

論文審査の要旨(甲)

| | |
|--|--------------------------------------|
| 申請者領域・分野 氏名 | 総合医療・健康科学領域プロテオソーム解析学教育研究分野 津山 博匡 |
| 指導教授氏名 | 早狩 誠 |
| 論文審査担当者 | 主 査 村上 学 副 査 澤村大輔, 大山 力 |
| (論文題目) バイオシミラー製剤採用に向けたバイオ医薬品の安全性・有用性の評価 | |
| <p>(論文審査の要旨)</p> <p>バイオ医薬品の中で糖鎖の付加がない単純タンパク質である顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte- colony stimulating factor、G-CSF) 製剤 (先行品およびバイオシミラー)、および各種抗体製剤 (キメラ型、ヒト化、そしてヒト型) の純度について検討し、その安全性を評価した。さらにキメラ型抗体製剤でエピトープマッピングを行い、中和抗体の性状について考察を加えた。</p> <p>G-CSF 製剤について 1)SDS-PAGE 法、2)逆相系、HPLC 法、3)MALDI-TOF MS 法で検討した。先行品およびバイオシミラーは高純度の G-CSF を含んでいること、MS 分析にて filgrastim 由来のピークが シングルピークを示したことから、filgrastim への化学修飾は生じていないと考えられた。結果として、現在発売されている先行品およびバイオシミラーの G-CSF 製剤の安全性は問題がないことが明らかとなった。</p> <p>各種抗体製剤について純度ならびにキメラ型抗体のエピトープマッピングを行った。各試料を還元条件下泳動後 CBB 染色したところ、全ての試料において、IgG の構成成分である分子量約 50kDa の H 鎖、および分子量約 25kDa の L 鎖を認めた。10 倍量の試料を用いた分析では各試料において H 鎖および L 鎖以外に分子量約 100kDa および 30kDa の複数のバンドが検出され、各製剤は抗体以外に複数の不純物を含んでいる 可能性が示唆された。</p> <p>等電点電気泳動法による分析では、infliximab において糖鎖の電荷に依存して分離された複数のバンドが認められた。同法が今後バイオシミラーとの品質比較試験として有用であることが明らかとなった。</p> <p>さらに、バイオ医薬品の 1 つであるキメラ型抗体製剤 (infliximab) に対する抗 infliximab 抗体をウサギで作製し、この抗体を用いて infliximab のエピトープマッピングを行った。少なくとも 3 箇所抗原部位を認めた。患者でも複数の中和抗体が産生されている可能性が示唆され、中和抗体のマルチタイプの検索が今後の抗体製剤による薬物療法への重要な指標となることを明らかにした。</p> <p>抗体製剤の中和メカニズムに関する重要な示唆を含み、今後の臨床を含めた研究に大きく寄与する内容であり、学位授与に値する。</p> | |
| 公表雑誌名 | 弘前医学 (2016, in press) |