

## 平成28年度国立医薬品食品衛生研究所 業務報告にあたって

所 長 川 西 徹

平成28年度は、国立衛研が世田谷・用賀で年間を通して研究活動を実施した最後の年になる。戦後の混乱期昭和21年にこの地に移転して以来、約70年間試験研究活動を行ってきた。平成29年度は川崎市に移転する年度となる。

国立衛研のミッションは、重点を置く事項が年度によって変動することはあるにせよ、この間基本的に変わりない。即ち、医薬品・医療機器、食品、化学物質などの品質、安全性及び有効性を科学的に評価し、その成果を厚生行政に反映させ、国民の健康と生活環境の維持・向上に貢献することである。このミッションを遂行すべく、国立衛研は現在、3つの研究の柱、すなわち①先端的医薬品・医療機器・再生医療製品等の開発を支援するレギュラトリーサイエンス（RS）の強化、②食とくらしの安全、化学物質安全研究の拡充（健康危機管理への対応）、あるいは③国として不可欠な試験・検査への対応、を重点的に取り組む課題として設定している。これら課題に沿って、平成28年度においても医薬品・医療機器・再生医療等製品分野、食品安全・生活衛生分野、安全性生物試験分野、安全情報・基礎支援分野、及び総務部のすべての部門において試験・研究・調査等の数多くの業務を遂行した。

特に医薬品等のRS分野では、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）と緊密に協力し、研究業務を推進した。AMEDは医療分野の研究開発における基礎から実用化までの一貫した研究開発の推進並びに成果の円滑な実用化及び医療分野の研究開発のための環境の整備を総合的かつ効果的に行うことを目指して設立され組織である。医療分野の研究開発予算はAMEDに集約されており、革新的医薬品・医療機器等の創出を目的とした研究開発を推進するとともに、そのための環境整備のためのRS研究の研究費の配分も行っている。国立衛研はAMEDと連携し、RS研究分野で日本の健康医療戦略の推進に引き続き貢献する必要がある。

移転計画については、平成24年度に移転先を川崎市殿町三丁目地区に変更して以来、関係者のご支援のもと準備を進め、平成27年4月からは建築工事に着手し、平成29年6月末に完成予定である。

殿町三丁目地区は、川崎市がキングスカイフロントと名付けて、世界的な成長が見込まれるライフサイエンス・環境分野を中心に、世界最高水準の研究開発から新産業

を創出するオープンイノベーション拠点として開発しようとしている地区である。特定都市再生緊急整備地域や京浜臨海部ライフイノベーション国際戦略総合特区に指定され、現在多くの医薬品・医療機器関係の研究所が集積しつつある。国立衛研はこれらの研究所、企業、大学と連携しつつ、審査等ガイドライン整備のための新たな評価技術の開発研究等を推進することにより、革新的医薬品・医療機器、再生医療等の先端医療製品の開発に貢献することが期待されている。

狭隘かつ老朽化した試験研究施設に関しては移転により、大きく改善されることが期待される場所であるが、試験研究の基盤となる人材の確保及びインハウス予算に関しては、困難な状況が続いている。平成27年度から5年間で28名の業務改革による定員合理化減が求められているところであり、平成29年度要求の結果では6名の合理化減が求められた。新規研究事業の実施による増員が認められたものの、総定員としては2名減員となっており、国立衛研の果たすべき研究業務の中でも、特に継続して遂行すべき研究を維持・発展させていくことが困難になりつつある。予算面では、マイナスシーリングにもかかわらず、関係者のご尽力で影響は最小限に抑えられているが、光熱水費等の研究所として必要な経費の確保が困難となっている。最新の設備を備える新庁舎の機能が100%発揮されるよう、国の財政が厳しい折ではあるが、関係者・納税者のご理解をいただき、研究所の基本的な運営経費が確保されるよう、継続的な努力が必要である。

このような厳しい状況はあるものの、国立衛研は過去、現在と同様、未来においても医薬品・医療機器・再生医療等製品、及び食品や生活環境中の各種化学物質のRS研究を実践する機関でありたいと考える。そのために、厚生労働行政の情勢変化・要請に対応し、組織を見直しつつ、国民の健康維持・増進及び安全の確保のために、今後とも関係領域のRS研究実践のための試験研究機能を充実・発展すべきと考えている。

平成28年度に国立衛研全体として取り組んだその他の主な事項は次の通りである。

- (1) 移転予定地区の研究機関との連携：川崎市健康安全研究所及び実験動物中央研究所と「動物モデル実験系を用いた食物由来変性タンパク質等のアレルギー性の解析」及び「iPS細胞を使った再生医療等製品に混入する造腫瘍性細胞/多能性細胞の検出・除去系の開発」に関する共同研究を行うとともに、慶応大学を中核機関とする地域発研究開発・実証拠点（リサーチコンプレックス）推進プログラムに参画した。

- (2) 研究活動の活発化を目指して： 大学との連携を深める目的で連携大学院の活用を図っており、13大学院と連携協定を締結し、研究教育活動を実施している。
- (3) 医薬品、医療機器、再生医療等製品分野での人材交流： 厚生労働省の革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業を継続し、医療イノベーションを推進する上でのRSに関わる人材育成を目的として、アカデミアやナショナルセンターと共同研究を行うとともに、研究員の派遣及び受け入れを継続、実施している。またAMEDの派遣研究員制度を利用して、博士研究員を受け入れた。
- (4) 所員研修： 国立衛研の全研究員（非常勤職員等を含む）を対象とし、研究倫理及び研究費の執行に関するコンプライアンス研修ならびに情報セキュリティ研修を実施し、対象者全員が受講した。また、例年と同様、公務員としての研究倫理、法令遵守等に関する必須事項を身につけるとともに、当所における研究活動を円滑に実行するのに必要な情報を伝えることを目的として、新人職員全員及び該当職員を対象に研究教育セミナーを開催した。
- (5) 研究活動の広報： 1) 第6回国立衛研シンポジウムを「食とくらしの安全」をテーマとして平成28年7月22日（金）に国立衛研講堂で開催し、93名の参加者を頂いた； 2) 一般公開は、シンポジウム翌日23日（土）に「医薬品や食品等の品質確保、安全性、有効性を求めて」をテーマに行い、378名の見学者の訪問を受けた； さらに、3) 国立衛研ホームページの「お問い合わせ」への対応を実施するとともに「研究者による発表スライド」の頁において、国立衛研研究者の最新の研究発表スライドを公開し、国立衛研の試験研究活動及び業績の広報に努めた。
- (6) 夏季エネルギー節約への取組： 7～9月におけるピーク時最大消費電力について2,200KWを上限とし、空調、照明の節約、実験機器等の使用の自粛、研究計画の変更等の対策を実施した。

平成28年度の全国衛生化学技術協議会が青森市で開催され（11/17-18）、食品衛生、環境衛生、薬事衛生等のすべての分野で当研究所の職員が大きな活躍をした。外国出張としては、奥田副所長は、スイス・ジュネーブで開催された医薬品に関する第62回及び63回国際一般名称（INN）策定委員会（4/12-15及び10/18-21）、フランス・ストラズブルグで開催された日米欧三薬局方検討会議（5/25-26）、ポルトガル・リスボンで開催された医薬品規制調和国際会議（ICH）（6/13-16）に出席した。

今年度も厚生労働省等との併任、各種審議会への参画、医薬品医療機器総合機構や食品安全委員会、消費者庁の

専門委員等、並びにWHO、OECD、ICH等の国際会議への参画を通じ、国立衛研の多くの職員が国内外の衛生行政に貢献した。

また、学術の点でも多くの国立衛研職員の貢献が認められ、有機化学部栗原部長は日本薬学会学術貢献賞を、生活衛生化学部小林室長、食品部志田（斎藤）主任研究官及び食品添加物部多田室長は、それぞれ環境科学会、日本食品衛生学会、及び日本食品化学学会の奨励賞を受賞した。医療機器部迫田主任研究官は日本臨床バイオメカニクス学会の優秀論文賞を、食品衛生管理部朝倉部長は日本食品微生物学会の論文賞を受賞した。

なお、東日本大震災時の原子力発電所事故に伴う緊急対応として、当研究所では引き続き食品部、生化学部が食品を中心として放射性物質汚染のモニタリングを継続的に実施している。大きな社会問題となった危険ドラッグに関しては、生薬部を中心に薬理部、有機化学部が協力して対応している。国の強力な施策により危険ドラッグは沈静化しつつあるものの、一方で、C型肝炎治療薬ハーボニー配合錠の偽薬が国内薬局で発見されるという事態が生じた。国立衛研は偽薬の分析を担当したが、健康危機に際しては即応できる体制を準備することが必要である。

また、医薬品、医療機器、再生医療等製品に関連する部門では、革新的医薬品・医療機器の開発環境整備のためのRS研究体制の強化が国家戦略の一環として要請されており、関係機関の人材交流等を活用しつつ、研究体制の増強を図っている。このような健康危機発生時の緊急対応、並びに我が国の未来を左右する新医療技術の評価及び評価技術開発研究等への対応は、国立衛研が創設以来期待され、かつ果たしてきた役割であり、引き続きこれらの期待に対して適切に対応するよう、さらに来年度以降はキングスカイフロント地区進出研究所としてその使命も達成できるよう、一体となり取り組んでいきたい。

## 総務部

部長 町田吉夫

### 1. 組織・定員

平成27年度末定員は、203名であったが、平成28年度においては、①高機能改変抗体医薬品の品質・有効性・安全性評価に係る研究業務の強化に伴う増として1名（主任研究官・研3級）、②食品中の寄生虫汚染による食中毒に係る研究業務の強化に伴う増として1名（主任研究官・研3級）、③食品微生物関連の安全情報収集に係る研

究業務の強化に伴う増として1名（主任研究官・研3級）、④多層的オミックス解析に基づく重篤副作用バイオマーカー開発に関する研究業務の強化に伴う増として1名（主任研究官・研3級）が認められた。

一方、5名の削減が行われた結果、平成28年度末定員は指定職2名、行政職（一）27名、研究職173名、計202名となった。

## 2. 人事異動

- (1) 平成28年6月21日付けで吉田淳厚生労働省大臣官房厚生科学課研究企画官が企画調整主幹に転任し、奥田晴宏副所長が企画調整主幹の事務取扱を免ぜられた。
- (2) 平成28年8月1日付けで朝倉宏食品衛生管理部第一室長が食品衛生管理部長に、畝山智香子安全情報部第三室長が安全情報部長にそれぞれ昇任となり、奥田晴宏副所長が食品衛生管理部長及び安全情報部長の事務取扱を免ぜられた。
- (3) 平成29年1月15日付けで關野祐子薬理部長が退職し、奥田晴宏副所長が薬理部長の事務取扱となった。
- (4) 平成29年3月31日付けで栗原正明有機化学部長が定年退職し、同年4月1日付けで出水庸介有機化学部第二室長が同部長に昇任となった。

## 3. 予 算

平成28年度予算の概要は、別紙のとおりである。

平成28年度の一般会計予算は、消耗品費等の積算の見直しにより、裁量的経費は対前年度約4百万円の減額となり、非裁量的経費は人件費の増等により約1千9百万円の増となった。

施設整備費関係は、「川崎移転に係る経費」のうち、津波対策経費等が認められた結果、約6百万円の増額となった。

「医薬品等規制行政に直結する政策研究費」について、平成27年度より引き続き5課題が平成28年度に実施された。

## 4. 競争的研究費の機関経理

競争的研究費である厚生労働科学研究費、文部科学省所管の科学研究費補助金及び日本医療研究開発機構（AMED）補助金等の経理に関する事務については、機関経理により行っている。

平成28年度は、厚生労働科学研究費補助金387,187千円、文部科学省所管の研究費114,310千円及び日本医療研究開発機構（AMED）補助金1,066,772千円等、総計1,625,303千円について、機関経理を行った。

## 5. 国際協力

国際交流としては、厚生労働行政等に関する国際会議への科学専門家としての参加、国際学会あるいは外国で開催される学会での発表及び招待講演、並びに外国人研究生の受け入れを行っている。

平成28年度海外派遣研究者は、延べ208名であった。内訳は行政に関する国際会議への出席が延べ59名、その他会議・学会への出席が延べ142名、諸外国の研究活動調査・打合せ等が延べ6名であった。行政に関する国際会議への出席内訳は、OECDが延べ14名、WHOが延べ4名、FAO/WHO合同会議が延べ7名、その他が延べ34名であった。

## 6. 厚生労働科学研究費補助金の配分機関

当所においては、平成19年3月30日厚生労働省告示第67号で平成19年度より「化学物質リスク研究事業」について配分業務を委任され、平成28年度は16名に対し、計194,465千円を配分した。

## 7. シンポジウム及び一般公開の開催

シンポジウムについては、当所の研究についてより理解を深めてもらうことを目的に平成23年度より実施しており、平成28年度は7月22日（13:30～16:50）に開催した。

主題として「食とくらしの安全について」を掲げ、担当研究部長等が講演を行い、外部機関の研究者等93名が参加した。

一般公開については、一般市民を対象として毎年1回実施しており、平成28年度は7月23日（10:00～16:00）に開催した。

公開内容は、各研究部のパネル展示等による研究内容の紹介や、衛研講座として「バイオ医薬品、どんな薬？何に効く？～インスリンから最新の抗体医薬品まで～」と「食べても大丈夫！？食品に含まれる発がん物質の評価～」の講演を行い、見学者数は378名であった。

## 平成28年度予算額

事 項	平成27年度 (A)	平成28年度 (B)	対前年度差 引増△減額 (B) - (A)
	(千円)	(千円)	(千円)
一般会計			
(組織) 厚生労働本省試験研究機関	5,176,011	5,196,711	20,700
うち裁量的経費 (施設整備関係経費を除く)	934,343	930,255	△ 4,088
(項) 厚生労働本省試験研究所共通費	2,119,850	2,144,457	24,607
うち裁量的経費 (施設整備関係経費を除く)	161,923	167,426	5,503
国立医薬品食品衛生研究所に必要な経費	2,119,850	2,144,457	24,607
既定定員に伴う経費	1,942,777	1,989,106	46,329
定員削減に伴う経費	0	△ 35,676	△ 35,676
増員要求に伴う経費	0	13,548	13,548
振替定員に伴う経費	0	△ 2,475	△ 2,475
国立医薬品食品衛生研究所運営経費	51,683	46,540	△ 5,143
安全性生物試験研究センター運営費	74,838	72,811	△ 2,027
施設管理事務経費	29,665	29,662	△ 3
移転調査検討費	572	562	△ 10
研究情報基盤整備費	20,315	30,379	10,064
(項) 厚生労働本省試験研究所施設費	2,283,741	2,289,425	5,684
厚生労働本省試験研究所施設整備に必要な経費	2,283,741	2,289,425	5,684
国立医薬品食品衛生研究所施設整備費	2,283,741	2,289,425	5,684
(項) 厚生労働本省試験研究所試験研究費	761,705	752,114	△ 9,591
うち裁量的経費	761,705	752,114	△ 9,591
国立医薬品食品衛生研究所の試験研究に必要な経費	761,705	752,114	△ 9,591
国立医薬品食品衛生研究所運営経費	47,867	47,804	△ 63
基盤的研究費	129,526	129,526	0
安全性生物試験研究センター運営費	37,354	36,825	△ 529
施設管理事務経費	22,932	22,281	△ 651
受託研究費	98,096	98,096	0
総合化学物質安全性研究費	68,579	63,296	△ 5,283
共同利用型高額研究機器整備費	151,675	151,545	△ 130
研究情報基盤整備費	21,057	19,769	△ 1,288
化学物質による緊急の危害対策を支援する知識情報基盤事業費	7,706	7,503	△ 203
競争的研究事務経費	58,989	58,988	△ 1
食品の安全性に関する情報の科学的・体系的収集、解析、評価及び提供に係る研究事業費	22,927	22,806	△ 121
医薬品の安全性に関する情報の科学的・体系的収集、解析、評価及び提供に係る研究事業費	16,840	16,546	△ 294
医薬品等規制行政に直結する政策研究費	78,157	77,129	△ 1,028
(項) 血清等製造及検定費	10,715	10,715	0
うち裁量的経費 (施設整備関係経費を除く)	10,715	10,715	0
医薬品等の国家検定及び検査等に必要な経費	10,715	10,715	0
一般事務経費	1,871	1,871	0
事業費	8,844	8,844	0

\*予算額については両年度とも当初予算額

## 薬 品 部

## 部 長 合 田 幸 広

## 概 要

薬品部では、主として化学的に合成された医薬品を対象に、その有効性、安全性、品質確保に必要な研究を行っている。具体的には、第一室では、医薬品の生物薬剤学的評価および医薬品製剤試験に関する試験・研究、第二室では、医薬品の物性と安定性に関する研究、第三室では、医薬品の品質保証および分析法に関する研究、第四室では、高機能製剤の有効性・安全性に係わる品質特性および体内動態評価研究を主に実施している。

平成28年度特筆すべきこととして、後発医薬品品質確保対策事業が改組され、薬品部が事務局を行っているジェネリック医薬品品質情報検討会を司令塔として、後発医薬品の品質に関する監視指導と学術的評価を一元的に実施するとともに、品質確保のための試験検査が拡大され、後発医薬品についてブルーブックとして体系的に情報発信が行われることとなったことである。本拡大業務への対応は、第一室を中核として第一、二室で対応しているが、人員的にぎりぎりの状態である。

人事面では平成28年10月に柴田寛子主任研究官が生物薬品部第二室長として転出し、第四室の阿部康弘研究員が後任として配置換えとなり、第四室にAMEDのリサーチレジデントであった原矢佑樹博士が研究員として採用された。派遣職員の採用・退職は以下の通りである。

平成28年4月1日付けで稲垣葵氏、富田奈緒美氏、平成29年2月1日付けで白井明子氏が採用された。平成28年6月6日付けで菅野仁美氏が採用され、平成29年3月31日付けで任期を終了した。平成29年3月31日付けで桜井真理氏が任期を終了した。

短期の海外出張については次の通りである。合田は定量NMRに関する招待講演を行うため、米国・ロックビルの米国薬局方に（平成28年10月）出張した。吉田寛幸主任研究官は吸入器薬物送達シンポジウムで研究発表するとともに、国際吸入剤規制科学協議会シンポジウムに参加するため米国・フェニックスに（平成28年4月）出張した。宮崎玉樹主任研究官は、Calorimetry Conference 2016参加のため米国・オワフに（平成28年7月）、2016AAPS（米国薬剤学会年会）参加のため米国・デンバーに（平成28年11月）出張した。香取典子主任研究官はWRIB2016参加のため米国・オーランドに（平成28年4月）、EBF2016オープンシンポジウム参加のためスペイン・バルセロナに（平成28年11月）、FDA/PQRIワークショップ参加のため米国・ロックビルに（平成29年3月）出張した。坂本知昭室長は分析化学及び応用

分光学に関する国際会議（PITTCON2017）で研究発表のため米国・シカゴに（平成29年3月）出張した。小出達夫主任研究官は分析化学及び分光学会合同会議（SCIX 2016）参加のため米国・ミネアポリスに（平成28年9月）、2016AAPS（米国薬剤学会年会）参加のため米国・デンバーに（平成28年11月）出張した。加藤くみ子室長はナノメディシンの臨床応用に関する欧州会議での講演のため、スイス・バーゼルに（平成28年6月）、またFDA主催のレギュラトリーサイエンス会議（GSR16）での講演のため、米国・ベセスダに（平成28年9月）出張した。

## 業務実績

## 1. 一斉取締試験

定量試験（182件）：オンダンセトロン塩酸塩を含有する注射剤9製剤、ケトプロフェンを含有する注射剤2製剤、ジルチアゼム塩酸塩を含有する注射剤9製剤、ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウムを含有する注射剤4製剤、ブプレノルフィン塩酸塩を含有する注射剤4製剤、フルマゼニルを含有する注射剤8製剤、プロポフォールを含有する注射剤17製剤、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウムを含有する注射剤6製剤、メチルプレドニロンコハク酸エステルナトリウムを含有する注射剤16製剤、エルカトニンを含有する注射剤15製剤、ガベキサートメシル酸塩を含有する注射剤12製剤、カルテオロール塩酸塩を含有する注射剤10製剤、並びにラタノプロストを含有する点眼剤25製剤、チモロールマレイン酸塩を含有する点眼剤26製剤、カルテオロール塩酸塩を含有する点眼剤10製剤、リスペリドン含有する内服液9製剤。

溶出試験（125件）：シクロスポリンを含有するカプセル10製剤、ジクロフェナクナトリウムを含有する坐剤9製剤、シロスタゾールを含有する錠剤（OD錠）18製剤、タクロリムスを含有する錠剤13製剤、カプセル15製剤、タムスロシン塩酸塩を含有するOD錠26製剤、チザニジン塩酸塩錠を含有する錠剤11製剤、リスペリドン含有する錠剤（OD錠）23製剤。

## 2. 後発医薬品品質情報に基づく検討

ジェネリック医薬品品質情報検討会の事務局を担当するとともに、製剤の品質に関する情報を、学会・論文発表、医薬品医療機器総合機構のおくすり相談窓口の相談事例などから収集して精査した。第11回の検討会において課題が指摘されたリスペリドン内服液とガベキサートメシル酸塩注射剤に関して、純度試験および製剤均一性の検討を行なった。また5成分の抗パーキンソン薬および4成分の高脂血症用薬について地方衛生研究所10機関と共に溶出試験を行い、結果について標準製剤との類似性を解析・判定した。セボフルラン吸入麻酔液の安定性等につ

いて調査した。以上の内容をジェネリック医薬品品質情報検討会に結果を報告した。医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）について、記載内容と作成要領を検討し、ホームページ公開を開始した。

### 3. 薬事法に基づく登録試験検査機関の外部精度管理

医薬品医療機器法施行規則に規定する厚生労働大臣の登録を受けた試験検査機関のうち、62機関につき、外部精度管理としてISO17025に準拠した医薬品分析の技能試験を実施した。なお、PIC/S申請に対応した公的認定試験検査機関22機関についても同様の技能試験を実施した。

### 4. 国立保健医療科学院特別課程薬事衛生管理コース（GMP研修コース）への協力

坂本室長、香取主任研究官及び小出主任研究官は、国立保健医療科学院からの委託を受け、当該コースの副主任として、医薬品等製造所のGMP査察に当たっている薬事監視員の研修のためのコースの設計ならびに実際の運営に当たった（平成28年5月16日～6月17日）。また伊豆津室長、阿曾室長、坂本室長、香取主任研究官、小出主任研究官は上記コース中の講義の講師を務めた。

### 5. その他

薬事・食品衛生審議会の医薬品の承認審査ならびに再評価における審議（医薬食品局審査管理課、医薬品医療機器総合機構）、日本薬局方、日本薬局方外医薬品規格、殺虫剤指針、後発医薬品等の同等性試験ガイドライン作成作業、溶出試験規格作成、医薬部外品原料規格の改正作業（医薬食品局審査管理課）、及び医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン作成作業（医薬食品局審査管理課）、GMP専門分野別研修、公的認定試験検査機関への指導助言（医薬食品局監視指導・麻薬対策課）ならびに日本工業規格（JIS）の改正作業（経済産業省）などに協力した。

産官学の方が参加し、品質保証のあり方について討論する医薬品品質フォーラムに関しては、医薬品品質フォーラム第19回シンポジウム「医薬品ライフサイクルと変更マネジメント」（平成29年2月）を開催した。

## 研究実績

### 1. 医薬品の分析法に関する研究

稀少疾病（マラリア感染症）用の国内未承認医薬品であるリアメット錠（有効成分アーテメター及びルメファンリン）における主薬成分及び主要な添加物の分布について、近赤外及びラマンイメージングを用いて調べた（AMED／新興・再興感染症に対する革新的医薬

品等開発推進研究事業）。

口腔内崩壊（OD）錠に付着した水分量をテラヘルツ分光法の透過法で非破壊的に定量可能か検討するとともに、錠剤中の構造変化をX線CT法で評価した。テラヘルツ時間領域分光法により得た錠剤の各周波数における誘電率とカールフィッシャー法で得た水分値との間に良好な相関性が認められ、テラヘルツ時間領域分光法を用いたOD錠剤中の水分を非破壊で定量できる可能性が示された。また、X線回折法では観測できない医薬品原薬の脱溶媒機構をテラヘルツ分光法により測定し、質量変化とテラヘルツスペクトルの変化に良好な相関性があることを見出した。また、近赤外ケミカルイメージング法の製剤均一性評価への有用性を検証するために、モデル錠剤の測定、解析を行った。イメージ図から製剤均一性を評価することが可能であったが、さらにPLSスコア値及び粒子情報からも評価することが可能で、製剤均一性評価手法として有用であると考えられた（AMED／創薬基盤推進研究事業）。

テラヘルツ分光スペクトル及び赤外スペクトルの分子振動解析により、水和物が酸化チタン（IV）の光触媒作用によって、脱水及び非晶質化することを見出した。（文部科学省／革新的イノベーション創出プログラム）。

イプリフラボン錠を登録検査機関62機関および地衛研22機関に配布して技能試験を実施し、各機関の精度管理における実効性を検証した（医薬品安全対策等推進費）。

### 2. 日本薬局方の規格及び試験方法に関する研究

日本薬局方の規格及び試験方法に関する研究として以下の研究を実施した

①定量NMR（qNMR）に関する研究として、吸湿性試薬であるギンセノシドRg1用い、調湿を行って純度の値付をする操作について検討を行い、そのような規定を行う際に考慮すべき点を明確にした。また、既にqNMRで純度が値付けされて販売されている試薬を購入、異なった湿度下で秤量した結果、純度が湿度に伴って変化することを確認した。さらに、複数化合物について定量シグナルを決定し、局方原案を提出した。また、化学薬品のqNMRモデル化合物としてイプリフラボンを選定、7機関でqNMR法とマスバランス法による比較を実施した（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。②共結晶医薬品の品質確保に向けて、原薬及び製剤への試験法の適用と課題を示した。③ステアリン酸の凝固点試験において、日局の装置を調和文書に記載できるように、調和文書作成担当薬局方である欧州薬局方の協力のもと、同一試料についてクロス試験を行うため、欧州薬局方とクロス試験のプロトコルについて協議し、試料の交換を行った。また、部分アルファ化デンプンとアルファ化デ

ンブンの識別のため、国内及び欧米において流通する局方品グレードの部分アルファ化デンプンとアルファ化デンプンの測定試料を収集し、回転粘度計を用いる方法について検討した（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。④コアシェルカラム，モノリス型カラム等について，その特徴や海外薬局方への収載状況や記載例について調査を行った（医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団／日本薬局方の試験法等に関する研究）。

### 3. 医薬品の有効性，安全性に関する薬剤学的研究

生体内環境を反映した製剤機能の評価法と処方工程技術に関する研究として，①フロースルーセル法溶出試験における試験液脱気の影響を粒子画像流速測定法（PIV）により検討し，セル内に生じる気泡が送液ポンプの脈流流速の変動幅を減少させ非崩壊型錠剤の溶出を低下させる事を明らかにした。②喘息や慢性閉塞性肺疾患（COPD）の治療薬開発が進む吸入粉末剤の肺内分布を左右する空気力学的粒子径について，測定における湿度の影響を検討し，デバイス内と噴射過程の吸湿が粒子サイズの測定値に影響を与えることを明らかとした。③炭酸水素緩衝液を使った腸溶性製剤の放出性評価において，錠剤と顆粒では緩衝液の種類による放出挙動の違いが少なくを示した（AMED/創薬基盤推進研究事業）。

後発医薬品の同等性試験ガイドラインにおける評価法の最適化に関して，下記の検討を行った。①原薬及び製剤の*in vitro*評価情報（BCSクラス分類）による製剤間の生物学的同等性（ヒト）試験免除（バイオウェバー）について，研究と規制の動向を調査するとともに，国際調和における設定を検討した。吸入剤エアゾール剤の幾何粒子径と空気力学的粒子径の比較において，一部の製剤で相関が認められなかった原因として，含有される添加剤の種類が影響している可能性を明らかとした。②局所皮膚適用製剤の生物学的同等性の試験方法について，諸外国で推奨されている試験方法を調査すると共に，*in vitro*透過性試験において人工膜と動物皮膚での放出挙動を比較した。③合成ペプチド医薬品の後発医薬品開発における生物学的同等性評価法について検討した（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

新規製剤技術評価法として①海外における共結晶医薬品の指針動向を調査するとともに，製剤の品質確保に必要な評価法を検討した，②医薬品の早期承認制度における製剤および工程設計と品質管理手法のあり方について検討した。

### 4. 医薬品の物性と安定性に関する研究

難水溶性薬物の溶出性改善法として期待されるコアモ

ルファス製剤についてアセトアミノフェンやニコチン酸アミド類似の構造を持つ物質とニフェジピンのコアモルファス形成性や分子運動性，保存安定性等を測定し，コアモルファスの物理的な安定性と関連する因子を解明した。また，コアモルファスが結晶化する際の結晶形の判別を行った（AMED／創薬基盤推進研究事業）。

未開封のテープ製剤について，主薬の結晶化を検出する手法を確立した。また，緩和時間の差を利用したNMR測定により，主薬の結晶性が評価できる可能性を示した。さらに，市販の経皮吸収型製剤について網羅的に粘着性を測定し，製剤品目ごとの特性の比較ならびに試験法の違いによる特性値の差異について検討を行った（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

### 5. 高機能性製剤の有効性・安全性に関わる品質特性および体内動態評価研究

リポソーム製剤の有効性・安全性に関わる品質特性について研究を行った。具体的には，1) 原子間力顕微鏡（AFM）を用いたリポソーム製剤の形態観察，膜弾性評価法の構築を行い，膜弾性と製剤特性との関連性が示唆された。また，ナノDDS医薬品のサイズ・形態の解析手法について画像解析等の検討を行い，製剤中のナノ結晶がAFMにより観察可能であった（AMED/創薬基盤推進研究事業及び医薬品等規制調和・評価研究事業）。

体内動態に関する研究では，リポタンパク受容体に対するsiRNAを用い，リポソームのHepG2細胞内への取り込みを評価する手法を検討した。また，ヒト細胞を用いた自然免疫評価手法の開発研究を行った。siRNA搭載リポソームに関しヒト末梢血単核細胞やCD14陽性単球を用いた炎症性サイトカイン産生に関わる評価手法を構築した（AMED/創薬基盤推進研究事業及び医薬品等規制調和・評価研究事業）。

ナノDDS医薬品の開発状況について文献等をもとに調査した。医薬品の免疫毒性等の評価に関するガイドラインをもとに，ナノDDS医薬品でプラスアルファ必要な留意点について論文にまとめ，雑誌に掲載された（AMED/医薬品等規制調和・評価研究事業）。

アカデミアとの人材交流を行い，高分子ミセル製剤やリポソーム製剤の特性評価法に関する議論を行った（厚生労働省/革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業）。

リポソームの細胞内動態の分子メカニズムに関する研究では，PEG修飾リポソームと血清との相互作用，及びPEG修飾リポソームの細胞内取り込みに及ぼす低比重リポタンパク質（LDL）受容体の関与が示唆された。また，血清中のリポタンパク質以外にもリポソームの取り込みに関与する成分の存在が示唆された（独立行政法人日本

学術振興会/科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）。

## 6. 医薬品の品質保証に関する研究

GMP査察に関しては、我が国のPIC/Sへの正式加盟後、国立医薬品食品衛生研究所は地方衛研とともに公的認定試験検査機関（OMCL）として位置付けられた。当研究班は公的認定試験検査機関（OMCL）として国立医薬品食品衛生研究所の品質システムの維持に努め、GMP調査に伴う収去品の試験検査及び毎年実施される市販品の品質試験、監麻課のオンサイト査察等に対応し、地衛研等に対して品質システム構築、維持の助言を行った。高度品質分析・評価技術に関する研究では、無水物から一水和物への擬似結晶形転移及び脱水のメカニズムに関する分子科学的考察を行った。また、高感度テラヘルツ分光法及びケミカルイメージング装置を構築し、モデル錠剤中の擬似結晶形転移の経時的解析を行った。さらに、近赤外領域の分子振動解析データを活用し、市場流通医薬品の工程に特徴的と思われる振動分光情報を得ることができた。医薬品品質の変動原因の検証を行うために、造粒工程パラメータを変動させた顆粒を作製し、X線コンピュータ断層撮影を行った。その結果、通常の顆粒では顆粒内空隙が多く認められるのに対し、過造粒となった顆粒では空隙がほとんど無く圧縮状態になっており、構造の差異が認められた。溶出遅延に伴う錠剤への水の浸透速度の低下はこの差が原因であると考えられた（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

国内企業における医薬品品質システム及び品質リスクマネジメントの具体的な取り込み状況を把握するために行ったアンケート調査について、日本薬局方への品質リスクマネジメントの取り込み、「開発、規格設定、GMPが医薬品の品質保証の3方策」であるとする三位一体原則の概念に関する認識及び理解度、ならびに代替試験の活用実態について解析し、効率的な薬局方医薬品の品質システムの取り組みに向けた課題を抽出した（厚生労働科学研究費補助金／地球規模保健課題解決推進のための行政施策に関する研究事業）。

医薬品の製造開発に関して、QbDに関連するICHガイドラインから国内課題を抽出、解決策を議論した。さらにICHで検討されているQ12ガイドライン「ライフサイクル」の日本チームと共に、調和案について議論を進めた。さらに継続するテーマとして、製剤のサクラ開花錠申請書モック、アナリティカルQbDに関する文書を作成し、国立医薬品食品衛生研究所のホームページに掲載した。さらに、今年度新たに立ち上がった連続生産のテーマについてコンセプトペーパーの作成に協力した（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

## 7. 国際動向を踏まえた医薬品の品質確保に関する研究

3極で合意に至ったICH（医薬品規制国際調和会議）のDNA反応性不純物ガイドライン（M7）の補遺の策定に協力した（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

ICHにおいて新規トピックとして取り上げられたBiopharmaceutics Classification System（BCS）-based Biowaivers（BCSに基づくバイオウェイバー）（M9）について、国内の産官で議論を開始するとともに、国際調和に向けた対面会合を行なった（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

バイオアナリシス分析法バリデーションガイドラインの国際協調の一環として、高分子MS、バイオマーカーについて関連団体及び内外の専門家の意見も求め、指針となる文書の作成について検討した。さらに、ICH S3A（トキシコキネティクスガイドライン）のマイクロサンプリングに関するQ&A専門家会議に参加し、ステップ3文書を作成し意見公募を行った。また、ICH Q3C R6調和案作成に協力した（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

## 生物薬品部

部長 石井明子

### 概要

生物薬品部では、生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の品質・有効性・安全性確保に資するレギュラトリーサイエンス研究を行っている。

平成28年に新有効成分含有医薬品として承認されたバイオ医薬品は10品目に上り、うち7品目が抗体医薬品であった。前年度に承認された免疫チェックポイント阻害抗体医薬品について、その高額な薬価が話題となって費用対効果の議論にも発展し、当該品目の薬価改定のみならず、薬価制度の見直しにも波及した。一方で、バイオ後続品に関して、協議会設立や議員連盟の活動、日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会への学会名変更決定、経済財政諮問会議でのバイオ後続品シェア目標への言及等、国内でのバイオ後続品開発・普及の推進に向けた様々な動きも活発化した1年であった。バイオ医薬品・バイオ後続品には、厚生労働省の保健医療2035に掲げられる「より良い医療」を「より安く」の方針どおり、我が国の保健衛生の向上に資する医薬品として、益々の充実が求められていると言えるだろう。

これらバイオ医薬品の恩恵を人々が安心して受けられ

るためには、その品質安全性が確保されていることが必要である。生物薬品部では、これまでに引き続き平成28年度も、先端的分析技術の開発動向や疾病・副作用発現メカニズムに関する最新の知見、製品開発動向等を踏まえ、バイオ医薬品の品質安全性評価技術の開発と標準化に取り組んだ。波及効果が特に大きい成果としては、全てのバイオ医薬品注射剤の規格及び試験方法で設定が求められる不溶性微粒子試験法に関し、米国で認められていた低容量による試験実施が可能であることを官民共同研究において実験的に検証し、同様の試験法設定が可能であることを確認して、試料の取扱いに関する留意事項と共に新たな試験法原案を作成したことが挙げられる。

近年、生物薬品部では、技術的課題に重点を置いて研究活動を行ってきたが、平成27年度からAMED研究班においてICH Q12（ライフサイクルマネジメント）に関する国内での議論を支援していた活動に加え、新たに平成28年6月のICHリスボン会合において厚労省からの提案により新規トピックとして採択されたM10（生体試料中薬物濃度分析法バリデーション）の専門家作業部会に参加することとなり、Q5E以降、約10年ぶりにICH活動に直接的に貢献できる体制が整った。今後も、厚生労働省／PMDAとの連携のもと、国際調和活動にも積極的に協力していく所存である。

平成28年度に生物薬品部から発表された主な論文は、以下の通りである。高倉、多田、石井による論文“Development of cell-based assay for predictively evaluating the Fc $\gamma$ R-mediated human immune cell activation by therapeutic monoclonal antibodies.”(BBRC 2017)では、抗体医薬品の有害作用発現への関与が懸念されるFc $\gamma$ 受容体を介した意図せぬ免疫細胞の活性化を予測・評価可能なアッセイ系を開発した成果を報告した。本論文の内容は、平成28年9月16日に開催された日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会主催第2回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラムでも発表され、高倉美智子博士が優秀発表賞を受賞した。

橋井らによる論文（Glycoconj J. 2016）では、産業技術総合研究所との多機関共同研究 Comparison of analytical methods for profiling N- and O-linked glycans from cultured cell lines: HUPO Human Disease Glycomics/ Proteome Initiative multi-institutional studyに参加し、これまでに構築してきた液体クロマトグラフィー／質量分析による糖鎖分析技術を利用して、複数の培養細胞のN-結合型糖鎖のプロファイルを明らかにした。

原園、小林、石井らによる論文“下垂体性性腺刺激ホルモン製剤の品質特性に関する研究”（医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス2016）では、タンパク質定量並びにELISAによるFSH及びLHの定量を行い、下垂体

性腺刺激ホルモン製剤間の品質特性の違いを報告した。

小林、石井らによる論文“関節リウマチを主な適用疾患とするバイオ医薬品における有害事象プロファイルの比較”（薬剤疫学2016）では、免疫調節作用を有するバイオ医薬品において報告の多い有害事象を特定し、医薬品ごとの報告オッズ比と初回発現時期との関連を考察した。

これらの研究活動の他、薬事・食品衛生審議会、及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）における日局改正及び審査業務等に協力した。

人事面では、平成28年10月1日付けで、柴田寛子博士が第二室長に就任した。平成29年1月31日付けで、AMEDリサーチレジデント高倉美智子博士が退職した。

海外出張は以下の通りであった。石井部長：10th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis（米国・オーランド：平成28年4月18～22日、口頭発表）；小林主任研究官：International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management（アイルランド・ダブリン：平成28年8月25～28日）；柴田寛子室長：USP 12th Annual International Symposium on Pharmaceutical Reference Standards（米国・ロックビル：平成28年11月3～4日、口頭発表）。

## 業務成績

### 1. 日局各条ヘパリンナトリウム等に含まれる不純物の規格及び試験法原案の作成及びその検証に関する研究

日局ヘパリンナトリウム各条試験法原案作成等に係わる研究の一環として、<sup>1</sup>H-NMR法について、ヘパリンカルシウムの構造解析手法としての有用性を実証した。また、日局ヘパリンカルシウム各条の<sup>1</sup>H-NMRを利用した確認試験法原案を作成した。

### 2. 国立保健医療科学院薬事衛生管理研修への協力

石井部長は、上記コースの講師として「バイオ医薬品の品質保証」について講義した。

### 3. 国際協力

木吉真人研究員、及び多田稔室長は、WHO/NIBSCにより策定が進められている抗CD20抗体リツキシマブ国際標準品の国際共同検定に協力した。石井部長は、ICH M10専門家作業部会のラポーターを務め、国際調和ガイドラインの作成に協力した。

### 4. 大学との連携

大阪大学大学院薬学研究科及び北海道大学大学院生命科学院と連携し、講義等を通して学生の指導を行った。明治薬科大学から実習生3名を受け入れ、指導した。日

向昌司主任研究官は、平成28年5月6日明治薬科大学薬学部健康薬学コースの学生を対象に、「抗体医薬品の薬効発現に影響する因子に関する研究」について講義した。石井部長は、平成28年7月22日大阪大学大学院薬学研究科の学生を対象に「バイオ医薬品の品質・安全性確保」について、平成28年11月17日高崎健康福祉大学薬学部において「バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保」について講義した。

## 5. シンポジウム及び学術集会等の開催

平成29年1月12日に文京シビックホールにおいて開催されたバイオリジクスフォーラム第14回学術集会「革新的医薬品のグローバル開発とレギュラトリーサイエンスの役割」において、「グローバル化するバイオ医薬品開発と規制上の課題」に関するセッションを企画し、特殊ペプチドを基盤とした創薬研究開発、及び、ICH品質分野の最新トピックであるライフサイクルマネジメントに関して、最新の動向を共有した。石井部長は、日本薬学会第137年会シンポジウム「バイオ医薬品の開発を支える分析技術の最新動向」を企画し、オーガナイザーを務めた。

## 6. その他

薬事・食品衛生審議会の各種部会、並びにPMDAにおける新有効成分含有医薬品及びバイオ後続品の承認審査及び一般的名称作成に係る専門協議に参画した。また、日本薬局方の改正作業並びに日本薬局方生物薬品標準品の品質評価に協力した。

## 研究業績

### 1. バイオ医薬品の品質評価に関する研究

1) 先端的バイオ医薬品の品質・安全性確保のための評価法開発 (AMED 創薬基盤推進研究事業)

①カルバミン酸アンモニウムを用いた非還元的アルカリβ脱離によるO-結合型糖鎖試験法は、再現性の高い糖鎖プロファイルを示し、O-結合型糖鎖試験法として有用であることを明らかにした。また、本試験法を規格及び試験方法として用いる際の留意事項を明らかにした。

②これまでの検討をもとに、日局「注射剤の不溶性微粒子試験」の低容量化及びタンパク質の取り扱いに対応した「タンパク質医薬品注射剤の不溶性微粒子試験法」案を作成した。

③加熱及び脂肪酸により誘導したタンパク質凝集体を用いて、光遮蔽法及びフローイメージング法の再現性を評価し、装置間及び機関間の違い及び凝集体の特性が計数値に及ぼす影響を明らかにした。

④ペプチドマップ、糖鎖プロファイル、サイズ排除クロマトグラフィー及びSDSキャピラリー電気泳動について、代表的なシステム適合性試験の要件と設定例を作成した。

⑤日局参考情報・宿主細胞由来タンパク質試験法の原案作成に向け、素案を作成するとともに、試験実施上の課題を抽出した。

2) 次世代抗体医薬品等の品質・安全性評価法の開発 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

①前年度までに樹立したFcγ受容体発現レポーター細胞株とProtein Lを用いた抗体固相化法を組み合わせることにより、抗体Fc領域を介した免疫細胞の活性化を迅速かつ簡便に評価可能なアッセイ系を構築した。

②バイオ医薬品の製造工程で用いられるシングルユース製品に関するリーク試験の必要性、実施方法、有用性を中心に議論し、シングルユースシステムを用いて製造されるバイオ医薬品の品質確保と安定供給のための要件をまとめた。

③これまでに最適化した水素重水素交換/質量分析 (HDX/MS) により、均一糖鎖構造を有する抗体の高次構造解析を行い、糖鎖構造の差異により高次構造が変化することを明らかにした。

3) 水素重水素交換/質量分析による糖タンパク質-糖鎖複合体の相互作用解析技術の開発 (科学研究費補助金)

糖タンパク質-糖鎖複合体の相互作用部位解析技術を開発する一環として、HDX/MSにより、アンチトロンビン-末分画ヘパリン、及びアンチトロンビン-低分子量ヘパリンの複合体の相互作用解析を行い、糖鎖結合に伴う高次構造変化の差異を明らかにした。

4) Fc受容体固定化カラムを用いた抗体医薬品の特性解析法の開発 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

Fcγ受容体アフィニティークロマトグラフィーによる抗体分子の分離特性を明らかにした。また、糖鎖のFcに対する構造的寄与を明らかにした。

### 2. バイオ医薬品の有効性・安全性評価に関する研究

1) 先端的バイオ医薬品の品質・安全性確保のための評価法開発 (AMED 創薬基盤推進研究事業)

①これまでに最適化したヒト血清中抗体医薬品を分析対象とした液体クロマトグラフィー/質量分析 (LC/MS) による薬物濃度測定方法について、前処理条件の妥当性の検証を行うとともに、複数機関により分析法バリデーションを実施して、実行可能性を確認した。

②抗薬物抗体測定におけるカットポイント設定法を中

心に、リガンド結合法を用いた抗薬物抗体測定に関する技術的要件を明らかにした。

2) バイオ医薬品のウイルス安全性に関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

バイオ医薬品製造工程で汎用されるウイルス試験として、PCR法と細胞変性試験を取り上げ、信頼性確保の要件を明らかにした。

3) 免疫原性評価法に関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

①抗エリスロポエチン抗体パネルを対象に、表面プラズモン共鳴法、バイオレイヤー干渉法、電気化学発光法による抗薬物抗体測定法を構築し、各分析法の特徴を明らかにした。

②抗体医薬品に対する抗薬物抗体分析法を構築し、構築した分析法について妥当性確認 (再現性や共存薬物の影響等) とカットポイントの設定を行った。

③抗体医薬品2種 (アダリムマブ、インフリキシマブ) に対する抗薬物抗体をラットで作製し、遺伝子配列の決定、キメラ化を行った。

4) 免疫原性予測のための動態解析手法の開発 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

マウス新生児型Fc受容体 (FcRn) との親和性の異なる抗体数種をマウスに投与し、臓器分布の違いを解析した。また、抗原抗体複合体を形成することによる分布の変化を明らかにした。

5) 細胞応答性を指標とした抗薬物抗体の評価手法の開発 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

抗薬物抗体のモデルとして抗CD20抗体リツキシマブを認識するイディオタイプ抗体を作製した。結合親和性及び認識エピトープの異なる抗リツキシマブ抗体を用いて、免疫複合体の分子サイズとFc $\gamma$ 受容体活性化能の相関について明らかにした。

6) 免疫グロブリン製剤に含まれる凝集体の特性と安全性に関する研究 (科学研究費補助金)

免疫グロブリン製剤より人為的に生成した凝集体に含まれている抗体の特性解析を行い、凝集体を形成しやすい抗体分子の特徴を明らかにした。

7) 抗体医薬品の薬効発現に影響する因子に関する研究 (一般試験研究費)

①セツキシマブの細胞増殖抑制作用は、標的がん細胞のガングリオシド量に影響されないこと、グルコシルセラミド合成酵素阻害剤活性を持つことが知られているPDMPのガングリオシド合成阻害以外の作用によって増強されることを明らかにした。

②PDMPは、ヒトがん細胞株A431の皮下移植による坦がんモデルマウスにおけるセツキシマブの腫瘍増大抑制作用を増強しないことを明らかにした。

8) 抗体医薬品の有害作用発現に関連するヒト免疫応答メカニズムの解析 (科学研究費補助金)

Fc領域の構造の異なる抗体医薬品凝集体による免疫細胞活性化に関する検討を行い、抗体サブクラス等のFc領域の構造の差異により、凝集体によって活性化されるFc $\gamma$ 受容体の種類及び活性化強度が異なることを明らかにした。

9) バイオ後続品による有害事象の調査 (一般試験研究費)

日本や欧州におけるフィルグラスチムの後続品について、種々の有害事象の報告割合や、死亡を含む重大転帰の割合、及び初回発現時期等を先行品と比較して、一部の後続品では骨痛の発現時期が先行品よりも有意に早いこと等を明らかにした。

10) バイオ医薬品の国内外における有害事象発現状況の調査 (一般試験研究費)

各種の抗体医薬品について、世界各国における心不全や心筋梗塞等の症例報告を調査した。インフュージョン関連反応や間質性肺疾患の併用薬等を調査し、多くの抗体医薬品についてはインフュージョン関連反応において抗ヒスタミン剤併用例では粗オッズ比が有意に高いことを明らかにした。

3. 日本薬局方等における生物薬品関連試験法の整備と国際調和に関する研究

1) ヘパリン医薬品の活性試験及び純度試験等に関する研究 (医薬品承認審査等推進費)

日局ヘパリンカルシウム各条に、日局一般試験法核磁気共鳴スペクトル測定法<2.21>を適用した確認試験を設定するため、当該試験法の特異性等を確認し、ヘパリンカルシウム原薬のロット分析等を行い、当該確認試験法としての妥当性を確認した。

2) 日本薬局方等の医薬品品質公定試験法拡充のための研究開発 (一般試験研究費)

日局収載生物薬品の品質確保の在り方を明示するため、生物薬品の定義、特徴、品質評価・管理の要件をまとめた生物薬品総則の素案を作成した。

3) 医薬品品質保証システムの国際的な進歩に対応した日本薬局方改正のための研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

抗体医薬品の日局各条の雛型を作成することを目標に、抗体医薬品各条における試験項目と想定される規格の一覧を作成した。また、ペプチドマップを用いた確認試験、及び、サイズ排除クロマトグラフィーを用いた順と試験に関し、標準的な試験方法に基づくクロマトグラムを取得した。

4) 宿主細胞由来タンパク質の試験法に関する研究 (医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団研究補助

金)

日局参考情報として宿主細胞由来タンパク質試験法を収載する際の骨子について整理し、米国薬局方及び欧州薬局方に収載された試験法と対比した結果、相違が無いことを確認した。

- 5) 日本薬局方糖鎖試験法の国際調和に関する研究 (医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団研究補助金)

代表的な操作手順案の作成を目的に、抗体医薬品、ウシリボヌクレアーゼB及びヒト  $\alpha$ 1酸性糖タンパク質を用いて、2-AB誘導体化並びにamino HILIC/FL法及びamide HILIC/FL法の各工程の操作手順の再現性を確認した。

- 6) 日本薬局方の国際化に関する調査研究 (医薬品承認審査等推進費)

第十七改正日本薬局方に収載される生物薬品関連の各条、一般試験法、及び参考情報について、適切な英語表記に関する調査を行った。

- 7) 日局グルカゴン各条試験法に関する研究 (医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団研究補助金)

合成グルカゴンの定量法を、動物を用いた生物学的定量試験法からHPLCを用いた試験法に変更するため、HPLCによる試験条件を設定した。

- 8) 液体クロマトグラフィーを用いた生物薬品の試験における分析条件変更管理等に関する研究 (医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団研究補助金)

システム適合性を満たす範囲でHPLCの条件を変更可能な範囲の検討材料として、インスリン ペプチドマップを選定し、検討を開始した。

- 9) 生体試料中薬物濃度分析法バリデーションの国際調和に関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

医薬品規制調和国際会議 (ICH) トピックM10 (Bioanalytical Method Validation) に関し、Concept Paper及びBusiness Planを作成した。また、ガイドラインの目次と本文に関する草案を作成した。

- 10) リツキシマブ国際標準品の品質評価に関する研究 (一般試験研究費)

リツキシマブ国際標準品候補品3ロットについて、ADCC活性、CDC活性、抗原発現細胞への結合性の三点に関して相対活性を評価し、測定結果をWHOに報告した。

- 11) バイオ医薬品のライフサイクルマネジメントに関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

ICH Q12 (医薬品のライフサイクルマネジメント) に関し、バイオ医薬品関連の課題に対する科学的側面からの提案をまとめるため、ウイルス不活化工程、

陰イオン交換クロマトグラフィー工程、及び、細胞応答性試験を用いた力価試験に関し、Established Conditionsの具体例を作成した。

#### 4. 先端的バイオ医薬品等開発に資する品質・有効性・安全性評価に関する研究

- 1) 新規基材を用いて製造されるバイオ医薬品の品質・安全性確保に関する研究 (AMED 創薬基盤推進研究事業)

トランスジェニックカイコを用いて製造されるバイオ医薬品の品質リスクマネジメントの考え方を明らかにした。

- 2) 医薬品の力価測定法に関する研究 (AMED創薬基盤推進研究事業)

①ヒト カプサイシン受容体TRPV1を安定発現するヒト神経芽腫細胞株を樹立し、疼痛抑制作用の力価測定法を確立した。

②MDCK細胞を用いたウイルス感染評価法について、抗インフルエンザウイルス作用の力価測定法としての有用性を確認した。

- 3) FcR1の分子認識機構に着目したリガンド探索と機能解析 (科学研究費補助金)

表面プラズモン共鳴法を用いて、FcR1に結合するリガンド探索を行った。各FcR1に対するIgGサブクラスの結合は確認できなかった。

- 4) 抗体医薬品の血中半減期延長技術確立を目指したFcRn親和性の基盤研究 (科学研究費補助金)

FcRn親和性の解析方法として表面プラズモン共鳴法とELISAを用いた場合の解析結果の違い、FcRn親和性を改変するためのアミノ酸置換に対するFab部分の影響、FcRn親和性改変が抗体の構造に及ぼす影響について明らかにした。

- 5) 質量分析を用いた糖タンパク質の網羅的な部位特異的糖鎖差異解析手法の開発 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

衝突誘起解離 (CID)、高エネルギー衝突解離 (HCD)、及び電子移動解離 (ETD) を利用したLC/MSによるO-結合型糖鎖付加ペプチド解析手法の最適化を行い、Fc融合タンパク質の意図しないO糖鎖修飾を明らかにした。

## 生 薬 部

## 部 長 袴 塚 高 志

## 概 要

当部では生薬、生薬・漢方製剤の品質確保と有効性に関する試験・研究、生薬資源に関する研究、天然有機化合物の構造と生物活性に関する研究並びに、麻薬及び向精神薬等の乱用薬物、無承認無許可医薬品等に関する試験・研究を行っている。また、上記の業務関連物質について、日本薬局方をはじめとする公定医薬品規格の策定に参画するとともに、食薬区分に関する調査・研究並びに、天然薬物の規格に関する諸外国との国際調和に関する研究を行っている。

第一室関連では、日本薬局方原案審議委員会生薬等委員会等において、第17改正日本薬局方第一追補第二追補に関する審議に参画し、生薬関連の新規収載及び既収載品目各条、及び関連する総則、一般試験法、参考情報等における原案作成に寄与した。また、第17改正日本薬局方の公布及び日本薬局方外生薬規格2015の発出に合わせて出版された、「日本薬局方技術情報 (JPTI2016)」及び「和英対訳 日本薬局方外生薬規格2015」の作成に参画した。

第二室関連では、薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会の求めに応じて作成した漢方製剤を安全に使用できるツール「安全に使うための漢方処方確認票」及び「安全に使うための一般用漢方処方の鑑別シート」について、webにて簡便に利用できるサイト「漢方セルフメディケーション」を作成し、一般に公開した。さらに、平成29年1月に発見されたC型肝炎治療薬ハーボニー配合錠の偽造品について、監視指導・麻薬対策課の求めに応じて成分分析を行い、その混入物の実体を解明した。

第三室関連では、新たな指定薬物の指定の過程に貢献し、これらの標準分析法を作成するとともに、分析用標品の交付体制を整えた。さらに、違法ドラッグデータ閲覧システムについて、新たに指定された化合物の更新作業を行い、平成29年4月時点で716化合物2128製品の情報を擁する同システムを、引き続き全国の公的分析機関及び海外の公的機関にアクセスを制限して公開した。

生薬部では、所掌にないが、国立衛研のミッションのひとつと考え、科学的な知見に基づく食薬区分の検討、及び「医薬品の成分本質に関するWG」への参画を通じて監視指導・麻薬対策課に全面的に協力した。また、袴塚は、日本東洋医学会及び日本漢方生薬製剤協会の主催する「国民の健康と医療を担う漢方の将来ビジョン研究会」の委員として、研究会、フォーラム及びパネルディ

スカッションに参画した。

生薬の国際調和、国際交流関連において、当部はWestern Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH)「生薬に関する国際調和のための西太平洋地区会議」の日本事務局としてFHHの活動に寄与するとともに、袴塚・政田は常任委員会（平成28年12月、中国・南寧）及び第2分科会（同年7月、アメリカ・ロックビル）に参加し、さらに袴塚は第3分科会（同年9月、中国・成都）に参加した。また、国際標準化機構 (ISO) のTC249 (中国伝統医学専門委員会) において、古代中国医学を源とする東洋伝統医学の薬用植物、生薬、処方及び鍼灸関連の器具・機器についての国際標準化が進みつつあり、袴塚は全体会議（同年6月、イタリア・ローマ）に参加し、袴塚・内山はWG2会議（平成29年2月、ドイツ・ベルリン）及びTC249事務局と打ち合わせ（同年3月、中国・上海）に参加した。さらに、当部は日中薬局方委員会（生薬部門）の情報共有に資する日中薬局方（生薬）検討会の日本側拠点であり、袴塚は同検討会（平成28年9月、中国・天津）に参加した。一方、花尻は我が国の違法薬物関連研究者の権威として、WHO-UNODC Expert Consultation on New Psychoactive Substances（新規精神賦活物質に関する専門家会議）（平成28年5月、スイス・ジュネーブ）、UNODC Expert Consultation on Forensic Toxicology and Drug Control (国連薬物犯罪事務所主催・危険ドラッグに関する法中毒と法規制に関する専門家会議)（同年6月、オーストリア・ウィーン）及び国連麻薬委員会（平成29年3月、オーストリア・ウィーン）に参加した。

また、その他の海外出張は以下の通りであった。袴塚は中国輸出入商品交易会（平成28年5月、中国・広州市）、International Conference on the Modernization of Traditional Chinese Medicine（中医薬現代化国際科技大会）（同年10月、中国・成都市）に参加した。政田は、中韓日合同生薬学シンポジウム (CSP-KSP-JSP Joint Symposium on Pharmacognosy)（同年5月、中国・上海市）に参加した。花尻は第54回TIAFT（国際法中毒学会）（同年8月、オーストラリア・ブリスベン）及び第12回INPALMS（インド・太平洋法医学・科学学会）（同年9月、インドネシア・バリ）に参加した。

平成28年度の人事面の異動は以下の通りである。同年4月1日付けで、内山奈穂子主任研究官が第二室長に昇任した。また、同年9月1日付けで、高久明美氏が非常勤職員として採用された。さらに、佐藤直子非常勤職員（同年6月30日付）及び岡田ひろみ非常勤職員（同年8月31日付）が退職し、平成29年3月31日付けでKenny Kuchta博士が外国人特別研究員を修了した。

なお、丸山第一室長は、「遺伝子解析とNMRメタボロー

ムを用いた晋耆（シンギ）の多様性解析について」において、平成28年日本生薬学会年会優秀発表賞（ポスター発表の部）を受賞した。

### 業務成績

1. サイシン及びサイシンを含む漢方処方製剤（小青竜湯）12検体について重金属に関する分析試験を行った結果、全ての検体が規格に適合するものと判断された。
2. 厚生労働省が買い上げた危険ドラッグ製品5種類について、含有化合物を分析するとともに、含有植物の起原種を同定した。
3. 各都道府県より買い上げられた強壯用健康食品133製品（重複2製品）について、22種の強壯作用を有する医薬品類を対象に分析を行った。
4. 厚生労働省インターネット買い上げ強壯用健康食品116製品について、22種の強壯作用を有する医薬品類を対象に分析を行った。
5. 財務省関税局より厚生労働省を通じて依頼があった「指定薬物と類似の成分を含有すると推測される検体」もしくは「指定薬物である疑いがある物品」36試料について含有成分を分析するとともに、植物試料については遺伝子分析を実施した。
6. 2種のシルデナフィル及び1種のタダラフィル構造類似化合物の迅速分析法を作成した。
7. あへん（国産あへん6件、輸入あへん75件、計81件）中モルヒネ含量について試験を行った。
8. 鑑識用麻薬標品として、平成26年度に新たに麻薬に指定された4化合物を大量確保し、これら標品について各種定性試験（NMR, TOFMS, GC-MS, LC-PDA-MS測定）及び品質試験（HPLCによる純度測定）を行った。なお、平成29年3月時点で鑑識用標準品として126化合物を管理し、依頼に応じて全国の鑑識機関に交付した。
9. 平成28年度に医薬品医療機器等法下、新たに指定薬物として指定された26化合物について、分析用標品を大量製造・確保し、これら標品について各種定性試験及び品質試験を行った。以上の結果は、医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告した。なお、平成29年3月時点で指定薬物分析用標品として401化合物2植物を管理し（包括指定化合物の一部を含む）、依頼に応じて全国の分析機関に交付した。
10. 平成28年度に医薬品医療機器等法下、新たに指定薬物として指定された26化合物について、標準分析法を作成した。また、本標準分析法は、厚生労働省より全国に配布された。
11. 危険ドラッグ市場に出現したカルフェンタニル及びその構造類似である合成オピオイドについて、定性・

定量分析並びに各薬物の解説を記したマニュアルを作成した。

12. 違法ドラッグデータ閲覧システムについて、引き続き全国の公的分析機関及び海外の公的機関にアクセスを制限して公開した。さらに今年度に新たに指定された化合物について順次データベースに追加して更新作業を行なった。平成29年4月時点で違法ドラッグデータ閲覧システムは716化合物2128製品の情報を掲載し、国内295機関、国外48機関が登録している。
13. 麻薬及び乱用薬物に関する情報収集（医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課及び地方厚生局麻薬取締部）に協力した。特に、平成28年度に指定薬物及び麻薬として緊急に対応すべき薬物をリスト化し（指定薬物部会6回、依存性薬物検討会1回）、これらの薬物について有害性情報を収集整理した。これらの成果は、厚生労働省が開催した薬事・食品衛生審議会指定薬物部会において、問題となる薬物を指定薬物に指定するための判断根拠となる科学的データとして提示された。
14. 平成28年10月28日に46都道府県、麻薬取締部鑑定課等57名の担当者を対象として、平成28年度指定薬物分析研修会議を国立衛研で開催した。
15. 税関及び地方厚生局麻薬取締部等の公的分析機関から送付された未同定危険ドラッグ成分を含む危険ドラッグ製品について含有成分分析を実施した。
16. 専ら医薬品に関する情報収集（医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課）に協力した。
17. 平成27年度下半期以降に届出のあった機能性表示食品製品について、届出書類を基に分析方法の妥当性を検証するとともに、市場流通品14製品について関与成分の定量を行った。
18. 薬事・食品衛生審議会の部会、調査会等の委員や独立行政法人医薬品医療機器総合機構専門委員として日本薬局方の改訂作業、動物用医薬品の承認審査、指定薬物の指定等に協力した（袴塚、花尻、丸山、内山、政田）。また、厚生労働省医薬・生活衛生局長等が主催する各種検討会等の委員として、審議に参画した（袴塚、花尻）。
19. 厚生労働省の共同利用型大型機器の管理・運営のとりまとめを行った。

### 研究業績

1. 生薬・生薬製剤・漢方処方及び植物薬の規格及び分析方法に関する研究
  - 1) 漢方処方の局方収載のための原案作成WG会議を実施し、第17改正日本薬局方第一追補収載をめざす漢方処方について、各種試験法の検討を行うとともに、原案のとりまとめ、修正等を行った。

- 2) 日本産及び中国産オウレンについて、LC/MS分析による成分の比較を行った。
  - 3) 一般用漢方製剤承認基準について、漢方医学の専門家の協力のもと、処方名の変更や効能・効果の追加、新規処方への追加等に関する意見をまとめた。
  - 4) 生薬の品質確保に関する研究として、日本薬局方に収載された漢方エキスのうち、桂枝茯苓丸、柴胡桂枝湯及び釣藤散の構成生薬24品目70検体についてヒ素、カドミウム、水銀及び鉛の実態調査を行った。
  - 5) 生薬の国際調和に関する研究として、南寧で開催された第14回FHH Standing Committee会議に参加するとともに、Sub-Committee I, II及びIIIの活動を行った。
  - 6) 生薬の品質確保に関する研究として、日本薬局方に収載される漢方エキスのうち、当帰芍薬散、半夏瀉心湯、乙字湯、葛根湯加川芎辛夷、大柴胡湯及び麻黄湯の六種140検体を対象にヒ素、カドミウム、水銀及び鉛の実態調査を行った。
  - 7) 八味地黄丸の構成生薬であるタクシャに含まれるAlisol 類の胃液中での挙動について検討した。その結果、エステル結合の置換や加水分解等の反応が起きていることが推定された。
  - 8) 核rDNAのITS領域の塩基配列解析及び種特異的PCRにより、局方収載候補生薬であるシンキクの基原植物のうち、コムギ、アンズ、アズキの存在を確認した。  
(以上、医療研究開発推進事業補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業)
  - 9) 遺伝子情報を利用する生薬の純度試験法の検討として、ボウフウのペウケダヌム・レデボウリエルロイデスに対する純度試験法の改良のため、プライマーの特異性を向上させるとともに、サーマルサイクラー、電気泳動装置のシステム適合性の導入について検討するため、妥当性確認試験を行った。
  - 10) ショウキョウ、カンキョウ由来のTRPV1 賦活性化化合物であるgingerol及びdiarylheptanoid の類縁体を調製し、構造活性相関を明らかにした。
  - 11) 我が国で一般用医薬品としての導入が予想され得る西洋ハーブ製剤と、その同属異種植物に由来する生薬について、LC/MS/MSによる成分分析を行い、両者の判別の指標となる成分を探索した。
  - 12) エフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス (EFE) 製剤の医薬品化に向けて、作製した本製剤の安定性試験を実施し、その安定性について検討を行った。
  - 13) 漢方薬に使用される薬用植物の総合情報データベースの構築のため、市場に流通するビャクシの遺伝子情報を解析した。  
(以上、医療研究開発推進事業補助金・創薬基盤推進研究事業)
  - 14) 平成27年に発出された薬生審査発1225第6号通知「生薬エキス製剤の製造販売承認申請に係るガイダンスについて」に記載されていない単味生薬や単味生薬エキス計11品目について、承認基準原案の作成に向けてバリデーション等の検討を行った。  
(医療研究開発推進事業補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業及び創薬基盤推進研究事業)
  - 15) ISO TC249 (中国伝統医学 (仮題) 標準化専門委員会) における東アジア伝統医学に関する国際標準の作成作業に参画し、製造工程管理の考え方を加味した生薬及び処方の品質確保に関する国際標準案の作成に寄与した。  
(医療研究開発推進事業委託費・「統合医療」に係る医療の質向上・科学的根拠収集研究事業)
  - 16) 生薬の基原種のDNA情報と形態学的植物分類をブリッジさせるための基盤となる情報整備のため、薬用植物のさく葉標本からDNAを抽出し、配列情報の収集を行った。  
(日本学術振興会科学研究費補助金)
- ## 2. 生薬及び生薬資源の開発と利用に関する研究
- 1) 漢方製剤の安全使用を目的として、情報提供補助ツール「安全に使うための漢方処方の確認票」と「安全に使うための一般用漢方処方の鑑別シート」を基礎とした一般向け情報提供サイト「漢方セルフメディケーション」を作成、公開した。
  - 2) 麻黄配合漢方処方におけるエフェドリンアルカロイド含量を定量し、エキスのpHによってエフェドリンアルカロイド抽出率が影響を受けないことを明らかにした。  
(以上、厚生労働科学研究費補助金・医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
- ## 3. 麻薬・依存性薬物及び指定薬物に関する研究
- 1) 危険ドラッグの関与が疑われている4死亡事例の全血試料について、LC-IMS-QTOF MSを用いた500化合物を対象としたスクリーニング法により含有化合物の検索を行った。また、検出された合計32化合物及び代謝物について、LC-MS/MS MRMモードを用いた定量分析を行った。
  - 2) Mitragynineが検出された危険ドラッグ16製品の基原種調査を行い、*Mitragyna speciosa*の簡易迅速分析法であるPCR-RFLP法を改良した。
  - 3) 液体大麻 (CBDオイルなど) からのDNAの採取、分析法を検討し、基原種を調査した。
  - 4) 平成28年度に入手した危険ドラッグ製品中から新規流通危険ドラッグ成分として21化合物を同定した。内

訳としては、カチノン類、フェネチルアミン類、フェニデート類、オピオイド類などである。今回検出された21化合物のうち、10化合物は、平成28年度に指定薬物として規制された。

- 5) 大気圧ガスクロマトグラフィー (APGC) 質量分析法を用いて、危険ドラッグ5化合物を測定し、得られた分析結果をGC-EI-MSやLC-ESI-MSなど他の分析法と比較し、その有用性を検討した。
- 6) 2C-I, 2C-B及び2C-C等のフェネチルアミン系幻覚剤のN-ベンジル誘導体33化合物を対象として、GC-CI-QTOF MSによる分析法を検討し、その有用性を検討した。
- 7) 第1種向精神薬メチルフェニデート及びフェンメトラジンの構造類似体である4種の危険ドラッグの立体構造を検討するために、放射光施設Spring-8のBL26B1ビームラインにおいてX線単結晶構造解析を実施し、流通化合物はいずれもトレオ体であることを確認した。
- 8) 危険ドラッグ製品のうち粉末状の7製品について、<sup>1</sup>H-qNMR法により純度を検討した。その結果、今回検討した製品は9.56~95.53%の純度値を示し、それぞれHPLCもしくはLC-MS分析によりクロマトグラム上のピーク純度を検討した場合の純度値より低いことがわかった。
- 9) 大麻草 (*Cannabis sativa* L., THCAタイプ) の各部位・器官に含有されるカンナビノイド類のプロファイル分析をLC-Q-TOF-MSで行い、部位特異的な大麻成分を検討した。
- 10) 合成オピオイド (フェンタニル及びその類似化合物 (麻薬2化合物, 指定薬物4化合物, 未規制15化合物) など計33化合物) について、TLC分析及び呈色試薬による発色を確認し、識別法を検討した。
- 11) 第1種向精神薬Modafinil及び未承認医薬品Adrafinil, 既報で報告した8化合物及び近年危険ドラッグ市場に出現した8化合物の計18化合物について、ラット脳シナプトソーム画分におけるドパミン、ノルアドレナリン及びセロトニンの再取り込み阻害活性 (IC<sub>50</sub>値) を検討した。
- 12) 平成27年以降に出現した活性未知の危険ドラッグ29化合物 (陽性対照4化合物を含む) について、マウスの自発運動量に及ぼす作用 (抑制及び興奮) を検討した。
- 13) 分類において議論的になっている大麻の文献調査を行い、これまでの大麻の分類研究について調査した。
- 14) 大麻は、国連の1961年麻薬に関する単一条約において規制されている植物であるが、近年、国際的に大麻規制に関する考え方が問われている。今年度は、嗜好

用、医療用及び産業用を中心に、欧州における大麻規制の現状を調査した。

(以上、厚生労働科学研究費・医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス政策研究事業)

- 15) 危険ドラッグの危険性を迅速・低コストでスクリーニングするシステムを開発することを目的とし、遺伝子がヒトと70-80%相同で、心臓の電気生理学的性質が近い上、小さく透明で、生体観察、繁殖・飼育が容易であるゼブラフィッシュを用いて、25B-NBOMeが及ぼす影響を評価した。
- 16) マウスを用いて、カンナビノイド受容体の選択的阻害薬を投与した際の行動量及び脳波を測定し、カンナビノイドの睡眠調節因子への関与について検討した。  
(以上、日本学術振興会・科学研究費助成事業)

#### 4. 天然有機化合物及び無承認無許可医薬品等に関する研究

- 1) 依頼のあった新規植物由来物質8品目について専ら医薬品として使用される成分本質 (原材料) であるかどうか調査を行った。
- 2) 強壯用健康食品に混入されるED治療薬及びその類縁体の監視業務のため、*N*-cyclopentyl nortadalafil及びdipropylaminopretadalafilの理化学データ及び分析法をまとめた。
- 3) 専ら医薬品であるカッコンが混入する恐れのある健康食品、プエラリア・ミリフィカ含有製品について、3次元蛍光スペクトル測定を行い、同植物とカッコンを鑑別するための測定条件の改良を行った。
- 4) 専ら医薬品である何首烏 (カシュウ) と誤用されやすい白首烏 (ハクシュウ)、異株牛皮消として流通する生薬の基原種について、昨年度行った中国市場品に加え、今年度は韓国市場品について、その成分と遺伝子の両面から実態を調査した。その結果、韓国で何首烏として流通するものの基原種が白首烏であり、誤った基原種の混入がみられた。
- 5) 平成29年1月に発見されたC型肝炎治療薬「ハーボニー配合錠」の偽造薬について成分分析を行った。
- 6) 原材料を濃縮して製造される製品に関して、その食薬区分に量的概念に基づく判定基準を導入できるかどうか検討した。
- 7) 食薬区分リストについて、原材料の基原や使用部位、名称、別名を中心として見直しを行い、修正原案を作成した。

(以上、厚生労働科学研究費補助金・医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス政策研究事業)

#### 5. 生薬の形態学的試験及び検査に関する研究

- 1) 日本薬局方収載の生薬の性状、内部形態等について

検討した。

2) *Cassia*属植物ハネセンナ及びセンナを鏡検により鑑別する明確な判断基準について検討した。

3) カシウ(何首烏)と誤用される恐れのあるハクシウ(白首烏)について、組織形態観察を行い、両者を区別可能な特徴をまとめた。

(以上、一般試験研究費及び厚生労働科学研究費補助金・医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス政策研究事業)

## 再生・細胞医療製品部

部 長 佐 藤 陽 治

### 概 要

平成26年に成立した再生医療推進法を受け、同年、薬機法と再生医療等安全性確保法が成立し、わが国は再生医療・細胞治療に用いる細胞加工製品の品質・有効性・安全性に関し、ユニークな規制制度を持つ国として、国内からだけでなく海外からも注目を浴びてきた。欧米では、再生医療・細胞治療用の細胞加工製品について、既存の医薬品・医療機器の枠組み、すなわち、米国では生物製剤又は医療機器として、EUでは医薬品としての規制が適用される。一方、わが国では薬機法の成立後は、不均一性が高く、有効性評価に長期間が必要となるなど、製品の特性を鑑みたくて、細胞加工製品を遺伝子治療用製品と併せて「再生医療等製品」という、医薬品からも医療機器からも独立した製品カテゴリーとすることになっている。また、再生医療等製品に対しては、安全性が確認され有効性が推定された段階で、条件及び期限付きの製造販売承認を与えることができる特別な制度が適用されることにもなっている。「再生医療等製品」という製品カテゴリーが設けられた理由には、細胞加工製品は、複雑かつ動的、かつ滅菌や精製がほぼ不可能な生細胞を製品中に含む先端的製品であり、従来の医薬品とは全く異なる品質・安全性評価の考え方・評価方法が必要とされる点が多いという背景がある。しかしながら、そうした新しい品質・安全性評価に関する考え方に関するコンセンサスの共有と具体的試験法の整備は、まだ端緒に着いたばかりであると言っても過言ではない。

再生医療等製品のうち、ヒト細胞加工製品及び動物細胞加工製品の品質・有効性・安全性の評価のためのサイエンスをミッションとする再生・細胞医療製品部は、こうした状況を改善し、有効で安全な細胞加工製品の迅速な実用化の促進を目指し、関連する研究・開発の進展とともに登場してくるリスクの合理的な評価法をはじめと

した新たな基盤技術を世に先駆けて開発するとともに、これらをすべてのステークホルダーで共有するためのガイドライン案の作成に貢献してきた。今後もこのような活動を通じ、細胞加工製品の品質・安全性確保のための厚生労働行政が、科学的根拠に基づいて合理的に遂行されることに貢献することを目指している。

人事面では、平成29年3月31日付けで遊佐敬介第四室長が定年退官し、平成29年4月1日付けで、再任用短時間勤務職員(再生・細胞医療製品部主任研究官)として採用された。職員の海外出張としては、平成28年6月21日から27日まで、三浦、澤田、河野が米国・サンフランシスコ市に渡航し、国際幹細胞研究会議ISSCR 2016 Annual Meetingに参加している。同学会で三浦は長期培養期におけるヒト人工多能性幹細胞の遺伝的不安定性評価について、河野は間葉系幹細胞におけるAPOBEC3B遺伝子型とLINE-1の発現関係について発表した。また同年8月22日から24日まで、佐藤は韓国の京畿道城南市に渡航し、第3回幹細胞再生医療世界会議2016(SRGC2016)にて、日本の細胞治療製品の規制の現状に関する講演を行っている。さらに佐藤は、9月3日から6日の間、台湾新北市淡水区に渡航し、組織工学再生医療国際学会アジア太平洋部会(TERMIS-AP2016)にて、細胞治療製品の有効性・安全性・品質の確保における科学的課題についての講演を行うとともに、10月13日から17日までの間、米国メイン州バーハーバーに渡航し、国際幹細胞イニチアチブワークショップ(ISCI2016)にて、日本における多能性幹細胞に関する規制の状況について講演した。10月31日から11月5日まで、佐藤、三浦、安田、黒田は英国・ロンドン市に渡航し、第3回IABS細胞治療会議に参加した。同会議では、佐藤が日本における再生医療及び細胞治療の規制、レギュレーションや造腫瘍性試験の開発について講演した。また、英国の官民共同団体Cell Therapy Catapultと、ヒト細胞治療製品の安全性・品質・製造についての意見交換を行った。12月5日から11日まで、佐藤は米国フロリダ州ウェストパームビーチに渡航し、第12回世界幹細胞サミット(WSCS2016)及び第3回再生医療資本会議にて、細胞加工製品の造腫瘍性評価のための試験法開発に関する講演を行った。

### 業務成績

#### 1. 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業

平成24年度から実施されている厚生労働省「革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業」では、7つの再生医療製品分野採択課題のうち、4課題について、製品の開発を目指す研究機関(大阪大学大学院医学系研

究科, 国立成育医療研究センター研究所, 医薬基盤・健康・栄養研究所, 理化学研究所) との人材交流を行い, 28年度は5名の協力研究員受け入れ, 細胞加工製品の品質・非臨床安全性評価のための試験法開発を展開すると同時に, 「ヒト細胞加工製品の品質・安全性評価のための未分化多能性幹細胞検出試験及び形質転換細胞検出試験に関する留意点」(阪大・国成育セ採択課題), 「尿素サイクル異常症を対象疾患とするヒトES細胞加工製品の評価指標」(国成育セ採択課題), 「再生医療等製品の原材料としてのヒト多能性幹細胞の品質についての考え方」(医薬基盤研採択課題) のドラフトを執筆し, 厚生労働省再生医療等製品審査管理室に提出した。

## 2. 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業

厚生労働省「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業」の再生医療審査ワーキンググループの事務局を担当し, ヒト(自己)表皮(皮膚)再生に関する評価指標(案)を作成した。また, 同種培養表皮シートの実用化に関する調査及び討議を行った。

## 3. シンポジウム開催

バイオリジクスフォーラム主催の第14回バイオリジクスフォーラム学術集会「革新的医薬品のグローバル開発とレギュラトリーサイエンスの役割」(平成29年1月12日, 於: 文京シビックホール 小ホール)の事務局を務めるとともに, 日本医薬品等ウイルス安全性研究会主催の第17回医薬品等ウイルス安全性シンポジウム「ウイルス安全性に関する最近のトピック」(平成29年1月28日, 於: 東京医科歯科大学)の世話人を務めた。

## 4. 学会活動

日本再生医療学会の理事として, 同学会の推進戦略委員会委員としての活動を行うとともに, 同学会データベース委員会委員長として, 再生医療の臨床研究レジストリシステムの構築を行った。

## 5. 各種委員会等への参画

- ①厚生労働省薬事・食品衛生審議会 再生医療等製品・生物由来技術部会委員を務めた。
- ②医薬基盤・健康・栄養研究所基礎的研究評価委員会及び実用化研究評価委員会専門委員を務めた。
- ③日本医療研究開発機構「再生医療の実現化ハイウェイ」の課題運営委員会委員を務めた。
- ④日本医療研究開発機構「再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システム」の課題運営委員会委員を務めた。
- ⑤日本医療研究開発機構「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」研究開発課題評価委員会外部専門家を務

めた。

- ⑥日本医療研究開発機構「立体造形による機能的な永代組織製造技術の開発」課題POを務めた。
- ⑦京浜臨海部ライフイノベーション国際戦略総合特区(殿町地区) 連携協議会ワーキンググループのメンバーを務めた。
- ⑧農林水産省の「動物用再生医療等製品の安全性試験等開発事業」において動物用ワクチン・バイオ医薬品研究会の委員を務め, 「動物用自己由来細胞加工製品の品質・安全性確保のための指針」(案)の策定を主導した。
- ⑨日本医療研究開発機構「再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業」採択課題における有識者会議の委員を務めた。

## 6. 業務外の社会貢献・教育活動

アウトリーチ活動の一環として従来行われてきた連携大学院におけるレギュラトリーサイエンスの教育活動については, 平成28年度も引き続き, 名古屋市立大学大学院薬学研究科(医薬品質保証学講座), 大阪大学大学院薬学研究科(レギュラトリーサイエンス大講座), 九州大学大学院薬学府(創薬産学官連携講座)において実施されている。また, 群馬大学医学部非常勤講師, 東京大学大学院非常勤講師, 九州大学先端物質化学研究所非常勤講師としても, レギュラトリーサイエンスの教育活動を行っている。

さらに, 東京医科歯科大学, 東北大学, 慶應義塾大学および東海大学の特定認定再生医療等委員会に再生医療の有識者として参加し, 再生医療等提供計画の審査を行った。

新聞・テレビ等での記事掲載としては, 日経バイオテク4月11日号特集「第15回日本再生医療学会総会レポート」で, 佐藤部長の「ヒト細胞加工製品の造腫瘍性のリスクとハザードと不足情報」についての発表内容が紹介された。また, 日経バイオテクOnline(1月1日)「新春展望2017」で佐藤部長のコラム「不確実性の中での再生医療イノベーション-「すべきこと」に関する共通の理解を-」が掲載されたとともに, 日経バイオテクOnline(1月30日)では, 日本医療研究開発機構 委託研究開発費で採択された「細胞加工製品の造腫瘍性評価に関する多施設共同研究」についての紹介記事が掲載された。

## 研究業績

### 1. 細胞・組織加工製品の特性と品質評価に関する研究

①再生医療製品の品質・安全性評価のための新たな試験法に関する研究:

アカデミアの再生医療製品開発拠点との人材交流により, 新たな品質・安全性試験法の確立・妥当性検討を行

うと共に、品質・安全性評価の留意点に関するガイドライン案を作成した。（医薬品等審査迅速化事業費補助金）  
②ヒト幹細胞の造腫瘍性における病態解明とその克服に関する研究：

ヒトiPS細胞株の造腫瘍性と有意に相関する細胞特性指標を探索した。がん関連遺伝子に変異を導入したヒトiPS細胞株の特性解析において、網羅的遺伝子発現解析及び造腫瘍性試験を行った。（日本医療研究開発機構委託研究開発費）

③小児難病患者及び成育疾患患者由来iPS細胞の樹立と薬剤スクリーニング系の確立：

iPS細胞由来分化細胞を用いた小児難治性疾患に対する創薬シーズ探索方法と薬剤候補物質の安全性の評価方法の妥当性を、規制科学の視点から検討した。また、疾患iPS細胞についてゲノム不安定性などの特性解析を実施した。（日本医療研究開発機構委託研究開発費）

④胚性幹細胞の新しいリプログラミング技術による高品質化と再生医学応用への基礎的研究：

非ナイーブ様幹細胞のリプログラミング機構解明に関する研究を実施し、遺伝子発現及びDNAメチル化解析の結果から、非ナイーブ様幹細胞は発生初期の神経幹細胞様の性質を持つことを明らかにした。（科学研究費補助金（日本学術振興会））

⑤特定細胞加工物／再生医療等製品の品質確保に関する研究：

複数のiPS細胞株や体性幹細胞のエキソーム領域における一塩基変異（SNV）の増減及びそれら変異のアリル頻度を考慮した統計処理法を用いることにより、細胞のゲノム不安定性をパラメトリックに表すことが可能であると考えられた。（日本医療研究開発機構委託研究開発費）

⑥ヒトiPS細胞等由来分化細胞の安全性に対するレシピエントの免疫状態の影響評価法の開発に関する研究：

遺伝的背景の異なる重度免疫不全マウス間でのヒトiPS細胞の生着性の違いを解明するため、*ex vivo*試験系を確立し、検討を行った。また、ヒトiPS細胞等由来製品の造腫瘍性評価における考え方について社会的なコンセンサスを得ることに努めた。（日本医療研究開発機構委託研究開発費）

⑦再生医療実現化加速のための幹細胞等由来製品評価に最低限必須・共通の技術要件・基準に関する研究：

あらゆる製品に最低限必須・共通の要件や基準・評価技術（MCP）試案や見解について、28年度に再度確認・検証、統合、統括を行った。（日本医療研究開発機構委託研究開発費）

⑧新たな戦略に基づく造腫瘍性未分化ES/iPS細胞の高感度検出法の開発：

作製したウイルスベクターが、選択的に分化細胞を殺傷し、iPS細胞を濃縮できることを確認した。また、iPS細胞由来心筋細胞に作製したウイルスベクターを感染させたところ、ほとんどの細胞が死滅した。一方、生き残った細胞について未分化細胞マーカーの発現が確認された。（日本医療研究開発機構委託研究開発費）

⑨日本人由来細胞の同一性・ゲノム安定性評価法の確立：

hg19及び新規日本人ゲノム配列のそれぞれでSTRを検出し、両ゲノム配列に共通するSTRを除外し、さらに、STRのデータベース（STRBaseなど）に登録されているSTRを除外することにより、日本人特有のSTR配列の候補を抽出した。（日本医療研究開発機構委託研究開発費）

⑩再生医療等製品用生物由来原料のウイルス安全性確保のための試験法開発：

生物由来原料であるウシ胎児血清中に混入しているウイルス核酸を次世代シーケンサーで解析し、前年度の結果を確認した。フィーダー細胞として用いられるSNL76/7株や3T3-J2株が産生している内在性レトロウイルスの遺伝子構造の一部とその性質を明らかにした。（日本医療研究開発機構委託研究開発費）

⑪最終製品の特性に応じた原材料の適切な品質評価のための分析ツールの開発：

ヒトiPS細胞株の分化プロペンシティ関連遺伝子のノックダウン株を作製し、分子メカニズムの解明を行った。さらに、この遺伝子の分化プロペンシティ評価マーカーとしての妥当性を確認した。（日本医療研究開発機構委託研究開発費）

⑫ヒトiPS細胞の均一性を評価するマーカーの探索：

均一性評価マーカーの探索を行うために単離した残存iPS細胞20株が、分化耐性iPS細胞であるかの確認を行った。未分化マーカーの発現を確認した後、4株を選んで分化に対する抵抗性を調べたが、これらについては分化耐性株ではないと判断した（科学研究費補助金（日本学術振興会））

⑬Good in vitro Method Practice（GIVMP）のdraftingに必要な論点整理のための調査研究：

GIVMP草案に反映させる我が国の意見を取り纏める上での参考となるよう文献調査等を行い、「ヒトが暴露され得る全ての化学物質の安全性評価法の妥当性の確保」という観点から、OECDガイドラインの信頼性を確保するために不可欠な重要点の取り纏めを行った。（化学物質安全対策費）

⑭不死化RPE細胞マーカー IRM1の機能解析：

不死化RPEマーカー IRM1の機能解析を目的に、IRM1ノックダウン株を作製し、不死化への影響を調べた結果、細胞の形態、生育速度、不死化（長期間培養）への影響

は見られなかった。(科学研究費補助金(日本学術振興会))  
 ⑮再生医療研究における品質及び安全性の評価に係る調査研究:

再生医療実用化研究事業(61課題), 再生医療実現拠点ネットワークプログラム(98課題), 再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業(28課題)について, 再生医療等製品/細胞加工物の品質管理・安全性評価に関わる状況報告書の作成を依頼した。(日本医療研究開発機構 委託研究開発費)

⑯細胞加工製品の造腫瘍性評価に関する多施設共同研究:

細胞加工製品の造腫瘍性, 品質及び体内動態について, 国内外の動向を調査した。造腫瘍性関連の各種試験法における標準プロトコルを作成するため, 予備実験を実施した。また, 活動に関して再生医療学会で報告を行った。(日本医療研究開発機構 委託研究開発費)

## 2. 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標に関する研究

①再生医療等製品の評価指標に関する研究:

重症皮膚疾患(広範囲熱傷, 巨大色素性母斑, 表皮水疱性)の治療を目的として皮膚に適用されるヒト(自己)皮膚組織加工製品を対象とした「ヒト(自己)表皮(皮膚)再生に関する評価指標(案)」を作成した。さらに, 同種培養表皮シートの実用化に関する調査及び討議を行った。(医薬品審査等業務庁費)

## 3. 細胞・組織加工製品等のウイルス安全性に関する研究

①医薬品等の品質・安全性確保のための評価法の戦略的開発:

CHO-K1細胞から産生される内在性レトロウイルスの発現・産生がCHO-S株, CHO-DG44株でどんな発現パターンであるのかを明らかにした。また細胞ゲノム編集技術によりノックアウト(KO)すべき3つの内在性レトロウイルス遺伝子のうちCHERV-1bをKOした。(日本医療研究開発機構 委託研究開発費)

②細胞組織加工製品における「ウイルス安全性実現のための基本スキーム」に関する研究:

細胞加工物の製造工程をいくつかのケースに分類し, ウイルス安全性を担保するために必要とされる試験法をどのように設定すべきかを明らかにした。そのために既存の試験法や新規試験法でのウイルス検出感度, 検出されるウイルスの種類や範囲などを比較検討した。(科学研究費補助金(日本学術振興会))

③バイオ医薬品製造に用いる細胞基材の新規ウイルス試験法の開発:

細胞基材のRNA-seqデータを用いてウイルス検出を

行う新規ウイルス試験法を実用化するために検出感度, 検出時間, 検出できるウイルスの範囲等に関わる因子を明らかにした。同時に新規製造基材である昆虫のウイルス検出に用いるデータベースを整備した。(日本医療研究開発機構 委託研究開発費)

## 4. 幹細胞の品質保持培養のためのメカノバイオマテリアルの開発に関する研究

①間葉系幹細胞の幹細胞性の総合的評価および簡易評価系の確立:

分化フラストレートMSCの幹細胞性能評価のために, 硬軟ヘテロパターンニングゲル上で培養MSCについて特性解析を行い, 遺伝子発現の変化の特徴を見出した。さらに, 平成27年度に引き続き骨分化に対するプロベンシティの違うMSC株の選定を行った。また分化誘導法の影響についても検討し, 網羅的遺伝子発現解析等によってMSCの未分化性を示すマーカー遺伝子候補を探索した。(日本医療研究開発機構 委託研究開発費)

## 遺伝子医薬部

部長 内藤 幹彦

### 概要

研究業務として10の大課題, 遺伝子治療用製品の品質・有効性・安全性に関する研究, 核酸医薬品の品質・有効性・安全性に関する研究, 分子標的薬の安全性評価と創薬への応用に関する研究, 診断用医薬品に関する基礎的研究, 医薬品・再生医療等製品の有効性・安全性に関する研究, 細胞死阻害タンパク質及び細胞機能制御に関する研究, 腸管出血性大腸菌の毒性物質に関する研究, 代謝輸送の制御解明と創薬への応用に関する研究, 次世代シーケンサーのデータ解析に関する研究, タンパク質の安定化機構の解明と創薬への応用に関する研究を中心に行った。

人事面では, 昨年度に引き続き, 青山学院大学理工学部化学・生命科学科客員教授の降旗千恵博士を客員研究員として迎え, DNAチップを用いた発現解析に関する共同研究を継続するとともに, 体外診断薬に関する研究業務の支援を受けた。昨年度に引き続き, 中央大学商学部西川可穂子教授を客員研究員として迎え, NGSを用いたメタゲノム解析による環境水中の薬剤耐性菌に関する共同研究を行った。また, 平成28年4月1日付けで国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)の井上貴雄博士, 大阪大学大学院薬学研究科の佐々木澄美博士を協力研究員として迎え, 核酸医薬品の品質・有効性・安

全性に関する共同研究を行った。

海外出張は以下の通りである。内藤部長は第28回 EORTC-NCI-AACRシンポジウムに参加し、がん分子標的治療薬開発とタンパク質分解に関する最新情報の収集のためにドイツ・ミュンヘン市に（平成28年11月28日～12月4日）出張した。柴田主任研究官は第14回「ディスカバリーオンターゲット～ユビキチンプロテアソーム系の標的化」(14th Annual Discovery on Target (Targeting the Ubiquitin Proteasome System))に参加し、がんの分子標的治療薬に関する最新情報の収集のためにアメリカ、ボストン市に（平成28年9月19日～23日）出張した。鈴木孝昌室長は、平成28年9月18日から23日に台湾、台北市及び南投県にて開催されたHUPO(ヒトプロテオーム機構)2016会議に参加し、「ProteoMapソフトウェアを用いたプロテオミクスデータの共有」についてポスター発表を行った。また、平成29年3月20日から3月21日まで、ベルギー、アントワープ市にて開催された革新的次世代シーケンス解析に関する会議 (Revolutionizing Next-Generation Sequencing)に参加し、「がん遺伝子パネルを用いたクリニカルシーケンスのための標準変異細胞パネルの開発」に関する研究成果の発表を行った。さらに、平成29年3月24日、韓国ソウル市にて開催された「コンパニオン診断開発の要点：規制と経済的視点」に関するシンポジウムに招待され、日本のコンパニオン診断薬に関するレギュレーションに関して講演を行なうとともに、韓国食品医薬品庁 (Ministry of Food and Drug Safety) の体外診断薬部門の関係者らとの会議を行い、情報交換を行った。

## 業務成績

当部職員は、以下の活動を実施した。

厚生労働省薬事・食品衛生審議会臨時委員として、医薬品第一部会、医療機器・再生医療等製品安全対策部会及び血液事業部会安全技術調査会の審議に協力した。

厚生労働省厚生科学審議会専門委員として、遺伝子治療臨床研究に関する審査委員会の審議に協力した。

(独) 医薬品医療機器総合機構専門委員として、遺伝子治療用製品のカルタヘナ法の第一種使用規程承認申請及び第二種使用等拡散防止措置確認申請に関する専門協議に協力した。

核酸医薬レギュラトリーサイエンス勉強会を主催し、2016年度は2016年11月、2017年3月の計2回実施した(11月は日本核酸医薬学会第2回年会内でのシンポジウム内にて開催した)。

日米医学協力研究課題、環境ゲノミクス専門部会に研究開発協力者として参加した。

(独) 医薬品医療機器総合機構の専門委員として、体

外診断薬の承認申請に関わる専門協議への協力を行うとともに、医療機器承認基準等審議委員会の委員として、審議に協力した。

日本学術振興会科学研究費委員会専門委員として、科研費の審査に協力した。

大阪大学第二特定認定再生医療等委員会審査委員として、第一種再生医療等に係る提供計画のうち遺伝子治療に関するものの審査に協力した。

## 研究業績

### 1. 遺伝子治療用製品の品質・有効性・安全性に関する研究

- 1) 核酸・遺伝子を用いた医薬品、ナノテクノロジーを応用したDDS製剤等の品質及び安全性評価に関する研究：AAVベクターの新規品質評価法として、ドロップレットデジタルPCR法の有用性を明らかにした。また、AAVベクターのウイルスゲノムを含む粒子とゲノムを含まない中空粒子の新たな評価法としての超遠心分析法の利点と課題を明らかにした(医療研究開発推進事業費補助金(国研)日本医療研究開発機構)／医薬品等規制調和・評価研究事業)。
- 2) 遺伝子治療におけるカルタヘナ法の第一種使用規程の考え方に関する研究：ウイルスベクターの生体内分布や体液への排出量のモニタリングに使用するため、5種類の臨床グレードウイルスベクターを製造した。また、アデノウイルスベクターの定量PCR及びデジタルPCRによる検出系と、アデノウイルスベクターの高感受性細胞株を樹立した(医療研究開発推進事業費補助金(国研)日本医療研究開発機構)／医薬品等規制調和・評価研究事業)。
- 3) 遺伝性難病に対する遺伝子治療薬の臨床開発にむけた安全性、有効性評価法の確立・ガイドライン作成・人材育成：成育医療研究センター、日本医大とともに作成し、厚生労働省に提出した「遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保に関する指針(案)」について、PMDAの修正を経た最終案の確認作業を行った。また「AAVベクターの製法確立および品質特性解析に関するリフレクションペーパー(案)」を作成して厚生労働省に提出した(革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業)。
- 4) ゲノム編集を利用した遺伝子治療用製品の安全性評価に関する研究：ゲノム編集を利用した遺伝子治療用製品のオフターゲット効果の安全性評価のため、CRISPR-Cas9法でゲノム編集したヒトiPS細胞株と293T細胞株について、次世代シーケンサーによる全ゲノム解析を実施した。また、オフターゲットのワーストケースを把握するため、オフターゲットが起こり

やすいガイドRNAを設計してゲノム編集細胞株を作製した(医療研究開発推進事業費補助金(国研)日本医療研究開発機構)／医薬品等規制調和・評価研究事業)。

## 2. 核酸医薬品の品質・有効性・安全性に関する研究

- 1) 核酸医薬品の臨床有効性、安全性の評価方法に関する研究として、阪大薬との共同研究で作成した「核酸医薬品の開発における留意点と課題」を基に、ガイドライン案の草案を作成した(革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業)。
- 2) 核酸医薬品の安全性確保のための評価技術開発に関する研究として、1) スプライシング制御型アンチセンスのオフターゲット効果において、実際の開発品に使用されている修飾型核酸は種類によって影響は異なることを明らかとした、2) アンチセンスはTLR9非依存的経路を介して自然免疫を活性化させることを明らかとした(医療研究開発推進事業費補助金(国研)日本医療研究開発機構)／創薬基盤推進研究事業)。
- 3) 毒性ゼロに向けた革新的核酸医薬プラットフォーム構築-デュアル修飾型人工核酸の創製・探索・評価に関する研究として、肝毒性誘導アンチセンスに修飾型核酸を導入し肝毒性の誘導に及ぼす影響を評価した。その結果、肝毒性を軽減できる塩基誘導体の候補を同定した(委託研究開発費 日本医療研究開発機構)／革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業)。
- 4) オリゴ核酸の細胞内動態に関する研究として、核酸医薬品の細胞輸送経路に関わる分子のスクリーニングを行い、いくつかの関連分子を同定した。一部分子について、ロックアウト細胞の作製を開始した(一般試験研究費)。
- 5) アンチセンス医薬品の相補配列依存的オフターゲット効果に関する研究として、pre-mRNAを対象としたオフターゲット候補遺伝子の抽出を行い、マイクロアレイにより発現変動を網羅的に解析した結果、長鎖Gapmer型アンチセンスがpre-mRNAにも作用しオフターゲット効果を誘導することを示した。また、修飾型核酸のオフターゲット効果に及ぼす影響について基盤データを取得した(一般試験研究費)。
- 6) 核酸医薬品による肝毒性評価手法の構築に向けた基盤研究として、オフターゲット効果及び自然免疫の活性化を回避し、且つ肝毒性を誘導するアンチセンスを複数本同定した(科学研究費補助金(文部科学省))。
- 7) 核酸・遺伝子を用いた医薬品、ナノテクノロジーを応用したDDS製剤等の品質及び安全性評価に関する研究として、合成段階で混入する核酸医薬品に特有の不純物(N-1塩基長のオリゴ核酸等)は、総量で20%

までなら遺伝子発現に影響しないことを明らかにした(医療研究開発推進事業費補助金(国研)日本医療研究開発機構)／医薬品等規制調和・評価研究事業)。

## 3. 分子標的薬の安全性評価と創薬への応用に関する研究

- 1) 標的タンパク質を特異的に分解する各種化合物を合成し、そのプロテインノックダウン活性を評価した。エストロゲン受容体を標的とするSNIPER(ER)の*in vivo*での分解誘導活性等を確認した(一般試験研究費)。
  - 2) 分子標的薬のオフターゲット効果の評価法開発に関する研究では、昨年度までに開発した、分子標的薬が作用した標的タンパク質のユビキチン化を網羅的に解析する方法の頑健性を明らかにし、多機関における有用性を確認した(委託研究開発費((国研)日本医療研究開発機構)／創薬基盤推進研究事業)。
  - 3) 微小管制御タンパク質を標的とした分解誘導薬剤の開発に関する基礎的研究では、微小管制御タンパク質を標的とした分解誘導薬剤の開発に関する基礎的研究では、開発したTACC3分解誘導剤はアポトーシスと並行して、パラトーシスとして知られるネクローシス様の細胞死をがん細胞特異的に誘導することを明らかにした。また、TACC3分解誘導剤はXIAPによるTACC3とは異なるタンパク質のユビキチン化を誘導し、ユビキチン化凝集体を形成させることでパラトーシスを誘導していることを明らかにした(科学研究費補助金(文部科学省))。
  - 4) タンパク質相互作用に基づくペプチドリガンドの設計とプロテインノックダウンへの応用に関する研究では、エストロゲン受容体(ER)と転写共役因子の結合構造由来のヘリカルペプチドPERM3をリガンドとしてSNIPERをデザイン・合成した。また、このSNIPERにERタンパク質をプロテアソーム依存的に分解する活性があることを明らかにした(科学研究費補助金(文部科学省))。
  - 5) プロテインノックダウン法の特性を活かした新しいがん分子標的薬の開発に関する研究では、BET阻害剤を標的リガンドとして、BRD4に対するSNIPERをデザイン・合成し、このSNIPERが様々ながん細胞株でBRD4タンパク質を非常に効果的に分解できることを明らかにした(委託研究開発費((国研)日本医療研究開発機構)／次世代がん医療創生研究事業)。
- ## 4. 診断用医薬品に関する基礎的研究
- 1) コンパニオン診断薬の臨床性能試験のブリッジングに関する研究として、遺伝子配列判定及び病理検査における後発診断薬の同等性評価に関する考え方をとり

まとめた。また、AMED調整費の補助を受け、NCCオンコパネル等のマルチマーカー遺伝子検査の信頼性確保のための標準品開発のため、ゲノム編集の技術を用いて既知の遺伝子変異を人為的に導入した細胞株（35遺伝子）を作成するとともに、JCRB細胞バンクの既存細胞におけるCOSMICデータベース登録遺伝子変異の存在を確認することにより、28細胞株にてNCCオンコパネルの90遺伝子をカバーする標準細胞カクテルの配布の準備を整えた。（医療研究開発推進事業費補助金（国研）日本医療研究開発機構）／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

2) トランスレートーム解析による分子標的薬の効果予測因子の探索的研究では、平成28年度において、ゲノム編集技術CRISPR-Cas9システムを用いて肺がん治療薬EGFR阻害剤に感受性を示すモデル細胞の樹立に成功した。本研究により、変異EGFRアレルのコピー数が治療薬への感受性と相関することを明らかにした。さらに、自前で安価なノックイン細胞樹立方法を確立した（科学研究費補助金（文部科学省））。

#### 5. 医薬品・再生医療等製品の有効性・安全性に関する研究

1) 血液製剤のウイルス等安全性確保のための評価技術開発に関する研究：(1)以前樹立したパルボウイルスB19参照パネルについて、コピー数の絶対定量が可能なデジタルPCRによるコピー数測定を実施し、WHO標準品を用いた国際単位と比較した。(2)パルボウイルスB19の感染性をより迅速に測定できるKu812細胞由来の細胞株を樹立した。(3)HEVについてNAT検査の導入を検討しているEUの動向を調査した。(4)感染研が実施したHCV-RNA国内標準品の力価再評価のための共同研究に参加した（医療研究開発推進事業費補助金（国研）日本医療研究開発機構）／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

2) セル・バンク等を構築する幹細胞等由来製品のウイルス否定試験における評価技術要件に関する研究：ウイルスの感染性の高感度検出が可能なウイルス高感受性細胞を樹立した。樹立した細胞を用いたin vitroウイルスアッセイ法のプロトコルを作製した（医療研究開発推進事業費補助金（国研）日本医療研究開発機構）／再生医療実用化研究事業）。

3) 日本薬局方試験法に関する研究：マイコプラズマ否定試験NAT法の日局17改正後の対応として、NAT実施上の注意点や参照菌種、再生医療等製品に適用する場合の考慮事項等について解説をまとめた（一般試験研究費）。

4) iPS由来心筋細胞の分化誘導法の標準化では、産総

研中西グループがセンダイウイルスを用いて樹立したヒト線維芽細胞株由来iPS細胞は、維持に用いる培地によって未分化マーカー TRA-1-60の発現量が変化することが見出されているが、TRA-1-60の発現の多寡と心筋細胞分化能に因果関係があるかどうかの検証を行った（委託研究開発費（国研）日本医療研究開発機構）／医薬品等規制調和・評価事業）。

#### 6. 細胞死阻害タンパク質及び細胞機能制御に関する研究

1) Apollonを神経細胞株でノックダウンすると、プロテオトキシック時のmtSSBP1の核移行の促進、細胞質分泌型PGAM5の発現上昇、NGFによる神経突起伸長の促進が起こることを明らかにした（一般試験研究費）。

2) 人為的ユビキチン化修飾による細胞機能の制御に関する研究では、CRABP2との融合遺伝子として細胞に発現させた各種の細胞質タンパク質をSNIPER（CRABP）で処理することにより、ユビキチン化とプロテアソームによる分解を誘導できることを明らかにした（科学研究費補助金（文部科学省））。

#### 7. 腸管出血性大腸菌の毒性物質に関する研究

1) 志賀毒素感受性のTHP1細胞は志賀毒素で刺激するとcaspase依存的なアポトーシスが誘導されるが、これは新規小胞輸送阻害薬M-COPAによって抑制されることを見出した。さらなる解析の結果、M-COPAは志賀毒素が逆行輸送によってゴルジ体へと運ばれることを阻害することによって志賀毒素の細胞毒性を抑制することを明らかにした（科学研究費補助金（文部科学省））。

#### 8. 代謝輸送の制御解明と創薬への応用に関する研究

1) 酸化ステロールによる抗ウイルス作用の解明に関する研究では、25ヒドロキシコレステロールによるストレス応答遺伝子の発現誘導が抗ウイルス作用に関わっているが、この発現誘導機構の解明を試みたところ、転写因子ATF4とNRFが活性化して、ストレス応答遺伝子の発現を協調的に制御していることを明らかにした（科学研究費補助金（文部科学省））。

#### 9. 次世代シーケンサーのデータ解析に関する研究

1) 当部客員研究員の中央大学西川教授との共同研究として、メタゲノム解析により抗生物質の水環境への影響を評価するため、河川や池などからサンプリングした水試料から得られたDNAサンプルに関して次世代シーケンサーを用いた16SrRNAシーケンス解析を行い、サンプル中に含まれる細菌叢の種類と存在割合を明らかにした（科学研究費補助金（文部科学省））。

## 10. タンパク質の安定化機構の解明と創薬への応用に関する研究

1) がん特異的融合タンパク質の安定化機構を標的とした新規抗がん剤の開発に関する研究では、慢性骨髄性白血病の原因となるBCR-ABLのタンパク質安定化機構に関与する因子を同定し、その分子機構の解析、及びこの因子の阻害剤探索を行った(医療研究開発推進事業費補助金(国研)日本医療研究開発機構)。

### 医療機器部

部長 薮島 由二

#### 概要

平成28年5月31日、「国民が受ける医療の質の向上のための医療機器の研究開発及び普及の促進に関する基本計画」が閣議決定された。これは、医療機器政策に特化し、研究・開発、薬事審査、実用化及び国際展開の各段階に応じた関係省庁の各種施策を網羅した政府としての初めての戦略である。この基本計画には、1) 実用化を見据えた医療機器開発の総合的支援、2) 医療機器開発関係者の相互協力の推進、3) レギュラトリーサイエンスの普及・拡充や適正使用に係る情報提供、4) 医療機器の輸出等の促進と国際協力及び展開、5) 医療ビッグデータを活用するクリニカル・イノベーション・ネットワークの構築をはじめとしたその他の重要課題に関する施策がまとめられている。医療現場のニーズを踏まえた医療機器の開発・事業化にあたっては、医療機器開発支援ネットワーク等を通じた関係機関との連携強化が不可欠である。医療機器開発のイノベーションを創出し続けるためには、基礎的な開発研究の成果やICT技術の活用を強化する必要がある。国内外の医療現場への販路開拓に関する戦略の一つとして、産官学連携による実用的な評価法の開発と国際標準獲得の重要性も提唱されている。平成28年度には、医療系ベンチャーをイノベーションの牽引車とすることを目的として、厚労省がベンチャー支援策を別途打ち出した。この支援策はエコシステムに基づいた3本柱から構成されており、第1の柱である「エコシステムを醸成する制度づくり」では市販前・市販後規制バランスの最適化を目指した革新的医療機器早期承認制度の構築が掲げられた。これらの政策を踏まえて、平成28年度は、産官学連携のもとに医療機器・医用材料の安全性規格及び新規試験法の作成と標準化、医療機器開発支援ネットワークを介した情報提供、国際標準化支援活動、並びに安全性評価研究から展開した医療機器・医用材料の試験的製造等に関する研究業務を推進した。

人事面では、非常勤職員の小森谷薫氏が平成29年3月31日をもって退職した。小森谷氏の退職にあたり、ここに感謝の意を表したい。

海外出張は以下のとおりであった。平成28年9月にシルバースプリングで開催されたISO/TC 150/SC 7とISO/TC 194/SC 1の合同会議に中岡が出席し、再生医療及び医療機器に用いる生物由来原料に関連した国際標準化作業とその討議に参画した。同9月にアナポリス(米国)で開催されたISO/TC 194総会に宮島、中岡、加藤が出席し、医療機器の生物学的評価手法に関する国際標準化文書策定に参画した。同9月にシドニー(オーストラリア)で開催されたISO/TC 150総会に迫田が出席し、外科用インプラントに関する国際標準化文書策定に参画したと共に、アジア連携体制の構築に係る基礎調査を実施した。野村、森下は、平成28年5月にモントリオール(カナダ)で開催された第10回世界バイオマテリアル学会に参加し、RNAアプタマーを利用した新規機能性医用材料の探索的研究、並びにプロテオミクスを利用した新規血栓性評価法に関する研究成果を発表した。後者の演題はTrainee Awardを受賞した。宮島は、平成28年9月にセビリア(スペイン)で開催された第52回欧州毒性学会年会に参加し、ポリマーバイオマテリアルの血液適合性試験に関する研究成果を発表した。植松は、平成29年2月にシドニー(オーストラリア)で開催された第4回日本生体医工学会専門別研究会非臨床ME研究会に参加し、手術ナビゲーションシステムに関する発表を行った。迫田は、平成29年3月にサンディエゴ(米国)で開催されたアメリカ整形外科学会に出席し、人工関節材料に関する2件の発表を行った。

平成28年9月5日に「がん診断の最前線:診断装置・技術、人工知能等の開発・上市」をテーマとした第14回医療機器フォーラムを開催した。診断装置は様々な技術革新により急速に進化している分野であり、当該フォーラムでは、がん診断の現状、将来像及び新規技術を製品化する際の薬事的な考え方を産官学の関係者全員で共有した。

#### 業務成績

##### 1. 医療機器及び細胞組織医療機器関係国際調和・国内基準等作成事業

ISO/TC 150/SC 7(再生医療機器)幹事国業務委員会に参加し幹事国としての運営及び業務を行った。ISO/TC 106(歯科材料)国内委員会、ISO/TC 150(外科用インプラント)国内委員会、ISO/TC 194(医療機器の生物学的評価)国内委員会、ISO/TC 210(医療機器の品質管理と関連する一般事項)国内委員会、ISO/TC 261(積層造形)国内委員会、IEC/TC 62(医用電気機器)国内委員会及び関連SC国内委員会等に参加し国内にお

ける医療機器の標準化作業に関する業務を行った。また、工業団体が作成した7件のJIS原案（制定1，改正6），2件の医療機器承認基準原案（制定）及び164件の医療機器認証基準原案（指定高度医療機器認証基準制定1件，改正163件）について国際規格との整合性評価を行った。（医薬品審査等業務庁費）

## 研究業績

### I. 医用材料等の生体適合性評価に関する研究

I-1 プラスチック製医療機器の化学物質影響評価法の開発：溶血性試験公定法3種間における感度相違は赤血球の酸化ストレス応答の差異に由来することが示唆された。溶血性試験法のガイダンス改訂へ向けた準備を開始したと共に、可塑剤等の炎症誘導能評価法に係る国内ラウンドロビンテストを実施した。（医療研究開発推進事業費補助金）

I-2 代替可塑剤の特性評価に関する研究：DOTH/DINCH及びDOTH/DL9TH配合PVCシートを利用したMAP血液バッグの血液保存能を評価するフィージビリティ臨床試験を実施した結果、両新規バッグともに既存のDEHP製MAP血液バッグと同等の性能を持つことが明らかとなった。（医療研究開発推進事業費補助金）

I-3 種々の表面特性を制御可能なモデル医用材料の調製に関する研究：双性イオン構造表面及びベタイン構造表面における蛋白質動的吸着挙動を新規手法で検討を始めたところ、従来方法と齟齬のない傾向を示すものの、その程度が異なる可能性が示唆された。（一般試験研究費）

I-4 同種軟骨細胞移植の免疫反応に関する研究：多指症軟骨組織由来細胞シートは再現性よくMLR中の同種リンパ球の増殖を抑制し、その作用機序の一つとして、Tregを介したエフェクター T細胞の増殖抑制が示唆された。（医療研究開発推進事業費補助金）

### II. 革新的医療機器で用いられる医療材料の生体への安全性等の評価方法等に関する研究

II-1 材料表面吸着蛋白質を指標とした血栓性評価法の開発に関する研究：血液適合性の異なる3群9種類の新規合成高分子をコーティングしたPCシートに対する血漿蛋白質吸着挙動を評価した結果、医用材料の血栓性評価マーカ候補であるVTNC，FIB，C1r及びC3aの有用性が追認された。（医療研究開発推進事業費補助金）

II-2 水和状態を予測する分子動学的シミュレーション解析法の確立に関する研究：中間水を含むPMEAに近い構造を有する材料を対象に、温度条

件に対する水分子の挙動をシミュレーションした。PHEMA，PMEMA，PBAは中間水を含まないことが確認されている材料であるが、提案法によるシミュレーションでは中間水の存在可能性がみられなかった。（医療研究開発推進事業費補助金）

II-3 蛍光顕微鏡を利用した新規血小板吸着評価法の開発に関する研究：血小板表面マーカであるCD41に対する抗体（ab63938）と血小板活性化表面マーカであるCD62Pに対する抗体（AK4）が、それぞれに染色可能な抗体であることが判明した。（医療研究開発推進事業費補助金）

II-4 医療材料の血栓性評価マーカの検証に関する研究：網羅的プロテオミクス解析において選定された新規材料側評価マーカ8項目の血液中における変動について検討した結果、組成比の異なるHEMA/MEAシート間で差が観察されなかったことから、血液中における追跡は難しいと判断された。（医療研究開発推進事業費補助金）

### III. ナノマテリアルのリスク評価に関する研究

III-1 新規*in vitro*評価系およびマーカの開発によるナノマテリアルのリスク評価及びリスク低減化に関する研究：ヒト血球系細胞株THP-1を用いた評価系を用いて、一次粒子径が同じで二次粒子径が異なるNiOナノマテリアルの細胞毒性について検討した結果、二次粒子径が大きくなるほど毒性が強くなる傾向が認められた。免疫応答は、NiOの二次粒子径によりTNF，IL-1 $\beta$ 産生量に差異が認められた。（厚生労働科学研究費補助金）

### IV. 医療機器の適正使用に関する研究

IV-1 医療機器QMSの現状及び監査手法に関する研究：ISO 13485改訂版の内容を精査し、改訂版と親規格であるISO 9001との整合性解決への動向を含め、現在の問題点を整理した。また、副主任として薬事衛生管理研修の運営に携わった。（一般試験研究費）

### V. ナビゲーション医療技術を用いたリアルタイム安心安全手術に関する研究

V-1 大血管ナビゲーションのシステムデザイン最適化に向けたユーザビリティ工学的探究：開発したアルゴリズムを取り入れた新規ナビゲーションシステムを構築し、臨床での使用を開始した。新規ナビゲーションシステムは6症例に用いられ、いずれもスムーズに用いることができ、血管探索に役立った。（文部科学省科学研究費補助金）

V-2 大動脈ステントグラフトを用いた治療目標達成

度を評価する拍動流シミュレータ開発：複数の画像データから血管領域のセグメンテーションを行い、大血管の特徴を示すパラメータの抽出を行った。(文部科学省科学研究費補助金)

## VI. 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標に関する研究

VI-1 微量診断装置の評価指標に関する研究：マイクロ流体チップを利用した微量診断装置の安全性と性能を科学的根拠に基づいて適正且つ迅速に審査するための評価指標(案)を作成した。また、微量診断装置により得られる成績の標準化に係る基本的考え方、並びに微量診断装置を在宅、災害・救急医療へ導入する際の留意点を取りまとめた。(医薬品審査等業務庁費)

VI-2 生体由来材料を用いた医療機器の評価指標に関する研究：昨年度に引き続き、アカデミアにおける国内有識者を委員としたWGによる調査及び討議を行い、生体組織や生体由来物質を利用して作製された医療機器に包括的に適用できる評価指標(案)を作成すると共に、活動内容を報告書に取りまとめた。(医薬品審査等業務庁費)

VI-3 血流解析シミュレーションソフトウェアの評価指標に関する研究：血流解析シミュレーションソフトウェアに関して、安全性と性能を科学的根拠に基づいて適正且つ迅速に審査するための評価指標(案)を作成するため、専門家で構成されたWGを立ち上げ調査及び討議を行い、報告書を取りまとめた。(医薬品審査等業務庁費)

## VII. 医療機器の規格・基準等原案作成及び国際標準化に関する研究

VII-1 JIS規格及び適合性認証基準等原案作成に関する研究：平成28年度JIS規格及び適合性認証基準等原案作成事業を実施したと共に、各種JIS原案作成委員会及び医療機器承認基準等原案検討委員会に参画することにより、総計173件の規格を作成した。(医薬品審査等業務庁費)

VII-2 医用材料規格の新規提案に向けた検証実験に関する研究：Genapol X-080含有PVCシートの刺激性試験用陽性対照材料としての性能を皮内反応試験により検証した。また、ペレット化した対照材料をISO/TC 194/WG 8が実施したラウンドロビンテストの標準品として提供したと共に、その領布体制を構築した。(医療研究開発推進事業費補助金)

VII-3 国際標準化を支援する体制構築に関する研究：昨年度の調査対象に加え、ISOにおける医療機器評価法分野と医療機器製造に応用可能な積層造形分野の国

際標準化の現状調査もを行い、収集した情報をインターネット上に公開、更新した。また、アジア連携構築を試行するためのワークショップ開催準備を開始した。(医療研究開発推進事業費補助金)

VII-4 ソフトコンタクトレンズの新規安全性評価法の開発に関する研究：実臨床を模したカラーコンタクトレンズの新規細胞毒性試験の評価系について検討すると共に、同試験用陽性対照材料の開発を行った。(一般試験研究費)

## VIII. 革新的医療機器の実用化促進に関する研究

VIII-1 革新的医療機器実用化のためのEngineering Based Medicineに基づく非臨床性能評価系と評価方法の確立に関する研究：早稲田大学先端生命医科学センターと連携し、産官学連携のもと、生体吸収性冠動脈ステントの耐久性及び経時的拡張保持力試験法、腱索機能を有する人工僧帽弁の非臨床評価法、経皮的エネルギー照射治療のためのロボット・ナビゲーションシステム、並びに定位放射線治療における照射精度管理法に関するガイドライン案を作成した。また、各試験法の国際標準化に関する活動を継続して実施した。(医薬品等審査迅速化事業費補助金)

VIII-2 新規低侵襲医療機器及びナノバイオデバイス応用医療機器の評価方法に関する研究：研究組織内で取り上げられていた革新的医療機器のうち、残っていたカスタムメイド人工骨、ARナビゲーション、手術用ロボットの評価手法及び集束超音波医療機器の性能評価に関するガイドライン案作成作業を行い、それらを全て完成させた。(医薬品等審査迅速化事業費補助金)

## IX. 新規機能性医用材料の創製に関する研究

IX-1 骨再生を促進する新規医用材料開発に関する研究：BMP2捕捉型RNAアプタマーの最適化を進めた。同アプタマー存在下で細胞培養を行うことにより有効性を検証した結果、最適化RNAアプタマーが意図した機能を発揮することが判明した。また、同RNAアプタマーを利用した動物実験の準備を行った。(医療研究開発推進事業費補助金)

IX-2 新規創傷被覆材の開発に関する研究：生理活性を保持した状態でVEGF-Aを捕捉可能なRNAアプタマーについて、短鎖化することに成功した。また、同アプタマーを固定化した材料を作製し、VEGF-Aを捕捉可能なことが確認できた。(文部科学省科学研究費補助金)

IX-3 組織再生を促す医用材料の評価に関する研究：bFGF捕捉型RNAアプタマーを材料表面に固定化し、同材料がヒト血清中のFGFを特異的に濃縮できてい

る事が確認できた。また、当該材料を用いた動物実験の結果、*in vivo*においてもRNAアプタマーはFGFの機能を阻害しないことが明らかとなった。（医療研究開発推進事業費補助金）

## X. 医療機器・医用材料の耐久性・疲労・寿命に関する研究

X-1 医用材料の生体内劣化に対する臨床的対策の構築：抜去インプラントと関節液を入手した。薄片を用いた微小硬度計測定は困難であることが判明したため、ブロック片を用いた測定法を開発し抜去インプラントに適用したところ、*in vitro*で脂質による劣化を再現した試料と同様の力学特性の変化は見られなかった。（文部科学省科学研究費補助金）

X-2 超高分子量ポリエチレンに疲労破壊を生じさせる応力状態の解明：製品形状をした人工股関節ライナーを用いて疲労試験を行った。臨床において疲労破壊が報告されている製品を模した試験片では、リム直下で亀裂が再現されたが、別のデザインの製品では、変形が生じたものの亀裂は発生しなかった。（医療研究開発推進事業費補助金）

## XI. 医療機器の材質における薬剤との相互作用に関する研究

XI-1 一般プラスチックと溶液のpHとの相互作用は曲げ浸漬試験により評価できることが判明した。アルカリ条件下でPET及びPCに環境応力割れが発生したが、相互作用に由来する毒性発現は認められなかった。アルコール類との相互作用はプラスチック表面の結晶化度又は硬さを指標として評価できることが示唆された。（医療研究開発推進事業費補助金）

## XII. 医療機器の性能評価に関する研究

XII-1 フローダイバーターの省資源非臨床評価システムの構築：導入当初の問題点として、留置後形状の予測が困難であることを調査し、その対策として、デバイスの特性評価、手術時の使用方法の有効性の評価において病態モデルを用いた評価系の構築に取り組んだ。（一般試験研究費）

XII-2 血管塞栓物質によるカテーテルの抜去困難等の不具合原因の解明と対策の検討：NBCA等の血管塞栓物質使用時のカテーテル抜去困難例を再現可能な非臨床の評価系を構築する。本年度は、動物極細血管を用いた評価系にてカテーテル接着の再現に成功した。（一般試験研究費）

## 生活衛生化学部

部長 五十嵐 良 明

### 概 要

生活衛生化学部は、室内空気、大気、上水、環境水、並びにこれらに含まれる化学物質、化粧品、化粧品原料及び医薬部外品、並びに家庭用品に含まれる有害物質に関する試験、検査及びこれらに必要な研究を行っている。また、これら所掌対象にかかわる指針や規格基準及び検査法の策定並びにこれらに必要とされる曝露評価に関する調査・研究も推進している。

昨年度当部として特筆すべき研究は、人工芝グラウンドゴムチップに関する調査研究があげられる。欧米を中心に人工芝グラウンドに使用されるゴムチップの健康への影響が懸念され、我が国でも早急に国内に流通する人工芝用ゴムチップについて状況を把握することとなった。当部を中心とした特別研究班は、ゴムチップに含まれる化学物質の分析及び毒性情報を収集した。

室内空気関連では、第20回シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会（平成28年10月26日）において、新たな化学物質の指針値設定に係る室内空気汚染実態調査結果を示した。本調査に当たっては全国の地方衛生研究所に継続的に多大な協力を頂いている。

化粧品・医薬部外品関連では、コムギタンパク質由来成分の分子量分布に関する試験法と規格値の追加を含む医薬部外品原料規格の改訂に協力した。引き続き、美白化粧品による白斑問題に関して安全性評価試験法の開発、及び化粧品・医薬部外品中の不純物の検査法の確立に向けた研究を進めた。

水道水質関連では、水質基準に関する省令の規定に基づき厚生労働大臣が定める方法に、当部を中心に妥当性評価を行って提案した臭素酸の検査法が掲載された。また、水質検査における金属類の標準液及び混合標準液の使用、測定波長、空試験、内部標準液の添加量等に係る規定の改正に寄与した。水質管理目標設定項目の検査法に、当部を中心に開発及び妥当性評価を行って提案した農薬テフトリオン塩の検査法が追加された。

家庭用品関連では、2年間に渡り行った柔軟仕上げ剤等のおいに関する調査研究結果が「家庭用品の吸入に係る安全性評価検討会」の資料として報告された。マリンスポーツイベントで配布されたT-シャツによる皮膚障害事例では、厚生労働省に原因物質に関する情報を提供するとともに、関連課長通知の発出に協力した。接触皮膚炎症例の原因究明依頼が皮膚科医よりあり、協力した。

受賞関連では、小林憲弘第三室長が2016年度「環境科

学会奨励賞」を受賞し、環境科学会2016年会において受賞講演「微量有機化学物質によるヒト健康リスクの定量化に関する研究」を行った。

人事面では、4月1日より第四室長が空席となっていたが、平成28年7月15日付けで河上強志主任研究官が昇格した。西村哲治氏(帝京平成大学薬学部)、鹿庭正昭氏(日本医薬情報センター)、手島玲子氏(独立行政法人医薬品医療機器総合機構)、神野透人氏(名城大学薬学部)及び香川聡子氏(横浜薬科大学)を引き続き、伊佐間和郎氏(帝京平成大学薬学部)を新規に客員研究員として受け入れた。また、中島晴信氏(元大阪府立公衆衛生研究所)も協力研究員として引き続き受け入れた。

海外出張は以下のとおりであった。小林憲弘第三室長は、OECD 工業ナノ材料の有害性評価のための分類及び読み取り法に関する専門家会合(平成28年4月、ベルギー・ブリュッセル)に出席した。また、第7回環境毒性化学会世界会議/第7回環境毒性化学会北米年会(平成28年11月、米国・フロリダ州オーランド)及び米国リスク研究学会2016年会(平成28年12月、米国・カリフォルニア州サンディエゴ)に参加し、研究成果の発表を行った。

## 業務成績

### 1. 室内空気関係

- 1) 一般家庭室内で使用されるカーテン等を対象として、超小形チャンパーを用いた放散試験を実施し、VOC放散量を定量的に評価した。(厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室)
- 2) 全国112邸宅(居間)の室内空気を採取し、一般居住環境の汚染実態を明らかにした。(厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室)
- 3) 東京都内3カ所(霞ヶ関、新宿御苑、北の丸公園)の国設自動車排出ガス測定局において、二酸化硫黄、窒素酸化物、オキシダント、一酸化炭素、炭化水素、浮遊粒子状物質及びPM 2.5の常時監視を実施した。(環境省水・大気環境局自動車環境対策課)

### 2. 化粧品・医薬部外品関係

- 1) 医薬品等一斉監視指導に係わる試験検査として、防腐剤パラオキシ安息香酸エステル及びそのナトリウム塩の配合表示記載及び配合制限量が守られているかどうか調査した。(厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課)
- 2) 医薬部外品原料の規格に関する調査：医薬部外品原料規格の一般試験法の改訂並びに各条改正について検討委員会の審議運営に協力し、3月の通知発出に貢献した。(厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課)

### 3. 水道関係

- 1) LC/MSを用いた臭素酸の新規検査法のバリデーションを実施し、試験結果を評価するとともに告示法原案を作成した。テフリトリオン及びその他の農薬について、LC/MS/MSを用いた一斉分析法を開発し、テフリトリオンのバリデーションを実施し、試験結果を評価した。(厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部水道課)
- 2) 登録検査機関212機関、水道事業体172機関、公的研究機関48機関に対して、六価クロム化合物、銅及びその化合物、ジクロロ酢酸、及びトリクロロ酢酸の4項目について統一試料外部精度管理調査を実施し、統計解析、水道水質検査の分析技術の向上と信頼性確保のための改善点について提言を行った。(厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部水道課)

### 4. 家庭用品関係

- 1) 欧州、米国、中国、韓国、東南アジア及び北欧における家庭用品等の規制状況(対象製品・有害物質・基準・根拠法律・制定手順等)に関する情報を収集するとともに、有害物質含有家庭用品規制法と比較し、その差異や有害物質含有家庭用品規制法の問題点を明らかにした。(厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室)
- 2) リサイクルゴムを利用した家庭用品の規制状況について、欧州、米国、中国及び韓国における状況を調査した。(厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室)
- 3) リサイクルゴムを利用した家庭用品の国内市場における販売状況及び市場流通品中の化学物質の実態調査を実施した。(厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室)
- 4) 柔軟仕上げ剤等のおいについて、官能試験及びにおい識別装置による測定を実施した。(厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室)
- 5) マリーンスポーツイベントで配布されたT-シャツによる皮膚障害の原因物質である塩化ジデシルジメチルアンモニウムについて、情報の収集と提供等を行った。(厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室)
- 6) 家庭用品の吸入に係る安全性評価検討会に協力した。

## 研究業績

### 1. 室内空気関係

- 1) 生活環境化学物質の分析化学的研究
  - (1) 室内濃度指針値見直しスキーム・曝露評価情報の収集に資する室内空气中化学物質測定方法の開発：

揮発性有機化合物として環状シロキサン類，グリコールエーテル類，準揮発性有機化合物としてフタル酸エステル類，リン酸トリエステル類の試験法を作成した。（厚生労働科学研究費補助金）

## 2) 生活環境化学物質の安全性評価に関する研究

(1) 人工芝グラウンド用ゴムチップの成分分析及びその発がん性等に関する研究：人工芝用ゴムチップ中に含まれる重金属，揮発性有機化合物，多環芳香族炭化水素類，ゴム添加物及びその分解生成物を分析し，その実態を明らかにした。（厚生労働科学研究費補助金）

(2) 簡便かつ迅速な食物アレルギー検知法の開発と外食・中食オンサイト分析への利用：抗原抗体反応を基盤とする食物アレルギー簡易定性検知法を新たに開発する目的で，複合抗原溶液を用いたマルチプレックス分析の適応性について検討した。（科学研究費補助金）

## 3) 生活環境化学物質の曝露評価に関する研究

(1) 生活環境関連化学物質の曝露評価に関する研究：合成樹脂モノマー，可塑剤等の準揮発性有機化合物やカルボニル化合物等について有機化合物濃度データの曝露評価を実施した。（一般試験研究費）

## 2. 化粧品・医薬部外品関係

### 1) 化粧品・医薬部外品の分析化学的研究

(1) 化粧品成分の分析法に関する調査：防腐剤ヒノキチオール及びピロクトンオラミンのHPLCによる分析を検討し，標準物質添加により微量金属の影響を減らすことができた。（医薬品審査等業務庁費）

(2) 医薬部外品及び化粧品配合成分の安全性確保のための規格等に関する研究：加水分解コムギ末及び加水分解コムギたん白液成分の医薬部外品原料規格に，分子量分布に関する試験法と規格値を追加する改正案を確定した。コラーゲン原料についてサイズ排除クロマトグラフィーを実施し，平均分子量及びクロマトグラム形状の知見を得た。わが国の市場に流通する加水分解コムギ末及び加水分解コムギたん白液の抗原性について，酸加水分解によって新たに生成する脱アミド化エピトープを認識する抗体を用いた検討を行った。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

(3) 化粧品・医薬部外品中の微量不純物の分析法開発と原料規格の設定に関する研究：ジエタノールアミンの誘導体化条件及びHPLC分析条件を最適化した。微量有害金属の定量法としてICP質量分析法とICP発光分析法の適用可能性を評価したマイクロ波加熱分解による試料調製法について検討した。法定

色素の中から特定芳香族アミン類を化学構造内に含有するものを抽出した。それらを還元処理したときに生成する特定芳香族アミン類量に影響する因子を明らかにした。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

### 2) 化粧品・医薬部外品の健康影響評価に関する研究

(1) 過酸化脂質の生成機序，疾病への関与機構および食品成分による抑制効果の解明に関する研究：フォスファチジルコリンハイドロペルオキシド（PCOOH）のヒト皮膚細胞，血管内皮細胞，線維芽細胞に対する細胞毒性発現機構について検討し，フェルトーシスの関与を示唆した。また細胞の種類により感受性が異なることも示唆した。PCOOHによりIL-1 $\alpha$ 産生量が増加することを示唆した。（科学研究費補助金）

(2) 機能性化粧品成分の個体差等に基づく安全性評価法の策定に関する研究：チロシナーゼ依存的に4置換フェノールがDPRAで用いるシステイン含有ペプチドと結合することが示された。基質の違いによる反応速度の差を確認した。（厚生労働科学研究費補助金）

## 3. 水道関係

### 1) 水道水の安全性評価に関する研究

(1) 環境水中農薬の動態予測シミュレーションとモニタリングに関する研究：水道水質検査の要検討農薬（16農薬），その他農薬（84農薬），除外農薬（14農薬）について，物性パラメータを収集し，開発した動態シミュレーションモデルにより模擬的な河川における各農薬の相対的な検出可能性を予測した。（科学研究費補助金）

(2) 水道水質の評価及び管理に関する総合研究：水道水に含まれる農薬類をGC/MSにより網羅的にスクリーニング分析するためのデータベースを構築し，GC/MS測定条件の最適化を行った。（厚生労働科学研究費補助金）

(3) 水環境中汚染物質の常時監視・記録のための時間加重平均型サンプリング法の確立と適用：スクリーニング調査を行い有機化合物20種及び微量元素14元素を優先評価項目に選定した。また，パッシブ法の試料採取条件と前処理法を検討し，試料採取条件の確立及び採用した前処理法で添加回収試験により良好な回収率を得ることができた。（科学研究費補助金）

(4) 構造活性相関手法に基づいたヒト用医薬品の環境影響評価手法の開発に関する研究：水環境中における医薬品の環境モニタリング調査を行うため，分析対象物質を選定した。また，これらの医薬品をGC/

MSおよびLC/MS/MSにより一斉分析するための前処理および測定条件に関する情報を収集した。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

#### 4. 家庭用品関係

##### 1) 家庭用品に含まれる化学物質の分析化学的研究

(1) 家庭用品に使用される化学物質の分析法に関する研究:リサイクルゴムを利用した家庭用品について、市場流通品中の重金属類、多環芳香族炭化水素類、揮発性有機化合物、ゴム添加剤及びその分解物等について実態調査を実施した。(家庭用品等試験検査費)

##### 2) 家庭用品に含まれる化学物質の安全性に関する研究

(1) 家庭用品に使用される化学物質による健康被害の防止に関する研究:柔軟仕上げ剤等のにおいについて、各社の香りの目安と官能試験及びにおい識別装置による測定結果との比較を行い、官能試験の結果から、その目安は会社間で比較出来るものであることを明らかにした。また、におい識別装置については、詳細な検討が必要であることがわかった。(家庭用品等試験検査費)

(2) 接触皮膚炎の要因物質の探索:留置針外套及び不織布シートによると考えられる接触皮膚炎について、病院より原因物質の探索依頼があり、GC-MS及びLC-MS/MS等を用いて当該製品を分析し、得られた情報を医師に提供した。(一般試験研究費)

(3) 気道障害性を指標とする室内環境化学物質のリスク評価手法の開発に関する研究:DPRAを用いて、室内空気からの検出が報告されているグリコールエーテル類、ポリ環状シロキサン類及び香料化合物を中心に、24化合物についてDPRAによる感作性試験を実施し、ブロンホール並びにその分解物等が陽性となることや、一部の化合物では偽陰性または偽陽性を示すこと等を明らかにした。超小形チャンバー法を用いた内装材の放散試験を実施し、放散化学物質の同定及びそれらの放散速度、気中濃度増分子測値等の分析データを集積した。(厚生労働科学研究費補助金)

#### 5. ナノマテリアル関係

##### 1) ナノマテリアルの健康影響評価手法に関する研究

(1) ナノマテリアル曝露による慢性及び遅発毒性評価手法の開発に関する研究:多層カーボンナノチューブをTaquann法で高度に分散させたものと、熱処理により凝集させたものを試料として妊娠マウス反復気管内投与試験を行い、過去に得られた結果と比較し、試料の形状による影響の差異を明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金)

(2) 新規*in vitro*評価系とマーカーの開発によるナノマテリアルのリスク評価及びリスク低減化に関する研究:一次粒子径が異なり、二次粒子径が同程度の酸化ニッケルナノ粒子懸濁液を調製し、A549細胞を用いて細胞毒性試験を実施した。その結果、一次粒子径が細胞毒性に影響している可能性が示唆された。また、透過型電子顕微鏡を用いて粒子を観察し、その形状等を明らかにした。(厚生労働科学研究費補助金)

(3) 抗原性物質への免疫応答に対するナノマテリアル経皮曝露の影響に関する評価手法の開発研究:ナノマテリアル経皮曝露が抗原性物質への免疫応答に及ぼす影響について、蛍光顕微鏡を用いた*in vitro*評価手法の開発研究を行った。(厚生労働科学研究費補助金)

##### 2) 人工芝グラウンド用ゴムチップの成分分析及びその発がん性等に関する研究

我が国で使用されている人工芝グラウンド用ゴムチップに含まれる重金属、揮発性有機化合物、多環芳香族炭化水素類、ゴム添加物及びその分解生成物を分析し、その実態を明らかにした。さらに、米国をはじめとした諸外国の公的機関の公表した評価書等について情報収集を実施した。(厚生労働科学研究費補助金)

## 食 品 部

部 長 穂 山 浩

### 概 要

食品部では食品中の残留物質、有害物質等の試験検査及びその信頼性確保、及びそれらの摂取量推定に係わる研究、並びに生化学的試験研究を通して、食品の品質、安全性に関する研究を行っている。研究の実施には、全国の地方衛生研究所や食品衛生登録検査機関から多大な協力を頂いている。平成23年度からは福島第一原発事故による食品の放射性物質汚染に対応する業務を開始し、平成28度にも継続して実施した。

人事面では、平成28年6月30日付で植草義徳研究員が退職し、慶應義塾大学薬学部助教として転出した。平成29年4月1日付で食品部研究員として今村正隆氏が採用された。平成29年3月31日付けで再任用の松田りえ子主任研究官が退職した。派遣職員の採用・退職は以下の通りである。平成29年3月31日付で、土井香奈絵氏が任期を終了し、平成29年4月1日付で塩野浩二氏を採用した。

平成28年7月1日付けで慶應義塾大学薬学部の植草義徳助教を協力研究員として受け入れた。また昨年度に引き

続き、松山大学の天倉吉章教授を客員研究員として、立命館大学の井之上浩一准教授を協力研究員として受け入れた。平成28年4月1日付けで、穂山は大阪大学大学院薬学研究科の招聘教授として、鍋師裕美主任研究官は同大学院の招聘准教授として就任した。

海外出張としては、穂山は、2016 Food Fraud Symposiumにおける招待講演のため、ソウル（韓国）に出張した（平成28年9月8日～9日）。また、穂山及び堤智昭室長は、36th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (Dioxin 2016) における研究発表のため、フィレンツェ（イタリア）に出張した（平成28年8月28日～9月3日）。根本了室長及び渡邊敬浩室長は、第48回コーデックス残留農薬部会に出席するため、重慶（中国）に出張した（平成28年4月25日～30日）。坂井隆敏主任研究官は、第23回コーデックス食品残留動物用医薬品部会に出席するため、ヒューストン（米国）に出張した（平成28年10月16日～20日）。菊地博之主任研究官は、第130回AOACインターナショナル年会における研究発表のため、ダラス（米国）に出張した（平成28年9月18日～21日）。

なお、受賞関連では、志田（齊藤）静夏主任研究官が、第105回日本食品衛生学会学術講演会において平成28年度日本食品衛生学会奨励賞を授賞した。植草義徳研究員が、日本食品化学学会第22回総会・学術大会において平成28年度日本食品化学学会奨励賞を授賞した。

## 業務成績

1. 食品中の残留農薬等試験法を審議する残留農薬等公示分析法検討会において、クマホス試験法（畜水産物）等39試験法（53品目）について審議し、このうち18試験法については公示された。
2. 平成28年度に公示された農薬関係の通知22試験法及び告示1試験法並びに動物薬関係の通知2試験法及び告示4試験法の試験法案を作成した。
3. 第48回コーデックス残留農薬部会に出席し、残留農薬分析法に関する性能規準ガイドライン作成に対応した。
4. 第23回コーデックス食品残留動物用医薬品部会に出席し、食品中の残留動物用医薬品に関する様々な議題について議論した。
5. 平成28年6月3日厚生労働省報道発表資料「食品中の放射性セシウムから受ける放射線量の調査結果（平成27年9・10月調査分）」文章作成に協力した。
6. 平成28年6月3日厚生労働省報道発表資料「食品中の放射性ストロンチウム及びプルトニウムの測定結果（平成27年2・3月調査分）」文章作成に協力した。
7. 平成28年8月19日厚生労働省報道発表資料「食品中

の放射性ストロンチウム及びプルトニウムの測定結果（平成27年9・10月調査分）」文章作成に協力した。

8. 平成28年12月16日厚生労働省報道発表資料「食品中の放射性セシウムから受ける放射線量の調査結果（平成28年2・3月調査分）」文章作成に協力した。
9. 生食基発0403第1号，生食監発0403第1号（平成29年4月3日）「食品中の有害化学物質等の検査結果調査及び畜水産食品の残留有害物質モニタリング検査の実施について」の別添1の文案作成に協力し、そこに示されたJMSデータ入力支援プログラムを改訂しマニュアルとともに提供した。
10. 生食発0125第6号（平成29年1月25日）「清涼飲料水等の規格基準の一部改正に係る試験法について」の一部改正について」の文案作成に協力した。

## 研究業績

### 1. LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅱ（農産物：穀類・豆類）の改良法の検討（食品等試験検査費）

LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅱ（農産物）の改良法の検討を、玄米、大豆及びらっかせいを対象に、農薬等100化合物を用いて行った。

### 2. 一斉試験法への適用検討（食品等試験検査費）

- 1) LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅰ（農産物）への適用性を、新たに基準値が設定された16農薬を対象に検討した。
- 2) 新規LC/MS一斉試験法（畜水産物）：国衛研法への適用性を、新たに基準値が設定された農薬等18化合物を対象に検討した。

### 3. 残留農薬等の個別試験法の開発（食品等試験検査費）

- 1) 公示試験法が未整備であった畜産物中のアピラマイシン及びその代謝物の試験法を開発した。
- 2) 残留基準値の変更に伴い、トリクラベンダゾール及び複数の代謝物について、適用が可能な新たな試験法を開発した。
- 3) 動物用医薬品ナラシンについて、LC-MS/MSを用いた畜産物中の試験法を開発した。
- 4) ヒドロコルチゾン及びプロゲステロンについて、畜水産物8食品を対象に、LC-MS/MSを用いた試験法を開発した。

### 4. 食品中の残留農薬試験法開発（食品等試験検査費）

- 1) 農産物中のノルフルラズン等5品目の個別試験法開発を地方衛生研究所及び食品衛生登録検査機関と協力して実施した。
- 2) 畜水産物中のエマメクチン等5品目の個別試験法の

開発を地方衛生研究所及び食品衛生登録検査機関と協力して実施した。

- 3) LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅱ（畜水産物）の妥当性評価試験（40化合物）を地方衛生研究所及び食品衛生登録検査機関と協力して実施した。
- 4) 開発したGC-MS/MSによる農薬等の一斉試験法（茶：溶媒抽出法）の妥当性評価試験（45化合物）を地方衛生研究所及び食品衛生登録検査機関等と協力して実施した。
- 5) GC/MSによる農薬等の一斉試験法（農産物）の妥当性評価試験結果（平成22～25年度）を解析して結果をまとめ、通知案を作成した。本結果は通知された。
- 6) LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅰ（農産物）[茶：溶媒抽出法]の妥当性評価試験結果（平成24～25年度）を解析して結果をまとめ、通知案を作成した。

#### 5. 食品中の残留動物用医薬品試験法開発（食品等試験検査費）

- 1) マラカイトグリーン試験法の開発を食品衛生登録検査機関と協力して実施した。
- 2) HPLCによる動物用医薬品等の一斉試験法Ⅰ（畜水産物）の改良試験法の妥当性評価試験（45化合物）を地方衛生研究所及び食品衛生登録検査機関と協力して実施した。
- 3) 新規LC/MS一斉試験法（畜水産物）[国衛研法]の妥当性評価試験（40化合物）を食品衛生登録検査機関と協力して実施した。

#### 6. 告示試験法の英訳（食品等試験検査費）

クマホス試験法（畜水産物）等6試験法の英訳版を作成した。

#### 7. 食品に含有される天然ホルモンに関する調査研究（食品等試験検査費）

食品一般の成分規格8の規定に係る物質であるエストラジオール及びテストステロン、並びにこれらの関連化合物について、牛乳、豚肉、鶏肉、鶏卵、さけ及びイクラ中の含有量を調査した。

#### 8. 食品中の放射性物質実態調査等（食品等試験検査費）

- 1) 福島第一原子力発電所周辺の17都県を産地とする流通段階の一般食品（計654試料）を買い上げ、放射性セシウム濃度を調査した。また、市販の乳児用食品（50試料）についても放射性セシウム濃度を調査した。
- 2) 肉、卵、乳中のPCBsの暫定的規制値への適合を判定するための試験法として、GC-MS/MSを用いた全PCBs異性体分析を検討した。

#### 9. 食品中の放射性物質の摂取量等調査（食品等試験検査費）

- 1) 年2回作製した15地域のトータルダイエット（TD）試料（計420試料）を分析し、該当地域における放射性セシウム等の年間預託実効線量を推定した。
- 2) 放射性セシウム濃度が高かったTD試料（8試料）について、放射性ストロンチウムとプルトニウム分析を実施した。
- 3) 年度内に2回、全国15地域のTD試料（420試料）を作製した。

#### 10. 環境汚染物質検査（食品等試験検査費）

EUへの輸出品目とされている二枚貝、養殖魚並びに天然魚など計22試料を対象にダイオキシン類濃度の実態調査を実施した。

#### 11. ばれいしょへの放射線照射に係るマニュアルの検討（食品等試験検査費）

フリッケ線量計の校正手順を明確にするため、国際規格等の参考文献の収集・翻訳を行った。また、事業者及び自治体の放射線照射に係わるマニュアルに対して助言をした。

#### 12. 放射線照射された食品の検知法開発（食品等試験検査費）

スピルリナを原料とする種々の健康食品（計16試料）について、熱ルミネッセンス法の適用性を確認するため、放射線照射の検知が可能となるような鉱物が採取可能か検討した。

#### 13. コメ中の無機ヒ素の分析法見直しおよび濃度実態の調査（食品等試験検査費）

コメ（玄米および精米）に含まれる可能性のある無機ヒ素（亜ヒ酸ならびにヒ酸）および有機ヒ素化合物（メチルアルソン酸ならびにジメチルアルシン酸）を対象とする定量分析法を開発し、その性能評価結果を踏まえ妥当性を確認した。また、妥当性確認した分析法を用い、玄米（50製品）とその玄米をとう精して得られた精米（50製品）から調製した計100試料における無機ヒ素濃度の実態を調査した。

#### 14. チョコレートおよびカカオ由来製品のカドミウム含有量の実態調査（食品等試験検査費）

市場流通するチョコレート140製品、ココアパウダー100製品、ココアニブおよびココアマス各10製品（計250製品）を買い上げ、カドミウム含有量の実態を調査した。

#### 15. 六価クロムならびにクロロ酢酸類の分析法開発および六価クロム濃度の実態調査（食品等試験検査費）

ミネラルウォーター中の六価クロムならびにクロロ酢酸類を対象とする定量分析法を開発し、性能評価結果を踏まえ妥当性を確認した。また、妥当性確認した分析法を用い、市場流通するミネラルウォーター類製品（150製品）における六価クロム濃度の実態を調査した。

#### 16. ミネラルウォーター類における元素類濃度の実態調査（食品等試験検査費）

市場流通するミネラルウォーター類製品（150製品）におけるホウ素、マンガン、ニッケル、亜鉛、総ヒ素、セレン、アンチモン、バリウム、鉛、ウランの濃度実態を調査した。

#### 17. 食品に残留する農薬等の検査データの集計と解析（食品等試験検査費）

厚生労働医薬・生活衛生食安全部基準審査課により収集された平成25年度および平成26年度に全国の自治体等で実施された検査の結果（総検査件数：約650万件）をデータとして集計、解析した。

#### 18. 残留農薬等の公示試験法策定のための検討（食品等試験検査費）

- 1) 一斉試験法の適用可否及び妥当性確認のためのデータ解析に関する検討を行った。
- 2) 国内外の試験法の情報収集と試験法通知の英訳に関する検討を行った。
- 3) 合成ホルモン剤である酢酸メレンゲステロールについて、LC-MS/MSを用いた畜産物中の試験法を開発した。

#### 19. 食品中残留農薬等の分析法に関する研究（厚生労働科学研究費補助金、食品の安全確保推進研究事業）

- 1) 食品中の残留農薬分析法の開発方針等について、欧米等（OECD, Codex, EU, 米国, オーストラリア等）のガイドラインを調査し、分析法開発における考え方・方針等についてまとめた。
- 2) 検討対象化合物として選択したアミノグリコシド系抗生物質11化合物について、種々の分析カラムの適用性、並びに最適移動相条件を検討し、簡便且つ高精度なLC-MS/MS測定条件を確立した。
- 3) 分析に供する試料量や試料調製方法による分析値のばらつきの違いについて検討した。食品の規格基準への適否判定のための試験において必要な試料量を提案した。
- 4) 畜水産物中の残留抗生物質を検査するバイオアッセ

イ法について、欧米等における公定試験法の整備状況、試験法の概要及び検査の実施状況等を調査して、取り纏めた。

#### 20. 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究（厚生労働行政推進調査事業費補助金、食品の安全確保推進研究事業）

- 1) 全国8～10機関で調製したTD試料を分析し、ダイオキシン類及びPCBs摂取量の全国平均値を推定した。
- 2) GC-MS/MSを用いた魚介類中のダイオキシン類分析法を検討するため、測定条件について文献調査を行った。
- 3) 全国10地域で調製したTD試料（計140試料）を分析し、有害な重金属を含む17種の元素類の全国・全年齢層平均摂取量を推定した。
- 4) 塩素系難燃剤（計7化合物：デクロラン類）の摂取量をTD試料の分析を通じて推定した。

#### 21. 震災に起因する食品中の放射性物質ならびに有害化学物質の実態に関する研究（厚生労働行政推進調査事業費補助金、食品の安全確保推進研究事業）

- 1) 各自治体実施し、厚生労働省に報告した食品中の放射性セシウム濃度データ66,663件の集計を行い、検出率、基準値超過率の高い食品種を明らかにした。
- 2) 津波被災地域及び非津波被災地域で地域産の魚介類を使用した一食分試料（計40試料）を購入し、これら試料からのPCBs摂取量を調査した。
- 3) コシアブラ、乾燥キノコ、ヒメマス、イワタケおよび大豆を用いて調理加工前後の食品中の放射性セシウム量およびストロンチウム90量の変化を評価した。

#### 22. 国際食品規格策定プロセスを踏まえた食品衛生規制の国際化戦略に関する研究（厚生労働行政推進調査事業費補助金、食品の安全確保推進研究事業）

Codex委員会に設置されている分析・サンプリング法部会（CCMAS）における議論を精査し、その背景にある科学的な原理・原則を踏まえ考察した。また、国際化のために今後我が国が採るべき行動について、CCMASにおける議論への貢献の仕方も含め提言した。

#### 23. 食品に残留する農薬の管理手法の精密化と国際的整合性に関する研究（厚生労働行政推進調査事業費補助金、食品の安全確保推進研究事業）

- 1) FAO/WHO合同残留農薬専門家会議（JMPR）のFAOパネルが農薬の最大残留基準値（MRL）案の導出に使用する原則と方法論をまとめたFAO Plant production and protection paper 225; Submission

and evaluation of pesticide residues data for the estimation of maximum residue levels in food and feedを詳細に検討し、我が国におけるMRLの導出に使用可能な手順を示す文書案を開発した。

2) Codex委員会が設定する食品分類と我が国のポジティブリストに含まれる食品分類との詳細かつ科学的な比較により、合理的かつより効果的な分類とするために多数を勧告した。

#### 24. 自動前処理装置を用いた食品中のPCBs分析法の開発に関する研究（(公)日本食品化学研究振興財団研究助成金）

自動前処理装置のPCBs分析への適用性を検討するため、PCBs添加した魚介類試料を用いて自動前処理装置の性能を評価した。

#### 25. 機能性表示食品に係る機能性表示関与成分に関する検証事業（内閣府消費者庁支出委任費）

流通している機能性表示食品の11商品中の機能性関与成分の分析法を検討し、定量を行った。

### 食品添加物部

部長 佐藤 恭子

#### 概要

食品添加物部では、食品添加物（指定添加物、既存添加物、一般飲食物添加物、天然香料）及び食品用器具・容器包装等の品質と安全性を確保するために、食品添加物の規格基準の設定、食品中の食品添加物等分析法の開発、食品添加物の一日摂取量調査等に関する研究、既存添加物の成分の解明等及び食品用器具・容器包装、玩具、洗浄剤の規格基準の設定、試験法の開発、製品中の残存物質や溶出物の解明及びモニタリング等に関する研究を実施している。

平成28年度は、規格基準の設定に関与した、亜セレン酸ナトリウム、過酢酸等5品目が新規に指定され、アスパラギナーゼ、過酸化水素等4品目の規格基準が改正された。また、食品中の過酸化水素分析法を検討し、その方法が厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課より、平成28年10月6日に通知された。器具・容器包装関連では、平成28年6月8日に改正されたポリエチレンナフタレート（PEN）の個別規格化に関する規格基準の作成に貢献した。

人事面では、平成28年8月1日付けで、佐藤直子博士が研究員として採用された。また、客員研究員として、河

村葉子元部長及び山崎壮博士（実践女子大学教授）を、協力研究員として、伊藤裕才博士（共立女子大学准教授）、大槻崇博士（日本大学専任講師）及び張替直輝博士（日本大学准教授）を受け入れた。

海外出張としては、佐藤恭子部長は第49回コーデックス食品添加物部会に出席のため中国・澳門特別行政区に出張した（平成29年3月20日～24日）。六鹿元雄第三室長及び阿部裕主任研究官は第6回食品包装に関する国際シンポジウムに出席のため、スペイン・バルセロナに出張した（平成28年11月15日～20日）。

なお、多田敦子第一室長は、有効性及び含有成分組成に基づく天然添加物の品質評価に関する研究において、第18回日本食品化学学会奨励賞を受賞した。

#### 業務成績

##### 1. 食品添加物の規格基準の設定

- (1) 薬事・食品衛生審議会添加物部会（平成28年8月）における審議資料として「第9版食品添加物公定書案」について必要な修正を行った。さらに、「食品添加物公定書の改正のための「食品、添加物等の規格基準」の一部を改正する件（案）に係る御意見の募集について」（平成28年12月）に応じて提出された意見について精査し、必要な修正作業を行った。（食品等試験検査費）。
- (2) 第9版食品添加物公定書の内容をデータベースに入力し、Web上に公開するためのプログラムを作成した（食品等試験検査費）。
- (3) 第9版食品添加物公定書の英文版の作成を開始した（食品等試験検査費）。
- (4) 第9版食品添加物公定書の一般試験法の内、微生物限度試験についてその適用性を確認した。（食品等試験検査費）。
- (5) 添加物等の指定に向けた調査研究として、二炭酸ジメチル等5品目につき成分規格案を策定した（食品等試験検査費）。
- (6) 食品添加物の規格及び規格試験法に関する研究として、国内規格（局方、JIS規格等）の一般試験法の概要の比較を行うとともに、硫酸塩試験法見直しの検討を行った（食品等試験検査費）。

##### 2. 食品中の食品添加物分析法の開発

- (1) 食品中の食品添加物分析法設定に関する研究として、分析法案の検討・開発、分析法案の検証、及び改正案の作成及び検証を行った。（食品等試験検査費）。

##### 3. 食品添加物の一日摂取量調査等に関する研究

- (1) 食品添加物一日摂取量調査として、地方衛生研究所6機関の協力により、成人の喫食量に基づいたマーケットバスケット方式による保存料及び着色料の一日摂取量調査を実施した。(食品等試験検査費)。

#### 4. 既存添加物の成分の解明等

- (1) 既存添加物8品目につき、規格試験法原案を作成し、第3者検証試験を行った(食品等試験検査費)。
- (2) 既存添加物5品目につき、成分分析を行い、規格試験法原案を作成した(食品等試験検査費)。
- (3) 第4次消除対象品目リスト案に記載される既存添加物について流通実態等を確認した(食品等試験検査費)。

#### 5. 食品用器具・容器包装の規格基準の設定

- (1) 合成樹脂製器具・容器包装の製造に係る製造管理及び品質管理に関する調査として、米国で使用が認められている化学物質についての情報を収集した(食品等試験検査費)。
- (2) 合成樹脂製器具・容器包装のポジティブリスト制度化に係る溶出化学物質の毒性情報調査として、各化学物質の毒性情報を収集して整理した(食品等試験検査費)。

#### 6. 食品用器具・容器包装、玩具の試験法の開発

- (1) 器具・容器包装の規格試験へのTOC試験の導入に関する研究として、試験条件による測定結果の影響を検証した(食品等試験検査費)。
- (2) フタル酸エステルを含有するPVC製試料を作製し、種々の条件で溶出試験を行い、それらの溶出挙動を確認した(食品等試験検査費)。

#### 7. 指定等手続きの相談業務

- (1) 食品添加物の指定要請及び使用基準の改正などに必要な要請資料に関して、食品添加物指定等相談センターにおいて、要請者からの事前相談に応じ、相談業務を行った(食品等試験検査費)。

### 研究業績

#### 1. 食品添加物に関する研究

- (1) 生産統計を基にした摂取量調査  
食品添加物製造・輸入業者を対象に、指定添加物及び既存添加物の国内流通量等を調査し、指定添加物については一日摂取量の推定及び一日摂取許容量との比較を行った(厚生労働科学研究費補助金)。
- (2) 香料化合物及び天然香料物質の使用量調査  
香料化合物及び天然香料物質について、食品香料

製造会社を対象に使用量調査を実施した(厚生労働科学研究費補助金)。

- (3) マーケットバスケット方式による香料の摂取量調査の検討

ダイナミックヘッドスペース-ガスクロマトグラフ質量分析装置を用いて、マーケットバスケット試料中に含まれるエステル系香料を分析し、20歳以上の成人の喫食量データを基に、摂取量推計を行った(厚生労働科学研究費補助金)。

- (4) 香料化合物規格の国際整合化に関わる調査研究  
食糧農業機関/世界保健機関合同食品添加物専門家会議(JECFA)の香料規格の検証及び修正案の作成を行った(厚生労働科学研究費補助金)。

- (5) 食品添加物公定書一般試験法の改良に関する調査研究

JECFA規格や米国のFCC等と公定書の一般試験法とを比較検討し、国際整合の観点から公定書の一般試験法に追加すべきと考えられる試験法を選択した(厚生労働科学研究費補助金)。

- (6) 赤外スペクトル測定法に関する調査研究

減衰全反射法(ATR法)の確認試験への利用の可能性を検討するため、第17改正日本薬局方においてATR法が採用されている品目について検討を行った(厚生労働科学研究費補助金)。

- (7) 鉛及びヒ素の同時分析法の検討

食品添加物の成分規格に設定される鉛及びヒ素の迅速化のため、無機塩類を対象試料とし、ICPによる同時分析法について検討した(厚生労働科学研究費補助金)。

- (8) 既存添加物の安全性確保のための規格基準設定に関する研究

既存添加物について、自主規格、公定書規格案を整理すると共に裏付け試験を実施した。各種既存添加物の含有成分解析を行った。酵素の基原の解析法を検討した。酸化防止剤に含まれる活性成分の種類と各種試験法における抗酸化活性値との関連性を検討した(厚生労働科学研究費補助金)。

- (9) 食品添加物等の各種理化学情報検索システム構築に関する研究

食品添加物等の各種理化学情報検索システムを構築し、さらにデータを拡充した((公)日本食品化学研究振興財団研究助成金)。

#### 2. 器具・容器包装等に関する研究

- (1) 器具・容器包装におけるフタル酸エステル試験の性能評価

フタル酸エステルの材質試験及び溶出試験について

て、試験室間共同試験を実施し、規格試験法としての妥当性を確認するとともに問題点の抽出を行った(厚生労働科学研究費補助金)。

(2) ポリ塩化ビニル製玩具から溶出する可塑剤とリスク評価

玩具からの可塑剤の溶出量を調査し、各種可塑剤の摂取量を推定し、リスク評価を行った。(厚生労働科学研究費補助金)。

(3) 植物油総溶出物量試験法の改良

植物油総溶出物量試験法の改良法について、植物油の抽出が困難な試料に適用可能な改良法変法を確立した(厚生労働科学研究費補助金)。

(4) 食品用ペットボトルから溶出する化学物質の摂取量の推定に関する研究

ペットボトルから溶出するアセトアルデヒド及びホルムアルデヒドの簡易な分析法を開発し、溶出量の実態を調査した(食品健康影響評価技術研究委託)。

## 食品衛生管理部

部長 朝倉 宏  
前部長事務取扱 奥田 晴宏

### 概要

当部は食品等の製造工程における微生物及び有害物質の制御、安全性評価、規格基準その他の食品等の衛生管理に関する調査及び研究、並びに食中毒に関連する微生物の試験及び検査、並びにこれらに必要な研究を行っている。

平成28年度は、調査研究として(1)食中毒菌に関する基礎的研究、(2)食品の微生物学的リスク評価に関する研究、(3)遺伝子組換え微生物の安全性に関する研究、(4)マリントキシンによる食中毒に関する研究、(5)食品媒介性ウイルスに関する研究、(6)食品中のバイオテロに関する研究を進展させた。業務関連では、乳の製造基準に係る衛生指標菌設定に関する試験検査、冷凍流通食品の微生物規格基準に関する文献等の調査、マリントキシン検査外部精度管理事業に係る試験検査、リステリア疫学情報のネットワーク化、食品媒介ウイルスの分子疫学的データのネットワーク化、生食用カキのウイルス学的安全性確保に関する試験法、平成28年度和歌山県学校給食集団食中毒事件に係る検査事業、食中毒処理要領に基づく依頼検査の実施を行った。

また、保健医療科学院において開催された食肉衛生検査研修、食品衛生危機管理研修、食品衛生監視指導研修

において朝倉宏部長、大城直雅第二室長、岡田由美子第三室長、上間匡主任研究官が副主任を務めコースの運営に参加した。前記4名に加え野田衛第四室長は講義を担当した。

人事面では、平成28年8月1日付で朝倉宏第一室長が部長に昇任し、平成29年1月1日付で佐々木貴正博士が第一室長として採用された。非常勤職員として吉岡宏美氏、三元昌美氏、橋理人氏、國吉杏子氏の4名、短時間非常勤職員として、榊田和彌氏、宮下多美枝氏の2名を採用した。リサーチレジデントとして山本詩織博士、永田文宏博士、客員研究員として山本茂貴博士(平成28年12月末日まで)、五十君静信博士、協力研究員として梶川揚申博士を受け入れた。その他に大学等から研究生4名、実習生10名を受け入れた。なお、鈴木穂高主任研究官は、平成29年3月31日をもって退職し、茨城大学准教授に就任した。

海外出張では、朝倉部長は、平成28年10月20日から22日に韓国・ソウルで開催された韓国食品衛生学会に招聘・参加し、我が国の食品の低温管理に関する講演及び当該国研究者と意見交換を行ったほか、平成28年11月12日から16日にニュージーランド・オークランドおよびクライストチャーチの食鳥処理施設を当該国政府関係者と共に視察し、微生物制御に関する意見交換を行った。大城室長は、平成28年9月5日から7日にスペイン・バイヨナで開催された第1回新興海産生物毒に関する研究会議に参加し、わが国における海産生物毒に関するリスク管理状況の講演及び各国研究者と情報交換を行った。岡田室長は、平成28年5月9日から13日にフランス・パリで開催された第35回ISO/TC34/SC9 Microbiologyの総会に出席し、ISO法(食品中の微生物検出)の改正、バリデーション及び新規試験法に関する情報を収集し、平成28年6月14日から18日にフランス・パリで開催された第19回リステリア症に関する国際シンポジウムに参加し、リステリア分離株の毒性についてポスター発表した。鈴木主任研究官は平成28年11月7日から11日にシンガポールで開催された第7回アジア実験動物学会連合会議に参加し、テトロドトキシンのマウス系統株による感受性の違いについてポスター発表した。上間主任研究官は平成28年6月4日から16日に、米国内務省招待プログラムIVLP(International Visitors Leadership Program)に招待・参加し、ワシントンDC、ボルチモア市、シアトル市において米国でのHACCP関連施設等の視察や意見交換を行った。

### 業務成績

#### 1. 乳の製造基準に係る衛生指標菌設定に関する試験検査

原乳における衛生指標菌検査に関し、国内・国際標準法間での成績比較を行った。

## 2. 冷凍流通食品の微生物規格基準に関する文献等の調査

冷凍流通食品の微生物規格基準等に関する国際情報を取り纏めた。

## 3. マリントキシン検査外部精度管理事業

対EU向け輸出用ホタテガイの検査実施施設3機関4施設に対し、検査の品質保証に関する検証を行った。

## 4. 生食用カキのウイルス学的安全性確保に関する試験法

市販生食用カキにおけるノロウイルスをはじめとする微生物検査を通じ、糞便系フェージ型別法及びトウガラシマイルドモットルウイルスの遺伝子検出法の代替法としての有用性を検討した。また、高圧処理法によるノロウイルス不活化に関する検討を行った。

## 5. 平成28年度和歌山県学校給食集団食中毒事件に係る検査事業

和歌山御坊市で発生したノロウイルス大規模集団食中毒の原因食品特定のため、ウイルス検査を実施した。

## 6. 食中毒処理要領に基づく依頼検査

刻み海苔関連ノロウイルス食中毒の調査の一環として、刻み海苔4検体についてノロウイルス検査を実施した。

## 研究業績

### 1. 食中毒菌に関する基礎的研究

1) *Arcobacter butzleri*および*Campylobacter jejuni*の間で顕れる微生物間クロストークに関する研究（一般試験研究費）

バイオフィーム状態にある*Arcobacter butzleri*がカンピロバクターの生存機構に及ぼす影響を評価した。

2) 生体内および環境ストレス条件下における*Listeria monocytogenes*シグマ因子の機能解析（一般試験研究費）

リステリア・シグマ因子の環境ストレス抵抗性に関する役割を解析した。

3) 食中毒細菌の比較ゲノム解析（一般試験研究費）

カンピロバクター等の食中毒関連病原細菌を対象にゲノム解析を行った。

4) *Listeria monocytogenes*におけるバイオフィーム形成を支えるコアゲノム構造に関する研究（一般試験研

究費）

*Listeria monocytogenes*のコアゲノム多型性と環境生残形質との関連性を検討した。

5) 我が国で優先すべき生物学的ハザードの特定と管理措置に関する研究（一般試験研究費）

患者及び食品由来のリステリア株を外部との協力体制を確立して収集し、PFGE解析により散発例の原因食品推定を行った。

6) ゲノムのゆらぎを基盤とするカンピロバクターの宿主適応及び病原性変動に関する研究（日本学術振興会・科研費）

野鳥由来株による鶏宿主への適応性及びゲノム変動性を検討した。

7) 乳児用調製粉乳汚染細菌*Cronobacter spp.*の新分類と病原性機構に関する研究（日本学術振興会・科研費）

スナネズミ等を用いて*Cronobacter*属菌の病原性評価を行った。

### 2. 食品の微生物学的リスク評価に関する研究

1) 食品由来薬剤耐性菌の発生動向及び衛生対策に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

食鳥肉での拡張型β-ラクタマーゼ（ESBL）産生菌の汚染調査を行った。

2) 食鳥肉におけるカンピロバクター汚染のリスク管理に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

冷凍や表面焼烙法等による、鶏肉中でのカンピロバクター汚染低減手法の有効性を評価した。

3) 野生鳥獣由来食肉の安全性確保に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

ジビエ肉の加工調理段階における衛生的取扱いや調理法の在り方に関する情報収集と検証を行った。

4) 畜産食品における生物学的ハザードとその低減手法に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

51頭分の牛肝臓・胆汁等における細菌汚染実態ならびに放射線殺菌効果等に関して検討した。

5) 食品中の微生物試験法の開発及びその実効性・妥当性評価に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

食品における微生物試験法の妥当性評価手法を検討した。

### 3. 遺伝子組換え微生物の安全性に関する研究

1) 子宮頸癌に対する粘膜免疫を介したヒトパピローマウイルス（HPV）分子標的免疫療法の臨床応用に関する研究（一般試験研究費）

発癌性HPVのエピトープを、乳酸菌体表層への固定化させ、ワクチン効果を検討した。

2) バイオテクノロジーを用いて得られた食品のリスク

管理及び国民受容に関する研究（一般試験研究費）  
乳酸菌遺伝子組換え体の遺伝子発現変動を検討した。

#### 4. マリントキシンによる食中毒に関する研究

1) 魚貝毒のマウス・バイオアッセイに関する研究（一般試験研究費）

下痢性貝毒、シガテラ毒以外の魚貝毒に関するマウス・バイオアッセイについての解析を行った。

2) マリントキシンのリスク管理に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

コモンフグの毒性解析、dcSTXの調製法を検討した。

3) 魚類食中毒シガテラの原因物質シガトキシン類標準品調製の検討（食品化学財団）

有毒魚の探索とシガトキシン類調製法について検討した。

#### 5. 食品媒介性ウイルスに関する研究

1) 食品中のウイルス検出の精度管理体制に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

地方衛生研究所等と共同で食品のウイルス検査の外部精度管理を実施し、評価した。

2) ウイルス性食中毒の予防法や制御法の確立に向けた研究（厚生労働科学研究費補助金）

食品製造施設等において実用性のあるウイルス不活化法として、特にエタノール系消毒剤の有効性について検討した。

3) 網羅的ゲノム解析を用いた食品中のウイルスの解析に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

ノロウイルスの型別に有効となりうる遺伝子領域を決定し、代表検体についてNGS解析を進めた。

4) 広域・複雑化する食中毒に対応する調査手法の開発に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

過去2年間で開発した遺伝子型別システムの検証と改良を行った。

#### 6. 食品中のバイオテロに関する研究

1) 食品防御の対策法と検証に関する研究（試験一般）

ボツリヌス症例について食品対応を行った。

の代謝産物に係る試験および検査並びにこれらに必要な研究を行っている。

食品微生物関連では、主に細菌、真菌、寄生虫等を取扱い、広域食中毒事件における共通原因食品ならびに食中毒菌の究明、寄生虫汚染による食中毒の原因物質および発症機構の究明を行うとともに、これらの検査法の開発および試験法策定に寄与する試験研究を行っている。平成28年度は、食品からの腸管毒素原性大腸菌検出方法に関して、培養法、遺伝子検出法の検討を行った。また、水産食品中のヒスタミン生成菌に関する研究を実施し、機能性表示食品に係る機能性関与成分（微生物）に関する検証を実施した。真菌分野では、食品汚染真菌のリスク要因の解明および新規分類法とともに、医薬品を汚染する真菌検出法の開発を行っている。また、食品微生物に関する情報について地方衛生研究所と共有するとともに、共同研究、技術支援を行っている。

食品中のマイコトキシンでは、汚染の実態調査に基づく、規格基準策定に必要な科学的根拠を集積するとともに、分析法の策定およびその評価のための妥当性試験等に関する試験研究を行っている。

医薬品、医薬部外品、医療用具関連では、マイコプラズマ否定試験に適用可能な参照品の評価、エンドトキシン試験法に用いる組換え試薬使用の妥当性を検討するとともに、日本薬局方一般試験法収載の無菌試験や微生物限度試験に関する調査・研究を行っている。

環境微生物関連では、主に真菌を対象として、アレルギー誘発因子の解明と予防法に関する調査・研究業務を行っている。特に、東日本大震災被災地の住居における真菌暴露によるアレルギー疾患について、呼吸器科・小児科医師等と継続的な共同調査研究を実施した。

客員研究員として小西良子麻布大学教授、鎌田洋一岩手大学教授、天野富美夫大阪薬科大学教授、三瀬勝利(独)医薬品医療機器総合機構専門委員、高鳥浩介NPO法人カビ相談センター理事長、小沼博隆公益社団法人日本食品衛生協会学術顧問、協力研究員として高橋治男千葉大学真菌医学研究センター非常勤講師、山口照英日本薬科大学教授、豊田淑江日本薬科大学助教、渡辺健東京医科歯科大学特任助教、湯之前雄太東京医科歯科大学技術補佐員、河合充生一般財団法人日本食品分析センター彩都研究所 薬事試験部 微生物試験課長、小沼ルミ東京都立産業技術研究センター主任研究員、大波純一独立行政法人科学技術振興機構バイオデータベースセンター研究員、研究生1名、実習生12名とともに、精力的に共同研究を進展させた。

海外出張は、以下のとおりである。大西貴弘第四室長は、平成28年5月9日～15日までギリシア・アテネ市で開催されたIAFP European Symposiumに出席し、寄生虫

### 衛生微生物部

部長 寺嶋 淳

#### 概要

衛生微生物部は、食品、医薬品、医薬部外品、医療用具、環境等に及ぶ広い分野における有害微生物およびそ

性食中毒に関する研究成果の発表を行った。また、平成28年8月29日～31日まで韓国・済州市の済州大学と済州島の養殖ヒラメにおけるクドア汚染に関して共同調査を実施した。また、平成28年12月13日～16日まで韓国・済州市において韓国産養殖ヒラメのクドア汚染に関する専門家会議に出席し韓国の政府担当者と協議した。

所外業務として、寺嶋部長、渡辺第三室長、大西第四室長は国立保健医療科学院の研修講師を務めた。

その他、薬事・食品衛生審議会委員、日本薬局方生物試験法委員会委員、製剤委員会無菌医薬品包装の完全性評価WG専門委員、国際調和検討委員会委員、ISO/TC194 国内委員会委員、ISO/TC198 国内委員会委員、内閣府食品安全委員会 微生物・ウイルス専門調査会委員、かび毒・自然毒等専門調査会委員として、試験法評価、規格基準審査等に係る専門協議に従事した（寺嶋、菊池、窪崎、工藤、渡辺、大西）。

## 業務成績

### 1. エンドトキシン国際標準品検定の実施および同試験法候補の調査研究

18種類の各種菌株由来LPSからなるエンドトキシンパネルを作成し、国内で入手可能なライセート試薬3種類及びFactorCの組換えタンパク質からなるエンドトキシン測定試薬3種類で測定し、組換え試薬使用の妥当性について7機関の共同研究班により評価し概ね同等の性能を有していることを見出した。

### 2. 食中毒に関する調査研究

地方衛研で行う収去検査に用いる試験法を提示し、H28年度の食中毒菌汚染実態調査のとりまとめおよび菌株の保存を行った。

### 3. 広域散発食中毒事件等の原因究明および予防のためのガイドライン確立に関する研究

腸管毒素原性大腸菌の食品からの検出に優れる分離培地の開発を目的に検討した結果、有用な選択剤を見い出した。

### 4. 機能性表示食品に係る機能性関与成分に関する検証事業

流通している機能性表示食品の7商品中の機能性関与成分（微生物）2菌種の分析法を検証し、市販品を供試して定量を行い、含有菌数を検証した。

### 5. 平成28年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等：食品中のかび毒に係る試験検査（フモニシン、デオキシニバレノール、アセチル化デオキシニバレ

### ノール、ニバレノール、オクラトキシンA及び麦角アルカロイドの含有実態調査）

トウモロコシ加工品、小麦とその加工品計380検体について、フモニシン、デオキシニバレノール、アセチル化デオキシニバレノール及びニバレノールの汚染調査を行った結果、輸入小麦において2～3mg/kgの高い汚染が生じている検体が複数認められた。また、ライ麦、そば、ワイン、ビール、ドライフルーツ及びコーヒー計180検体についてオクラトキシンAの汚染調査を行った。そばとコーヒーにおいて高頻度の汚染が確認され、またワインとドライフルーツにおいてはヨーロッパで設定されている基準値を超える汚染が生じている検体が認められた。これらの情報は我が国において今後規制を設定するかどうかの判断材料として重要と考えられた。

### 6. 平成28年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等：冷凍挽肉製品の加熱調理殺菌条件に係る調査事業

腸管出血性大腸菌O157に汚染されたメンチカツの殺菌に必要な家庭での揚物調理の条件を見出した。

### 7. 平成28年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等：水産食品中のヒスタミン生成菌に係る試験検査

低温でのイワシおよび加工品の保存において、長期間であればヒスタミン生成が起り食中毒の発生の可能性があることが示された。

### 8. 平成28年度生鮮魚介類を原因食とする原因物質不明食中毒の原因究明に関する研究

原因物質不明有症苦情事例の原因究明のため地方自治体からの検体受け入れを開始した。44事例から65検体を収集し解析を行ったところ、近年急増しているカンパチの生食に伴う有症苦情事例（平成27年：16事例、患者数186名）の検体から粘液胞子虫*Uncinaria stenocephala*を検出した。市場流通品のカンパチではこの寄生虫は検出されなかったものの、*U. stenocephala*がカンパチの生食に伴う有症苦情事例の原因微生物である可能性が示唆された。

## 研究業績

### 1. 医薬品の衛生微生物に関する研究

(1) マイコプラズマ否定試験に用いるマイコプラズマ参照品確保と供給に関する研究（一般試験研究費）

第十七改正日本薬局方 参考情報 バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品の製造に用いる細胞基材に対するマイコプラズマ否定試験に適用可能なマイコプラズマ参照品の培養と供給に関する環境整備を目的として、新たに（独）製品評価技術基盤

機構 バイオテクノロジーセンター (NBRC) が分譲を開始したATCC 23838に由来する*M. arginini* NBRC 111899を含むマイコプラズマ参照菌株 (アコレプラズマを含む) の培養と力価の測定, NATによる評価を行った。メーカーによるバリデーション結果が公表されているMycoFinderを用いてリアルタイムPCRによるNATを行い, マイコプラズマ参照品7菌種すべてが10 CFU/mLで検出可能だったことから, 本研究で調製したマイコプラズマ参照品はマイコプラズマ否定試験に適用可能であることを見出した。

- (2) iPS細胞等由来樹状細胞を用いたエンドトキシン等発熱性物質検出法の開発 (受託研究・創薬基盤推進研究事業)

末梢血等を用いて発熱性物質を検出する単球活性化試験法 (monocyte activation test, MAT) の代替法として, 炎症性サイトカインを産生するヒトiPS細胞から分化誘導した単球またはヒト樹状細胞を用いた検出法の構築を目的とし, 健康人ボランティアの末梢血単核球から単球, 未成熟樹状細胞及び成熟樹状細胞を分化誘導してサイトカインプロファイルの解析に供した。得られた細胞をエンドトキシンで刺激して産生する炎症性サイトカインの検出を行い, 単球を刺激するMATでは炎症性サイトカインとしてIL-1 $\beta$ を, 未成熟樹状細胞を刺激する樹状細胞活性化試験ではTNF- $\alpha$ を, 成熟樹状細胞を刺激する樹状細胞活性化試験ではIL-6をそれぞれ測定することにより, エンドトキシンの検出が可能だった。試験に用いた細胞種の中で, 単球が最も高感度にエンドトキシンを検出可能であった。健康人ボランティアの末梢血単核球から単球, 未成熟樹状細胞及び成熟樹状細胞を分化誘導してサイトカインプロファイルの解析に供するとともに, 単核球にOCT3/4, SOX2, KLF4及びc-MYCを導入してiPS細胞を得た。理研BRCから導入した細胞を含めて, ヒトiPS細胞から単球及び樹状細胞の分化誘導を試み, CD14陽性の単球が得られた。

- (3) 微生物由来核酸の多項目検出に関する研究 (一般試験研究費)

医薬品等に混入する可能性のある細菌と真菌の同時網羅検出法として, 次世代シーケンサーの活用を試みた。既知の細菌と真菌の混合試料から予想通りの菌属推定が可能であったことから, 検出技術が構築できたと判断された。

- (4) CD133由来MMP-9陽性細胞の血管新生促進作用に関する研究 (受託研究・創薬基盤推進研究事業)

培養したCD133細胞をマウスに投与し虚血部位に浸潤することを示した。遺伝子発現解析やフローサイトメーターの解析からメタロプロテアーゼ-9 (MMP-9)

に着目すると, 細胞表面にMMP-9を発現するCD133細胞由来MMP-9陽性細胞は強い浸潤能とサイトカイン産生能をもち, 血管新生を促進するものと考えられた。

- (5) オゾン過酸化水素混合ガス滅菌法とエンドトキシン等発熱性物質不活化に関する研究 (受託研究・創薬基盤推進研究事業)

乾熱処理 (250°C, 2時間) より低温で乾燥条件下の発熱性物質を不活化する方法の開発を目的とし, エンドトキシン不活化能を有するオゾン過酸化水素混合ガスを暴露の有効性を検証するため, 暴露した試験材料の薄板を用いて細胞毒性試験を行った。エンドトキシン不活化能を示すオゾン過酸化水素混合ガス条件下で暴露した試験材料は, 超高分子量ポリエチレンと真鍮には細胞毒性がないが, 塩化ビニルは細胞毒性を示した。一方, 低濃度のオゾン過酸化水素混合ガスの暴露では, 細胞毒性を示さなかった。細胞毒性が生じない条件下でのエンドトキシン不活化の実現には, 混合ガス濃度の低下と暴露時間の短縮などの条件設定が必要なることを明らかにした。

## 2. 食品微生物に関する研究

- (1) 食品での新たな病原大腸菌のリスク管理に関する研究 (厚生労働科学研究費)

腸管毒素原性大腸菌の食品での検出に優れた増菌培養, 分離培養, 免疫磁気ビーズ法, 特異的毒素遺伝子を検出するための遺伝子検出法 (リアルタイムPCR法) を見出した。

- (2) 食品における腸管出血性大腸菌の凍結損傷の検討 (一般試験研究費)

血清群O157について冷凍野菜製品中での凍結損傷の発生の割合を測定したところ, 凍結損傷菌の割合は低く死滅する割合の方が高かった。また, 試験法の検討を行ったところ, 凍結による影響は少なく, 十分に検出されることが示された。

## 3. 真菌に関する研究

- (1) 国内流通食品におけるマイコトキシン産生菌の検出法の開発に関する研究 (厚生労働科学研究費)

ステリゲマトシスチン産生菌を多菌種含む*Aspergillus section Versicolores*群について, 米や加工食品をはじめとした様々な国内流通食品由来株を約50株収集した。これらの株について $\beta$ チューブリン遺伝子のシーケンスを行い, 系統解析による菌種の同定を行ったところ, *Versicolores*群のうち*A. creber*など10菌種が含まれることが示され, 本遺伝子における菌種特異的な塩基配列を検出することができた。続いて, ステリ

グマトシスチン産生菌種のみを検出し、非産生菌種である*A. sydowii*を検出しない迅速検出法の開発を行った。培養によらない分子生物学的手法による方法として、上述した菌種特異的塩基配列情報を元に、ターゲット菌種のみを特異的に増幅するPCRプライマーのデザインを行った。国産米の表面洗浄液に対して本プライマーによるPCRを適用したところ、*A. sydowii*による非特異的な増幅は見られず、ターゲット菌種による増幅パターンが得られることを確認した。

- (2) 東日本大震災後に発生した小児へのアレルギー性健康被害への対応に関する研究（厚生労働科学研究費）

震災後に見られた小児のアレルギー疾患の増加が、住環境の真菌汚染と関連したものである可能性について検討した。宮城県石巻市内に居住する小学2年生約1100名を対象として、アレルギー疾患の有症率調査、および調査を希望した対象者について、寝具や寝室中の布製品の付着物を採取し、ここに含まれる真菌汚染量調査を行った。その結果、研究対象となった小児の寝具においては、全ての対象者について平均的に総真菌数が高いという結果は得られなかったが、アレルギー性の強い*Aspergillus*属菌の割合が高かった世帯が散発していたことが明らかとなった。

- (3) 水害被災地における真菌アレルギー患者の免疫血清学的検査の妥当性向上に関する研究（文部科学省科学研究費）

宮城県石巻市において、共同研究者医師の協力を得て、津波浸水世帯、仮設住宅住民等に居住する医療機関受診者または集団検診受検者から、喘息やアレルギー性気管支肺真菌症等の有病率についての情報を得て、水害被災地におけるアレルギー患者の発生実態の把握を行った。また、これらの住民から採取した血清を得た。被災地室内で多く見られる*Eurotium herbariorum*、*E. amstelodami*、*Aspergillus restrictus*の抗原エキスを精製し、昨年度構築した化学発光ELISA法を特異的IgE抗体濃度測定に適用したところ、臨床の場では最も抗原性が強い真菌であると考えられている*Aspergillus fumigatus*よりも、上述3菌種に対する抗体陽性率のほうが高値であることが明らかとなった。高濃度真菌汚染が進行している住宅室内では、*A. fumigatus*以外の実際に汚染している菌種のほうが、アレルゲンとしての重要性が高いことが示唆された。

- (4) 住宅室内真菌叢におけるアレルゲンの多様性に関する真菌の系統分類学的検討（一般試験研究費）

室内真菌叢における高検出菌種について、遺伝的・生化学的な多様性および共通性を認識することを目的とし、分子分類学的手法を用いた検討を行った。住宅

室内の空気およびハウスダストから、優占菌でありかつアレルギー性が強い*Aspergillus*属菌を多数分離収集し、それらの株のβチューブリン遺伝子のシーケンスを行い、分子系統解析による菌種の同定を行った。その結果、多様な菌種が検出されたが、*A. glaucus*、*A. restrictus*、*A. penicillioides*、および*A. versicolor*が多くを占めることが明らかとなった。臨床の場でも最もヒトへの健康危害性が最も高いと考えられている*A. fumigatus*はほとんど検出されず、これまでアレルゲン性・感染性についての知見が少ない菌種に対する解析を行う重要性が高いことが明らかとなった。

#### 4. 真菌産生毒素に関する研究

- (1) 国際的に問題となる食品中のカビ毒の安全性確保に関する研究（厚生労働科学研究費）

330検体を対象とした汚染実態調査の結果、ステリグマトシスチンは小麦粉、エン麦、ライ麦、ハト麦、雑穀米、コーングリッツ、アーモンド及びコーヒーにおいて陽性検体（定量限界値0.05 μg/kg）が認められた。陽性率が最も高かったのはライ麦の50%、次いでコーヒーの40%であった。最高濃度はライ麦における7.1 μg/kgであった。ジアセトキシシルベノールについてはハト麦のみから63%の陽性率で検出され、最高濃度は137 μg/kgであった。以上の結果から、日本に流通する食品にSTCとDASが混入している実態が明らかになり、実態調査を継続してリスク評価を行うための情報を取得する必要性が示唆された。

- (2) アフラトキシン生産阻害物質の作用機構の解析（一般試験研究費）

アフラトキシン生産阻害剤であるブラストサイジンSの誘導体を調製し、活性を調べた。その結果、カルボキシメチルエステル誘導体に非常に強いアフラトキシン生産阻害活性が認められた。この誘導体の酵母や大腸菌などの微生物に対する作用はブラストサイジンSと同様であり、アフラトキシン生産阻害に対する特異性の高いため、実用化が期待される誘導体であることが示された。

#### 5. 寄生虫に関する研究

- (1) *Kudoa septempunctata*の凍結保存方法の確立（厚生労働省科学研究費）

*K. septempunctata*は実験室での人工培養が出来ないため、毒性メカニズムの解明や予防法の確立などの研究に支障が出ている。そこで、人工培養に代わるものとして、胞子の凍結保存を確立した。本法を用いると保存開始から2年の時点で70%以上の胞子が生存しており、保存した胞子はヒト腸管細胞に対して毒性を

保持していることも確認できた。

(2) *Unicapsula seriolae*の定量的検査法の開発に関する研究（一般試験研究費）

カンパチが原因食の有症苦情事例の原因微生物と考えられる*U. seriolae*に対する定量リアルタイムPCR法を確立した。本法は特異性、定量性に優れ、100コピーという低濃度から検出することが出来る。今後、発症に必要な*U. seriolae*量を推定するのに有用であると思われる。

(3) *Kudoa septempunctata*の駆虫薬候補物質の検索に関する研究（一般試験研究費）

*K. septempunctata*を死滅させるためには凍結するのが最も効果的であるが、ヒラメの肉質が低下するため利用されていない。そこでヒラメの魚体に寄生する*K. septempunctata*を駆虫するための候補物質のスクリーニングを行う。本年度はスクリーニングに必要な*K. septempunctata*の生死を定量化できる方法を開発した。

## 有機化学部

部長 出水庸介  
前部長 栗原正明

### 概要

有機化学部では医薬品等の各種化学物質の有効性及び安全性に関する有機化学的試験及び研究を行うとともに、生理活性物質の合成、構造と機能、反応性、構造活性相関並びに生体分子との相互作用に関する有機化学的研究を実施している。

当部は、厚生労働省管轄の研究所の中で唯一の有機化学を研究分野としている部である。有機化学、有機合成化学、計算機化学、メディシナルケミストリー、ケミカルバイオロジー、機器分析化学を基盤として、基礎的研究分野からレギュラトリーサイエンスに関する諸研究を推進すると共に所内の他の研究部門への研究支援、共同研究を積極的に推進している。遺伝子医薬部とはプロテインノックダウン法等の共同研究を行っている。生薬部、薬理部とは危険ドラッグに関する共同研究を行っている。

平成28年度の研究業務として1) 有用生理活性物質の合成及び化学反応性に関する研究、2) 有害物質の構造決定及び毒性評価に関する有機化学的研究、3) 薬物と生体分子の相互作用の解析に関する研究、4) 医薬品の品質確保に関する研究などを行った。

研究員の受け入れに関しては、宮田直樹博士（名古屋

市立大学薬学部特任教授）、西尾俊幸博士（日本大学生物資源科学部教授）、福原潔博士（昭和大学薬学部教授）に客員研究員として参画いただいた。

協力研究員として袴田航博士（日本大学生物資源科学部准教授）、大庭誠博士（長崎大学薬学部准教授）と共同研究を行った。

国際学会発表のため、出水室長は、34<sup>th</sup> European Peptide Symposium & 8<sup>th</sup> International Peptide Symposium（平成28年9月、ライプツィヒ、ドイツ）に外国出張した。

厚生労働省の共同利用型大型機器の管理に関しては、高分解能核磁気共鳴装置（バリアン400MHzNMR及び高感度プローブ付600MHzNMR）及びリガク単結晶X線結晶構造解析装置の管理・運営を行った。

### 業務成績

当部職員は、以下の活動を実施した。

薬事・食品衛生審議会薬事分科会の化粧品・医薬部外品部会及び毒物劇物部会、毒物劇物調査会の委員として活動に協力した。

（独）医薬品医療機器総合機構（PMDA）専門委員（総合委員会、総合小委員会、医薬品名称委員会、化学薬品委員会）として、日本薬局方の改正作業に協力した。

PMDA専門協議において医薬品一般名称（JAN）の作成に協力した。

危険ドラッグの包括指定に関して、カチノン系化合物の指定範囲を決定するため定量的構造活性相関（QSAR）による解析研究を行った。

### 研究業績

#### 1. 有用生理活性物質の合成及び化学反応性に関する研究

- 1) 安定なヘリカル構造を形成できるペプチドの設計・合成を行った。また、その一部を用いてDDSキャリアペプチドへの展開を行った。
- 2) グラム陰性菌、グラム陽性菌に対して強い抗菌作用を持つペプチドの開発を行った。
- 3) エストロゲン受容体のリガンドであるタモキシフェンに修飾長鎖アルキル基を導入した化合物のタンパク質分解誘導作用を評価した。（文科科研費）

#### 2. 有害物質の構造決定及び毒性評価に関する有機化学的研究

- 1) 炭素鎖を延長したカチノン系化合物の包括規制を行った。（厚労科研費）
- 2) 新規流通危険ドラッグ成分の生物活性予測法について、その適用の妥当性について検討した。（厚労科研費）

- 3) 開発した構造類似性のみに基づいた毒性予測法を新規な化合物群に適用した。(厚労科研費)
- 4) ジフェニルメタン誘導体を合成し、CB1受容体に対する活性評価を行った。(精神・神経疾患研究開発費)
- 5) 3種のタンパクの構造からホモロジーモデリングでCB1受容体の構造を構築し、リガンドのドッキングシミュレーションを行った。(厚労科研費)
- 6) 重要なDNAアダクトの合成を行った。

### 3. 薬物と生体分子の相互作用の解析に関する研究

- 1) AhRをユビキチンリガーゼとして用いるプロテインノックダウン法の開発を行った。(創薬基盤推進研究事業)
- 2) 核内受容体のリガンドとして、ジフェニルメタン構造を有する分子の合成を行った。
- 3) Notch受容体を分解誘導するペプチドの開発を行った。
- 4) post-modificationが可能な機能性ペプチドの合成を行った。(文科科研費)
- 5) エストロゲン受容体、アンドロゲン受容体を標的とした転写活性化阻害ペプチドの開発を行った。(文科科研費)

### 4. 医薬品の品質確保に関する研究

- 1) 日本薬局方への不純物情報の収載に関して、記載方法の整備を行った。(厚労科研費)
- 2) 日局データベースの記載事項・内容の拡充を行った。以上の研究は、沖津航陽、藤里卓磨、小林寛幸、靄島一史の研究生・実習生及び所内関連各部の協力を得て行った。

研究の成果は、下記学会等で発表した。

国際学会では、34<sup>th</sup> European Peptide Symposium & 8<sup>th</sup> International Peptide Symposium, 国内学会では、第20回日本がん分子標的治療薬学会 (2016.5), ケミカルバイオロジー第11回年会 (2016.6), 第68回ビタミン学会 (2016.6), 第32回DDS学会 (2016.7), 第48回若手ペプチド夏の勉強会 (2016.7), 第60回日本薬学会関東支部大会 (2016.9), 第10回バイオ関連化学シンポジウム (2016.9), 第53回ペプチド討論会 (2016.10), 第34回メディシナルケミストリー学会 (2016.11), 日本バイオマテリアル学会シンポジウム2016 (2016.1), 日本薬学会第137回年会 (2017.3) 等で発表した。また論文及び総説・解説等は、*Sci. Rep.*, *J. Exp. Med.*, *Bioorg. Med. Chem.*, *Tetrahedron*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, *MedChemCommun*, *Chem. Pharm. Bull.*, *Med. Chem.*, *Mol. Pharmacol.*, ビタミン学会誌等に発表した。

## 生 化 学 部

部 長 近 藤 一 成

### 概 要

生化学部では、業務関連物質の生化学的試験研究として、新開発食品の検知法開発・安全性評価、食品等のアレルギー、放射線安全管理、生体の生化学的機能制御に関する研究を行っている。

平成28年度は、主に以下の6つの課題について研究業務を実施した。(1)免疫系細胞の機能に関する研究、(2)代謝機能に及ぼす医薬品等の影響に関する生化学的研究、(3)遺伝子組換え食品の検査法・安全性に関する研究、(4)健康食品の安全性・自然毒のリスクに関する研究、(5)食物中アレルギー物質に関する研究、(6)放射線安全管理及び関連分野に関する研究である。

人事面では、平成29年1月15日付けで第二室主任研究官野口秋雄が退職した。また、昭和薬科大学西島正弘教授を客員研究員として、独立行政法人農研機構食品研究部門佐藤里絵研究員を協力研究員として受け入れた。外国出張は、以下の通りである。蜂須賀暁子室長は保健物理学会にて福島原子力発電所事故後の食品からの放射性物質の摂取量について発表した(米国・スポケーン, 平成28年7月17日~22日)。中村公亮室長は単一細胞中のゲノム、及び、エピゲノムを高感度かつ網羅的に解析する技術開発の研究を行うため、米国立衛生研究所へ留学した(米国・ベセスダ, 平成28年9月20日~平成29年3月19日)。安達玲子室長は欧州動物実験代替法評価センター科学諮問委員会皮膚感作性ワーキンググループ会議に出席し、新規皮膚感作性試験法の第三者評価に関する議論を行った(イタリア・イスプラ, 平成28年5月16日~21日)。また、第130回国際分析化学学会で日本の伝統的発酵食品中に残存する食物アレルギーの解析に関する研究成果を発表した(米国・ダラス, 平成28年9月18日~23日)。為広紀正主任研究官は第56回米国毒性学会で食物アレルギーの経皮感作性の解析に関する研究成果を発表した(米国・ボルチモア, 平成29年3月12日~18日)。

なお、曾我慶介研究員は、平成28年度放射線安全取扱部会年次大会において、最優秀ポスター賞を受賞した。

### 業務成績

#### 1. 新開発食品関係

- 1) 遺伝子組換え食品検査法の各試験検査機関における技能確認のため、多機関による遺伝子組換えコメの検査法(DNA検体調製法, リアルタイムPCR法)を対象として外部精度管理試験を実施した(食品・添加物等規格基準に関する試験検査費, 医薬食品局食品安全

部基準審査課新開発食品保健対策室)。

- 2) 安全性未承認GM食品監視対策のため、遺伝子組換えサケ系統特異的検知法の開発を行った。また、未承認遺伝子組換えコムギのコンストラクト及び系統特異的検知法開発を行った(食品・添加物等規格基準に関する試験検査費, 医薬食品局食品安全部監視安全課)。
- 3) 高度加工食品からのDNA抽出の検討を行い、また、消費者庁通知の改訂を行った(消費者庁消費者政策調査費, 消費者庁食品表示課)。

## 2. 食物アレルギー関係

医師および患者向けの食物アレルギー関連資料(加工食品のアレルゲン含有量早見表, 食物アレルギーひやりはっと事例集)の改訂を行った(消費者庁消費者政策調査費, 消費者庁食品表示課)。

## 3. 放射線管理業務及び関連分野に関する研究

平成28年度放射線業務従事者22名(他一時立入者登録11名), 取扱等業務従事者11名, 1MeV以下の電子線等取扱等業務従事者18名の登録があった。放射線管理業務としては食品中放射性セシウム, ストロニウム等の分析等所内の業務対応可能な施設の構築及び維持のほか, 所内の放射線使用に関する教育指導も含めた全般に対応した。また, 平成28年10月19日に法令に基づく原子力規制庁の立入検査に対応した。

食品等試験検査(食品中の放射性物質の摂取量等調査)のため, トータルダイエツトスタディ調査を食品部と行った(食品・添加物等規格基準に関する試験検査費, 医薬食品局食品安全部基準審査課)。

食品等試験検査(食品中の放射性物質等実態調査)のため, 基準値の検証を食品部と行った(食品・添加物等規格基準に関する試験検査費, 医薬・生活衛生局食品安全部監視安全課)。

## 4. その他

- 1) 国立保健医療科学院食品衛生危機管理コース(平成28年1月)で, 次世代遺伝子組換え技術とこのによる食中毒について講義を行った。
- 2) 薬事・食品衛生審議会の放射性医薬品基準改正検討委員会, 内閣府食品安全委員会専門調査会, 内閣府消費者委員会食品表示部会に協力を行った。

## 研究業績

### 1. 免疫系細胞の機能に関する研究

- 1) 「医薬部外品及び化粧品配合成分の安全性確保のための規格等に関する研究」として, 医薬部外品・化粧品等に使用されるタンパク質性原材料について, 動物

モデル実験系を用いて経皮感作性の検討を行った。また, 実験系標準化のための陽性対照物質に関する検討を行った(医療研究開発推進事業費補助金)。

- 2) 「抗原性物質への免疫応答に対するナノマテリアル経皮曝露の影響に関する評価手法の開発研究」として, マウスを用いるin vivo評価系を用いて, 酸化チタンナノマテリアルが抗原タンパク質による経皮感作に及ぼす影響について検討した(厚生労働科学研究費補助金)。
- 3) 「バイオテクノロジーを用いて得られた食品のリスク管理及び国民受容に関する研究」として, 導入タンパク質のアレルゲン性予測に必要とされる既存アレルゲンとの構造相同性の評価に利用する目的で, アレルゲンデータベース(ADFS)のアレルゲンデータの整備, エピトープ情報の追加を行った(厚生労働科学研究費補助金)。
- 4) 「食物アレルギーにおけるアレルゲン経皮感作のメカニズム解析及びマーカー分子の探索」として, 食物アレルゲンタンパク質による経皮感作について, 動物モデルを用い, 関与するサイトカイン等に関する検討を行った(科学研究費補助金(日本学術振興会))。

## 2. 代謝機能に及ぼす医薬品等の影響に関する生化学的研究

- 1) 危険ドラッグ成分の薬理活性の簡便迅速評価法として, エクオリンとセロトニン受容体を発現させた培養細胞を用いたアッセイ系を検討し, 近年流通した危険ドラッグ成分および製品を分析した(厚生労働科学研究費補助金)。

## 3. 遺伝子組換え食品の検査法・安全性に関する研究

- 1) 「新開発バイオテクノロジーを用いて得られた食品のリスク管理と国民受容に関する研究」(厚生労働科学研究費補助金)で, 以下の研究を行った。新育種法(NBT)の一つであるOligo-directed mutagenesis(ODM)を使用して開発された作物のゲノム変異解析法の性能比較を行った。遺伝子組換えコンストラクトや遺伝子断片の挿入位置解析のための検査技術の確立を行った。また国内外でのNBTを用いた作物および動物の開発状況, および主要国の規制制度を調査整理した。
- 2) 「発芽前後におけるGMダイズの遺伝子発現プロファイルに関する基盤研究」(厚生労働科学研究費補助金)で, 野生型ダイズ品種別及びSync1を高発現させた遺伝子組換えダイズ品種のRNA-Seq解析を行い, 発現量の差のある発芽遺伝子の特定, 並びに, 定量解析手法の開発を行った。

#### 4. 健康食品の安全性・自然毒のリスクに関する研究

- 1) 「我が国で優先すべき生物学的ハザードの特定と管理措置に関する研究」において、高等植物およびきのこ毒の中毒被害低減と中毒発生時の原因種特定のための簡易および確定遺伝子検査法開発に関する研究を行った。野外でも可能な検査法の検討も行った（厚生労働科学研究費補助金）。
- 2) 「急性脳症解明のための細胞核とミトコンドリアにおける細胞死制御分子の機能解析」において、細胞核における役割を明らかにするために細胞死制御分子が核に移行できない変異細胞株の樹立を行った（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

#### 5. 食物中アレルギー物質に関する研究

- 1) 「各種食物アレルゲンの解析並びにアレルゲンを含む食品の検査法の応用及び改良等」として、各種食物アレルゲン（発酵食品中の小麦等、果実類、大豆、甲殻類、魚卵）に関する解析を行った。また、現行のアレルゲンを含む食品の検査法について、確認検査法の改良に関する検討を行った（消費者庁消費者政策調査費、消費者庁食品表示課）。

#### 6. 放射線安全管理及び関連分野に関する研究

平成23年3月の福島原子力発電所事故に起因する食品中放射能基準値に対応した検査法の普及に努め、食品中の放射性物質の検査に係る信頼性の向上に資するため、放射能検査における問題点とその対策に関する研究を行った（厚生労働行政推進調査事業費補助金）。食品に含まれるポロニウム分析法の簡便化、化学分離を行わない直接試料調製法（ステンレス板電着法と銀板自然沈着法）を検討した（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

### 安全情報部

部 長 畝 山 智香子  
前部長事務取扱 奥 田 晴 宏

#### 概 要

安全情報部は、医薬品、食品の安全性確保のための安全性情報の科学的、体系的な情報の集積、解析、評価、提供及びそれらに係わる研究業務を行っている。平成28年の業務としては、前年度に引き続き、医薬品及び食品の安全性に関する海外の最新情報、緊急情報及び学術情報を調査し、「医薬品安全性情報」、「食品安全情報」として定期的に発行するとともにwebサイトにおいて提供した。さらに、図書情報サービス、及び国立医薬品食品

衛生研究所報告編集業務等を行った。

人事面では、平成28年8月1日付けで畝山智香子第三室長が部長に昇任し、奥田副所長の部長事務取扱は解除になった。また平成29年1月1日付けで登田美桜主任研究官が第三室長に昇任、第二室の主任研究官として田村克博士が新規採用された。

海外出張としては、登田主任研究官が、第10回コーデックス食品汚染物質部会（ロッテルダム・オランダ、平成28年4月4日～8日）に出席した。窪田室長が、食品微生物に関する国際集会Foodmicro2016（アイルランド・ダブリン、平成28年7月19日～22日）に参加し、発表を行うとともに海外の食中毒関連情報の収集を行った。また2016年次国際食品保全学会学術集会IAFP2016（米国・セントルイス、平成28年7月31日～8月3日）に参加し、発表を行うとともに海外の食中毒関連情報の収集を行った。青木主任研究官が、第32回国際薬剤疫学会年次総会（アイルランド・ダブリン、平成28年8月24日～28日）に参加し、市販後医薬品の副作用シグナルの検出、安全対策に関する最新情報の収集、調査を行った。

#### 業務業績

##### 1. 医薬品の安全性情報に関する業務

WHO、米国FDA、EU EMA、英国MHRA、Health Canada、豪州TGA、ニュージーランドMEDSAFEなどの海外公的機関から発信される医薬品の安全性に関わる最新情報、規制情報、評価情報等を収集、評価し、「医薬品安全性情報」として隔週で行政、PMDAなどの関連部署に配信した。また研究所のwebサイトを通じて一般にも情報提供を行った。さらに国際的な医学雑誌から医薬品の副作用に関する論文を収集して検討し、行政などの関連部署に詳細な情報提供を行った。

##### 2. 食品の安全性情報に関する業務

食品の安全性に関わる国際機関（WHO、FAO、コーデックス委員会、IARC等）や各国担当機関（EUのDGSANCOおよびEFSA、米国FDA、USDA、CDC、英国FSA、カナダCFIA等）の最新情報、規制情報、評価情報等、及び主要な学術雑誌を調査し、重要な情報を要約した「食品安全情報」（隔週刊）を定期的に発行した。また、国内外で新たに生じた食品安全上の課題について詳細な調査を行い、行政のリスク管理に反映させると共に、関連機関における情報共有をはかった。「食品の安全性に関する情報」webサイトを作成し、調査した情報を一般にも提供した。

##### 3. 図書・情報サービス

- 1) 雑誌類の管理と相互貸借

雑誌は、87タイトル（和雑誌：14、洋雑誌：73）を購読した。また、図書は、611冊を受け入れるとともに4,466冊を除籍し、単行本は10,400冊、製本雑誌は31,009冊となった。

文献の相互貸借事業に関しては、外部から42件の依頼を受け、外部へ125件を依頼した。

## 2) 図書情報検索サービス

電子ジャーナル及び有料Web情報検索ツール4件を前年に引き続き導入した。

## 3) 国立医薬品食品衛生研究所報告編集業務

国立医薬品食品衛生研究所報告(平成28年, 第134号)の作成と配布に関し、当所の国立衛研報告編集委員会に協力した。

## 研究業績

### 1. 医薬品の安全性に関する研究

#### 1) 医薬品の安全性に関する情報の科学的・体系的収集、解析、評価に関する研究

医薬品の安全性に関する海外公的機関の最新の勧告や規制情報等について、根拠となった公表文献等を調査・検討し、情報提供した（26号発行、総ページ数480ページ）。国際的な医学雑誌からは、小児片頭痛によく用いられる医薬品での有効性欠如・有害作用、がん分子標的治療に伴う心血管毒性、NSAIDと心不全のリスク、妊娠中の抗てんかん薬使用の妊娠転帰への影響、青少年および成人での抗うつ薬使用の有効性とリスクなどに関する最新情報の提供を行った（一般試験研究費）。

### 2. 食品の安全性に関する研究

#### 1) 食品の安全性に関する情報の科学的・体系的収集、解析、評価に関する研究

食品の安全性に関する国際機関や各国担当機関の最新情報、規制情報、アラート情報及び文献等を調査・収集し、「食品安全情報」(隔週刊)を26報発行した。「食品安全情報」はwebで一般公開している。また、国内外で新たに生じた食品安全上の問題や健康への影響が懸念される課題等について、網羅的に情報を収集し、検討した（例：米国におけるエジプト産イチゴ喫食によるA型肝炎アウトブレイク、米国におけるフィリピン産ホタテ喫食によるA型肝炎アウトブレイク、欧州におけるポーランド産卵の喫食によるサルモネラアウトブレイク等）。食品添加物及び農薬・動物用医薬品データベース及びwebサイトで提供している食品関連情報について、情報の追加・更新を行った。また各種アウトブレイクに関する食品関連情報関連のwebサイトの更新を適宜行った（一般試験研究費）。

#### 2) 広域・複雑化する食中毒に対応する調査手法の開発に関する研究

急性下痢症疾患による被害実態推定のモデル研究として、M県の臨床検査機関における積極的サーベイランスおよび全国を対象とした民間検査機関からのデータを電話住民調査データと組み合わせた被害実態推定を行った。厚生労働省院内感染対策サーベイランス(JANIS)への菌検出報告数から被害実態の推定を行った。2008～2015年にJANISに報告された菌検出数を用い、それにJANISデータの住民カバー率、電話住民調査の結果から求めた下痢症患者の医療機関受診率および受診者の検便実施率等の因子を推定モデルに導入することで、モンテカルロシミュレーション法により食品由来下痢症患者数の推定を行なった（厚生労働科学研究費補助金）。

#### 3) 全国における食品への異物混入被害実態の把握研究

全国の自治体に報告された食品への異物混入事例のデータのうち約3年分を集計し、異物の種類、異物の大きさ、混入が発生した食品の種類、健康被害の有無等を検討することで異物混入の被害実態の把握を行った（厚生労働科学研究費補助金）。

#### 4) 食中毒関連情報調査

食中毒調査支援システム(NESFD)データベースへの食中毒事件調査結果詳報の新規データの入力および更新を行った。また隔週で発行している「食品安全情報」のデータベースへの入力を行った。食中毒関連のメディア情報を収集し、毎日関係者に配信するとともにNESFDデータベースへの入力を行った（食品等試験検査費, 医薬・生活衛生局食品安全部監視安全課）。

#### 5) 諸外国における乳児用調整乳に係る規制等に関する調査

諸外国(CODEX, 米国, EU, 豪州やニュージーランド等)における乳児用調整液状乳に係る規制(法体系, 製造基準等)についての調査を行った（食品等試験検査費, 医薬・生活衛生局食品安全部基準審査課）。

#### 6) 輸出国における食品の病原微生物等による汚染状況等調査

2015年9月～2016年9月に発信された食品および飼料に関する早期警告システム(RASFF)の通知および米国食品医薬品局(US FDA), 米国農務省食品安全検査局(USDA FSIS), カナダ食品検査庁(CFIA)の回収情報の内容を検討することで、特にアジアおよびTPP関連諸国を原産国とする食品の微生物に関する情報を収集し、汚染実態を検討した（食品等試験検査費, 医薬・生活衛生局食品安全部基準審査課）。

#### 7) 震災に起因する食品中の放射性物質ならびに有害化学物質の実態に関する研究

震災によるリスクの変動は放射性物質や化学汚染物質より消費者の行動の影響の方が大きいことが示唆されたので、適切にリスク管理を可能にする情報提供のありかたについて引き続き検討した（厚生労働科学研究費補助金）。

- 8) 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究の分担研究

難燃剤として使用されている過フッ素化合物の情報を収集し報告した（厚生労働科学研究費補助金）。

- 9) 輸出国における農薬等の使用状況等調査

諸外国の残留農薬・動物用医薬品モニタリング計画を調査し、検査対象項目、検出・違反頻度の多い品目・生産国・農薬/動薬等をまとめ、我が国と比較した。また、我が国と諸外国で設定されたADI・ARfDの一覧を作成した（食品等試験検査費、医薬・生活衛生局食品安全部監視安全課）。

- 10) 亜麻の実中のシアン化合物に関する調査

亜麻の実中のシアン化合物のリスクプロファイルシート作成と文献収集を行った（食品等試験検査費、医薬・生活衛生局食品安全部基準審査課）。

- 11) 食品に残留する農薬の管理手法の精密化と国際的整合性に関する研究

農作物における残留農薬基準値の適合判定のための検査部位について、食品分類も考慮しつつコーデックス委員会と我が国の設定状況を比較し、今後我が国が見直すべき点をまとめた（厚生労働行政推進調査事業費補助金）。

- 12) 国際食品規格策定プロセスを踏まえた食品衛生規制の国際化戦略に関する研究

コーデックス食品汚染物質部会での討議の経緯を課題毎にまとめるとともに、食品汚染物質の規格基準に関し、国際的な整合性をはかる上で我が国の食品安全行政の課題を検討した（厚生労働行政推進調査事業費補助金）。

## 医薬安全科学部

部 長 齋 藤 嘉 朗

### 概 要

医薬品の安全性に対する国民の関心の高まりと共に、副作用の実態を明らかにし、その発症を予測・回避しようとするような知見を得ること、さらにその知見に基づいた安全な投薬法の開発や行政施策への反映は、今後ますます社会的な要請が大きくなると考える。当部では、医薬品の開発効率化及び適正使用推進に資することを目的に、

医薬品の安全性に関する情報の解析及び評価、医薬品による副作用発現の予測及び防止その他の医薬品の安全性の確保に関する研究を行っている。具体的には、医療情報データベース等を用いる薬剤疫学研究やアジア地域における医薬品の有効性・安全性に関する民族差研究、医薬品の有効性・安全性バイオマーカーの探索、検証及び評価に関する研究、副作用発症機構の解明や発症予測系の確立に関する研究を主として行っている。

重症副作用に関するゲノムバイオマーカー探索研究では、横紋筋融解症（薬物性筋障害）に関し、新たにHLA型との相関を見だし論文化を行った。また先端的なメタボローム解析系を構築し、副作用試料、疾患試料等の解析を多くの共同研究機関と行っている。さらに、ICH、ISO等の国際的な行政基準作成にも積極的に関与するなど、厚生労働省、PMDAとの結びつきも強まっている。

人事面では、平成28年11月2日付けで主任研究官として荒川憲昭博士が採用された。また平成29年1月1日付けで非常勤職員として沖山佳生博士が採用され、第四室に着任した。長年にわたり活躍した前川京子室長は平成29年3月31日で退職し、同志社女子大学薬学部教授として赴任した。新天地での活躍をお祈りする。

海外出張は以下の通りである。齋藤嘉朗部長はバイオアナリシス関係の国際学会出席のため、米国に出張した（平成28年4月）。佐井君江室長、中村亮介室長は薬物過敏症会議（Drug Hypersensitivity Meeting 2016）へ出席のためスペインに出張した（同年4月）。齋藤公亮主任研究官は、北米生化学系学会合同年会2016へ出席のため米国に出張した（同年4月）。齋藤嘉朗部長、前川京子室長、齋藤公亮主任研究官は、第11回国際薬物動態学会での発表のため韓国に出張した（同年6月）。佐井君江室長、今任拓也主任研究官は、第16回国際薬剤疫学会での発表のため、アイルランドに出張した（同年8月）。前川京子室長は韓国応用薬理学会での講演のため、韓国に出張した（同年10月）。佐井君江室長は医薬品辞書の国際規格策定に関する会議（ISO/TC215 W6）へ出席のため、ノルウェーへ出張した（同年11月）。齋藤嘉朗部長、中村亮介室長は、重篤副作用に関する症例の集積・遺伝子解析に関する調査のため、厚生労働省医薬食品局安全対策課の鉄橋正士係長とカナダに出張した（同年12月）。齋藤嘉朗部長は、米国毒性学会での発表のため出張した（平成29年3月）。

### 業務成績

#### 1. 日本薬局方及び日本医薬品一般的名称データベースの開発

医薬品名称委員会及び医薬品名称専門協議と連携し、

有機化学部と共同で日本薬局方及び日本医薬品一般的名称データベースの開発を行った。

## 2. 医薬品使用実態調査・安全対策推進事業

研究用医療情報データを用いて、セロトニン再取り込み阻害薬とスタチン系薬剤の併用による血糖への影響、デノスマブによる低カルシウム血症のリスク要因の探索および安全性速報発出の影響について定量的評価を行った。

## 3. 遺伝子多型探索調査事業

重篤副作用の症例集積ネットワークや研究方法の改善等を目的として、カナダ・トロント大学における重症薬疹研究の研究体制、試料収集方法および解析手法の調査を行った。さらにカナダ保健省を訪問し、医薬品安全対策へのゲノム情報の反映について調査した。また薬物性肝障害について、25症例（累計235症例）の集積を行うと共にゲノム解析を行った。中間的な解析であるが、発症に関連する遺伝子多型を2種見いだした。遺伝子マーカーの調査に関しては、抗結核薬や抗がん剤等の報告を追加した。

## 研究業績

### 1. 医薬品の国内安全性情報の解析及び評価に関する研究

1) 個別症例安全性報告の国際標準規格の円滑な国内導入に向けた課題の調査・整理等に関する研究（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業）

国際的な安全性情報交換に必要な国際標準医薬品辞書の円滑な国内実装に向け、海外における実装準備状況、優先検討課題等について調査し、国内の既存医薬品コードとの対応も考慮した国内標準のあり方を検討した。

2) 医薬品等の市販後安全対策のための医療情報データベースの利活用方法に関する薬剤疫学研究（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業）

厚労省・PMDAが進めている医療情報データベース（MID-NET）を用いた薬剤疫学解析のための研究である。共同研究機関の医療情報データベースを用いて、薬剤性低カルシウム血症の検索式を構築し、これを用いたりスク要因の同定、ならびに行政施策の影響について解析した。

3) 東アジア地域での薬剤応答性における民族差に関する調査研究（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業）

東アジア地域における医薬品添付文書の記載の比較を、主として呼吸器・消化器系薬等6薬剤に関して行い、有効性や有害事象頻度に国間差を示す事例を見いだした。また、PON1, VKORC1, アドレナリン受容体等の薬物応答関連のゲノムバイオマーカー頻度の民族差に関し文献調査を実施した。

4) 薬物動態(薬物相互作用及びマイクロサンプリング)に関する研究（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業）

ICH S3A「トキシコキネティクス（毒性試験における全身的暴露の評価）に関するガイダンス」におけるQ&A（マイクロサンプリング）に関し、平成28年5月にStep 2bを完了した。パブリックコメントを募集し、意見に基づき改訂案を作成した。

5) 薬剤疫学データベースを用いた医薬品副作用の発現頻度に係る民族差に関する研究（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業）

副作用発現頻度の民族差に関する文献調査と共に、遺伝子多型頻度情報を基に、日本及び東アジア諸国のレセプトデータベースを用いた重症薬疹の民族差に関する解析プロトコル草案を作成し、各国の連携施設との調整を開始した。

### 2. 医薬品の安全性等に関するゲノム薬剤疫学・バイオマーカー研究

1) 市販後における重篤副作用（間質性肺炎、横紋筋融解症、重症薬疹等）の発症要因解明と安全対策に関する研究（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業）

重篤な副作用であり、医薬品の適正使用にとって大きな問題となっている横紋筋融解症、薬物性間質性肺疾患、重症薬疹の3種に関して、厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課、医薬品医療機器総合機構安全第二部、及び日本製薬団体連合会の協力の下、全国から副作用患者資試料（ゲノムDNA及び臨床情報）の集積を行った。これまでに横紋筋融解症では累計198症例（確定例184例）、薬物性間質性肺疾患では累計267症例（確定例123例）、重症薬疹では累計309症例（疑い例を含む確定例）に達した。重症薬疹に関し、SJS/TENの発症との関連が疑われたHLAについて、ペプチドの結合性及び被疑薬の直接的結合性に関する解析を行った。また、スタチンによる横紋筋融解症等で関連する遺伝子多型を同定した。さらに昨年度の解析から感染症との関連性が認められた重症薬疹ならびに薬物性肝障害に関し、海外の自発報告データベースを用いた検証を行った。

2) 新規低分子安全性バイオマーカー探索における標準的評価法構築（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・創薬基盤推進研究事業）

見出した非臨床における薬物性肝障害及び腎障害バイオマーカー候補に関して検証すると共に、新規低分子安全性バイオマーカー探索における標準的評価法を構築した。

3) 官民共同による重篤副作用バイオマーカー開発（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業）

薬物性肝障害、間質性肺炎、重症薬疹に関し、発症患者等の血液・尿・臨床情報収集を継続すると共に、間質性肺炎試料に関し、マイクロRNA、プロテオーム、メタボローム解析を行い、発症と関連するバイオマーカー候補の探索を行った。また既報の薬物性肝障害マーカー候補分子に関し、検証を行った。

4) 多層的オミックス解析による、がん、精神疾患、腎疾患を対象とした医療技術開発（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・創薬基盤推進研究事業）

血液試料から抽出・測定・解析を行い、測定・解析のためのマニュアルの最適化を行った。また、比較的对象とする代謝物の含有量が少ない、尿・脊髄液からの抽出法を最適化した。さらに、がん、精神疾患、腎疾患試料受け入れのための倫理申請を行い、承認を得た後に、試料の受け入れ、測定・解析を行った。

5) 精神・神経疾患治療薬及びがん治療薬におけるファーマコゲノミクス研究（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業）

がん分子標的治療薬を始めとする医薬品投与患者の投与前血漿を用いて、副作用発症に関連するバイオマーカー探索を行う。まず、倫理審査委員会の承認を得ると共に、試料の受け入れ・解析スキームを構築した。

6) 性差に基づく薬物療法の有効性・安全性の評価研究（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・女性の健康の包括的支援実用化研究事業）

主としてフッ化ピリミジン系薬剤の有害事象につき、その程度（軽度、重篤）と性差との関連において関連するバイオマーカーを探索する。まず、倫理審査委員会の承認を得ると共に、試料の受け入れ・解析スキームを構築した。

7) がんの個別化医療実現のための、分子標的薬に関するレギュラトリーサイエンス研究（名古屋市立大学）（厚労省・革新的医薬品等実用化促進事業）

血液がんに対する分子標的薬を対象に解析し、個別

化医療に関するレギュラトリーサイエンス研究を行う。ボルテゾミブ含有療法をうけた骨髄腫患者の治療前血清のメタボローム解析を継続し、すでに見出した治療効果及び神経障害発症と関連するバイオマーカー候補の検証を行った。また成果物文書「ゲノムバイオマーカーを用いた臨床試験と患者選択にかかる方法論」に関し、関連学会及び製薬協よりコメントを募集し、それに基づく修正を行って最終化した。

8) ゲノム薬理学の利用による安全・効率的な臨床試験を行うためのレギュラトリーサイエンス研究（東北大学）（厚生労働省・革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業）

アカデミア発の革新的医薬品（PAI-1阻害剤）の臨床試験を安全、効率的に行うためにゲノム薬理学を応用するレギュラトリーサイエンス研究である。候補化合物の動態に関与する肝取り込みトランスポーター分子種の関与を確認した。またオフターゲット効果の評価のため、リコンビナントHLA-Bタンパク質と抗てんかん薬との結合親和性の解析を行った。成果物文書「医薬品の非臨床および第I相臨床試験における遺伝子多型評価のための科学的情報」に関し、関連学会及び製薬協よりコメントを募集し、それに基づく修正を行って最終化した。

9) 多層的疾患オミックス解析における、メタボローム情報に基づく創薬標的の網羅的探索を目指した研究（一般試験研究費）

複数の疾患に関して、他のオミックス領域の情報も用いて、メタボローム測定結果を主とする知見をまとめた。

10) 抗がん剤の薬物応答予測法の開発と診断への応用（一般試験研究費）

オキサリプラチンの有効性・副作用情報と遺伝子多型との関連を検討するため相関解析を継続した。イマチニブ投与検体に関しても、遺伝子多型とトラフ値との関連を継続解析した。

### 3. 医薬品の副作用機序の解明と予測等に関する研究

1) 新規培養細胞株を用いたインフュージョン反応惹起性の評価法開発（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・創薬基盤推進研究事業）

ヒト高親和性IgE受容体、またはヒト低親和性IgG受容体を発現し、転写因子NF-ATの活性化によりルシフェラーゼのレポーター分子を発現するよう改変し、合計3種の培養細胞株を用いた新規試験法を確立した。これらの試験法について、牛肉アレルギー患者血清とセツキシマブ等を用いて、評価系としての有用性を評価した。

## 2) 分子軌道法を用いた副作用機序の解析 (一般試験研究費)

フラグメント分子軌道法および非経験的分子軌道法を用いて、医薬品と副作用関連分子との相互作用を予想する方法の精緻化について検討した。

また以下の研究を行った。

- ・ EXiLE法を用いた舌下免疫療法の機序解明と奏効性予測バイオマーカーの探索(日本学術振興会・科研費)
- ・ 腫瘍組織におけるオーファンP450発現の病態生理学的意義の解明と創薬への応用に関する研究(日本学術振興会・科研費)
- ・ メタボロミクス解析を用いた薬剤性間質性肺炎の発症メカニズムの解明(日本学術振興会・科研費)
- ・ 医療ビッグデータを用いた免疫機序による重篤副作用の発症リスク要因の同定及び評価(日本学術振興会・科研費)
- ・ 新機序糖尿病治療薬の副作用に関する薬剤疫学研究とその応用(日本学術振興会・科研費)
- ・ 官能基非依存性固定化ビーズを用いた重症薬疹の初期発症メカニズムの解明(日本学術振興会・科研費)
- ・ 薬物性筋障害発症の初期分子機構に関する研究(日本学術振興会・科研費)

## 4. システム開発と分析法の解析・評価手法に関する情報工学的研究

### 1) ラジカル消失過程の解明 (一般試験研究費)

p-メチルチオベンゾイルオキシラジカルの分子構造を決定し、脱炭酸の活性化障壁を求め、消失過程の要因について検討した。

## 5. 全所的な研究情報ネットワークの開発に関する研究

### 1) 所内基盤ネットワークシステムの維持管理

研究情報ネットワークシステムを更新するなど、国立医薬品食品衛生研究所ネットワークシステム(NIHS-NET)の維持管理を引き続き行うと共に、ネットワークセキュリティ監査を実施し、セキュリティ強化のための対策を行った。また、国立衛研ホームページにおける試験研究業務の成果発信に関するホームページ改定作業を継続して行った。さらに、来年度の機関移転を控え、移転先の研究情報ネットワーク基盤環境の整備に向けた準備を行った。

## 安全性生物試験研究センター

センター長 西川 秋佳

### 試験・研究業務

安全センターの試験・研究業務は、1) 医薬品・医療機器(麻薬・劇毒物等ならびにワクチン等を含む)、2) 食品・食品添加物、3) 農薬・残留農薬および4) 新規ならびに既存の化学物質(生活化学物質を含む)に関連する殆どの環境中化学物質の安全性評価(リスクアセスメント)と、それら全般に亘る試験手法の開発・改良やリスク管理に関する諸処の業務によって構成されている。

医薬品・医療機器関連については、平成16年4月に発足した医薬品医療機器総合機構(PMDA)の審査担当各部門の事前審査等に、安全センターは過去12年にわたって内部審査の形で協力してきた。GLPについては、平成26年11月25日の薬事法改正に伴う医薬品・医療機器等法の施行と期を一にして、安全センター内に設置されていたGLP評価委員会がPMDAのGLP専門協議として生まれ変わった。PMDAにおいて、医薬品GLPと医療機器GLPのそれぞれで適合性調査が進んでおり、医薬品GLPで調査成績が向上していることと相俟って、医療機器GLPについても漸次普及が進んできた。さらに、再生医療等製品についても、平成26年11月以降に調査申請された試験実施施設に対する適合性調査が開始されている。

食品・食品添加物の安全性評価については、本年度の検討会において、指定添加物(L-システイン塩酸塩、パントテン酸ナトリウム、ジベンゾイルチアミン、ジベンゾイルチアミン塩酸塩、チアミンナフタレン-1,5-ジスルホン酸塩およびビスベンチアミン)の評価を終了した。消除品目をのぞく品目については、引き続き報告書の作成が進んでいる。

農薬・残留農薬関連での安全性評価業務(いわゆる農薬安評)は、平成15年7月に内閣府に設置された食品安全委員会の所掌に移行したが、安全センターの専門家は引き続き、日夜これに協力している。センター長は農薬専門調査会の幹事会座長を務めている。その他、食品安全委員会の評価の対象とならない街路樹などに用いられる非食農薬の安全性評価業務は、環境省の所掌として別途審査が行われており、引き続き安全センターの専門家が協力して進められている。

生活・化学物質関連では、平成15年4月より行われている経済・環境・厚労の三省による化学物質の化審法合同評価が順調に進行しており、分解性・蓄積性、遺伝毒性および生態毒性にかかる(Q)SARのデータの試行的提示を継続している。ナノマテリアルの安全性評価について

ては、本省試験研究費、厚生労働科学研究費補助金などによる研究が引き続いて進行中である。平成26年度より、シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会にも主体的に参画している。

調査業務としては、種々の国際評価機関、委員会および活動（OECD, WHO, ICH, JECFA, JMPR, IPCS, ICCR, いわゆるVAM組織等）での各々の行政関連国際活動に対応したリスクアセスメントに係る業務が行われている。宇宙航空研究開発機構（JAXA）が仲介する宇宙空間に打ち上げて実験される物質の安全性に関する文書評価（助言）については、平成22年度より安全センターの非公式所掌業務として受け入れ、協力している。

### 業務活動総括

当安全センターの試験・研究・調査の各業務の目的は一言にしていえば、種々の環境化学物質の安全性評価とリスク管理である。このため安全センターの各部では、先端技術の導入をも含む安全性評価手法の改善の努力が不断に続けられている。因みにマイクロアレイを応用した一般化学物質に標的をあてたトキシコゲノミクス研究などもその1例であり、これに伴って日々新たな進展が展開している。

### 人事と研究交流等の行事

平成29年5月末現在の当センターの構成は5部、19室とされており、センター長1、部長5、室長16、主任研究官13、研究員0、客員研究員20名を合わせると55名である。加えて、協力・流動研究員10、研究生・実習生10および技術・事務補助員39名の他、10名の短時間勤務職員等が在籍しており、総勢124名である。安全センターは、平成15年度前後の人事の凍結が解除され徐々に欠員の補充がなされつつあり、平成18年中端以降は16室体制となっていたが、平成25年度において変異遺伝部の1室減が回復した。また、平成27年4月より、総合評価研究室が安全性予測評価部となり、4室体制となった。しかし、毒性部動物管理室の省令室化のさらなる増員などに課題を残しており、引き続いてセンターの希求する将来へ向けこれらの実現が期待されている。なお、平成25年度より、新規試験法に係わるJaCVAMの体制を強化するため、安全センターが主体的に運営委員会に参画している。

当センターからの海外出張・国際会議への出席については、今期も厚生労働省・文部科学省等の関連予算により、種々の国際機関での行政関連会議（ICH, OECD, JECFA, JMPR, IPCS等）あるいは各種学術関連集会等に対して、安全性センターを構成するメンバーによる積極的な参加がなされた。それらについては各部の報告

に記載されるのでここでは省略する。なお、センター長はフランス・リヨンの国際がん研究機関で開催された「ベンタクロロフェノールおよび関連物質の発がん性に係る専門家会議」に出席し、意見交換、情報収集に努めた（10/3～13）。また同国パリ市の国際経済協力機構（OECD）で開催された非遺伝毒性発がん性の試験法・評価法の統合的アプローチ（IATA）の作成に係る専門家会合に厚生労働省代表として出席した（3/28～4/1）。

## 毒 性 部

部 長 平 林 容 子

### 概 要

安全性生物試験研究センター毒性部においては、化学物質、食品、医薬品等の業務関連物質の生体影響とその毒性（有害性）評価に関連する試験・基盤研究・応用研究及び実験動物の飼育管理とこれらに必要な研究を行っている。

特に化学物質リスク評価の基盤整備として、これまでのトキシコゲノミクス研究の成果を受け継ぎ拡充しつつ、毒性分子メカニズムに依拠した毒性予測評価システムの構築と、その迅速化、高精度化を進めている。また、化学物質及び食品などによる健康リスク評価として、ナノマテリアルなど新規化学物質に対する毒性試験法の開発、食品添加物の毒性試験や安全性評価に係る資料整備、毒・劇物指定調査のための毒性試験、化学物質審査規制法（化審法）に係る化学物質の安全性評価、農薬の各種毒性試験に関する文献収集等を行った。更に、受容体原性毒性など、恒常性維持に関わる高次機能の障害性に関する研究や、生殖発生毒性に関する基盤的研究の他、レギュラトリーサイエンスの一環として、医薬品規制に係る国際調和の推進を踏まえた医薬品等の安全性に関する研究、などを推進した。

人事面では、平成28年6月1日付けで非常勤職員の吉岡宏美氏が着任した。平成28年度8月15日付けで北嶋聡第五室室長が第二室長に異動となった。同日付けで平林容子部長の第二室長併任が解除され、第五室長の併任となった。平成28年9月30日付けで非常勤職員の池野絵里子氏が退職した。平成28年度11月15日付けで小野竜一主任研究官が第五室長に着任し、平林容子部長の第五室長併任が解除された。また、平成28年9月30日付けで堀井郁夫客員研究員（昭和大学薬学部客員教授）及び平成29年3月31日付けで大竹史明協力研究員（東京都医学総合研究所主席研究員）がそれぞれ共同研究の終了により退所した。なお、大久保佑亮主任研究官は日本学術振興

会海外特別研究員として派遣されたカリフォルニア大学バークレー校にて引き続き業務を遂行中である。また、客員研究員として種村健太郎氏（東北大学大学院農学系研究科教授）、協力研究員として壺井功氏（日本大学医学部准教授）を昨年度に引き続き受け入れている。

業務関連での海外出張では、平林容子毒性部長が、カリフォルニア大学バークレー校での研究打合せ及び第14回国際幹細胞研究会議（2016年6月21日～26日、米国・サンフランシスコ）、第14回国際毒性学会学術集会（ICT 2016, 2016年10月1日～8日、メキシコ・メリダ）及び第56回米国毒性学会（2017年3月11日～17日、米国・ボルチモア）への出席と発表を行った。

北嶋 聡第二室長は、第14回国際毒性学会学術集会（ICT 2016, 10月1日～8日、メキシコ・メリダ）での国際シンポジウムにおいて招聘講演を行った。

高橋祐次第三室長は、日米EU医薬品規制調和国際会議（S11）リスボン会議（2016年6月12日～17日、ポルトガル・リスボン）出席、第14回国際毒性学会学術集会（ICT 2016, 2016年10月1日～8日、メキシコ・メリダ）への出席と発表、OECD吸入試験ガイドライン改定専門家会議（2016年10月31日～11月1日、米国・アーリントン）に出席した。

山本雅也主任研究官は、第30回OECD GLP作業部会（2016年4月26日～27日、フランス・ニース）への出席と報告を行った。

小野竜一第五室長は、Precision Genome Engineeringに関するKeystone Symposia Conference（2017年1月8～12日、米国・ブリッケンリッジ）への出席と発表を行った。

## 試験業務

### 1. 既存化学物質の毒性試験

毒性プロファイルを精査する為の遺伝子発現変動解析を実施し、もって健康被害の未然防止の観点から「タール色素」の安全性確保を図ることを目的として、平成28年度は「赤色505号」（オイルレッドXO, あるいはスタンII）について、マウスに単回経口投与した際の肝における遺伝子発現変動を網羅的に解析した結果、特定の核内受容体を強く活性化する事が示唆された（医薬品食品局審査管理課）。

### 2. 食品及び食品添加物の毒性試験

食品添加物に関して、5品目（アセトアルデヒド ジエチル アセタール, 1,3,5-ウンデカトリエン, ジメチルスルフィド, 2-プトキシエチルアセテート, S-メチルメタンチオスルフォネート）の90日間反復投与毒性試験を継続実施あるいは開始した。（食品安全部基準審査課）。

### 3. 医薬品及び医用材料の安全性に関する試験

#### 1) 毒・劇物指定調査のための毒性試験

フッ化アンモニウムの毒劇物指定のための情報を得るため、*in vitro*皮膚腐食性/皮膚刺激性試験を実施した。（化学物質安全対策室）。

## 調査業務

### 1. 化学物質及び食品などによる健康リスク評価

#### 1) 内分泌かく乱化学物質

内分泌かく乱化学物質検討会拡張試験スキームに則り、*in vitro*および*in silico*スクリーニング情報をもとに選択した化学物質約100物質について、順次、子宮肥大試験及びハーシュバーガー試験を実施し、ホルモン活性陽性の物質のリストを毎年更新している。H28年度は3品目（9H-Fluorene, 2-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)hydroquinone, 4-Propoxyphenol）について試験を実施した。

また、本問題の現状を整理し、今後の取組に関する意見の集約に利用可能なものとするため、H17年度以降に実施された厚生労働科学研究費補助金による内分泌かく乱化学物質関連の研究成果を対象として研究の成果を取りまとめることとし、「内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する検討準備委員会」を開催した。さらに、化学物質による内分泌かく乱作用の試験・評価手法の国際動向調査を実施した。

#### 2) 化学物質の安全性評価

化学物質審査規制法（化審法）に基づき産業用途などに用いられている化学物質のうち、これまで我が国で製造、輸入が行われたことがない新規化学物質、または生産量が多いにもかかわらずこれまでに十分な安全性評価が行われていない既存化学物質について、ラットにおける28日間試験、反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験及び簡易生殖試験の結果における毒性の有無と無影響量をもとに、優先評価化学物質に相当するかの如何について評価するための調査を行った。また、新規化学物質の審査資料とする試験成績及び有害性の調査のための試験成績の信頼性を確認するため、試験実施施設の化学物質GLP査察を行った。OECDテストガイドライン改定に伴う化審法試験ガイドライン（併合試験、簡易生殖試験）の改定に関する調査を行った。

#### 3) 食品添加物の安全性評価に関する調査研究

食品添加物のうち指定された時期の古いもの等、安全性の再確認をする必要があるものについて、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験が順次実施されている。これらの試験成績と文献情報等を活用し、6品目（L-システイン塩酸塩、パントテン酸ナトリウム、ジベン

ゾイルチアミン塩酸塩、ジベンゾイルチアミン、ビスベンチアミン、チアミンナフタレン-1,5-ジスルホン酸塩)について安全性評価に係る資料整備を行った。

#### 4) 農薬の各種毒性試験に関する文献収集事業

3品目の農薬(アミノエトキシビニルグリシン、オメトエート、ジクロフルアニド)について、国際機関及び諸外国の評価書及び当該評価書の参照文献の入手、評価書発行以降の新たな知見の収集を実施した。

#### 5) 毒物劇物判定に係る動物試験代替法の検討資料

毒劇物判定基準に動物試験代替法の試験結果を利用可能な内容に毒劇物判定基準を改定するために、OECD, JaCVAMにて作成された皮膚腐食性試験及び眼刺激性試験の代替法に関する資料を整備した。

## 研究業務

### 1. 毒性試験法の開発に関する実験的研究

#### 1) 化学物質リスク評価の基盤整備としてのトキシコゲノミクスに関する研究

日本におけるポストゲノム毒性学のセンター的役割を担うべく、基礎的研究から応用研究開発まで幅広い活動を行っている。

毒性分子メカニズムに依拠した毒性予測評価システムの構築を目標に実施した13年間の先行研究に引き続き、平成27年度から、その迅速化、高度化を進めることを目的とした「化学物質の有害性評価手法の迅速化、高度化に関する研究-新型反復暴露実験と単回暴露実験の網羅的定量的遺伝子発現情報の対比による毒性予測の精緻化と実用版毒性予測評価システムの構築-」

(厚生労働行政推進調査事業費補助金)を進めている。平成28年度はサリドマイド及び5-フルオロウラシルをとりあげ、反復ばく露毒性の分子毒性機序の解明と、その応用による毒性予測評価システムの拡充を進めている。また、化学物質の反復ばく露による基線反応成立へのエピジェネティクス機構について、網羅的DNAメチル化解析及びノンコーディングRNA発現変動解析を行った。併せてこれまでの成果を基に、既存化学物質の毒性評価・予測の試行を行った。

#### 2) ナノマテリアルの安全性評価手法に関する開発研究

「ナノマテリアル曝露による生体毒性の慢性移行及び遅発性に関わる評価手法の開発研究」では、多層カーボンナノチューブ(MWCNT)をモデル物質として独自開発したTaquann直噴全身吸入装置を、サイズ、形状、組成が多彩で、異なった物理化学的特性を有する未検討の各種ナノマテリアル検体へ適用する際の具体的な微調整法を確立し、吸入毒性が評価可能であることを示すことを目的として、チタン酸カリウム、二層カーボンナノチューブを対象に実験を行った。

「ナノマテリアルのヒト健康影響の評価手法に関する総合研究-全身暴露吸入による毒性評価研究-」では、多層カーボンナノチューブの一つであるMWNT-7と酸化チタンの全身ばく露吸入実験を行った。難溶性粒子の反復吸入ばく露では経時的に肺沈着量が増加していくため長期間の吸入ばく露では過負荷の影響が懸念される。そこで、肺負荷量のCmaxを一定の範囲にとどめ、ばく露期間中のAUCが均一になるようなプロトコルでのばく露方法を検討した。

「カーボンナノチューブ等の肺、胸腔及び全身臓器における有害性並びに発癌リスクの新規高効率評価手法の開発」では気管内投与用の検体として、多層カーボンナノチューブの一つであるMWCNT-Nについて繊維長、繊維径の分布が原末と同様の分布となるTaquann法処理条件を検討した。(厚生労働科学研究費補助金)

#### 3) シックハウス症候群を考慮した化学物質の経気道ばく露による毒性評価に関する研究

平成26年度より、「化学物質の経気道ばく露による毒性評価の迅速化、定量化、高精度化に関する研究-シックハウス症候群を考慮した不定愁訴の分子実態の把握と情動認知行動影響を包含する新評価体系の確立-」(厚生労働科学研究費補助金)を開始した。平成28年度はテトラデカン(指針値:0.04 ppm)について、シックハウス症候群(SH)レベル下での2時間単回吸入ばく露を成熟期マウスに実施し解析した結果、平成26、27年度の結果とあわせ、化学構造の異なる5物質に共通して、少なくともばく露2時間以内にimmediate early gene(IEG)を抑制する共通因子が海馬に影響を与える事が示唆された。

本研究の成果として、新規物質について、それらがSHの原因物質として問題となった際に予測される生体影響と、平成14年度の検討会が掲げる化学物質(ガス体11種)による生体影響との異同については、網羅的な遺伝子発現解析により高精度に判定可能となった。

#### 4) 受精卵培養液中のフタル酸類の受精卵及び出生児に対する影響評価研究

平成20-22年度に実施された先行研究(H20-化学一般-002)において、ヒト体外受精で用いられる培養液中から正常妊娠の妊婦の血清中平均濃度の10倍以上のフタル酸類(DEHP及びMEHP)が検出されたため、受精卵及び出生児に及ぼす影響の評価に資する科学的情報を、マウスを用いた各種の実験により取得すると共に、それらの方法を基に初期胚の化学物質ばく露に対する短期間且つ高感受性の安全性評価手法を開発することを目的として研究を行った。DEHPについては、

実際の不妊治療で採用されている流動パラフィン重層培養法において、重層している流動パラフィンに移行するため、培養液中の濃度は、培養開始後24時間以降は初期濃度に依らず、母胎血中濃度と同程度まで低下する。一方、流動パラフィンを重層せずに培養すると、培養期間（3日間）を通じて初期濃度の25%以上が維持され、その結果、胚発生が阻害され、それ以降の発生段階の解析が実施できなかった。MEHPは流動パラフィン重層の有無に依らず3日の培養期間を通じて培養液中濃度に大きな変化はなく、研究計画通りにばく露実験を実施した。MEHPばく露は一般所見上、胚発生に大きな影響を与えず、溶媒群と同様に胚盤胞に到達した。このMEHPばく露受精卵を母胎に移植して生まれたマウスの12~13週齢時に情動認知行動試験を平成27年度の第1回試験に引き続き、独立に2回追試した結果、音-連想記憶異常の再現が見られた。同マウスの海馬における網羅的遺伝子発現解析では海馬における学習機能に関わる遺伝子や、神経細胞の情報伝達機能に関わる遺伝子の発現への影響が見出された。

#### 5) 新たな毒性指標としてのエクソソームの有用性に関する調査研究

化学物質をマウスに単回経口投与し、末梢血中に含まれる分泌顆粒として知られるエクソソーム内に含まれるmiRNAやmRNAを、次世代シーケンサーを用いて網羅的に解析することで、化学物質の暴露によって惹き起こされる毒性に対する新たな指標としての有用性を検討し、毒性評価に資する基盤技術の整備を図ることを企図している。平成28年度は、試験系の基盤整備として、マウスの末梢血からエクソソームを単離するための条件設定を行い、モデル化学物質としての四塩化炭素による予備検討を進めた。

## 2. 恒常性維持機構に関わる内分泌系・免疫系・神経系に関する研究

### 1) シグナル毒性として考察可能な有害作用の検出系の確立に関する研究

(1) 発生発達期における化学物質の低用量ばく露が成熟後に誘発する情動認知行動異常について、定量的に捕捉し、毒性学的な意味づけを明確にできる評価系を作出し、もって行政施策へ反映する目的で、「発生-発達期における低用量の化学物質ばく露による成熟後の神経行動毒性の誘発メカニズム解明と、その毒性学的評価系構築に資する研究」(厚生労働科学研究費補助金)を開始した。本研究では、情動認知行動異常を呈するエストロゲン受容体遺伝子改変マウス2種(毒性部にて独自に作出)を、特有の異常を恒常的に示す「標準マウス」として用

いるが、この異常行動誘発メカニズムの解明を目的として、脳における網羅的遺伝子発現変動解析を行った。平成28年度は、エストロゲン(ER)  $\alpha$  遺伝子座に、ER  $\beta$  cDNAと牛成長ホルモン由来の3'-UTRをつなげたものを、相同組換えにより遺伝子導入し、独自に作製したER  $\beta$  受容体遺伝子置換マウス(ER  $\beta$  KI)を使用し、脳2部位(大脳皮質、海馬)について網羅的に遺伝子発現変動を解析し、野生型あるいはER  $\alpha$  欠失マウスのものと比較・検討した。解析の結果、ER  $\alpha$  欠失マウスとER  $\beta$  KIマウス、双方ともに、大脳皮質において概日リズムが乱れる事が示唆され、ER  $\alpha$  欠失マウスとER  $\beta$  KIマウスとの共通の情動認知行動異常である情動認知障害は、概日リズムが乱れることが関係していることが示唆された。

(2) ゲノム編集による二重鎖DNA切断を修復する際にレトロトランスポゾンなどの挿入が起こることを明らかにし、そのメカニズム解析を行っている。(科学研究費助成事業基盤研究(C))

(3) 父性発現インプリンティング遺伝子Peg10が自然免疫を抑制するメカニズム解析を行っている。(新学術領域研究(研究領域提案型))

## 3. 胎児、新生児、子供の健康に関する研究

### 1) 胎児・発生障害に関する基礎的研究

(1) Shh シグナルの制御因子Rab23を原因遺伝子とし、脊椎骨の異常を示すOpen brain 1 (opb1) 変異体マウスを用いて、脊椎骨の形成過程を解析した。opb1ホモ胚の軟骨骨格標本において、椎間板の形成異常と神経弓の異常な分離・結合パターンが観察された。また軟骨及び椎間板マーカー遺伝子、Shh シグナル標的遺伝子の発現パターンの観察から、正常胚の脊椎骨形成過程では予定椎間板領域でShh シグナルが活性化していることを明らかにした。opb1ホモ胚の椎間板/椎体の分化異常は、Shh シグナル活性化領域および椎間板原基の異常な形状に起因すると考えられた。Uncx-LacZトランスジェニックマウスの利用によって、神経弓の形成には硬節の再分節化が関与していること、opb1ホモ胚では前後パターンは形成されるが、再分節化に異常があることが示された。また硬節に発現する転写因子Zic1とShh シグナル標的遺伝子Patched1の発現パターンが乱れていることを明らかにした。

(2) 体節特異的に発現する転写因子であるMesp2遺伝子の発現が、転写因子Tbx6依存的に制御されていること、またそれに対する抑制的なシグナルとしてT (Brachyury)、Mesogeninといった遺伝子が作

用していることを明らかにした。この機構の概略は、魚類からほ乳類まで共通していた。この解析も含め今後の遺伝子組み換え動物作製に役立てるため、新しい遺伝子ターゲティング手法であるCRISPR法の導入を行った。ES細胞、マウス受精卵において簡便かつ非常に高率な遺伝子ターゲティングが行えることを確認した。血管形成因子Etv2の上流配列にTbx6結合配列が存在し、これを破壊することでEtv2の発現が低下することを培養細胞系のレポーターアッセイで確認した。

## 2) 遺伝子改変マウスを用いたネフローゼ症候群の病因解明

東邦大学・関根孝司教授ほかとの共同研究として、変異型ミオシンを腎臓特異的に発現するトランスジェニックマウスを作成し、変異型ミオシン発現依存的にタンパク尿を呈するネフローゼモデルマウスとして利用できることを確認した。腎機能異常の分子機序解明を目指す基礎研究のほか、化学物質への高感受性モデルとしての利用も視野に研究を進める。(科学研究費補助金(日本学術振興会)基盤研究B)

## 4. 発がん性研究や幹細胞系を含む分裂細胞系関連の研究

### 1) ラットがん原性試験の省略化に資するトキシコゲノミクス/エピゲノム研究

国際協調会議(ICH-S1)における「ラットがん原性試験(2年間)」の省略可能性を検討するために、エピゲノムのエビデンスを新たに提供し、トキシコゲノミクス/エピゲノムによるラットがん原性予測の精度の向上を目指す。平成28年度はトキシコゲノミクスプロジェクト(平成14~23年度)で採取したRNA用肝臓組織片よりゲノムDNAを抽出し、全ゲノム網羅的DNAメチル化解析(WGBS)の可否を検討した。また四塩化炭素28日間反復曝露実験におけるWGBSを実施した。

### 2) 生体異物相互作用の場としてのいわゆる造血幹細胞ニッチを介した造血幹細胞動態制御と加齢影響に関する研究

低酸素状態で維持される造血幹・前駆細胞の静止期[dormancy]の維持機構や、細胞周期内における自己複製性増殖の調節機構に対する、生体異物相互作用の場としての所謂ニッチの役割に着目して、造血幹・前駆細胞の細胞周期静止機構の成立並びにこれにかかる新生児期の造血動態変化の分子機構や、ストレス蓄積過程としての加齢・老化に伴う細胞周期静止期分画の変化、といった項目を中心に逐次検討を進めている。

## 薬 理 部

部 長 諫 田 泰 成  
前部長事務取扱 奥 田 晴 宏

### 概 要

薬理部では、医薬品や化学物質がもたらす有害作用から国民の健康を守るために、医薬品の薬効薬理や安全性薬理、化学物質の体内動態、毒性発現メカニズムなどに関する研究業務を行っている。特に、ヒトiPS細胞を利用した試験法の開発を進め、ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた安全性薬理試験法の開発と国際標準化などを遂行している。

人事面では、簾内桃子博士が再任用職員として着任した。入江智彦主任研究官が昨年度に引き続き1年間研究休職した。任期付き職員の最上由香里博士が退職した。昨年度に引き続き日本薬理評価機構の井出吉紀研究員、国際医療福祉大学の林真理子講師が協力研究員となった。AMEDリサーチレジデントであった清水英雄博士、久保祐亮博士が退所した。研究生であった尾山実砂氏、実習生であった小原悠氏、須知由未子氏が退所した。客員研究員として、関野祐子東京大学薬学部特任教授を迎え入れた。井上和秀九州大学教授、小澤正吾岩手医科大学教授、小泉修一山梨大学教授を昨年度に引き続き客員研究員として迎え入れた。客員研究員である松木則夫東京大学名誉教授が退所した。

関野祐子元部長は、薬事審議会・薬事分科会委員、医薬品の成分本質に関するワーキンググループ委員、医薬品医療機器総合機構専門委員、食品添加物安全性評価検討委員を委嘱された。佐藤薫第一室長は日本神経化学会将来計画委員、日本神経化学会評議員、日本薬理学会代議員薬事・食品衛生審議会臨時委員を、諫田泰成第二室長は人事院国家公務員採用I種試験(薬学)試験専門委員、日本薬学会代議員、日本動物実験代替法国際委員、第6回DIAカーディアックセイフティ・ワークショップ運営委員、ISC2016国際シンポジウム運営委員、培養細胞を用いた基礎研究ならびに創薬研究開発のための細胞培養ガイダンス案(GCCP)ワーキンググループ委員長、Scientific Reports編集委員、The Journal of Toxicological Sciences 編集委員を、石田誠一第三室長は薬事・食品衛生審議会専門委員、日本実験動物代替法評議委員を任命された。

国際協力については、関野元部長、諫田第二室長、山崎大樹主任研究官は米国の包括的インビトロ催不整脈アッセイ(CiPA)の定例電話会議ならびにCiPAが主導する国際ブラインド試験に参加した。関野元部長、諫田第二室長、山崎主任研究官はOECD Good Cell Culture

Practiceの改訂根拠となるワークショップレポートを作成した。関野元部長、佐藤第一室長、松木客員研究員はOECD AOP外部評価委員、諫田第二室長はOECDのGood In Vitro Test Method Practice (GIVIMP) 専門委員、山崎主任研究官は昨年引き続きHESI・Framework for Intelligent Non-Animal Alternative Methodsの運営委員に任命された。

会議関連として、関野元部長および諫田第二室長は‘CiPA update meeting’ (ワシントン, 米国), CiPA Stem cell myocyteチームの対面会議に出席した。SPS 16th annual meetingでは関野元部長、佐藤第一室長、諫田第二室長、山崎主任研究官が HESI NeuToxの対面会議に出席した (バンクーバー, カナダ)。諫田第二室長は GIVIMP の専門家グループ会合に参加した。石田第三室長はOECD Biotransformation Assays専門家グループ会合に、山崎主任研究官はHESI・Framework for Intelligent Non-Animal Alternative Methodsのワークショップに参加した (メリーランド, 米国)。

国際学会等には、関野元部長が第7回国際神経化学学会 (7th ISN, コインブラ, ポルトガル), 第4回心臓シンポジウム (4th Cardio Symposium; バンクーバー, カナダ), 第16回国際安全性薬理学会 (SPS 16th annual meeting; バンクーバー, カナダ), 第5回米国細胞および数理毒性学会 (5th ASCCT; ノースカロライナ, 米国), Society of Toxicology Contemporary Concepts in Toxicology meeting (ワシントン, 米国), 2016 Precision Medicine and Ion Channel Retreat (広州, 中国) に参加して講演・成果発表・情報収集した。佐藤第一室長は第16回国際安全性薬理学会 (SPS 16th annual meeting), SfN2016 (サンディエゴ, 米国) に参加した。諫田第二室長はSPS 16th annual meetingおよび第5回中国安全性薬理学会 (済南, 中国) において招待講演を、第17回ヨーロッパ実験動物代替法学会 (17th Annual congress of EUSAAT, リンツ, オーストリア) および5th ASCCTにおいて講演した。山崎主任研究官はSPS 16th annual meeting, 5th ASCCTに参加した。

佐藤第一室長は第21回先端医療振興財団再生医療の実用化に関するニーズ発表会、第90回日本薬理学会年会シンポジウム、日本薬学会第137回大会シンポジウム、群馬大学医学部、医薬基盤・健康・栄養研シンポジウムで講演した。諫田第二室長は第29回日本動物実験代替法学会シンポジウム、日本薬学会第137回大会シンポジウム、徳島大学薬学部第二回BRIGHTシンポジウムで講演した。また諫田第二室長は第4回心臓安全性に関するシンクタンクミーティング2017合同公開シンポジウムをオーガナイズした。石田第三室長は、第23回HAB研究機構学術年会、第20回薬物動態談話会セミナーで講演し

た。山崎主任研究官は福島県立医科大学で講演した。

## 研究業績

### 1. 有効性・安全性評価のための科学技術開発に関する研究

- 1) 新規培養基材等を用いた肝代謝・動態等評価系の開発において、PXB-cellsをad-MEDビトリゲルで培養することで薬物代謝活性が通常の培養条件よりも高く維持できることを見出した。また、PXB-cellsでCYP1A2, CYP3A4の誘導性評価を行える培養条件を確立した。あわせて、肝星細胞をVECELL培養器上で培養した際の機能変化を解析し、脱活性化に向かって変化していることを見出した。
- 2) AMED補助研究費 (医薬品等規制調和・評価研究事業) 「ヒト iPS 細胞由来神経細胞等を用いた新規 in vitro 医薬品安全性評価法の開発」において、ヒト iPS 細胞由来神経細胞の NMDA 受容体機能を促進するグリア因子について論文発表した。神経異常活動予測評価系に適したヒト iPS 細胞由来神経細胞の判定に GABA 応答性が有用である可能性を見出した。

### 2. 医薬品等の中枢機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究

- 1) 厚生労働科学研究費補助金 (化学物質リスク研究事業) 「発達期における統合的な遅発性神経毒性試験法の開発」に関する研究において、遅発性の神経毒性が懸念されるバルプロ酸, トリプチルスズ, 有機リン系農薬クロルピリホスなどの化学物質として使用し, in vitro神経毒性の評価指標を選定した。
- 2) 危険ドラッグ等の乱用薬物に関する分析情報の収集及び危害影響予測に関する研究において、ラット海馬初代培養神経細胞を使って開発した NMDA 型グルタミン酸受容体阻害作用を持つ危険ドラッグスクリーニング法によって得られたデータが 2 化合物の指定薬物としての指定の根拠となった。

### 3. ヒトiPS細胞由来分化細胞を用いた薬理学的研究

- 1) AMED補助研究費 (医薬品等規制調和・評価研究事業) 「ヒトiPS細胞由来心筋細胞株を成人心筋に橋渡しするためのインシリコツールの開発」において、ヒトiPS心筋細胞のインシリコモデルを構築した。インシリコモデル構築にあたり細胞内ナトリウムやカリウム濃度が重要である可能性を見出した。
- 2) AMED補助研究費 (医薬品等規制調和・評価研究事業) 「ヒトiPS細胞由来肝/小腸細胞による再現性のある薬物代謝酵素・トランスポーター等の薬物誘導性評価試験の開発」において、ヒトiPS細胞由来肝細胞

を用いた薬物による代謝酵素誘導能を評価する系を開発するための培養条件等を整備し、市販細胞について誘導能の比較検討を行った。また、同じ方法を用い、ヒト凍結肝細胞の誘導能の基礎データを取得し整備した。3施設で分化誘導したヒトiPS細胞由来小腸細胞を受け入れ、代謝酵素誘導を評価した。

3) 成熟したiPS由来心筋細胞の樹立と創薬・医療への応用に関する研究において、ヒトiPS細胞から作成した心筋細胞を用いて、電気生理学的に成熟化する方法を開発し、hERG阻害剤などの薬理データを取得した。また、iPS心筋細胞シートを用いて、抗癌剤の長期暴露による心毒性が多電極および動きベクトル法により新たに評価できる可能性を見出した。

#### 4. 安全性試験法の公定化に関する研究

1) AMED補助研究費（医薬品等規制調和・評価研究事業）「ヒトiPS分化細胞技術を活用した医薬品の次世代毒性・安全性評価試験系の開発と国際標準化に関する研究」において、心筋細胞に関しては、Japan iPS Cardiac Safety Assessment (JiCSA) においてヒトiPS心筋細胞がヒト心電図データを反映しており、大規模検証により催不整脈リスク評価に応用できることを明らかにし、論文としてまとめた。またCiPAの国際ブラインド試験の実施に協力し、JiCSAからエーザイおよびLSIメディエンスが参加した。大阪医療センターより供与されたヒトiPS細胞由来神経幹細胞の神経分化に関する班内バリデーションを行い、神経分化マーカー発現に関して施設内の再現性を確認した。肝細胞に関しては、遺伝子発現による細胞機能評価を行い、iPS細胞由来肝細胞の肝細胞としての特性を検討した。薬物代謝酵素では未成熟な部分もあるが、肝細胞の基礎的な機能としてはヒト凍結肝細胞と同等の機能を示すものもあった。

2) 安全性薬理試験法ガイドラインの改訂に係る国内・国際動向に関する研究において、CiPAに関してイオンチャネルデータを用いたインシリコモデルの可能性やヒトiPS細胞由来心筋細胞の未成熟性などに関して引き続き議論された。

3) OECD GIVIMP の専門家グループ会合に参加してガイダンス案の修正作業を行った。またOECDのbiotransformation assaysの電話会議に参加し、ドラフトの修正作業を行った。

#### 5. 医薬品等の細胞機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究

1) ヒト成人肝細胞の三次元培養による機能発現の差異を検討し、薬物代謝酵素遺伝子の発現が改善されるこ

とを見出した。

2) 医薬品による副作用発現に関する研究として、副作用発現を評価するためのTric-b欠損ES細胞の神経細胞への分化を開始し、Tric-b欠損により神経への分化が抑制される予備的結果を得た。

3) ヒト肺癌幹細胞のモデルを用いてニトロソアミンによる増殖作用を明らかにした。

#### 6. その他 共同研究など

AMED補助研究費（医薬品等規制調和・評価研究事業）「ヒトiPS分化細胞技術を活用した医薬品の次世代毒性・安全性評価試験系の開発と国際標準化に関する研究」において、米国FDAを中心とするCiPA、山下潤京都大学iPS細胞研究所教授、吉田善紀京都大学iPS細胞研究所准教授、澤田光平エーザイ株式会社部長、日本安全性薬理研究会、ヒトiPS細胞応用安全性評価コンソーシアム(CSAHi)らと共同研究を行っている。特筆すべき成果として、ヒトiPS細胞由来心筋細胞の特性がヒト臨床心電図から得られる特性とほぼ一致することを見出し、臨床的な観点からヒトとの類似性を明らかとした。さらに、細胞外電位測定によるヒトiPS心筋の不整脈予測に関する大規模検証試験を行い、ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた試験系は致死性不整脈の発生リスクの高い予測性を有することを明らかにした。これらの研究成果はそれぞれ国立衛研およびAMEDからプレスリリースされた。

厚生労働科研費において、麻薬関連物質の薬効とその作用メカニズムを評価するin vitro実験系に関して、合田幸広国立医薬品食品衛生研究所・薬品部部長、袴塚高志国立医薬品食品衛生研究所・生薬部部長、花尻（木倉）瑠理国立医薬品食品衛生研究所・生薬部第三室長らと、また化学物質による神経毒性評価系に関して、HESI Neutox MEAサブチーム、太田茂広島大学大学院医歯薬学総合研究科教授、古武弥一郎准教授、上野晋産業医科大学教授、吉田祥子豊橋技術科学大学講師、秦健一郎国立成育医療研究センター部長らと共同研究を行っている。

その他、海外との共同研究は、ヒトiPS細胞のGood Cell Culture PracticeについてThomas Hartung ジョンズ・ホプキンス大学教授らと、グリア細胞による神経細胞分化誘導法開発についてジェームズ E. ゴールドマンコロビア大学神経病理部教授と、癌幹細胞を標的とする創薬についてTigyi Gabor米国テネシー大学教授と、医薬品による副作用発現に関する研究に関してJianjie Maオハイオ州立大学教授およびKiHo Park研究員と行っている。

## 7. 業績数

論文発表：16件

学会発表：92件

その他：総説，著書7件

## 病 理 部

部 長 小 川 久 美 子

### 概 要

病理部では、実験動物を用いた病理組織学的解析および臓器や細胞の局在を考慮した分子生物学的解析を手法とした安全性評価に係る研究を実施している。特に環境中の化学物質の各種毒性・発がん性とその機序に関する安全性評価に寄与する新手法・生体指標に関する研究、化学発がんモデルや各種トランスジェニック動物を用いたリスクアセスメントに関する研究等を中心に業務を遂行した。

人事面では、平成29年3月31日付けで梅村隆志第一室長が退職し、ヤマザキ学園大学教授に就任した。廣瀬雅雄元部長および小野寺博志元主任研究官には引き続き客員研究員としてご指導を仰ぐこととなり、内閣府食品安全委員会事務局評価第一課評価技術企画室の課長補佐として出向中の井上薫元主任研究官および国立国際医療研究センター病院中央検査部臨床病理室の額賀明子博士には、協力研究員として引き続き研究協力を依頼することとなった。

短期海外出張として、梅村隆志第一室長はスイス・ジュネーブで開催された第82回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会 (JECFA) (平成28年6月7日～16日) およびイタリア・ローマで開催された第83回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会 (JECFA) (平成28年11月8日～17日) に出席し、食品添加物の安全性評価を行った。小川久美子部長は米国・アナーバーで開催されたWHO主催の化学物質固有調整係数 (CSAF) プロジェクト専門家ピアレビュー会合に出席し、CSAFあるいは生理学的薬物動態 (PBPK) の考え方を用いた評価方法について、実施状況と使用障壁および今後の方針に関する議論に参画した (平成28年6月8日～9日)。また、小川久美子部長はフランス・パリのOECDで開催された第2回非遺伝毒性発がん物質のIATAに関する専門家会議に出席し、非遺伝毒性発がん物質検出に関するIATAの作成を目的とし、その定義および評価方法に関して意見交換を行った (平成29年3月29日～30日)。

また、赤木純一研究員はスペイン・ジローナで開催されたゴードンカンファレンス/変異原性に関するゴード

ンリサーチセミナー (平成28年6月5日～10日) に、梅村隆志第一室長、石井雄二主任研究官および高須伸二主任研究官はスペイン・バルセロナで開催された第14回欧州毒性病理学会 (平成28年9月20日～23日) に、小川久美子部長、曹永晩第三室長、豊田武士第二室長および高須伸二主任研究官は米国・ボルチモアで開催された第56回米国毒性学会 (平成29年3月12日～16日) に参加し、それぞれ発表および情報収集を行った。

### 研究業績

#### 1. 化学物質の臓器傷害性に関する研究

##### 1) 肝再生プログラミング破綻と*Nrf2*の意義に関する研究

部分肝切除を行った*Nrf2*ホモ欠損ならびにその野生型マウスの肝障害マーカーの変動を継時的に検討した結果、上昇のピーク時間ならびに程度に顕著な遺伝子型間の差異は認められなかった。また、部分肝切除後の細胞増殖シグナルに係るGSK-3 $\beta$ の発現変動の検討を開始した (科学研究費補助金 (日本学術振興会))。

#### 2. 食品添加物、農薬、医薬品の安全性に関する研究

##### 1) 食品添加物の安全性に関する研究

指定添加物 (香料) の安全性評価として、5-ヘキセニルイソチオシアネートのラットにおける90日間反復経口投与試験を実施し、最終報告書を提出した。5-ヘキセニルイソチオシアネート投与による影響は膀胱に認められ、無毒性量 (NOAEL) は雌雄ともに3 mg/kg体重/日と判断された (食品等試験検査費)。2-furanmethanthiolのラットにおける90日間反復経口投与試験の病理組織学的検索を行い、本実験条件下における毒性変化ならびに無毒性量を評価した (食品等試験検査費)。イソオイゲニルメチルエーテルのラットにおける90日間反復経口投与試験を実施し、病理組織学的検索を終了した。無毒性量は雌雄とも40 mg/kg体重/日と判断した (食品等試験検査費)。バニリンプロピレングリコールアセタールのラットにおける90日間反復経口投与試験を実施し、最終報告書を提出した。無毒性量は雌雄ともに300 mg/kg体重/日と判断した (食品等試験検査費)。furfural propyleneglycol acetalのラットにおける90日間反復経口投与試験を実施した。無毒性量は雌雄ともに5 mg/kg体重/日と判断した (食品等試験検査費)。2-(4メチル-5-チアゾリル)エタノールのラットにおける90日間反復経口投与試験を実施し、最終報告書を提出した。無毒性量は雌雄ともに300 mg/kg体重/日と判断した (食品等試験検査費)。5-メチ

ル-3-フェニル-2-ヘキセナールのラットにおける90日間反復経口投与試験を実施し、最終報告書を提出した（食品等試験検査費）。5-methylfurfuralのラットにおける90日間反復投与毒性試験のための28日間の用量設定試験を実施し、90日間反復投与毒性試験の動物飼育を開始した（食品等試験検査費）。2-(*l*-メントキシ)エタノールの毒性評価を行うための用量設定予備試験を実施した。得られた結果から、投与用量を250, 60, 15 mg/kg体重/日に設定し、90日間反復投与毒性試験の動物実験を行った（食品等試験検査費）。2,4ジメチル-4-フェニルテトラヒドロフランのラットにおける90日間反復経口投与試験のための28日間の用量設定試験を実施し、90日間反復経口投与試験の動物実験を終了した（食品等試験検査費）。ヘキサナールプロピレングリコールアセタールのラットにおける90日間反復経口投与試験のための28日間の用量設定試験を実施し、90日間反復経口投与試験の動物実験を終了した（食品等試験検査費）。

#### 2) フェニルプロペノイド系化合物の突然変異誘発機序に関する研究

eugenol, methyleugenolおよびsafroleを投与した*gpt delta*ラットの肝臓を用いて、これらのフェニルプロペノイド系化合物（PPCs）はPP2Aのリン酸化を介した細胞増殖活性を有することを明らかにした。また、網羅的遺伝子発現解析により、これら3剤に共通して変動する遺伝子を明らかにした（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

#### 3) 医薬品の安全性および品質確保のための医薬品規制に係る国際調和の推進に関する研究

12件のがん原性評価文書（CAD）および10件のがん原性試験報告概要を国内審査会議で検討した。その内容について、米国、EU、カナダおよびスイスの規制当局ならびに各国の企業代表と電話会議において協議し、今後のガイドライン改訂の方向性を検討した（医療研究開発推進事業費補助金）。

### 3. 化学物質の安全性評価に関する研究

#### 1) ナノマテリアルの経口曝露による免疫毒性に対する影響に関する研究

ナノ銀のIV型アレルギー反応について評価方法を確立した（厚生労働科学研究費補助金）。また、ナノ銀の経皮感作後、抗原の腹腔内および強制経口投与について、アレルギー反応に対するアジュバント効果は認められなかった（厚生労働科学研究費補助金）。

#### 2) 室内環境中の未規制物質の網羅的解析に関する研

究

臭素化難燃剤であるtris-(2,3-dibromopropyl)isocyanurateのラット90日間反復投与毒性試験の動物実験を実施した（厚生労働科学研究費補助金）。

#### 3) 食品中遺伝毒性物質の「事実上の閾値」形成に関する研究

Pol $\zeta$ KI *gpt delta*マウスおよび*gpt delta*マウスにestragole（ES）を12.5, 50および200 mg/kgの用量で28日間強制経口投与した結果、高用量群ではPol $\zeta$ KI *gpt delta*マウスにおいて変異体頻度が増強することを明らかにした。一方、低用量および中間用量群で遺伝子型間に差は認められなかった。Pol $\zeta$ KI *gpt delta*マウスおよび*gpt delta*マウスに2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinolineを75, 150および300 ppmの用量で28日間混餌投与した結果、高用量群で変異体頻度が上昇したものの、遺伝子型間に差は認められなかった（厚生労働科学研究費補助金）。

#### 4) 芳香族アミンの膀胱に対する*in vivo*遺伝毒性および細胞動態の短期解析に関する研究

染料・顔料の製造原料として汎用される5種類の芳香族アミン（*o*-toluidine, *o*-anisidine, 2,4-xylydine, *p*-toluidine, aniline）をラットに28日間反復経口投与し、膀胱粘膜の経時的解析を実施した。病理組織学的検索において、*o*-toluidine投与群の膀胱には粘膜内出血等の急性毒性から、び慢性の粘膜上皮過形成に至る経時的な病変の変化が認められた。また、免疫組織化学的解析の結果、*o*-toluidineおよび*o*-anisidineは、膀胱粘膜においてDNA損傷マーカーである $\gamma$ -H2AX陽性上皮細胞を有意に増加させることが明らかとなった（厚生労働科学研究費補助金）。

#### 5) 非アルコール性脂肪性肝疾患の病態進展に対する環境汚染物質ベンゾピレンの修飾作用に関する研究

マウスに高脂肪食を給餌するとともに、ベンゾピレンを10 mg/kg体重/日の用量で4週間反復経口投与した結果、非アルコール性脂肪性肝疾患の病態に、ベンゾピレンは影響を及ぼさないことが示された（一般試験研究費）。

#### 6) 薬物性肝障害におけるネクロプトーシスの関与に関する研究

薬物性肝障害におけるネクロプトーシスの関与を検索するため、acetaminophen誘発肝障害モデルマウスを用いて、ネクロプトーシス関連因子であるRIPK3の免疫染色による検出系を確立した（一般試験研究費）。

### 4. 有害性評価の生体指標に関する研究

#### 1) 酸化的ストレスの発がん過程に及ぼす影響に関する研究

piperonyl butoxideを投与した*Nrf2*ホモ欠損マウスの結節性再生性肝細胞過形成に関し、網羅的遺伝子発現解析のためのサンプリングを行った(科学研究費補助金(文部科学省))。F344ラットに対してpotassium bromateまたはnitrofurantoinの13週間投与およびnitrilotriacetic acidの37週間投与を終了した(一般試験研究費)。IQおよびMeIQxを投与した*Nrf2*欠損マウスの肺、肝臓、大腸の病理標本作製し、組織学的変化を検索した(一般試験研究費)。eugenol, estragoleおよびsafroleを13週間投与した*Nrf2*欠損*gpt delta*マウスの肝臓について病理標本作製し、病理組織学的検索を行った(一般試験研究費)。

#### 2) 膀胱を標的とする遺伝毒性発がん物質検出系の開発に関する研究

膀胱に対する遺伝毒性および発がん性の早期検出指標探索のため、マウスに種々の化学物質を経口投与し、膀胱における $\gamma$ -H2AX発現を免疫組織化学的に解析した。その結果、 $\gamma$ -H2AXはマウスにおいても、ラットと同様に遺伝毒性膀胱発がん物質の早期検出指標として有効である可能性が示唆された(厚生労働科学研究費補助金)。 $\gamma$ -H2AXの肝臓に対する遺伝毒性および発がん性早期検出指標としての有効性を検証するため、種々の遺伝毒性/非遺伝毒性肝臓発がん物質をラットに投与する動物実験を実施した。その結果、 $\gamma$ -H2AXを用いた肝臓での評価では、物質ごとの肝臓がんメカニズムを考慮する必要があると考えられた。 $\gamma$ -H2AXの腎臓に対する遺伝毒性および発がん性早期検出指標としての有効性を検証するため、種々の遺伝毒性/非遺伝毒性腎臓発がん物質をラットに投与する動物実験を実施した。検索の結果、評価にあたっては細胞増殖活性の増加に伴う $\gamma$ -H2AX発現を考慮する必要があると考えられた(厚生労働科学研究費補助金)。多施設共同研究の一環として、名古屋市立大より提供された膀胱サンプル(8種の遺伝毒性発がん物質を4週間投与)における $\gamma$ -H2AX発現を検索した。その結果、 $\gamma$ -H2AXは非経口投与による潜在的な膀胱発がん性を検出し得ることが明らかとなった。また、国立がん研究センター研究所より提供された膀胱サンプル(芳香族アミンのノルハルマン代謝物2種を4週間投与)における $\gamma$ -H2AX発現を検索した。その結果、いずれのノルハルマン代謝物も膀胱粘膜の $\gamma$ -H2AX発現を増加させ、膀胱発がんに寄与する可能性が明らかとなった(厚生労働科学研究費補

助金)。

#### 3) 細胞内損傷乗り越え複製アッセイを用いたアクリルアミド誘発遺伝毒性の分子機構に関する研究

アクリルアミドの活性代謝産物glycidamide付加体の安定型アナログを特定の部位に挿入したシヤトルベクターを作成した(科学研究費補助金(日本学術振興会))。

#### 4) ラット前がん病変の生物学的特徴に基づいた新たな肝発がんバイオマーカーの探索に関する研究

diethylnitrosamineまたはfuran投与により発生した肝前がん病変に関して、遺伝子発現の網羅的解析を行い、特異的に発現変動している遺伝子の候補を抽出した(厚生労働科学研究費補助金)。

#### 5) AOPおよびIATAに立脚した国際的な安全性評価手法の確立に関する研究

細胞毒性をキーイベントとした鼻腔発がんに関するadverse outcome pathway (AOP) 案の作成を目標として、文献検索によって実験動物の鼻腔発がん誘発化学物質をリストアップし、遺伝毒性ならびに異形成、過形成、化生、炎症など初期病変の性格および発生するがんの組織型等に関するデータの関連性を解析した(厚生労働科学研究費補助金)。

### 5. 動物発がんモデルの確立に関する研究

#### 1) 遺伝毒性・発がん性短・中期包括的試験法の確立と香料の安全性評価への応用に関する研究

elemicinを雄性F344系*gpt delta*ラットに13週間投与した。一般毒性検査の結果から、elemicinは肝障害性を有することを明らかにした。さらに、肝前がん病変マーカーであるGST-P陽性細胞の増加が認められたことから、elemicinはラット肝発がん性を有することが示唆された(厚生労働科学研究費補助金)。*gpt delta*ラットを用いたfurfuryl acetateの包括的試験を実施するための用量設定試験を開始した(厚生労働科学研究費補助金)。*gpt delta*ラットを用いた肝短期遺伝毒性・発がん性試験法に従って、部分切除肝を用いたfuran誘導体4種の*in vivo*変異原性を検索した結果、いずれも変異頻度に変化は認められなかった(厚生労働科学研究費補助金)。

#### 2) ヘリコバクター・ピロリ除菌後胃がんの発生機序におけるDNA損傷・修復経路の役割に関する研究

ヘリコバクター・ピロリ(ピロリ菌)除菌後胃がんの発生機序におけるDNA損傷・修復経路の役割を検索するため、スナネズミを用いた動物実験を実施した。採材した胃粘膜における各種炎症関連因子およびDNA損傷・修復関連因子発現解析の結果、除菌後にも慢性炎症が長期にわたって残存し、除菌

後胃がんの発生に關与する可能性が示唆された（科学研究費補助金（日本學術振興會））。

### 3) Polκ (カッパ) 欠損マウスを用いた高感度なCYP非依存的ベンゾ[a]ピレン誘発遺伝毒性の評価に關する研究

野生型およびPolκ欠損マウスにベンゾ[a]ピレン(BaP)およびCYP1A1阻害剤α-naphthoflavoneを40週間混餌投与し、標的臓器における増殖性病変ならびに腫瘍形成性の解析を実施した（厚生労働科学研究費補助金）。

## 6. 化学物質データベースシステムの作成に關する研究

### 1) 既存化学物質安全性点検支援システムを利用した評価手法の研究

システムを構築し、データ入力を行うとともに、安全性評価業務と評価手法の研究を継続した（一般試験研究費）。

## 変異遺伝部

部長 本間 正 充

### 概 要

変異遺伝部は、食品関連物質、医薬品、農薬、工業化学物質等、我々の生活環境中に存在する化学物質の安全性を評価するための一環として、これら化学物質の変異原性、遺伝毒性を微生物、ほ乳類培養細胞あるいは動物個体を用いて試験・研究することを所掌業務とする。研究業務としてはこれまでに引き続き、遺伝毒性の評価と解釈に關する研究、遺伝毒性試験法の改良と新しい手法の開発に關する研究、突然変異誘発機構に關する基盤的研究、化学物質の遺伝毒性予測のための構造活性相関に關する研究等に取り組んだ。

人事面では、平成28年4月1日付けで東京医療保健大学の清水雅富博士を、平成28年10月1日付けで独立法人医薬品医療機器総合機構の福地準一博士と平林啓司博士を引き続き協力研究員として受け入れた。平成29年1月31日付けで佐々彰研究助手が退職した。また、平成29年3月31日付けで山田雅巳第一室長が退職した。短期海外出張としては、本間部長は平成28年5月8日～13日まで米国・アレキサンドリアに出張し、健康環境科学研究所・遺伝毒性試験専門家部会の会議に出席した。本間部長は6月12日～19日まで米国・マイアミに出張し、第17回環境と健康に關する定量的構造的活性相関(QSAR)国際会議に出席し、QSARによるエームス試験結果の予測に關する国際共同研究の成果について招待講演を行った。山田

第一室長(8月14日～22日)と杉山第二室長(8月13日～20日)はデンマーク・コペンハーゲンで開催された第45回欧州環境変異原ゲノミクス学会に出席し、それぞれ、ホールゲノムシーケンシングに關するポスター発表と新規開発したエピジェネティック変異原検出系に關する口頭発表を行った。増村第三室長は9月23日～30日まで米国・カンサスシティに出張し、第47回米国環境変異原ゲノミクス学会に参加し、生殖細胞突然変異と次世代影響に關するポスター発表を行った。本間部長は9月24日～10月1日まで米国・カンサスシティとコロンバスに出張し、第47回米国環境変異原ゲノミクス学会に参加、およびオハイオ州立大学との共同研究の打ち合わせを行った。本間部長と杉山第二室長は平成29年2月27日～3月3日までフランス・パリに出張し、OECD小型エームス試験専門家会議に出席した。本間部長は3月12日～17日まで米国・バルチモアに出張し、第56回米国毒性学会に参加し、ポスター発表を行った。杉山第二室長は、3月27日～4月1日までフランス・パリに出張し、第31回GLPに關するOECDワーキンググループ会議に出席した。

研究概要としては、第一室では主として(1)遺伝毒性メカニズムの研究、(2)遺伝毒性評価試験系の開発、(3)構造活性相関(QSAR)による化学物質の遺伝毒性予測に關する研究を行った。(1)遺伝毒性メカニズムの研究としては、DNA付加体1分子を細胞ゲノム内に導入し、その突然変異誘発性と変異スペクトルを直接解析できるTracing DNA Adducts in Target Mutagenesis (TATAM) 実験系を開発した。本年度は、比較的高い突然変異誘発頻度を示す5-プロモウラシルDNA付加体をTATAM法のエキソン系に供して、その突然変異誘発能を明らかにした。また、エームス試験で陽性、マウスリンフォーマ試験で陰性を示すオーラミンおよびマラカイトグリーンを被験物質として、ヒトリンパ芽球細胞株TK6とそのDNA修復欠損株を用いて細胞相対生存率を測定した。さらに、DNAに誤って取り込まれた8-オキシリボグアノシンが引き起こすゲノム不安定性について、*in vitro*においてDNA中の酸化リボヌクレオチドが、ヒトのDNAポリメラーゼによるDNA合成反応の鋳型として用いられた場合に引き起こす複製阻害、および複製エラーの頻度を明らかにした。(2)新しい遺伝毒性評価試験系として、次世代シーケンサーによる細菌の全ゲノム配列解析の研究を行った。エームス試験が陰性でトランスジェニック動物を用いる遺伝子突然変異試験(TGR試験)で陽性を示す発がん物質であるウラシル、プロカルバジン塩酸塩、酢酸シプロテロン、タモキシフェンクエン酸塩で処理した細菌のゲノム配列を調べた。突然変異数はゲノム当たり0～2個程度であり、陰性対照と差はなかった。また、ICH遺伝毒性試験ガイド

ラインS2 (R1) のオプション2における*in vivo*試験バッテリーの最適な組合せを検討するため、対象臓器とエンドポイントがそれぞれ異なる遺伝毒性試験の組合せにより4つの発がん物質を共同研究で評価した。ニトロフuranトインはTGR試験で肝臓において陽性、末梢血での*Pig-a*試験も陽性を示した。クロフィブラートは肝臓でのTGR試験、*Pig-a*試験ともに陰性だった。2,4-ジクロロ-1-ニトロベンゼンは小核試験が肝臓で陽性、末梢血で陰性、*Pig-a*試験が陰性を示した。*o*-フェニレンジアミンは、骨髓小核試験、肝臓と膀胱を用いたコメット試験、*Pig-a*試験、肝臓を用いたTGR試験がすべて陰性だった。以上の結果より、「*In vivo*試験バッテリーの最適な組合せとして小核試験(骨髓もしくは末梢血)とTGR試験(肝臓)が推奨できる」との結論を得た。(3)日本独自の香料の安全性評価へのQSARの利用を検討するため、これまでに簡易エームス試験を実施した126物質のうちQSARの結果予測が陽性だった54物質からエームス試験のデータや関連物質の情報がない5物質を選び、標準的なエームス試験を実施した結果、1物質が陽性を示した。これにより、QSARで陽性の予測になるものに絞って実際の試験を実施することが効率よい評価手法であることが示唆された。

第二室では(1)酵母をプラットフォームとしたエピ変異原スクリーニング試験法の開発と、(2)エームス試験を用いた食品に含まれる過酸化脂質の突然変異誘発機構に関して主に研究を行った。(1)酵母をプラットフォームとしたエピ変異原(DNAメチル化酵素阻害剤)試験法の開発については、ヒトDNAメチル化酵素遺伝子形質転換酵母において顕在化した表現型(凝集反応)がDNAメチル化酵素阻害剤により抑制されることは既に明らかにしているが、今回DNAメチル化酵素阻害剤と同様にエピ変異原として主要なカテゴリーになると考えられるヒストン修飾剤についても用量依存的な応答を示すことを明らかにした。また、本凝集反応に関与すると考えられる凝集遺伝子FLO1についても、濃度依存的な発現レベルの変動を確認した。以上の結果は、エピ変異原として主要な2つのカテゴリー、即ちDNAメチル化酵素阻害剤とヒストン修飾剤の両剤を可視化検出できる可能性を示しており、同表現型に関与すると考えられる凝集遺伝子FLO1発現を指標としたエピ変異原試験系の開発も可能であることも示唆している。(2)過酸化脂質由来の遺伝毒性物質であるグリオキサール、およびクロトンアルデヒドから誘発されるDNA損傷により生じる突然変異と各種YファミリーDNAポリメラーゼ(Ypol)の関連性について、エームス試験を用いて検討した。その結果、etheno DNA付加体を生じるグリオキサールおよびpropano DNA付加体を生じるクロトンアルデヒドによ

る突然変異の誘発には、YpolのうちPol RI, Pol V が関与し、Pol IVは抑制することがわかった。今回の実験結果からPol IVは、生体内で発生する過酸化脂質からゲノムを保護する役割を担っていることが推察された。なお、エームス試験株等の遺伝毒性試験関連株の分与業務についても、依頼にもとづき継続的に実施した。

第三室では主として(1)遺伝毒性物質の経世代的影響に関する研究、(2)アクリルアミドの生殖細胞変異原性に関する研究、(3)*Pig-a*試験に関するバリデーション研究、(4)DNAトポロジーおよび転写と関連するDNA損傷修復機構の分子生物学的解析に関する研究を行った。(1)遺伝毒性の次世代影響を評価するため、次世代シークエンサーを用いてゲノム上の突然変異を直接検出し、次世代遺伝子突然変異頻度を算出する方法を開発した。3用量群のエチルニトロソ尿素(ENU)を腹腔内投与(週1回×2週)した雄*gpt delta*マウスを投与終了の10週後に無処理の雌と交配してG1個体を得た。ENUを投与した雄*gpt delta*マウスの肝臓、精巣および精子からゲノムDNAを抽出し、*gpt*アッセイにより点突然変異体頻度を測定した。体細胞および生殖細胞とともに遺伝子突然変異頻度の用量依存的な増加がみられた。各用量群1家族について父母子のDNAを用いて全エキソーム解析を行った。一塩基変異の親子間比較によって次世代個体の*de novo*変異を検出し、次世代変異頻度を算出した。その結果、父マウスへのENU投与用量依存的に子のゲノムにおける変異頻度の増加がみられた。ゲノム解析の手法を用いることで遺伝毒性の次世代影響の量的な評価が可能になると考えられた。(2)アクリルアミドの生殖細胞に対する遺伝毒性評価のためTGR試験を行った。雄*gpt delta*マウスにアクリルアミドを28日間経口投与後に発がん標的の肺において*gpt*変異頻度の有意な増加が見られた。精子においては投与開始31日後に点突然変異頻度の有意な増加が見られたが77日後では増加が見られなかった。一方、対照としてENUを5日間経口投与した結果、精子においては投与開始31日後には点突然変異頻度の増加が見られず77日後では有意な増加が見られた。生殖細胞変異原性においては精子細胞の成熟過程によって感受性が異なることが示唆された。(3)新規遺伝毒性試験である*Pig-a*試験はその有益性から、現在米国を中心にOECDガイドライン化に向けた取り組みが進められており、米国をリード国としたStandard Protocol Submission Form (SPSF)がOECDに提出され、承認された。これらの動向に対する日本国内の取り組みが評価され、本SPSFには日本からの貢献と協力が明記されている。*Pig-a*試験のOECDガイドライン化達成に向け、哺乳動物試験研究会に参加する産官の計16機関での共同研究を継続し、今年度は24種の化学物質の遺伝毒

性評価結果を国際論文特集号で発表した。また、OECDガイドライン化の達成状況としては現在米国に協力する形でDetailed Review Paperの作成に取り組んでいる。(4)DNA トポロジー解消において中心的な役割を果たすDNA topoisomerase Iの相互作用タンパク質を同定し、昨年度に引き続きそれら各因子の過剰および抑制発現条件を検討した。

上記の研究以外に、部長を中心として以下の研究も実施した。(1)食品添加物等の遺伝毒性発がんリスク評価のための新戦略法に関する研究；発がんのAdverse Outcome Pathwayの分子初期事象である遺伝毒性の階層型試験系として、DNA付加体検出と、DNA付加体の突然変異誘発に関する試験系の構築を行った。ヘテロサイクリックアミンのDNA付加体の突然変異誘発の定性・定量的解析に当研究部で開発したTATAM法を適用した。また、修復機構の解析のためXPC、およびERCC6変異細胞からなるTATAM法の開発を行った。(2)化学物質のヒト健康リスク評価におけるQSARの実用化に関する研究；約1,200化合物の新規エームス変異原結果の大規模データベースを完成させ、これを利用したQSAR予測性向上のための国際共同研究を継続した。共同研究には世界7カ国12の研究機関が参画している。(3)医薬品の品質、安全性確保のための国際調和に係わる研究；医薬品中に含まれる変異原性不純物の国際ガイドライン(ICH-M7)に関する化合物特異的摂取許容量算出のための補遺を完成させた。また、不純物の変異原性予測のためにQSARとカテゴリーアプローチを組み合わせた新たな*in silico*手法を開発した。(4)ナノ物質の遺伝毒性評価に関する研究；カーボンナノチューブの*in vivo/in vitro*肺小核試験法を確立し、カーボンナノチューブの遺伝毒性評価を行った。カーボンナノチューブのマウスへの全身暴露は肺での小核を有意に誘発した。

## 研究業績

### 1. 医薬品・医療機器の実用化促進のための評価技術手法の戦略的開発

ニトロフラントイン、クロフィブラート、2,4-ジクロロ-1-ニトロベンゼン、1,2-フェニレンジアミン二塩酸塩について、ラットを用いるトランスジェニック動物遺伝子突然変異試験(TGR試験)を含む*in vivo*遺伝毒性試験を複数実施した。「*In vivo*試験バッテリーの最適な組合せとしてエンドポイントと標的臓器が異なる小核試験(末梢血もしくは骨髄)とTGR試験(肝臓)が推奨できる」という結論を得た(医療研究開発推進事業費補助金・創薬基盤推進研究事業)。

### 2. 医薬品の品質、有効性および安全性確保のための規制の国際調和の推進に係わる研究

医薬品中の遺伝毒性不純物の評価と管理に関する国際ガイドライン(ICH-M7)の実用化に向けて、14化合物の特異的許容量の算出に関する補遺を完成させた(医療研究開発推進事業費補助金・創薬基盤推進研究事業)。

### 3. AOPおよびIATAに立脚した国際的な安全性評価手法の確立

国際的に認知された遺伝毒性試験のうちOECDガイドライン「チミジンキナーゼ遺伝子を用いた哺乳類細胞の*in vitro*遺伝子突然変異試験」に記載のTK6試験のデータを蓄積する目的で共同研究を実施した。陽性対照物質による用量相関性を施設間で比較し、プロトコルの調整を行った(厚生労働科学研究費・化学物質リスク研究事業)。

### 4. ナノ物質曝露による生体毒性の慢性移行および遅延性に関わる評価手法の開発研究

ナノ物質の*in vivo*遺伝毒性を評価するために、マウスを用いた肺小核試験法を確立し、カーボンナノチューブの遺伝毒性評価を行った。カーボンナノチューブは肺での小核を有意に誘発した(厚生労働科学研究費・化学物質リスク研究事業)。

### 5. 化学物質のヒト健康リスク評価における(定量的)構造活性相関、およびカテゴリーアプローチの実用化に関する研究

約1,200化合物の新規エームス変異原結果の大規模データベースを完成させ、これを利用して、エームス試験QSARモデルの予測性の向上を目的とした国際共同研究を実施中である。世界7カ国12のQSAR開発者がこの共同研究に参画している。第二回目の国際コンペティションが実施され、全てのQSARモデルの予測性の向上が確認された(厚生労働科学研究費・化学物質リスク研究事業)。

### 6. 食品添加物の規格試験法の向上および摂取量推定等に関する研究

3種類のQSARツールを用いて少なくとも1で陽性判定された香料のうち、エームス試験の情報が入りできなかった香料を5つ選択し、標準的なエームス試験を実施した。そのうち1物質について、陽性の結果を得た(厚生労働科学研究費・食品の安全確保推進研究事業)。

### 7. DNA付加体1分子が関わる遺伝子変異誘発機構の緻密性に関する研究

比較的高い突然変異誘発頻度を示す5-プロモウラシルDNA付加体をTATAM法のエキソン系に供して、その突然変異誘発能を明らかにした。(文部科学省科学研究費)。

#### 8. 食品添加物等の遺伝毒性発がんリスク評価法に関する研究

発がんプロセスの分子初期事象である遺伝毒性の階層型試験系として、DNA付加体検出と、付加体の突然変異誘発に関する試験系の構築を行った。後者では、TATAM法を用いてヘテロサイクリックアミンのDNA付加体の突然変異誘発能の定性・定量的解析を試みた(厚生労働省科学研究費・食品の安全性確保推進研究事業)。

#### 9. 遺伝毒性物質の経世代的影響の定量的評価法に関する研究

雄*gpt delta*マウスに3用量のエチルニトロソ尿素を投与し、無処理雌マウスと交配して得られた次世代個体の全エキソーム解析を行い、次世代突然変異頻度を算出した。化学物質の生殖細胞変異原性および次世代個体ゲノムに生じた一塩基変異に関する量的評価を行った(文部科学省科学研究費)。

#### 10. DNA二本鎖切断(DSB)モデルの構築とそれを用いた修復と低線量影響に関する研究

ゲノム編集技術により、BLMヘリケースをノックアウトした細胞にI-SceIを用いてDSBを導入し、その修復機構を解析した。BLMノックアウト細胞ではDSBは正常細胞と同様の頻度で組換え修復が起こるが、組換え中間体が不安定であるため容易に崩壊し、広範なゲノム変異が誘発されることが明らかとなった(文部科学省科学研究費)。

#### 11. DNA構造位相変換制御と修復・転写・クロマチン構造変換のカップリング

TOP1を介在するDNA損傷と修復の分子メカニズムを分子生物学的な研究手法を用いて明らかにするために、相互作用因子の細胞生物学的解析のための予備試験を実施し、各因子の過剰および抑制発現条件を決定した。加えて、これらの条件下での細胞生存率等の影響を解析した(文部科学省科学研究費)。

#### 12. エピ変異可視化システムの創成に関する研究

ヒトDNAメチル化酵素遺伝子形質転換酵母が示す可塑的凝集性誘発機構に関わるFLO1遺伝子について解析を進め、同遺伝子の発現がヒストン修飾剤にも影響を受けることを明らかにした(文部科学省科学研究費)。

#### 13. ヒトゲノム編集細胞を使った化学物質の薬理作用・有害性を解析するシステムの構築

ヒトリンパ芽球細胞株TK6とそのDNA修復欠損株を用いて、マラカイトグリーンに対する細胞相対生存率を測定した(文部科学省科学研究費)。

#### 14. 食品添加物安全性再評価・変異原性試験

指定添加物についてエームス試験6試験、染色体異常試験6試験、*in vivo*小核試験3試験、マウスを用いたTGR試験2試験を実施した(食品等試験検査費)。

#### 15. 既存化学物質安全性再評価・変異原性試験

既存化学物質についてエームス試験4試験、染色体異常試験4試験を実施した(既存化学物質点検)。

### 安全性予測評価部

部長 広瀬 明彦

#### 概要

安全性予測評価部は、毒性評価手法の開発研究や厚生労働省・OECD等の化学物質評価に関する行政支援を主な研究業務とする第一室、新規の動物実験代替法のバリデーションやOECDテストガイドライン化を推進し、日本動物実験代替法評価センターの事務局としての業務を執り行っている第二室、化学物質に関するWHO等国际協力や毒劇物関連物質の毒性情報調査を執り行っている第三室、インシリコ評価技術を用いた化学物質のリスク評価手法開発研究を行っている第四室から構成されている。人事面では、田邊思帆里主任研究官が4月1日付けで安全情報部企画調整主幹付兼任から安全性予測評価部に配置換えとなった。また、小野敦第一室長が7月末で退職し、広瀬明彦部長が第一室長兼任となった。

研究面では、化学物質リスク評価における定量的構造活性相関とカテゴリーアプローチに関する研究、環境化学物質や水道水汚染物質等の毒性評価に関する研究、ナノマテリアルの健康影響評価法に関する研究、新規の安全性評価試験法開発・国際的ガイドライン化に関する研究、医薬品製剤に含まれる不純物等のリスク評価に関する研究、インビボ毒性試験成績のデータベース化に関する研究、構造活性相関手法に基づいた医薬品の環境影響評価手法の開発に関する研究等を行っている。

行政支援業務としては、食品安全委員会専門委員、医薬品医療機器総合機構専門委員、水質基準逐次改正検討会、化学物質安全性評価委員会、毒物劇物調査会、家庭用品専門家会議、GHS分類検討委員会、OECDや

IPCS, ICHの各種専門委員会等に参画し、工業化学物質や医薬品、食品関連物質等の安全性確保のための厚生労働行政に協力している。

## 研究業績

### 1. 化学物質リスク評価における定量的構造活性相関とカテゴリーアプローチに関する研究

本研究では、化学物質のリスク評価を実施する上で必要とされる毒性予測評価手法研究において、定量的構造活性相関予測やカテゴリーアプローチ手法の開発や検証研究を行っている。平成28年度は、下記2つの研究を行った。

#### (1) 化学物質のヒト健康リスク評価における（定量的）構造活性相関およびカテゴリーアプローチの実用化に関する研究

肝毒性エンドポイントに関連するkey eventモデルと生体内経路の攪乱を組み合わせるH27年度に作成した予測モデルを、適用範囲とカテゴリーの閾値の精緻化を図ることにより改良した。また、適用範囲を限定した複数の評価モデルを組み合わせる予測を行う評価スキームにより、適用範囲内の化学物質について実用レベルの予測精度で毒性クラス判定を行う評価スキームの構築に成功した。反復投与毒性のカテゴリーアプローチのケーススタディをOECD IATA Case Studies Projectに提案し、採択後公式に文書化された。

*In vivo*遺伝毒性試験について構築した広範なデータベースに基づき、*in vitro*及び*in vivo*染色体異常試験のアラートを新規に構築あるいは更新した。[厚生労働行政推進調査事業費補助金]

#### (2) インビボ毒性試験のデータベース化とそのインシリコ解析・評価への応用に関する研究

食品健康影響評価書から反復投与毒性試験データを抽出して250物質、300試験のデータベース化を行った。[食品健康影響評価技術研究委託費]

#### (3) 構造活性相関手法に基づいたヒト用医薬品の環境影響評価手法の開発に関する研究

医薬品の環境影響に関わる試験データを収集してデータベースを構築するとともに、既存の生態毒性QSARモデルの適用性と予測性能を評価した。[医療研究開発推進事業費補助金]

### 2. 水道水質に係わる毒性情報評価に関する研究

本研究は、「水道水質の評価及び管理に関する総合研究」のリスク評価に関する分担研究として、飲料水中の化学物質の基準値設定及び改定に資するために、新たに健康影響が懸念される化学物質の毒性情報を収集し整理すると共に、化学物質の安全性評価手法に関する最新知見の動向調査を行い、得られた知見の基準値設定等への

適用の妥当性について検証することを目的としている。28年度は、基準値以外の水質管理目標設定項目の8化学物質について、短期間曝露を対象とした亜急性参照値を設定した。また国際的なリスク管理上、関心の高い物質としてニッケルの毒性情報収集、評価を行なった。[厚生労働科学研究費補助金]

### 3. ナノマテリアルの安全性確認における健康影響試験法に関する研究

ナノテクノロジーは、その新機能や優れた特性を持つ物質を作り出す技術により国家戦略としてその開発が進められているが、その中心的な役割を果たす、ナノマテリアルの生体影響に関する情報は依然不足している。本研究では、これらナノマテリアルの安全性確認に必要な健康影響試験法に関する調査、開発検討を行っている。「ナノマテリアル曝露による慢性及び遅発毒性評価手法の開発に関する研究」では、本研究班の主任研究者としての取り纏めを行うと共に、多層ナノチューブを用いたメカニズム解析として、単回気管内投与の終生観察実験結果の解析と、ナノチューブの腹腔内投与の中皮腫誘発に関するサンプルの加熱処理の影響を検討した。[厚生労働科学研究費補助金]

また、「ナノマテリアルの経口曝露による免疫毒性に対する影響：曝露評価（食品等を含む）に関する国際動向調査」では、28年度はEFSAが主催している科学ネットワークの活動を調査することにより、欧州における食品関連分野でのナノ製品の開発、市場動向や規制状況などをとりまとめた。[厚生労働科学研究費補助金]

### 4. 新規の安全性評価試験法を国際的なガイドラインにするための手法に関する研究

#### (1) AOP及びIATAに立脚した国際的な安全性評価手法の確立

OECD-EDTAで提案された化学物質の内分泌かく乱性評価*in vitro*スクリーニング試験法のうち、行政的有用性が期待される方法について、OECDガイドライン化に向けた研究を進めている。①アンドロゲン受容体転写活性化試験法（AR STTA法）の試験法ガイドライン（TG）がOECDで採択された。②*in vitro*皮膚感作性試験 ヒト樹状細胞株を用いた検出法（h-CLAT：human Cell Line Activation Test）のTGがOECDで採択された。③*in vitro*皮膚感作性試験 IL-8 Luc assayのTG採択が内定した。④新たに皮膚感作性試験代替法ADRA法バリデーション試験を開始した。⑤「FK506-FKBP12による免疫抑制」のAOP作成を終了し、reviewに対応した。[厚生労働科学研究費補助金]

(2) 安全性試験公定化にかかる検証・評価のための研究開発

JaCVAM (日本動物実験代替法評価センター) 評価会議が認めた以下の3つの試験法を行政機関に提案した。

①ER STTA法 (*in vitro* ヒトエストロゲン受容体転写活性化試験法) ②再構築ヒト角膜様上皮モデル法 (Reconstructed Human Cornea-like Epithelium Test Method: RhCE法) ③皮膚感受性試験 human Cell Line Activation Test (h-CLAT). [一般試験研究費]

(3) 医薬品などの安全性評価に関する *in vitro* 試験 (代替法) の開発, 国際標準化及び普及促進に関する研究  
眼刺激性試験代替法BCOP (牛摘出角膜混濁及び透過性試験) により, 弱い刺激性を評価する方法を開発するため, (株)化合物安全性研究所との共同研究により, 病理学的な検査で偽陰性が生じるケースをPASS染色で補うことを見出した。試験法の評価において, 皮膚感受性試験代替法ADRA (Amino acid Derivative Reactivity Assay) について, 開発者の富士フィルム (株), 東京理科大等の協力を得ながらバリデーションを実施し, 施設内再現性を確認した。農業・食品産業技術総合研究機構および関東化学 (株) の開発した眼刺激性試験代替法 Vitrigel-EIT法, (株) J-TECが開発した眼刺激性試験代替法ヒト角膜モデルLabCyte CORNEA-MODEL EITおよび住友化学 (株) が開発した発生毒性試験代替法Hand1-Luc ESTのバリデーション結果を国際的な第三者専門家が評価した。[厚生労働科学研究費補助金]

(4) ヒトiPS分化細胞技術を活用した医薬品の次世代毒性・安全性評価試験系の開発と国際標準化に関する研究

新たな *in vitro* 免疫毒性評価試験法 (Multi-ImmunoTox assay : MITA) のOECD試験法ガイドラインとしての公定化を目指し, 国際バリデーションを開始し, 施設内再現性を確認できた。[厚生労働科学研究費補助金]

(5) ヒトiPS分化細胞技術を活用した医薬品の次世代毒性・安全性評価試験系の開発と国際標準化に関する研究

胚性幹細胞またはヒト人工多能性幹細胞 (iPS細胞) を用いた試験系において, 国際標準化を見据えて行っている研究の動向とその方法を調査した。[医療研究開発推進事業費補助金]

5. 医薬品中の不純物のリスク評価・管理に関する研究  
医薬品中に混在する可能性のある不純物に関する毒性

評価手法や基準値の設定等に関する研究として平成28年度は以下の2つの研究課題を行った。

(1) 日米EU医薬品規制調和における金属不純物に関する毒性学的研究

医薬品における元素不純物の規制に関するガイドラインQ3Dの実施に向けた, トレーニングマテリアルの作成において, 残り2モジュールを完成させ, すべてのモジュールの翻訳を行った。残留溶媒ガイドラインQ3Cの追補文書は各極で合意されStep 4になった。[医療研究開発推進事業費補助金]

(2) 昨年度シングルユース製品からの溶出化学物質に関するリスト化を行った物質について, 毒性情報を精査し, 各物質の仮のPDE値を設定し, 品質管理として適切な閾値などを設定するための考え方を整理した。[医療研究開発推進事業費補助金]

6. 農薬の毒性評価における「毒性プロファイル」と「毒性発現量」の種差を考慮した毒性試験の新たな段階的評価手法の提言—イヌ慢性毒性試験とマウス発がん性試験の必要性について—

(1) イヌ長期毒性試験のADI設定における必要性について解析を行った結果, 多くの剤では省略可能であるものの, 短期試験などの結果からイヌ特異的な毒性が認められるような場合には実施が必要であると考察された。②マウスとラットの発がん性試験結果ならびに農薬の化学構造的特徴を解析し, マウス発がん性試験の必要性の有無を判断する基準を作成した。[食品健康影響評価技術研究委託費]

7. 気道障害性を指標とする室内環境化学物質のリスク評価手法の開発に関する研究

我が国のGHS分類の解析により, ヒトで気道感受性が報告されているほぼ全ての物質について皮膚感受性が陽性であることが明らかとなった。また, 化学構造分類により気道・皮膚いずれについても感受性が報告されている物質が多く含まれる化学構造群が明らかとなった。[厚生労働科学研究費補助金]

8. 人工芝グラウンド用ゴムチップの成分分析及びその発がん性等に関する研究

人工芝用ゴムチップ成分の発がん性等の情報を既存文献などから収集し, 取り纏めるとともに, 暫定的有害性評価を実施した。[厚生労働科学研究費補助金]

9. 既存化学物質の反復投与毒性及び生殖発生毒性に関する研究

既存化学物質の2-(2'-ヒドロキシ-3',5'-ジ-tert-ブチル

フェニル) ベンゾトリアゾールのPPAR依存性の性差に関する論文投稿を行った。[一般試験研究費]

## 業務成績

### 1. 化審法の審査に関する支援業務

#### (1) 既存化学物質安全性点検支援

既存化学物質点検により試験を実施する候補化合物の選定を行うとともに、外部委託試験の試験計画や試験結果のレビューを行い、試験結果の点検支援システムへの登録を行った。

#### (2) 新規化学物質の評価に関する支援

化審法新規化学物質データベースに申請データ及び構造データを入力し、試験結果をもとにした評価作業のサポートを行った。新規化学物質の審査の補助とするため、平成28年度は、273物質(570構造)について構造活性相関システムによる変異原性の予測計算を行い、調査会の資料を作成した。

#### (3) 一般化学物質に係る評価(スクリーニング評価)資料の整理、分析

化審法におけるスクリーニング評価において、曝露クラス4までの物質のうち、平成28年度は、178物質について評価に必要な情報収集を行った。

#### (4) 優先評価化学物質に係る評価資料(リスク評価Ⅱの有害性評価書)の整理、分析

化審法のリスク評価Ⅱにおいて、有害性評価書作成が必要とされた物質について、平成28年度は、5物質の有害性評価書案の作成を行った。

### 2. 既存化学物質のリスク評価の高度化に資する最新毒性情報収集

既存点検化学物質の試験報告書のうち5物質についての概要を英文化し、IUCLID形式のロバストサマリを作成した。平成28年度は、引き続きベンゾトリアゾールカテゴリ化合物の遺伝子発現情報を収集した。

### 3. 化学物質の安全性に関する国際協力

WHOのIPCS(国際化学物質安全性計画)に参画し、日本語版を含む33物質の国際化学物質安全性カード(ICSC)を作成しwebサイトで提供するとともに、ILO webサイトにおけるICSC日本語版の作成・整備を行った。また、国際的化学品評価文書提供として、9件のEUリスク評価書(6-アニシジン, 2,3-エポキシプロピルトリメチルアンモニウムクロライド, クロロ酢酸, 酸化亜鉛, ジメチルジオクタデシルアンモニウムクロリド, ベンゼン, 高温コールタールピッチ, 三酸化クロム, 硫酸ジメチル) および1件の国際化学物質簡潔評価文書(無機六価クロム化合物)の翻訳を行い、webサイトで

提供した。さらに、以下の計6件のOECDテストガイドライン(TG)を翻訳し、webサイトで提供した: 遺伝毒性に関するTG1件(TG490), 生殖毒性に関するTG2件(TG421, TG422), 刺激性に関するTG1件(TG404), 感作性に関するTG2件(TG442C, TG442D)。

### 4. 毒物劇物の指定に係る情報収集および評価

厚生労働省の依頼を受け、国連危険物輸送勧告においてClass 6.1(毒物)あるいはClass 8(腐食性物質)に分類されている物質(アクリル酸2-ヒドロキシプロピル, 1,2,3,6-テトラヒドロフタル酸無水物, 1,2,3-トリクロロプロパン, ベンジリデンジクロリド, ベンゾトリクロリド, 硫酸ジエチル)について、物性, 急性毒性, 刺激性及び既存規制分類に関する情報を収集・評価し、毒劇物指定に係る評価原案を提供した。

### 5. 化学物質に関する知識情報基盤の整備

化学物質による緊急危害対策への対応として、17物質の急性曝露ガイドラインレベル(AEGL)最終化文書について、日本語版文書を作成し、webサイトで提供した。また、webサイトで提供している毒物劇物取締法データベースのデータの追加・更新を行った。

### 6. 合成樹脂製器具・容器包装のポジティブリスト制度に係る溶出化学物質の毒性情報調査

平成28年度は欧州においてポジティブリスト化されている化学物質を対象として、変異原性(Amesとそれ以外の遺伝毒性), 一般毒性, 生殖発生毒性, 慢性発癌性の各種毒性情報を収集した。