

図10 バイオ医薬品の品質確保と恒常性確保に必要な要件

ることを通して、医薬品の品質の恒常性確保に寄与することになります。

プロセスの妥当性評価/検証のうち、承認申請時において、製品の品質保証や品質の恒常性を立証するのに最も直接的に関わるのが、製造・精製工程のプロセス評価です。その最大の目的は、目的物質がその生物学的特性を損なうことなく純化されているか、また、有害因子や不純物が安全性からみて許容できるレベルにまで不活化・除去されているか、またその再現性があるかを立証することにあります。ウイルスクリアランス試験や不純物の添加回収、除去試験は典型的なプロセス評価試験です。次に、承認から許可に至る間では実生産スケールでのプロセスの妥当性の検証、いわゆるプロセスバリデーションが行なわれます。このプロセスの妥当性評価/検証の結果を受けて、その恒常性を保証していこうとする方策がプロセス・コントロールです。プロセス・コントロールはハード面およびソフト面におけるさまざまな操作指標や性能指標をモニタし、管理することによって実施されます。

プロセス・コントロールの一環として、製品に関して製造工程のある段階で工程内管理試験を設定することがあります。対象は、有害因子や不純物、あるいは安定化剤などが添加される前の目的物質などです。工程内管理試験や規格は、承認事項になります。このプロセス評価/検証やプロセス・コントロール、特に工程内管理試験をふまえて、製品段階での規格および試験方法の設定の必要性や規格値が定められることになります。この方策によれば、工程内管理試験で設定した規格・試験に関しては、最終製品での規格および試験方法で設定する必要はなく、重複を避けることが可能になるという訳です。

2.1.9 安定性

次に安定性ですが、タンパク質性バイオ医薬品の安定性試験の目的は、その他の医薬品の場合と同様に、

- 1) 品質保証可能な保存条件、保存期間の設定
- 2) 医薬品が経時的にどのような変化を受ける可能性があるか

について検討していくことにあります^{2,8)}。

試験の実施計画や評価に際して第一義的に重要な点は、実保存期間、実保存条件での安定性試験データが、貯法を決める場合はもとより、分解物の確認やその後の処置などのことを考える際にも、基本になるということです。試験の実施にあたっては、対象となる製品の同一性、純度、生物活性における変化を検出/測定できる検証された適切な理化学的試験方法（各種電気泳動法、高分解能クロマトグラフィ、ペプチドマッピングなど）、生化学的方法、免疫化学的方法を駆使してデータを集積する必要があります。

分解物・変化物に関しては、長期保存試験で有意に生成するような分解物などがある場合にその特性解析や定量、安全性上の問題について考慮する必要があります。その許容量は、前臨床や臨床試験で用いた試料でのレベルを勘案して設定し、その根拠を明らかにする必要があります。

2.2 遺伝子治療用医薬品の場合

次に、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規制環境について述べます。1995年11月15日から、当分の間、安全性および品質確保のため必要な基本的要件を定め、ガイドラインとして運用するものとして、指針が通知されています^{13,14)}。

しかし、遺伝子治療用医薬品の種類や特性、臨床上の適用法は多種多様であり、また、本分野における科学的進歩や経験の蓄積は日進月歩です。したがって、本指針を一律に適用したり、本指針の内容が必要事項全てを包含しているとみなすことが必ずしも適切でない場合もあることから、個々の医薬品についての試験の実施や評価に際しては、品質・安全性の確保という目的を踏まえ、その時点の学問の進歩を反映した合理的根拠に基づき、ケース・バイ・ケースの原則で柔軟に対応することとされています。

2.3 細胞・組織利用医薬品などの場合

一方、図11に示すように、細胞・組織利用医薬品などに関しては、細胞・組織を取り扱う際の基本的要件を示すとともに、細胞・組織利用医薬品などの品質および安全性、

1. 目的、基本原則及び定義	3. 製造段階における安全性確保対策
2. 細胞・組織採取について	4. 職員及び組織並びに管理体制等
2.1 細胞・組織を採取する医療機関等について	5. 使用段階における安全性確保対策
2.2 細胞・組織採取に関する説明、同意等	5.1 製品情報提供
2.3 無対価での細胞・組織の提供	5.2 説明と同意
2.4 ドナー及びドナー動物の選択基準及び適格性	5.3 患者等の試料等の保存
2.5 採取作業の適切性の確保	5.4 患者等に関する情報の把握
2.6 細胞・組織の採取に関する記録	6. 個人情報の保護
	7. 見直し

図11 細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方

並びに細胞・組織の取り扱いに関する科学的および倫理的妥当性を確保することを目的として「細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方（以下、基本的考え方と略す）」が定められています^{15,16}。「基本的考え方」では、製品の品質、安全性確保に関する技術的要件のほか、倫理面で考慮すべき要件も記載されています。たとえば、細胞・組織採取については、医療機関の倫理委員会での審査、ドナーに対する説明・同意、ドナーの選択基準や適格性に関する事項が盛り込まれています。また、使用段階においては、患者に対する説明と適用についての同意、患者の試料などの保存といった必要性が挙げられています。なお、自家移植の場合には、ドナーもレシピエントも同一人物になるので、それを勘案した合理的な取り扱いがなされることとなります。

それから、個人情報の保護。関係者はドナーや患者などに関する個人情報を漏らしてはならないことが規定されています。これらは、先端的バイオロジクスの臨床応用における特に倫理面での一般的考え方の参考にもなるものだと思います。さらに「基本的考え方」を必要に応じて見直すとの規定が盛り込まれています。

また、図12に示す「ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」もあり、これには、ヒト由来の細胞・組織を加工した医薬品または医療用具（細胞・組織加工医薬品等）の品質および安全性確保のために必要な基本的要件が定められるとともに、確認申請にあたって添付すべき資料の内容が示されています¹⁷。この指針に示された主要項目、すなわち、製造方法から非臨床試験などの総括に至る基本的枠組みは遺伝子治療薬の場合と同じです。

1. 目的及び定義
2. 製造方法
3. 細胞・組織加工医薬品等の安定性
4. 細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験
5. 細胞・組織加工医薬品等の効力又は性能を裏付ける試験
6. 細胞・組織加工医薬品等の体内動態
7. 非臨床試験等の内容の総括
8. 臨床試験
9. 確認及び報告

図12 ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針

2.4 細菌、マイコプラズマ、真菌の混入否定試験

その他、どのようなバイオ製品においても一般的に留意すべき重要事項として、細菌、真菌、マイコプラズマの混入否定に関する試験が挙げられます。

原材料の段階をはじめとする製造工程の適切な段階、未精製バルクの段階から最終製

品に至る適切な製品レベルでの試験の実施を考慮する必要があります。

2.5 ウイルス安全性確保に関する基本的方策

もう一つの重要事項に、ウイルス安全性確保があります。そこでこれから、医薬品製造におけるウイルス面からみた安全性確保に関する基本的方策について簡単に述べていきます。

医薬品の有効成分、添加剤、その他製造過程において使用される試薬などが、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極めて重要な課題の一つにウイルス汚染の可能性があります。これに対して慎重かつ科学的合理性に基づいた安全性確保措置をとることにより、不測の事態を未然に防ごうとすることは、社会的要請として重要であることは言うまでもありません^{5,18)}。

図13は、ヒト・動物から原材料、医薬品製造基材、未加工/未精製バルク、原薬、製剤という、ヒト・動物由来原材料/製品が関係する医薬品製造とウイルス安全性の概念的な流れを示しています¹⁹⁾。

次に、医薬品などのウイルスに対する総合的な安全性確保を図るための必要な基本的方策について述べます。

- 1) ウイルス汚染の可能性について熟知すること、
- 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吟味すること、
- 3) 医薬品の製造基材と定めた段階のものにおいて徹底的な解析とスクリーニングを行なうこと、ただしこの場合、原材料などにおける検討・評価と相互補完的に実施することが合理的なことも多いと思います。
- 4) ウイルスが存在した場合、どの程度ヒトへの有害性が高いかを検討・確認すること、
- 5) ウイルスが存在しないような製造関連物質を選択すること、
- 6) 必要に応じて製造工程の適当な段階の製品における外来性ウイルス否定試験の実

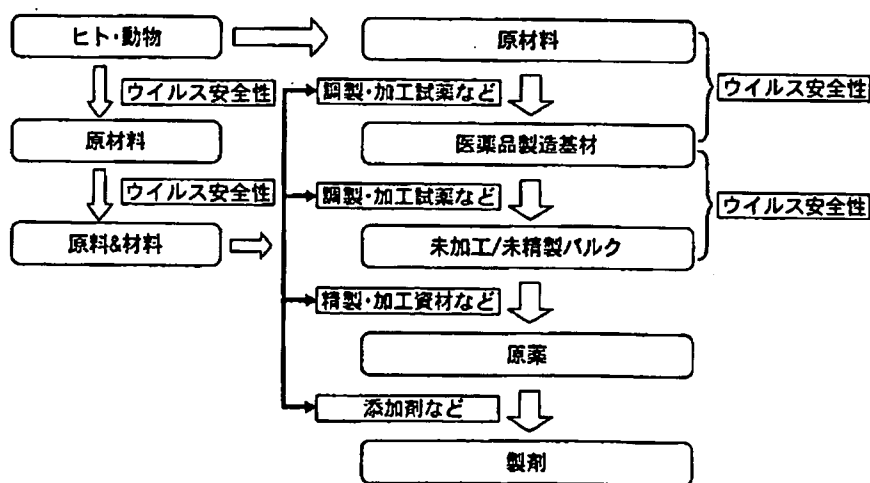


図13 ヒト・動物由来原材料/製品が関係する医薬品製造とウイルス安全性の概念図

施を考慮すること、

- 7) 工程中にウイルスの除去・不活化に関する効果的な方法を用いること。各種の方法の組み合わせによるより高いウイルスクリアランスの達成を図ること、
 - 8) 周知なウイルスクリアランス試験計画を立て、
 - 9) 試験を実施し、評価すること、
- などが挙げられます。

そしてこれらの方策を、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つて、医薬品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す。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、医薬品製造基材の貯留保管、感染症発生の有無などの追跡調査、各種記録や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、必要に応じて実施すべきであります⁹⁾。

そして医薬品製造業者は、それぞれの製品や製造工程について、ウイルスに対する安全性を保証するための総合戦略の中で採用したアプローチを説明し、その妥当性を示す必要があるのです。

典型的な具体例として、表6を示します。細胞基材に由来するタンパク質性医薬品の場合の例であり、ウイルス試験の内容としては、レトロウイルスおよび内在性ウイルス試験およびいわゆる外来性ウイルスに関する試験は、全てマスターセルバンク (MCB) レベルで徹底して実施することとなります。また、培養終了後の細胞では、レトロウイルスが培養により発現してこないかということと、培地に生物由来の成分を使用する場合などでは、細胞大量培養中に外来性ウイルスが迷入することがないことを確認するため、*in vitro*、*in vivo* 試験などを実施します。

表6 各細胞レベルで一度は実施すべきウイルス試験

	MCB	WCB	CAL
レトロウイルスおよび内在性ウイルス試験			
感染性試験	+	-	+
電子顕微鏡観察	+	-	+
逆転写酵素活性	+*1	-	+*1
その他細胞種特異ウイルス試験	適宜実施	-	適宜実施
非内在性ウイルスまたは外来性ウイルス試験			
<i>in vitro</i> 試験	+	-*2	+
<i>in vivo</i> 試験	+	-*2	+
抗体産生試験	+*3	-	-
その他細胞種特異ウイルス試験	適宜実施	-	-

*1: レトロウイルス感染性試験が陽性のときは不要

*2: CAL (イン・ビトロ細胞数の上限の細胞) で試験が実施されるときは不要

*3: たとえばマウス、ラット、ハムスターでの抗体産生試験、通常、げっ歯類由来の細胞に対し適用する

次に、図 14 に示すウイルスクリアランス工程評価試験について示します。これは、未精製バルクから精製バルクにかけての、目的物の精製工程でのウイルス不活化/除去に関する評価試験に関することです⁹⁾。

ウイルスクリアランス試験の目的は、(原材料などに存在する可能性がある既知および未知の)ウイルス不活化や除去に有効であると考えられる工程について評価すること、それらの各工程をあわせて全体としてウイルスがどの程度減少したかの実験的検証を行ない、定量的に評価することにあります。

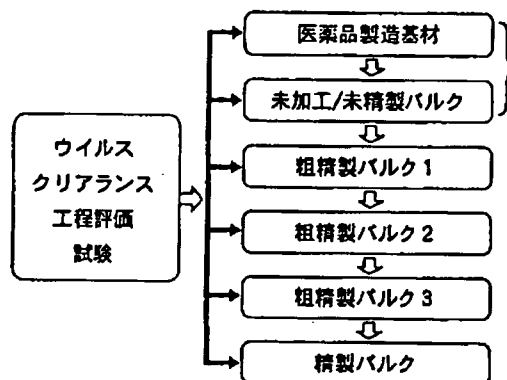


図14 ウイルスクリアランス工程評価試験

3 将来展望と課題

バイオロジクスの将来展望と課題という点に話を進めていきます。

図 15 に、バイオ創薬の適正かつ効果的な進展に必要なさまざまな要素と考えら

- ・生命科学の進歩
- ・医薬品関連技術開発と活用
- ・創薬資源供給体制の整備
- ・基礎研究、基盤研究、開発研究の効率的連携
- ・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と規制環境の整備
- ・産・学・官の連携
- ・国際共同活動と規制・基準の国際調和
- ・品質・有効性・安全性確保
- ・トランスレーショナルリサーチの推進
- ・適正使用

図15 バイオ創薬の適正かつ効果的な進展に必要な要素

れるものを挙げてあります。

これらの要素をいかに充実させ、活用していくかが、ゲノム・バイオ時代における医薬品の適正かつ効果的な進展の動向を握ると考えられますので、簡単に述べてみます。

3.1 生命科学の進歩

まず、生命科学の進歩です。従来より、医薬品の開発、とりわけバイオ創薬は、生命科学分野における学問的解明と技術開発の進展を基盤に進められてきました。生命科学の進歩といえ、今はまさに、ヒトゲノムを構成する DNA 塩基配列が詳細に解析されたときにあたります。これを大きな契機として、疾患に関連する遺伝子やタンパク質を新たに見い出したり、さまざまな生命現象の中で機能している遺伝子やタンパク質の動きをより詳細に調べ、新たな機能遺伝子/タンパク質を見い出すといった、いわゆる「生命の設計図」に隠されている「新たな遺伝子やタンパク質の探索とその機能解明」、さらには医薬品開発や医療技術などへの応用が、それぞれの国や地域の将来をかけた国際的競争的となっています。

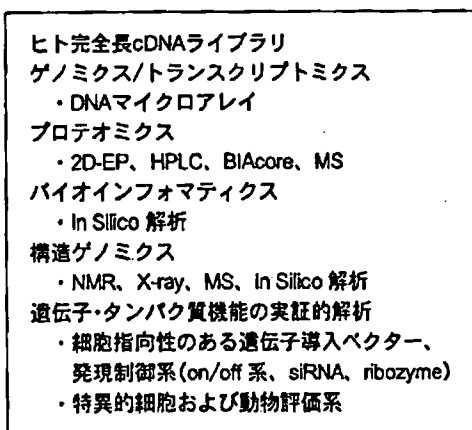
3.2 医薬品関連技術開発と活用

こうした生命科学の進歩と並んで、バイオ創薬の進展に必要な要素は、医薬品関連技術開発と活用です。

図 16 は、ポストゲノム時代におけるバイオ創薬におけるステージとそれぞれに用いられる技術基盤と要素について整理した図です^{1,19)}。大きく分けて二つのステージがあります。新たな遺伝子やタンパク質の探索とその機能解明という第 1 のステージ、明らかにした遺伝子やタンパク質の機能の活用や制御に基づく創薬という第 2 のステージです。

●第1ステージ

新規遺伝子やタンパク質の探索および機能解明



●第2ステージ

明らかにした遺伝子/タンパク質の機能の活用や制御に基づく創薬

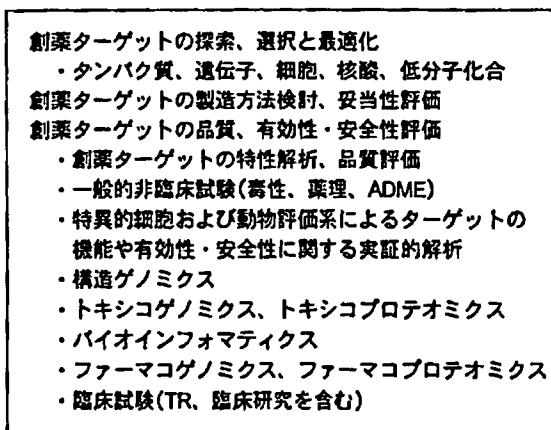


図16 ポストゲノム時代のバイオ創薬における二つのステージと技術基盤

各ステージでは、従来用いられてきた創薬関連技術に加え、新たな技術が用いられます。この中で私たちがこれから特に注目しなければならないと考えているのは、各種「ゲノミクス」や「プロテオミクス」に加えて、「遺伝子やタンパク質機能の実証的解析」や「特異的細胞および動物評価系による実証的解析」に関わる技術開発です。バイオ創薬の第一ステージである遺伝子やタンパク質機能解明については、「ゲノミクス」、「プロテオミクス」などといった包括的・網羅的な研究展開が行なわれています^{1,19)} (図17参照)。しかし、これだけでは絞り込み、推定はできても遺伝子機能を最終的に実証し、医薬品開発や医療技術への応用にもっていくことはできません。

絞り込まれた、「個別遺伝子やタンパク質の機能を実証的に解析する」必要があります。その際の実証的解析の有力な手段の一つは、標的細胞や動物に候補遺伝子(群)を導入して発現させ、その機能を直接評価するか、あるいは細胞中ですでに働いている endogenous な標的遺伝子の機能を抑制することにより逆に標的遺伝子機能を評価するという実証的解析が重要な手段となります。しかし、実証的解析系の開発は極めて遅れています。これは高効率・高発現・標的細胞指向性のある画期的な遺伝子導入技術や発現制御技術、それから評価系の開発が遅れているためです。したがってこの分野のブレイクスルーは、遺伝子機能解明研究、ひいてはバイオ創薬などにとって非常に重要であり、日本独自で開発できれば、国際競争の中でもアメリカやヨーロッパと対等になると考えています。

そこで私たちは、現行のベクターで最も遺伝子導入効率が高いとされているアデノウイルス(Ad)ベクターを用いて、新規遺伝子・タンパク質機能の実証的解析のための画

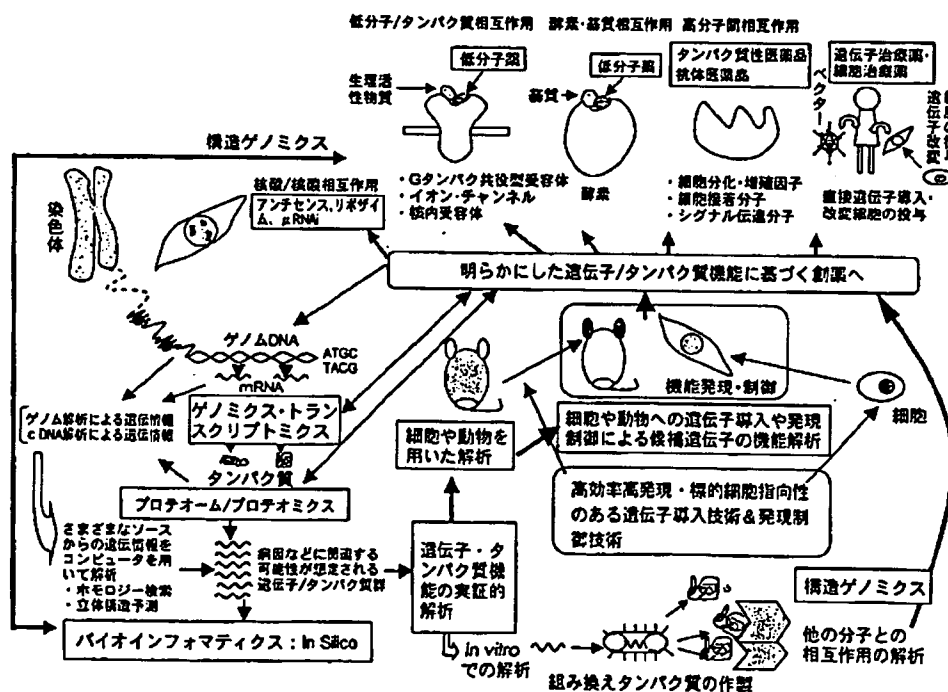


図17 ゲノム解釈から創薬・革新的医療技術への応用

期的遺伝子導入系作成および遺伝子発現制御技術開発、またその技術を活用した特異的細胞および動物評価系作成に関する研究を行なっている訳です¹⁹⁻²¹⁾。

3.2.1 画期的遺伝子導入系の作製および遺伝子発現制御技術開発

その大きな課題の一つは、任意の（汎用性または特定の）標的細胞指向性を持った遺伝子導入系の作製技術開発です。既存で汎用されるアデノウイルス5型は、このファイバ部分が CAR と呼ばれるレセプターを介して細胞に入っていくことが知られています（図18参照）。したがって、Adベクターの標的細胞指向性を制御するための大きなポイントの一つは、このファイバ部分の改変にあると考えました。そこで、たとえば細胞表面のインテグリンを標的とするリガンド、RGDあるいはヘパラン硫酸を標的とするポリリジンペプチドでファイバ部分を改変した Adベクターを作製し、CARのない細胞でも遺伝子導入できるような技術開発を試みました²²⁻²⁶⁾。

図19は、RGD配列をファイバに導入した Ad-RGDベクターを、従来型ベクターと比較した例ですが、CARの発現が乏しいヒトの細胞では、グレーで示したように100～1,000倍の遺伝子導入活性を示しました。これ以外にもCARの発現が乏しい各種ヒトの細胞やマウスの細胞で同様の結果が得られています^{22,23)}。

また、図20で示すようにヘパラン硫酸を標的とするポリリジンペプチドでファイバ部分を改変した Adベクターでは、ヒトやマウスの細胞での遺伝子発現を100倍以上増加させることができました²⁴⁾。

次に、複数の目的遺伝子を搭載した遺伝子導入系の作製技術開発について述べます。これが達成されると、

- 1) 複数の遺伝子を同時発現させて共同作業や相互作用を伴うタンパク質の機能解析、

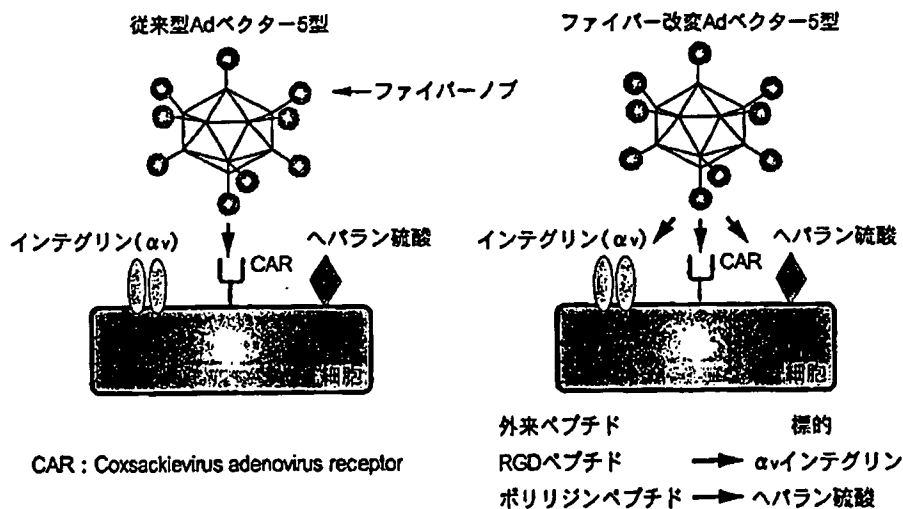


図18 ファイバー部分の細胞表面受容体に対するリガンドペプチドを改変することによる Adベクター-5型の標的細胞指向性の制御の試み

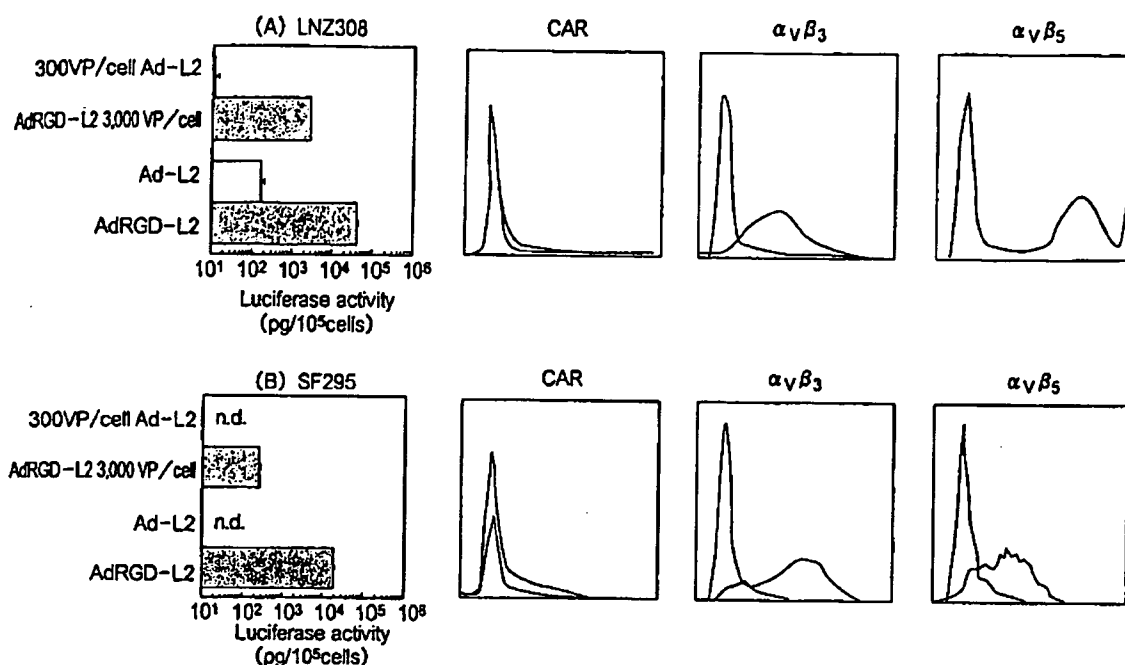


図19 RGD配列をファイバーに付与したアデノウイルスベクターによるCAR(-)細胞への遺伝子導入活性の増強

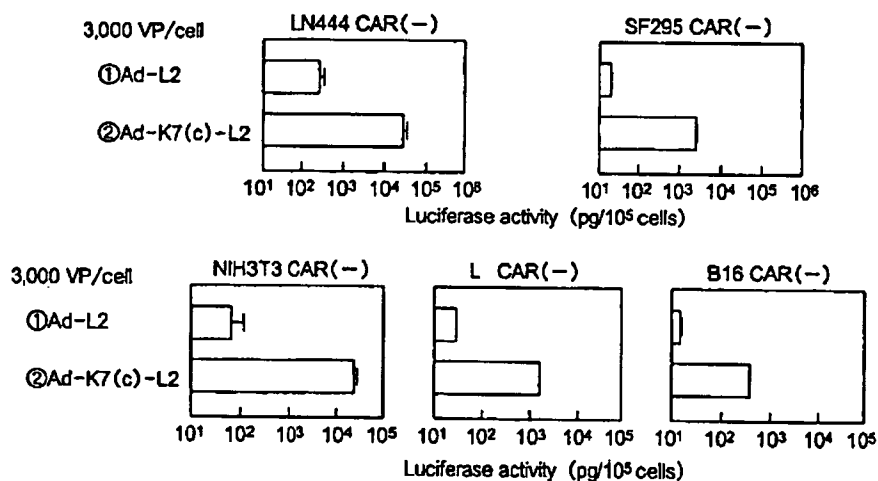


図20 ヘパラン硫酸を標的とするポリリジンペプチドでファイバー部分を改変したADベクターにおけるヒトやマウスの細胞での遺伝子発現

- 2) 事例は後述しますが目的遺伝子発現程度の任意な調節、ひいては
 - 3) 遺伝子機能の定量的解析、
- が可能になると期待されます。

結果だけ述べると、三つまで遺伝子をのせることができました (図 21 参照)。また、それを利用して、一方に目的遺伝子とテトラサイクリン応答性のプロモータ、他方に転

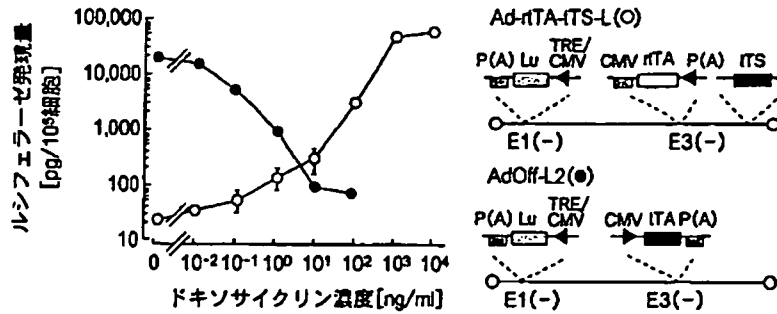
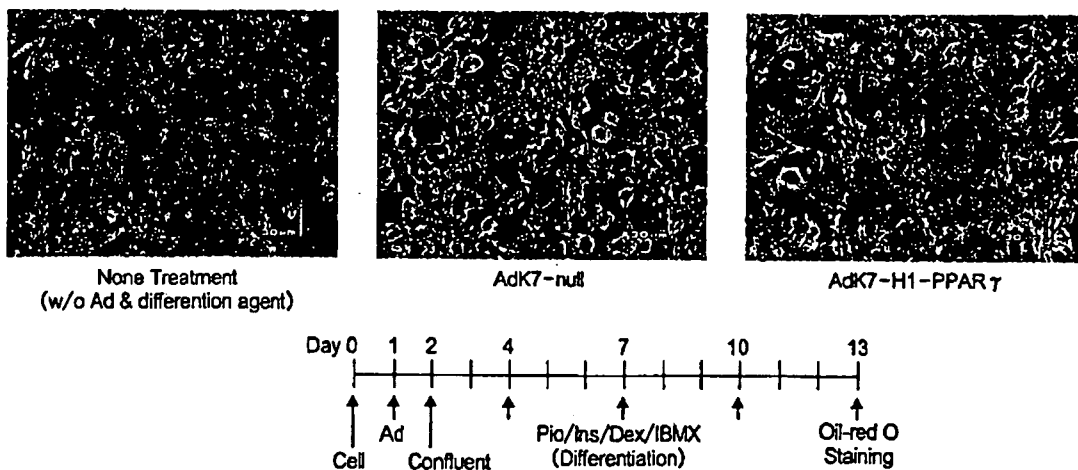


図21 発現制御型アデノウイルスベクターを導入したSK HEP-1細胞における遺伝子発現の制御

写活性化遺伝子を搭載すると、たとえばドキソサイクリンで用量依存的に発現を Off、On にしたり、さらには発現程度を任意に調節できる発現制御型のベクターを構築することに成功しました²⁷⁻³⁰⁾。

On システムでは、最高 2,500 倍にわたる制御が可能になったという例を示しています。これは *in vitro* での例ですが、*in vivo* でも同様な結果が得られています³⁰⁾。一方、成熟した細胞内や動物体内ですでに機能している特定遺伝子の機能発現を制御することによる遺伝子やタンパク機能解明や評価系作成のための技術基盤も非常に重要です。

21 塩基対からなる 2 本鎖 RNA を siRNA と呼んでいます。これが、配列特異的に細胞内の特定の mRNA の分解を促進して遺伝子発現を阻害するという現象を利用します³¹⁾。図 22 は、前駆脂肪細胞から成熟脂肪細胞への分化過程において、マスターレギュレーターとして働くことが明らかとなっている PPAR γ に対する siRNA を搭載した Ad ベクター



Pio; Pioglitazone Ins; insulin Dex; dexamethazone IBMX; isobutylmethylxanthine; phosphodiesterase inhibitor

図22 前駆脂肪細胞から成熟脂肪細胞への分化過程でマスターレギュレーターとして働く Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ (PPAR γ) に対する siRNA 発現 Ad ベクターを用いた 3T3-L1 細胞の脂肪細胞への分化抑制³²⁾ (口絵参照)

にそのような作用がみられるかを見たものです³²⁾。この脂肪細胞への分化は、一目瞭然、PPAR γ に対する siRNA 発現 Ad ベクターによって抑制させることが明らかです。

こうして機能が明らかにされた新たな遺伝子やタンパク質は、第二のステージである創薬研究の宝庫となります。たとえば、図 23 に示すように新規ホルモン、酵素、細胞分化・増殖因子、細胞接着因子、シグナル伝達因子などの中には、かつてのインスリン、成長ホルモン、t-PA、エリスロポエチン、G-CSF などのように、それ自体やその一部修飾体が創薬ターゲット分子となり、タンパク質性医薬品として開発されるものも多いと期待されます。受容体類の機能解明は、新たな生体内リガンドの発見にも繋がり、これらが創薬ターゲット分子となる可能性も多々あると思われる。また、受容体類を含む生体内タンパク質性機能分子やリガンド、あるいは異常となった標的分子の機能を制御する抗体医薬品の開発も従来以上に加速、増大すると考えられます。

一方、新機能遺伝子自体が遺伝子治療に利用されたり、細胞治療のための細胞改変に利用されることも考えられます。この際、先に述べた画期的遺伝子導入系の技術開発がバックボーンになるはずですが。遺伝子を制御する核酸医薬品であるアンチセンス、デコイ、リボザイム、siRNA などの開発も新規遺伝子が見い出され、その機能と疾病などとの関係が明らかになればなるほど創薬目的が明確になり、開発が活発になることは自明の理です。

当然日本としては、一つでも多くの新しい遺伝子やタンパク質を探索しその機能を明らかにして、国際競争に遅れをとることがないようにする必要があります。

創薬ターゲット分子が医薬品として実用化されるためには、図 16 で示した第 2 ステージでの検討が必要になります。基本的には、従来と同様に、創薬ターゲット分子の探索、選択と最適化、製造方法の検討、特性解析、品質確保、非臨床、臨床における有効性・安全性評価などが必要となります。これらの過程では従来用いられてきた手法に加え、

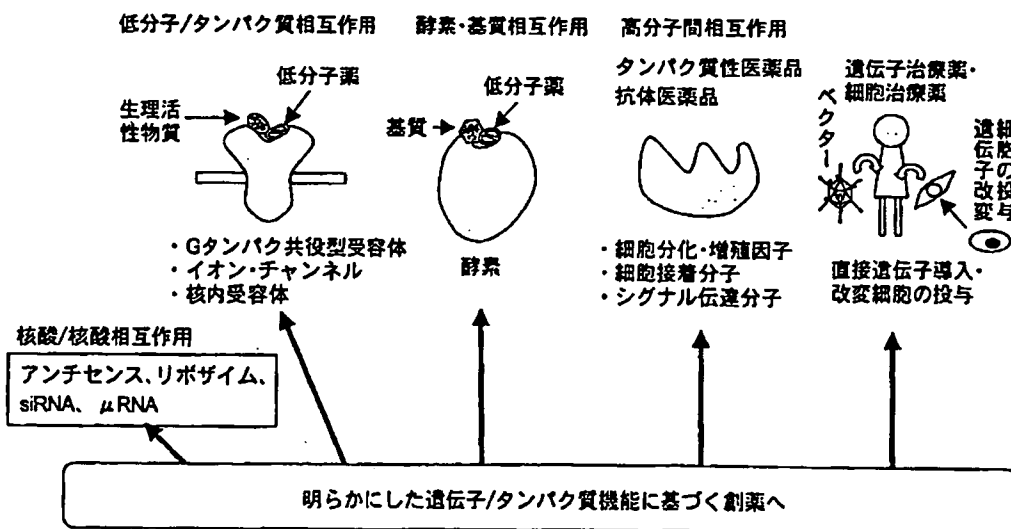


図23 ゲノム解読から創薬・革新的医療技術への応用

構造ゲノミクス、バイオインフォマティクス、トキシコゲノミクス（トキシコプロテオミクス）、ファーマコゲノミクス（ファーマコプロテオミクス）などの手法が効果的に活用されることが予測されます。また、新規遺伝子・タンパク質機能解析や医薬品候補化合物探索、医薬品への実用化を効率的に実施するには、目的とする機能や薬効・安全性を特異的にかつ効果的に評価できる細胞および動物評価系や疾患モデル動物の存在が不可欠です。

そして、これらを迅速に作製する基盤技術開発および評価系の開発、具体的には、

- 1) 成熟した細胞で特定の遺伝子・タンパク質の発現および機能発現抑制状態を簡便・迅速に創出する技術開発、
- 2) 従来型トランスジェニック動物/ノックアウト動物に代わり、成熟動物個体で特定の遺伝子・タンパク質発現および機能発現抑制状態を簡便・迅速に創出する技術開発、
- 3) 任意の遺伝子・タンパク質を任意な程度に発現した細胞、実験動物、すなわち新たなタイプのトランスジェニック細胞・動物およびノックアウト細胞・動物や疾患モデル動物の作製などが創薬研究の共通基盤として必要です。前述した画期的遺伝子導入系などを駆使して新たな創薬基盤技術を開発し、有用な実証的評価系を構築することは、日本がポストゲノム時代における創薬の世界的競争に後塵を拝さないための重要な要素であると考えられます。

バイオ創薬の進展のためには、必要な新技术をいかに開発し、評価し、適正に位置づけていかに有効に活用していくかという課題があります。画期的遺伝子導入技術をそういった目でみると、遺伝子・タンパク質機能の実証的解析、評価系作製ということに加えて、有効性・安全性の高い遺伝子治療用ベクター作製や遺伝子改変細胞治療薬の創製の基盤とすること、さらには、プロテオミクスやゲノミクスとの双方向的解析によって、ある特定の遺伝子やタンパク質が他の遺伝子やタンパク質の発現に与える影響、あるいは相互作用の解明、などに活用できるようにしていくことが重要であると思います（図24参照）。

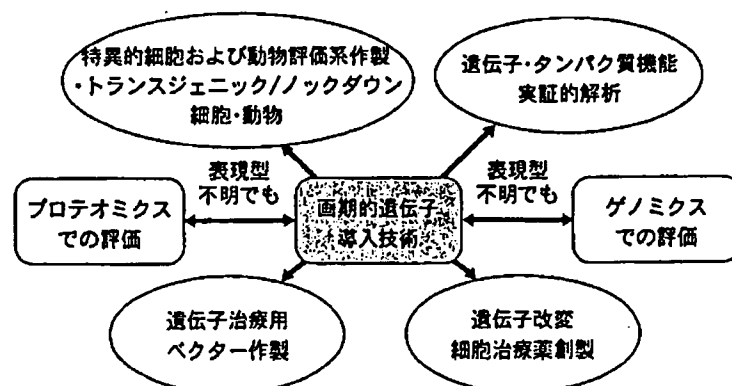


図24 画期的遺伝子導入技術の活用

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。

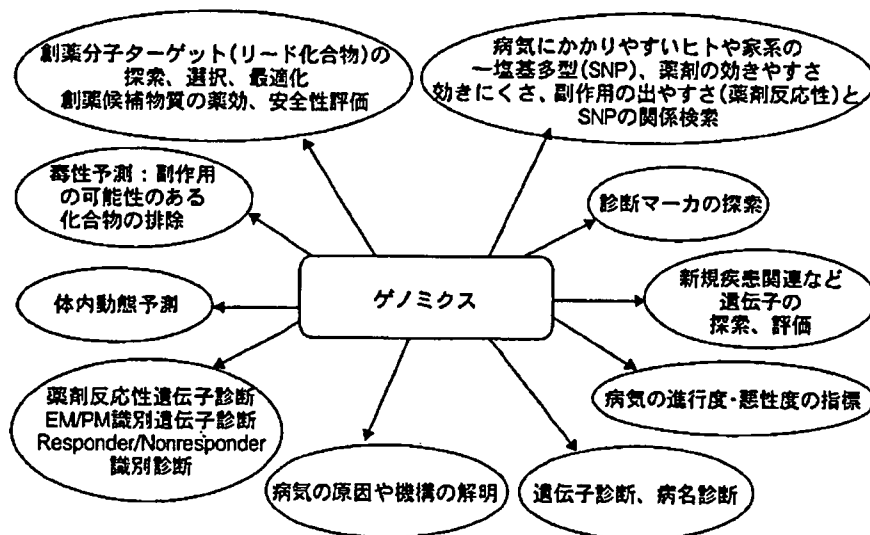


図25 ゲノミクスの活用

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ーとしての利用など、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す (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。

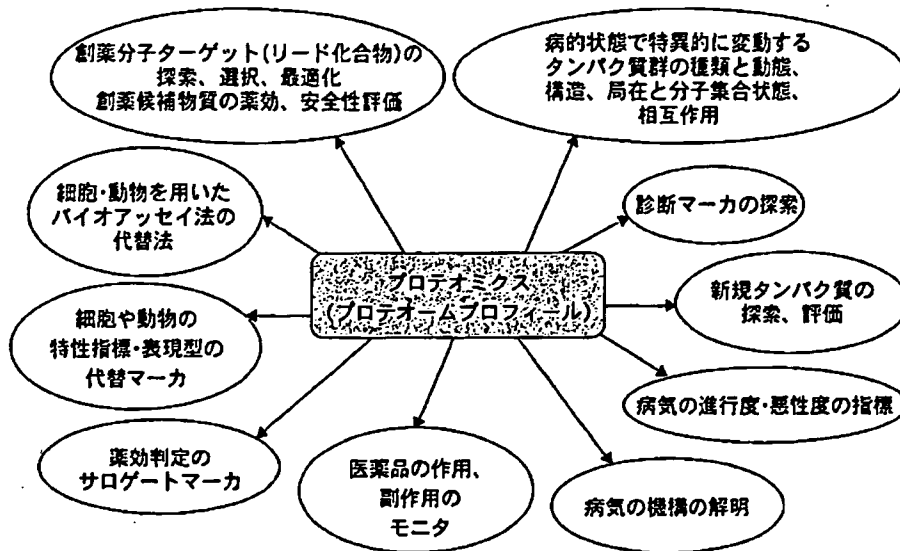


図26 プロテオミクスの活用

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。

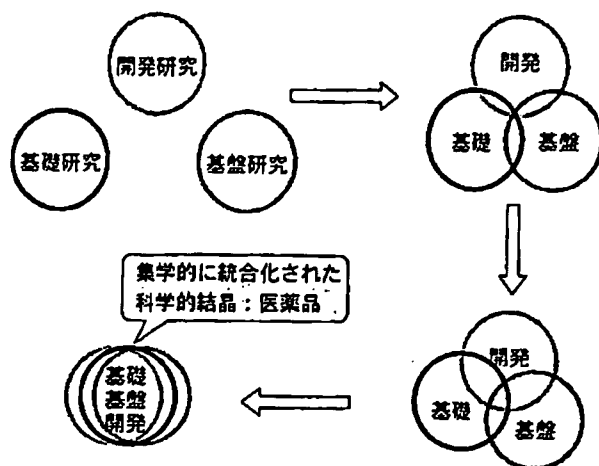


図27 基礎研究、基盤研究、開発研究の効率的連携と集学的な統合化による医薬品創製

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。

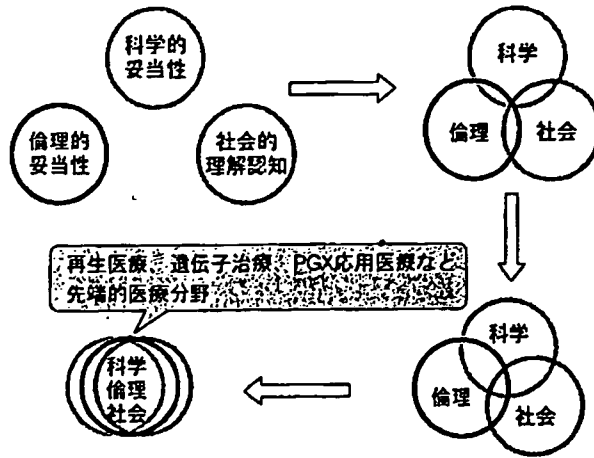


図28 先端的医療分野に必要な科学、倫理、社会的理解の調和

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。

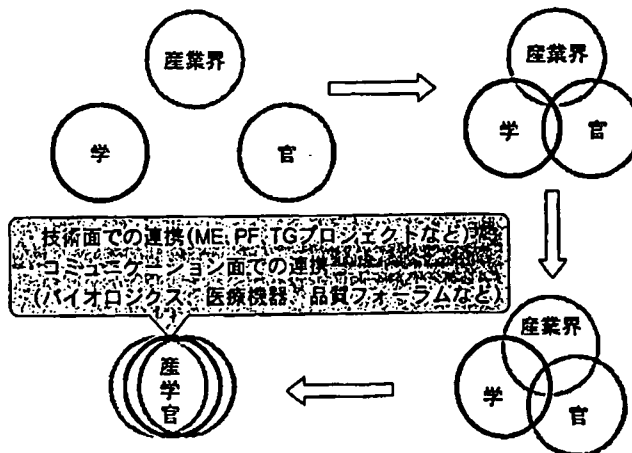


図29 産・学・官の連携

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果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³³⁾。

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作製し、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

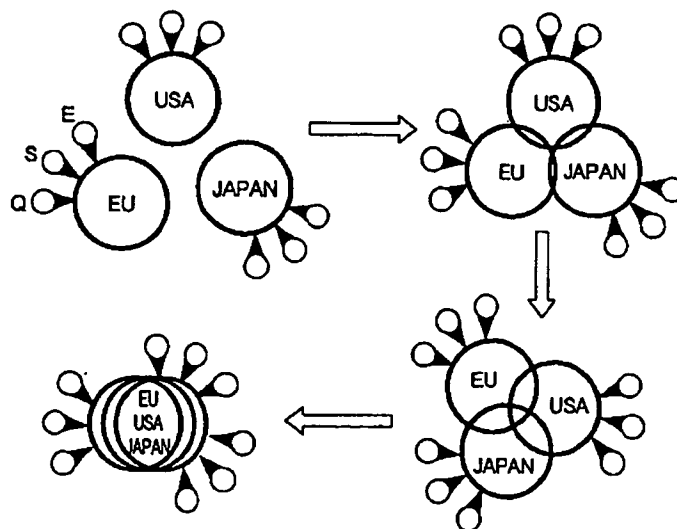


図30 日・米・欧三極による国際調和

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^{12,34,35)}。

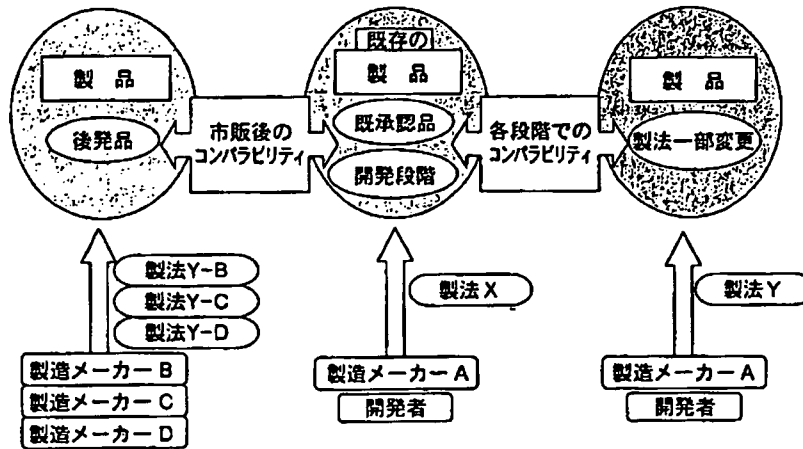


図31 コンパラビリティ

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

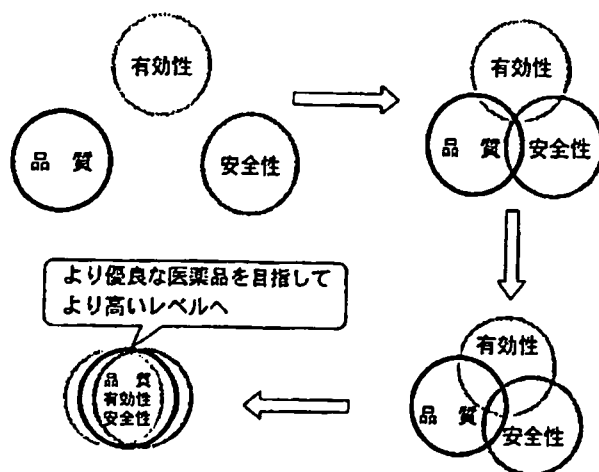


図32 優良な医薬品を目指した品質・有効性・安全性の確保

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、