

イド案を作成すると共に、含量均一性試験及び製剤の確認試験のスキップ試験実施手順を作成した。本手順はGMP事例集へ記載される予定である（厚生労働科学研究／医薬等医療技術リスク評価研究事業）。

容器・包装にまつわる医薬品品質確保のあり方を研究事例、欧米企業の取り組み、また米国FDAガイドラインを参考に検討した。その上で容器・施栓系の承認書製造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）。

また、経皮吸収製剤の品質確保のための製剤評価法に関する研究において、モデル製剤を調製し、拡散セルを用いた *in vitro* 放出試験器における医薬品の放出特性に影響を与える因子を抽出した。さらに、拡散セルによる経皮吸収製剤の評価手法について、製剤間の差を適切に検出することが可能となる試験条件の設定方法ならびに得られる放出特性の評価手法について検討を行った。

科学的な検証・管理を基に優れた品質の医薬品を恒常的に生産出来る製造プロセスを構築し、医薬品の有効性、安全性を確保することを目的として、医薬品の設計段階及び実製造プロセスにおける評価に関する課題の抽出を行ない、その結果に基づき現時点で最も有用性が高いと思われる評価手法の検討を行った。その結果、製剤設計開発過程、製造工程内での *in-line* 制御について、そして逸脱、不具合の管理、原因追及などに、近赤外分光法をはじめとした新しい分析技術が利用できることが明らかとなった。また、近赤外分光法に用いる解析法および解析条件についての考察を行った。（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

当部の主たる業務は、タンパク質性医薬品を中心とした生物薬品の品質評価関連試験研究であるが、今日的課題としては、主に3つに分けられると考える。一つは物質的に新しいタイプの製品の品質評価法の開発・改良である。ゲノム創薬の進展を背景として新しい医薬品シーズの発見に伴い、新しいタイプの生物薬品が出現するであろう。またタンパク質機能ドメインを組み合わせた人工タンパク質が既に医薬品として登場しており、今後このような人工タンパク質が開発されよう。このような新しい生物薬品の申請に備え、品質評価法を準備する必要がある。二つには新しい製法の製品の出現、あるいは有効成分たるタンパク質は同じでありながら、製法の異なる製品の出現である。前者の例はトランスジェニック

動植物を利用して製造されたタンパク質性医薬品、後者の例はバイオジェネリックあるいはフォローオンバイオリジクスなどと呼ばれている後発タンパク質性医薬品がある。この課題に対しては、天然のタンパク質との同等性／同質性、あるいは製品間の同等性／同質性評価手法の確立が重要と考えられる。三つには感染性因子に対する安全性確保である。これには、混入した感性因子の測定法の開発・改良、さらにはその不活化・除去技術の開発・改良があげられる。当部の試験研究の多くはこのような課題の解決を目標として進められており、今後もこれらの研究を継続的に発展させる予定である。

当部の業務に係る規制上の進展としては、平成16年11月に横浜でのICH専門家会議でQ5Eガイドライン「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の製造工程の変更にもなう同等性／同質性評価」がステップ4に達した。このガイドラインは上記二つめの課題に関連するものである。バイオテクノロジー関連の新技術が製造に利用される生物薬品においては、品質の改善およびコスト削減等を目的とした製造工程の変更が望まれることが少なくない。その場合、製造工程変更時に新薬と同等な非臨床・臨床試験データを求めることは合理的ではない。本ガイドラインはこのような製造工程変更前後の製品間の同等性／同質性評価の一般原則をまとめたものであり、今後の高品質、低コストのタンパク質性医薬品生産を促すことが期待される。

日本薬局方関連では、タンパク質性医薬品の5つの試験法が第14改正日本薬局方第2追補の参考情報に収載され、タンパク質性医薬品の一般試験法を飛躍的に充実させることができた。このことにより、第15改正日本薬局方以降に予定されているバイオテクノロジー応用医薬品の各条収載が促進されるだろう。

人事面では、平成17年1月17日付けで石井明子主任研究官が第二室長に昇任した。また平成17年1月1日付けで、鈴木琢雄博士が研究員として採用された。一方、平成17年3月31日付けで、河合洋主任研究官が城西国際大学講師就任のために退職した。平成16年4月1日付けで橋井則貴氏が科学技術振興機構研究員として採用された。また、平成17年4月1日付けで松石紫氏が非常勤職員として採用された。平成16年10月1日付けで野間誠司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。川西部長は製造方法の変更前後の生物薬品の同等性評価に関する専門家研究グループ会議に出席した（米国ワシントン：平成16年6月5－11日）。原園主任研究官は日米糖質科学合同会議に出席・発表した（米国ホノルル：平成16年11月16－22日）。新見室長は第3回アネキシン国際会議に出席・発表した（スイスモンテペリタ：平成17年3月

19 - 26日)。

### 業務成績

1. 特別審査 新薬7件(平成16年3月31日以前に申請された製品)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28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。

### 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・品質評価技術の開発の一環として、①LC/QqTOFMSを用いて、ヒトポリクローナル抗体試料中のIgG1, IgG2, 及びIgG4のFc糖鎖の概略を一齐に解析する方法を見出した。②イオントラップ型質量分析装置による多段階MSを用いた糖ペプチドのペプチド同定、及び糖鎖配列解析法を開発し、モノクローナル抗体等糖タンパク質性医薬品の品質評価に応用することを検討した。(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研究の一環として、①効率的なゲル内糖タンパク質抽出法、及びLC/MSによる糖鎖特異的検出法を見出し、細胞・組織発現糖タンパク質の特性解析に応用した。②MALDI-TOFMSの高感度化および磁性粒子を利用した高効率分離法の開発により、血中タンパク質のMSによる解析技術を確立した。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、肝幹細胞分化誘導モデルを用い、小型血球様細胞が肝細胞へ分化誘導される過程のマーカーとしてアネキシンⅢが有用であることを示した。(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的動向を踏まえた評価に関する研究の一環として、①Positive及びNegative両イオンモードにおけるフルMSスキャン及びデータ依存的な多段階MSの連続測定による糖タンパク質性医薬品の効率的糖鎖プロファイリング法を開発した。②製造工程が変更された生物薬品の同定性評価に関する国際調和ガイドライン作成後の課題について、国際動向を調査、検討した。③肝幹細胞の細胞治療への応用について、その現状と問題点を調査、検討した。(厚生労働省科学研究費補助金)

4) 医薬品の製造方法等の変更に伴う品質比較に関する研究の一環として、改正薬事法下での生物薬品に関する承認申請書記載事項の試案を作成した。(厚生労働省科学研究費補助金)

5) 米欧の薬局方と国際調和を図りながら日本薬局方の

改正を行う上での課題を整理した。(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) 遺伝子発現を指標とする化学物質の安全性評価法に関する研究の一環として、肝臓毒である四塩化炭素を投与したラットの肝臓より調製した肝細胞においてアネキシンⅢの発現が上昇することを明らかにした。(厚生労働省特別研究費)

2) カスパーゼの活性化、一酸化窒素の生成、及びカルシウムイオンの変動等を指標として、細胞障害過程の高精度画像化を行った。(厚生労働科学研究費補助金)

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) 蛍光標識二次元ディファレンスゲル電気泳動法を用いて、血管内皮細胞において、VEGFによってリン酸化されるタンパク質の解析を行った。

2) ホルモン等の作用発現に関与する諸因子に関する研究の一環として、初代培養ラット肝細胞においてRNAiによりアネキシンⅢの発現をノックダウンすると、HGF依存的DNA合成促進が顕著に抑制されることを明らかにした。

3) ラット脳に発現しているGPIアンカー型タンパク質Thy-1の部位特異的な糖鎖構造を明らかにした。(科学研究費補助金)

4) 自己免疫疾患モデルマウスでは、糖鎖生合成に関与する $\alpha$ -グルコシダーゼⅡの発現が低下し、糖鎖分布が異なっていることを見出した(厚生労働科学研究費補助金)。

5) アセチルCoAトランスポータ遺伝子のイントロン部分をノックアウトした線虫株のプロテオーム解析を行った。(財公研CREST)

6) マウス腎臓メプリン等に非硫酸化HNK-1糖鎖が結合していることを明らかにした。

7) ペプチド修飾を設定したデータベースを用いることにより、Asn残基にHexNAcが結合したペプチドを同定出来ることを確認した。(科学研究費補助金)

8) 癌細胞の浸潤に関与する因子に関する研究の一環として、マウス乳ガンMMT細胞のトロンビンフリーの培養系において、トロンボモジュリンが浸潤促進作用を示すにはトロンビンの共存が必要であることを明らかにした。

9) GFP類による蛍光共鳴エネルギー遷移を利用した蛍光プローブを複数同時に用いて、2種類のカスパーゼの活性化を同一細胞内で同時に可視化解析する技術を確立した。(HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)

10) 血管新生促進因子として作用する可能性に着目したトロンボモジュリンの機能に関する研究の一環として、

トロンビンの阻害剤であるヒルジン及び2%非動化FBSを添加したHUVECの培養系において、トロンボモジュリンは増殖を促進することを明らかにした。(HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)

#### 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

トランスジェニック植物を利用して製造された医薬品に関する開発動向調査を行った。

#### 5. MFタンパク質科学による創薬研究

核内受容体を介して発現調節されている遺伝子群の発現量を測定することにより、レポーターアッセイ系で見出した核内受容体活性化化合物の標的細胞での作用を確認した。また、見出した化合物の効果が細胞種により異なることを明らかにした。

## 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16年度は、国の脱法ドラッグ及び無承認無許可医薬品対策が強化され、生薬部でも関連業務が大幅に増加した。都道府県の協力を得て行う脱法ドラッグ及び強壯用瘦身用(を標榜する)健康食品の買い上げ調査品目は321製品337試料となり、従来と比較すると2倍以上の品目数となった。また、地方衛生研究所への分析標品の配布件数も大幅に増加し、のべ178件となった。また、関連化合物の分析法の検討、新規脱法ドラッグ成分の同定(3-methylamino-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)butane)、これまで健康食品で未検出であった成分(強壯用健康食品からのホンデナフィル、コエンザイムQからのイデベノン)の同定等、厚生労働省より依頼される多数の業務及び、事前に予想される事象に対応する研究をこなした。また、これらの結果の一部は厚生労働省で報道発表され、新聞報道された。

生薬・天然物関連では、創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業として「生薬及び漢方処方の科学的品質保証に関する研究」がスタートした。本研究は、当部と日

本漢方生薬製剤協会及び日本生薬連合会の6社7部門、2大学研究室の共同研究で行われるもので、生薬及び漢方処方について、ジェノタイプング技術と化学的な分析法を組み合わせた科学的な品質保証法の確立を目的としている。また、15年度より引き続き第14改正日本薬局方第二追補及び第15改正日本薬局方の策定作業及び関連した研究、一般用漢方処方210処方の見直しに関連した研究、健康食品の成分分析と基原種に関する研究、幻覚性天然物の成分と基原に関する研究、食薬区分に関連した研究等を遂行している。

国際協力では、引き続きWHO並びに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。

平成15年度の人事面の移動は以下の通りである。平成16年4月1日付けで任期付きの研究員として採用された内山奈穂子博士が、10月1日より同志社女子大学の特任助手として転出し、同日付けで当部の協力研究員となった。また、尾崎幸紘第二室長が平成17年3月31日定年退職した。8月1日付けで金益輝博士が、HS財団の流動研究員として、11月1日付けで松本輝樹博士が日本公定書協会の流動研究員として採用され当部に配属された。また、平成16年9月15日より、Zhengzhou大学化学部の副教授である、Da-Peng Zou博士を、1年間当部で天然薬物の化学的評価に関する研究を遂行するため協力研究員として受け入れた。さらに、国立医薬品食品衛生研究所の薬用植物栽培試験場が独立行政法人医薬基盤研究所薬用植物資源研究センターに改組されたことに伴い、基盤研に移行した衛研の研究職職員を平成17年4月1日付けで当部の客員研究員として受け入れた。また、下村裕子東京薬科大学名誉教授は、引き続き当部の客員研究員として生薬の鑑定に関する研究を遂行されている。

海外出張は、以下の通りであった。平成16年7月7日～10日生薬に関する国際調和のための西太平洋地区討論会(FHH)Expert Working Group Meeting on Adverse Drug Reactionに出席(川原)。同年7月11～16日、WHOで作成中の、assessing safety and quality of herbal medicines with reference to contaminations and residueのガイドラインについて討論するためイタリアのロンバルディア州に出張(合田)。同年9月6日～11日、米国ミシシッピ大学で行われた「植物製品の品質評価に関する科学的アプローチ」に関するワークショップに参加するため、ミシシッピ州オックスフォードに出張(合田)。同年16年9月19～23日「生薬に関する国際調和のための西太平洋地区討論会第2回Standing Committee」及び国際フォーラム参加するため中国上海に出張(合田、川原)。「脱法ドラッグの実態、規制の現状に関する調査」を行うため平成17年1月17日～21日に米国ワシントン