

ころ、添加剤に関する処方中の適量や微量の記載、GMP上の運用という形で、すでにある程度の添加剤の処方幅を容認するシステムが存在することが明らかとなった。今後、処方成分量の幅記載の方法につき、海外の事例を参考に議論を継続し、製剤開発におけるフレキシビリティのあり方を整理する事が必要であると思われた。(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、作成したチェックリストの有用性を明らかにすることを目的として、システム査察制度の目的である効率化を推進するため、GMP査察チェックリストと連動する新たなGMP査察メモの作成を検討した。改正薬事法下における効率的なQMS監査手法のあり方に関しては、薬事法、薬事法施行令、厚生労働省告示、薬事法施行規則及び関連通知を調査し国内でのQMS調査の現状をまとめ、さらに諸外国におけるQMS調査の方法に関して、米国FDA、オーストラリアTGA、欧州認証機関の監査手法に関して調査を実施した。(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)

経皮吸収製剤における品質確保における研究では、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。近赤外分光分析、テラヘルツパルス分光分析・イメージング及び顕微レーザーラマン分光分析・マッピング技術等を導入し、品質システムにおける分析ツールとしての適用性について検討し、これらの分析技術を用いた経皮吸収製剤中の主薬の化学状態及びその分布の特異的検出法を開発した(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)。

探索的臨床試験における被験物質の品質確保に関する研究では、臨床試験における被験物質の品質確保の原則を確認し、それらは臨床試験段階の要求に応じ適用されるべきものであると結論した(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)ガイドライン作成過程においては以下の3つの手法があることを調査した。

①GMPを補完するために、ISO9000の基準を出発点とする。②医薬品の品質システムとして説明・解析する。③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機会を強調するために、科学を基礎とした要素を特定し充実させる(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Q8-10について、バイオ医薬品への適用についてまとめた。これらガイドラインの一般原則はバイオ医薬品においても適用できる点が多いものの、Design Spaceの適用はきわめて限定的と考えられ、我が国の承認制度への適用については今後の論議が必要であることを考察した(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

ゲノム情報やバイオインフォマティクス等の創薬基盤技術を活用した画期的な新規バイオ医薬品開発が進み非常に多くの製品が上市されるようになった。しかしその一方で、欧米に比べた我が国のバイオ医薬品の開発力の低下が指摘されるようになってきている。また、新たな特性解析技術、及び品質・安全性評価技術開発についても欧米が先行しているとも言われている。世界的にバイオ医薬品の開発競争が激化する中で、日本の国際競争力を高めるために、今、バイオ医薬品開発の初期段階から承認審査に至る創薬全般に渡る迅速化・効率化が求められている。

もう一つのバイオ医薬品の大きな潮流としてバイオ後続品(バイオシミラー)の取り扱いをどのようにするべきかについて、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など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。

新たなバイオ医薬品の開発動向として、患者数の少ないバイオオーファンドラッグや、組換え改変体などこれまでにない製品開発が欧米の製薬企業を中心に進んでいる。また、トランスジェニック動植物を用いたバイオ医薬品の開発も本格化しており、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。特に本年度は、トランスジェニック植物の評価法開発に伴う人員増が認められており、早急に研究整備が必要である。

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19年4月1日付けて高倉大輔氏が派遣研究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のバイオシミラー製品の国際一般名称会議に出席した(スイス・ジュネーブ:平成18年9月2日~7日)。山口部長は、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(米国シカゴ:平成18年11月21日~28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フランス医薬品庁に出張した(フランス・パリ:平成19年3月3日~8日)。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)。

## 業務成績

### 1. 特別審査試験

新薬1件(平成17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25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。

## 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の一環として、インスリン及びインスリンアナログを用いて、質量分析(MS)及びタンデム質量分析(MS/MS)のペプチド性医薬品の確認試験法としての有用性を検証し、高い併行精度で質量を測定できること、また、配列の違いを示唆するフラグメントイオンを観測できることから、確認試験法として有用であることを実証した。(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、① PEI磁気ビーズを用いて肝炎ウイルスの濃縮が可能であり、高感度スクリーニング法としての有用性を明らかにした。② LC/MS及びLC/MS/MSを用いた細胞中のN-グリコシルノイラミン酸微量定量法を開発した。また、LC/MSを用いた糖鎖のプロファイリングは細胞治療薬の特性評価法として有用であることを確認した。③ EPCの特性指標である

IL-8が、OECの遊走促進効果を持つことを見出し、EPCの産生するIL-8の機能的側面を明らかにした。また、血中単核球から血管内皮前駆細胞の誘導において、血小板が促進的作用を持つことを見出した。(厚生労働科学研究費補助金)

3) 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タンパク質単独あるいは化学療法剤と併用した抗血管新生療法、核酸および細胞を用いた抗血管新生療法の非臨床および臨床の現状および問題点を明らかにした。②臨床開発段階でのバイオ医薬品のウイルス安全性確保のための方策やウイルスバリデーションスタディーに於ける社内データの活用に関する国際動向を明らかにした。③製造方法変更及び後発品開発において糖鎖の同等性/同質性評価が国際的重要課題となっていることを踏まえ、糖タンパク質性医薬品のINN等に関する調査を行い、JANやJPにおいて糖タンパク質性医薬品を定義づける際に必要となる点、並びに糖鎖の構造解析及び規格試験における重要ポイントを考察した。④トランスジェニック植物を用いて製造されるタンパク質性医薬品に関する欧米のガイドライン案を調査し、品質の一定性確保のための要件を明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金)

4) 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、ウイルスの核酸増幅検査の高感度化のために2価イオンを用いたウイルス濃縮法の開発を行うと共に、E型肝炎ウイルスの標準品作成のための基礎的検討を行った。(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を整理した。生物医薬品関連では、エリスロポエチンのように複雑な糖鎖修飾を受けたタンパク質について、MALDI-TOF MSを用いた分子量測定における共存物質の影響を検討した。(厚生労働科学研究費補助金)

6) 遺伝子組換え医薬品等のプリオン除去工程評価の方法に関する研究を実施し、医薬品等製造工程のPrP-Scクリアランス評価や除去工程に関する新規の知見や有用な結果が得られた。(厚生労働科学研究費補助金)

7) 生物由来製品のウイルス安全性に関する基盤研究の一環として、C型肝炎ウイルスの高感度検出法について検討した。ポリエチレンイミン結合磁気ビーズは血漿中のHCVを効果的に濃縮可能で、検出感度は1 IU/mlでありgenotypeの異なるHCVも高感度に検出可能であ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)

### 2. 医薬品の有効性と安全性に関する生物化学的研究

1) MALDI-TOF MSを用いた血中微量タンパク質の検出

技術に関する研究として、MALDI-TOF MSを用いた血中微量タンパク質の検出において、検出感度に影響する因子を検討した。

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、各種結合法で、活性を有した状態でTNF- $\alpha$ をQD標識することに成功、さらに水溶性リンカーを用いることにより、細胞への適用に成功した。(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、末梢血および臍帯血由来AC133陽性細胞からの血管内皮前駆細胞の分化誘導系において、トロンボポエチンが促進効果を持つことを見出した。(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、Fcドメイン含有タンパク質量のためのELISA系を構築した。(文部科学省科学研究費補助金)

5) 細胞治療に用いられる細胞組織利用医薬品の品質・安全性評価技術の開発の一環として、血管内皮前駆細胞(EPC)の特性解析を行い、EPCが高いIL-8及びMCP-1産生能を持つことを見いだした。(HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)

6) 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、シュードプロテオグリカンのモデルとして低分子量ヘパリンを用いて、質量及び硫酸結合数を測定する方法を見出した。(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実施し、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肝臓におけるアネキシンA3の発現が増加することを明らかにした。

2) O-GlcNAc修飾プロテオームの迅速・効率的検出法の開発と機能解析に関する研究の一環として、WGAによるO-GlcNAc化ペプチドの分離とLC/MSによる解析を検討した。(文部科学省科学研究費補助金)

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、レクチンカラムと電気泳動を用いて、大腸癌細胞から癌糖鎖抗原の一つであるシアリルルイス $x$ が付加した糖タンパク質を濃縮、分離、及び検出した。(文部科学省科学研究費補助金)

4) バイオフィトニクスを利用した組織細胞障害を視る、測る、解析する技術の開発の一環として、2種のFRET型プローブを使用して小胞体ストレスによる細胞障害の解析を行い、単一細胞における複数の反応の活性化状況の解析に成功した。また、その他の細胞障害解析用プロー

ブの開発、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)

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、プレニル化阻害により誘導されるアポトーシス関連分子の探索におけるshRNAライブラリーの利用について検討した。(文部科学省科学研究費補助金)

6) 血管新生の制御による虚血系疾患治療薬の開発に関する基礎研究を実施し、抗トロンビン抗体はトロンビンだけでなくトロンボモジュリンによるHUVECの増殖促進を抑制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)

7) アネキシンA3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A3の発現をmiRNA発現系で抑制したヒト肝癌由来HuH7細胞において、HGFによる増殖の促進が部分的に抑制されることを明らかにした。(厚生労働省がん研究助成金)

8) 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の一環として、ストローマ細胞の造血支持能を担う候補として、34個のスポットの解析を行い、22個のタンパク質を同定した。(国立機関原子力試験研究費)

9) 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を実施し、G-CSFによる食細胞の機能分化の制御に於けるPKC $\delta$ の役割について検討し、G-CSF刺激によりPKC $\delta$ がダイナミックな細胞内分布の変化を起こすことを明らかにした。

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、トランスジェニック植物を利用したタンパク質性医薬品の製造方法開発の現状と実用化に向けた課題に関する調査を行った。

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、抗EGFR抗体の抗原に対する親和性を低下させないで、抗EGFR抗体と2-ニトロイミダゾール誘導体を効率良くカップリングさせる反応条件を確立した。また、EGFRを過剰発現するヒト乳癌由来MDA-MB-468細胞が低酸素条件下で放射線抵抗性を示す培養条件を確立した。(国立機関原子力試験研究費)