

Timeの品質保証, 及びContinual Improvementという概念の一例を示した。(厚生労働科学研究費補助金/医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)。

製剤開発における処方成分量の幅記載について, 承認事例を参考に, 取り上げ方と記載方法を検討し, 処方量記載のフレキシビリティの望ましいあり方を検討した。(厚生労働科学研究費補助金/医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

改正薬事法下における効率的なGMP監査手法のあり方に関わる研究においては, 昨年度作成した品質管理監督システムに関わるGMP査察メモを試用し, その評価も含め, 残りのシステムに関するGMP査察メモを作成した。また, 本研究が提唱し, すでに導入が決まっているシステム査察制度の実施にあたっての問題を抽出したところ, システム査察全般の体系化が課題として挙げられた。改正薬事法下における効率的なGMP監査手法のあり方に関わる研究においては, 調査対象ごとにGMP査察メモを作成した。また, 既にシステム査察手法を導入している海外事例 (FDA) 等から, システム査察導入への課題を調査し, GMP/QMS調査要領と本研究班のチェックリスト・査察メモとの連携を目指した。(厚生労働科学研究費補助金/医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

主薬を結晶とすることにより放出速度を制御する製剤設計をもつ全身作用型の経皮吸収製剤における品質確認のための基礎分析技術の開発を行った。テラヘルツパルス分光イメージング, 顕微レーザーラマン分光イメージング及び顕微赤外分光イメージング技術を用いたTDDS製剤中の主薬結晶の解析に関する研究を継続的に行った。また, 近赤外分光分析/イメージング手法を導入し, 結晶化過程の解析及び終末点の予測を可能とする特異的検出方法を開発し, これらの品質特性上, 機能性を有するTDDS製剤の品質保証に貢献する分析手法の導入を行った(厚生労働科学研究費補助金/医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)。

マイクロドーズ探索的臨床試験における被験物質の品質確保に関する指針を作成するとともに治験薬GMP通知案作成に貢献した(厚生労働科学研究費補助金/医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)。

7 国際動向を踏まえた医薬品の品質確保に関する研究

ICHの医薬品品質システム (Q10) ガイドライン案に対する一般からの主要意見には以下の論点があることを調査した: ①製品ライフサイクルを通じた継続的改善および包括的品質システムの必要性ならびにそれらの機会

を強調するためには, 具体的な議論が必要であること; ②ガイドライン案にある「上級経営陣」の機能は, 地域により組織的に異なることが明らかであるため, 具体的な説明・教育が必要であること; ③ガイドライン案に適用が任意であるとされている一部分は, 地域によっては法的な要件となっている(厚生労働科学研究費補助金/医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)。

ICHにおいて国際調和されつつある医薬品品質ガイドラインQ8の考え方をバイオ医薬品に応用する場合の可能性と問題点について分析, 考察した(厚生労働科学研究費補助金/医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)。

生物薬品部

部長 山口 照英

概要

医薬品開発や生産におけるグローバル化はバイオ医薬品にも及んでおり, 国際共同治験や世界市場を見据えた生産拠点の多様化などの取り組みが, 欧米ビッグファーマばかりで無くわが国の製薬企業においても活発化している。化学薬品の後を追うように, 欧米の製薬企業が中国やインドなどの中進国でのバイオ医薬品の生産拠点を活用するなどバイオ医薬品の開発を含めた変化が起こりつつある。国内製薬企業による抗体医薬等の有望なパイプラインを持つ欧米製薬企業のM&Aも活発化している。いずれこのような動きの中から新しいバイオ医薬品が生まれてくる可能性も高く, 世界レベルでの開発動向を見据えたバイオ医薬品評価法の開発や規制のあり方を常に考えておく必要がある。

このようなバイオ医薬品をめぐるもう一つの新たな波として, 1990年前後に承認されたバイオ医薬品の特許期間等の消滅が上げられる。この第1世代のバイオ医薬品の特許消滅を受けて, バイオ後続品の開発が世界的に進められるようになって来た。このバイオ後続品(バイオシミラー)の取り扱いをどのようにすべきかについて, 生物薬品を取り扱う規制当局やWHO, 製薬企業を含めてグローバルな議論が展開されている。ヨーロッパ医薬品庁(EMA)は, バイオシミラーに関する品質ガイドラインに加え, ヒト成長ホルモンやエリスロポエチン(EPO)などの製品ごとのバイオシミラー開発のための非臨床試験及び臨床試験に関するガイドラインを出しており, すでにバイオシミラーとしてのヒト成長ホルモンやEPOを承認している。また, FDAはまだガイ

ドラインを出すまでには至っていないが、活発な議論が継続されているようである。我が国においてもバイオシミラーの開発は既に進行中であり、評価指針の策定などが急務となっている。一方で、WHOも独自にガイドライン策定の動きを開始しているが、先進国でのバイオ後続品の議論と異なり、WHO案では十分な数の既承認薬を持たない開発途上国の動向も考慮しているために先進国での議論との間にずれが見られる。いずれにしても、今後バイオ医薬品の中にバイオ後続品の占める割合が大きくなっていくことは避けられない状況になりつつあり、その品質や安全性確保のあり方、承認申請ばかりでなく承認後を含めた有用性や安全性確保のための要件について明らかにしていくことが求められている。

一方、バイオ医薬品の新たな領域として免疫制御に関連するバイオ医薬品が数多く開発、あるいは候補品が開発パイプラインに登場しつつあることがあげられる。TNFやIL-6に関連する一連の製品から、がん免疫ワクチンやその複合製品など開発が進められており、特にEUでは関連する指針の策定も進められている。これらの製品の中では、重大な有害事象が見られたTGN1412のようなケースもあるが、ある意味では免疫制御に関する裾野の広がりを示している事故であったともいえる。今後も、免疫制御を目的とするバイオ医薬品が開発が進むと考えられ、その開発動向と安全性評価のあり方について先導的な研究が必要とされている。

以上のようないくつかの新たな潮流に対応し、かつより適切なバイオ医薬品の開発を促進するための規制に有用な技術開発、評価研究が当部に求められている。

人事面では平成20年2月1日付で、多田稔氏が研究員に採用され、第2室に配属された。また、豊田淑江氏、村岡ひとみ氏が非常勤職員として、平成20年1月17日、平成20年4月1日にそれぞれ採用された。さらに、伊藤さつき氏、古田美玲氏が、それぞれ平成19年11月1日にヒューマンサイエンス振興財団流動研究員として採用され、生物薬品部に配属された。平成19年11月1日に高倉大輔氏が財団法人日本公定書協会リサーチ・レジデントとして配属された。平成19年11月1日に篠原聡氏が重点支援研究員として配属され、平成20年1月から非常勤職員として配属された。平成20年1月21日に徳田敬代氏が非常勤職員として配属された。

海外出張は以下のとおりであった。山口部長は、WHOのバイオシミラーガイドライン作成のための専門家会議に出席した（スイス・ジュネーブ：平成19年4月18日～26日）。山口部長は、欧州遺伝子治療・細胞治療学会のサテライトシンポジウムおよび遺伝子治療薬の品質・安全性等の課題に関する専門家研究グループ会議に

出席した（ロッテルダム：平成19年10月28日～11月3日）。山口部長は、欧州及びフランスでの細胞治療薬の規制動向調査及び規制に関する意見交換のためにポールエーリッヒ研究所に出張した（ドイツ・ランゲン：平成20年3月16日～19日）。川崎室長は、バイオ医薬品の一般名称に関する意見交換のために第45及び46回医薬品国際一般名称専門家会議に出席した（スイス・ジュネーブ：平成19年11月18日～23日及び平成20年4月1日～4日）。川崎室長は、ヘパリンによる有害事象発症を受けたFDA主催のヘパリン国際会議出席のために米国に出張した（米国・ワシントン：平成20年4月16～20日）

業務成績

1. 大阪地方検察所からの鑑定依頼

ヒト成長ホルモンに関する鑑定依頼を受け、試験を行い、その結果を鑑定書として提出した（平成20年2月1日）。

2. その他

薬事・食品衛生審議会の各種部会および約25品目の新薬、体外診断薬、および医療用具の承認審査に関わる専門協議や確認申請の専門協議（医薬品医療機器総合機構）、日本薬局方および試験法の改正作業、国際調和作業（医薬食品局審査管理課）などに協力した。

米国で起きたヘパリン投与を受けた患者死亡事故を受け、安全対策課、審査管理課へ協力し、ヘパリン不純物の解析を行った。今後、ヘパリンの局方各条の改正案を作成予定である。

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) バイオ医薬品の特性解析及び品質・安全性評価法の開発の一環として、①ウイルスクリアランス試験にNATを導入するための条件を明らかにするとともに、ウイルスクリアランス試験に用いる感染性の高感度試験法を開発した。②質量分析法（MS）及びタンデム質量分析法（MS/MS）を用いたペプチド／タンパク質医薬品の確認試験法を作成し、他機関共同検定により実行可能性を検証した。（HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）

2) 細胞組織利用医薬品の品質・安全性等の評価に関する基盤技術開発研究の一環として、①LC/MS及び同位体標識フェニルヒドラジンを用いた定量的糖鎖プロファイリング法を開発し、細胞表面糖鎖のプロファイリングに応用できることを確認した。②臍帯血AC133陽性細胞由来CD31強陽性血管内皮前駆細胞（early EPC）の誘導にトロンボポエチン（TPO）が有用で

- あること、TPOはVEGF非存在下でも有効であることを見出し、early EPCの新たな誘導法を確立した。また、early EPCとは異なる性質を持つ高増殖性の血管内皮前駆細胞 (OEC) の特性指標候補分子を見出した。(厚生労働省科学研究費補助金)
- 3) 細胞治療、再生医療における放射線照射ストローマ細胞の有用性確保に関する研究を行い、ストローマ細胞の造血支持能を担う候補タンパク質22種類について、抗体やsiRNA等を用いて機能解析を行い、4種類のタンパク質が造血支持能に関与する可能性を示した。
- 4) 医薬品等の品質・安全性に係る国際的動向を踏まえた評価に関する研究の一環として、①ヒトCD28に対するアゴニスト抗体TGN1412の臨床試験で重篤な有害事象が発症したことを踏まえ、その原因と今後このような従来のバイオ医薬品に無いような新規の薬理作用や強いアゴニスト作用を持つバイオ医薬品を開発するうえで留意すべき事柄について明らかにした。②バイオテクノロジー応用医薬品等のJAN申請/届出において本質及びアミノ酸配列等を記載するにあたって、考慮すべき事項や要素について考察した。③トランスジェニック植物を用いて製造された組換えタンパク質について、意図しない免疫原性を中心に、植物特有の翻訳後修飾が医薬品としての品質・安全性に与える影響を考察した。④タンパク質単独、核酸、細胞以外の抗血管新生療法として低分子化合物の分子標的薬をとりあげその非臨床及び臨床の現状及び問題点を明らかにした。(厚生労働省科学研究費補助金)
- 5) 血漿由来製剤のウイルス安全性についての研究を実施し、HEV参照品作製の一環として、HEV (Ⅲ型) を感染させたSPFブタ由来HEVの濃縮法について検討し、PEI磁気ビーズを用いることによりHEVの効率的な濃縮が可能であり、HEVの検出感度が向上することが示された。(厚生労働省科学研究費補助金)
- 6) 医薬品を巡る環境の変化に対応した日本薬局方の改正のための研究として、欧米のバイオ後続品の評価法について調査研究を行い、バイオ後続品に求められる要素を明らかにした。(厚生労働省科学研究費補助金)
- 7) 遺伝子組換え医薬品等のプリオン安全性確保のための検出手法の標準化及びプリオン除去工程評価への適応に関する研究の一環として、①バイオ医薬品の原料/原材料あるいは中間工程製品等に適用可能な検出法や試料調製法に関して試験/研究を行った。②界面活性剤を利用したプリオンタンパク質の精製法を見出した。(厚生労働省科学研究費補助金)
- 8) 生物薬品の日局新規収載品目及び収載見直し既収載品目の選定に関する研究を実施し、インスリン関連医

薬品の日局収載状況及び販売状況を調査し、遺伝子組換え型インスリン関連医薬品の日局新規収載の必要性を考察した。(財団法人日本公定書協会補助金)

- 9) 低分子量ヘパリンの同等性/同質性評価に関する研究を行い、LC/MSを用いた低分子量ヘパリンの同等性/同質性評価法を開発した。(厚生労働本省医薬品等審査業務庁費)

2. 医薬品の有効性と安全性に関する生物化学的研究

- 1) 血中微量タンパク質の代謝に関する研究として、磁性粒子を利用したタンパク質分離とMALDI-TOF MSにより、血中微量タンパク質の代謝を検討した。
- 2) 超臨界ハイブリッドイメージングと疾病治療への応用として、水溶性リンカーを介してQD標識することにより、TNF- α の受容体への結合や細胞内への輸送の可視化に成功した。(科学技術振興調整費)
- 3) 発生・分化・成育を規定する因子と医薬品等の影響評価に関する研究の一環として、AC133陽性細胞由来血管内皮前駆細胞において、トロンボポエチンのシグナルにSTAT3とAktが関与していることを見出し、VEGFのシグナルとの相違点を明らかにした。(厚生労働省特別研究費)
- 4) Fcドメイン含有タンパク質医薬品の体内動態制御に関わる分子的基盤に関する研究の一環として、表面プラズモン共鳴法によりFcドメイン含有タンパク質とFcRnの結合性を測定する系を確立し、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、およびFc融合タンパク質医薬品とFcRnの相互作用特性を解析した。(科学研究費補助金)
- 5) HIV感染を阻害するシュードプロテオグリカン型薬剤の作用メカニズムの研究の一環として、質量約5,000Daの低分子量グリコサミノグリカンの構造特性解析方法を見出した。(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研究

- 1) ホルモン等の作用発現に関与する諸因子に関する研究を行い、70%部分肝切除および四塩化炭素投与ラット肝再生モデルにおいてアネキシンⅢの発現が増加する肝臓の細胞は肝細胞であることを明らかにした。
- 2) 核内糖タンパク質の網羅的解析法の開発の一環として、LC/MSを用いた糖タンパク質消化物の分析において、親水性相互作用トラップカラムは、糖ペプチドを優先的に検出するのに利用可能であることを確認した。
- 3) グライコミクス及びプロテオミクスの手法を用いたバイオマーカーの探索に関する研究の一環として、大腸癌細胞に発現しているシアリルルイスx付加糖タン

パク質をレクチンカラムとサイズ排除HPLCを用いて濃縮することができた。(科学研究費補助金)

- 4) 細胞内反応を可視化し解析する技術の開発の一環として、2種のFRET型細胞障害解析プローブを用い、プロテアソーム阻害剤による細胞死誘導経路の解析を行なった。
- 5) 細胞生存/死シグナルにおけるタンパク質プレニル化の役割に関する研究として、血管内皮細胞のアポトーシスおよび管腔形成に対するプレニル化阻害薬の影響を検討した。(科学研究費補助金)
- 6) アネキシンⅢを標的とした癌治療に関する基礎的研究を実施し、アネキシンⅢの発現をmiRNA発現系で抑制したHuH7細胞におけるHGFによる増殖促進の抑制においてERKの活性化は抑制されないことを明らかにした。(厚生労働省がん助成金)
- 7) 食細胞の活性酸素産生系の調節因子の解明とその機能分化についての研究において、多形核白血球のカルシウム結合タンパク質の機能について検討した。

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を利用して製造されたタンパク質性医薬品に関する研究の一環として、種々のトランスジェニック植物を用いて産生されたタンパク質性医薬品に関する研究の現状を調査し、糖鎖修飾をはじめとする翻訳後修飾の品質・有効性・安全性への影響を考察した。品質評価系の構築に向けてモデル植物としてヒメツリガネコケを用いたタンパク質発現系について調査を行った。
- 2) ラジオイムノセラピーに適した放射線増感剤-抗体コンジュゲートに関する研究を実施し、2-ニトロイミダゾールの低酸素放射線増感作用は、低酸素条件の細胞に対する毒性発現が主で、放射線感受性への関与は少ないことを明らかにした。また、比較的低濃度でも、低酸素下で十数時間以上作用させることで毒性を示すことを明らかにした。(国立機関原子力試験研究費)

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等に関する試験・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19年度で特筆すべきことは、一般用医薬品部会において、いわゆる一般用漢方処方「210処方」の見直しが正式にスタートしたことである。生薬部では、平成18年に厚生労働科学研究の成果として「新一般用漢方処方の手引き案」を完成させたが、本見直しに連動して同処方案が行政レベルで検討される点を考慮して、一般用としてより相応しい効能・効果を再検討し、表現、用語等の統一をはかり、さらに旧字体も含めて完全にデジタル化した「新一般用漢方処方の手引き案(改訂版)」を完成させた。また、西洋ハーブ類についても、ダイレクトOTCとしての製造販売承認申請時の取扱方法について審査管理課長通知が出され、部会審議や本通知に対応して、政策創薬総合研究事業として「西洋ハーブ及び新一般用漢方処方構成生薬の品質確保と評価に関する研究」が新たにスタートした。また、審査管理課関連では、日本薬局方の第二追補に関する原案の審議がほぼ終了し、その内容は日本薬局方フォーラムで公開される。第二追補では、厚生労働科学研究費等で医薬基盤研究所薬用植物資源センターと共同で検討した理化学試験用の標準生薬が初めて採用されることになっている。

麻薬対策課関連では、指定薬物対策が本格化し、第一次指定32品目を対象に、地方衛研担当者に対し分析・鑑定に関する研修を行うとともに、分析用標品の公立機関への配布体制を確立した。また、新たに5品目が指定薬物部会で指定が適当と判断され、平成19年12月12日に指定薬物として公布(20年1月11日より施行)されたが、これらの薬物について、指定薬物を指定するために必要な科学的データの収集、分析用標品の合成・準備、分析法の確立等を行った。また、指定薬物であった3品目(2C-T-2, 2C-T-4, 2C-I)は、平成20年1月18日より麻薬指定され、そのための必要な対応を行った。また、新規厚生労働科学研究として、「乱用薬物の分析・同定に関する研究」がスタートした。監視指導関連では、平成19年4月17日に、医薬品の範囲に関する基準が改正され、新規追加、区分変更の結果、専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)リスト収載品目数が321成分となった。生薬部では、所掌にないが、国立医薬品食品衛生研究所のミッションのひとつと考え「科学的な知見に基づく食薬区分」に関し厚生労働科学研究等で対応している。近年、特にED治療薬類似無承認無許可医薬品の摘発が増えているが、平成19年度では、チオデナフィ