

痛剤・抗ヒスタミン剤及び鎮咳薬配合のシロップ剤中のアスピリン、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸メチルエフェドリンなどの迅速分析法を確立した。(厚生科学研究, 薬務局監視指導課)あへんに含まれるメコン酸の試験法を検討した。

iii) 輸入熱帯病薬の規格試験法

ブリマキン、ファンシダール、スラミンなど14種類の薬物につき、含量、純度、安定性試験及び定量法の検討を行った。(厚生科学研究, 薬務局監視指導課)

2. 医薬品の物理・化学的安定性

i) 製剤中の医薬品の安定性

錠剤中の塩酸メクロフェノキサートの加水分解と温湿度との関係(→誌上発表11)、臭化プロバンテリンの加水分解物の同定と定量法、フェニルブタゾンの分解速度に及ぼす温湿度の影響などを検討した。ドライシロップ剤中のセファレキシンの分解を検討した。パルビツール酸関連物質の分解物の分離条件、市販製剤中のアスピリンの安定性などにつき基礎的に検討した。メシル酸ジメトチアジンの安定性とその試験法を明らかにした。(厚生科学研究, 薬務局安全課)

ii) 発がん実験に供する医薬品の安定性

ブセチン、アミノピリンの純度及び安定性を試験した。(厚生省がん研究)

3. 医薬品, 添加剤, 容器などの相互作用

i) ゼオライトの吸着性

ゼオライトのアンモニア吸着性とその特異性につき検討した。(→学会発表17)

ii) リポソーム

6-カルボキシフルオレセインを指標として、血漿中での薬物のリポソーム膜透過性について検討した。(→学会発表18)

4. 医薬品の有効性に関する薬剤学的研究

i) 生物学的同等性の解析と評価法

生物学的同等性試験結果の評価基準(→学会発表9)、分散分析法と検出力の算出法(→誌上発表6, 9)及び検出力(1-β)の意義づけ(→誌上発表125)につき検討した。フロセミド製剤について、利尿作用を指標としての生物学的利用性の評価の可否をしらべた。(→誌上発表8)

ii) 経口固形剤の生物学的同等性と溶出試験の相関

いくつかの市販製剤を用いて条件を選びつつ溶出試験を行い、臨床の場での製剤選択に際しての有用性を確かめ(→誌上発表124)、更に市販強心配糖体、抗てんかん薬製剤を用いて一般的に生物学的利用性の予知手段としての溶出試験の有用性とその限界を検討した。(→学会発表10)(厚生科学研究, 薬務局監視指導課)

iii) 生物学的同等性試験に用いる実験動物

ヒトによる生物学的同等性試験を実験動物を用いてモデル化できるかどうかにつき、グリセオフルビン製剤その他を用いて検討した。(→学会発表8, 11) ビーグル犬あるいはゲッチンゲン種ミニブタ(→誌上発表10) いずれもヒトに勝る結果を与えなかった。

iv) Intrinsic condition と生物学的利用性

内服固形剤の吸収速度を左右する内因性条件である胃内排出速度(→誌上発表123)と剤形との関連、及び胃液酸度の簡易測定用剤についての基礎的検討(→学会発表12, 15)を行った。健康人と患者とでフロセミドの体内動態の差を調べ、臨床効果との相関を解析した。(→学会発表13)

v) Extrinsic condition と生物学的利用性

シクランデレートカプセルを用いて食餌条件と吸収速度との関連をヒトについて検討した。

5. 新開発剤形の薬剤学的評価法

単クローン抗体を用いた drug delivery system のモデルとして抗 DNP 抗体-アルブミン小球体結合物を試験し体内動態を検討し、同時にマウス肺がん細胞に対する単クローン抗体の調製を試みた。(科学技術庁)

6. 麻薬及び習慣性薬物に関する研究

i) 向精神薬の分析とその応用

サルの体液及び体毛中のメタンフェタミン及びその代謝物を追跡し、中毒者判定への応用を検討した。〔衛生試験, 102, 21 (1984)〕メスカリンの微量定量法を確立しウバタマサボテン数種からメスカリンの検出を行った。向精神薬のマイクロクリスタルテストを改良させた。(→誌上発表16) フェネチルアミン系及びアンフェタミン系向精神剤のフルオレッサミンプレラベル法によるHPLC分析法を確立した。(→誌上発表17)

ii) 向精神剤標準品の合成

メスカリン 20 g, サイロシン 4 g を合成し精製法などにつき検討した。(薬務局麻薬課)

生物化学部

部長 山羽 力

概要

昭和58年11月1日付の川村次良生物化学部長の退職に伴い、同日、山羽力医化学部長が生物化学部長の併任となり、昭和59年4月1日付でその併任が解かれ、新たに生物化学部長に配置換えされた。部の組織として、昭和58年10月1日から、遺伝子組換えなどの先端

技術を利用して製造される医薬品に対処するための室の新設が認められ(生物化学第三室), 早川堯夫主任研究官が同室長に発令された。これに伴いホルモン室が生物化学第一室に, 酵素室が生物化学第二室に改名された。

川村前生物化学部長は標準品の規格標準の設定の技術指導のため, 昭和58年9月12~24日の期間, 台湾省薬物食品試験研究機関へ出張した。早川堯夫主任研究官は米国タフツ大学での1年間の留学を終えて, 9月末に帰国した。

業務成績

1. 国家検定

インシュリン製剤102件及び脳下垂体後葉関係製剤69件について検定を行ったが, 全件合格であった。

2. 特別審査試験

酵素製剤など14件について審査を行った。

3. 一斉取締試験

β -ガラクトシダーゼ製剤6件及び酒石酸ジヒドロエルゴタミン製剤11件について試験を行いその結果はいずれも合格品であった。

4. 標準品製造

昭和58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

日本薬局方第11改正に伴う業務(薬務局安全課), 組換えDNA技術を応用して製造される医薬品の承認に必要な添付資料及び組換えDNA技術応用医薬品の製造のための指針の作成(薬務局審査課, 生物製剤課), 医薬品原料規格整備に関する検討(厚生科学研究(神谷班), 薬務局審査課), 臨床診断薬懇談会での基準作成(東西医薬品工業協会)などに協力した。

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で生成する呈色物質の構造について検索した。

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

酢酸コルチゾン, 酢酸デキサメタゾン, フルオメトロン及び吉草酸ベタメタゾン製剤について検討した。(→誌上発表18, 129)

iii) 不安定医薬品の純度の向上に関する研究

高速液体クロマトグラフ法を用いて酒石酸ジヒドロエルゴタミンの定量法を検討し, 安定性試験に応用した。(厚生科学研究(永井班), 薬務局安全課)(→誌上発表19, 学会発表26)

iv) 医薬品製剤の迅速分析法作成に関する研究

カリジノゲナーゼ, プロメライン製剤(原料)の試験法を検討し, 迅速分析法原案を作成した。(委託研究, 薬務局監視指導課)(→誌上発表127, 128)

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(特別研究)

① 遺伝子組換えにより生産されたヒトインシュリン及び種々のインシュリンについて, 高速液体クロマトグラフ法を用いたフィンガープリントアナリシスを行った。(→誌上発表20, 学会発表25)

② 高速液体クロマトグラフ法による生合成及び天然ヒト成長ホルモンの分離について検討した。(→学会発表27)

vi) 麦角アルカロイドの定量法に関する研究

高速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の光分解について検討した。(委託研究, 公定書協会)(→誌上発表21)

2. 医薬品の有効性及び安全性に関する生物化学的研究

i) ペプチド及びタンパク質製剤の純度に関する研究

高速液体クロマトグラフ法を用いて, インシュリン製剤の定量法及び溶液中でのブタインシュリンの安定性及びに分解物の挙動を検討した。(→学会発表24)[衛生試報102, 33(1984)]

ii) 標識化合物の利用による医薬品等の生体免疫機能に及ぼす影響に関する研究(原子力研究)

① 動物及びヒト多形核白血球の食作用に対する各種医薬品の *in vitro* での効果を調べた。(原子力平和利用成果報告書第23集)

② ヒトリンパ球の幼若化反応等に及ぼす各種抗炎症剤等の影響について検討した。[衛生試報102, 36(1984)]

iii) 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に関する生化学的研究

多形核白血球の活性酸素並びに利用系に対する数種の医薬品の影響について調べた。[衛生試報102, 40(1984)]

iv) バイオテクノロジーにより生産される医薬品の品質確保に関する研究

組換えDNA技術を応用して製造される医薬品の承認申請基準案作成のための基礎的研究を行った。また, 細胞培養により製造される医薬品についての問題点を検討した。(厚生科学研究(野島班), 薬務局審査課)(→誌上発表22)

v) DNAの抽出・解析・合成技術の開発に関する

研究

遺伝子組換えを利用して生産された成長ホルモンの生物学的有効性に関する検討を行った。(科学技術振興調整費(池原班), 科学技術庁研究調整局)

vi) 酵素製剤の品質に関する研究

β -ガラクトンダーゼ製剤及びリゾチーム製剤の品質について検討した。〔衛生試報102, 25, 29 (1984)〕

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

精製家兎水晶体アルドース還元酵素IIの性状を詳細に検討し, 糖尿病性白内障発症への関与について考察した。(→誌上発表23, 24, 25)

ii) 水晶体アルドース還元酵素阻害剤の合成と構造活性相関に関する研究

各種オキサゾール誘導体を合成し, その水晶体アルドース還元酵素に対する阻害効果と構造活性相関について検討した。(→誌上発表26, 学会発表29)

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

コハク酸ヒドロコルチゾンほか6品目の品質規格を設定した。(厚生科学研究(木村班), 薬務局安全課)

ii) 生物活性等試験用標準品の設定に関する研究

① ヘパリン国際標準品の検定を行い WHO へ報告した。また各種基原のインシュリンの国際標準品につき, 生物活性及び物理化学的試験を行い WHO へ報告した。

② 前年度に制定したカリジノゲナーゼ標準品について, 更に詳細な報告を行なった。また, リゾチーム標準品の新ロットの更新を行った。(→学会発表28)〔衛生試報102, 127 (1984)〕

放射線化学部

部長 寺尾 允 男

概要

昭和58年度は主として放射性医薬品の品質試験法の開発, 及び安全性に関する試験研究業務, 重金属の生体内動態, 薬物の体内動態, 免疫の生化学に関する研究を行った。

なお, 永松国助, 鈴木和博の二名が, それぞれ一年間の予定で米国に留学中である。

業務成績

1. 放射性医薬品の特別審査試験

体内適用及び体外適用放射性医薬品について試験あ

るいは書類審査を行った。

その結果, 2品目について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次の通りである。

体内診断用放射性医薬品 1品目

体外診断用放射性医薬品 2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

骨診断に用いられる ^{99m}Tc -メチレンジホスホン酸テクネチウムの骨髄細胞の機能に与える影響を, Balb/c マウスを用い免疫機能の面から検討した。その結果, 常用の50倍投与量においても, 正常 Balb/c マウスの免疫機能に比較して, 何ら有意の変化は認められなかった。(原子力試験研究成果報告書24集)

2. 単クローン性抗体を用いるラジオイムノアッセイの臨床分析への応用に関する研究

ヒト成長ホルモンに対するモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマ株を約60株確立した。(原子力試験研究成果報告書24集)

また, 東北大学薬学部南原利夫教授と協同で, 11-デオキシコルチゾールに特異的なモノクローナル抗体を調製し, その性質を調べた。(→誌上発表27, 学会発表30)

3. 放射性医薬品の品質試験法に関する研究

ジメルカプトコハク酸テクネチウム (^{99m}Tc) 注射液, テクネチウム大凝集人血清アルブミン (^{99m}Tc) 注射液及びエタンヒドロキシニホスホン酸テクネチウム (^{99m}Tc) 注射液の品質を, ガラス線維薄層クロマトグラフィーを行うことにより迅速に試験できることが明らかとなった。

また, 上記のキット中に含まれる Sn^{2+} の簡易迅速定量法を検討するとともに, HPLC による品質試験法についても基礎的検討を加えた。(原子力試験研究成果報告書24集)

4. 鉛化合物の生体内運命に関する研究

ラットに鉛化合物を投与すると, 肝において鉛結合タンパクの誘導合成が起こることを見出した。このタンパクは *de novo* に合成されるものであり, ポリアクリルアミド電気泳動で, Zn-チオネインとは異なった移動度を示す。Zn-チオネインに対する抗体とは交叉反応すること, また, アミノ酸組成及び分子量から, チオネインの一種と考えられる。(→学会発表31)

5. 衣類等に含まれる化学物質の生物学的研究

2,4,6-トリ-tert ブチルフェノール (TTBP) の吸収, 分布, 排泄について検討した。