

ンビトロ放出試験の結果から予測される血中濃度とを比較したところ、実測値の方が低かったので、インビトロ試験法において膜透過を遅くする工夫が必要であることが明らかとなった (HS 財団委託研究費)。

4. 医薬品の物理化学的安定性に関する研究

安定性ガイドラインをこれまで検討してきた科学的根拠に基づいて改訂した。医薬品の安定性の予測理論をたてるためタンパク製剤の安定化予測のための基礎的検討を行うため、カリクレイン、キモトリプシン、プロメラインの溶液状態における失活についての速度論的解析を行った。また、ゼラチンゲル中におけるフロモキセフの加水分解を水分含量との関連において速度論的に検討するとともに、分解速度と水分の運動量の関係を誘電緩和、NMR、ESRを用いて明らかにした。 β -ガラクトシダーゼ凍結乾燥品の保存安定性におよぼす各種添加剤の影響について検討し、非晶性の添加剤は安定化作用があるのに対して、結晶性の添加剤は安定化作用がないことから、添加剤の結晶性がタンパクの安定性を支配する要因であることを明らかにした。さらにポリ乳酸マイクロスフェアの薬物放出性を支配する要因の1つがマトリックスの結晶化度であること、保存条件に依存して結晶化度が変化し、これにともなって放出制御機能が変化することを見い出した。また、DSCがマイクロスフェアの物理化学的特性の評価の手法として有効であることを明らかとした (HS 財団委託研究費)。

5. 麻薬および依存性薬物に関する研究

大麻乱用者の毛髪中のカンナビノイドの主成分はCBNであることを確認した。サルに大麻主成分であるTHCを投与し毛髪中のカンナビノイドを分析するとやはり主成分はCBNであった。これは毛髪中でTHCは比較的速く酸化を受けCBNに変化するためである。これに関連して、毛髪中大麻成分の標準試験法を確立した (厚生科学研究費補助金)。我々がすでに開発したアミン用ECDラベル化法を用いて、唾液中のメタンフェタミンおよびアンフェタミンの定量法を確立した。この方法を用いて、覚醒剤乱用者の唾液中の覚醒剤を分析し、投与後の経過時間と濃度の変化を調べた。また、キラル試薬を用いるHPLCにより尿中 *l*-メタンフェタミンと *d*-メタンフェタミンを分析する方法を確立した。トリプタミン系向精神薬4種、フェンシクリジン系向精神薬4種の呈色反応、TLC、GC、HPLC、GC/

MSを行い、これらの測定結果を用いて分析マニュアルを作成した (薬務局麻薬課委託費)。さらにフェネチルアミン類向精神薬8種の尿中代謝物の試験法を検討し、一斉分析法と個々の分析マニュアルを作成した (厚生科学研究費補助金)。覚せい剤検体起源解明を目的として、覚せい剤原料およびこれらから合成した覚せい剤の光学異性体分離分析を通じて、原料の光学組成が覚せい剤の光学組成に受け継がれることを明らかにするとともに、覚せい剤検体の起源を分類した (厚生科学研究費補助金)。また、覚せい剤の投与回数と毛髪中の覚せい剤およびその代謝物の量的関係を調べた (精神・神経疾患研究委託費)。

生物薬品部

部長 早川 堯 夫
前部長 田 中 彰

概要

当部の責務は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であるが、バイオテクノロジー応用医薬品の開発が着実に進捗した結果、関連する試験検査業務は拡大の一途を辿っている。その一方で、同時多発的に開発されてくる複数の同種の生物薬品を本質、有効性、安全性の観点からみてどのように評価すべきかの科学的コンセプトを提示する努力も続ける必要がある。また、生物薬品の特性を反映できる特異的で簡便な試験法の開発あるいは力価測定法の標準化の必要性もますます高まっている。研究面では国内外における生物薬品関連分野での急速な学問・技術の進展を着実にフォローし、また、EC、北米との三極構造の中でわが国が応分の科学的貢献を果たすために、限られた体制の中で研究および評価能力の拡充や有効活用をどのように達成していくかが依然課題であろう。

人事面では、平成3年4月1日付けで田中 彰部長が退官され、後任に早川堯夫が発令された。また、第三室長に山口照英主任研究官、主任研究官に新見伸吾研究員が昇任した。押沢 正厚生省生活衛生局企画課生活化学安全対策室室長補佐が主任研究官として着任した。HS財団国外流動研究員としてAhmed Abdu Said博士が派遣された。

短期海外出張は以下のとおりであった。田中部

長：薬局方規格の国際的調和に関する会議出席および東、西ドイツ薬局方についての調査、情報収集（フランス、東独、西独、平成2年8月28日～9月6日）；(他)国際厚生事業団の発展途上国に対する海外協力事業に係る医薬品分野の協力に関する調査（フィリピン、ブルネイ、タイ、平成2年10月16～27日）；医薬品添加物の薬局方規格の国際的調和に関する合同公開会議および局方規格の調和に関する四極会議出席ならびに USP 協会、NIH、FDA での局方試験法についての意見交換（米国、平成3年1月28日～2月6日）、福田室長および谷本室長：非エネルギー分野における日米科学技術協力事業に関わる意見交換（米国、平成3年3月4日～14日）、早川：医療用成長ホルモンの試験法に関する国際ワークショップ出席（英国、平成2年7月15日～22日）；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案に関する WHO 会議出席（スイス、平成3年2月1日～11日）。

業務成績

1. 特別審査試験

新薬 53 件およびかぜ薬・解熱鎮痛薬 18 件、合計 71 件について試験した。

2. 一斉取締試験

昭和 63 年度より国家検定品目から削除されているオキシトシン製剤（3 品目）について、初めて試験を行った結果、すべて日本薬局方規格に適合していた。

3. その他

第 12 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）。

研究業績

1. 医薬品の規格および試験法に関する研究

i) 局外規塩化リゾチームの定量法について、精度および操作性の改良を行い、さらにそのリゾチーム製剤への適応性を検討した。

ii) 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開発として、組換え DNA 技術により生産された各種エリスロポエチンの標準的力価検定法の実用化に向けての検討を行った（HS 財団受託研究費）。

iii) 市販インスリン EIA キット間のバラツキについて標準品（インスリン）の違いから検討した。

2. 医薬品の有効性と安全性に関する生物化学的研究

i) タンパク質ハイブリッド形成法によるタンパク質性医薬品の有用化

イ) PEG 化リゾチームの生物学的安定性について検討した（原子力研究費）。

ロ) ハイブリッド化組織プラスミノーゲン活性化因子（tPA）および γ -グルタミルトランスペプチターゼの酵素化学的性質、生物学的安定性について検討した（HS 財団受託研究費）。

ii) 多形核白血球（PMNs）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として、PMNs チトクロム b 558 に対する単クローン抗体の作製を試みた。

iii) 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、遺伝子工学的に新たに作製した数種のヒト成長ホルモン（GH）誘導体を用いて、その構造と活性相関についてさらに検討した。

iv) 免疫・食細胞系による生体防御機構の解明の一環として、多形核白血球の活性酸素産生系のチトクロム b 558 の電子の授受機構について検討した（HS 財団受託研究費）。

v) 医薬品生産に用いられる動物細胞に関する基礎的研究として、医薬品の安全性確保の観点から生産細胞に備わるべき条件について見解をまとめ提示した（厚生科学研究費補助金、薬務局新医薬品課）。

vi) 精巣障害のメカニズムをエネルギー源およびこれに関与する酵素活性から検討した。

3. 生体内活性物質の作用機序に関する研究

i) アルドース還元酵素阻害剤に関する研究
補酵素 PQQ のその他の機能の一つとして、アルドース還元酵素の活性調節への関与について検討した。

ii) 各種臓器におけるアルドース還元酵素の役割に関する研究

イ) イヌ腎臓の内髄質にアルドース還元酵素に容易に変換しうる還元酵素が存在するを見だし、その性状を明らかにした。

ロ) ヒト精巣からアルドース還元酵素を単離し、他起源アルドース還元酵素の性状と比較検討した。

ハ) バキュロウイルス-昆虫細胞系で発現させたヒト組換えアルドース還元酵素の N 末、C 末を明ら

かにするとともにその性状を詳細に検討した(厚生科学研究費補助金, 保健医療局疾病対策課)。

iii) 鉄代謝に関する研究

薬物投与などによる生体内鉄の挙動を検討するために, ラット肝臓中の非タンパク結合性鉄の電気化学的検出イオンクロマト法による高感度微量測定法を確立した。

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, GHによる脂肪細胞分化誘導に及ぼす各種阻害剤の影響について検討した。

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として, ラット初代培養肝細胞におけるGH結合の各種栄養因子による調節について検討した。

4. 放射性医薬品に関する研究

i) ^{99m}Tc 大凝集アルブミンを製造し, 粒子の大きさによるラット体内分布を検討した。

ii) メルカプト系腎診断薬を合成し, そのラット体内分布を検討した。

生 薬 部

部 長 佐 竹 元 吉

前部長 原 田 正 敏

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, 特別審査を行った。

平成2年4月1日付けで尾崎幸紘主任研究官が第一室長に発令され, 川原信夫技官が採用された。平成3年2月1日付けで原田正敏部長が副所長に昇任され, 平成3年4月1日まで生薬部長を併任された。平成3年2月1日付けで小野景義技官が東京大学薬学部より当所に転任し, 生薬部に配属された。平成3年4月1日付けで佐竹元吉筑波薬用植物栽培試験場長が生薬部長に発令された。

海外出張は, 尾崎室長が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7月8日より7月19日まで中国に出張し, 枳実, 枳殼の栽培地の見学および研究交流を

行った。

研究者および研修生の受け入れは, WHOフェローとしてマカオの薬務担当官 F. Santos氏が4月9日より4月13日まで来部し, 伝統薬の研究方法及び規格作成について研修した。また, WHOフェローとして中国から, 蘭州市薬品検査所の程松林研究員が平成2年6月6日から3年3月2日まで滞在し, 生薬成分の血中濃度の測定について研究した。国際協力事業団の依頼で北京市腫瘍防治研究所の王殿升研究員が平成2年8月13日から3年3月31日まで当部および衛生微生物部に滞在し, カビ毒の化学的な研究を行った。また, 中国政府からの依頼で上海第二医科大学の講師胡國慶氏が平成2年7月2日に来日し, 当部で1年間の予定で種々生薬の薬理作用の検討を行っている。

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29件)について審査を行った。

研究業績

1. 生薬および生薬製剤の規格試験法の基礎研究

i) 生薬の規格・試験法の基礎研究

利尿性生薬キササゲの成分, catalposide および *p*-hydroxybenzoic acid を確認する方法をTLCを用い検討した。この結果を第12改正日本薬局方の確認試験の参考とした。

ii) 漢方製剤の薬剤学的研究

甘草および黄連に含まれる主成分の glycyrrhizic acid および berberine をラットに同時に併用して経口投与し, 血漿中の berberine 濃度を単独投与の場合と比較検討した。血漿中の berberine 濃度は併用投与の方が若干高い傾向であった。

iii) 生薬の薬物動態学的研究

マオウ含有アルカロイドの一種である *l*-ノルエフェドリンおよびその光学異性体の静脈投与後の体内動態について検討した。血漿中濃度推移ならびに尿中排泄量の解析の結果, 光学活性体単独投与時とラセミ体投与時の体内動態の違いは, *l*体に関しては排泄過程が, *d*体に関しては代謝過程が関与していると思われた。

2. 植物資源の医薬的利用に関する研究

i) 薬用植物の化学的品質評価

ビンロウジ中の主アルカロイド arecoline および arecaidine の同時定量法を確立した。

キササゲの主成分 catalpol, catalposide および