

市販のメチルドーパ糖衣錠3種の生物学的同等性について、高血圧症の患者を対象として解析を行い、製剤間でバイオアベイラビリティの平均値には差はなかったが、変動の大きさには差が認められたこと、ならびに解析にポピュレーションファーマコキネティクスが有用であることなどを明らかにした(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

医薬品の安定性加速試験において、誤差が正規分布を示さない製剤について有効期間を予測する場合には、ベイズ法の方が最小二乗法よりも信頼限界の狭い推定値を与え、より有用であることを明らかにした(HS財団国際共同研究費)。

固体分散体中のニフェジピンの結晶化速度やセファロチンの分解速度が、スピン-格子緩和時間 T_1 によって表される水分子の運動性とよく相関することを明らかにした。また、誘電緩和スペクトル法により、ゼラチンなどの高分子系における水分子の運動性を解析した(創薬科学総合研究費)。

タンパク質凍結乾燥製剤の安定性は、両親媒性物質の共存によって大きく影響され、タンパク質と相互作用して、これを分散させる力の大きな物質ほど高い安定化効果をもつことが分かった。

非晶質ニフェジピンの結晶化速度に及ぼす温度および湿度の影響は、Williams-Landel-Ferry式によって表せること、また、結晶化速度に及ぼす添加剤の影響は、ガラス転移温度を指標として解析できることを明らかにした(HS財団受託研究費)。

ポリ乳酸マイクロスフェアの薬物放出パターンと γ 線の線量との関係について検討し、薬物放出過程においてガラス転移温度が著しく変化しないようなポリ乳酸マイクロスフェアであれば、25 kGy程度の γ 線滅菌が可能であることを明らかにした(国立機関原子力試験研究費)。

5. 麻薬および依存性薬物に関する研究

毛髪中の薬物のスクリーニング法について検討した結果、毛髪中のモルヒネ系、コカイン系ならびに覚せい剤系の薬物を同時に抽出・分析する方法を確立した(厚生科学研究費補助金)。

20種の乱用薬物のメラニン色素への親和性を測定し、毛髪への薬物の取込率との関係について検討した結果、両者の相関係数は0.947で、毛髪への薬物の移行にはメラニンへの親和性が大きく関与していることが示唆された。

フェンシクリジン投与のラットの脳から、ナノグ

ラムレベルのフェンシクリジンを検出した。しかしながら、水酸化代謝物は検出せず、極性物質の脳への移行性は低いことが明らかとなった。

中枢神経興奮薬4種およびバルビツール酸系催眠鎮静薬4種について、呈色反応ならびにTLC, GC, HPLCおよびGC-MSを用いた分析マニュアルを作成した(業務局麻薬課委託研究費)。

8種の主要な法規制薬物の尿中薬物標準試験法を作成した。また、検査室の精度管理についても素案を作成した(厚生科学研究費補助金)。

薬物中毒で精神病院に入院した20名余りの患者の毛髪を分析し、過去数年にわたる薬物使用歴を調べることにより、多剤乱用の実態を明らかにした(乱用薬物基礎研究費)。

生物薬品部

部長 早川 堯 夫

概要

業務の基本的課題は、生物薬品の特性・品質評価技術に関し、今日的あるいは近未来的なニーズに合致し、国内外で活用されるようなデータやコンセプトを創出することであり、さらに将来を展望した先導的な研究課題の選択や基盤づくりを推進することである。国際面での役割もますます増えてきている。わが国の生物薬品評価の中核的な立場として、期待に応え、相応の貢献を果たすためには、一層の努力と飛躍が必要であると思われる。

平成6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と標準物質の品質に関する研究、糖タンパク製剤の特性・品質評価技術の開発、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に関する生物化学的研究、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などを行った。

人事面では、平成7年3月1日付けで谷本 剛第二室長が大阪支所薬品試験部第二室長へ配置替えとなり、後任には平成7年4月1日付けで川西 徹病理部第二室長が配置替えとなった。Abdel-Alim Foad Abdel-Alim氏および小木美恵子氏が平成6年11月1日付けでHS財団流動研究員として派遣

された。

短期海外出張は以下の通りであった。早川部長：ソマトロピン（成長ホルモン）に関する国際会議出席および、ICH バイテク医薬品の品質に関する EC 専門家との打ち合わせ会議（フランス、ドイツ、平成6年9月5日～9月17日）、医薬品ハーモナイゼーションに係わるガイドラインの検討会議出席（ベルギー、平成6年10月22日～10月29日）、バイオテクノロジーと医薬品に関する学術研究討論会等出席（中国、平成6年12月7日～12月11日）、新医薬品の開発における第3回 ICH に向けての専門家準備会合出席（米国、平成7年3月25日～4月2日）；山口室長：新医薬品の開発における第3回 ICH に向けての専門家準備会合出席（米国、平成7年3月25日～4月2日）。

業務成績

1. 特別審査試験

新薬12件について試験した。

2. その他

第13日本薬局方改正に伴う業務（薬務局研究開発振興課）、中央薬事審議会各種調査会・部会（薬務局審査課、研究開発振興課）、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）、生物製剤と生物薬品 GMP 検討会（薬務局監視指導課）、食品添加物公定書第七版作成検討会（生活衛生局食品化学課）、平成6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（公定書協会講演会等）、各種国際協力事業などに協力した。

研究業績

1. 生物医薬品の特性と品質評価技術に関する研究

i) 合成基質を用いるトロンビンの簡便かつ精度の高い試験法を確立した。

ii) ウロキナーゼ製剤の迅速分析法が都道府県に通知された。

iii) 成長ホルモンによる培養肝細胞上清中のプロテアーゼインヒビターの誘導能の測定において、蛍光物質を用いた方法はサンプル中に含まれる物質により測定が妨害され、基質として L-BAPA を用いた分光学的方法が最も有効であることを明らかにした。

iv) 陰イオン交換クロマトで分画した組み換え型ヒトエリスロポエチン (r-hEPO) は、シアル酸の違いに基いて分画されており、糖鎖構造はほぼ同等

に分布していた。シアル酸含量の低い分画に、シアル酸の導入を試みたところ、生物活性はシアル酸含量の高い分画のレベルにまで上昇した (HS 財団受託研究費)。

v) r-hEPO に及ぼす活性酸素の影響を検討し、*in vivo* および *in vitro* の生物活性消失は糖鎖部分の変化によるのではなく、主として蛋白質部分の損傷によることを明らかにした (HS 財団受託研究費)。

vi) r-hEPO 製剤の糖鎖部分の評価法を確立することを目的として、高性能強アルカリ性イオン交換クロマトグラフィー (HPAEC) を用いて発現細胞の異なる2種の EPO の糖鎖部分を分析し、本法が両 EPO 間の糖鎖部分の相違を識別できることを明らかにした (HS 財団受託研究費)。

vii) ヒト白血病 HL-60 細胞に、M-CSF レセプター遺伝子 c-fms の発現プラスミド (pSMc-fms) を導入し、10種のレセプター高発現細胞株を樹立した (HS 財団受託研究費)。

viii) バイオテクノロジー応用医薬品の評価技術の開発の一環として、培養細胞を用いた成長ホルモンの *in vitro* bioassay 法を確立し、更にその改良として試験期間の短縮化が可能であることを示した (HS 財団受託研究費)。

ix) 標準品物質の品質基準に関する研究として、ヒト成長ホルモン標準品候補品について共同検定を実施し、最も適切な候補品を選定した (HS 財団受託研究費)。

2. 生物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、白血球活性酸素生成酵素の活性化に対するカリクリン A の阻害作用がキナーゼ阻害剤 KT5926 により回復することを明らかにし、ミオシン軽鎖キナーゼあるいは CaM キナーゼが活性酸素生成酵素の活性化に阻害的に作用していることと示唆した。

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) イヌ腎臓と同様な性質を有する high-Km アルドース還元酵素がヒト腎臓にも存在することを明らかにした。

ii) ヒト赤白血球細胞 k 562 株を用いてヘモグロビン合成調節機構について検討し、トランスフェリン鉄がヘム合成を調節していること、また、EPO

はヘム合成誘導に関与していないことを明らかにした。

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として、成長ホルモンによる分化誘導時にリン酸化される膜蛋白質の性状を検討した。

iv) ホルモン剤の作用発現に関する諸因子に関する研究の一環として、グルココルチコイド結合部位として従来から知られていた高親和性結合部位以外に低親和性結合部位が存在することを見だし、デキサメタゾンはこのうち低親和性結合部位を誘導することを明らかにした。

v) 創薬のための微量生理活性物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、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である低分子G蛋白質のクローニングを行った(国立機関原子力試験研究費, 科学技術庁)。

vi) 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、HL-60細胞の好中球への分化促進作用について検討し、セラミド生成系の活性化がG-CSFにより促進されることを明らかにした(HS財団受託研究費)。

vii) EIA法を用いてラットの心臓、肝臓、腸、脳下垂体、座骨神経等中のサブスタンスPの存在を検討した。

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として、大腸菌を用いて生産された成長ホルモン受容体細胞外領域のC末ドメインの機能を検討し、成長ホルモン活性を促進する作用を有することを明らかにした。

ii) プラスミンレセプターが血小板膜上に存在することを明らかにし、血栓溶解剤による血小板活性化・血管閉塞は、本剤の作用により生成したプラスミンがプラスミンレセプターへ結合して血小板を活性化し、血小板凝集を引き起こす機構によることを示唆した(HS財団受託研究費)。

5. 診断用医薬品に関する基礎的研究。

i) 精巣診断薬に関する研究として、血流鉄と赤血球との挙動を検討した。

ii) 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AFPの糖鎖構造から検討した。

iii) 肝臓診断薬に関する研究として、HGF-mRNAの定量化に関する基礎的な研究を検討した。

生 薬 部

部 長 佐 竹 元 吉

概 要

各年度に引き続き、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。生薬の微生物汚染に対する放射線照射の研究を開始した。第13改正日本薬局方の改正に参画し、新収載8品目の条文の作成および既収載品目の定量法、純度試験の改良を行った。検定検査として、特別審査および漢方エキス剤の原料エキス末のエキス含量の一斉取締試験を行った。国際的交流としてはブラジル湿潤熱帯研究センターおよび天津市薬品検査技術プロジェクトへの技術援助を行った。

海外出張は尾崎幸紘室長が平成6年8月23日から30日まで国際協力事業団の天津市薬品検査技術プロジェクトの巡回指導のため中国へ、関田節子主任研究官が平成6年12月10日から25日までブラジル湿潤熱帯研究センターにて国際協力事業団プロジェクトの評価ミッションを行うためブラジルへ、それぞれ出張した。川原信夫研究員は平成6年10月18日から1年間、カナダのアルバータ大学に出張している。

代田修博士を科学技術庁特別研究員として平成6年9月1日より受け入れている。

バングラデッシュのC. F. Hossain博士を科学技術庁フェローおよびヒューマンサイエンス財団フェローで平成6年3月29日から流動研究員として受け入れている。

中国から天津市薬品検査技術プロジェクトで王木氏(1月から3月24日)、寿国香氏(平成7年5月15日から9か月間)、福建省中医学院の魯建氏(平成7年4月1日から1年間)、およびインドからVibha P.氏(平成7年5月15日から1年間)を研究生として受け入れた。

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19件)について審査を行った。