

創薬基盤推進研究事業 研究開発課題
中間評価報告書

研究開発課題名	次世代医薬品の効率的実用化推進のための品質評価技術基盤の開発
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	2017 年 5 月 1 日 ～ 2022 年 3 月 31 日（予定）

1. 研究開発成果

本研究はⅠ医薬品製剤（製剤と生産を指向した医薬品の品質評価手法の開発と標準化に関する研究）、Ⅱバイオ医薬品（バイオ医薬品の品質評価法の開発と標準化）、Ⅲ天然物医薬品（天然物医薬品の実用化推進に資する標準化及び品質評価技術基盤の開発）の3グループに分かれ品質評価法等を開発。グループ毎に以下に記す。

Ⅰ（A 先端的 DDS 製剤の品質評価法の標準化に関する研究、B 先端的分析法を用いた製剤開発及び製造工程評価手法の標準化に関する研究、C 非晶質医薬品製剤の保存安定性の短期評価法の標準化に関する研究、D 製剤開発における体内挙動予測ソフトウェア活用による生物学的同等性の確保、E エンドトキシン及び制がん剤等化学物質の液相下不活化法並びに滅菌法の開発）；

A：AFM、CD 等を対象とし、標準化に向け他機関共同研究の実施。新規開発両親媒性膜透過ペプチドにつき、物理化学的特性と細胞膜透過性との相関確認。B：THz 波による発酵、晶析工程の非接触観察手法及び製剤中原薬の定量分析手法の開発、非接触分光法導入時の技術要件の抽出、点眼剤製造工程での泡沫評価手法の確立、フロー合成反応及び結晶形観察用分析装置の開発検討、二軸スクリー式連続造粒機を用いた QbD 開発・製造モデルの構築、連続生産流動層乾燥法の課題抽出、胃内蠕動運動を模した製剤溶出評価系の構築。C：非晶質薬物の物理的安定性試験の為の非晶質試料の調製および保存方法における手技の統一化実施。D：原薬の消化管内容解・再結晶現象につきマルチベッセル溶出試験法と顕微鏡観察を活用した評価法を構築、酸性医薬品の挙動評価を実施。E：3 種モデル化合物で難分解性制がん剤の O3 酸化による不活化暴露条件を確立。気相常温下乾燥死菌体短波長紫外線照射での内毒素不活化条件及び 80° C 液相中不活化観察条件の確立。

Ⅱ（A 注射剤の不溶性微粒子試験法の標準化とタンパク質凝集体試験法の評価と標準化、B 糖鎖試験法の開発、評価と標準化、C 宿主細胞由来タンパク質(HCP)試験法の評価と標準化、D バイオアッセイ試験法の標準化と分析法 QbD における技術指針の確立凝集体評価法、E アレルゲンの品質管理と力価試験法の標準化）；

A：フローイメージング (FI) 法の標準的試験法に記載すべき項目と一部記載案を作成。FI 法のシリコーン油滴/凝集体判別性能を機関間・装置間で比較、標準化への課題を明確化。B：糖鎖の遊離、精製、誘導体化と精製、クロマト分析条件の検討を行い、妥当な分析手順とクロマトを

明示。C：サンドイッチ ELISA を用いた HCP 試験法バリデーションの標準手順書作成等。D：日局参考情報の草案作成。E：患者血漿評価及び特定 AL コンポーネント除去抗原の調製とその架橋活性評価の実施。

Ⅲ（A 配合生薬エキス製剤の実用化推進に資する品質評価技術基盤の開発研究、B 単味生薬エキス製剤の実用化推進に資する標準化及び品質評価法の開発研究、C：漢方エキス製剤の実用化促進のための安全性・有効性を担保する品質評価技術に関する研究、D 原料生薬の遺伝子解析を利用した品質標準化と理化学試験に関する研究）；

A：10 生薬からなる当帰川芎製剤のモデル試料を作製し確認試験法と定量法を検討。B：碓草、釣藤鈎、生姜各エキスに関し局外生規規格値設定に向け共同試験実施。天麻エキスの品質評価法案作成等。C：麻黄副作用発現への ephedrine 類 (EAs) 寄与の明確化。EAs 除去麻黄エキス(EFE) に関し関節炎モデルマウスによる評価法及び活性成分分析法を開発。LC/MS メタボロームから仙骨基原植物と成分組成の相関を確認、確認及び純度試験法案を作成。D：反鼻、鹿茸、骨碎補、木通の確認試験法の確立、天南星の偽種に対する純度試験の妥当性を確認等。

上記の結果は、86 報の論文等（総説、解説を含む）で公表されている。また一部は、第十七改正日本薬局方第二追補の各種試験法や日本薬局方外生薬規格 2018 の各条規格に直接反映されている。

2. 総合評価

・優れている

【評価コメント】

産官学の枠組みで、次世代医薬品の製剤技術や、バイオ医薬品及び天然物医薬品に関する多岐にわたる品質評価技術開発を推進しており、医薬品の効率的実用化に一定の貢献をもたらす成果が期待できる。

品質評価技術を公表するとともに、日本薬局方等の試験法や規格原案の作成などを行っており、意義のある成果が得られつつある。

しかし、研究開発項目が多岐にわたり、総花的な内容となっているため、研究開発課題全体の方向性や個別の研究開発項目間の整合性確保を意識して研究を推進すること。また、次世代医薬品開発に要望される実情に適合するよう、各研究開発項目での産官学の連携をさらに強化し、推進すること。加えて、各国のレギュレーションや医薬品原料の現況も視野に入れるとともに、社会的要望や評価技術の発展を十分に意識し、創薬基盤としての将来を見据えた研究を進めること。

以上