

## 生 物 化 学 部

部 長 川 村 次 良

## 概 要

遺伝子組換えによって生産される医薬品、特にインシュリン製剤の規格、試験法設定のための基礎的研究、ステロイドホルモン製剤の液体クロマトグラフ法による試験法及びプロメライン製剤の試験法に関する研究を中心に業務を行った。また、標準品はウロキナーゼ及びカリジノゲナーゼ標準品を新たに製造配付した。

昭和57年10月から早川堯夫主任研究官は、米国ボストンの Tufts University, School of Medicine へ食細胞機能に関する生化学的研究のため出張している。

## 業 務 成 績

## 1. 国家検定

インシュリン製剤96件及び脳下垂体後葉関係製剤55件について検定を行ったが、オキシトシン注射液に含量不足による不合格品が1検体あった。

## 2. 特別審査試験

ステロイドホルモン剤、豚皮、ペプチド製剤及び多糖類製剤など31件について審査を行った。

## 3. 一斉収去試験

セアプローゼS又はセラチオペプチダーゼを含有する内服固形剤について試験を行った。結果、いずれも合格品であった。

## 4. 標準品製造

昭和57年度の標準品製造品目及びその出納状況については、巻末の表を参照されたい。

## 5. その他

DNA 関連技術の保健・医療分野への応用に関する研究(厚生省ライフサイエンス室)、組換え体大量培養実験ワーキンググループの研究(科学技術庁)、医薬品の原料規格集作成に関する研究(薬務局審査課)、臨床診断薬懇談会の基準作成(東西医薬品工業協会)などについて協力した。

## 研究業績

## 1. 医薬品の規格及び試験法に関する研究

## i) ステロイドホルモンの定量法に関する研究

ピロールを用いるけい光定量法を血清中のコルチゾールの定量に応用した。(→誌上発表18)

## ii) ステロイドホルモン製剤の製造管理及び品質管理の向上に関する研究

液体クロマトグラフ法を用いてヒドロコルチゾンなどの糖質コルチコイドを含有する軟膏及び眼軟膏の定

量について検討した。(厚生科学研究, 薬務局監視指導課)(→誌上発表19, 学会発表19)

## iii) 不安定性医薬品の純度の向上に関する研究

液体クロマトグラフ法を用いてマレイン酸エルゴメトリン及びマレイン酸メチルエルゴメトリン製剤の定量について検討した。(厚生科学研究, 薬務局安全課)(→学会発表20)

## iv) 医薬品製剤の迅速分析法作成に関する研究

プロメライン混合製剤について、混在トリプソンの影響を調べ、プロメラインの分別定量法を検討した。(委託研究, 薬務局監視指導課)(→学会発表21)〔衛生試報, 101, 79 (1983)〕

## v) 遺伝子組換え等の新技術により生産される高分子医薬品の品質試験法の開発研究

遺伝子組換えにより生産されたインシュリンを含め、基原動物種の異なるインシュリンの分離分析を液体クロマトグラフ法を用いて検討した。(特別研究)(→学会発表22)

## vi) 医薬品の規格及び試験法に関する研究

カリジノゲナーゼ製剤の定量法について検討した。〔衛生試報, 101, 83 (1983)〕

## 2. 医薬品の有効性及び安全性に関する生化学的研究

## i) ペプチド及びタンパク質製剤の純度に関する研究

液体クロマトグラフ法によりインシュリン製剤の定量法及び製剤中の不純物・分解物について検討した。(→誌上発表20, 学会発表23)

## ii) 遺伝子組換えを利用して生産される医薬品に対する承認審査のための基礎的研究

遺伝子組換えを利用して生産されるヒト成長ホルモンに対する承認審査のための基礎的研究を行った。(厚生科学研究, 薬務局審査課)(→誌上発表116)

## iii) DNA の抽出・解析・合成技術の開発に関する研究(科学技術振興調整費)

## iv) 標識化合物の利用による医薬品等の生体免疫機序に及ぼす影響に関する研究

動物及びヒト多形核白血球の食作用を標識化合物を利用して測定する系の基礎的研究を行った。(原子力研究費)

## v) 多形核白血球機能の分子機構並びに各種薬剤の有害作用発現機構に関する生化学的研究

フルフェナム酸, メフェナム酸, イブプロフェン等の抗炎症薬の作用を生化学的に検討した。

## vi) 酵素製剤の品質に関する研究

セアプローゼS及びセラチオペプチダーゼの品質に

ついて検討した。〔衛生試報, 101, 88, 92 (1983)〕

### 3. 生体内活性物質の作用機序に関する研究

#### i) 糖尿病合併症の発症に関する酵素化学的研究

アロキサン家兎水晶体中の単糖類の含有量及びそれらの代謝酵素活性量を調べ、正常家兎のそれらと比較した。また、精製家兎水晶体アルドース還元酵素 I の性状を検討した。(→誌上発表21, 学会発表24)

#### ii) ステロイドホルモンの代謝及びその作用機序に関する研究

20 $\beta$ -ヒドロキシステロイド脱水素酵素の活性発現に関与するヒスチジン残基の局在部位を修飾剤のジエチルピロカーボネイトを用いて推定した。(→誌上発表22)

### 4. 標準品に関する研究

#### i) 化学分析用標準品の品質規格に関する研究

ジゴキシン及びシアノコバラミン標準品の品質規格について検討した。〔衛生試報, 101, 121, 123(1983)〕

#### ii) 生物活性等の試験用標準品設定に関する研究

新たにウロキナーゼ及びカリジノゲナーゼ標準品を設定するため、共同検定などを行い、国際標準品に対応した力価を有する標準品を製造、配付した〔衛生試報, 101, 125, 128 (1983)〕。また、ヒトインシュリンを含むインシュリン国際標準品設定のため、共同検定を行っている。

## 放射線化学部

部長 寺尾 允男

### 概要

昭和57年度も、主として、放射性医薬品の品質試験や安全性についての試験研究業務、重金属の生体内動態、薬物の代謝及び免疫に関する研究を行った。

### 業務成績

#### 1. 放射性医薬品の特別審査試験

*In vitro* テスト用 RIA キット及び *in vivo* に適用して診断に供するキットなど9品目について試験あるいは書類審査を行った。その結果6品目について試験方法又は表現等に問題が認められ、再度検討することが要求された。

審査対象となった製品別品目数は以下の通りである。

<sup>125</sup>I 標識 RIA キット 9品目

### 研究業務

#### 1. 放射性医薬品の標的臓器の生化学的機能に及ぼす影響

腎造影剤であるジメルカプトコハク酸テクネチウム

(<sup>99m</sup>Tc) の腎機能に及ぼす影響をたん白の尿への漏出等について検討した。その結果、常用量の50倍の投与量においても、正常ラットと比較して、何ら変化が認められなかった。(原子力成果利用報告書23集)

#### 2. 放射性医薬品の品質試験法に関する研究

<sup>99m</sup>Tc 標識放射性医薬品キットについて前年度と同様、迅速品質試験法について検討した。

#### 3. 依存性薬物の生物学的研究

モルヒネをラットに投与し、その胆汁排泄について検討したところ、モルヒノンのグルタチオン抱合体を見いだした。(→誌上発表23)

#### 4. 鉛化合物の生体内動態に関する研究

酢酸鉛をラットに投与した場合、肝臓に低分子量の鉛結合たん白質が誘導され、この誘導は *de novo* 合成によるものであることが明らかとなった。このたん白質は Zn-チオネインに先だって合成されてくることも判明した。

#### 5. 家庭用品に含まれる化学物質の代謝に関する研究

##### i) 4-クロロキシレノールの代謝に関する研究

医薬品あるいは化粧品に殺菌剤あるいは防腐剤に使用されている 4-クロロ-3,5-クロロキシレノールのラットにおける吸収、分布、排泄及び代謝について検討した。

4-クロロキシレノールは皮下投与した場合、特定の臓器への蓄積性は観察されなかった。経皮吸収の場合は、正常皮膚から比較的吸収されやすいが、表皮をはく離すると吸収量は3.5倍増加した。排泄は尿：糞中へ約8:1の割合であった。尿中代謝物は約9割が未変化体とその抱合体であり、残りはメチル基の酸化を受けた代謝物が数種類存在すると思われる。(環境衛生局行政研究)

##### ii) *p*-sec-ブチルフェノールの代謝に関する研究

<sup>3</sup>H 標識 *p*-sec-ブチルフェノールを合成し、ラットに経口投与後、吸収、分布、排泄について調べた。この化合物は、特に特定の臓器に集まるということはない。また、一旦、蓄積されたものは、比較的ゆっくりと排泄される傾向があることが判明した。(環境衛生局行政研究)

#### 6. 免疫担当細胞の機能に関する研究

##### i) T細胞機能に及ぼす薬物の影響

エチレンビスニトロソ尿素(EBNU)の免疫系細胞に対する影響を調べ、この化合物は、immature T細胞に比較的選択的に作用することを明らかにした。(→学会発表26)

##### ii) 家庭用品に使用される各種化学物質のアレルギー