ガイドラインの継続的アップデート，継続的トレーニングの立案，国際整合性に関する情報入手と調査権者への情報提供，全体会議の開催の機能をもつ，常任の連携組織が必須であると結論した．また，引き続き製法変更における生物学的同等性試験案のパブリックコメントを収集し，案を確定した．溶出試験のキャリブレーションに関するASTMのガイドラインを詳細に検討し，FDAのガイドラインとあわせて我が国のガイドライン案を作成した（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）．

医薬品の製造開発から市販後に及ぶ品質確保と改善に関する研究では，ICHの研修会からの議論を参考にし，管理戦略の事例に基づくシナリオ作成，近赤外スペクトル法の製剤工程管理への適用事例研究，及びリアルタイムリリース試験における含量均一性評価のための試料数と評価という課題に取り組んだ．（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）．

8．国際動向を踏まえた医薬品の品質確保に関する研究

ICH（医薬品規制国際調和会議）の製剤開発・品質リスクマネジメント・医薬品品質システムの3ガイドラインの実施作業部会（Implementation Working Group : Q-IWG）の活動に参加し，45を超えるQ&Aを発行した．ICHによる教育プログラムを作成し，欧州・米国・日本で研修会を主催した（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）．

ICH（医薬品規制国際調和会議）の金属不純物ガイドラインの実施作業部会（Q3D）の活動に参加し，ガイドラインの策定を開始した（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）．

日本薬局方の主な製剤試験法について，ICH-Q4B評価後の非調和部分について再調査，整理するとともに，問題点を考察した（厚生労働科学研究補助金/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　川崎ナナ

概　要

生物薬品部は，バイオ医薬品及び生体由来高分子医薬品など生物薬品の特性と品質評価技術に関する研究，有効性に関する生物化学的研究，安全性に関する生物化学的研究を通じて，ライフイノベーションをレギュラトリーサイエンスの立場から支援・推進している．平成22年度は，先端的医薬品の開発と承認審査業務の迅速化に資する研究として，抗体医薬品等バイオ医薬品の品質・有効性・安全性確保に関する研究，生体由来製品のウイルス・プリオン安全性確保に関する研究，ヒト初回投与試験に用いる治験薬の品質に関する研究，先端医療開発特区（スーパー特区）研究班による薬事上の課題抽出及び対応に向けた調査研究を実施した．その他生物薬品の品質確保に関する研究業務として，ヘパリン製剤の規格及び試験法に関する研究，並びにバイオ後続品の品目別ガイドライン作成に関する研究を行った．また，日局改正，薬事・食品衛生審議会，及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）における審査業務等に協力した．さらに，平成23年4月1日より，研究業務の活性化を目的として，北海道大学大学院生命科学院に連携分野レギュラトリーサイエンス講座を開設し，川崎ナナ部長が連携講座客員教授に，また，石井明子室長が同客員准教授に就任した．

人事面では，平成22年7月1日付けで橋井則貴主任研究官が第一室長に就任した．PMDAとの人事交流の一環として，平成22年9月1日付けで小林　哲主任研究官がPMDA安全第一部に異動になり，同日，栗林亮佑氏がPMDA新薬審査第二部より研究員に着任した．平成23年4月1日付けで山口照英博士が再任用研究員として採用された．平成22年5月31日付けで事務補助員村岡ひとみ氏が退職し，平成22年7月1日付けで渡辺　猛氏がスーパー特区特任研究員として，また，髙久明美氏が事務補助員として採用された．伊藤さつき博士が平成22年11月1日付けで短時間勤務非常勤職員として採用され，平成23年3月31日付けで退職した．

海外出張は以下のとおりであった．川崎部長は，米国薬局方主催名称に関するワークショップ（米国ロックビル：平成22年7月27，28日），並びに第50回及び第51回医薬品国際一般名称専門家会議（スイスジュネーブ：平成22年5月19日，平成22年11月18，19日）に出席した．橋井室長，石井室長は，ヘパリン製剤の品質評価に関するワークショップ（英国ロンドン：平成22年7月8，9日）に出席した．橋井室長，原園　景主任研究官は，2010環太平洋国際化学会議（米国ホノルル：平成22年12月15～20日）に出席した．新見室長は，米国薬局方主催不純物，粗悪品，国際的な医薬品の品質におけるUSPの役割の変化に関するワークショップ（米国ニューオリンズ：平成21年11月13，14日）に出席した．

業務成績

1．日局各条ヘパリンナトリウム等に含まれる不純物の規格及び試験法原案の作成及びその検証に関する研究

日局各条ヘパリンナトリウム及びヘパリンカルシウムの力価試験案を策定した．また，純度試験違反品として自主回収された製品に混入している不純物の同定を行った．（医薬食品局審査管理課）

2．バイオ後続品の品質・有効性・安全性に関する品目別ガイドライン作成に関する研究

バイオ後続品に関する各国ガイドライン及び日欧で承認されたエポエチン後続品に関する調査研究，並びにエポエチン及び抗体医薬品を用いた，同等性/同質性評価としての比較試験に関する研究を行った．（医薬食品局審査管理課）

3．国立保健科学院特別課程薬事衛生管理コースへの協力

川崎部長は，上記コースの講義の講師として「バイオ医薬品の品質保証」について講義した．また鳥井賢治特任研究員は，「医療機器総論」について講義を行った．

4．国際協力

石井室長は，国際厚生事業団（JICWELS）の平成22年度薬事行政官研修に協力して，アジア諸国の薬事行政官に対する研修を行った．川崎部長はWHOの医薬品国際一般名称事業に協力した．

5．その他

薬事・食品衛生審議会の各種部会，並びにPMDAにおける新有効成分含有医薬品の承認審査及び一般的名称作成に係る専門協議に参画した．また，日本薬局方の改正作業に協力した．

バイオロジクスの研究開発，製造に係る諸問題，及び製品の品質・有効性・安全性評価等に関する研究発表並びに情報交換の場として設置されたバイオロジクスフォーラムの第8回学術集会を「わが国のバイオロジクスに未来はあるか？発展的未来を指向して」をテーマに開催した（平成23年2月）．

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）抗体医薬品の製造方法，品質特性解析法及び試験法の開発に関する研究（政策創薬総合研究事業）

① 抗体医薬品の標準的糖鎖試験法として，2-アミノベンザミド誘導体化及び蛍光検出親水性相互作用クロマトグラフィーが有用であることを確認した．

② 抗体医薬品とFc受容体の結合親和性試験法として，表面プラズモン共鳴（SPR）法の有用性を評価し，標準的試験法とするための課題を明らかにした．

③ 光散乱法は，抗体医薬品における凝集体の工程内管理試験，規格及び試験法として有用であることを示した．

2）細胞応答を指標とした医薬品の特性解析及び活性評価法に関する研究（政策創薬総合研究事業）

ヒト肝臓癌由来HuH-7細胞の増殖阻害を指標とした生物活性評価法を確立した．また，ヒト乳癌由来MDA-MB-231細胞におけるMET遺伝子の発現を指標とした生物活性の評価法として，リアルタイムRT-PCR法の有用性を明らかにした．

3）再生医療実用化に向けた細胞組織加工医薬品の安全性・品質等の確保に関する基盤技術開発研究（厚生労働科学研究費補助金）

① 液体クロマトグラフィー/質量分析（LC/MS）により得られたヒト骨髄由来間葉系幹細胞（MSC）及びその加工細胞の糖鎖プロファイルについて主成分分析（PCA）を行い，本手法がMSCの分化程度を評価する方法として利用可能であることがわかった．

② 血管内皮前駆細胞の特性指標の探索を行い，tight junction構成タンパク質であるoccludinが管腔形成に関わる機能的特性指標であることが明らかになった．

4）医薬品規制の国際調和の推進による医薬品審査の迅速化のための基盤的研究（厚生労働科学研究費補助金）

① 血清及び無血清培地で培養したDG44細胞由来組換えヒトFSH，並びに市販のFSH製剤の糖鎖プロファイルと比活性を比較し，糖鎖プロファイルは血清の有無よりも，製造細胞の違いによって大きく影響されること，比活性は無血清化で高くなることが確認された．

② Fc受容体発現細胞株を用いたCell-based Binding AssayおよびBridging Assayを構築し，これらのアッセイ系が抗体医薬品の品質特性解析法として適用可能であることを示した．

③ 大腸菌及びCHO細胞で生産した遺伝子組換え抗ヒトVEGF抗体製剤の生物活性を，VEGFによるHUVECの増殖促進の阻害アッセイ及びSPR法により測定した．その結果，VEGFによるHUVECの増殖促進の阻害アッセイは抗VEGF抗体製剤の活性比較に有用であるが，本研究で用いた測定条件では，SPR法はVEGFによるHUVECの増殖促進の阻害アッセイに代替えできないことを明らかにした．

5）医薬品の製造・品質管理の高度化と国際化に対応した日本薬局方の改正のための研究（厚生労働科学研究費補助金）

① 糖タンパク質医薬品の糖鎖試験法策定の一環として，モデル糖タンパク質のLC/MSを実施し，糖鎖

のLC/MSの要件を明らかにした．

② ヘパリンに関する，米国薬局方や欧州薬局方の改正動向等を調査し，日局医薬品各条多糖類の規格及び試験法の見直し及び新規収載における課題を抽出した．

6）ヘパリン関連医薬品の活性試験及び純度試験等に関する研究（医薬品審査等業務庁費）

① 日局各条ヘパリンナトリウムの純度試験－核酸及びタンパク質，確認試験－抗Xa/抗IIa活性比，ならびに，力価試験－抗IIa活性試験及び抗Xa活性試験策定における課題を抽出した．

② 国内ヘパリンナトリム製造販売業者により自主回収されたヘパリンナトリウム原薬に含まれる未知物質について構造解析を行い，ガラクトサミン含有酸性多糖であることを明らかにした．

7）タンパク質性医薬品製剤中成分の簡便迅速な確認法に関する研究

バイオ医薬品中の有効成分や添加物を質量分析によって確認するために考慮すべき事項を検討した．

8）治験対象医薬品ヒト初回投与試験の品質に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

治験対象医薬品ヒト初回投与試験の安全性に関するガイダンス案の作成において，品質管理における要件を明らかにした．

9）バイオ後続品の品質評価等に関する研究（医薬品審査等業務庁費）

① LC/MSによるエリスロポエチン製剤の糖鎖プロファイリング及び得られた糖鎖プロファイルのPCAを行い，本分析法により先行品と後続品の糖鎖プロファイルの類似性評価が可能であることを示した．

② 抗CD20抗体2製品について生物活性の比較試験を行い，抗体医薬品の同等性/同質性評価においては，Fc受容体結合性試験やエフェクター活性測定試験が有用であることを示した．

③ エポエチン製剤のバイオ後続品と先発品の同等性/同質性について加速条件における凝集体形成を指標に光散乱法により評価したが，全てのエポエチン製剤において凝集体は形成されなかった．

10）MSCの糖鎖を指標とした同等性/同質性評価法の開発（科学研究費補助金（文部科学省））

LC/MSにより，MSCの骨，軟骨及び神経様分化誘導初期の細胞の糖鎖プロファイリングを行い，糖鎖プロファイルが分化の方向により異なる可能性があることを明らかにした．

2．生物薬品の有効性に関する生物化学的研究

1）Fc受容体との相互作用に着目したTNF阻害抗体医薬の生物学的性質に関する研究（科学研究費補助金（文部科学省））

抗TNFα抗体医薬品と可溶性TNFαとの複合体形成に着目し，抗原－抗体複合体形成能の差異がFcγ受容体活性化に及ぼす影響について明らかにした．

2）Fcドメイン含有タンパク質医薬品の生体内分布・分解と半減期に関する研究（科学研究費補助金（文部科学省））

① Fc融合タンパク質（エタネルセプト）が抗体（インフリキシマブ，アダリムマブ）よりもマウスFcRnに対する親和性が低いことを明らかにした．

② 蛍光共鳴エネルギー遷移（FRET）型の標識体を作製し，抗体とその分解物を区別して検出可能であることを示した．

3）ホルモン等の作用発現に関与する諸因子に関する研究

P16INK4Aは，培養肝細胞の増殖促進因子であるアネキシンⅢにより発現が低下する細胞周期抑制因子である．P16INK4A発現のノックダウンにより培養肝細胞の増殖が促進されたことから，アネキシンⅢによる増殖促進にはP16INK4Aの発現低下が関与していることが示された．またヒト肝癌由来HuH-7細胞においてEGF刺激によるAKT及びERKのリン酸化は，アネキシンⅢのノックダウンで大きく変化しないことを明らかにした．

4）グライコミクス技術による腫瘍関連糖タンパク質の探索と腫瘍マーカーへの応用研究（科学研究費補助金（文部科学省））

抗悪性腫瘍薬の分子マーカー候補として，抗シアリルルイスx抗体に反応性を示す糖タンパク質を見出した．また，シアリルルイスx生成に係わるフコース転移酵素遺伝子発現をRNA干渉法によりノックダウンすることにより，がん細胞の増殖能が低下することを見出した．

5）タンパク質の糖鎖修飾による細胞機能制御に関する研究

O-グルコース糖鎖修飾酵素のノックダウンにより腫瘍細胞株の細胞増殖が抑制されることを明らかにした．

3．生物薬品の安全性に関する生物化学的研究

1）輸血用血液製剤に対する副作用を生じない病原体不活化技術の開発に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

① 光増感剤及び光照射が血漿中のタンパク質に及ぼす影響を明らかにするために，モデルペプチドを用いて検討したところ，主な影響はカルボニルが形成されることであることを確認した．

② ヒト血漿を試料としてリボフラビン-UV 照射による病原体不活化処理を行い，血漿中 IgG の Fcγ 受容体結合能が不活化処理により変化する可能性を明らかにした．

③ ウイルス不活化能の評価法を開発するため，最も不活化に関与すると考えられるレトロウイルスのエンベロープタンパク質に変異を導入した（これにより，不活化に重要な構造が明らかになる）．

2）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法及びプリオン除去工程評価に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

異常型プリオンの特異的検出法を開発する一環として，電気泳動ゲルから糖タンパク質を回収する方法を最適化した．

3）タンパク質医薬品の免疫原性に関する研究

抗体産生の誘導に関与する可能性のある因子として，タンパク質医薬品原薬に関連する因子及び標的疾患と患者の特性に関連する因子を明らかにし，各因子で免疫原性に及ぼす影響は異なることがわかった．

4）バイオ医薬品製造過程におけるウイルス除去・不活化法の改善及びウイルス安全性試験法の開発

ウイルス除去・不活化法の改善及びウイルス安全性試験法を検討するためのモデルウイルスとして，Sindbis virus，FCV などの培養系を構築した．

5）レトロウイルスの細胞への感染侵入メカニズムの解析

レトロウイルスの細胞への侵入阻害剤に対して耐性を獲得したウイルスの分離に成功した．そのエンベロープ領域に従来まで報告のない変異を検出した．

6）バイオ治験薬の品質安全性確保に関する研究

知識管理，科学的理解，ならびにリスクマネジメントをベースとする近年の医薬品の製法開発・品質管理の潮流を踏まえて，バイオ治験薬の品質・安全性確保に求められる要件を明らかにした．

4．先端技術を利用した生物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医薬品に関する研究

トランスジェニック植物を用いたタンパク質医薬品発現系のモデルとして，ヒメツリガネゴケおよびタバコ培養細胞を用いた発現系を構築した．

2）高機能性製剤の構成要素としてのタンパク質医薬品の評価に関する研究

タンパク質のリシン残基を修飾するモデル化合物として Alexa488を用い，化合物結合が抗体の Fc 受容体結合性に及ぼす影響を明らかにした．

3）スーパー特区における薬事上の課題抽出及び対応に向けた調査研究（科学技術振興調製費）

スーパー特区採択課題者からの薬事相談，並びに分野別意見交換会を通じて，革新的医薬品・医療機器の治験・承認申請における課題を抽出した．

4）抗体医薬品等のバイオ医薬品の合理的開発のための医薬品開発支援技術の確立を目指した研究（保険医療分野における基礎研究推進事業）

① 修飾抗体の高次構造解析技術の開発の一環として，システイン残基を修飾部位としたモデル修飾抗体を調製し，LC/MS を用いたペプチドマッピングにより，修飾されたシステイン残基の位置を確認した．

② 抗体医薬品の ADCC 活性測定・評価法の開発のため，末梢血単核球細胞に代わるモデルエフェクター細胞株を樹立した．

③ 抗体医薬品の動態評価法の開発のため，IgG の血中半減期と体内動態制御に関与する FcRn の安定発現細胞株を樹立した．

生　薬　部

部　長　　合　田　幸　広

概　要

当部では生薬，生薬・漢方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に関する研究を行っている．

平成22年度で最も特筆すべきことは，生薬及び動植物成分に関するリスク分類の見直しに関する指定研究が11月よりスタートしたこと及び，日本薬局方外生薬規格（局外生規）に関する見直し作業が12月よりスタートしたことである．前者は，医薬食品局安全対策課の依頼によるもの，後者は同局審査管理課の依頼によるものである．前者については，事前調査を行った後，年度内に密度の濃い班会議を 4 回開催して，最終的に量的な判断基準も組み込んだ再区分案を「一般用医薬品のリスク区分の検証に関するワーキンググループ」に提出した．後者は，業界団体との会合を持ちながら平成23年度よりスタートする局外生規検討会のための基礎資料を作成した．

平成13年より，生薬部で検討，対応してきた一般用漢方処方の承認基準の改正に関しては，平成22年 8 月23日