

## 平成28年度医療研究開発推進事業費補助金 (医薬品等規制調和・評価研究事業) 成果報告書

### I. 基本情報

事業名： (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業  
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

補助事業課題名： (日本語) 次世代抗体医薬品等の品質・安全性評価法の開発  
(英語) Development of evaluation methods for quality and safety of next-generation monoclonal antibody therapeutics

補助事業担当者 (日本語) 多田 稔 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 第三室長  
所属 役職 氏名： (英語) Minoru Tada, Section chief, Division of Biological Chemistry and Biologicals, National Institute of Health Sciences

実施期間： 平成28年 4月 1日 ~ 平成29年 3月31日

分担研究 (日本語) 次世代抗体医薬品の薬理・免疫作用評価及び総括  
分担課題名： (英語) Evaluation of pharmacological and immunological activities of next-generation monoclonal antibody therapeutics

### II. 成果の概要 (総括研究報告)

本研究は、(1) 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、(2) 新規構造特性と安定性の関係の評価、(3) 抗体の分子特性に基づく薬理・免疫作用評価、(4) 抗体の分子特性に基づく薬物動態評価、(5) 抗体医薬品の免疫原性の評価、(6) 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の6つのサブテーマで構成されている。各サブテーマにおける研究成果の概要は以下の通りである。

(1) 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 (瀬筒、川崎、橋井、多田)  
バイオ医薬品の新規製造基材として期待されるトランスジェニックカイコを用いて、種々の改変型抗体医薬品の試験的製造及び構造・特性解析を行い、糖鎖改変が種々の生物活性に及ぼす影響を明らかにした。水素重水素交換/質量分析 (HDX/MS) を用いた抗体の高次構造評価技術を開発し、糖鎖構造の差異による高次構造の変化を明らかにした。糖鎖の非還元末端シアル酸の結合様式を決定するための方法として、アミド化した際の分子内脱水による質量変化を利用した糖ペプチドシアル酸結合様式識別法を開発した。

(2) 新規構造特性と安定性の関係の評価 (津本)

モデルとなる抗体医薬品や組換えタンパク質、および改変型抗体に関する凝集性 (DLS、FFF、MFI、qLD 解析) や安定性 (CD、DSF/DSC 解析) 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した。その結果、熱安定性の低下と凝集性に相関はあるものの、凝集状態 (粒子数、粒子径など) は各ストレスに応じて異なっており、多角的な解析手法を活用して評価しなければならないことが明らかとなった。

(3) 抗体の分子特性に基づく薬理・免疫作用評価 (多田)

全てのヒト  $Fc\gamma$  受容体の活性化を測定可能な各レポーター細胞株を樹立し、改変型抗体医薬品の  $Fc\gamma$  受容体を介した薬理・免疫作用を迅速かつ簡便に評価できるアッセイ系を開発した。これを用いて、改変型抗体医薬品の有害作用発現に繋がる免疫細胞活性化に関わる品質特性 (抗体構造及び不純物) について明らかにした。

(4) 抗体の分子特性に基づく薬物動態評価 (川崎)

抗体医薬品分解産物と非分解産物を識別するための蛍光イメージング法を開発した。

(5) 抗体医薬品の免疫原性の評価 (伊東)

ヒトナイーブ抗体ファージライブラリーを用い、抗体医薬品に対する結合抗体の同定を、バイオパンニング選別と次世代シーケンサー解析を組み合わせた手法により行った。得られた抗体の認識領域の解析では、予想されたように認識部位が可変部である  $Fv$  領域に多く集約されることを見出し、本手法が新たなバイオ医薬品の抗原性解析に有用な情報を与えることを明らかにした。

(6) 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 (石井、広瀬)

抗体医薬品等バイオ医薬品の新規製法として、細胞培養等に用いられるシングルユースシステムに着目し、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 に対して海外関連団体から寄せられた意見をもとに、さらに議論を行い、国内向けに日本語版の提言を作成した。また、シングルユースシステムを用いたバイオ医薬品製造によって影響を受ける製品の品質項目のうち、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ことを目的として、国際的な評価手法に関する調査を行った結果、米国の PQRI で提案されている手法を基本とした評価手法が適切であると考えられた。さらに、毒性情報のある物質で検証を行った結果もその評価手法の妥当性を示すことができた。

The purpose of this project is development of the methods for evaluating (1) structure, (2) stability, (3) pharmacological and immunological activities, (4) pharmacokinetics, (5) immunogenicity and (6) novel manufacturing system of next-generation therapeutic monoclonal antibodies (mAbs).

(1) To develop the engineered mAbs, we have produced the glycan- and/or amino acid sequence-modified mAbs using transgenic silkworm which is a new promising expression system for the production of recombinant proteins. We characterized the glycan structure and the biological properties of the mAbs produced by transgenic silkworms.

An analytical method using hydrogen deuterium exchange/mass spectrometry (HDX/MS) for higher-order structure evaluation of mAbs was developed. Higher-order structures of several glyco-engineered anti-CD20 mAbs were analyzed and compared by HDX/MS. It was revealed that the differences of glycan structures caused changes of higher-order structures of mAbs.

We also have developed a discrimination method for  $\alpha$ -2, 3 and  $\alpha$ -2, 6 linkage in glycopeptides based on the glycan amidation which provides intramolecularly dehydrated product (i.e. -18 Da) from  $\alpha$ -2, 3-glycans and amidated product (i.e. +27 Da) from  $\alpha$ -2, 6-glycans.

(2) To characterize the relationship between molecular heterogeneity and conformation of mAbs, aggregation of mAb was analyzed using DLS, FFF, MFI and qLD measurement, and its thermal stability was analyzed using CD, DSC, and DSF measurement. We used some model antibodies (a biopharmaceutical antibody and an engineered antibody). The aggregation was found to be correlated with the thermostability of mAbs. The number and the particle size of aggregates were different among the stress factors. It was noteworthy that the aggregation properties (e.g. number, particle size, et al.) should be evaluated and validated by using several methodologies.

(3) We developed a cell-based assay for evaluating pharmacological and immunological activities of mAbs by using a family of human Fc $\gamma$ R-expressing reporter cell lines. By using this assay, we revealed the quality attributes correlated with unexpected immune-cell activation induced by Fc-engineered mAbs.

(4) We developed a fluorescence imaging method to distinguish degraded products from non-degraded mAbs.

(5) To establish the method to analyze the antigenicity of antibody therapeutics, we identified the antibodies recognizing mAbs by the combined method of biopanning selection and NGS analysis using human naïve antibody phage library. Their epitope analysis indicated the major part of them expectedly recognized variable Fv region of mAbs, suggesting our method can give useful information about antigenicity of newly developed biotherapeutics.

(6) This subgroup focused on the single-use system such as cell-culture bags as a novel manufacturing system of biopharmaceuticals including next-generation mAbs. Points to consider on the risk management intended to ensure the quality and stable supply of biopharmaceuticals were established and published as a White paper. The contents were further improved by reflecting the comments from overseas regulatory and industry parties, and document in Japanese was also established. To propose the concept of the risk assessment for chemical impurities in biologics, which are possible to leach into the products during manufacturing by using the single use system, we surveyed the international information about chemical risk assessment methods for low level exposure of chemicals. The risk assessment frame work developed by the PQRI is considered to be appropriate methodology for

assessing leachables from the single use system (SUS). The analysis of the toxicological profiles for leachables from the SUS supported the assessment frame work.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 5 件）

1. Hashimoto Y, Tada M, Iida M, Nagase S, Hata T, Watari A, Okada Y, Doi T, Fukasawa M, Yagi K, Kondoh M: Generation and characterization of a human-mouse chimeric antibody against the extracellular domain of claudin-1 for cancer therapy using a mouse model. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;477:91-5
2. Hashimoto Y, Kawahigashi Y, Hata T, Li X, Watari A, Tada M, Ishii-Watabe A, Okada Y, Doi T, Fukasawa M, Kuniyasu H, Yagi K, Kondoh M: Efficacy and safety evaluation of claudin-4-targeted antitumor therapy using a human and mouse cross-reactive monoclonal antibody. *Pharmacol Res Perspect*. 2016;4:e00266. eCollection 2016.
3. Alvarez RA, Maestre AM, Law K, Durham ND, Barria MI, Ishii-Watabe A, Tada M, Kapoor M, Hotta MT, Rodriguez-Caprio G, Fierer DS, Fernandez-Sesma A, Simon V, Chen BK: Enhanced FCGR2A and FCGR3A signaling by HIV viremic controller IgG. *JCI Insight*. 2017; 2:e88226.
4. Takakura M, Tada M, Ishii-Watabe A: Development of cell-based assay for predictively evaluating the FcγR-mediated human immune cell activation by therapeutic monoclonal antibodies. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;485:189-94
5. Krayukhina E, Noda M, Ishii K, Maruno T, Wakabayashi H, Tada M, Suzuki T, Ishii-Watabe A, Kato M, Uchiyama S: Analytical ultracentrifugation with fluorescence detection system reveals differences in complex formation between recombinant human TNF and different biological TNF antagonists in various environments. *MAbs*. 2017 ;9(4):664-679.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 抗体医薬品の有害作用発現に関わる Fcγ 受容体を介した免疫応答メカニズムの解明, ポスター発表, 高倉美智子, 多田稔, 石井明子, 日本プロテオーム学会 2016 年大会, 2016 年 7 月, 国内
2. 抗体医薬品の有害作用発現に関連する免疫細胞活性化予測・評価系の開発, ポスター発表, 高倉美智子, 多田稔, 石井明子, 第 2 回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム, 2016 年 9 月, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 「いきもの」によって創られるクスリ，多田稔，日向昌司，国立医薬品食品衛生研究所 一般公開，2016年7月

(4) 特許出願

該当無し

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業  
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

研究開発課題名： (日本語) 次世代抗体医薬品等の品質・安全性評価法の開発  
(英語) Development of evaluation methods for quality and safety of next-generation monoclonal antibody therapeutics

研究開発担当者 (日本語) 公立大学法人横浜市立大学大学院生命医科学研究科 教授 川崎 ナナ  
所属 役職 氏名： (英語) Nana Kawasaki, Professor, Graduate School of Medical Life Science, Public University Corporation Yokohama City University

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 次世代抗体医薬品等の構造・薬物動態解析技術の開発  
開発課題名： (英語) Development of methods for structural analysis and pharmacokinetics of next-generation monoclonal antibody therapeutics

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者： 国立医薬品食品衛生研究所・生物薬品部・多田 稔 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0件、国際誌 0件)

なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 質量分析による生体糖タンパク質解析のフロンティア. 口頭、川崎ナナ、第64回質量分析総合討論会・大阪、2016.5.18~20、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. バイオ医薬に関する規制、川崎ナナ、富山県若手エンジニアステップアップセミナー2016 生物学系コース バイオ医薬の基礎と実際 II 第3回 実践編、2016/10/12、国内

2. バイオテクノロジー応用医薬品の効果と可能性、川崎ナナ、横浜市立大学第 44 回 先端医科学研究センター 市民講座、2016/8/30、国内
3. 抗体医薬品開発の現状と展望、川崎ナナ、北陸 Oncology Pharmacist 研究会 第 6 回学術講演会、2016/8/27、国内

(4) 特許出願

なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

## I. 基本情報

事業名：(日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業  
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

研究開発課題名：(日本語) 次世代抗体医薬品等の品質・安全性評価法の開発  
(英語) Development of evaluation methods for quality and safety of next-generation monoclonal antibody therapeutics

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東京大学 教授 津本浩平  
所属 役職 氏名：(英語) The University of Tokyo, Professor Kohei Tsumoto

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 新規構造特性と安定性の関係の評価  
開発課題名：(英語) Validation of the relationship between structures and stabilities of next generation antibodies

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 多田稔 総括研究報告を参照。

## III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 2 件、国際誌 1 件)

1. Ota C, Noguchi S, Nagatoishi S, Tsumoto K, Assessment of the Protein-Protein Interactions in a Highly Concentrated Antibody Solution by Using Raman Spectroscopy. Pharm. Res. 2016, 33, 956-69.
2. 長門石曉, 津本浩平, 抗体の品質・物性評価に関する解説 (2) : プロセス・製剤における評価, 製剤機械技術学会誌 (製剤機械技術学会), 2017, Vol.26, No.1
3. 津本浩平, 長門石曉, 日本発次世代創薬のための化学 : 抗体医薬品開発の現状と展望, 化学と工業 (日本化学会), 2017, Vol.70, No.1
4. 長門石曉, 津本浩平, 抗体の品質・物性評価に関する解説 (1) : 会合凝集形成と熱安定性の評価, 製剤機械技術学会誌 (製剤機械技術学会), 2016, Vol.25, No.4

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

該当なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
該当なし

(4) 特許出願  
該当なし

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業  
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

研究開発課題名： (日本語) 次世代抗体医薬品等の品質・安全性評価法の開発  
(英語) Development of evaluation methods for quality and safety of  
next-generation monoclonal antibody therapeutics

研究開発担当者 (日本語) 大学院理工学研究科 教授 伊東 祐二  
所属 役職 氏名： (英語) Graduate School of Science and Engineering, Professor ITO, Yuji

実施期間： 平成28年 4月 1日 ~ 平成29年 3月31日

分担研究 (日本語) 抗体医薬品の免疫原性の評価  
開発課題名： (英語) Estimation of antigenicity in antibody therapeutics

## II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 多田稔 総括研究報告を参照。

## III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌2件、国際誌5件）

1. 伊東祐二. ヒト IgG 特異的化学修飾技術による機能性抗体医薬の創出 (特集: 抗体医薬の進歩). 細胞. 2016, 48, 172-176.
2. Nakayama H, Kenjyou N, Shigetoh N, Ito Y. Fluorescence Immunoassay for Cocaine Detection. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother. 2016, 35, 83-85.
3. Muguruma K, Yakushiji F, Kawamata R, Akiyama D, Arima R, Shirasaka T, Kikkawa Y, Taguchi A, Takayama K, Fukuhara T, Watabe T, Ito Y, Hayashi Y. Novel Hybrid Compound of a Plinabulin Prodrug with an IgG Binding Peptide for Generating a Tumor Selective Noncovalent-Type Antibody-Drug Conjugate. Bioconjug Chem. 2016, 27, 1606-13.
4. Ito Y. High-Throughput Sequencing on a Next Generation Sequencer to Identify Specific Binders from a Phage Library. Asia-Pacific Biotech News. 2016, 20, 17-19.
5. 瀧真清, 伊東祐二. ネオバイオ分子: 未知なるバイオ分子との遭遇—人工コアのファージ上での分子進化—. 生物工学会誌. 2016, 94, 473-476.
6. Nakayama H, Murakami A, Yoshida M, Muraoka J, Wakai J, Kenjyou N, Ito Y. Characterization and Selection of 3-(1-Naphthoyl)-Indole Derivative-Specific Alpaca VHH Antibodies Using a Phage Display Library. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother. 2016, 35, 231-234.
7. Abe Y, Kubota M, Takazaki S, Ito Y, Yamamoto H, Kang D, Ueda T, Imoto T. Effect on catalysis by replacement of catalytic residue from hen egg white lysozyme to Venerupis philippinarum lysozyme. Protein Sci. 2016, 25, 1637-1647.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. CCAP 法による抗体薬物複合体の作製とその機能評価, 口頭, 横田璃里, 前田祐加, 橋本駿, 辻井温子, 加藤太一郎, 伊東祐二, 平成 28 年度日本生化学会九州支部例会, 2016/5/14, 国内.
2. CCAP 法によるヒト IgG 抗体への部位特異的な Fc $\alpha$ R 特異的 VHH の導入とそのコンジュゲートの機能評価, 口頭, 岸本聡, ABDOR RAFIQUE, 佐竹貴莉子, 宮本結花, 藤崎奏, 加藤太一郎, 伊東祐二, 平成 28 年度日本生化学会九州支部例会, 2016/5/14, 国内
3. 抗体, ペプチドライブラリーからの機能分子の特定における次世代シークエンサーの活用, 口頭, 伊東祐二, 第 5 回 ネオバイオ分子研究会, 2016/6/10, 国内.
4. A covalent conjugation of antibodies through Fc-specific affinity peptide reagents to generate new types of antibody therapeutics, 口頭, Ito Y, The 2nd ASK (Antibody Society of Korea) summer workshop, 2016/7/8, 国外.

5. Fc $\alpha$ R 特異的 VHH 抗体の IgG 抗体 Fc 領域への部位特異的コンジュゲート作製と機能評価, ポスター, 岸本聡, ABDOR RAFIQUE, 佐竹貴莉子, 宮本結花, 藤崎奏, 加藤太一郎, 伊東祐二, 第 40 回蛋白質と酵素の構造と機能に関する九州シンポジウム, 2016/8/26, 国内.
6. CCAP 法による新規抗体薬物複合体の作製とその腫瘍細胞成長阻害活性評価, ポスター, 横田璃里, 前田祐加, 橋本駿, 辻井温子, 加藤太一郎, 馬場昌範, 伊東祐二, 第 40 回蛋白質と酵素の構造と機能に関する九州シンポジウム, 2016/8/26, 国内.
7. デラセミ化反応を用いるホタル生物発光のキラルフリー化戦略, ポスター, 前田樹里, 加藤太一郎, 奥田真利, 武尾正弘, 根来誠司, 伊東祐二, 丹羽一樹, 第 40 回蛋白質と酵素の構造と機能に関する九州シンポジウム, 2016/8/26, 国内.
8. Specific Chemical Modification of Human Antibodies by a Reagent based on Fc-specific Affinity Peptide, 口頭, Ito Y, Kishimoto S, Kato D, Hayashi Y, Takayama K, Muguruma K, Kanayama Y, Takahashi N, Nakano R, Takagi S, 34th European Peptide Symposium (8th International Peptide Symposium), 2016/9/5, 国外.
9. Evaluation of Peptide-mediated Fc Region-specific Radiolabeling on Antibody Distribution by using PET with Tumor-bearing Mice, ポスター, Kanayama Y, Zochi R, Hayashinaka E, Wada Y, Muguruma K, Takayama K, Hayashi Y, Ito Y, Watanabe Y, World Molecular Imaging Congress 2016, 2016/9/7-10, 国外.
10. ヒト IgG 抗体への Fc 部位特異的な抗 Fc $\alpha$ R VHH のコンジュゲート構築と機能評価, ポスター, 岸本聡, ABDOR RAFIQUE, 佐竹貴莉子, 宮本結花, 藤崎奏, 加藤太一郎, 伊東祐二, 第 89 回日本生化学会大会, 2016/9/27, 国内.
11. 抗体薬物複合体の創製に向けた癌細胞特異的単鎖 Fv-Fc の修飾法, ポスター, 前田祐加, 榎元友里恵, 吉川大和, 橋本駿, 辻井温子, 加藤太一郎, 伊東祐二, 第 89 回日本生化学会大会, 2016/9/27, 国内.
12. O 型糖鎖結合性一本鎖抗体 (scFv) 固定化蛍光性ナノ粒子を用いた成人 T 細胞白血病 (ATL) 診断ツールの開発, 口頭, 松本光, 新地浩之, 吉満誠, 若尾雅広, 伊東祐二, 隅田泰生, 第 89 回日本生化学会大会, 2016/9/27, 国内.
13. 血液脳関門の通過を目指したトランスフェリンレセプター特異的 VHH 抗体の単離, 口頭, 宮本結花, 岸本聡, 佐竹貴莉子, 藤崎奏, 加藤太一郎, 中野了輔, 高木さやか, 高橋信明, 伊東祐二, 第 89 回日本生化学会大会, 2016/9/27, 国内.
14. 抗原免疫したアルパカ VHH 抗体ファージライブラリからの抗体フラグメント特異的 VHH 抗体の単離と特性解析, ポスター, 佐竹貴莉子, 宮本結花, 岸本聡, 加藤由貴子, 加藤太一郎, 萩原義久, 赤澤陽子, 松田知成, 宮崎誠生, 清瀬紀彦, 伊東祐二, 第 89 回日本生化学会大会, 2016/9/27, 国内.
15. ヒト抗体ファージライブラリを用いた抗体医薬品の抗原性解析システムの構築, ポスター, 三重野亮子, 加藤由貴子, 伊東祐二, 第 89 回日本生化学会大会, 2016/9/27, 国内.
16. Covalent conjugation of a variety of functional ligands to antibody through Fc-specific affinity peptide in a symposium: Potential of antibodies at new frontiers, 口頭, Ito Y, Kanayama Y, Hayashi Y, Takahashi N, The 89th Annual Meeting of the Japanese Biochemical Society, 2016/9/26, 国内.

17. Evaluation of In-111 labeled trastuzumab using a novel site-specific conjugation technique of human IgG, ポスター, Nakata N, Shoyama Y, Hayashi A, Tsujii A, Hashimoto S, Ito Y, 日本薬物動態学会第31回年会, 2016/10/13-15, 国内.
18. Synthesis of a plinabulin-IgG binding peptide hybrid: possibility of new cancer treatment strategy using non-covalent-type antibody-drug conjugate, 口頭, Muguruma K, Shirasaka T, Kawamata R, Akiyama D, Arima R, Kikkawa R, Taguchi A, Takayama K, Taniguchi A, Ito Y, Hayashi Y, The 53th Japanese Peptide Symposium, 2016/10/26, 国内.
19. Development of fibronectin-based small protein harboring a structurally constrained HER2-binding peptide, ポスター, Kitazawa M, Kadonosono T, Shiozawa T, Yimchuen W, Kuchimaru T, Taki M, Ito Y, Kondoh S, The 53th Japanese Peptide Symposium, 2016/10/26, 国内.
20. Construction of Cryptand Library via the Gp10 Based-Thioetherification (10BASE (10BASEd-T), ポスター, Mochizuki K, Ito Y, Minami M, Taki M, The 53th Japanese Peptide Symposium, 2016/10/26, 国内.
21. Site-specific chemical modification of antibody by affinity peptide for development of new antibody drugs, 口頭, Ito Y, Kishimoto S, Kato D, Hayashi Y, Takayama K, Muguruma K, Kanayama Y, Takahashi N, Nakano R, Takagi S, The 53th Japanese Peptide Symposium, 2016/10/27, 国内.
22. Affinity Purification of IgY from Egg Yolk by IgY-binding Peptide Developed with T7 Phage Display Screening, ポスター, Khan K, Himeno A, Rafique A, Imamura A, Hatanaka T, Ito Y, The 53th Japanese Peptide Symposium, 2016/10/27, 国内.
23. Development of a high-affinity anti-PD-1 small protein harboring a constrained PD-1-binding peptide, ポスター, Shiozawa T, Kadonosono T, Kitazawa M, Yimchuen W, Kuchimaru T, Taki M, Ito Y, Kondoh S, The 53th Japanese Peptide Symposium, 2016/10/27, 国内.
24. Covalent Labeling of Immunoglobulin G by a Reagent Derived from a Human IgG-specific Affinity Peptide, ポスター, Himeno A, Khan K, Kato K, Ito Y, The 53th Japanese Peptide Symposium, 2016/10/27, 国内.
25. NGS 網羅的配列解析による機能的 VHH 抗体の単離同定と革新的バイオ医薬品創製への応用, 伊東祐二, 大阪大学蛋白質研究所セミナー～抗体創薬の最前線～「バイオ医薬品開発の鍵となる分子設計技術」, 2016/11/1, 国内.
26. Identification of functional antibodies from antibody phage display library using next generation sequencer, 口頭, Okawa (Enomoto) Y, Kikkawa Y, Umemura U, Fujiyama F, Mieno R, Kato Y, Kato D, Ito Y, The Annual meeting of the Molecular Biology Society of Japan, 2016/12/1, 国内.
27. ファージライブラリーと NGS による網羅的配列解析を組み合わせた手法による機能性抗体・ペプチドのデザイン (シンポジウム: バクテリオファージの最前線と展望), 口頭, 伊東祐二, 第39回日本分子生物学会年会, 2016/12/2, 国内.
28. IgG 抗体への新規機能付加を目的とした Fc 部位特異的な VHH コンジュゲートの作製と機能評価, 口頭, 岸本聡, Abdor Rafique, 宮本結花, 佐竹貴莉子, 宮本結花, 藤崎奏, 加藤太一郎, 伊東祐二, 第23回日本生物工学会九州支部 飯塚大会, 2016/12/3, 国内.

29. Development of IgY purification system using IgY binding peptide isolated by T7 phage display technology, 口頭, Khan K, Himeno A, Rafique A, Imamura A, Hatanaka T, Ito Y, 第 23 回日本生物工学会九州支部飯塚大会, 2016/12/3, 国内.
30. CCAP 法による新規抗体薬物複合体の作製とその腫瘍細胞成長阻害活性評価, 口頭, 横田璃里, 前田祐加, 橋本駿, 辻井温子, 加藤太一郎, 馬場昌範, 伊東祐二, 第 23 回日本生物工学会九州支部飯塚大会, 2016/12/3, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 機能性ペプチドのデザインと医薬への応用, 伊東祐二, 第 48 回若手ペプチド夏の勉強会－特別講演, 2016/7/31, 国内.
2. フェージライブラリーを使った機能性抗体・ペプチドの設計と抗体精製, 医薬品創製への展開”, 伊東祐二, 生物工学会 2016 年度大会ランチョンセミナー（東ソー）, 2016/9/30, 国内.

(4) 特許出願

なし

平成28年度 委託研究開発成果報告書

## I. 基本情報

事業名：(日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業  
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

研究開発課題名：(日本語) 次世代抗体医薬品等の品質・安全性評価法の開発  
(英語) Development of evaluation methods for quality and safety of next-generation monoclonal antibody therapeutics

研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構  
生物機能利用研究部門 新産業開拓研究領域 ユニット長 瀬筒秀樹  
所属 役職 氏名：(英語) National Agriculture and Food Research Organization, Institute of Agrobiological Sciences, Transgenic Silkworm Research Unit, Leader, Hideki Sezutsu

実施期間：平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月31日

分担研究 (日本語) トランスジェニック動物(カイコ)による改変抗体の開発  
開発課題名：(英語) Development of engineered antibody produced by transgenic animal (transgenic silkworm)

## II. 成果の概要(総括研究報告)

研究開発代表者：国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 多田稔 総括研究報告を参照。

## III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧(国内誌 0件、国際誌 0件)

なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 蚕業革命を支える組換えカイコ基盤技術の開発と展望, 口頭, 瀬筒秀樹, 農研機構シンポジウム「第1回カイコ・シルク産業の未来～蚕業革命による新産業創出に向けて～」, 2017/1/19, 国内
2. 遺伝子組換えカイコによる医薬品開発プラットフォームの構築, 口頭, 瀬筒秀樹, 日本薬学会シンポジウム, 2017/3/27, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 光るシルクと新産業創出, 瀬筒秀樹, 農研機構市民講座, 2016/7/9, 国内
2. 遺伝子組換えカイコによる医療用有用タンパク質の生産技術等の開発, 瀬筒秀樹, 徳島大学大学院医歯薬学研究部共通講義「ゲノム創薬特論」, 2016/7/15, 国内
3. カイコの遺伝子組換え利用・昆虫利用の新展開 -, 瀬筒秀樹, 平成 28 年度 知の市場公開講座 NIAS オープンカレッジ, 2016/10/12, 国内
4. カイコの蛋白質生産系としての可能性, 瀬筒秀樹, 平成 28 年度 JBA 政策情報セミナー, 2016/11/28, 国内
5. 光るカイコとシルクの可能性, 瀬筒秀樹, 愛国学園市民講座, 2017/1/10, 国内
6. 蚕業革命！光るカイコがつくる新産業, 瀬筒秀樹, 第 73 回サイエンスカフェ伊丹, 2017/2/4, 国内

(4) 特許出願

なし

平成28年度医療研究開発推進事業費補助金  
(医薬品等規制調和・評価研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業  
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

補助事業課題名： (日本語) 次世代抗体医薬品等の品質・安全性評価法の開発  
(英語) Development of evaluation methods for quality and safety of next-generation monoclonal antibody therapeutics

補助事業担当者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部 部長 広瀬明彦  
所属 役職 氏名： (英語) Akihiko Hirose, Ph.D.  
Director, Division of Risk Assessment  
National Institute of Health Sciences

実施期間： 平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月31日

分担研究 (日本語) 製法変更に伴う製剤中化学物質等の安全性評価手法に関する研究  
分担課題名： (英語) Study on the safety assessment methodology for chemical impurities in biologics produced by single use system.

II. 成果の概要 (総括研究報告)

補助事業代表者： 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 多田稔 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0件、国際誌 1件)

1. Managing the quality of biologics manufactured by single-use systems: A Japanese perspective, Akiko Ishii-Watabe, Akihiko Hirose, Sei Murakami, Takehiro Okumura, Hiroyuki Matsuda, Daisuke Kajihara, European Pharmaceutical Review, 21(2): 8-12, 2016.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 低分子不純物の許容値の考え方, シンポジウム: バイオ医薬の品質および不純物管理に係わる安全性評価: 現状と未来, 口頭, 広瀬明彦, 第43回日本毒性学会学術年会(名古屋), 2016/6/30,

国内.

2. Toxicity evaluation of extractables and leachables from apparatus using in the Single-Use System, ポスター, Akihiko Hirose, Tomoko Kawamura, Mariko Matsumoto, Takashi Yamada, Atsushi Ono, Akiko Ishii-Watabe, 第 53 回欧州毒性学会 (セベリア)、2016/9/6、国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
該当なし

(4) 特許出願  
該当なし

平成28年度医療研究開発推進事業費補助金  
(医薬品等規制調和・評価研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業  
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

補助事業課題名： (日本語) 次世代抗体医薬品等の品質・安全性評価法の開発  
(英語) Development of evaluation methods for quality and safety of next-generation monoclonal antibody therapeutics

補助事業担当者 (日本語) 石井明子 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 部長  
所属 役職 氏名： (英語) Akiko Ishii-Watabe, Director, Division of Biological Chemistry and Biologics, National Institute of Health Sciences

実施期間： 平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月31日

分担研究 (日本語) 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

分担課題名： (英語) Studies on quality and safety evaluation of next generation therapeutic antibodies manufactured using novel bioprocessing methods

## II. 成果の概要（総括研究報告）

補助事業代表者：国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 多田稔 総括研究報告を参照。

## III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 1件）

1. Ishii-Watabe A, Murakami S, Okumura T, Matsuda H, Kajihara D, Hirose A: Managing the quality of biologics manufactured by single-use systems: A Japanese perspective, *Eur Pharm Rev* 2016, 21(2), 8-12

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. バイオ医薬品の不純物評価・管理の概要，口頭，石井明子，第43回日本毒性学会学術年会シンポジウム，2016/6/30，国内
2. バイオ医薬品製造工程におけるシングルユースシステム関連の品質リスクマネジメント，口頭，石井明子，バイオエンジニアリング研究会シングルユース小委員会講演会 シングルユースの現状と課題 ～品質管理と Extractable & Leachables～，2017/3/16，国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 「バイオ医薬品」どんな薬？何に効く？ーインスリンから最新の抗体医薬品まで，石井明子，国立医薬品食品衛生研究所 一般公開 衛研講座，2016/7/23，国内

(4) 特許出願

該当なし

平成 28 年度医療研究開発推進事業費補助金  
(医薬品等規制調和・評価研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業  
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices
- 補助事業課題名 : (日本語) 次世代抗体医薬品等の品質・安全性評価法の開発  
(英語) Development of evaluation methods for quality and safety of next-generation monoclonal antibody therapeutics
- 補助事業担当者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 室長 橋井 則貴  
所属 役職 氏名 : (英語) National Institute of Health Sciences, Division of Biological Chemistry and Biologicals Chief of Section, Noritaka Hashii
- 実施期間 : 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) 次世代抗体医薬品の構造評価技術の開発に関する研究  
分担課題名 : (英語) Study on development of structural analytical method of next-generation monoclonal antibody therapeutics
- 補助事業分担者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 室長 橋井 則貴  
所属 役職 氏名 : (英語) National Institute of Health Sciences, Division of Biological Chemistry and Biologicals Chief of Section, Noritaka Hashii

II. 成果の概要 (総括研究報告)

補助事業代表者 : 国立医薬品食品衛生研究所・生物薬品部・多田 稔 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 1 件、国際誌 0 件)
1. 橋井則貴, “HPLC, GC の測定条件設定テクニックと解析 事例集” 第 7 章 構造を確かめる 第 5 節 水素重水素交換/質量分析による抗体医薬品の高次構造評価, (株) 技術情報協会, 東京, pp.158-159 (2016)
- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. バイオ医薬品開発と質量分析，口頭，橋井則貴，第 29 回バイオメディカル分析科学シンポジウム，2016/9/3，国内
2. 水素重水素交換／質量分析法の糖鎖－タンパク質間相互作用解析への応用，ポスター，橋井則貴，鈴木琢雄，蛭田葉子，石井明子，第 89 回日本生化学会大会，2016/9/26，国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当無し

(4) 特許出願

該当無し