

Fig. 12 ヒト化抗体作製のフローチャート<sup>22)</sup>

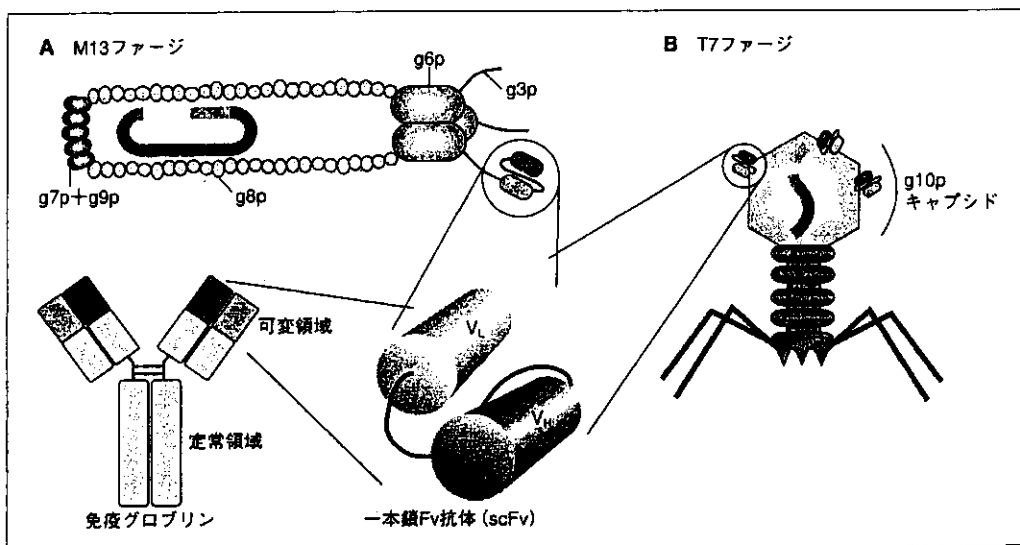
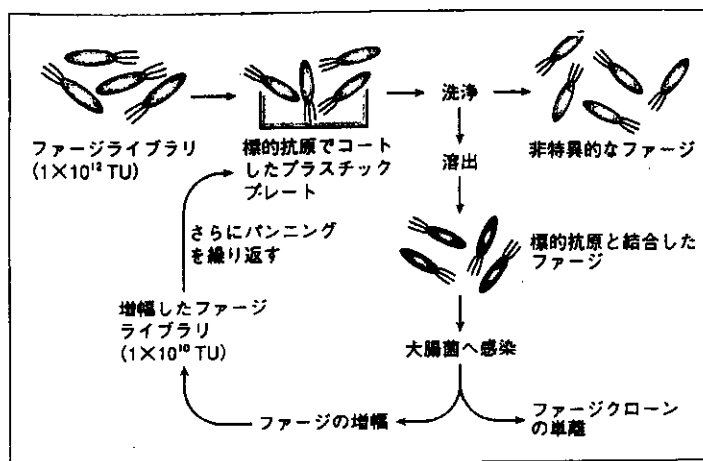


Fig. 13 ディスプレイファージの構造<sup>8)</sup>



TU : transforming unit

Fig. 14 ファージディスプレイライブラリーを用いたパンニング方法<sup>8)</sup>

ライブラリーの種類	合成	ナイーブ	非免疫	immune
使用組織	ヒト組織	末梢血、骨髓、扁桃腺などのリンパ球		感染症回復者や対象抗原をワクチン接種したあるいは自己抗体を保有する患者のリンパ球
V遺伝子の由来	再構成されていないV遺伝子断片	IgM mRNA由来再構成されたV遺伝子		IgG mRNA由来再構成
V遺伝子の組成	コントロール可能	← コントロールは困難 →		
CDRの由来	合成・混合	← 天然型 →		
ライブラリーの構築	←	基本的に1回	→	抗原ごとに作製
得られる抗体の親和性	←	ライブラリーのサイズと多様性に依存?		→ ライブラリーサイズは小さくても、(10 <sup>6</sup> 程度) 目的の抗原に対して比較的高い親和性を有するクローン分離可能
特異性	←	ほとんどの抗原	→	主に標的抗原

Fig. 15 合成、ナイーブ、非免疫、immune各ライブラリーの比較：ファージディスプレイ抗体ライブラリーの作製方法による分類<sup>38)</sup>

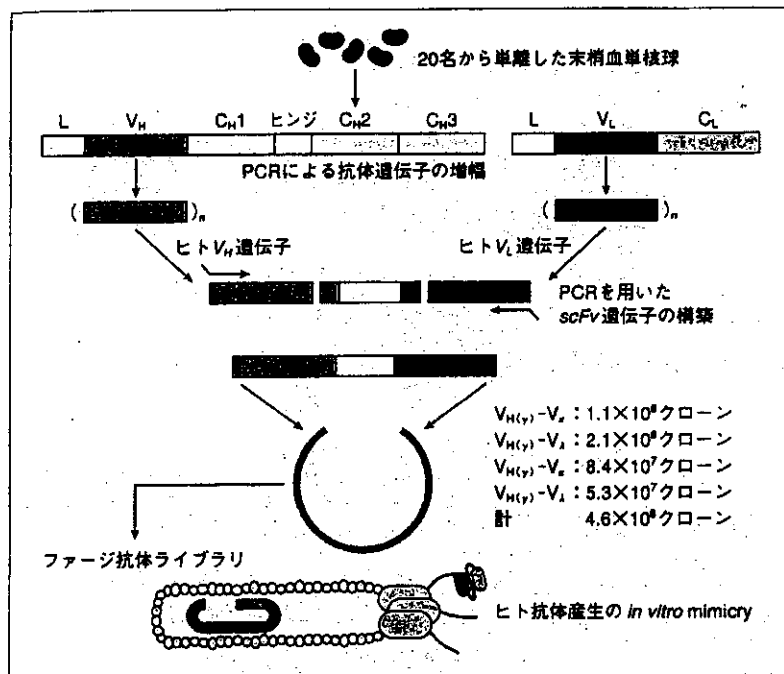


Fig. 16 ナイブライブラリー構築法の概略<sup>8)</sup>

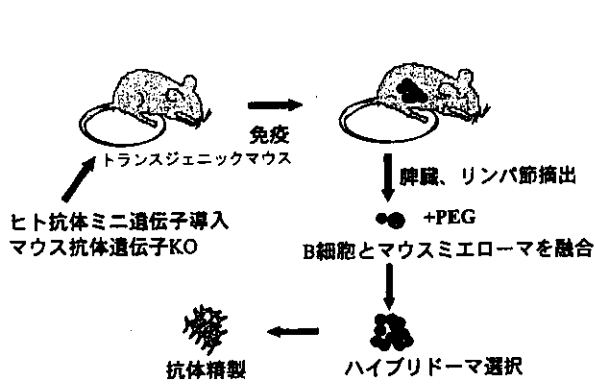


Fig. 17 トランスジェニックヒト抗体技術<sup>20)</sup>

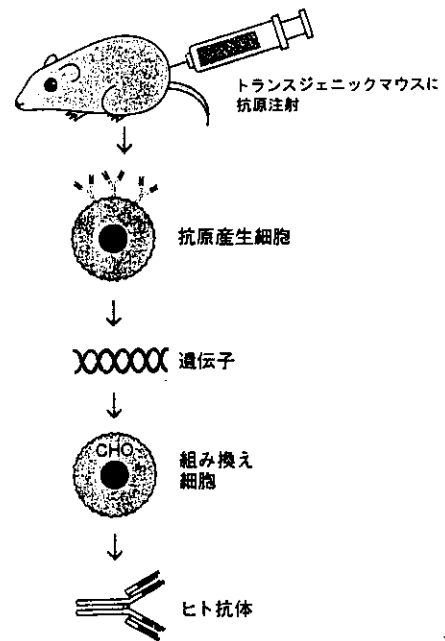


Fig. 18 アブジェニックス社のヒト抗体作成技術<sup>14)</sup>

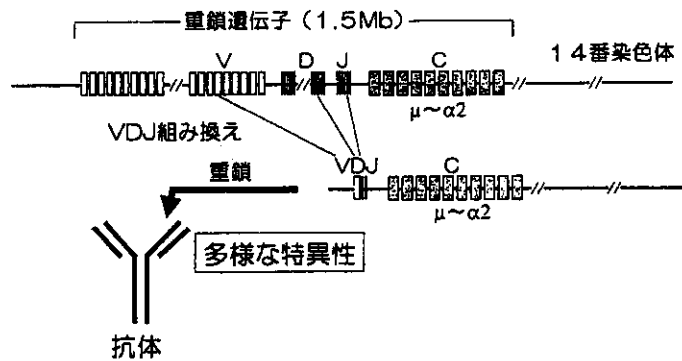


Fig. 19 ヒト抗体重鎖遺伝子の構造とVDJ組換えによる多様性生成<sup>14)</sup>

Table 8 ヒト抗体マウスの改良<sup>3)</sup>

	KMマウス (Kirin/Medarex社)	T/Cマウス (Kirin)	HuMabマウス (Medarex社)	通常マウス
重鎖遺伝子	ヒトV <sub>H</sub> (81)全種類	ヒトV <sub>H</sub> (81)全種類	ヒトV <sub>H</sub> (4)	マウスV <sub>H</sub> 全種類
軽鎖κ遺伝子	ヒトV <sub>κ</sub> (38)全種類	ヒトV <sub>κ</sub> (76)全種類×2	ヒトV <sub>κ</sub> (38)全種類	マウスV <sub>κ</sub> 全種類
定常領域	IgM, D, G1~G4	IgM, D, G1~G4	IgM, D, G1	マウス定常領域
サブクラス	A1~A2, Eすべて	A1~A2, Eすべて		すべて
安定性	OK	軽鎖2番染色体断片が不安定	OK	OK
ハイブリドーマ取得効率	よい	ハイブリドーマが不安定なため、取得効率低下	V <sub>H</sub> が少数のため、抗原への反応性弱い	よい

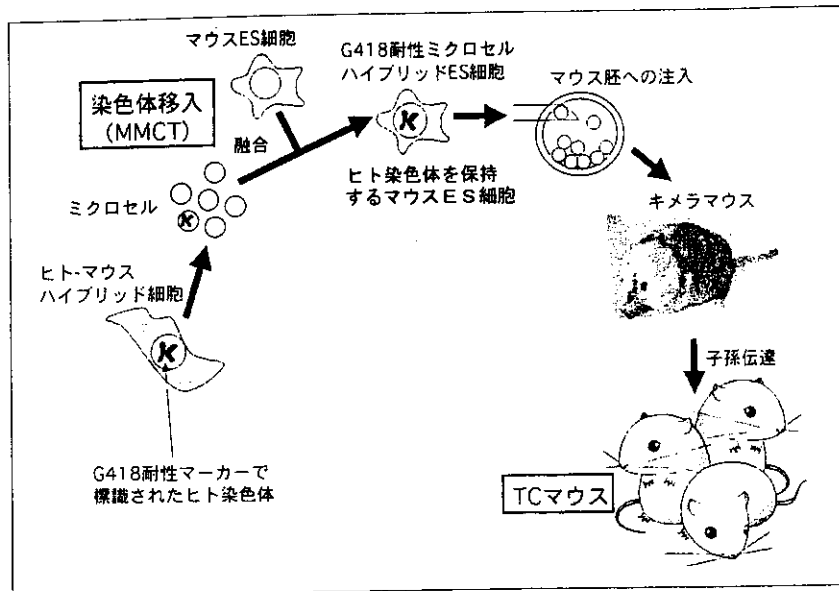


Fig. 20 トランスクロモマウス作成法の概略<sup>18)</sup>

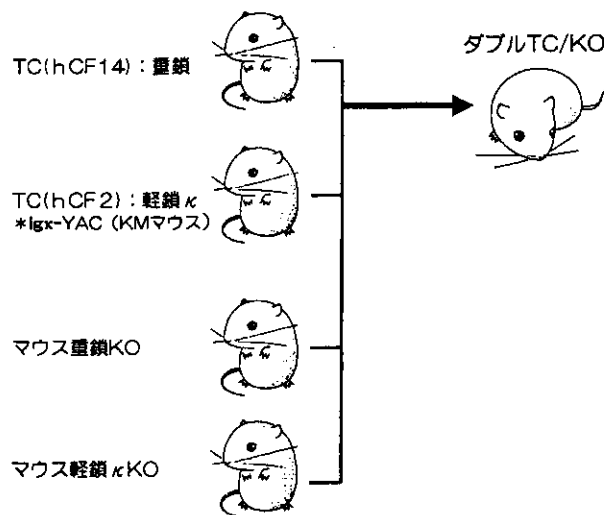


Fig. 21 ヒト抗体産生マウス (ダブルTC/KO) の作製<sup>18)</sup>

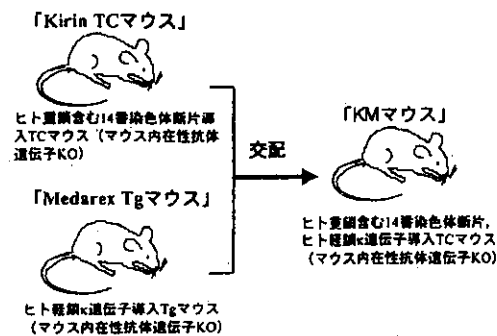


Fig. 22 KMマウスの作製<sup>25)</sup>

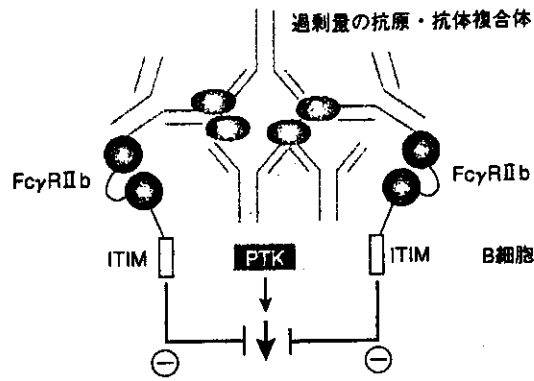


Fig. 23 | FcγRIIbの機能<sup>3)</sup>

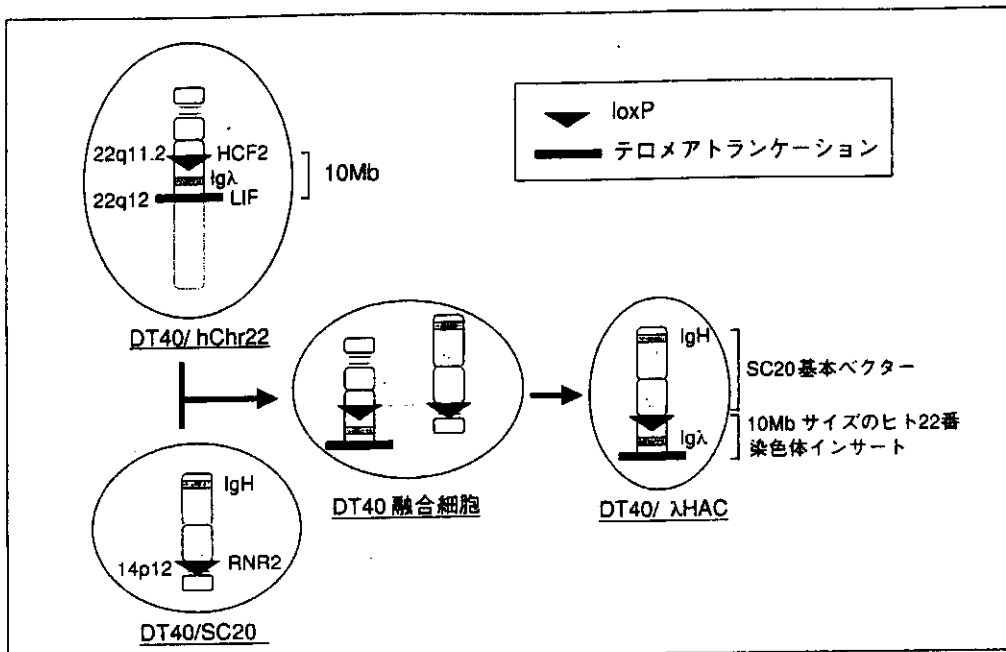


Fig. 24 ヒト人工染色体 (HAC) 構築法の概略<sup>18)</sup>

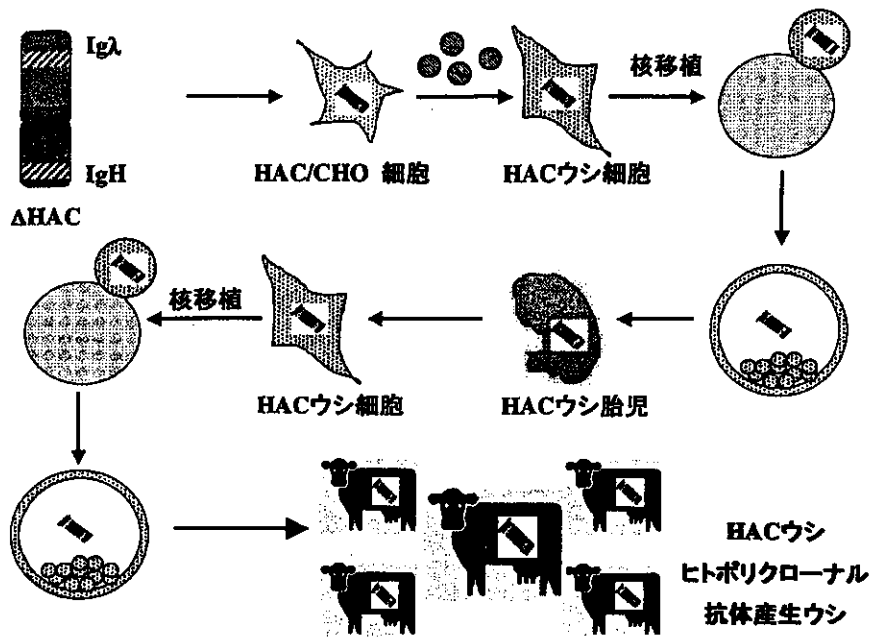


Fig. 25 ヒトポリクローナル抗体産生(HAC)ウシの作製法<sup>4)</sup>

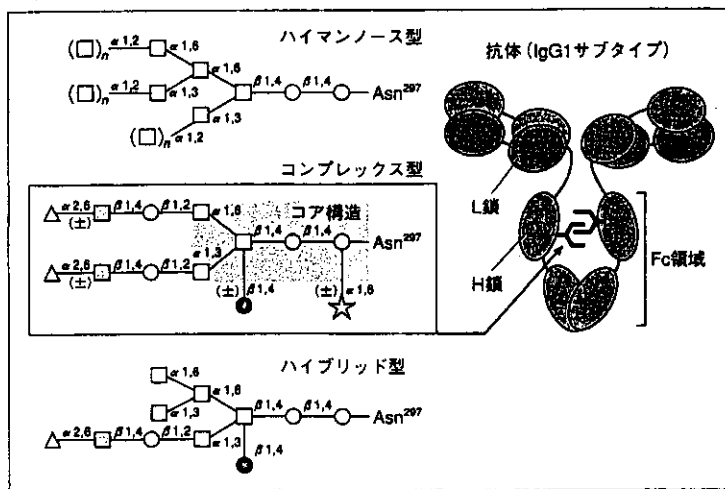


Fig. 26

抗体の糖鎖構造<sup>23)</sup>

N-グリコシド結合糖鎖には、ハイマンノース型、コンプレックス型、ハイブリッド型の3種類が存在するが、血液中IgGにはコンプレックス型糖鎖が付加されている。  
 ○：N-アセチルグルコサミン、□：マンノース、●：ガラクトース、△：シアリド、●：バイセクティングN-アセチルグルコサミン、☆：フコース

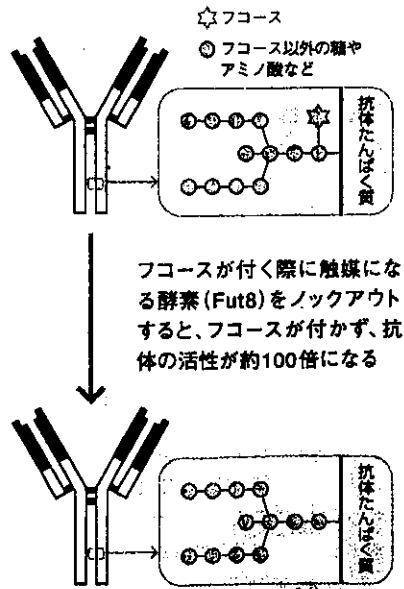


Fig. 27 フコースの低減技術<sup>14)</sup>

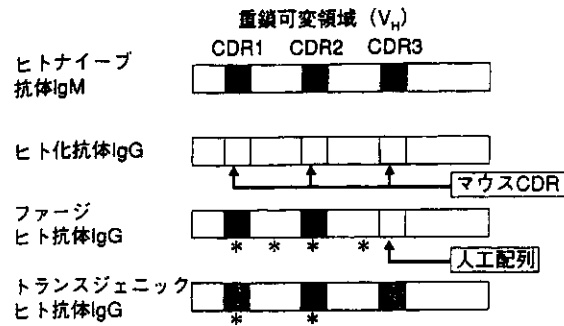


Fig. 28 HAHAの問題<sup>36)</sup>  
 ヒト由来のナイーブ抗体 IgM 重鎖可変領域 (V<sub>H</sub>) とヒト化抗体、ファージディスプレイヒト抗体、トランスジェニックヒト抗体の V<sub>H</sub> 領域の比較模式的に点変異箇所 (ポイントミューテーション) を \* で示した。

Table 9 その他の抗体医薬品の製造技術<sup>41)</sup>

システム	抗体の型	回収源
<b>動物</b>		
ヤギ	IgG	乳汁
ニワトリ	IgG	卵
<b>植物</b>		
タバコ	sIgA, IgG	葉
メイズ (トウモロコシ)	IgG	種子
大豆	IgG	さや, 種子, 幹, 葉
米	scFv	種子
小麦	scFv	種子

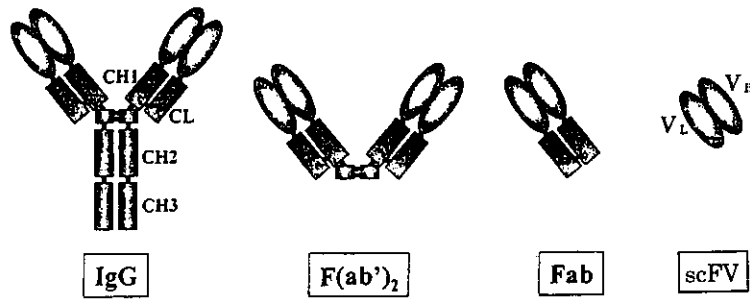


Fig. 29 各種抗体断片<sup>21)</sup>

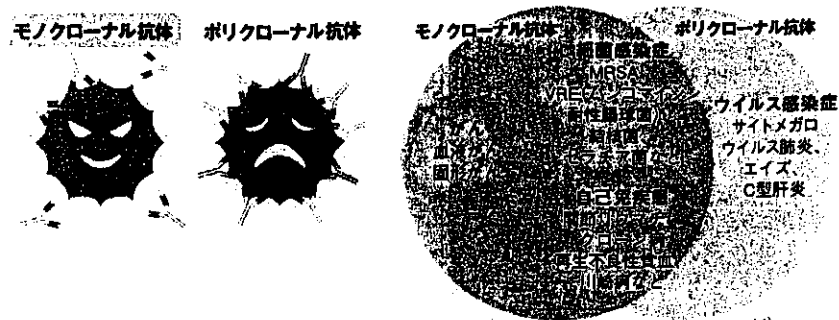


Fig. 30 モノクローナル抗体とポリクローナル抗体における効力の比較<sup>14)</sup>

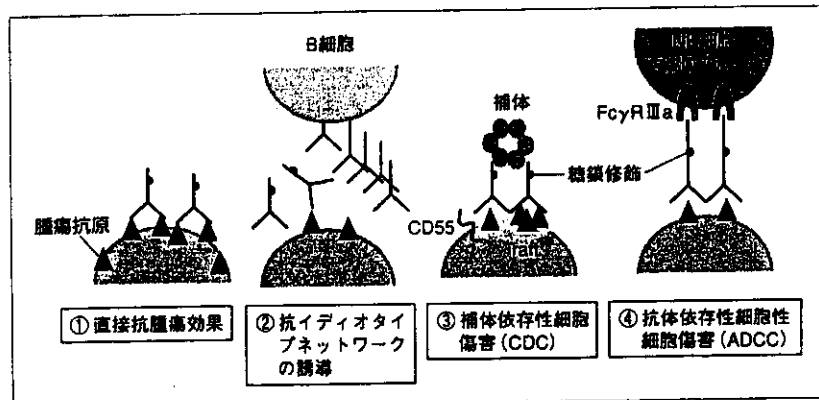
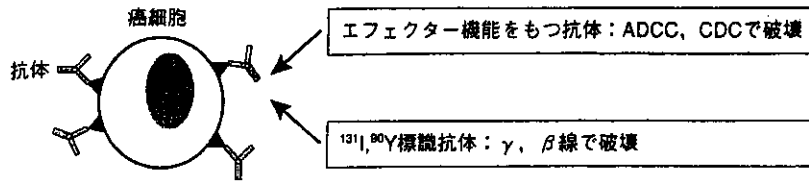


Fig. 31 抗体による抗腫瘍効果の発現機序<sup>12)</sup>



①インターナリゼーションされにくい抗原



②インターナリゼーションされやすい抗原

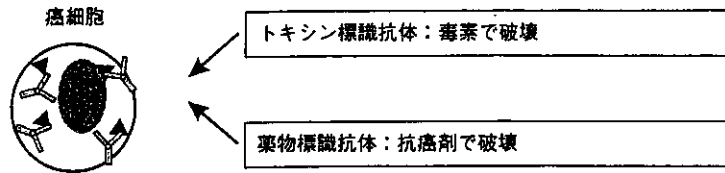


Fig. 32 抗体を用いたミサイル療法<sup>35)</sup>

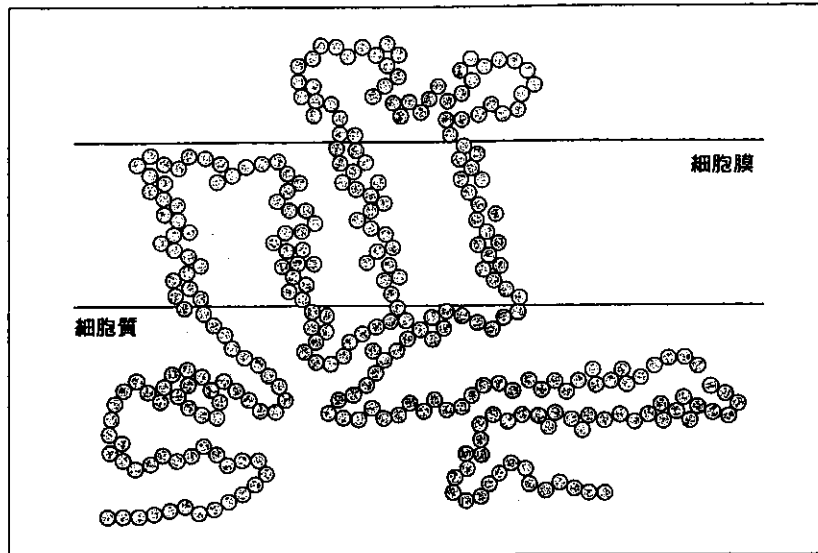


Fig. 33 CD20 抗原の模式図<sup>13)</sup>

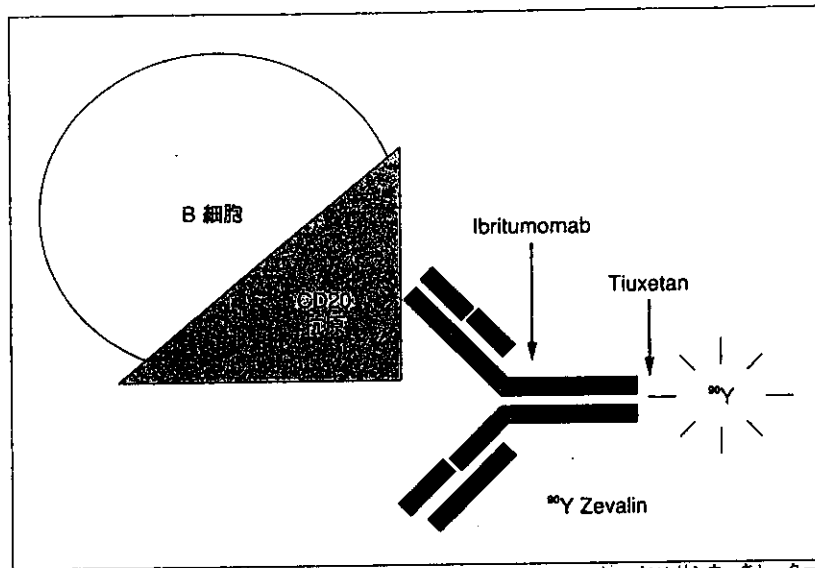


Fig. 34  $^{90}\text{Y}$  を抱合した抗 CD20 放射性同位元素標識抗体である ibritumomab の模式図 <sup>2)</sup>

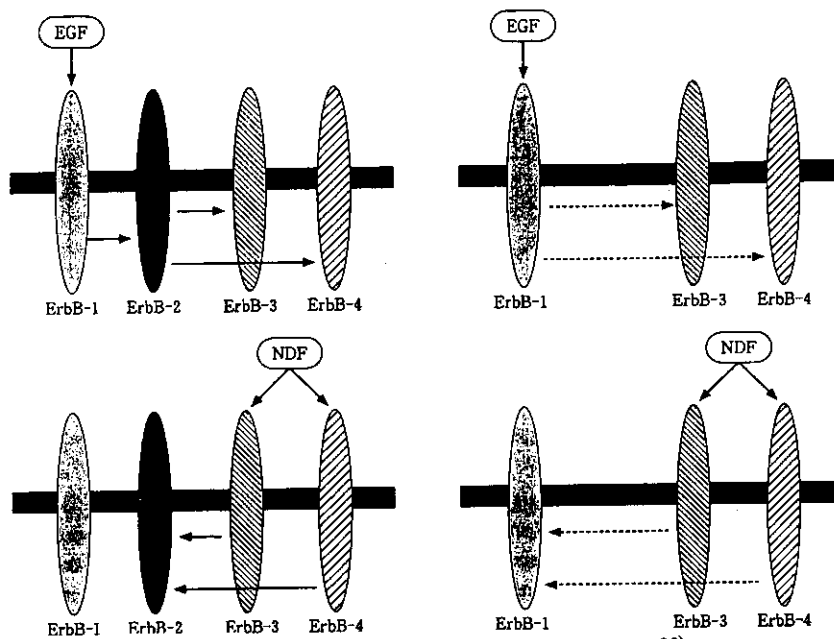


Fig. 35 ErbB-2 を含む EGF-R ファミリーを介したシグナル伝達 <sup>28)</sup>

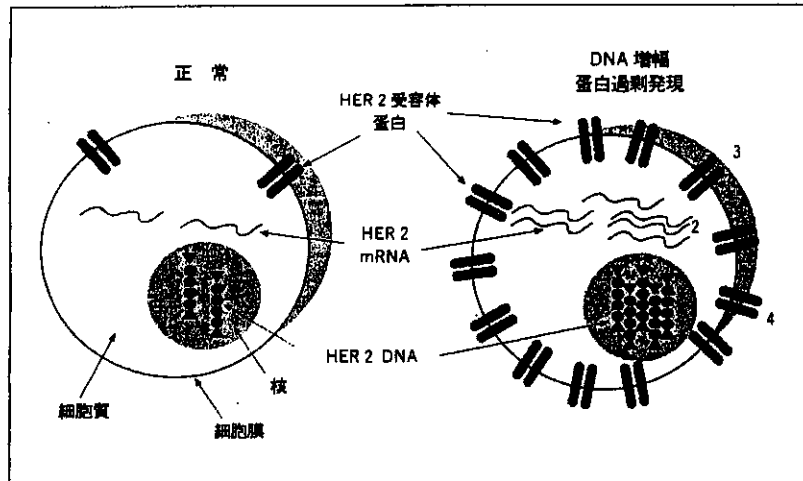


Fig. 36 正常細胞と HER2 過剰発現ガン細胞 (45)  
 1 : ↑ gene copy number 2 : ↑ mRNA transcription 3 : ↑ cell surface receptor  
 4 : ↑ release of receptor extracellular domain

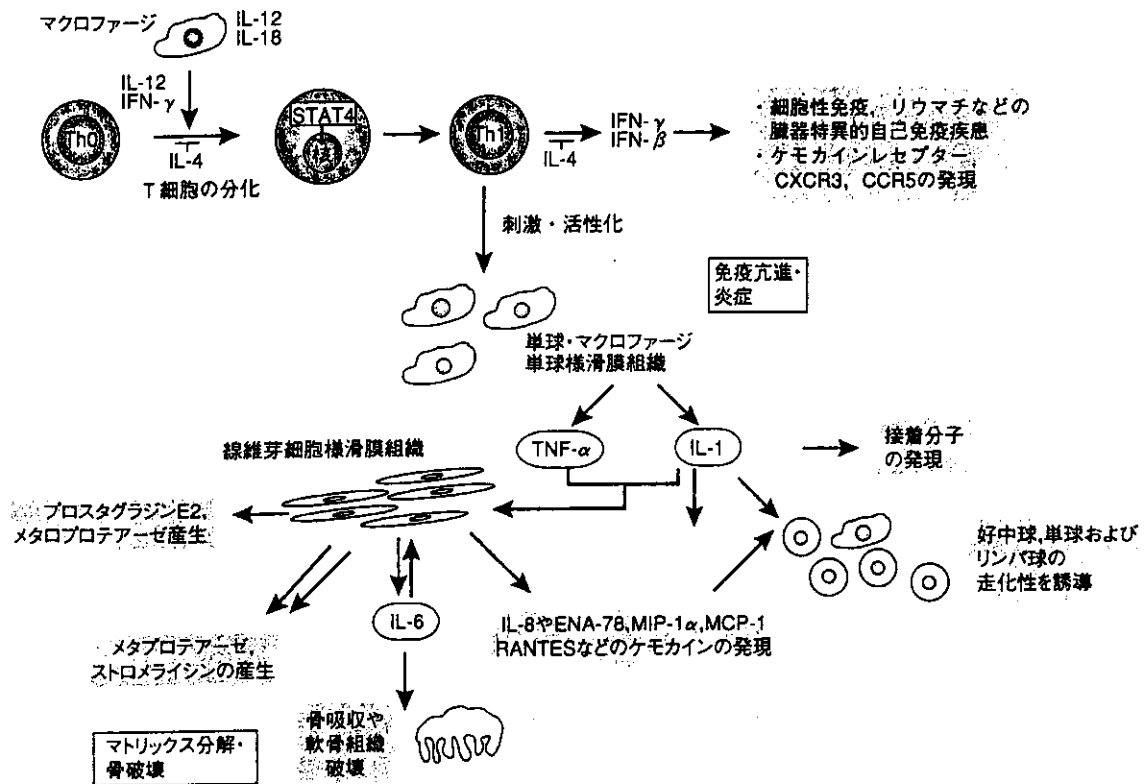


Fig. 37 慢性関節リウマチ発生の機序<sup>39)</sup>

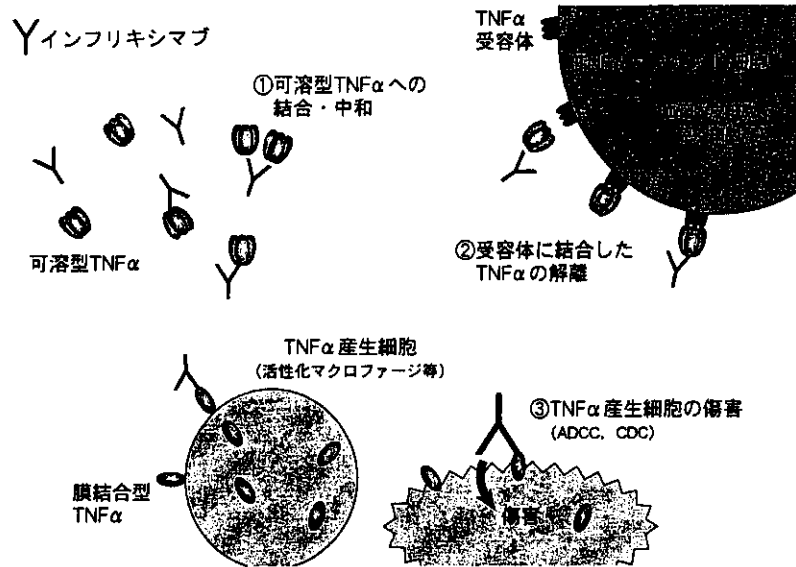


Fig. 38 インフリキシマブの作用機序<sup>17)</sup>

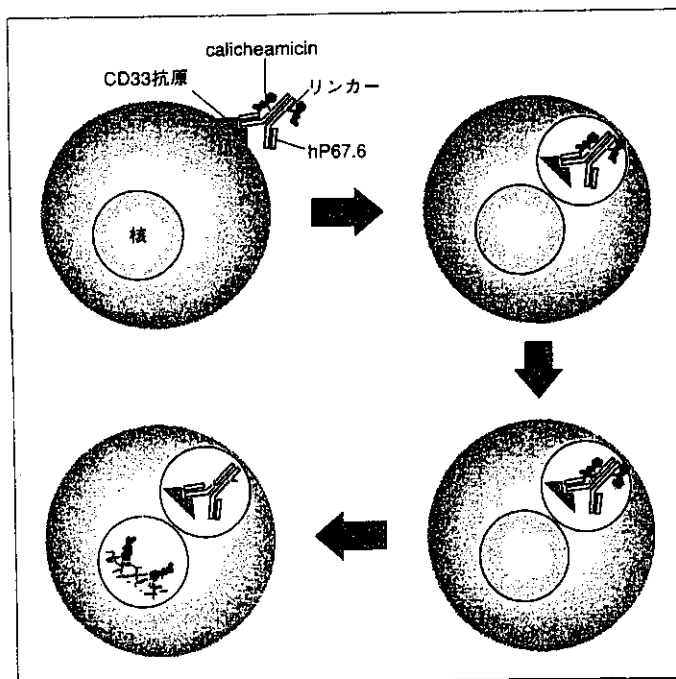



Fig. 39 マイロターグの細胞傷害活性発現機序<sup>7)</sup>

Table 10 日米欧の承認(許可)申請資料パッケージの比較

資料パッケージ			日本(現行)	米国	EU
SPC/Labeling (製品特性概要書)			承認書 (承認申請書)	許可状 (表示 添付文書)	承認裁定書 (SPC 表示 添付文書)
Assessment Report			審査報告書 (公開概要書)	審査報告書 (Review Report)	審査報告書 (EPAR)
Summaries Expert Report Gaiyo (概要)			承認事項設定根拠 資料概要	申請概要欄(SBA) 総括概要 資料概要	専門家報告書 要約表 資料概要
品質	安全性	有効性	添付資料 (Full Report)	試験報告書 (Full Report)	試験報告書 (Full Report)
バッチ	被験動物	被験者	生データ (Raw Data)	Case Report Forms (Raw Data)	総括報告書(統計的に まとめたもの)
GMP	GLP	GCP	○ ○ ○	○ ○ ○	○ ○ ○
ドラッグマスターファイル (DMF)			—	DMFs	EDMF

SPC: Summary of Product Characteristics, EPAR: European Public Assessment Report, EDMF: European Drug Master File.  は、承認や一部変更の対象

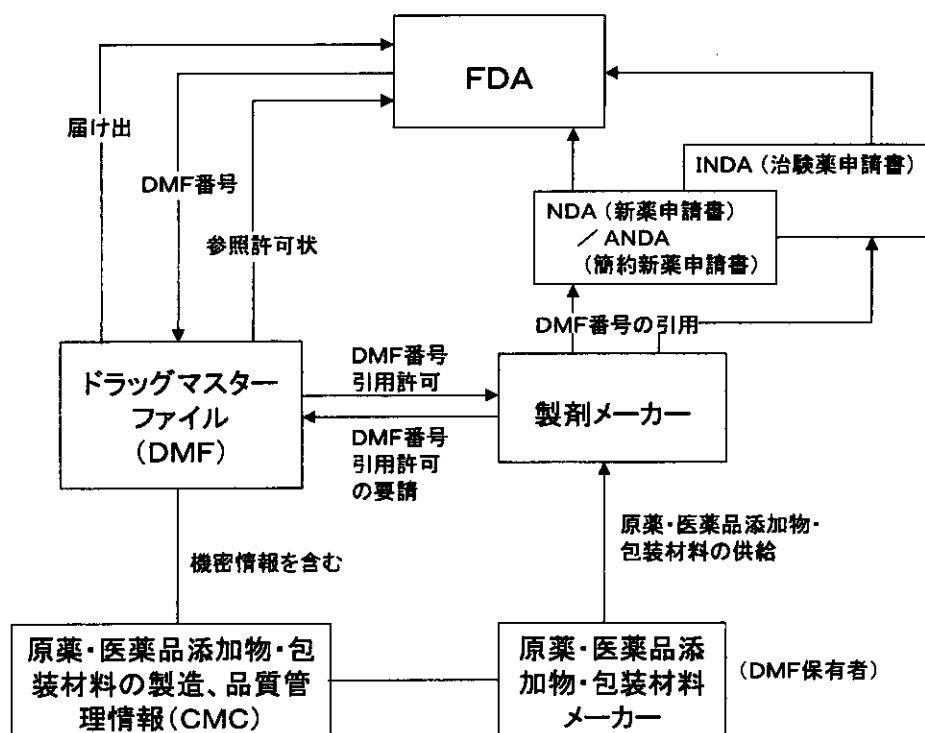


Fig. 40 DMFに関連するFDAと原薬メーカー及び製剤メーカーの関係

Table 11 医薬品マスターファイル灯籠項目と記載内容の関係および開示の有無

施行規則案(登録項目の範囲)		資料として登録できるデータの項目		制限パートの例	申請者(開示) パートの例
第〇条	法第14条の11第1項に規定する原薬等登録原簿に登録できる事項は、次のとおりとする。(案)		原薬等の製造及び管理に関し、いかなる変更について報告する旨の誓約書  CTDを基にしたデータ項目		
1	原薬等製造業者の氏名及び住所	3.3.S.1	一般情報		○
2	製造業許可・認定区分、許可・認定番号	3.3.S.1.1	名称(INN、化学名、開発コード、等)		○
		3.3.S.1.2	構造(構造式、分子式、分子量)		○
3	連絡担当責任者	3.3.S.1.3	一般特性(性状、溶解性等物理的・化学的性質)		○
		3.3.S.2	製造		○
		3.3.S.2.1	製造業者		○
		3.3.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール(製造フローとその説明、工程管理など)	<p>錠剤物質等の安全性/薬効関係データは必要に応じて承認申請本に記載することとなる</p>	○
4	原薬等の名称	3.3.S.2.3	原材料の管理		○
5	原薬等の性状	3.3.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理		○
		3.3.S.2.5	プロセスバリデーション/プロセス評価		○
6	製造方法及び製造工程管理	3.3.S.2.6	製造工程の開発の経緯		○
		3.3.S.3	特性		○
7	品質管理試験、規格及び試験方法	3.3.S.3.1	構造及びその他の特性の解明(構造決定に関する元素分析、NMR、等)		○
8	安定性、貯法、有効期限	3.3.S.3.2	不純物(類縁物質、分解経路、残留溶媒等)		○
		3.3.S.4	原薬の管理		○
		3.3.S.4.1	規格及び試験方法		○
		3.3.S.4.2	試験方法(分析方法)		○
		3.3.S.4.3	試験方法(分析方法)のバリデーション		○
		3.3.S.4.4	ロット分析		○
		3.3.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性(設定根拠)		○
		3.3.S.5	標準品又は標準物質	○	○
		3.3.S.6	容器及び施設系	○	○
		3.3.S.7	安定性		○
		3.3.S.7.1	安定性のまとめ及び結論		○
		3.3.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施		○
		3.3.S.7.3	安定性データ		○
<p>登録証(案)</p> <p>原薬等名称</p> <p>原薬等製造業者の氏名及び住所</p> <p>登録番号</p> <p>登録資料項目(登録項目を明示)</p> <input type="checkbox"/> 性状 <input type="checkbox"/> 製造方法・工程管理 <input type="checkbox"/> 品質管理試験、規格及び試験方法 <input type="checkbox"/> 安定性、貯法、有効期限					
		3.2.P.4	添加剤の管理		
		3.3.P.4.1	規格及び試験方法		○
		3.3.P.4.2	試験方法(分析方法)		○
		3.3.P.4.3	試験方法(分析方法)のバリデーション		○
		3.3.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性(設定根拠)		○
		3.3.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤		○
		3.3.P.4.6	新添加剤		○
			性状等		○
			製造方法及びプロセス・コントロール	○	

Fig. 41 MF利用時の承認審査対応フロー(案)

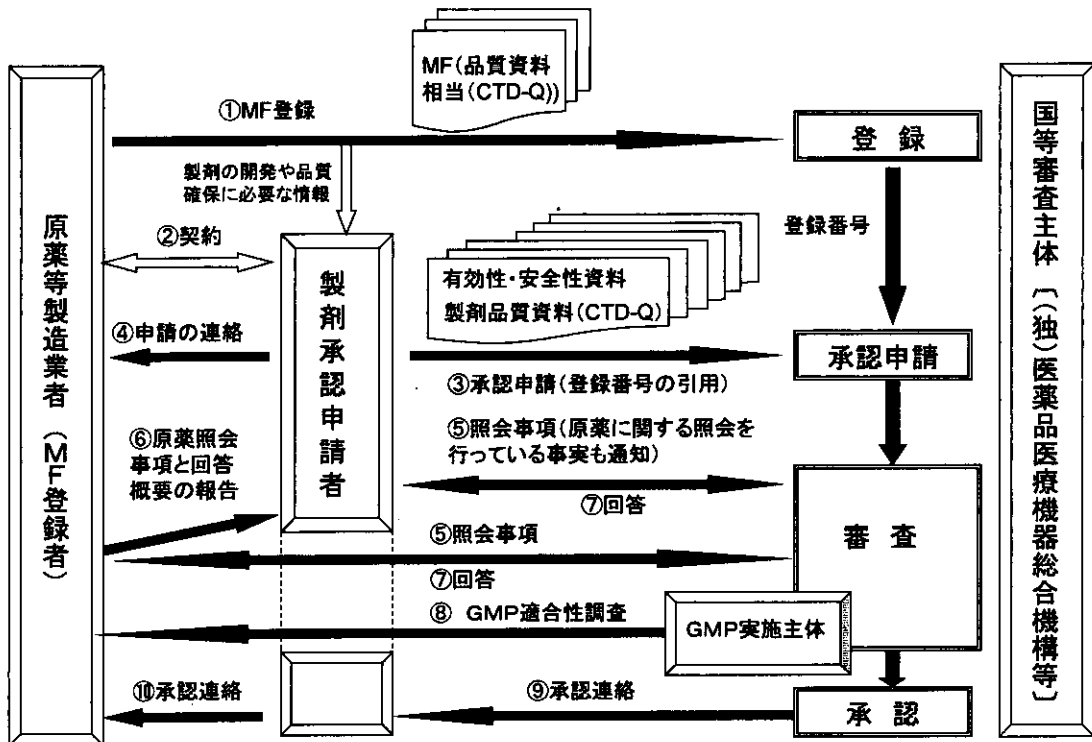
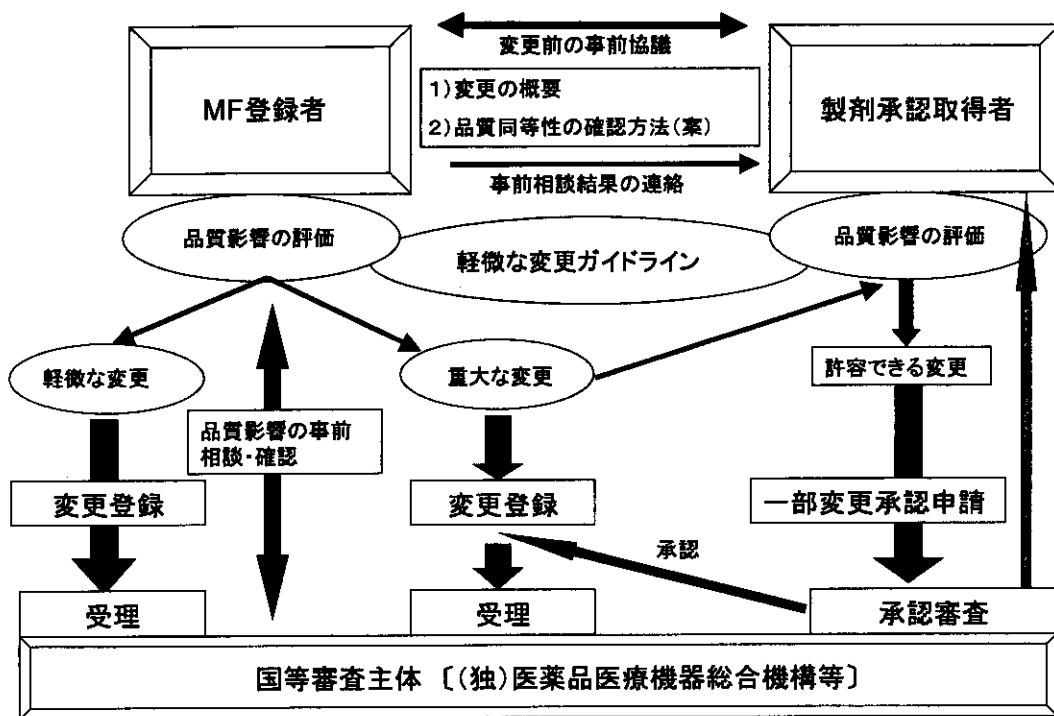


Fig. 42 MFの変更登録フロー(案)



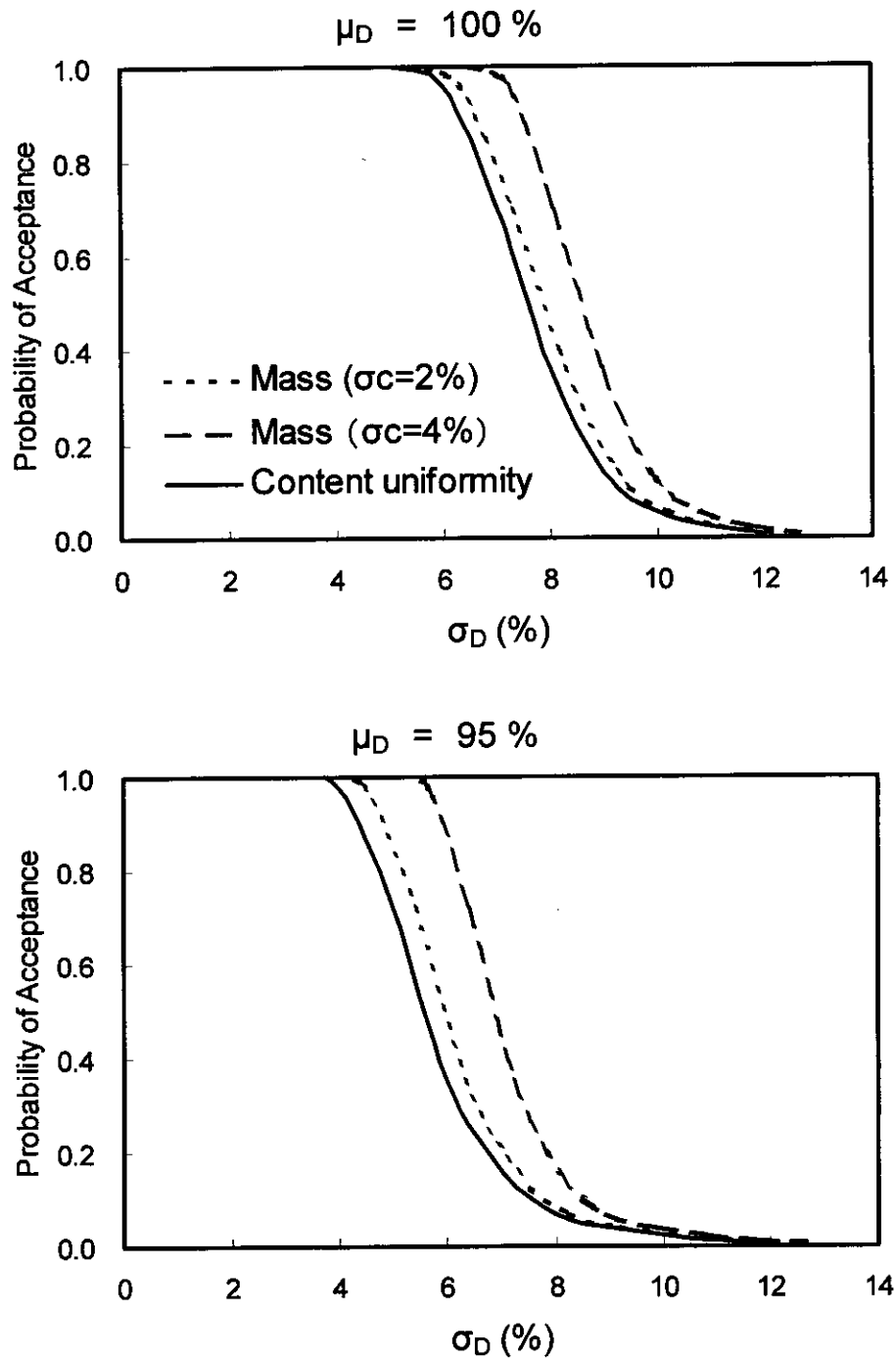


Fig. 43 OC curves of content uniformity and mass variation tests for products containing 100 % and 95 % of drug with 2 and 4 % SD's ( $\sigma_c$ ) of drug concentration, respectively.

$\sigma_D$  shows SD of drug contents of individual units.



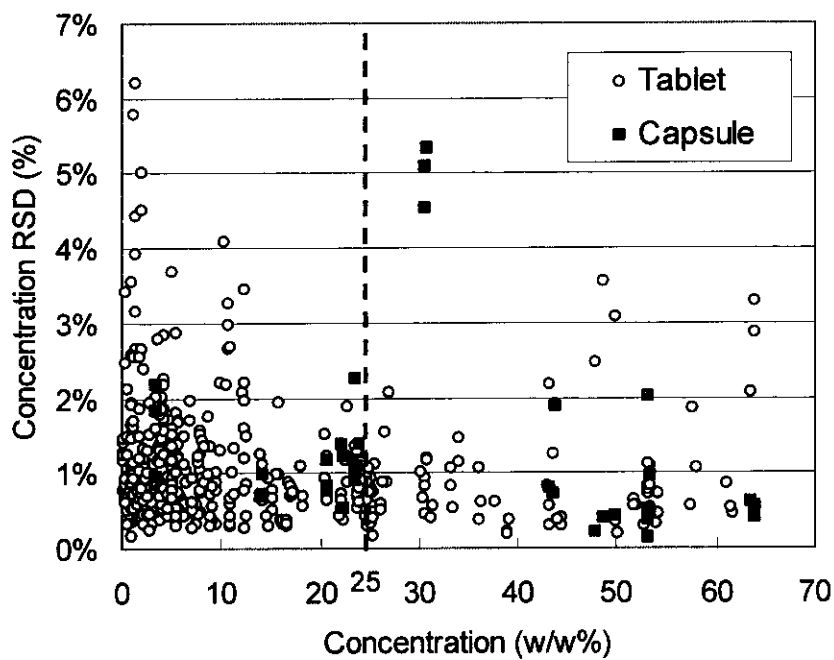
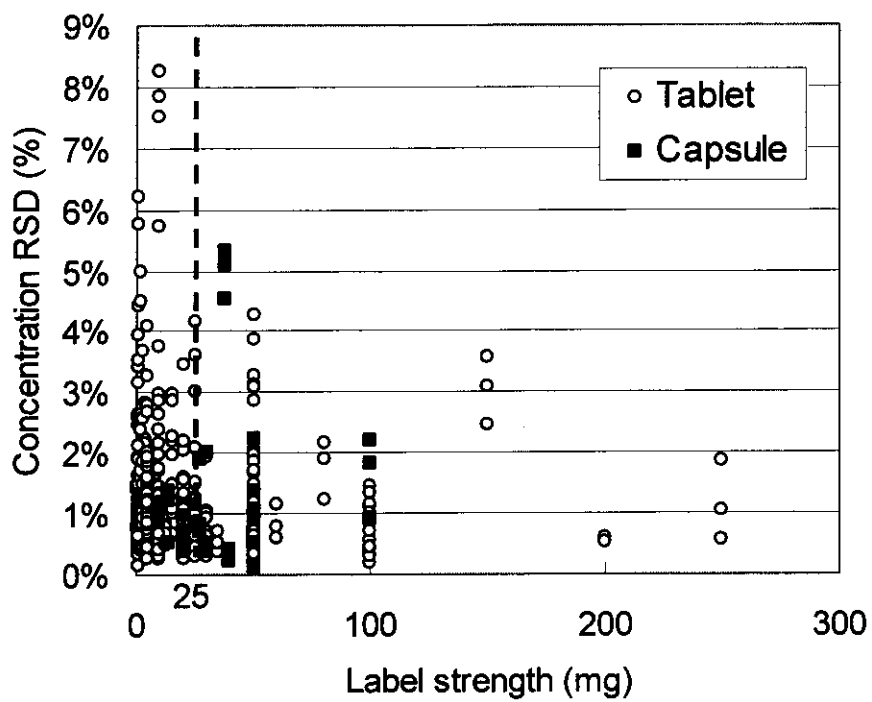


Fig. 44 Concentration RSD of commercial tablets and capsules with different strengths (upper) and concentration (lower)

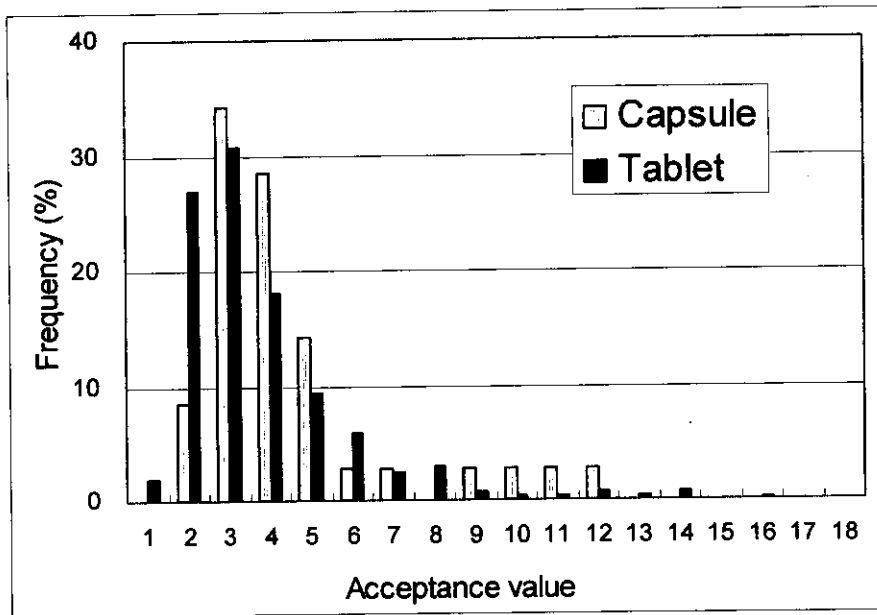


Fig. 45 Distribution of acceptance value for commercial capsules and tablets calculated according to proposed harmonization test of content uniformity

厚生科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）  
分担研究報告書

バイオテクノロジー医薬品の製造法の変更時の品質確保の考え方  
— バイオ医薬品の同等性／同質性評価法の動向 —

分担研究者 川西 徹 国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部長

要 旨

米国 FDA では引き続き同等性／同質性評価プロトコルの運用およびその整備を行っており、生物薬品の同等性／同質性評価プロトコル作成のマニュアルともいえるガイダンスドラフトを公表した。内容的にはプロトコルに関するガイダンス（1997年）の記載内容をより具体的に説明したものであるが、報告カテゴリーを3段階から4段階に増やし、事後報告と事前報告の中間に、同時報告のカテゴリーを設けた。このプロトコルシステムは日本においては採用は困難であるが、米国の生物薬品の比較的軽微な製法変更のシステムとして定着してきたようである。一方日米欧の間で、ICH バイオ医薬品の同等性・同質性評価ガイドライン案が専門家間で合意に至った。その中ではタンパク質性医薬品にとって「同等・同質とは、変更前後の製品の類似性が極めて高いこと、ならびに、既存の知識から、品質特性が多少違って最終製品の安全性や有効性には影響を及ぼさないであろうことが十分に保証できること」とし、品質特性の比較を中心として、必要に応じて非臨床、臨床試験を組み合わせ、同等・同質を評価するという原則が国際合意された。

A. 研究目的

バイオ医薬品は開発に通常10年単位の時間を必要とする。一方、分子生物学、生化学、タンパク質化学、分析化学、細胞生物学領域の技術革新は目覚しく、バイオ医薬品の製造技術においても医薬品開発期間中に様々な新技術が開発、導入される。したがって一度設定した製造方法についても、規制当局から承認を受け市販された後、(あるいは開発期間中においても)製造方法の変更が望まれることが少なくない。しかしながら、製造承認、あるいは輸入承認は、当初の製造方法によって製造された製品に関

して得られたデータに基づいて評価した結果であり、製造方法の変更後の医薬品の有効性および安全性について保証するものではなく、新しい製法による製品の有効性、安全性を保障する検討が必要と考えられる。とはいえ、製造方法の変更を行った製品の有効性および安全性を評価するために、新薬と同様のデータを求めることは、優れた薬の安定的供給を図る意味からも、また社会的な資源の節約という意味からも合理的とはいえない。また、製造方法の変更はしばしば医薬品の品質の改善に結びつき、安全性の観点からも好ましいケースが少なくな

いが、変更の際し、その影響を評価する上で重要でないデータを求めることは、好ましい製造方法の変更を妨げる要因にもなりうる。そこで現在、これら医薬品の製法変更時の評価法について、検討が求められている。

バイオテクノロジー医薬品のほとんどは有効成分である目的物質において本質的に分子多様性 heterogeneity があり、同一性の定義は難しい。また製造技術が多様であるため、それに応じた不純物、混入物の解析が必要となる。したがって、製造工程の変更が医薬品の安全性、有効性に及ぼす影響を評価するためには、上記の視点から合理的に評価する必要がある。

本研究は以上のような現状を踏まえ、この分野の国際動向を調査し、我が国におけるバイオテクノロジー医薬品の製造方法の変更の評価法を定めるための基礎資料を提供するために行った。今年度は、米国におけるコンパラビリティプロトコール（同等性・同質性プロトコール）関連の動き、および国際調和ガイドラインについて報告する。

## B. 研究方法

バイオテクノロジー医薬品の製造方法の変更が医薬品の品質に及ぼす影響の評価に関連する公表論文、米国 FDA の関連文書、EU CPMP の関連文書、米国製薬工業協会（PhRMA）の関連文書、インターネットによる検索によって得られる米国、および欧州の関連情報、また遺伝子組換え医薬品、細胞培養医薬品、遺伝子治療用医薬品、細胞治療用医薬品の品質、有効性、安全性確保を図る過程あるいは関連する評価技術の開発研究を行う過程で蓄積されてきた経験や知見、さらに ICH 文書の関連部分等を参考に、製造方法の変更が医薬品の品質に及ぼす影響の評価、とりわけ製造工程の変更内容からどのような評価法が適切かについて調査した。

## C. 研究結果および考察

### 1. 米国における同等性・同質性評価の議論の経過

米国 FDA はバイオ医薬品の製造方法の変更に伴う同等性／同質性評価について今まで 2 つのガイダンスドキュメントを公表している。一つめは 1996 年 4 月に公表された「FDA Guidance Concerning Demonstration of Comparability of Human Biologic Products, Including Therapeutic Biotechnology-derived Products（治療用バイオテクノロジー応用医薬品を含む生物製品の同等性／同質性を提示するための FDA ガイダンス）」であり、この文書で「製造方法の変更が行なわれた後でも医薬品が安全で、純度が高く、有効であることを同等性／同質性評価試験データが示すのなら、追加の臨床試験を行わなくとも製造方法の変更を行うことができる」という米国におけるバイオテクノロジー応用医薬品の製造方法の変更に関する同等性／同質性評価の基本的考えを明らかにした。この文書で FDA は同等性／同質性評価の概念を提示するとともに、製造業者は同等性／同質性評価試験の計画にあたって、事前に FDA と十分に協議し、FDA との合意の元に同等性／同質性評価プロトコールを定めた後、実際の試験を行うよう求めた。

2 つめのガイダンスは 1997 年 7 月に公表されたが、(Guidance for Industry : Change to an Approved Application for Specific Biotechnology and Specified Synthetic Biological Products（製薬業界へのガイダンス：バイオテクノロジー医薬品および合成生物製品の既承認内容の変更について))、これは先のガイドラインで概念が提示された同等性／同質性評価プロトコールの内容、および製造方法の変更についての FDA への報告のルールの手引きとして作成されたものである。

### 2. 米国における生物製品の製法変更時のシ