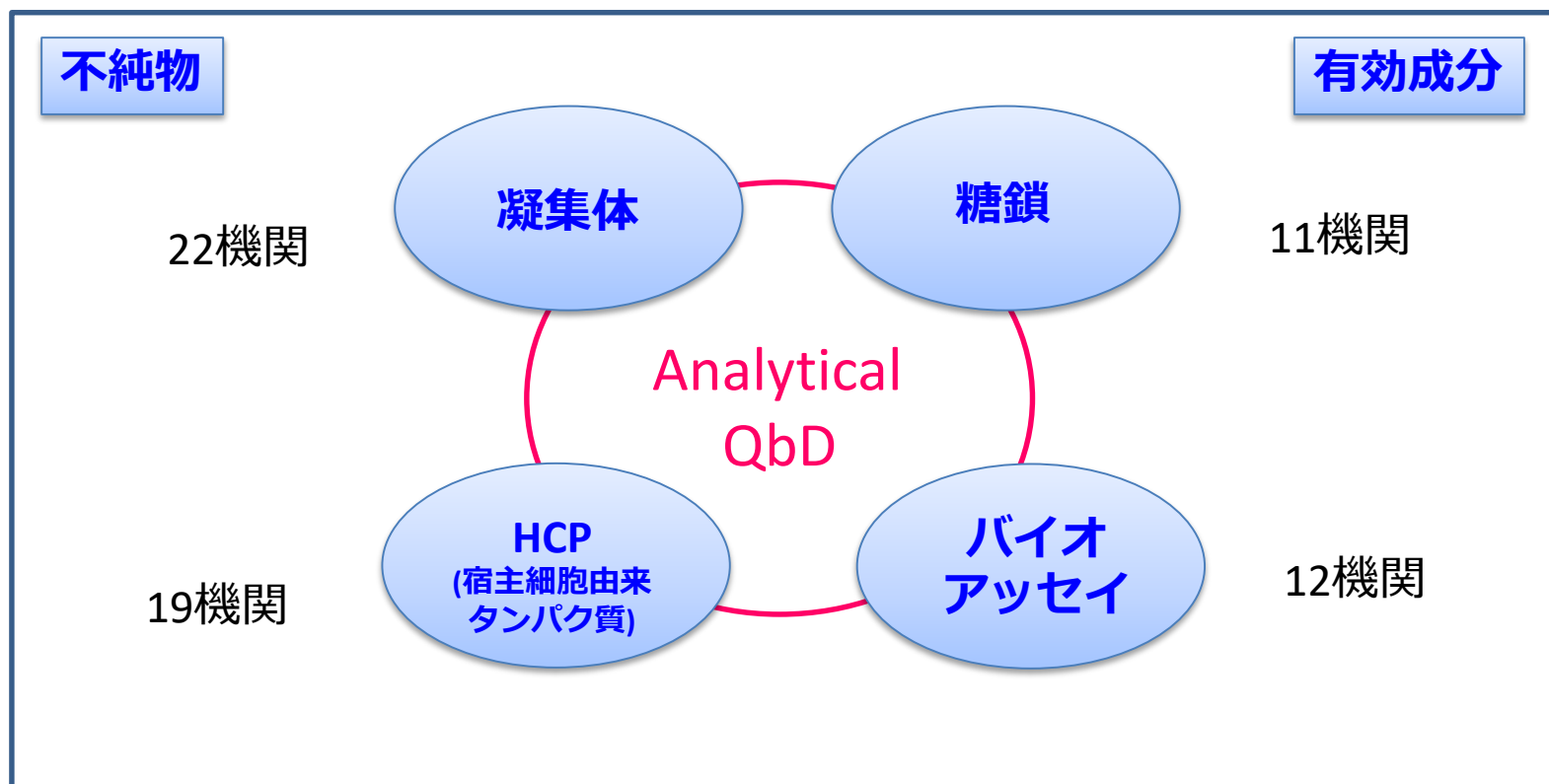
武田薬品工業(株)
田辺三菱製薬(株)
中外製薬工業(株)
テルモ(株)
東ソー(株)
(株)東レリサーチセンター
日本化薬(株)
(一社)日本血液製剤機構
日本製薬(株)
Meiji Seika ファルマ(株)
(株)免疫生物研究所
持田製薬(株)
(株)ユー・メディコ

(社名五十音順)

計26機関

バイオ医薬品グループ 活動目標

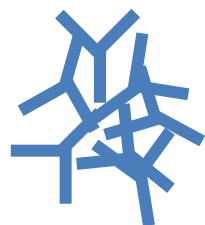
バイオ医薬品開発に必要な共通基盤技術の確立・標準化



- ✓ 科学とリスクに基づく適切な分析法の開発
- ✓ 分析法のライフサイクルマネジメント

凝集体／不溶性微粒子とバイオ医薬品の安全性

リスク：想定される影響×不確かさ



リスク源

事象

結果

凝集体／
不溶性微粒子

抗薬物抗体産生

有効成分の血中半減期短縮
活性中和による有効性低下
Ⅰ型アレルギー
Ⅲ型アレルギー

ワースト
ケース

凝集体／不溶性微粒子は，バイオ医薬品の重要品質特性

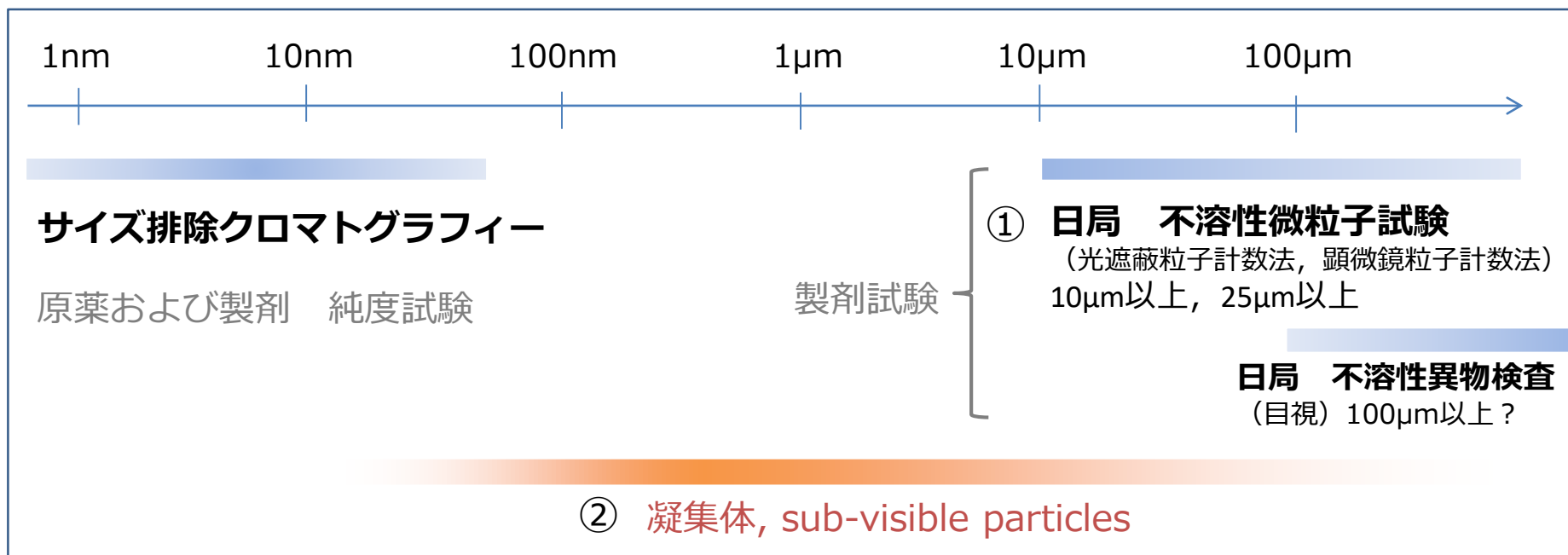
課題

✓凝集体／不溶性微粒子の分析法



✓凝集体／不溶性微粒子と免疫原性等との関連

凝集体/不溶性微粒子評価法の課題



課題① 日局不溶性微粒子試験（光遮蔽法）の低容量化
<6.17>タンパク質医薬品注射剤の不溶性微粒子試験法
(JP17-2収載)

課題② 既存の方法で評価されていない凝集体/不溶性微粒子の分析法

分析法：Flow Imaging

Field Flow Fractionation

レーザー回折・散乱法

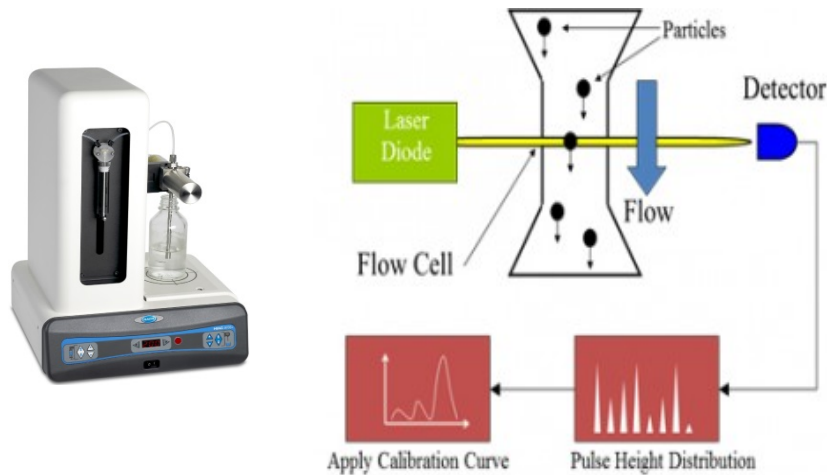
超遠心分析 etc.



既存の方法で評価されていない凝集体の評価方法 ：フローイメージング(FI)法

光遮蔽(LO)法

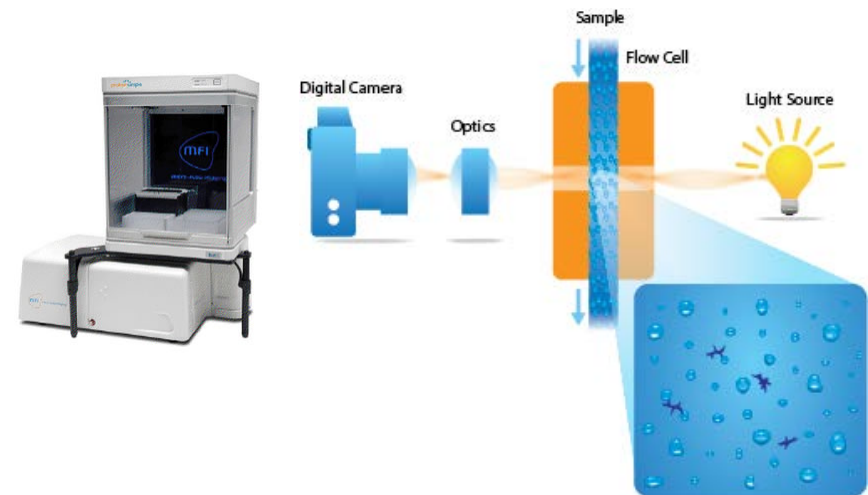
(日局 不溶性微粒子試験法 第1法)



パルス信号の大きさと数から
粒子の大きさ、個数 を測定

校正曲線に使用するポリスチレン標準粒子と比較してタンパク質の凝集体は透明度が高いため、**適切に検出できていない可能性**

フローイメージング(FI)法



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

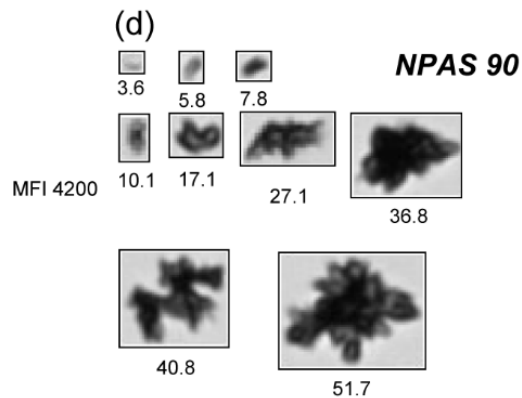
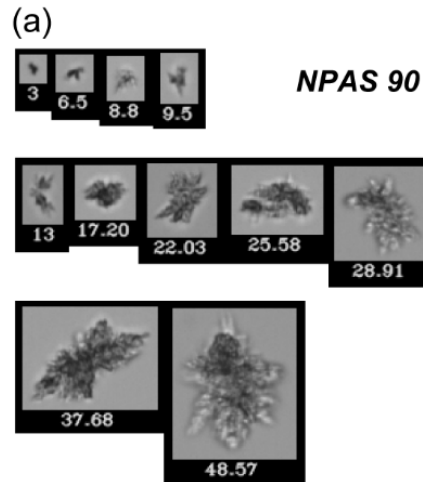
分散している溶液とのコントラストに基づいて粒子が認識されるため、**透明度の高い粒子も検出され易い**

⇒フローイメージング法を用いた凝集体評価について検討が必要

フローイメージング法の標準化に向けた検討: モデルタンパク質凝集体試料の共同測定結果

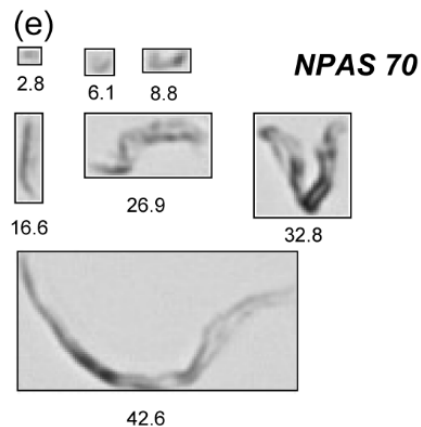
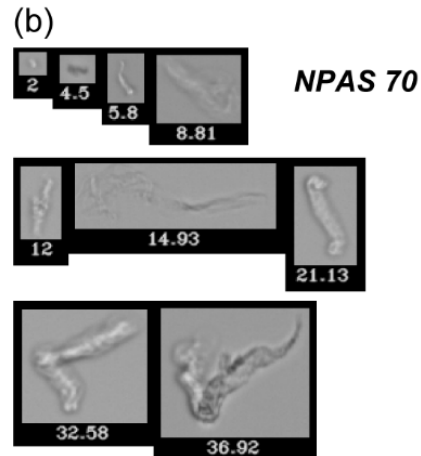
NPAS90: **90 °C** 加熱試料

暗く映る粒子



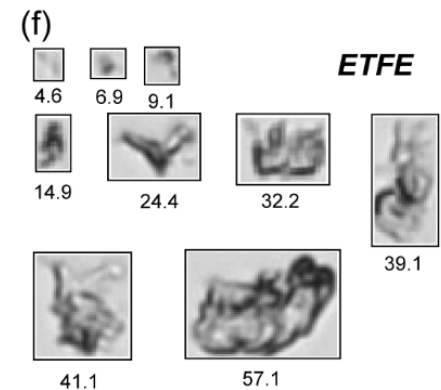
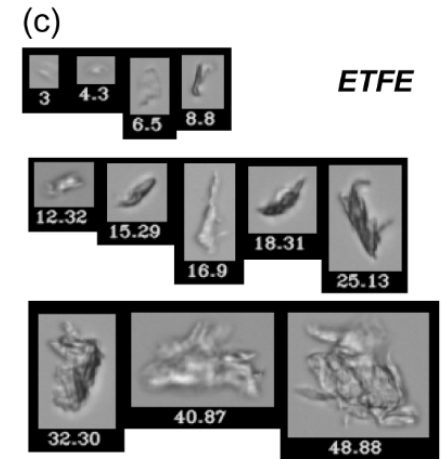
NPAS70: **70 °C** 加熱試料

薄く透明に映る粒子



ETFE (NISTより提供)

ポリマー粒子



縦横比 : NPAS 70 > ETFE > NPAS90
透明度 : NPAS 70 > ETFE > NPAS90

モデルタンパク質凝集体試料の共同測定結果:FI法

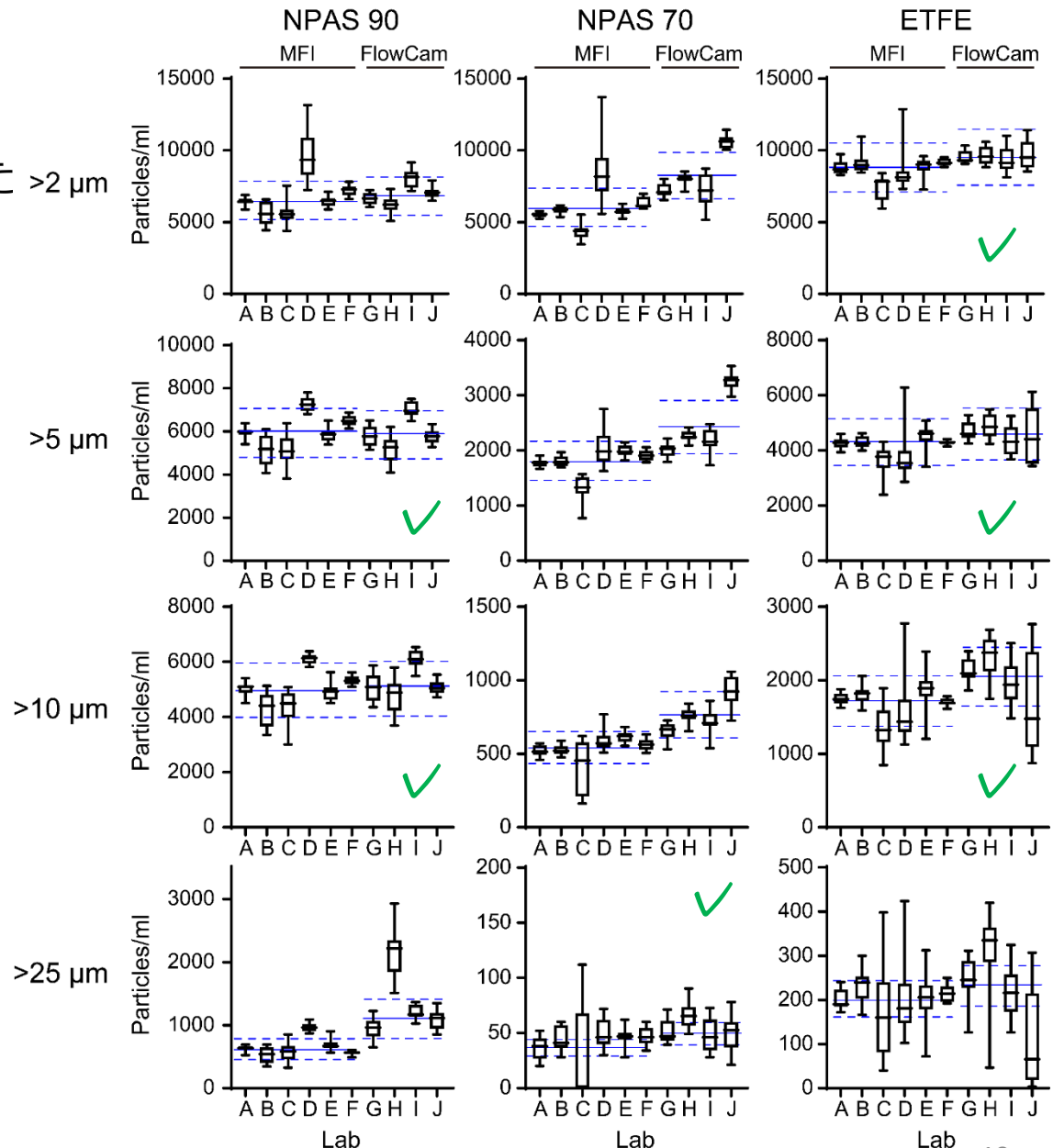
フローイメージング法を使った $>2\ \mu\text{m}$
多機関による測定結果

同じSOP（手順）で
同じ試料を測定

MFI : 6機関 (A-F)

FlowCam : 4機関 (G-J)

✓ Consistent



モデルタンパク質凝集体試料の共同測定結果： FI法 MFI vs FlowCam

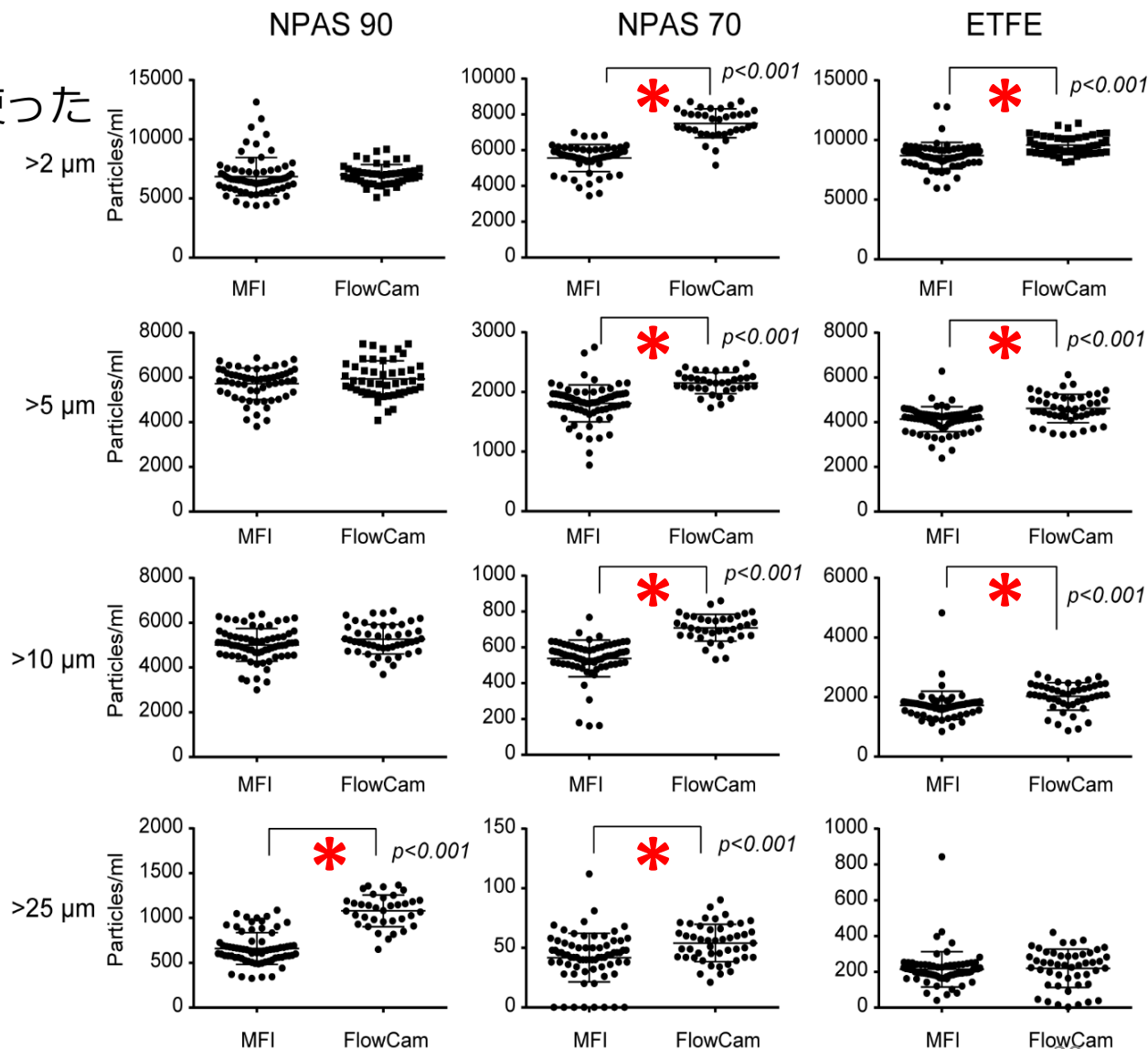
フローイメージング法を使った
多機関による測定結果

同じSOP（手順）で
同じ試料を測定

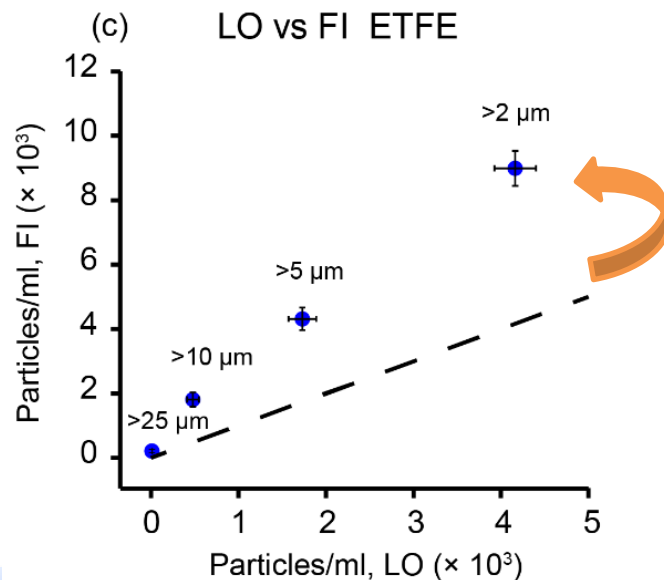
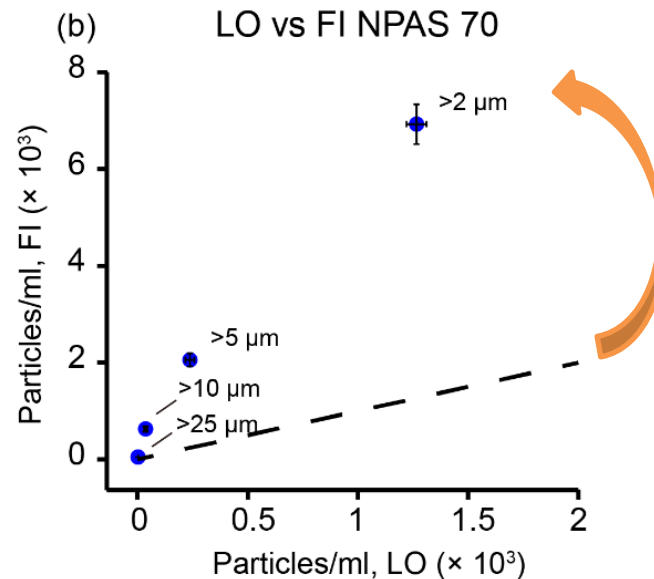
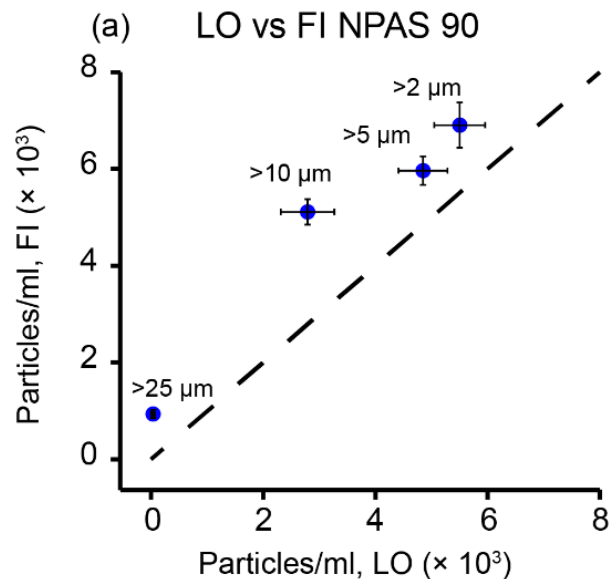
MFI：6機関（A－F）

FlowCam：4機関（G－J）

* Significant difference



モデルタンパク質凝集体試料の共同測定結果： FI法 vs LO法



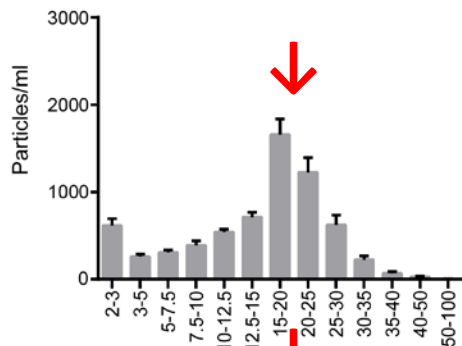
FI法とLO法における粒子数の違い
： NPAS 70 > ETFE > NPAS90

粒子の透明度及び縦横比
： NPAS 70 > ETFE > NPAS90

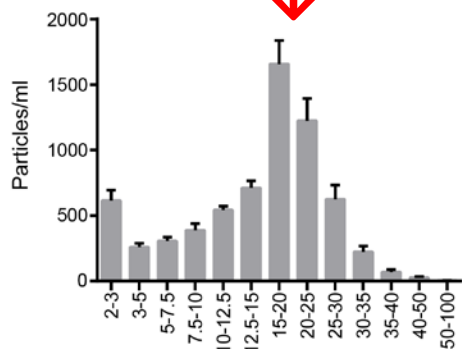
モデルタンパク質凝集体試料の共同測定結果： 粒子径分布

FI法
MFI

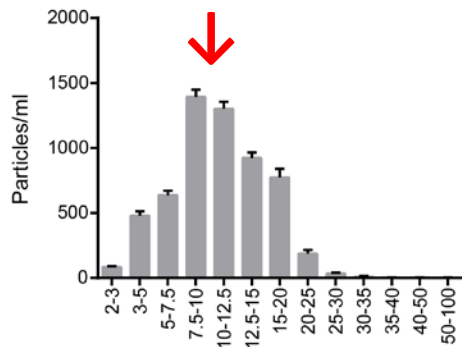
NPAS 90



FI法
FlowCam

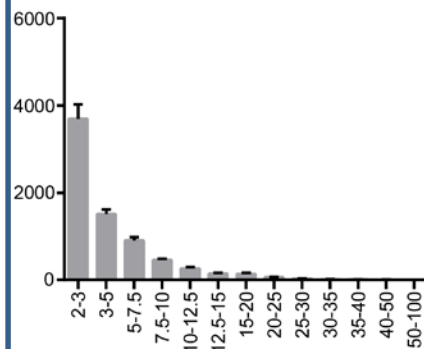
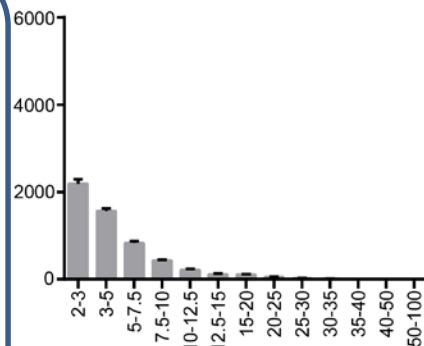


LO法



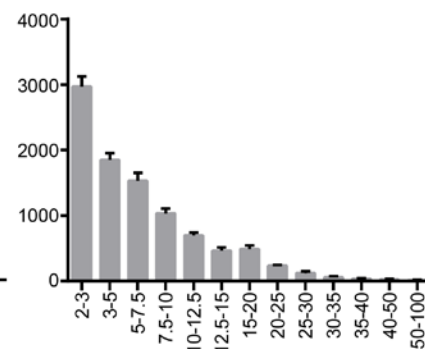
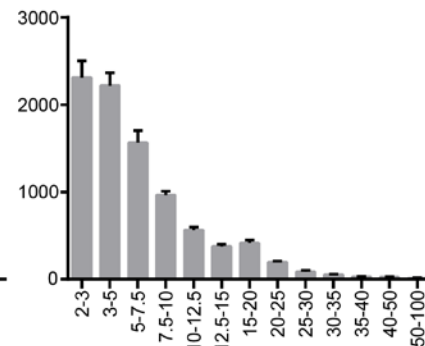
Particle Size (μm)

NPAS 70



Particle Size (μm)

ETFE



Particle Size (μm)

フローイメージング法の標準化に向けた検討 モデルタンパク質凝集体試料の共同測定結果

結論

共通のタンパク質凝集体試料について粒子数を測定

➤ 機関間差

ばらつきの大きい結果も認められたが、概ね、同一メーカーの装置であれば一貫した結果が得られる

➤ 装置間差（MFIとFlowCam）

FlowCamではMFIよりやや高い粒子数が得られるものの、MFIと類似した結果が得られる

➤ 測定方法間の差（LOとFlow Imaging）

特に透明度の高い粒子は、LOでは検出されないか、小さく検出される。LOとFIの精度に大きな違いはない

⇒ バイオ医薬品の品質試験におけるFIの利用は可能



Journal of Pharmaceutical Sciences

Collaborative Study For Analysis Of Subvisible Particles Using Flow Imaging and Light Obscuration: Experiences In Japanese Biopharmaceutical Consortium

Masato Kiyoshi, Hiroko Shibata*, Akira Harazono, Tetsuo Torisu, Takahiro Maruno, Michiko Akimaru, Yuuka Asano, Mai Hirokawa, Keisuke Ikemoto, Yukari Itakura, Takafumi Iwura, Aya Kikitsu, Takashi Kumagai, Naoki Mori, Hiroaki Murase, Hirotaka Nishimura, Atsushi Oda, Taiichiro Ogawa, Takuma Ojima, Shinji Okabe, Shuntaro Saito, Satoshi Saitoh, Hiroyuki Suetomo, Kazuhiro Takegami, Momoko Takeuchi, Hidehito Yasukawa, Susumu Uchiyama, Akiko Ishii-Watabe

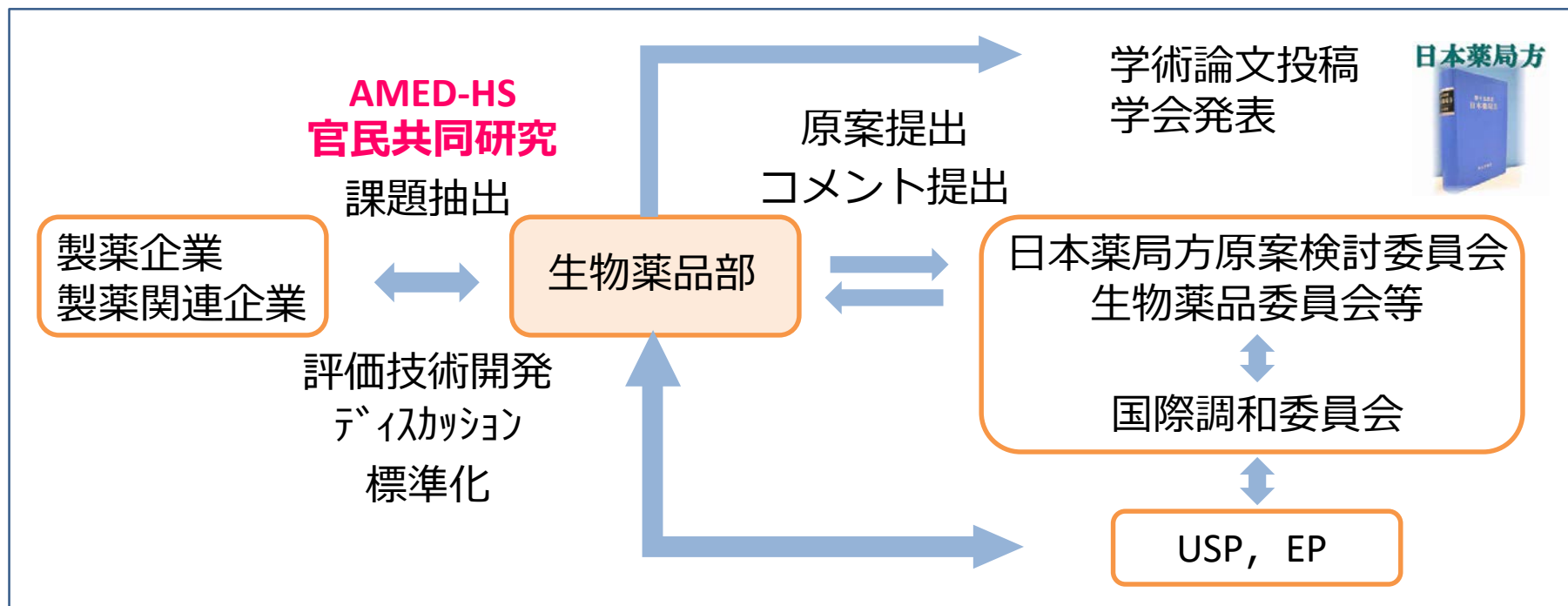
J Pharm Sci. 2019 Feb;108(2):832-841

フローイメージング法に関する共同研究の今後の課題

フローイメージング法の標準化に向けて

- ✓ シリコーン油滴とタンパク質凝集体を区別可能であるか、性能の評価が必要
 - ✓ どのようにシステム適合性試験を設定するか
 - ✓ 分析法バリデーションで求められる分析能パラメータとその評価方法
 - ✓ 試験の判定基準をどのように設定するか
- その他の方法. . .

バイオ医薬品に関する官民共同研究成果の日本薬局方への反映



日本薬局方改正に関する官民共同研究の最近の主な成果

- 一般試験法** <2.64> 糖鎖試験法
<6.17> タンパク質注射剤の不溶性微粒子試験法 (JP17-2収載)
- 参考情報** 単糖分析及びオリゴ糖分析／糖鎖プロファイル法
表面プラズモン共鳴法, 酵素免疫測定法
宿主細胞由来タンパク質試験法 (JP17-2収載)
新規参考情報案：仮題 タンパク質凝集体分析法 (作成予定)

本日の話題

1. バイオ医薬品と生物薬品部について

2. バイオ医薬品の品質安全性確保のためのRS研究

(1) AMED-HS官民共同研究における品質評価法の開発と標準化

(2) 免疫原性評価に関する研究と国際的貢献

- ✓国内ガイドライン→国際調和ガイドライン
- ✓国際標準品

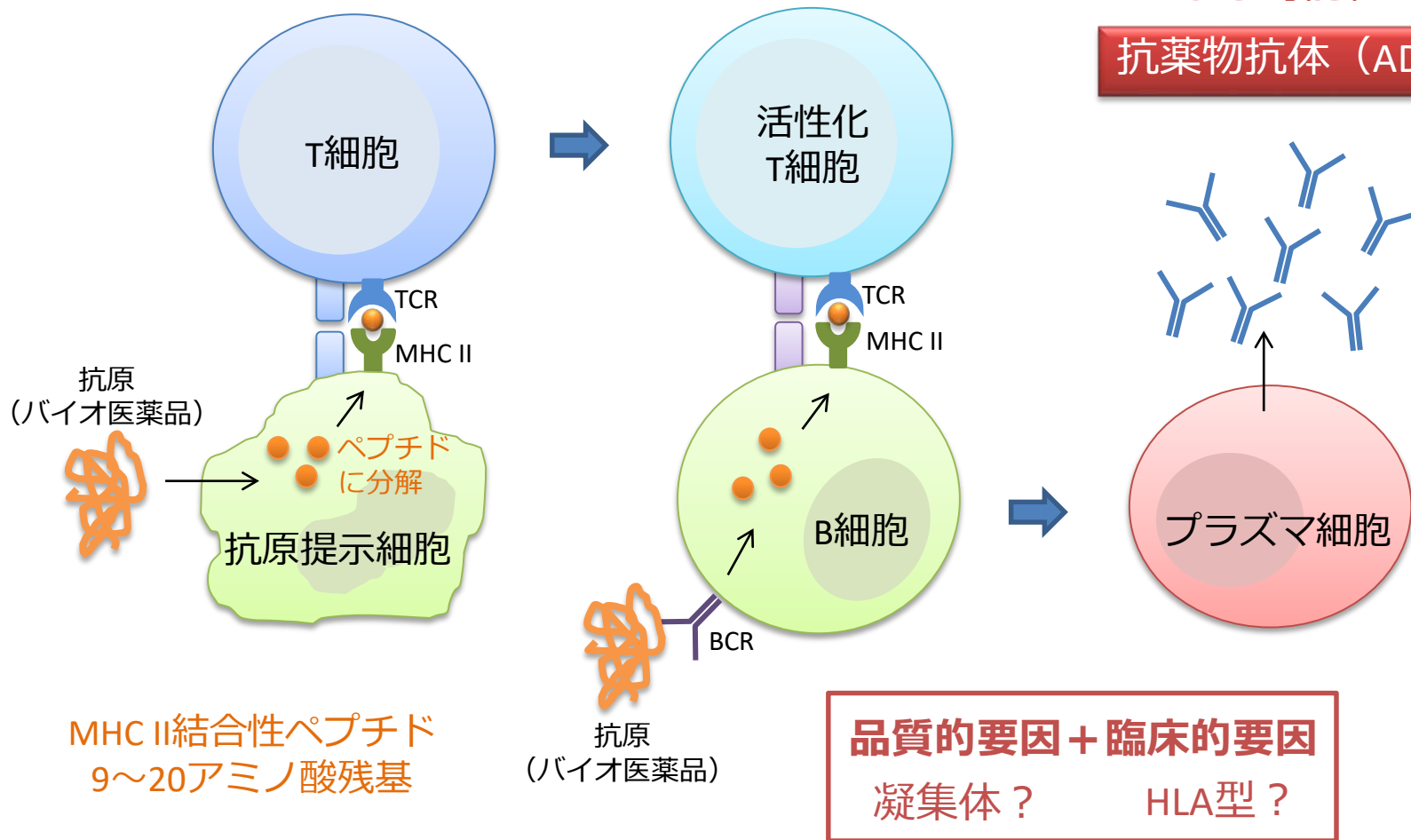
3. バイオ医薬品とRS研究：今後の展望

バイオ医薬品の免疫原性

免疫原性（≡抗薬物抗体を誘導する性質）：高分子医薬品に特有の性質

有効性低下や有害反応
が生じる可能性

抗薬物抗体（ADA）



臨床試験における免疫原性評価

承認申請書添付資料（CTD）における報告と考察

ADAアッセイ

↓分析法開発
↓バリデーション

↓実試料分析

段階的アプローチ

スクリーングアッセイ



確認アッセイ



ADA特性解析



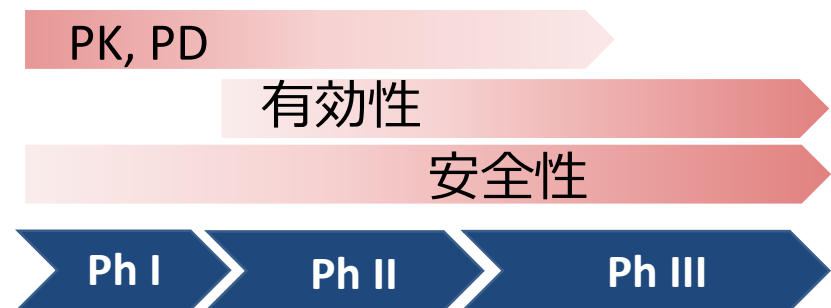
ADA アッセイの妥当性

- ・ 方法
- ・ 陽性対照
- ・ バリデーション
- ・ カットポイント etc.

ADA分析結果

- ・ ADA陽性率
- ・ 中和活性
- ・ タイター
- ・ アイソタイプ
- ・ 持続性 etc.

ADAの臨床影響



ADA誘導に関連する要因

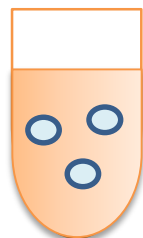
- ・ 投与薬剤の用量
- ・ 投与経路
- ・ 併用薬 etc.

薬物濃度分析 vs ADA分析

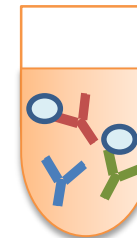
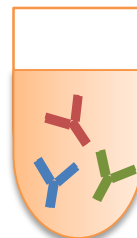


ICH M10ガイドライン
生体試料中薬物濃度
分析法（パブコメ中）

PK assay



ADA assay



ICH M10
適用対象外

	薬物濃度分析	ADA分析
分析対象物質	薬物 ○	ヒトポリクローナル抗体 (highly heterogeneous) 
標準物質	薬物 ○	陽性対照（サロゲート） モノ/ポリクローナル抗体 (真の標準物質ではない) 
マトリックス	試料により多様 (variable)	試料により多様 (variable) 残存薬物による妨害 
結果	薬物濃度	ADA 陽性率 (+) or (-) ADA 特性 (中和活性, タイター, アイソタイプ)

バイオ医薬品の免疫原性評価に関する 欧米のガイドライン



EMAガイドライン

Guideline on **immunogenicity assessment** of therapeutic proteins (2017)

Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use (2012)

FDA

FDAガイダンス

Guidance for industry: **Immunogenicity testing** of therapeutic protein products —Developing and validating **assays for anti-drug antibody detection** (2019)

Guidance for industry: **Immunogenicity assessment** for therapeutic protein products (2013)

本邦における免疫原性評価の現状と課題



Special Report

Bioanalysis 10(2):95-105 (2018)

Immunogenicity of therapeutic protein products: Current considerations for **anti-drug antibody assay** in Japan

Akiko Ishii-Watabe, Hiroko Shibata, Kazuko Nishimura, Jun Hosogi,
Muneo Aoyama, Kazuhiro Nishimiya, Yoshiro Saito

1. Overview of the current situation on immunogenicity assessment of therapeutic protein products in Japan
2. **Current view and recommendations for immunogenicity assessment**
 - 2.1 Positive control
 - 2.2 Validation
 - 2.3 Cut point determination for ADA assay
 - 2.4 Drug tolerance
 - 2.5 Sampling in clinical trials
 - 2.6 Immunogenicity assessment in non-clinical study
 - 2.7 Biosimilars
3. Future perspectives in Japan

バイオ医薬品の免疫原性評価に用いられる 抗薬物抗体分析に関する技術的要件

1. 緒言

2. 代表的な抗薬物抗体分析法

- 2.1 酵素免疫測定法
- 2.2 電気化学発光法
- 2.3 表面プラズモン共鳴法
- 2.4 免疫沈降法

3. 抗薬物抗体分析の特徴と戦略 (多段階アプローチ)

- 3.1 陽性対照物質の特徴
- 3.2 多段階アプローチ
 - 3.2.1 スクリーニングアッセイ
 - 3.2.1.1 スクリーニングアッセイのカットポイントの設定
 - 3.2.2 確認アッセイ
 - 3.2.2.1 確認アッセイのカットポイントの設定
 - 3.2.3 特性解析
 - 3.2.3.1 中和活性
 - 3.2.3.2 タイター
 - 3.2.3.3 アイソタイプ
 - 3.2.3.4 エピトープ

西村和子 et al.
医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス
49(7), 437 (2018)

4. 抗薬物抗体分析法のバリデーション

- 4.1 特異性
- 4.2 選択性
- 4.3 精度
- 4.4 感度 (検出下限)
- 4.5 希釈直線性
- 4.6 共存薬物耐性
- 4.7 安定性

5. 実試料分析

- 5.1 システム適合性
- 5.2 薬物濃度測定

6. 抗薬物抗体分析法に関するその他の留意事項

- 6.1 アッセイ系
- 6.2 MRD
- 6.3 共存薬物耐性
- 6.4 重要試薬
 - 6.4.1 陽性対照物質
 - 6.4.2 陰性対照試料

7. その他

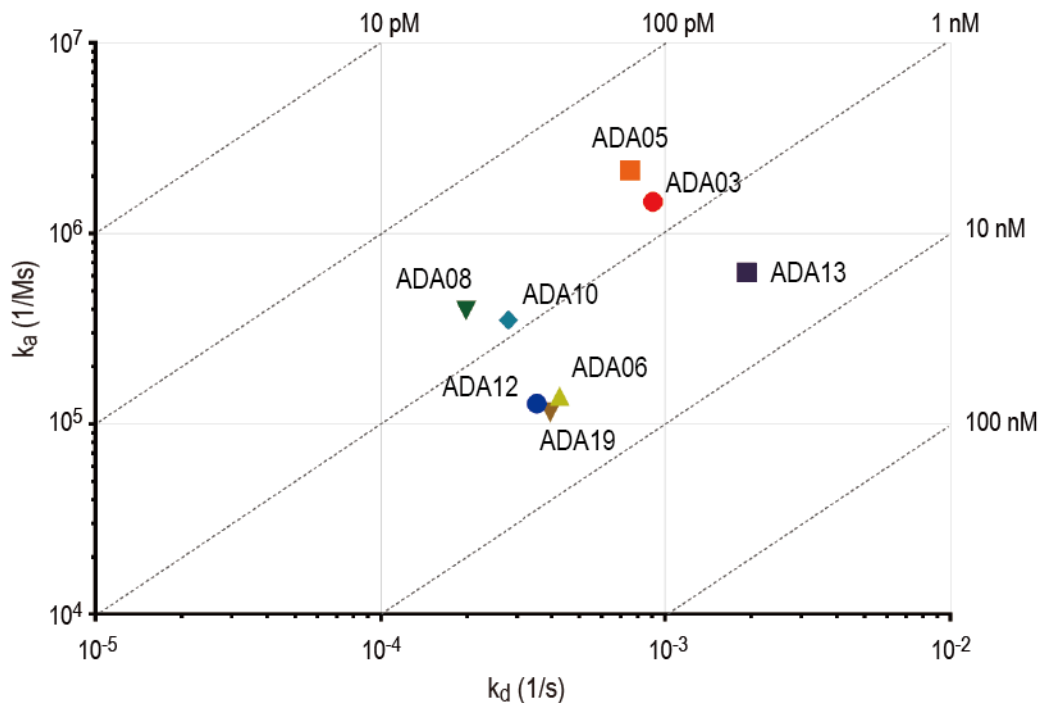
- 7.1 バイオシミラー開発における免疫原性の比較
- 7.2 原薬製造方法変更に伴う抗薬物抗体分析系の再構築
- 7.3 不純物に対する抗体の評価
- 7.4 非臨床試験における抗薬物抗体分析

おわりに, 用語解説, 参考文献

抗体医薬品に対するADAパネルの作成

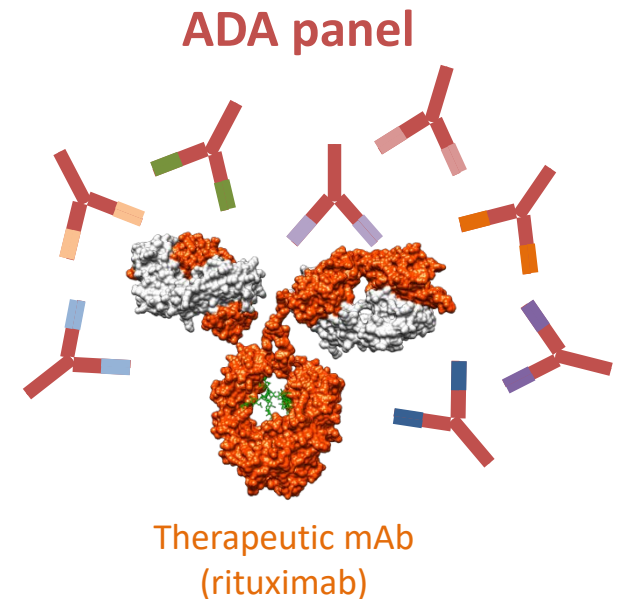
Development and characterization of an anti-rituximab monoclonal antibody panel.

Tada M et al. mAbs. 2018; 10(3):370-379.



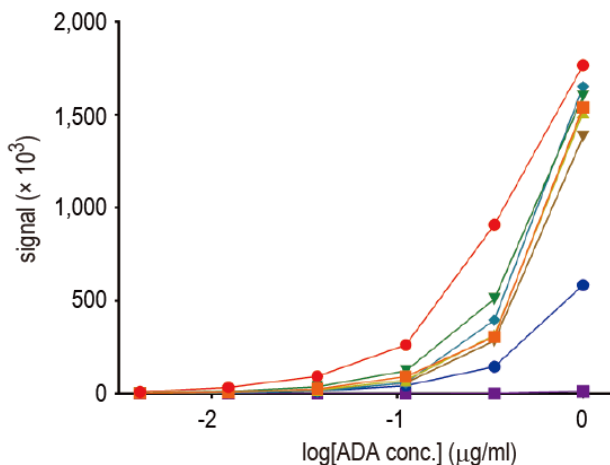
On-off rate map indicating the binding kinetics parameters of anti-rituximab mAbs analyzed by BLI assay.

- ↓リツキシマブF(ab')₂でラットを免疫
- ↓ハイブリドーマ選択
- ↓抗リツキシマブ抗体取得（複数）
- ↓キメラ化
- ↓組換えADA 調製
- ↓組換えADA特性解析

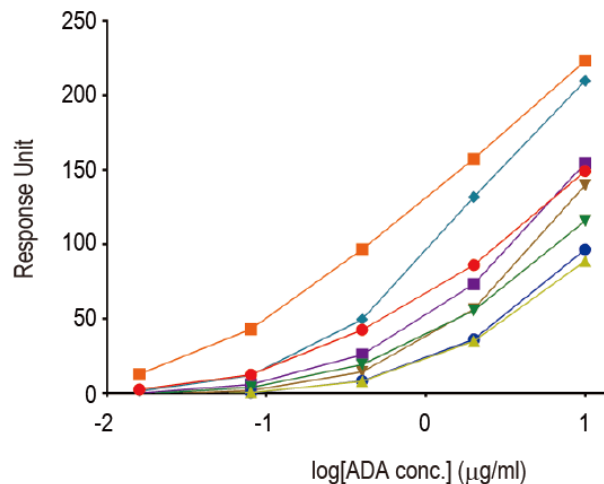


ADAパネルを用いたADAアッセイ系の分析性能評価

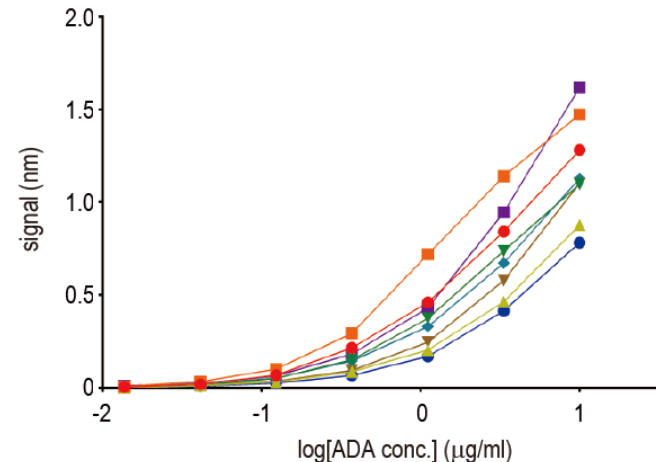
ECL method
(電気化学発光法)



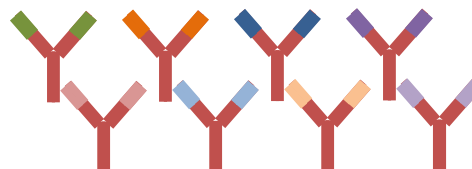
SPR method
(表面プラズモン共鳴法)



BLI method
(バイオレイヤー干渉法)



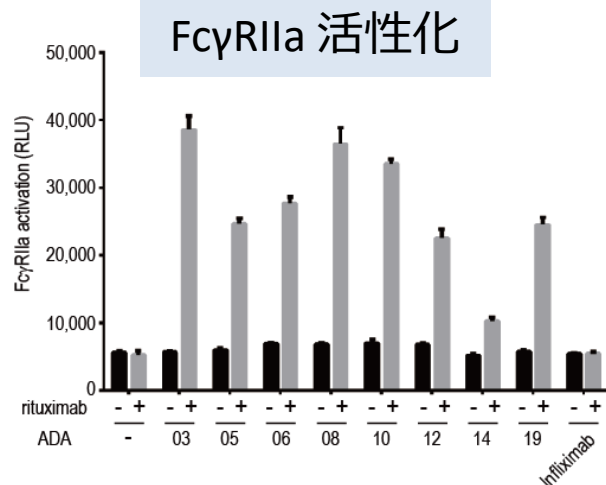
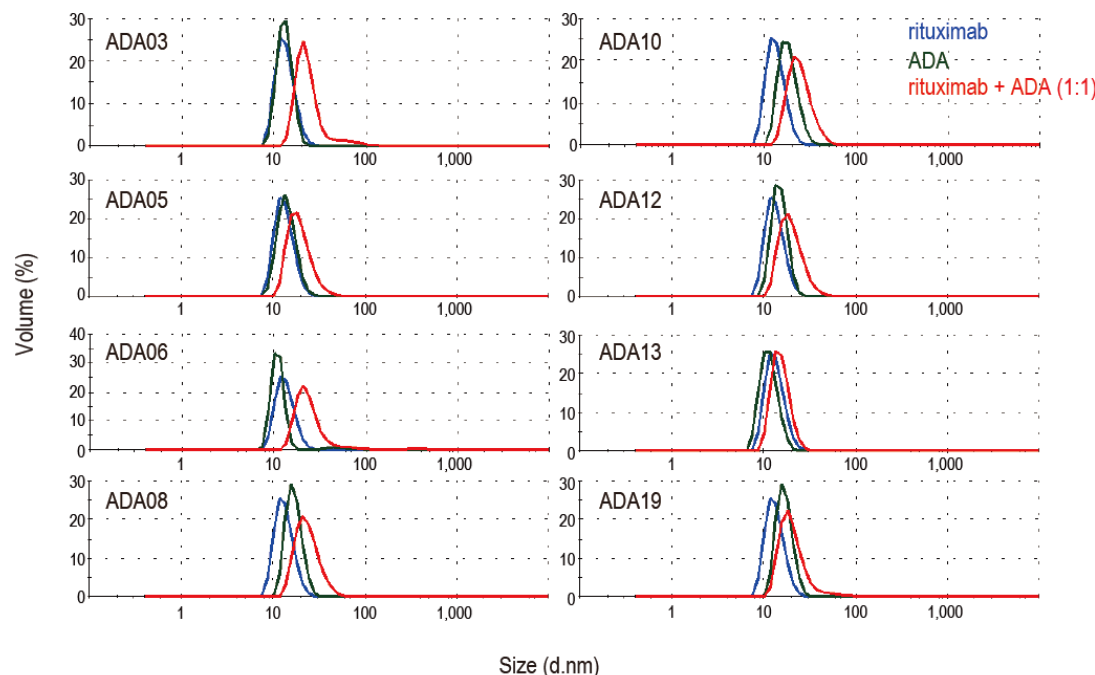
- ◆ ADA03
- ADA05
- ▲ ADA06
- ▼ ADA08
- ◆ ADA10
- ADA12
- ADA13
- ★ ADA19



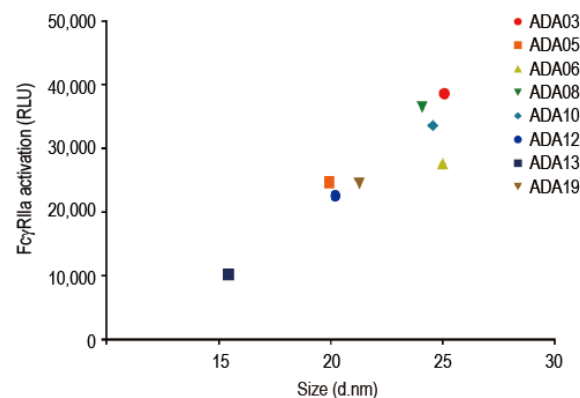
作成したADAパネルは、免疫原性評価に用いられる
ADAアッセイ系の分析性能評価において有用。

ADAの特性解析：リツキシマブ+ADA複合体のサイズとFcγR活性化

分子サイズ
DLS analysis
(動的光散乱法)



複合体のサイズとFcγRIIa活性化の相関



各ADAの特性が異なる → ADAパネルとして有用.

NIBSCとの連携によるADA国際標準パネル策定の試み

WHO : 世界保健機構

NIBSC : National Institute for Biological Standards and Control

生物薬品の国際標準品策定



国際共同検定を経て、国際標準パネル策定。

提供



国衛研



MAB組合

次世代バイオ医薬品
製造技術研究組合

ADA[®] 初作成
特性解析

大量発現
精製

国内では、
MAB組合と連携。

現在、抗リツキシマブ抗体パネルのサンプルを送付し、NIBSCでクローン評価中。
抗インフリキシマブ抗体、抗アダリムマブ抗体について、論文投稿中。

本日の話題

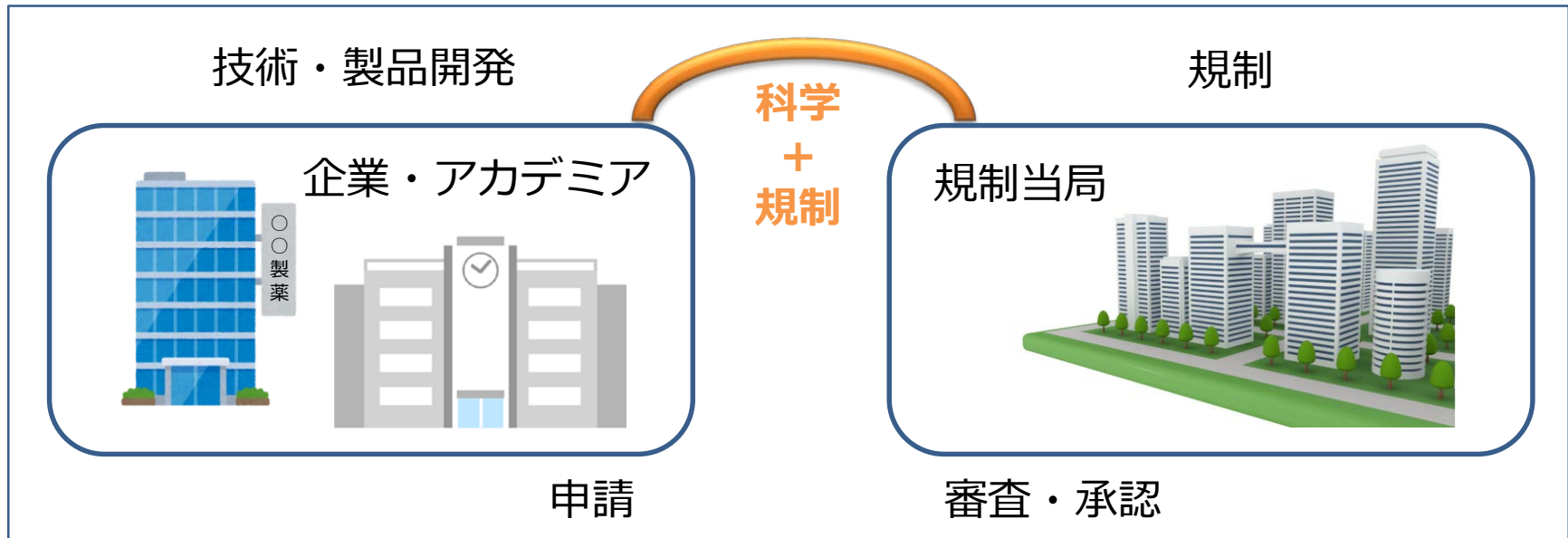
1. バイオ医薬品と生物薬品部について

2. バイオ医薬品の品質安全性確保のためのRS研究

- (1) AMED-HS官民共同研究における品質評価法の開発と標準化
- (2) 免疫原性評価に関する研究と国際的貢献

3. バイオ医薬品とRS研究：今後の展望

レギュラトリーサイエンス研究：創薬・育薬の橋



レギュラトリーサイエンス≡リスクマネジメントの科学

RS: 科学技術の成果を人と社会に役立てることを目的に、根拠に基づく確かな予測, 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。

RS研究

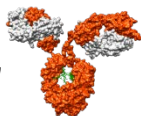
↓リスク特定・分析・評価
↓リスク低減・受容

先端技術, 革新的医薬品



患者におけるベネフィット

様々なリスク



バイオ医薬品とRS研究：今後の展望

新技術，新製品には，未知・未経験の要素が多い。

↓新技術，新モダリティの特徴をよく知る。

↓ウェット研究に基づくリスクの洗い出し，及び，リスク低減策の提案

今後の成果目標（予定） 評価法の開発・標準化やガイドライン作成

- 新規モダリティ 低分子抗体，二重特異性抗体，抗体薬物複合体
中分子ペプチド（有機化学部，薬品部との共同研究） etc.



- 新技術 製造方法：連続生産
品質評価法：Multi-Attribute Methodの利用
不純物評価法
安定性予測評価法
免疫原性評価法，予測法 etc.



- バイオシミラー 品質安全性情報の取得・共有 → 安心・安全
→ バイオ医薬品へのアクセス向上

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・生物薬品部の業務報告

- ▶ 第87号（1969）以前は衛研報告の中に業務報告のページがないため、1970年以降の報告を掲載しています。
- ▶ 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）](#)

衛研報告	バイオ医薬品あるいは生物薬品部
第88号（1970） 	

新たな課題への挑戦
⇒バイオ医薬品の
次の1ページ

謝辞：AMED-HS研究班（所外）

AMED創薬基盤研究事業

次世代医薬品の効率的実用化推進のための評価技術基盤の開発

「次世代バイオ医薬品の効率的実用化推進のための品質評価法の開発と標準化に関する研究」

大阪大学
アクロスケール
味の素
アステラス製薬
小野薬品工業
キッセイ薬品工業
協和キリン
JCRファーマ
島津製作所
住友ベークライト
第一三共
大日本住友製薬
武田薬品工業

内山 進
坂本 泉
萬年輝久
上田さとみ
片山和格
本間俊樹
井浦貴文
三原和敏
中家修一
舩岡創平
齋藤俊太郎
中子真由美
西濱剛志

田辺三菱製薬
中外製薬工業
テルモ
東レリサーチセンター
東ソー
日本化薬
日本血液製剤機構
日本製薬
Meiji Seikaファルマ
免疫生物研究所
持田製薬
ユーメディコ

佐々木健次
齋藤 智
上田 努
水野保子
寺尾陽介
山田正敏
村上弘次
山下潤二
横山史和
富田正浩
大庭澄明
福原彩乃

（社名五十音順，各機関代表者のみ，敬称略）

謝辞：生物薬品部（職員）

第1室	橋井則貴 鈴木琢雄	ADAパネル（インフリキシマブ，アダリムマブ）
第2室	柴田寛子 小林 哲 原園 景 木吉真人	フローイメージング法，凝集体試料NPAS作製 日局不溶性微粒子試験法低容量化 一般試験法 フローイメージング法
第3室	多田 稔 日向昌司 青山道彦	ADAパネル（リツキシマブ） 日局宿主細胞由来タンパク質 参考情報

ご静聴ありがとうございました。



問い合わせ先： 石井（渡部）明子 watabe@nihs.go.jp