

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍名 (編集者名)	出版社名 (出版地)	頁 (出版年)
早川堯夫 永田龍二	安全性評価の国内規制と技術 商品化のための規制 7. 医薬品	新しい遺伝子組換え体 (GMO) による安全性評 価システムガイドブック ー食品・医薬品・微生物・ 動植物ー	NTS (東京)	印刷中
早川堯夫 石井明子	第 13 章 組換え医薬品	スタンダード薬学シリー ズ 8: 医薬品の開発と生産 (日本薬学会編)	東京化学同人 (東京)	pp.98-103 (2005)
早川堯夫	第 1 講 バイオロジクスの将来 展望と課題	バイオロジクス: 生体由 来物質を用いた製品開発 ((社) 高分子学会編)	NTS (東京)	pp.5-42 (2004)
早川堯夫 永田龍二	第 3 章 バイオロジクスの品質 と安全性評価	医薬品の安全性 (長尾 拓編)	南山堂 (東京)	pp.33-51 (2004)

雑誌

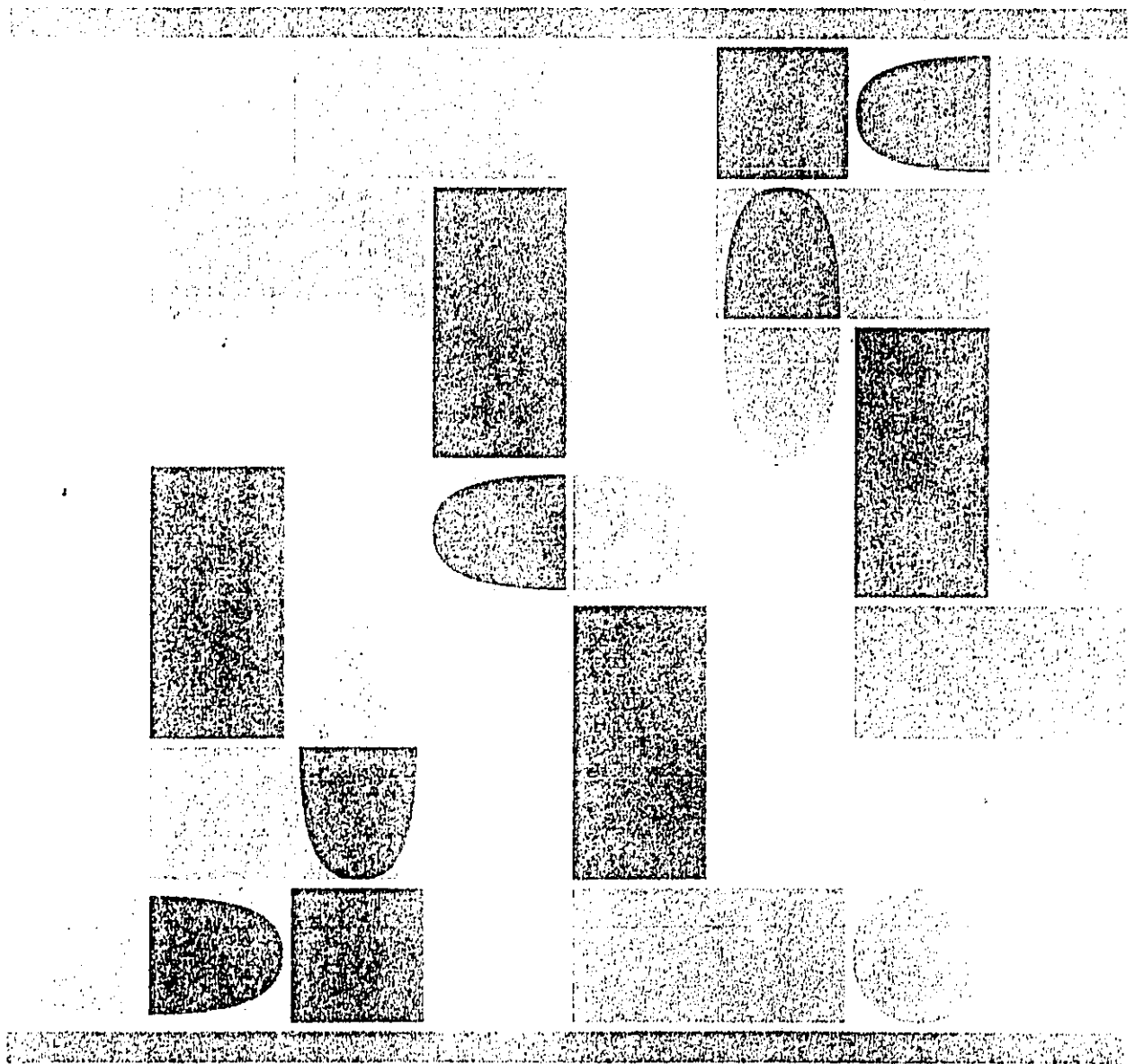
発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号、頁	出版年
A. Harazono, N. Kawasaki, T. Kawanishi, T. Hayakawa	Site-specific glycosylation analysis of human apolipoprotein B100 using high-performance liquid chromatography/ electrospray ionization tandem mass spectrometry	Glycobiology		in press
S. Niimi, M. Harashima, K. Takayama, M. Hara, M. Hyuga, T. Seki, T. Ariga, T. Kawanishi, T. Hayakawa	Thrombomodulin enhances the invasive activity of mouse mammary tumor cells	J. Biochem. (Tokyo)		in press
S. Niimi, M. Harashima, M. Gamou, M. Hyuga, T. Seki, T. Ariga, T. Kawanishi, T. Hayakawa	Expression of annexin A3 in primary cultured parenchymal rat hepatocytes and inhibition of DNA synthesis by suppression of annexin A3 using RNA interference	Biol. Pharm. Bull.		in press
A. Iwata, K. Sato, T. Yamaguchi, N. Yoshiake, A. Tomoda	Suppression of proliferation of poliovirus and porcine parvovirus by novel phenoxazine, 2-amino-4,4a-dihydro-4a-7-dimethyl -3H-phenoxazine and 3-amino- 1,4a-dihydro-4a-8-dimethyl-2H- phenoxazine-2-one	Biol. Pharm. Bull.		in press
T. Kanayasu-Toyoda, T. Fujino, T. Oshizawa, T. Suzuki, T. Nishimaki-Mogami, Y. Sato, J. Sawada, K. Inoue, K. Shudo, T. Yamaguchi	HX531, RXR antagonist inhibited the 9-cis retinoic acid-induced binding with cofactor	J. Steroid Biochem. Mol. Biol.		in press

T. Hosono, H. Mizuguchi, K. Katayama, N. Koizumi, K. Kawabata, T. Yamaguchi, S. Nakagawa, Y. Watanabe, T. Mayumi, T. Hayakawa	RNA interference of PPAR γ using fiber-modified adenovirus vector efficiently suppresses preadipocyte-to-adipocyte differentiation in 3T3-L1 cells	Mol. Ther.		in press
Z. Xu, H. Mizuguchi, F. Sakurai, N. Koizumi, T. Hosono, K. Kawabata, Y. Watanabe, T. Yamaguchi, T. Hayakawa	Approaches to Improving the kinetics of adovirus-delivered genes and gene products	Adv. Drug Del. Rev.		in press
水口裕之、川端健二、櫻井文教、早川堯夫	改良型アデノウイルスベクターを用いた造血幹細胞、間葉系幹細胞、ES細胞への高効率遺伝子導入	炎症・再生 (日本炎症・再生医学会学会誌)		印刷中
水口裕之、早川堯夫	ウイルスベクター	Drug Delivery System		印刷中
J. Yuan, N. Hashii, N. Kawasaki, S. Itoh, T. Kawanishi, T. Hayakawa	Isotope tag method for quantitative analysis of carbohydrates by liquid chromatography/mass spectrometry	J. Chromatogr. A	1067, 145-152	2005
K. Takagi, R. Teshima, H. Okunuki, S. Itoh, N. Kawasaki, T. Kawanishi, T. Hayakawa, Y. Kohno, A. Urisu, J. Sawada	Kinetic analysis of peptide digestion of chicken egg white ovomucoid and allergenic potential pepsin fragments	Int. Arch. Allergy Immunol.	136, 23-32	2005
T. Kobayashi, H. Kawai, T. Suzuki, T. Kawanishi, T. Hayakawa	Improved sensitivity of insulin in matrix-asisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry by premixing α -cyano-4-hydroxycinnamic acid matrix with transferrin	Rapid Communication in Mass Spectrometry	18, 1156-1160	2004
S. Kamada, C. Nomura, M. Kinoshita, S. Nishiura, R. Ishikawa, K. Kakehi, N. Kawasaki, T. Hayakawa	Profiling analysis of oligo-saccharides in antibody pharmaceuticals by capillary electrophoresis	J. Chromatogr. A	48, 163-168	2004
M. Hyuga, S. Hyuga, N. Kawasaki, M. Ohta, S. Itoh, S. Niimi, T. Kawanishi, T. Hayakawa	Enhancement of hepatocyte growth factor-induced cell scattering in N-acetylglucosaminyltransferase III-transfected HepG2 cells	Biol. Pharm. Bull.	27(6), 781-785	2004
M. Hyuga, S. Itoh, N. Kawasaki, M. Ohta, A. Ishii-Watabe, S. Hyuga, T. Hayakawa	Analysis of site-specific glycosylation in recombinant human follistatin expressed in Chinese hamster ovary cells	Biologicals	32, 70-77	2004
S. Niimi, M. Hyuga, M. Harashima, T. Seki, T. Ariga, T. Kawanishi, T. Hayakawa	Isolated small hepatocytes express both annexin III and terminally differentiated hepatocyte markers, tyrosine aminotransferase and tryptophan oxygenase at the mRNA level	Biol. Phram. Bull.	27(11), 1864-1866	2004
H. Mizuguchi, T. Hayakawa	Targeted adenovirus vectors	Hum. Gene Ther.	15, 1034-1044	2004

T. Hosono, H. Mizuguchi, K. Katayama, Z. Xu, F. Sakurai, A. Ishii-Watabe, K. Kawabata, T. Yamaguchi, S. Nakagawa, T. Mayumi, T. Hayakawa	Adenovirus vector-mediated doxycycline-inducible RNA interference	Hum. Gene Ther.	15, 813-819	2004
E. Uchida, K. Sato, A. Iwata, A. Ishii-Watabe, H. Mizuguchi, M. Hikata, M. Murata, T. Yamaguchi, T. Hayakawa	An improved method for detection of replication competent retrovirus in retrovirus vector products	Biologicals	32, 139-146	2004
Y. Hiyama	Changes in Japanese Pharmaceutical Affair Law and Quality Regulations	Industrial Pharmacy	Issue 2, 19-20	2004
早川 堯夫、永田 龍二	再生医療分野における指針・ガイドライン: 再生医療の適正かつ効果的な推進を目指して	再生医療(日本再生医療学会雑誌)	3(3), 11-19	2004
早川堯夫、石井明子	バイオ医薬品の現状と将来	J.Integrated Med.	14(2), 142-143	2004
早川堯夫	バイオ創薬の新たな展開と効果的な推進に向けて	Drug Delivery System	19(2), 81	2004
水口裕之、早川堯夫	アデノウイルスベクター	Mebio	21(4), 8-16	2004
川崎ナナ、橋井則貴、伊藤さつき、日向昌司、川西徹、早川堯夫	LC/MS を用いた糖鎖プロファイリングによるグリコーム解析	J. Electrophoresis (生物物理化学)	48, 5-10	2004
伊藤さつき、原園景、川崎ナナ、橋井則貴、松石紫、川西徹、早川堯夫	LC/MS/MS を用いた糖タンパク質の糖鎖解析ー糖鎖結合ー及び結合糖鎖の解析ー	J. Electrophoresis (生物物理化学)	48, 163-168	2004
檜山 行雄	医薬品の品質管理のグローバル化とリスク管理の取り込み	PHARMA TECH JAPAN	20, 2336-2339	2004

日本薬学会編

医薬品の開発と生産



東京化学同人

第8巻 医薬品の開発と生産

シリーズ編集小委員会

須田 晃 治	明治薬科大学薬学部 教授, 薬学博士
戸部 徹	昭和大学薬学部 教授, 薬学博士
長野 哲雄	東京大学大学院薬学系研究科 教授, 薬学博士
夏苺 英昭	東京大学大学院薬学系研究科 客員教授, 薬学博士
平野 和行	岐阜薬科大学薬学部 教授, 薬学博士, 医学博士

執筆者

荒川 義弘	東京大学医学部附属病院臨床試験部 助教授, 薬学博士 [SBO 39~44]
石井 明子	国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部 主任研究官, 薬学博士 [SBO 28~30]
伊藤 喬	昭和大学薬学部 助教授, 薬学博士 [SBO 20]
井上 純一郎	東京大学医科学研究所 教授, 薬学博士 [SBO 37, 38]
宇野 一	ハーバード大学公衆衛生学大学院 Research Fellow, 臨床統計学博士 [SBO 57, 59, 60]
漆谷 徹郎	国立医薬品食品衛生研究所医薬基盤研究施設 プロジェクト長, 薬学博士 [SBO 17]
遠藤 泰之	東北薬科大学薬学部 教授, 薬学博士 [SBO 25, 26]
小野 俊介	金沢大学大学院自然科学研究科 助教授, 薬学博士 [SBO 8, 9, 11]
加賀 谷 肇	済生会横浜市南部病院 薬剤部長, 薬学博士 [SBO 45~48]
門田 佳子	済生会横浜市南部病院薬剤部医薬品情報課 主任, 臨床薬学博士 [SBO 45~48]
小池 博之	三共(株)研究開発統轄本部 副本部長, 医学博士 [SBO 18]
根東 義則	東北大学大学院薬学研究科 教授, 薬学博士 [SBO 23, 24]
芝中 安彦	ノバルティスファーマ(株)筑波研究所 マネージャー, 医学博士 [SBO 36]
白神 誠	日本大学薬学部 教授, 薬学博士 [SBO 4~6]
高倉 喜信	京都大学大学院薬学研究科 教授, 薬学博士 [SBO 31]
高橋 史朗	北里大学薬学部 講師, 臨床統計学博士 [SBO 56, 58, 59]
高柳 輝夫	第一製薬(株)取締役研究開発業務部長, 薬学博士 [SBO 15]
竹内 正弘	北里大学薬学部 教授, 理学博士 [SBO 56~60]
田中 洋和	摂南大学薬学部 教授, 薬学博士 [SBO 27]
富岡 清	京都大学大学院薬学研究科 教授, 薬学博士 [SBO 12, 14]
豊島 聰	医薬品医療機器総合機構 理事, 薬学博士 [SBO 7]
中里 溥志	元雪印乳業(株)技術研究所 主幹 [SBO 49~55]
中島 元夫	ノバルティスファーマ(株)筑波研究所 主幹研究員, 薬学博士 [SBO 36]
長野 哲雄	東京大学大学院薬学系研究科 教授, 薬学博士 [SBO 19, 20]
夏苺 英昭	東京大学大学院薬学系研究科 客員教授, 薬学博士 [SBO 1, 3]
仁科 博史	東京大学大学院薬学系研究科 助教授, 理学博士 [SBO 32]
野瀬 清	昭和大学薬学部 教授, 薬学博士 [SBO 33~35]

早川 堯 夫	国立医薬品食品衛生研究所 副所長, 薬学博士 [SBO 28~30]
福田 敬	東京大学大学院薬学系研究科 客員助教授, 保健学博士 [SBO 2]
伏見 環	医薬品医療機器総合機構 安全部長, 薬学修士 [SBO 10]
本多 利 雄	星薬科大学薬学部 教授, 薬学博士 [SBO 21, 22]
室伏 良 信	ファイザー(株) 知的財産部長, 薬学博士 [SBO 16]
山田 安 彦	東京薬科大学薬学部 教授, 薬学博士 [SBO 13]

第13章 組換え医薬品

SBO 28 組換え医薬品の特色と有用性を説明できる。

組換え医薬品
recombinant DNA-derived
product, biotechnology
product

組換え DNA 技術 (recom-
binant DNA technology):
酵素などを用いて試験管内
で異種の DNA の組換え分
子を作製し, それを生細胞
に移入し, 増殖させる技術。

タンパク質の生産

バイオテクノロジー
biotechnology

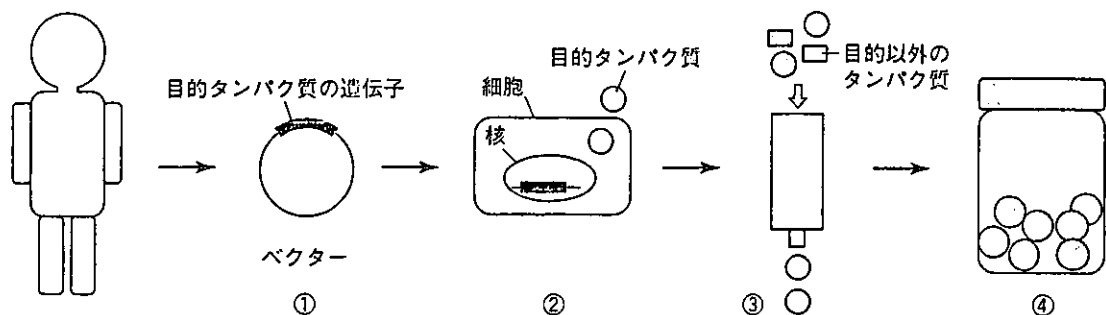
組換え医薬品の特色

28・1 組換え医薬品とは

組換え医薬品とは, 組換え DNA 技術を応用して製造されるペプチドまたはタンパク質を有効成分とする医薬品をさす。組換え DNA 技術が実用化されるまでは, 天然に微量にしか存在しないタンパク質や材料の入手が困難であるタンパク質を医薬品として利用することはきわめて難しかった。1980 年代以降, 組換え DNA 技術を始めとするバイオテクノロジーを応用してタンパク質の生産が可能となったことから, 従来の手法では大量に入手することが困難であった生物活性を有するタンパク質が生産され, 医薬品として用いられている。

28・2 組換え医薬品の特色

組換え医薬品には, ホルモンや酵素, サイトカイン, 血液凝固因子のように, 天然に存在するものと同じ構造をもつ組換えタンパク質を医薬品とする場合と, ワクチンやモノクローナル抗体のように生体反応を制御するために設計されたタンパク質を医薬品とする場合がある。いずれにおいても, 組換え医薬品では生命科学の基礎的知見に基づいて医薬品の候補となるタンパク質を選定するため, 合理的アプローチによる創薬が可能である。開発の過程では, タンパク質の品質を確保する製造プロセスの研究, すなわち ① 最適な遺伝子発現が実現されるための発現系の構築, ② 生産用細胞株の樹立・適切な細胞培養法の確立, ③ タンパク質の活性を保持しつつ安全性が確保されるための精製法の確立, ④ 精製された目的タンパク質の適切な製剤化, などが重要となる (図 28・1)。また, 組換え医薬品では, 組換え DNA 技術を用いたアミノ酸残基の置換などにより, 作用の持続性や作用の特異性などの点で, 医薬品としてより望ましい性質をもつものに改変していくことが可能である。製剤化の観点では, タンパク質であるために, 現在のところ経口投与は不可能で, 注射による投与が必要である。



- ① 目的タンパク質の遺伝子クローニング, 発現ベクターへの組込み
- ② 細胞への遺伝子導入, タンパク質生産細胞株 (生産株) の樹立, 細胞培養によるタンパク質の生産
- ③ 目的タンパク質の精製
- ④ 目的タンパク質の製剤化

図 28・1 組換え医薬品の生産

28・3 組換え医薬品の製造

組換え医薬品の製造（図28・1）においては、まず、組換えDNA技術を用いて目的タンパク質をコードする遺伝子をクローニングし、遺伝子発現ベクターに組込む。つぎに、構築された発現ベクターを細胞に導入して、樹立したタンパク質生産細胞の培養を行うことによって目的タンパク質を発現させる。つづいて、生産されたタンパク質を精製して適切な製剤化を施し、医薬品とする。組換えタンパク質の生産には、大腸菌、酵母、動物細胞などが用いられる。

28・3・1 大腸菌による組換えタンパク質の生産

大腸菌は、増殖速度が速く培養コストも低いため、組換えタンパク質の生産性は高いが、糖鎖付加などの翻訳後修飾は起こらないという制約がある。また、高発現されたタンパク質の多くが菌体内に不溶化した状態で蓄積するため、タンパク質の回収後にS-S結合を正しく形成させるための還元・再酸化処理を行うなど高次構造の再構成が必要な場合がある。したがって、分子量が比較的小さく、糖鎖が活性に影響を与えないタンパク質の生産に適している。

翻訳後修飾：mRNAから翻訳された後にタンパク質が受ける種々の修飾。糖や脂質などの付加、特異的プロテアーゼによる切断などが知られている。

28・3・2 酵母による組換えタンパク質の生産

酵母は単細胞真核生物であり、生育特性が優れていること、ヒトに対して比較的無害であること、正しい高次構造をもつタンパク質が比較的容易に生産できるなどの利点があるが、組換え細胞が不安定であること、巨大な糖鎖がタンパク質に付加される場合があることなどが欠点である。したがって、糖鎖がなく、大腸菌で製造した場合に高次構造の再構成が困難なタンパク質の生産に適している。

糖タンパク質 (glycoprotein)：翻訳後修飾により特定のアミノ酸残基に糖鎖が結合しているタンパク質。糖タンパク質の機能における糖鎖の役割は完全には解明されておらず、医薬品としての作用に糖鎖が必須であるタンパク質と、糖鎖修飾がなくても糖鎖付加型と同様の作用を示すタンパク質がある。

28・3・3 動物細胞による組換えタンパク質の生産

動物細胞では、タンパク質への糖鎖付加などの翻訳後修飾が起こるため、糖タンパク質の生産が可能である。また、正しい高次構造をもつタンパク質を発現させることができるため、高分子量のタンパク質の生産にも適している。ただし、糖タンパク質に付加される糖鎖の構造を人工的に制御することは現在の技術では不可能である。培養に動物由来血清が必要な場合が多いことや、高密度培養が難しいことなどから、製造コストは高い。

28・4 組換え医薬品の有用性

組換え医薬品であるインスリンが糖尿病の治療に不可欠である例からも明らかのように、組換え医薬品は高度な生理機能をもつという点で、非常に有用性が高い。組換えDNA技術により、タンパク質の一次構造を自由に改変することが可能であるため、医薬品としての機能に改良が加えやすいという利点もある。また、疾患の治療に必要なタンパク質が明らかである場合、組換えタンパク質を生産することによって医薬品を創り出せる可能性が高く、最新の生命科学の知見や技術を医療に反映させやすい医薬品であるともいえる。

組換え医薬品の有用性

関連するSBO

SBO 18, 29, 30

SBO 29 代表的な組換え医薬品を列挙できる。

現在、わが国で用いられている組換え医薬品には、酵素、ホルモン、血液凝固因子、サイトカイン、ワクチン、モノクローナル抗体がある。酵素、ホルモン、サイトカインのように生体に存在するタンパク質を組換え医薬品とする場合でも、作用の特異性や持続性を改善するために、アミノ酸残基の置換などにより一次構造を変えた改変体が医薬品として用いられる場合もある。

29・1 酵 素

酵 素
enzyme

血栓溶解作用をもつ組織プラスミノゲンアクチベーター (t-PA) が、急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解に用いられている。血中半減期を増加させた改変型 t-PA として、遺伝子組換えにより一部のドメインを欠損させ、さらに一部のアミノ酸を改変したのもも実用化されている。酵素としては t-PA のほかに、グリコセレブロシダーゼがゴーシェ病の治療薬として用いられている。

29・2 ホルモン

ホルモン
hormone

インスリン、成長ホルモン、グルカゴン、ソマトメジン C、ナトリウム利尿ペプチドなどがある。糖尿病の治療に用いられるインスリンは組換え医薬品として最初に開発されたもので、剤形の違いによって速攻型、中間型、長時間型など、作用時間の異なる多数の製剤が臨床で用いられている。最近では、一部のアミノ酸を置換することによって皮下投与後の吸収速度を高めた超速攻型の改変体も実用化されている。成長ホルモンは下垂体性小人症やターナー症候群などにおける低身長の治療に用いられる。

29・3 血液凝固因子

血液凝固因子
coagulation factor

血友病の治療に用いられる血液凝固因子類としては、第Ⅶ因子、第Ⅷ因子が組換え医薬品として実用化されている。ヒト血漿から精製した血液凝固因子を治療に用いる場合にはウイルス感染などが懸念されるが、組換え医薬品を用いることで感染の危険性は実質的に解消した。

29・4 サイトカイン

サイトカイン
cytokine

エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、インターロイキン 2、インターフェロン類が代表的なものである。赤血球増加作用をもつエリスロポエチンは、透析施行中の腎性貧血などの治療に用いられる。好中球の分化増殖促進作用をもつ顆粒球コロニー刺激因子は、癌化学療法時の好中球減少症の治療、造血幹細胞の末梢血中への動員などに用いられる。細胞傷害性リンパ球の活性化作用をもつインターロイキン 2 は、血管肉腫、腎臓癌の治療に用いられる。ウイルスや細胞の増殖抑制作用をもつインターフェロンは、肝炎、多発性骨髄腫、腎臓癌などの

治療に用いられる。

29・5 ワクチン

B型肝炎ワクチンが代表的なもので、B型肝炎ウイルス表面抗原の組換えタンパク質を免疫原として用いるものである。組換え型のワクチンでは、生ワクチンや不活化ワクチンのようにウイルスから調製したタンパク質を接種する場合と比較して、ウイルスの復帰変異などによる感染の危険が避けられるために、安全性が高いという利点がある。

ワクチン
vaccine

29・6 ヒト型化モノクローナル抗体

抗体は、特定の標的分子に結合してその機能を阻害し、免疫応答を惹起することのできるタンパク質である。組換え DNA 技術を応用して、マウスモノクローナル抗体をヒト型化した抗体の作製が可能になったことから、ヒト型化モノクローナル抗体が医薬品として応用されるようになった。代表的なものとしては、転移性乳がん治療薬の抗 EGF 受容体モノクローナル抗体、リンパ腫治療薬の抗 CD20 モノクローナル抗体、RS ウイルス感染症治療薬の抗 RS ウイルスモノクローナル抗体、関節リウマチ治療薬の抗 TNF α モノクローナル抗体、腎移植後の急性拒絶反応治療薬の抗 CD25 モノクローナル抗体などがある。

モノクローナル抗体
monoclonal antibody

組換え SBO
SBO 19, 28, 30

マウスモノクローナル抗体の作製とヒト型化

抗原を免疫したマウスの脾細胞と、マウス骨髄腫細胞を融合させると、抗体産生細胞が得られ、それぞれの細胞からは単一の抗体が産生される。目的とする抗原特異性をもつ抗体を産生する細胞を培養することにより、均一な構造をもつ抗体を大量に得ることができるが、この方法で生産されるモノクローナル抗体はマウス由来タンパク質であるために、ヒトに対して抗原性を示す。その点を解決するために、組換え DNA 技術を用いてマウスモノクローナル抗体の可変領域以外または抗原認識部位以外の部分をヒト抗体に置換したものがヒト型化抗体である。このヒト型化抗体は2種類に分けられ、マウス抗体の可変領域を残して不変領域をヒト抗体に置換したものをヒト/マウスキメラ型抗体、マウス抗体の抗原認識部位のみを残して他のすべての部分をヒト抗体に置換したものをヒト化抗体とよぶ。わが国ですでに医薬品として用いられているヒト型化モノクローナル抗体5品目のうち、3品目はキメラ型抗体、2品目はヒト化抗体である。

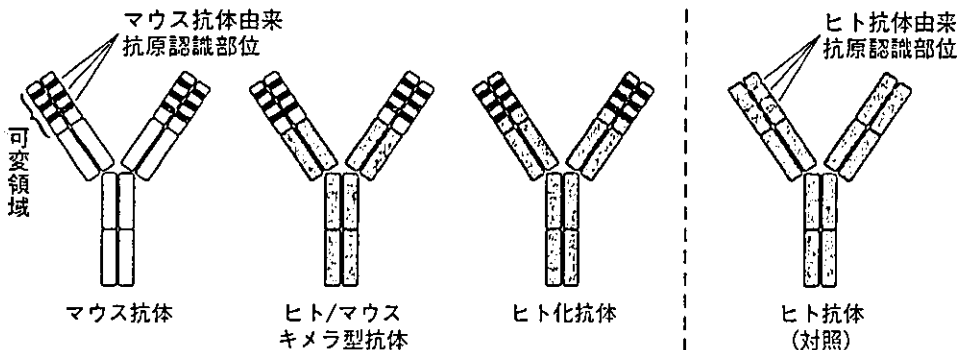


図 29・1 マウスモノクローナル抗体のヒト型化

SBO 30 組換え医薬品の安全性について概説できる。

30・1 組換え医薬品の安全性

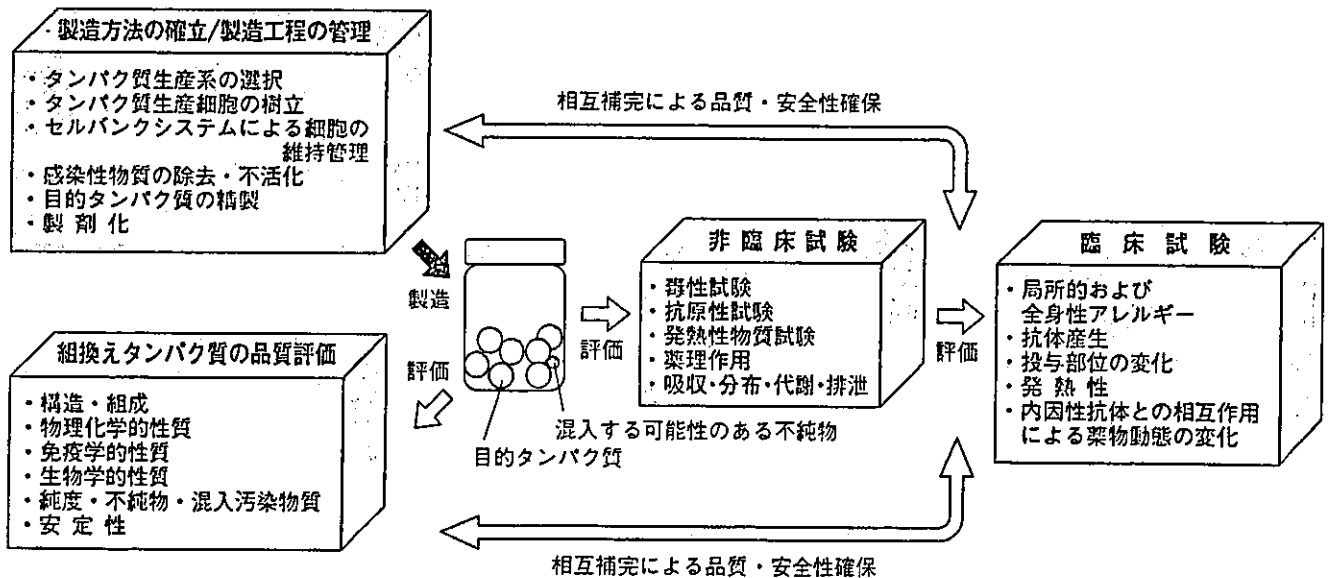
組換え医薬品の安全性

組換え医薬品は、構造の変化しやすい高分子タンパク質であること、その製造に細胞・血清などの生体由来材料を利用し、かつ、細胞のタンパク質合成能という生体反応を利用していることから、安全性の確保においては化学合成医薬品と異なる配慮が求められる。組換えタンパク質の製造方法が最終製品の品質・安全性に大きく影響するため、目的に応じた組換えタンパク質の製造方法の確立とその適切な管理が重要となる。また、生産された組換えタンパク質には、不可避免的な構造の多様性や不均一性が認められる場合が多いため、医薬品としての品質を物理化学的性質、生物学的性質などさまざまな側面から評価することによって目的の構造と活性を有するタンパク質が得られたことを検証することが、安全性の面からみても大切なことである。さらに、製造工程由来の不純物（目的物質由来不純物、製造方法由来不純物など）や汚染物質（感染性物質など）が最終製品に混入する可能性があり、これらの不純物も高分子である場合が多いことから、有効成分そのものに関する安全性と同時に、不純物に関する安全性も十分に検証することが望まれる。非臨床試験、臨床試験においては、医薬品となる個々のタンパク質の性質に応じて考慮すべき項目が異なり、すべての組換え医薬品に適用できる画一的なプロトコールは存在し得ないことから、対象とする組換え医薬品の作用面や物性面の特徴・特殊性や臨床での適用法などを考慮して、科学的根拠に基づき、医薬品ごとに合理的かつ柔軟に対応していくことが望ましい（図 30・1）。

図 30・1 組換え医薬品の安全性確保のための方策 組換えタンパク質の製造方法の確立および製造工程の管理、組換えタンパク質の品質評価、非臨床試験、臨床試験での評価が相互補完し合って、全体として組換え医薬品の安全性などが確保される。

30・2 有効成分に関連する安全性

タンパク質は本来、生体内で適時適切な場所で適量発現され、他の生体内機能



分子と協調的に働きながら生体の恒常性維持のために働いているものである。しかし、タンパク質を医薬品として人為的に投与する場合は、生理的濃度を越えた状態や、本来存在しない組織にまで存在する状態が生じることになり、目的外の作用の発現や、生体のホメオスタシスの乱れを招く可能性がある。したがって、期待する薬効やその効果発現のための作用機序はもとより、目的外の作用についても医薬品開発の段階で十分に検討しておくことが必要とされる。

有効成分
active ingredient

30・3 製造工程由来不純物に関連する安全性

組換え医薬品に混入する可能性のある不純物としては、生産細胞由来タンパク質・核酸などの製造方法由来不純物、目的タンパク質の凝集体・分解物などの目的物質由来不純物の2種類が考えられる。不純物を完全に除去することが難しい場合も想定されることから、不純物の混在については、製造方法や物質特性を考慮したうえで試験対象を定め、安全基準を定めて評価を行うことが求められる。また、汚染物質としては、微生物や発熱性物質などの外来性有害因子が考えられる。外来性有害因子の中でもウイルス、細菌、真菌、プリオンなどの感染性物質については、医薬品の安全性に重大な影響を与えるため、ヒトに感染性や病原性を示す感染性物質が存在しない製造用細胞系および製造関連物質を選択すること、製造工程中に感染性物質の除去・不活化の工程を組入れること、製造工程の適当な段階で製品の感染性物質否定試験を実施することなどにより、最終製品中には含まれない状態にすることが必須である。

不純物
impurities

汚染物質
contaminants

セルバンク (cell bank): 特性解析され、均一な性質をもつ細胞の集団が保存されたもの。組換え医薬品の製造では、セルバンクは、遺伝子組換えによって樹立された“種細胞”，種細胞を必要最小限度増やして凍結保存し生産のもととなる細胞銀行とした“マスターセルバンク (MCB)”，MCBの一部をさらに必要最小限度培養して調製した“ワーキングセルバンク (WCB)”から構成される。

品質評価
quality evaluation

種特異性: タンパク質の構造や作用発現機構が動物種によって異なる場合に、評価に用いる動物の種類によってヒトタンパク質である組換え医薬品の作用に量的および質的な差が生じる。

関連するSBO
SBO 1, 11, 28, 29

参考図書

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).

30・4 製造工程の管理と生産されたタンパク質の品質評価

組換え医薬品製造の中核となるのは、組換えタンパク質生産細胞の樹立とタンパク質生産である。一定の品質を確保した組換えタンパク質を供給するためには、常に同じ性質をもつタンパク質生産細胞を使用する必要があることから、組換えタンパク質生産細胞はセルバンクシステムによって厳密に管理されている。生産されたタンパク質の特性解析や品質評価の結果は、製造工程全体の妥当性に関する最も重要なデータともなる。

30・5 非臨床試験、臨床試験による安全性確保

非臨床試験、臨床試験の目的は、一般の医薬品の場合と同じく、その安全性と有効性を確かめることにある。しかし、組換え医薬品の非臨床試験を行う際には、タンパク質の作用に種特異性があること、ヒトタンパク質が動物に対して抗原性を示すことに留意して評価を行う必要がある。また、組換え医薬品とそれに混入する不純物の多くが高分子であるので、目的有効成分や不純物が免疫反応をひき起こし、結果的にその有効性、安全性に影響を及ぼす可能性に関して留意する必要がある。そのため、臨床試験では特に、局所および全身性アレルギー、抗体産生、投与部位の変化、内因性抗体あるいは組換えタンパク質の投与により生じる抗体との相互作用による薬物動態の変化、発熱性について詳細に検討することが求められる。

ポリマーフロンティア21シリーズ (23)

バイオロジクス

生体由来物質を用いた製品開発



(社)高分子学会編

THE SOCIETY OF POLYMER SCIENCE, JAPAN



NTS

第1講

バイオロンクスの将来展望と課題

1 先端的生物ロジクス開発の現状

1.1 バイオロジクスとは何か

本講では、バイオテクノロジーなどの先端技術を応用したバイオロジクス開発の現状を紹介するとともに、先端的生物ロジクスに関する研究や開発の成果を効率的にかつ合理的に医療上の応用に結びつけていくために不可欠な品質・安全性・有効性評価のあり方、新たなバイオ創薬に向けての将来展望や課題などについて述べていきます。

まず、バイオロジクスとは何かということですが、さまざまな考え方、切り口があると思います。たとえば、起源・製造方法面からみれば、生物由来の医薬品・医療機器または生物機能を利用して製造した医薬品・医療機器になります。機能面からみれば、生体内機能分子としての作用を発現させようとするもの、生体内機能分子の作用を促進または制御するもの、生体細胞・組織などの再生・修復または代替に資するものになると思います。

また物質面からみれば、ペプチド・タンパク質、核酸、糖質、細胞あるいは組織抽出物などとなるかも知れません。

1.2 バイオロジクス開発の契機

次にバイオロジクス開発の契機について述べます。一つには、その時点で明らかになった生命現象に直接関与する生体内成分や関連成分に医療上の有用性が期待される場合に、その成分自体が医薬品の候補となることです。そして、医薬品として大量にかつ高品質に生産できる製造方法、生産物の特性解析、品質評価、安定性、安全性評価、さらには薬効を十分に発揮させ、一方で副作用を極力避けるための適用法などについて研究開発が進められます。

このようにして生体内成分や関連成分自体が医薬品となった典型的な例が、ホルモン、酵素、インターフェロン、エリスロポエチン、コロニー形成刺激因子、血液凝固因子などですが、これからは天然のタンパク質の部分構造を利用した機能性人工タンパク質性医薬品なども考えられます。さらに、遺伝子治療薬や細胞組織利用医薬品などもこの範疇に入るものとして挙げられるかもしれません。

もう一つの開発の契機として、生命現象の理解と疾病の機構に関する知見に基づき、疾病原因や疾病機構を制御し、あるいは破綻の修復に寄与できると期待されるものを開発目標とする場合があります。その典型として、ワクチン、抗体類が挙げられますが、これから可能性があるものとしては、遺伝子治療薬や細胞・組織利用医薬品・医療機器、それからアンチセンス、リボザイム、siRNAなどの核酸医薬品などもあります。

また化学薬品では、分子標的薬、テーラメード型医薬品などが典型的な例であると思います。

1.3 バイオロジクスの開発・評価・管理を支える技術

生命科学分野では学問的解明と技術開発とが相互に影響し、相乗的に寄与・触発・刺激し合う関係で進歩、加速してきていますが、これらは医薬品の探索・製造・評価・管理技術への応用にも連動しており、いかに活用するかが重要な課題になります。

図1に、具体的な技術開発を示します。遺伝子組換え技術などのBT、核酸/タンパク質/糖鎖など構造解析技術、IT、光学技術、ロボット技術、ナノテクノロジーなどが挙げられます。

また、これらをベースにして開発された各種技術を図2に示していますが、これらを医薬品の探索・製造・評価・管理技術としてさらにどう進化させ、あるいは活用していくかということが医薬品関連技術開発と活用という面でのポイントになると思います。

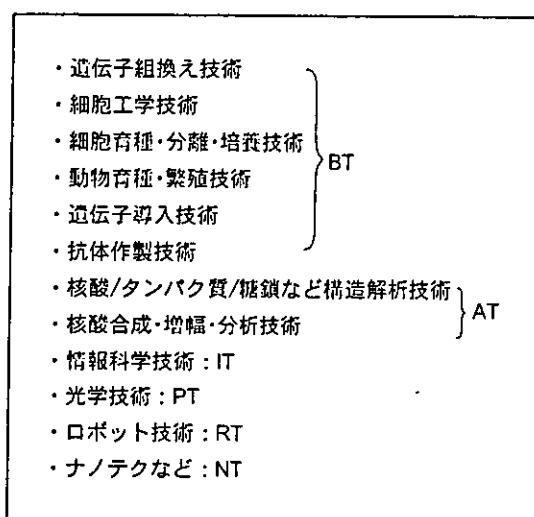


図1 技術開発

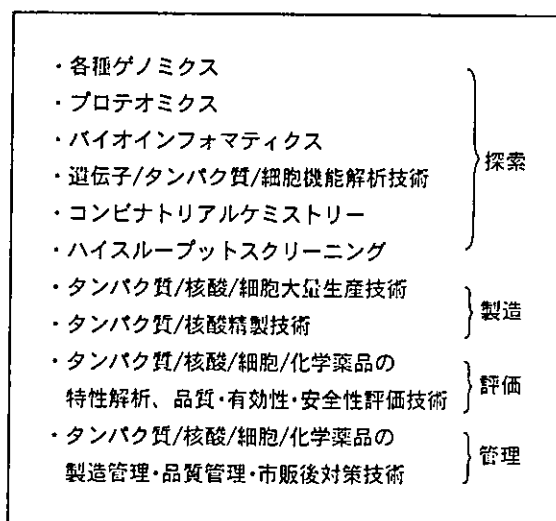


図2 医薬品の探索・製造・評価・管理技術

1.4 開発されたペプチド・タンパク質性医薬品

1980年代以降、バイオテクノロジーのいち早い応用により、大腸菌や動物細胞を用い、従来の手法では入手することが困難であったさまざまなタンパク質性の医薬品が開発されてきました。

図3に、日本で承認された細胞基材より生産されるタンパク質性の医薬品を示しています。インスリンや成長ホルモンなどのホルモン類、組織プラスミノゲン活性化因子などの酵素類、各種インターフェロン、エリスロポエチン、顆粒球コロニー形成刺激因子類、インターロイキン、成長因子、それから血液凝固因子類、沈降B型肝炎ワクチンを中心とするワクチン類、さらに各種モノクローナル抗体類が開発され、それぞれが他に代え難い、極めて特徴ある医薬品として医療に役立っています¹⁾。

<p><ホルモン></p> <ul style="list-style-type: none"> ・インスリン：4種 ・インスリン誘導体：2種 ・グルカゴン ・成長ホルモン：6種 ・ソマトメジンC (インスリン様成長因子；IGF) ・ナトリウム利尿ペプチド <p><酵素></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ウロキナーゼ ・プロウロキナーゼ ・組織プラスミノゲン活性化因子(t-PA)：7種 ・グリコセレブロシダーゼ <p><インターフェロン></p> <ul style="list-style-type: none"> ・インターフェロン-α & 誘導体：6種 ・インターフェロン-β & 誘導体：3種 ・インターフェロン-γ & 誘導体：3種 <p><エリスロポエチン></p> <ul style="list-style-type: none"> ・エポエチンα ・エポエチンβ <p><顆粒球コロニー形成刺激因子(G-CSF)></p> <ul style="list-style-type: none"> ・G-CSF：2種 ・G-CSF誘導体 	<p><インターロイキン></p> <ul style="list-style-type: none"> ・インターロイキン-2：2種 <p><成長因子></p> <ul style="list-style-type: none"> ・塩基性線維芽細胞成長因子(bFGF) <p><血液凝固因子></p> <ul style="list-style-type: none"> ・血液凝固第VII因子(活性型) ・血液凝固第VIII因子：2種 <p><ワクチン></p> <ul style="list-style-type: none"> ・沈降B型肝炎ワクチン：8種 ・沈降pre-S2抗原・HBs抗原含有肝炎ワクチン ・不活化A型肝炎ワクチン <p><モノクローナル抗体>：MoAb</p> <ul style="list-style-type: none"> ・キメラ抗CD20モノクローナル抗体 ・キメラ抗CD25(インターロイキン-2受容体α)モノクローナル抗体 ・キメラ抗腫瘍壊死因子(TNF)αモノクローナル抗体 ・ヒト化抗RS(Respiratory Syncytial)ウイルス抗体 ・ヒト化抗上皮成長因子(EGF)受容体(HER2)モノクローナル抗体 ・マウス抗CD3モノクローナル抗体 ・抗ヒトミオシンモノクローナル抗体
--	---

図3 日本で承認された細胞基材より生産されるペプチド・タンパク質性医薬品

1.5 医薬品生産への応用

一方、最近、バイオテクノロジーの医薬品生産への応用はさらに大きな広がりを見せています。すなわちバイオテクノロジーにより、

- 1) 生命現象や疾病の仕組みの解明が飛躍的に進み、それをもとにした新しい医薬品の設計が可能になってきています。また、
 - 2) 遺伝子治療用医薬品、核酸医薬品の創製、
 - 3) 細胞治療用医薬品の創製、
 - 4) 動物あるいは植物工場によるタンパク質性医薬品や細胞治療用医薬品の開発、
 - 5) 分子標的医薬品、テーラーメイド型医薬品の開発、
- などが推進されてきているのです。

1.5.1 開発中のタンパク質性バイオ医薬品

図4は、現在日本において開発中と推定されるタンパク質性バイオ医薬品をリストアップしたものです。厚生労働省に申請中のものが8品目くらい、臨床試験中のものが各種ホルモン、インターフェロン類、インターロイキン類、それから特に目立つのがヒト抗体類ですが、30数品目、臨床準備中のものが10品目くらいあるということです。

<ul style="list-style-type: none"> ・厚生労働省に申請中 組換え血清アルブミン α-ガラクトシダーゼ(アガルシダーゼベータ) 組換えエボエチン イブシロン 組換えIL11誘導体(オブレベギン) 組換え血液凝固第IX因子(ノナコグアルファ) 組換えヒトインスリンアナログ (インスリンラリジン) 組換えヒト卵胞刺激ホルモン(フォリトロピンβ) 抗ヒトがん細胞モノクローナル抗体: プリツマブ ・臨床試験中 インスリンアナログ(インスリンデテミル) ヒト卵胞刺激ホルモン(ホリトロピンα) ヒト副甲状腺ホルモンアナログ PEG-トロンボボエチン ケラチノサイト増殖因子 幹細胞因子 インターフェロンβ-1a PEG-インターフェロンα-2a PEG-インターフェロンα-2b インターロイキン-2 インターロイキン-10 インターロイキン-11 インターロイキン-12 可溶性TNE受容体 組換え骨形成タンパク(BMP2) 	<ul style="list-style-type: none"> ・臨床試験中(続き) 抗血小板モノクローナル抗体: アブシキシマブ ヒト化抗RSV(多核体ウイルス)モノクローナル抗体 ヒト化抗CD40リガンドモノクローナル抗体 ヒト化抗血小板モノクローナル抗体 ヒト型抗インターロイキン6レセプター モノクローナル抗体 抗ヒト化TNFαモノクローナル抗体 ヒト化抗IgE抗体 抗CD33モノクローナル抗体-カリケアマイシン結合体 ヒト化抗腫瘍関連抗原モノクローナル抗体 ヒト化抗CD33モノクローナル抗体 ヒト化抗HIVモノクローナル抗体 キメラ抗ガングリオシドモノクローナル抗体 ・臨床準備中 インターロイキン-4 神経成長因子-β α-L-イズロニダーゼ α-ガラクトシダーゼA α-ガラクトシダーゼA 抗vWFモノクローナル抗体 ヒト成長ホルモン受容体アンタゴニスト レプチン: 肥満遺伝子産生タンパクOB ヒト化抗II型志賀様毒素モノクローナル抗体 がんワクチン(HER2p63) ヒト化抗IL-2受容体αモノクローナル抗体
---	--

図4 日本において開発中のタンパク質性バイオ医薬品

1.5.2 遺伝子治療用医薬品

表1は、日本における遺伝子治療臨床研究の実施状況です。

がん治療を中心に約17のプロトコールが実施または計画中であり、いまだ試行錯誤の状態です。しかし、一度ブレイクスルーすると、飛躍的に進展する可能性がある分野であると思います。

表1 遺伝子治療臨床研究の実施状況(国内)

実施年	ベクター	遺伝子	対象疾患	方法	実施施設	例数
1995	レトロ	ADA	ADA欠損症	ex vivo(リンパ球)	北海道大学	1
1998	レトロ	GM-CSF	腎がん	ex vivo(がん細胞)	東京大学	4
1998	アデノ	p53	肺がん	in vivo(組織内)	岡山大学	8
2000	アデノ	p53	食道がん	in vivo(組織内)	千葉大学	3
2000	レトロ	MDR-1	乳がん	ex vivo(造血幹細胞)	(財)癌研究会	1
2000	リボソーム	IFN-β	悪性グリオーマ	in vivo(組織内)	名古屋大学	2
2000	アデノ	p53	肺がん	in vivo(組織内)	東京慈恵会医科大学	1
2000	アデノ	p53	肺がん	in vivo(組織内)	東北大学	1
2000	アデノ	HSV-tK	前立腺がん	in vivo(組織内)	岡山大学	1
2000	アデノ	p53	肺がん	in vivo(組織内)	東京医科大学	2
2001	プラスミド	HGF	慢性閉塞性動脈硬化症・パージャール病	in vivo(組織内)	大阪大学	4
承認済	レトロ	HSV-tK	同種造血幹細胞移植後の再発白血病	ex vivo(末梢血T細胞)	筑波大学	
承認済	アデノ	IL-2, リンフォクチン	神経芽腫	in vivo(組織内)	東京大学	
承認済	リボソーム	β型インターフェロン	進行性悪性黒色腫	in vivo(組織内)	信州大学	
承認済	レトロ	ADA	ADA欠損症	ex vivo(造血幹細胞)	北海道大学	
承認済	レトロ	γC鎖	X連鎖重症複合免疫不全症(X-SCID)	ex vivo(造血幹細胞)	東北大学	
申請中	センダイウイルス	FGF-2	閉塞性動脈硬化症・パージャール病	in vivo(下肢部筋肉内)	九州大学	
承認済	アデノ	HSV-tK	前立腺がん	in vivo(組織内)	神戸大学	

1.5.3 核酸医薬品

核酸医薬品は、タンパク質をコードせず、核酸そのものが機能を持つものです。一般にゲノム医学を背景に、特定の遺伝子発現を制御するよう設計した塩基配列を有するものです。アンチセンス、リボザイム、デコイ、siRNA (small interfering RNA) などがこの範疇に含まれます。海外では、サイトメガロウイルス (CMV) 性網膜炎を対象にしたアンチセンスが医薬品となっています。さらに、海外では少なくとも18品目以上のアンチセンス医薬品について臨床試験が行なわれているということです(表2参照)。

表3に示すように、リボザイムについてはVEGF受容体、EGF受容体、あるいはHCVをターゲットにしたものなどが臨床試験の段階にあります。DNAワクチンについては海外で、エイズ、B型肝炎、インフルエンザなどの感染症や、がんを対象とした臨床試験

表2 アンチセンス医薬品(海外)

名称	標的RNA	対象疾患	状況
Vitravene	CMV IE2	サイトメガロウイルス性網膜炎	上市済
Genasense	Bcl-2	慢性リンパ性白血病、多発性骨髄腫	フェーズIII
		急性骨髄性白血病	フェーズII
ISIS2302	ICAM-1	クローン病	フェーズIII
		乾癬、潰瘍性大腸炎	フェーズI
ISIS3521	PKC α	非小細胞肺癌	フェーズIII
ISIS104838	TNF α	乾癬(局所投与)	フェーズII
		慢性関節リウマチ(静脈または皮下投与)	フェーズII
		慢性関節リウマチ(経口投与)	フェーズI
EPI-2010	アデノシンA1受容体	喘息(経肺投与)	フェーズII
GEM231	PKA	がん	フェーズII
GEM92	HIV gag	HIV感染症	フェーズII
GTI2040	リボヌクレオチド還元酵素	腎臓がん	フェーズII
ISIS2503	H-ras	がん	フェーズII
ISIS5132	c-rafキナーゼ	がん	フェーズII
ISIS104803	HCV	HCV	フェーズII
MG98	DNAメチルトランスフェラーゼ	頭頸部がん	フェーズII
Oncomyc-NG	c-myc	がん	フェーズII
Resten-NG	c-myc	心再狭窄症	フェーズII
AP-12009		がん(脳腫瘍など)	フェーズI/II
LE-AON	c-Raf	がん	フェーズI/II
AVI-4557	P450		フェーズI
GTI2501	リボヌクレオチド還元酵素	がん	フェーズI

表3 リボザイムおよびDNAワクチン

臨床試験中のリボザイム(海外)

臨床試験中のDNAワクチン(海外)

名称	標的RNA	対象疾患	状況
ANGIOZYME	Fit-1 (VEGF受容体)	転移性大腸がん、転移性乳がん	フェーズII
HERZYME	HER-2(EGF受容体2型)	乳がん、卵巣がん	フェーズI
HEPATAZYME	HCV	C型肝炎(皮下投与)	フェーズI

対象疾患
エイズ B型肝炎 インフルエンザ がん

が進められています。

1.5.4 細胞・組織利用医薬品など

表4に示す細胞・組織利用医薬品などとは、医療に供する医薬品や医療用具がヒトまたは動物の細胞・組織から構成されたものをいいます。現在までに海外では培養皮膚が