



想定されるケースは、

①遺伝子組換え微生物を含有する医薬品をヒトまたは動物に投与する場合(治験を含む)

②医薬品等の製造工程で使用する遺伝子組換え動植物を開放系で飼育/栽培する場合の二つであると思われる(表1参照)。特に①については、医薬品等の国際的な開発状況を考慮すると、現時点で具体的に想定されるものとして、ウイルスなどに由来する遺伝子組換え微生物を含有する遺伝子治療用医薬品、および遺伝子組換え生ワクチンの2種が挙げられるであろう。

LMOの第一種使用等を行おうとする際には、使用等の開始に先立ち、LMOの種類ごとに主務大臣に対して生物多様性影響評価書を添付して第一種使用規程承認申請を行い、承認を得ておかなければならない。また、日本にLMOを輸入して第一種使用等を行おうとする場合には、

①国内で実際に第一種使用等を行う予定の者が第一種使用規程承認申請を行うことが必要

②輸出元が直接、第一種使用規程承認申請を行うことが可能

である。この場合に輸出元は、日本において当該LMOの適正な使用等のために必要な措置を執らせるための国内管理人を選定しておく必要がある。なお、すでに承認されている第一種使用規程(承認後、官報に告示されるとともに日本版バイオセーフティクリアリングハウス(J-BCH)のホームページ(<http://www.bch.biodic.go.jp>)に掲載される)に従って当該LMOの第一種使用等を行おうとする場合には改めて第一種使用規程承認申請を行う必要はない<sup>1)</sup>。

第一種使用規程承認申請書の様式および記入方法は、法律施行規則<sup>4)</sup>で定められているとおりであり、申請者の氏名および住所、用いるLMOの種類の名前並びに当該LMOの使用等の内容および方法を記入する。また、申請者が申請前に実施する当該LMOの生物多様性影響評価は、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律第三条の規定に基づく基本的事項」<sup>18)</sup>に示された留意事項(表7)に留意しながら、具体的には「遺伝子組換え生物等の第一種使用等による生物多様性影響評価実施要領」<sup>19)</sup>に従って実施し(表8)、その結果を生物多様性影響評価書に記入する。なお、産業上の使用等には該当しないが、法の適用対象となる遺伝子治療薬を用いてヒトで遺伝子治療臨床研究(治験ではないもの)を行う際にも、厚生労働大臣および環境大臣への第一種使用規程承認申請が必要となる。その際の生物多様性影響評価書の様式および記入方法が厚生労働省から示されている<sup>20)</sup>。



表6 ヒト用医薬品等の製造に関して、遺伝子組換え微生物の第二種使用等のうち産業上の使用等に当たって執るべき拡散防止措置<sup>13)</sup>(1)

①通知<sup>13)</sup>の概略

第1章 総則	第1 目的	ヒト用の医薬品等を製造する場合の拡散防止措置及び運営上の遵守事項等について定め、遺伝子組換え微生物の拡散防止を的確に実施することを目的とする。
	第2 製造に当たって執る拡散防止措置(下表②参照)	
	第2章 拡散防止措置(下表③参照)	
第2章 拡散防止措置(下表③参照)	第1 GILSPの施設及び設備等	1. 製造 (1)施設及び設備、(2)設備管理、(3)汚染の防止 2. 保管 3. 運搬
	第2 カテゴリー1の施設及び設備等	1. 製造 (1)施設及び設備、(2)設備管理、(3)汚染の防止 2. 保管 3. 運搬
	第3 カテゴリー2及び3の施設及び設備等	1. 製造 (1)施設及び設備、(2)設備管理、(3)汚染の防止 2. 保管 3. 運搬
第3章 組織並びに運営上の遵守事項	第1 製造業者	医薬品等の製造工程において遺伝子組換え微生物を使用等する者(製造業者)の任務：(1)製造所ごとに製造管理者(医療機器、医薬部外品又は化粧品の場合には、責任技術者)及び製造安全主任者を任命すること。(2)製造上の安全性を確保するため製造業者ごとに製造安全委員会を設置し、その委員を任命すること。また、製造安全委員会に製造業務の安全確保について調査審議を求めること。(3)製造管理者が業務を遂行するに当たって支障を生じることがないようにすること。
	第2 製造管理者又は責任技術者	製造管理者又は責任技術者は、法 <sup>1)</sup> 、省令 <sup>2)</sup> 及び本通知を熟知していること。 任務：(1)製造計画の立案及びその実施に際し、法 <sup>1)</sup> 、省令 <sup>2)</sup> 及び本通知を十分に遵守し、製造安全主任者との緊密な連絡の下に製造作業全体の適切な管理・監督に当たること。(2)製造従事者に対して教育訓練を行うこと。(3)製造安全委員会と十分連絡を取るとともに、必要な事項について製造安全委員会に報告すること。(4)その他製造上の安全性の確保に必要な事項を実施すること。
	第3 製造安全主任者	製造安全主任者は、遺伝子組換え微生物の使用等に関し、製造管理者又は責任技術者を補佐するものであり、製造上の安全性を確保するための知識及び技術に高度に習熟した者であること。法 <sup>1)</sup> 、省令 <sup>2)</sup> 及び本通知を熟知していること。 任務：(1)製造が法 <sup>1)</sup> 、省令 <sup>2)</sup> 及び本通知に従って適正に遂行されていることを確認すること。(2)製造管理者又は責任技術者に対し助言、報告を行うこと。(3)その他製造上の安全性の確保に関し、必要な事項の処理に当たること。
	第4 製造従事者	製造従事者は、製造管理者又は責任技術者の行う教育訓練をあらかじめ受けた者であること。 遵守すべき事項：(1)製造作業を行うに当たって製造上の安全確保について十分に自覚し必要な配慮をすること。(2)作業区域内では、作業レベルに応じた作業衣を着用すること。
	第5 製造安全委員会	製造安全委員会は、高度に専門的な知識及び技術並びに広い視野に立った判断が要求されることを十分に考慮し、適切な分野の者により構成されること。 製造安全委員会が、製造業者の求めに応じて調査審議し、製造業者に報告する事項：(1)製造作業標準の法 <sup>1)</sup> 、省令 <sup>2)</sup> 及び本通知に対する適合性。(2)製造従事者に対する安全訓練教育及び健康管理の状況。(3)事故発生の際の必要な処置及び改善策。(4)その他製造上の安全性の確保



第3章 組織並びに運営上の遵守事項		に関する必要な事項。 製造安全委員会は、必要に応じて製造管理者又は責任技術者あるいは製造安全主任者から報告を求めることができる。
	第6 教育訓練	製造管理者又は責任技術者は、製造作業の開始前に製造従事者に対し、法 <sup>リ</sup> 、省令 <sup>ロ</sup> 及び本通知を熟知させること。 教育訓練を行うべき事項：(1) 遺伝子組換え微生物の安全性に関する知識。(2) 製造に用いる遺伝子組換え微生物の安全な取扱いに関する技術。(3) 設備・装置に関する知識及び技術。(4) 製造工程の安全性に関する知識。(5) 事故発生時の措置に関する知識。
	第7 健康管理	(1) 製造業者は、製造従事者に対し、定期健康診断を行うとともに、医薬品等を取り扱うのに不適当な者を製造作業に従事させないこと。(2) 製造業者は、製造従事者がカテゴリー2及び3の製造作業に従事する場合は、あらかじめ予防及び治療の方策について検討しておくこと。(3) 製造業者は、カテゴリー2及び3の製造作業において作業区域内感染のおそれがある場合は、直ちに製造従事者に対し健康診断を行い、適切な措置を執ること。なお、カテゴリー3の製造従事者については、製造従事前に血清をあらかじめ採取し、当該製造従事者が製造に従事することを終えた日から2年間はこれを保存すること。
	第8 記録及びその保存	製造管理者又は責任技術者が、帳簿を備え、記載すべき事項：(1) 遺伝子組換え微生物の名称及びその容器に付された番号。(2) 遺伝子組換え微生物の保管及び継代の状況。(3) 遺伝子組換え微生物の生物学的性状及びその試験検査の年月日。(4) 遺伝子組換え微生物の譲受けの相手方の氏名及び住所。(5) 製造従事者の氏名、所属機関、職名、製造業務に従事している期間(カテゴリー1～3の場合にかぎる)。(6) 健康診断の結果。(7) 製造安全委員会の審議記録(製造作業標準が法 <sup>リ</sup> 、省令 <sup>ロ</sup> 及び本通知に適合していることを確認する根拠となった資料を含む)。(8) 設備・装置の定期点検記録及び製造記録。 この帳簿は、当該医薬品等の製造終了の日から5年間保存すること。
	第9 報告	製造業者は、製造に用いる遺伝子組換え微生物に関する情報を収集するとともに、当該遺伝子組換え微生物の評価に影響を及ぼす知見を発見した場合には、速やかに厚生労働大臣に報告すること。

②使用区分を選定する際の遺伝子組換え微生物の性質などの基準

使用区分	基準
GILSP*	宿主、供与核酸及びベクター並びに遺伝子組換え微生物が以下の基準を満たすもの (1) 宿主 ・病原性がないこと ・病原性に関係のあるウイルス及びプラスミドを含まないこと ・安全に長期間利用した歴史がある、又は特殊な培養条件下では増殖するがそれ以外では増殖が制限されていること (2) 供与核酸及びベクター ・性質が十分に明らかにされており、有害と認められる塩基配列を含まないこと ・伝達性に乏しく、かつ本来耐性を獲得することが知られていない生細胞に耐性マーカーを伝達しないこと (3) 遺伝子組換え微生物 ・病原性がないこと ・宿主と比べて増殖する能力が高くないこと
カテゴリー1	遺伝子組換え微生物が病原性がある可能性が低く、かつGILSPに含まれないもの
カテゴリー2	遺伝子組換え微生物がヒトに感染性はあるが発症の可能性は少なく、予防対策及び有効な治療法があるもの
カテゴリー3	遺伝子組換え微生物がヒトに対し病原性があり、取り扱う際にかなりの注意を必要とするが、感染・発症してもその危険度は比較的 low、予防対策及び有効な治療法があるもの

\* 優良工業製造規範(Good Industrial Large-Scale Practice)の略。「GILSP遺伝子組換え微生物」は省令<sup>ロ</sup>において「特殊な培養条件下以外では増殖が制限されること、病原性がないこと等のため最小限の拡散防止措置を執ることにより使用等を行うことができるものとして財務大臣、厚生労働大臣、農林水産大臣、経済産業大臣又は環境大臣が定めるもの」と定義されている。



表6 ヒト用医薬品等の製造に関して、遺伝子組換え微生物の第二種使用等のうち産業上の使用等にあって執るべき拡散防止措置<sup>13)</sup>(2)

③各使用区分における拡散防止措置

	GILSP	カテゴリー1	カテゴリー2及び3
製 造	施設 及 び 設 備	<p>GILSPにおける措置に加えて</p> <p>(1) その外の大気、水又は土壌と遺伝子組換え微生物とを物理的に分離する施設等であること</p> <p>(2) 作業区域内に、製造従事者が使用する洗浄又は消毒のための設備が設けられていること</p> <p>(3) 必要に応じ、作業区域内に設置された室内における空気中の遺伝子組換え微生物の数を最小限にとどめるための換気設備(遺伝子組換え微生物を捕捉できるものにかぎる)が設けられていること</p>	<p>カテゴリー1における措置に加えて</p> <p>(1) 作業区域内を清潔に保ち、げっ歯類、昆虫類等を防除すること</p> <p>(2) 別表に掲げる措置</p>
	製 造	<p>GILSPにおける措置と同</p>	<p>カテゴリー1における措置に加えて</p> <p>(1) 製造作業中、培養又は発酵の用に供する設備及び当該設備に直接接続された設備の機能を適切な方法により確認すること</p> <p>(2) 製造に用いられる設備・装置には一連の識別番号を付し、厳重な管理の下に置くこと</p>
	設 備 管 理	<p>(1) 作業終了後、使用した設備・装置を十分に洗浄し、又はそれに付着した遺伝子組換え微生物を不活化すること</p> <p>(2) 設置時及び定期的に、培養又は発酵の用に供する設備及び当該設備に直接接続された設備並びに除菌装置の密閉の程度又は性能の検査を行うこと</p> <p>(3) 設備・装置の機能に係る部分の改造又は交換を行った場合は、その都度、当該設備・装置の密閉の程度又は性能の検査を行うこと</p> <p>(4) 除菌装置については、交換時、定期検査時及び製造業務内容の変更時に、付着した遺伝子組換え微生物を不活化すること</p>	<p>GILSPにおける措置(1)及び(3)に加えて</p> <p>(1) 廃液又は廃棄物は不活化すること</p> <p>(2) 製造従事者は専用の作業着を着用すること</p> <p>(3) 遺伝子組換え微生物を培養又は発酵の用に供する設備に入れ、又はこれから取り出す場合に、遺伝子組換え微生物が施設等から漏出しないよう注意すること</p>
汚 染 の 防 止	<p>(1) 廃液又は廃棄物はそれに含まれる遺伝子組換え微生物の数を最小限にとどめる措置を執った後、廃棄すること*</p> <p>(2) 遺伝子組換え微生物を培養又は発酵の用に供する設備に入れ、又はこれから取り出す場合に、遺伝子組換え微生物が施設等から漏出しないよう注意すること</p> <p>(3) 遺伝子組換え微生物を含む培養液の大量流出に対する対策及び緊急時の作業手順を確立しておくこと</p>	<p>GILSPにおける措置(1)及び(3)に加えて</p> <p>(1) 廃液又は廃棄物は不活化すること</p> <p>(2) 製造従事者は専用の作業着を着用すること</p> <p>(3) 遺伝子組換え微生物を培養又は発酵の用に供する設備に入れ、又はこれから取り出す場合に、遺伝子組換え微生物が</p>	<p>カテゴリー1における措置(3)までに加えて</p> <p>(1) 目的の物質を分離する場合であって、その物質がたん白質等のように失活しやすいものであるときは、培養液の取扱いは、その漏出を防止</p>



製	汚染の防止		<p>施設等から漏出しないよう取り扱うとともに、培養設備等の外面に遺伝子組換え微生物が付着した場合は直ちに不活化すること(GILSP(2)参照)</p> <p>(4)目的の物質を分離する場合であって、その物質がたん白質等のように失活しやすいものであるときは、培養液の取扱いは、遺伝子組換え微生物の漏出を最小限にして作業を行うことで差し支えないこと</p> <p>(5)設備・装置からのエアロゾルの漏出を最小限にするよう注意すること</p>	<p>して作業を行うことで差し支えないこと(カテゴリー1(4)参照)</p> <p>(2)設備・装置からのエアロゾルの漏出を防止すること(カテゴリー1(5)参照)</p>
保管		<p>(1)遺伝子組換え微生物が漏出しない構造の容器に入れ、かつ当該容器の見やすい個所に遺伝子組換え微生物である旨を表示すること</p> <p>(2)(1)の遺伝子組換え微生物を入れた容器は、遺伝子組換え微生物以外の生物と明確に区別して保管することとし、遺伝子組換え微生物を保管している旨を当該保管設備の見やすい個所に作業レベルに応じて表示(例：「GILSP 遺伝子組換え微生物保管中」)すること</p> <p>(3)製造管理者又は責任技術者は、遺伝子組換え微生物を含む保管物の明細目録を作成し、保存すること</p>	GILSPにおける措置と同	<p>カテゴリー1における措置に加えて</p> <p>(1)作業区域内の保管設備に安全に保管すること</p>
運搬		<p>(1)遺伝子組換え微生物を含む材料を作業区域外へ運搬する場合には、遺伝子組換え微生物が漏出しない構造の容器等に入れること*</p> <p>(2)遺伝子組換え微生物を含む材料を入れた容器等(容器を包装する場合にあっては、当該包装)の見やすい個所に取り扱いに注意する旨を表示すること</p>	GILSPにおける措置と同	<p>カテゴリー1における措置に加えて</p> <p>(1)遺伝子組換え微生物を含む材料を作業区域外へ運搬する場合には、容器が万一破損しても内容物が外部に漏出しないようにすること</p>

\* 省令<sup>4)</sup>で定められているGILSP遺伝子組換え微生物についての拡散防止措置の内容と共通する、若しくはその内容を含むもの。

## 7.6 立入検査等・LMOの輸出入

法の施行に伴い、第一種使用等、第二種使用等の別を問わずLMOの使用等をしている者または過去にした者、LMOを譲渡しまたは提供した者、国内管理人、LMOを輸出した者、その他の関係者に対して、国の機関または国の指定した独立行政法人が、立入検査を行ったり、検査に必要な量のLMOを無償で収去することができることが、新たに法律のレベルで明確に規定された<sup>1)</sup>。

また、LMOを輸出する際に必要な措置(相手国への通告など)が法で定められているが、LMOを含有するヒト用医薬品の場合、それらは適用除外とされている<sup>1)</sup>。



表6 ヒト用医薬品等の製造に関して、遺伝子組換え微生物の第二種使用等のうち産業上の使用等にあって執るべき拡散防止措置<sup>13)</sup> (3)

<別表> (カテゴリー2及び3における製造「施設及び設備」に関する拡散防止措置)

	カテゴリー2	カテゴリー3
(1) 遺伝子組換え微生物を取り扱う工程	閉鎖系	閉鎖系
(2) 閉鎖系からの排気ガス	遺伝子組換え微生物の漏出を防止	遺伝子組換え微生物の漏出を防止
(3) サンプリング、閉鎖系への物質の添加及び他の閉鎖系への遺伝子組換え微生物の移動の場合	遺伝子組換え微生物の漏出を防止	遺伝子組換え微生物の漏出を防止
(4) 培養液を閉鎖系から開放系に移す場合	遺伝子組換え微生物を不活化してから行う	遺伝子組換え微生物を不活化してから行う
(5) 閉鎖系の密閉のための設計	遺伝子組換え微生物の漏出を防止	遺伝子組換え微生物の漏出を防止
(6) 閉鎖系を設置する作業区域の条件		
a) バイオハザードの標識	必要	必要
b) 指定された製造従事者以外の立ち入り	制限	制限。製造従事者は、エアロックを経由して入ること
c) 製造従事者の着衣	専用の作業衣	専用の作業衣に完全に交換
d) 製造従事者が作業区域から退出する際のシャワー設備	場合による	必要
e) 洗浄設備及びシャワー室からの排水処理設備	場合による	必要
f) 空気の汚染を最小限にするための換気設備	場合による	必要
g) 作業区域が陰圧に保たれていること	場合による	必要
h) 作業区域において、流入・流出する空気が高性能除塵フィルターを通してのこと	場合による	必要
i) 作業区域は、閉鎖系のすべての内容物が漏出してこれを外部に漏らさないように設計されていること	場合による	必要
j) 作業区域は、燻蒸消毒ができるように設計されていること	場合による	必要

表7 遺伝子組換え生物等の第一種使用等に関して生物多様性影響評価書を作成する際の留意事項<sup>18)</sup>

- ① 生物多様性影響の評価に際して着目すべき点は、LMOの特性によって様々であることから、植物、動物及び微生物ごとに評価の項目を定めること
- ② 生物多様性影響の評価に必要とされる情報は、最新の科学的知見によることとし、当該LMOの宿主又は当該宿主の属する分類学上の種に関する情報、LMOの調製等に関する情報及びLMOの使用等に関する情報とすること
- ③ 生物多様性影響の評価は、影響を受ける可能性のある野生動植物等の特定、影響の具体的内容の評価、影響の生じやすさの評価、生物多様性影響が生じるおそれの有無等の判断の手順によること(表8参照)
- ④ ②のLMOの使用等に関する情報には、必要に応じ、承認を受けようとする者による第一種使用等の開始後における情報収集、生物多様性影響が生ずるおそれのある場合における生物多様性影響を防止するための措置、実験室等での使用等又は第一種使用等が予定されている環境と類似の環境での使用等(原則としてLMOの生活環又は世代時間に相応する適当な期間行われるもの)の結果などを含むこと



表8 遺伝子組換え生物等の第一種使用等による生物多様性影響評価実施要領<sup>19)</sup>の概略(1)

<p>I 宿主又は宿主の属する分類学上の種に関する情報 (注:「宿主」とは、遺伝子組換え技術の利用により得られた核酸が移入される生物をいう)</p>	<p>① 分類学上の位置付け及び自然環境における分布状況 ② 使用等の歴史及び現状 ③ 生理学的及び生態学的特性 (1)基本的特性、(2)生息又は生育可能な環境の条件、(3)捕食性又は寄生性、(4)繁殖又は増殖の様式、(5)病原性、(6)有害物質の産生性、(7)その他の情報</p>
<p>II 遺伝子組換え生物等の調製等に関する情報</p>	<p>① 供与核酸に関する情報(注:「供与核酸」とは、遺伝子組換え技術の利用により得られた核酸のうち、移入された宿主内でその全部又は一部を複製させるもの(以下、「ベクター」という)以外のものをいう) (1)構成及び構成要素の由来、(2)構成要素の機能 ② ベクターに関する情報 (1)名称及び由来、(2)特性 ③ 遺伝子組換え生物等の調製方法 (1)宿主内に移入された核酸全体の構成、(2)宿主内に移入された核酸の移入方法、(3)遺伝子組換え生物等の育成の経過 ④ 細胞内に移入した核酸の存在状態及び当該核酸による形質発現の安定性 ⑤ 遺伝子組換え生物等の検出及び識別の方法並びにそれらの感度及び信頼性 ⑥ 宿主又は宿主の属する分類学上の種との相違</p>
<p>III 遺伝子組換え生物等の使用等に関する情報</p>	<p>① 使用等の内容(注:第一種使用規程承認申請書の記載と同) ② 使用等の方法(同上) ③ 承認を受けようとする者による第一種使用等の開始後における情報収集の方法 ④ 生物多様性影響が生ずるおそれのある場合における生物多様性影響を防止するための措置 ⑤ 実験室等での使用等又は第一種使用等が予定されている環境と類似の環境での使用等の結果(注:原則として遺伝子組換え生物等の生活環又は世代時間に相応する適当な期間行われるもの) ⑥ 国外における使用等に関する情報</p>
<p>IV 項目ごとの生物多様性影響の評価</p>	<p>申請したLMOが植物(注:きのこ類も含む)の場合 ① 競合における優位性(注:野生植物と栄養分、日照、生育場所などの資源を巡って競合し、それらの生育に支障を及ぼす性質) (1)影響を受ける可能性のある野生動植物等の特定(注:分類学上の種その他の属性により特定。多数に上る場合は適切なものを選定。なお、その宿主又は宿主の属する種についてわが国での長期使用などの経験のある遺伝子組換え生物等に関しては、IV章に記載する性質のすべてについて当該遺伝子組換え生物等と宿主又は宿主の属する分類学上の種との間で異なるところがない場合には、影響を受ける可能性のある野生動植物などを特定しなくてもよい。以下同) (2)影響の具体的内容の評価(注:(1)で特定又は選定された野生動植物などが遺伝子組換え生物等から受ける影響の具体的内容について評価。以下同) (3)影響の生じやすさの評価(注:申請している第一種使用規程に従って第一種使用等を行った場合に、(1)で特定又は選定された野生動植物などが遺伝子組換え生物等から受ける影響の生じやすさについて評価。以下同) (4)生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断(注:(1)で特定又は選定された野生動植物などの種又は個体群の維持に支障を及ぼすおそれがあるか否かを判断。なお、その宿主又は宿主の属する種についてわが国での長期使用などの経験のある遺伝子組換え生物等に関しては、当該宿主又は宿主の属する種と比較して影響の程度が高まっているか否かにより判断してよい) ② 有害物質の産生性(注:野生動植物または微生物の生息または生育に支障を及ぼす物質を産生する性質) (1)影響を受ける可能性のある野生動植物等の特定、(2)影響の具体的内容の評価、(3)影響の生じやすさの評価、(4)生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断 ③ 交雑性(注:近縁の野生植物と交雑し、遺伝子組換え技術により移入された核酸をそれらに伝達する性質) (1)影響を受ける可能性のある野生動植物等の特定、(2)影響の具体的内容の評価、(3)影響の生じやすさの評価、(4)生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断</p>



表8 遺伝子組換え生物等の第一種使用等による生物多様性影響評価実施要領<sup>19)</sup>の概略(2)

	<p>④ その他の性質          (1)影響を受ける可能性のある野生動植物等の特定、(2)影響の具体的内容の評価、          (3)影響の生じやすさの評価、(4)生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断</p> <p>申請したLMOが動物の場合</p> <p>① 競合における優位性(注：野生動物と食物、営巣場所、生息場所等の資源を巡って競合し、それらの生育に支障を及ぼす性質)          (1)影響を受ける可能性のある野生動植物等の特定、(2)影響の具体的内容の評価、          (3)影響の生じやすさの評価、(4)生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断</p> <p>② 捕食性又は寄生性(注：野生動植物又は微生物を捕食し、あるいは野生動植物に寄生することにより野生動植物の生息又は生育に支障を及ぼす性質)          (1)影響を受ける可能性のある野生動植物等の特定、(2)影響の具体的内容の評価、          (3)影響の生じやすさの評価、(4)生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断</p> <p>③ 有害物質の産生性(注：野生動植物又は微生物の生息又は生育に支障を及ぼす物質を産生する性質)          (1)影響を受ける可能性のある野生動植物等の特定、(2)影響の具体的内容の評価、          (3)影響の生じやすさの評価、(4)生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断</p> <p>④ 交雑性(注：近縁の野生動物と交雑し、遺伝子組換え技術により移入された核酸をそれらに伝達する性質)          (1)影響を受ける可能性のある野生動植物等の特定、(2)影響の具体的内容の評価、          (3)影響の生じやすさの評価、(4)生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断</p> <p>⑤ その他の性質          (1)影響を受ける可能性のある野生動植物等の特定、(2)影響の具体的内容の評価、          (3)影響の生じやすさの評価、(4)生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断</p> <p>申請されたLMOが微生物(注：きのこ類以外の菌界に属する生物、原生生物界に属する生物、原核生物界に属する生物、ウイルス及びウイロイド)の場合</p> <p>① 他の微生物を減少させる性質(注：競合、有害物質の産生等により他の微生物を減少させる性質)          (1)影響を受ける可能性のある野生動植物等の特定、(2)影響の具体的内容の評価、          (3)影響の生じやすさの評価、(4)生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断</p> <p>② 病原性(注：野生動植物に感染し、それらの野生動植物の生息又は生育に支障を及ぼす性質)          (1)影響を受ける可能性のある野生動植物等の特定、(2)影響の具体的内容の評価、          (3)影響の生じやすさの評価、(4)生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断</p> <p>③ 有害物質の産生性(注：野生動植物の生息又は生育に支障を及ぼす物質を産生する性質)          (1)影響を受ける可能性のある野生動植物等の特定、(2)影響の具体的内容の評価、          (3)影響の生じやすさの評価、(4)生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断</p> <p>④ 核酸を水平伝達する性質(注：遺伝子組換え技術により移入された核酸を野生動植物または他の微生物に伝達する性質)          (1)影響を受ける可能性のある野生動植物等の特定、(2)影響の具体的内容の評価、          (3)影響の生じやすさの評価、(4)生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断</p> <p>⑤ その他の性質          (1)影響を受ける可能性のある野生動植物等の特定、(2)影響の具体的内容の評価、          (3)影響の生じやすさの評価、(4)生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断</p>
<p>V 生物多様性影響の総合的評価          (注：IVの項目ごとの評価結果の概要及びこれらの評価結果を踏まえた総合的な判断の結果)</p>	

注：それぞれ記載の根拠となる情報の出典や判断の根拠を明示する。





## 7.7 おわりに

以上、医薬品等分野における生物多様性影響評価にかかる規制や拡散防止措置等について概説した。法施行後、まだ日が浅いこともあって、現時点ではこれらの規制の運用について若干試行錯誤しているという面があることは否めないものの、今後、法および関連政省令を遵守しつつ事例や経験の蓄積が進むに従って、よりの確でスムーズな運用が行われると期待される。

### <引用・参考文献>

- 1) 遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律、平成15年法律第97号(2003).  
(<http://www.bch.biodic.go.jp/hourei1.html>)
- 2) 生物の多様性に関する条約のバイオセーフティに関するカルタヘナ議定書、平成15年条約第7号および外務省告示第444号(2003).  
([http://www.mofa.go.jp/mofaj/gaiko/treaty/treaty156\\_6.html](http://www.mofa.go.jp/mofaj/gaiko/treaty/treaty156_6.html))
- 3) 早川堯夫、永田龍二：バイオロジクスの品質と安全性評価。長尾拓編：医薬品の安全性、南山堂、pp. 33-51(2004).
- 4) 財務省、文部科学省、厚生労働省、農林水産省、経済産業省、環境省：遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律施行規則、平成15年財務・文部科学・厚生労働・農林水産・経済産業・環境省令第1号(2003).  
(<http://www.bch.biodic.go.jp/hourei1.html>)
- 5) 文部科学省、環境省：研究開発等に係る遺伝子組換え生物等の第二種使用等に当たって執るべき拡散防止措置等を定める省令、平成16年文部科学・環境省令第1号(2004).  
(<http://www.bch.biodic.go.jp/hourei1.html>)
- 6) 文部科学省：研究開発等に係る遺伝子組換え生物等の第二種使用等に当たって執るべき拡散防止措置等を定める省令の規定に基づき認定宿主ベクター系等を定める件、平成16年文部科学省告示第7号(2004).  
(<http://www.bch.biodic.go.jp/hourei1.html>)
- 7) 文部科学省：「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」の解説資料(平成16年3月8日版)(2004).  
([http://www.mext.go.jp/a\\_menu/shinkou/seimei/04030901.htm](http://www.mext.go.jp/a_menu/shinkou/seimei/04030901.htm))
- 8) 財務省、厚生労働省、農林水産省、経済産業省、環境省：遺伝子組換え生物等の第二種使用等のうち産業上の使用等に当たって執るべき拡散防止措置等を定める省令、平成16年財務・厚生労働・農林水産・経済産業・環境省令第1号(2004).  
(<http://www.bch.biodic.go.jp/hourei1.html>)
- 9) 財務省、厚生労働省、農林水産省、経済産業省、環境省：「遺伝子組換え生物等の第二種使用等に当たって執るべき拡散防止措置等を定める省令(産業上の使用等)(案)」に対する意見の概要と対応方針について(2004).



- (<http://www.env.go.jp/info/iken/result/h151225a.pdf>)
- 10) 厚生労働省：遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律の施行について、平成16年厚生労働省医薬食品局長通知薬食発第0219008号(2004).  
(<http://www.bch.biodic.go.jp/tuchi1.html>)
  - 11) 厚生労働省：遺伝子組換え生物等の第二種使用等のうち産業上の使用等に当たって執るべき拡散防止措置等を定める省令別表第一号に基づき厚生労働大臣が定める GILSP 遺伝子組換え微生物、平成16年厚生労働省告示第27号(2004).  
(<http://www.bch.biodic.go.jp/hourei1.html>)
  - 12) 厚生省：組換えDNA技術応用医薬品等の製造のための指針、昭和61年厚生省薬務局長通知薬発第1051号(1986). [以後、廃止に至るまで複数回の改正が行われている]
  - 13) 厚生労働省：遺伝子組換え微生物の使用等による医薬品等の製造における拡散防止措置等について、平成16年厚生労働省医薬食品局長通知薬食発第0219011号(2004).  
(<http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/index.html>の「通知検索」から検索)
  - 14) 社団法人農林水産先端技術産業振興センターホームページ.  
([http://www.biotech-house.jp/glossary/glos\\_27.html](http://www.biotech-house.jp/glossary/glos_27.html))
  - 15) 厚生労働省：遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律の施行に伴う事務取扱い等について、平成16年厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知薬食審査発第0319001号(2004).
  - 16) 厚生省：遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針、平成7年厚生省薬務局長通知薬発第1062号(1995).  
厚生労働省：遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針の改正について、平成14年厚生労働省医薬局長通知医薬発第0329004号(2002).  
(<http://www.nihs.go.jp/cgtp/cgtp/guidline/index.html>)
  - 17) 厚生労働省：遺伝子組換え生物等の第二種使用等に当たって執るべき拡散防止措置が定められていない場合の拡散防止措置の確認に関する申請書の記載例について、平成16年7月30日厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡(2004).  
(<http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/index.html>の「通知検索」から検索)
  - 18) 財務省、文部科学省、厚生労働省、農林水産省、経済産業省、環境省：遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律第三条の規定に基づく基本的事項、平成15年財務・文部科学・厚生労働・農林水産・経済産業・環境省告示第1号(2003).  
(<http://www.bch.biodic.go.jp/hourei1.html>)
  - 19) 財務省、文部科学省、厚生労働省、農林水産省、経済産業省、環境省：遺伝子組換え生物等の第一種使用等による生物多様性影響評価実施要領、平成15年財務・文部科学・厚生労働・農林水産・経済産業・環境省告示第2号(2003).  
(<http://www.bch.biodic.go.jp/hourei1.html>)
  - 20) 厚生労働省：遺伝子治療臨床研究に関する「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」に基づく第一種使用規程承認申請の手続等について、平成16年厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知科発第0219001号(2004).  
(<http://www.bch.biodic.go.jp/tuchi1.html>)

<早川 堯夫/永田 龍二>

# 新しい遺伝子組換え体(GMO)の 安全性評価システムガイドブック ～食品・医薬品・微生物・動植物～

---

発行日 ————— 2005年4月7日 初版第一刷発行  
編集委員 ————— 田部井 豊, 日野 明寛, 矢木 修身.  
発行者 ————— 吉田 隆  
発行所 ————— 株式会社 エヌ・ティー・エス  
〒113-8755 東京都文京区湯島2-16-16  
TEL: 03(3814)9150(編集企画部)  
: 03(3814)9151(営業部)  
<http://www.nts-book.co.jp/>  
印刷・製本 ————— 株式会社 シナノ  
表紙デザイン ————— 松下 雅樹

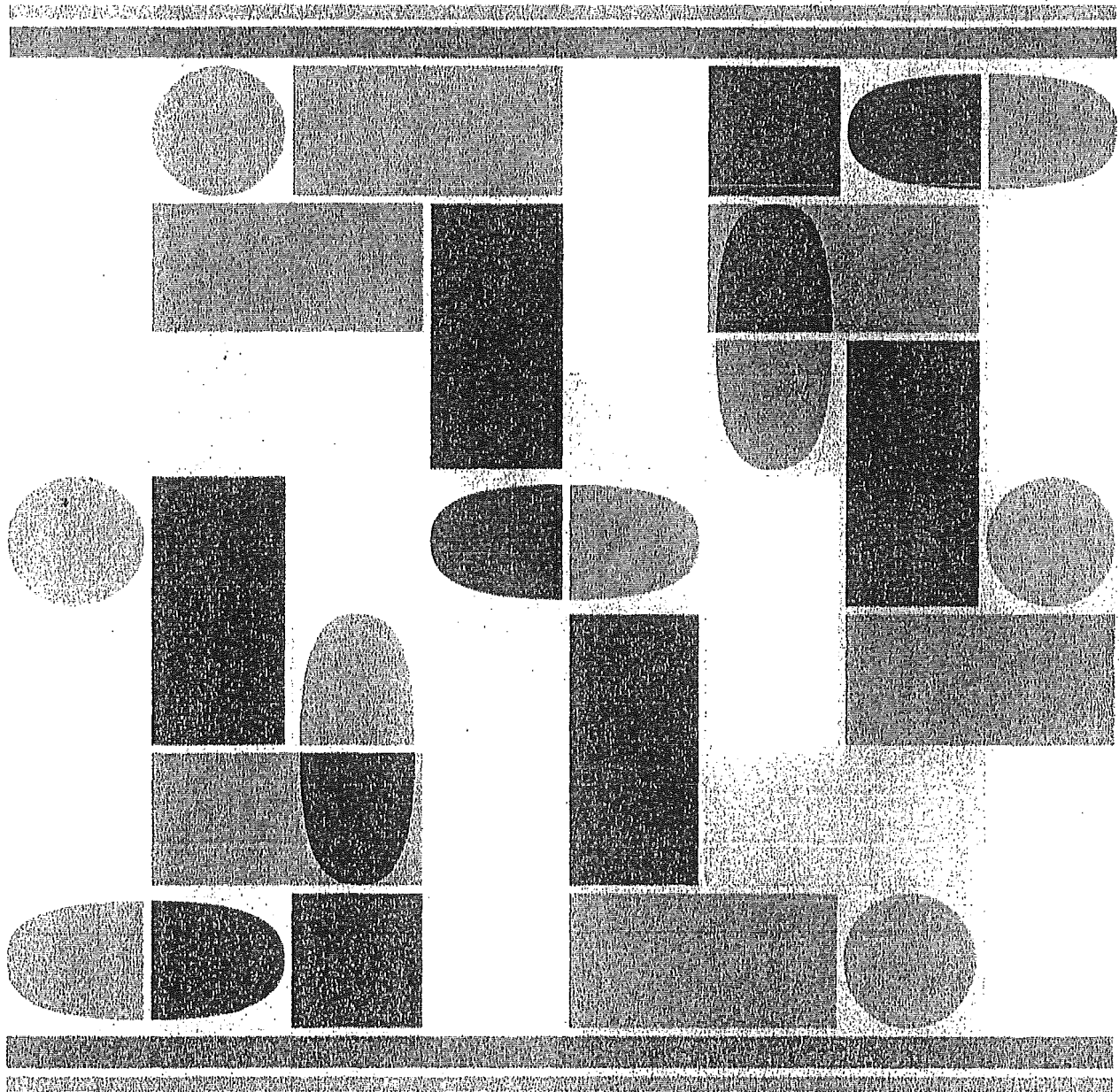
---

©2005 田部井 豊, 日野 明寛, 矢木 修身.

落丁・乱丁本はお取り替えいたします。無断複写・転写を禁じます。 ISBN4-86043-083-2  
定価はケースに表示してあります。

日本薬学会編

# 医薬品の開発と生産



## 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 (recombinant 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。

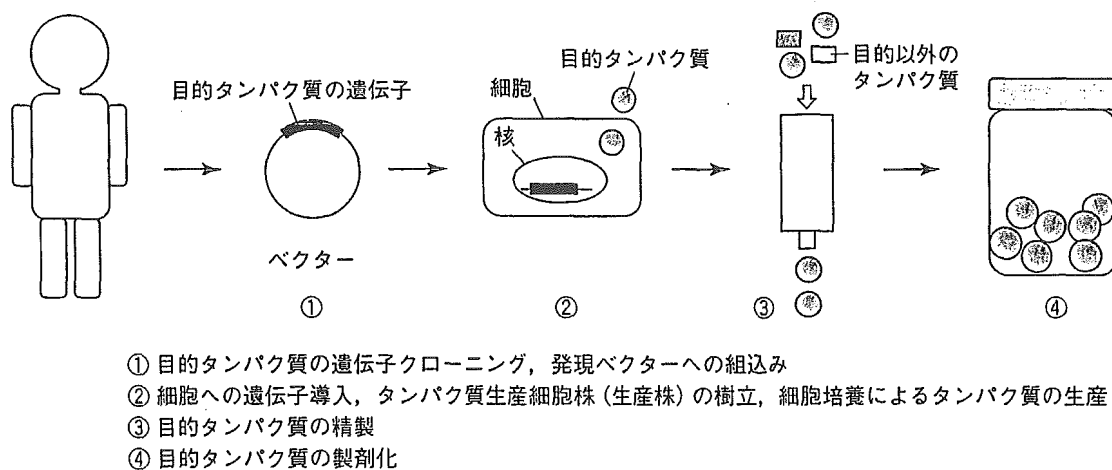


図 28・1 組換え医薬品の生産

### 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 $\alpha$ 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

関連する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。

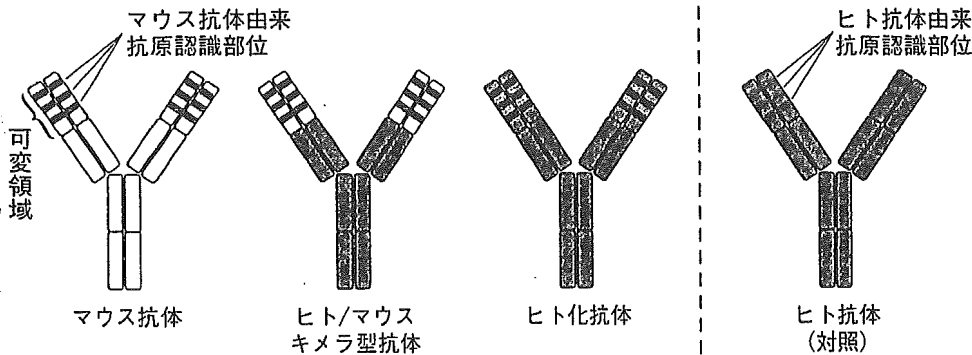


図29・1 マウスモノクローナル抗体のヒト型化

## 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

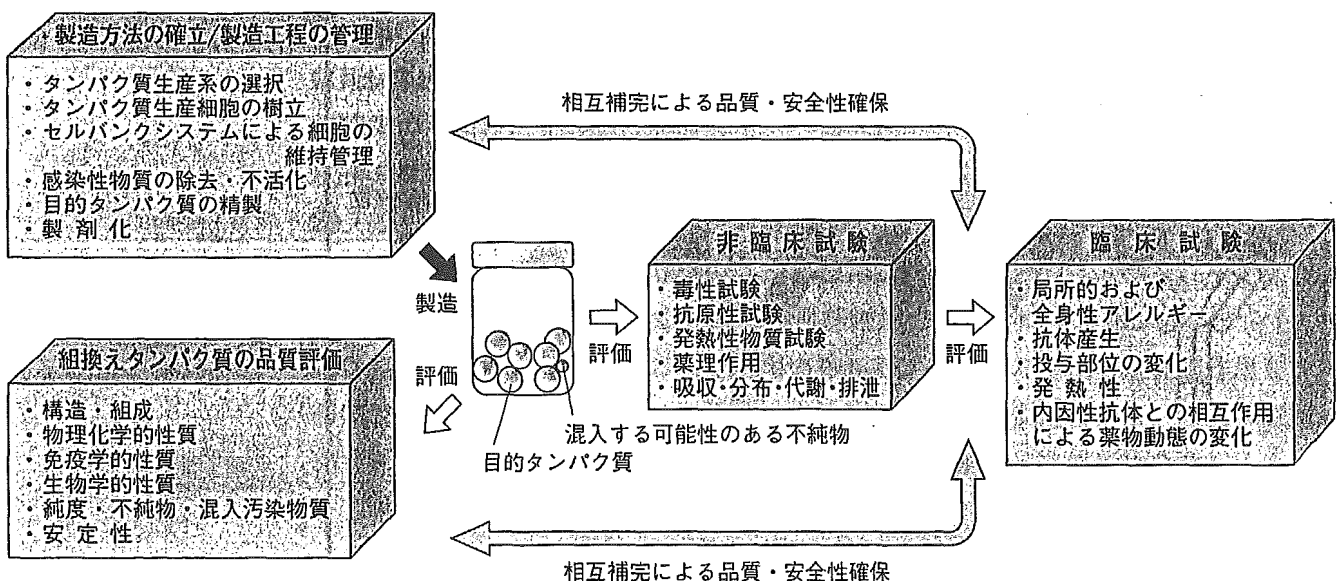
組換え医薬品の安全性

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。

### 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。

品質評価  
quality evaluation

### 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引き起こし、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。

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).