

た、査察実施後の報告書の作成及び次回査察時のポイントの記載などの体系化の検討を実施した。検討を進めるにあたり、都道府県・機構の調査担当で構成されるGMP/QMS調査・監視指導整合性検討会と連携し、「システム査察実施シナリオ」としてまとめた。さらに、製法変更時の生物学的同等性ガイドライン案を改定し発出のための準備を開始した（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）。

医薬品製造開発・承認審査の確実かつ効率的なプロセス構築に関する研究では、19年度に作成したMockP2に対する意見募集を内外に対し行った。コメント等に基づき改訂版を作成した。意見を取り入れることに加え、リアルタイムリリース（RTR）の運営に対する議論を追加しMockP2を完成させた。スケールアップ、製造プロセスの変更などを予測的に行うためには、製剤の品質に重要な影響を与える、原料、中間製品の品質特性（Quality Attribute）の理解およびそれらの管理手法の同定が不可欠であること、RTRのためには製造工程試験・監視の検出能と品質試験の検出能を検証しておくことが必要であることを確認した。MockP2をもとに承認申請書の記載例を作成した。RTRについては、製品出荷判断に用いるNIRSによる工程試験の記述については、検量線の作成プロトコルを試験法内に規定する必要があること、並びに製品出荷判断に用いる工程試験に合わせ対応する製品試験を設定しておくことが必要であると結論した。また、工程試験と製品試験の使いわけをあらかじめ規定しておくことが運営上重要であると認識した（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におけるPharmaceutical Quality System（PQS 医薬品品質システムQ10）の議論に参加しガイドラインを完成させた。また、Q8（製剤開発）、Q9（品質リスクマネジメント）、Q10実践導入の議論にも参加し、日本において導入した場合におけるメリットおよび問題点について明らかにした（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における医薬品品質ガイドラインQ8-Q10の考え方をバイオ医薬品へ応用する試みに関する欧米の研究動向を調査し、その可能性を考察した（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

バイオ医薬品の開発は急速に進展しており、特に抗体医薬品開発が進んでいる。世界的にも新薬として承認される中でのバイオ医薬品の比率は、増大してきており、米国では2007年の新薬に占めるバイオ医薬品の比率は47%にも上ると報告されている。また、このバイオ医薬品の多くが抗体医薬品とされている。わが国でも、バイオ医薬品の比率は増大しており、また、多くが抗体医薬品であることは同様である。従って、バイオ医薬品の品質・安全性・有効性評価における抗体医薬品のウエイトはより増していくものと考えられる。国内製薬企業が相次いで抗体医薬品開発に参入してきており、このような開発が進む抗体医薬品について適切な評価基準や試験法を先導的に開発していくことは審査の迅速化にもつながり、国研としての重要な課題となってきた。

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）の品質・安全性・有効性評価をどのように行うかが挙げられる。EUでのバイオ後続品の開発は急速に進んでおり、現在エリスロポエチンやG-CSF等13品目のバイオシミラー製品（EUでの呼称）が承認されている。また、WHOやHealth Canadaでもバイオシミラー／バイオ後続品ガイドラインの作成が進められている。わが国でも、既に複数の製品の承認申請が出されており、バイオ後続品の評価のための指針作成が急務であった。そこで一昨年から衛研の生物薬品部が中心となり、総合機構、臨床専門家を含めた研究班が組織された。1年半に及ぶ議論を経て、昨年9月に指針案が示され、パブリックコメントによる修正を経て、平成21年3月4日に4件の関連通知として指針が発出された。しかし、バイオ後続品については日本ではまだ黎明期であり、開発する側も審査をする側も経験が多いとはいえない。むしろ、今後の経験の蓄積や関連する技術開発の進展に伴い、より適切な改定が必要になってくると予想される。また、EUで出されているような個別品目のガイドラインの必要性も出てくる可能性がある。

新たなバイオ医薬品に関連する課題として、バイオ医薬品の臨床開発早期における品質・安全性確保のあり方が、欧米で本格的に議論され始めている。すなわち、臨床試験に用いる治験薬のウイルス安全性や品質確保のあり方、さらには初期臨床投与量の設定も安全性上重要な課題となってきた。当部において、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、時代に即応した治験薬の安全性や

品質管理に関する研究も今後必要となってくると考えられる。特に、品質面から見た安全性評価のための基盤技術開発もこのような治験薬の安全性確保においては重要な課題となりつつある。

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し、かつ審査における科学的根拠を与えるための有用な技術開発、評価研究が当部に求められている。

人事面では、平成20年4月1日付けで、鈴木琢雄研究員が主任研究官に昇格した。平成21年4月1日付けで大野彰子研究員が有機化学部に異動した。また、同日付で橋井則貴研究員が主任研究官に昇格した。平成20年6月23日付けで黄 笑宇氏が第1室の研究補助員として、また平成20年7月1日から秦 艶氏が非常勤職員として採用された。平成20年9月1日付けで、北川博子氏が（財）ヒューマンサイエンス振興財団研究支援者として採用され、生物薬品部に配属された。中島 紫氏は平成20年9月30日付で独立行政法人科学技術振興機構の技術員を、また篠原 聡氏は、平成21年2月28日付で非常勤職員を退職した。平成20年8月1日付けで、日本大学総合科学研究所の原島 瑞博士を協力研究員として受け入れた。

海外出張は以下のとおりであった。山口部長は、WHOバイオシミュラーガイドライン作成のための専門家会議に出席した（韓国・ソウル、平成20年5月26日～29日）。川崎室長は、ヘパリン製剤に関するワークショップに出席した（フランス・ストラスブル：平成20年6月19、20日）。山口部長は2回のICH遺伝子治療専門家会議に出席した（米国・ポートランド、平成20年6月2日～7日、及びベルギー・ブラッセル、平成20年11月8日～15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47回及び第48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20年11月18日、平成21年4月1日）。石井室長は、組換えタンパク質性医薬品の免疫原性評価に関するシンポジウムに参加した（アメリカ・ベセスダ：平成20年9月10～12日）。

業務成績

1. ヘパリンの海外での有害事象を受けて開催された医薬品等安全対策部会・安全対策調査会（平成20年4月22日）の答申に基づき、ヘパリンナトリウムの局方試験を追加するための試験研究を実施し、緊急改定に貢献した。

2. その他

薬事・食品衛生審議会の各種部会および約20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）に参画した。また、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及び品質・安全性評価法の開発の一環として、アフィニティークロマトグラフィー（Protein A）工程のウイルスクリアランス評価へのNATの適用を検討し、ウイルスの除去とウイルス不活化を区別できるNATの利点及び問題点を明らかにした。また、糖鎖試験法整備の一環として、単糖遊離、アセチル化、誘導体化及びHPLCの工程からなる単糖試験法を作成し、多機関共同検定により直線性と特異性を検証した。（HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）
- 2) 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の一環として、① ヒト間葉系幹細胞（hMSC）の糖鎖構造及び分布を明らかにした。また分化能保持予測指標の探索のための基礎的研究として、hMSCの軟骨、骨、脂肪細胞、及び神経細胞への分化能を定性的・定量的に評価する方法を検討した。② 血液単核球由来の2種類の血管内皮前駆細胞の遺伝子発現プロファイルの差異を明らかにし、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の一環として、ストローマ細胞の造血支持能を担う候補タンパク質4種類について、過剰発現系を用いて造血支持能への関与を検討したところ、その中の3種類のタンパク質がNIH3T3細胞の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 抗体医薬品の開発の急速な発展に対応する品質・安全性確保に関する各国の規制に関する新たな動向について明らかにした。② 低分子量ヘパリンを酸加水分解し、高性能陰イオン交換クロマトグラフィーパルス電気化学検出法を行うことにより、還元末端及び非還元末端の構造、及び平均分子量に関する類似性を評価できること、並びにコンドロイチン硫酸エステル/デルマトン硫酸エステル等の混入を検出できることを見出した。③ トランスジェニック植物を用いて生産される組換えタンパク質医薬品の品質・安全性確保について、EUのガイドラインを参考に検討し、生産期間を通じて適格な出発原料を供給するための要件を考察した。④ RNA interferenceを用いた医薬品開発の現状と問題点について調査した。その結果、いくつかの臨床試験である程度の有効性が示されているが、臨床適応症、用いる投

与ルート、標的細胞に着目したデリバリーのアプローチ並びに本法に関連した飽和、競合、免疫反応の惹起を含めた毒性の克服が課題であることが明らかになった。(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関する研究を実施し、血液製剤の安全性確保に関して、昨年度に引き続き新規ウイルス不活化剤の有用性を評価した。またHEV参照パネル作成のための予備的検討を行った。(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に関する研究の一環として、バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保に関する要件や、局方収載バイオ医薬品との整合性を図るための課題を明らかにした。(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を実施し、① 異常プリオンの感染性検出のために新たな手法について調査研究を行い、その問題点と有用性を明らかにした。② 異常プリオン検出法確立のための基盤技術として、モデル組織ラット脳からプリオンタンパク質画分を濃縮する方法、並びに電気泳動及びLC/MS/MSによってプリオンタンパク質を検出・同定する手法を確立した。(厚生労働省科学研究費補助金)
- 8) ヘパリン製剤純度試験に関する研究の一環として、核磁気共鳴スペクトル法、陰イオン交換HPLC、及び蛍光標識法によるガラクトサミン定量法を用いた日局ヘパリンナトリウム及びヘパリンカルシウム確認試験法並びに純度試験法の策定と検証を行った。(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を実施し、MALDI-TOF MSによって血中微量タンパク質の代謝を検討するに当たり、適切なマトリックスを検討した。
- 2) QD標識タンパク質の細胞内動態解析に関する研究を行い、ヒトTNF α 、マウスTNF α のQD標識を行い、TNF α の血管内皮細胞への結合について検討を行った。
- 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、VEGF刺激による血管内皮前駆細胞の遊走に関するPI3-kinaseアイソフォームを明らかにした。(厚生労働省特別研究費)
- 4) 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に関する研究の一環として、2次元NMRによりHIV-1感染抑制効果の認められた硫酸化したグリコサミノグリカン及びシュードプロテオグリカンの構造解析を行い、硫酸基の結合位置を明らかに

した。(厚生労働省科学研究費補助金)

- 5) 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特性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FcRnとFcドメイン含有タンパク質の結合性を解析し、一部の抗体を除いたFcドメイン含有医薬品の血中半減期とFcRn結合親和性の間に高い相関があることを明らかにした。またTNF α との結合がTNF阻害薬とFcRn間の親和性に影響を及ぼす可能性を示唆した。(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の一環として、培養肝細胞においてアネキシンIIIのノックダウンにより発現が変化する増殖関連遺伝子を網羅的に解析した結果、P16^{INK4a}が増加しCyclin A1, Protamine 1が低下することが明らかになった。
- 2) 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結合タンパク質を同定した。また、この糖タンパク質は、他の癌細胞にも発現しているが、正常細胞には発現していないことを明らかにした。(科学研究費補助金)
- 3) ヒト幹細胞の分化における糖鎖機能の解明に関する研究の一環として、¹³C置換フェニルヒドラジンを用いた糖鎖標識法及びLC/MSを組み合わせた分析法によりhMSCの糖鎖プロファイリングを行い、培養条件の違いにより糖鎖プロファイルが変化することを明らかにした。(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に関する研究として、2種類のFRET型プローブを同時使用し、各種小胞体ストレス誘発物質添加時のカスパーゼ活性化について比較を行った。
- 5) 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のノックダウンは、ヒト肝癌由来HuH7細胞の腫瘍形成を抑制することをヌードマウスの皮下移植モデルで明らかにし、その分子機構としてCOX2の発現抑制の可能性を示した。(厚生労働省がん助成金)
- 6) 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、食細胞の活性酸素生成酵素の制御に重要な役割を果たすことを見出したS100A8タンパク質の機能を解析するためにcDNAを取得し、発現タンパク質作成を行った。
- 7) Notch および Notch リガンドタンパク質の糖鎖修飾とその生理機能に関する研究の一環として、ヒト培養細胞を用いたNotchリガンドタンパク質の発現系を構築し、これらタンパク質の精製方法を確立した。

Notchシグナル伝達経路の活性化を評価するアッセイ系を構築し、糖転移酵素のノックダウンがNotchリガンドタンパク質の機能に与える影響を検討した。

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、モデル植物としてヒメツリガネゴケを用いたタンパク質発現系を構築するにあたり、培養環境の整備、培養条件の検討、及び遺伝子組換え体の作製に使用するプラスミドベクターの構築を行った。
- 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誘導体-抗体コンジュゲートは、EGFR高発現ヒト肺癌由来A549細胞の低酸素放射線抵抗性を解除したが、EGFR低発現ヒト乳癌由来SKBR3細胞では解除しない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に関する研究を行っている。

平成20年度で特筆すべきことは「一般用漢方製剤承認基準」が平成20年9月30日に医薬食品局審査管理課長通知として発出されたことである。この通知は、昭和47年、薬務局審査課の内規として出された「一般用漢方処方210処方の承認審査内規」(旧基準)の初めての改定であるばかりでなく、内容を一新した全面的な改定で、漢方に関連する分野においてエポックメイキングなものと考えられる。生薬部では、平成14年より6年間(厚生労働科学研究としては5年間)にわたり本改定に向けて継続的な研究と作業を行ってきた。一方で、本改定は、あくまでも旧基準210処方の見直しに相当するものであり、従前に完成させた「新一般用漢方処方の手引き案」

で収載を提案した新規処方については、「一般用漢方処方に関する検討会」レベルで議論されている段階である。このような手引き案で挙げた新処方が、引き続き部等で検討され新基準に追加収載されてこそ、これまでの研究成果が反映され、漢方処方が、現代の国民のニーズにあったセルフメディケーションに貢献できるものと考えている。日本薬局方関連では、日本薬局方の第二追補に関する原案が全て日本薬局方フォーラムで公開された。このうち生薬関係の新規収載処方は、カッコウ、ニクズク、ボクソク、リュウガンニク、ローヤルゼリー、リュウコツ末及び、牛車腎気丸、真武湯、八味地黄丸の各エキスである。

監視指導麻薬対策課関連で特筆すべきことは、違法薬物の世界で流通している製品より複数の合成カンナビノイドを単離同定したことである。本内容については、速報等で世界に先駆けて論文発表を行っている。また、平成21年1月に第3次分として新たに6化合物が指定薬物に指定されたが、これらの薬物について、指定薬物として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。また本年度も、地方衛研担当者及び麻薬取締部の鑑定官に対し分析・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を行った。さらに麻薬・向精神薬では、*N*-OH MDMAが麻薬指定されたが、当部において指定のための様々な研究、対応を行った。特に、生体内で本化合物は代謝され、脱水酸化されることは興味深い知見である。

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20年度では、シクロペンチナフィル、*N*-オクチルノルタダフィル、キサントアントラフィル、チオキナピペリフィルについて当部で構造決定の論文報告等を行うとともに、厚生労働省等で報道発表がなされた。また、シクロペンチナフィル、*N*-オクチルノルタダフィルの論文報告は、学術誌の表紙に採用された。またこれまでの対応を反映して、平成21年2月20日に医薬品の範囲に関する基準が改正され、7品目が専ら医薬品成分として追加された。

生薬の国際調和関連では、Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH)の日本事務局として、FHHの活動に関与するとともに、平成20年11月4日韓国ソウル大学で開催されたStanding Committee Meeting, Sub-Committee I Meetingに参加した(合田、川原)。さらに、11月5日の第3回FHH国際シンポジウムに参加し発表(合田)を行った。またASEAN伝統薬製造品質管理研修等JICWELSの活動等に積極的に関