

予測される血中濃度を算出して、同等性の評価を行った。また、ポピュレーションファーマコキネティックスの有用性についても検討した（薬剤疫学的手法検討事業研究費）。

4. 医薬品の物理・化学的安定性に関する研究

β -ガラクトシダーゼの変性と凝集を速度論的に解析することにより、加速試験による安定性予測がタンパク質薬物に関しても可能であることを明らかにした。また、酵素製剤についても、失活の速度がアレニウスの関係を満足することがわかった（HS財団国際共同研究費）。

凍結乾燥製剤ならびに水溶液中でのタンパク質の変性や凝集の速度が、NMRによって測定した水分子の運動性と関連することを、牛血清アルブミンや β -ガラクトシダーゼを用いて明らかにした（創薬科学総合研究費）。

タンパク質凍結乾燥物の保存安定性に及ぼす各種添加剤の安定化効果について検討した結果、結晶性が低い添加剤ほど安定化効果が大きいことがわかった。

非晶質薬物の保存時における結晶化を速度論的に検討する簡便で精度よい手法として、マイクロ熱量計を用いてその結晶化熱を経時的に測定する方法を確立した。この方法を用いて、非晶質ニフェジピンの結晶化速度の温度ならびに湿度依存性を明らかにした（HS財団受託研究費）。

γ 線の照射によりポリ乳酸マイクロスフェアの高分子が線量依存的に分解すること、ならびに照射によるガラス転移温度の変化が薬物放出速度に大きな影響を与えることを見出した（国立機関原子力試験研究費）。

マイクロスフェアなどの生分解性高分子マトリックスにおける高分子の分解をモンテカルロ法によってシミュレートし、高分子の分解にはランダムな加水分解とともに、水溶性の高い高分子の選択的加水分解も寄与することを明らかにした（厚生科学研究費補助金）。

5. 麻薬および依存性薬物に関する研究

尿検査では検出困難とされている薬物を投与した動物の毛髪をGC-MSを用いて分析することにより、LSD、トリアゾラム、フェンシクリジンおよびそれらの代謝物を検出することができた（厚生科学研究費補助金）。

毛髪への薬物の排泄に関与する因子を明らかにするため、26種の薬物のメラニン色素との親和性と

毛髪への排泄との関係について検討した結果、両者の間には比較的良好な相関関係（相関係数0.945）が認められたが、毛髪への薬物の移行性をメラニンへの親和性だけで説明するのは無理なことがわかった。

フェンシクリジンを動物に投与し、尿、血液、毛髪中のフェンシクリジンおよびその代謝物を検索した結果、シクロヘキサン環の4位とピペラジン環の4位にそれぞれ水酸基が導入された代謝物を同定した。また、尿中には主にこれらの代謝物がグルクロン酸抱合体として排泄されること、一方、毛髪中には未変化のフェンシクリジンが速やかに排泄されることがわかった。

新合成麻薬3種、覚醒剤の異性体5種、メタロン系向精神薬2種の分析マニュアルを作成した（薬務局麻薬課委託研究費）。

尿中乱用薬物標準試験法の第一次案の実用性について鑑定の現場で評価し、その結果に基づいて第二次案を作成した（厚生科学研究費補助金）。

覚醒剤を混ぜたタバコを喫煙することによって生成されるシアノメタンフェタミンの体内動態を検討した結果、尿中にフォルミルメタンフェタミンが特異的に排泄されることを見出し、その生成機構を検討した（乱用薬物基礎研究費）。

生物薬品部

部長 早川 堯夫

概 要

分子生物学をはじめとする生命科学分野の研究成果が速やかに薬学的応用に結びつき生物薬品の開発につながる傾向は一層顕著になっている。業務の変わらぬ基本命題は、生物薬品に関連するその時点の科学に通暁し、依拠し、あるいはこれを活用してより適切な科学的行政に役立たせること、さらにはその新たな地平を拓くことである。しかし、ますます急速に発展し、先鋭化していく関連分野の学問・技術の先端を見失わないようにしながら、多様な行政ニーズに先導的役割を演じ、かつ国際社会の一員としての貢献も果たすためには、置かれた立場への意識はもとより、卓抜した能力や努力、そして環境整備が必要である。あるべき姿により近づくには部レベルでの大きな飛躍が前提であるが、他機関との強力な連携、周囲の理解と支援などの要素も必要不可

欠である。業務報告として、こうした前置きが年を経る毎に短くなっていくことを願うばかりである。

平成5年度の主な研究業務としては、公定書医薬品の試験法改定や迅速化、バイオ医薬品のアッセイ法の高感度、高精度、簡便化に必要なデータの蓄積、糖タンパク製剤の特性・品質評価技術の開発、タンパク製剤の安定化および評価技術の開発、診断用医薬品の評価技術および関連基礎研究、生物薬品の有効性・安全性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などを行った。

人事面では、春日井 勲博士が平成5年8月1日付けでHS財団流動研究員として派遣され、一方 Ahmed Abdu Said 博士が平成6年3月31日付けで派遣を解かれた。

短期海外出張は以下の通りであった。早川 堯夫部長：薬事規制のハーモナイゼーションに関する国際会議 (ICH2) 準備委員会等出席 (フランス, イタリア, 平成5年7月3日~7月14日); ICH2 準備委員会および本会議出席 (米国, 平成5年10月24日~11月1日); 森本和滋室長: ICH2 準備委員会出席 (フランス, 平成5年7月3日~7月12日); 遺伝子組換えヒト成長ホルモンに関する国際ワークショップ出席 (英国, 平成5年9月19日~9月24日), 谷本 剛室長: 日米アルドース還元酵素ワークショップ出席 (米国, 平成6年2月19日~2月23日), 山口照英室長: ICH2 準備委員会等出席 (フランス, イタリア, 平成5年7月4日~7月14日); ICH2 準備委員会および本会議出席 (米国, 平成5年10月24日~11月1日)。

業務成績

1. 特別審査試験

新薬19件およびかぜ薬・解熱鎮痛薬35件, 合計54件について試験した。

2. 一斉取締試験

消化酵素複合剤78検体のでんぷん消化力について試験した。

3. その他

第12日本薬局方改正に伴う業務およびバイオ医薬品局方収載と国際調和に関する作業 (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), 組換えヒト成長ホルモンの新規国際標準品設定のための国際共同検定 (WHO), 平成5年度特別課程薬事衛生管理コース (国立公衆衛生院), 生物薬品の品質の評価

等に関する啓蒙活動 (HS財団講演会等), 各種国際協力事業などに協力した。

研究業績

1. 生物薬品の特性と品質評価技術に関する研究

i) トロンビンの日局定量法の問題点を明らかにし, その改良法を作成した。

ii) ウロキナーゼ製剤の迅速分析法原案を作成し, 薬務局監視指導課に提出した。

iii) キット間における血中インスリン濃度測定値のばらつきの原因の一つは塩濃度と蛋白質の濃度であることが判明した。

iv) 成長ホルモンによるプロテアーゼインヒター活性の誘導は生理的濃度で用量依存的に認められ, バイオアッセイの指標としての有用性が示唆された。

v) 組換えヒト成長ホルモンの *in vivo* bioassay の代替法として培養細胞を用いた *in vitro* bioassay 法を確立し, 品質管理試験としての妥当性を検討した (HS財団受託研究費)。

vi) 組換えヒトエリスロポエチン (r-hEPO) を陰イオン交換クロマトで分画し, 等電点の異なる10種の分画を得て, 生物活性と物理化学的性質の相関性を解析した (HS財団受託研究費)。

vii) r-hEPOの活性酸素による *in vivo* 生物活性消失の機構を検討する目的で, *in vitro* 生物活性を測定すると, 処理濃度に依存して活性消失が認められた。単糖組成分析やヒドラジン分解, PA化後の糖鎖パターンの比較ではほとんど変化は認められなかった (HS財団受託研究費)。

viii) 電気化学検出器を用いたイオンクロマトグラフィによる糖タンパク質の単糖組成分析およびオリゴ糖の分析法を検討し, r-hEPOの分析に応用した (HS財団受託研究費)。

ix) マクロファーゴコロニー刺激因子 (M-CSF) レセプターである c-fms タンパクを高度に発現する細胞株を得るため, c-fms プラスミドを増幅し, 精製した (HS財団受託研究費)。

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, ホスファターゼ阻害剤であるカリクリン A の影響について検討を行った。その結果, カリクリン A 処理した好中球の fMLP 刺激による活性酸素生成は, 細胞外 Ca イオンを必要としないことを明らかにした。

ii) 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に及ぼすカリクリン A の影響について検討し、カリクリン A が非常に低濃度で食食にとまなう活性酸素生成を阻害することを明らかにした (特別研究)。

3. 生体内活性物質の作用機序と細胞機能に関する研究

i) イヌ腎臓 high-Km アルドース還元酵素の分子多様性について検討し、それに基づいて high-Km アルドース還元酵素のアルドース還元酵素への変換機構を明らかにした。

ii) 糖尿病性網膜症の発症と赤血球アルドース還元酵素量との相関について検討し、糖尿病合併症の薬物療法を最適化するためにアルドース還元酵素量の測定が有意義であることを示唆した (厚生科学研究費補助金, 保健医療局疾病対策課)。

iii) K562 細胞の赤芽球分化過程におけるヘモグロビン産生はトランスフェリンにより調節されることを明らかにした。

iv) 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として、成長ホルモンによる分化誘導に対するホスファターゼ阻害剤の影響を検討した。

v) 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、デキサメタゾンによるグルココルチコイド受容体 (GR) のリガンド結合能の誘導は GR 蛋白質そのものの誘導によるものではないことを明らかにした。

vi) 創薬のための微量生理活性蛋白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について、ラジオマッピング等による解析を行った (国立機関原子力試験研究費, 科学技術庁)。

vii) 食細胞の活性酸素産生系の解明とその調節因子についての研究の一環として、G-CSF による HL 60 細胞の多形核白血球への分化促進作用について検討し、ホスフォリパーゼ D 以外のジアシルグリセロール生成系が G-CSF によって誘導されてくることを明らかにした (HS 財団受託研究費)。

viii) 炎症とサブスタンス P との関係を EIA 法を用いて検討した。

4. 先端技術を利用した生体成分関連医薬品の有

用性確保に関する基礎的研究

i) 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の一環として、ヒト成長ホルモンのループ領域の大きさ、コンフォメーションの異なる変換体を作成し、活性発現への関与を検討した。

ii) tPA 等の血栓溶解酵素剤による血小板凝集は tPA 等によりプラスミノゲンから生成したプラスミンによることを明らかにし、プラスミンによる血小板の活性化機構について検討した (HS 財団受託研究費)。

iii) プロウロキナーゼの PEG 修飾や糖鎖除去修飾による安定化について検討し、PEG 修飾によってトロンビンやプラスミンに対する抵抗性が上昇し、血漿中での安定性が改善されることを明らかにし、N 結合型糖鎖はプロウロキナーゼの安定性に寄与しないことが明らかになった (創薬科学総合研究費)。

5. 診断用医薬品に関する基礎的研究

i) 腎診断薬に関する研究として、 ^{99m}Tc サリチルグリシンと ^{99m}Tc DMSA との比較検討を行った。

ii) 精巣診断薬に関する研究として、トランスフェリン、フェリチンおよびヘモシデリン等における鉄の挙動を検討した。

iii) 体外診断用医薬品の臨床評価に関する研究として、腫瘍マーカー (AFP) のキット間の変動因子を測定原理, 抗体, 測定条件等より検討した。

生 薬 部

部 長 佐 竹 元 吉

概 要

前年度に引き続き、主として生薬の規格・試験法の基礎研究および生薬成分、天然物有害物質の化学的試験および安全性の試験、生薬薬理学的研究および薬物動態学的研究を行った。

長寿科学総合研究の老人医療に用いられる生薬・漢方薬についての基礎研究および科学技術振興調整費による総合研究のエイズ等感染・発症制御のための基盤技術の開発に関する研究に参画した。ヒューマンサイエンス振興財団の受託研究では「生薬成分の生体応答」および「培養細胞を用いた電気生理的手法による糖鎖の役割の解明」の基礎研究を行った。検定検査として、特別審査および漢方エキス製剤の