

総括研究報告書

1. 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
2. 研究開発代表者： 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部長 合田幸広
3. 研究開発の成果

本研究は、大きく4グループ（A医薬品製剤、B先端的バイオ医薬品、C核酸医薬品、D天然物医薬品）に分かれ、各グループが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、品質・安全性確保のための評価法を日本の承認審査システムをよく理解した上で戦略的に開発する。以下に平成27年度の成果につきグループ毎に記載する。

A医薬品製剤. A1先端的DDS製剤の機能評価法を検討し、*in vitro*製剤評価手法を構築した。タンパク質ナノ粒子製剤に求められる重要品質特性及び関連する重要物質特性、並びに工程パラメーターを明らかにした。トランスポーターの機能解析のため、輸送活性の高い細胞株を得た。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し検討し、先端的分析評価法としてテラヘルツ分光法を用いて口腔内崩壊錠の吸湿特性を経時的に解析した。連続造粒工程における品質特性を特定し、これらに影響を与える工程因子の抽出を行った。改良パドルを用い弱塩基性化合物製剤の溶出性に対する食事の影響評価法及び製剤中の原薬脱塩・フリー化に関する理論的予測手法を開発した。A3非晶質化やナノ微粒子化により溶出性を改善した難水溶性薬物製剤を対象とし、製剤の製造、使用の各段階において、安定な溶出性改善機能に必要な製剤特性の評価法として、溶液NMRによる相互作用評価法の有用性を示した。A4医薬品製剤の多様化に対応した機能評価法として、腸溶錠の溶出性評価における炭酸緩衝液の有用性を示すとともに、吸入剤の空気力学的粒子径評価法として、USPに収載されたACI装置のカットオフ径の妥当性を確認した。A5ヒト末梢血液由来iPS細胞の樹立、樹状細胞等を用いたエンドトキシン測定法の最適化を行った。エンドトキシン不活化法のO₃/H₂O₂混合ガスを暴露した医療機器部材が顕著な細胞毒性を示さないことを確認した。

B先端的バイオ医薬品. B1品質関連：0糖鎖試験では、カルバミン酸アンモニウムを用いたアルカリβ脱離による試験法を作成し、高い再現性が得られることを確認した。不溶性微粒子試験では、光遮蔽法を用いた試験法の要件を整理し、測定容量を0.2mLに低容量化できること示した。システム適合性では、ペプチドマップ等HPLCを用いた試験のシステム適合性記載例を作成した。新規宿主関連では、Tgカイコ由来バイオ医薬品の特性解析、不純物評価法の開発、並びに品質確保の要件の明確化を行った。ウイルス関連では、CHO細胞が産生するウイルス様粒子の全配列を明らかにし、3種類の非感染性粒子が産生されていることを確認した。B2バイオアナリシス関連：薬物濃度分析ではLC/MSを用いた測定法における前処理方法の最適化を行った。抗薬物抗体分析では共存薬物濃度の影響を回避する手法の最適化を行った。

C核酸医薬品. 同薬品に特有のオフターゲット(OT)効果の評価法の確立に向けた研究を行い、スプライシング制御型アンチセンスのOT効果の評価法として、現時点では次世代シーケンス解析よりも高密度エクソンアレイの方が適していることを示した。また、スプライシング制御型アンチセンスの塩基長とOT効果の関係性を実験的に初めて示した。糖部修飾型核酸はTLR9を介した自然免疫系の活性化を抑制しうることを見出した。

D天然物医薬品. D1研究成果に基づき「生薬のエキス製剤の製造販売承認申請に係るガイダンスについて(薬生審査発1225第6号)」が発出された。D2生薬ボウフウの代品として華山前胡由来生薬の流通が懸念されるため、両者の核ゲノム配列の違いに基づいた純度試験法案を作成した。D3エフェドリンアルカロイド類を除去した麻黄エキスの製造法を構築し、METキナーゼ阻害作用等の麻黄エキスの薬理活性が保持されていることを確認した。