

**創薬基盤推進研究事業 研究開発課題
事後評価報告書**

研究開発課題名	医薬品等の品質・安全性確保のための評価法の戦略的開発
代表機関名	国立医薬品食品衛生研究所
研究開発代表者名	合田 幸広
全研究開発期間	平成26年5月16日 ～ 平成29年3月31日

1. 研究開発成果

新規医薬品をいち早く創出するためには、医薬品のライフサイクルを見据え、各々の医薬品の特性や機能に応じ、科学的体系的な考え方に基づき、医薬品の品質・安全性を評価するシステムを戦略的に構築する必要がある。特に革新的医薬品は高度に複雑な品質特性や製造プロセスを有し、分析手法を評価・標準化し品質保証システムに導入することが希求されている。本研究では、4班13グループ（A1-5 医薬品製剤、B1-3 先端的バイオ医薬品、C1,2 核酸医薬品、D1-3 天然物医薬品）に分かれ、各分野で医薬品創出の隘路となっている品質・安全性評価のための基礎的データを収集、最新の科学的知見を取り入れた品質・安全性確保の為の評価法につき日本の承認審査のシステムをよく理解した上で開発を行った。以下にグループ毎の成果を記す。

A1 先端的 DDS 製剤の製剤機能評価研究: 製剤特性評価手法の構築、高分子をキャリアとする

DDS 製剤の重要プロセスパラメータの提案、薬物トランスポーター機能評価系構築;

A2 先端的分析評価法を用いた製剤開発及び製造工程管理に関する研究: 食餌の影響を考慮した

in vitro 溶出評価システムの構築、連続製造工程中の水分および薬物含量の計測手法の開発、連続生産時の管理戦略策定手法の開発、分光イメージングによる製剤均質性評価法開発、テラヘルツ分光法を用いた OD 錠の添加剤と吸湿特性の関連性の明示;

A3 難水溶性薬物製剤の製剤特性の評価技術の開発: コアモルファス (CA) 製剤の構造安定性評価法および CA 製剤の結晶化測定法の確立;

A4 生体内環境を反映した製剤機能の評価法と製剤技術に関する研究: 放出制御製剤および非経口投与後の薬物放出・吸収の in vitro 機能評価試験法の開発;

A5: iPS 細胞の樹立と樹状細胞への誘導及びエンドトキシン不活化の条件設定と細胞毒性の評価を行い、開発した O3-H2O2 混合ガス暴露不活化法は、医薬品包装や医療機器部材に適用可能なことを示した。

B1 CMC 関係評価法の開発と標準化: 糖鎖の遊離・精製手法の最適化による O-結合型糖鎖分析法の標準化; 現行法より試料を低容量化した不溶性微粒子試験法の確立と日局原案の作成、ならび不溶性微粒子の新規評価法としてのフローイメージング法の有用性評価; バイオ医薬品に特有の試験法のシステム適合性設定法の明示; Tg カイコ由来バイオ医薬品の品質確保要件の明示。

- B2 バイオアナリシスの標準化:汎用性の観点から新技術として期待される LC/MS を用いた抗体医薬品の血中濃度測定法に関し、前処理工程を含めた汎用的分析手法の開発；抗薬物抗体分析法における陽性判定基準設定に関する留意事項の明示。
- B3 ウイルス安全性評価法の開発:内在性レトロウイルス遺伝子を欠損した CHO 細胞株を樹立するため Cas9/sgRNA の系及びノックアウト細胞の評価系の樹立。
- C1 オフターゲット効果の評価技術の開発:オフターゲット効果の評価法として高密度エクソームアレイの有用性の明示。
- C2 自然免疫活性化評価技術の開発:TLR9 非依存的経路を介した自然免疫活性化の評価指標候補の選定。
- D1 単味生薬製剤及び西洋ハーブの品質・安全性確保に資する評価法開発:単味生薬エキス製剤の開発に資するガイダンスの作成,国内で流通する西洋ハーブ医薬品の品質評価,単味生薬製剤の確認試験と定量法確立,葉類生薬ハッカの遺伝子配列及び成分検討による多様性評価。
- D2 漢方製剤の薬効を担保する品質評価手法等に関する研究:アルカロイド除去麻黄エキス (EFE) の薬理学的特性解析及び安全性評価の実施, EFE の品質評価法の確立。
- D3 原料生薬の品質確保に資する評価法開発:遺伝子配列を利用した原料生薬の純度試験の開発,原料生薬の基原種に関する遺伝子レベルでの検討を行い、2種の生薬につき基原種鑑別法を開発。

2. 総合評価

- ・優れている

【評価コメント】

- ・医薬品の品質管理に関する幅広い情報を所持し、レギュラトリーサイエンスに関する経験を有しており、ガイダンスや基準等の作成につながる研究成果を上げている。いくつかの研究成果については日本薬局方への提案がなされていることは評価される。ただし、課題全体としての統一性に欠けるところがある。

以上