

討し、マトリックスのガラス転移温度が分解機構および分解速度を支配する因子であ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

毛髪中のヘロインおよびその主代謝物である6-アセチルモルヒネの定量法を確立した。この方法を用いて毛髪分析を行うことにより、ヘロイン乱用者の過去のヘロイン使用歴を1年以上の長期にわたってさかのぼってモニタリングすることができた（厚生科学研究費補助金）。

ジアセチルモルヒネ、6-アセチルモルヒネおよびモルヒネを投与した時の毛髪への排泄について検討した結果、6-アセチルモルヒネが最も毛髪への排泄率が高く、ヘロイン使用者の毛髪中の主要な成分となることが明らかとなった。

医薬品デプレニール使用者の毛髪中に覚せい剤使用者の毛髪中には認められないデプレニールおよびデスメチルデプレニールが検出されることを確認し、これに基づいた両者の識別法を確立した。

現行の尿中薬物試験法を大幅に改めた標準試験法の第一次案を作成した。特に、我が国の薬物司法鑑定にイムノアッセイ法に基づくスクリーニング試験を導入するため、鑑定現場での試行試験を行った結果、導入可能なことを確認した（厚生科学研究費補助金）。

ベンゾジアゼピン系向精神薬12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）。

覚せい剤、コカイン、ヘロイン等の薬物乱用者における薬物依存の進行と毛髪分析から得られる薬物歴や薬物代謝の変化との間に一定の規則性を見出した。この規則性を基にして、毛髪検査により薬物依存症患者の依存進行度を診断する方法を提案した（国立精神・神経センター委託研究費）。

アルコール前投与のラットにコカインを投与し、血中および毛髪中の薬物動態を調べた結果、血中および毛髪中にアルコールとコカインから生成するコカエチレンが確認された。この生成経路を明らかにするために、ベンゾイルエグゴニン投与の場合と比較した結果、体内でコカインのメチルエステルが直接エタノールとエステル交換することが分った。

## 生物薬品部

部長 早川 堯 夫

### 概要

生物薬品の品質評価科学分野においても、確実に国際調和への対応が増加してきている。ICH 2でバイオテクノロジー医薬品の品質に関して3つの課題が取り上げられることになった。それぞれの課題とも日進月歩の展開を続けている各分野での評価科学を各国関係者がどの先端でとらえ、どのように共通認識化し、調和された指針とするかが課題である。同時に、わが国の生物薬品の評価科学研究のレベルおよびその規制（調整）適用の科学的合理性や創薬推進へのimpactが問われている。バイオ医薬品の局方取載に際しての日・米・欧3極の国際調和への動きも始まった。いずれもデータやコンセプトの先導性・先見性なしにはregulatory scientistsとして参画する意義も依拠する立場もない。これは、国内での役割においても同様である。何年も前から積み重ねてきた生物薬品の特性・品質評価技術に関するデータやコンセプトが、今日的あるいは近未来的なニーズに合致し、国内外で活用されつつある。このような状態を、さらに将来のターニングポイントにおいても常にみることでできるよう、先導的な研究課題を選び、育て、結実させる努力を不断に続けることが業務の中心的課題である。一方、業務量と範囲の拡大化、内容の先端化傾向はとどまることがない。方程式は多く、解を得るには多くの飛躍が必要である。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・品質評価技術研究の開始、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、平成5年4月1日付けで徳永裕司主任研究官が環境衛生化学部へ配置替えとなった。

短期海外出張は以下の通りであった。早川部長：第3回薬局方と医薬品品質管理に関する国際会議等出席（イタリア、平成4年10月31日～11月8日）；薬事規制のハーモナイゼーションに関する国際会議

(ICH 2) 準備会議出席 (ベルギー, 平成5年3月7日~3月12日); バイオテクノロジー由来製品の局方取載に際しての国際調和に関する公開会議等出席 (イタリア, 平成5年4月17日~4月25日), 森本室長: 国際化学物質安全性計画 (IPCS) のアセトニトリルの環境保健基準第二次原案検討会議 (スイス, 平成4年10月5日~10月9日); 同アセトニトリルの作業グループ会議 (イタリア, 平成4年11月24日~12月1日); バイオテクノロジー由来製品の局方取載に際しての国際調和に関する公開会議等出席 (イタリア, 平成5年4月17日~4月25日), 内田主任研究官: バイオテクノロジー由来製品の局方取載に際しての国際調和に関する公開会議等出席 (イタリア, 平成5年4月17日~4月25日).

**業務成績**

1. 特別審査試験

新薬24件およびかぜ薬・解熱鎮痛薬11件, 合計35件について試験した。

2. 一斉取締試験

塩化リゾチームを配合した製剤 (13件) 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取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), 地方衛生研究所試験担当者講習会 (薬務局監視指導課), 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4年度特別課程薬事衛生管理コース (国立公衆衛生院), バイオ医薬品の品質・安全性の評価等に関する啓蒙活動 (日本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) HPLC法によるプロゲステロン, プロピオン酸テストステロンおよび安息香酸エストラジオールの原体およびそれらの注射液の定量に関する検討を行い, 改正案の作成を行った。

ii) 塩化リゾチームの迅速分析法を作成し, 薬務局監視指導課に報告した。

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をゲルクロマトで検討した。

iv) 組換えヒト成長ホルモンの定量法を *in vivo* bioassay から簡便な理化学的方法へ変更すること

の可能性について検討を行った。また品質管理試験法の全体的構成についても検討した (HS財団受託研究費)。

v) 組換えヒトインスリン製剤を様々な苛酷条件下で処理した試料を用い, HPLC法による含量測定と *in vivo* bioassay との相関性を確認した (厚生科学研究費補助金, 薬務局監視指導課)。

vi) 糖鎖含有タンパク質として16種を選びMEDLINEデータベースにて文献検索を行い, 糖鎖の構造と機能に関する情報解析をした (HS財団受託研究費)。

vii) 組換えヒトエリスロポエチン (EPO) を様々な酸化条件で処理したところ, 活性酸素の処理濃度に依存して *in vivo* 活性が低下することを見いだした (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, フォスファターゼ阻害剤である calyculin A およびリン酸化酵素の阻害剤を用いて検討した。

ii) 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HL60細胞の多形核白血球への分化におけるG-CSFの促進作用について, ジアシルグリセロール生成との関連について検討した (HS財団受託研究費)。

iii) 生体関連反応指標の有意性判定に関する研究として, マクロファージの貪食能および活性酸素生成活性に及ぼす免疫抑制剤の影響について検討を行った (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生物化学的研究

i) イヌ腎臓におけるアルドース還元酵素およびその類似酵素の相互変換機構について検討した。

ii) 糖尿病患者の赤血球内アルドース還元酵素量を酵素免疫測定法で測定し, 糖尿病合併症の発症と酵素量との相関について検討した (厚生科学研究費補助金, 保健医療局疾病対策課)。

iii) トランスフェリンを種々のグリコシダーゼで処理し, 細胞への鉄取り込みにおける糖鎖の役割について検討したところ, 糖鎖の有無で差が認められた。

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 34 kDa 蛋白質のリン酸化と分化誘導作用との関連を検討した。

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、グルココルチコイド受容体の消長がデキサメタゾンにより調節される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の多重標識化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) 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、サブスタンス P の EIA 法について検討した。

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アミノ酸変換体を作製し、ループ領域の活性部位にある Glu65, Glu66 の負荷電の活性発現への関与を検討した。

ii) 組織プラスミノゲン活性化因子,  $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼの分子修飾による安定化について検討した (創薬研究総合研究費)。

iii) 組織プラスミノゲン活性化因子やプラスミンなどの血栓溶解酵素の血小板凝集に対する影響を検討した (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) 腎診断薬に関する研究として  $^{99m}\text{Tc}$  診断薬の安全性を腎臓内滞留時間から検討した。

ii) 精巣診断薬に関する研究として、精巣中のトランスフェリン, フェリチンの EIA 法を検討した。

## 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。科学技術振興調整費

による生活・地域流動研究事業に「類似生薬の薬効評価に関する相同性の研究」テーマで、富山県の研究機関と共に参画した。ヒューマンサイエンス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、特別審査および賦型剤として乳糖を含む漢方エキス製剤のエキス含量の一斉取締試験を行った。

海外出張は佐竹部長が平成 4 年 10 月 5 日から 9 日まで、マニラで開催された WHO 西太平洋事務局主催の「生薬の安全性と有効性に関するワーキンググループ」に参加し、研究用のガイドラインを作成した。関田主任研究官は、国際協力事業団の要請により、ブラジル・アマゾン農業研究プロジェクトの巡回指導調査員として平成 4 年 11 月 8 日から 11 月 22 日までブラジルに出張し、実績の評価、ミニッツの作成等に携わった。

研究者および研修員の受け入れは生薬の形態学的研究の支援のため下村裕子東京薬科大学名誉教授を客員研究員として招聘した (平成 4 年 10 月から)。JICA の要請でブラジル農業牧畜公社湿润熱帯農牧研究センターの Rimunda Fatima Ribeiro 氏 (平成 4 年 5 月 6 日から 6 月 19 日まで) および Wilson Carvalho Barbosa 氏 (平成 3 年 10 月 14 日から 12 月 18 日まで) を薬用植物の化学分析法の研修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 氏をペルーの生薬の成分の構造決定の研究のために平成 5 年 4 月 1 日から引き続き、1 年間受け入れた。

### 業務成績

#### 1. 特別審査

従来と同様、生薬又は漢方エキス剤を含む製剤 (かぜ薬 22 件) について審査を行った。

#### 2. 一斉取締試験

賦型剤として乳糖を含む漢方エキス製剤のエキス含量試験 (51 件) を行った。今回の検体の中には、判定困難なものも見られた。このことは賦型剤として乳糖を含む漢方エキス製剤のエキス含量は用いる溶剤により、低い値で規格しているものもあり、適切な溶剤の指摘と規格値の設定を要するものも見られた。

#### 3. 調査に関する業務

生薬および生薬製剤の品質に関する調査

市場の日本薬局方および日本薬局方外規格集に収載されている生薬を収集し、それらの品質について