

課). かぜ薬・解熱鎮痛剤の試験法の改定原案を策定した(厚生科学研究, 薬務局審査第二課). ラボラトリーロボットを用いた製剤分析の前処理の自動化およびデータ処理のオンライン化を行った.

2. 医薬品の物理的・化学的動態および安定性に関する研究

i) 固形医薬品の分解および異性化

臭化プロバンテリンと塩酸メクロフェノキサートの加水分解の温湿度依存性を速度論的に検討し, アスピリンの分解に及ぼす配合成分の影響を検索した. 動物飼料中のエテンザミド, ケルセチンの含量変化を分析した(厚生省がん研究). 塩酸ピロカルピンおよびドーパについて光学異性体相互の安定性を検討した. ビタミン K₁ 錠をモデルとして安定性の予測法としての加速試験の条件を解析した.

ii) 医薬品と各種成分との相互作用

エステル化合物とリポソームあるいは血液成分との反応による加水分解を解析した. セオライトのアンモニウムイオン吸着に関する特異性について既存の吸着剤と比較検討した.

3. 医薬品の有効性, 安全性に関する薬剤学的研究

i) 経口固形薬剤の生物学的利用能とそれに関連する *in vitro* 試験

イソニアジド腸溶錠の溶出速度の測定を行い, 利用能の同等性を試験する際の検出力向上に安定同位体標識化合物の利用を検討した. またデータ解析プログラム NONMEM を改良し, Population Pharmacokinetics について検討した.

ii) 生物学的利用能試験に用いる実験動物の検討

胃内容排出速度調整家兎におけるインドメタシンカプセルの生物学的利用能を検討した. さらにビーグル犬, ミニプタ, 家兎の胃内容排出速度を測定しヒトとの関連で評価した.

iii) 経口固形薬剤の生体利用性を変動させる要因の検討と評価

胃液酸度簡易検査用剤「GA テスト」を用いてヒトの胃液酸度分布を調査し, ヒトの試験データ解析と, *in vitro* 試験条件設定とにおける問題点を考察した. 医薬品添加物で処方変更により主薬の吸収に影響を与える可能性のないものの種類と量につき検討した(厚生科学研究, 薬務局審査第一課). また, 影響のある添加物を検知するのに役立つモデル薬物を検索した(原子力研究).

iv) 非経口薬剤の生物薬剤学的検討

インドメタシンの油脂性坐剤からの放出試験を検討し標準法を提案した. さらに家兎, プタにおける生物

学的利用能と放出速度との関連を検討した(厚生科学研究, 薬務局安全課).

4. 麻薬および習慣性薬物に関する研究

i) 覚醒剤およびその代謝物の分析

メタンフェタミンをサルに投与し, 毛への蓄積, 分布を経時的に追跡した. 覚醒剤代謝物のキャピラリー GC 分析法を確立し, 塩酸エチレフリン, メチルエフェドリンにつきヒトとサルの尿中代謝物の動態を比較検討し, ジメチルプロバミン, メタンフェタミンはサルの尿中での代謝物の消長を検討した(厚生科学研究, 薬務局麻薬課).

ii) 向精神薬の微量分析

フェンサイクリジンとその関連化合物 PGE および PCPy との鑑別法を確立した.

iii) 大麻, けしおよびコカ葉に関する研究

北海道, 筑波, 和歌山の各栽培試験場で採取された多系統のあへんおよびけしがら中のモルヒネ, コデイン含量を測定し, 前年度との比較検討を行った. HPLC によるコカインの分析法を検討した.

生物化学部

部長 田中 彰

概要

昭和61年3月31日付で山羽力部長が定年退官され, 佐藤浩第一室長も同日付で退官された. 後任の部長には田中彰医化学部長が配置換えとなった. 第一室長の後任には福田秀男第二室長が配置換えとなり, 第二室長には谷本剛主任研究官が昇任した. また, 4月1日付で神田ナナ技官が採用され, 第二室に配属された. JICA の依頼によりインドネシア国立薬品食品品質管理試験所の食品微生物室長 Dr. Virginia W. Kadarsan が標準品に関する業務の研修のため, 4月以来当部に留学中である. 福田第一室長は2月23日より3月2日まで製薬技術援助のためラオスへ出張し, 次いで5月9日よりインドネシアの上記の試験所へ技術指導のため3箇月間出張中である.

業務成績

1. 国家検定

インシュリン製剤 106 件および脳下垂体後葉関係62 件 (オキシトシン注射液46件, パソブレン注射液3 件, フェリブレン注射液12件について検定を行い, 全件合格であった.

2. 一斉取締試験

セラベプターゼを含有する内服固形剤29件について

試験を行い、その結果はいずれもそれぞれの含有規格に適合した。

3. 特別審査試験

ホルモン製剤など34件について審査を行った。

4. 標準品製造

昭和60年度の標準品製造品目およ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)、医薬品原料規格整備に関する検討(厚生科学研究、薬務局審査第一課及び第二課)、高分子膜透過法によって製造された注射用水の品質評価と規格に関する研究(厚生科学研究(鈴木班)、薬務局経済課)、国家検定対象医薬品および検定規準の改善に関する研究(厚生科学研究、薬務局監視指導課)などを行った。

また第11改正日本薬局方収載医薬品の試験法、遺伝子組換え、細胞培養を応用して生産される医薬品の評価などについて協力した(日本薬剤師会および医薬品先端技術振興協会)。

研究業務

1. 医薬品の規格および試験法に関する研究

i) ステロイドホルモンの定量法

ヒドロコルチゾンとピロールとによる呈色物質の分離、精製を試みた。

ii) ジギタリス配糖体の定量法に関する研究

高速液体クロマトグラフ法によるジゴキシン製剤の定量法および含量均一性試験法を検定した。

iii) オキシトシン、レセルピンの定量法に関する研究

高速液体クロマトグラフ法による上記化合物の定量法について検討した。

iv) 医薬品製剤の迅速分析法作成に関する研究

塩化リゾチーム製剤の試験法を検討した。

v) 生物活性試験等を必要とする医薬品の規格および試験法に関する研究

合成基質を用いた塩化リゾチーム製剤の試験法、ブラジキニンエンザイムイムノアッセイ(EIA)を用いたカリジノゲナーゼ製剤の試験法について検討した。

vi) 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(特研)

① 遺伝子組換えにより生産されるヒトインシュリンと混入の予想される類縁物質との同時分析法について検討した。

② ヒト成長ホルモンの高速液体クロマトグラフ法による分析法について検討を加えた。

③ ヒト成長ホルモンの標的細胞としての肝細胞、

白血球細胞について、培養条件、測定マーカーの検索を行った。

2. 医薬品の有効性および安定性に関する生化学的研究

i) ペプチドおよび蛋白質製剤の純度に関する研究
高速液体クロマトグラフ法により、溶液中でのインシュリンの安定性および分解物を検討した。

ii) 多形核白血球機能の分子機構ならびに各種薬剤の有害作用発現に関する生化学的研究
モルモット腹腔内浸出多形白血球の食作用に伴う水酸化ラジカルの測定法について検討した。

iii) 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 技術や細胞培養法を応用して生産される医薬品の品質確保上留意すべき点を検討した(厚生科学研究(野島班)、薬務局審査第一課)。

iv) バイオテクノロジーにより生産される医薬品の試験的製造とその性状に関する研究

化学合成したヒト成長ホルモン遺伝子の発現蛋白質の精製とその蛋白質の化学的性質および生物活性について検定した。

v) 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

ヒトリンパ球の芽球様細胞への転換反応に対する各種解熱、鎮痛、消炎剤の影響について検討を行った。

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

① ケトヘキソースキナーゼの関与について考察した。またアルドース還元酵素の反応機構を明らかにした。

② 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

ベンジル 5-フェニル-2-オキサゾールカルバメートの阻害効果における構造と活性の相関について検討した。さらに阻害剤が作用しうる酵素側の構造について検討した。

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

副腎皮質ステロイド類標準品の品質規格の設定を行った。

ii) 生物活性等試験用標準品の設定に関する研究

インシュリン、オキシトシンの標準品につき、生物活性と同時に理化学的試験にも適用するための品質規格の検討を行った。

iii) マレイン酸エルゴメトリン、リン酸ヒスタミンおよびレセルピンの各標準品の新ロットへの更新を行

った。

放射線化学部

部長 寺尾 允 男

概要

昭和60年度は試験業務として放射性医薬品の特別審査試験, 研究業務として 1) 放射性医薬品に関する研究, 2) 重金属, 特に鉛の生体内動態に関する研究, 3) 免疫担当細胞の機能に関する研究, 4) 生体膜の機能と構造に関する研究, 5) 遺伝子組換え等を利用して生産される医薬品に関する研究, などを行った。

業務成績

1. 放射性医薬品の特別審査試験

体内適用およ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, 1品目について表現等の問題が認められ, 再検討することが要求された。

審査の対象となった製品別品目数は次のとおりである。

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	1品目

研究業務

1. 放射性医薬品に関する研究

i) 放射性医薬品の標的臓器の生化学的機能に及ぼす影響について検討した。昭和60年度は副腎診断薬として用いられている ^{131}I -アドステロールの副腎機能に及ぼす影響を, カテコールアミンの生成面から検討した。 ^{131}I -アドステロールをラットに常用量および50倍量投与したが, いずれも対照群と比べて有意の差は認められなかった(原子力試験研究費)。

ii) モノクローナル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研究の一環として, ヒト成長ホルモンおよび 17α -ヒドロキシprogesteron に対するモノクローナル抗体を調製し, それらの免疫化学的性質を明らかにするとともに, それらを用いたアッセイ法を検討した(原子力試験研究費)。

2. 重金属, 特に鉛の生体内動態に関する研究

Pb-チオネインの生成機序, 免疫化学的性質ならびに生理的意義について研究した。鉛化合物の投与により, ラット肝臓中で誘導合成される Pb-チオネインは, ポリクローナル抗体を用いた実験では, 抗原的に他の重金属で誘導されるチオネインと差は見いだされない。鉛の胆汁排泄は, 大部分 Pb-チオネインに依存して起こることが明らかとなった。

3. 免疫担当細胞の機能に関する研究

化学物質の免疫毒性試験法について検討した。IL-1, IL-2, IL-3 の活性を, 種々の培養細胞株などを用いて測定する方法を検討した。また, 抗体産生活性の簡便かつ短時間測定法を確立した。さらに, 即時型アレルギー反応を *in vitro* で解析するため, ラット好塩基球細胞株を用いる測定法を確立した(科学振興調整費)。

4. 生体膜の構造と機能に関する研究

i) 即時型アレルギー発症の生化学的機構を解明する目的で, タンパクリン酸化と脱顆粒反応の関連を検討した結果, 脱顆粒反応には IgE レセプターの β サブユニットおよびミオシン軽鎖のリン酸化が必須の反応であることが判明した(科学技術振興調整費)。

ii) 脳のモルヒネレセプターの同定, 単離およびその機能について検討した(科学技術振興調整費)。

iii) ヒト成長ホルモンレセプターの同定, 単離およびその機能について検討した。

5. 遺伝子組み換え等を利用して生産される医薬品に関する研究

i) ヒト成長ホルモンに対するモノクローナル抗体の抗原決定部位などの性質を検討した(特別研究)。

ii) 融合細胞などの培養細胞を用いて生産される高分子医薬品の品質に関する問題点の調査を行った(厚生科学研究(野島班), 業務局)。

生 薬 部

部長 原田 正 敏

概要

昨年度に引き続き, 生薬・生薬製剤の規格試験法の基礎的研究および生薬, 薬用植物, 天然有害物質の化学的・薬理的研究を行った。また, 検定検査として, 特別審査試験と医薬品一斉取締試験を行った。

業務成績

1. 特別審査 従来と同様, 生薬または漢方エキス剤を含む製剤(かぜ薬97件)について審査を行った。前年度指摘した添付実験資料の内容不備は試験方法も含めて改善のあとがみられた。

2. 医薬品一斉取締試験 局方生薬110件(カッコン, カンゾウ, ショクヤク)および局方粉末生薬19件(カンゾウ末, ショクヤク末)の計129件について局方試験を行い, 全件適品であった。これらは局方規定により管理製造されているので, 全件適品であったことは当然といえよう。しかし, 粉末生薬は形態鑑別