

ラス転移など物性変化と相関することを明らかにし、医薬品の生物薬剤学的特性の改善に向けた製剤設計指標としての活用について考察した。

#### 4. 薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究

薬物の体内動態・薬力学と遺伝子多型との関係に関する研究では、パクリタキセル投薬患者の薬物動態等とCYP3A4の遺伝子変異および血清学的データ等との関係を検討し、CYP3A4の遺伝子変異が*in vivo*でCYP3A4酵素活性を低下させることを示した。また、血漿蛋白のアルブミンおよび $\alpha$ 1酸性糖蛋白がパクリタキセル代謝物の血中濃度に影響を与えることを示した。(医薬品機構基礎研究推進事業研究費)

#### 5. 医薬品の物性と安定性に関する研究

インスリン凍結乾燥製剤の安定性は、インスリン分子の $\beta$ 緩和に相当する運動を抑制して $\beta$ 緩和が分解速度の律速段階となるような添加剤を加えることによって著しく改善されることを明らかにした。また、sucrose, isomaltose, isomaltotrioseなどの添加剤を用いて凍結乾燥再水和調製法によって調製したDNA封入りポソームは、高い遺伝子導入活性を有することを明らかにした。(厚生労働科学研究/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)

非晶質フェノバルビタールおよびニフェジピンの保存による結晶化はHPMCと固体分散体化することによって抑制されるが、PVPの安定化効果はHPMCより大きいことを明らかにした。PVPはHPMCより薬物のlocalな運動性を抑制する作用が大きいことを示唆し、安定性の高い非晶質製剤の処方設計に有益な知見を得た。(創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)

ゲルの基剤としてメタクリル酸を修飾したポリビニルアルコールを用いることによって、デキストランを用いた場合と同様に、 $\beta$ -ガラクトシダーゼを安定化することができた。ゲルに内包することによってタンパク質を普遍的に安定化できる可能性を示唆した。(原子力試験研究費)

構造の類似したジヒドロピリジン系薬物の結晶化は水分によって促進されるが、その促進効果はマトリックスの運動性の上昇によって説明できることを明らかにした。しかし、HPMC、PVP等の添加剤が共存する場合には、水は薬物-高分子間相互作用にも影響を及ぼし、高分子による安定化効果を弱め、結晶化を促進することを示唆した。

#### 6. 医薬品の品質保証に関する研究

医薬品の品質管理監督システムに関する研究では、医薬品・医薬部外品(製剤)GMP指針、技術移転指針、医薬品・医薬部外品GMP品質試験室管理指針を作成した。品質管理監督システムに必要な要素として、①品質に対する経営者層のコミットメント、②科学とリスクマ

ネジメントに基づいた、製品開発・製造工程開発、③リスクマネジメントに基づいた製造工程管理、④企業集団内における知識・技術の伝達、及び⑤企業から行政当局へ対する品質管理監督システムに関する適切な説明が挙げられた。また、医薬品のGMP査察に関してサブシステムを再分類し、査察対象を提案すると共に、調査用チェックリストを作成し、その活用を提案した。(厚生労働科学研究/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)

Process Analytical Technology (PAT) に代表される新しい技術及び保証体系に対する製造法の承認書記述及びGMP管理に関する考察を行った。新技術・保証体系の導入にあたり、デザインスペースの構築・確保という開発行為の充実及び技術移転などの管理監督システムの構築が企業側には必須であり、一方、行政側においても、デザインスペース及びそれに基づく製造管理手法の審査段階での評価並びに製造管理体制のGMP調査段階での評価が課題となると結論した。(厚生労働科学研究/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)

ニコチン経皮吸収製剤を例として、Franz型拡散セルを用いた*in vitro*放出性評価について、評価結果の信頼性を低下させる因子について要因分析手法を用いて検討した。その結果を用い、経皮吸収製剤の製造工程及び品質管理に適用できる簡便で鋭敏な製剤評価手法を開発した。(厚生労働科学研究/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  
(前部長 川 西 徹)

### 概 要

生物薬品の品質関係の話題として、同等性・同質性の評価がクローズアップされている。バイオ医薬品は最新の技術を用いて開発・製造されるため、開発中においても、また認可された後にも、技術の進展に応じて、品質の改善あるいはコスト削減を目的とした製造工程の変更が望まれる場合が少なくない。最近開発された製品をみても、開発中に製法変更が行われていない製品はむしろ少ない。このような背景の中、一昨年バイオ医薬品の同等性・同質性評価ICHガイドラインが国際調和に達し、昨年4月国内通知され、これら製品の評価の基準として活用されている。このガイドラインでは同等性・同質性評価は、まず品質特性の比較を行い、その結果のみでは同等・同質と判断できない場合はさらに非臨床評価、臨

床評価と評価を進めるという考えが基本である。しかし特に欧米で既承認の製品の中には、品質特性の比較で多少の違いを認めても、臨床試験を積極的に活用して同等・同質性を主張する例が増えている。さらに後発バイオ医薬品が欧州で認可されつつあり、我が国でも近い将来、承認申請されることが予想されるが、これら後発バイオ医薬品の場合は、同等性・同質性を示すために、臨床試験データが必要なケースが増えることが予想される。

このような課題に対応するため、当部においては従来行ってきた生物薬品の特性解析技術や品質・安全性担保のために基盤研究をさらに進め、時代に即応した技術開発を行うことが求められている。さらに、品質特性と臨床での有効性・安全性評価試験とを繋ぐ評価手法の構築も重要な課題になりつつあると思われる。

また、一方で医療費抑制やより安全なバイオ製品の開発を目的として、トランスジェニック植物の利用が急速に進展しつつある。このような新たな製品開発の動向に対応するために体制作りも急務である。

人事面では平成18年4月1日付けで川西徹前部長が薬品部長へ配置換えになり、同日付で山口照英遺伝子細胞医薬部長が後任部長に就任した。また、平成17年11月1日付けで橋井則貴博士が研究員として採用された。平成17年11月1日付けで松石紫氏がCREST技術員として採用された。平成18年3月31日付けでHS財団流動研究員の野間誠司氏が退職した。

海外出張は以下のとおりであった。川西部長および新見室長は生物薬品の品質関連の課題に関する専門家研究グループ会議に出席した（米国シカゴ：平成17年11月7日～11日）。川西部長は欧州バイオシミラー製品のガイドラインワークショップに出席した（フランスパリ：平成17年12月7日～9日）。新見室長はFollow-on Biologics（Follow-on たん白質製剤の類似性の評価における科学的な問題点）ワークショップに出席した（米国ニューヨーク：平成17年12月11日～12月16日）。

## 業務成績

### 1. 特別審査

新薬3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22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に関

する研究として、①ペプチドのMS/MSスペクトルの再現性および測定条件によるスペクトルの変動について検討し、MS/MSをペプチド性医薬品の確認試験法に応用する際の規格について考察した。②糖ペプチドのLC/MSとエキソグリコシダーゼ消化を組み合わせ、糖タンパク質の糖鎖結合部位毎の糖鎖構造解析を行った。（HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）

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<sup>n</sup>を用いた糖鎖プロファイリングは、細胞組織発現糖タンパク質糖鎖の網羅的解析及び抗原特異的解析法として利用可能であることを確認した。本分析法は、細胞組織利用医薬品の特性解析、品質評価、同等性評価に応用できることが示唆された。②血管内皮細胞の無血清培養系における組換え細胞接着タンパク質の有用性を明らかにした。（厚生労働科学研究費補助金）

3) 医薬品の品質規格に係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、①タンパク質性医薬品の同等性評価に関する問題について調査、検討した。②絨毛性性腺刺激ホルモンを用いて、LC/MS<sup>n</sup>及びデータベース検索を利用した糖タンパク質性医薬品の構造特性解析法を開発した。③血管新生に関する研究の現状と血管新生療法の現状と展望について調査、検討した。④改変型タンパク質医薬品開発の国際的動向を調査し、品質・安全性確保に関する課題を検討した。（厚生労働科学研究費補助金）

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として、生物薬品の承認申請にあたっての申請書への記載例試案を作成した。（厚生労働科学研究費補助金）

5) 日本薬局方等医薬品基準の国際ハーモナイゼーションに関する研究として、国際的な整合性をとりつつ局方改正を行う上での課題について整理した。生物医薬品関連では、タンパク質性医薬品の分子量試験をまとめるとともに、試験法の問題点を報告した。（厚生労働科学研究費補助金）

6) バイオ後発品の品質・有効性・安全性評価法に関する研究を実施し、①バイオ後発品の評価において考慮すべきポイントをまとめた。②MSを用いたペプチドマッピングは、タンパク質性医薬品の翻訳後修飾の解析に有用であり、バイオ後発品の同等性/同質性評価に応用可能であることを実証した。③米国Follow-on Biologicsワークショップ（Follow-on たん白質製剤の類似性の評価における科学的な問題点）の会議内容をまとめたが、その結論は、Follow-on Biologicsと先発製品の構造、機能、純度における類似性の解明には、できるだけ多くの種類の直接的な分析手法を用いた解析の実施が必要であるというものであった。（厚生労働科学研究費補助金）

#### 2. 医薬品の有効性と安全性に関する生物化学的研究

- 1) 肝臓毒である四塩化炭素を投与した肝臓より調製した非実質細胞において、アネキシンA3の発現は変化しないことを明らかにした。(厚生労働省特別研究費)
- 2) 血中の微量タンパク質を磁性粒子を利用して分離し、MALDI-TOFMSにより簡便迅速に検出、解析する方法を検討した。
- 3) TNF $\alpha$ 等の生理活性タンパク質を量子ドットにタグリングさせる方法の検討を開始した。(科学技術振興調整費)
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) ラット脳に発現するIgLONの部位特異的糖鎖構造を明らかにした。(科学研究費補助金)
  - 2) 疾患関連グライコームの解析に関する研究の一環として、①アルブミンを減少させたヒト血清を用いて、血清中の一部の主要な糖タンパク質(IgG, トランスフェリン, ハプトグロビン)の糖鎖結合部位毎の糖鎖の分子量(および単糖組成)を推測することが出来た。②定量的糖鎖プロファイリング法を用いて、自己免疫疾患モデルマウスのグライコーム解析を行った。
  - 3) 遺伝子破壊による糖鎖機能の戦略的解明の一環として、アセチルCoAトランスポート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)
  - 4) 糖鎖生物学と神経科学の融合による神経糖鎖生物学領域の創成に関する研究の一環として、LC/MSを用いて、脳・神経特異的グライコーム解析を行った。(科学研究費補助金)
  - 5) O-GlcNAcプロテオームの網羅的解析を行うための試料調整法について検討を行った。(科学研究費補助金)
  - 6) ラット肝細胞の初代培養において、デキサメタゾンの添加、高細胞密度培養、EHS-Matri gel上での培養のような増殖が抑制される条件ではアネキシンA3の発現が抑制されることを明らかにした。
  - 7) 2% FCS存在下においてトロンボモジュリンは0.1 pg/mlでHUVECの増殖を約1.4倍促進し、その作用はトロンビンの阻害剤であるヒルジンによりコントロールレベルまで抑制され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)
  - 8) HuH 7細胞のshRNAの発現系においてアネキシンA3の発現が顕著に低下し、部分的ではあるが細胞増殖が抑制されることを明らかにした。(厚生労働省がん助成金)
  - 9) 小胞体ストレスによる細胞組織障害を解析すると共に、小胞体ストレス関連のカパーゼの活性化を解析するための新規プローブ開発に着手した。(HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)
  - 10) 血管内皮細胞および白血病細胞における新規プレニル化阻害剤FTIの作用プロファイルを解析した。(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) トランスジェニック植物を利用して製造されるタンパク質性医薬品の製造方法に関して調査した。
- 2) アミノ基を介した抗体コンジュゲートの作製法について基礎的な検討を行った。また、組換えEGF受容体細胞外ドメインを抗原とした抗体遺伝子群を調製した。(国立機関原子力試験研究費)
5. MFタンパク質科学による創薬研究
  - 1) *in vitro*スクリーニングにより見いだしたFXR活性化化合物をマウスに投与し、*in vivo*でもFXRの活性化作用を示す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17年度も、引き続き国の違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さらに増加した。予算的には、無承認無許可医薬品監視指導関連の予算が平成17年度より本省で認められ、違法ドラッグ(いわゆる脱法ドラッグ)の麻薬指定調査の実施調査予算として支出委任されるとともに、国立医薬品食品衛生研究所の予算項目でも、新たに健康安全確保研究費が認められた。さらに、平成17年度の厚生労働科学研究費補助金特別研究事業として「麻薬の代替品として乱用が懸念される脱法ドラッグに関する研究」が、花尻室長を主任研究者として行われた。また、行政的には、脱法ドラッグ対策のあり方に関する検討会が開かれ、平成17年11月29日提言案が提出され、提言案に沿い、平成18年度国会で、違法ドラッグの規制強化が薬事法改正案に盛り込まれた。生薬部で行った業務は下に記すが、それ以外にも分析用標品の配布(41件)や、分析、構造決定関係の相談業務等、麻薬指定のための各種準備等、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。なお、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。