

- ①原材料となる細胞・組織から由来する感染症発生のリスク防止
- ②非自己細胞・組織の移植による望ましくない免疫反応や細胞分泌タンパク質による免疫原性
- ③移植細胞・組織のがん化の可能性
- ④移植細胞・組織が産生する目的外の生理活性物質が生体に及ぼす影響
- ⑤細胞の遺伝子改変、分化、増殖などに用いる試薬や培地成分による有害作用の回避

などに対する検討と対処が、製品特異的な安全性確保の方策として必要である(表3-5)。

E 動物工場/植物工場由来医薬品の品質・安全性確保

動物工場/植物工場由来医薬品においては、

- ①動物由来の異種間感染性物質の混入の可能性の排除
- ②製品(タンパク質や細胞・組織)による望ましくない免疫反応の回避に関する対策

が特に重要である(表3-5)。

F 感染性物質

バイオロジクスの安全性問題を物質面から考える際、大別して3つの観点がある。1つめは有効成分そのものに関わる安全性の問題、2つめは不純物などに関わる安全性の問題であり、これらについてはすでに論述した。3つめは汚染物質、特に感染性物質に関わる安全性の問題である。3者いずれも製品の安全性確保を図る上でゆるがせにできないポイントであるが、前2者が製品毎の個別対応の色彩が濃いのに対し、感染性物質に関わる問題はバイオロジクス全体に共通するものが多く、また、重篤な感染症の発生などの深刻な健康被害を招く可能性もあるのできわめて慎重な対応が必要である。

一般にヒトや動物を起源とする医薬品や添加剤を製造しようとする場合、あるいはその他製造過程において使用される細胞や組織、培地成分、クロマトグラフ用カラムの担体の成分、試薬などがヒトや動物などに由来する場合において留意すべき安全性上のきわめて重要な課題に、ウイルス、その他の微生物(細菌・真菌、マイコプラズマ)あるいはプリオンによる汚染の可能性がある。

このうち、細菌・真菌およびマイコプラズマによる汚染については、起源動物や原材料、あるいは医薬品製造基材(原薬の品質・安全性を確保する上で決定的に重要な位置付けにあると定めた原薬製造のための出発素材、表3-5にあげた生物由来原料基準で「原料又は材料」とされるもの)の段階をはじめ、製造工程の

適切な段階における適切な微生物学的検査や管理あるいは製品段階での無菌試験やマイコプラズマ否定試験などで対処することが一般的方策となっている。

反芻動物由来原料で問題となるプリオンについては、表3-5にあげた「BSEリスク評価の基本的な考え方」など、1996年の「牛海綿状脳症（BSE）に関する医薬品等の当面の安全性確保策について」（<http://www1.mhlw.go.jp/houdou/0804/98.html>）以降の一連のBSE対策により原産国、使用部位、製造工程および製品の使用方法に基づく規制が行われており、これに従って対応することで安全性確保を図ることになる。

ウイルス安全性の確保については、バイオロジクス全般で基本的考え方は共通しているが、細部における問題とその対策や具体的アプローチは各製品の種類や製造方法毎に異なるところも多い。代表的バイオロジクスについては、すでにウイルス安全性に関するガイドライン類が各種整備されている（表3-4、表3-5）。これらのガイドラインをとおして、医薬品等のウイルスに対する総合的な安全性確保を図るために必要な基本的方策の共通認識とされることを要約すると、表3-6に示したとおりになる。これら表3-6 ①～⑨の方策を、段階的にかつ複数以上、相互補完的に活用していくことによって、医薬品等のウイルス面での安全性を確保、向上させることが重要である。

さらに、事前に予測あるいは検知できないウイルスなどによる健康被害の発生とその対応に備えて、原材料記録の保管管理、医薬品製造基材（血液、細胞・組織）の一部の貯留保管、ドナー記録・販売記録の保管管理、当該製品投

■表3-6 ウイルスに対するバイオロジクスの総合的な安全性確保を図るために必要な基本的方策

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ①ウイルス汚染の可能性（汚染源）について熟知しておくこと ②原材料およびその起源たるヒトや動物の適格性に関して慎重に検討し、評価すること ③医薬品の製造基材と定めた段階のもの、すなわち原料または材料（例えば、原血漿、加工した細胞、セルバンク、プールした尿、細胞培養液、構造遺伝子、発現ベクターなど）において徹底的なウイルス試験とその結果の解析、評価を行い、ウイルス存在の有無および存在するウイルスの種類や性質について検討すること（なお、③は原材料やその起源たるヒトや動物における検討、評価と相互補完的に実施することが合理的な場合もある） ④ウイルスやウイルス様粒子が存在した場合、ヒトへの有害性がどの程度あるかを検討、確認すること ⑤ヒトに感染性や病原性を示すウイルスが存在しないような製造関連物質（培地成分、試薬、抗体を使用したアフィニティークロマトグラフ用担体など）を選択すること ⑥必要に応じて、製造工程の適当な段階において製品（例えば、細胞培養液を集めた未加工/未精製バルク、最終製品）の（外来性）ウイルス否定試験を実施するための適切な試験計画を策定すること ⑦製造工程による十分なウイルスクリアランスを達成するために、ウイルスの除去/不活化に効果的な方法を各種組み合わせることで工程中に採用すること ⑧周到なウイルスクリアランス試験計画を立てること ⑨製造工程のもつウイルス不活化/除去能を評価する試験を⑧に基づいて実施し、評価すること |
|---|

与に起因する可能性のある感染症発生の有無などの追跡調査、感染症の定期報告、当該製品が投与された患者の臨床記録・製品記録・製品およびドナーや患者由来の検査試料をしかるべき期間保存する措置、その他関連情報の積極的収集と情報提供なども、製品の種類や特殊性に応じて実施する必要がある。ただしこれらの多くは、血液製剤や細胞・組織利用医薬品など感染性物質混入のリスクが比較的高く保健衛生上の危害の発生または拡大を防止するための措置を講ずることが必要な製品（後述の厚生労働大臣により指定される「特定生物由来製品」）に対して求められるもので、細胞基材由来ペプチド・タンパク質性医薬品の多くにはあてはまらない。

ところで、製品のウイルス汚染ひいては健康被害発生を最も効果的に回避できるか否かの大きなポイントは、表3-6の②および③の段階、すなわち医薬品製造の上流の段階でウイルス汚染に関するチェックをいかに適切かつ厳密に行うかにかかっている。その具体的方策は、製品が (i) 血液製剤、(ii) ヒト細胞・組織利用製品、(iii) ヒト尿由来製品、(iv) その他のヒト原料由来製品、(v) 動物細胞・組織利用製品、(vi) その他の動物原料由来製品、(vii) 反芻動物原料由来製品のいずれのカテゴリーに該当するかなどによってそれぞれ異なる。

生物由来原料基準で定められているとおり、例えばヒト細胞・組織利用製品については、細胞・組織採取から製品に至るまでの過程においてウイルス不活化/除去などの処理が一般的には困難なことから、ドナースクリーニングの段階で、製品の利用の目的に応じた適切な問診などの診断および検査を行い、ドナーとしての適格性を慎重に判断することとされている（表3-7）。

一方、ヒト尿由来製品では、原材料/医薬品製造基材にあたる一定処理後のプール尿においてB型肝炎ウイルス（HBV）抗原検査および核酸増幅検査

表3-7 ヒト細胞・組織利用医薬品におけるドナーの適格性

- B型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、ヒトTリンパ球向性ウイルス（HTLV）およびヒトパルボウイルスB19感染症については、問診および検査（血清学的試験や核酸増幅検査（NAT）—例えばPCR法による—など）により否定する必要がある
- ヒトサイトメガロウイルス（CMV）およびEpstein Barrウイルス（EBV）感染については必要に応じて検査により否定することが求められる
- (i) 梅毒トレポネーマ、クラミジア、淋菌・結核菌の細菌による感染症、(ii) 敗血症およびその疑い、(iii) 悪性腫瘍、(iv) 重篤な代謝・内分泌疾患、(v) 膠原病、血液疾患、(vi) 肝疾患、(vii) 痴呆症（伝達性海綿状脳症およびその疑いのある者）については既往歴、問診などによる診断を行うとともに、輸血や移植医療を受けた経験の有無などから適格性を判断する
- 免疫適合性を考慮する
- ウインドウピリオド（病原体またはそれに対する抗体が検出できない感染初期の時期）の存在を考慮して可能な限り再検査を実施する
- なお、患者自己由来の細胞・組織を用いる場合は必ずしもドナースクリーニングを必要としない

(NAT) によるHBV, C型肝炎ウイルス (HCV), ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 検査が必要であるとされている。

細胞基材由来のペプチド・タンパク質性医薬品の場合は、細胞基材の由来となるヒト・動物レベルでの安全性にはあまり拘泥しない代わりに、セルバンクを医薬品製造基材と位置付け、この段階で徹底的なウイルス試験を行うことにより安全性を担保する。さらに、大量培養後の細胞でもしかるべきウイルス試験を念のため行うことにより、安全性の確保を徹底するという方策をとっている。

動物細胞・組織利用製品の場合は、

- ①細胞・組織採取の過程での病原微生物汚染の防止
- ②動物種毎の微生物学的特性を考慮したドナー動物の選択
- ③動物種に応じた適切な感染症に関する試験項目の設定
- ④適切な封じ込め設備などが整った施設におけるドナー動物の飼育管理
- ⑤生きた細胞または組織を用いる場合にあってはウイルス感染リスクの検証を行うこと

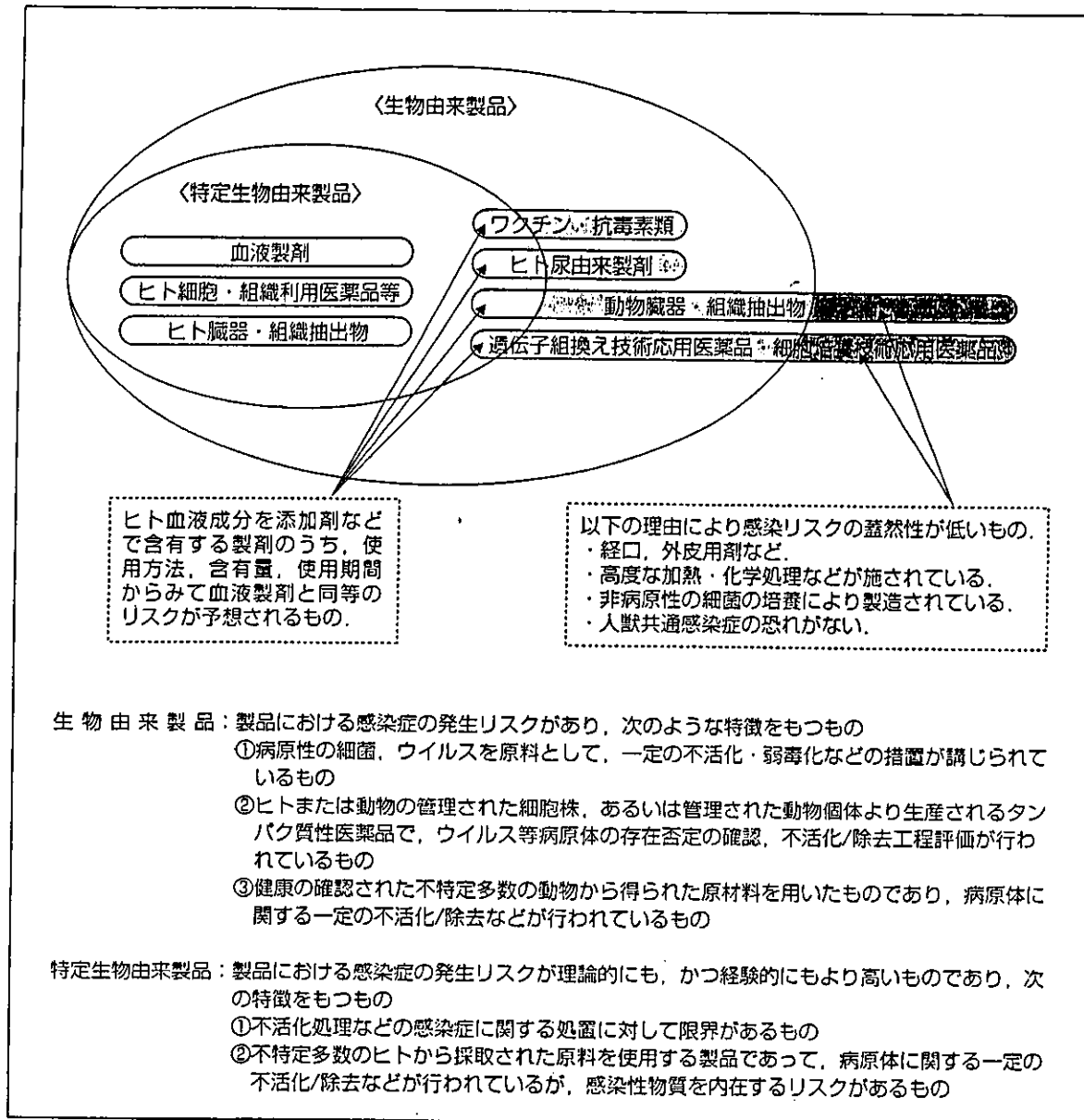
などが必要とされている。

動物原料由来製品の場合は、動物個体レベルで健康な動物あるいは食肉基準に適合した動物またはSpecific Pathogen-Free (SPF) 動物を選択すること、さらに、動物レベルまたは原材料・医薬品製造基材レベルで動物種毎のウイルス学的特性（特にヒトへの感染性をもつウイルスの存在の可能性）に留意した検討を行うことが必要とされている。このウイルス試験の種類や程度は、製品の種類や以降の製造工程（不活化/除去工程など）での検討を勘案してケース・バイ・ケースで考えるのが合理的である。

医薬品・医療機器における感染リスクの評価に際して最も重要なことは、製造に用いられるヒト・動物由来原材料に感染性物質が混入するリスクの程度について合理的・客観的かつ可能な限り定量的な評価を行った上で、製品の臨床的有用性も勘案しながら、個々の製品の製造工程がもつ感染性物質のクリアランス能および投与経路に応じた患者の感染リスク（さらには発病リスク）を踏まえての現実的な議論を行うことである。

2002年の薬事法改正に伴い、新たに「生物由来製品」および「特定生物由来製品」という規制区分が設けられ、2003年7月から施行された (http://www.ourei.mhlw.go.jp/ourei/cgi-bin/t_docframe.cgi?MODE=ourei&DMODE=CONTENTS&SMODE=NORMAL&KEYWORD=&EFSNO=427) (図3-2)。「生物由来製品」とは、ヒト・その他の生物（植物以外）に由来する原材料を用いて製造される医薬品等のうち、製品による感染症伝播に関するリスク評価などの科学的見地に基づき「保健衛生上特別の注

図3-2 生物由来製品と特定生物由来製品



意を要するもの」として厚生労働大臣により個別に指定されるものであり、その中にはワクチン・抗毒素類、ヒトや動物の培養細胞由来の遺伝子組換え技術応用医薬品、動物成分抽出製剤などが含まれる。生物由来製品の中でも科学的見地もしくは行政的にみて感染症伝播に関するリスクについてさらに厳重な注意が必要、すなわち「保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するための措置を講ずることが必要なもの」は「特定生物由来製品」として指定される。2003年5月現在、既承認の医薬品等の中から、血液製剤、ヒト胎盤（プラセンタ）抽出物を含有する製剤、およびヒト血清アルブミンを添加剤として含み一個人（患者）に長期間適用されることが想定される製剤が特定生物由来製品として指定されている。この薬事法改正に伴って、特定生物由来製品を用いる際には

■ 表3-8 バイオロジクス全体に共通する安全性確保上の要点（まとめ）

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ○原材料の採取段階も含めた製造工程の厳密な管理 ○各バイオロジクスに特徴的な有効成分および目的物質由来不純物や製造工程由来不純物・汚染物質などの特性・品質解析や品質管理 ○有効成分および不純物などに関わる安全性の確認 <ul style="list-style-type: none"> ・予期せぬ作用、抗原性・免疫原性・局所刺激性、新たに産生する抗体の影響などの確認 ○感染性物質に関わる安全性の確保 <ul style="list-style-type: none"> ・細菌・真菌、マイコプラズマ、プリオン、ウイルス |
|--|

医療機関において患者に十分な情報提供を行い患者の理解を得ることも義務付けられた。

本章で述べてきたバイオロジクス全体に共通する安全性確保上の要点を、表3-8にまとめる。

■ 参考文献 ■

- 1) 早川堯夫：平成10年度「日本薬局方の試験法に関する研究」研究報告 日局生物薬品の品質・安全性確保に関する研究—ウイルス安全性確保の基本要件（中間報告）—，医薬品研究，30，pp.602-617，1999。
- 2) 早川堯夫：バイオテクノロジーを応用した医薬品の特性解析，品質及び安全性確保の評価科学—組換え医薬品，細胞培養医薬品，遺伝子治療用医薬品，トランスジェニック動物由来タンパク質性医薬品，トランスジェニック動物由来細胞治療用医薬品—，国立医薬品食品衛生研究所報告，117，pp.1-38，1999。
- 3) 厚生省医薬安全局審査管理課長通知：「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について，医薬審第326号，2000。
- 4) 早川堯夫，内田恵理子ら：トランスジェニック動物由来の品質・安全性確保に関する基礎的研究，医薬品研究，31，pp.791-817，2000。
- 5) 早川堯夫，山崎修道，延原正弘編：バイオ医薬品の品質・安全性評価，エル・アイ・シー，2001。
- 6) 早川堯夫，豊島聡ら：トランスジェニック動物/クローン動物を利用して製造した医薬品の品質・安全性評価，国立医薬品食品衛生研究所報告，119，pp.1-26，2001。
- 7) 早川堯夫，石井明子：先端的バイオロジクス開発の現状と新たなバイオ創薬に向けての課題，医薬品研究，33，pp.693-729，2002。
- 8) 早川堯夫：バイオテクノロジー応用医薬品，内藤周幸編，臨床試験2003，pp.157-179，薬事日報社，2003。
- 9) 早川堯夫，永田龍二：細胞・組織加工医薬品・医療機器の品質管理，Clinical Neuroscience，21，pp.1195-1197，2003。

品質(Quality)分野[バイオ]



早川 堯夫氏

国立医薬品食品衛生研究所副所長

ICH-6では、「バイオ医薬品・生物起源由来医薬品の製造工程変更における同質性・同等性比較」(コンパラビリティ・オブ・バイオテクノロジー/バイオロジカルプロダクト=Q5E)が、9か月という異例の速さでステップ2に上がったことが明らかにされた。Q5Eは、タンパク質の構造解析・分析技術の進歩、製造技術の進歩などを背景に、バイオ医薬品等の製造工程変更に関する同等性比較の手法などについて、「コンパラビリティ」という新しい概念を基本に国際調和ガイドラインを検討してきたものである。トピックスのセッションでチェアマンを務め、「ステップ2」へのステージアップを「大きな業績」とコメントした早川堯夫氏(国立医薬品食品衛生研究所副所長)に、コンパラビリティ問題を中心に、今回のICH-6の成果をきいた。

【今回のトピックスでは「コンパラビリティ」という耳慣れないフレーズを使った概念が紹介されました】

コンパラビリティという概念の適用が必要なケー

スはいくつかあります。最も代表的なケースとしては、既に承認を取得している医薬品について、「もっと品質を高めたい」とか「生産性を高めたい」といったいろんな理由で、製造方法を変更したいということがある。その時に前の製法で作った製品と新製法で作ったものが同質・同等であるかどうかということです。最大の問題としては、有効性・安全性に悪影響が出ないかどうか、違った製品にならないかということ。

2つ目は、新たな医薬品の開発途上で、例えばP1、P2まできたが製法を変えたいといった場合、それまでのデータを承認申請時に使いたい、すなわち製法変更前後の製品をブリッジングできないかということがあります。

今回のトピックスでガイドラインがカバーする範囲として取り上げられたのはその2つのケースです。いずれのケースでも、新旧製品を比較し、同質性・同等性をいかに必要最小限のデータで合理的に評価・確認するかというのがコンパラビリティという概念であり、議論すべき課題であった訳です。 - -

第3のケースは、すでに先発メーカーにより承認が取得されている医薬品を他社がジェネリックとして開発するという場合です。いわばコンパラビリティの概念を少し広げたものといっている。ただこれはいろんな事情で今回のドキュメントには盛り込まれませんでした。サイエンスとして考えれば、原理的には先の2つのケースと同じなのですが、このトピックスのスタート当初は欧米サイドに「それを含ませしめると複雑になりすぎる」という懸念があったこと、さらに米国では法律上の制約も含め規制環境になじまないという問題などがあったためです。しかし、現在では議会や一部ジェネリック・メーカーからの強い要請もあって、欧米もこの問題は扱わねばならないという認識に傾いていると聞いています。

特に米国でなぜ今まで扱わなかったのかというと、ジェネリックという用語に定義があって、一般的には、生物学的同等性をやって証明をすればそれで同等ということになっていた。一方、例えばタンパク質をはじめ、バイオロジカルズには非常に複雑な要素があり、生物学的同等性を柱にした比較評価では同質・同等というのは全く不十分なので、そのような定義で規定されたジェネリックというのは、あり得ないということで、認められないというルールになっていたということです。化学薬品のジェネリックというのは、規定された定義を適用して製造することが可能ですけれども、バイオロジカルズではその程度ではコンパラバブルとはいえないので、適用できないという訳です。

ですから今後、第3のケースについて考えるとき、米国ではどこまでのデータを出すべきかということを含め、新しい概念のジェネリック、用語自体も従来のジェネリックと区別するために例えば「バイオジェネリック」と称し、内容的にも比較参照すべき物質の問題、試験の範囲の問題、複雑な構造や特性を持つ製品を同等、同質というための解析手法の問題などについて、考え方をまとめていく方向になってくると思います。今回のガイドラインにはそれは入っていないことは、先ほど述べたとおりです。

【バイオジェネリックに対する日本のスタンスは、

日本は最初からこのトピックスに入れましようと言ってきた。サイエンスとしての原理は同じですから。ただ出してもらうデータが多くなる。米国でこれから考えようとしていることについては、わが国は既に考え方を整理していたので、それを念頭に提案したのですが、当時、彼らは議論の入り口そのものを閉ざし、その課題に向き合おうとしなかった。我々も従来の化学薬品に対するジェネリックの概念でいいとは思っていませんでした。基本的に概念が違いますから、ほとんどフルセットに近いデータが必要になるケースが多いのではないかと考えられますね。中にはジェネリックが不可能というタイプの製品もある。サイエンスベースで考えれば、第1、第2のケースよりもガイドライン化はむしろ複雑ではなく、考え方としては整理しやすいとさえ思います。必要度が高ければ、わが国独自でガイドラインを作るという考え方もあり得ると思います。

【今回のトピックスがステップ2に上がったことを高く評価されていましたが】

普通はガイドラインがステップ2に上がるには2~3年、あるいはもっとかかるのですが、9か月というたいへん短い時間で上がったということの評価しました。もちろん、手前味噌にはなりますがこれが日本、大阪でアチーブメントが得られたということもいいことでした。

もともと問題自体は大変複雑なテーマなんですね。中身が非常に複雑であるにもかかわらず短期間で合意にまでいった。そもそもバイオロジカルズの品質確保は、製品の品質・特性解析、安定性、製造方法や製品の管理、プロセスコントロール、非臨床試験成績、臨床試験成績、品質の恒常性維持などさまざまな要素をもとに総合的に図られているという事情がある。いずれの要素もそれだけでは決め手にはなり得ない。例えば、製品の品質の恒常性維持という要素一つとってみても、製造方法の一定性とその管理(GMP)、プロセスコントロール、製品の工程内

管理試験や原薬、製剤における規格及び試験方法がいわば1セット、一体となって品質恒常性を担保している。

そのような状況の中で、複雑で不確定な要素を多く秘める製造方法を変更した際の影響が製品の品質にどう及ぶかを評価する、品質特性自体が複雑で、その解析に限界がある中でどう評価するか、それから、必ずしも単純には相関しない品質、安全性、有効性の絡まり合いをどう捉え、品質評価と安全性、有効性評価をリンケージさせるか、新製品の品質確保を新製法においてどのように担保するか、ヒトでの安全性、有効性への影響評価は、厳密には大きな母集団と長期の臨床観察抜きではできないがそれをコンパラビリティ問題としてどのように位置づけるかなど、非常に複雑な問題を秘めている。そして複雑に考えれば考えるほど、ますます問題を複雑にし、ゴールに辿り着けない可能性があるテーマであった訳です。

ですから今回のガイドライン作りにとって重要なことは、何を、そしてどの程度の内容を到達目標にするかをきちんと定めて、それに対応するロジックやアプローチに基づき、余り枝葉にとらわれない議論をすることでした。新旧製品の品質特性を比較し、ある種のフレキシビリティ、幅広さを許容しながら同質性・同等性を評価するための方策を示すのが今回の到達目標であり、そして新製品の品質を少なくとも旧製品と同等またはそれ以上に確保するという視点を中心に、関連する製造方法、そのバリデーションやプロセスコントロールなどにも言及するというのが基本だと、当初から日本側は考えていました。そして目標達成には、あれもこれもと掘り下げて議論を拡散させるのではなく、原理原則はしっかり踏まえながら、なるべくシンプルにして進めるのがベストだと。しかし、途中の段階では、欧米の規制当局や業界とも、自前の既存のガイダンスとの関係もあって、例えば、製造変更程度の影響を事前評価するアプローチや、製造方法に関する詳細な記述にこだわるなど、異なる視点からの議論も多く、錯綜す

ることも少なからずありました。ところが、終盤に至って、それぞれの動機はともかく、各極とも製品のコンパラビリティを論じているのだという基本に立ち返り、そして目標に到達するにはある種のシンプルさで割り切るという発想が必要という認識になった結果、作業は一挙にスピードアップしました。EWGの中で、日米欧いずれにも、10年余り共に調和活動を続けているメンバーがいて、そうした経験や良好な人間関係のもとでの相互理解も猛スピードでの合意形成に向けての大きな原動力になったと思います。これらの背景すべてを含めて高く評価しました。

【Q5Eは今後、どういうスケジュールで進められていくのでしょうか】

まず品質側(クオリティ：Q)から検討したガイドラインが今回出されたわけですが、これから6か月間、ルールに沿ってパブリック・コンサルテーションを行います。それについてQの観点からのコメントが当然あるわけですが、同時に、安全性(S)や有効性(E)の専門家としての視点からコンパラビリティについて検討する人たちがどう対応、コメントしてくるかということがスケジュールのカギになります。

コンパラビリティの確立のためには、場合によっては、SやEの面からの評価が必要です。別の視点でいえば、非臨床試験や臨床試験での評価も含めなければならぬこともあります。そうした非臨床試験や臨床試験のあり方、SとEからみた評価のあり方に関するガイダンスをどこまで盛り込み、提示するのか。盛り込み方として、現行のQをベースにしたガイドラインに追加的に盛り込めばよいのか、それとも独立した別のガイドラインをつくらねばならないほど多くの事項を盛り込まねばならないのか、こうしたことはSやEの専門家に意見を聞いてみないとわかりません。

そこで各パーティにSとEの専門家を早い機会に指名してもらって、その専門家の間で連絡をとり合

い、SとEからみたコメントをまとめてもらうことになっています。同時にQのレポートとも連絡を密にして、今後の進め方を相談することとなっています。必要に応じて、SとEグループはEWGを作る事になるかも知れません。また、来年6月のワシントンでQのグループとS/Eのグループの会合を開く事になるかも知れません。

実は、現行のQグループにより作成されたガイドラインでも、Qで得られた結果をふまえた非臨床試験や臨床試験のあり方、SとEからみた評価のあり方について、一般的なことは言及しています。もし、S/Eグループが、それでとりあえず良いといえ、Q/S/Eを盛り込んだガイドラインとしては、スケジュール的に最短でステップ3、4に進めるということになります。多少の修正、コメントがつくとしても、本質的なことでなければ、やはりスムーズに次のステップに進められるでしょう。その可能性はあります。

なぜなら、Qの場合は、製品のタイプにはいろいろあっても、タンパク質の構造解析や、品質評価法、安定性試験法、品質管理法など共通項で語れる部分が多く、一般論であってもある程度詳細なところまで言及することが可能で、それがまたガイドラインとしての意味をなす訳です。しかし、SとEに関しては、少しでも詳細を語ろうとすれば、結局、個別の製品毎の話になってしまいます。ましてコンパリティとなると、個別製品の中での、さらに特別な状況における特化した項目での比較論になるので、極端には、ある製法変更におけるある新旧の製品の、あるSあるいはE毎の物語として語るしかなくなります。つまりは、ケース・バイ・ケースの話ということですが、まさにそれしかないケース・バイ・ケースということなので、ガイドライン化には最もなじまないものです。ということで結局、ガイドラインを作成するとすれば、まさに一般的な留意事項を示すのが現実的な方針。そうだとすれば、現行のQをベースにしたガイドライン中のSとEの部分で専門家の目から吟味してみて、しかるべく修正すると

いうあたりが妥当な落ち着き先のようにも思えるのです。しかし、SとEの専門家グループがどのように考えるかは現時点ではわかりません。

いずれにしても、Q5Eそのものについては、Qの観点からのコメントを待って対応していけばよし、それにより先のスケジュールが大きな影響を受けることはないと思います。Q/S/E総合ガイドラインの完成に向けてのスケジュールはSとEの専門家グループの方針、考え方が大きく影響すると思います。

【バイオリジカル・プロダクトに関してそのほかのガイドラインはあるのでしょうか】

ICHガイドラインとしては、Q関係で、ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価(Q5A)、組換えDNA技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析(Q5B)、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)の安定性試験(Q5C)、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)製造用細胞基材の由来、調製及び特性解析(Q5D)、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)の規格及び試験方法の設定(Q6B)があります。Q5A、Q5C、Q6Bは製品面、Q5A、Q5B、Q5D、Q6Bは製造方法やプロセス面でいずれもQ5Eを論ずる上で基盤をなすガイドラインですが、特に、製品の特性解析、品質規格や品質確保のためのプロセスコントロールに言及しているQ6BはQ5Eと最も関係が深いガイドラインです。

SとE関係では、バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価(S5)ひとつだけです。それもごく一般論。というのは先ほども述べましたようにバイオ・プロダクトというのは、安全性や有効性に関しては一つ一つの製品が固有の特徴を持っていて、一般化がなかなかできない。もちろん、例えば非臨床安全性試験でどのような場合でも当てはまる単回投与試験とか、反復とか、生殖発生毒性と

か、あるいは用量設定、種差、投与経路などなどで、留意しなければならない一般的事項はもちろん述べられます。しかし、さらにバイオに特化して踏み込んで述べようとしても、やはり非常に一般的な言い方で、たとえば種特異性に気をつけた実験動物を選択せよとか、抗体産生の少ない実験動物を選択し、また産生した抗体の影響を考慮せよとか、言うしかないのですね。バイオに固有の臨床試験に関するICHガイドラインはありません。特有のこととしては、例えば、有効成分であるタンパク質、宿主由来タンパク質や培地中の血清など製法由来のもの、あるいは賦形剤として加えたタンパク質などの免疫原性、つまりこれら抗原による抗体発現とその影響について注意深く観察しなさい程度のことしか言えない。

このような背景を考えても、個別の製品の、個別の製法変更を受けてのコンパラビリティ・スタディというシチュエーションのなかで、SとEに関して非常に詳しいことをガイドラインとして、3極が一致するようなガイドラインとして付け加えられるかどうかというと、非常に難しいのではないかと思います。

【今回のガイドラインが最終的に合意されるとして、患者への反映は何が考えられますか】

製品そのものは同じものですから、とくに全く新しい治療につながるというものではないですね。ジェネリック企業側にとってはメリットは大きいかも知れません。また、供給が潤沢になって、コストが下がるという期待もできるかもしれない。ただし、バイオジェネリックを出すとしても、非常に高度な技術を必要とするし、それ相応のコストもかかるし、審査もきちんとやられるということなので実際に出てくるかどうかはわかりません。出てくるとしても、現在の化学薬品の場合と似たようなアプローチやその延長線上とは違ったものになることは確かです。実際にはフルセットに近いデータが必要になりますから、現状のジェネリックメーカーではなかなか対

応しづらいところかも知れません。バイオを扱った経験がある新薬開発型大企業がむしろ参入する要素はあるかもしれないですが。

【コンパラビリティという概念は今回初めて出てきたものなのでしょうか】

違います。これは製法変更したときに、当然ながら前の製法のものとの後のものが同じでなければいけないわけですから概念としてはありました。これをICHにおいて調和文書を作成すべきトピックスとして取り上げたという主な理由は、企業が承認あるいは開発途上で遭遇している問題に対して、各極の規制当局が同じスタンダードで扱ってほしいという、インダストリー側の要請で進んできたものです。日本の場合は、従来、どのようなケースであっても、申請してきた製法による製品が、最終製品として品質、安全性、有効性が保証されたもの、それをその後も臨床の場に提供するものとして企業がきちんと保証してきたものであるという前提で審査するとの考え方でやってきました。一つの考え方として、私はそれが間違っているとは思わないんですが、変更前後の製品がブリッジングしてるかどうかは企業の責任によってなされる、製法を変えても最終製品の品質、有効性、安全性に変化はないことを企業の責任において保証している、それを当然の前提として日本の審査当局としては申請資料をみて評価するというスタンスをとってきた訳です。

一方、欧米の規制当局は一つ一つの工程での変更についてみようと。企業からみれば、日本のように最後にまとめてデータを出すというわけにはいかないという側面がある。欧米ではチェックごとにコンサルテーションしなければならないので、そうするとどうしてもガイドラインがあったほうが企業側からはメリットが大きいということになります。ガイドラインがあってもそれぞれの地域で異なるのは不都合で、国際ガイドラインである方が、世界を市場に持つ企業にとってはより望ましいということになる。ICHでコンパラビリティがトピックスにな

り、Q5E作成に至ったというのは、むしろ欧米の事情と企業側の要請に対応したアプローチということもできます。

コンパラビリティという概念自体は、我々は当然のように考えてきたんですね。製法が変わったらブリッジングしてどこがどう変わったか変わらなかったのか、変わったとしても最終製品の品質、安全性、有効性に影響しないという確認は当然のことです。ただ、それを規制当局に詳細に報告することを義務づけ、評価対象としてということは、わが方としてはなかった。日本の承認制度では、承認書に書かれてあることが承認内容ですから、たとえば「この部分のタンクの圧力をこう変えました」なんていうのは、承認書に書かれていなければ企業の責任でやればいいわけです。最終製品で企業が責任を負えればいいのですから。しかし、Q5Eが導入されると、事情は変わると思います。いずれにしても、文化の違いというか、比喩的にいえば、箸の上げ下ろしまできちんとやるというのが、いわば欧米、とくにアメリカ流なのでしょう。医薬品の品質確保ということでは、それはより確実性のある妥当なやり方には違いありませんから、今回は一般的な考え方やアプローチ法をガイドライン化して、そちらの方に少し歩調を合わせ、シフトしたということです。

【レギュレーションに関しては文化的な違いをみせつけるスタディでもある……】

以前、マニファクチャリング・バリテーションというトピックスが出てきましたが、これも似たような話で、欧米が出してきたガイドラインのコンセプトペーパーをみると、極端な例として、たとえばpHメーターを変えたときは規制当局に届けよということが書かれていたんですね。取替え前後のメーターの性能、作動性が同じであるかどうかということです。またそれを扱う人が代わった場合についても交代前後で測定能力が違わないかなどということまで議論になった。当時、我々としては、そこまではつきあえない、国際調和のトピックスにする

のははやめてくれといいましたけど。今回は、コンパラビリティという形で、製法変更にからむ製品からみた評価に関する一般論的な話として出てきたということです。

米国のレギュレーションというのは、誰がやってもゴールにたどり着けるようなシステムを目指すんですね。各国とも最終ゴールは同じで、医薬品の品質確保を目指すという点には変わりはないのですが、ゴールへいくプロセスで文化的な違いがあるということですかね。

ただバイオロジカルは今後の新製品への期待は大きいので、これらのコンパラビリティ問題には我々としても国際的なことも含めて積極的に関わってきたいという考えです。今回はタンパクのコンパラビリティですが、今後、再生医療などが課題になってきたとき、そういうものは製法が途中でよく変わるし、その比較はたいへん複雑な要素をはらむことになりませんが、概念としてはコンパラビリティというものを根底にして進めることになっていくと思います。ただ、タンパク性医薬品から先は、国際調和という枠組みで進めるのは、なかなか難しいかもしれないですね。

【今回、ジーンセラピーについても成果があったようです】

ジーンセラピーについては以前から取り上げようと思っていたテーマです。今までのICHガイドラインというのは、既存の製品があって、一方では、各極のガイドラインの違いがあるという状況の下で、Q、E、Sの観点から国際的な整合をとるための議論をしてきたわけですが、ジーンセラピーはまだ製品はないんですね。その意味では、将来的には製品が出てくるわけだから検討しようというプロスペクティブなテーマであります。それから、各極ともガイドラインは持っていますが、これらのガイドラインを突き合わせてもあまり変わりはないんです。そうしたことや、進歩が激しいこと、国際ガイドライン作りには相当にエネルギーが必要だということな

どもあって、直ちに調和ガイドライン作成に入る状況にはないというのが、2年半前の準備会議での結論でした。ただニューテクノロジーですから、情報交換は必要ではないかと。ICH6では、そういったことで、EWG会議も開き、サテライトセッションで4時間の枠をとり、講演と討議をしたということです。その意味で、ICHのこれまでのやり方とは少し違う。ある程度成熟してきたらICHガイドラインを作るということになるでしょうが、現段階では各国の情報交換をベースにフォーラムを運営していくというスタンスですね。プロスペクティブに討議していくというスタンスは、今後のICHの新しい形を先取りしたものになるかもしれません。

【ある意味、示唆的な会合だったということですが、会合そのものは今回が初めてだったのですか】

いやICH本大会での会合では初めてですが、準備会としてのワーキンググループでは今まで2回ほどワークショップは開いています。1昨年2月に東京で、昨年9月にはワシントンで開きました。その前にもブレーン・ストーミングはやっています。

【ジーンセラピー問題のこれからの活動について】

何らかのテーマを決めて、一定期間の間に得られた成果物を持ち寄り、EWGメンバー以外の専門家も招いてオープンワークショップを行い、その成果をコンセンサスプリンシプルとして外部に向けて発信するようなことを考えています。ワークショップは年に1回程度は行うこととし、その間はメールでEWGがお互いの情報交換を行い、最新の情報の共有を常に行うこととしています。次のワークショップは、2004年末か、2005年初めに、アデノウイルス5型参照品を用いて得られたデータをメインに他のテーマ、例えば、増殖性ウイルスを用いた治療、ベクターの生殖細胞への組み込み問題、レンチウイルスベクター開発を巡る話題なども加えて開催する予定と聞いています。

【その他、今回のICH-6全般に関して、どのような感想をおもちでしょうか】

全部をきいたわけではありませんが、最終日の全体会議でも出ていましたように、遺伝子情報に基づく創薬、ファルマコゲノミクス/ファルマコジェネティクスと創薬についてが今後の大きなテーマになりそうだと感じます。ただ方向としてはそうなのですが、具体的に国際ガイドラインを作るというところまで行くかどうかは今のところ白紙です。議論は続ける、企業と規制当局など関係者の間で議論できる何らかのプロセスは設定していくけれども、ガイドライン化などはもう少しこの分野の進展や成熟を待ってというところでしょう。このテーマは、言ってしまうと一人一人の遺伝子情報を調べて薬剤反応性がどうか調べなければならないわけで、非常に複雑で多様な問題がある。逆にそれだからこそ、今からテラーメード医薬品という認識で取り上げておかななければならないという認識は参加者のほとんどにあるわけです。

とはいつても、ガイドラインとして論議するのにどこまで踏み込んでいいのか、たとえばテクニカル・リクワイアメントにしても、レビューがどこまで踏み込んでいくべきなのかがわからない。今考えていることより多分もっと複雑かもしれない。テクニカル的にはまだ、相当な情報が必要で、もっと情報、データが集積される必要があります。学問とか、将来の創薬、医療という側面ではファルマコゲノミクス/ファルマコジェネティクスというのは非常に大事なテーマですが、テラーメード医薬品のガイドラインを作るとなると問題がちよっと違ってくる。そのギャップはありますが、ワークショップ的なものを作ろう、議論のためのシステム、プロセスを設定しようという提案があったことは一歩前進かなと感じています。

企業側からも、どこまでやればテラーメード医薬品のSやEをクリアした開発ができるかということについてアプローチしていく必要がある。安全であっても有効ではないかもしれないし、その逆もあ

る。とくに安全性についてはコンマ以下のものであっても、トライアルとしては相当数の母集団が必要ということがあるかもしれません。有効性はそんな大きな母集団は要らないかもしれない。そのバランスをどう考えるかといった問題もあります。一般論として企業にとってコスト負担は非常に大きい。

【社会的な問題もありそうです】

文化、社会的条件は地域によって異なりますね。ヒトの遺伝情報に直接タッチするわけだから。でも遺伝子を探ってきて調べなければ何もわからないし、前に進めない。それをどうやって管理するのか。他の動機で、あるヒトの遺伝子を解析していたら別の遺伝的欠陥を見つけてしまった。それにどう対応するのかなどいろんな問題がある。これまでのような単なる「セーフティ」という概念では片付けられないテーマも出てくるんですね。誰が遺伝子情報をコントロールするか、誰が情報にアクセスできるのかも。簡単なのは遺伝子を連結不可能匿名化することですが、それでは学問的知見は得られても患者には何もメリットはありませんから。大変難しい問題が山積しています。

【FDAが最近ガイダンスを出したとか】

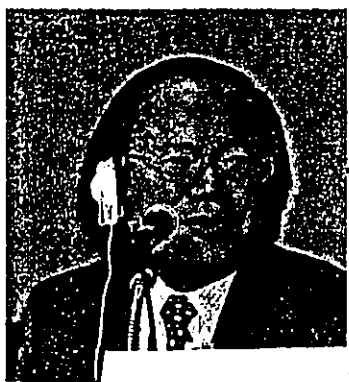
案ですね。FDAの副長官であるランプキン博士と2時間余り話す機会がありまして、その話題も出ました。このドラフトは、FDAのこの問題に対する現状認識と見解、あるいはどのようなデータに関心があるかを単に示し、コメントを求めようとしたもので、企業側に何かを義務付けようとしたものではないということです。この分野のまずは、発展、知識やデータの蓄積に向けてのプロセスを作ることが必要との認識で、ドラフトはその一環であるとのことでした。今はまだ、情報交換や内容の解釈、データの持つ意味の把握に関する議論や経験を積み重ねることが重要な段階で、結論めいたことが出せる段階ではない、また、正式なガイドラインになるのが、近い将来はおろか、いつ頃かも予測できない状態であるとのことでした。また、科学的側面に加えて社会的側面からの議論がきわめて重要であるとの認識を持っていること、とりわけ個人の遺伝子情報にかかわることなので、一般市民も積極的に交えて議論すべきであると考えている、という点を強調しておられたのが印象に残っています。

細胞を用い、マイクロアレイによって遺伝子発現のプロファイルを総合的に解析するもので、現在150の化学物質を検討することになっている。2002年以降、NIHSと製薬企業17社がこの研究に取り組んでいる。総予算は5年間で約60億円である。

次にバイオインフォマティクス(生物情報学)についてである。これはBTとITを統合するもので、今日の医薬品研究開発においては必須の技術といえる。先ほどまでに申し上げたプロジェクトから得られたデータは、将来の医薬品研究開発を進める上で必須になる。そのためにはバイオインフォマティクス技術が必要となる。データベースを構築し、データの統合を図る必要があるためだ。そして研究者達には、データベースに常時アクセスできる環境をつくる必要がある。私たちは統計解析やシミュレーション解析に、非常に高い期待を持っている。また文献検索システムも必要である。文献探索、特許探索の技術も必要である。そしてデータを効率的に探索し、遺伝子関連の情報を表示することが必要である。これにより新たな探索が可能になる。

ナノバイオテクノロジーは、NTとBTを組み合わせたものだ。これも医薬品開発において重要になるだろう。医薬品はナノバイオテクノロジーの成果物と

もいえる。すでにナノ粒子を抗体に取り入れ、医薬品のターゲットにしているものが現れた。ナノ物質の開発により、ナノデバイスが作られ、そしてナノマシンが作られる。これによって個人の遺伝型にあわせたものをつくることもでき、組織レベルについても非侵襲的に検出・評価できる。この結果、臨床研究はスピードアップするだろうし、より正確なファーマコビジランスが加速すると考えている。科学技術政策審議会(首相を議長とし、関係閣僚や産業界の代表で組織される)や厚生労働省が、NTの研究開発に高い優先度を与えている。日本では、こうした新技術の創出と応用に関するプロジェクトが推し進められており、そのために産官学が協力している。その結果、より効率的な、より安全な、より効果のある医薬品の創薬につながるのみならず、新たな産業の創出にも繋がると考えている。これはいうまでもないことかもしれないが、国境を越えて標準化ならびに調和が行われることが必須になるだろう。それにより、知識に基づくインフラを整備できるようになる。そのためにはSNPやハロタイピング、プロテオミクス、その他の新しい技術が必須になる。これらを医薬品開発に世界全体で応用していく必要があるかと思う。



■国立医薬品食品衛生研究所副所長
早川堯夫氏

「バイオ医薬品の新展開と課題」

本日、お話をさせていただくことを大変光栄に思う。バイオテクノロジーによって生物製剤の新しい時代が開かれた。様々な技術で、生物製剤が開発され、臨床研究されてきている。このなかにはタンパク質

製剤、遺伝子治療用製剤、細胞、トランスジェニックアニマルから作ったものなどがある。ポストゲノム時代の大きなチャレンジは生体のホメオスタシスを維持するのに際して重要な役割を果たすと思われ

る遺伝子、あるいはタンパク質の機能解明である。例えばジェノミック、プロテオミクス等の新技術を使って同定できると考える。新しい遺伝子、たんぱく質の機能が解明されると、それは薬剤開発のシーズ(種)になっていく。あるいは、生体のホメオスタシスを維持するために重要な役割を果たすものかも知れない。タンパク質製剤、遺伝子治療薬の重要な成分となっていくかも知れない。機能的な遺伝子の一部は非常に有用なものであるかも知れず、細胞を使った治療あるいは組織、器官再生の治療に使うことができるかも知れない。疾患関連遺伝子、タンパク質も発見されてきている。これらの化学、生物学的な気質を見つけることにより、遺伝子、タンパク質の機能を調節できる可能性もある。生物製剤はヒトの抗体、細胞をベースにしたものなど、様々なタイプがある。ゲノム創薬に加えて、新しい生物学的製剤を作るには様々なアプローチがある。複合製剤(治療薬、医療用具などを併用した生物製剤)の開発、遺伝子工学で機能ドメインを組み合わせたタンパクの開発や、あるいはナノテクノロジーを使ったDDSもある。このような新しい生物製剤を作っていくには、健全な科学的な原則に基づいた対策が必要になってくる。業界だけではなく、品質、安全性、有効性を保証するための、行政当局側の対策も必要になってくる。社会的な問題、個人の権利保護も考慮しなければならない。新しい技術への理解が深まり、より良い利用の仕方をしていくことによって、生物製剤の特徴付け、評価、コントロールもよりよくなるようになる。社会の懸念を十分理解し、安全性に関するデータを十分に集めることによって、受け入れを高めることができる。そのためには研究または議論の継続が重要だ。そうすることで様々な生物学的製剤の特徴付け、評価、コントロールをしていかなければいけない。それが適切な形でなされて科学的な進歩、その時々、社会的な懸念に対応できるようになる。チャレンジングなエリアのひとつとして、どのように生物学的製剤を特徴づけ、評価、コントロールすべきかという問題がある。現時点で、

まだ十分に特徴付けがなされていないものや、より新しい製品などである。例えば高分子量糖タンパク、遺伝子組み換えタンパク、細胞、組織ベース、遺伝子ベースの製品などだ。適切な技術的ツールがないと、なかなかこれらの製品の特徴付けはできないし、品質の信頼性を確保することもできない。また、関連技術の開発も大きな課題だ。この分野での課題は、重要なバイオマーカーをどうやって特定し、その製品の力価、あるいは機能的な作用をどう図っていくのかという問題だ。もうひとつの課題は非破壊的な試験法の必要性だ。限られた標本を使って試験法を行う場合、現在の方法では貴重なサンプルをテストに使えない。この分野で典型的なことを言うと、物理的、生物学的なコンポーネントのハイブリットが考えられる。例えば細胞を半透過膜のカプセルのなかに入れて細胞の工場を作る。そして治療のためのタンパク質を作るという考え方がある。もうひとつは生きた遺伝子組み換えの細菌を半透過膜のマイクロカプセルに入れて、様々な病態を治療するという考え方がある。これらのエリアのためには新しい研究アプローチが必要。規制面での対応も課題だ。特に問題となるのは品質、安全性、有効性の評価、製造工程の評価、バリデーションにより、最終製品の一貫性を保証することだ。適切な規制のパラダイムを作ることが大きな課題になる。また、どのように高感度のアッセイを、開発するのかということも懸念事項になる。感染性汚染物質を検出するためにはどうしたら良いのか。これらを規制するには、どのような基準が良いのかという課題もある。新技術の登場で、感染性物質に関する安全性の問題を払拭できるかも知れない。このような期待を満すための課題としては、新しいテスト法を迅速に開発することが重要だ。十分な感度、精度を持って新たに出現する感染性の疾患を検出していくことだ。遺伝的なマテリアルの検出、とくに感染性の病原体のジェネンティックマテリアルの検出のようなものは、いわゆる多重のフォーマット、マイクロアレイなどのようなものを使うことにより、非常に少ないサン

ブルで何回もスクリーニングを実施できる。また、このような多重マイクロアレイのフォーマットを使うことで、新たに出現してくる感染性の疾患の試験法も確立されると考えられる。また、PCRも高い感度を持ったもので、特定の感染性物質の検出に有用だと考えられる。プロテオミクスを使った方法もある。疑いのある感染性物質の有無を検出するひとつの方法として、開発することができる。また、ナノテクノロジーを使うことにより、細菌、真菌の粒子などを非破壊的に検査することができる。また、新技術の開発としては、病原体を不活性化するというアプローチもある。そうすることで、感染性の病原体からすべての生物製剤を保護することができるという期待も持てる。どのように、どこでジェノミクス、プロテオミクス、バイオインフォマティクスを適切に活用できるのかを決定することも大きな課題だ。承認審査の段階で、あるいは市販後にどのように実施していったらいいのかということを決定す

ることも、大きな課題になる。新技術の応用を促進するためには、技術の進歩に伴った規制作りも重要だ。科学的根拠に基づき生物製剤などを審査するためには規制当局がこれから技術を十分、理解しなければならない。ICHでも、これらの問題に関する多くの議論がなされている。この中ではコンパラビリティドキュメントを安全性、有効性に関して作っていく。あるいは既存の文書を更新していくという議論も残っている。プロセスバリデーション、あるいは製造工程または、その後の後発品、バイオジェネリックスの新たなGL作りが、次のターゲットになるだろう。遺伝子、細胞をベースにした製品も課題が多い。こういう新しい生物製剤のより迅速な開発に伴って、私たちは、より多くの技術的、科学的、社会的、倫理的、経済的、規制上、医療上の問題にも直面しなければならない。よりよい公衆衛生を目指して、もっとも効果的に解決するためには沢山の問題を克服していかなければならない。

 三菱ウェルファーマ株式会社
<http://www.m-pharma.co.jp>

創薬力

三菱ウェルファーマは生命の輝きをテーマに医薬品の未来を創造します。



TOPICS

バイオ医薬品の現状と将来

早川 堯夫・石井 明子

バイオ医薬品とは、生命現象の分子的解明を基にバイオテクノロジーなどの先端技術を応用して製造される医薬品を指す。具体的には、①組換え細胞や培養細胞などの細胞基材より生産されるタンパク質性医薬品(ホルモン、酵素、サイトカイン、血液凝固因子、ワクチン、抗体など)、②遺伝子治療薬、③細胞治療薬・医療機器、④トランスジェニック(Tg)動物/植物由来タンパク質性医薬品、⑤ Tg 動物由来細胞治療薬など、⑥核酸医薬品(アンチセンス、リボザイム、siRNA、デコイ、DNA ワクチン)などがあげられる。

1980年代以降、まず、遺伝子組換え技術などを応用して、従来の手法では入手困難であったヒト型のタンパク質や微量活性タンパク質が組換え大腸菌や動物細胞から生産され、医薬品として臨床

に供された。その後さらに、ヒト型のモノクローナル抗体、遺伝子治療薬や細胞治療薬などがバイオ医薬品として開発されてきた(表1)¹⁾。

ポストゲノム時代を迎えて、生命現象の維持に関与し、あるいは疾患に関連する新たな遺伝子やタンパク質の探索および機能解明が熾烈な国際競争となっている。機能が明らかにされた新たな遺伝子やタンパク質に医療上の有用性が期待される場合には、それ自体あるいは誘導体を有効成分とする遺伝子治療薬やタンパク質性医薬品が開発される。また、新機能遺伝子で改変された細胞が細胞治療や再生医療に活用されることも考えられる。さらに、疾患関連タンパク質などを分子標的として制御する抗体医薬品や、特定の遺伝子発現を制御する塩基配列を有する各種核酸医薬品など

表1 わが国で臨床応用されているバイオ医薬品など(分類と代表的な効能・効果)

<p>●細胞基材由来タンパク質性医薬品</p> <p>酵素：t-PA/ウロキナーゼ(急性心筋梗塞)、グルコセレブロシダーゼ(ゴーシェ病)</p> <p>血液凝固因子：血液凝固第VII/VIII因子(血友病)</p> <p>ホルモン：インスリン(糖尿病)、成長ホルモン(下垂体性小人症)、ソマトメジンC(高インスリン血症、成長障害)、ナトリウム利尿ペプチド(急性心不全)、グルカゴン(低血糖時の救急処置)</p> <p>ワクチン：A/B型肝炎ワクチン(A/B型肝炎の予防)</p> <p>サイトカイン：インターフェロンα(B/C型慢性肝炎、腎癌)、インターフェロンβ(多発性硬化症)、インターフェロンγ(腎癌、菌状息肉症)、エリスロポエチン(腎性貧血)、G-CSF(癌化学療法による好中球減少)、インターロイキン-2(血管肉腫、腎癌)、bFGF(褥瘡、皮膚潰瘍)</p> <p>モノクローナル抗体：抗HER2抗体(転移性乳癌)、抗CD20抗体(リンパ腫)、抗RSウイルス抗体(RSウイルス感染)、抗TNFα抗体(関節リウマチ、クローン病)、抗CD25抗体(腎移植後の急性拒絶反応)</p>
<p>●遺伝子治療薬(臨床研究および計画段階のもの：20プロトコール)</p> <p>ベクター(件数)：アデノウイルス(9)、レトロウイルス(6)、センダイウイルス(1)、プラスミド(2)、リボソーム(2)</p> <p>対象疾患(件数)：癌(14)、遺伝性疾患(3)、血管関連疾患(3)</p>
<p>●細胞治療薬など(治験および臨床研究段階のもの)</p> <p>培養皮膚(皮膚潰瘍、熱傷など)、樹状細胞(多発性骨髄腫、前立腺癌)、軟骨細胞(軟骨損傷など)、リンパ球から細胞傷害性T細胞(CTL)を誘導し癌治療など、骨髄細胞より軟骨/骨芽細胞/血管/皮膚などに分化させ適用、角膜の再生</p>



の開発も期待される。

一方、幹細胞などを基にした細胞治療や再生医療のための各種細胞・組織製品、バイオ製品(たとえば細胞)と医療機器あるいは異なるバイオ製品を組み合わせた複合型の製品、癌ワクチン、異なるタンパク質の機能ドメインを組み合わせた製品、糖鎖改変タンパク質、新規担体の利用などによる製剤学的工夫を施された製品なども開発されると想定される。

新規バイオ医薬品の開発・臨床応用においては、急速な学問と技術の進歩に応じた品質・安全性確保策という科学面での課題はもとより、適正な規制・基準の設定、ヒトの遺伝子や細胞・組織を操作し、個人の遺伝情報を扱ううえでの社会的理解や認知、および倫理的妥当性の確保という課題があり、関係者の英知を結集して解決していく必要がある^{2,3)}。

文献

- 1) 早川堯夫, 他: 先端的バイオロジクス開発の現状と新たなバイオ創薬に向けての課題. 医薬品研究 33(11): 693-729, 2002.<遺伝子組換えを含めた最新技術を応用した医薬品開発の現状と今後の展望が書かれている>
- 2) 早川堯夫, 他: 生物薬品の開発の現状とトランスレーショナルリサーチへの条件. 医学のあゆみ 200(7): 539-543, 2002.<先端技術を応用した医薬品開発における探索的臨床研究の意義や課題について述べられている>
- 3) 早川堯夫: バイオテクノロジー応用医薬品. 内藤周幸(編): 臨床試験 2003, pp157-179, 薬事日報社, 2003.<バイオテクノロジーを応用して生産した医薬品について, 医薬品の特徴と臨床試験実施上の留意点が述べられている>

はやかわ たかお, いしい あきこ
 国立医薬品食品衛生研究所
 〒158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1
 Tel: 03-3700-2859 Fax: 03-3700-1340

●臨床医・研究者・教育者として生きたオスラー博士の講演集

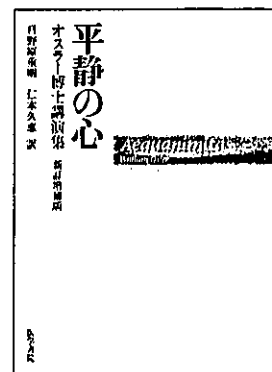
平静の心

オスラー博士講演集 新訂増補版 Aequanimitas

新刊

著 William Osler
 訳 日野原重明 聖路加国際病院名誉院長・理事長
 仁木久恵 前東海大学教授

臨床医・研究者・教育者として生きたウィリアム・オスラー博士の講演集。「平静の心」の新訂版発行後に判明した新知見などをもとに、訳・註を全面的に見直した。



●A5 頁624 2003年
 定価3,990円(本体3,800円+税5%) [ISBN4-260-12708-X]



医学書院 〒113-8719 東京都文京区本郷5-24-3 (販売部) TEL 03-3817-5657 FAX 03-3815-7804
 E-mail sd@igaku-shoin.co.jp http://www.igaku-shoin.co.jp 振替 00170-9-96693

Analyses of Glycopeptides and Glycoproteins by Liquid Chromatography–Mass Spectrometry and Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry

Nana Kawasaki, Miyako Ohta, Satsuki Itoh, and Takao Hayakawa

1. Introduction

A variety of recombinant glycoproteins, including erythropoietin (EPO), and tissue plasminogen activator have been developed as medical agents. The carbohydrate moieties are known to be implicated in the biological activity, metabolic fate, stability, and solubility of these compounds, and it is, therefore, important to analyze the structural features of carbohydrate moieties as well as polypeptide chains in glycoprotein products (1).

Liquid chromatography–mass spectrometry (LC–MS) is an effective method for analyses of both polypeptide chains and sugar chains in glycoproteins (2,3). Glycoproteins are digested into peptides and glycopeptides bearing one sugar chain by proteases such as trypsin, endoproteinase Lys-C, Glu-C, and Asp-N, and the digests are then subjected to LC–MS equipped with a reversed-phase column. A mobile phase containing acids such as trifluoroacetic acid (TFA) is generally employed for the elution of both nonglycosylated and glycosylated peptides (3). Amino acid residues, glycosylation sites, and preliminary glycosylation can be characterized from the mass spectra of peaks in this peptide/glycopeptide map. In contrast, the use of ammonium acetate as a mobile phase can preferentially elute the glycopeptides, and the glycopeptides are separated based on the structure of carbohydrates (4). This glycopeptide mapping is useful for the analysis of site-specific carbohydrate heterogeneity in glycoproteins.

Liquid chromatography–tandem mass spectrometry (LC–MS/MS) is valuable for locating the glycopeptides in the peptide/glycopeptide map (5). The