

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：バイオ医薬品の安全性評価・品質管理に関する研究
2. 研究開発代表者：石井明子（国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 部長）
3. 研究開発の成果：

本研究では、最新の科学技術・知見を活用したバイオ医薬品の開発と製造、承認審査、適正使用の環境整備に向けて、種々のバイオ医薬品の安全性確保に共通した優先対策課題(1)~(3)を取り上げ、先端的技術を利用した評価手法開発、及び、評価要件の明示を目的とした研究を実施し、以下の成果を得た。

### (1) バイオ医薬品のウイルス・プリオン等安全性評価法に関する研究

- ①次世代シーケンサー(NGS)を用いた新規ウイルス安全性試験法の開発を目的に、セルバンクのウイルス試験を想定して、モデルウイルスを感染させた細胞から mRNA を調製して NGS による解析を行い、ウイルス由来配列検出のためのワークフローを構築すると共に、ウイルス関連配列データベースを構築した。次年度は、ウイルス検出感度の改善を目指した改良を進める予定である。
- ②プリオンの *in vitro* 検出法を開発するため、bank vole 3 系統からのプリオン遺伝子増幅、各プリオン組換えタンパク質の発現・精製、CRISPER-Cas9 を用いた正常型プリオン欠失細胞株 293TPrPc- の樹立を行った。次年度は、調製した組換えタンパク質と細胞株を用いた検出系構築を行う予定である。
- ③ウイルス・プリオンの専門家からなる分科会を構築し、日局ウイルス安全性参考情報改正案の作成に向けて、種々のウイルス試験の信頼性確保の要件に関する議論を開始した。

### (2) バイオ医薬品に対する抗薬物抗体 (ADA) の評価法に関する研究

- ①バイオ医薬品の有効性低下や有害反応の原因となることが知られている抗薬物抗体(Anti-Drug Antibody: ADA)に関し、市販のモデル ADA を試料として電気化学発光法による生体試料中 ADA 検出法の構築と分析能評価を行った。また、バイオ医薬品と市販モデル ADA の複合体の特性と免疫細胞活性化の関連解析を行い、複合体分子サイズの影響を明らかにした。さらに、種々の ADA 検出法の分析能の比較や ADA による免疫細胞活性化の評価をより詳細に行うため、独自の ADA パネルの作製に着手した。
- ②ADA 産生につながるバイオ医薬品の品質特性として Fc 受容体結合性に着目し、組換え FcγR 固定化カラムを用いた FcγR 親和性プロファイル解析法に関して、CHO 細胞由来試料を用いた分離能の評価を行った。また、Fc 領域のアミノ酸配列の異なる種々の改変抗体医薬品を作製し、各改変抗体の Fc 受容体親和性を解析した。次年度は、ADA パネルの拡充を進めると共に、ADA 産生に影響する因子や ADA 評価ガイドライン等の国際動向を踏まえ、ADA 評価指針素案の作成を行う予定である。

### (3) 臨床データ・患者サンプルを用いた薬理作用評価法・予測法の開発

- ①臨床・患者データ及びタンパク質データ（患者血清プロテオミクス・グライコミクスデータ）の取得に向けて、臨床腫瘍科、電子カルテ専門家、バイオバンク室等を含む研究体制を構築した。
- ②日米の公開副作用情報を用いてリレーショナルデータベースを作成し、ノーマライズ法として ROR が、機械学習法として K-means 法が、医薬品と副作用の分類に利用できることを確認した。
- ③患者血清のグライコプロテオミクスを実施するための方法として、タンパク質を複数のグリコシダーゼで消化し、LC/MS/MS により分類する方法を開発した。市販の血清を用いて分析法バリデーションを実施し、血清グライコプロテオミクスに利用可能な分析能を有していることを確認した。次年度は今回構築した体制により患者データとタンパク質データを取得し、さらに、ノーマライズ法と機械学習法を用いて、バイオ医薬品の薬理作用や副作用の評価・予測研究を行う予定である。

以上、各サブテーマにおいて、研究開発計画に沿って平成 27 年度の成果が得られた。