

らかになり、NMR緩和時間が安定性の指標として有用であることが分かった（厚生労働科学研究／医薬等医療技術リスク評価研究事業）。

ポリビニルピロリドンと固体分散体にすることによって安定化させた非晶質ニフェジピンおよびフェノバルビタールについて、分子運動性の指標である緩和時間をAGV式に基づいて算出し、結晶化速度との関係を検討した結果、両者の温度依存性が一致し、安定性が分子運動性に密接に関連することが明らかになった（官民共同プロジェクト研究／創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）。

ショ糖、トレハロース、デキストランおよびショ糖-デキストラン混合物を添加剤として用いたカチオン性リポソーム凍結乾燥製剤について、保存安定性試験および動的粘弾性率測定を行った結果、動的粘弾性率測定に基づく製剤マトリックスの運動性がカチオン性リポソーム凍結乾燥製剤の保存安定性の評価に普遍的に適用できる指標であることが明らかとなった（官民共同プロジェクト研究／創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）。

メタクリル酸修飾デキストランを用い、低線量の線照射によってハイドロゲルマイクロスフェアを調製することができた。モデルタンパクとして β -ガラクトシダーゼを用いて検討したところ、メタクリル酸の修飾率を制御することにより、 β -ガラクトシダーゼの内包率が高く、適度な放出速度を有するマイクロスフェアを調製できることが明らかとなった（国立機関原子力試験研究費）。

ポリアクリル酸等の高分子添加剤とアセトアミノフェン等の非晶質薬物の固体分散体について、薬物-高分子間および高分子-水間の相互作用が非晶質薬物の結晶化速度に及ぼす影響を検討した結果、薬物と強固な相互作用を示す添加剤が結晶化抑制効果をもつことが分かった。固体分散体に吸着した水は系の運動性を高めるだけでなく、薬物-高分子間の相互作用を低下させることが明らかになった。

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、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を行い、GMPガイドライン案、技術移転ガイドライン案、品質試験室管理ガイドライン案および査察手法ガイドライン案を作成した（厚生労働科学研究／医薬等医療技術リスク評価研究事業）。

上記の品質管理システムに関する研究において得られた製薬企業における技術情報の流れと薬事行政（医薬品の審査、製造所の監視指導）における情報の流れとを対比させて、承認書の役割の重要性について検討するとともに、承認書の製造方法欄に記載すべき項目を提案した（厚生労働科学研究／医薬等医療技術リスク評価研究事業）。

マスターファイル制度に関しては、改正薬事法が平成17年4月に施行されるのに向けて、マスターファイル検討会

（座長：小嶋茂雄 国立医薬品食品衛生研究所薬品部長）において、その具体的な内容の検討作業が進められて、指針案〔原薬等登録原簿の利用に関する指針（案）〕がとりまとめられた。本研究では、原薬などの製造業者が、製造方法などに関するノウハウを含む情報を、製剤の承認申請者に開示することなく、規制当局の審査に提供できるようにするというマスターファイル制度の狙いを実現するには、わが国の制度をどのようなものとするべきかについて検討した（厚生労働科学研究／医薬等医療技術リスク評価研究事業）。

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、安全情報部と協力して、固形製剤のスケールアップ・生産における近赤外分光法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について、官民共同で研究した（官民共同プロジェクト研究／創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）。

生 物 薬 品 部

部 長 川 西 徹

概 要

生物薬品の承認審査体制が大きく変化した。即ち、当研究所の医薬品医療機器審査センターが、平成16年4月1日をもって医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構と統合して独立行政法人 医薬品医療機器総合機構に移行し、生物系審査部が新設され、今後医薬品の中で重要性を増すことが予想される生物由来製品の審査体制を強化するための準備が整った。もう一つ大きな変化は、新薬の承認審査において衛研の医薬品部門が担当してきた特別審査が同じく平成16年3月31日まで申請された製品をもって廃止された。当部は長年にわたり生物薬品の承認審査に深く関わってきているが、わが国における生物薬品の承認審査体制の強化の枠組みができつつあることは誠に喜ばしいことであり、承認審査体制の強化・充実が内容的にも実現してゆくよう、協力・支援してゆくことが重要と考えている。一方、新薬の規格試験法の試験を主な目的とした特別審査の廃止は、将来的に当部が果たすべき承認審査における役割の変化を象徴しているものと思われる。即ち製薬企業の技術レベルの向上によって、国が個別の製品の規格試験を自ら実施し確認する必要性は薄れ、むしろ物質面でも生産技術面でも多様化、高度化が著しい生物薬品の承認審査において、より高度な専門知識を動員しながら関与することが当部の役割であると思われる。そのためには、生物薬品の開発動向を常に捕捉し、医薬品として利用されるタンパク質等生体由来物質の構造解析法、機能解析法の高度化・標準化の基礎となる研究を展開しながら、その知識・経験を承認審査への協力・支援に生かすことが重要と考えられる。

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）が関係者の努力もあって11月のICH6でステップ2に到達することができた。最近承認申請されているバイオ医薬品の多くは、開発途上で製法変更をうけており、製法変更前後の製品の同等性/同等性評価は重要である。また生産方法に最新技術が動員されるバイオ医薬品の場合、認可された後も技術の進歩に伴い製法変更が望まれる場合が少なくない。したがって同等性/同質性評価法の確立、およびその国際調和は緊急な課題となっている。このガイドラインについては、引き続きステップ4に向けた検討が継続されるが、この後にはバイオ医薬品の後発品の同等性/同質性評価という次の課題が待っているものと予想される。

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、規制にかかわる諸問題について産官学を交えて広く討論する場を創成するために、昨年度よりバイオロジクスフォーラムの設立準備を行ってきたが、早川副所長を代表世話人、当部および遺伝子細胞医薬部を事務局として10月に設立を発表し、本年2月に第一回学術集会を開催した。集会へは約350名という多数の参加者があり、活発な討論が繰り広げられた。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、規制に関わる諸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、厚生科学課併任となっていた日向昌司主任研究官は平成15年6月1日付けで併任解除となった。平成15年10月1日付けで原園景研究員が主任研究官に昇格した。平成15年12月22日付けで山口彰子研究員が環境衛生化学部より異動になった。平成15年4月1日付けで河合洋研究員が主任研究官に昇格した。また、平成15年12月1日付けで橋本則貴博士が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流動研究員として採用された。平成16年4月1日付けで松石紫氏が科学技術振興機構技術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（ブラッセル：平成15年7月11日～7月19日）、製造方法の変更前後の生物薬品の同等性/同質性評価法に関する専門家会議に出席（ワシントン：平成15年9月21日～平成15年9月28日）、新見室長：IABS主催「生物薬品の特性解析および同等性/同質性評価に用いられる分析方法ワークショップ」に出席（平成15年6月10日～平成15年6月13日）。

業務成績

1. 特別審査 新薬10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35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、LC/MSを用いて糖タンパク質の部位毎の糖鎖構造を推定する方法を開発し、アポリポrotein B100の糖鎖結合部位毎の糖鎖を明らかにした（HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）。

2) トロンボモジュリンの作用を仲介すると考えられるトロンピンがHUVECにおいて増殖促進をおこす条件について検討を行った（HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）。

3) 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、LC/Q-TOF MS/MSを用いて、糖ペプチドのペプチド部位および糖鎖構造を推定する方法を開発し、臍帯血由来alpha-fetoprotein、及びセルロプラスミン等に結合している糖鎖を明らかにした。また、血清タンパク質に応用し、血清タンパク質およびその糖鎖を明らかにできることが示唆された。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、血中にあるタンパク質性医薬品のMS法による解析法の高感度化に成功した。小型肝細胞におけるアネキシンの発現がmRNAレベルで調節されていることをRT-PCR解析により明らかにした（厚生労働省科学研究費補助金）。

4) 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、安定同位体標識法を用いたLC/MSによる定量的糖鎖解析法を開発し、絨毛性性腺刺激ホルモンをモデルとして用いて、同分析法の糖鎖試験法としての有用性を評価した。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/同質性評価における、米欧の現状について調査を行った。抗体医薬品の現状と問題点を検討した。作成法の違いによる各種抗体医薬品の有用性と問題点を明らかにするとともに、抗体医薬品の作用機序、抗体療法の現状および今後の課題について明らかにした（厚生労働省科学研究費補助金）。

5) 製造方法の変更に伴う生物薬品の品質の変化について、単純タンパク質医薬品の検討を行った（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) 化学物質の安全性評価に関する検討を行う評価系として小型肝細胞の培養条件について基礎的検討を行った（厚生労働省特別研究費）。

2) 組織中の複数種のカパーゼの活性化、あるいは一酸化窒素とカルシウムイオンのリアルタイム同時画像化のための蛍光プローブを開発した（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化学的研究

- 1) 血管内皮細胞における VEGF 情報伝達系のプロテオーム解析について、蛍光標識二次元ディファレンスゲル電気泳動法の有用性を検討した。
- 2) 二次元電気泳動法で分離されたラット脳膜画分 GPI アンカー型タンパク質から糖鎖を切り出し、LC/MS を用いて糖鎖構造を解析した (文部科学省科学研究費補助金)。
- 3) 糖転位酵素遺伝子導入細胞をモデルとして、LC/MS を用いた糖鎖プロファイリング 二次元電気泳動法、レクチンプロットを組み合わせたグライコプロテオーム解析法を開発した (厚生労働科学研究費補助金)。
- 4) プロテアソーム阻害剤存在下で培養した肝細胞の核抽出物において、グルココルチコイド受容体と結合した c-fos 及び c-jun レベルが増加していることを明らかにした。
- 5) トロンボモジュリンの作用がトロンビンの特異的阻害剤により阻害されることから、培養系に持ち込まれたトロンビンの機能を亢進することにより、マウス乳ガン MMT 細胞の浸潤を促進することが示唆された。
- 6) 細胞内カスペーゼ活性化をプレートリーダーを用いて高効率に検出、解析するシステムを検討した (HS 創薬等ヒューマンサイエンス総合研究)。

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) トランスジェニック植物による抗体生産における問題点について検討した。
5. MF タンパク質科学による創薬研究
- 1) レポーターアッセイ系の改良により、リガンド候補化合物の検索が可能な核内受容体の種類を増やすとともに、見出したリガンド候補化合物について、作用機序を検討した。

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、無承認無許可医薬品に関する試験・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。

平成 15 年度当部の試験・研究業務で特筆すべきことは、まず、厚生労働科学研究費補助金等医療技術リスク評価研究事業として、一般用漢方処方の見直しに資するための有用性評

価 (EBM 確保) 手法及び安全性確保等に関する研究及び、専ら医薬品として使用される成分本質 (原材料) の有効性及び安全性等の評価に関する研究がスタートしたことである。前者は、一般用漢方処方の見直しを念頭にいた漢方処方に関する総合的な研究で、後者は、いわゆる食薬区分に関する総合的な研究である。平成 15 年度より厚生労働省の医薬食品局では、「健康食品」に係る制度のあり方に関する検討会及び、一般用医薬品としての生薬製剤 (西洋ハーブ) の審査のあり方についての検討会等が開催され、天然物由来である漢方処方・生薬・ハーブ類・機能性食品について様々な議論が交わされているが、以上の研究は、これらの天然物の有効性・安全性評価と制度的な区分に関し深く係るものである。また、平成 15 年度の厚生労働科学研究特別研究事業として、特に生薬の品質確保を目的として生薬中の農薬分析に関する研究が遂行されている。

国際協力では、引き続き Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH) の活動等に積極的に関与している。また、無承認無許可医薬品に関しては、本年度も医薬食品局監視指導・麻薬対策課及び地方衛生研究所等と連絡をとりながら、試験・研究を実施している。最近の特徴としては、通常の医薬品成分をいわゆる健康食品に意図的に添加する事例だけでなく、医薬品成分を一部改変した構造をもつ新規な成分を添加する事例が見られることであり、昨年度当部で検出、同定した *N*-ニトロソフェンフルラミンに引き続き、本年度もヒドロキシホモシルデナフィル、脱ジメチルシブトラミン等を同定、検出した。

平成 15 年度の人事面の移動は以下の通りである。平成 15 年 4 月 1 日付けで任期付きの研究者として採用された酒井信夫博士が平成 16 年 1 月より千葉大薬学部助手として転出した。また、平成 15 年 10 月 1 日より、系数七重博士が任期付きの研究者として採用された。また、平成 16 年 3 月 31 日付けで、主任研究官代田修博士が徳島文理大学香川校助教に就任するため退職した。また、同日付けで HS 財団の流動研究員であった田中理恵博士が退職した。さらに、平成 16 年 4 月 1 日付けで、内山奈穂子博士が任期付きの研究者として採用された。所外研究員等としては、昨年に引き続き、下村裕子東京薬科大学名誉教授を客員研究員として受け入れた。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、平成 16 年 4 月より、代田修博士を協力研究員として受け入れた。さらに、平成 15 年 5 月 6 日より 2 週間、シンガポールの Centre for Analytical Science, Health Sciences Authority の Ms. Low Min Yong を短期研修員として、平成 15 年 4 月 1 日より 4 ヶ月間、国際協力事業団フィリピン薬局方プロジェクトの研修生として、Ms. Cherry V. Alim を受け入れた。また、沖縄県衛生環境研究所担当官を対象に、沖縄県におけるマジックマッシュルームの生息地域の実態調査及び成分分析に係わる知識及び技術習得に関する研修を行った。