

素の回収率を向上させるため、エタノール中の硝酸マグネシウム濃度の検討などを行い、良好な回収率を得る条件を見出した。

電量滴定を用いる医薬品の定量法を確立するため、平成3年度において、高い電流効率を得るための電解セルおよび電極の材質などの検討を行った。

3. 医薬品の有効性、安全性に関する薬剤学的研究

イヌでは食後投与の徐放錠からのアセトアミノフェンの吸収がわるいことから、速やかな胃排出が示唆される結果が得られた。また、坐剤においてインドメタシンは難溶性薬物の吸収を促進するが、バイオアベイラビリティには影響しないことを明らかにした。その他、物性の異なる数種の薬物の皮膚吸収性を予測するインビトロ試験法を考案した。

各国の生物学的同等性試験に関して比較検討を行い、我国のガイドラインは統計的評価法に検討の余地があるものの、インビトロ試験の活用において他国より優れていることが明らかとなった。

代替フロン123, 134aの化学的安定性、金属容器腐食性について検討し、これらの観点からは代替フロンとして使用可能であることを明らかとした。

4. 医薬品の物理・化学的安定性に関する研究

カリクレインカプセル、 β -ガラクトシダーゼ散剤、プロメライン錠剤、 α -キモトリプシンバックル等の酵素製剤を用い、加速試験による有効期間の推定法の有用性を長期保存試験との比較により検討した。

製剤中の水分含量および水分子の運動性が主薬の加水分解に及ぼす影響についてセファロチン製剤を用いて検討し、その関係を明らかにした。

β -ガラクトシダーゼや乳酸脱水素酵素などのタンパク質の凍結乾燥による失活に対する各種添加剤の安定化効果について検討した結果、添加剤の非晶性が安定化効果の重要な要因となることが明らかとなった。

シュガーエステルを用いた逆相ミセル法によりスーパーオキシドディスムターゼなどのタンパク質をポリ乳酸マイクロスフェアに安定に内包できることを明らかにした。

5. 麻薬および依存性薬物に関する研究

毛髪へのコカインおよびその代謝物の排泄をラットで調べたところ、コカインに比べ代謝物であるベンゾイルエクゴニンおよびエクゴニンメチルエステルは極めて少量しか排泄されないことが明らかとな

った。

医薬品デプレニールと覚せい剤の使用者を尿分析から識別する方法を開発した。尿からデプレニール使用者では*l*-メタンフェタミンが、覚せい剤使用者からは*d*-メタンフェタミンが検出される。

カンナビノイド系向精神薬4種、ベンゾジアゼピン系向精神薬10種の分析マニュアルを作成するとともに、コカイン使用の化学的証明法の標準化と使用の判定のためのガイドラインを提案した。

毛髪中の覚せい剤およびその代謝物の研究、ならびに光学異性体分析による覚せい剤検体の起源解明のための研究を行った。

生物薬品部

部長 早川 堯夫

概要

生物薬品の品質確保およびその評価技術の開発ならびにこれに関連する生物化学的研究を中心に業務を遂行した。微生物由来組換え医薬品分野での学問・技術の進歩や評価技術の進歩を反映したガイドラインの改訂や細胞培養医薬品の本質、有効性、安全性の観点からみた品質確保に必要な科学的コンセプトの提示を行った。また、従来動物を用いたバイオアッセイ (*in vivo* bioassay) を必要とした生物薬品について品質向上や測定技術の進歩を反映したより合理的な *in vitro* 法や理化学的試験法などの代替法の開発に関する検討を開始した。その特性上 *in vivo* bioassay を必要とする糖鎖含有タンパク質製剤等のより簡便で高精度な試験法の開発や標準化に関する研究も成果を挙げつつある。公定書医薬品のより適切な試験法開発や迅速分析法の開発も一定の成果を得た。診断用医薬品の品質確保に関連する業務が拡大してきた。生体関連物質の特性解析および生体機能や生体内活性物質の作用機序の解明などに関する生物化学的研究はいずれも当部の科学技術上のバックボーンを形成する基礎研究であるが、これらをいかに生物薬品の品質確保およびその評価技術の開発や生物薬品の有用性確保に活用、結実させていくかを絶えず心がける必要性を痛感する。以上の点をふまえて業務展開の拡充発展を図って行けば、国内における優良な医薬品開発や国際的ハーモナイゼーションにおいてより充実した科学的貢献を果たすことが可能になってくると思われる。

人事面では、平成3年11月1日付けで福田秀男第一室長が退官され、後任に森本和滋化学物質情報部第一室長が発令された。福田前室長は33年8ヶ月の長きにわたりホルモンおよび酵素製剤に関する研究や品質評価・管理等の業務を中心に多大の貢献をされた。また、平成4年5月1日付けで徳永裕司有機化学部主任研究官が当部に配置替えとなった。平成3年7月25日付けでHS財団国内流動研究員として山口高正博士が派遣され、平成4年3月31日付けで藤村久子博士が派遣を解かれた。

短期海外出張は以下のとおりであった。早川部長：医薬品承認申請に係わる技術的資料の国際的調和に関する国際会議 (ICH) 出席および好中球機能に関する共同研究打ち合せ (ベルギー、スイス、平成3年11月3~11日)；医薬品規制基準の国際的動向に関する米国薬学会国際ワークショップ出席 (米国、平成4年3月31日~4月5日)、山口室長：第2回国際炎症学会出席 (イタリア、平成3年10月6~12日)。

業務成績

1. 特別審査試験

新薬31件およびかぜ薬・解熱鎮痛薬8件、合計39件について試験した。

2. その他

第13改正日本薬局方に伴う業務 (薬務局安全課)、日本薬局方外医薬品成分規格検討委員会、原体・添加物小委員会 (薬務局審査課)、医療用モノクローナル抗体の製造と管理のために必要な事項草案作製協力 (WHO)、組換えヒト成長ホルモンの比活性決定および新規国際標準品設定のための国際共同検定 (WHO)、バイオテクノロジー応用医薬品の品質・安全性の評価等に関する啓蒙活動への協力 (HS振興財団、日本公定書協会、日本抗生物質学術協議会)。

研究業績

1. 医薬品の規格および試験法に関する研究

i) オキシシン製剤の HPLC 法による定量に関する基礎的検討を行った。

ii) 局外規塩化リゾチームの定量法に関してその操作性および精度の改良を行い、迅速分析法を作成した。

iii) インスリン EIA キット間のばらつき原因物質として、検体中の IGF の影響について検討した。

iv) バイオテクノロジーにより生産される医薬品の標準化と試験法の開発に関して、エリスロポエチ

ン (EPO) の新バイオアッセイ法において測定指標としている溶剤剤抵抗性細胞の特性解析を行い、この細胞が未熟な網状赤血球であることを明らかにし、新測定法の妥当性を裏付けた (HS財団受託研究費)。

v) 組換えヒトインスリン製剤の定量法を HPLC 法で行うための諸条件を検討した (厚生科学研究費補助金、薬務局監視指導課)。

vi) バイオテクノロジー応用医薬品のわが国の規制を科学的に見直し、製造方法、物性、品質・規格等の評価項目や基準に関して必要な改定や具体的記載等の対応策を検討した (厚生科学研究費補助金、薬務局新医薬品課)。

2. 医薬品の有効性と安全性に関する生物化学的研究

i) 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の一環として、HL 60 細胞の多形核白血球への分化におけるチトクローム b_{558} の発現について検討した。また、dicyclohexylcarbodiimide (DCCD) によるヒト多形核白血球の活性化におけるタンパク質リン酸化の関与について検討した。

ii) ヒト成長ホルモンのループ領域にある活性部位のアミノ酸変換体を作成し、活性発現への関与を検討し、Arg 64 の正電荷が受容体結合に関与する可能性が示唆された。

iii) 免疫・食細胞系による生体防御機構の解明に関する研究として、ヒト多形核白血球の活性酸素生成酵素の活性化におけるタンパク質リン酸化の役割について、フォスファターゼの強力な阻害剤である calyculin A を用いて検討した (HS財団受託研究費)。

iv) タンパク質の PEG 化による安定化機序について検討した。ハイブリッド形成法および遺伝子工学的的方法による γ -グルタミルトランスベプチダーゼの性状改変について検討した (HS財団受託研究費)。

v) リピド A モノクローナル抗体を用いてエンドトキシンの酵素免疫測定法の確立を行った (HS財団受託研究費)。

vi) 組織プラスミノーゲン活性化因子の生物学的安定性に及ぼす PEG 化の影響を検討した (国立機関原子力試験研究費、科学技術庁)。

vii) 生体関連反応指標の有意性判定に関する研究として、マクロファージの食食能および活性酸素生

成活性の測定指標の検索を行った(特別研究)。

3. 生体内活性物質の作用機序に関する研究

i) ヒトアルドース還元酵素の活性中心領域に存在する Lys 263 を位置特異的変異法で他のアミノ酸残基に置換し、それらの酵素化学的性質を検討することによって、Lys 263 の役割を明らかにした。

ii) 糖尿病合併症と組織内アルドース還元酵素量との相関を明らかにするために、組織内アルドース還元酵素量の酵素免疫測定法を確立した(厚生科学研究費補助金、保健医療局疾病対策課)。

iii) ヒト腎臓におけるアルドース還元酵素の分布およびその性質について検討した。

iv) 関節炎患者の関節液中のタンパク質非結合性鉄を測定したところ、炎症部位において生じていると予想されるスーパーオキシドや pH の低下に伴い増加することが確認された。

v) 成長ホルモンにより脂肪細胞に分化する細胞を用いて成長ホルモン添加後におこるタンパク質リン酸化を検討したところ、34 kD 付近の膜タンパク質の顕著なリン酸化が認められた。

vi) 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、各種ホルモンおよび栄養因子による成長ホルモン受容体の消長の調節機構について、阻害剤を用いた結合実験等により解析を行った。

vii) 創薬のための微量生理活性タンパク質の探索とその構造解析および機能解析における放射性多重標識化の活用に関する基礎的研究として、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)による前骨髄性白血病細胞の好中球への分化促進に関与する因子の探索を行った(国立機関原子力試験研究費、科学技術庁)。

4. 放射性医薬品に関する研究

i) 尿中代謝物の^{99m}テクネチウム標識体を製造し、それぞれのラット体内分布を検討した。

生 薬 部

部長 佐竹元吉

概 要

昨年度に引き続き、主として生薬の規格・試験法の基礎研究および生薬・生薬成分、天然有害物質の化学的研究、薬理学的研究および薬物動態学的研究を行った。また、組織培養生成物の医薬品開発を志向しての基礎研究も行った。検定検査として特別審

査および丸剤の崩壊試験の一斉取締試験を行った。HS財団からの国際共同研究事業として、薬理部、薬用植物栽培試験場および企業との共同で中国の3機関と2期6年間の研究を終了した。

海外出張は、小野技官が食品衛生協会の派遣要請により平成3年5月7日から5月12日まで米国ワシントンD.C.に出張し、世界保健機関(WHO)主催による会議、「有毒油誘発症候群(TOS)および好酸球増多・筋肉痛症候群(EMS)に関するワークショップ：両症候群の発症原因の対比づけについての検討」にオブザーバーとして出席した。この会議で、米国、スペイン、英国、ドイツ各国で行われたEMSあるいはTOSの原因究明のための疫学的・病理学および毒性学的研究の成果および各国の今後の対応についての議論を聴取し、さらに日本側のEMS原因究明委員会の研究の進行状況などにつき、各国の研究者と議論および必要な情報交換を行った。鈴木室長は平成3年6月23日より6月30日まで生薬および生薬製剤に関するワークショップに参加のため台湾台北に出張した。尾崎室長は中国山西省医薬研究所の招待により、平成3年8月9日より8月17日まで山西省太原に出張し、黄耆討論会での講演および医薬研究所での研究交流を行った。関田主任研究官はヒューマンサイエンス振興財団の日中国際共同研究事業により、国家医薬管理局の招きで平成3年9月1日より9月10日まで中国に出張し、紫根の野生地の見学および天津薬物研究院での研究交流を行った。佐竹部長は厚生省の要請により平成3年10月18日から10月22日まで、北京で開催されたWHOおよび中華人民共和国国家中薬管理局主催の国際伝統医薬大会(北京'91)に参加し、伝統医薬に関する北京宣言の作成に携わった。

研究者および研修生の受け入れは、JICAの要請でブラジル農業牧畜公社湿潤熱帯農牧研究センターのSergio De Mello Alves氏を薬用植物の化学分析法の研修(平成3年4月1日~5月6日)に、Irenice Alves Rodrigues氏を薬用植物の分類学的研修(平成3年10月14日~12月18日)に、Sebastiano Huhn氏をコショウのオレオレジンの実用化の研修(平成4年4月21日~5月15日)のために受け入れた。韓国農村振興庁の要請で安永燮氏を生薬成分の分離および定量の研修(平成3年9月2日~12月26日)のために受け入れた。ペルーのサンマルコス大学の依頼でFlores Julia Diana氏をペルー生薬成分の構造決定の研究のために平成4年4月1日