

事業部展望 医薬事業本部

1 医薬品研究開発支援サービスの現状と展開

当社では1995年に医薬品研究開発支援サービスを本格的に開始して以来、医薬品の研究開発全体を総合的に支援する体制を構築してまいりました。図1に当社の医薬品受託サービスを示します。CMC (Chemistry, Manufacturing & Controls) 分野では当社のあらゆる分析技術を駆使して、開発の初期から承認申請まで研究開発段階に応じたレギュレーションに従い、試験法検討、バリデーション、品質試験、安定性試験等を実施しています。また製剤開発における製剤処方の評価、不純物の分取精製／構造解析、金属分析、微生物試験などのニーズにも対応いたします。当社は、安定性試験において海外申請を含む大型のcGMP試験を実施し、FDA査察に合格した実績も有します。医薬品製造においては製品の出荷試験や様々な問題解決のお手伝いをしております。バイオアナリシス分野では高速液体クロマトグラフィー

／タンデム質量分析法 (LC/MS/MS) による微量定量技術を得意技術とし、非臨床トキシコキネティック (TK) 試験、臨床ファーマコキネティック (PK) 試験など多数の受託実績をあげており、TK試験においては1998年から2009年まで、医薬品医療機器総合機構による5回の査察でいずれもA評価を受けています。また、*in vitro* の薬物動態評価技術を確立して、探索研究におけるHTS (High Throughput Screening) 試験に必要なパッケージをご提供しており、さらにLC/MS/MSの技術を深化させて、マイクロドーズ試験における超微量薬物濃度測定や生体における代謝物の同定に展開しております。近年開発が盛んなバイオ医薬品については、当社はCMC分野、バイオアナリシス分野ともに必要な試験パッケージを揃えることで受託実績をあげています。現在、CMC分野を中心に製造販売承認申請支援、原薬等登録支援、日米欧への申請に関わる試験の資料作成とコンサルティングなどの業

務 (レギュラトリーサイエンス) に力を注いでいます。今後はCMC分野だけでなく非臨床試験にもコンサルティング業務を拡げること考えています。

今後、医薬品の研究開発は、癌、自己免疫疾患、神経変性疾患などより難治性の疾患に向けられるとともに、医薬品そのものが、従来の低分子医薬品にとどまらず、タンパク、核酸、細胞へと展開する方向にあると考えられます。FDAは、創薬における研究開発成功率を高める手段として技術革新 (オミックス、バイオマーカー、分子イメージング等) の重要性を説く概念 "critical path initiative" を提唱しています。このような動向のもとで、当社は今後、バイオアナリシス分野では多様な技術を応用したバイオマーカーなどの商品開発、CMC分野では新たな医薬品とレギュレーションに応じた分析技術、試験法の開発に努めます。当社はお客様の研究開発のスピードアップと成功確度の向上に貢献してまいりたいと考えております。

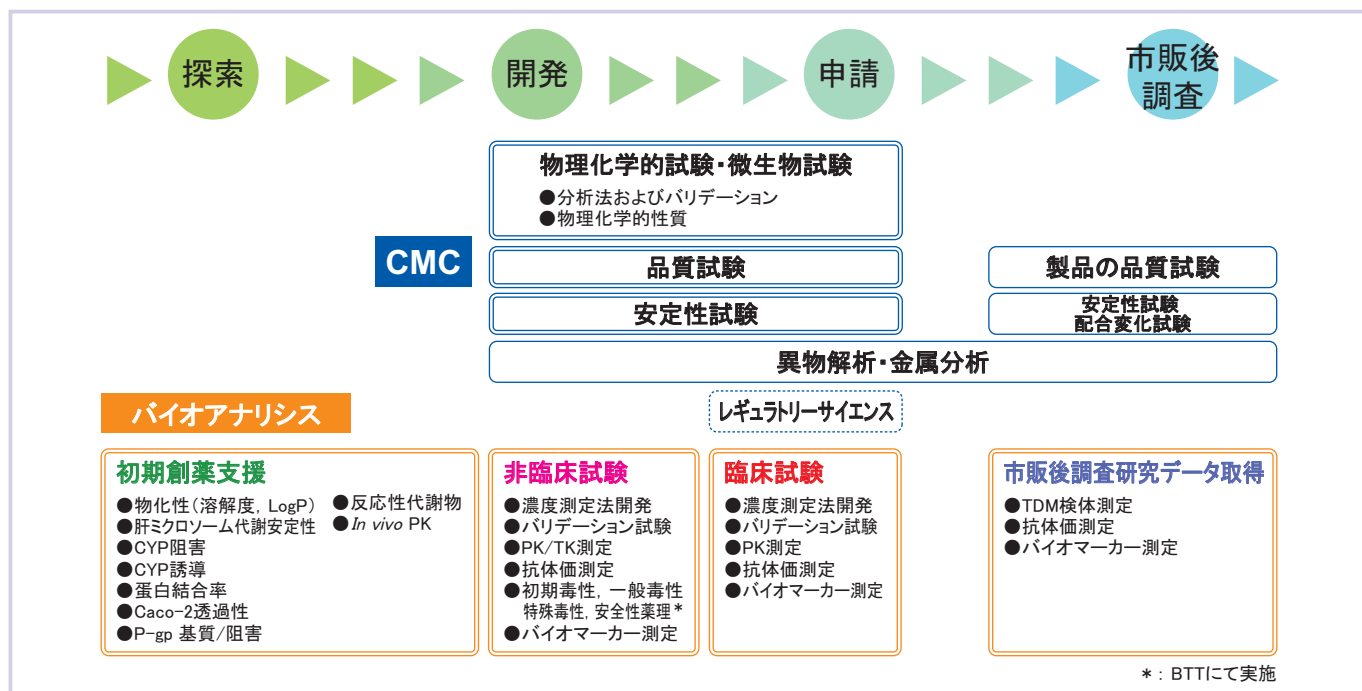


図1 医薬品研究開発の流れと当社の受託サービス



写真1 (株) SCAS-BTT Bioanalysis (SBB)

一方、医薬品の世界市場は、今後アジアなど新興国の成長が見込まれ、研究開発においても新興国をにらんだグローバル化が進むものと認識しております。当社は、昨年5月に韓国最大の毒性試験受託機関である(株) Biototech (BTT) との共同出資により(株) SCAS-BTT Bioanalysis (SBB) を設立しました。昨年7月に韓国FDAのGLP認証(トキシコキネティクス(TK)試験)を受け、国際的に信頼される受託機関として、非臨床試験、臨床試験に関わる分析試験を実施することが可能となりました(写真1)。当社はSBBによる高品質な分析試験を適正な価格でかつ迅速にお客様にご提供することで、お客様のアジア共同治療などグローバル展開の支援が出来るものと考えております。また、BTT社との契約も締結し、非臨床試験についてはバイオアナリシス支援にとどまらず、毒性試験とのパッケージサービスをご提供できる体制を整えました。

当社は、今後も医薬品の研究開発のトータルサービスに向けて、業容、技術、商品を拡大してまいります。

2 新規技術および商品の紹介

医薬品開発においては、創薬初期段階から市販後調査に至るまで、各段階

において開発薬剤の物性評価、有効性評価や安全性評価など、様々な評価試験が必要になります。当社では、多岐にわたる医薬品の評価試験系を有しており、総合的な医薬品開発支援サービスを行っております。その

中で、最近のニーズならびに今後の方向性を考慮して拡充してきた4項目、

- (1) 創薬初期支援商品
- (2) バイオ医薬品の生体試料分析
- (3) バイオ医薬品の品質試験
- (4) バイオマーカー測定

について、ご紹介させていただきます。

(1) 創薬初期支援商品

医薬品の研究開発において、シード化合物からのリード化合物創製、次いでリード化合物の最適化による候補化合物の創製を行う段階までを創薬の初期段階と位置づけることができます。この創薬初期段階においては合成されたスクリーニング化合物に対して薬効

試験、物性試験、薬物動態試験、安全性試験を行い、その結果を元に、次のスクリーニング化合物のデザイン合成を行う創薬サイクルを効率よく回すことが非常に重要となります。このため、実施される各試験には可能な限り短期間で、且つ、明確な結果を示すことが求められます。

当社では創薬初期段階の*in vitro*試験として、遺伝子レベル、タンパク質レベル、細胞レベルの試験への対応が可能となっています。アッセイ法としてPCR(Polymerase Chain Reaction)法、比色(吸光、蛍光、発光)法、免疫学的手法、フローサイトメトリー(FCM)法、SPR(Surface Plasmon Resonance: 表面プラズモン共鳴)法、LC/MS/MSを用いた化合物定量などの基礎技術を組み合わせることで、多様なアプリケーションをご提案することができます。創薬初期段階の*in vivo*試験への対応としては、動物の血中や様々な組織中の化合物について高感度定量の技術を有しています。これらの技術を活かし、創薬初期段階の多様な試験を受託できる体制を築いてきました。表1に当社が構築した種々の試験項目を示します。

表1 初期薬物動態スクリーニング向け*in vitro*試験

試験項目	内容
代謝安定性試験	肝ミクロソームなどを用いた残存率測定
肝クリアランス予測試験	凍結肝細胞を用いた浮遊培養法もしくは単層培養法
Cytochrome P450阻害試験	肝ミクロソームを用いたCytochrome P450各分子種阻害
膜透過性試験	Caco-2細胞もしくはMDCK II細胞を用いたトランスウェル法
トランスポーター試験	MDR1-MDCK II細胞を用いたP-糖タンパク親和性もしくは阻害試験
タンパク結合試験	平衡透析法、限外ろ過法、超遠心法
酵素誘導試験	凍結肝細胞を用いた活性評価もしくはmRNA定量
反応性代謝物検出試験	グルタチオン、ダンシル化グルタチオントラッピング法

また、ラット、マウスの簡易ファーマコキネティクス（PK）測定や組織移行性評価など、投与液調製から動物への投与、経時的採血、濃度測定までの一括サービスを提携の動物施設と共に提供しています。

今後、ハイコンテンツスクリーニングなどの新規技術を導入し、試験の幅を拡げるとともに、初期の毒性スクリーニングに関しても試験項目を充実し、迅速な対応ができる体制を構築してまいります。

(2) バイオ医薬品の生体試料分析

糖タンパク質や抗体などのバイオ医薬品は、疾患部位への作用の特異性が高く、生体成分を模倣したものでは副作用も比較的少ないことから、薬物療法に新たな選択肢を提供するとともに、製薬企業のパイプラインとして重要な位置付けを占めるようになってきました。バイオ医薬品、核酸医薬品の分析では、生体成分と類似の高分子であるため、従来の低分子医薬品に用いてきたLC、ガスクロマトグラフィ／質

量分析法（GC/MS）やLC/MS/MSなどのクロマトグラフィーとは異なる分析法・技術の開発が必要になります。当社では、抗原－抗体反応を利用したELISA（Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay）法、ECL（Electrochemi-luminescence；電気化学発光）法、ビーズアレイ法、SPR法をいち早く技術確立しており、表2に示すとおり、バイオ医薬品の生体試料中濃度測定、免疫原性試験のための試験法設定および分析法バリデーションデータの取得を、先端技術を用いた最適な試験法にて実施しております。今後も生体試料分析の先端技術を適宜取り入れて、ニーズに沿った測定サービスを提供いたします。

(3) バイオ医薬品の品質試験

表3に示すように、バイオ医薬品の品質評価試験は、現在は日

表2 バイオ医薬品の生体試料分析サービス

技術	ELISA, ECL, SPR, バイオアッセイ
サービス	標識体合成, 抗体作製支援, 試験法設定, バリデーション, 検体測定
測定対象	薬物, 抗薬物抗体, 中和抗体, 抗HCP (Host Cell Proteins) 抗体など
規制対応	信頼性基準, GLP
試験種類	血中動態, 免疫原性試験 (抗体測定), 相関性試験, 中和抗体測定

表3 原薬・製剤の品質評価試験

試験項目	評価項目	分析対象	主な分析技術
外観・性状	外観・性状, pH, 浸透圧		
確認試験	理化学試験	タンパク質の一次構造	アミノ酸分析, ペプチドマップ
		糖鎖パターン, 糖組成	逆相クロマトグラフィー, 陰イオン交換クロマトグラフィー-パルスドアンペロメトリ検出器, CE
		分子量	SDS-PAGE, SE-HPLC
		電気泳動パターン	SDS-PAGE, CE, cIEF
	生物学的試験	細胞バイオアッセイ	
免疫学的試験	ELISA, ECL, ウェスタンブロットティング		
純度試験	目的物質 目的物質関連物質 目的物質由来不純物 製造工程由来不純物 混入汚染物質	変異体	逆相クロマトグラフィー
		凝集体・多量体	SE-HPLC, SDS-PAGE
		電荷バリエーション	陽イオン交換クロマトグラフィー, CE, cIEF
		宿主由来タンパク質	ELISA, ECL
		残存DNA	定量PCR
力価試験	生物活性試験	ELISA, 細胞バイオアッセイ, SPR	
物質質量	タンパク質量	分光光度計, SE-HPLC, ELISA, SPR	

米 EU 医薬品規制調和国際会議 ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) で協議された品質に関するガイドライン、生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の規格及び試験方法の設定（Q6B）の内容に準拠して実施されます。安定性試験は、生物薬品の安定性試験（Q5C）や安定性試験ガイドライン（Q1A）を参考に実施されます。一方で、バイオ医薬品の品質評価試験項目については、バイオ医薬品の糖タンパク質としての特性や、低分子医薬品とは異なる製造方法に起因する不均一性を適切に評価するものを選択し、個々の医薬品にあった形で実施しなければなりません。

当社では、バイオ医薬品原薬および製剤の品質試験として、不均一性の評価のために実施されるペプチドマップ、キャピラリー電気泳動（CE）、キャピラリー等電点電気泳動（cIEF）、陽イオン交換クロマトグラフィー、凝集体・多量体を不純物として分析するためのサイズ排除クロマトグラフィー（SE-HPLC）や SDS-PAGE（Sodium Dodecyl Sulfate-Polyacrylamide Gel Electrophoresis）、力価を測定するための ELISA 法や細胞バイオアッセイ、SPR 法など、バリデーションから品質試験、各種安定性試験まで、ニーズに沿った測定サービスを提供いたします。

(4) バイオマーカー測定

バイオマーカーは、生物学的プロセス、病理学的プロセス、または治療に対する薬理学的反応の正確な指標として用いられるものと定義されています。医薬品開発においては、疾患・診

表4 バイオマーカー測定サービス

測定対象	概要
タンパク質	<ul style="list-style-type: none"> ・GLP, 信頼性基準下で対応可能 ・ファーマコダイナミクス (PD) / 毒性マーカー測定, 相関性試験など ・試料前処理, 抗体作製支援, 分析系の構築・最適化から実施 ・ELISA, ECL, ビーズアッセイ, LC/MS/MSによるタンパク・ペプチドバイオマーカーの定量 ・FCM法によるイムノフェノタイピング ・SPR法による分子間相互作用解析
DNA RNA	<ul style="list-style-type: none"> ・核酸の抽出, 品質管理から対応可能 ・マイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析 ・リアルタイムPCR, Bio-Plexによる発現解析, SNPsタイピングなど
内因性代謝物	<ul style="list-style-type: none"> ・Agilent Fiehn GC/MS metabolomics RTL libraryを用いた内因性代謝物約700化合物の網羅的解析

断マーカー、薬効マーカー、毒性マーカーとして用いられ、これらを駆使することによって、非臨床段階における薬効・毒性評価、解析レベルの向上、臨床段階においては従来困難であったヒトの薬効・安全性の評価、予測精度の格段の向上が期待されています。近年、オミックス技術（ゲノミクス、プロテオミクス、メタボロミクス）の発展・普及により、測定可能なバイオマーカーが増えており、医薬品開発における成功確率の向上、上市の迅速化のためのツールのひとつとして、医薬品開発には欠かせない測定対象となっています。

当社では、バイオマーカーのこれからの発展性に注目し、これらの分析法開発に、取り組んでいます。例えば、mRNA 発現解析や SNPs (Single Nucleotide Polymorphism : 1 塩基多型) 解析はリアルタイム PCR 法、液性タンパクは ECL 法、ビーズアレイ法、LC/MS/MS 法、細胞内・表面タンパクは FCM 法、低分子は GC/MS 法といったように、各種バイオマーカーの性質にあわせた様々な測定プラット

フォームを用いて、各種バイオマーカーの測定を行っております（表4）。今後、糖鎖や miRNA（マイクロ RNA）など、新たな分子がバイオマーカーとして利用される可能性もあり、技術動向、ニーズを捉えて対応可能な分子種を増やしていく予定です。

3 今後に向けて

今回ご紹介いたしました技術、商品は、今後ニーズが増えると予想されることから、継続した技術改良により、より良い商品をご提供できるよう努めます。一方、医薬品開発の成功率を向上させるための創薬戦略の転換や、創薬技術の目覚ましい進歩により、細胞医薬品や遺伝子医薬品といった新形態医薬品の開発が進められております。当社では創薬戦略動向を的確に捉えて新たな分析技術を確立し、ニーズに適合した商品開発を進めることで医薬品開発に貢献してまいりたいと考えております。また、海外展開をさらに進めるとともに業容を拡大することにより、お客様のニーズに応えてまいります。