

に関し、Population pharmacokinetics の有用性についてプログラム NONMEM を用いて胃液酸度の固定要因効果について検討した。徐放性製剤の設計および評価技術の確立に関し、市販マレイン酸クロルフェニラミン徐放性製剤をモデル試料とし、放出特性とイスにおける生物学的利用能について検討した (HS 財団受託研究)。製剤設計の評価法に関し、徐放性製剤の評価に関する指針案を検討した (厚生科学研究, 薬務局審査第一課)。医薬品添加物と薬物との相互作用による生物学的利用能の変化に関し、塩酸クロルプロマジンを選択物質として各種添加物に対する吸着性について検討した (原子力研究)。

4. 医薬品の物理・化学的安定性に関する研究

医薬品の安定性予測試験法に関し、非等温試験法の統計学的評価を行い、ビタミンA錠に適用した。医薬品の光学異性体の分解性および生体成分との相互作用に関し、エチアジド等のラセミ化、エピマー化および加水分解反応に及ぼす血液成分の影響を速度論的に検討した。固体状態における医薬品の分解性に関し、低湿度環境下における水分の作用機序について検討した。医薬品分子の動的構造と反応性に関し、エトポシド等につきコンホメーションと反応性の関係を NMR によって検討した。生分解性高分子製剤における高分子の分解性に関し、高分子分解の測定法として GPC-LALLS システムを確立し、ポリグルタミン酸ナトリウムの酵素分解性を検討した (HS 財団受託研究)。

5. 麻薬および依存性薬物に関する研究

毛髪中の乱用薬物の検出法に関し、重水素標識 GC/MS 法による毛髪中覚醒剤の微量検出法を確立し、覚醒剤乱用者の毛髪分析に応用した (乱用薬物鑑定法整備研究)。酵素免疫測定法による毛髪中の覚醒剤およびその代謝物の超微量検出法の確立を検討した。向精神薬の微量分析法に関し、電気化学検出高速液体クロマトグラフ法による乱用薬物の微量分析法を検討した。喫煙による薬物乱用に関し、覚醒剤の喫煙により生じた薬理活性物質の性質を検討した。大麻およびコカイン中の成分の分析法に関し高速液体クロマトグラフ法による大麻成分の同時定量法を検討した。

生物化学部

部長 田 中 彰

概 要

昭和62年10月1日付けで山口照英主任研究官が採用され、昭和63年4月1日付けで徳永祐司主任研究官が

大阪支所薬品部に配置換えになった。また同日付けで棚元憲一主任研究官 (衛生微生物部) が当部に併任された。

短期海外出張は田中部長: 製薬技術開発センター個別専門家要請背景調査 (ラオス, 62.8.3~9), 早川室長: バイオ医薬品の規制の科学的根拠に関する国際集会 (フランス, 西独, 62.9.9~20), 日米合同薬学大会 (米国, 62.12.5~9) の延べ3件であった。谷本第二室長は62年9月10日米国 NIH での一年間の留学を終えて帰国した。

昭和63年3月31日付けで HS 財団の流動研究員小島尚氏が退職し、5月16日付けで関沢文氏が新たに当部に配属された。中国からの女子留学生として天津市薬品検査所から范积芬さんが滞在し (63.3.1~4.15), また北京市薬品検査所から周玉さん (4.25~) が約6ヶ月の予定で当部で研修中である。

業務成績

1. 国家検定および検査

インスリン製剤 26件, 脳下垂体後葉製剤 8件について検定を行った。またインスリン製剤 3件につき国家検査を行い、全件合格であった。

2. 一斉取締試験

インスリン製剤10件について試験を行い全件含有規格に適合した。

3. 特別審査試験

酵素製剤など19件について試験を行った。

4. 標準品製造

昭和62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

第12改正日本薬局方に伴う業務 (薬務局安全課)、医薬品原料および添加物の規格整備に関する検討、体外診断用医薬品の標準化に関する調査研究 (厚生科学研究費, 薬務局審査第二課)、細胞培養医薬品の品質確保に関する基準作成への協力 (薬務局, 審査第一課)、宇宙ライフサイエンス予備実験計画のうち、無動力環境下を利用した生体試料の分離、精製技術に関する研究推進への協力 (宇宙開発事業団)、バイオ医薬品の現状と試験法に関する啓蒙活動への協力 (全国衛生化学技術協議会, 日本女子薬剤師会)。

研究業務

1. 医薬品の規格および試験法に関する研究

i) 塩化リゾチームの定量法に関する研究

塩化リゾチームに混在する微量成分の HPLC による分離精製とその酵素化学的性質の検討を行った。

ii) 公定書医薬品試験法の改良に関する研究

局方収載のパンクレアチンおよび含糖ペプシンの規格試験法改正案を作成した。

iii) インスリン製剤の定量法に関する研究

各種インスリン製剤の HPLC による分離、定量条件について分析条件を設定した。

iv) ホルモン等の *in vitro* assay 法の研究

ニワトリの肢芽細胞の軟骨細胞への分化を指標とするための培養条件について、ヒト成長ホルモン (h-GH)、カルシトニン等を対象として基礎的な検討を行った。

v) ステロイドホルモンの定量法

コルチゾン等を用いて、ピロールによる呈色反応機構について考察した。

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 (特別研究)

h-GH をモデルにして、細胞生物学的試験法との相関性について検討した。

vii) バイオテクノロジーにより生産される同種同効医薬品の薬効試験法の標準化に関する研究 (HS 財団受託研究費)

各血栓溶解剤の力価検定法の確立への試行的方法と実施上の問題点について検討した。

2. 医薬品の有効性及び安全性に関する生化学的研究

i) ハイブリッドを形成する蛋白質製剤の有効性と安全性に関する研究

ポリエチレングリコールでハイブリッドを形成したリゾチームを作成し、触媒機能の変化を検討した。

ii) 多形核白血球 (PNL) 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研究

PNL の食作用に伴う水酸ラジカルの産生に対するグルタチオンの促進機構について検討した。

iii) バイオテクノロジー医薬品に対する生体応答の解析に関する基礎的研究 (厚生科学研究費, 大沢班)

主にサイトカイン類の医薬品への応用に関する現状と問題点について検討した。

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

組換え DNA (r-DNA) 技術により生産した数種の h-GH 誘導体について、その構造と活性相関を検討した。

v) r-DNA 技術を応用して生産される蛋白質性医薬品の活性型の効率的分離、精製技術の開発 (HS 財団受託研究費)

天然型蛋白質と還元・変性させた蛋白質との理化学的識別方法および変性蛋白質の refolding の条件につ

いて検討した。

3. 生体内活性物質の作用機序に関する研究

i) 水晶体アルドース還元酵素 (AR) 阻害剤の合成と構造活性相関に関する研究

12種のオキサゾール系阻害剤の構造を X-線回折法で解析し、その構造活性相関を調べた。この結果から新しい阻害剤の構造をデザインし、その合成と阻害効果を検討した。

また生薬エキス中の AR 阻害活性を検索して12種の生薬に強力な効果を見出した。

ii) 各種病態におけるポリオール経路の役割に関する研究

ラット精巣中の AR およびソルビトール脱水素酵素活性と糖尿病によるその変動について検討した。また精巣中から AR を分離、精製して、これらの酵素化学的、物理化学的性状および AR 阻害剤に対する感受性などを明らかにした。

iii) ホルモン等による細胞増殖および分化誘導の調節機構に関する研究

脂肪細胞分化能を有するマウス 3T3 細胞の GH 受容体の分子種について検討した。

またラット皮膚線維芽細胞を用いて各種成長因子による細胞増殖効果に対するグルココルチコイドの作用について検討した。

4. 医薬品等の副作用発現に関与する生体内物質の生化学的研究

病態モデル動物を用いて、その対象臓器に局在する酵素等への薬剤の影響を検討した。特に精巣障害を予測するため、ラットの精子、精母細胞の *in vitro* での培養条件について基礎的な検討を行った。

放射線化学部

部長 寺尾 允 男

概要

昭和62年度は試験業務として放射能汚染輸入食品の検査を、食品部および環境衛生化学部と協同で行った。研究業務としては前年度に引き続き、主として、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、6) イムノアッセイ等を用いる超微量検出法の開発、7) 依存性薬物の研究、を行った。また、HS 財団の委託研究として、生体微量物質の分離技術の開発研究