

平成29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 奥田 晴 宏
前所長 川西 徹

平成29年度は国立衛研にとって大きな節目となる年となった。川崎市川崎区殿町三丁目に新庁舎が完成し、昭和21年より70余年に渡って研究活動を行ってきた東京都世田谷区上用賀から川崎市に移転した。川崎殿町の建物の引き渡しは6月末であり、施設及び職員は、8月より順次移転を開始し、職員の移動は平成30年1月末で、施設の移動は、2月末でほぼ終了し、3月2日に開所式を執りおこなった。昭和63年（1988年）に多極分散型国土形成促進法に基づき、国立衛研が国の行政機関の移転対象施設となつてから、ちょうど30年が経過したことになる。狭隘かつ老朽化した施設は一新された。移転に際して多大なご理解とご協力を頂いた川崎市をはじめ関係機関の方々に深謝する次第である。

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。国立衛研はこの地区のレギュラトリーサイエンス（RS）の拠点となり、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。

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、基本的に変わらない。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。さらに、今回の移転を契機として、第四の柱として、④医薬品・食品・化学物質の3分野融合研究として、化学物質安全性ビッグデータベース構築とAIを

用いたヒト安全性予測評価基盤技術の構築も目指している。

これら課題に沿って、平成29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。

まず、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。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。

試験研究施設に関しては移転により、大きく改善されたが、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、引き続き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30年度要求の結果では5名の合理化減を求められた。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、平成29年度より補助金の間接経費見合いを獲得出来たこともあり、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。但し、移転に伴う二重経費が生じたこともあり、光熱水費等の研究所として必要な経費の確保のため、所員に我慢を強いる年となった。平成30年度、初めて新庁舎を通年で使用することになるが、新庁舎の機能が100%発揮されるよう関係者・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と考えている。

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、および食品や生活環境中の各種化学物質のRS研究を実践する中核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・増進およ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29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) 移転地区の研究機関との連携： 川崎市健康安全研

究所、実験動物中央研究所と「ウイルスを原因とする食品媒介性疾患の制御に関する研究」、「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ゲン性の解析」および「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ている。また医療機器分野では、移転及び移転予定の企業と、「代替可塑剤を利用した新規血液バッグの特性評価」及び「コンタクトレンズの安全性評価」に関し連携を行っている。

- (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、現在14大学院と連携協定を締結（準備中も含む）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： 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、研究員の派遣および受け入れを継続、実施している。また日本学術振興会、AMED、並びに食品衛生学会のリサーチレジデント制度を利用して、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、研究倫理およ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、新人職員全員およ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) 世田谷区用賀から川崎市殿町への移転に伴い、例年行われている国立衛研シンポジウムを「用賀衛研70年のあゆみ～歴史をふりかえり、移転後を展望する～」を主題として、平成29年5月26日（金）に国立衛研講堂で開催し、寺尾名誉所長を初めとする衛研OBの先生方と川西所長が講演を行った。2) 一般公開は、6月17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、例年の約1.7倍の501名の見学者の訪問を受けた。さらに、3) 「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継続的に公開し、国立衛研の試験研究活動および業績の広報に努めた。

平成29年度第54回全国衛生化学技術協議会が奈良市で開催され（11/21-22）、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、奥田（副所長）は、スイス・ジュネーブで開催された「第64回医薬品国際一般名称（INN）専門家会議」（4/3-4/9）、カナダ・モントリオールで開催された「日米欧州医薬品規制調和国際会議」（5/28-6/3）、ブラジル・ブラジリアで開催された「世界薬局方会議第8回会合及びブラジル薬局方第9回年会」（7/9-7/16）、米国・ロックビルで開催された「薬局方国際調和検討会議」（9/11-9/14）、ブラジル・ブラジリアで開催された「レギュラトリーサイエンス研究のための国際連合（GCRSR）／レギュラトリーサイエンス国際サミット（GSRS）」（9/14-9/22）への出席、スイス・ジュネーブで開催された「第52回医薬品製剤の規格に関する専門家会議（10/14-10/22）」に出席した。

今年度も厚生労働省、内閣府食品安全委員会、同消費者庁等との併任も含め各種審議会への参画、医薬品医療機器総合機構の専門委員や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、遺伝子医薬部の内藤幹彦部長は日本がん分子標的治療学会鶴尾隆賞を、生薬部の袴塚高志部長は日本生薬学会の学術貢献賞を、安全性予測評価部の森田健室長は日本環境変異原学会功労賞を、同部の大岡伸通室長は日本癌学会奨励賞及び日本薬学会関東支部奨励賞を、衛生微生物部の吉成知也主任研究官及び食品添加物部の阿部裕主任研究官は日本食品衛生学会奨励賞を、生活衛生化学部の小林憲弘室長は環境科学会優秀研究企画賞を、医療機器部の野村祐介研究員他はSociety of Toxicology (SOT) 57th Annual MeetingのBest Published Paper Awardを、同部岡本吉弘室長他は日本脳神経血管内治療学会学術総会学会ポスター賞金賞を、病理部の赤木純一主任研究官はレギュラトリーサイエンス部会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優秀発表賞を受賞した。

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。また、厚労省が無通告で立入検査を行うことを明記した通知を受け、国立衛研において無通告査察で収去した製品の試験・検査を行っており、昨年度は、薬品部、生物薬品部、生薬部、有機化学部が協力して、迅速に対応した。

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 池 元 伸 孝
前部長 町 田 吉 夫

1. 組織・定員

平成28年度末定員は、202名であったが、平成29年度においては、①国際的な食品流通を踏まえた食品規格の作成、整合化に係る科学的根拠取得及び品質保証研究業務の強化に伴う増として1名（室長・研4級）、②ナノマテリアル及びその製品に由来する粉体の吸入毒性評価体制の確立に伴う増として1名（主任研究官・研3級）、③動物実験代替法に関する新規試験法開発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と畜場HACCP導入支援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。

また、平成28年度末時限到来分の①食品中の放射性物質の分析法開発並びに健康危害低減に関する研究業務の強化に伴う定員1名（主任研究官・研3級）、②緊急時放射性物質汚染の健康影響に関連する広範囲測定法並びに汚染の軽減に関する研究業務の強化に伴う定員1名（研究員・研2級）については、平成33年度末までの時限延長が認められた。

一方、6名の削減が行われた結果、平成29年度末定員は指定職2名、行政職（一）27名、研究職171名、計200名となった。

組織については、東京都から神奈川県への位置の変更が認められた。

2. 人事異動

- (1) 平成29年4月1日付けで諫田泰成安全性生物試験研究センター薬理部第二室長が同部長に昇任となった。
- (2) 平成29年9月30日付けで寺嶋淳衛生微生物部長が退職し、同年10月1日付けで奥田晴宏副所長が同部長の併任となった。
- (3) 平成30年3月31日付けで川西徹所長が退職し、同日付けで奥田晴宏副所長が所長に昇任となった。

- (4) 平成30年3月31日付けで合田幸広薬品部長が副所長に昇任となり、薬品部長及び衛生微生物部長の事務取扱となった。
- (5) 平成30年4月1日付けで伊豆津健一薬品部第一室長が薬品部長に、工藤由起子衛生微生物部第二室長が衛生微生物部長にそれぞれ昇任となった。
- (6) 平成30年3月31日付けで町田吉夫総務部長が退職し、同日付で奥田晴宏所長が同部長の事務取扱となり、同年4月1日付けで池元伸孝独立行政法人医薬品医療機器総合機構救済管理役が同部長に就任した。
- (7) 平成30年3月31日付けで西川秋佳安全性生物試験研究センター長が定年退職し、同年4月1日付けで平林容子安全性生物試験研究センター毒性部長が同センター長に配置換となり、同部長の併任となった。

3. 予 算

平成29年度予算の概要は、別紙のとおりである。

平成29年度の一般会計予算は、競争的研究費の間接経費見合い経費として1億7千6百万円が認められた。非裁量の経費は人件費の減等により約1千万円の減となった。

また、「川崎庁舎への移転に係る経費」として、約22億4千万円が認められた。

「医薬品等規制行政に直結する政策研究費」について、1課題が平成28年度で終了し、平成29年度は4課題が実施された。

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29年度は、厚生労働科学研究費補助金367,553千円（140課題）、文部科学省所管の研究費103,302千円（85課題）及び日本医療研究開発機構（AMED）補助金1,163,196千円（137課題）等、総計1,666,051千円（368課題）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29年度海外派遣研究者は、延べ212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64名、その他会議・学会への出席が延べ137名、諸外国の研究活動調査・打合せ等が延べ11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6名、FAO/WHO合同会議が延べ6名、その他が延べ38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29年度は16名に対し、計156,963千円を配分した。

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29年度は5月26日（13:00～15:35）に開催した。

平成29年度は、約70年ぶりとなる移転を控えていたことから、主題として「用賀衛研70年のあゆみ～歴史を振り返り、移転後を展望する～」を掲げ、OBの先生方を講演者に迎え、外部機関の研究者等を含む85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29年度は6月17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「C型肝炎治療薬ハーボニーのニセ薬について」、「医療機器を安全に使っていますか？～コンタクトレンズを中心に～」及び「国衛研の新たな挑戦～用賀から川崎キングスカイフロントへ」の講演を行い、見学者数は501名であった。

平成29年度予算額

事 項	平成28年度	平成29年度	対前年度差
	(A)	(B)	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	5,196,711	5,296,057	99,346
うち裁量の経費（施設整備関係経費、競争的資金間接経費見合いを除く）	930,255	911,538	△ 18,717
(項) 厚生労働本省試験研究所共通費	2,144,457	2,356,155	211,698
うち裁量の経費	167,426	157,984	△ 9,442
国立医薬品食品衛生研究所に必要な経費	2,144,457	2,356,155	211,698
既定定員に伴う経費	1,963,788	1,987,680	23,892
定員削減に伴う経費	0	△ 40,065	△ 40,065
増員要求に伴う経費	0	10,848	10,848
振替定員に伴う経費	0	△ 4,778	△ 4,778
国立医薬品食品衛生研究所運営経費	47,255	200,488	153,233
安全性生物試験研究センター運営費	72,811	64,699	△ 8,112
施設管理事務経費	29,662	30,281	619
移転調査検討費	562	655	93
研究情報基盤整備費	30,379	106,347	75,968
(項) 厚生労働本省試験研究所施設費	2,289,425	1,062	△ 2,288,363
厚生労働本省試験研究所施設整備に必要な経費	2,289,425	1,062	△ 2,288,363
国立医薬品食品衛生研究所施設整備費	2,289,425	1,062	△ 2,288,363
(項) 厚生労働本省試験研究所試験研究費	752,114	2,928,125	2,176,011
うち裁量の経費（競争的資金間接経費見合いを除く）	752,114	742,839	△ 9,275
国立医薬品食品衛生研究所の試験研究に必要な経費	752,114	2,928,125	2,176,011
国立医薬品食品衛生研究所運営経費	47,804	2,051,384	2,003,580
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	36,825	44,680	7,855
施設管理事務経費	22,281	22,281	0
受託研究費	98,096	98,096	0
総合化学物質安全性研究費	63,296	55,196	△ 8,100
共同利用型高額研究機器整備費	151,545	152,960	1,415
研究情報基盤整備費	19,769	26,469	6,700
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	7,503	7,503	0
競争的研究事務経費	58,988	234,558	175,570
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	22,806	22,716	△ 90
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	16,546	16,201	△ 345
医薬品等規制行政に直結する政策研究費	77,129	66,555	△ 10,574
(項) 血清等製造及検定費	10,715	10,715	0
うち裁量の経費（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

* 予算額については兩年度とも当初予算額

薬品部

部長 伊豆津 健一

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29年度は研究所の川崎市殿町地区への移転を中心に通常の日程を大きく変更して業務を進めた。薬品部は平成29年8月より本格的な移転準備に入り、平成30年1月に最終グループとして機器移設等を行い、2月より正式に新庁舎での業務を開始した。用賀庁舎で蓄積された試験・研究用機器等を大幅に見直すとともに、試験・研究業務を継続させながらの移転は、職員、非常勤職員、派遣職員の作業と、多くの関係者のご理解とご協力によるところが大きい。

人事面では平成30年3月31日に合田幸広薬品部長が副所長（薬品部長事務取扱）に就任し、阿曾幸男第二室長が定年退官となり、香取典子主任研究官（再任用）が退官した。また、平成29年4月1日付で非常勤職員として菅野仁美氏が採用された。派遣職員として平成29年4月1日付で滝沢涼子氏、真野尊史氏が採用され、平成30年3月31日付で任期を終了した。

短期の海外出張については次の通りである。伊豆津はWBP（薬剤学・生物薬剤学・製薬技術世界大会）での研究発表のためスペイン王国グラナダ市に出張した（平成30年3月）。吉田寛幸主任研究官は医薬品規制調和国際会議（ICH）参加のためカナダ・モントリオール（平成29年5月）及びスイス・ジュネーブ（平成29年11月）に出張した。宮崎玉樹主任研究官は、2017AAPS（米国薬剤学会年会）参加のため米国サンディエゴに出張した（平成29年11月）。坂本知昭室長は赤外ミリ波テラヘルツ波国際会議（IRMMW-THz2017）での研究発表のためメキシコ・カンクンに出張した（平成29年8月）。小出達夫主任研究官はUSP Visiting Scientist Programで米国・ワシントンに出張した（平成29年6月～9月）。香取典子主任研究官はEBFフォーカスワークショップ ICH M10参加のためポルトガル・リスボンに出張した（平成29年9月）。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

ゼルに出張した（平成29年5月）。原矢佑樹研究官はナノメディシンの臨床応用に関する欧州会議での研究発表のため、スイス・バーゼルに出張した（平成29年5月）。

業務実績

1. 一斉取締試験

定量試験（219件）：イソプロピルウノプロストンを含む点眼剤5品目、トラネキサム酸を含む注射剤10品目、ニカルジピン塩酸塩を含む注射剤18品目、ファモチジンを含む注射剤17品目、レボカバスタチンを含む点眼剤11品目、レボフロキサシン水和物を含む点眼剤40品目、ドブタミン塩酸塩を含む注射剤14製剤、オメプラゾールを含む注射剤5製剤、グラニセトロン塩酸塩を含む注射剤52製剤、エダラボンを含む注射剤35製剤、シメチジンを含む注射剤5製剤、ニブラジロールを含む点眼剤7製剤。

溶出試験（137件）：アフロクアロンを含む錠剤3品目、アムロジピンベシル酸塩・アトルバスタチンカルシウム水和物を含む配合錠44品目、スプラタストシル酸塩を含むカプセル剤10品目、カプトプリルを含む錠剤12品目、チキジウム臭化物を含むカプセル剤8品目、ブチルスコポラミン臭化物を含む錠剤5品目、マプロチリン塩酸塩を含む錠剤11品目、ミルナシプラン塩酸塩を含む錠剤44品目。

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。8成分の解熱消炎鎮痛剤について地方衛生研究所10機関と共に溶出性の評価を行い、結果について標準製剤との類似性を解析・判定した。クラリスロマイシンドライシロップ小児用製剤の含量試験および臓器移植後における免疫抑制薬の後発製剤使用について調査した。以上の評価および調査の結果をジェネリック医薬品品質情報検討会に報告した。医療機関における後発医薬品の品質情報の有効利用を目的に、医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）収載品目の拡充を進め、236のデータシートをホームページ上に公開した。これらの結果をジェネリック医薬品品質情報検討会で報告した。

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、66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30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29年5月15日～6月16日）。伊豆津，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・食品衛生審議会の委員および医薬品医療機器総合機構の医薬品承認審査における外部専門家としての検討と協議を行うとともに，日本薬局方，日本薬局方医薬品規格，殺虫剤指針，後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン，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等の作成・改訂作業（医薬食品局医薬品審査管理課，医薬品医療機器総合機構），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。

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（有効成分アテメーター及びルメファントリン）の海外流通製剤及び国内流通製剤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，それぞれの分散特性の違いを比較した（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）。

テラヘルツ（THz）分光法，近赤外（NIR）分光法，ラマン分光法及びこれらのイメージング法を中心として，主に固形製剤における品質特性と分光学的特徴の関連性を検討し，THz分光法を用いた醗酵工程の連続モニター手法の開発，注射剤等の品質評価手法の開発，ならびにNIR及びラマンイメージングを用いた錠剤中の主薬成分等の分散性評価アプローチを開発整備した。また，点眼剤の添加剤で生じる微小泡評価手法，胃内蠕動運動の影響を評価可能なin vitro評価系の構築，塩化合物の製剤中における脱塩・フリー化挙動のメカニズムの解明，連続湿式造粒機の工程モニタリング，連続生産プロセスにおけるリアルタイム造粒物解析手法の開発などを

行った（AMED／創薬基盤推進研究事業）。

市場流通医薬品の品質に関する識別法として，医薬品として利用されることが多いハロゲン化合物が構造中にハロゲンの安定同位体を含む可能性に着目し，安定同位体を含む医薬品がテラヘルツ分光スペクトル測定による医薬品の評価に影響を与えるかどうか調べた（文部科学省／革新的イノベーション創出プログラム）。

イプリフラボン原薬を登録検査機関66機関および地衛研30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，パラオキシ安息香酸エステル類が，qNMRを実施する際，機器の性能管理用の標準物質として利用できることを多施設多溶媒バリデーション試験により確認した。（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。②アルファー化デンプンと部分アルファー化デンプンの識別，ステアリン酸凝固点測定装置として日局の装置が適用できることの確認，セルロース類の置換度測定法の調和について検討した（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。③コアシェルカラム，モノリス型カラムにつき，USPカラムデータベースへの登録状況を調査するとともに，理論段数等のカラム性能を精査した。④USP，EP，JPに収載の代表的な環状ペプチドであるシクロスポリン等のHPLCによる分析法を調査した（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

経口医薬品の製剤間における生物学的同等性の確保とリスク低減に向けた評価法に関する官民共同研究として，参加企業で集積されたジェネリック医薬品の開発データの解析により，製剤開発上の課題を持つ有効成分と剤形を抽出し，溶出性評価の活用を検討した。また消化管内における有効成分の溶解と析出評価への炭酸緩衝液の各国における活用状況について調査した（AMED／創薬基盤推進研究事業）。

後発医薬品の生物学的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。①ICH-M9（BCSに基づくバイオウェイバー）について，課題となった溶出試験条件（パドル回転数，酵素添加の有無，中間のpHの設定，f2関数，試験液の種類）について，調査を行うとともに，国内の産官で妥当性を検討

した。②皮膚適用製剤のin vitro薬物透過性試験の課題点を整理した。③吸入剤の製剤特性と臨床試験に関する文献情報を収集した。④フロースルーセル溶出試験法における製剤の浮遊が溶出性に与える影響を検討した。⑤皮下注射モデル環境下におけるタンパク質とペプチド医薬品の熱力学な特性解析を行った。⑥共結晶医薬品の薬事規制について各国状況を調査するとともに、国内指針策定に向けた初期試案を産官学の協力を得て作成し、意見収集を進めた (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医薬品ライフサイクルマネジメントにおける承認後変更の柔軟化が、治療学的同等性の確保や試験実施に与える影響について検討した。

4. 医薬品の物性と安定性に関する研究

熔融法により非晶質化することが知られており、比較的結晶化が速やかに進行すると報告されている薬物を文献調査によってリストアップし、それらの薬物について、参加機関が分担して熔融時の化学的安定性を検討し、本研究のモデルとして相応しい薬物を選択した。(AMED/創薬基盤推進研究事業)

貼付剤のコールドフロー試験法を作成するため、試験条件が結果に及ぼす影響についてモデル製剤を用いて検討し、試案を作成した。また、その試験法を市販のツロブテロールテープ剤に適用し、各製剤のコールドフロー特性について評価検討を行った。コールドフローの起こりやすさには、他の粘着特性と同様に、基剤の組成と強い関連性が見られた (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

リポソーム等のナノDDS製剤の物理的・化学的特性について評価手法の開発を行った。具体的には、1) 原子間力顕微鏡 (AFM) を用いたリポソーム膜弾性 (剛性) の精度向上に必要な測定条件を精査し、特に、リポソームのサイズ分布やカンチレバーが膜弾性の測定値に影響を与え留意が必要な因子であることが示された。2) 動的光散乱計とAFMを組み合わせ、ナノ結晶製剤中に含有されるナノサイズの原薬結晶のサイズ・形態を解析する手法を構築した (AMED/医薬品等規制調和・評価研究事業)。

先端的DDS製剤の品質評価法の標準化に関する研究では、AFMを用いたナノDDS製剤のサイズ・形態評価法の標準化について国際的動向を調査するとともに、研究室間共同実験の準備を開始した。また、ペプチド利用医薬品の特性解析として円二色性分散計による二次構造

解析に着目し、測定法の標準化に関する国際動向を調査した (AMED/創薬基盤推進研究事業)。

ナノメディシンの評価法の開発とガイドライン作成に関わる研究では、製剤技術ごとにナノDDS医薬品を分類し、各製剤技術の特徴を整理し国立医薬品食品衛生研究所薬品部のナノ医薬品に関するウェブページに掲載した。さらに、リストアップされた製剤のうち代表的なナノDDS製剤であるリポソーム製剤について、製剤の特徴や、有効性・安全性に関連する製剤特性を文書化することにより、日本薬局方製剤総則へ追加予定である製剤各条「リポソーム注射剤」の原案作成に貢献した (AMED/医薬品等規制調和・評価研究事業)。

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、1) 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。さらに、リポソームに結合したアポリポタンパク質が受容体を介したリポソームの取り込みに関与していることが示唆された。2) リポソームの細胞内取り込みを評価するために、サイズの異なる複数の蛍光標識リポソームを作製した (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), AMED/医薬品等規制調和・評価研究事業)。

6. 医薬品の品質保証に関する研究

GMP省令の改正案の取り纏めを行い、最終案を厚生労働省に提出した。また、GMP施行通知の改正案を作成した (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、製剤のサクラ開錠申請書モックの修正、アナリティカルQbDに関する文書を作成した。さらに、連続生産のテーマにおいてState of Controlについての文書の作成に協力した (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) の補遺の策定に引き続き協力した (AMED/医薬品等規制調和・評価研究事業)。

ICHにおけるBiopharmaceutics Classification System (BCS) -based Biowaivers (BCSに基づくバイオウエイバー) (M9) の審議に専門家として参加しステップ2文書案を作成するとともに、検討案の妥当性についてモデ

ルとなる製剤を用いた評価を行った（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

バイオアナリシス（生体試料分析）のバリデーションについて内外の現状分析と指針を検討し、昨年度までに発出された2つのバイオアナリシス分析バリデーションガイドラインについて、適用範囲外であった、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。バイオマーカー分科会では製薬協参加企業に対しアンケート調査を実施し37社から回答が得られた。アンケート結果については国内外での学会発表等を行った。また、高分子LC/MS分科会では指針文書案を作成し、論文が掲載された。この論文は最新の分析技術を用いた高分子LC/MS定量法の開発および申請における貴重な手引きとなることが期待される（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

平成29年10月末をもって、生物薬品部は、用賀庁舎での業務を終え、11月1日より、川崎庁舎での業務を開始した。平成29年度は、6月に閣議決定された経済財政運営と改革の基本方針（骨太の方針）2017において、「バイオ医薬品及びバイオシミラーの研究開発支援方策等を拡充」「2020年末までにバイオシミラーの品目数倍増を目指す」ことが謳われた他、厚生労働省の医薬品産業強化総合戦略～グローバル化を見据えた創薬～において、「国内におけるバイオ医薬品の生産基盤の整備、研究開発力の強化」「バイオ医薬品の開発・製造全体のシステムに精通した人材育成の推進」「バイオ医薬品の生産技術や品質管理手法に関する基盤的な研修プログラムの策定と研修の実施」等が盛り込まれ、国内でのバイオ医薬品の開発と製造の推進に関し、これまでになく多くの関心が集まった。バイオ医薬品の開発・製造を担う人材の育成を目指して、平成29年8月に一般社団法人バイオロジクス・研究トレーニングセンター（BCRET）が設立されたことも、本邦におけるバイオ医薬品の開発と製造の拡充を目指す動きの一つと言えるだろう。

平成29年には、抗体医薬品を中心に7品目の新有効成分バイオ医薬品と2品目のバイオ後続品が承認された。先駆け審査指定制度の対象品目に新たに4品目のバイオ医薬品が指定される等、アンメットメディカルニーズを満たす医薬品として、バイオ医薬品への期待は益々高

まっている。

生物薬品部では、バイオ医薬品・バイオ後続品の開発支援が活発化する中、臨床有効性・安全性の確保と密接に関連付けた品質リスクマネジメントに資する評価手法の開発を中心に、レギュラトリーサイエンス研究を行った。

平成29年度からAMED創薬基盤推進研究事業の新たな課題として、ヒューマンサイエンス振興財団の協力を得て、製薬企業等21社との官民共同研究を開始した。本課題では、最新の知見と先端技術を活用して、バイオ医薬品の品質評価の基盤技術を共同して開発・標準化することで、品質安全性の確保されたバイオ医薬品の開発効率化に貢献することを目指している。今期は凝集体評価法を中心とし、糖鎖試験、宿主細胞由来タンパク質試験、バイオアッセイ及びAnalytical QbDを課題とした。平成29年6月29日にキックオフ会議を開催し、日本におけるバイオ医薬品品質評価の基盤技術開発・標準化の取り組みとして海外に情報発信するため、会議録を“Recent Topics of Research in the Characterization and Quality Control of Biopharmaceuticals in Japan”としてまとめ、J Pharm Science誌に投稿、掲載された。AMED医薬品等規制調和・評価研究事業では、改変型抗体医薬品の品質安全性確保に関する研究、及び、バイオ医薬品の免疫原性等安全性評価に関する研究を実施した。

これらの先端的な研究の他、平成29年度から開始された医薬品等GMP対策事業において、取去品の公的試験を定常的に実施することとなり、3品目の試験を実施した。

平成29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。木吉、多田、原園、橋井、柴田、石井らによる論文“Assessing the Heterogeneity of the Fc-Glycan of a Therapeutic Antibody Using an engineered FcγReceptor IIIa-Immobilized Column” (Sci. Rep. 2018) では、共同開発したFcγRIIIa固定化カラムにより、Fc糖鎖のガラクトース残基数を識別できることを明らかにし、抗体医薬品の新たな分析手法としての有用性を明らかにした。

柴田、多田、鈴木、石井らによる論文“Comparison of different immunoassay methods to detect human anti-drug antibody using the WHO erythropoietin antibody reference panel for analytes” (J Immunol Methods 2017) では、抗エリスロポエチン抗体国際標準パネルを用い、抗薬物抗体分析に用いられるバイオレイヤー干渉法、表面プラズモン共鳴法、電気化学発光法による分析手法の特徴を明らかにした。

小林、石井らによる論文“Comparative study of the number of report and time-to-onset of the reported

adverse event between the biosimilars and the originator of filgrastim.” (Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2017) では、欧州で報告されているフィルグラスタムの先行品とバイオシミラーの副作用報告の比較結果を報告した。

これらの研究活動の他、薬事・食品衛生審議会、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29年4月1日付けで、青山道彦博士が研究員として採用され、第三室に配属された。

海外出張は以下の通りであった。石井部長：11th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (米国・ユニバーサルシティ：平成29年4月3～7日、口頭発表)、ICH M10 専門家作業部会会議 (カナダ・モントリオール：平成29年5月17日～6月1日、スイス・ジュネーブ：平成29年11月11日～15日)；柴田寛子室長：USP Workshop on Control and Determination of Visible and Sub-visible Particulate Matter in Biologics (米国・ロックビル：平成29年6月26～27日、口頭発表)、USP's 7th Bioassay Workshop-Bioassay Life Cycle Approach (米国・ロックビル：平成29年9月25～26日)；木吉真人研究員：Antibody Engineering & Therapeutics (米国・サンディエゴ：平成29年12月11～17日、ポスター発表)。

業務成績

1. 日局各条へ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

日局へパリンナトリウム各条試験法の原案作成等に係わる研究の一環として、¹H-NMR及び主成分分析を用いることにより、基原の異なるへパリンナトリウムの構造識別が可能であることを示した。

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

柴田寛子室長及び木吉真人研究員は、WHO/NIBSCにより策定が進められている抗TNF α 抗体インフリ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。石井部長は、平成29年6月28日高崎健康福祉大学薬学部

において「バイオ医薬品の研究開発とレギュラトリーサイエンス研究」、平成29年6月30日に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30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15回学術集会「先端バイオ医薬品開発をブレイクスルーするためのレギュラトリーサイエンス」において、「バイオシミラーとバイオベター」に関するセッションを企画し、バイオシミラーや改良型新薬であるバイオベターについて関する最新動向を共有した。石井部長は、日本薬学会第138年会シンポジウム「バイオ医薬品を、みる・よむ・つくる」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) バイオ医薬品の凝集体／不溶性微粒子試験法の開発と標準化 (AMED 創薬基盤推進研究事業)

光遮蔽法 (LO) 及びフローイメージング法 (FI) で複数種類の共通試料を用いた多機関共同測定を実施し、同一機種を使った機関では同様の結果が得られること、透明で複雑な形状の凝集体ほどLOでは検出されにくく、FIの装置間差も大きくなることを明らかにした。

2) 標準的な糖鎖試験法の開発 (AMED 創薬基盤推進研究事業)

前年度までの検討結果及び文献情報等を基に糖鎖分析手順案を作成した。これまでに、①糖鎖遊離条件、②遊離糖鎖の精製、③2-AB、2-AA及び2-APの誘導体化条件、④誘導体化糖鎖の精製条件、⑤2-AB誘導体化糖鎖の分離条件の妥当性が確認された。

3) 宿主細胞由来タンパク質試験法に関する研究 (AMED 創薬基盤推進研究事業)

①日局参考情報・宿主細胞由来タンパク質試験法の原案を作成した。②宿主細胞由来タンパク質 (HCP) 試験法の重要試薬である抗HCP抗体の適格性評価手法について、モデルHCP及びモデル抗HCP抗体を用いた実施事例を示すとともに留意点を明らかにした。

4) バイオ医薬品の力価試験法に関する研究 (AMED 創薬基盤推進研究事業)

4-パラメータロジスティックモデルを用いた相対力価算出に関し、モデルデータを用いた解析のケーススタディを行った。

5) 改変型抗体医薬品等の構造解析に関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

非天然アミノ酸含有低分子化抗体をモデルとして水素重水素交換/質量分析 (HDX/MS) 分析条件の最適化を行った。また、ペプチドマッピングにより構造解析を行い、酸化されやすい部位の特定を行った。

6) 改変型抗体の長期安定性の予測法の確立 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

低分子化抗体について非天然アミノ酸を導入による熱安定性の低下は無いことを明らかにした。また非天然アミノ酸導入低分子化抗体に対して薬物修飾を行い、抗体薬物複合体を作製した。

7) 改変型抗体医薬品の品質安全性評価に関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

国際一般名の公開情報等をもとに、現在開発が進められている改変型抗体医薬品の構造上の特徴を明らかにした。また、これらの改変型抗体医薬品の品質安全性確保の課題を抽出した。

8) 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)

糖鎖改変抗体分子等を用いて、FcγR受容体アフィニティークロマトグラフィー分離パターン及び抗体エフェクター活性との相関を明らかにした。様々な抗体分子を用いて、特性解析法としての本カラムの有用性を評価した。

9) 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 (科学研究補助金)

トロンピン、アンチトロンピン (AT)、及びヘパリン類の複合体の相互作用解析を行い、トロンピン及びヘパリン存在下におけるATの高次構造変化を明らかにした。HDX/MSは糖鎖結合を伴うタンパク質間相互作用の解析手法として有用であることを実証した。

2. バイオ医薬品の品質評価に関する研究

1) 高速液体クロマトグラフィー/質量分析を用いた高分子薬物濃度測定法に関する研究 (AMED 創薬基盤推進研究事業)

マウス血清中抗体医薬品を分析対象として液体クロマトグラフィー/質量分析による薬物濃度測定方法に

ついて前処理条件の最適化を行った。また、複数機関による分析法バリデーションにより、同測定手法の汎用性、有用性を確認した。

2) 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抗体医薬品に対する抗薬物抗体測定系において健康人血清を用いて設定したカットポイントに関し、バイオ医薬品非投与患者血清を用いて、その妥当性を確認した。②キメラ化抗薬物抗体 (ヒトIgG1サブクラス) を作製し、抗原との結合特性等を解析すると共に、これらの抗薬物抗体の検出に関し、分析手法 (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) による違いを明らかにした。

3) 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や、その抗原抗体複合体をマウスに投与し、改変体の種類により、抗薬物抗体産生量が異なること等を明らかにした。

4) 細胞応答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)

リツキシマブに対する抗薬物抗体パネルを用いた解析により、構築した抗体-抗薬物抗体免疫複合体によるFcγ受容体活性化能測定系が、抗薬物抗体の特性解析手法の一つとして有用であることを明らかにした。

5) Pre-existing antibodyに着目した改変型抗体医薬品の安全性予測・評価に関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

改変型抗体のモデルとして断片化抗体を用い、正常ヒト血清中におけるpre-existing antibodyの存在の有無を測定可能なアッセイ系を構築した。

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に含まれる抗体等を試料として、凝集体を形成しやすい抗体分子の特性を明らかにした。

7) 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)

様々な条件により誘導した抗体医薬品凝集体を用いた検討を行い、凝集体の分子サイズと免疫細胞活性化能の関連について明らかにした。

8) 補体活性に着目したバイオ医薬品の凝集体特性と安全性との関連 (科学研究費補助金)

モデルタンパク質製剤を使って、形状や透明度の異なるタンパク質凝集体の作製方法を確立した。

9) Fcγ受容体IIIbを介した、抗体医薬品によるヒト好中球活性化機構の解明 (一般試験研究費)

Fcγ受容体IIIb発現レポーター細胞株を樹立し、類似の細胞外ドメインを持つFcγ受容体IIIaとの比較解析を中心に、抗体医薬品によって誘導されるFcγ受容体IIIbのシグナル伝達の一部を明らかにした。

10) バイオ後続品による有害事象の調査（一般試験研究費）

世界各国におけるバイオ後続品等による有害事象の報告状況を調査した。

11) 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）

インフュージョン関連反応の併用薬等を調査し、インフリキシマブによる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調整済み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）

NMRと主成分分析を組み合わせた手法は、ブタ及びウシ由来など基原の異なるヘパリンナトリウムの構造的特徴を識別するための簡便かつ迅速な解析手法として有用であることを実証した。

2) 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。

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、糖鎖プロファイルと力価試験法の試験方法の記載例を作成した。

4) 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）

ICH M10 (Bioanalytical Method Validation) Technical Document案の主要項目のうち、適用対象、分析法のバリデーション、実試料分析の記載案を作成した。

5) 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) の運用に関連し、バイオ医薬品の承認申請書における規格及び試験方法の合理化記載案を作成した。

6) タンパク質定量法に関する研究（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）

米国薬局方に収載されたchapter <507> Protein Determination Proceduresの記載内容、及び、米国薬局方及び欧州薬局方の動向について調査した。

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）

昨年度検討したHPLCを用いた合成グルカゴン定量法について分析法バリデーションを実施し、日局各条試験法として利用可能であることを実証した。

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）

インスリンヒトのペプチドマップ法をモデルとして、G20クロマトグラフィー案に示された分析条件の調整方法がクロマトグラムに及ぼす影響を確認し、G20液体クロマトグラフィー案に記載の調整方法はバイオ医薬品の試験に適用する場合においても妥当であることを確認した。

9) 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）

バイオ医薬品の品質確保の在り方に関する標準的な考え方を明示するため、日局参考情報「バイオ医薬品の品質確保の基本的考え方」に盛り込むべき項目を明らかにした。

10) インフリ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）

インフリキシマブ国際標準品候補品3種類に関して、TNF阻害活性及びTNF結合能に関して相対活性を評価し、測定結果をWHOに報告した。

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) FcRL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たりガンド探索を行った。更に、FcRL分子の安定性を評価したが、非常などのFcRL分子も安定性が低く、溶液中で不安定であるために、リガンドとの親和性評価が行えない可能性が示唆された。

2) 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）

アミノ酸置換によるFcRn親和性改変抗体（アダリムマブ改変体）についてHDX/MS等による解析を行い、アミノ酸置換部位以外の構造の変化と、Fcの機能との関連について明らかにした。

3) 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)

O-結合型糖鎖付加ペプチドの精製・濃縮技術を最適化する一環として、JacalinやMALレクチン等を利用したO-結合型糖鎖付加ペプチドのアフィニティーカラムを作製した。

4) 特殊ペプチドの品質評価手法に関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

液体クロマトグラフィー／質量分析による特殊環状ペプチドの構造解析手法を開発した。

5) 特殊ペプチド医薬品の品質安全性評価に関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

化学薬品及びバイオ医薬品に関するICH品質ガイドラインを精査し、これまでに運用されてきた品質評価手法に関するギャップ分析を行った。

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安全性・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、天然薬物の規格並びに違法薬物等の規制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。

特に、平成29年度は、医薬品審査管理課に協力して、単一の生薬を用いて調製される生薬製剤に関する一般用生薬製剤製造販売承認基準の発出、都道府県知事が製造販売の承認を行う医薬品としての生薬製剤の指定、及びその製造販売承認基準の取り扱いに関する質疑応答集の発出に貢献した。

公定書関連では、日本薬局方原案検討委員会生薬等委員会等において、第17改正日本薬局方第二追補に関する審議に参画し、生薬及び漢方処方エキス等の新規収載及び既収載品目各条、及び関連する一般試験法、参考情報等における原案作成に寄与した。また、2018年の発出を目指し、日本薬局方外生薬規格の改訂のためのWGを組織し、単味生薬エキスの新規収載原案を含む改訂原案の作成に貢献した。

生薬・漢方製剤の安全性確保関連では、一般用生薬製剤製造販売承認基準発出に伴う一般用生薬製剤の添付文書等に記載する使用上の注意の作成に際し、医薬品審査

管理課及び医薬安全対策課に協力した。また、漢方製剤の安全使用に資するwebサイト「漢方セルフメディケーション」の整備に取り組んだ。

違法薬物関連では、監視指導・麻薬対策課に協力して、新たな指定薬物の指定に貢献し、これらの標準分析法を作成し、分析用標品の交付を行うとともに、都道府県の担当者等を対象に指定薬物分析研修会議を開催した。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30年4月時点で746化合物2128製品の情報を擁する同システムを、引き続き国内外の公的機関を中心にアクセス制限付きで公開した。

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見直し、食薬区分への量的規制導入の考え方に関する検討、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」の世話人として研究会に参画した。

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、平成29/30年度の幹事国として常任委員会(平成29年10月、東京)を主催し、さらに、袴塚・政田は第2分科会(同年6月、ベトナム・ハロン)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生薬、処方、鍼灸関連器具・機器及び用語についての国際標準化が進みつつあり、袴塚・内山は全体会議(同年6月、中国・香港)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、本年は同検討会(同年11月、京都)を主催した。一方、花尻は我が国の違法薬物関連研究者の権威として、UNODC/WHO Expert Consultation on New Psychoactive Substances(新規精神賦活物質に関する専門家会議)(同年10月、オーストリア・ウィーン)、台湾・英国・日本危険ドラッグ専門家会合(同年11月、台湾・台北)及び国連麻薬委員会(平成30年3月、オーストリア・ウィーン)に参加した。

また、その他の海外出張として、内山は、APEC不法薬物国際検討会(平成29年6月、台湾・台北)に参加し、花尻・緒方は第14回欧州産業大麻カンファレンス(平成29年6月、ドイツ・ケルン)に参加した。また、丸山は、ハンピおよびケイヒの資源調査のため、平成29年6月上

海、同年8月ベトナムにそれぞれ出張した。

平成29年度は人事面の異動は無かった。

なお、袴塚は、「生薬及び生薬製剤の標準化及び品質保証に関する研究」において、平成29年日本生薬学会学術貢献賞を受賞した。

業務成績

1. 日本薬局方外生薬規格2018の作成に向け、WGを組織すると共に、厚生労働省が主催する検討委員会に委員として参画した。
2. サイコ、ケイヒ、ケイシ及びサイコ・ケイヒ・ケイシを含む漢方処方製剤（柴胡桂枝湯）10検体について重金属に関する分析試験を行った。
3. 厚生労働省が買い上げた危険ドラッグ製品2種類について、含有化合物を分析するとともに、含有植物の基原種を同定した。
4. 各都道府県より買い上げられた強壮用健康食品156製品（重複2製品）及び瘦身系健康食品24製品について分析を行い、前者の1製品から医薬品成分を検出した。
5. 厚生労働省インターネット買い上げの強壮用健康食品116製品及び瘦身系健康食品60製品について分析を行った。
6. 税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」38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。
7. 3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。
8. あへん（国産あへん7件、輸入あへん30件、計37件）中モルヒネ含量について試験を行った。
9. 鑑識用麻薬標品として、平成29年度に新たに麻薬に指定された11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30年3月時点で鑑識用標準品として137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。
10. 平成29年度に医薬品医療機器等法下、新たに指定薬物として個別指定された19化合物について、分析用標品を調製し品質試験を行った。なお、平成30年3月時点で指定薬物分析用標品として428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。
11. 平成29年度に医薬品医療機器等法下、新たに指定薬物として個別指定された19化合物についてGC-MS及

びLC-MSによる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。

12. 麻薬であるレミ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分析法マニュアルを作成した。
13. 違法ドラッグデータ閲覧システムについて、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し、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。平成30年4月時点で違法ドラッグデータ閲覧システムは746化合物2128製品の情報を掲載し、国内281機関、国外53機関が登録している。
14. 麻薬及び乱用薬物に関する情報収集に協力した。特に、平成29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5回、依存性薬物検討会2回）、これらの薬物について有害性情報を収集整理して報告した。本報告は、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。
15. 46都道府県、麻薬取締部鑑定課等53名の担当者を対象として、平成29年度指定薬物分析研修会議を国立衛研で開催した。
16. 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。
17. 専ら医薬品に関する情報収集に協力した。
18. 平成28年3月から平成29年12月末まで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、昨年度の追試験として市場流通品1製品の関与成分の定量を行った。
19. 食品衛生法改正に備えて、特別の注意を必要とする成分等の指定の考え方の整理及び具体的な候補物質のリスト化を行った。
20. 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、徳本）。また、厚生労働省医薬食品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）。
21. 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、品質評価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改正日本薬局方第二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、色彩計を用いて色調の数値化し、LC/MS定量による主アルカロイド成分含量との関連性を検討した。
- 3) 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。
- 4) 日本薬局方 (JP) 重金属試験法の特長について改めて検証する目的で、分光光度計及び分光測色計による測定について検討した。
- 5) 生薬の国際調和に関する研究として、第15回FHH Standing Committee会議を主催、参加するとともに、Sub-Committee I及びIIの活動を行った。
- 6) 漢方製剤の同等性評価に関する研究の一環として、日本人健康成人のクロスオーバー臨床試験において、葛根湯の湯剤及び細粒、並びに、葛根湯の2剤形（顆粒及び同等のエキス粉末で製した錠剤）の臨床生物学的同等性試験を行った。
- 7) ソウハクヒ市場品の5S rDNA IGS領域の塩基配列解析を行い、同生薬で確認された成分多様性は、遺伝的背景の違いに起因する可能性が高いことを確認した。
(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)
- 8) 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をまとめ、日本薬局方参考情報「遺伝子情報を利用する生薬の純度試験」の改定原案を作成した。
- 9) 遺伝子情報を利用したテンナンショウのピネリア・ペダチセクタに対する純度試験法案を作成し、追試を行った。
- 10) 局外生規収載候補生薬、ハンピ、ロクジョウの基原動物を、塩基配列解析により同定した。また、同候補生薬、ジョテイシの確認試験法の指標成分をnuzhenideと同定した。
- 11) 配合生薬製剤製造販売指針の策定を目指し、承認前例のある製品の配合生薬に関する情報を収集、整理し、各生薬の分析法に応用し得る各国公定試験法の調査を行った。

- 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、市場に流通するサンソウニン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) 「生薬エキス製剤の製造販売承認申請に係るガイドラインについて (薬生審査発1225第6号通知、平成27年12月)」に収載されていない単味生薬及び単味生薬エキス計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最終案を作成した。
(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)

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」を基礎として作成、公開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」のアクセス状況を分析した。
- 2) 一般用漢方エキス製剤のGL含量やpH、またエフェドリン系アルカロイド含量 (エフェドリン含量及びプソイドエフェドリン含量) を測定し、市場品の甘草あるいは麻黄配合製剤の安全性について検討した。
(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) 平成29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9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、トリプタミン類、オピオイド類などである。今回検出された9化合物のうち、1化合物は、平成29年度に指定薬物として規制された。
- 2) Methamphetamine *tert*-butyloxycarbonyl誘導体 (*t*-BOC-MA)、3,4-methylenedioxymethamphetamine *tert*-butyloxycarbonyl誘導体 (*t*-BOC-MDMA) 及

び*N*-methoxycarbonyl-MDA (MOC-MDA) の酸性条件下での経時的变化をNMRで観測した。BOC-MA, BOC-MDMAについては、平成29年度に指定薬物として規制された。

- 3) 平成26-29年度に入手したLSD類縁体と推定されるシート状危険ドラッグ4製品の成分をHR-MSおよびNMR等を用いて同定した。その結果、それぞれの成分をLSD類縁体のALD52, ETH-LAD, AL-LAD, 1P-LSDと同定した。今回検出された4化合物のうち、1P-LSDは、平成28年度に指定薬物として規制された。
- 4) 平成26年8月から平成27年2月に入手した危険ドラッグ1176製品について、GC-MS及びLC-MSを用いて、指定薬物・危険ドラッグ成分を対象とした分析調査を実施した。その結果、危険ドラッグ成分64化合物、うち指定薬物等規制化合物17化合物を検出した。
- 5) 構造に2つの不斉炭素有するメチルフェニデート構造類似9化合物について、キラルカラム及び円二色性検出器 (CD) を用いたLC-CDによる光学異性体分離分析法を検討し、さらに危険ドラッグ製品中化合物の異性体分析を行った。
- 6) 前年度のTHCA種の大麻草に引き続き、平成29年度はCBDA種の各部位・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。
- 7) オンラインSFE-SFC-MS/MSを用いてヒト頭髮中の合成カンナビノイド類麻薬4化合物及び代謝物の抽出・分離分析法について検討を行った。
- 8) 向精神薬ベンゾジアゼピンに構造類似の危険ドラッグ計7化合物についてマウスの自発運動量に及ぼす作用を検討した。その結果、6化合物はマウスの行動を抑制することが示され、特にDiclazepamは、陽性対照Diazepamと比較して、約3倍もの長時間にわたり抑制作用が持続し、また、Flubromazolam及びClonazolamの投与後には、痙攣様の症状が見られた。
- 9) ジメチルトリプタミンが検出される危険ドラッグ4製品の基原植物種の同定を行い、マメ科ネムノキ亜科 *Acacia confusa* のDNAが4製品から検出された。
- 10) 蛍光プライマー-PCRによるキャピラリー電気泳動を用いたサイジング解析を行い、微量DNAからの大麻由来DNAの解析を行った。
- 11) 大麻草の成分について文献調査を行ない、これまでに単離が報告されているカンナビノイドについて、また大麻草の各部位ごとにおけるカンナビノイド成分の含量などについてまとめた。
- 12) 欧州における産業用大麻の現状を把握するために、欧州産業大麻協会国際会議に参加し、市場動向などを調査した。欧州では、産業用大麻としてテトラヒドロ

カンナビノール0.2%以下の栽培種を利用し、食品、オイル、サプリメント、電子タバコ、繊維、飼料、バイオ複合素材、建材など多岐にわたる製品を製造・販売していた。

(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)

- 13) 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、ゼブラフィッシュを用いて、合成カンナビノイドが及ぼす影響を評価した。
- 14) 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) 依頼のあった新規な植物由来1品目、動物由来2品目及び化学的等2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) 強壮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*-phenylpropenyltadalafilの理化学データ及び分析法をまとめた。
- 3) 「非医薬品リスト」に掲載されるカツアバについて、国内及び米国市場品の基原種を、塩基配列解析により調べた結果、米国市場品より、*Erythroxylum*属及び *Trichilia*属植物由来と思われる配列を検出した。
- 4) 専ら医薬品である何首烏と誤用されやすい白首烏、異葉牛皮消として流通する生薬の基原種について、中国及び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。
- 5) 非医薬品として分類されているセンナ茎およびハネセンナ (キャンドルブッシュ) を含む製品中のSenosideの検出・定量を目的として、LC-MSを用いた分析法の検討を行った。
- 6) 食薬区分の判断に量的概念を加えるため、ゲニポシド・ゲニピン、センノシドについて、規制のあり方を検討し、前者について、改正案を作成した。
- 7) 「非医薬品リスト」の見直しのため、掲載品目の学名、標準和名を整理し、同一植物の重複や同一項目に含まれる異種植物の分割などの整理を行うとともに、使用部位の誤りなどの修正を加えた改正案を作成した。

(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) 日本薬局方記載の生薬の性状、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明確な鑑別ができる特徴の模索検討を行った。
- 3) 動物生薬である全蝎について、光学顕微鏡、蛍光顕微鏡、蛍光指紋を用いた鑑別法を確立し、蟬退、桑螵蛸、白僵蚕（全蝎同様、節足動物に由来する生薬）との鑑別点を明らかにした。

（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29年は、山中らによりヒトiPS細胞樹立が報告されてから10年目の節目の年であり、理化学研究所や神戸市立医療センター中央市民病院などにより、世界で初めて患者以外のドナーすなわち同種に由来するiPS細胞から製造された移植細胞を眼疾患患者に移植する臨床研究も開始された。

わが国では、ヒトiPS細胞の樹立が契機の一つとなり、再生医療や細胞治療（再生医療等）の研究と実用化の促進について、国を挙げた取り組みがなされてきた。特に、再生医療等での使用を目的として加工を施した細胞（細胞加工製品）に関しては、従来の医薬品・医療機器とは極めて性質を異とするものであり、既存の規制をそのまま適用することが合理的ではない場合が多い。このため近年、再生医療等を支える医事・薬事の各種規制の抜本的改革が精力的に進められてきた。すなわち、平成26年の薬機法の成立後は、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えで、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と具体的試験法は、まだ整備がなされていない。

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4月1日付で黒田拓也研究員が主任研究官に、同年8月1日付けで河野健主任研究官が第四室長に昇任した。

海外出張は以下の通りであった。平成29年5月3日から8日まで、佐藤が英国・ロンドン市に渡航し、国際細胞治療学会2017年会（ISCT2017）にて、多能性幹細胞加工製品の安全性及び品質に関する講演を行った。また同年6月12日から19日まで、三浦、澤田、河野、黒田が米国・ボストン市に渡航し、国際幹細胞研究学会2017年会ISSCR 2017 Annual Meetingに参加した。同学会で三浦は安全で効果的な再生医療のためのES細胞やiPS細胞の品質に関する評価法開発について、澤田はパターンニングゲル上で培養した間葉系幹細胞の網羅的な遺伝子発現解析について、黒田はヒトiPS細胞における分化指向性予測マーカー同定について発表した。8月25日から26日まで、佐藤は中国・昆明市に渡航し、2017年世界幹細胞及び免疫療法リーダーサミットにて、幹細胞治療の開発に関する講演を行った。また10月1日から6日まで、佐藤、三浦、安田は英国・ロンドン市に渡航し、国際幹細胞イニシアチブによるワークショップISCI Workshopに参加した。同学会で佐藤はiPS細胞及びES細胞の遺伝的不安定性のリスク評価に関する講演を行った。10月25日から29日まで、遊佐は米国・ロックビル市に渡航し、国際バイオリジクス連盟（IABS）の次世代シーケンサーによる生物製剤に偶発的に混入するウイルス検出に関する会議に参加した。また11月17日から19日まで、佐藤がシンガポールに出張し、細胞治療円卓会議にて、細胞加工製品の品質及び安全性確保に関する講演を行った。さらに11月23日から24日まで、佐藤が韓国に出張し、韓国組織工学再生医療学会第8回チュートリアルシンポジウムにて、細胞加工製品の臨床応用に際しての承認プロセスに関する講演を行った。平成30年1月22日から27日ま

で、佐藤、安田は米国・マイアミ市に渡航し、世界幹細胞サミットWSCS2018に参加した。同学会で佐藤はグローバルな細胞加工製品の開発における製品の品質・安全性及び医療経済学的側面に関する講演を行い、安田は細胞治療製品の原材料としてのヒトiPS細胞の造腫瘍性についての発表を行った。また2月12日から16日まで、佐藤は英国・ロンドン市も渡航し、CGT Catapult/HESI CT-TRACS Workshopに参加し、日本で行っている細胞加工製品の造腫瘍性評価に関する多施設共同研究CoNCEPT-MEASUREの取り組みについての発表を行った。

業務成績

1. 革新的医療機器等国際標準獲得促進事業

平成29年度から厚生労働省で、革新的な医療機器・再生医療等製品の有効性・安全性に係る試験方法を策定し、その国際標準化を進め製品の早期実用化とともに、グローバル市場における日本発の製品の普及を推進する事業が始まった。当部は大阪大学大学院医学研究科とともに、再生医療等製品等のヒト・動物由来原料等のウイルス等安全性のあり方検討班を立ち上げ、委員選定を行い、第一回会議を実施した。また、次世代シーケンサーの性能の分析学的評価及び安定したin vivo造腫瘍性試験法開発の前準備を行った。

2. シンポジウム開催

バイオリジクスフォーラム主催の第15回バイオリジクスフォーラム学術集会「先端バイオ医薬品開発をブレイクスルーするためのレギュラトリーサイエンス」(平成30年1月10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18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30年2月10日、於：北里大学大村記念ホール)の世話人を務めた。

3. 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。

4. 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及び医療機器・再生医療等製品安全対策部会委員を務めた。
- ②医薬基盤・健康・栄養研究所医薬推進研究評価委員会

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」検討委員会委員を務めた。
- 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。
- ⑩医薬品医療機器総合機構の専門委員を務めた。
- ⑪ISO/TC194及びISO/TC276国内委員を務めた。

5. 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Online Vol.2655(平成29年4月5日)で、当部が中心となって製薬企業や再生医療イノベーションフォーラム(FIRM)などと共同で行っている「造腫瘍性関連試験の標準化に向けた多施設比較研究(MEASUREプロジェクト)」についての紹介記事が掲載された。また平成29年6月5日の日経産業新聞で、米国の「21世紀の治療法案」についての佐藤の解説記事が掲載された。さらに日経バイオテクOnline(平成30年3月29日)では、第17回日本再生医療学会総会についての記事の中で、河野が発表した選択的細胞傷害性ウイルスベクターを利用した

ES/iPS細胞加工製品中の未分化ES/iPS細胞の高感度検出法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：

がん関連遺伝子変異ヒトiPS細胞株に由来する形成腫瘍の組織学的評価を行い、悪性形質転換細胞の有無等を検討した。またヒトiPS細胞株の造腫瘍性に関して国際科学雑誌への論文投稿を行った。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

②小児難病患者及び成人疾患患者由来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と薬剤候補物質の安全性評価における戦略を検討し、疾患iPS細胞由来モデル細胞を利用した効果的な創薬スクリーニングアッセイ系構築に資する重要技術を提案した。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

③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：

これまでに作製した細胞傷害性を有するヒトES/iPS細胞には傷害性を示さない選択的ウイルスベクターは、検討により得られた最適な感染条件によりiPS細胞由来心筋細胞や神経細胞の加工製品中に残存するiPS細胞及びiPS細胞から目的細胞に分化する途中の細胞も濃縮できる可能性を示すことができた。（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日本人由来細胞の同一性・ゲノム安定性評価法の確立：

新規日本人ゲノムリファレンスを活用して、日本人6人のゲノム配列に存在する繰り返し配列の中から、異なるヴァリエントを抽出し、日本人特有の新規マイクロサテライト配列の候補を20箇所同定した。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

⑤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：

iPS細胞等のフィーダー細胞として用いられるSNL76/7株が産生している内在性レトロウイルスの遺伝子の全構造を明らかにし、それらのRT-PCRによる簡便なアッセイ系を確立した。また、次世代シーケンサーによるウイルス検出時に利用するデータベースを改善した。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

⑥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ブ評価マーカーの解析をさらに進め、探索・同定と分子メカニズム解明に関するデータをまとめ、国際科学雑誌への論文投稿を行った。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

⑦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過剰発現株を作成し、細胞増殖能（不死化能）、テロメラーゼ活性、細胞周期等への影響を調べた。（科学研究費補助金（日本学術振興会））

⑧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：

昨年度と同様のアンケート形式で、再生医療等製品／細胞加工物の品質管理および安全性評価に関する調査を行った。調査対象となった研究課題全般に渡って、科学論文などで公表されていない試験が多く採用されていたことから、各種製品に適った新たな試験法の開発が整備されつつあることが示唆された。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

⑨再生医療等臨床研究を支援する再生医療ナショナルコンソーシアムの実現：

臨床研究で使用可能な共通の基本となる品質・非臨床試験のためのガイドライン案の作成を目的とした品質・非臨床安全性評価ガイドラインWGを立ち上げ、その基本となる考え方及び内容について話し合いを行った。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

⑩ヒト多能性幹細胞のゲノム不安定性誘導機構の解明とその統合的品質評価系構築への応用：

ゲノム不安定性評価系検討の前準備として、体外での継続的な培養、及び、分化誘導などの人工的な刺激により、ゲノム変化が起こりやすいモデル細胞の樹立を試みた。（科学研究費補助金（日本学術振興会））

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：

ヒト（同種）皮膚組織加工製品のうち特に皮膚疾患の治療を目的として皮膚に適用される再生医療等製品であるヒト（同種）表皮細胞シートについての評価指標案を作成した。また、表皮細胞以外の細胞製品の動向に関する調査も行い、海外製品について担当した。評価指標案及び調査内容を再生医療WGとして報告書に纏めた。（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：

新規ウイルス試験法で想定される問題点を踏まえ、効率的なウイルス検出のパイプラインを構築し、新規細胞基材等にも対応可能なものにした。（科学研究費補助金（日本学術振興会））

②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：

RNA-seqデータを用いた新規ウイルス試験法を実用化するために従来法であるNAT法と比較した。非感染細胞で検出される擬陽性の問題を解決するための方策についても検討した。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

③異種由来再生医療等製品のウイルス安全性評価に関する研究：

ブタ細胞からRNAを抽出し、逆転写PCRによってブタ内在性レトロウイルスA、B及びC型（PERV-A,B,C）のEnv領域をクローニングした。クローニングしたEnvからin vitro transcription反応によってRNAを合成し、モデルウイルスを得ることに成功した。（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. 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：

新規のパターニングゲル上で培養することにより、間葉系幹細胞（MSC）の非定住運動について確認することができた。さらに細胞運動や増殖、細胞周期などに影響を及ぼす遺伝子の発現が有意に上昇する事を見出し、メカニクス挙動と増殖・分化関連代謝をつなぐ可能性が示唆された。また、MSCの骨分化能を予測できるマーカー候補遺伝子を探索したところ、増殖因子やサイトカインレセプターに関わる遺伝子など複数の遺伝子を見出した。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

5. 細胞・組織加工製品における品質評価の国際標準化に関する研究

①細胞加工製品の造腫瘍性評価に関する多施設共同研究：

細胞加工製品の安全性や品質の考え方について、関連ガイドライン等について調査・議論を行い、その内容をまとめた。造腫瘍性関連の各種試験法について、予備試験を多施設で実施した。成果については国際学会等で発表することにより情報発信を行った。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

②革新的医療機器等国際標準獲得推進事業：

再生医療等製品等のヒト・動物由来原料等のウイルス等安全性のあり方検討班会議を立ち上げた。また次世代シーケンサーの性能の分析的評価および安定したin vivo造腫瘍性試験法開発の前準備を行った。（厚生労働科学研究費補助金）

遺伝子医薬部

部長 内藤 幹彦

概要

研究業務として7つの大課題、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、診断用医薬品の品質・有効性に関する研究、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、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、平成29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）に出向中の井上貴雄博士、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。井上貴雄博士は平成29年6月1日付けで第2室長に復職した。また、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、次世代シーケンサー（NGS）の診断応用に関する基礎研究及びNGSを用いた次世代体外診断用医薬品等の評価手法の在り方に関する研究に対する支援を受けた。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。

海外出張は以下の通りである。内藤幹彦部長は米国癌学会2017年会に参加し、抗がん剤開発におけるレギュラトリーサイエンスの重要性等についての新しい知見を得るため、米国ワシントンDCに出張した（平成29年4月1日～4月8日）。2017年中国薬物化学学会会議に参加し、欧州薬物化学連合との共催で行われたタンパク質分解の合同セッションで、「SNIPERによるプロテインノックダウン法」について招待講演を行うため中国北京市に出張した（平成29年8月27日～8月30日）。ユビキチンとSUMOに関するEMBO conferenceに参加して「SNIPERによる標的タンパク質の分解」について講演を行うと共に研究打合せと特別講義を行うため、クロアチア国ドブロブニク市とオーストリア国ウィーン市に

出張した（平成29年9月12日～9月21日）。またがん分子標的治療に関するAACR-NCI-EORTC国際会議に参加し、がん分子標的治療薬開発の最新動向についての情報を得るため、米国フィラデルフィア市に出張した（平成29年10月25日～11月1日）。井上貴雄室長、吉田徳幸研究員は13th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Societyに参加し、核酸医薬品に関する最新情報の収集と「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」に関する研究成果の発表のため、フランス・ボルドー市に出張した（平成29年9月23日～9月28日）。大岡伸通室長、柴田識人主任研究員はKeystone Symposia “Ubiquitin Signaling”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と「プロテインノックダウン法による標的タンパク質分解」および「ユビキチン・プロテアソーム系を利用したタンパク質発現量調節薬開発」に関する研究成果の発表のため、アメリカ・タホ市に出張した（平成30年1月28日～2月3日）。鈴木孝昌室長は、「機能的遺伝子変異の理解のためのゲノミクスと生物物理学の統合に関するワークショップ」に参加し、「臨床シーケンシングのための癌関連遺伝子パネルに対する標準変異細胞株の調製」に関する研究成果の発表のため、イタリア・トリノ市に出張した（平成29年9月7日～9月12日）。また、第12回国際環境変異原学会に参加し、超迅速マウス大腸発癌モデルにおけるNGSを用いた変異シグニチャー解析に関する研究成果の発表、および「環境変異原研究へのNGSのインパクト」について招待講演を行うため、韓国、仁川市に出張した（平成29年11月12日～11月16日）。また、国際がん研究機関（IARC）からの要請を受け、「IARCモノグラフ会議第121巻」へ専門家として参加し、キノリン、スチレン、スチレンオキシドのヒトに対する発がん性評価文書の作成に協力するため、フランス・リヨン市に出張した（平成30年3月18日～3月29日）。

業務成績

当部職員は、以下の活動を実施した。

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及び遺伝子治療等臨床研究に関する指針の見直しに関する専門委員会の審議に協力した。

厚生労働省薬事・食品衛生審議会臨時委員として、血液事業部会安全技術調査会の審議に協力した。

内閣官房健康・医療戦略推進本部ゲノム医療実現推進に関するアドバイザーボードの参考人として、遺伝子治療の研究開発の推進についての議論に協力した。

（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に基づく第一種使用規程承

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。

（国研）日本医療研究開発機構課題評価委員として、難治性疾患実用化研究事業課題評価委員会の審議に協力した。

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。

日本核酸医薬学会レギュラトリーサイエンス部会の幹事として、核酸医薬レギュラトリーサイエンスシンポジウムを主催し、今年度は平成29年7月、平成30年1月の計2回実施した（平成29年7月は日本核酸医薬学会第3回年会内でのシンポジウム内にて開催した）。

（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。

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ベクターの定量法を検討し、ドロップレットデジタルPCR（ddPCR）法はゲノムの二次構造や標的配列に関わらず、ほぼ一定の値が得られることを明らかにした。また、qPCRでは測定できない活性のあるAAVベクターを定量可能な二次元ddPCR法を開発した（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：昨年度確立したアデノウイルスベクターの高感度定量検出系及び感染性の高感度測定系を用いて、ウイルスベクターの排出シグナルと感染性の関係を検討し、qPCRシグナルは必ずしも感染性と相関しない場合があることを確認した（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) 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：昨年度樹立した特異性の低いガイドRNAを用いたiPS細胞及び293T細胞のゲノム編集株のNGS解析により、これら細胞株ではオフターゲット変異が高頻度で確認され、ガイドRNAの特異性の重要性が示された。また、非クローン化細胞のオフターゲット評価系として、Digenome-seq、SITE-seqの条件検討を実施した（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)。

- 4) ゲノム編集技術を取り入れた遺伝子治療臨床研究における品質、安全性等に関する研究：「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」の改正に関する検討として、指針にゲノム編集技術を取り入れるためのゲノム編集の定義とその範囲を定めた。また、遺伝子治療等臨床研究計画書の記載事項や品質及び安全性に関する評価項目について、ゲノム編集技術を考慮した改正案を作成した(厚生労働行政推進調査事業費補助金(厚生労働省))。
- 5) 血液製剤のウイルス安全性向上に関する研究：パルボウイルスB19の感染性の迅速検出のため、インターフェロンベータをノックアウトした複数の細胞株を樹立し、ウイルス感染により増殖能の低下を示すクローンを見出した(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)。
- 6) 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、NBRCから新たに分譲が開始された*Mycoplasma arginini* NBRC 111899を日局に収載するための共同研究に協力した(一般試験研究費)。

2. 核酸医薬品の品質・有効性・安全性に関する研究

- 1) 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、Gapmer型アンチセンスによる肝毒性を軽減できる塩基部誘導体(C, G, T)および塩基部誘導体を同定した。また、肝毒性を低減の要因となる候補分子の同定に向けた検討を行った(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)。
- 2) オリゴ核酸の細胞内動態に関する研究として、オリゴ核酸の細胞内動態を規定する候補分子の選定(RNAiスクリーニング)を実施して選定した候補遺伝子について、遺伝子破壊細胞株の作製を進めた(一般試験研究費)。
- 3) 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、実際に開発品で用いられている糖部修飾型核酸を搭載したアンチセンスを用いてオフターゲット効果を評価し、異なる糖部修飾型核酸を用いた際のオフターゲット効果に及ぼす影響を整理した(一般試験研究費)。
- 4) 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、マウスを用いたマイクロアレイ解析により、予備的結果ではあるもののGapmer型アンチセ

ンスにより肝毒性を誘導する責任分子の候補を数種類同定した(科学研究費補助金(文部科学省))。

- 5) 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、意図的に不純物(N-1塩基長のオリゴ核酸)を目的物質に一定濃度ずつ添加したスパイク実験を行い、不純物が活性を示す混入限度値の設定に資する基盤データを取得した(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)。
- 6) 分子標的薬のオフターゲット作用の評価法開発と標準化に関する研究として、1) Gapmer型アンチセンスをPXBマウスに投与する際の投与条件の設定を完了した。2) TLR9非依存的経路を介したアンチセンスによる自然免疫活性化の評価指標の候補となるサイトカインを同定した(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)。
- 7) 核酸薬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、細胞と個体で認められるオフターゲット効果を比較することで、①どこまでの不適合性を持つ遺伝子をオフターゲット候補遺伝子と考えればよいか②発現変動が認められた「相補性のない遺伝子」は評価対象にすべきかを判断できることを明らかとした(受託研究／創薬基盤推進研究事業)。

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) プロテインノックダウン法の開発と創薬に関する研究では、新規標的として、慢性骨髄性白血病の原因となるBCR-ABLに対するSNIPER化合物をデザイン・合成し、BCR-ABLを効果的に分解するSNIPERを2種類開発した(一般試験研究費)。
- 2) 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、転写因子Notch/CSL複合体に結合する転写共役因子MAMLの結合構造由来のヘリカルペプチドをリガンドとしてSNIPERをデザイン・合成し、このSNIPERにNotch1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))。
- 3) 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基礎的研究ではBRD4に対するSNIPERが効果的な抗がん活性を示すがん種を探索し、SNIPER(BRD4)がある種のメラノーマに対して選択的な抗がん活性を示す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) / 次世代がん医療創生研究事業)。

- 4) 次世代分子標的薬 (低分子薬) の安全性確保のための、オフターゲット作用評価法の開発に関する研究では、標的タンパク質のユビキチン化の原理を応用したオフターゲット評価系に関してその信頼性を評価し、ユビキチン化タンパク質を効率良く検出できる系であることを確認した (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)。

4. 診断用医薬品の品質・有効性に関する研究

- 1) 次世代シーケンサーを用いた次世代体外診断用医薬品等の評価手法の在り方に関する研究として、海外の次世代シーケンサー (NGS) による遺伝学的検査に関するガイドライン及びNGSを用いた診断薬の承認事例に関して調査を行った。FDAにおける癌パネル遺伝子検査の評価文書を精査し、分析学的妥当性評価に関する要件をまとめた。また、NGSによる遺伝子配列解析におけるエラー発生の要因を検討し、分析学的妥当性評価のために検討すべき項目を抽出した (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) 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、ゲノム編集技術を用いて作製した肺がんのドライバー変異 (EGFR変異) 導入細胞を用い、リボソームプロファイリングを行った。その結果、ドライバー変異を導入した細胞で特異的に発現上昇する遺伝子群を同定した。これらの中には分泌タンパクをコードする遺伝子も多数あり、肺がんのバイオマーカーとして利用が期待できる (科学研究費補助金 (文部科学省))。
- 3) 次世代低分子薬のプロテオミクスを用いた網羅的オフターゲット解析として、分子標的薬のオフターゲット作用による副作用事例に関して調査した。今年度はモデル実験として、標的タンパク質のユビキチン化の原理を応用した分子標的薬に関して、オフターゲット効果を評価するために、LC/MS/MSを用いたユビキチン化タンパク質の網羅的検出法の確立を行ない、検出されたペプチド同定のためのデータベース検索条件の最適化を行った (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) / 創薬基盤推進研究事業)。
- 4) 都市河川・湖沼への抗生物質拡散と環境微生物生態系への影響を評価する研究においては、各種水試料中から単離した抗生物質耐性菌に関して、16SrRNAシーケンス解析等により菌の種類を特定した。また、NGSを用いたショットガン解析により、水環境中

に存在する薬剤耐性遺伝子の検出を行なうとともに、ナノポア型次世代シーケンサー (MINION) のメタゲノム解析への応用の可能性を検討した (科学研究費補助金 (文部科学省))。

5. 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をロックダウンすると、TRIM21やMcl-1の発現が上昇すること、Mcl-1のE3リガーゼであるParkinと結合することを明らかにした (一般試験研究費)。
- 2) 細胞膜受容体タンパク質のCRABP2融合タンパク質を発現させる実験系を構築し、SNIPER (CRABP) 処理によってこの融合タンパク質の内在化が誘導されることを明らかにした (科学研究費補助金 (文部科学省))。

6. 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細胞から独自に単離した志賀毒素耐性重細胞株の耐性化獲得機構を解析し、この耐性重株では細胞膜表面上で志賀毒素の受容体として機能するとされているCD77の発現が極めて少なくなっ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))。

7. 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、BCR-ABLのタンパク質安定化機構に関与する因子の阻害剤を探索し、候補化合物を複数見出した。また他のがん特異的融合タンパク質についても同様の安定化機構を持つものが存在する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 / 次世代がん医療創生研究事業)。

医療機器部

部長 薮 島 由 二

概要

生体と接触する医療機器の薬事申請には、非臨床試験として生物学的安全性試験の実施が求められる。現在改訂作業が進められているISO 10993-1 (医療機器の生物学的安全性試験の基本的考え方) では、評価に要求される試験パッケージが大幅に見直されている。ま

た、10993-1の引用規格である10993-17（曝露量評価）や10993-18（化学的特性）等も改訂作業が進められており、毒性学的懸念の閾値（TTC）を考慮した化学分析を併用して生物学的安全性を評価する手法が国際標準となりつつある。10993シリーズは医療機器規制と密接に関連する規格の一つであり、国内で適切に運用するための環境を早期に整備する必要があることから、ISO/TC 194国内委員会の中に国内ガイダンス改訂準備特別作業班を設立し、10993シリーズの改訂動向、日本としての要求事項、並びに国内ガイダンスの改訂方針等に関する情報を産官学関係者全員で共有している。

医療機器促進法に基づく基本計画に掲げられた重点5分野（実用化を見据えた医療機器開発の総合的支援、医療機器開発関係者の相互協力の推進、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、医療機器の輸出等の促進と国際協力及び展開、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）に関する国家戦略は関係府省の連携のもと、着実に進められている。また、オール厚労省によるベンチャー支援策のほか、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推進に係る施策も推進されている。

これらの国際情勢や国家戦略等を踏まえて、平成29年度も引き続き、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開発と標準化、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。中でも、化学分析を併用した生物学的安全性評価については、非臨床試験結果の更なる有効活用を目指して、ハザード解析の概念の再構築、並びにハザード解析及びリスク評価に必要な分析パッケージの戦略的開発に関する検討を開始した。また、我々が開発した刺激性試験用陽性対照材料は刺激性試験に関する国際規格であるISO 10993-23に収載することが決定され、その性能を検証した論文は米国毒性学会（2018年3月）において最優秀論文賞（SOT Medical Device and Combination Products Specialty Section Best Published Paper Award）に選定された。

人事面では、若手育成型5年任期付き職員の野村祐介氏が任期満了をもって退職した（平成30年4月1日付けで第一室長として新規採用された）。

海外出張は以下のとおりであった。平成29年9月にブラチスラヴァ（スロバキア）で開催されたEuroTox2017に宮島が参加し、ナノ材料の二次粒子径と細胞毒性及び免疫応答に関する研究成果を発表した。平成29年10月にソウル（韓国）で開催されたISO/TC 194総会に中岡、

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。迫田は、第8回超高分子量ポリエチレン会議（平成29年10月、トリノ、イタリア）及び米国整形外科学会（平成30年3月、ニューオリンズ、米国）に参加し、人工関節用材料の耐久性評価等に関する研究発表を行った。植松は、平成30年1月にロンドン（イギリス）で開催された「Joint UK-Japan symposium on medical imaging and artificial intelligence」に参加し、腹部大動脈人工血管置換術を対象としたナビゲーションシステムに関する研究成果を発表した。

平成29年9月29日に「発展する人工知能（AI）」をテーマとした第15回医療機器フォーラムを開催した。AIを利用した画像診断支援装置等の医療機器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、AI技術の医療応用の最新動向、実用化支援、並びに医療機器規制の考え方等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 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。なお、ISO/TC 150国内委員会では、日本が幹事国を務めるISO/TC 150/SC 7（再生医療機器）の運営及び業務も行った。また、工業団体が作成した3件のJIS原案（制定1、改正2）、8件の医療機器承認基準原案（改訂）及び34件の医療機器認証基準原案（改正）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：医用材料の生体適合性を評価する一次スクリーニング法として広く利用できる可能性を有する細胞毒性／炎症誘導能ハイスループット試験法の性能を検証した。（一般試験研究費）

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SAGM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。（一般試験研究費）

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における蛋白質動的吸着挙動を新規手法で検討したが、従来方法と同等の結果を得たことから、表面における蛋白質吸着挙動は高分子主鎖の運動性により増強される可能性が示唆された。（一般試験研究費）

I-4 ドナー細胞の免疫反応に着目した安全性評価に関する研究：多指症軟骨組織由来細胞のリンパ球細胞増殖抑制効果と相関のあるバイオマーカー候補の探索をプロテオミクス解析等により実施した。（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：空気非接触／拍動循環閉鎖系血液回路を利用して血栓性評価マーカーの有用性を検証した。また、国内ラウンドロビンテストを実施して評価マーカーの再現性・頑健性を検証したと共に、国内ガイダンスの改訂作業に着手した。（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：中間水を含む材料としてPMEAの他、PMC3Aをあげ、これまでに検討した評価法により中間水の存在可能性を示しうるかシミュレーションを施行した。他の材料との比較において明らかな差を見出すことが難しかったことから、今後材料の実測値との相関を示しながら、シミュレーション法を改良することが期待される。（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：血小板表面マーカーであるCD41に対する抗体（abcam社：63983）と血小板活性化表面マーカーであるCD63に対する抗体（MX-49.129.5）の至適染色条件を決定した。さらに蛍光顕微鏡BZ-X710での撮像の手順を含めた諸条件及びハイブリッドセルカウントソフト解析による画像データからの各数値情報（血小板の数、面積、蛍光輝度）の抽出条件を絞り込んだ。これらの情報を統合評価することで、血小板の活性化度を客観的に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）

II-4 医療材料の血栓性評価マーカーの検証に関する研究：PMEA、PMPCを含む血液適合性の異なる10種類の高分子材料をそれぞれ内面コーティングした拍動循環閉鎖系血液回路を用いて、血適合性試験を実施した結果、開放実験系で選定したマーカーが利用できることが示唆された。また、国内ラウンドロビンテストを実

施して検証を行い、国内ガイダンスの改訂作業に着手した。（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：再構築ヒト皮膚モデルLabCyteを用いた評価系により、2種類のZnOナノマテリアル及び二次粒子径が異なる3種類のNiOナノマテリアルの細胞毒性について検討した結果、陽性対照では毒性が観察されたが、ナノマテリアルでは最高濃度の暴露においても毒性が観察されず、ナノマテリアルに対する皮膚バリアが示唆された。（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改定版の内容及びその適合に向けた企業の現状を調査し、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. 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標に関する研究

V-1 ホウ素中性子捕捉療法用小型加速器の評価指標に関する研究：陽子線及び重粒子線療法に次ぐ、新規選択的がん治療法として期待されているホウ素中性子捕捉療法のために使用する小型加速器に関する評価指標案の作成に向けた各種調査・討議を行った。（医薬品審査等業務費）

V-2 人工知能を利用した医療機器の評価指標に関する研究：人工知能を利用した画像診断機器を対象として関連分野の有識者からなるWGを立ち上げ、調査及び討議を行い当該機器の承認審査時における留意点を取りまとめた評価指標案を作成した。（医薬品審査等業務費）

V-3 血流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：昨年度に引き続き、血流シミュレーションソフトウェアに関して、専門家で構成されたWGによる調査及び討議を行い、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。（医薬品審査等業務費）

VI. 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

VI-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29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45件の規格を作成した。(医薬品審査等業務庁費)

VI-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：刺激性試験用陽性対照材料(Genapol X-080含有PVCペレット)の国内ガイダンス記載及び国際標準化(ISO 10993-23)を推進した。また、ヒト三次元培養皮膚モデルの新規炎症マーカーを探索した。(医療研究開発推進事業費補助金)

VI-3 国際標準化を支援する体制構築に関する研究：再生医療等製品、医療機器ソフトウェア、医療機器評価法分野、積層造形分野の国際標準化現状調査を行い、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をTC 150名古屋総会と並行して開催した。(医療研究開発推進事業費補助金)

VI-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：カラーコンタクトレンズの細胞毒性を評価する新規試験系(ゲル重層法)の性能をGenapol X-080含有PVCシート、ZDBC含有レンズ及びアゾ系顔料塗布シートを利用して評価した。(一般試験研究費)

Ⅶ. 新規機能性医用材料の創製に関する研究

Ⅶ-1 骨再生を促進する新規医用材料開発に関する研究：意図した機能を発揮することが判明したBMP2捕捉型RNAアプタマー含有材料を用いたラット背部皮下及び頭蓋埋植試験により、当該材料の有効性及び安全性評価を行った。(医療研究開発推進事業費補助金)

Ⅶ-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アプタマーの最適化に成功すると共に、同アプタマーを固定化した材料が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)

Ⅶ-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アプタマーがaFGF等は捕捉せず、bFGFに高特異的であることが判明した。また、同アプタマー固定化材料を用いたラット背部皮下埋植試験により、有効性及び安全性評価を行った。(医療研究開発推進事業費補助金)

Ⅷ. 医療機器・医用材料の耐久性・疲労・寿命に関する研究

Ⅷ-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対象とし、含まれる脂質の量を測定した。その結果、インプラントの酸化

劣化との関連性が疑われているスクアレンはほとんど含まれないことがわかった。ブロック片を用いた微小硬度計による抜去インプラントの力学特性評価を行った。インプラントへの脂質浸入に対する親水性表面処理の影響を評価した。(文部科学省科学研究費補助金)

Ⅷ-2 股関節インプラント・手術支援ガイドの生物学的安全性評価：セミカスタムメイドインプラント作製に使用するチタン合金粉末の細胞毒性試験を実施し、10 mg/mLの高濃度でも毒性が見られないことを確認した。術中に手術支援ガイドから粉体の発生する可能性について検討し、試作した粉体の粒度分布測定を行った。(医療研究開発推進事業費補助金)

Ⅸ. 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

Ⅸ-1 プラスチック製医療機器の化学的及び物理化学的特性に及ぼす薬剤の影響評価：種々の疑似溶媒と一般プラスチックとの相互作用を曲げ浸漬試験により評価し、不具合を発生する可能性のある組み合わせを網羅的に検索した。また、相互作用に基づく毒性発現の有無を確認すると共に、実製品を利用した検証試験を開始した。(医療研究開発推進事業費補助金)

Ⅹ. 医療機器の性能評価に関する研究

X-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：臨床現場にてフローダイバーターを留置した際の形状の解析方法について基礎的な検討を実施した。三次元画像における血管形状の変化についての評価では、形状変化の度合いは小さいことが判明した。病態血管モデルの検討においては、その構造および材質について検討を実施した。(文部科学省科学研究費補助金)

X-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し、抜去困難時の要因について解析を実施した。抜去困難の要因としては、カテーテル先端からの塞栓物質の逆流長さが大きく、血管径が細かい場合に接着力が大きいことが判明した(一般試験研究費)

Ⅺ. 革新的医療機器等の国際標準獲得推進に関する研究

Ⅺ-1 革新的医療機器等の国際標準獲得推進に関する研究：革新的事業において早稲田大学と連携して作成した各種ガイドラインの国際標準化活動を行った。また、血栓回収デバイス及び静脈ステントに関する新規性能試験法の開発を開始した。(医薬品等審査迅速化

事業費)

Ⅶ. 手術リスクを低減するための支援システムに関する研究

Ⅶ-1 AI技術を用いた手術支援システムの基盤を確立するための研究：SCOT評価科学WGとして、アカデミアから構成される検討委員会及び関連企業から成る原案作成委員会をそれぞれ正式に設立した。第1回原案作成委員会では、SCOTに組み込まれる各要素中、新たな医療機器に該当すると考え得る対象機器／システムについて議論を行った。（厚生労働科学研究費補助金）

Ⅷ. 医師の暗黙知を可視化する研究

Ⅷ-1 脳血管内手術時の医師の手技及び視線情報をデータベース化するための研究：脳血管内手術時の医師の暗黙知として、手術手技に係る動画及び医師の視線情報の動画を収取してデータベース化を実施するためのハードウェア及びソフトウェアの検討を実施した。また、取得する画像情報を基に、脳血管内治療時における各種デバイスのマーカの動きを認識することによる警報システムの検討を実施した。（医療研究開発推進事業費補助金）

生活衛生化学部

部 長 五十嵐 良 明

概 要

生活衛生化学部は、室内空気の化学物質汚染に係る調査・研究、化粧品・医薬部外品の品質・安全性確保と基準策定に関する研究、上水・水道用薬品等の基準策定に関する研究と水質汚染の原因究明、家庭用品中の有害物質の分析と基準策定に関する研究ならびに生活環境化学物質による曝露評価に関する調査・研究を行っている。

室内空気関連では、第21回シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会（平成29年4月19日）において、我が部が継続的に実施している室内空気汚染化学物質全国実態調査の結果をもとに、2-エチル-1-ヘキサノール、テキサノール、2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールジイソブチレート（TXIB）について室内濃度指針値案が、キシレン、エチルベンゼン、フタル酸ジ-*n*-ブチル、フタル酸ジ-2-エチルヘキシルについて室内濃度指針値の改定案が示された。室内濃度指針値の新規提案には全国の室内空気汚染化学物質の曝露実態のデータが重要であり、本調査には全国26機関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、昨年度に続き医薬部外品原料規格の一部改正を行い、通知発出に協力した。また、医薬部外品原料規格の大改正に向けた作業を本格化させた。研究面では、引き続き、化粧品・医薬部外品中の微量不純物の分析法の開発やタンパク質性成分の安全性確保に資する研究を行った。

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、我が部が水業事業者と意見調整してとりまとめたいくつかの改正提案が採用された。昨年度に115農薬の一斉分析法等の水質管理目標設定項目の検査法の開発及び妥当性評価では、我が部が引き続き中心となって実施した。

家庭用品関連では、「有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律（有害物質含有家庭用品規制法）」において規制当初から改正されていない物質について、平成29年度より厚生労働行政推進調査事業として基準と試験法の改正に向けた研究を開始した。家庭用品中の有害物質の健康被害状況について、厚生労働省担当局に情報提供した。また、皮膚科医より接触皮膚炎症例の原因究明依頼があり対応した。

人工芝グラウンドゴムチップに関しては、先行研究をもとに健康リスク評価に関する研究を継続した。

人事面では、平成30年1月1日より第四室主任研究官として田原麻衣子氏が採用された。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）、香川聡子氏（横浜薬科大学）、及び伊佐間和郎氏（帝京平成大学薬学部）を引き続き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）を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、第27回欧州環境毒性学会（平成29年5月、ベルギー・ブリュッセル）、第38回環境毒性化学会北米年会（平成29年11月、アメリカ・ミネアポリス）、リスク研究学会2017年会（平成29年12月、アメリカ・アーリントン）、第57回米国毒性学会年会（平成30年3月、アメリカ・サンアントニオ）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) 国内市場に流通する子ども用ラグマット等を対象として、超小形チャンバ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28邸宅(居間)の室内空気を季節毎に年4回採取し、一般居住環境における室内空気汚染化学物質濃度の季節変動を解析した。(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、紫外線吸収剤ビスエチルヘキシルオキシフェノールメトキシフェニルトリアジン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140農薬の一斉分析法および固相抽出-GC-MSを用いたプロチオホスオキシソンの分析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通知法原案を作成した。(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213機関、水道事業者176機関、公的研究機関50機関に対して、フッ素及びその化合物、ホルムアルデヒドの2項目について統一試料外部精度管理調査を実施し、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) 有害物質含有家庭用品規制法における多環芳香族炭化水素類の規制に関して、欧州等で規制されている多環芳香族炭化水素類の一斉分析に向けたGC-MS条件を検討した。(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) 欧州等で規制されている多環芳香族炭化水素類について、我が国の流通製品について予備調査を実施するとともに、それらの諸外国における分析法及び基準値の現状について調査した。(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) 家庭用芳香、脱臭、消臭剤等に使用されている抗菌・防腐剤の種類や量等について文献調査を行うと共に、市販製品の噴霧粒子径分布を調査した。(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)
- 4) 化学物質安全対策部会、家庭用品安全対策調査会及び繊維製品中の特定芳香族アミン類に関する試験方法JIS L 1940改正原案作成委員会に協力した。

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気中化学物質測定方法の開発：2-エチル-1-ヘキサノールの固相吸着-加熱脱離-GC-MS法による測定について、3種の市販捕集管の適用性を評価した。グリコールエーテル類20種と環状シロキサン類4種を測定する固相吸着-溶媒抽出-GC/MS法の開発を行った。固相吸着-溶媒抽出-GC-MS法に用いる捕集管5種にVOCs 44物質を添加し、相対湿度を調整した清浄空気を通気したときの回収率を比較した。(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健康リスク評価に関する研究：人工芝グラウンド用ゴムチップの健康リスク評価における曝露評価に資するため、人工芝グラウンドにおける大気中VOCsの測定方法を開発し、予備調査を実施した。また、人工芝グラウンドから採取したゴムチップ中の金属類及びSVOCsの成分分析を行うと共に溶出試験について検討した。(厚生労働行政推進調査事業費補助金)
 - (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として、磁気ビーズ固相化抗体と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：室内環境中化学物質濃度の実態調査並びに家庭用品・建材からの放散状況を基に曝露評価データを集積した。(一般試験研究費)
2. 化粧品・医薬部外品関係
 - 1) 化粧品・医薬部外品の試験法に関する研究
 - (1) 化粧品成分の分析法に関する調査：紫外線吸収剤トリスピフェニルトリアジンを他の紫外線吸収剤と

分離定量するHPLCを用いた多成分一斉分析法を検討し、検討した検査法の妥当性評価試験の結果より、妥当性が確認された。(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：酸加水分解コムギに対するキメラIgE抗体を作製し、加水分解コムギ製品の抗原性を評価した。乳及び卵由来成分のSDS-PAGE、サイズ排除クロマトグラフィー及びLC-MS/MSを用いた加水分解タンパク質の分子プロファイル解析を行った。(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：シャンプー等に含まれるジエタノールアミンの分析法について複数機関でバリデーションを行った。水銀の加熱気化測定法を化粧品分析用に改良した。ICP-MSによる微量重金属分析法における前処理法の妥当性を、複数種類のマトリックスを用いて確認した。経口摂取する可能性がある化粧品について、金属類の含有実態調査を行った。日本薬局方記載のクラス2の溶媒についてGC-MSによる定性分析を行った。法定色素に含まれる不純物としての特定芳香族アミン類の分析法を開発し、それらが不純物として含有されることが想定される色素について実態調査を行った。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

2) 化粧品・医薬部外品の安全性評価に関する研究

(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：過酸化に伴う細胞障害を抑制すると思われる成分について、血管内皮細胞を用い、グルタチオン合成阻害剤であるブチオニンスルフォキシミン共存下過酸化脂質による細胞毒性に対する防御効果を指標として活性評価を行った結果、ビタミンEに高い防御効果を見出した。(科学研究費補助金)

(2) 美白成分の安全性評価法の策定に関する研究：ロドデノール等の4置換フェノールや類似フェノールのヒトチロシナーゼとの反応性を検討した。(厚生労働行政推進調査事業費補助金)

(3) 医薬品等の原材料や製造工程に使用されるアレルギー物質を含む食品成分の情報提供の在り方に関する研究：医薬品等に含まれる食物アレルギー原因物質に関する諸外国の規制状況及び症例について調査した。化粧品・医薬部外品成分の成分表示、注意喚起表示、製品表示以外の情報提供及び食物アレルギーの原因となりうる成分について現状を調査した。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業

費補助金)

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：環境水中における化学物質の動態シミュレーションモデルを改良し、モデルパラメータを見直すとともにパラメータの感度解析を行った。改良したモデルを用いて河川における各農薬の残存率を算出したところ、水道統計における検出実態と概ね一致したことから、モデルの有用性が示された。(厚生労働科学研究費補助金)

(2) 水道水質の評価及び管理に関する総合研究：GC-MSスクリーニング分析法を用いて水道原水および水道水中の農薬の実態調査を行ったところ、水道原水においてこれまで検査されていなかった農薬が複数検出された。(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：実験室内でのパッシブサンプラーを用いたキャリブレーション試験を実施し、適切なサンプラーの浸漬日数とサンプリングレートの算出を行った。また、実環境(河川)でのパッシブサンプラーを用いたサンプリング等を実施し、実験室内の結果との比較を行った。(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：LC-MS/MSによる医薬品の一斉分析法の妥当性評価を行い、高い精度が得られた55医薬品を対象に全国の河川70地点においてモニタリング調査を実施し、対象医薬品の存在実態を明らかにした。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

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：欧州等で規制されている8種類の多環芳香族炭化水素類のGC-MS条件について、複数のカラムやオープン昇温条件などを検討した。(家庭用品等試験検査費)

(2) 家庭用品規制法における試験法に関する研究：家庭用品規制法において規制されている家庭用エアゾル製品中の3種類の溶剤(メタノール、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン)の試験法改正に向けて、ヘッドスペースGC-MSによる分析条件を検討した。(厚生労働行政推進調査事業費)

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：欧州等で規制されている多環芳香族炭化水素類について、我が国の流通製品について予備調査を実施し、一部の家庭用品からそれらが検出されることを確認した。（家庭用品等試験検査費）
- (2) 芳香、脱臭、消臭剤等に使用される抗菌・防腐剤に関する研究：家庭用芳香、脱臭、消臭剤等に使用される抗菌・防腐剤について、その種類等について特許情報や文献情報を調査し、第四級アンモニウム塩やイソチアゾリノン系防腐剤が主に使用されている可能性があることを明らかにした。市販製品について、噴霧粒子径分布を測定し、一部製品では10 μm以下の微粒子が一定量存在することを明らかにした。
- (3) 接触皮膚炎の要因物質の探索：前年度より継続して留置針外套に関する原因物質の探索に協力した。手術用手袋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）
- (4) 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化合物や香料化合物を中心に、33化合物についてDPRaによる感作性試験を実施し、14化合物を陽性と判定するとともに、それらについてLys-peptideへの結合性に違いが認められることを明らかにした。（厚生労働科学研究費補助金）
- (5) 家庭用品規制法における基準に関する研究：家庭用品規制法で規制されている溶剤3種類について、ハザード及び曝露に関する情報を収集し、基準値について検討した。諸外国で規制されている有害物質について、その違反率等を調査した。（厚生労働行政推進調査事業費）

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の分散状態を変えた投与液を気管内投与した母動物の肺組織の病理検査やサイトカイン測定等を行い、胎児への影響の差異が母動物の肺の炎症反応性と相関していることを明らかにした。（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、懸濁液中のニッケルイオン濃度の測定を行い、それらのA549細胞に対する細胞毒性への影響について検討した。（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。第一室では、食品中の残留農薬、動物用医薬品、飼料添加物の分析法に関する調査研究、第二室では、放射線照射食品の検知法開発、食品中の放射性物質調査及び食品中のダイオキシン類等の難分解性有害物質に関する調査研究、第三室は、食品中の天然有害物及び異物に関する研究、第四室は、食品中の重金属・有害元素に関する研究及び食品中の有害物質の摂取量の推定に必要な研究を行っている。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29年度にも継続して実施した。

人事面では、平成29年10月1日に第四室の増室が認められ、第三室の渡邊敬浩室長及び片岡洋平主任研究官が第四室に配置換えとなり、空席となった第三室に平成30年1月1日付で田口貴章第三室長が採用された。平成30年4月1日付で第四室の渡邊敬浩室長が安全情報部の第一室長に異動した。平成29年9月30日付で非常勤職員の長尾なぎさ氏が、平成29年12月19日付で非常勤職員の林智子氏が退職した。平成29年6月1日付で非常勤職員として佐藤由紀子氏を、平成30年4月1日付で非常勤職員（研究補助員）として大倉知子氏、縄田裕美氏及び前田朋美氏を、非常勤職員（研究助手）として塩野弘二博士を、非常勤短時間職員として原朋子氏を採用した。平成30年5月1日付で非常勤職員（研究補助員）の林恭子氏が安全情報部に異動した。派遣職員の採用・退職は以下の通りである。平成29年8月31日付で小堀さとみ氏が、平成30年3月31日付で小池みひろ氏が退職した。平成30年4月1日付で成島純平氏及び柏原奈央氏を、平成30年5月1日付で近藤翠氏を採用した。

また昨年度に引き続き、松山大学薬学部の天倉吉章教授を客員研究員として、立命館大学薬学部の井之上浩一

准教授及び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。平成30年4月1日付で、穂山は大阪大学大学院薬学研究科の招聘教授、東京農工大学工学部の客員教授として、鍋師裕美主任研究官は大阪大学大学院薬学研究科の招聘准教授として就任した。

海外出張としては、穂山は、The 2nd Food Allergen Management Symposium (FAMS2017) & the Second Asia Pacific Food Allergen Management Workshopで招待講演のためオーストラリア・シドニー（平成29年5月20日～25日）に、International Conference of Nutrition and Food Safetyにおいて招待講演のため台湾・台北（平成29年12月3日～5日）に出張した。穂山、堤智昭室長及び今村正隆研究員は、37th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (Dioxin 2017)における研究発表のためカナダ・バンクーバーに出張した（平成29年8月20日～26日）。菊地博之主任研究官は、8th International Symposium on Recent Advances in Food Analysis (RAFA 2017)における研究発表のためチェコ・プラハに出張した（平成29年11月7日～10日）。渡邊敬浩室長は、第49回コーデックス残留農薬部会に出席するため中華人民共和国・北京（平成29年4月24日～29日）に、第38回コーデックス分析サンプリング法部会に出席するためハンガリー・ブタペスト（平成29年5月6日～14日）に、残留農薬データの評価を通じたアジア地域における最大残留基準値設定過程の整合に関するワークショップに出席するためタイ・バンコク（平成29年11月5日～11日）に、MRL勧告とリスク評価のための残留農薬データの評価におけるJMPR手順に関するFAO/AAFCワークショップに出席するためカナダ・オタワ（平成29年11月26日～12月3日）に出張した。

業務成績

- 食品中の残留農薬等公示試験法を審議する残留農薬等試験法開発事業評価会議において、1) 個別試験法（新規）：アピラマイシン試験法（畜産物）等23試験法（19品目）、2) 一斉試験法（新規）：LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅲ（畜産物）及び3) 個別試験法（継続）：フルトラニル試験法（畜産物）等21試験法（29品目）について審議し、このうち26試験法については公示された。
- 平成29年度に告示された農薬関係のプロファム告示試験法等3試験法及び動物薬関係の酢酸メレンゲステロール告示試験法等3試験法の告示試験法案及び留意事項通知案を作成した。
- 平成29年度に通知された農薬関係のフルトラニル試験法等13試験法及び動物薬関係のアピラマイシン等7試験法の通知試験法案を作成した。
- 平成29年6月23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28年2・3月調査分）」文章作成に協力した。
- 平成29年6月23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9・10月調査分）」文章作成に協力した。
- 平成29年8月25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28年9・10月調査分）」文章作成に協力した。
- 平成29年12月15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29年2・3月調査分）」文章作成に協力した。

研究業績

1. LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅱ（農産物：茶）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、茶を対象に農薬等約80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）

- 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。
- 新規LC/MS一斉試験法（畜産物）：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16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）

- 酢酸メレンゲステロール試験法（畜産物）の開発
昨年度開発した当該試験法について、不検出基準が適用される食品への適用拡大について検討した。
- クロルプロマジン試験法（畜産物）の開発
不検出基準が適用される動物用医薬品クロルプロマジンについて、LC-MS/MSを用いた畜産物中の試験法を開発した。
- フロルフェニコール試験法（畜産物）の開発
動物用医薬品フロルフェニコールについて、LC-MS/MSを用いた畜産物中の試験法を開発した。

4. 食品中の残留農薬試験法開発（食品等試験検査費）

- 農産物中のアシベンゾラル-S-メチル等7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。
- 畜産物中のジカンバ等7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。

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) アルベンダゾール等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) GC/MS及びLC/MSによる農薬等の系統試験法（畜水産物）の妥当性評価試験〔①GC-MS/MS法（当該試験法別表1の化合物）、②LC-MS/MS法（当該試験法別表2の化合物）、③LC-MS/MS法（当該試験法別表3の化合物）〕（各10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〕の妥当性評価試験結果（平成24～25年度）を解析して結果をまとめ、LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅲ（畜水産物）として通知案を作成した。
- 4) ゲンチアナバイオレットの分析対象化合物に関する情報収集を行った。

6. 告示試験法の英訳（食品等試験検査費）

プロファム告示試験法（農産物・畜水産物）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プロゲステロンについて、牛の筋肉・脂肪・肝臓・乳、豚の筋肉・脂肪・肝臓及び鶏の筋肉・卵中の含有量を調査した。

8. 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) アミノグリコシド系抗生物質について、畜産食品からの効率的な抽出方法を検討した。
- 3) スクリーニング分析法の性能評価方法を確立し、性能基準を設定するため、海外のスクリーニング分析法に関するガイドラインを調査し、検討すべき性能評価項目を選択した。また、液体クロマトグラフ・高分解能質量分析計を用いて迅速・簡便なスクリーニング分析法を確立した。
- 4) 日本において、残留抗生物質のモニタリング検査法として用いられているバイオアッセイ法について、

LC-MS/MSを用いる機器分析法と比較し、バイオアッセイ法による検査の信頼性を評価した。

9. 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715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（25試料）についても放射性セシウム濃度を調査した。
- 2) PCBs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を用いた総PCBs分析法の性能評価データを拡充した。
- 3) 総PCBsスクリーニング法の基礎検討として、魚4種（80試料）におけるPCBs指標異性体濃度の総PCB濃度に対する割合を明らかにした。

10. 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の年間預託実効線量を推定した。また、一部の地域については、放射性ストロンチウムの年間預託実効線量も推定した。
- 2) 放射性セシウム濃度が高かったTD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。

11. 放射線照射された食品の検知法開発（食品等試験検査費）

クロレラ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。

12. 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、GC-MS/MS測定条件を検討した。
- 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。

13. 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を含有する魚介類試料を用いて自動前処理装置の性能を評価した。

14. 残留農薬等の毒性試験の概要作成（食品等試験検査費）

農薬オリザリンの米国企業による毒性試験の報告15報を翻訳し、概要としてまとめ報告した。

15. 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（消費者政策調査費）

流通していた機能性表示食品9商品中11種の機能関与成分の分析法を検討し、定量を行った。

16. コメ中の無機ヒ素濃度の実態調査（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）を対象とする妥当性確認した分析法を用い、玄米（60製品）とその玄米をとう精して得られた精米（60製品）から調製した計120試料における無機ヒ素濃度の実態を調査した。

17. ミネラルウォーター類中の化学物質濃度の実態調査（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）における水銀、鉄、カルシウム、マグネシウム、硝酸性窒素及び亜硝酸性窒素、フッ素、亜硝酸態窒素、クロロ酢酸類（クロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸）の濃度実態を調査した。

18. ミネラルウォーター類以外の清涼飲料水のヒ素・鉛の分析法開発およびヒ素・鉛濃度の実態調査（食品等試験検査費）

ミネラルウォーター類以外の清涼飲料水中のヒ素・鉛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以外の清涼飲料水製品（150製品）におけるヒ素・鉛濃度の実態を調査した。

19. 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）

厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課により収集された平成27年度および平成28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600万件）をデータとして集計、解析した。

20. 蓄水産食品の残留有害物質モニタリング検査のための検査計画策定と検査で採用するサンプリングのガイドライン検討（食品等試験検査費）

蓄水産食品に残留する各種有害物質をモニタリングするための検査および当該検査において採用すべきサンプリングプランと手順の策定のための指針となる文書を、Codex委員会やEU、米国が発行する関連文書の解析結果を踏まえ開発した。

21. 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）ならびに残留農薬部会（CCPR）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、国際整合のために今後我が国が採るべき行動について、各部会における議論への貢献の仕方も含め提言した。

22. 食品に残留する農薬管理における方法論の国際整合に関する研究（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文書を詳細に解析し、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委員会における考え方を踏まえ、我が国のMRL設定の対象となる食品の分類案を検討した。

23. 食品衛生検査を実施する試験所における品質保証システムに関する研究（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）

食品衛生検査を実施する試験所による品質保証を含む取組を求めた文書であり、厚生労働省が示す業務管理要領の改訂を、同分野における国際的な要求水準を明らかにしたうえで整合させることを目的に検討した。

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29年度は、規格基準の設定に関与した、ステアリン酸マグネシウム、炭酸カルシウム等3品目の規格基準が改正された。さらに、編纂に大きく関与した「第9版食品添加物公定書」が平成30年2月1日に公表された。器具・容器包装関連では、平成29年7月10日に通知された食品用器具及び容器包装の製造等における安全性確保に関する指針（ガイドライン）の作成に貢献した。

人事面では、平成29年4月1日付けで西川真寿美氏が非常勤職員として、高林三千代氏が短時間非常勤職員として、5月1日付けで石綿肇氏及び山田隆氏が特任研究員（非常勤職員）として採用された。6月30日付けで非常勤職員鈴木一平氏が、8月31日付けで非常勤職員鐘熙寧氏及び古庄紀子氏が退職した。また、10月1日付けで古庄紀子氏が、11月1日付けで長尾なぎさ氏が短時間非常勤職員として採用された。昨年に引き続き、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。阿部裕主任研究官は、乳幼児用玩具および食品用器具・容器包装に含まれる化学物質の実態調査に関する研究において、平成29年度日本食品衛生学会奨励賞を受賞した。

海外出張としては、佐藤恭子部長は第50回コーデックス食品添加物部会に出席のため中国福建省廈門市に出張した（平成30年3月22日～31日）。多田敦子第一室長はFAO/WHO合同食品添加物専門家委員会第84回会議に出席のためイタリア・ローマに出張した（平成29年6月5日～17日）。

杉本直樹第二室長は、131st AOAC Annual Meeting（平成29年9月24日～27日、米国・アトランタ）において研究成果の発表を行うと共に、イリノイ大学シカゴ校（平成29年9月28日、米国・シカゴ）及び米国薬局方協

会（USP）（平成29年9月29日、米国・ロックビル）においてqNMRの国際標準化に関する意見交換のために出張した。

阿部裕主任研究官は第13回国際シンポジウムWorld Regulation of Food Packagingに出席のため、米国・ボルチモアに出張した（平成29年6月13日～18日）。

建部千絵主任研究官、阿部裕主任研究官、西崎雄三研究員は第254回アメリカ化学学会年会で研究成果を発表するため、米国・ワシントンDCに出張した（平成29年8月19日～26日）。

なお、阿部裕主任研究官は、器具・容器包装に含まれる化学物質のDART-MSを用いた迅速分析法に関する研究を行うため、米国（米国食品医薬品局の食品安全栄養応用センター）へ出張した（米国・カレッジパーク、平成30年1月23日～7月22日）。

業務成績

1. 食品添加物の規格基準の設定

- (1) 平成29年11月30日に「食品、添加物等の規格基準」の告示改正がされ、平成30年2月1日に「第9版食品添加物公定書」が公表された。「第9版食品添加物公定書」には、一般試験法や成分規格の見直し、既存添加物の規格設定、記載方法の改良等について検討された内容が反映され、前回の改正以降に設定された食品添加物規格が収載された。また、公表後において散見された誤植等について調査しそれをまとめた（食品等試験検査費）。
- (2) 「食品添加物公定書管理・検索システムの検討」を構築し試験運用を行った（食品等試験検査費）。
- (3) 第9版食品添加物公定書の英文化のため、英文校正を行うと共に作成した英文公定書英文版ファイルとして保存管理した（食品等試験検査費）。
- (4) 第9版食品添加物公定書の微生物限度試験法が円滑に運用されるように具体的な試験操作等を調査した（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、指定要請された9品目及び成分規格の検討が必要とされた1品目について、規格基準に関わる試験等を実施し、規格基準原案及び試験法原案を策定した（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）との一般試験法の比較により見直しが必要と考えられた溶状試験法及び硫酸塩試験法に係る検討を行った。また、タルク原料中のアスベストの分析法に関する実証実験を行った（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計55項目の分析法案について、最新の科学的知見に基づいた見直しを行い、分析法原案の検討・開発・検証、及び分析法改正原案の作成・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酸化防止剤、防かび剤、品質保持剤及び結着剤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) 成分規格が未設定である既存添加物12品目の試験法案及び公定書既収載1品目の改正試験法案を作成し、第三者検証試験を行った（食品等試験検査費）。
- (2) 既存添加物3品目につき成分分析を行い、規格試験法作成のための基礎情報とした（食品等試験検査費）。
- (3) 第4次消除対象品目リストを作成し、流通・販売等の調査を開始した（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、米国及び国内の業界団体で合成樹脂製品への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）。

6. 食品用器具・容器包装、玩具の試験法の開発

- (1) 器具・容器包装およびおもちゃにおける金属類の試験法に関する研究として、規格試験法としての妥当性確認や改良法の開発等を行った（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

の平成28年度の生産量等について調査を開始した（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行った国内使用量調査の集計、過去の使用量調査との比較考察及び追加調査を実施した（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

マーケットバスケット試料中に含まれるエーテル及びアルコール系香料を分析し、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
香料化合物規格につき、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）の香料規格との整合性を検討した（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等との比較検討により国際整合の点から公定書の一般試験法に追加すべきと考えられた、質量分析計を用いる試験法について検討を行った（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

食品添加物の赤外スペクトルについて、国内外の規格基準の比較調査を行った。また、近年普及著しい減衰全反射法（ATR法）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

前年度確立した鉛及びヒ素の同時分析のための前処理法について、食品添加物試料を用いてカリウム塩、ナトリウム塩及びアンモニウム塩への適用可能性を検討した（厚生労働科学研究費補助金）。

- (8) 既存添加物の品質確保のための評価手法に関する研究

既存添加物について、自主規格、公定書規格案を整理し、一部の品目について検証結果に基づき規格案を改正した。香辛料抽出物の基原の調査、酵素の基原解析法の検討、相対モル感度（RMS）を利用した分析法を検討した（厚生労働科学研究費補助金）。

- (9) qNMRに基づく相対感度係数を利用した新しい食品品質評価法の確立

qNMRを利用する、クロマトグラフィーにおける、物質あたり基準物質に対する分析対象物質の感度比（相対モル感度）を正確に求める方法を検

討した(文部科学研究費補助金)。

2. 器具・容器包装等に関する研究

(1) おもちゃにおける着色料試験の試験室間共同試験
着色料試験について、試験室間共同試験を実施し、判定結果に影響をおよぼす要因と判定結果を統合させるための方策について検討した(厚生労働科学研究費補助金)。

(2) 蒸発残留物試験における残留物の乾燥操作に関する検討

残留物の乾燥操作について、試験室間共同試験を実施し、使用する乾燥器や操作条件などによる影響を検証した(厚生労働科学研究費補助金)。

(3) 紙製品中の蛍光物質の試験法改良に関する検討

紙製品中に含まれる蛍光物質の実態調査と試験における標準試料の作製を行った(厚生労働科学研究費補助金)。

(4) 合成樹脂製器具・容器包装の製造に使用される化学物質の分析法に関する研究

合成樹脂製器具・容器包装の製造に使用される化学物質約100種の分析法を開発した(厚生労働科学研究費補助金)。

(5) 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長期溶出試験の実施と市販製品の実態調査を行った(食品健康影響評価技術研究委託)。

(6) 合成樹脂製器具・容器包装のリスク評価における溶出試験法に関する研究

リスク評価のための溶出試験の試験条件及び溶出量から食事中濃度への換算方法の案を作成した(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

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29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、常温保存可能な乳及び乳飲料中の微生物に関する試験調査、清涼飲料水の製造基準(高圧殺菌)に係るガイドラインの検討等に関する調査、冷凍流通食品の微生物規格基準の設定に関する調査、ミネラルウォーター類(殺菌・除菌有)等の微生物規格(大腸菌群)に関する調査、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、野田衛第四室長、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ほか、朝倉部長は細菌検査研修での講義を担当した。

人事面では、平成29年7月1日付で中山達哉博士が主任研究官として採用された。非常勤職員として山本詩織博士、短時間非常勤職員として宮下多美枝氏、國吉杏子氏の2名を採用した。リサーチレジデントとして永田文宏博士、客員研究員として五十君静信博士、協力研究員として梶川揚申博士、鈴木穂高博士を受け入れた。その他に大学等から研究生2名、実習生3名を受け入れた。なお、食品媒介性ウイルスに関する研究を担当してきた野田衛第四室長は、平成30年3月31日をもって定年退職した。

海外出張では、朝倉部長は、佐々木室長、上間主任研究官とともに平成29年5月15日から19日の間、米国・ワシントンDCで開催された、天然資源の開発利用に関する日米会議(UJNR)有毒微生物専門部会第51回合同部会・第12回国際シンポジウムにて研究発表を行うと共に日米関連分野の研究者間で食品安全に関する意見・情報交換を行った。また、朝倉部長は、平成29年9月25日から29日の間にイタリア・ローマで開催されたFAO/WHO合同食品微生物専門家委員会(JEMFA)に出席し、食肉における腸管出血性大腸菌の制御に関する議論を行った。大城室長は、平成29年10月2日から7日にかけて、仏領ポリネシアで開催された第10回インド・太平洋魚類国際会議(IPFC)に参加し、日本産バラハタのシガトキシン分析について口頭発表を行ったほか、平成29年10月20日から27日の間には、スペイン・バイヨナで開催された第6回海産および淡水産毒素の分析に関する国際シンポジウムに参加し、西太平洋産魚類のシガトキシン分析について口頭発表し、各国研究者と情報交換

を行った。

業務成績

1. 常温保存可能な乳及び乳飲料中の微生物に関する試験調査

常温保存可能な牛乳製造施設における工程管理調査ならびに当該製品の保存試験等の調査研究を行った。

2. 清涼飲料水の製造基準（高圧殺菌）に係るガイドラインの検討等に関する調査

高圧殺菌を用いて製造される清涼飲料水に係るガイドライン作成に資する試験及び情報収集を行った。

3. 冷凍流通食品の微生物規格基準の設定に関する調査

冷凍流通食品の分類体系を整理すると共に、今後、微生物規格基準に検討が必要となりうる食品群及び試験法を抽出し、取り纏めた。

4. ミネラルウォーター類（殺菌・除菌有）等の微生物規格（大腸菌群）に関する調査

ミネラルウォーター類等の微生物規格について、各国の規制状況や国内水道法の間で試験項目・試験法の比較整理を行った。

5. 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。

6. 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

全国の地方衛生研究所との連携の下で、食中毒事例由来ウイルス株のシーケンス解析を行い、データベースに収載した。

7. リステリア疫学情報のネットワーク化

新たに入手した臨床・食品分離リステリア株の疫学情報をデータベースに収載した。

8. 生食用カキのウイルス学的安全性確保に関する試験法

生食用カキのノロウイルス汚染を回る代替検査法として、糞便系ファージ型別法等の有用性を示した。

研究業績

1. 食中毒菌に関する基礎的研究

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（厚生労働科学研究費補助金）

患者・食品由来リステリア株約400株のデータベースを作成し、集団事例の検出と原因食品推定を行った。

2) 乳児用調製粉乳汚染細菌*Cronobacter*属菌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）

スナネズミを用いて食品由来*Cronobacter*属菌の病原性評価を行うと共に、MLST解析を行った。

3) *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）

*L. monocytogenes*のバイオフィーム形成関連遺伝子群を網羅的に同定した。

4) 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）

食中毒事例由来ヒト臨床分離株のゲノム多様性を比較検討した。

5) 食品製造環境におけるリステリアのバイオフィーム形成機構の探知と制圧に向けた研究

様々な由来・血清型のリステリア分離株間でのゲノム多様性を検討した。

6) 食事摂取に起因するヒト薬剤耐性遺伝子保有に関する解析（エディテージ研究費）

ヒト由来ESBL産生大腸菌の特性を解析した。

7) 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い、疫学情報として集積した。

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）

食鳥肉におけるバンコマイシン耐性腸球菌等の汚染分布を調査した。

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）

応用的制御手法を適用した際の鶏肉の品質影響について評価し、事例集として取り纏めた。

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）

低温加熱調理による、鹿肉中でのウイルス低減挙動を評価した。

4) 小規模事業者等におけるHACCP導入支援に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

カット野菜の製造工程管理実態を把握し、HACCP導入にあたっての課題を整理し、取り纏めた。

5) 食品微生物試験法の国際調和に関する研究（厚生労働

働科学研究費補助金)

食品衛生管理に必要となる指標菌試験法について国際動向を踏まえ、妥当性を評価した。

6) 畜産食品の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)

衛生的採材を行った牛約100頭の肝臓内の細菌汚染実態を把握し、放射線殺菌等の低減効果を評価した。

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エピトープ発現乳酸菌の生体内動態について検討した。

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)

乳酸菌モデル遺伝子組換え体における遺伝子発現変動に関する検討を行った。

3) 遺伝子組換え微生物の安全性に関する研究(一般試験研究費)

生体外における微生物間での薬剤耐性遺伝子の伝達性に関する検討を行った。

4. マリントキシンによる食中毒に関する研究

1) 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による麻痺性貝毒の標準化を検討した。

2) 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。

3) 麻痺性貝毒検査法の標準化に関する研究(厚生労働科学研究費補助金)

麻痺性貝毒の検査法標準化に関して検討を行い、取り纏めた。

4) シガトキシン類標準試料調製法に関する研究(一般試験研究費)

シガテラの原因物質シガトキシン類の標準試料調製方法に関して検討した。

5. 食品媒介性ウイルスに関する研究

1) 食品のウイルス検査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。消毒剤評価標準方法についてガイドライン作成にむけ、評価に用いるノロウイルス代替ウイルスの選定を行った。

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。

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(一般試験研究費)

ボツリヌス疑い症例について、食品対応を行った。

衛生微生物部

部長 工藤 由起子
前部長 寺嶋 淳
前部長(兼任) 奥田 晴宏

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29年度は、細菌分野では、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、食品汚染真菌の迅速検出法および新規分類法の開発を行った。また、それらの方法を活用してマイコトキシン産生菌の分布状況に関する検討を行った。

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調整、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やエンドトキシンの不活化に関する検討を行うとともに、日本薬局方一般試験法記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、アレルギー性の健康影響と誘発要因の解明および予防法に関する調査・研究業務を行っている。特に、一般住宅や被災住宅の住居における真菌汚染とアレルギー発症の関連性を明らかにするため、医学・建築学分野の専門家と継続的な共同調査研究を実施した。

人事面では、平成29年3月23日付けで新井沙倉研究員を採用し、第四室に配属した。また、当部の部長を平成25年7月より務めた寺嶋淳部長は、平成29年9月30日付けで退職し岩手大学教授に就任した。窪崎敦隆主任研究員は、平成29年10月1日付けで出向し内閣府食品安全委員会事務局課長補佐に就任した。

客員研究員として小西良子麻布大学教授、鎌田洋一甲子園大学教授、天野富美夫大阪薬科大学教授、山口照英日本薬科大学教授、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元千葉大学真菌医学研究センター非常勤講師、豊田淑江日本薬科大学助教、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を迎え、さらに研究生2名、実習生5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。寺嶋前部長および渡辺麻衣子第三室長は、平成29年5月14日から19日の間、米国・ワシントン市で開催された第49回UJNR日米合同部会・有毒微生物専門部会に出席し意見交換を、さらに引き続き開催された12th International Symposium on Toxins, Pathogens, and Foods: Challenges and Opportunities for Public Healthに出席し、寺嶋前部長はニホンジカにおけるリアルタイムPCR法による*Cryptosporidium*および*Giardia*の検出に関して、渡辺室長は日本産発酵食品から分離された黒麹菌および近縁菌のフモニシン産生性に関する分子系統学的検討に関する研究発表を行った。また、菊池裕第一室長は、平成29年10月9日から13日の間、フランス・ストラズブル市で開催されたInternational Microbiology Symposiumに出席し、日本薬局方における微生物迅速試験法に関する研究発表を行った。

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、国際調和検討委員会委員、製剤委員会無菌医薬品包装の完全性評価WG専門委員、日本薬局方溶出試験WG専門委員、ISO/TC194国内委員会委員、ISO/TC198国内委員会委員、ICCR Microbial Contaminants Working Group, ICCR Product Preservation Working Group, 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、吉成）。

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

カプトガニ血球由来Factor Cの組換え試薬3種類で各種菌株由来精製LPSのエンドトキシンパネル測定し、それらの性能を評価した。

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、H29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

病原大腸菌の食品からの検出に優れる選択剤を見い出した。その結果、腸管性毒素原性大腸菌の主要血清群の食品検査に有用な分離培地を確立した。

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6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、定量試験を行った。

5. 平成29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50検体、小麦とその加工品238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、国産小麦粉において2 mg/kgを超える高いDON汚染が生じている検体が認められた。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たが、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は認められなかった。麦角アルカロイドについては固相カラムを使った分析法を開発し、ライ麦粉、小麦粉と小麦玄麦190検体について調査を行った。その結果、麦角アルカロイドはライ麦粉と輸入小麦で主に検出され、最高濃度（6種の麦角アルカロイドの合計値）はライ麦粉における168 µg/kgであった。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る。

6. 平成29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

日本で主に消費されている魚種を供試し、鮮魚及びその加工品の長期保存を検討したところ、4℃下では食中毒の危険性は低いが、10℃では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。

7. 平成29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

自治体から事例残品の収集を行い、原因微生物の推定を行った。20事例の情報・検体の収集を行い、寄生虫の同定及び解析を行った。

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*Mycoplasma 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による評価を行い、本株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ことから、本株を用いて参照品を調整した。

- (2) 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。昨年度構築した検出技術を住宅室内採取検体につ

いて適用したところ、高感度な同時検出が可能であったことが示された。

- (3) 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。

- (4) エンドトキシン及び制がん剤等化学物質の液相下不活化法並びに滅菌法の開発（受託研究・創薬基盤推進研究事業）

乾熱処理（250℃、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してその有効性を検証した。オゾン過酸化水素混合ガス暴露による液相中で制がん剤としてシクロホスファミドの不活化、気相中で短波長紫外線照によるエンドトキシンの不活化を確認した。

- (5) エンドトキシン国際標準品検定の実施及び同試験法候補の調査研究（受託研究・創薬基盤推進研究事業）

カプトガニ血球由来Factor Cの組換え試薬3種類で各種菌株由来精製LPSのエンドトキシンパネル測定し、それらの性能を評価した。

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方法を組み合わせることでコロボレイティブスタディを実施した。その結果、増菌培養、分離培養、免疫磁気ビーズ法、遺伝子検出法を見出した。

- (2) ヒスタミンの簡易検出に関する研究（一般試験研究費）

魚肉中でのヒスタミン生成菌の増殖にともない生成されたヒスタミンを簡易に迅速に測定することを目的に、クロマトグラフィー法およびアミン染色法を組み合わせることで検討した。

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）

ステリグマトシスチン産生菌を多菌種含む*Aspergillus* section *Versicolores*群の検出方法の開発を行った。平成28年度までに作出したステリグマトシ

スチン産生菌特異的検出PCR法を、玄米洗浄液に適用し、分子生物学的手法を用いた培養法によらない迅速な検出法の確立を行った。

- (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。同一の寝具付着物検体について、ダニアレルゲン汚染量調査および真菌叢の解析を並行して行い、真菌とダニ増殖の関連性についての知見を得た。また、寝室の環境整備介入方法の検討を行い、寝具の真菌汚染に対して一定の軽減効果が得られることを示した。

- (3) 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。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。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、分子系統解析を行った。また、アレルゲン遺伝子アミノ酸配列の比較解析を行い、アレルゲン性の多様性を予測した。

- (4) 住宅の断熱性能等と居住者のアレルギー性健康影響に関する研究（科学研究費）

国内各地の住宅から採取した室内空気およびハウスダストの真菌叢解析を行い、検出された真菌と住宅性能の関連性について考察した結果、総真菌数と断熱性との間にある一定の相関性が有ることが確認された。

- (5) 国産農作物への*Fusarium oxysporum*が寄与するフモニシン汚染潜在リスクの解明（一般試験研究費）

*F. oxysporum*の国産農作物由来菌株を用いて、農作物ごとに分布する*F. oxysporum*の系統の傾向、およびフモニシンCの産生性の傾向を検討した。その結果、本菌種からはフモニシン産生性を持つ株は1株も確認されなかった。一方で、コムギおよびコメから検出された*Fusarium verticillioides*および*Fusarium proliferatum*において、フモニシンCの産生性が確認された。

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）

ステリグマトスチン（STC）については、9食品目計182検体の調査を行った。その結果、小麦粉、ハ

ト麦、ソルガム、米、ライ麦、大麦及びインスタントコーヒーにおいてSTC陽性検体が認められた。陽性率が最も高かったのは国産小麦粉の90%、次いでハト麦の42%であった。最高濃度はハト麦における4 µg/kgであった。4,15-DASについては、8食品目165検体の調査を行った。その結果、4,15-DASはハト麦、ソルガム、小豆及びコーングリッツの4食品目において検出された。ハト麦で陽性率67%、平均値が9 µg/kgと汚染レベルが最も高かった。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った。特にSTCは小麦やコーヒーといった日本人において摂取量が高い食品に混入していることから、重点的に調査を行っていく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）

キチン合成阻害剤であるポリオキシン類のアフラトキシン生産阻害活性を調べた結果、5種のポリオキシン全てに活性が認められた。特にポリオキシンDがIC50値9 µMと非常に強い活性を示した。ポリオキシンは農薬として国内外で使用されており、アフラトキシン生産阻害剤としての実用化が期待される。

5. 寄生虫に関する研究

- (1) *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*K. septempunctata*を駆虫するために360種の候補物質をスクリーニングしたところ、クドアに対して殺虫効果のある物質を32種類発見した。

- (2) 新規寄生虫に対する検査法の開発（一般試験研究費）

近年、マグロの生食に伴う有症苦情事例が増加している。これに対応するためにマグロの生食を原因とする有症苦情事例に関連する*Kudoa hexapunctata*および*Kudoa neothunni*に対するマルチプレックスPCR検査法を確立し汚染実態調査を行った。

- (3) 天然物に含まれる抗寄生虫物質の探索（一般試験研究費）

*K. septempunctata*に対する駆虫法を確立するために、韓国国立生物工学研究院と共同研究を行い、天然物由来成分の抗寄生虫作用を検討したところ強い抗クドア作用のある物質を15種類発見した。

- (4) 寄生虫性食中毒の発症機構の解明（一般試験研究費）

*K. septempunctata*の病原因子を明らかにするために*K. septempunctata*のRNA解析を行い、病原性に関連する遺伝子の推定を行ったところ、プロテアーゼ遺伝子を3種類同定した。

6. 新興感染症に関する研究

(1) 異常型プリオンの新規検出法に関する試験研究

ヒト膠芽腫細胞株T98Gからゲノム編集により転写因子DEC1/DEC2欠損株を樹立し、プリオン蛋白質産生能を解析した。

有機化学部

部長 出水庸介

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。食品添加物部とは既存添加物の品質確保のための評価手法に関する研究を行っている。

人事面では、平成29年5月に正田卓二第一室長が辞職し、同年9月に辻巖一郎研究員が着任した。

平成29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、栗原正明博士(国際医療福祉大学薬学部教授)、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)、山口潤一郎博士(早稲田大学理工学部准教授)、谷口陽祐(九州大学薬学部准

教授)、牛島健太郎(自治医科大学医学部講師)と共同研究を行った。

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。

(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)専門委員(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。

危険ドラッグ等の乱用薬物の規制に関して、MDMA, MDA, メタンフェタミン類縁体の標品を合成し関係機関に供給した。

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) 特殊な立体構造を形成する中分子ペプチドの設計・合成を行った。また、その一部を用いてDDSキャリア開発を行った。(文科科研費)
- 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ラロ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)
- 4) 既存添加物の規格試験設定をおこなうために、化学合成による既存添加物の定量用標品および内部標準物質の供給に関する研究を行なった。(厚労科研費)

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) 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)
- 2) 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)
- 3) CBI受容体と合成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)
- 4) 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) キナーゼ阻害薬のオフターゲット作用の評価法開発を行うためにキナーゼに共有結合できるリガンドの合

成を行った。(AMED-HS研究事業)

- 2) 核内受容体のリガンドとして、ジアリールメタン構造を有する分子の合成を行った。
- 3) 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)
- 4) 核内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。
- 3) 薬局方各条における有害試薬の可及的排除に関する研究を行なった。

以上の研究は、小林寛幸、江藤諒の研究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、Lindau Nobel Laureate Meeting、国内学会では、第15回次世代を担う有機化学シンポジウム、ケミカルバイオロジー第12回年会、第69回ビタミン学会、第32回DDS学会、日本法中毒学会第36回年会、第3回Neo Vitamin D workshop、第48回若手ペプチド夏の勉強会、第61回日本薬学会関東支部大会、第46回複素環化学討論会、第34回メディシナルケミストリー学会、第53回ペプチド討論会、第42回反応と合成の進歩シンポジウム、日本薬学会第137回年会等で発表した。また論文及び総説・解説等は、*MedChemComm*, *Mol. Pharmacol.*, *Bioorg. Med. Chem.*, *Vitamin, Med. Chem.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, *Org. Biomol. Chem.*, *ACS Med. Chem. Lett.*, *Nucleic Acids Res.*, *J. Org. Chem.*, *Chem. Eur. J.*, *Bioconj. Chem.*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、食品、医薬品および医薬部外品等の業務関連物質の生化学的試験研究として、放射線安全管理と医薬品等品質安全性に関連する研究、遺伝子組換え食品等の公定検知法開発および安全性評価に関する基盤研究、食品等のアレルギーおよびアレルギー表示に関する試験研究および、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29年度は、主に以下の5つの課題について研究業務を実施した。(1)食物アレルギーに関わる免疫系細胞の機能や脂質代謝機能に及ぼす影響に関する生化学的研究、(2)食物中アレルギー物質の表示に関する研究、(3)遺伝子組換え食品の検査法・安全性に関する分析化学および生化学的研究、遺伝子組換え食品と添加物の主要国における法制度に関する調査研究、(4)自然毒のリスク低減のための生化学分析に関する研究、(5)放射線安全管理及び放射性抗体医薬品の品質等に関する研究である。

人事面では、平成29年5月1日付けで曾我慶介研究員は第二室研究員として配置換えされた。研究協力では、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。曾我慶介研究員は米国保健物理学会にて食品中自由水のトリチウム分析法について発表した(米国、ノースカロライナ・ローリー、平成29年8月17日~22日)。また、欧州共同研究センター(JRC)主催の遺伝子組換え作物規制に関するワークショップに参加した(ベルギー・ヘール、平成30年3月5日~平成30年3月10日)。安達玲子室長は第57回米国毒性学会で抗原経皮感作におけるナノマテリアルの影響に関する研究成果を発表した(米国・サンアントニオ、平成30年3月11日~17日)。

放射線管理業務では、移転に伴う用賀庁舎の閉鎖と川崎新庁舎の立ち上げに関連する検査、法改正に伴う所内規程の改訂、設備整備などを行った。

また、曾我らの論文が、食品衛生学雑誌第57巻論文賞を受賞した。

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バレイシヨの検査法(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。また、主要な国及び地域における遺伝子組換え食品及び添加物(GM食品等)の規制に関する法律、規制に関わる審査制度等の調査を実施した(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) 安全性未承認遺伝子組換え食品監視対策のため、遺伝子組換えバレイシヨY9系統とX17系統の特異的検知法の開発、遺伝子組換えバレイシヨ加工食品と海外産冷凍パパイヤの実態調査、ならびにナス内在性遺伝子特異的検知法の開発を行った(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) 安全性審査済の遺伝子組換え食品の検査法の確立と

標準化のため、意図しない混入率引き下げの場合の試験法への影響調査、主要機種におけるトウモロコシ内標比の調査、コーンフレーク中のトウモロコシ由来DNA検知法の検討を行った。また、次年度に向けた検査法の確立と標準化に必要な研究試験の計画案を作成した(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

- 1) 平成28年度放射線業務従事者21名(他一時立入者登録13名), 取扱等業務従事者12名, 1MeV以下の電子線等取扱等業務従事者21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, ストロンチ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, 移転に伴う放射線施設の立上げおよび旧施設の廃止に関し, 放射線障害防止法及び原子炉規制法に関する各種手続き並びに現場対応を関係者と協力し, 年度内の作業完了に努めた。
- 2) 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)。

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29年10月18日)で, きのこ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及び薬事分科会動物用医薬品等部会動物用医薬品残留問題調査会, 内閣府食品安全委員会遺伝子組換え専門調査会及びアレルゲンを含む食品に関するワーキンググループ, 内閣府消費者委員会食品表示部会に協力を行った。
- 3) 2017年度国別研修モンゴル「遺伝子組換え食品分析能力向上(第2年次)」コースで, 遺伝子組換え食品検査法開発に関わる講義を行った。

研究業績

1. 食物アレルギーの関わる免疫系細胞の機能および脂質の代謝機能に及ぼす影響に関する生化学的研究

- 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(医療研究開発推進事業費補助金)。

- 2) 「食品用途となるナノマテリアルの暴露による毒性評価に関する研究」として, マウスを用いる*in vivo*評価系を用いて, 酸化チタン及び酸化亜鉛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, 所属リンパ節の免疫系細胞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))。
- 5) 「マスト細胞を介するアレルギー反応を制御する食品由来機能性分子の探索」として, 食品成分化合物ライブラリーから活性分子のスクリーニングを行った(科学研究費補助金(日本学術振興会))。
- 6) 「ナノマテリアルの慢性毒性評価研究」において, 各種カーボンナノチューブによるインフラマソーム活性化と炎症応答増幅の機構を解析した(厚生労働科学研究費補助金)。また内因性結晶性異物によるインフラマソーム活性化の制御薬物について研究を行った(科学研究費補助金(日本学術振興会))。
- 7) 「美白成分の安全性評価法の策定に関する研究」において, ロドデノールおよび白斑誘導性物質の代謝と細胞傷害の検出法を検討した(厚生労働科学研究費補助金)。
- 8) 「パンにおける食の安全確保のための小麦アレルギー発症メカニズムの解析」として, 新規食物アレルギー自然発症モデルマウスの血清成分について解析を行った((公財)エリザベスアーノルド富士財団)。

2. 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」で, 遺伝子組換え並びに新育種技術により開発された動植物の開発状況, 主要国の規制制度を調査整理した。また, その検知技術開発と安全性に関する知見の取集法に関する検討を行った(厚生労働科学研究費補助金)。

2) 「遺伝子組換え食品の検査に及ぼす食品添加物の複合影響に関する基盤的研究」で、食品添加物が添加されたコメ加工食品を供試検体に、食品添加物が遺伝子組換えコメ由来DNAの検知に及ぼす影響を評価した((公財)日本食品化学研究振興財団)。

3. 自然毒のリスク低減に関する研究

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とバリデーション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、細胞死制御分子の核での役割をゲノム編集で作製した変異体で解析した(科学研究費補助金(日本学術振興会))。

4. 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(アワビ、甲殻類、鶏肉、大豆、オレンジ等)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(消費者政策調査費)。

5. 放射線安全管理及び関連分野に関する研究

1) 「食品中の放射性物質等検査システムの評価手法の開発に関する研究」において、より効率的な検査法に資するため非破壊式放射能測定装置の性能評価を行った。また、食品への汚染が懸念される放射性物質の調査及び食品中放射性セシウム検査報告の解析を行った(厚生労働科学研究費補助金)。

2) 「食品に含まれる α/β 線放出核種の分析と哺乳動物における体内動態の解析」において、有機結合型トリチウムを単離するために、共沸蒸留の残渣から燃焼水を得る方法を検討した。ポロニウム210の体内動態に関して調査した(科学研究費補助金(日本学術振興会))。

3) 「抗体等放射性医薬品の品質リスク評価・製造品質管理に関する研究」として、評価に用いるモデル標識抗体の作成及び放射性医薬品の品質規格における問題点の抽出を行った(医療研究開発推進事業費補助金)。

4) 「新たな治療手法に対応する医療放射線防護に関する研究」において、ヨウ素-125シード線源の放射線安全確保に関する検討を行った(厚生労働科学研究費補助金)。

5) 「安全・安心・スマートな長寿社会実現のための高度な量子アプリケーション技術の創出」の短寿命治療用RI製剤の臨床応用に向けての基盤整備研究において、問題点の整理及び検討を行った(JST産学共創プラットフォーム共同研究推進プログラムOPERA)。

6) 「短寿命 α 核種等のRI利用における合理的な放射線安全管理のあり方に関する研究」において、今後、医療用として開発が見込まれる α 線核種の管理について検討した(環境省原子力規制庁 放射線安全規制研究戦略的推進事業)。

安全情報部

部長 畝山 智香子

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29年度の業務としては、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。

海外出張としては、窪田室長が厚生労働省医薬食品局監視安全課からの依頼で、世界保健機関太平洋地域事務局(WHO PAHO)主催の、国際食品安全行政ネットワークと国内食品安全システム(INFOSAN)会合(フィリピン・マニラ、平成29年5月7日~11日)に参加し、食品安全における情報提供及び情報収集を行った。青木主任研究官が、第33回国際薬剤疫学会年次総会(カナダ国・モントリオール市、平成29年8月26日~30日)に参加し、薬剤疫学手法を用いた医薬品規制判断などについて最新情報の収集、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する最新情報、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。

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, Codex委員会, IARC等）や各国担当機関（EUのDGSANCO及び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, 78タイトル(和雑誌:14, 洋雑誌:64)を購入した。また, 図書は, 約600冊を受け入れ, 単行本は約11,000冊, 製本雑誌は約32,000冊となった。

文献の相互貸借事業に関しては, 外部から74件の依頼を受け, 外部へ96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29年, 第135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・検討した上で情報提供した(26号発行, 総ページ数311ページ)。血管新生阻害薬と腸管穿孔及び骨壊死, 糖尿病治療薬と足指切断, ヨード造影剤の甲状腺機能低下症リスク, 小児でのコデイン使用のリスクと使用制限, 免疫チェックポイント阻害薬と免疫関連有害事象, 三環系抗うつ薬とドライアイ, オピオイドと心血管有害反応, 局所用ステロイドによる全身性有害事象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) 次世代シーケンサーを用いた次世代体外診断用医薬品等の評価手法の在り方に関する研究

国内での次世代シーケンサー(NGS)の臨床応用に関して規制科学的な評価手法を確立するため, 米国

FDAのNGSによる遺伝学的検査に関するガイドラインの調査を行い, 評価指標を抽出した。海外の病的バリエーションデータベース(ClinVerなど)が, このFDAガイドラインの要件を満たしているか調査した。

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:カナダにおける小麦粉製品に関連して発生した大腸菌O121感染アウトブレイク, 米国におけるメキシコ産マラドールパイや喫食により発生したサルモネラ感染アウトブレイク, フランスにおける乳児用調整粉乳に関連した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や関心の高い事項に関する食品関連情報webサイトの更新を適宜行った(一般試験研究費)。

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(カンピロバクター症をはじめとする食品媒介感染症被害実態の推定)

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及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(厚生労働科学研究費補助金)。

3) 小規模事業者等におけるHACCP導入支援に関する研究

小規模事業者等に対するHACCP導入支援に関して, 海外における各種制度の運用状況, HACCPに係る運用状況の調査, 分析等を行い, 国内の小規模食品製造施設等における衛生指導方法等を検討した(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細の新規データの入力及び更新を行った。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, 医薬食品局食品安全部監視安全課)。

5) 諸外国における乳及び乳製品に係る製造基準等に関する調査

諸外国等（Codex委員会，米国，EU，豪州やニュージーランド等）における諸外国で採用されている乳及び乳製品に係る規制等の情報収集調査を行った（食品等試験検査費，医薬食品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

2016年9月～2017年9月に発信された食品及び飼料に関する早期警告システム（RASFF）の通知及び米国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，特にアジア及び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，医薬食品局食品安全部基準審査課）。

7) 食品中の放射性物質等検査システムの評価手法の開発に関する研究

先行する研究課題で食品中放射性物質の検査結果とその意味についての周知が不足していることが示唆され，適切なリスク管理を可能にする情報提供のありかたについて検討した（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

国境を越えた食品事故への対応事例として欧州を中心に発生した卵のフィプロニル汚染について，情報を収集し整理して報告した（厚生労働科学研究費補助金）。

9) テキーラのメタノールに関する調査

テキーラ中の不純物であるメタノール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，医薬食品局食品安全部基準審査課）。

10) 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・生活衛生局食品監視安全課）。

11) 諸外国における魚介類等に係る水銀規制に関する調査

諸外国における魚食によるメチル水銀暴露に関する公的機関の対応，リスク評価及び疫学調査の情報を調査した（食品等試験検査費，医薬・生活衛生局食品基準審査課）。

12) 「いわゆる健康食品」の安全性の確保に関する制度等の基礎的な国際比較調査

米国，EU及び韓国における健康食品の規則，安全性評価及び有害事象報告の制度を調査した（食品等試験検査費，医薬・生活衛生局食品基準審査課）。

13) 食品中の汚染物質に関する調査

かび毒4種，カフェイン，メチル水銀の関連情報を網羅的に調査・整理し，リスクプロファイルを作成した（食品等試験検査費，医薬・生活衛生局食品基準審査課）。

14) 食品に残留する農薬管理における方法論の国際的整合性に関する研究の分担研究

食品中の残留農薬の検査部位に関して，Codex委員会と我が国の設定内容を整理・比較し，国際的な整合性の観点から，今後の我が国の課題について検討した（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

条件付早期承認制度の創設や患者レジストリを活用した臨床試験のデザイン提案などに伴い，製造承認販売後のリアルワールドデータの活用が目まぐるしく集まっている。「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令（GPSP症例）」も改訂され，MID-NETの利用開始等により，新たに「製造販売後データベース調査」も規定された。医薬品開発環境およびこれに伴う規制は時代と共に変化している。研究所の役割としては，このような規制環境の変化を円滑に進めることだけでなく，5年後～10年後の規制をリードする研究を行っていく必要があると考えている。新たな地に移転し，部員一同，初心に返って業務に邁進しており，かわらぬご指導，ご鞭撻をお願いしたい。

現在，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，1) 医療情報データベース等を用いる副作用同定アルゴリズム構築及び副作用発現要因の解明等の薬剤疫学研究，2) アジア地域における臨床試験の活性化のための医薬品の有効性・安全性に関する民族差研究，3) 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オミックス・分析化学（バイオアナリシス）的研究，4) 特異体質性重篤副作用の発症機構の解明や発症予測系の確立に関する免疫生化学的研究を主として行っている。重症副作用に関するバイオマーカー探索・検証研究では，AMED研究として開始した官民共同研究の3年目が終わり，マイクロRNA，タンパク質，内在性代謝物に関し，有望なバイ

オマーカー候補を見いだしつつある。またその分析の検証法確立・標準化に関しても、新たに官民共同研究を開始した。

人事面では、平成29年8月1日付けで齊藤公亮博士が第二室長に昇任した。また平成29年12月1日付けで研究員として孫雨農博士が採用され、第二室に配属された。

海外出張は以下の通りである。齊藤嘉朗部長はバイオアナリシス関係の国際学会での発表のため米国に（平成29年4月、9月）、またICH出席のためカナダ（同年5月）に出張した。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、カナダに出張した（同年8月）。中村亮介室長は、第1回CICM国際会議に招聘され、タイに出張した（同年8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、英国へ出張した（同年11月）。また、薬剤疫学研究の共同研究打合せのため、韓国に出張した。中村亮介室長、荒川憲昭主任研究官は、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医薬安全対策課の鉄橋正士専門官と英国に出張した（同年10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、抗腫瘍薬1種、3レジメンを対象に、副作用の発症頻度を、先発品全体と後発品全体で試行的に比較評価した。発症頻度の差の程度は比較的小さく、実臨床下で観察されるばらつきの範囲内であるものと推定された。

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、欧州医薬品庁を訪問し、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、英国リバプール大学における横紋筋融解症研究の研究体制、診断基準、試料収集方法および解析手法の調査を行った。また薬物性肝障害について、16症例（累計251症例）の集積を行うと共にゲノム解析を行った。遺伝子マーカーの調査に関しては、抗生物質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、各国の医薬品辞書国際規格の実装状況並びに検討課題等について調査を行い、国内の既存コードの利活用性や、国内標準の導入における課題について検討した。

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（一般試験研究費）

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、これを用いたリスク要因の同定、ならびに行政施策の影響について解析した。

3) 東アジア地域で国際共同治験を計画する際の留意事項に関する研究（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）

低分子分子標的薬を対象に、東アジア諸国の医薬品添付文書等に記載された臨床試験での有効性・安全性のデータを比較し、民族差の可能性をもたらす要因の検討を行った。また、東アジア諸国を含む国際共同治験が実施された国内既承認薬より、民族差の要因解析の候補医薬品を選定し、各種評価項目を検討した。

4) 薬物動態（薬物相互作用及びマイクロサンプリグ）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）

検討していた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マイクロサンプリグに関するQ&Aは、平成29年11月のICH総会でStep 4に達し最終化された。その日本語訳案を作成すると共に、パブリックコメントへの回答案を作成した。またICH M10（生体試料中薬物濃度分析法バリデーション）の技術文書案の作成に貢献した。

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、各国連携施設との調整により、レセプトデータベースを用いた重症薬疹の解析プロトコルを最終化し、各国にて解析を開始し、予備解析を概ね終了した。

- 6) 国際保健規則に基づく合同外部評価に向けた実施体制と評価手法に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

改正国際保健規則に基づき、公衆衛生危機に対するコアキャパシティについての合同外部評価実施に関する国際的動向を明らかにすると共に、本邦における評価体制と評価手法を取りまとめて外部評価への案を作成した。

- 7) 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）

各国の副作用報告データベースを用いて、免疫機序の関わる副作用について、対象医薬品群別の免疫修飾要因の寄与率を解析し、ハイリスク医薬品と免疫修飾要因の組合せ候補を選定した。

- 8) 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）

福岡県下の後期高齢者の医科・調剤・DPCレセプトデータを用い、DPP4阻害薬と高齢者に好発する尿路感染症との関連について、薬剤疫学的研究を実施した。

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) 複数の免疫学的重篤副作用に関する遺伝学的要因及び感染症要因の同定と安全対策への応用に関する研究（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、厚生労働省医薬食品局安全対策課、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215症例（確定例200例）、薬物性間質性肺疾患では累計300症例（確定例136例）、重症薬疹では累計319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、上記副作用及び薬物性肝障害について、日本の副作用報告データベースを用いて、副作用発症のリスク因子となる感染症及び薬効群を明らかにした。

- 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、主として重症薬疹試料に関し、マイクロRNA、プロテオーム、メタボローム解析を行い、病勢及び重症化と関連するバイオマーカー候補の探索を行った。複数の有力なバイオマーカー候補を見いだした。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）

昨年度までに構築した疎水性メタボローム解析系を用いて、がん、精神疾患、腎疾患試料を追加して受け入れ、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、内在性代謝物（約1,000種の分子）を対象にした網羅的メタボローム解析（LC-MS/MS法）を行った。

- 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）

抗がん剤を投与された患者及び健康成人の保存血液に関してメタボローム解析を行い、その代謝物レベルの性差を明らかにした。また保存血液の品質評価も併せて行った。

- 7) 小児・周産期領域における難治性疾患の統合オミックス解析拠点形成研究（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・難治性疾患実用化研究事業）

小児・周産期領域難治性疾患の疎水性メタボローム解析拠点体制を、本研究班の統合オミックス解析センターと連携して構築した。また、小児・周産期領域難

治性疾患の疎水性メタボローム解析を行った。

- 8) 卵巣明細胞腺がんの血液凝固異常・抗がん剤耐性に着目したトランスレーショナルリサーチ (日本学術振興会・科研費)

がん患者の術前と術後、再発における卵巣がんバイオマーカー候補タンパク質の変化についての調査を継続した。

3. 医薬品の副作用機序の解明と予測等に関する研究

- 1) 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を精緻化した。

- 2) マイクロサンプリングに関する生体試料中薬物濃度分析 (バイオアナリシス) 手法の標準化 (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)

マイクロサンプリング基盤技術 (低分子医薬品) に関し、採血による毒性影響評価を、中分子 (核酸) 医薬品及び低分子バイオマーカーに関し、抽出方法の検討を主とする測定系の構築とバイオアナリシス的評価を行った。

- 3) アレルゲンの力価評価に関する研究 (日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・創薬基盤推進研究事業)

購入したアレルギー患者血漿について、培養細胞を用いる試験法によりその生物活性を評価した。さらに、ELISA/ウェスタンブロット等の免疫化学的手法による結合性の評価を行った。さらに、アレルゲンでマウスを免疫し、IgEを含む血清を作成した。

- 4) 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)

共同研究機関において治療の前後に採血された、舌下免疫療法実施患者の血清を用いて、血清中IgEの生理活性および同IgGの中和活性を評価した。

- 5) 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)

動物モデルを用いたメタボロミクス解析を行い、薬剤性間質性肺炎の病態に関連する代謝物を検証した。

- 6) 新規卵巣がん診断マーカーTFPI2の基礎的性状解析 (日本学術振興会・科研費)

卵巣明細胞がん由来のTFPI2に提示される異常糖鎖構造の責任合成酵素を明らかにするために、様々ながん細胞株や胎盤絨毛栄養膜細胞中の糖転移酵素遺伝子の発現をリアルタイムPCR法により調べた。一部の糖

転移酵素が明細胞がん特異的に発現していることを明らかにした。

- 7) HLAの関与する解熱鎮痛薬誘因性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)

内在性HLAの発現を欠くヒトB細胞株に解析するHLA-Aタンパク質を発現させ、アセトアミノフェン等被疑薬の有無により提示されるペプチドを解析した。

- 8) 食物アレルゲンの架橋活性に及ぼす環境中マイクロプラスチックの影響 (日本学術振興会・科研費)

ポリスチレン性のマイクロビーズにモデル食物抗原を吸着させ、吸着前の状態とIgE架橋活性を比較した。

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

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考察した。

5. 全所的な研究情報ネットワークの開発に関する研究

所内基盤ネットワークシステムの維持管理

川崎庁舎への移転に伴い、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。

安全性生物試験研究センター

センター長 平 林 容 子
前センター長 西 川 秋 佳

概要

安全性生物試験研究センター (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。

安全センター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。なお平成25年度より、新規試験法に係わる日本動物実験代替法評価センター（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。

試験・研究業務

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。Good Laboratory Practice（GLP）適合調査については、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、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。また、本年度より食品添加物安全性評価検討会の事務局を安全センターが担当することになった。本年度の検討会において、指定添加物（18類香料）8品目（ヘキシルアセテート、2-エチルブタナール、 δ -ドデカラクトン、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、5-ヘキセニルイソチオシアネート、trans-2-ヘキセノール及びジメチルスルフィド）の審議を行った。また、平成8年度に「基原・製法・本質からみて、現段階において安全性の検討を早急に行う必要はないもの」と分類された既存添加物109品目についての再評価を行った。

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。西川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

られる非食用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。

人事と研究交流等の行事

安全センターの人事では、西川秋佳センター長が平成22年4月より8年の在任期間をもって、平成30年3月31日付にて定年退官した。西川秋佳センター長は在職期間における功勞に対して、名誉所員の称号が授与された。また翌4月1日付けで、病理部の客員研究員となった。後任には平林容子毒性部長が就任し、毒性部長事務取扱併任となった。安全センターの構成は現在、5部、20室となっており、平成30年5月末現在の在籍者数は、センター長1、部長4（欠員1）、室長19（欠員1）、主任研究官14、研究員0、客員研究員18名を合わせると56名である。加えて、協力・流動研究員9、研究生・実習生4および技術・事務補助員41名の他、6名の短時間勤務職員等が在籍しており、総勢116名である。当センターは、平成27年4月より、総合評価研究室が4室体制の安全性予測評価部となり、現在の状態に至った。しかし、毒性部動物管理室の省令室化やさらなる増員などに課題を残しており、昭和53（1978）年1月の創設から40年の節目を迎え、引き続いてセンターの希求する将来へ向けてこれらの実現が期待されている。

訃報として、当センター第4代センター長を務められ退官後も審査会等での審議に尽くしてこられた林裕造先生におかれては平成29年5月23日に逝去された。

当センターへの訪問・研究交流等については、Latin American Toxicology Association（ALATOX）会長、José María Marucci博士の訪問をうけ、センター内各

部と研究交流を行ったほか、「Insights about toxicology in Argentina and Latin America」と題する講演を頂いた(4月17日)。また、Health and Environmental Sciences Institute (HESI) のExecutive DirectorであるSyril D Pettit氏の表敬訪問を受けた(8月28日)。

当所動物実験施設に対して、公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団 動物実験実施施設認証センターによる適合性評価を受け、継続認証を取得した(平成20年に当該認証センターの認証第一号を取得後、3年ごとに更新している)。

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、当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、西川センター長はカナダ・モントリオールのHESIワークショップ「Advances and Roadblocks for use of Genomics Data in Cancer Risk Assessment for Drugs and Chemicals」に出席し、医薬品と化学物質に関する日本の現状を報告するとともに意見交換に努めた(平成29年4月25日~26日)。同じくモントリオールで開催されたがん原性試験の見直しに関するICH S1専門家会議に厚生労働省代表として出席した(5月29日~6月1日)。また、イタリアのパルマで開催されたWHO主催の化学物質リスク評価ネットワーク会議に出席し、意見交換した(6月20日~22日)。さらに、カナダのウィンザーで開催されたカナダ代替試験法評価センターの開所式に出席した(10月2日~3日)。

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30年度4月1日付けで平林容子部長が安全性生物試験研究センター長への配置換え及び毒性部長併任となった。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での2年間にわたる業務を終了し、2月に復職した。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、International Agency for Research on Cancer (IARC) の招聘を受けIARC Monograph Working Group (Carcinogenicity of benzene) の一員として当該のモノグラフ案作成に携わった(2017年10月9日~19日、フランス・リヨン)。また、DIA (2017年10月24日~29日、米国・ワシントンDC)及び第57回米国毒性学会(2018年3月10日~16日、米国・サンアントニオ)への出席と発表を行った。

北嶋 聡第二室長は、2017年オープントックス アジア会議(5月16日~5月18日、韓国・テジョン)及び、第57回米国毒性学会(SOT2018, 3月11日~3月16日、米国・サンアントニオ)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) モントリオール会議(2017年5月27日~6月1日、カナダ・モントリオール)及びジュネーブ会議(2017年11月12~16日)出席、第57回米国毒性学会(SOT2018, 3月11日~3月16日、米国・サンアントニオ)の出席と発表を行った。

山本雅也主任研究官は、第32回OECD GLP作業部会(2018年3月7日~8日、フランス・パリ)に出席した。

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。

安彦行人主任研究官は、第18回国際発生生物学会(ISDB2017, 6月18日~6月22日、シンガポール)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29年度は「だいたい色403号」(オレンジSS)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・生活衛生局 医薬品審査管理課)。

2. 食品及び食品添加物の毒性試験

食品添加物に関して、6品目(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、スカトール、p-サイメン、 γ -テルピネン、ブチル2-ナフチルエーテル)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*眼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。平成28年度は3品目(Dicyclopentenloxyethyl Methacrylate, 4,4'-Dihydroxybiphenyl, 4-heptyloxybenzoic acid)について試験を実施した。

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。

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、3品目(ジメチルスルフィド、1,3,5-ウンデカトリエン、グレープフルーツ種子抽出物)について安全性評価に係る資料整備を行った。また、「平成8年度既存天然添加物の安全性評価に関する調査研究」において、基原、製法等から安全性の検討を早急に行う必要がないとされた109品目について、再評価を実施するための資料整備を行った。

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(チアベンダゾール、ピンドン、プロモプロピレート)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。

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29年度はアセフェート及び五塩化フェノールをとりあげ、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、ヒストン修飾解析(ChIP-Seq)・アセチル化解析及びノンコーディングRNA、特に成熟型マイクロRNA発現変動解析を行った。網羅的DNAメチル化・アセチル化解析では具体的には、クロマチン免疫沈降(ChIP) アッセイと次世代シーケンサを組み合わせ、クロマチン免疫沈降シーケンス(ChIP-Seq)

法を利用して、四塩化炭素を14日間反復投与した際のマウス肝サンプルにおけるヒストン修飾の解析を進めた。ChIPアッセイの際の抗体は以下の4種、すなわち抗H3K4me3, 抗H3K27Ac, 抗H3K27me3, 及び抗H3K9me3抗体を用いた。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、繊維長が揃った二層カーボンナノチューブのエアロゾル化の検討、全身曝露吸入実験を実施し病理組織評価を実施した。

「ナノマテリアルの吸入曝露によるヒト健康影響の評価手法に関する研究－生体内マクロファージの機能に着目した有害性カテゴリー評価基盤の構築－」では、マクロファージのin vivo生体内反応に着目したナノマテリアルの生体影響を評価するため、多層カーボンナノチューブの一つであるMWNT-7についてTaquann法処理検体を用いた全身曝露吸入実験(2h/日, 1回/週×5週間, 合計10時間)を実施し、病理組織評価、免疫機能評価を行った。「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Taquann法処理による高分散検体の調製を行った。(厚生労働科学研究費補助金)

3) シックハウス(室内空気汚染)対策に関する研究

平成29年度より、「シックハウス(室内空気汚染)対策に関する研究－シックハウス(室内空気汚染)問題に関する検討会」が新たに指摘した室内汚染化学物質の、ヒトばく露濃度におけるハザード評価研究－(厚生労働科学研究費補助金)を開始した。平成29年度は、第20回「シックハウス(室内空気汚染)問題に関する検討会」が掲げた物質の中で高濃度・高頻度で検出された3物質のうち、2-エチル-1-ヘキサノール(2E1H)について指針値(案)を参考に、目標通りに、人のシックハウス症候群(SH)レベルの極低濃度下(0, 0.02, 0.07, 0.2 ppm)でのトキシコゲノミクスの為の22時間/日×7日間反復吸入ばく露実験を成熟期マウスに実施し、解析した結果、海馬において神経活動の指標となるImmediate early gene (IEG)

の発現の抑制が、指針値(案)レベルの濃度から、先行研究で曝露したSH化学物質と同程度に観測され、この物質についても海馬神経活動の抑制を示唆する所見が得られた。この抑制は、ばく露終了24時間後には回復していた。

遺伝子発現変動解析において示唆された、海馬神経活動の抑制という有害性を実証するため、成熟期マウスに、指針値(案)の10倍濃度の2E1Hを反復吸入ばく露(7日間)し、情動認知行動を3種類の試験により解析した結果、空間-連想記憶及び音-連想記憶の低下が認められ、ばく露3日後ではこれらの低下は回復し、可逆的であることが示唆された。これにより、海馬に対する有害性が実証され、かつ、遺伝子発現変動データがこの異常に対する予見性を持つことを確認したものと考える。また本研究成果により、2E1HがSHの誘因となるか否かの質的情報、及び、濃度指針値の適切な設定に利用可能な量的情報を提供できたものとする。

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年度に実施された厚生労働科学研究(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)が検出されたとの報告があったため、体外受精中のDEHP及びMEHPばく露が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ところ、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において、音-連想記憶異常が見られ、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。これらの動物実験結果のヒトへの外挿を検討する一助とするために、論文等の既知情報を収集した。

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。平成29年度は、モデル化学物質としてビスフェノール類、農薬類を選択し、胎生期ないし幼若期のマウスに低用量投与することによって成熟後に顕在化する中枢行動毒性誘発メカニズムの解明を目的として、ネオニコチノイド系農薬である10 mg/kgアセタミプリドあるいは8 mg/kgイミダクロプリドを、2週齢あるいは11週齢のマウスに単回経口投与後、13週齢時の海馬における網羅的遺伝子発現変動解析を行った結果、投与群では、いずれも神経細胞あるいは樹状突起が増加し、軸索誘導あるいは神経伝達が活性化していることが示唆された。

- (2) CRISPR/Casシステムを代表とするゲノム編集は、ゲノムの任意部分を改変することを可能としたが、目的部位以外の位置で意図せず遺伝子変異が起こるオフターゲット効果を持つ。マウス受精卵にゲノム編集を実施した際、およそ10%のマウスの遺伝子改変目的部位に内在性レトロウイルスやゲノム編集のベクターDNA断片などの非意図配列が挿入されることを2015年に報告しており、ゲノム編集を行ったヒトiPS細胞においても“非意図配列の挿入”という新たなオフターゲット効果が起こることを明らかにした。(日本医療推進事業費補助金医薬品等規制調和・評価研究事業)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. 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。さらに*opb1*ホモ胚は高頻度で肩甲骨の形成異常を示すことを見出した。肩甲骨の発生に重要なPax1やEmx2の発現解析から、肩甲骨の形成は保たれているが部分的に乱れていると思われた。*opb1*ホモ胚では、肩甲骨原基と硬節におけるShhシグナル活性の関性に異常があると考えられた。

- (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、魚類から哺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29年度はトキシコゲノミクスプロジェクト(平成14~23年度)で実施したタモキシフェン、シスプラチン、ドキシソルビシン、フェニトイン、フェノバルビタール、アセトアミノフェン、クロ

フィブラート、バルプロ酸ナトリウムの28日間反復曝露実験にて採取された肝臓組織片を用いて全ゲノム網羅的DNAメチル化解析を実施し、がん原性を反映すると推測されるDNA領域を抽出した。

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。

5. 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

(1) 幼若動物試験に関する研究

小児医薬品への関心が高まっているが、小児医薬品開発においては各極が要求する試験デザインが異なること、幼若動物試験 (JAS) を必要とする判断基準が不明確であることから不必要な遅延につながる可能性を孕んでいる。小児医薬品開発における安全性の確保と効率化のため、ICH S11「小児医薬品開発をサポートする非臨床試験」のガイドライン案の作成に携わり国際調和を推進している。現在のプロセスはステップ1である。

(2) バイオ／核酸医薬品の安全性に関する研究

バイオテクノロジー応用医薬品について、ICH S6 (R1) ガイドラインのさらなる改訂の必要性にかかる新規薬剤の開発や経験の蓄積など、実例に基づく情報の収集を進めている。また、オリゴヌクレオチド製剤 (核酸医薬品) の非臨床安全性評価については、このものに特化したガイドラインが国内外共に制定されていない実情に照らし、指針原案の作成を進めている。

薬 理 部

部 長 諫 田 泰 成

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細胞技術などイノベーションをもとにして、ヒトに対する予測性を高めた新たな薬理試験法の開発と国際標準化を目指している。

人事面では、入江智彦主任研究官が研究休職より復職した。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。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。井上和秀九州大学特命教授、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引き続き客員研究員として迎え入れた。

諫田泰成部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学会国際委員、第7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、JaCVAM運営委員、Scientific Reports編集委員、The Journal of Toxicological Sciences編集委員、Fundamental Toxicological Sciences編集委員、第136回日本薬理学会関東部会運営委員を、佐藤薫第一室長は薬事・食品衛生審議会委員、化粧品・医薬部外品部会員、安全対策調査会 (医薬品等安全対策部会)、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 医薬品名称専門協議会会員、同 新薬三部専門委員、日本医療研究開発機構再生医療実用化研究事業評価委員、CSAHi 専門委員、日本神経化学会助成金等候補者選考委員、日本神経化学会評議員、日本薬理学会代議員を、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、CBI学会2018年大会実行委員長を任命された。

国際協力については、諫田部長は包括的インビトロ催不整脈アッセイ (CiPA) 運営委員として、山崎大樹主任研究官とともにCiPA定例電話会議ならびにCiPAの国際ブラインド試験に参加した。諫田部長はOECD AOP外部評価委員、OECD Good In Vitro Test Method Practice (GIVIMP) 専門委員、OECD in vitro DNT専門委員、OECD PBK modelling専門委員、佐藤第一室長はOECD AOP外部評価委員、OECD in vitro DNT専門委員、山崎主任研究官はHESI・Framework for Intelligent Non-Animal Alternative Methodsの運営委員、石田第三室長はOECD PBK modelling専門委員に任命された。

会議関連として、諫田部長はCiPA Steering Team In-Person Meeting (ワシントン, 米国) に出席した。第17回国際安全性薬理学会 (SPS 17th annual meeting; ベルリン, ドイツ) では諫田部長がCiPAのパネルディスカッションをオーガナイズして議論した。また、諫田部長、佐藤第一室長、山崎主任研究官が HESI NeuTox MEAサブチームの対面会議に出席した。

国際学会等には、諫田部長が国際プロテオミクス分析会議（リスボン，ポルトガル），SPS 17th annual meeting，第6回米国細胞および数理毒性学会（6th ASCCT，ゲイザースバーグ，米国），62th Biophysics meeting（サンフランシスコ，米国），Keystone Symposia（レイクタホ，米国）に参加して講演・成果発表・情報収集した。佐藤第一室長はSPS 17th annual meeting，GLIA2017（エジンバラ，英国）に参加した。山崎主任研究官は第6回中国安全性薬理学会（四川，中国）において招待講演を行い，10th World Congress on Alternatives and Animal Use（シアトル，米国）において講演し，SPS 17th annual meetingに参加し，成果発表を行った。また，山崎主任研究官はヒトiPS心筋細胞を用いた3Dモデルの構築に関する技術移転のため，ワシントン大学（シアトル，米国）に出張した。石田第三室長は10th World Congress on Alternatives and Animal Useにおいて発表した。

諫田部長は第5回心臓安全性に関するシンクタンクミーティング2018合同公開シンポジウム，第60回日本神経化学大会シンポジウム，日本動物実験代替法学会第30回大会シンポジウム，日本薬学会第138年会シンポジウムをオーガナイズして講演した。また諫田部長はAMEDシンポジウム2017，AMED第3回レギュラトリーサイエンス公開シンポジウム，第44回日本毒性学会シンポジウム，第10回アジア太平洋不整脈学会学術集会（APHRS2017）第64回日本不整脈心電学会学術大会（JHRS2017）合同学術集会，第38回日本臨床薬理学会シンポジウム，第17回日本再生医療学会シンポジウム，神奈川工科大学，静岡県立大学，豊橋科学技術大学，徳島大学などで講演した。石田第三室長は，第24回クロマトグラフィーシンポジウム，日本動物実験代替法学会第30回大会で講演した。山崎主任研究官は熊本大学，第95回日本生理学会大会で講演した。

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) AMED補助研究費（創薬基盤推進研究事業）「三次元培養基材を用いた胆汁排泄機構を備えた肝障害評価系の構築・検証と統合系評価」において，各種三次元培養基材上での細胞培養の準備を進めた。PXB-cellsをad-MEDビトリゲル，Cellableプレートで培養し，微小胆管を観察するための条件を検討した。実験動物中央研究所よりヒト肝キメラマウス由来肝細胞を受け入れ，培養と薬物代謝能の検討を行った。
- 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細胞由来神経細胞による神経ネットワーク活動の記録に成功した。また，毒性試験における使用可能性を示した。

- 3) AMED補助研究費（再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発補助事業）「薬物動態・安全性試験用organ(s)-on-a-chipに搭載可能な臓器細胞／組織の基盤作成」において，organ(s)-on-a-chipに用いる細胞のパフォーマンススタンダードの作成に着手した。製薬企業ユーザーと意見交換を実施し，パフォーマンススタンダードとその評価法のたたき台を作成した。
- 4) 「神経突起伸長を指標とした，化学物質リスク評価法の開発」において分化PC12細胞の突起伸長に対する，金属ナノマテリアルの濃度依存的阻害作用を検討した所，酸化チタンナノ粒子と酸化亜鉛ナノ粒子の両方が細胞毒性閾値より低濃度でも突起伸長を阻害する事を見いだした。
- 5) 文部科学省科学研究費補助金「リアノジン受容体による，新規な神経細胞自発発火パターン調節機構の統合的解明」において，リアノジン受容体を介した細胞内カルシウム上昇がカルシウム感受性カリウムチャンネルを活性化して活動電位発生様式をコントロールする事を見いだした。
- 6) AMED補助研究費（再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発補助事業）「中枢神経系の薬物動態・安全性試験を可能にする血液脳関門チューブネットワークデバイスの開発」において，BBB灌流デバイスの機能評価と薬物動態試験への実効性の検証を行うため，BBB機能パラメーター候補を定めた。市販のin vitro BBBモデルのBBB機能パラメーター値を測定した。

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，トリブチルスズ，有機リン系農薬クロルピリホスなどの化学物質を使用し，in vitro神経毒性の評価指標を選定した。特に，ヒトiPS細胞の神経分化能を指標に評価系を確立し，その予測性を検証している。またHESI MEA NeuToxサブチームの国際バリデーション試験に参加して，データ取得を開始した。
- 2) 厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業）「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) 文部科学省科学研究費(基盤研究C)「ミクログリアによる血液脳関門バリア機能成熟機構の解明」において、血液脳関門のバリア機能成熟にVEGFとfractalkineが関与していることを明らかとした。これらのサイトカイン類の調節にミクログリアが重要であることを明らかとした。

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濃度やカリウム濃度が重要である可能性を見出した。
- 2) 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。
- 3) AMED補助研究費(再生医療実用化補助事業)「ヒトiPS細胞由来肝細胞を用いた医薬品の肝毒性を予測・評価するin vitro試験法の開発研究」において、市販iPS細胞由来肝細胞を用い、長期培養条件を検討した。蛍光基質を用い胆汁排泄を観察する系の検討を行った。肝細胞への脂肪蓄積を観察するためのOil-redによる染色法を検討した結果、脂肪蓄積が認められた。国立成育医療研究センターよりiPS細胞から分化誘導された肝細胞を受け入れ、代謝活性、薬物代謝関連酵素の遺伝子発現、微小胆管形成の観察を行った。
- 4) AMED補助研究費(再生医療実用化補助事業)「医薬品のヒトにおける痙攣誘発リスクを予測するヒトiPS細胞由来神経細胞を用いたin vitro安全性薬理評価法開発に関する研究」において、MEAで使用する高密度ヒトiPS細胞由来神経細胞に最適化した神経毒性プロトコルを確立した。MEAによる痙攣誘発リスク評価に適したヒトiPS細胞由来神経細胞は前シナプス部と後シナプス部が会合し、自発発火を示すことを確認した。

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) からエーザイおよびLSIメディエンスがCiPAの国際ブラインド試験に参加して検証試験データを提供し、データ解析方法に関して議論を行った(現在、論文を投稿中)。また、iCell心筋以外のヒトiPS心筋細胞株を用いて催不整脈リスク作用を評価できることを明らかにし、論文を投稿した。神経細胞に関しては、興奮毒性を精度よく検出するための候補となるヒトiPS細胞由来神経細胞株を見いだした。BrainPhys培地が評価期間の短縮に有効である可能性を見いだした。肝細胞に関しては、iPS細胞由来肝細胞と凍結肝細胞の遺伝子発現を検討し、iPS細胞由来肝細胞において発現が低い分子を明らかにした。東京工業大学が作製したiPS細胞由来肝細胞細胞の評価を行い、活性が低い代謝酵素や発現が低いトランスポーターを明らかにした。また、培養基材により成熟化が誘導できることを見出した。
- 2) 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として、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、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した。
- 3) OECD Good In Vitro Method Practices (GIVIMP) のガイダンス案の修正作業を行い事務局に提出した。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) リボゾームに結合したmRNA断片を次世代シーケンスにより網羅的に解析するリボソームフットプリント法を新たに立ち上げて、ヒト乳癌幹細胞における翻訳制御の検討を開始した(文部科学省科研費基盤研究(B))。ヒト乳癌幹細胞の増殖に関わる脂質を新たに見出した(挑戦的萌芽)。また、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。
- 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心臓特異的Tric-b欠損マウスを作製し、評価系の検討を開始した(文部科学省科研費基盤研究(B))。

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, HESI Cardiac Safetyチーム, 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）, 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／東大薬学部客員教授, 黒川洵子静岡県立大学教授, 杉山篤東邦大学教授, 内藤篤彦東邦大学准教授らと共同研究を行っている。

厚生労働科学研究費ならびにAMED補助研究費（再生医療実用化研究事業）において、化学物質による発達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、また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、合田幸広薬品部長, 袴塚高志生薬部長, 花尻（木倉）瑠理生薬部第三室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. ゴールドマンコロン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Tigvy 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、ヒトiPS心筋細胞を用いた3Dモデルの作製と医薬品評価に関してMichel Regnier ワシントン大学教授と行っている。

7. 業績数

論文発表：10件

学会発表：69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

とした化学物質の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資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4月1日付で梅村隆志前第一室長に客員研究員として研究協力を依頼することとなり、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った。平成29年4月1日付で赤木純一研究員が主任研究官に昇格し、平成29年8月1日付で、石井雄二主任研究官が第一室長に昇格した。また、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していた井上薫元主任研究官は、平成29年9月30日付で安全性予測評価部第一室長への就任に伴い協力研究員の解除となり、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は転勤にあたり、平成29年11月30日付で協力研究員解除となった。さらに、平成30年3月31日付で、前病理部長である西川秋佳安全性生物試験研究センター長が定年退職された。

短期海外出張として、小川久美子部長はカナダ・モントリオールで開催された医薬品規制調和国際会議（ICH）（平成29年5月29日～6月1日）のがん原性試験に関する専門家・実施作業部会に出席し、S1ガイドラインの改訂に関する議論に参画した。フランス・リヨンの国際がん研究機関（IARC）で開催されたモノグラフ119巻ワーキンググループ（平成29年6月6日～13日）では、Some Chemicals That Cause Tumours of the Urinary Tract in Rodentsの評価において、実験動物発がんの評価を担当した。イタリア・パルマの欧州食品安全機関（EFSA）で開催された第2回WHO化学物質リスク評価ネットワーク会合（平成29年6月19日～24日）では、開発途上国を含めた各国のリスクアセスメントに関するディスカッションに参加した。さらに、スイス・ジュネーブで開催された第85回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会（JECFA）（平成29年10月17日～26日）に出席し、残留動物用医薬品の一日許容摂取量（ADI）の設定、急性参照用量（ARfD）設定の必要性などの安全性評価に関する議論に参加した。

また、石井雄二第一室長および高須伸二主任研究官はフランス・リヨンで開催された第15回欧州毒性病理学会（平成29年8月30日～9月2日）に、曹永晩第三室長、豊田武士第二室長、石井雄二第一室長および高須伸二主任研究官は米国・サンアントニオで開催された第57回米国毒性学会（平成30年3月11日～15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

IL-6/STAT3経路の関与を検討した結果、細胞増殖活性が収束していない部分肝切除後7日のNrf2ホモ欠損マウスにおいて、STAT3 (Try705)のリン酸化亢進が認められたことから、Nrf2の肝再生の収束過程への関与はIL-6/STAT3経路を介して行われている可能性が示唆された(科学研究費補助金(日本学術振興会))。

2) 腎臓の代償性肥大の分子メカニズムに関する研究

10週齢雌雄F344ラットに片側腎摘出を施し、残存腎における細胞増殖関連因子について検討した結果、雌雄ともに残存腎のKi67およびBrdU陽性細胞が増加し、細胞周期関連遺伝子のmRNA発現が亢進した(一般試験研究費)。

3) 腎線維化における再生尿管の役割に関する研究

Gentamicinを300, 450, 600 mg/kgの用量で3日間反復皮下投与した結果、450および600 mg/kg群においてそれぞれ2/5例および4/5例が死亡したが、投与終了後28日時点において明らかな線維化は600 mg/kgの生存した1例においてのみみられ、gentamicinによる腎障害は線維化に進展しにくいことが示唆された(一般試験研究費)。

4) 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、concanavalin A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およびMLKLの検出系を確立し、肝障害物質thioacetamideを投与したマウス肝臓ではこれらの因子の発現は亢進しないことを確認した(一般試験研究費)。

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-Methylfurfural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(NOEL)は雌雄ともに150 mg/kg体重/日と判断した(食品等試験検査費)。2-(1-メントキシ)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60 mg/kg体重/日と判断した(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24 mg/kg体重/日と判断した(食品等試験検査費)。ヘキサナ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25 mg/kg体重/日と判断した(食品等試験検査費)。(5 or 6)-デセノックアシド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)。リナロールオキシド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80, 250, 800 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)。4-メチルベンズアルデヒド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100, 300, 1,000 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)。4-エチル-2-メトキシフェ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100, 300, 1,000 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) 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

フェニルプロペノイド系化合物の細胞増殖活性機序を明らかにするため、網羅的遺伝子発現解析の結果から、eugenol (EG), methyleugenol, safrole (SA) およびestragole (ES) の4剤に共通する遺伝子を抽出したが、これらの遺伝子とPP2Aのリン酸化との明らかな関連はみられなかった(科学研究費補助金(日本学術振興会))。Mirocystinをラットに10, 20および40 μg/kg体重の用量で週3回、2週間投与したが、肝臓の病理組織学的変化や細胞増殖活性の変化はみられなかった(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

がん原性評価文書(CAD)およびがん原性試験報告概要の国内審査会議における評価を継続した。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

皮膚感作におけるアジュバント陽性対照としての cholera toxin subunit B の有効性を検討した結果、cholera toxin subunit B は陽性対照物質として有効であることが認められた（厚生労働科学研究費補助金）。また、ナノ銀の急性毒性のサイズによる違いについて、酸化的ストレスによる影響を検討した結果、現在の実験系ではその影響を明らかにすることができなかった（厚生労働科学研究費補助金）。

2) 室内環境中の化学物質リストに基づく優先取組物質の検索とリスク評価に関する研究

室内環境から検出される難燃剤に関する情報を精査し、(5-ethyl-2-methyl-2-oxido-1,3,2-dioxaphosphorinan-5-yl) methyl methyl phosphonate を用いた反復投与毒性試験のための用量設定試験を実施した（厚生労働科学研究費補助金）。

3) Acrylamide の遺伝毒性と発がん性に関する研究

雄性 6 週齢の *gpt delta* マウスに発がん用量の acrylamide を 4, 8, 16 週間飲水投与後、発がん標的臓器である肺およびハーダー腺を採取し、病理組織学的検索を行い、各臓器に投与による影響がないことを明らかにした（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*-トルイジン, *o*-アニシジン, 2,4-キシリジン, *p*-トルイジン, アニリン) をラットに反復経口投与し、膀胱の病理組織学的・免疫組織化学的解析を実施した。その結果、*o*-トルイジンおよび *o*-アニシジンはともに膀胱に対し *in vivo* 遺伝毒性を発揮するものの、その粘膜傷害機序は互いに異なることが明らかとなった（厚生労働科学研究費補助金）。膀胱がんと関連が指摘される 5 項目の遺伝子群（細胞増殖・DNA 損傷・Hedgehog 経路・クロマチン修飾・クロマチン再構築関連因子）について、*o*-トルイジンおよび *o*-アニシジン投与ラット膀胱粘膜における遺伝子発現動態を解析した。その結果、細胞周期・DNA 損傷・Hedgehog 経路関連遺伝子が、曝露初期に特徴的に変動することが明らかとなった（厚生労働科学研究費補助金）。

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を開始した（科学研究費補助金（文部科学省））。フェニルプロペノイド系化合物の細胞増殖活性化作用における酸化ストレスの寄与と突然変異誘発性への影響を明らかにするため、EG, ES および SA 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組織学的検索を行った（一般試験研究費）。

2) 化学物質の有害性評価の迅速化・高度化・標準化に関する研究

化学物質の有害性評価にあたって、膀胱に対する発がん性早期検出指標としての γ -H2AX の有効性を検証するため、膀胱発がん物質 5 種 (4-Amino-2-nitrophenol (ANP), Disperse blue 1, *N*-Bis(2-hydroxypropyl) nitrosamine, *N*-Ethyl-*N*-(4-hydroxybutyl) nitrosamine, Cyclophosphamide monohydrate) をラットに投与する動物実験を実施した。その結果、ANP を除く 4 物質が γ -H2AX 形成の有意な増加を誘導することが明らかとなった（厚生労働科学研究費補助金）。膀胱粘膜における γ -H2AX 形成の用量依存性を確認するため、ラットに遺伝毒性 (BBN) および非遺伝毒性 (Melamine) 膀胱発がん物質を複数用量で 2 日間または 4 週間投与する動物実験を開始した（厚生労働科学研究費補助金）。幹細胞マーカーを用いた膀胱発がん物質の早期検出法を開発するため、膀胱粘膜の組織幹細胞マーカーの一つとされる KRT14 による免疫組織化学的検索を開始した（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ャトルベクターを用いて、野生型および *Xpc*^{-/-} マウス胚性線維芽細胞内での損傷乗り越え複製アッセイを行った。その結果、glycidamide 付加体は DNA 複製を強く阻害する一方で突然変異頻度は低いことが示された（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 (DEN) または furan 投与と異なる機序の肝発がん物質により発生した肝前がん病変の動態を検討するために、2-amino-3-methylimidazo [4,5-f] quinoline (IQ) を用いた動物実験を行った（厚生労働科学研究費補助金）。GST-P 陽性細胞巢の生物学的特徴の furan 類香料における共通性を検討するために、2-methylfuran ま

たは2-pentylfuranを用いた動物実験を終了した(一般試験研究費)。

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の*in vivo*変異原性の検索と網羅的DNA損傷解析を実施した結果、elemicinはラット肝臓において特異的DNA付加体の形成と突然変異誘発性を有することを明らかにした。以上よりelemicinはラットにおける遺伝毒性肝発がん物質であることを明らかにした(厚生労働科学研究費補助金)。雄性F344系*gpt delta*ラットにfurfuryl acetateを13週間投与し、*in vivo*変異原性ならびに肝発がん性を検討した結果、いずれにおいても有意な変化は見られなかったことから、furfuryl acetateはラット肝臓において*in vivo*変異原性および肝発がん性を示す可能性は低いと考えられた(厚生労働科学研究費補助金)。4種のfuran誘導体を対象として、*gpt delta*ラットを用いた肝短期遺伝毒性・発がん性試験法により得られたサンプルの肝細胞増殖活性を検討した結果、いずれのfuran誘導体投与群も有意な変化は認められなかったことから、発がんプロモーション機序に対する細胞増殖の関与は否定的であった(厚生労働科学研究費補助金)。

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

解釈に関する研究、遺伝毒性試験法の改良と新しい手法の開発に関する研究、突然変異誘発機構に関する基盤的研究、化学物質の遺伝毒性予測のための構造活性相関に関する研究等に取り組んだ。

人事面では、平成29年4月1日付けで防衛大学の山田雅巳博士を客員研究員として受け入れた。また、東京医療保健大学の清水雅富博士と、千葉大学の佐々彰博士を協力研究員として受け入れた。同じく4月1日付けで安東朋子を非常勤職員(研究補助員)として採用した。9月1日付けで安井学主任研究官が第一室長に昇格した。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30年3月31日付けで非常勤職員(研究補助員)の森田博子と、短時間勤務非常勤職員(事務補助員)の木間昌子が退職した。

短期海外出張としては、本間部長は平成29年5月6日～11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。8月21日～25日まで米国・シアトルに出張し、第10回国際動物代替法学会に出席し、QSARによるエームス試験結果の予測に関する国際共同研究の成果についてポスター発表を行うと共に、ワークショップの座長を務めた。9月9日～15日まで米国・ローリーに出張し、第48回米国環境変異原ゲノミクス学会に出席した。11月12日～17日まで韓国・仁川に出張し、第12回国際環境変異原学会/第5回アジア環境変異原学会合同会議に出席し、QSARによる遺伝毒性予測に関する招待基調講演を行った。11月28日～12月2日までフランス・パリに出張し、第14回OECD/QSARツールボックススマネジメント会議に出席し、日本における遺伝毒性QSARモデルの開発に関して口演を行った。12月5日～12月8日まで中国・上海に出張し、第17回中国環境変異原学会年次大会に出席し、遺伝毒性評価に関する招待講演を行った。平成30年1月23日～1月28日までインド・ムンバイに出張し、第42回インド環境変異原学会に出席し、放射線によるDNA損傷とその修復機構に関する招待講演を行った。3月12日～3月17日まで米国・サンアントニオに出張し、第57回米国毒性学会に出席した。安井第一室長は11月12日～16日まで韓国・仁川に出張し、第12回国際環境変異原学会/第5回アジア環境変異原学会合同会議に出席し、遺伝子座位特異的なDNA二本鎖切断の遺伝子変異機構に関するポスター発表を行った。杉山第二室長は9月9日～15日までに米国・ローリーで開催された第48回米国環境変異原ゲノミクス学会に出席し、新たに開発したレポーター化したエピジェネティック変異原検出系に関する研究内容で口頭発表並びにポスター発表を行った。増村第三室長と堀端主任研究官は11月12日～16日ま

で韓国・仁川に出張し、第12回国際環境変異原学会／第5回アジア環境変異原学会合同会議に出席し、増村第三室長は生殖細胞突然変異と次世代影響に関するポスター発表、堀端主任研究官は*Pig-a*アッセイの性差および週齢差に関するポスター発表を行った。

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に関する研究を行った。(1)遺伝毒性メカニズムの研究としては、魚肉類の焼け焦げに含まれるヘテロサイクリックアミン類の一つであるPhIPのDNA付加体(dG-C8-PhIP)を細胞ゲノム内に導入し、そこで起きる突然変異誘発性と変異スペクトルをTracing DNA Adducts in Target Mutagenesis (TATAM) 実験系を用いて調べた。その結果、dG-C8-PhIP付加体は、その実験系の自然突然変異頻度(合計1.7%)よりも約3倍高く、塩基置換や大きな欠失(合計5.6%)を誘発させることが分かった。また、ヒトリンパ芽球細胞TK6、ならびにCRISPER/CAS9により作出されたCSBあるいはXPC欠損変異株を用いて、ヘテロサイクリックアミンであるMeIQx及びPhIPにより誘発されるDNA損傷の修復経路について検討した。MeIQxは野生株に比較してCSB欠損株の生存率を顕著に低下させた。一方、PhIPの処理では野生株に比較してCSBとXPCの両変異株でより強い細胞毒性を示した。これらのことから、MeIQxによるDNA損傷はCSB、PhIPによるDNA損傷はCSBとXPCの両方が関与する機構でDNA修復されることが分かった。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(8-oxo-rG)が引き起こすゲノム不安定性について、ヒト細胞において、DNA中のリボヌクレオチドがどのような突然変異を引き起こし、またどのようなDNA修復機構によってそれらの変異が抑制されているのかを解析した。その結果、rG及び8-oxo-rGは細胞内で高い突然変異誘発能を持ち、それぞれ異なる突然変異スペクトラムを示すこと、また8-oxo-rGによる突然変異はヌクレオチド除去修復及び損傷乗り越えDNA合成機構によって抑制されることが分かった。(2)新しい遺伝毒性評価試験系として、ヌクレオチド除去修復に関与するXPA、ならびに塩基除去修復に関与するXRCCIの両遺伝子を破壊したTK6二重破壊変異株を作製し、Ames試験では陽性反応を示すが、マウスリンフォーマ試験では陰性であるジアリルメタン色素系のオーラミンについてチミジンキナーゼ遺伝子変異試験を行った。その結果、野生型であるTK6細胞のオーラミン処理群では突然変異頻度のわずかな増加が観察されたが、一方、二重破壊変異株のオーラミン処理群では、突然変異頻度の顕著な増加が確認された。このことは、二重破壊変異株を用いたチミジンキナーゼ遺伝子変異試験がAmes試験陽性の化学物質のフォローアップ

に有用であることを示唆している。

第二室では、前年度に引き続き(1)酵母をプラットフォームとしたエピジェネティック変異原スクリーニング試験法の開発と、(2)Ames試験を用いたアジ化物の突然変異誘発機構に関して研究を行った。(1)酵母をプラットフォームとしたエピジェネティック変異原試験法については、ヒトDNAメチル化酵素遺伝子形質転換酵母(ヒトDNMT酵母)において顕在化した表現型である細胞凝集反応がDNAメチル化酵素阻害剤に加えヒストンを作用点とするエピジェネティック変異原に反応することを報告しているが、本凝集反応に関与すると推測される遺伝子*FLOI*のプロモーター領域を用いたレポーター活性を指標としてもエピジェネティック変異原の検出が可能であることを明らかにした。このことは、エピジェネティック変異原を半定量測定法に相当する凝集試験から定量化可能なレポーターアッセイに改善できる可能性を示している。ヒトDNMT酵母をプラットフォームとしたエピジェネティック変異原試験系の評価により高い客観性を付与しうる点に加えて、本試験系の妥当性を検証する上でも、今回得られた成果は重要と考える。(2)アジ化物による突然変異誘発機構については、長年にわたり研究はされていたが依然として不明な点が多い。そこで微生物において明確に遺伝毒性陽性を示すアジドグリセロール(AG)を用い、突然変異機構の中心的な役割を担うYファミリーDNAポリメラーゼ(Ypol)と、AGの突然変異誘発の関連性を詳細に解析するために、Ames試験法により精査した。その結果、AGはG:CからA:Tのトランジション型変異を特異的に誘導する変異原性物質であった。更にYpolのうちPol RIもしくはPol Vを高発現することにより、AGによる突然変異誘発頻度は有意に抑制されることを見出した。この結果はAGによる突然変異機構がSOS応答を伴わないものであることを示唆している。なお、Ames試験株等の遺伝毒性試験関連株の頒布業務についても、前年度同様に継続的に実施しており、川崎新庁舎移転後も分与対応を速やかに再開している。

第三室では主として(1)遺伝毒性物質の次世代影響に関する研究、(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、次世代シーケンサーを用いて次世代個体のゲノム上の*de novo*変異を検出し、次世代遺伝子突然変異頻度の測定を行った。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*マウスを無処理の雌と交配して次世代個体を得た。雄*gpt delta*マウスの精子DNAにおける*gpt*点突然

変異体頻度と、エキソーム解析によって測定した次世代個体ゲノムの*de novo*変異頻度を比較した。また、エキソーム解析では次世代突然変異頻度の測定が困難であった陰性対照群および低用量群 (ENU 10 mg/kg×2) 各1家族について、全ゲノムシーケンシングを実施した。得られたデータから、一塩基変異の親子間比較によって次世代個体の*de novo*変異を検出した。その結果、ENU投与群の子のゲノムにおいて、ENUに特徴的なA:T塩基対置換型変異が増加した。全ゲノム解析を用いることで遺伝毒性の次世代影響の評価が可能になると考えられた。(2)アクリルアミドの体細胞および生殖細胞におけ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3用量群 (30, 100, 300 ppm) で28日間飲水投与し、投与終了の3日後 (短期群) および49日後 (長期群) に無処理雌個体と交配して次世代個体を得た。また、無交配群を設けて、投与終了3日後に組織採取を行った。投与雄個体の肝臓、肺、精巣、精巣上体および次世代個体の肝臓を採取した。投与終了3日後の無交配群において、用量依存的な精巣重量減少および最高用量群での体重増加抑制が認められた。投与終了14週後の交配群においては精巣重量と体重変化は認められず、アクリルアミドの毒性影響からの回復がみられた。肝臓、精巣、精子DNAを用いて*gpt*点突然変異頻度の測定を開始した。(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、今年度は現在米国に協力する形でDetailed Review Paperの作成と過去のデータを再検証する後ろ向き解析に取り組んでいる。(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。また、転写介在型突然変異誘発機構を解析するための新規試験系を設計した。

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12,000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) に関してQSARによるエームス変異原性評価のための専門家判断の基準作りを行った。(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*遺伝毒性を評価するために、マウスを用いた*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、QSARによるエームス変異原性評価のための専門家判断の基準作りと、新たな変異原性不純物に関して、許容値の設定を行った (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. 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。5種類の発がん物質を用いてTK6試験を実施した。(厚生労働科学研究費・化学物質リスク研究事業)。

3. ナノ物質曝露による生体毒性の慢性移行および遅発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をマウスに全身暴露させると、肺での小核頻度が有意に増加することを確認した (厚生労働科学研究費・化学物質リスク研究事業)。

4. 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

エームス試験予測QSARツールの向上を目指した国際共同研究を2014年から実施している。日本で実施された安衛法に基づくエームス試験データから、QSARツールの開発に有用と考えられる12,140化学物質をデータベース化した。平成29年度はこのうち4,409化合物を用いて、エームス試験結果の予測精度を競うPhase IIIトライアルを行った。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）。

5. 食品香料についての遺伝毒性評価予測システムの研究

食品香料化合物データベース2015年版掲載物質4,549物質から、混合物や構造式が記載されていない物質を除き、3,942物質を電子データ化した。この3,942物質について、Lhasa Limited (UK) のDEREK NexusとMultiCASE Inc. (USA) のCASE Ultraを用いてエームス試験結果のQSAR予測計算を行った。このうち58化合物は両者のQSARモデルで陽性と判断され、変異原性が疑われた（厚生労働科学研究費・食品の安全確保推進研究事業）。

6. 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

HPRT遺伝子座に部位特異的なDNA二本鎖切断を誘発させるために、HPRT遺伝子座にI-SceI制限酵素の認識配列をノックインさせた細胞を作製した（文部科学省科学研究費）。

7. 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。また、DNA修復を欠損したXPC、ERCC6等の改変細胞を用いて調べた（厚生労働科学研究費・食品の安全性確保推進研究事業）。

8. 化審法で規定された変異原性検出試験（チミジンキナーゼ試験）を改善する手法の開発

ヒトリンパ芽球細胞株TK6とそのDNA修復欠損株を用いて、オーラミンに対するチミジンキナーゼ遺伝子変

異試験を実施した（厚生労働科学研究費・食品医薬品等リスク分析研究事業）。

9. 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）。

10. 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（文部科学省科学研究費）。

11. 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（ヒトDNMT酵母）が示す可塑的凝集性誘発機構に関わるFLOI遺伝子プロモーターを用いて、エピジェネティック変異原検出が可能なレポーターアッセイ系の開発に成功した（文部科学省科学研究費）。

12. 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チミジンキナーゼ遺伝子変異試験を実施した（文部科学省科学研究費）。

13. 突然変異生成におけるDNA構造位相と転写・修復・クロマチン構造変換の共役

転写介在型突然変異生成機構を解析するため、転写を自在に制御する新規突然変異解析系の設計を行い、樹解析を開始した（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7試験、染色体異常試験8試験、*in vivo*小核試験2試験、マウスを用いたTGR試験1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7試験、染色体異

常試験11試験を実施した(既存化学物質点検)。

16. 器具・容器包装関連物質に関する遺伝毒性評価

欧州委員会規則(EU) No 10/2011に記載されている器具・容器包装関連化学物質計193剤について、遺伝毒性評価を行った。

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(JaCVAM)の事務局機能を執り行っている第二室、化学物質に関するWHO等国際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、第一室に井上薫室長が10月1日付けで食品安全委員会事務局より異動し着任した。また、大野彰子主任研究官が6月1日付けで有機化学部から安全性予測評価部に異動し、足利太可雄氏が8月1日付けで主任研究官として採用された。

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を開発し、国際的なガイドラインにするために関する研究、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、国内で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、国連危険物対応部会委員、固体ばら積み貨物査定検討ワーキンググループ委員、国際的にはOECDやICH、ICCR、ICATM等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29年度は、関連する下記3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

構築した広範なデータベースに対し、3種のQSARモデルを適用することにより、*in vitro*染色体異常試験に対するQSAR予測性を比較検証し、その感受性/特異性を明らかにした。H28年度に改良したKNIMEワークフロー(肝毒性予測モデル)にMIP-DILIプロジェクトの結果を統合した。また、ワークフローを適用して得られるプロファイルを一覧表示できる可視化ツールを作成した。[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収載の反復投与毒性試験のデータベースを完成させ、新しいカテゴリーやアラートの同定、TTCアプローチの閾値検討や除外構造の設定に適用した。[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

H28年度に引き続き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、化学物質の毒性情報や安全性評価手法に関する最新知見を収集し整理することと、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。29年度は、水質管理目標設定項目等の8化学物質について、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有機スズ化合物の毒性情報収集、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

ナノマテリアルは、その新機能や優れた特性により開発が進められているが、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、この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、本研究班の取り纏めを行うと共に、MWCNTの気管内投与時の投与液の分散状態の違いに基づくマウスの肺を中心とした炎症反応性の違いを検証した結果、MWCNT曝露による発生毒性は、炎症惹起による2次的なものである可能性が示唆された。[厚生労働科学研究費補助金]

また、「食品用途となるナノマテリアルの曝露による毒性評価に関する研究：曝露評価（食品等を含む）に関する国際動向調査」では、EFSAが2011年のガイダンスの改訂版として「食品および飼料連鎖におけるナノサイエンスおよびナノテクノロジーのリスクアセスメントに関するガイダンス」の公開に向けた検討を行っていることが明らかとなった。[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およびIATAに立脚した国際的な安全性評価手法の確立

免疫毒性に関するAOP案に関し、OECDでの内部評価の指示に従い、採択に向け改訂した。鼻腔発がんに関する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、遺伝毒性並びに異形成、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。OECDテストガイドライン（TG）に関しては、平成29年10月に*in vitro*皮膚感作性試験TG442Eの中にIL-8 Luc アッセイが採択された。また、ROSアッセイについては、パブリックコメントに対応しTG案を改定した。新たに、ADRAバリデーション研究を終了し、バリデーション報告書の取りまとめを行うと共に、OECDにTGを提案した。AR STTAについては、細胞利用におけるライセンス料の問題への対応のためのTGの修正と性能標準案をOECDに提案した。[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評価会議が認めた以下の5つの試験法を行政機関に提案した。1) 皮膚腐食性試験代替法 ヒト表皮モデル法、2) *in vitro*膜バリア試験を用いた

皮膚腐食性試験代替法、3) 経皮電気抵抗試験を用いた皮膚腐食性試験代替法、4) 眼刺激試験試験代替法再構築ヒト角膜上皮モデル法、5) SHE質質転換試験法 [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

1) *in vitro*試験の改良：眼刺激性試験代替法BCOP（牛摘出角膜混濁及び透過性試験）による弱い刺激性を評価するための改良を行った。OECD TG437であるBCOPの従来法と病理観察の併用による改訂をOECDに申請した。

2) 試験法のバリデーション：*in chemico*皮膚感作性試験ADRAおよびヒト表皮モデルLabCyte EPI-MODELを用いた腐食性試験代替法ではいずれも、施設内および施設間の再現性が確認できた。

3) バリデーション後の第三者評価：眼刺激性試験代替法Vitrigel-EIT、ヒト角膜モデルLabCyte CORNEAL-MODELを用いる眼刺激性試験代替法、発生毒性試験代替法Hand1-Luc ESTおよび*in chemico*皮膚感作性試験ADRAについて、国内外の専門家による第三者評価を実施した。ADRAを除き、OECD WNTの作業計画に認められた。

4) 動物実験代替法に関する国際情勢調査に基づいたガイダンス開発と普及に関する研究：産官学の協力で作成してきた皮膚感作性試験ガイダンスが平成30年1月に厚生労働省から発出された。引き続き、眼刺激性試験代替法ガイダンスおよび皮膚刺激性ガイダンスの検討を継続している。[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

平成29年度は、「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」において、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、金属不純物および残留溶媒等に関する研究を行った。

医薬品における元素不純物のQ3Dガイドラインの追補として、経皮曝露のPDEの設定に向けて、調整係数の適用や接触アレルギー金属を別途評価するという方針を合意できた。残留溶媒ガイドラインQ3Cの追補(R7)においては、対象となった3溶媒の毒性評価の概要が固まった。また、シングルユース製品からの溶出する可能性のある化学物質に関する毒性情報を精査・解析し、品質管理の一部として必要な一般毒性の閾値設定についての学会発表を行った。[医療研究開発推進事業費補助金]

6. 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

前年度の研究において「発がん性の懸念あり」と判断された37物質中31物質の許容濃度等の情報を得た。また、今後の曝露量推定の参考となるノルウェー及びオランダにおける曝露シナリオや曝露量の推定法の具体的方法を確認した。多環芳香族炭化水素類については、既存の曝露情報から暫定リスク評価を試みた。[厚生労働科学研究費補助金]

7. 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*N*-フェニル-1-ナフチルアミン、アセナフチレン、*N*-(2-エチルヘキシル)-1-イソプロピル-4-メチルピシクロ[2,2,2]オクタ-5-エン-2,3-ジカルボキシミド、4-ヒドロキシジフェニルメタンの人健康影響に関する毒性試験について論文投稿を行った。[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共に、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、試験結果を基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29年度は、459物質の新規化学物質の審査に必要な調査及び資料作成を行った。

(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29年度は、159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Ⅰとして、50物質について国際機関等による評価情報等を収集し、詳細評価の定量的優先順位付けを実施した。また、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、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29年度は、脂肪族アルコール化合物の遺伝子発現情報を収集し、解析した。

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、5物質の国際化学物質安全性カード(ICSC)国際英語版を作成し、ILO webサイトにおける64物質のICSC日本語版の作成・整備を行った。また、国際的的化学物質評価文書提供として、7件のEURISK評価書(ナフタレン、硫酸ニッケル、4クロロ-*o*-クレゾール、ジエチレングリコールモノブチルエーテル、1-プロパノール、酢酸ビニル、*N*-シクロヘキシルベンゾチアゾール-2-スルフェンアミド)および3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:刺激性試験(TG491)、感作性試験(TG442E)、内分泌攪乱試験(TG493)。

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(ジデシル(ジメチル)アンモニウム=クロリド、2-イソブトキシエタノール、(2*R*)-2-(クロロメチル)オキシラン、トリクロロ(フェニル)シラン、ビス(4-イソシアナトフェニル)メタン、1-ビニル-2-ピロリドン、メチルシクロヘキサ-1(2,3又は4)-エン-1,2-ジカルボン酸無水物、テレフタル酸クロライド)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、25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化に係る溶出化学物質の毒性情報調査

平成29年度は米国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。また、平成28年度に情報収集した欧州のポジティブリスト掲載化学物質の一部について、遺伝毒性に関する情報整理及び内容の精査を行った。