

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：次世代抗体医薬品等の品質・安全性評価法の開発
2. 研究開発代表者：多田 稔（国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 第三室長）
3. 研究開発の成果

本研究班の目的は、新規な構造、作用、製法を特徴とする次世代抗体医薬品の構造、安定性、薬理・免疫作用、免疫原性、及び新規製法由来不純物等の毒性を評価・予測する技術を開発すること、並びに、各技術の連携により、次世代抗体医薬品の品質・安全性上のリスク評価の考え方を取りまとめることである。本年度の各分担課題の研究開発成果は以下の通りである。

次世代抗体医薬品の試験的製造及び構造・特性解析技術等の開発：前年度までに確立した Tg カイコを用いた抗体発現系の評価と改良を進め、Tg バンクの作製を行うとともに、アミノ酸改変型抗体およびガラクトース転移酵素等の遺伝子を導入した Tg カイコを確立した。抗体の糖鎖構造の差異と微小な高次構造変化の関連性を明らかにするため HDX/MS 分析条件の最適化を実施するとともに、均一な糖鎖を有する抗体の作製を開始した。LC/MS によるシアル酸結合糖ペプチド測定において脱シアル酸を抑制し、 α 2-3 と α 2-6 を識別できるサンプル処理法、及び、マススペクトルからシアル酸結合様式を含む糖ペプチドの同定を可能にする新規同定法を開発した。

新規構造特性と安定性の関係の評価：糖鎖改変型抗体等の安定性について、不均一状態と構造にどのような関連性があるのかを検証するために、分光学的手法（円偏光二色性スペクトル CD）や熱安定性測定（示差走査型熱量測定 DSC、示差走査型蛍光定量法 DSF）を取り入れて、多角的な評価系から抗体安定性に関する知見を収集した。

次世代抗体医薬品の薬理・免疫作用評価：前年度までに樹立した 2 種類の Fc γ 受容体を発現するレポーター細胞を用いた評価系の最適化を実施し、抗原発現細胞を必要とせずに Fc 領域の構造の異なる改変型抗体の Fc γ 受容体活性化能を評価可能なアッセイ系を構築した。構築したアッセイ系を用いて、抗体 Fc 領域を介した Fc γ 受容体の活性化とヒト末梢血単核球の応答性との相関について明らかにした。評価指標の拡充を目的として、主要な遺伝子多型を含む全てのヒト Fc γ 受容体を発現するレポーター細胞株を樹立した。

抗体医薬品の免疫原性の評価：前年度に確立したバイオパンニングによる特異抗体の濃縮手法を利用して、ヒト抗体医薬品 3 種並びに 2 種のマウス抗体に結合する抗体クローンの単離同定を行った。バイオパンニング前後でのファーザープール液中の抗体遺伝子配列の次世代シーケンサーによる網羅的配列解析を行い、通常の単離手法では同定できなかった抗原特異的と推定される数多くの抗体配列を明らかにした。

新規製法により製造される次世代抗体医薬品の品質安全性評価に関する研究：バイオ医薬品製造にシングルユースシステムを用いる場合に考慮すべき事項に関して、分科会での議論を通じてシングルユースシステムを用いて製造されるバイオ医薬品の品質確保と安定供給のためのリスクマネジメントに関する考え方をまとめ、White Paper として発表した。White Paper に対する海外関連団体からの意見を収集し、国内向け提言の作成に向けた議論を進めた。製造システムから溶出する可能性のある化学物質等のリスク評価を適切に行う手法を開発するため、医薬品の不純物や容器施栓等からの溶出化学物質等に対する国際的な評価基準等について調査を行い、毒性学的懸念の閾値の概念を適用して米国の医薬品品質研究所から提案された注射剤における容器施栓系からの溶出化学物質の評価手法を用いることの妥当性について検討した。シングルユース製品から溶出する可能性のある化学物質リストを抽出した。

以上の通り、各分担課題において次世代抗体医薬品の品質・安全性上のリスク評価・予測に資する技術開発が当初の計画に従って順調に進展している。