

【別紙 バイオテクノロジー応用医薬品等の記載要領】

1. 本質記載

原則として、以下のように記載すること。

- (1) 由来及び構造情報を記載し、製造方法の詳細や遺伝子情報は記載しないこと。
- (2) 本文は、「●は、」で始めること。ここで●は、該当品目の JAN を意味すること。
- (3) 本文には、以下の①～⑤の内容を含むこと（記入例を表 1 に示す）。

- 基原 ①製造方法（抽出、合成又は遺伝子組換え等）
 ②由来及び型（天然型、類縁型又は融合型等）
 ③類縁型の場合は天然型との違い（置換型の場合は置換アミノ酸、断片型の場合は断片部分、修飾型の場合は修飾物質等）融合型の場合は構成成分等
- 基材 ④糖ペプチド又は糖タンパク質等の場合は産生細胞
- 構造 ⑤アミノ酸残基数、サブユニット数及び分子量（不均一性が高い場合）

【表 1 ①～⑤記入例】

	分類	記入例
①製造方法	a.抽出（天然由来/ 培養細胞由来）	<ul style="list-style-type: none"> ・ ヒトリンパ芽球で産生される ・ ヒトメラノーマ細胞で産生される ・ ヒト尿由来
	b. 合成	<ul style="list-style-type: none"> ・ 合成
	c. 遺伝子組換え	<ul style="list-style-type: none"> ・ 遺伝子組換え
②由来及び型	a. 天然型	<ul style="list-style-type: none"> ・ ヒトエリスロポエチン ・ □□アーゼの多型の主要なバリエーションの一つ ・ 第 VIII 因子の主要なアイソフォーム
	b. 類縁型	<ul style="list-style-type: none"> ・ ヒト成長ホルモンの類縁体 ・ ヒト組織プラスミノゲンアクチベータの類縁体
	c. 融合型等	<ul style="list-style-type: none"> ・ ヒト化モノクローナル抗体 ・ ヒト抗ヒト CD△モノクローナル抗体である IgG2 ・ 融合タンパク質

③類縁型の場合 は天然型との違 い、融合型の場 合は構成成分等	類 縁 型	a. 置換型	・A鎖の5番目のAsnがSerに、B鎖の8番目のThrがProに置換されている
		b. 断片型	・ヒト成長ホルモンの101~191番目のアミノ酸残基に相当する ・クリングル2ドメイン及びセリンプロテアーゼドメインからなる
		c. 修飾型	・平均2本のポリエチレングリコール(平均分子量5,000)が共有結合している(主な結合部位:Lys5、Lys15)
	d. 融合型	・マウス抗ヒトCD▲抗体の相補性決定部、並びにヒトIgG1のフレームワーク部及び定常部からなる ・1~133番目はヒトCD28の細胞外領域、また134~356番目はヒトIgG1のFc領域からなる	
④基材	a. ペプチド・タンパク質	(糖鎖が結合していないペプチドやタンパク質の場合は原則不要)	
	b. 糖ペプチド・糖タンパク質	・チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される ・△酵母により産生される ・マウスミエローマ(NS0)細胞により産生される	
⑤構造	単 量 体	a. 1本鎖	・〇個のアミノ酸残基からなるタンパク質
		b. 2本鎖以上	・〇個のアミノ酸残基からなるA鎖及び▽個のアミノ酸残基からなるB鎖から構成されるタンパク質
	二 量 体 以 上	c. 2量体以上(ホモ)	・〇個のアミノ酸残基からなるサブユニット2分子から構成される糖タンパク質(分子量:約xxx,xxx)
		d. 2量体以上(ヘテロ)	・〇個のアミノ酸残基からなるAサブユニット2分子及び▽個のアミノ酸残基からなるBサブユニット2分子から構成される糖タンパク質(分子量:約xxx,xxx)

留意点

- 1) 有効性・安全性等に特に影響しない製造方法や遺伝子情報は記載しないこと(例:シグナルペプチド、mRNAの由来組織)。また、一部の分子にのみ生じた意図しない修飾で、有効性・安全性等に特に影響しない場合は、本質記載に記載しないこと(例:N末端のピログルタミン酸形成、C末端のプロセシング)。意図した修飾の場合は、修飾の種類、平均結合数及び結合位置等を記載すること(例:PEG化、糖鎖改変)。
- 2) 産生細胞のサブラインは記載しないこと。

- 3) 分子量が均一なペプチド、タンパク質、修飾ペプチド及び修飾タンパク質の分子式及び分子量は、「分子式又は分子量」欄に記載し、本質記載には記載しないこと。分子量が不均一なペプチド、タンパク質、糖ペプチド、糖タンパク質、修飾ペプチド及び修飾タンパク質の場合は、分子全体の分子量を適正に反映する方法、例えば、理化学分析（質量分析法、超遠心分析法、電気泳動法、ゲル排除クロマトグラフィー等）による測定値又はアミノ酸部分の理論分子量に修飾部分の化学分析等による分子量測定値を加えた値を、“約 35,000”のように記載する（百位以下の桁は四捨五入）。分子量の根拠は、理化学的研究に関する資料の中で説明すること。

2. アミノ酸配列、糖鎖構造及びその他の修飾等

原則として、以下のように記載すること。

- (1) アミノ酸配列は、3文字（概ね 20 アミノ酸残基以下）又は1文字（概ね 21 アミノ酸残基以上）で表記すること。3文字で表記する場合はアミノ酸残基間を線で結び、1文字で表記する場合はアミノ酸残基間を線で結ばないこと。意図せず生じた翻訳後修飾や、一部の分子にのみ生じた修飾で、有効性・安全性等に特に影響しない場合は、修飾の位置と種類を脚注に記載すること。（記載例 6 及び 7 参照）
- (2) 意図した修飾は、構造及び結合方法等がわかるように記載すること。（記載例 3 及び 4 参照）
- (3) ジスルフィド結合は、システイン残基を「C-C」を用いてなるべく線同士が交差しないように結ぶこと。（記載例 1、2、3、4、6 及び 7 参照）
- (4) 糖鎖は、主な糖鎖又は活性等に影響する糖鎖の構造を結合位置ごとに記載すること。（記載例 5 及び 7 参照）
結合位置ごとの糖鎖構造が明らかでない場合は結合位置ごとに記載せず、糖鎖全体をまとめて記載して差し支えない。

3. 分子式及び分子量

- (1) 分子式及び分子量が均一なペプチド及びタンパク質の場合は、分子式及び分子量を「分子式又は分子量」欄に記載すること。修飾ペプチド及び修飾タンパク質等で、修飾等の種類及び結合数が均一な場合は、修飾されたペプチド及びタンパク質等の分子式及び分子量を記載すること（例：C末端のアミド化など）。（記載例 1 及び 3 参照）
意図せず生じた部分的修飾は、修飾されていないものとして計算すること（例：N末の部分的ピログルタミン酸形成、C末の部分的プロセッシングなど）。（記載例 6 及び 7 参照）
- (2) 糖ペプチド、糖タンパク質、修飾ペプチド又は修飾タンパク質で、分子式及び分子量が不均一な場合は、タンパク質及びペプチド部分の分子式

及び分子量を記載すること（例：糖タンパク質、PEG 化タンパク質等）。
〈記載例 4、5、6 及び 7 参照〉

- (3) 単純タンパク質であっても分子式及び分子量が不均一な場合は、分子式及び分子量を「分子式又は分子量」欄に記載しないこと（例：インターフェロン アルファ、第 VIII 因子等のサブタイプやアイソフォームがある場合）。
- (4) 分子量は、最新の原子量表を使って分子式から理論分子量を計算した後、小数点第 3 位で四捨五入して計算すること。N 末端、C 末端及び側鎖は非解離状態で計算すること。ジスルフィド結合がある場合、分子全体の分子式は S-S として計算すること。各ペプチドの分子式及び分子量は、ペプチド内ジスルフィド結合を S-S として計算し、ペプチド間ジスルフィド結合を SH（還元型）として計算すること。〈記載例 3 及び 6 参照〉

[記載例 1]

合成置換型ペプチド（均一）の例

（表 1 における分類：①b、②b、③a、④a、⑤a）

本質記載：

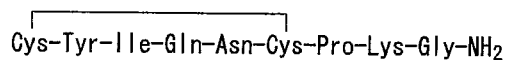
[英名]

● is a synthetic human oxytocin analog in which Leu at position 8 is substituted by Lys. ● is a peptide consisting of 9 amino acid residues.

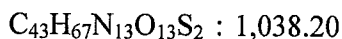
[日本名]

●は、合成ヒトオキシトシン類縁体であり、8 番目の Leu が Lys に置換されている。●は、9 個のアミノ酸残基からなるペプチドである。

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：



分子式及び分子量：



[記載例 2]

遺伝子組換え断片型ペプチド (均一) の例

(①c、②b、③b、④a、⑤a)

本質記載:

[英名]

● is a recombinant human growth hormone analog which corresponds to amino acids 101 – 191 of human growth hormone. ● is a peptide consisting of 91 amino acid residues.

[日本名]

●は、遺伝子組換えヒト成長ホルモン類縁体であり、ヒト成長ホルモンの101～191番目のアミノ酸に相当する。●は、91個のアミノ酸残基からなるペプチドである。

アミノ酸配列及びジスルフィド結合:

LVYGASDSNV YDLLKDLEEG IQTLMGRLED GSPRTGQIFK QTYSKFDTNS

HNDDALLKNY GLLYCFRKDM DKVETFLRIV QCRSVEGSCG F

分子式及び分子量:

$C_{455}H_{708}N_{122}O_{145}S_5$: 10,367.55

[記載例 3]

遺伝子組換え置換型断片型修飾型タンパク質 (均一) の例

(①c、②b、③a、③b、③c、④a、⑤a)

本質記載:

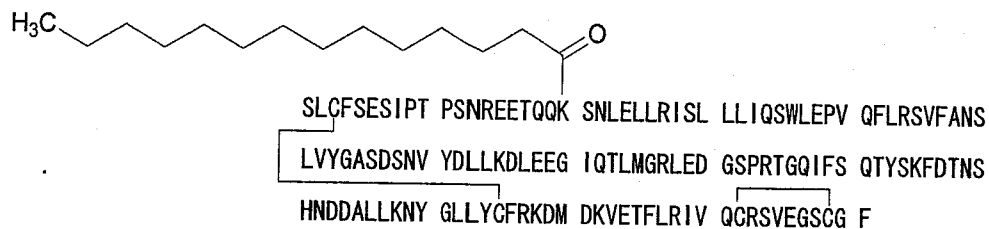
[英名]

● is a recombinant human growth hormone analog corresponding to amino acids 51 – 191 of human growth hormone, whose Lys at position 90 is substituted by Ser, and whose Lys at position 20 is myristoylated. ● is a modified protein consisting of 141 amino acid residues.

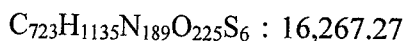
[日本名]

●は、遺伝子組換えヒト成長ホルモン類縁体であり、ヒト成長ホルモンの51～191番目のアミノ酸に相当し、90番目のLys残基がSerに置換され、20番目のLys残基がミリストイル化されている。●は、141個のアミノ酸残基からなる修飾タンパク質である。

アミノ酸配列, ジスルフィド結合及び修飾:



分子式及び分子量:



[記載例 4]

遺伝子組換え置換型修飾型 (PEG 化) 2 本鎖ペプチド (不均一) の例
 (①c、②b、③a、③c、④a、⑤b)

本質記載:

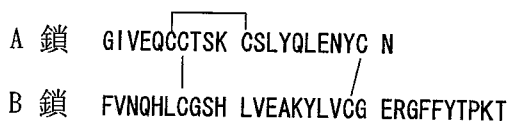
[英名]

- is a recombinant human insulin analog in which Ile10 in the A-chain and Leu15 in the B-chain are substituted by Lys, and to which an average of 2 to 3 polyethylene glycol polymers (molecular weight: ca. 5,000) are covalently bound (probable attachment sites: A-chain: Gly1, Lys10; B-chain: Phe1, Lys15, Lys29).
- is a pegylated peptide (molecular weight: ca. 15,000 – 20,000) whose peptide moiety is composed of an A-chain consisting of 21 amino acid residues and a B-chain consisting of 30 amino acid residues.

[日本名]

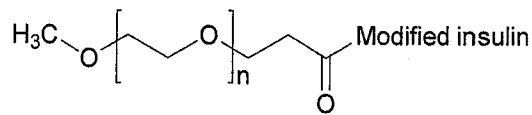
●は、遺伝子組換えヒトインスリン類縁体であり、A 鎖 Ile10 及び B 鎖 Leu15 が Lys に置換され、平均して 2~3 個のポリエチレングリコール (平均分子量: 約 5,000) が結合している (主な結合位置: A 鎖 Gly1, Lys10; B 鎖 Phe1, Lys15, Lys29)。●は PEG 化ペプチド (分子量: 約 15,000~20,000) であり、そのペプチド部分は、21 個のアミノ酸残基からなる A 鎖及び 30 個のアミノ酸残基からなる B 鎖から構成される。

アミノ酸配列及びジスルフィド結合:



A 鎖 G1, A 鎖 K10, B 鎖 F1, B 鎖 K15, B 鎖 K29 : PEG 化部位

PEG 結合 :



分子式及び分子量 :

$C_{257}H_{385}N_{67}O_{77}S_6$: 5,837.60 (ペプチド部分, 2本鎖)

A 鎖 $C_{99}H_{154}N_{26}O_{35}S_4$: 2,396.70

B 鎖 $C_{158}H_{235}N_{41}O_{42}S_2$: 3,444.94

[記載例 5]

遺伝子組換え糖タンパク質の例

(①c、②a、④b、⑤a)

本質記載 :

[英名]

● is a recombinant human interferon gamma, which is produced in Chinese hamster ovary cells. ● is a glycoprotein (molecular weight: ca.21,000) consisting of 146 amino acid residues.

[日本名]

●は、遺伝子組換えヒトインターフェロン ガンマであり、チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生される。●は、146個のアミノ酸からなる糖タンパク質 (分子量: 約 21,000) である。

アミノ酸配列 :

CYGDPPYVKE AENLKRYFNA GHSDVADNGT LFLGILKNWK EESDRKIMQS

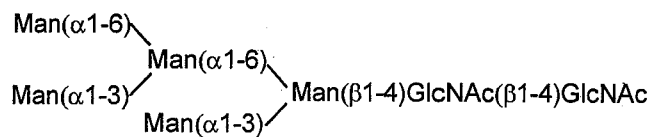
QIVSFYKFLF KNFKDDQSIQ KSVETIKEDM NVKFFNSNKK KRDDFEKLTN

YSVTDLNVQR KAIHELIVM AELSPAAGTG KRKRSQMLFR GRRASQ

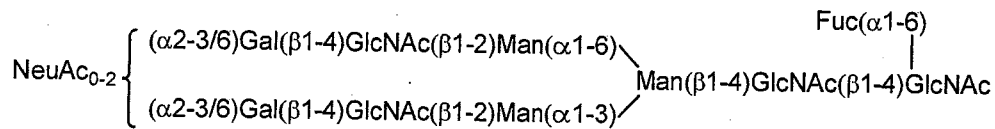
N28, N100 : 糖鎖結合

主な糖鎖の推定構造 :

N28



N100



分子量及び分子式：

$\text{C}_{761}\text{H}_{1206}\text{N}_{214}\text{O}_{225}\text{S}_6$: 17,145.41 (タンパク質部分)

[記載例 6]

遺伝子組換え融合型四本鎖糖タンパク質 (ヒト化抗体) の例

(①c、②c、③d、④b、⑤b)

本質記載：

[英名]

● is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human ○ monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG1. ● is produced in Chinese hamster ovary cells. ● is a glycoprotein (molecular weight: ca.155,000 – 160,000) composed of 2 H-chain (γ1-chain) molecules consisting of 459 amino acid residues each and 2 L-chain (κ-chain) molecules consisting of 214 amino acid residues each.

[日本名]

●は、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト○抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG1 のフレームワーク及び定常部からなる。

●は、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。●は、459個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2分子及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2分子で構成される糖タンパク質(分子量：約155,000～160,000)である。

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

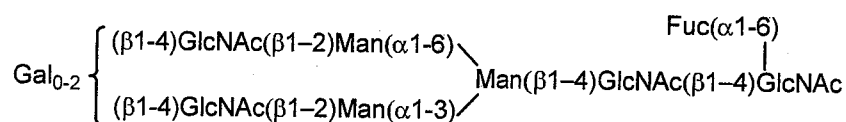
L鎖 ELGMTQSPSS VSASVGDVRT ITCRASHSIS TYLNWYQQKP GKAPKLLIYA
 ASLQSGVPS RFGSGSGTD FSLTINSLQP EDFATYYCQQ TFSPSGTFGQ
 GTKVELKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK LYACEVTHQG
 LSSPVTKSFN RGEC

H鎖 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFT SYWMSWVRQA PGKGLEWVAN
 IKQEGSEKTY VDATKGRFTI TRDNAKNSLY LQMSLRAED TAVYYCAREF
 ESTMTSVNAD YYYFYMDVWG KGTTVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG
 TAALGGLVKD YFPEPVTWSW NSGALTSGVH TFAVLQSSG LYSLSVVTV
 PSSSLGTQTY ICNVNHKPSN TKVDKRVKPK SCDKTHTCPP CPAPPELLGGP
 SVFLFPPKPK DTLNISRTPE VTCVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK
 TKPREEQYNS TYRVVSVLTV LHDWLNKKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK
 AKGQPREPQV YTLPPSREEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE
 NNYKTTTPVL DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ
 KSLSLSPGK

H鎖 E1：部分的ピログルタミン酸；H鎖 N309：糖鎖結合；H鎖 K459：部分的プロセシング

L鎖 C214 - H鎖 C232, H鎖 C238 - H鎖 C238, H鎖 C241 - H鎖 C241：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



分子量及び分子式：

$C_{6536}H_{10096}N_{1736}O_{2054}S_{48}$: 147,395.62 (タンパク質部分, 4本鎖)

H鎖 $C_{2251}H_{3472}N_{594}O_{693}S_{18}$: 50,520.39

L鎖 $C_{1017}H_{1580}N_{274}O_{334}S_6$: 23,181.45

[記載例 7]

遺伝子組換え置換型融合型二量体 (ホモ) 糖タンパク質の例

(①c、②c、③a、③d、④b、⑤c)

本質記載：

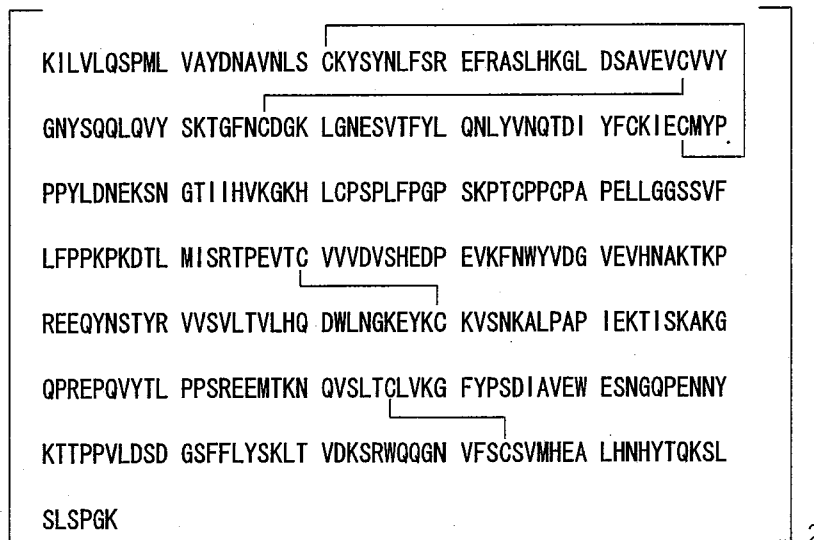
[英名]

● is a recombinant fusion glycoprotein composed of an extracellular domain of human CD28 in positions 1 - 133 and modified Fc domain of human IgG1 at positions 134 - 356, and whose amino acid residue at position 147 is substituted by Ser. ● is produced in mouse myeloma (NS0) cells. ● is a glycoprotein (molecular weight: ca. 90,000) composed of 2 subunit molecules consisting of 356 amino acid residues each.

[日本名]

●は、遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、1~133番目はヒトCD28の細胞外領域、また134~356番目は改変型ヒトIgG1のFcドメインからなり、147番目のアミノ酸残基がSerに置換されている。●は、マウスミエローマ(NS0)細胞から産生される。●は、356個のアミノ酸残基からなるサブユニット2分子から構成される糖タンパク質(分子量:約90,000)である。

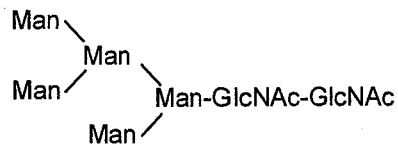
アミノ酸配列及びジスルフィド結合：



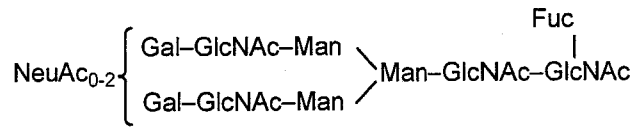
N18, N52, N73, N86, N110, N206 : 糖鎖結合 ; K356 : 部分的プロセッシング

活性に寄与する主な糖鎖の推定構造：

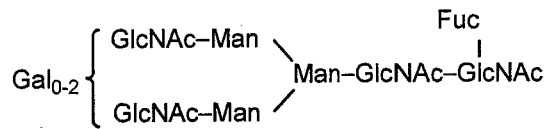
N18, N86



N52, N73, N110



N206



分子量及び分子式：

$C_{3604}H_{5538}N_{934}O_{1070}S_{34}$: 80,160.36 (タンパク質部分, 2量体)

単量体 $C_{1802}H_{2769}N_{467}O_{535}S_{17}$: 40,080.18