

(国立機関原子力試験研究費)。

ポリビニルピロリドン等の高分子添加剤と水との相互作用について、時間領域反射法を用いた誘電緩和測定を行ったところ、高分子との相互作用の強さが異なる2種類の水が存在することが示唆された。相互作用の強い水と弱い水との比は高分子および相対湿度によって異なること、相互作用の強い水の量は水分吸着等温線における単分子層吸着量とほぼ一致することを明らかにした。

6. 医薬品の品質管理に関する研究

医薬品の開発、製造、流通、行政規制等を取り巻く状況や技術に相応した品質システムのあり方・手法をまとめ、グローバルに通用する指針として提供することを目的として、医薬品の品質管理システムに関する研究(品質システム、薬事法制・ガイドラインのあり方、技術移転・変更管理、試験室の管理・市販後安定性試験)を行った(厚生労働科学研究/医薬安全総合研究事業)。

医薬品原薬製造における科学的品質保証を推し進めるため、化学物質情報部と協力して、原薬の物性制御を目指した結晶形の探索方法の検討、動物試験・臨床初期・スケールアップの各開発段階における不純物コントロール、近赤外を用いた工程管理技術、分析法の開発・バリデーションなどを官民共同で研究した(創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)。

米国FDAが現在推し進めつつある Process Analytical Technology (PAT) を活用した医薬品の品質管理戦略に着目して、FDAによるPAT推進の背景や欧米製薬企業のPAT活用戦略を把握するとともに、医薬品の品質管理におけるPAT活用の意義ならびに問題点を考察した。また、日本におけるPATに関する研究事例を紹介し、今後の我が国におけるPAT活用の方向性についても考察した(厚生労働科学研究/医薬安全総合研究事業)。

生 物 薬 品 部

部 長 川 西 徹

概 要

最近の新しいタンパク質性医薬品の申請状況をみると、その大きな特徴としてハーセプチンに代表されるようなヒト化抗体を含めたヒトモノクローナル抗体、およびヒト生理活性タンパク質を大きく改変した新しいタンパク質性医薬品の出現があげられる。前者についてはアミノ酸配列ではヒトと同一であるものの、最新の組換えタンパク質生産技術を駆使して開発・製造され、さらには生産効率の改善等を目指し、生産へのトランスジェニック動植物の利用等もはかられている。したがって特に糖鎖の差異あるいは汚染物質の問題等、製法に応じた

品質評価が必要とされる。後者については天然のタンパク質中の数個のアミノ酸の変換、あるいはポリエチレングリコール等の付加にとどまらず、複数の生理活性タンパク質の機能を医薬品として利用するため、それらの部分構造を融合させた新たなタンパク質が製品として開発されている。このようなタンパク質の品質を評価し、さらにその品質を管理するには、製品に応じた品質評価・管理戦略が必要と考えられる。生物薬品部の役割としては、そのための基盤となる研究を行うことにある。即ち、構造体としてのタンパク質の解析技術(高次構造解析および糖鎖構造解析)、生理活性物質としてのタンパク質の機能解析技術(臨床効果に直結した生物活性解析)の高度化をめざした研究に重点をおきながら、さらに新たな生物薬品開発の基盤となるタンパク質を中心とする生理活性物質に関する基礎的研究を推進することにあると考え、研究をすすめている。

国際調和関係では、ICH-Q5E(製造方法の変更に伴う生物薬品の同等性/同質性評価ガイドライン)の作成にむけ全面協力し、コンセプトペーパーの作成に引き続き、ガイドライン本体の作成作業を精力的に進捗させている。薬局方の国際調和においては一般試験法で大きな進展がみられた。まず調和に達していたSDSポリアクリルアミドゲル電気泳動法を14局第一追補の参考情報に収載させるとともに、タンパク質量法、ペプチドマッピング法、アミノ酸分析法、等電点電気泳動法、キャピラリー電気泳動法の合計5つの試験法について調和に達し、現在局方参考情報収載をめざして翻訳作業を行っている。この結果、薬局方の生物薬品関係の一般試験法の整備が一挙に進むことになる。

21世紀に入り、バイオテクノロジーを利用して開発された遺伝子、タンパク質、細胞、組織製品等が本格的に医療に応用されようとしており、産業界においてもその期待が高まっている。このような背景の中、わが国における医療用の生体由来製品(バイオロジクス)の開発、規制について広く議論する場として、バイオロジクスフォーラムの設立がはかられ、遺伝子細胞医薬部とともに当部がその事務局となる予定である。今後バイオロジクスフォーラムが、バイオロジクスの開発情報、規制に関わる緒問題についてのオープンな討論の場として活用され、わが国における有用かつ安全なバイオロジクス開発に貢献できるように展開できればと考えている。

人事面では、平成14年11月1日付けで日向昌司氏が厚生科学課併任となった。平成15年3月31日付けで長きにわたり当部に多大な貢献をされた太田美矢子主任研究官が定年退職した。また新見伸吾第2室長が第3室長に配置換えになり、石井明子研究員が主任研究官に昇格した。さらに原園景研究員が大阪支所生物試験部から異動した。平成14年12月31日付けで非常勤職員柴山理

恵氏が退職した。ヒューマンサイエンス振興財団ヒトゲノム・再生医療等研究事業支援研究者として在籍していた伊藤さつき氏が平成15年1月1日付けで科学技術振興事業団重点研究支援協力員として採用された。平成15年3月31日付けで袁進氏は日中笹川医学研究者（中国医学研究生）として一年間の研修を終え帰国した。平成15年4月1日付けで橋井則貴氏がヒューマンサイエンス財団の流動研究員として採用された。

海外出張は以下のとおりであった。川西部長：製造方法の変更前後の生物薬品の同等性評価法に関する専門家研究グループ会議に出席（ワシントン：平成14年9月7日～9月14日）、生物薬品の同等性／同質性の科学的評価法に関する会議に出席・講演（プラハ：平成15年2月25日～3月2日）、石井研究員：創薬等ヒューマンサイエンス総合研究推進事業により米国スタンフォード大学医学部で細胞生物学的手法を用いたバイオテクノロジー応用医薬品の評価方法に関する研究に従事（平成14年9月23日～平成15年3月22日）。

業務成績

1. 特別審査 新薬6件について審査した。
2. その他

薬事・食品衛生審議会の各種部会および約30品目の新薬および医療用具の承認審査に関わる専門協議（医薬局審査管理課、国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター）、日本薬局方規格および試験法の改正作業、国際調和作業（医薬局審査管理課）などに協力した。

研究業績

1. 生物薬品の特性と品質評価技術に関する研究

1) バイオテクノロジー応用医薬品等の特性解析及び品質評価技術の開発の一環として、安定同位体標識化合物を内部標準物質としたLC/MSによる糖タンパク質性医薬品の単糖組成分析法を開発した（HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）。

2) 細胞・組織加工医薬品・医療用具の品質等の確保に関する基盤研究の一環として、①LC/MSを用いた電気泳動ゲル内タンパク質の一次構造及び糖鎖を含む翻訳後修飾解析法を開発した。②細胞・組織由来目的生理活性タンパク質の新規体内動態解析法の開発を目的として、各種FlAsH反応性タグペプチドをTNF- α に付加させる方法の検討を行い、タグペプチドの付加法の最適化を行った。③annexin IIIがラット小型肝細胞の特性指標として有用である可能性を免疫化学的検討から示唆した。（厚生労働省科学研究費補助金）。

3) 医薬品の品質規格に関わる国際動向を踏まえた評価に関する研究の一環として、①遺伝子組換え型及び脳下垂体由来甲状腺刺激ホルモンを用いて、LC/MSを用いた糖鎖プロファイリング及び糖ペプチドマッピングの生

物薬品の特性・品質解析、品質評価法、及び同等性・同質性評価法としての有用性を評価した。②製造方法が変更されたバイオテクノロジー医薬品の変更前の製品との同等性／同質性に関する評価法について、最近の欧米の動向を調査するとともに、わが国に相応しい評価法を検討した。③多機能性バイオテクノロジー応用医薬品の標準品とバイオアッセイの設定について、肝細胞増殖因子を例として調査研究を行い、他の生物薬品にも適用できる共通の留意事項を明らかにした。④遺伝子治療用医薬品の品質・安全性確保の基準や試験法に関する研究として、アデノウイルスベクターに混入する増殖性アデノウイルスの迅速・高感度検出法について検討を行い、infectivity PCR法の有用性を示した（厚生労働省科学研究費補助金）。

2. 医薬品の有効性と安全性に関する生物化学的研究

1) ウロキナーゼ受容体、組織プラスミノゲン活性化因子およびマトリックスメタロプロテアーゼ-9のmRNA発現は、肝障害の指標となりうることを示唆する結果を得た（厚生労働省特別研究費）。

2) ミトコンドリア機能、カスパーゼ活性化、一酸化窒素等の画像化による肝細胞、内皮細胞等の細胞障害解析法の開発を開始した（厚生労働省科学研究費補助金）。

3. 生体内活性物質の作用機序と細胞機能に関する生物学的研究

1) 糖鎖の異なる4種類のヒト型フォリスタチンを分離し、それぞれ生物活性が異なることを明らかにした。

2) グルココルチコイドによる特異的な遺伝子発現促進のプロテアソーム阻害剤による抑制は共役抑制因子として作用するAP-1の構成成分であるc-fosの分解抑制によることを示唆する結果を得た。

3) ピリジルアミノ化及びLC/MS/MSを用いた組織・細胞由来複合糖質の糖鎖プロファイリング及び構造解析法を開発した（文部科学省科学研究費補助金）。

4) トロンボモジュリンがマウス乳癌MMT細胞の浸潤を促進することを明らかにした。

5) 細胞死に関わるカスパーゼによって特異的に切断される各種ペプチドおよびGFP類を結合させた融合タンパク質を作製し、カスパーゼの活性化を色の変化で捉えるプローブを開発した（HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究）。

6) GFP類とsrc homology domainを含むチロシンリン酸化反応検出用融合タンパク質を作製し、培養細胞に適用して発現させ、インビトロでチロシンリン酸化反応を蛍光変化で捉えることに成功した（文部科学省科学研究費補助金）。

4. 先端技術を利用した生体成分関連医薬品に関する基礎的研究

1) 哺乳類の機能性タンパク質を植物で発現させる方法

に関する調査を行った。

5. MFタンパク質科学による創薬研究

1) 核内受容体 (RXR α , RAR, FXA) へのリガンド候補化合物の検索用レポータープラスミドを最適化させ、リガンド候補の検索を行い、複数種の新たなりガンド候補化合物を見出した。

生 薬 部

部 長 合 田 幸 広

概 要

当部では生薬、生薬製剤の品質確保と有効性に関する試験・研究、生薬資源に関する研究、天然有機化合物の構造と生物活性に関する研究並びに、麻薬及び向精神薬等の乱用薬物に関する試験・研究を行っている。また、上記の業務関連物質について、日本薬局方をはじめとする公定医薬品規格の策定に参画するとともに、食薬区分に関する調査・研究並びに、天然薬物の規格に関する諸外国との国際調和を遂行している。さらに厚生労働省の共同利用型機器の管理・運営のとりまとめを行っている。平成14年度の組織再編により、麻薬、向精神薬関連の所掌が薬品部から当部に振り替えとなったため、当部の所掌業務が大きく広がった。

平成14年度当部の業務で特筆すべきことは、以下の二点である。まず、中国から輸入されたダイエットを目的とした未承認医薬品及び健康食品による健康被害の究明のため、部を上げて取り組んだこと、第二は、平成14年3月に西太平洋地区の5カ国6地域（日本、中国、韓国、ベトナム、シンガポール、香港）のregulatory authorities と the relevant research institutions の関係者により発足したWestern Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH) のNomenclature and Standardizationに関するFHH Sub-Committee (Sub-C) Meetingを、平成14年5月21日から24日にかけて主催したことである。

前者は、有機化学部、毒性部の協力を得て、N-ニトロソフェンフルラミン (NFF) が、肝障害の原因物質である可能性が非常に高いことを明らかにし、その概要は、平成15年2月12日、厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課から報道発表された。なお本研究は、厚生労働科学特別研究費「未承認医薬品及び健康食品による健康被害の原因究明のための研究」で遂行された。後者のFHH Sub-C Meetingは、当所28号館の会議室で開催し、参加者は、5カ国6地域、1国際機関33名（オブザーバー1名）であった。本会議では、お互いの局方について比較を行い、局方間の類似点と差違について、各国が良

く認識する必要があるが議論され、そのためのExpert working group (EWG) を設立することが了承された。さらに平成14年度の活動として、(1)各国の局方中に記載されている生薬の、名称と基原植物の比較、(2)各国の局方中の生薬のモノグラフ中の分析方法の比較、(3)各国の局方中の生薬及び、生薬分析に関する分析標準品のリスト化、(4)各国の局方中のvalidationされた生薬分析法のリスト化、(5)生薬の一般試験法に関する情報集積（局方収載、未収載を問わず）に関する5つのEWGが設立されることになり、各EWGの責任者と、各国のcontact personが決定された。さらに、本会議の決定に対応し、厚生労働科学特別研究として、生薬規格の国際調和に関する研究事業を遂行し、日本の薬局方の生薬規格等について国際的な発信を行った。

平成14年度の人事面の移動は衛研報告の120号に既に記載済みであり、退職者等はなかった。平成15年度では、4月1日付けで任期付きの연구원として、酒井信夫博士が採用された。所外연구원等としては、昨年に引き続き、下村裕子東京薬科大学名誉教授を客員연구원として受け入れた。同博士は引き続き、生薬の鑑定に関する研究を遂行されている。また、JICAのフィリピン薬局方プロジェクトの長期研修員として、Ms. Miores Caroline Imelda Bandayrelを受け入れた（平成14年8月12～9月19日）。

海外出張は、以下のとおりであった。合田幸広：韓国食品薬品安全庁で開催された、International Seminar on Harmonization of Oriental Herbal Medicinesでの講演（ソウル、大韓民国、平成14年9月25日～27日）、花尻瑠理：アメリカ薬剤学会で発表（トロント、カナダ、平成14年11月9日～16日）。

業務成績

1. アリストロキア酸混入の恐れのある生薬（サイシン、ボウイ、モクツウ、モッコウ）を含有する生薬製剤並びに生薬類（80品目）についてアリストロキア酸の分析試験を行い、結果について医薬安全局監視指導麻薬対策課に報告した。
2. 無承認無許可医薬品に関する買い上げ調査を行い、各都道府県より買い上げられたいわゆる脱法ドラッグ50品目50検体、瘦身用健康食品115品目117検体について、それぞれ、1-ベンジルペペラジン、 α -メチルトリプタミン、5-メトキシ-ジイソプロピルトリプタミン、 γ -ブチロラクトン、1,4-ブタンジオール及び、ノルエフェドリン、エフェドリン、フェンフルラミン、N-ニトロソフェンフルラミン、脱エチルフェンフルラミン、シブトラミン、マジンドールの分析試験を行い、結果について医薬安全局監視指導麻薬対策課に報告した。またその際、試験検査用標準品として、脱エチルフェンフルラミンを製造した。