

質試験を行った(厚生科学研究費補助金)。

薬事法指定検査機関精度管理要項(案)ならびに試験検査実施に関する管理運営の規準(案)を作成した(薬務局監視指導課委託研究費)。

平成7年度は、駆虫薬について、薄層クロマトグラフ法を用いた不正医薬品の鑑別試験法を開発した(国際厚生事業団技術移転振興対策事業費)。

2. 日本薬局方の規格および試験方法に関する研究

日本薬局方の中で用いる試薬・試液の名称を、IUPACの化合物命名法に準拠した名称に改めるための検討を行った。この名称の変更は、急いで行くと混乱を起こすおそれがあるので、第十三改正〔試薬・試液の中だけの変更〕と第十四改正〔日本薬局方全体にわたる変更〕の2段階で実行されることになっている(厚生科学研究費補助金)。

第十三改正日本薬局方において新たに赤外吸収スペクトルによる確認試験(参照スペクトル法)が採用された82の各条品目について、赤外吸収スペクトルを測定し、参照スペクトルを作成した。

「液体クロマトグラフ法」ならびに「ガスクロマトグラフ法」の改正案を作成した。また、「ケトン・イソプロパノール・第三ブタノール試験法」を有害試薬である水銀を用いないクリーンな試験法に改めるため、ガスクロマトグラフ法に基づく「エタノール中の揮発性混在物試験法」を作成した。これらの改正案は、日本薬局方調査会一般試験法委員会において審議の結果、第十三改正日本薬局方に収載された。

日本薬局方において用いられる計量単位を国際単位系(SI単位系)に基づくものに改めるための検討を行った。第十三改正においては、この検討の結果に基づいて、SI単位系への全面的移行が行われた。

3. 医薬品の有効性、安全性に関する薬剤学的研究

水に浸漬したときの湿潤強度が異なる2種のアセトアミノフェン徐放顆粒を調製し、これを試料に用いて、徐放性顆粒からの薬物の放出に及ぼすヒト消化管内の機械的破壊力の影響について検討した。その結果、消化管内の破壊力は食事によって増大し、空腹時の投与では消化管内で壊れない顆粒が、食後の投与では破壊され、放出速度が増大することを明らかにした(HS財団受託研究費)。

4. 医薬品の物理・化学的安定性に関する研究

マトリキシング法によって推定される医薬品製剤の有効期間の特徴をシミュレーションを行って明らかにするとともに、包装および処方間の変動について有意差検定を行った場合の検出力と有意水準との関係を明らかにした(HS財団国際共同研究費)。

凍結乾燥製剤中のタンパク質分子の運動性が、スピンスピン緩和時間を指標として測定できることを、牛血清アルブミンおよび γ -グロブリンをモデルとして明らかにし

た。また、その測定結果から、タンパク質の変性速度が分子の運動性と強く関連していることが示唆された(創薬科学総合研究費)。

乳酸脱水素酵素を凍結乾燥する際に、ショ糖などの糖類とポリエチレングリコールなどの両親媒性物質とを組み合わせることで添加することによって、構成成分の結晶化が抑制されて、安定性が著しく増大することが明らかとなった。

ポリビニルアルコール、ゼラチン誘導体などの高分子から調製したハイドロゲルについて、ゲル中での水分子の拡散速度をNMRスピネコー法によって測定できることを明らかにした(HS財団受託研究費)。

γ 線を照射したポリ乳酸マイクロスフェアは、低照射量では二相性の薬物放出パターンを示すが、高照射量では一相性のパターンを示すことが分かった。また、 γ 線の照射量を調節することによって、初期の薬物放出速度を制御できることが明らかとなった(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

トリアゾラムを投与したラットから得られた毛髪を試料に用い、毛髪中のトリアゾラムとその主代謝物の定量法を確立した。また、この定量法を用いて、トリアゾラムを服用したヒトの頭髪から親化合物や主代謝物を検出し、診断に役立てることができた(厚生科学研究費補助金)。

32種の覚せい剤系薬物の毛髪への取り込みに及ぼす化学構造因子の影響について検討した結果、毛髪への取り込みにプラスに働く構造因子は、①窒素の炭素側鎖の長さ、②ベンゼン環やフラン環などの芳香環、③芳香環上のメチレンジオキシ基やメトキシ基などであり、マイナスに働く構造因子は、①フェノール性およびアルコール性の水酸基、②シアノ基、③窒素-アシル結合などであることを明らかにした。

バルビツール酸系向精神薬など8種の薬物について、呈色反応ならびにTLC、GC、HPLCおよびGC-MSにより分析し、それらの測定結果に基づいて、分析マニュアルを作成した(薬務局麻薬課委託研究費)。

覚せい剤による急性中毒の診断に役立てるため、動物に中毒量の覚せい剤を投与して、その尿、血液、毛髪中の覚せい剤およびその代謝物を定量し、中毒状態における薬物動態について検討した。

生物薬品部

部長 早川 堯 夫

概要

遺伝子治療に関連して、臨床研究の開始、拡大、治療薬の実用化など大きな動きが始まった。さらに新たな課題として細胞治療薬の実用化も視野におさめる必要が生じてき

た。10 数年前のバイオ医薬品登場時点にみられたような事態の進展と広がり大きさが予感される。遺伝子治療薬、細胞治療薬いずれも、遺伝子操作、細胞操作、細胞培養といったバイオ医薬品の場合にも必須であった基本的要素を基礎にさらに複雑に、緻密かつ高度に組み上げて得られる医薬品である。したがってまずは、この10 数年間のバイオ医薬品の特性・品質・安全性評価に関連して培い蓄積してきたコンセプトやデータを貴重な礎として、これらをいかに多面的、多重的に組み合わせ活用するかが事態への当面の対応策の鍵となると考えられる。しかし同時に、新局面への本格的対応を早急に開始する必要にも迫られている。これには先端科学に関する能力と社会科学的発想の融合が必要であろう。バイオ医薬品の品質確保に関する国際調和も順調に進んだ。その中でわが国の生物薬品評価の中核的な立場として仮に得た「名」が、「実」を伴うものであるための努力の継続とさらなる飛躍が今後の課題である。生命科学研究が医薬品に直結する、そうした時代が求める研究内容は、高度化と多様化という、一つの研究機能が同時に果たすには容易ではない、相異なるベクトルをもつものである。しかしそうであっても、将来への展望を切り拓き、前に進むためには、相異なるベクトルを両立、共存させる在り方を模索するしかないのかも知れない。質の高い基礎研究の遂行能力を含めた研究機能の構築と研究活動の一層の充実をどのように図っていくのか、課題は少なくない。

平成8年度の主な研究業務としては、生物薬品の特性・品質評価技術の開発に関する研究、医薬品の有効性・安全性に関する生物化学的研究、生体内活性物質の作用機序と細胞機能に関する研究、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、診断用医薬品の評価技術および関連基礎研究、などを行った。

人事面では、平成8年4月1日付けで渡部明子さんが採用され第三室に配置された。山本雅幸氏が平成8年4月1日付けでHS財団流動研究員として新たに派遣された。協力研究員として韓国国立保健院生物工学科長の閔 洪基 (Min Hongki) 氏を平成7年11月1日～平成8年1月31日の間受け入れた。国際協力事業団の天津医薬品検査技術協力プロジェクト中期研修生として天津市薬品検査所生化学室主任の李海生氏を平成7年5月より、同所主管薬師の黄 哲蘇氏を平成8年2月よりそれぞれ約3カ月受け入れた。

短期海外出張は以下の通りであった。早川部長：ICH-3に向けてのバイオ医薬品の品質分野の専門家準備会合および生物薬品のウイルス安全性とウイルスクリアランスの評価に関する国際科学会議出席 (米国、平成7年6月11日～6月21日)、ICH-3に向けてのバイオ医薬品の品質分野の専門家準備会合出席 (フランス、平成7年9月8日～9

月16日)；山口室長：ICH-3に向けてのバイオ医薬品の品質分野の専門家準備会合および生物薬品のウイルス安全性とウイルスクリアランスの評価に関する国際科学会議出席 (米国、平成7年6月11日～6月21日)；川西室長、ICH-3に向けてのバイオ医薬品の品質分野の専門家準備会合出席 (フランス、平成7年9月8日～9月16日)。

業務成績

1. 特別審査試験

新薬14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)、治験薬GMP、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)、厚生省HIV遺伝子治療研究作業部会/文部省遺伝子治療臨床研究 (HIV) 審査ワーキンググループ (厚生科学課/文部省研究助成課)、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) 合成基質を用いたトロンピン定量法を市販製剤に適用し、従来の日局定量法に代わりうる、簡便で信頼性の高い活性測定法であることを明らかにした。

ii) シアル酸含量の異なる組換え型ヒトエリスロポエチン (r-hEPO) を用いて、生物活性とシアル酸含量の関係について検討したところ、至適シアル酸含量は、12.1～12.4 mol/mol EPO 付近であることがわかった。シアル酸含量の低い分画では、 $\alpha 2,6$ -sialyltransferase により最大1.2 mol/mol のシアル酸の導入と生物活性の上昇が認められた (HS財団受託研究費)。

iii) r-hEPO 製剤の糖鎖部分の品質評価法の確立を目的として、8-aminonaphthalene-1,3,6-trisulphonic acid (ANTS) 標識糖鎖の蛍光体支援糖質電気泳動法 (FACE法) および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3種のEPOの糖鎖のパターンを解析し、FACE法はシアロ糖鎖とアシアロ糖鎖を同時に、HPAEC法はシアロ糖鎖について解析でき、いずれの方法もEPO糖鎖の分子多様性を解析する方法として有用であることがわかった (HS財団受託研究費)。

iv) 昨年度樹立したM-CSFレセプター高発現細胞株を用い、高発現細胞の増殖、細胞死、分化に対するM-CSFの影響および高発現細胞の特性を解析したところ、M-CSFは高発現細胞の増殖、分化をわずかに促進する傾向があること、高発現細胞は親株細胞に比べてTPAによ

る分化に強い感受性を示すことが明らかとなった (HS 財団受託研究費)。

v) 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、トロンボモジュリンを取り上げ共通の力価測定法の設定に関する基礎的検討を行った。その結果、2つの測定法の候補が適用可能であること確認した (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) 血栓溶解剤による血小板活性化や血管再閉塞には、本剤により生成したプラスミンが関与しているが、このプラスミンの血小板膜上の作用部位は、トロンビンレセプターとは異なるプラスミン特異的なレセプターであることを明らかにした (HS 財団受託研究費)。

ii) 創薬研究の基盤技術として細胞内生化学現象の画像化法の開発を行い、初代培養肝細胞における細胞内貯蔵部位からのカルシウムイオンの遊離、心室筋細胞内で生じるカルシウムスパーク現象、血管壁組織中の血管内皮細胞内カルシウムイオンの画像化に成功した (HS 財団創薬科学総合研究事業)。

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) G タンパク質への作用を介してカルシウムイオン濃度上昇へ影響する物質の検索法を考案した (環境庁公害予算)。

ii) 初代培養肝細胞において、各種刺激で生じるカルシウムウェーブの空間的パターンとカルシウムイオン動態に関係する細胞内小器官、各種機能タンパク質等の細胞内局在との関係を明らかにした (文部省科学研究費)。

iii) ヒト赤白血病細胞 K562 株を用いて赤芽球分化過程におけるヘモグロビン合成調節機構および鉄動態について解析し、トランスフェリン鉄がヘム合成を調節していること、またヘムは、トランスフェリン受容体発現量を減少させることを介して Hb 合成を抑制することが示された (厚生科学研究費補助金)。

iv) 病態時における生理活性ペプチドの変動に関する研究として、病態ラットの心臓、腸、および神経におけるサブスタンス P の分布と変動を検討した。

v) 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研究の一環として、カリクリン A による活性酸素生成の阻害および阻害からの回復に伴い、リン酸化の状態が変化する 67 kDa リン酸化タンパク質の存在を明らかにした。

vi) ホルモン剤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、ハービマイシン A を用いた検討により、初代培養ラット肝細胞におけるグルココルチコイド受容体の消長にチロシンキナーゼが関与することを明らかにした。

vii) 食細胞の活性酸素産生系の調節因子の解明と機能分化に関わる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に対する G-CSF の促進作用について解析を行い、G-CSF 添加により活性酸素産生系の細胞質因子 p67 の発現が亢進することを見いだした (HS 財団受託研究費)。

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) フォトニクス技術を用いて、神経細胞死に関わるとされる細胞内カルシウムイオン、pH を培養海馬ニューロンにおいて高分解能画像化し、虚血類似状態における変化を検討した (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、赤血球からの鉄遊離の挙動とトランスフェリンおよびフェリチンとの相互作用を検討した。

ii) 安全性評価のための迅速かつ鋭敏な毒性指標の確立に関する研究として、HGFmRNA のプローブの標識化を検討した。

iii) アシアロ糖タンパク質受容体の消長を指標とした肝疾患の診断法の開発とその応用に関する研究として、ラット肝臓よりアシアロ糖タンパク質受容体の分離を検討した (国立機関原子力試験研究費, 科学技術庁)。

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。13 改正薬局方に生薬の定量法が充実し、その測定用としても有用な国立衛生試験所グリチルリチン酸と塩酸ベルベリンの標準品が規格化された。生薬の生体応答の研究および立体異性体の理化学的および生物学的評価方法の研究を開始した。科学技術庁振興調整費によるエイズに関する治療薬の開発の基礎的な研究は、その成果を上げて終了した。中国で臨床使用されている生薬に関して薬理的検討を行ったところ、その使用の妥当性が証明された。病態動物の心筋細胞が異常な活動電位持続時間の延長を示したので、そのイオン機序を解析した。

国際的交流としてはブラジル湿潤熱帯研究センター、天津医薬品検査技術プロジェクトおよびフィリピン厚生省伝統薬局への技術援助を行った。

海外出張は JICA 天津医薬品検査技術プロジェクトの専門家として佐竹元吉部長が平成 7 年 10 月 26 日から 11 月 6 日および川原信夫研究員が平成 7 年 11 月 15 日から 11 月 30 日まで中国へ、関田節子主任研究官は、フィリピン