

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：精密質量分析技術を活用した抗体医薬品の品質評価と血中濃度解析に関する研究

2. 研究開発代表者： 米澤 淳（国立大学法人京都大学）

3. 研究開発の成果

近年、がん治療に対して抗体製剤等の生物薬品の開発が進み、高い臨床効果を発揮している。また、バイオ後続品の導入が加速し、その品質確保が重要な課題である。生物薬品は多電荷や糖鎖修飾等のために、低分子と異なり画一的な分子量が決まらない。したがって、生物薬品の濃度測定は低分子と同様の Mass Spectrometry ではなく酵素結合免疫吸着測定法 (ELISA) を用いた免疫反応性に基づいた定量が行われているが、必ずしも臨床効果を反映する薬物動態評価ができていない。

飛行時間型質量分析計 TOF-MS の技術進歩により、化合物の精密な質量分析が実施できる。抗体等の高分子の解析では複数のピークが現れるが、デコンボリューション解析により各ピークの正確な質量が求められる。また、糖鎖データベース等の検索により糖鎖構造の決定が容易に実施可能である。すなわち、精密質量分析技術を用いた抗体医薬品の糖鎖修飾解析が一般的に実施可能となった。

本研究では、飛行時間型質量分析計 TOF-MS を用いた抗体医薬品の品質評価を実施するとともに、臨床検体の血中濃度解析を行い個体間変動および有効性・安全性との相関を明らかにする。

### TOF-MS を用いた抗体製剤品質評価

- Agilent 6530 Accurate-Mass Q-TOF LC/MS を用いた高分子医薬品の測定系は確立してきた。本年度は、糖鎖のないバイオ後発品フィルグラスチムについて LC/QTOF-MS を用いて比較検討・解析を行い、分子量 2 の差となる S-S 結合の有無についても検出できることを証明するとともに、先発品とバイオ後続品と間に差が無いことを確認した。
- インフリキシマブ BS のサンプルを入手し、比較解析を開始した。各ロット間ではほとんど差がないものの、先行バイオ医薬品とバイオ後続品では糖鎖構造の一部で含有量に差があることが判明した。糖鎖の種類は同じであるという報告があるが (Jung SK, MAbs, 2014)、今回の結果からその割合は異なることが判明した。

### ラットを用いた血中リツキシマブ構造解析

- ラットにリツキシマブを投与後一定期間後に血液を回収して、リツキシマブを精製し、リツキシマブの構造解析を実施した。糖鎖構造の割合は、投与後経時的に変化していくことが判明した。ラット血漿中でインキュベートしても同様の結果が得られたことから、ラット血中の酵素による反応が示唆された。

### 臨床検体を用いた血中リツキシマブ構造解析

- 本研究計画 (UMIN000016713) にかかる倫理委員会の承認が 2015 年 3 月 6 日に得られ、病棟等との打ち合わせを経て、2015 年 5 月に試験を開始した。
- 順調に試験を遂行中である。