

### 3.2.2 ゲノミクスの活用

ゲノミクスは、遺伝子にスポットをあてた解析手法として、新規遺伝子の探索をはじめ R&D のさまざまな段階、それから遺伝子診断をはじめ臨床でのさまざまな局面で用いられる最も基盤的な技術の一つです (図 25 参照)。これらをいかに効果的に活用するか、技術的改良を図っていくかが医薬品・医療分野一般の大きな課題ですので、医薬関係者としては今後の医薬品の進展にとってどのような活用の仕方、位置づけになっていくかを絶えず注目し、議論していく必要があると思います。

当研究所 ( ; 国立医薬品食品衛生研究所) ではゲノミクスを利用したバイオ創薬推進に寄与するべく、現在二つの国家プロジェクト、すなわち一つは各個人の薬剤反応性と SNP の関係および遺伝子診断に関するプロジェクト、もう一つは毒性予測に関するトキシコゲノミクスに取り組んでいるところです。

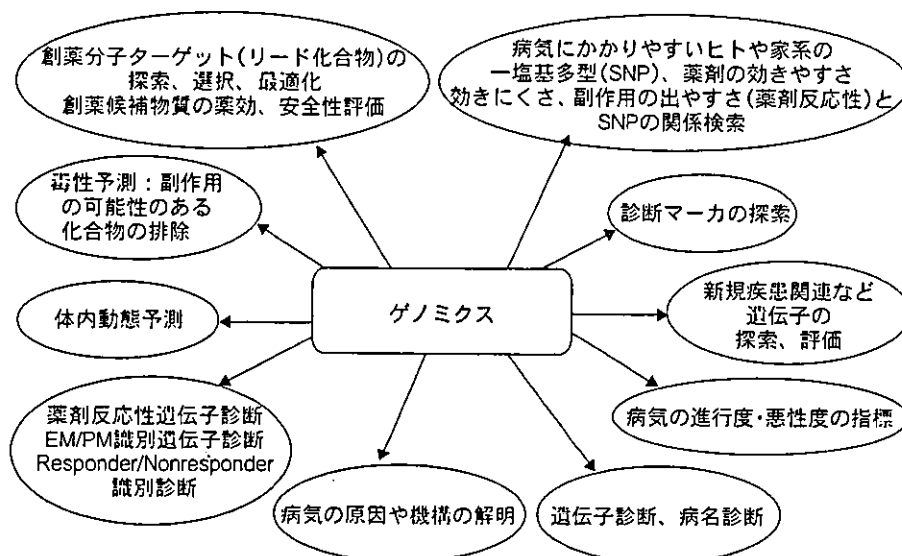


図25 ゲノミクスの活用

### 3.2.3 プロテオミクスの活用

プロテオミクスは生体系のプレイヤーとしてのタンパク質群にスポットをあてた解析手法です。新規タンパク質の探索から創薬分子ターゲットの選択、最適化、創薬候補物質の薬効・安全性評価などを含む R&D のさまざまな段階、それからバイオアッセイ、細胞や動物の特性指標・表現型の代替マーカとしての利用など、品質評価や管理のさまざまな局面、薬効判定や作用・副作用のモニタをはじめ、臨床評価に関わるさまざまな局面に共通した最も基盤的な技術の一つになっていくと思われま (図 26 参照)。これらをいかに効果的に活用するか、いかに技術的改良を図っていくかが創薬など推進のもう一つの鍵になります。

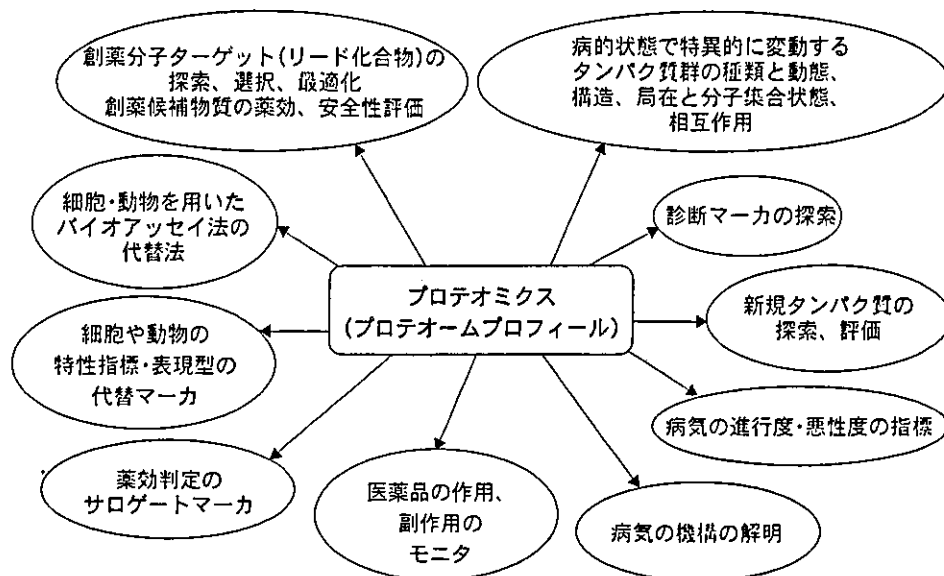


図26 プロテオミクスの活用

当研究所では国家プロジェクトとして、各ナショナルセンターや多くの企業と共同して各種疾患で特異的に変動するタンパク質群の種類と動態などを解析して、データベース化するいわゆる疾患関連創薬プロテオーム事業を開始しました。これにより、画期的医薬品開発のシーズ探索などを目指します。

### 3.2.4 ゲノム科学によらないバイオ創薬

一方、ゲノム創薬によらない新規バイオロジクスの開発も活発に行なわれることが予想されます。たとえば、細胞などのバイオロジクスと医療機器あるいは異なるバイオロジクス同士を組み合わせた複合型の製品、幹細胞、前駆細胞を素材とした再生医療用の製品、トランスジェニック動物などに由来する細胞・組織利用医薬品、異なるタンパク質の機能性モチーフの連結による人工機能性タンパク質、糖鎖改変タンパク質、部分抗体医薬、PEG化タンパク質、がんワクチン、ナノテクノロジーなどを利用した DDS による新規製剤および製剤学的工夫により経口投与を可能にした製品なども開発されると想定されます。

### 3.3 基礎研究、基盤研究、開発研究の効率的連携

これまで述べてきた、生命科学の進歩や医薬品関連技術開発と活用ということとは異なる次元のバイオ創薬の適正かつ効果的な進展に必要な要素と考えられるものとして、基礎研究、基盤研究、開発研究の効率的連携の必要性が挙げられます (図 27 参照)。

医薬品とは、物としては自然科学分野におけるさまざまな学問や技術の成果が集大成された産物、言い換えれば非常に優れて集学的に統合化された科学的結晶と言えます。

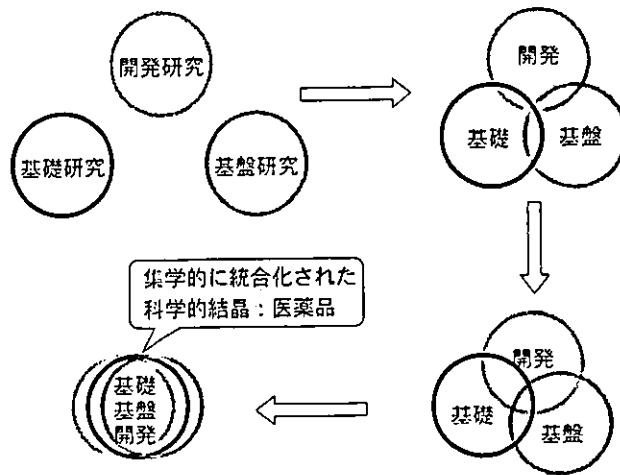


図27 基礎研究、基盤研究、開発研究の効率的連携と集学的な統合化による医薬品創製

しかし、こうした結晶を生み出すためには、基礎研究、基盤研究、開発研究がそれぞれ自律的に進歩、発展を遂げることももちろんですが、創薬を目指す場合には、これらが不統合では都合が悪く、それらの効率的、有機的連携と集学的な統合化が不可欠です。これまでのバイオ医薬品の例を振り返ると、結局、スムーズな開発に成功したバイオ医薬品は、生命科学の基礎および応用研究の成果を合理的にかつ効率良く医療への応用に結びつけたものです。そして、これからはさらに倫理的妥当性、社会的理解・認知などの問題をクリアしたものでなければなりません。

### 3.4 科学的妥当性、倫理的妥当性、社会的理解・認知、経済的許容性の確保

すなわち、人から得た材料をベースに個人の遺伝子情報も含め研究を進めたり、人から得た細胞組織などを医療に応用する、あるいは遺伝子治療を行なう、ファーマコゲノミクスに基づいてテーラーメイド医療を行なうなどの先端的医療分野において特に明らかなことですが、科学的妥当性、倫理的妥当性、社会的理解・認知がこれからはますます重要な要素、避けては通れない極めて重要でエッセンシャルな要素となります（図 28 参照）。

またこれらの諸要素をいかに調整、調和させていくかを考える必要があります。さらに、経済的妥当性の確保といった問題も解決していかなければならないことです。

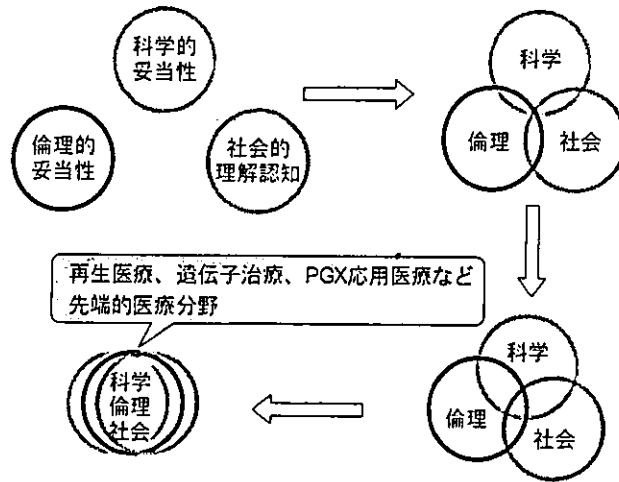


図28 先端的医療分野に必要な科学、倫理、社会的理解の調和

### 3.5 産・学・官の連携

次に、別の次元から見た重要な要素に、産・学・官の連携が挙げられます（図29参照）。産・学・官の連携の場合に、技術的な面での連携とコミュニケーションという面での連携があります。現在、技術面では、ミレニアムプロジェクト、疾患プロテオーム、トキシコゲノムプロジェクト、創薬総合研究事業などが、直接に創薬を意識したものとしてありますし、コミュニケーション面では、バイオロジクスフォーラムや医療機器フォーラム、品質フォーラムなどがあります。さらに積極的に優良な医薬品の開発のために産・学・官が技術的連携をする、また、コミュニケーションの場を作り、情報交流の面での連携を深めることが、国際化時代にあって全日本として対応していくために非常に重要であると思います。

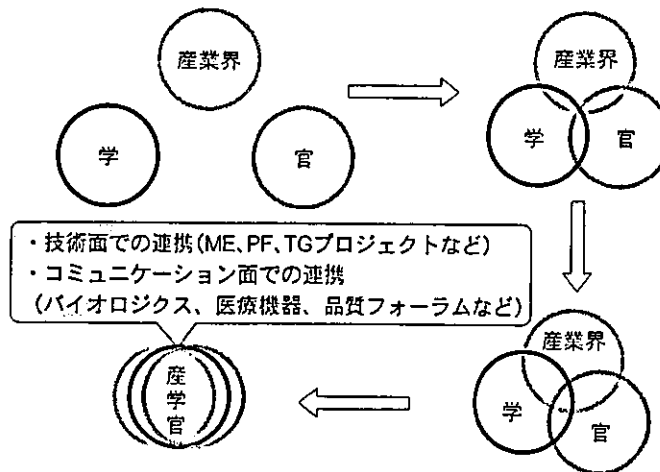


図29 産・学・官の連携

### 3.6 国際共同活動と規制基準の国際調和

さらに、別の視点からの医薬品開発の効率的推進に必要な要素として、国際共同活動と、規制基準の国際調和が挙げられます。医薬品分野の国際調和の最も代表的な例は、ICHと薬局方の国際調和活動です。いずれも新医薬品開発のほとんどを占める日・米・欧の三極が行なっている活動です（図30参照）。

ICHの目的は、「より優れた医薬品を国や地域を越えて少しでも早く患者のもとに届ける」ことです。「より優れた医薬品」とは、高い品質、有効性、安全性が確保された画期的な新薬に代表されるものです。それらを「国や地域を越えて少しでも早く患者のもとに届ける」ために、医薬品先進地域である日・米・欧三極におけるQ（品質）/S（安全性）/E（有効性）に関する承認審査基準や必要とされるデータの違いを極力解消しようとする国際共同活動がICHです<sup>33)</sup>。

ICH活動の具体的内容は、医薬品開発および評価にあたって、どのように試験項目や試験方法を選択し評価すれば合理的であり、適正であるかについて、三極の製薬メーカーおよび規制当局が同じテーブルにつき論議し、共通に活用できる国際ガイドラインを製作し、それらを各極でのルールの基本とすることです。ICH活動の期待される成果は、医薬品開発で求められる品質評価試験、非臨床安全性試験、臨床試験などにおける各極間の不必要な重複がなくなり、治験に参加するヒトや非臨床試験での動物資源などが最小限になり、いずれの極で開発された製品でもそのデータが他極でも受け入れられ、適正に評価され、速やかな医薬品開発が進むことにあります。つまりICHには規制という側面もありますが、創薬の推進という側面も大きいということを強調しておきます。

次に、今後バイオ医薬品分野で国際調和が期待される課題について述べます。

- 1) 先発バイオ医薬品のコンパラビリティ（同等性・同質性）：品質版、非臨床版、臨

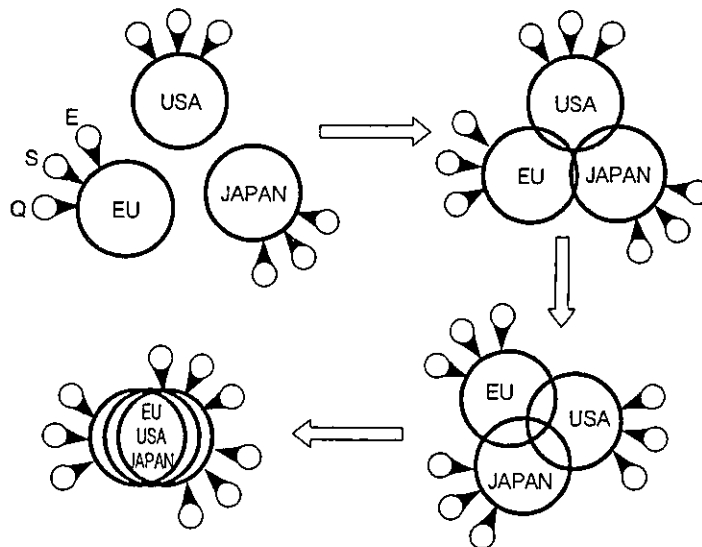


図30 日・米・欧三極による国際調和

床版の完成

- 2) バイオジェネリックスのコンパラビリティ
  - 3) プロセスバリデーション
  - 4) 製造工程
  - 5) 既存の GL (Q5A、Q5B、Q5C、Q5D、Q6B) の改訂
  - 6) 遺伝子治療薬
  - 7) 細胞治療薬
- などです。

ちなみにコンパラビリティとは、たとえば図 31 に示すように、開発段階で製法 X で開発していた製品を、製法 Y と一部変更した場合、新製品の旧製品との同等性・同質性をどのように立証していけばよいかという問題です<sup>12,34,35)</sup>。

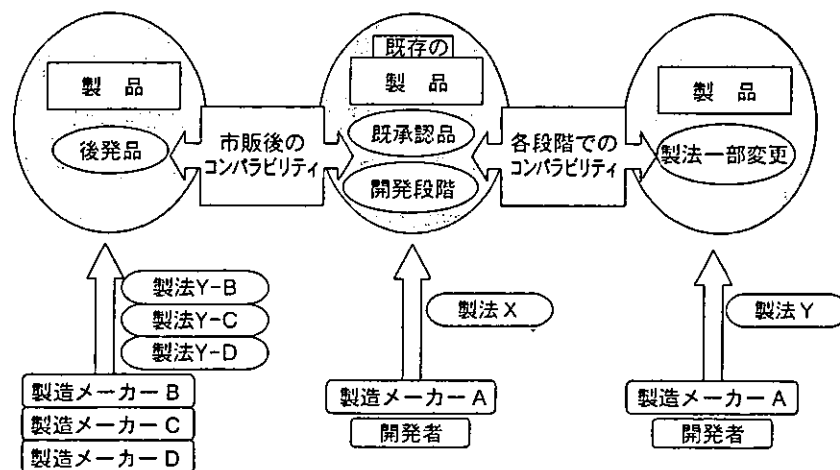


図31 コンパラビリティ

### 3.7 品質・有効性・安全性確保

次に、バイオ創薬の適正かつ効果的な進展に必要な要素として品質・有効性・安全性の確保が挙げられることは言うまでもありません。

品質・有効性・安全性、いずれの要素も確保できたものが医薬品として認知されるわけですが、いかにこれらの要素を合理的に効果的にバランスをとり、統合化していくかが、医薬品開発推進の鍵になるのです(図 32 参照)。より優良な医薬品を目指して、より高いレベルでの品質、有効性、安全性の確保を図ることも、当然望まれています。

まさに、各関係者のそれぞれの立場での腕の見せ所でもあり、認識の共有化も必要なところ です。

技術的な視点からいえば、たとえばバイオテクノロジーという画期的な医薬品製造技術の応用が、医薬品に結実していくためには、新たな技術により得られた新たな製品の

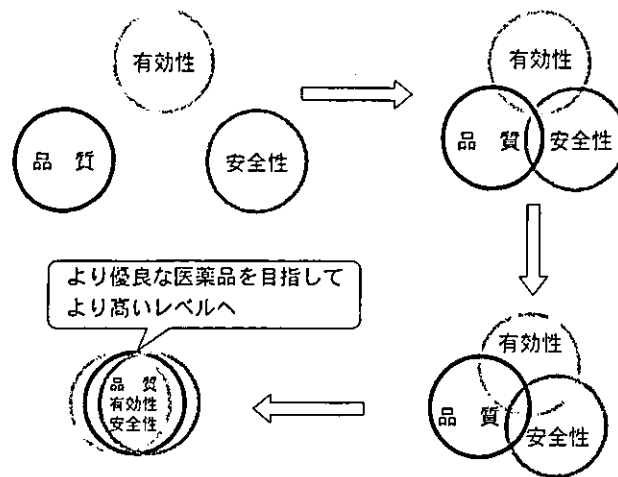


図32 優良な医薬品を目指した品質・有効性・安全性の確保

特徴に応じた品質、安全性および有効性に関する適切な試験方法や評価方法の開発というもう一つの要素が不可欠であるということです。

もともと、どのような時代、製品にあっても、新たな医薬品の創製（創薬）は、技術的には新たな医薬品シーズの探索・発見や新たな医薬品製造技術の進歩と、これに対応するよりレベルの高い、新たな製品の品質、安全性、有効性確保のための適切な試験方法や評価方法の開発といういわば車の両輪によって推進、達成されます。製造技術の開発と並んで試験・評価法を開発し、あるいは評価方法に関する適切な指針を提示することは、当面の問題を解いていくためばかりではなく、将来、新たな医薬品開発を適正にかつ効率よく促進させるための先導的基盤的要素にもなるということです。

そうした認識のもと、国内外の関係者はそれぞれの立場で、この目標を達成すべく注力してきましたが、さらに強力に推進していくことが改めて期待されています。

特性解析、評価、管理、使用に関して、特に課題を抱える新規医薬品の例としては、

- 1) 巨大糖タンパク質
  - 2) 機能性人工タンパク質
  - 3) 各種細胞・組織製品
  - 4) 増殖性ウイルスベクター
  - 5) 自己複製性 RNA を用いた新規組換えワクチンなどの遺伝子ベースの製品
  - 6) 分子標的薬
  - 7) テーラーメイド型医薬品
  - 8) ナノテクノロジーなどを応用した新規 DDS 製剤
- などがあります。

幹細胞・前駆細胞由来製品については、

- 1) 通常の分化誘導や、分化系列を越えての分化誘導 (trans-differentiation) の徹底したコントロールとモニタ、および製品の特性解析と品質管理が必要です。そして
- 2) この目的を達成するための関連技術の開発が必要ですが、
- 3) いかにかriticalバイオマーカを見い出すか、いかにか最終細胞製品の力価や機能を測定するか
- 4) 貴重な試料の非破壊的測定もしくは微量化なども重要な課題になってくると思います。

複合的バイオロジクスについては

- 1) いかにか規制基準を作成し、適用するか
  - 2) いかにか各構成要素および最終製品について品質・有効性・安全性に関連して特性解析し、評価するか
  - 3) いかにか製造工程を評価/バリデートするか
  - 4) いかにか製造工程や最終製品の恒常性を維持・保証するか
- などが重要な課題であると思われます。

次に、ウイルス安全性確保の技術面での今後の課題を挙げます。たとえば、

- 1) 新興・再興感染症関連ウイルスの高感度・高精度検出法の開発
  - 2) 各種ウイルスに対する感染性PCR法の開発
  - 3) マイクロアレイ技術などを応用した多種類のウイルス同時検出法・同定法の開発と標準化
  - 4) プロテオミクスの応用による既知および想定される感染性ウイルス検出法の開発
  - 5) 非破壊的方法の開発による試料量の節約
  - 6) ナノテクノロジー：フロースルーアッセイの応用
  - 7) ウイルスに関する新規不活化・除去法の開発
- などが挙げられます。

度々述べていることですが、これからは、先端技術をどの局面でいかにか活用するかが非常に重要になってくると考えられます。

- 1) 「ゲノミクス」「プロテオミクス」「バイオインフォマティクス」などの新技術を特性解析、評価あるいは管理方法としていかにか適切に活用するか
- 2) 研究開発、承認審査、承認後の品質管理などのステージ、局面でいかにかこれらの技術を活用するか
- 3) 実験動物による安全性、有効性評価試験から生化学的解析、ゲノミクス、プロテオミクスによる評価試験への移行をいかにか合理的に図るか
- 4) 先端技術を駆使して開発された製品を適正に迅速に科学的評価するための、規制当



局の先端技術に対する理解度をいかに深めるかなどが、重要なポイントと考えられます<sup>36)</sup>。

### 3.8 トランスレーショナルリサーチの推進

ポストゲノム時代において、有望な医薬品候補をより迅速・的確にピックアップし、効率的な開発の推進を図るためには、トランスレーショナルリサーチ（TR：探索的臨床研究）を適正に実施することが、極めて重要な要素になると言われています<sup>9,19,37)</sup>。

図33に、TRにおける基本的要素を示します。

前述したように、バイオ創薬は、生命科学分野での学問的解明や技術開発の進歩の延長線上にあり、基礎研究、基盤技術研究から臨床応用にいかにスムーズに、合理的に至るかというポイントは、ここに示した要素の連携をいかに効率よく行なうか、いかに必要な各要素を最終目標に向かって統合化していくかが重要になります。システム的には、そうした実施環境・体制をいかに構築するかが重要なのです。

規制環境の整備も科学的妥当性や倫理的妥当性をいかに考えるかというガイダンスを示すかも含めて、ポジティブに捉え、活用できれば、TRを適正に推進する上で非常に重要な要素になると思います。

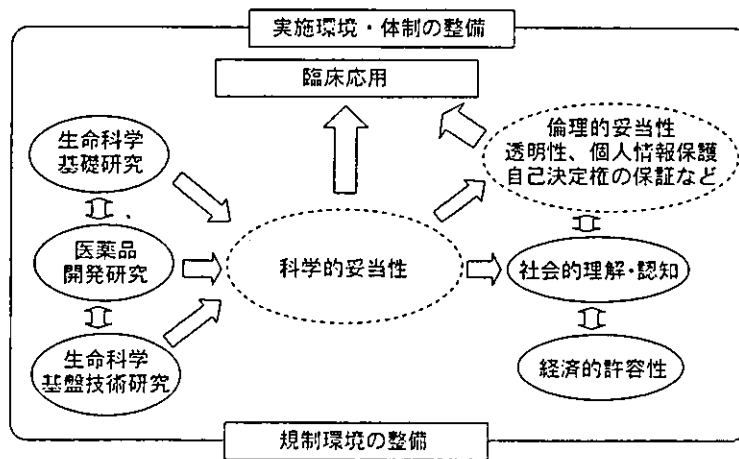
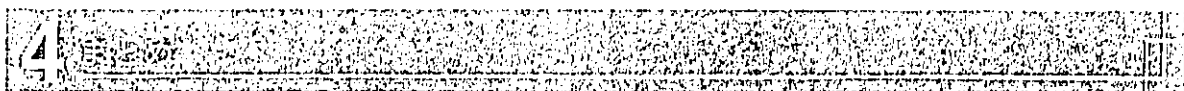


図33 トランスレーショナルリサーチの基本的要素



これからは医療技術的にも新しく、また、社会的理解・認知、倫理的妥当性の面でもあらかじめ用意された答えはない、いわば新たな挑戦となるものが次々出てくること

が予測されます。これらについては、産・学・官そして全ての医療関係者がより優良な医薬品や適正な医療技術を患者に1日でも早く提供するという観点に立ち、蓄積された知識や経験と新たな英知を結集して、医療の進歩と課題の克服にあたることが重要であると思われまます。

#### 【引用・参考文献】

- 1) 早川堯夫, 石井(渡部)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. 693-728 (2002).
- 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, 細胞治療用医薬品, 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医薬品-, 衛研報告, 117, pp. 1-38 (1999).
- 3) 厚生省医薬安全局審査管理課長通知, 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, 調製および特性解析, 医薬審第 873号(平成12年7月14日).
- 4) 厚生省医薬安全局審査管理課長通知, 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, 医薬審第3号(平成10年1月6日).
- 5) 厚生省医薬安全局審査管理課長通知, 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, 医薬審第329号(平成12年2月22日).
- 6) 厚生省医薬安全局審査管理課長通知, 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, 医薬審第6号(平成10年1月6日).
- 7) 厚生労働省医薬局審査管理課長通知, 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)の規格および試験方法の設定, 医薬審第571号(平成13年5月1日).
- 8) 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, 医薬審第326号(平成12年2月22日).
- 9) 早川堯夫: バイオテクノロジー応用医薬品, 臨床試験, 内藤周幸編: 薬事日報社, pp. 155-179 (2003).
- 10) 早川堯夫: 製品の特性解析・品質規格、安定性および Comparability: バイオ医薬品の品質・安全性評価, 早川堯夫, 山崎修道, 延原正弘編: エル・アイ・シー, pp. 205-230 (2001).
- 11) N. Kawasaki, M. Ohta, S. Hyuga, M. Hyuga and T. Hayakawa: Application of liquid chromatography/mass spectrometry and liquid chromatography with tandem mass spectrometry to the analysis of site-specific carbohydrate

- heterogeneity in erythropoietin, *Anal. Biochem.*, 285, pp. 82-91 (2000).
- 12) 早川堯夫：製品の特性解析・品質規格、安定性および Comparability：バイオ医薬品の品質・安全性評価, 早川堯夫, 山崎修道, 延原正弘編：エル・アイ・シー, pp. 205-230 (2001).
  - 13) 厚生労働省医薬局長通知, 遺伝子治療用医薬品の品質および安全性の確保に関する指針, 医薬発第 0329004 号, (平成 14 年 3 月 29 日).
  - 14) 早川堯夫：遺伝子治療用医薬品の品質, 安全性等の確保, 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, pp. 341-350 (2001).
  - 15) 厚生労働省医薬局長通知, 細胞・組織利用医薬品等の取扱いおよび使用に関する基本的考え方, 医薬発第 266 号 (平成 13 年 3 月 28 日).
  - 16) 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：再生医療の適切かつ効果的な推進を目指して, *再生医療*, 8, pp. 11-19 (2004).
  - 17) 厚生省医薬安全局長通知, ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質および安全性の確保に関する指針, 医薬発第 1314 号 (平成 12 年 12 月 26 日).
  - 18) 早川堯夫, 山口照英, 押沢正：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－, *医薬品研究*, 33, pp. 210-230 (2002).
  - 19) 早川堯夫：バイオ創薬におけるレギュラトリーサイエンスの新展開, *衛研報告*, 121, pp. 128-143 (2003).
  - 20) H. Mizuguchi, M. A. Kay, and T. Hayakawa : A pproaches for generating recombinant adenovirus vectors, *Adv. DrugDeliv. Rev.*, 52, pp. 165-176 (2001).
  - 21) 水口裕之, 早川堯夫:遺伝子機能解析のための遺伝子導入ベクター－ウイルスベクターを中心として－, *蛋白質核酸酵素*, 48, pp. 1653-1662 (2003).
  - 22) H. Mizuguchi, N. Koizumi, T. Hosono, N. Utoguchi, Y. Watanabe, M. A. Kay and T. Hayakawa : Asimplified system for constructing recombinant adenoviral vectors containing heterologous peptides in the HI loop of their fiber knob, *Gene Ther.*, 8, pp. 730-735 (2001).
  - 23) N. Koizumi, H. Mizuguchi, T. Hosono, A. Watabe-Ishii, E. Uchida, N. Utoguchi, Y. Watanabe and T. Hayakawa : Efficient gene transfer by fiber-mutant adenoviral vectors containing RGD peptide, *Biochim Biophys Acta*, 1568, pp. 13-20 (2001).
  - 24) N. Koizumi, H. Mizuguchi, N. Utoguchi, Y. Watanabe and T. Hayakawa : Generation of fiber-modified adenovirus vectors containing heterologous peptides in both the HI loop and C-terminus of the fiber knob, *J.Gene Med*, 5, pp. 267-276 (2003).
  - 25) F. Sakurai, H. Mizuguchi and T. Hayakawa : Efficient gene transfer into human CD34<sup>+</sup> Cells by an adenovirus type 35 vector, *Gene Ther*, 10, pp. 1041-1048 (2003).
  - 26) F. Sakurai, H. Mizuguchi, T. Yamaguchi and T. Hayakawa : Characterization of in vitro and in vivo gene transfer properties of adenovirus serotype 35 vector, *Mol.*

- Ther*, 8, pp. 813–821 (2003).
- 27) H. Mizuguchi and T. Hayakawa : Characteristics of adenovirus – mediated tetracycline controllable expression system, *Biochim Biophys Acta*, 1568, pp. 21–29 (2001).
  - 28) H. Mizuguchi, M. A. Kay, T. Hayakawa : In vitro ligation–based cloning of foreign DNAs into the E3 as well as E1 deletion region for generation of recombinant adenovirus vector, *Bio Techniques*, 30, pp. 1112–1116 (2001).
  - 29) H. Mizuguchi and T. Hayakawa : The tet–off system is more effective than the tet–on system for regulating transgene expression in a single adenovirus vector . *J. Gene Med.*, 4, pp. 240–247 (2002).
  - 30) H. Mizuguchi, Z. Xu, F. Sakurai, T. Mayumi and T. Hayakawa : Tight positive regulation of transgene expression by a single adenovirus vector containing the rt TA and tTS expression cassettes in separate genome regions. *Hum. Gene Ther.*, 14, pp. 1265–1277 (2003).
  - 31) T. Hosono, H. Mizuguchi, K. Katayama, Z. Xu, F. Sakurai, A. Ishii–Watabe, K. Kawabata, T. Yamaguchi, S. Nakagawa, T. Mayumi and T. Hayakawa : Adenovirus vector–mediated doxycycline–inducible RNA interference, *Human Gene Ther.*, 15, pp. 813–819 (2004).
  - 32) T. Hosono, H. Mizuguchi, K. Katayama, N. Koizumi, K. Kawabata, T. Yamaguchi, S. Nakagawa, Y. Watanabe, T. Mayumi, and T. Hayakawa : RNA interference of PPAR $\gamma$  using fiber–modified adenovirus vector efficiently suppresses preadipocyte–to–adipocyte differentiation in 3T3–L1 cells (Submitted).
  - 33) 早川堯夫 : バイオテクノロジー医薬品分野における ICH の進展, *ファルマシア*, 34 : pp. 992–994 (1998).
  - 34) T. Hayakawa : Perspective on assessing comparability of biotechnology products–a view from Japan–Biologics 2000 Brown F, Lubiniecki A, Murano G (eds) , *Dev Biol Stand.*, Basel, Karger, 109, pp. 27–40 (2002).
  - 35) 早川堯夫 : 品質 (Quality) 分野 [バイオ] , ICH6 最前線–国際調和の新潮流–, 日刊薬業別冊, 特別企画, じほう, pp. 137–144 (2003).
  - 36) 早川堯夫 : バイオ医薬品の新展開と課題, ICH6 最前線–国際調和の新潮流–, 日刊薬業別冊, 特別企画, じほう, pp. 109–111 (2003).
  - 37) 早川堯夫, 石井 (渡部) 明子 : 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, pp. 539–543 (2002).

<早川 堯夫>

---

# 医薬品の の 安全性

---

国立医薬品食品衛生研究所所長 長尾 拓 編

南山堂

# バイオリジクスの品質 と 安全性評価

## I. バイオリジクス概論

バイオリジクスとは、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」となる。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」といえる。物質面からみれば、「ペプチド・タンパク質、核酸、糖質、細胞・組織、あるいは臓器抽出物など」ということになる。古典的なバイオリジクスとしては、組織・臓器や体液等由来のホルモン、酵素、血液凝固因子類のようなペプチド・タンパク質性の医薬品およびそれを利用した医療機器のほかに、ワクチン・抗毒素類、全血製剤や赤血球・血小板製剤があり、また広い意味ではヘパリンやコンドロイチン硫酸のような糖質なども含まれ得る。微生物の生産する抗生物質や抗腫瘍薬なども生物由来の医薬品ととらえることが可能であるが、本章の対象としては取り扱わない。

1980年代以後、生命科学の進歩および遺伝子組換え技術、細胞工学技術、あるいは細胞分離・培養技術、動物育種・繁殖技術、核酸分析・合成技術などのバイオテクノロジーを中心とする先端技術の飛躍的な発展を背景に、遺伝子組換え技術を用いて改変された大腸菌や動物細胞など、および有用物質生産細胞株として選抜あるいは加工された培養細胞によるヒトタンパク質などの恒常的な大量生産が可能となった。その結果、ヒトインスリンやヒト成長ホルモンなど、従来の方法では生体から高純度の医薬品として安定供給できる量を得ることが困難であったホルモン・酵素類が大量に供給されるようになり、さらに、血液を原材料とする限りにおいてはウイルスなどの感染性病原因子の混入が理論上完全には否定し得なかったヒト血液凝固因子類などがバイオテクノロジーを応用して生産できるようになった。また、インターフェロンをはじめとするサイトカイン類、エリスロポエチン、コロニー形成刺激因子などの分化・増

殖・成長因子が臨床の場に提供され、さらに最近では細胞膜上のタンパク質などを標的とした抗体類なども新たに医薬品として開発・実用化されている。また、バイオテクノロジーの応用により元の構造の一部を改変し、例えば生体内での血中半減期の延長や作用特異性の向上など、新たな機能を人為的に付加した改変型ペプチド・タンパク質性医薬品も開発されている。

上記のような細胞基材から生産されるタンパク質性医薬品以外にも、新しいタイプのバイオテクノロジー応用医薬品として、「遺伝子治療用医薬品」、アンチセンスやリボザイムなどの「核酸医薬品」、細胞や組織そのものを医薬品として応用した「細胞・組織利用医薬品」、トランスジェニック動物（人為的に外来遺伝子を導入した動物）やクローン動物（遺伝子レベルでみてまったく同一の動物個体群）またはトランスジェニック植物に生産させたタンパク質や細胞などを有効成分とした「動物工場/植物工場由来医薬品」が注目を浴びている。このうち遺伝子治療用医薬品は、一般にベクター（目的遺伝子の担い手、本来の病原性を消失させてヒト細胞への感染性のみを保持したウイルス由来のものやプラスミドなど）に目的とするタンパク質の遺伝子を組み込み、これをヒトに投与することにより生体内での目的タンパク質の発現を期待するものである。アンチセンス医薬品は、標的とするタンパク質の遺伝子またはmRNAに相補的な配列をもつ核酸を有効成分とし、これをヒトに投与することにより標的タンパク質の発現抑制を期待するものである。またリボザイム医薬品は、特定の配列のRNA鎖を認識して切断するなどの酵素活性をもつRNA分子を有効成分とする医薬品で、アンチセンス医薬品と同様に標的タンパク質の発現抑制を期待するものである。バイオロジクスの分類を表3-1に示す。

表3-1 バイオロジクス（医薬品）の分類

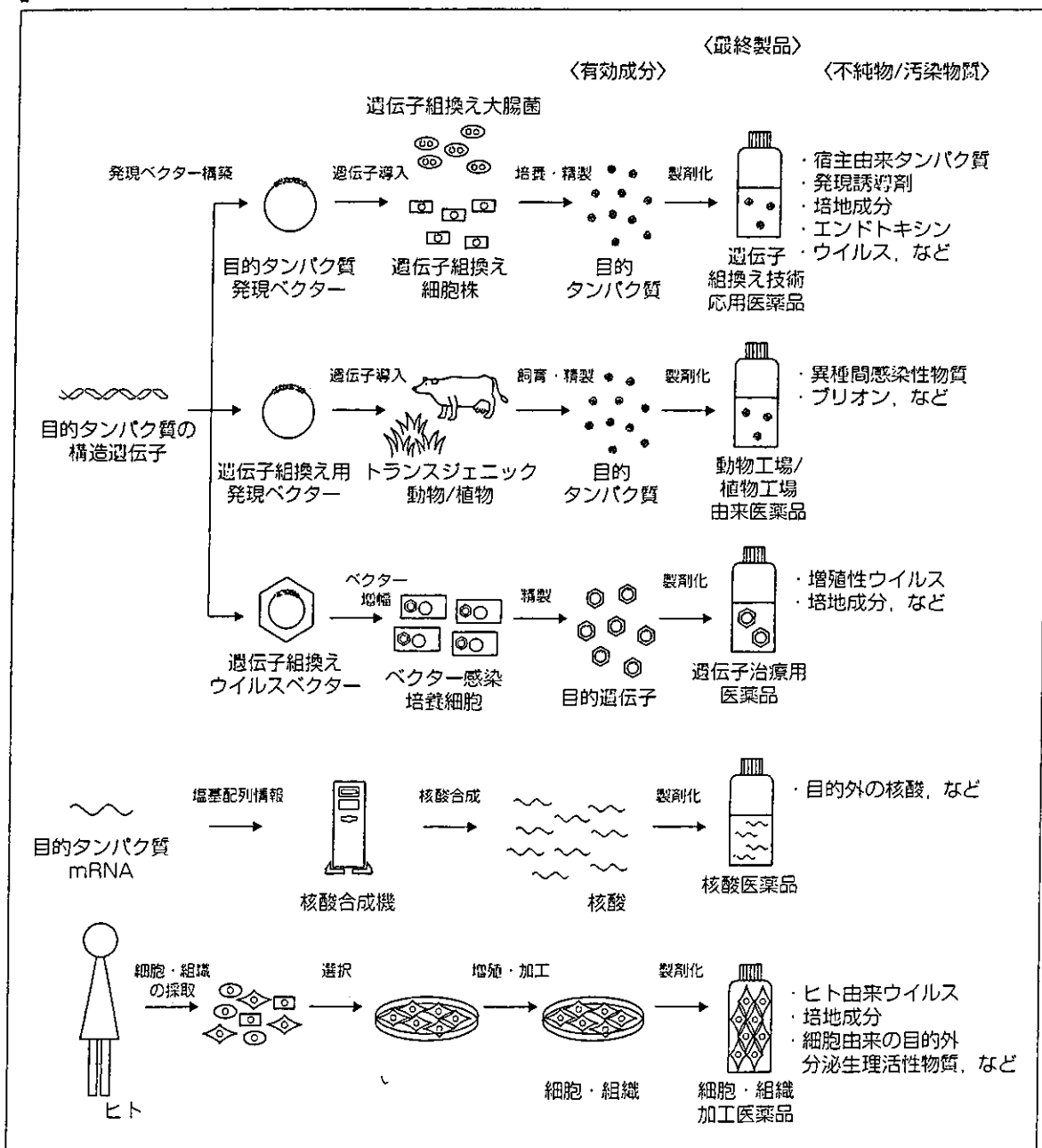
<p>&lt;古典的バイオロジクス&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○組織・臓器や尿などから抽出したペプチド・タンパク質性医薬品</li> <li>○血液製剤（全血製剤、赤血球・血小板製剤、血漿分画製剤）</li> <li>○ワクチン・抗毒素類</li> </ul> <p>&lt;バイオテクノロジーなどを用いて生産される先端的バイオロジクス&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○細胞基材より生産されるペプチド・タンパク質性医薬品（遺伝子組換え技術応用医薬品、細胞培養技術応用医薬品）</li> <li>○遺伝子治療用医薬品</li> <li>○細胞・組織利用医薬品（細胞・組織加工医薬品も含む）</li> <li>○動物工場/植物工場由来医薬品（ペプチド・タンパク質性医薬品や細胞・組織利用医薬品）</li> <li>○核酸医薬品（アンチセンス、リボザイムなど）</li> </ul>
--

注) この分類はあくまで便宜的なものである。また、上記の区分は必ずしも各々独立しておらず、製品によっては複数の区分にまたがる場合もある。

## II. バイオロジクスの品質・安全性確保

バイオロジクスは有効成分および最終製品の構造、組成、特性、品質、安定性、毒性、薬理および体内動態のあらゆる面において化学合成医薬品とは異なる際立った特徴をもつ。すなわちバイオロジクスは、細胞基材由来ペプチド・タンパク質性医薬品、遺伝子治療用医薬品、細胞・組織利用医薬品などのように医薬品製造用基材や製造方法、そして有効成分の本質や不純物、外来性有害因子の種類や混在の可能性の有無などが異なるいくつかのカテゴリーに分類さ

図3-1 代表的な先端的生物ロジクス（医薬品）の製造方法の概略





れる(図3-1)。また同じカテゴリーに属する製品であっても、製造方法は製品間で本質的にすべて異なっている。しかも、採用された製造方法如何で品質、安全性および有効性に重大な影響が及ぶ可能性があることもバイオロジクスの特徴である。このため、各々のバイオロジクスの製造方法や特性、品質その他の特徴・特殊性が、医薬品としての臨床上の有効性や安全性にどのような影響を及ぼす可能性があるか十分に検討しておくことがきわめて重要である。

本項では、先端技術を用いて生産されるバイオロジクスを採り上げ、その特徴・特殊性や安全性確保の面で留意すべきと考えられる事項について概説する。なお、バイオロジクスの品質・安全性確保上のポイントは、

- ①原材料の採取段階も含めた製造工程の厳密な管理
- ②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
- ③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・汚染物質などに関わる安全性の確認
- ④感染性物質に関わる安全性の確保

である。より詳細な情報については、表の脚注に示したホームページ(ガイドライン類)や章末参考文献を参照されたい。

## A 細胞基材より生産されるペプチド・タンパク質性医薬品の品質・安全性確保

現在までのところ、医療現場で広く用いられている先端的バイオロジクスの大半は、遺伝子組換え微生物細胞あるいはヒトまたは動物由来の組換え(または非組換え)培養細胞を医薬品製造用基材として、細胞大量培養技術を用いて製造されるペプチド・タンパク質性の医薬品である。わが国では1983年以後このカテゴリーに属する種々の医薬品が承認されている(表3-2)。

遺伝子組換え技術応用医薬品や細胞培養技術応用医薬品は、遺伝子組換え操作を施した大腸菌、酵母、動物細胞や、動物またはヒト由来の非組換え培養細胞などから生産される。その際、どのような細胞基材や培養条件あるいは目的タンパク質の発現誘導条件を選択するかについては医薬品製造業者の任意なシナリオに委ねられており、実際に各社各様である。さらに、細胞基材を培養して目的とする発現タンパク質を産生させた後の製造工程に関しても、精製/処理のスキームや製剤化の方法を採用するにあたって幅広い選択肢が存在する(表3-3)。つまり、これらの医薬品の製造方法全般にわたって、多様なシナリオが存在するということである。

さらに、細胞という生き物を用いて医薬品を生産するという不確定要素を秘めた製造方法であることも留意しておく必要がある。例えば、細胞株(種細胞

表3-2 わが国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の分類  
(ワクチン・抗毒素類は除く。2003年8月現在)

分類	製造過程での遺伝子組換え技術応用の有無	製造用細胞基材
<酵素> ウロキナーゼ (組織培養) ウロキナーゼ前駆体 グリコセレブロシダーゼ 組織プラスミノーゲン活性化因子 (t-PA)	× × ○ ○/×	ヒト培養細胞 ヒト培養細胞 動物培養細胞 動物培養細胞/ ヒト培養細胞
<ホルモン> インスリン グルカゴン 成長ホルモン 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	○ ○ ○ ○ ○	大腸菌/酵母 大腸菌 大腸菌/ 動物培養細胞 大腸菌 大腸菌
<サイトカイン> インターフェロン- $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ インターロイキン-2 エリスロポエチン 顆粒球コロニー形成刺激因子 (G-CSF) G-CSF誘導体 塩基性線維芽細胞成長因子 (bFGF)	○/× ○ ○ ○ ○ ○	大腸菌/ ヒト培養細胞 大腸菌 動物培養細胞 大腸菌/ 動物培養細胞 大腸菌 大腸菌
<血液凝固因子> 血液凝固第VII因子 (活性型) 血液凝固第VIII因子	○ ○	動物培養細胞 動物培養細胞
<抗体> 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 $\alpha$ )モノクローナル抗体 キメラ抗腫瘍壊死因子 (TNF) $\alpha$ 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	○ ○ ○ ○ ○ ×	動物培養細胞 動物培養細胞 動物培養細胞 動物培養細胞 動物培養細胞 動物培養細胞

第3章  
品質と安全性評価  
バイオロジクスの

表3-3 遺伝子組換え技術を応用して細胞基材より生産されるペプチド・タンパク質性医薬品の製造方法におけるシナリオの多様性

- 宿主細胞の選択
- 目的タンパク質 (第1次発現産物) の構造遺伝子 (アミノ酸を実際にコードする遺伝子配列) の由来や塩基配列の選択  
 例・アミノ酸配列のデザインを人為的に改変するかどうかの選択。  
 ・前駆体や融合タンパク質として産生させるか、単純タンパク質とするか、あるいは、翻訳後修飾を受ける複合タンパク質とするかどうか、などの選択。
- 発現ベクター (目的タンパク質を発現させる目的で宿主細胞に導入されるベクター) の種類や構築方法の選択
- 構造遺伝子の発現を調節する塩基配列 (プロモーターなど) の選択
- 組換え体 (宿主細胞に発現ベクターが導入された細胞) の作製・選抜方法、および選抜された組換え体のバンク化 (単一の性質をもつ細胞を分注した複数のバイアル/アンブルからなるセルバンク-これが医薬品製造用基材にあたる-) の作製の方法の選択
- 培養方法や目的タンパク質の発現条件の選択
- 培養後の精製/処理方法や製剤化の方法の選択

株、セルバンク)は、保存管理法が不適切な場合には変化する可能性がある。また、大量培養中における細胞の変異も考えられる。培養中に生きた細胞内で起こる事象に関しては、人為的な制御が不可能もしくは困難な点が少なからずある。医薬品生産に関連して培養細胞内で起こる事象とは、例えば、遺伝子発現(複製、転写)、遺伝子からのタンパク質の発現(翻訳)、発現タンパク質のプロセッシング、糖鎖付加その他の翻訳後修飾、高次構造形成などである。これらは、最終的に採用された遺伝子発現構成体(遺伝子組換え技術応用医薬品の製造に用いられる、目的タンパク質の構造遺伝子を含む発現ベクター)の種類、培養細胞の種類、細胞の培養条件、目的産物の発現誘導条件などにより大きな影響を受ける。人為的にコントロールできるところもあるが、発現タンパク質のプロセッシング、糖鎖付加その他の翻訳後修飾、高次構造形成などは、前述した発現ベクター、細胞の種類、培養条件などの諸条件に応じてその挙動が変動する可能性を秘めた細胞任せの部分の大きいところである。それに加えて、目的産物は一般に物理的・化学的にも、また生物活性の面からみても不安定で変化しやすい高分子活性タンパク質であるという点や、変化のしやすさが製造方法、製剤化、保存方法とも密接に関連しているという点にも着目する必要がある。

ところで、ペプチド・タンパク質性医薬品の物性面での大きな特徴としてあげられるのは、最終製品中の目的成分が多様な分子種から構成される不均一なものとなる可能性が高いことである。どのような不均一性のものが得られるかは、用いられた遺伝子発現ベクター、細胞の種類、培養条件、精製方法などに影響されるが、中でも培養細胞内で起こる遺伝子発現、翻訳、プロセッシング、翻訳後修飾などや製造工程中でのタンパク質の不安定さに起因する一部の構造変化などの影響が大きい。

一方、目的成分とは別に、最終製品に混入する可能性のある不純物や汚染物質(例えば、目的物質由来/製造方法由来不純物、感染性物質やエンドトキシン)の種類や量も製造方法と密接に関係する。

このようにペプチド・タンパク質性医薬品の場合、多様な人工的シナリオにより、不確定要素を秘める生細胞を用いて不安定な高分子タンパク質を生産し、高度に精製して医薬品として利用するという背景を考えると、目的有効成分に制御不能で不可避的な不均一性が生じたり、それとは別に化学構造や生物活性が変化したり、望ましくない不純物などが生成・混入することによって、製品の品質・安全性・有効性確保上の問題を生じる可能性が常に存在することに留意しておく必要がある。

これを別の観点からみると、同一の目的産物を有効成分とした医薬品の生産

を目指したとしても、製造業者が異なれば製造方法は当然異なるので、最終製品に含まれる目的産物の構造、組成や不均一性、不純物などの種類や混在量が個々の製品間で異なるケースがあり、またそれが品質・安全性などの確保上、問題となる可能性があるケースが少なからずあるということである。また同一の製造業者でも、製造方法を何らかの理由で変更した場合には同様の事態が発生する可能性が考えられる。

そうした中で製品の品質・安全性を確保し、その恒常性を保証する前提としては、まず、その製造方法で得た製品の分子特性、品質、安全性などに関する必要な検討を行い、どのような製品が得られたかを明らかにして、意図する製品の範囲のものが得られたことを確認することが何よりも重要である。目的とする製品が得られたことが立証できれば、それはとりもなおさず、採用した製造方法がとりあえず妥当であることを意味する。こうした製品面からの評価に加えて、バリデーションなどさまざまな角度からの検討によって、採用した製造方法が細胞基材の段階から培養工程、精製工程、製剤化に至るまで目的にかなう妥当なものであり、かつ品質・安全性の保証された製品の安定した生産が続けられるものであることを確認しておく必要がある。また、いったん妥当性が立証された製造方法は、その詳細を明確にしておき、その一定性の維持・管理を行うための適切な方策を講じておく必要がある。例えば、細胞基材由来のタンパク質性医薬品（遺伝子組換え技術応用医薬品や細胞培養技術応用医薬品）の製造用基材となるセルバンクについては、適切な調製法によるバンクの確立、徹底した特性解析、厳密な管理を行い、以後必要な際には定められた方法により再調製して一定の特性をもつセルバンクを用いるための方策を明らかにしておくことが重要である。もちろん、以降の培養工程や精製工程を含む製造工程全体も、使用する各種試薬やクロマトグラフ用カラムの担体、装置などの製造用資材の品質や管理法、手順などを含めて厳密に一定性を維持する必要がある。さらにII-F項で述べるように、細胞基材にもともと存在する可能性がある感染性物質のみならず、製造に用いられる培地や試薬など、生物由来の原料または材料からの感染性物質の混入についても特段の配慮が必要である。

製品レベルでその品質、有効性、安全性の恒常性を維持、保証するための方策も必要である。それには、ロット毎の品質規格、試験法を適正に定めることや、必要に応じて、工程内管理試験の設定を含む適切なプロセスコントロールを行うことが欠かせない重要事項となる。

生物学的な作用の面からみると、タンパク質性医薬品は一般的に化学合成医薬品に比べて微量で作用を示すものが多く、その作用も組織や部位、濃度に応じて多彩であることがしばしばである。また、作用に動物種特異性を示すケー