

平成30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

平成29-30年にかけて、川崎市のKing SkyFrontに移転してきた国立衛研は、平成30年度、初めてこの地区で1年間を過ごすことになった。

King SkyFrontは、川崎市が、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り、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ている。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り、平成31年4月の段階で67機関が進出を決定、本所の他に、実験動物中央研究所、川崎生命科学・環境研究センター、ナノ医療イノベーションセンター等を中核機関として、日本アイソトープ協会川崎技術開発センター、神奈川県ライフイノベーションセンター、慶應義塾大町田キャンパス、東京工業大中分子IT創薬研究拠点等に加えて生命科学関連の企業が既に進出を済ませている。国立衛研はこれらの研究所、企業、大学と連携しつつ、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ため、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していく所存である。既に、多くの部で、具体的に町田地区の各機関との連携が進んでいるが、一層の推進をはかるため、昨年度は毎年行っている衛研シンポジウムのテーマを「国立衛研とキングスカイフロントとの研究連携」とし、厚労省の森和彦審議官の基調講演「イノベーションとレギュラトリーサイエンスの推進について」の他、5部長から研究連携の現状報告と今後の展望について講演いただいた。平成31年度には、新たに神奈川県立保健福祉大学大学院ヘルスイノベーション研究科等が隣接地で活動を開始することになり、更なる連携が見込まれることになっている。

一方で、国立衛研のミッションは、重点事項が年度によって変動することはあるにせよ、基本的に変わりない。即ち、医薬品・医療機器、食品、化学物質などの品質、安全性及び有効性を科学的に評価し、その成果を厚生行政に反映させ、国民の健康と生活環境の維持・向上に貢献することである。このミッション遂行のため、国立衛研は4つの研究の柱、すなわち①先端的医薬品・医療機器・再生医療製品等の開発を支援するレギュラトリーサイエンス（RS）の強化（健康・医療戦略等への

対応）、②食とくらしの安全、化学物質安全研究の拡充、③国として不可欠な試験・検査への対応（健康危機管理への対応）、④情報科学技術を活用した規制の異なる分野の融合研究の推進、を実施していくことを中期計画に挙げ、平成30年度の機関評価委員会で認められたところである。

上記の柱の内①は、おもに国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の予算で実施されるものである。本所は、人材交流もふくめてAMEDと緊密に協力し研究業務を推進しており、RS研究分野で日本の健康医療戦略の推進に積極的に貢献しているところである。今後、ナノDDS製剤、中分子医薬品、再生・細胞医療、医療機器分野等、様々な分野での研究展開が期待されている。また、医薬品、医療機器、再生医療等製品に関連する部門では、革新的医薬品・医療機器の開発環境整備のためのRS研究体制の強化が国家戦略の一環として要請されており、関係機関の人材交流等を活用しつつ、研究体制の増強を図っている。

②の食品分野では、昨年度食品衛生法の大改正が行われた。本所はその改正趣旨に対応した研究を、従前より推進してきているが、広域食中毒事案への対応、特別の注意を必要とする成分等を含む食品への対応、国際整合的な食品用器具・容器包装の衛生規制の整備に関し一層充実した対応を実施するため、平成31年度当初よりの増員要求を行い認められたところである。

③では、昨年夏、サルタン系の高血圧症治療薬のリコールに端を発した、医薬品の予期せぬ不純物問題に対して、全所を挙げて対応したことが挙げられる。本件では、薬品系だけでなく、GC-MS分析に強い食品部や合成化学に強い有機化学部にも対応頂いたが、このような柔軟な対応は本所の誇る伝統であり、関係者各位に深く御礼を申し上げると共に、研究者間の良好なコミュニケーションの重要性をあらためて実感したところである。

④では、平成30年度より、部の壁を越えた、化学物質等安全性ビッグデータベースの構築と人工知能（AI）を用いた医薬品・食品・生活化学物質のヒト安全性予測評価基盤技術の開発研究がスタートしており、AIを利用した化学物質の遺伝毒性評価研究についても、世界のトップレベルでの研究を実施している。さらに平成31年度より、新規なインハウスの研究テーマとしてゲノム編集技術を用いた医療及び食品の安全性確保に関する基盤研究がスタートしたところである。

これらの研究を実行するためには、定員の確保が重要であるが、毎年、業務改革による合理化減が求められており、平成31年度は6名の減を求められた。一方で、食

品衛生法の改正対応を含めた新規研究事業の実施による増員6名(2名自立的再配置, 1名は10月から)が認められ, 減員0.5名となったが, 定年退職者の数が少なく, 新規採用を含めた人事の困難さは増す状況となっている。特に室長一人の室は, 20室近くあり, ポスドクや派遣研究員の採用でなんとか対応しているが, 危機的状況にあるといえる。

一方, 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。また, 全部門完全移転後の初年度であったため, 光熱水費等の予想が立たず, 適切な室内コンディションを確保しながら, 光熱水費をどのように削減していくか試行錯誤が続いたが, これも関係者の努力により, 換気回数や室温コントロールの調整により適切な環境が整いつつある。他方, 予想外の事例として平成30年10月30日に所内キュービクル式高圧受電設備での「停電事故」が発生したことが挙げられる。この事故により, 実施中の実験が突然中断しただけでなく, 高額分析機器が異常を起こし修理不能の状態となったため, それらの回復のための予算対応も必要となった。

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30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) 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16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。
- (2) 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。
- (3) 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。

- (4) 研究活動の広報: 1) 前述した国立衛研シンポジウムを7月30日に開催した。2) 一般公開は, 8月1日に川崎市の「キングスカイフロント夏の科学イベント2018」と同時開催として, 多目的ホールを中心に実施され, 例年を大きく上回る822名の参加があり, 大盛況となった。3) また, 移転後の初年度ということもあり, 厚労省や内閣府関係, 神奈川県や川崎市関係, 特区関係, 薬剤師会関係, 地方衛生研究所関係, AMEDの研究班関係等の多数の見学者を随時受け入れ, 施設並びに関係する研究部の見学を実施した。

平成30年度第55回全国衛生化学技術協議会が横浜市で開催され(11/29-30), 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(所長)は, ベトナム・ダナンで開催された「世界薬局方会議ならびに現地工場視察」(4/18-4/20), 中国・北京で開催された「レギュラトリーサイエンス研究のための国際的連合(GCRSR)/レギュラトリーサイエンス国際サミット(GSRS)」(9/24-9/27), フランス・ストラスブールで開催された「日米欧三薬局方検討会議(PDG)」(10/2-10/3)に出席した。また, 合田(副所長)は, 香港生薬標準第11回国際助言委員会(2/18-20)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, 薬品部の加藤くみ子室長は, 日本薬剤学会永井記念国際女性科学者賞を, 変異遺伝部の杉山圭一室長は, 遠山椿吉記念第6回食と環境の科学賞山田和江賞を, 同部の堀端克良主任研究官は, 日本環境変異原学会研究奨励賞を, 遺伝子医薬部の大岡伸通室長は, 日本がん分子標的治療学会奨励賞を, 再生・細胞医療製品部の黒田拓也主任研究官は, 日本再生医療学会奨励賞(基礎研究部門)を, 生活衛生化学部の田原麻衣子主任研究官は, 環境科学会奨励賞を受賞した。また, ISO/TC194/WG8が実施したin vitro皮膚刺激性試験国際ラウンドロビンテストに関する研究で, 医療機器部の葩島部長他がSociety of Toxicology (SOT)の論文賞を受賞した。また, 薬理部の諫田泰成部長他が, 2018年度日本毒性学会田邊賞(論文賞)を, 同部の石田誠一室長他が, CBI学

会2018年大会ベストポスター賞及びHAB研究機構第25回学術年会ベストポスター賞を、生薬部の内山奈穂子室長他が、The 66th International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research (Conference GA2018) のポスター賞を、遺伝子医薬部の内田恵理子室長が、第24回日本遺伝子細胞治療学会学術集会ベストポスター賞を、生物薬品部の青山道彦研究員が薬学会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の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。

以上、国立衛研は、創設以来期待され、その義務を果たしてきた医薬品や食品、生活環境物質の品質、有効性、安全性確保のための試験・研究を全力で実施してきたが、引き続き、健康危機発生時の緊急対応や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も含め、国民の期待を裏切ることないように、所員一体となって真摯に取り組んでいきたい。

総 務 部

部 長 池 元 伸 孝

1. 組織・定員

平成29年度末定員は、200名であったが、平成30年度においては、①次世代経皮吸収型製剤に対応した品質確保に関する研究業務の強化に伴う増として1名（主任研究官・研3級）、②動物細胞加工製品のウイルス等安全性評価に係る研究業務の強化に伴う増として1名（主任研究官・研3級）、③革新的ペプチド医薬品の高品質な製造法に関わる研究業務の強化に伴う増として1名（主任研究官・研3級）が認められた。

また、平成29年度末時限到来分の①食品の放射性物質汚染に係る試験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34年度末までの時限延長が認められた。

一方、5名の削減が行われた結果、平成30年度末定員は指定職2名、行政職（一）27名、研究職169名、計198名となった。

組織については、安全情報部及び医薬安全科学部の所掌事務の変更が認められた。

2. 人事異動

平成30年8月1日付けで北嶋聡安全性生物試験研究センター毒性部第二室長が同部長に昇任となった。

3. 予 算

平成30年度予算の概要は、別紙のとおりである。

平成30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1億7千5百万円が認められた、非裁量の経費は人件費の減等により約4千8百万円の減となった。

また、「世田谷庁舎の処分に要する費用」として、約2億6千8百万円が認められた。

「医薬品等規制行政に直結する政策研究費」について、2課題が平成29年度で終了し、1課題が平成30年度新規要求で認められたため、計3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30年度は、厚生労働科学研究費補助金463,707千円（153課題）、文部科学省所管の研究費98,681千円（84課題）及び日本医療研究開発機構（AMED）補助金909,228千円（141課題）等、総計1,471,616千円（378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30年度海外派遣研究者は、延べ203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62名、その他会議・学会への出席が延べ132名、諸外国の研究活動調査・打合せ等が延べ9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17名、WHOが延べ6名、FAO/WHO合同会議が延べ6名、その他が延べ33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30年度は14名に対し、計204,464千円を配分した。

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30年度は7月30日（13：00～15：40）に開催した。

平成30年度は、キングスカイフロントに移転後初めての開催となり、主題として「国立衛研とキングスカイフロントとの研究連携」を掲げ、厚生労働省の森審議官の基調講演後、5名の研究部長が講演を行い、97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回実施しているものだが、移転先のキングスカイフロントでは主に小学生を対象に科学の楽しさを身近に実体験するイベントとして「夏の科学イベント」を開催しており、平成30年度は8月1日（10：00～16：00）に同日開催とした。

公開内容は、小学生向けの実験系のイベントを従来より拡大し、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「ジェネリック医薬品 どこが同じでどう違う？」や「ご存知ですか？社会を騒がせる広域食中毒」の講演を行い、見学者数は822名であった。

平成30年度予算額

事 項	平成29年度 (A)	平成30年度 (B)	対前年度差 引増△減額 (B)-(A)	
	(千円)	(千円)	(千円)	
一般会計				
(組織) 厚生労働本省試験研究機関	5,296,057	3,300,180	△ 1,995,877	
	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）	911,538	937,589	26,051
(項) 厚生労働本省試験研究所共通費	2,356,155	2,338,828	△ 17,327	
	うち裁量の経費	157,984	151,320	△ 6,664
	国立医薬品食品衛生研究所に必要な経費	2,356,155	2,338,828	△ 17,327
	既定定員に伴う経費	1,953,034	1,950,351	△ 2,683
	定員削減に伴う経費	0	△ 48,424	△ 48,424
	増員要求に伴う経費	0	6,013	6,013
	振替定員に伴う経費	0	△ 2,555	△ 2,555
	国立医薬品食品衛生研究所運営経費	201,139	317,270	116,131
	安全性生物試験研究センター運営費	64,699	59,756	△ 4,943
	施設管理事務経費	30,281	29,675	△ 606
	移転調査検討費	655	355	△ 300
	研究情報基盤整備費	106,347	26,387	△ 79,960
(項) 厚生労働本省試験研究所施設費	1,062	0	△ 1,062	
	厚生労働本省試験研究所施設整備に必要な経費	1,062	0	△ 1,062
	国立医薬品食品衛生研究所施設整備費	1,062	0	△ 1,062
(項) 厚生労働本省試験研究所試験研究費	2,928,125	951,116	△ 1,977,009	
	うち裁量の経費（競争的資金間接経費見合いを除く）	742,839	776,033	33,194
	国立医薬品食品衛生研究所の試験研究に必要な経費	2,928,125	951,116	△ 1,977,009
	国立医薬品食品衛生研究所運営経費	2,051,384	73,016	△ 1,978,368
	基盤的研究費	129,526	123,050	△ 6,476
	安全性生物試験研究センター運営費	44,680	74,392	29,712
	施設管理事務経費	22,281	21,835	△ 446
	受託研究費	98,096	97,769	△ 327
	総合化学物質安全性研究費	55,196	54,474	△ 722
	共同利用型高額研究機器整備費	152,960	152,603	△ 357
	研究情報基盤整備費	26,469	20,171	△ 6,298
	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	3,981	△ 3,522
	競争的研究事務経費	234,558	233,904	△ 654
	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	22,716	10,625	△ 12,091
	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	16,201	16,053	△ 148
	医薬品等規制行政に直結する政策研究費	66,555	69,243	2,688
(項) 血清等製造及検定費	10,715	10,236	△ 479	
	うち裁量の経費（施設整備関係経費を除く）	10,715	10,236	△ 479
	医薬品等の国家検定及び検査等に必要な経費	10,715	10,236	△ 479
	一般事務経費	1,871	1,834	△ 37
	事業費	8,844	8,402	△ 442

*予算額については両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30年度は研究所の殿町新庁舎での本格的な試験・研究業務を開始した。

平成30年4月1日付で伊豆津健一室長が薬品部長に昇任し、平成30年9月1日付で吉田寛幸主任研究官が第一室長に昇任した。平成30年10月1日付で第二室長に山本栄一氏が就任し、阿部康弘研究員が主任研究官に昇任した。また、平成31年3月31日付で加藤くみ子室長が退官した。派遣職員として平成30年4月1日付で吉田行希氏が採用され、平成31年3月31日付で吉田行希氏、稲垣葵氏と富田奈緒美氏の任期が終了した。

短期の海外出張については次の通りである。伊豆津は世界保健機関における薬品の品質規格と評価方法に関する専門家協議への参加のためスイス連邦ジュネーブに出張した（平成30年5月）。宮崎玉樹主任研究官は、米国薬局方ワークショップ（平成30年8月）、米国薬剤学会年会（AAPS、平成30年11月）参加のため米国ワシントンD.C.に出張した。坂本知昭室長はピッツバーグ分析化学及び応用分光学に関する国際会議（PITTCON2019）での研究発表のため米国・フィラデルフィアに出張した（平成31年3月）。小出達夫主任研究官は分析化学及び分光学会合同会議（SCIX2018）での研究発表のため米国・アトランタに出張した（平成30年10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、スイス連邦バーゼルに出張した（平成30年9月）。

業務実績

1. 一斉取締試験

定量試験（143件）：バルプロ酸ナトリウムを含有するシロップ剤4製剤、ピコスルファートナトリウム水和物を含有する内用液10製剤、ベラパミル塩酸塩を含有する錠剤5製剤、臭化ブチルスコポラミンを含有する注射剤6品目、ニコランジルを含有する注射剤12品目、ニトロ

グリセリンを含有する注射剤19品目、ベクロニウム臭化物を含有する注射剤2品目、カンレノ酸カリウム臭化物を含有する注射剤4品目、リドカインを含有する注射剤21品目、オランザピンを含有する細粒及び錠剤58品目、ベラパミル塩酸塩を含有する注射剤2品目。

溶出試験（157件）：アカルボースを含有する錠剤1製剤、オランザピンを含有する口腔内崩壊錠29製剤、オロパタジン塩酸塩を含有する錠剤2製剤、クロピドグレル硫酸塩を含有する錠剤64製剤、ジピリダモールを含有する散剤・錠剤10製剤、テルミサルタンを含有する口腔内崩壊錠4製剤、トフィソパム錠を含有する錠剤1製剤、メトホルミン塩酸塩を含有する錠剤10製剤、モンテルカストナトリウムを含有する細粒剤・口腔内崩壊錠24製剤、一硝酸イソソルビドを含有する錠剤12製剤。

2. 後発医薬品品質情報に基づく検討

ジェネリック医薬品品質情報検討会の事務局を担当するとともに、製剤の品質に関する情報を、学会・論文発表、医薬品医療機器総合機構のおくすり相談窓口の相談事例などから収集して精査した。10成分の抗菌剤・抗ウイルス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、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、161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、65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26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30年5月14日～6月15日）。伊豆津、宮崎主任研究官、坂本室長、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

臨時収去された2品目（注射剤およびバルサルタン）について、各部による試験のうち不溶性異物検査及び検体管理等を担当した（医薬品安全対策等推進費）。

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、日本薬局方外医薬品規格、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（肝蛭症治療薬）用の国内未承認医薬品であるエガテン錠（有効成分トリクラベンダゾール）の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、特定不純物の評価手法を確立した（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モニタリング手法の開発、溶媒媒介結晶形転移及び晶析工程の非破壊非接触モニタリング手法の開発、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、フロー合成反応及び結晶形モニター用分析装置の開発に着手した。二軸スクリー式連続造粒機を用いたQbD医薬品開発・製造モデルの構築、また連続生産流動層乾燥法の確立に向けた課題の抽出を行った（AMED／創薬基盤推進研究事業）。

定量NMR（qNMR）に関する研究として、3化合物について測定対象条件及び、測定対象シグナルを決定し、バリデーション実験を行った。その結果、アサリニン、サイコサポニンa、dについては、qNMRで値付けした試薬が販売できる条件について決定することができた。さらに、生薬ソヨウの定量指標成分である不安定なペリルアルデヒドについて、安定なジフェニルスルホン定量標準物質としてHPLCで定量する際の相対モル感度係数の算出を行い、局方本文の文案を局方生薬等委員

会に提出した（AMED／創薬基盤推進研究事業）。

高分解能テラヘルツレーザー分光測定装置を用いて、中分子量（分子量400～4000Da）の化成医薬品について、ppmレベルの不純物の検出を行い、精密計測を達成するために吸収線線幅と温度依存性の関連性を明らかにした（文部科学省／革新的イノベーション創出プログラム）。

ファモチジン錠を登録検査機関65機関および地衛研26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）を用いた原薬の水分含量測定の可能性を、DSSをモデル化合物として検討、同法でカールフィッシャー法と同じ結果が得られることを示した。また、qNMRを局方に取り込むための記載案等を作成した。有害溶媒を使用した10品目のTLC試験法につき代替溶媒を検討し良好な結果を得た。低純度の複数医薬品標準品につき、qNMR絶対純度測定条件を明らかにした。製薬協加盟企業においてqNMRをどのように利用しているかアンケート調査を実施、結果を総説で報告した。②ステアリン酸の凝固点試験に用いる装置の各局間の同等性確認、セルロース類の置換度測定法の調和、アルファー化デンプン／部分アルファー化デンプンの粘度測定に依る識別について検討し、前2項については調和合意の成果が得られた（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。③ペプチド分離用カラムを調査し、ペプチドと固定相との相互作用様式により分類した。また、国内外薬局方に収載されているペプチドの分析法を調査し報告書を作成した。④クロマトグラフィー国際調和案の日本薬局方への取り込みに伴う、現行試験法への影響を精査し、現行システム適合性試験の参考情報と、一般試験法液体クロマトグラフィーの改正原案を作成した（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）。⑤日本薬局方収載医薬品を対象としたNIRイメージ構築のための測定条件の設定、スペクトル処理、多変量解析アプローチなど標準化に向けた検討を行い、技術的要件の抽出を行った。⑥低波数領域のラマン分光法の波数校正のため、アセトアミノフェンの散乱ピークの測定を行った（医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団／日本薬局方の試験法等に関する研究）。⑦無菌製剤包装の完全性評価法および漏れ試験法について妥当性を検討した。

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、消化管内の環境を高水準で反映する溶出試験と、現象の物理化学的評価・可視化の組み合わせが、胃内のpHや胃排出速度のばらつきによるバイオアベラビリティ変動（同等性試験での個人内差の原因）の評価に有用なことを示した（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に基づくバイオウエイバー）について、課題となった溶出試験条件（試験液の種類）について、検討を行った。②皮膚適用製剤を対象とした*in vitro*薬物透過性試験について、ヒト皮膚構造を模倣した人工合成膜の有用性を検証した。③吸入剤の*in vitro*試験-*in vivo*試験間で相関が得られない製剤の特性および*in silico*技術の活用の可能性について情報収集を行った。④フロースルーセル溶出試験法におけるガラスビーズ径と溶出速度への影響を、数値流体力学を用いて検証した。⑤皮下注射モデル環境下におけるペプチド製剤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。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（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

合成ペプチド医薬品の製剤レベルでの品質評価法と規格設定について、各国の規制状況及び技術動向を調査した（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

4. 医薬品の物性と安定性に関する研究

熔融法による非晶質薬物の調製および保存試験に影響を及ぼす因子についてニフェジピンをモデルとした検討を行い、多機関間で手技の統一を達成した（AMED／創薬基盤推進研究事業）。

外用製剤協議会技術委員会の協力を得てコールドフロー評価法に関する共同試験を実施し、施設間再現性やコールドフローの数値化手法に関する検討を行った。数値化には、長さ測定による評価が簡易で良好であることが分かった。また、貼付剤のタックは、用いた試験法により相対的な大小も一致しない場合があることが判明した（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

リボソーム等のナノ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、AFMを用いたリボソームの硬さ（剛性）の測定精度向上に必要

な条件を検討した。カンチレバーの先端形状をそろえ測定値の精度が向上した。精度が向上した膜弾性はリボソームの保存安定性を評価する1つのパラメータとなることが示された（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を用いて共通試料を測定し、品質特性評価時の留意点の記載を行った。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、機器性能試験に関する共同実験を行うとともに、品質特性評価において留意すべき点を整理した（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、ブロック共重合体ミセル医薬品リフレクションペーパーやリボソーム製剤ガイドライン、siRNA搭載ナノ製剤リフレクションペーパーの概要やこれまでのナノ医薬品のレギュラトリーサイエンス研究について解説等を行い、その普及に努めた（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

リボ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、リボソーム製剤の粒度分布が細胞内取り込みに与える影響を精査し、粒度による細胞内取り込み量の差異に、リボソームの電荷が影響していることが示唆された（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

医薬品等GMP省令への医薬品品質システム（PQS）の導入に向けて、製薬企業におけるPQSの導入状況に関するアンケートを実施し、PQSの導入が遅れている主に小規模医薬品製造業者が抱える課題を明らかとした。また、サイトマスターファイル事例集をPMDAのHPに公表した（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）。

国際調和（ICH Q12）に関する化成品の規格及び試験方法の合理化研究班案のたたき台についてワーキンググループを立ち上げ、日本薬局方の各条記載内容また医薬品の品質に係る承認事項の変更に係る取扱い等に関する通知を基に議論を行った。また、海外における承認事項の変更に係るアンケートの実施に向けた質問項目の選定を行い、問題点を取り纏めた（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

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）の文書案を作成し、ステップ2合意に到達した。また国内意見募集を行い、対応方針の検討に協力

した（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

生物薬品部

部 長 石 井 明 子

概要

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

バイオ医薬品をめぐるこの一年のトピックとして、バイオ医薬品とバイオシミラーに関する社会的関心の高まりが挙げられる。平成30年度厚生労働省医政局経済課事業にて、国内初の取り組みとして、医療関係者向けのバイオ医薬品・バイオシミラー講習会が全国11カ所で計12回行われ、うち8回で、生物薬品部の職員が「バイオ医薬品とバイオシミラーの基礎知識」に関する講師を務めた。同事業では全国2カ所で、市民公開講座「バイオ医薬品・バイオシミラーって何？」が開催されており、バイオ医薬品への関心が、専門家のみならず一般社会にも広がっている様子がうかがわれる。また、生物薬品部が運営を担った医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラムでは「バイオシミラーへの期待と課題」をテーマとし、バイオシミラーの開発・承認・臨床での使用に関して、充実した発表と議論が行われた。

政府施策としても、平成30年6月に閣議決定された骨太の方針2018において、バイオ医薬品とバイオシミラーの研究開発・普及を推進するとの方針が示されている。しかし、バイオシミラーに関する期待が高まる一方で、医療現場での受け入れは十分でないとも言われており、製品の品質確保・安定供給と市販後の有効性・安全性情報の蓄積による普及推進が課題となっている。今後、国内で用いられているバイオシミラーの品質情報を得ていく必要があると考えられたことから、市場に流通する既承認バイオシミラー製剤の品質評価の準備に着手した。

平成30年には、抗体医薬品10品目及び酵素類3品目の新有効成分バイオ医薬品と6品目のバイオ後続品が承認された。新たに承認されたバイオ医薬品には、二重特異性抗体2品目が含まれる他、これまでにバイオ医薬品の適応がなかった疾患を対象とする抗体医薬品等もあり、モダリティーや適応疾患の多様化が進んでいる。今後、アンメットメディカルニーズを満たす先端的なバイオ医薬品開発と、バイオ医薬品への患者のアクセス向上に寄与するバイオシミラー開発の双方が発展していくと

考えられる。生物薬品部では、このような状況のもとで抽出された課題解決に向けた研究に取り組んだ。

AMED創薬基盤推進研究事業におけるバイオ医薬品の品質評価に関する官民共同研究では、先端的分析技術を用いたタンパク質凝集体評価法の分析性能評価研究等を継続し、秋の班会議では、米国NISTのSrivalli Telikepalli博士をゲストに、FDAのRukan DeSilva博士のWeb参加も得て、成果発表と議論を行った。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のため、低分子抗体医薬品の品質及び安定性評価法の開発を進めると共に、pre-existing抗体の評価系を構築した。免疫原性評価に関して、抗薬物抗体分析法の標準化と抗薬物抗体パネル整備を進めた。新たな研究課題として、バイオ医薬品の連続生産における品質管理手法、及び、次世代型中分子ペプチド医薬品の品質及び安全性確保のための規制要件に関する研究を開始した。

平成30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。原園、柴田、木吉、石井らによる論文“Interlaboratory comparison about feasibility of insoluble particulate matter test for injections with reduced test volume in light obscuration method”（Biologicals 2019）では、多機関での検証により、光遮蔽法を用いた不溶性微粒子試験において、試験液量を低減できる可能性を示した。本論文の内容は、第十七改正日局第二追補新規収載一般試験法<6.17>タンパク質医薬品注射剤の不溶性微粒子試験法の原案作成に活用された。

木吉、柴田、原園、石井らによる論文“Collaborative Study for analysis of subvisible particles using flow imaging and light obscuration: Experiences in Japanese biopharmaceutical consortium”（J Pharm Sci. 2018）では、独自に調製した特性の異なるタンパク質凝集体試料を活用し、バイオ医薬品製剤試験への導入が考えられているフローイメージング法の分析性能を明らかにした。本論文の内容は、タンパク質凝集体評価に関する日局参考情報作成の基礎情報として活用されている。

橋井、鈴木（淳）、石井らによる論文“In-depth site-specific O-Glycosylation analysis of therapeutic Fc-fusion protein by electron-transfer/higher-energy collisional dissociation mass spectrometry”（Biologicals 2019）では、EThcDを備えた質量分析装置を活用してLC/MSによるFc融合タンパク質デュラグルチドのO糖鎖構造解析を行い、キシロース修飾やムチン型糖鎖修飾の存在を初めて明らかにした。

多田、鈴木、石井による論文“Development and characterization of an anti-rituximab monoclonal

antibody panel” (mAbs 2018) では、抗リツキシマブ抗体8クローンを取得、それぞれのキメラ抗体を作製して抗原結合や抗原抗体複合体の特徴を明らかにし、抗薬物抗体パネルとしての有用性を示した。本研究で取得した抗薬物抗体は、WHO国際標準パネルとしての活用に向けて、次世代バイオ医薬品製造技術研究組合、及び、英国NIBSCとの共同研究に発展している。

青山、多田、橋井、石井らによる論文“Effects of amino acid substitutions on the biological activity of anti-CD20 monoclonal antibody produced by transgenic silkworms (*Bombyx mori*)” (BBRC 2018) では、トランスジェニックカイコで発現させたFc領域アミノ酸配列改変抗体について、エフェクター活性を中心に、特性を明らかにした。

西村、柴田、石井らによる論文“Elucidation of the statistical factors that influence anti-drug antibody cut point setting through a multi-laboratory study” (Bioanalysis 2019) では、抗薬物抗体分析において、陽性判定基準となるカットポイントの設定に用いられている種々の解析手法を比較し、算出されるカットポイントに影響する要因を明らかにした。

特筆すべき成果として、平成30年9月15日に開催された第4回 次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラムにおいて、「FcγRIIa/FcγRIIIb 共発現レポーター細胞株を用いた抗体医薬品による免疫細胞活性化評価」に関する発表を行った青山道彦研究員が、優秀発表賞を受賞した。

これらの研究の他、医薬品等GMP対策事業において、収去品の公的試験として、1品目の試験を実施した。また、薬事・食品衛生審議会、厚生科学審議会、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、元生物薬品部第三室長で、医療機器部長も務められた新見伸吾博士が、再任用研究員の任期を終えて、平成30年3月末に退職された。

海外出張は以下の通りであった。石井部長：12th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (米国・フィラデルフィア：平成30年4月9日～13日、口頭発表)、ICH M10 専門家作業部会会議 (米国・シャーロット：平成30年11月11日～15日)；柴田室長：ICH Q2 (R2) / Q14 専門家作業部会会議 (米国・シャーロット：平成30年11月12日～15日)；柴田室長・原園主任研究官・木吉研究員：2018 Workshop on Protein Aggregation and Immunogenicity (米国・コロラド：平成30年7月30～8月2日、ポスター発表)

業務成績

1. 日局各条生物薬品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

局方各条試験法の国際調和を図る一環として、欧州薬局方及び米国薬局方の遺伝子組換えグルカゴン各条に設定された定量法について、合成グルカゴン定量法としての応用可能性評価を行い、同定量法により、合成グルカゴンの定量が可能であることを確認した。

2. 国際協力

青山研究員及び多田室長は、WHO/NIBSCにより策定が進められている抗TNF α 抗体アダリムマブ国際標準品の国際共同検定に協力した。

ICH関連では、厚生労働省とFDAの共同提案により平成30年6月に採択された新規トピックQ2 (R2) / Q14 (分析法バリデーション／分析法開発) において、柴田室長が規制側トピックリーダーを務め、コンセプトペーパーの作成等に貢献した。石井部長は引き続き、ICH M10のラポーターを務め、専門家作業部会内での合意 (ステップ1) 到達に貢献した。

3. 都道府県薬事行政等への協力

富山県薬事総合研究開発センターからの研修生を受け入れ、原園主任研究官が糖鎖解析等の技術指導を行った。柴田室長は、国立保健医療科学院薬事衛生管理研修コースの副主任を務め、コースの企画運営に協力した。石井部長は同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。

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30年7月11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30年7月20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。橋井室長は、平成30年5月19日近畿大学大学院薬学研究科において「バイオ医薬品の品質評価」について講義した。日向主任研究官は、平成31年1月8日明治薬科大学薬学部において、「バイオ医薬品の製造と品質管理」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12月14日に薬学会長井記念館で開催された日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会主催医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム「バイオシミラーへの期待と課題」において、石井部長が実行委員長を務め、

生物薬品部が運営の全般を担った。原園主任研究官は、平成31年3月7日に国衛研会議室にて行われた第152回日本質量分析学会関東談話会「MSユーザーが支えるライフサイエンスイノベーション」を企画運営した。

6. その他

薬事・食品衛生審議会の部会、厚生科学審議会、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加した。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)

フローイメージング法において、シリコーンオイルと凝集体を区別する性能について、機関間及び装置間の比較を行い、標準的な解析方法が設定可能か検討を開始した。粒子撮影時のフォーカスや閾値の設定が性能に大きく影響す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)

糖鎖の遊離から各種の遊離糖鎖の精製法、2-AB及び2-AA誘導体化法及び精製法、親水性相互作用クロマトグラフィー並びに親水性相互作用及び陰イオン交換クロマトグラフィーの混合モードの分析条件の検討を行い、妥当と考えられる分析手順と得られるクロマトグラムを示した。

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抗宿主細胞由来タンパク質抗体を用いたサンドイッチELISAのバリデーションの標準的な実施手順書を作成した。

②モデル抗体医薬品発現細胞の培養上清から、希釈直線性の評価に用いる試料を調製する方法を確立した。

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)

前年度に実施したケーススタディの結果をもとに、試験成立条件の設定と相対力価算出における留意事項を明らかにした。

5) 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 創薬基盤推進研究事業)

FcγRIIIa固定化アフィニティークロマトグラフィーの分析性能を明らかにするため、IgGサブクラスの異なる抗体、糖鎖改変抗体、Fc融合タンパク質等を試料とした分析を行い、主ピークの保持時間の違

いや、糖鎖構造の違いに起因すると想定されるピークの分離能を明らかにした。

6) 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)

薬物やポリエチレングリコール等で修飾した非天然アミノ酸含有低分子化抗体等の構造特性解析を行い、非天然型アミノ酸を利用した修飾に伴う高次構造及び凝集性の変化を明らかにした。

7) 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)

PEG化抗体、及び、抗体薬物複合体の作製を行った。また、劣化反応を促進する条件検討を行った。劣化条件にサンプルを保存した後、熱安定性、凝集体形成及び劣化反応の評価を行った。

8) 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)

改変型抗体医薬品で生じ得る安全性上の課題に関し、関連する品質及び臨床的要因を整理し、リスク低減策を考察した。

9) バイオ後続品に関する市販後安全性調査と品質確保に関する研究 (一般試験研究費)

バイオ後続品の品質評価のための試験法として、不溶性微粒子に関する試験法の整備を行った。

2. バイオ医薬品の有効性・安全性評価に関する研究

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)

Peptide Adsorption-Controlled LCを用いたLC/MSシステムと前年度最適化した前処理手法を組み合わせ、アフィニティー精製を行わない、簡便、且つ汎用性の高いバイオアナリシス手法を構築し、ヒト血清中抗体医薬品の濃度測定のための標準的な手法として利用可能であることを実証した。

2) 抗体医薬品に対する抗薬物抗体パネルの構築 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

アダリムマブ及びインフリキシマブに対するヒトIgG1型の抗薬物抗体が、アダリムマブとインフリキシマブの抗原 (TNF α) 中和能に及ぼす影響を明らかにした。ヒトIgG4、ヒトIgM、ヒトIgE型の抗薬物抗体発現ベクターを構築し、発現・精製条件を検討した。

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

①抗薬物抗体分析法のバリデーション及び実試料分析における留意事項を明らかにした。

②免疫原性に関する臨床的要因を明らかにする目的

で、抗体医薬品及びFc融合タンパク質医薬品投与日本人患者血清中の抗薬物抗体及び薬物の測定を行った。

- 4) 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)

前年度に構築したアッセイ系を用いて、種々の改変型抗体に対するpre-existing antibodyの有無をスクリーニングし、改変型抗体の特定の構造を認識するpre-existing antibodyがヒト血清あるいは血漿中に存在することを明らかにした。

- 5) 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連関 (科学研究費補助金)

大きさや形状、透明度などの特性の異なる凝集体による補体活性化を評価した。

- 6) FcγRIIIb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 (科学研究費補助金)

FcγRIIIbを介した刺激により活性化する細胞内リン酸化タンパク質を回収・同定した。ヒト好中球を模したFcγ受容体発現レポーター細胞としてFcγRIIa-FcγRIIIb共発現細胞を樹立した。

- 7) バイオ後続品による有害事象の調査 (一般試験研究費)

GCSF製剤のバイオ後続品等による有害事象について調査を継続した。日本ではベグフィルグラスチムをコントロールとしたときにフィルグラスチムによる間質性肺疾患の比例報告比はコントロールと同程度であること、レノグラスチムによる間質性肺疾患の比例報告比はコントロールよりもやや高いが、有意差はないことが確認できた。

- 8) 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)

ウステキヌマブ等について併用薬や適用理由等を考慮し解析を実施した。日本ではウステキヌマブをコントロールとしたときにセクキヌマブによる肺炎の比例報告比はコントロールよりも有意に低いことが確認された。

3. 日本薬局方等における生物製品関連試験法の整備と国際調和に関する研究

- 1) 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第二追補に記載される生物製品関連の各条、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。

- 2) 日局生物製品各条試験法に関する研究 (医薬品承認審査等推進費)

局方各条試験法の国際調和を図る一環として、欧州薬局方及び米国薬局方の遺伝子組換えグルカゴン各条に設定された定量法について、合成グルカゴン定量法としての応用可能性評価を行い、同定量法により、合成グルカゴンの定量が可能であることを確認した。

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

抗体医薬品原薬の規格及び試験方法として設定される代表的な評価項目について、試験法を構築し、日局抗体医薬品各条の記載例を作成した。

- 4) Analytical Quality by Design (AQbD) による分析法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)

AQbDを活用して分析法を開発する際の設計・開発、管理戦略構築の考え方、手順をまとめた。

- 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) 案で述べられているEstablished Conditionsに関し、バイオ医薬品の製造方法及び規格及び試験方法で該当するものを考察し、Q12実装を想定した承認申請書の記載例作成を開始した。

- 6) 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 (生体試料中薬物濃度分析法ガイドライン) に関して、専門家作業部会での合意文書をまとめた。

- 7) バイオ後続品の品質・安全性・有効性評価のための指針改正に関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

平成21年に発出された「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」に関し、これまでに蓄積された知見や最新の国際動向を踏まえ、改正のための素案を作成した。

- 8) 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)

タンパク質定量法の現状として、日局生物製品各条におけるタンパク質定量法の設定状況、既承認のタンパク質医薬品146品目の定量法における測定手法等について調査し、日局参考情報「タンパク質定量法」の改正案の作成に資する考え方を整理した。

- 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)

日局参考情報「バイオ医薬品の品質確保の基本的考え方」の一部の草案を作成した。

- 10) アダリム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)

アダリムマブ国際標準品の品質評価に関する国際共同検定に参加，生物活性評価を実施し，結果をWHOに報告した。

4. 先端的生物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) 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)

これまでに検討した糖ペプチド濃縮技術，及び糖ペプチド同定技術を用いて，モデル培養細胞等由来の酵素消化物を試料として，糖ペプチドデータの集積を行った。

- 2) 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)

試験的に製造されたPD-L1結合環状ペプチドの品質特性解析法として，PD-1/PD-L1結合阻害解析法，表面プラズモン共鳴法を用いたPD-L1結合活性解析法，質量分析を利用した構造解析法について検討し，ペプチド医薬品とその不純物，これらの劣化試料（加温，酸化）を対象に，解析を進めた。

- 3) 中分子ペプチド医薬品の品質安全性確保に関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

中分子ペプチド医薬品原薬の品質確保について，化学薬品及びバイオ医薬品に関するICHガイドラインとの関連を整理した。また，ICH Qカルテットの考え方に従った品質管理戦略構築の考え方をまとめた。

- 4) バイオ医薬品の連続生産における品質管理手法に関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

バイオ医薬品の連続生産に関する技術開発動向を調査するとともに，培養工程，及び，精製工程を連続化する場合の留意事項について考察した。Multi-Attribute Methodを用いた品質評価・管理手法の構築を開始した。

- 5) 抗体医薬品の分子設計に起因するFcRn親和性の変化が動態等に及ぼす影響の解明 (科学研究費補助金)

ヒトFcRnトランスジェニックマウスの繁殖を行うと共に，動態解析に使用するFcRn親和性改変抗体等について，Fcγ受容体結合性や立体構造の違いを明らかにした。

- 6) FcγRIIbを介する抗体医薬品の薬理作用・薬物動態制御機構の解明 (科学研究費補助金)

FcγRIIbを介した細胞内シグナル伝達，及び，抗体の細胞内輸送を解析するため，種々のヒト培養細胞株におけるFcγRIIbの発現の有無について検討し，

FcγRIIbを介した細胞応答の解析に適した細胞株の選別を行った。

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，生薬・漢方製剤関連では，日本薬局方原案検討委員会生薬等委員会等において，第18改正日本薬局方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，日本薬局方外生薬規格（局外生規）の改訂のための検討を主導し，平成30年12月14日の局外生規2018の発出に貢献した。さらに，一般用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」の整備を行った。

違法薬物関連では，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31年3月時点で758化合物2212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。

生薬及び違法薬物に関する国際対応関連では，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30年10月，つくば）を主催し，さらに，袴塚・政田は第2分科会（同年7月，米国・ロックスビル）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，袴塚が主導して作成した「天然物製剤の製造工程

管理要件」がISO国際規格として発行され、袴塚・内山は全体会議（同年6月、中国・上海）に参加し、内山はWG2会議（平成31年2月、ドイツ・フライジング）に参加した。さらに、当部は日中薬局方委員会（生薬部門）の情報共有に資する日中薬局方（生薬）検討会の日本側拠点であり、袴塚・丸山・内山・政田は同検討会（平成30年10月、中国・天津）に参加した。また、丸山はWHO/WPROのTechnical consultation on medium-term agenda on traditional medicine for universal health coverage in the Western pacific region（同年6月、フィリピン・マニラ）に参加した。一方、花尻は我が国の違法薬物関連研究者の権威として、APEC危険ドラッグの流通と検出技術に関する国際カンファレンス（同年6月、台湾・台北）、APEC食の安全と無承認無許可医薬品に関する国際ワークショップ（同年9月、台湾・台北）、国連薬物犯罪事務所/WHO 危険ドラッグに関する専門家会議（同年9月、スイス・ジュネーブ）、及び国連麻薬委員会（平成31年3月、オーストリア・ウィーン）に参加した。

さらに、所掌にはないが、国立衛研のミッションのひとつと考え、無承認無許可医薬品の指導取締りに関連して、「医薬品の成分本質に関するWG」への参画し、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を行った。また、食品衛生法改正に関連して、食品に含まれる指定成分等の検討に貢献し、機能性表示食品制度に関連して、届出のあった製品の分析法の妥当性検証作業に寄与した。

平成30年度は人事面の異動はなかった。内山は、日本医療研究開発機構課題評価委員会委員に、政田は、消費者安全調査委員会専門委員に任命された。

なお、内山は、The 66th Annual Meeting of the Society for Medical Plant and Natural Product Researchにおいてポスター賞を受賞した。また、政田は、日本食品化学学会第20回奨励賞及び平成30年度食品化学学会島津製作所論文賞を受賞した。

業務成績

1. 日本薬局方外生薬規格（局外生規）2018の発出のため、専門家で構成されるWG及び検討委員会を組織し、収載原案の作成を行った。このものに基づき、局外生規2018が、平成30年12月に発出された。
2. オウレン及びオウレンを含む漢方処方製剤（黄連解毒湯）12検体について重金属に関する分析試験を行った。
3. いわゆる「健康食品」製品に含まれるヒドロコルチゾン（コルチゾール）の含有の有無の分析を実施した。
4. 財務省関税局より厚生労働省を通じて依頼があった「指定薬物と類似の成分を含有すると推測される検体」もしくは「指定薬物である疑いがある物品」39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。
5. 3種のシルデナフィル構造類似化合物の迅速分析法を作成した。
6. あへん（国産あへん7件）中モルヒネ含量について試験を行った。
7. 鑑識用麻薬標品として、平成30年度に新たに麻薬に指定された9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31年3月時点で鑑識用標準品として146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。
8. 平成30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14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31年3月時点で指定薬物分析用標品として442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。
9. 平成30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14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、厚生労働省より監視指導・麻薬対策課長通知として全国に配布された。
10. 違法ドラッグデータ閲覧システムについて、引き続き全国の公的分析機関及び海外の公的機関にアクセスを制限して公開した。さらに平成30年度に新たに指定された化合物について順次データベースに追加して更新作業を行なった。平成31年3月時点で違法ドラッグデータ閲覧システムは758化合物2,212製品の情報を掲載し、国内287機関、国外77機関が登録している。
11. 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30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1回）、これらの薬物について有害性情報を収集整理した。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。
12. 47都道府県、麻薬取締部鑑定課等59名の担当者を対象として、平成30年度指定薬物分析研修会議を開催した。
13. 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。

14. 各都道府県より買い上げられた強壯用健康食品118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4製品から医薬品成分を検出した。
15. 厚生労働省インターネット買い上げの強壯用健康食品26製品及び瘦身系健康食品25製品（26検体）について分析を行った。
16. 麻薬であるテトラヒドロフラン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。
17. 専ら医薬品に関する情報収集に協力した。
18. 平成29年1月から平成30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事業に参画した。
19. 改正食品衛生法の施行に備えて、食品に含まれる指定成分等の指定の考え方の整理及び具体的な候補成分のリスト化に関する事業に参画した。
20. バルサルタン等の原薬への発がん性物質混入案件に関して、*N*-ニトロソジメチルアミン（NDMA）の定量分析を行った。
21. 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。また、厚生労働省医薬・生活衛生局長等が主催する各種検討会等の委員として、審議に参画した。
22. 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18改正日本薬局方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) 日本薬局方に収載される漢方エキスのうち、抑肝散、防己黄耆湯、防風通聖散、加味帰脾湯及び桃核承気湯の5種81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。また、検討が必要と思われた生薬キクカ17試料についてヒ素、カドミウム、水銀及び鉛の実態調査を行った。
- 3) 日局重金属試験法の試験溶液について、ヒ素と水銀等の標準液を用いて色調を数値化し、その反応性について検討した。
- 4) 生薬の国際調和に関する研究として、第16回

FHH Standing Committee会議及び第7回FHH International Symposiumを主催、参加するとともに、Sub-Committee I及びIIの活動を行った。

- 5) 医療用漢方製剤の剤形追加の承認申請における必要要件について検討し、旧剤形と新剤形の生物学的同等性評価の考え方の原案を取りまとめた。
- 6) 日中薬局方（生薬等）検討会に参加し、ニセ薬を主要テーマとして局方作成委員会委員同士の情報共有を行った。
- 7) シンキクの新規収載のため、菌叢解析及びGC/MS分析を行い、中国産及び韓国産のシンキク市場品には、*Aspergillus*及び*Rhizopus*糸状菌が存在することを明らかにした。
- 8) ケイヒ配合漢方製剤の安全性評価のため、市販の安中散、五苓散、桂枝茯苓丸についてクマリン含量を定量した結果、いずれの製品も耐容一日摂取量未満であった。

（以上、医療研究開発推進事業補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業）

- 9) 日局センコツの遺伝子解析結果に基づき、基原植物の改定提案を行うとともに、確認試験法及び純度試験法の改定案を作成した。
- 10) 遺伝子情報を利用する生薬の純度試験法の検討として、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の妥当性確認試験を行った。
- 11) ハンピの局外生規収載のため、確認試験法案を作成し、指標成分2種の構造解析を行った。これらは、ホスファチジルエタノールアミン類の混合物であることを明らかにした。

- 12) エフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス（EFE）に関して、関節炎モデルマウスを用いた生物学的評価法及びEFEの活性成分の分析法を開発し、副作用発現におけるエフェドリンアルカロイドの寄与を明らかにした。
- 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、市場に流通するハンゲ、トウキ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) 配合生薬製剤に関する承認基準案の策定を目指し、既承認のトウキセンキュウ製剤102品目の情報を整理し、生薬配合表案を作成するとともに、モデルエキスを設計、作製し、配合生薬の確認試験法及び定量法の検討に着手した。
- 15) イカリソウエキス、チョウトウコウエキス、ショウキョウエキスに関して、日本薬局方外生薬規格2018における規格値設定に向けた産官共同の追試験を行っ

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)

- 16) 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を完成させた。
(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) 一般用漢方製剤の安全使用を目的として作成、公開した一般消費者向け情報提供サイト「漢方セルフメディケーション」において、利用者向けアンケート調査を行った。
- 2) カンゾウ配合処方の投与によるマウス血中濃度の変化を測定し、偽アルドステロン症発症のメカニズムに関する知見を得た。
- 3) 一般用漢方製剤の添付文書に記載された使用上の注意の見直しに向けて、情報整理と課題選出を行い、検討を開始した。

(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30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5化合物を同定した。
- 2) 2種類以上の化合物を含む粉末状の危険ドラッグ製品3製品について、¹H-qNMR法での定量を検討した。
- 3) フェンタニル類143化合物を対象としてLC-Q-IMS-TOF-MS測定を行い、各化合物の保持時間及びフラグメントイオン情報に衝突断面積 (CCS) 情報を加えた化合物ライブラリーを構築した。また、生体試料中のフェンタニル類添加試験を行い、分析条件等の検討を行い、実試料分析へ適用して本スクリーニング分析法の有用性を確認した。
- 4) GC-CI-QTOF-MS及びLC-QTOF-MSを用いて、5F-AMB, 5F-ADB, 5F-AB-PINACA, 5F-NNEI, MAM2201等の合成カンナビノイド及びそれら化合物のフルオロペンチル構造におけるフルオロ基の位置異性体等計40化合物について、マススペクトルによる規制薬物と未規制位置異性体との識別法を検討した。
- 5) 国内在来種の大麻草の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。
- 6) THCA種, CBDA種の大麻草について、各部位におけるカンナビノイドの局在を脱離エレクトロス

レーイオン化法: Desorption Electrospray Ionization mass spectrometry (DESI-MS) イメージング分析によって調べた。

- 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い、従来法 (頭髮試料をアルカリ可溶化-液液抽出し、LC-MS/MSで測定) の結果と比較した。
- 8) 危険ドラッグ製品の基原植物種の同定を行った。*Acacia confusa*, *Anadenanthera colubrina*, *Peganum harmala*, *Diplopterys cabrerana*のDNAが検出された。
- 9) ジメチルトリプタミンが検出された危険ドラッグ製品の定量分析を行った。各製品あたり11~50 mg/gのジメチルトリプタミンが検出された。
- 10) 国内に系統保存されている大麻3集団を用い、DNA (STR) マーカーを用いた大麻のDNAアレルパターンを調査した。
- 11) *N,N*-ジメチルトリプタミン (DMT, 麻薬) 含有植物抽出物と、DMTの代謝酵素であるモノアミンオキシダーゼの阻害剤を同時摂取した場合のマウスにおける行動変化について検討を行った。
- 12) 大麻草のカンナビノイド成分に関する文献調査を行い、大麻草の成長過程や栽培条件の違い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。
- 13) 欧州における産業用大麻栽培種の現状を調査した。現在、EUでは70近い栽培品種が登録されており、その特性等をまとめた。
- 14) 医療用大麻及び大麻由来医薬品のオランダにおける利用実態を調査した。
(以上、厚生労働科学研究費・医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
- 15) 危険ドラッグの危険性を迅速・低コストでスクリーニングするシステムを開発することを目的とし、ゼブラフィッシュを用いて、フェネチルアミン系幻覚薬が及ぼす影響を評価した。
- 16) 突然死を誘発する数種の合成カンナビノイドについて、ゼブラフィッシュの行動、死亡率に対する効果を評価するためのアッセイ系を検討した。

(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品目及び化学的等3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、2017年以降、新規に流通が

報告されたED治療薬類縁体について文献調査を行い、その構造とNMRデータ、標準品の市販の有無をまとめた。

- 3) 「非医薬品リスト」に記載されるカツアバについて、ドラゲンドルフ試液陽性スポットを指標に市場品の成分探索を行い、ブレイリンを単離、同定した。
- 4) 「非医薬品リスト」に記載されるコウトウスギ（ウンナンコウトウスギ）について、市場品の形態を顕微鏡観察し、樹皮が使用されていないことを確認するとともに、鑑別のための特徴的要素をまとめた。
- 5) 専ら医薬品である何首烏と誤用されやすい白首烏及び異葉牛皮消を簡便に判別するTLC試験法について検討した。
- 6) 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）を含む健康食品におけるsennosideの定量分析を行った。
- 7) 非医薬品リスト収載品目のうち、専ら医薬品リストへの移行について検討すべき品目を示した。

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

5. 生薬の形態学的試験及び検査に関する研究

- 1) 日本薬局方収載の生薬の性状、内部形態等について検討した。
- 2) 動物生薬である鹿茸における光学顕微鏡、蛍光顕微鏡、蛍光指紋を用いた鑑別法について検討した。

（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26年11月の薬事法の改正と薬機法への改称の翌年に新規1品目の製造販売承認承認と新規1品目の期限・条件付き製造販売承認があつて以来、新規再生医療等製品の製造販売が途絶えていたが、平成30年度は、新規1品目（遺伝子導入ヒト体細胞加工製品）の製造販売承認並びに新規2品目（ヒト体細胞加工製品、プラスミドベクター製品）の期限・条件付き製造販売承認があつた。政府の成長戦略のもと、再生医療等製品の開発が進み、徐々に実用化に漕ぎ着くものが増えてくるものと予想されている。例えば平成30年度は、パーキンソン病治療を目的としたヒトiPS細胞由来神経細胞の薬事治験が

開始されたのみならず、ヒトiPS細胞由来心筋細胞、ヒトiPS細胞由来血小板、ヒトiPS細胞由来神経幹細胞の臨床研究計画が厚生労働省部会により了承されるなど、文部科学省・厚生労働省の連携による10か年計画「再生医療の実現化ハイウェイプロジェクト」の成果が形として現れ始めた。

このような動向を見据えつつ、従来の医薬品・医療機器とは極めて性質を異とし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再生医療等製品、中でもヒト細胞加工製品及び動物細胞加工製品の品質と安全性の確保を目指し、当部では厚生労働省、PMDA、AMED、産業界及びアカデミアと連携しながら、細胞加工製品の品質・非臨床安全性評価の考え方に関するコンセンサス形成と具体的試験法の開発に取り組んできた。

現在、細胞加工製品の品質・安全性・有効性評価に関しては、各国の規制に拘束力をもつ国際プラットフォーム、すなわち医薬品におけるICHやWHOに相当する組織がまだ存在していない。そうした環境下、当部では細胞加工製品に特有の品質・安全性評価の課題である造腫瘍性及びウイルス安全性等の評価法を中心に研究開発を進めるとともに、これらの性能について業界団体である再生医療イノベーションフォーラム（FIRM）と共同で検証し、得られた科学的エビデンスを非営利国際プラットフォームのHealth and Environmental Sciences Institute（HESI）、International Alliance for Biological Standardization（IABS）、International Stem Cell Initiative（ISCI）などに持ち込み、各国の産学官の関係者とともに科学的な議論を展開することで、関連分野の国際コミュニティ形成に貢献してきた。また、世界的にも主に当部が中心となって開発してきた数々の細胞加工製品の造腫瘍性評価法について、International Pharmaceutical Regulators Programme（IPRP、世界各国の規制当局者がICHの新しい議題について議論する場）に情報提供を行ったところでもある。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。

海外出張は以下の通りであった。平成30年4月16日から20日まで、佐藤は米国・マディソン市に渡航し、国際幹細胞イニシアチブ運営会議にて、ゲノム科学及びエピゲノム科学の再生医療実用化における位置付けに関する議論を行った。また、会議後に行われたウィスコンシン幹細胞シンポジウムにも参加し、ES/iPS細胞等におけるゲノム及びエピゲノム不安定性の評価及び解釈に関する議論を行った。また、佐藤は、同年5月1日から6日まで、カナダ・モントリオール市及び米国・シンシナ

ティ市に渡航した。モンテリオール市では、ISCT GRP ワークショップに参加し、細胞加工製品の安全性・品質に関する情報収集を行った。シンシナティ市では循環器病疾患動物モデルの作製で高名なLitsa Kranias博士と面談を行った。河野及び遊佐は5月5日から10日までイタリア・フィレンツェ市に渡航し、次世代シーケンサーを用いたウイルス安全性評価法の開発を目指すAVDTIGのグループミーティング及びPDA製薬学会ウイルスフォーラムに参加した。ウイルスフォーラムで遊佐は、日本におけるウイルス安全性試験の現状について発表した。佐藤及び安田は6月4日から9日まで米国・ロサンゼルス市に渡航し、IABS-CIRM細胞治療会議に出席した。佐藤は、造腫瘍性ワークショップにて日本で行っている造腫瘍性試験の多施設共同研究についての発表を行った。佐藤及び三浦は6月19日から25日、澤田、河野、黒田は6月18日から24日まで、オーストラリア・メルボルン市に渡航し、国際幹細胞学会2018に参加した。澤田は間葉系幹細胞の骨分化を予測できるマーカーについて、河野はウイルスベクターを利用した未分化iPS細胞検出について、黒田はiPS細胞の分化プロペンシティーについての発表を行った。佐藤、三浦は学会後に行われた国際幹細胞イニシアチブ会議にも出席した。遊佐は8月30日から9月2日まで中国・上海市に渡航し、第5回病原体クリーンアジアフォーラムに参加した。安田及び黒田は12月1日から6日まで、米国・ロサンゼルス市に渡航し、幹細胞の実用化に向けた細胞シンポジウムに参加した。黒田はiPS細胞の分化傾向を予測するマーカーの同定についての発表を行った。安田は独立行政法人国際協力機構の調査団員として平成31年1月16日から19日までタイ国・ノンタブリー県に渡航し、再生医療等製品に関する協議を行った。平成31年1月22日から27日まで、佐藤は米国・マイアミ市に渡航し、世界幹細胞サミット及びファシリテーターズワールドに参加し、多能性幹細胞の品質・安全性を担保する試験法の開発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等を策定し、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。今年度は、2D/3D *in vitro*培養系において探索したヒトiPS細胞の生存率を高めフィーダー細胞を代替する低分子化合物の*in vivo*造腫瘍性試験への適用を検討した。また次世代シーケンサーによる変異解析の定量的性能を統計学的に評価する手法の開発を行っ

た。

2. シンポジウム開催

バイオロジクスフォーラム主催の第16回バイオロジクスフォーラム学術集会「転換期のバイオ医薬品や先端医療製品」(平成31年3月4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19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31年2月9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・選挙管理委員会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薬品等安全対策部会委員、医療機器・再生医療等製品安全対策部会委員を務めた。
- ②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。
- ③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。
- ④京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。
- ⑤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。
- ⑥日本医療研究開発機構「再生医療等製品の実用化の加速に向けた投資促進研究会」の委員を務めた。
- ⑦医薬品医療機器総合機構の専門委員を務めた。
- ⑧ISO/TC194及びISO/TC276国内委員を務めた。
- ⑨日本医学連合「ゲノム編集技術の医学応用に関する検討作業部会」の委員を務めた。
- ⑩科学技術振興機構「山中iPS細胞特別プロジェクト」追跡評価の委員を務めた。
- ⑪Committee for Cell Therapy-Tracking, Circulation and Safety, Health and Environmental Sciences Instituteの委員を務めた。
- ⑫Cellular and Gene Therapy Committee, International Alliance for Biological Standardizationの委員を務めた。
- ⑬Genetics and Epigenetics Study Group, International Stem Cell Initiativeの委員を務めた。

⑭厚生労働省・経済産業省「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標検討会/医療機器開発ガイドライン評価検討委員会合同検討会」の委員を務めた。

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30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、東京大学大学院薬学系研究科非常勤講師、横浜市立大学非常勤講師、鳥取大学外部講師としても、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（平成30年10月15日）「湘南アイパーク、神奈川県と連携し再生医療研究の活性化に焦点」の中で、当部が殿町で取り組んでいる、ヒト多能性幹細胞の品質に関する指標の解析ツールの開発についての紹介記事が掲載された。また日経バイオテクonline（平成30年11月19日）「日本再生医療学会が構築するDB、企業が利用するメリットは？」で、佐藤が中心となって進めている再生医療が行われた患者情報のデータベース構築についての紹介記事が掲載された。

また別途に、社会に向けた発信として、文部科学省「リスクコミュニケーションのモデル形成事業」市民シンポジウム「再生医療・遺伝子治療を考える～新しい医療をつくるために必要なこと～」(東京、大阪)、および同事業の市民講座(愛媛、岩手、出雲)において、再生医療およびレギュラトリーサイエンスに関する市民向けの講演・対話を行った。

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不死化RPE細胞マーカーIRM1の機能解析：

不死化RPE細胞マーカーIRM1の機能解析を目的に、正常RPE細胞と不死化RPE細胞におけるIRM1転写開始点付近のCpG islandにおけるDNAメチル化解析を行った。(科学研究費補助金(日本学術振興会))

②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：

重要原材料の供給が不安定な製品が多くあることが本

調査研究から浮き彫りになり、今後は原材料の変更あるいは入手先の変更を余儀なくされるケースが多く出てくることが予想された。従って、製品の製法変更前後における品質の同等性の考え方・評価の在り方についてのコンセンサスを早急に確立することが重要であると思われた。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

③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：

「再生医療等に用いられるヒト幹細胞等由来細胞加工物の品質及び安全性等評価に共通の基本となる技術要件・基準指針(案)」の追加補遺の起草とその推敲を行った。教育研修セミナーにおいて、ガイドライン案について講義を実施した。(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：

次世代シーケンサーを用いたエキソーム解析を実施し、継代ごとにおける変異の蓄積を検証した。その結果、染色体3番、15番、19番に位置する遺伝子において、継代に伴った変異の蓄積が観察された。この結果は、細胞集団中に増殖優位性を獲得した細胞が僅かに存在することを意味し、これら変異に位置する遺伝子の機能が、増殖優位性と深く関わりがあることも示唆している。(科学研究費補助金(日本学術振興会))

⑤新しい三次元細胞培養技術を利用した再生医療等製品の造腫瘍性関連試験の開発：

天然物由来の新規ポリマーを添加した培地を利用する新しい三次元培養法を検討し、正常細胞(MRC-5)の過凝集を抑制し、がん細胞(HeLa細胞等)が一定の頻度でコロニー形成する条件を設定した。(科学研究費補助金(日本学術振興会))

⑥ヒト間葉系幹細胞の再生医療等製品の原料等としての特性解析法の開発：

hMSCの再生医療等製品の原料等としての特性解析法の開発の際に留意すべき試験項目や試験法を探索することを目的として、2018年度は損傷部位を想定した環境の一つとしての低酸素状態におけるhMSCのVEGF産生能について、骨髓、脂肪、羊膜由来の複数ロットのhMSCを用いて検討し、それぞれの差を見出した。さらに、遺伝子の網羅的発現解析を行い、細胞遊走能及びVEGF産生能の制御因子を探索した。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

⑦ヒト細胞加工製品中に僅かに混在する悪性形質転換細胞の高感度検出法のアプリケーションの開発：

形質転換細胞の混入を検出する軟寒天コロニー試験法における課題として、細胞を懸濁させた寒天培地層の調

製等、培養操作に技術的な熟練を必要とすることから、より簡便な代替培養法の開発を行った。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

⑧潜在的ハザードとしてのゲノム安定性を定量的に評価するための新しい細胞特性指標の確立:

DNAの変異数だけでなく変異率などの情報を考慮することにより、ゲノム変異の多様度を推定した。その結果、DNA修復機構が破綻した細胞にDNA複製阻害剤を添加した細胞群において、ゲノム変異の多様度の増加が観察された。即ち、ゲノム変異の多様度を評価することによって、ゲノム安定性のゆらぎを推定することが可能であると示唆された。(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ヒトES/iPS細胞加工製品中に僅かに残存する未分化ES/iPS細胞の高感度検出法のアプリケーションの開発:

分化細胞には殺傷効果があるがES/iPS細胞には効果がない選択的細胞傷害性ウイルスベクターを使って、神経前駆細胞を殺傷することができるか検討した。アデノウイルス及びアデノ随伴ウイルス1, 2, 5, 6型由来のベクターについて調べたところ、アデノウイルス由来のベクターが最も神経前駆細胞に対して殺傷効果が高かった。このベクターを使って神経前駆細胞にスパイクしたiPS細胞の検出を行ったところ、これまでの検出限界を超える $1/10^6$ の割合でスパイクしたiPS細胞を検出することに成功した。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

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)iPS(様)細胞加工製品のうち特に亜急性期脊髄損傷(外傷性)の治療を目的として適用される再生医療等製品についての評価指標のうち、「臨床試験(治験)」の部分の評価指標案を作成した。また、iPS細胞を用いた脊髄再生の前臨床研究の現状や客観的な臨床評価の最新情報等に関する調査も行い、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:

NGSを用いて高効率にPERV-A/Cを検出できるか、2017年度に作製したPERV-A,C,A/Cモデルウイルスを用いて検討した。PERV-A,C,A/C間での相同性解析の結果から、PERV-Cと比較して相同性が70-95%の配列をNGSデータから抽出し、抽出後の配列データから

Neighbor-Joining法によって系統樹を作成した。その結果、PERV-Cの10%量をスパイクしたPERV-A/Cを検出することができた。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

②異種由来移植用細胞(動物細胞加工製品)のウイルス安全性確保:

ブタ細胞からゲノムを抽出し、NGSを用いてPERV配列を決定した。また、PERVに感染したヒト細胞株からRNAを抽出し、NGSによってPERV RNA配列を解析することで、ブタ細胞のどのPERVがヒト細胞に対して感染力を持っているのか明らかにした。

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:

新たなhMSCの骨分化能を予測できるマーカー候補遺伝子の探索を行い、複数の候補を見出した。これまでに、骨髄由来のhMSCの潜在的な骨分化能予測に対して、ある特定の遺伝子が有意に寄与することを見出したため、2018年度はさらに、骨髄由来のみならず脂肪や羊膜由来のhMSCにおいても同様に予測マーカーとなり得るのかについても検討を行った。また、統計学的解析を行いhMSCの骨分化能予測マーカーとして使用する際の規格値の設定を試みた。(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:

細胞加工製品の造腫瘍性関連の各種試験法について、予備試験の結果を踏まえて標準プロトコルを作成し、本試験を開始した。これまで得られた成果については、学会等で発表を行った。(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:

2D/3D *in vitro*培養系において探索したヒトiPS細胞の生存率を高めフィーダー細胞を代替する低分子化合物の*in vivo*造腫瘍性試験への適用を検討した。また次世代シーケンサーによる変異解析の定量的性能を統計学的に評価する手法の開発を行った。(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4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を中心に行った。

人事面では、昨年度に引き続き、平成30年4月1日付けで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。また、佐々木澄美博士の日本医療研究開発機構リサーチ・レジデント着任（平成30年7月1日付け）に伴い、7月1日以降は同氏を流動研究員として迎え、引き続き共同研究を行った。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。また、平成30年12月より共同研究先の上海交通大学より博士課程の学生である尤馨悦さんを研究生として受け入れ、NGSを用いた変異解析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2018欧州医薬化学シンポジウムに参加し、蛋白質分解医薬品の最近の進歩に関する基調講演を行うため、スロベニア共和国リュブリャナ市に出張した（平成30年9月1日～7日）。また第11回日米癌合同会議に参加し、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、米国ラハイナ市に出張した（平成31年2月8日～13日）。井上貴雄室長、吉田徳幸研究員は14th 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「アンチセンス医薬品のオフターゲット候補遺伝子数の解析」に関する研究成果の発表のため、米国シアトル市に出張した（平成30年9月29日～10月5日）。鈴木孝昌室長は、「個別化及び精密医療に関する国際会議2018」に参加し、「日本におけるコンパニオン診断薬の評価に関する規制」に関する研究発表を行うため、フランス・パリ市に出張した（平成30年6月25～6月27日）。

業務成績

当部職員は、以下の活動を実施した。

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

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

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リ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。

環境省カルタヘナ法におけるゲノム編集技術等検討会委員として、ゲノム編集技術のカルタヘナ法による整理に関する議論に協力した。

（独）医薬品医療機器総合機構の専門委員として、遺伝子治療用製品の承認申請に係る専門協議及び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。また、科学委員会ゲノム編集専門部会委員として、ゲノム編集技術を応用した医薬品等のリスク評価の考え方に関する議論に協力した。

（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及び再生医療実現拠点ネットワークプログラム（技術開発個別課題）事業の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導入細胞を用い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、2018年度は2018年7月、2019年1月の計2回実施した（2018年7月は日本核酸医薬学会第4回年会内でのシンポジウム内にて開催した）。

（国研）日本医療研究開発機構ゲノム創薬基盤推進研究事業科学技術調査員として、公募の設定および課題の進捗管理に協力した。

（国研）日本医療研究開発機構医療研究開発革新基盤創成事業プログラムオフィサーとして、課題の進捗管理に協力した。

（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) 遺伝子治療におけるカルタヘナ法的第一種使用規程

の考え方に関する研究：遺伝子治療臨床試験で必要となるカルタヘナ第一種使用承認申請の運用改善・効率化を図るため、申請に必要なウイルスベクターの第一種使用規程と生物多様性影響評価書のモック版を作成した（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) ゲノム編集を利用した遺伝子治療用製品の安全性評価に関する研究：ゲノム編集を利用した遺伝子治療用製品の安全性評価に関して、これまでの実験結果及び関連する論文等の検討を基に、*ex vivo*ゲノム編集遺伝子治療のオフターゲット効果の安全性評価に関するガイダンス案を作成した（医療研究開発推進事業費補助金（国研）日本医療研究開発機構）／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

3) 遺伝子導入を行わずに遺伝子操作を加える再生医療等技術の安全性評価指標の構築のための研究：遺伝子導入せずにゲノム編集で遺伝子改変した細胞を用いる再生医療等技術について、遺伝子導入細胞と同じ第一種再生医療等技術として扱うため、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則」及び関連文書の改正案を作成した（厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働省））。

4) 遺伝子・細胞治療用ベクター新規大量製造技術開発－ウイルスベクターの品質・安全性確保のための規制科学による評価：ウイルスベクターの品質特性解析項目と今後開発が必要な項目を明らかにした。ウイルスベクターの標準品整備の一環として、レンチウイルスベクターの組み込みコピー数評価用国際標準品樹立のための国際共同研究に参画し、データを提出した。デジタルPCRによるAAVベクターの力価及び品質評価手法を確立した（医療研究開発推進事業費補助金（国研）日本医療研究開発機構）／遺伝子・細胞治療研究開発基盤事業）。

5) 血液製剤のウイルス安全性向上に関する研究：血漿分画製剤のウイルス安全性ガイドラインの改定にむけて、血漿分画製剤各社の意見聴取を行った。HEVのインビトロ感染系を樹立するため、RIG-1 KO細胞を樹立した。HCVの国内参照パネル候補品樹立のための共同研究に参画しデータを提出した（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) mRNA製品に関する研究：一過性にタンパク質を発現するmRNAは予防及び治療用ワクチンとして開発されているほか、ゲノム編集技術を用いた治療にも用いられるが、その品質、安全性評価のガイドラインは海外を含めて存在しないため、その考え方を整理し

た（一般試験研究費）。

7) 医薬品一般的名称に関する研究：医薬品の国際一般名（INN）の付与されている医薬品について、ステムを基に開発品目の検討を行った。分子標的薬、核酸医薬品、*in vivo*遺伝子治療用製品、腫瘍溶解性ウイルス製品に用いられるステムと命名法について明らかにするとともに、INNが付与されている品目について調査し、概要を公表した（一般試験研究費）。

8) 臍帯血を用いた血管内皮前駆細胞の分化誘導に関する研究：*ex-vivo*遺伝子治療や再生医療による血管新生誘導治療の品質及び有効性確保のための研究として、ヒト臍帯血由来血管内皮前駆細胞（EPC）に特異的に発現が亢進している分子群をゲノム発現アレイやスーパーPCRアレイを用いた解析により見出した（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誘導体（C, G, T）、糖部修飾核酸を同定した。また、複数種類の塩基誘導体を組み合わせて導入することで、相加的に肝毒性を軽減できることを明らかにした（委託研究開発費 日本医療研究開発機構）／革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業）。

2) 分子標的医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) ヒト肝細胞キメラマウスを用いたアンチセンスのヒト肝毒性評価系において、陽性対照の候補となる化合物を選別した。2) アンチセンスによるTLR9非依存的経路の活性化の評価系で用いる細胞種の候補を選別した（医療研究開発推進事業費補助金（国研）日本医療研究開発機構）／創薬基盤推進研究事業）。

3) 核酸医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、スプライシング制御型アンチセンスによっ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ための予備検討を行い、検証で用いるアンチセンスの候補を選別した（受託研究／創薬基盤推進研究事業）。

4) 膜透過性予測に資するオリゴ核酸の細胞内取り込み機構の分子基盤解明に関する研究として、これまでの研究で同定した候補遺伝子のうち、膜透過に関与する可能性のある遺伝子を選定し、遺伝子破壊株（3種）ならびに過剰発現細胞株（4種）を作製した（医療研究開発推進事業費補助金（国研）日本医療研究開発機構）／次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開

発事業)。

- 5) アンチセンス医薬品の品質及び安全性評価に関する研究として、安全性の確認が必要な不純物含量の閾値に関する個体レベルのデータを取得し、不純物として混入するオリゴ類縁物質が標的外遺伝子の発現変動に影響を与えうる含有量を実験的に明らかとした(医療研究開発推進事業費補助金(国研)日本医療研究開発機構)／医薬品等規制調和・評価研究事業)。
- 6) 核酸医薬品の細胞内取り込み/細胞内動態に関する分子基盤の解明に関する研究として、これまでの研究で同定した候補遺伝子のうち、膜透過に関与する可能性のある遺伝子を選定し、遺伝子破壊株(3種)ならびに過剰発現細胞株(4種)を作製した(科学研究費補助金(文部科学省))。
- 7) アンチセンス医薬の毒性回避を目指した新規自然免疫活性化経路の同定と評価法開発に関する研究として、アンチセンスによるTLR9非依存的経路を介した自然免疫の活性化により産生されるサイトカインを複数種類同定した(科学研究費補助金(文部科学省))。

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、タンパク質分解薬が阻害剤よりも長期に薬理作用を示す事を明らかにした。またSNIPERが標的タンパク質と共にIAPタンパク質を分解する機序を明らかにした(一般試験研究費)。
- 2) 新たなユビキチンリガーゼをリクルートするプロテインノックダウン法の開発に関する研究では、芳香族炭化水素受容体(AhR)に対するE3リガンドとしてbeta-naphthoflavoneを利用し、CRABPを標的とするプロテインノックダウン化合物をデザイン・合成した。この化合物がCRABP-1やCRABP-2を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) 難治性がんの特異的に発現するIAPのユビキチンリガーゼ活性を利用した革新的治療薬の開発に関する研究では、核内エピゲノム制御因子の中で、SNIPERで分解することにより効果的な抗がん活性を示す因子のスクリーニングを行い、有望な標的を3種類同定した。SNIPERの効果を*in vivo*で評価するための、マウスゼノグラフトモデルを確立した(医療研究開発推進事業費補助金(国研)日本医療研究開発機構)／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特異性や信頼性を評価し、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)。

- 5) 次世代型中分子ペプチド医薬品の品質及び安全性確保のための規制要件に関する研究では、大環状型ペプチドに関する細胞毒性評価を行い、合成中に生じる不純物に対しても安全性評価の基準を議論する必要があ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)／医薬品等規制調和・評価研究事業)。
- 6) ケミカルプロテインノックダウン技術の開発と細胞制御に関する研究では、SNIPERテクノロジーの開発と拡充を指向して、SNIPER等の化合物を利用して誘導される細胞応答を解析した(科学研究費補助金(文部科学省))。
- 7) がん特異的融合キナーゼタンパク質の安定化機構の解明とこれを標的とした治療薬開発に関する研究では、脱ユビキチン化反応によって安定化している可能性の高いがん特異的融合キナーゼタンパク質を3種類同定した。そのうちBCR-ABLについてはこの安定化に関わる脱ユビキチン化酵素を同定した(科学研究費補助金(文部科学省))。
- 8) がん特異的な蛋白質分解医薬品の開発に関する研究では、がん特異的に発現するユビキチンリガーゼに結合するリガンドの開発を進めた(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)／産学連携医療イノベーション創出プログラム)。

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、分析学的妥当性の観点から、研究班における「次世代シーケンサーによるバリエーション解析のリコメンデーション案」の取りまとめに協力した。並行して、胚細胞変異及び体細胞変異に対する具体的な分析学的妥当性評価指標案の作成に向けた検討を進めた。また、分析学的バリデーションに有効な細胞を用いた標準品の整備を進め、NCCオンコパネル遺伝子の変異を網羅する16細胞株mixを完成させた(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) NGSを用いたターゲット発現解析に関する研究として、病理部と共同でFFPEサンプルからの遺伝子傷害性予測遺伝子の発現解析に関する基礎検討を行った。また既存のトキシコゲノミクスデータベース等を活用

して、遺伝性肝発がん物質の予測に有効な遺伝子群の有用性を検証した（一般試験研究費）。

- 3) 分子標的薬の作用に関する種依存性に関して解析を行うため、マウス及びヒト細胞株での薬剤処理によるタンパク発現変化に関して、ノンラベル定量法による網羅液タンパク質発現解析を行った。また、タンパク質の同定数向上のためのサンプル前処理条件、及びLC-MS/MSの測定条件に関して最適化を行った（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、ショートリード型次世代シーケンサー（Miniseq）を用いた環境水のショットガンメタゲノム解析により、薬剤耐性遺伝子の網羅的検出を行った。また、ナノポア型次世代シーケンサー（MinION）を用いて薬剤耐性菌のゲノム解析を行うことにより、簡便迅速に菌種の特定と薬剤耐性遺伝子の解析が可能であることが判った（科学研究費補助金（文部科学省））。

医療機器部

部長 薮 島 由 二

概 要

医療機器は、不具合発生時のヒトに対するリスクの大きさに応じてクラスⅠからⅣに分類されている。その一般的名称は4,000件を超えており、30万件以上の多種多様な品目が存在する。医療機器は、市販前後において継続的な改良・改善が行われると共に、安全性・有効性を確保する上で術者の技量に大きな影響を受ける等、医薬品と異なる特性を有している。現在、ビッグデータや人工知能（AI）等の新技術を応用した新医療機器の開発や、迅速な患者アクセスを確保する一環として、市販後の性能変化を含む改良・改善プロセスを踏まえた効率的な審査システムの導入等、医療機器の特性を踏まえた承認制度の構築について活発に議論されている。

医療機器の場合、ヒトやモデル動物における*in vivo*試験系よりも、性能試験を含めた*in vitro*実験系の方がより適切に安全性・有効性を評価できる場合がある。革新的医療機器の開発においては、適切な評価を行うための新たな実験系を構築しつつ、効率的な開発を推進することも重要である。また、国産医療機器の海外展開に資する国家戦略の一つとして、産官学連携による新規評価法の開発とその国際標準化を推進する重要性も提唱されている。

これらのニーズを踏まえて、平成30年度も引き続き、産官学連携の下に医療機器・医用材料の安全性規格及び性能試験を含む新規評価法の開発と標準化、革新的医療機器の開発及び審査の迅速化に資するガイドラインの策定、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係る戦略的分析パッケージの開発、人工関節摺動面材料の新規デラミネーション試験法の開発と国際標準化機構（ISO）/技術委員会（TC）150/分科委員会（SC）1への新規提案、再構築ヒト培養皮膚（RhE）モデルを利用した皮膚刺激性試験動物実験代替法の高度化に関する研究等がトピックスとして挙げられる。医療機器部も参画したRhEモデルの性能検証に係る国際ラウンドロビントの成果は、米国毒性学会（2019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。その他、人工知能技術を利用した画像診断支援装置、ホウ素中性子捕捉療法用加速器型中性子照射装置システムに関する評価指標案、並びに平成29年度に法整備を終え、平成31年度に初めての製品が上市される予定である再製造単回使用医療機器の品質・有効性・安全性確保に資する洗浄ガイドラインの策定等も厚生労働省が推進する重要課題に対応した成果である。

人事面では、平成25年度から若手育成期付き職員として医療機器の研究業務に従事してきた野村祐介氏が平成30年4月1日付けで第一室長として採用された。

海外出張は以下のとおりであった。平成30年4月にデルフト（オランダ）で開催されたISO/TC 194暫定ワーキンググループ（WG）会議に中岡、加藤が出席し、医療機器の生物学的評価手法に関する一部標準化文書の改訂作業に参画した。宮島は、平成30年9月にブリュッセル（ベルギー）で開催されたEurotox 2018に参加し、高分子材料の血液適合性におけるバイオマーカーの評価に関する研究発表を行った。平成30年9月にサンディエゴ（米国）で開催されたISO/TC 150総会に中岡、岡本、迫田が出席し、外科用インプラントに関する国際標準化文書策定に参画した。平成30年12月にベルリン（ドイツ）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、平成31年2月にオースチン（米国）で開催されたORS 2019 Annual Meetingに参加し、人工関節摺動面材料の新規デラミネーション試験法、並びに抜去インプラントの機械的特性評価に関する研究発表を行った。

業務成績

1. 国際標準化活動

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, 国際電気標準会議 (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。

2. 国内規格・基準

工業団体が作成した6件のJIS原案 (制定1, 改訂5), 2件の医療機器承認基準原案 (制定1, 改訂1) 及び21件の医療機器認証基準原案 (改訂) 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)

ISO 10993-1の改訂に伴い, ISO/TC 194国内委員会内に設立した国内ガイダンス改訂準備特別作業班において, 産官学連携の下に「医療機器の生物学的安全性評価の基本的考え方」及び「医療機器の生物学的安全性試験法ガイダンス」の改訂作業を進めた。また, 日本医療機器テクノロジー協会が設立したJIS原案作成委員会及び分科会に参画し, ISO 10993-1邦訳版であるJIS T 9993-1の改訂作業に携わった。

3. シンポジウム及び学術集会等の開催

平成30年11月1-3日に開催された第56回日本人工臓器学会大会において, 「人工材料」をテーマとしたシンポジウムを開催したと共に, 日本医療研究開発機構と連携して, 医療機器開発よろず相談室を開設した。医療機器開発支援ネットワークを介した相談案件にも対応した。平成30年11月19日に「放射線治療の最前線」をテーマとした第16回医療機器フォーラムを開催した。放射線治療は手術療法, 抗がん剤治療と並ぶがん3大治療法の一つであり, 現在, 放射線局所治療を支援する様々な技術開発が急速に進展している。当該フォーラムでは, 放射線を利用した医療技術の現状と課題を産官学の関係者全員で共有した。平成31年3月8, 9日に「社会に役立つバイオトライボロジ」をテーマとした第39回バイオトライボロジシンポジウムが国立衛研において開催され, 迫田が大会長を務めた。平成31年3月20-23日に開催された日本薬学会第139年会では, 「革新的医療機器の最前線」をテーマとしたシンポジウムを開催した。その他, 第57回日本生体医工学会大会 (平成30年6月19-21日) 及び第18回日本再生医療学会総会 (平成31年3月21-23

日) においても, それぞれシンポジウムを企画した。

4. 大学等との連携

大阪大学大学院薬学研究科及び早稲田大学理工学術院と連携し, 講義等を通じて学生の指導を行った。中岡及び植松は, 副主任として国立保健医療科学院薬事衛生管理研修の運営に携わった。

5. 一斉取締試験

乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン溶解液6検体及び注射用水 (DW 1検体, UFW 1検体) のエンドトキシン試験を実施した。

研究業績

I. 医療機器の規制環境と国際標準化推進支援体制の整備に関する研究

I-1 国際標準化を支援する体制構築に関する研究: これまで行ってきた国際標準化戦略窓口活動を継続して, 様々な医療分野, 医療機器の国際標準化動向を調査し取りまとめ, その成果をホームページを介して一般に発信した。業界に対する啓発活動として3回講演を実施した。また, アジア連携体制を進めるため, アジア諸国のキーメンバーと継続的にWeb会議等で意見交換を行った。 (医療研究開発推進事業費補助金)

I-2 生物学的安全性試験用新規標準材料の開発と標準化に関する研究: 全ての感作性又は遺伝毒性試験法において陽性反応を示す標準材料として, それぞれ適切な化合物を複数配合したポリウレタンシートを試作した。また, 試作品の性能を予備的に検証したと共に, シート作製条件の最適化を行った。 (医療研究開発推進事業費補助金)

I-3 医療機器の化学的特性評価に係る疑似溶媒組成の検証と標準化に関する研究: モデル材料として選択したDEHP含有PVCからの可塑剤溶出挙動をGC-MS/MSを用いて評価することにより, 各溶媒による抽出条件毎に最適な代替溶媒組成 (EtOH濃度) を決定した。その結果, 少なくとも血清非含有培地の代替溶媒は水で十分であることが判明した。 (医療研究開発推進事業費補助金)

I-4 ISO 10993を反映した国内ガイダンス改訂版の周知活動: ISO/TC 194国内委員会に設立した特別作業班が進めている国内ガイダンスの改訂状況を規制当局, 第三者認証機関, 関連業界団体と共有した。 (医療研究開発推進事業費補助金)

I-5 コンタクトレンズ原材料の安全性・同等性評価に関する研究: 産官学連携の下に「コンタクトレンズ (CL) 原材料の安全性・同等性評価WG」を設立し,

非臨床及び臨床試験の合理化に係る通知原案となる2つの提言を作成した。また、毒性学的懸念の閾値に基づく安全性・同等性評価に利用可能な戦略的分析パッケージの基本概念を構築した。(医療研究開発推進事業費補助金)

I-6 整形インプラント材料の新規デラミネーション試験法の性能検証と標準化に関する研究：デラミネーション試験の国内ラウンドロビンテストを開始した。ISO/TC 150国際会議で、提案説明を行った。(医療研究開発推進事業費補助金)

I-7 再構築ヒト培養皮膚モデルを利用した刺激性試験動物実験代替法における新規炎症性マーカーの性能検証と標準化に関する研究：RhEモデルを利用した*in vitro*皮膚刺激性試験における判定結果と候補マーカーの発現挙動との相関性について検証した。さらに、複数のRhEモデルによる試験結果の比較検討等により新規炎症性マーカーを決定した。(医療研究開発推進事業費補助金)

II. 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

II-1 プラスチック製医療機器の各種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、不具合が発生する可能性のある組み合わせと閾値を特定した。また、実製品を利用した検証試験により曲げ浸漬試験の有用性を確認すると共に、環境応力割れを生じる機序を解明した。相互作用の発生に基づく新たな毒性発現は、いずれの組み合わせでも検出されなかった。(医療研究開発推進事業費補助金)

III. 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標等に関する研究

III-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：ホウ素中性子捕捉療法用加速器型中性子照射装置システムの品質、有効性及び安全性を科学的根拠に基づいて適正且つ迅速に評価するための評価指標案を作成した。(医薬品審査等業務庁費)

III-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：著しい技術革新状況を考慮して、昨年度作成した評価指標案への新規追加事項の有無や別添とした内容の取り扱いを討議し、必要な修正を行った。また、プログラムの医療機器該当性を判断する上で重要となる要素とその考え方を整理し、判断例とともに文書化した。(医薬品審査等業務庁費)

III-3 再製造SUDの洗浄ガイドラインに関する研究：再製造単回使用医療機器(SUD)に係る海外の規制

動向を調査すると共に、産官学連携の下、国際整合も考慮した洗浄ガイドライン案を作成した。(医薬品審査等業務庁費)

III-4 在宅医療用医療機器の評価指標案に関する研究：近年ニーズが増加している在宅医療において使用される医療機器に関する評価指標の作成に向けた各種調査・討議を行った。(医薬品審査等業務庁費)

IV. 革新的医療機器等の国際標準獲得推進に関する研究

IV-1 革新的医療機器の先進的非臨床試験法に関する研究：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英訳版を作成した。また、名古屋大学が推進するFEMを用いた整形インプラントの耐久性評価法に関する国際標準化について連携を開始した。(医薬品等審査迅速化事業費)

V. 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

V-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30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29件の規格を作成した。(医薬品審査等業務庁費)

V-2 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：スマート治療室(SCOT)評価科学WGの原案作成委員会において、SCOTに導入されるアプリケーションに関するガイドライン(案)を取りまとめた。(厚生労働科学研究費補助金)

V-3 医療機器QMSの現状及び監査手法に関する研究：2016年に改定されたISO 13485及びその親規格であるISO 9001の運用に関する情報収集、問題整理を行い、国内規制との整合性等に関する課題を考察した。(一般試験研究費)

VI. 医用材料等の生体適合性評価に関する研究

VI-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)

VI-2 代替可塑剤の特性評価に関する研究：PVC製血液バッグ保存血液の成分分析を行った結果、ラベルシール材に含まれるDCHPがバッグ素材を透過し、保存血に混入することを明らかにした。(一般試験研究費)

VI-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：双極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引き続き検討した。また、高分子鎖を模擬した表面構築に必要な要件の検討を行った。（一般試験研究費）

Ⅵ－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：新たな患者由来の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）

Ⅵ－５ 組織再生を促進する新規機能性医用材料の創製に関する研究：生理活性を保持したまま成長因子等を捕捉するRNAアプタマーを固定化した材料が、*in vivo*においても意図した機能を有する事を明らかにした。（一般試験研究費）

Ⅵ－６ バイオ界面の水和構造に着目した医用材料*in silico*スクリーニング法の開発：PMEAの*Tg*はDSCによる実測値と分子動力学シミュレーションの計算結果との間に良好な相関性や、220K以下での結晶水の存在が認められたことから、PMEAの一例については本シミュレーション及び解析手法は妥当であると考えられた。（文部科学省科学研究費補助金）

Ⅵ－７ 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：新規細胞毒性試験の構築については、V79細胞を利用したゲル重層法の最適化を行った。また、振子式摩擦測定装置を作製し、種々のCLの摩擦特性を評価した結果、透明CLと比較して、カラーCLは大きな摩擦係数を示すことが確認された。（一般試験研究費）

Ⅶ. 医療機器・医用材料の耐久性・疲労・寿命に関する研究

Ⅶ－１ 医用材料の生体内劣化に対する臨床的対策の構築：コレステロールエステルを用いて脂質劣化の再現を試みたところ、潤滑液への溶解に工夫が必要であることがわかった。ブロック片を用いた力学特性評価により、人工股関節の摺動面で表面軟化が生じていることがわかった。スクアレンによる脂質劣化で、生体反応性が高くなることがわかった。（文部科学省科学研究費補助金）

Ⅷ. 医療機器の性能評価に関する研究

Ⅷ－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：数値流体解析にて屈曲度合及び瘤の位置の影響を確認する方法を検討し血管と瘤の接続部が小さいと内部への影響が小さいことが判明した。（文部科学省科学研究費補助金）

Ⅷ－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、動物実験時の抜去困難例の透視動画の解析により、各要因の影響度を確認した。（一般試験研究費）

Ⅷ－３ 胸腹部外科手術におけるナビゲーションシステムの開発に関する研究：作業内容のマニュアル化を進め、操作者のレベルに依存することなく、ナビゲーションの運用ができるようになった。（一般試験研究費）

Ⅷ－４ 補助循環用血液ポンプ使用時の末梢血管評価のための非臨床評価法の開発：ステレオカメラを用いた臓器表面形状計測において、色域指定、距離による領域指定により、計測対象の情報を絞り込み、フレーム間で形状の動きを捉えるアプリケーションを開発した。（一般試験研究費）

Ⅷ－５ 脳血管内手術時の医師の手技及び視線情報のデータベース化：暗黙知の画像データベースを完成させた。術者視線の解析により、ベテラン医師の視線特徴を明らかにした。（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、化学物質による室内空気汚染の実態調査とその放散源の解明、化粧品・医薬部外品の品質および安全性を確保するための基準策定に関する試験・研究、水道原水や水道用資機材から水道水に混入、あるいは浄水処理過程で生成する化学物質の調査及びそれらの検査方法等基準策定に関する研究、家庭用品に含まれる有害物質の分析法開発等の基準策定に関する試験・研究、並びにそれらによる健康被害や汚染事故の原因究明などを行っている。さらに、生活環境におけるこれら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、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-エチルヘキシルの室内濃度指針値が改定された（薬生発0117第1号、平成31年1月17日）。室内濃度指針値の改定は17年ぶりであり、我が部が全国27機関の地方衛生研究所の協力のもと継続的に実施してきた室内空気汚染化学物質の全国実態調査の成果であった。

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、水質管理目標設定項目に位置付けられているオリサストロビン及びイプロジオンの分解物・代謝物の評価方法に関する改正提案が採用された。また、水質管理目標設定項目の検査方法に、当部が中心となって開発及び妥当性評価を行った(5Z)-オリサストロビン、イプロジオン代謝物及びイプフェンカルバゾンの検査法が新たに収載され、通知発出に貢献した。

家庭用品関連では、平成29年度より引き続き厚生労働行政推進調査事業として「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)」における有害物質の基準と試験法の改正に向けた研究を、地方衛生研究所と協力して実施している。家庭用品中の有害物質の健康被害や使用実態状況等について、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する研究はフィールド調査と溶出試験を行い、これらの結果をもとにゴムチップに含有されている化学物質についてリスク評価を実施し、2年間の成果として報告書に取りまとめた。

人事面では、西村哲治氏(帝京平成大学薬学部)、鹿庭正昭氏(元国立医薬品食品衛生研究所)、手島玲子氏(岡山理科大学獣医学部)、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)の客員研究員としての受け入れを継続した。

海外出張は以下のとおりであった。小林憲弘第三室長は、中日水道水質基準ワークショップ(平成30年10月、中国・北京)に出席し、中国及び日本の水質基準に関する知見を中日の関係者と共有した。第39回環境毒性化学会北米年会(平成30年11月、アメリカ・サクラメント)及びリスク研究学会2018年会(平成30年12月、アメリカ・ニューオーリンズ)に参加し、研究成果の発表及び情報収集を行った。第19回工業用ナノ材料作業部会(平成31年2月、フランス・パリ)に参加し、評価の動向収集や短期間曝露による吸入曝露/気管内投与による試験法開発に関する我が国の研究計画について紹介を行った。

なお、田原麻衣子主任研究官は、環境分析における定量値の信頼性確保に関する研究において、2018年度環境科学会奨励賞を受賞した。

業務成績

1. 室内空気関係

- 1) 国内市場に流通する寝具(枕製品)を対象として、サンプリングバックを用いた放散試験を実施し、揮発性有機化合物(VOCs)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30邸宅(居間)の室内空気を採取し、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2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン(オキシベンゾン-3)またはヒドロキシメトキシベンゾフェノンスルホン酸及びその三水塩(オキシベンゾン-4)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調査を行い、検討連絡会議の審議運営に協力した。(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) 2019年4月の農薬類の通知改正に向けて、(5Z)-オリサストロビン、イプロジオン代謝物のGC-MSおよびLC-MS/MSによる検査法、イプフェンカルバゾンのLC-MS/MSによる検査法の検討および妥当性評価を行った。(厚生労働省医薬・生活衛生局水道課)
- 2) 登録検査機関214機関、水道事業体171機関、衛生研究所等40機関に対し、鉛及びその化合物、クロロホルム、プロモジクロロメタンの3項目について統一試料を用いた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について、GCカラム条件及び前

処理方法を検討した。（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、樹脂製家庭用品からの曝露に関する文献調査を行った。（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室）
- 3) 家庭用芳香、脱臭、消臭剤等の噴霧粒子径分布を調査すると共に、市販製品中の抗菌・防腐剤等の実態調査を実施した。（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室）
- 4) 化学物質安全対策部会、家庭用品安全対策調査会、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及び独立行政法人国民生活センター商品テスト分析・評価委員会に協力した。

研究業績

1. 室内空気中化学物質の試験法及び安全性評価に関する研究

- 1) 国立医薬品食品衛生研究所川崎新庁舎の実験室及び居室における総揮発性有機化合物濃度を測定し、用賀旧庁舎との作業環境の比較を行った。（一般試験研究費）
- 2) 室内濃度指針値が定められているVOCsについて、溶媒抽出法及び加熱脱離法を確立し、妥当性評価を実施した。また、室内空気質に大きな影響を及ぼす定常型放散源としてレースカーテン製品、瞬時型放散源としてハンドポンプ式スプレー製品を選定し、室内濃度指針値見直し検討化合物の定量分析を行った。（厚生労働行政推進調査事業費補助金）

2. 化粧品・医薬部外品の試験法及び安全性評価に関する研究

- 1) 化粧品成分の分析法に関する調査：まつ毛発毛の副作用を持つ緑内障治療成分のビマトプロストに加え、同じくプロスタグランジンの合成類似体のビマトプロストイソプロピルエステル及びタフルプロストエチルアミドを対象に、LC-MS/MSを用いた分析法を検討し、検出感度及び再現性について良好であることを確認した。（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：卵及び乳由来タンパク質成分それぞれ3種のサイズ排除クロマトグラフィーを行った。これらのタンパク質成分の分子量分布及び平均分子量の測定に適切な固定相カラムについて検討した。（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) 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：先に確立した試験方法を用いて市販シャンプー、洗顔料に含まれるジエタノールアミンを定量した。加熱気化測定法により口紅や色素等について水銀の含有実態を調査した。前年度開発した試験法を用い、化粧下地、ファンデーション、アイシャドウ、マスカラ及びアイライナーについて、13種の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1及び2に分類される有機溶媒をヘッドスペースGC-FID法により分離・検出した。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、合成経路等にそれらを含まない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）

4) 美白成分の安全性評価法の策定に関する研究：マッシュルームチロシナーゼを用いて、約25種の4置換フェノールを基質とした反応を行い、DPRA用システム含有ペプチドとの結合ペプチド生成の有無を検討した。（厚生労働行政推進調査事業費補助金）

5) 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。医薬品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について、使用状況の実態を調査した。医薬部外品に関して、名称に特定原材料名が含まれない成分も含めて簡便に特定原材料関連医薬部外品原料を検索できるデータベースの基礎データを作成した。（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. 水道水質の検査方法及び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。（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ターゲット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モニタリングを継続し、農薬の存在実態を明らかにした。また、装置性能の変化が定量精度に与える影響について評価した。（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：水道水を対象とした実環境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、無機物質（14元素）及び有機物質（農薬類、消毒副生成物等）について実態調査を行った。（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：日本全国の河川水および下水処理場放流水を対象に、ヒト用医薬品のモニタリング調査を継続し、その存在実態、季節変動、地域特性等を明らかにした。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）
- 5) 災害・事故における異常検知と影響予測手法の開発：汚染事故時の原因究明のためのスクリーニング分析法を開発するため、過去に水質汚染事故の原因となった物質情報の整理や、スクリーニング分析条件に関する情報を研究分担者と共有した。（独立行政法人環境再生保全機構環境研究総合推進費補助金）

4. 家庭用品に含まれる化学物質の試験法及び安全性に関する研究

- 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：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、イオン液体をコーティングしたカラムや固相による精製条件等を検討した。（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）について、ヘッドスペースGC-MSを用いた改正試験法を開発した。（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、経皮及び経口曝露に関する情報（曝露量、曝露シナリオ等）収集を実施した。（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、第四級アンモニウム塩やイソチアゾリノン系防腐剤の分析法を開発し、その実態を調査した。また、平成29年度に引き続き、市販製品について噴霧粒子径分布を測定し、各製品における10 µm以下の微粒子の存在量を明らかにした。（家庭用品等試験検査費）

- (3) 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防虫剤2種類及び防炎加工剤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、その動向を調査した。（厚生労働行政推進調査事業費）
- (4) 接触皮膚炎の要因物質の探索：ポリウレタン製個人識別用バンド、創傷パッド、芳香・消臭剤、グルコースモニター及びハイドロキノン含有クリーム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）

5. 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：人工芝グラウンドの大気中VOCs濃度とともに、ゴムチップの金属類、SVOCsの含有量及びそれらの人工体液による溶出量を測定した。これら物質の曝露量を推定し、ハザード情報を合わせてゴムチップの健康リスク評価を行った。（厚生労働行政推進調査事業費補助金）
- 2) 次世代医薬品の効率的実用化推進のための品質評価技術基盤の開発：シスプラチン、テガフル、エトボシド、ビカルタミドの4種の抗がん剤のオゾン処理試料をLC-MS/MSで測定して分解性を評価した。シスプラチン、テガフル、エトボシドは5分までの間に急速に分解したが、ビカルタミドは120分間のオゾン処理でも分解しなかった。（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) 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：短期間in vivo曝露試験の有用性検証のための評価・解析を行うとともに、プロジェクトの進捗状況についてOECDのナノマテリアル作業グループの会合（WPMN19）において報告した。（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30年度にも継続して実施した。

人事面では、空席であった第四室長に平成30年10月1日付で鈴木美成博士が採用された。平成31年4月1日付で第四室の片岡洋平主任研究官が食品添加物部の主任研究官に異動した。平成31年3月31日付で非常勤職員（研究助手）の塩野弘二博士、非常勤職員（研究補助員）の佐藤由紀子氏、非常勤短時間職員の原朋子氏が退職した。平成30年4月1日付で非常勤短時間職員として林美和氏を採用した。派遣職員の採用・退職は以下の通りである。平成31年3月31日付で成島純平氏が退職した。平成31年4月1日付で山下涼香氏、谷泉美氏及び浅井麻弓氏を、令和元年5月15日付で齋藤千秋氏を採用した。また昨年度に引き続き、松山大学薬学部为天倉吉章教授を客員研究員として、立命館大学薬学部为井之上浩一准教授、慶應義塾大学薬学部为植草義徳助教を協力研究員として受け入れた。平成31年4月1日付で日本大学薬学部の張替直輝准教授を協力研究員として受け入れた。平成31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、千葉大学客員教授として、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、坂井隆敏主任研究官は、第24回コーデックス食品残留動物用医薬品部会に出席するため米国・シカゴ（平成30年4月21日～27日）に出張した。菊地博之主任研究官は、132nd AOAC Annual Meeting & Exposition における研究発表のためカナダ・トロントに出張した（平成30年8月26日～31日）。穂山、堤智昭室長及び今村正隆研究員は、38th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (Dioxin 2018) における研究発表のためポーランド・クラクフに出張した（平成30年8月26日～9月1日）。堤智昭室長は福島第一原発の廃炉及び福島原発事故後の日本産食品の安全性に関するシンポジウムに出席するためフランス・パリ（平成31年3月25日～28日）に出張した。

業務成績

1. 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、アルベンダゾール試験法（畜産物）等新規19試験法及びイプフェンカルバゾン試験法（農産物）等継続22試験法について審議し、審議が終了した試験法のうち17試験法が通知された。また、試験法に係る分析上の留意事項（一部改正）について審議し、当該留意事項は公示された。
2. 平成30年度に通知されたイミダクロプリド試験法（畜水産物）等農薬関連10試験法及びナラシン試験法（畜産物）等動物用医薬品関連5試験法並びに一斉試験法2試験法の通知試験法案を作成した。
3. 国立保健医療科学院平成30年度食肉衛生検査研修において、食品中に残留する農薬等の規制と公示試験法について講義を行った。
4. 放射線照射された食品の検知法開発として、熱ルミネッセンス試験法の対象食品を追加するなど、通知試験法の改正案を作成した。
5. 平成30年6月15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調査結果（平成29年2・3月調査分）」文章作成に協力した。
6. 平成30年6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9・10月調査分）」文章作成に協力した。
7. 平成30年10月24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29年9・10月調査分）」文章作成に協力した。
8. 平成30年12月21日厚生労働省報道発表資料「食品中の放射性物質の調査結果（平成30年2・3月調査分）」文章作成に協力した。
9. 生食発0713第11号（平成30年7月13日）「『清涼飲料水等の規格基準の一部改正に係る試験法について』の一部改正について」の「I 一斉試験法 ミネラルウォーター類中の元素一斉試験法」の文案作成に協力した。
10. 薬事・食品衛生審議会・食品衛生分科会の農薬・動物用医薬品部会、同審議会・薬事分科会の動物用医薬品残留問題調査、同分科会の動物用医薬品再評価調査会における審議、残留農薬等試験法開発事業評価会議（食品基準審査課）及び残留農薬等試験法開発事業連絡会議における審議（食品基準審査課）、内閣府食品安全委員会六価クロムワーキンググループ、同委員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等の審議に協力した。

研究業績

1. 一斉試験法への適用検討（食品等試験検査費）

- 1) LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅰ（農産物）通知試験法への適用性を、新たに基準値が設定された農薬等12化合物を対象に検討した。
- 2) LC/MSにより農薬等の一斉試験法Ⅲ（畜水産物）通知試験法への適用性を、新たに基準値が設定された動物用医薬品等27化合物を対象に検討した。

2. 残留農薬等の個別試験法の開発（食品等試験検査費）

- 1) エトフメセート試験法（農産物）の開発
農薬エトフメセート及び代謝物（代謝物M2, 代謝物M3及び代謝物M3抱合体）を対象として、GC-MS/MSを用いた農産物中の試験法を開発した。
- 2) イソキサフルトール試験法（畜産物）の開発
農薬イソキサフルトール及び代謝物Bを対象として、LC-MS/MSを用いた畜産物中の試験法を開発した。
- 3) フィプロニル試験法（畜産物）の開発
農薬フィプロニル及び代謝物Bを対象として、LC-MS/MSを用いた畜産物中の試験法を開発した。
- 4) グリホサート試験法（農産物）の開発
農薬グリホサートを対象とした試験法開発のための文献調査及び測定条件などの基礎的な検討を行った。
- 5) ツラスロマイシン試験法（畜産物）の開発
動物用医薬品ツラスロマイシンについて、ツラスロマイシンA, ツラスロマイシンB, 代謝物M1（加水分解により代謝物M1に変換される代謝物を含む）及び代謝物M1の異性体（加水分解により代謝物M1の異性体に変換される代謝物を含む）を対象として、LC-MS/MSを用いた畜産物中の試験法を開発した。
- 6) デキサメタゾン及びベタメタゾン告示試験法（畜産物）の開発
動物用医薬品デキサメタゾン及びベタメタゾンを対象として、LC-MS/MSを用いた畜産物中の試験法を開発した。
- 7) フラボフォスフォリポール試験法（畜産物）の開発
動物用医薬品フラボフォスフォリポールを対象とした試験法開発のための文献調査及び測定条件などの基礎的な検討を行った。

3. 食品中の残留農薬試験法開発（食品等試験検査費）

- 1) 農産物中のキンクロラク等6品目の個別試験法開発を地方衛生研究所及び食品衛生登録検査機関と協力して実施した。
- 2) 畜水産物中のアシュラム等6品目の個別試験法開発を地方衛生研究所、大学及び食品衛生登録検査機関と

協力して実施した。

- 3) 開発した「LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅱ（農産物）改良法（40化合物）」及び通知試験法「LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅰ（農産物）（40化合物）」の妥当性評価試験を地方衛生研究所及び食品衛生登録検査機関と協力して実施した。
- 4) 通知試験法「LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅰ（農産物）」の妥当性評価試験結果（平成25～26年度）を解析して結果をまとめ、当該通知試験法の「穀類、豆類、種実類、果実及び野菜の分析対象化合物（別表1）」を改正した。

4. 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) 畜水産物を対象としたフルベンダゾール等6品目の個別試験法開発を地方衛生研究所、大学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）」の改良法の開発を愛知県衛生研究所と協力して実施した。
- 3) 通知試験法「LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅲ（畜水産物）（40化合物）」の妥当性評価試験を地方衛生研究所と協力して実施した。

5. 告示試験法の英訳（食品等試験検査費）

クロルプロマジン告示試験法（畜水産物）の英訳版を作成した。

6. 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) アミノグリコシド系抗生物質について、畜産食品由来の試料マトリックスの効率的な精製法について検討した。検討した抽出法及び精製法を組み合わせ、構築した分析法を用いて添加回収試験を実施した結果、種々の畜産食品において比較的良好な真度及び併行精度が得られた。
- 2) 海外の残留農薬等分析法に関するガイドラインのスクリーニング分析に関する項目を調査した。分析データを基にスクリーニング分析法の性能評価方法及び性能要件を提案した。
- 3) 国際的な整合性を考慮したバイオアッセイ法による試験法を提案するために、これまでに調査・検討した結果を基に、公定試験法（簡易検査法）の改良法を検討した。

7. 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685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分析の前処理の迅速化・省力化を図るため、前処理装置を用いたGC-MS/MS法の魚介類のPCBs暫定的規制値における総PCBs分析の性能評価を行った。
- 3) 総PCBsスクリーニング法の基礎検討として、魚介類4種（90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。

8. 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) 福島第一原子力発電所周辺を含む全国15地域のトータルダイエット試料（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。
- 2) 6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。
- 3) 年度内に2回、15地域のトータルダイエット試料（420試料）を作製した。

9. バルサルタンのNDMAの分析（臨時取去）について（医薬品審査等業務庁費）

GC/MSによるバルサルタン原薬及び製剤中のNDMA分析の性能評価を行った。また、確立した分析法により、バルサルタン原薬並びに国内で市販されているバルサルタン製剤を対象にNDMA含有濃度を調査した。

10. 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機関で調製したトータルダイエット試料を分析し、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の性能を評価した。

11. 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（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）

2018年度に厚生労働省から公表された食品中の放射性セシウム検査結果について解析した。基準値超過率は非流通食品で0.97%、流通食品で0.095%であり、出荷前検査が効果的に機能していることが示された。キノコや山菜、野生鳥獣肉等の基準値超過数は依然として多いことから、これらの検査を重点的に実施する必要性が示唆された。

12. 新規誘導体化試薬を用いた魚及び水産加工品中の不揮発性アミン類分析法の開発（（公）日本食品化学研究振興財団研究助成金）

ヒスタミンを含む不揮発性アミン類4種を良好に測定できるLC-MS/MS測定条件を確立した。

13. 残留農薬等の毒性試験等の概要作成の検討（食品等試験検査費）

農薬ナプロパミド、プロモキシニル・ヘプタノエイト、プロモキシニル・ブタノエイトの三剤について、欧米企業による毒性試験及び動物体内運命試験等の報告書を翻訳し、概要としてまとめ報告した。

14. グリホサート試験法（農産物）の基礎検討及び通知等の英訳（食品等試験検査費）

農薬グリホサート及び代謝物N-アセチルグリホサートについて、LC-MS/MSによる分析条件を検討した。

15. 試験法の英訳（食品等試験検査費）

4つの残留農薬等に係る行政文章、及びニテンピラム試験法（農産物）、ジノテフラン試験法（農産物）、ジノテフラン試験法（畜水産物）、アセタミプリド試験法（農産物）、アセタミプリド（畜水産物）、ジルパテロール試験法（畜産物）の6通知試験法、及びクロルプロマジン告示試験法（畜水産物）の英訳版を作成した。

16. 「指定成分」の検討（食品等試験検査費）

非医リスト収載品目の一部について、毒性試験情報や有害事象情報を調査した。

17. 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）

届出番号C248～C452、D1～D219の製品の届出記載の分析法の妥当性を評価した。また、市場流通品10品目（機能性関与成分4種類）を購入し、届出記載通りの分析法で定量分析を行った。

18. 健康食品の安全性確保に資する情報提供、品質確保、被害情報収集体制構築に関する研究（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）

医薬品医療機器等法、各種GMPを比較検討し共通項を抽出した後、「食品等事業者が実施すべき管理運営基準に関する指針（ガイドライン）について」と重複する項目を削除し、食品衛生法等の一部を改正する法律（平成30年法律第46号）第8条「特別の注意を必要とする成分等を含む食品」のGMP素案を作成した。また、

GMP認証団体からはバリデーションに関する実態についてのヒアリングも行った。

19. 国立医薬品食品衛生研究所における人体（血液・尿等）試料中の毒物の検査手法の開発と標準化（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）

人体試料のモデルとして市販のヒト全血と人工尿を用い、有機リン系農薬8種と代謝物1種について抽出法並びにHPLC及びLC-MS/MSを用いた分析法について検討した。

20. 海藻類及びコメ中の無機ヒ素濃度の実態調査（食品等試験検査費）

市場流通する海藻類（ヒジキ:35製品、ワカメ:10製品、コンブ10製品）及びコメ（玄米:60製品、精米:120製品）を買い上げ、海藻類については水戻し後の試料も含め計290試料（海藻類:110試料、コメ:180試料）における無機ヒ素（亜ヒ酸およびヒ酸）の濃度実態を調査した。

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

市場流通するミネラルウォーター類製品（155製品）におけるホウ素、亜鉛、鉛、六価クロム、フタル酸ジ-2-エチルヘキシルの濃度実態を調査した。

22. ミネラルウォーター類以外の清涼飲料水のヒ素・鉛濃度の実態調査（食品等試験検査費）

市場流通するミネラルウォーター類以外の清涼飲料水製品（230製品）におけるヒ素・鉛濃度の実態を調査した。

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、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30年度は、規格基準の設定に関与した、プロピコ

ナゾール1品目が新規に指定され、亜セレン酸ナトリウム、ビオチン等7品目の規格基準が改正された。

人事面では、西崎雄三研究員が、平成30年10月1日付けにてイリノイ大学シカゴ校に客員研究員として派遣された。平成30年4月1日付けで寺見祥子氏、長尾なぎさ氏及び中島馨氏が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（共立女子大学教授）、大槻崇博士（日本大学専任講師）及び張替直輝博士（日本大学准教授）を受け入れた。

海外出張は以下のとおりである。多田敦子第一室長は、132nd AOAC Annual Meetingにおける研究成果の発表のためカナダ・トロント（平成30年8月26日～29日）に、FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会（JECFA）の酵素の評価ガイダンス作業部会合に出席のためイタリア・ローマ（平成30年12月10日～16日）に出張した。杉本直樹第二室長は、JECFA第86回会議に出席のためスイス・ジュネーブ（平成30年6月12日～21日）に、132nd AOAC Annual Meetingにおける研究成果の発表及びシンポジウム講演のためカナダ・トロント（平成30年8月26日～29日）に、2018 APEC workshop on food safety and food adulterated with drugsにおける講演のため台湾・台北（平成30年9月11日～15日）に、ISO/TC34 plenary meetingにおけるqNMRの国際標準化の提案のため米国・ワシントンDC（平成30年10月18日～20日）に、1st TISTR and JAIMA conjoint conferenceにおける講演のためタイ王国・バンコク（平成30年11月12日～15日）に出張した。六鹿元雄第三室長は米国FDAの器具・容器包装担当者とのミーティング及びGlobal Food Contact 2018に出席のため米国・カレッジパーク及びベセスダに出張した（平成30年5月8日～13日）。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）に出張した（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日に告示改正がされた「食品、添加物等の規格基準」の公表後に散見された誤植等について調査しまとめた。これらは、厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課より、平成30年7月27日及び平成30年11月30日の2回の正誤表として通知された（食品等試験検査費）。

2) 食品添加物公定書の改正の迅速化のため、平成30年

度より第10版食品添加物公定書作成検討会が発足した。本検討会を3回、作業部会を3回開催し、各検討会における検討結果を厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告した（食品等試験検査費）。

- 3) 第10版食品添加物公定書収載予定品目に関連する試験等規格作成のための調査を行った（食品等試験検査費）。
- 4) 「食品添加物の成分規格等データベース」を構築し和文版を公開した（食品等試験検査費）。
- 5) 第9版食品添加物公定書の英文版を公開した（食品等試験検査費）。
- 6) 食品添加物の成分規格作成の解説を公開した（食品等試験検査費）。
- 7) 第9版食品添加物公定書の一般試験法の微生物限度試験の適用と試験条件の検討を行った（食品等試験検査費）。
- 8) 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10品目及び指定等要請に伴い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、規格基準案及び試験法案を策定した（食品等試験検査費）。
- 9) 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（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43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8機関の協力により、小児の喫食量に基づいたマーケットバスケット方式による保存料、着色料、甘味料、製造用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）。
- 2) 清涼飲料水に含まれる安息香酸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) 成分規格が未設定または改正が必要とされる既存添加物7品目について成分組成を調査すると共にその試験法を検討した（食品等試験検査費）。

- 2) 既存添加物21品目の試験法案について第3者検証試験を行った（食品等試験検査費）。

- 3) 既存添加物中の残留溶媒について調査した（食品等試験検査費）。

- 4) 第4次消除対象品目を選定し消除手続きを開始した（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、国内で合成樹脂製器具・容器包装の製造に使用されている物質を整理し、リストとしてまとめた（食品等試験検査費）。
- 2) 器具・容器包装の規格基準改正に向けた検討として、分析技術の進歩に伴う試験法の改良、試験結果の信頼性を確保するために必要な対策などを検討し、器具・容器包装の規格基準の改正案を作成した（食品等試験検査費）。

6. 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) 食品添加物の生産量統計調査を基にした摂取量の推定に関わる研究
食品添加物製造・輸入業者を対象に、指定添加物及び既存添加物の生産量等調査を実施した（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
香料化合物について海外の調査結果との比較考察、天然香料物質について基原物質毎の使用量集計、過去の調査との比較考察等を行った（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アルデヒド系及びケトン系香料を分析し、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、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、ガスクロマトグラフ-質量分析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

食品添加物の確認試験に国際的に多用されている赤外スペクトル測定法について、減衰全反射法 ATR法の確認試験への利用の可能性を検討した（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

炭酸塩類並びに鉛、ヒ素及びその他重金属規格が設定されている食品添加物を対象とし、確立した前処理法を応用し、ICPによる鉛、ヒ素及びその他重金属の同時測定の実証を行った（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

相対モル感度（RMS）を利用して、分析種の定量用標品不要なクロマトグラフ法の開発を検討した。加工食品中の成分のモニタリング、既存添加物の規格試験へ応用した（文部科学研究費補助金）。

10) 食品添加物のリスク評価手法に関する研究－乳児を対象とした評価手法及び毒性試験全般に関する最新の国際動向等を踏まえた提言－

乳児の調整乳摂取状況データより、調整乳の摂取量を推定し、乳児を対象にした添加物の食品健康影響評価の考え方（案）のばく露量に係る知見についてまとめた（食品健康影響評価技術研究委託）。

2. 器具・容器包装等に関する研究

1) 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

蒸発残留物試験について試験室官共同試験を実施し、使用する乾燥器や器具、並びに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）。

2) ホルムアルデヒド試験の簡易化に関する検討

ホルムアルデヒド試験について、反応条件の簡易化及び蒸留操作の必要性を検討した（厚生労働科学研究費補助金）。

3) 合成樹脂製器具・容器包装における溶出試験の精度

の検証

器具・容器包装の溶出試験について、試験室官共同試験を実施し、試験精度の検証を行った（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) 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

器具・容器包装に使用される化学物質のリスク評価における溶出試験法案及び食事中濃度の算出方法案を作成した（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30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、冷凍食品の微生物規格基準の設定に関する試験調査、衛生指標菌（大腸菌群）の見直し及び試験法の検討、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を行った。

また、保健医療科学院において開催された食肉衛生検査研修、食品衛生危機管理研修、食品衛生監視指導研修において朝倉宏部長、大城直雅第二室長、岡田由美子第三室長、上間匡第四室長が副主任を務めコースの運営に参加した。

人事面では、平成30年6月付で上間匡主任研究官が第四室長に昇任した。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、平岡千佳子氏の3名を採用した。また、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、天野富美夫博士、野田衛博士、協力研究員として梶川揚申博士、鈴木穂高博士、高木弘隆氏を受け入れた。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。

海外出張では、大城室長は、平成30年5月7日から13日にかけて、スペイン国ビーゴで開催されたEUROCIGUA研究プロジェクト共同研究会議に参加し、シガテラ研究に関して助言を行ったほか、平成30年10月20日から31日の間には、フランス・ナントで開催された第18回国際有害藻類学会に参加し、マリンバイオトキシンについてポスター発表を行い、各国研究者と情報交換を行った。このほか、大城室長は、平成30年11月18日から25日にかけて、イタリア国・ローマで開催されたJoint FAO/WHO Expert Meeting on Ciguatera Fish Poisoning (CFP) に専門家として招聘され、シガテラのリスク管理について提言を行った。

岡田室長は、平成30年6月17日から24日の間、スイス国・ローザンヌで開催されたISO/TC34/SC9（微生物学）及びCEN/TC275/WG6（食品流通における微生物学）総会に出席し、ISO法の改正、妥当性評価及び新規試験法について各国の参加者と討議し、伊情報収集を行った。中山主任研究官は、平成31年2月25日から28日の間、ベトナム・ホーチミン及びカントーを訪問し、ホーチミン公衆衛生研究所及びカントー大学との共同研究打ち合わせを行った。

業務成績

1. 冷凍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した上で、冷凍鶏肉及び同加工食品における衛生指標菌の汚染実態を調査した。

2. 衛生指標菌（大腸菌群）の見直し及び試験法の検討

清涼飲料水のうち、ミネラルウォーター類における衛生指標菌の設定の在り方について、国際整合の観点を含め、試験法の作成と併せて取り纏めた。

3. マリントキシン検査外部精度管理事業

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

4. 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等で食中毒事例等から検出されたノロウイルス35株、サポウイルス3株、A型肝炎ウイルス6株のシーケンズデータを解析し、NESFDデータベースに収載した。

5. 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NESFDデータベースに収載した。

研究業績

1. 食中毒菌に関する基礎的研究

1) 国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

リファレンスセンターを通じ、カンピロバクター血清型別法代替法の評価と検査法に関する情報整理を行った。

2) 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）

同一食中毒事例の食品・ヒト臨床分離株間でゲノム変異箇所を抽出し、病原性との関連を解析した。

3) 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（日本学術振興会・科研費）

バイオフィーム形成性の高いリステリア株で高い発現性を示す遺伝子群を特定した。

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

*Listeria monocytogenes*のバイオフィーム形成形質に関わる候補遺伝子群を血清型の別に同定した。

5) 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）

食品由来ESBL産生大腸菌の薬剤耐性遺伝子の分布特性を解析した。

6) 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。

7) リステリアのストレス応答遺伝子の機能解析（一般試験研究費）

リステリアの環境ストレス抵抗性に関連する遺伝子を解析した。

2. 食品の微生物学的リスク評価に関する研究

1) 食品微生物試験法の国際調和に関する研究（厚生労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、特に牛乳製造工程管理に係る衛生指標菌標準試験法及びボツリヌス試験法の検討を行った。

2) 国内で多発するカンピロバクター食中毒の定量的リ

スク分析に関する研究（食品安全委員会委託研究費）
食鳥処理工程を通じたカンピロバクター汚染動態を定量的に解析すると共に、ギラン・バレー症候群との関連性を示すHS:19型株のゲノム特性を解析した。

3) 野生鳥獣由来食肉の安全性の確保とリスク管理のための研究（厚生労働科学研究費補助金）

低温加熱調理による、猪肉中での細菌及びウイルスの低減挙動を評価したほか、猪肉加工施設での工程管理実態を調査した。

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）

生鮮野菜の洗浄消毒法として殺菌剤の使用濃度及び浸漬条件等について例示を行った。また、生食用食鳥肉の製造加工工程に関する検証を行った。

5) 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ESBL産生大腸菌や薬剤耐性サルモネラ属菌の汚染分布、薬剤耐性遺伝子型等を調査した。

6) 国際的な動向を踏まえた乳及び乳製品の衛生管理及び試験法確立のための研究（厚生労働科学研究費補助金）

牛乳製造加工工程管理での重要管理点の抽出ならびに牛乳製品の衛生状況を調査した。

7) 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）

約100頭の牛肝臓内部の細菌汚染分布を自治体の協力を得て、調査した。

8) 食品を介する家畜・家禽疾病のリスク管理に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

と畜場における細菌検査法の妥当性を検討した。

3. 遺伝子組換え微生物の安全性に関する研究

1) 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）

生体内での微生物間の薬剤耐性遺伝子伝播性に関して検討を行った。

4. マリントキシンによる食中毒に関する研究

1) テトロドトキシンのリスク管理のための研究（厚生労働科学研究費補助金）

フグ毒（テトロドトキシン）の安定性について検討を行い、適切な保存方法を例示した。

2) 麻痺性貝毒検査法の標準化に関する研究（一般試験研究費）

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。

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

有毒魚の探索とシガトキシン類標準品調製法を検討した。

5. 食品媒介性ウイルスに関する研究

1) 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）

食品製造施設等での使用により、ウイルス不活化効果が期待されているエタノール系消毒剤の有効性を評価するための標準的ガイドライン案を作成し、取り纏めた。

2) 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。

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

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

4) 海水中のノロウイルス指標微生物の分析法の開発（農林水産省委託研究費）

カキ生産海域の清浄度測定法の一つとなり得るファージ検出法プロトコルを作成し、生産海域調査を実施した。食品からのウイルス検査法外部精度管理を実施・評価した。

6. 食品中のバイオテロに関する研究

1) 食品バイオテロ病原体の危害分析に関する研究（一般試験研究費）

食品テロへの利用が懸念される病原体の食品汚染を防御し、早期探知に資するための検査実態と情報を整理した。

衛生微生物部

部長 工藤 由起子

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30年度は、細菌分野では、広域食中毒事件等の原因食品の究明および予防に関して、食品検体から食中毒原因菌を分離した。また、食品からの*Escherichia albertii*および*Arcobacter*属菌検出方法に関して検討および食品や環境での汚染状況について調査を行うとともに、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。寄生虫分野では、地方自治体の依頼に応じ、寄生虫性食中毒の原因究明を行っている。食品中のマイコトキシンでは、汚染の実態調査に基づく、規格基準策定に必要な科学的根拠を集積するとともに、分析法の策定およびその評価のための妥当性試験等に関する試験研究およびリスク評価に必要な研究を行っている。

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収載の無菌試験や微生物限度試験に関する調査・研究を行っている。

環境微生物関連では、主に真菌を対象として、アレルギー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30年4月1日付けで工藤由起子第二室長が部長に昇任した。また、平成30年10月1日付けで林克彦氏を任期付研究員に採用し、第一室に配属した。平成30年11月1日付けで大屋賢司氏が第二室長に着任した。林克彦任期付研究員は平成31年3月31日付けで任期を満了した。

客員研究員として寺嶋淳岩手大学教授、小西良子麻布大学教授、鎌田洋一甲子園大学教授、三瀬勝利（独）医薬品医療機器総合機構専門委員、山口照英日本薬科大学教授、高島浩介NPO法人カビ相談センター理事長、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、伊澤和輝東京工業大学大学院研究員、窪崎敦隆内閣府食品安全委員会事務局課長補佐を迎え、さらに研究生1名、実習生4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。工藤由起子部長は、平成30年5月6日から9日の間、イタリア・フィレンツェ市で開催された10th International Symposium on Shiga Toxin (Verotoxin) Producing *Escherichia coli* Infectionに出席し、冷凍食肉製品を原因とする腸管出血性大腸菌O157食中毒発生とその要因である加熱調理方法での菌数減少の検証に関して研究発表を行った。また、大西貴弘第四室長は、平成30年9月9日から16日の間、米国・ジョージア市で開催された米国農務省食品安全検査局 食品安全および検査法に関するセミナーに参加し、米国農務省で行われている食品検査技術について情報収集を行った。さらに、菊池裕第一室長は、平成30年11月18日から25日の間、ドイツ・デュッセルドルフ市で開催された国際シンポジウム 欧州GMP協議会・エンドトキシンと発熱性物質に出席し、日本薬局方における組換え試薬を用いたエンドトキシン試験法に関する研究発表を行った。

所外業務として、工藤部長、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、日本薬局方原案検討委員会委員、ISO/TC194 国内委員会委員、ISO/TC198 国内委員会委員、ICCR Microbiome Joint Working Group, ICCR Product Preservation Working Group, ICCR Joint Working Group on Product Preservation II, FAO/WHO合同微生物学的リスク評価専門家委員会委員、内閣府食品安全委員会専門委員、天然資源の開発利用に関する日米会議委員、および（一財）医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団生物薬品標準品評価委員として、試験法評価、規格基準審査等に係る専門協議に従事した（工藤、菊池、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FactorCの組換え試薬3種類で19種類の各種菌株由来精製LPSのエンドトキシンパネル測定し、各種試薬間で整合した測定値が得られることを示した。

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、2018年度の食中毒菌汚染実態調査のとりまとめ及び菌株の保存を行った。

3. 広域食中毒事件等の原因食品の究明および予防に関する研究

広域食中毒発生事件における原因食品の究明のために、地方自治体または関連事業者から検体を受け入れ、試験によって分離された食中毒原因菌が行政対応の根拠とされた。

4. 機能性表示食品に係る機能性関与成分に関する検証

微生物に関連する機能性表示食品22品目の分析法の検証を行った。さらにこのうち5品目を買い上げ、届け出があった方法で機能性関与成分を定性および定量可能か検証実験を行った。

5. 食品中のかび毒に係る汚染実態調査及び暴露評価（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67検体、小麦とその加工品135検体について、フモニシン、デオキシニバレノールとその類縁体の汚染調査を行った。麦角アルカロイドについては、麦類計193検体を調査した。海外産小麦において6種の麦角アルカロイドの合算値が2 mg/kgを超える検体があった。

6. 小規模な食品事業者における食品防御の推進のための研究

飲食店を含む小規模食品事業者における食品への意図的な毒物混入を防御するための研究として、食品中での生残性も比較的高いエルシニア属菌の強毒株を対象とした検査法を確立するために特異的遺伝子を標的にしたマルチプレックスPCR法を開発した。

7. 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

自治体から11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。

8. 住宅の断熱性能等と室内真菌・ダニ分布に関する研究

国内各地の住宅から採取した室内空気及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あることが確認された。

研究業績

1. 医薬品の衛生微生物に関する研究

(1) 医薬品等規制行政に直結する施策研究費日本薬局方

等の医薬品品質工程試験法拡充のための研究開発（受託研究・医薬品等規制行政に直結する政策研究費）

調製した*Mycoplasma arginine* NBRC111899参照品を各種NATで測定し、日局17参考情報マイコプラズマ否定試験の参照品として使用できることを明らかにした。

(2) 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）

乾燥死菌体に短波長紫外線を照射し、未照射に対してエンドトキシンが3 Log不活化が可能であることを示した。

(3) 医薬品製造工程管理における微生物関連試験法の導入と評価に関する調査研究（受託研究・創薬基盤推進研究事業）

国内製薬企業の医薬品製造工程で微生物迅速試験法の利用状況を調査するアンケートフォームを作成した。

2. 食中毒細菌に関する研究

(1) 食品中の*Escherichia albertii*の制御法の確立のための研究（厚生労働科学研究費）

食品における*E. albertii*検出のための増菌培養法、nested PCR法、分離培養法を検討し、暫定的ではあるが、優れた検出法を確立した。また、食品を中心とした検体の汚染実態調査を実施し、汚染状況を明らかにした。さらに、食中毒発生時に活用可能な食品からの検出法を共有し多数の地方自治体と協力体制を構築した。

(2) 食品中の*Arcobacter butzleri*の制御法の確立のための研究（厚生労働科学研究費）

*Arcobacter*属菌調査のための培地および検査法の検討を行った。さらに食品中の*Arcobacter*属菌計数のための最確数法を確立し、鶏肉における*Arcobacter*属菌汚染状況の予備調査を行った。

(3) 食品での腸管毒素原性大腸菌のリスク管理に関する研究（一般試験研究費）

腸管毒素原性大腸菌のコラボレイティブスタディーの結果を解析し、食品での検出率向上に必要な遺伝子検出、免疫磁気ビーズ法、分離培養法等の組み合わせについて検討した。

(4) 水産食品中のヒスタミン生成菌に関する研究（一般試験研究費）

ヒスタミン生成量に影響する食品種や保存環境についての実験条件下での検討を行った。

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）

2017年度までに確立した、ステリグマトシスチン（STC）産生性*Aspergillus*菌の培養法によらない迅速なPCR検出法を用いて、国内流通玄米およびハトムギにおける本菌の検出を試みた。一定の濃度以上のSTCに汚染された検体であれば、本PCR法のスクリーニング法としての有効性が示された。

- (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）

室内アレルゲンの主体となっているヒョウヒダニと住環境から多く検出される真菌の共培養実験を行い、真菌のダニ増殖への寄与についての解析と考察を行った。ヒョウヒダニにおいては、カビと比較して酵母類の嗜好性および増殖寄与性が高いことが示唆された。

- (3) アワノメイガ幼虫によるカビ毒産生糸状菌の体内保持・拡散機構の解明（科学研究費補助金（文部科学省））

トウモロコシに寄生していたアワノメイガ幼虫を捕獲し、*Fusarium*属菌を分離収集して、分離株の保存を行った。

4. 真菌産生毒素に関する研究

- (1) 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）

*Fusarium fujikuroi*のフモニシン生産に対するポリオキシシンA, B, D, K又はLの影響を調べた。5種のポリオキシシンのうち、A以外の4種に阻害活性が認められた。この結果より、キチン生合成の阻害は真菌においてマイコトキシン生産を抑制するための有効な手段であると考えられた。

- (2) フモニシンのモディファイド化合物のリスク評価に関する研究（内閣府食品健康影響評価技術研究）

食品中のモディファイドフモニシンの量を推定するために、ハイドロライズドフモニシンを定量するための分析法を開発し、トウモロコシ加工品80検体を対象に調査を行った。また、フモニシン高生産株からフモニシンを大量調製し、類縁体を化学合成した。

- (3) 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）

STCについて、11食品群計583検体の調査を行った結果、116検体（20%）から定量限界値以上のSTCが検出された。ジアセトキシスシルペノール（DAS）については、12食品群計461検体の調査を行った結果、ハト麦加工品、ソルガム及びコーンフラワーから検出された。

5. 寄生虫に関する研究

- (1) 新規寄生虫に対する検査法の開発（一般試験研究費）

マダロの生食を原因とする有症苦情事例に関連する*Kudoa hexapunctata*及び*Kudoa neothunni*に対するマルチプレックスPCR検査法を確立した。

- (2) *Kudoa septempunctata*の駆虫薬候補物質の検索（一般試験研究費）

平成28年度に確立した方法を用い、360種類の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は32種類あった。

- (3) 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（一般試験研究費）

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部門への研究支援、共同研究を積極的に推進している。薬品部とは医薬品の品質確保のための日本薬局方改正に向けた試験方法等開発に関する研究を行っている。遺伝子医薬部とはプロテインノックダウン法の開発に関する共同研究を行っている。生薬部、薬理部とは危険ドラッグ等の乱用薬物に関する分析情報の収集および危害影響予測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。安全性予測評価部とは合成樹脂製器具・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に関する研究を行っている。医薬安全科学部とは日本薬局方および、日本医薬品一般名称データベースの開発を行っている。

人事面では、平成30年10月に辻厳一郎主任研究官が着任した。

平成30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）、山口潤一郎博士（早稲田大学理工学部教授）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）、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（JEOL ECA 600MHz NMR）、LCMS-IT/TOF及びびりガク単結晶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。

厚生労働省薬事食品衛生審議会薬事分科会委員および、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。

厚生労働省薬事食品衛生審議会指定薬物部会委員および、依存性薬物検討会委員として審議に協力した。

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。

ICH-M7専門家会議日本規制側副トピックリーダーとしてICH-M7会議に出席した。

危険ドラッグ等の乱用薬物の規制に関して、フェンタニル類縁体の標品を合成し関係機関に供給した。

バルサルタン製剤への発がん性不純物（ニトロソアミン類）混入問題で顕在化した微量不純物の迅速分析法の開発を行った。

研究業績

1. 有用生理活性物質の合成及び化学反応性に関する研究

- 1) 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った。（厚労科研費）
- 5) 生理活性物質である環状ジヌクレオチド誘導体を合成し、そのバイオフィルム形成阻害能を評価した。

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化合物群に適用した。（厚労科研費）
- 3) CB1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った。

以上の研究は、梅野智大、池田健太郎、後藤千尋、柳

瀬雄太の研究生、実習生および、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。

出水部長は、日本薬学会第139回年会シンポジウム、第4回AMEDレギュラトリーサイエンス公開シンポジウム、生体分子コバレント修飾の革新的解析拠点形成シンポジウム、東京大学先端科学技術研究センター、MacroModel講習会、平成30年度九州大学薬友会関東支部総会で招待講演を行った。さらに、Bordeaux 2018 Symposium on Foldamer、第1回新学術「ケモユビキチン」班会議・第2回ユビキチン研究会合同会議、第44回反応と合成の進歩シンポジウム、第48回複素環化学討論会において発表を行った。また、長崎大学、横浜市立大学にて特別講義を行った。

三澤主任研究官は、日本ケミカルバイオロジー学会第13回年会、第34回日本DDS学会、第35回ヨーロッパペプチドシンポジウム、第50回若手ペプチド夏の勉強会、第12回バイオ関連化学シンポジウム、第62回日本薬学会関東支部大会、第36回メディシナルケミストリーシンポジウム、第10回国際ペプチドシンポジウムおよび日本薬学会第139回年会において発表を行った。

辻主任研究官は、日本ケミカルバイオロジー学会第13回年会、第62回日本薬学会関東支部大会、日本食品衛生学会第114回年会および日本薬学会第139回年会において発表を行った。

また論文及び総説・解説等は、*J. Med. Chem.*, *MedChemComm*, *Org. Lett.*, *ChemElectroChem*, *Biol. Pharm. Bull.*, *Bioorg. Med. Chem.*, *ACS Omega*, *Chem. Pharm. Bull.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, *Org. Biomol. Chem.*, 薬事日報誌等に発表した。

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30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的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医薬品の品質等に関する研究である。

人事面では、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、近藤一成部長はOECDで行われるゲノム編集に関する会議（フランス、パリ、平成30年6月27日から7月1日）および自然毒の毒性発現機構に関する研究成果発表のために米国・欧州合同分子生物学会に出張した（米国、サンディエゴ、平成30年12月8日から12日）。また、近藤一成部長と中村公亮室長は遺伝子組換え作物に関する研究所および試験場視察のため米国に出張した（アイオワ州およびイリノイ州、平成30年8月20日から26日）。中村公亮室長は遺伝子組換え食品の分析に関する発表のためAOAC学会に出張した（カナダ、トロント、平成30年8月25日から30日）。蜂須賀暁子室長は食品中放射性物質の検査法に関して説明および議論をした（中国、平成30年10月21日から23日）。

放射線管理業務では、移転に伴う旧用賀庁舎の廃止措置、並びに川崎新庁舎の設備整備及び法改正に伴う所内規程の改訂作業などを行った。

また、中村、近藤らの論文が、食品衛生学雑誌第58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パパイアHN系統の検査法（DNA検体調製法、リアルタイムPCR法）を対象として外部精度管理試験を実施した（食品等試験検査費）。

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ョY9系統とX17系統の他機関でのバリデーション、遺伝子組換えコムギ71200系統の検知法開発、ならびに厚生労働省通知試験法の改訂を行った。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（食品等試験検査費）。

3) 遺伝子組換えとうもろこしの公定定性検査法の検討、標的配列1コピーに相当するCq値の評価、遺伝子組換え大豆系統特異的定性検知法の確立、リアルタイムPCR機種における内標比の調査を行った。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）。

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）。

3. 放射線管理業務及び関連分野に関する研究

- 1) 平成30年度放射線業務従事者15名（他一時立入者登録17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24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、昨年度に引き続き移転に伴う放射線施設の立上げ作業および旧施設廃止報告を行った。
- 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（食品等試験検査費）。

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30年10月）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に協力を行った。

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に配合される成分によるアレルギー発症の防止に関する研究」として、医薬部外品・化粧品等に使用されるタンパク質性成分のアレルゲン性について、症例報告のあった成分の経皮感作性を、動物モデル実験系を用いて検討した。また、諸外国における規制状況等に関する情報収集を実施した（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、モデルアレルゲンによるマウスの経皮感作及び腹腔感作において、ナノ酸化亜鉛が感作を増強すること、またその際、ナノマテリアルの粒子径が増強効果に影響する可能性があることを

示した。また、マウスの経皮感作・経口惹起の実験系確立のための検討を実施した（厚生労働科学研究費補助金）。

- 3) 「新たなバイオテクノロジーを用いて得られた食品の安全性確保とリスクコミュニケーションのための研究」として、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。またAIを活用したアレルゲン性予測手法検討のためのデータセット構築を行った（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、各種食物アレルゲンタンパク質によるマウス経皮感作試験を実施し、経皮感作において関与する所属リンパ節等の免疫系細胞やサイトカイン類の発現に関して検討し、経皮感作のメカニズム解析を進めた（科学研究費補助金）。
- 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、プロテインキナーゼ作動・阻害薬ライブラリーからIgEシグナル伝達制御分子のスクリーニングを行い、マスト細胞の脱顆粒制御機構の解明を試みた（科学研究費補助金）。
- 6) 「ナノマテリアルの慢性毒性評価研究」において、各種酸化チタンによるインフラマソーム活性化の薬物による制御を解析した（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薬物制御について細胞種による差異を解析した（科学研究費補助金）。
- 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、細胞モデルでのロドデノールおよび白斑誘導性物質の代謝活性化の検出法を検討した（厚生労働科学研究費補助金）。

2. 遺伝子組換え食品の検査法・安全性に関する研究

- 1) 「新たなバイオテクノロジーを用いて得られた食品の安全性確保とリスクコミュニケーションのための研究」で、人工ヌクレアーゼの特異性を調べる*in vitro*アッセイツールの開発を行い、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、いくつかの食物アレルゲンについてpHとペプシン濃度を変えて人工胃液中の分解性試験を行い、有用な情報が得られるかを検討した（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（亜硫酸塩）が添加された食品由来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) 「ゲノム編集が遺伝情報へ及ぼす影響の動的モニタリングを可能とするための基盤研究」で、新型プローブの作成を行い、ゲノムDNA結合タンパク質を網羅的に検出する方法の開発を行った（科学研究費補助金）。
- 4) 「腸オルガノイド作製の基盤となるトランスクリプトーム/プロテオームの解析」で、マウス腸管細胞、マウスES細胞を用いた内胚葉または腸のオルガノイドの分化誘導法について文献調査と検討を行った（科学研究費補助金）。

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）。

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（卵、牛乳、魚介類、果実・野菜類、甲殻類等）に関する交差反応性等の特性解析を行った。また現行のアレルゲンを含む食品の検査法について、確認検査法及び加工食品からのDNA抽出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福島県の協力も得て行った。また、食品への汚染が懸念される放射性物質の調査を行った（厚生労働科学研究費補助金）。
- 2) 「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い、その対処法について検討した（医療研究開発推進事業費補助金）。
- 3) 「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、甲状腺癌のアブレーションにおけ

る放射性ヨウ素-131の1.110 MBqを超える線量の外来治療における安全管理に関して検討を行った（厚生労働科学研究費補助金）。

- 4) 「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）。
- 5) 「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、特に廃棄物について検討した（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、平成30年4月1日付で食品の安全性を総合的に予測及び評価するための情報解析に関する調査及び研究に関することをつかさどる第一室を設置し、同日付で渡邊敬浩室長が着任した。部の研究業務としては食品の安全性に関する情報の収集、加工、解析、評価、蓄積及び提供並びにこれらに必要な情報の調査及び研究を行うこと、となった。この組織再編により、食品安全行政の科学的基盤であるリスクアナリシスの原則に基づき国内外の情報を多角的に評価し国内流通食品の安全の確保と向上に資する施策提言に結びつける信頼できる情報を国内外に提供する体制が強化された。二室と三室は前年度に引き続き、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、「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、国際食品保全学会2018年次学術集会IAFP2018（米国・ソルトレークシティ、平成30年7月8日～7月11日）に参加し、発表を行うとともに海外の食中毒関連情報の収集を行った。渡邊敬浩室長が厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課からの依頼で、FAO/WHO合同残留農薬専門家会議（JMPR）2018年会合（ドイツ・ベルリン、平成30年9月12日～29日）に専門家として出席し、農薬のCodex最大残留基準値（MRL）設定のための評価を行った。

業務業績

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200冊を受け入れ、単行本は約10,000冊、製本雑誌は約31,000冊となった。

文献の相互貸借事業に関しては、外部から85件の依頼を受け、外部へ231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30年、第136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. 乳及び乳製品の試験法に関する検討

クリーム及びアイスクリームにおける乳脂肪の分析法の特性を明らかにし、国際的な規定に合致した分析法に改良するとともに、試験室間共同実験の計画・実施を通じて、国際的な要求水準を満たす内容で妥当性を確認した（食品等試験検査費、医薬・生活衛生局食品基準審査課）。

2. 食品に残留する農薬等の検査データの集計と解析

平成29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400万件）をデータとして集計、解析した（食品等試験検査費、医薬・生活衛生局食品基準審査課）。

3. 玄米から精米への加工（とう精）による無機ヒ素濃度の変化の指標値（加工係数）の導出に関する検討

玄米並びに精米における無機ヒ素濃度のデータを解析し、明らかにした変化率をもとに加工係数を導出した（食品等試験検査費、医薬・生活衛生局食品基準審査課）。

4. 食品に残留する農薬、動物用医薬品及び飼料添加物の鶏卵に係る検査結果の集計に関する検討

2011年～2017年に国内で実施された国内産の鶏卵に残留する農薬、動物用医薬品及び飼料添加物の検査のデータを解析し、検出された化合物、その濃度と頻度、及び違反率を明らかにした（薬生食監発0111第1号、医薬・生活衛生局食品監視安全課）。

5. 食品に残留する農薬管理における方法論の国際的整合に関する研究

1) JMPRが発行した評価書からシクラニリプロールを選定しMRL案導出過程を解析し、評価書を翻訳するとともに解説を加え、実際に導出する政府職員の能力養成のための資料を開発した。

2) 2015年～2017年の間にJMPRが報告した一般課題について、それらが特定された背景と議論の動向を調査し、我が国のMRL設定ガイド更新のための基礎資料を作成した。

3) MRL設定に必要なデータの提出を促すための「MRL設定のためのデータ要件ガイド」、並びにMRL設定ガイドの考え方に沿って評価を実践するための「評価者ガイド」をどのような内容で開発するかについて検討した（厚生労働行政推進調査事業費補助金）。

6. 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

1) Codex委員会に設置されている分析・サンプリング法部会（CCMAS）並びに残留農薬部会（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。

2) Codex委員会と食品衛生法に基づく我が国との間で、食品衛生に関する方針や対策を比較し、違いが生じる原因を意思決定過程等の情報解析を通じて考察した。

3) 研究班全体の活動を統括した。また、厚生労働省職員を対象とした研修を企画し講師を務めた。その他、「Codexにおける日本の貢献と今後の課題」をテーマとしたシンポジウムを開催し盛況を得た（厚生労働行政推進調査事業費補助金）。

7. 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

1) EFSAによるダイオキシン類の再評価とその関連情報をまとめた。

2) 全国10地域で調製したトータルダイエット（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並びにそれらの年間変動を推定した。また、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（厚生労働行政推進調査事業費補助金）。

8. 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の分担研究

厚生労働省が示す業務管理要領の改定検討の一環として、国際的な要求水準を満たす内部品質管理のガイドライン案を開発した（厚生労働科学研究費補助金）。

9. 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：オーストラリアでのカンタロプメロン喫食により発生したリステリア感染アウトブレイク、欧州での冷凍ミックス野菜喫食により発生したリステリア感染アウトブレイク、欧州で乳児用調製乳・離乳食の喫食により発生したサルモネラ感染アウトブレイク等）。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）。

10. 国内で多発するカンピロバクター食中毒の定量的リスク分析に関する研究（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（食品健康影響評価技術研究）。

11. 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）。

12. 国際的な動向を踏まえた乳及び乳製品の衛生管理及び試験法確立のための研究（乳及び乳製品に関する国際動向に関する研究）

諸外国における乳製品による健康被害実態、食品汚染実態、定められた微生物規格基準とそのサンプリングプラン、試験法の運用実態等に関する情報収集を行った。EUでの製造工程での衛生管理実態について、デンマークの低温殺菌牛乳工場等を視察し、情報を収集した（厚生労働科学研究費補助金）。

13. 食中毒関連情報調査

食中毒調査支援システム（NESFD）データベースへの食中毒事件調査結果詳報の新規データの入力及び更新を行った。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・生活衛生局食品監視安全課）。

14. 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

諸外国（特にアジア及び経済連携協定が締結された国）における病原微生物による食品の汚染状況を調査した。欧州連合（EU）のRASFF（Rapid Alert System for Food and Feed：食品及び飼料に関する早期警告システム）、米国のFDA（食品医薬品局）及びUSDA FSIS（農務省食品安全検査局）、及びカナダCFIA（食品検査庁）のそれぞれのデータベースの検索・解析を行った。最近5年間の汚染状況の傾向を解析した（食品等試験検査費、医薬・生活衛生局食品監視安全課）。

15. 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）。

16. 「健康食品」の安全性の確保に関する国際制度調査

米国及びEU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、我が国の現状と比較し、今後の課題を検討した（食品等試験検査費、医薬・生活衛生局食品基準審査課）。

17. 食品中の汚染物質に関する調査

トランス脂肪酸、3-MCPD、3-MCPD脂肪酸エステル、

グリシドール脂肪酸エステル、ピロリジジナルカロイドの関連情報を網羅的に調査・整理し、各々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）。

18. 植物性自然毒による食中毒対策の基盤整備のための研究

平成29年までに食中毒として厚生労働省に届出のあった事件を対象に、有毒植物を原因とする事件を抽出し、その発生原因や症状等の情報を調査して傾向をまとめた（厚生労働科学研究費補助金）。

19. 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）。

医薬安全科学部

部長 齋藤嘉朗

概要

平成30年度は、平成25年に薬事法（現・医薬品医療機器等法）が大改正されて5年目の節目を迎え、医薬品医療機器制度部会で再改正方針について議論が行われた。当部に関係する内容として、添付文書情報の電子的な提供に関する制度改正があり、その検討の基礎資料とするため、医療用医薬品に関し、医薬関係者5,250名へ紙媒体の添付文書の活用状況等に関するアンケートを送付した。幸いにも2,137名から回答を得て、医師・薬剤師の認識を分析し、厚生労働省の担当課へ報告した。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、このように規制環境の変化を円滑に進めるよう貢献すると共に、さらに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。

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ジェネリック医薬品の使用実態調査及び各種医薬品による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4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を探索・検証すると共に、その分析の検証法確立・標準化に関する官民共同研究も順調に成果を挙げている。

人事面では、平成30年4月1日付けで青木良子主任研究官が安全情報部第一室より当部第一室に配置替えとなった。同年5月30日付けで岡本好海・第三室任期付き研究員が退官した。また平成31年2月1日付けで任期付き研究員として塚越絵里博士が採用され、第三室に配属された。なお、中村亮介第三室長は、平成31年4月より、日本医療研究開発機構に出向した。

海外出張は以下の通りである。齋藤嘉朗部長はバイオアナリシス関係の国際学会での発表のため米国に（平成30年4月）、またICH出席のため米国（同年11月）に出張した。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、イタリアへ出張した（同年10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（平成31年2月）。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・生活衛生局医薬安全対策課の北尾氏と米国に出張した（平成31年1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

後発医薬品の安全対策に関する施策立案の必要性やその内容を検討するため、抗凝固薬を対象に、ナショナルデータベースや医療情報データベースを用いて、後発品の使用実態と共に副作用リスクについて、評価を行った。

3. 遺伝子多型探索調査事業

重篤副作用の症例集積ネットワークや研究方法の改善等を目的として、米国アリゾナ大学におけるヘパリン起因性血小板減少症研究の研究体制、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、クリティカルパス研究所を訪問し、副作用バイオマーカーの実用化

研究について調査した。さらに薬物性肝障害について、17症例（累計296症例）の集積を行うと共に一部ゲノム解析を行った。遺伝子マーカーの調査に関しては、抗真菌薬や肺高血圧治療薬等の報告を追加した。

4. 医薬品の安全性情報に関する業務

WHO、米国FDA、EU EMA、英国MHRA、Health Canada、豪州TGA、ニュージーランドMEDSAFEなどの海外公的機関から発信される医薬品の安全性に関わる最新情報、規制情報、評価情報等を収集、評価し、「医薬品安全性情報」として隔週で行政、PMDAなどの関連部署に配信した。また研究所のwebサイトを通じて一般にも情報提供を行った。

研究業績

1. 医薬品の国内外の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）

個別症例安全性報告等に活用する医薬品識別情報国際規格の円滑な国内導入の実現に向けて、各国の実装準備状況、国際的な共同活動や課題について調査した。また、国内標準の検討に向け、既存の各種医薬品識別コードとの相互活用性における課題を整理した。

- 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）

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）

主として高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、国際共同治験データを対象に、開発企業に調査の実施を依頼するための解析プロトコルの改良・詳細化を行い、企業との調整を開始した。

- 4) バイオマーカー分析及び薬物濃度分析法に関する研究（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）

作成するバイオマーカー分析に関する概念文書（留意点文書）案に関し、作成方針と概要（対象分子、方法、公表方法等）を決定し、さらに分析法検証部分の作成を開始した。またICH M10（生体試料中薬物濃度分析法バリデーション）ガイドライン案作成に貢献した。本案は、平成31年2月26日にStep 2bに到達した。また前研究で担当していた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ング手法の利用に関するQ&Aの国内事務連絡が、平成31年3月15日に発出された。

- 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）

東アジア連携施設と実施したレセプトデータベースを用いた重症薬疹発症頻度の解析結果、および関連の文献情報、ならびに各国の副作用報告データベースの解析結果を総合し、東アジア地域における副作用発現の民族差の有無および遺伝的または他の要因の寄与について考察を行った。

- 6) 医療用医薬品の添付文書に関する活用状況の調査・分析研究（厚生労働行政推進調査事業費補助金）

添付文書情報の電子的な提供に関する医薬品医療機器等法の制度改正の検討における基礎資料とするため、医療用医薬品に関し、医薬関係者の紙媒体の添付文書の活用状況等を調査し、医薬関係者の認識を分析した。

- 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）

前年度までの各国の副作用報告データベースを用いた知見をもとに、医療情報データベースを用いて、免疫修飾要因による重篤副作用発症頻度への影響を検証した。

- 8) 人工知能を活用した副作用症例報告の評価支援の基盤整備と試行的評価（厚生労働科学研究費補助金）

PMDAにおいて収集されている副作用症例報告のテキストデータから、スティーブンス・ジョンソン症候群および中毒性表皮壊死融解症の副作用判定に重要と考えられる因子を抽出し、機械学習を用いた副作用評価を試行的に実施した。

- 9) 次世代型中分子ペプチド医薬品の品質及び安全性確保のための規制要件に関する研究（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）

次世代型（非天然型）中分子ペプチドの非臨床安全

性評価に関するWet研究で得られた知見や国内・海外の規制情報・承認情報を整理すると共に、専門家からなる班会議を組織し、評価要件案に記載すべき留意点に関する議論を開始した。

10) 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（一般試験研究費）

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、エビデンスを調査・検討した上で情報提供した（26号発行、総ページ数339ページ）。免疫チェックポイント阻害薬、アンチセンスオリゴヌクレオチドなどの新しい医薬品や、欧米に限らずアジアなどの情報も扱った。

11) 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（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、海外の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、要件を満たす病的バリエーションデータベース（ClinVer, ClinGen）から、国内の実情に合う評価指標を抽出・選択した。

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・生活衛生局安全対策課、医薬品医療機器総合機構、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240症例（確定例221例）、薬物性間質性肺疾患では累計315症例（確定例167例）、重症薬疹では累計329症例（疑い例を含む確定例）に達した。特定医薬品によるSJS/TENの発症、及び間質性肺炎発症と、それぞれ関連する遺伝子型を新たに同定した。また、SJS/TENの発症初期機構として、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、前年度に感染症との関連が認められた重症薬疹及び薬物性肝障害について、医療情報データベースを用いて、これら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) 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・臨床情報を収集すると共に、主として薬物性肝障害及び間質性肺炎に関し、新規を含む候補マーカーの検証を行い、副作用で変動するバイオマーカーをそれぞれ複数同定した。

3) 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）

引き続き、がん分子標的治療薬を始めとする医薬品投与と患者の投与前血漿を用いて、内在性代謝物（約1000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。

4) 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脂質メタボローム解析を行い、2種の副作用発現と関連する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。

5) 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）

昨年度に引き続き、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。

6) 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）

これまで集積した患者データに基づいて、血中TFPI2レベルと患者の臨床病期や病理検査結果との関係性、および偽陽性を示す非明細胞がん症例の特徴について調査を進めた。

7) バイオ医薬品等の品質管理・安全性評価とガイドライン策定に関する研究（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）

抗体医薬品が投与されたリウマチ患者の血液試料を収集し、HLA解析等の遺伝子解析を開始した。また免疫原性評価ガイドライン案等に盛り込むべき項目を検討した。さらにバイオ後続品の指針改訂案の作成に貢献した。

8) ヒト脳由来のエクソソームを利用した認知症の病態解析又は創薬ターゲットの開発（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・長寿・障害総合

研究事業)

解析拠点として、研究代表機関である国立精神・神経医療研究センターと連携し、疎水性メタボローム解析拠点における解析のための研究倫理の申請を行い、承認を受け、試料受け入れ態勢を確立した。

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、採血部位によるトキシコキネティクスへの影響を評価した。中分子（核酸）医薬品及び低分子バイオマーカーに関し、バイオアナリシス法の構築・検証を行った。さらに、構築したバイオアナリシス法の施設間バリデーションを開始した。

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）

購入したスギ花粉症患者血清（血漿）の評価を行うとともに、昨年度作成したマウス血清を用いて、ロット間比較のための特定のアレルゲンコンポーネント除去抗原の調製とその架橋活性の評価を行った。

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）

スギ花粉症の舌下免疫療法の奏効性と関連するマーカー候補として、治療開始時における血清中IgEの抗原による架橋活性が同定された。また、血清中特異的IgE抗体価も弱いながら相関することを見出した。

5) 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）

LacdiNAc型糖鎖に係る糖転移酵素について、患者組織中の遺伝子発現を調べ、明細胞がんが産生するTFPI2の異常糖鎖の要因であるのか考察した。

6) 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-Bタンパク質を発現させ、オクスカルバゼピン等の被疑薬の有無により提示されるペプチドを解析した。

7) 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）

プラスチック性マイクロプレートにモデル食物アレルゲンをコートすると、IgEの架橋活性が顕著に増加する例があることを見出した。

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

AIを活用した安全性予測プラットフォームの構築（一般試験研究費）

医薬品・食品・生活化学物質のヒト安全性予測の高度化に関する調査研究を行った。

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

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

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、生物資源（実験動物、細胞等）を用いた業務関連物質（農薬を含む種々の化学物質、食品・食品添加物、医薬品・医薬部外品、など）及び医療機器等の安全性に関する研究や試験、並びに、科学的根拠に基づく毒性予測手法を含む総合的な安全性評価（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。

直近の重要な課題として、動物福祉にも配慮した、より高度で迅速な安全性評価が可能となる新たな安全性試験法の確立があげられる。安全センターでは、殿町庁舎に新設された実験動物施設によって、移転前に比べてより精緻な動物実験が可能となった。このため、より短期で動物数を削減した動物試験による新規毒性指標の開発を加速する一方、平成25年度に発足した日本動物実験代替法評価センター（JaCVAM）では、安全センター各部の協力の下、従来の標準的な動物試験に代わる*in vitro*試験法の開発並びにその国際標準化を推進してい

る。

また、ヒト安全性予測基盤技術の開発研究として、全ゲノム解読に伴う網羅的遺伝子発現解析技術の毒性学への導入に積極的に取り組み、化学物質に対する大規模なトキシコゲノミクスプロジェクトを推進してきた。更に、これらのデータベースと安全性評価の専門的知見を取り込み、人工知能（AI）を活用した「ヒトにおける安全性予測評価基盤技術」を開発し、その検証と実利用研究に取り組んでいる。

試験・研究業務

医薬品・医療機器関連業務については、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内部審査の形で協力している。また、医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための規制の国際調和の推進に係わる調査研究を、安全センター内各部を始め、所内外の協力を得て推進している。

食品・食品添加物の安全性評価にかかる業務として、平成29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。本年度の検討会では指定添加物（香料）6品目の審議を行った。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品目のうち、海外での評価結果が得られた38品目についての再評価を行った。更に、FDAで使用が禁止された6品目の合成香料のうち、本邦で使用されている5品目についても要請を受けて再評価を行い、オイゲニルメチルエーテルについては、遺伝毒性の観点から安全性に懸念がないと考えるにはさらなる追加の知見が必要となる旨、答申した。

農薬・残留農薬関連での安全性評価業務は、平成15年7月に設置された食品安全委員会に移行したが、引き続き専門委員として参画している。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、引き続き検討会委員として参画している。

生活・化学物質関連業務については、平成15年4月より、化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（化審法）に基づく厚労省・経産省・環境省による三省合同審議会が行われている。これに参画し、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。

調査業務としては、種々の国際機関（WHO（世界保健機関）、FAO（国際連合食糧農業機関）、JECFA（FAO/WHO合同食品添加物専門家会議）、JMPR（FAO/WHO合同残留農薬専門家会議）、OECD（経済

協力開発機構）、IARC（国際がん研究機関）、IPCS（国際化学物質安全性計画）、ICH（医薬品規制調和国際会議）、ICCR（化粧品規制協力国際会議）、代替試験法に関わる国際機関（ICATM, ECVAM, ICCVAM, 等）での各々の行政関連国際活動に対応し、リスクアセスメントや評価指針の作成などに係る業務が行われている。また、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ており、引き続き協力している。

人事と研究交流等の行事

安全センターの構成は、現在5部20室であり、令和元年5月末現在、センター長1、部長5、室長19（欠員1）、主任研究官14、研究員0、客員研究員20、協力・流動研究員9、研究生・実習生6および技術・事務補助員44、短時間勤務職員等13、総勢131名が在籍している。昨年5月末現在で欠員となっていた毒性部長、薬理部室長については、8月1日付けで北嶋聡毒性部長、山崎大樹薬理部室長が就任した。同日付で平林センター長の毒性部長併任は解除された。この人事異動によって欠員となった毒性部室長には、3月1日付けで栗形麻樹子毒性部室長が着任した。また、10月1日付けで井手鉄哉主任研究官が病理部に着任した。一方、森田健安全性予測評価部室長が3月末に定年退官となった。以上により、当センターは1名の増員となったが、毒性部動物管理室の省令室化をはじめ、さらなる増員に課題を残しており、引き続きこれらの実現が期待されている。

訪問・研究交流等としては、安全センター各部並びに所内関係部の協力の下、Wageningen University & Research（WUR）毒性学部門 博士課程の学生の海外研修の一環としての施設訪問を受け入れ、研究交流を行った（7月27日）。また、European Commission's Joint Research Centre（JRC）のMaurice Whelan教授の来訪を受け、「Current Status and Future Perspectives of AOP Development in OECD」と題する講演を頂いた（3月25日）。

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あるいは各種学術関連集会等に対して、安全センター各員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、平林容子センター長は、第8回アジア毒性学会（2018年6月17日～20日、タイ・パタヤ市）、WHO/IPCS主催の化学物質のリスクアセスメントに関する会議「Chemical Risk Assessment

Methodology Development – Future Directions –」(2018年7月8日～13日, カナダ・オタワ市), 欧州毒性学会及びILSI Europa主催の代替法に関するワークショップ「Holistic Approaches to Develop Alternative Strategies for Animal Testing」(2018年9月1日～8日, ベルギー・ブラッセル市), ICATM主催のワークショップ「Validation of alternative methods towards internationally recognized standards for regulatory application」並びに国際動物実験代替法評価会議(2018年10月22日～27日, イタリア・イスプラ市), 第58回米国毒性学会(2019年3月10日～15日, 米国・ボルチモア)に出席し, それぞれ, 研究成果に関する発表, JaCVAMの活動報告, 等を行ったほか, 化学物質の安全性評価や, 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資する情報の収集や意見交換に努めた。

尚, 今期, 安全センターは1978年の創立から40年を迎えた。これを記念して, 安全センター内各部門間の交流に主眼をおいた講演会を行った(10月24日)。また, 安全センターの沿革にかかる年表を整備し, 記念誌としてまとめた。

毒 性 部

部 長 北 嶋 聡
前部長 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, シックハウス(室内空気汚染)対策に関する研究, 食品添加物の毒性試験や安全性評価に係る資料整備, 毒・劇物指定調査のための毒性試験, 化学物質審査規制法(化審法)に係る化学物質の安全性評価, 農薬の各種毒性試験に関する文献収集等を行った。更に, 受容体原性毒性など, 恒常性維持に関わる高次機能の障害性に関する研究や, 生殖発生毒性に関する基盤的研究の他, レ

ギュラトリーサイエンスの一環として, 医薬品規制に係る国際調和の推進を踏まえた医薬品等の安全性に関する研究, などを推進した。

人事面では, 平成30年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。平成30年5月1日付けで横田 理氏が主任研究官として着任した。平成30年8月1日付けで北嶋聡第二室長が毒性部長に昇任し, 第二室長を併任することとなり, 同日付けで平林容子センター長の毒性部長の併任が解除された。平成31年3月1日付けで栗形麻樹子氏が第二室長として着任し, 同日付けで北嶋聡毒性部長の第二室長併任が解除された。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が, 新たに客員研究員として平成30年10月1日付けで落谷孝広氏(東京医科大学教授/国立がん研究センター研究所プロジェクトリーダー), 協力研究員として平成30年6月1日付けで成瀬美衣氏(国立がん研究センター研究所研究員)を受け入れた。

業務関連での海外出張では, 高橋祐次第三室長は第10回国際エアロゾル学会(IAC2018, 2018年9月1日～9月9日, セントルイス・米国)出席, 第58回米国毒性学会(SOT2019, 2019年3月9日～3月16日, ボルチモア・米国)の出席と発表, 第3回EU-ASIAナノ安全対話(3rd EU-ASIA nanosafety dialog, 2019年3月16日～3月20日バンコク・タイ)に招聘された。

山本雅也主任研究官は, 第33回OECD GLP作業部会(2019年3月4日～8日, フランス・パリ)に出席した。

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30年度は「赤色221号」(トルイジンレッド)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, 5品目(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, L-ヒドロキシプロリン)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)。

平成30年度より, 人の健康を損なうおそれがないと認

められるフグの部位を対象とした基準値の妥当性について検証するために、フグ毒として知られる「テトロドトキシンのリスク管理のための研究」(厚生労働科学研究費補助金)を進めている。平成30年度は、市販の生化学用のテトロドトキシンをを用い、用量設定実験を実施した。

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

ジフェニルアミン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ーガー試験を実施し、ホルモン活性陽性の物質のリストを毎年更新している。H30年度は3品目(Dicyclopentenylloxyethyl Methacrylate, 4,4'-Dihydroxybiphenyl, 4-heptyloxybenzoic acid)について主試験を実施した。

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(S-メチルメタンチオスルフォネート、2-メチルブチリクアシド、 β -カリオフィレン)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品目のうち20品目について、安全性評価に係る資料整備を行った。

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15年間の先行トキシコゲノミクス研究に引き続き、平成30年度から、その迅速化、高度化、特に反復毒性の予測精度の向上を進めることを目的とした「新型毒性試験法とシステムバイオロジーとの融合による有害性予測体系の構築」(厚生労働行政推進調査事業費補助金)を進めている。平成30年度はイミダクロプリド及びジエチルニトロサミンをとりあげ、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変動を捉え、その分子機序の解明を行う目的でこの網羅的解析、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た、クロマチン免疫沈降シーケンス(ChIP-Seq)法を利用して、本課題における陽性対象物質と考えられるバルプロ酸ナトリウムを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

「ナノマテリアルばく露による慢性影響の効率的評価手法開発に関する研究」では、独自開発したTaquann直噴全身吸入装置(Ver3.0)を用いて、先行試験である2年間の吸入ばく露発がん性試験の比較を目的として目開き53 μm の金属製フィルターを用いたTaquann処理MWNT-7を検体とし、マウスを用い、対照群、低濃度群(目標濃度3 mg/m^3)、高濃度群(目標濃度6 mg/m^3)の3群構成で6時間/日の2年間の間欠全身ばく露吸入試験を開始した。

「ナノマテリアルの吸入ばく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および酸化チタンについてTaquann法処理検体を用いた全身ばく露吸入実験（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。（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30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、2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタジオールモノイソブチレート（TPM）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, 0.03, 0.10, 0.30 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、先行研究でばく露した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。

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TPM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。

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結果、今後も慎重な経過観察が必要ではあるが、平成30年3月時点では、少なくともヒト体外受精については自然妊娠との間に統計的に有意な臨床医学的な異常所見は見られないとする意見が優勢であり、従って間接的ながら、受精卵培養液に混入したフタル酸類によるばく露影響は、ヒトにおいて有意な現象として把握されない軽微な影響に留まっている可能性が高いことを報告した。

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) 平成30年度より、家庭用品に含まれる化学物質について、妊婦（胎児）や小児をシグナル異常に脆弱な集団と位置づけ、生活環境レベルでの低用量ばく露による遅発性の中枢神経系への影響を検討する目的で、「家庭用品化学物質が周産期の中枢神経系に及ぼす遅発性毒性の評価系作出に資する研究」（厚生労働科学研究費補助金）を開始した。平成30年度は、モデル化学物質として塩化トリブチルスズを選択し、胎生期ないし幼若期のマウスに低用量長期飲水投与することによって成熟後に顕在化する中枢神経系への影響、具体的には成熟後のバッテリー試験の実施による行動解析、ならびに試験後のマウス脳より得られた海馬における網羅的な遺伝子発現解析について実施中である。

(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ィ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平成27年に報告しており、平成30年度は、ゲノム編集を行った部位にエクソソームを介して異種動物由来の遺伝子が水平伝搬す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）。また、エクソソームをバイオマーカーとして化学物質（厚生労働化学研究費補

助金化学物質リスク研究事業)や医薬品(日本医療推進事業費補助金創薬基盤研究推進事業)の毒性評価法の開発をおこなっている。

- (3) Notchシグナルは神経前駆細胞の自己複製を制御する一方で、その隣接細胞では逆方向にDeltaシグナルが伝達され神経分化を促進する。本研究では、パーキンソン病の治療に用いられる中脳ドーパミン作動性(mDA)神経細胞の分化法をモデルとして、シグナル伝達能を飛躍的に高めるタンパク質のクラスター化技術を用い、Notch-Deltaシグナルを双方向に活性化することで、ヒトiPSC由来神経前駆細胞の自己複製を促しmDA神経細胞への分化率を改善する。平成30年度は、Notchシグナル、Deltaシグナルそれぞれを活性化するためにDelta like 1(Dll1)、Notch1タンパク質を作製し、各々のタンパク質をヒアルロン酸へクラスター化しシグナル活性化能の向上を試みた。Dll1に関してはタンパク質の作製・精製・クラスター化に成功し、Notchシグナルが効率よく活性化する条件を明らかにした。一方、Notch1に関してはDll1と同様の条件ではタンパク質の作製が不十分であることが明らかになり、タンパク質の作製・精製の条件検討を行っている。
- (4) 双方向のNotch-Deltaシグナルにより神経幹細胞の増殖及び神経新生を*in vivo*で制御する技術の開発を試みた。平成30年度は、神経幹細胞への感染率を高めたアデノ随伴ウイルスr3.45(AAVr3.45)を用い、ラット海馬神経幹細胞においてGFP遺伝子の発現に成功した。

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 (opbl)*変異体マウスを用いて、脊椎骨の形成過程を解析した。*opbl*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、*opbl*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を利用して、神経弓の形成には硬節の再分節化が関与していること、*opbl*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*opbl*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、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。*opbl*ホモ胚では、肩甲骨原基と硬節におけるShhシグナル活性の関係に異常があると考えられた。肩甲骨の発生については引き続き解析中である。

- (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、魚類からは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出し、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C)。

3) 化学物質ばく露の多世代・継世代影響に関する研究

わが国をはじめ世界的に、精神神経疾患、神経変性疾患、不妊症などの患者数は増加している。最近では、その原因は妊娠期環境にあるとされるDevelopmental Origins of Health and Disease(DOHaD)学説が提唱されているがその知見は乏しい。本研究では、DOHaD学説の科学的根拠を集積するための基礎研究を展開するため、ナノ粒子の胎仔期ばく露の実験をモデルに実験を実施し、出生児(F1世代)の神経系や雄性生殖系に悪影響を及ぼすことを明らかにした。また、F1雄親由来のF2世代においても脳での神経伝達物質や行動に関連する遺伝子発現変化を示し、多世代影響が生じることを明らかにした(科学研究費補助金(日本学術振興会)若手研究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) 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。2018年6月に開催されたICH神戸会合においてガイドライン原案がEWG内にて大枠の合意が得られ、8月にStep 1のポスタルサインオフ、ガイドライン案に対するパブリックコメントが募集された。現在のプロセスはStep 2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、山崎大樹主任研究官が第二室長へ昇格した。関野祐子東京大学薬学部特任教授、井上和秀九州大学教授、小澤正吾岩手医科大学教授、小泉修一山梨大学教授を昨年度より引き続き客員研究員として迎え入れた。慶應大学薬学部の林真理子助教が協力研究員を満了した。

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、日本薬理学会代議員、日本動物実験代替法学会理事、第7回DIAカードィアックセイフティ・ワークショップ運営委員、第18回国際安全性薬理学会(SPS 18th annual meeting)プログラム委員、11th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences 2020(WC11)プログラム委員、JaCVAM運営委員、Scientific Reports編集委員、The Journal of Toxicological Sciences編集委員、Fundamental Toxicological Sciences編集委員を拝命した。佐藤薫第一室長は薬事・食品衛生審議会において、化粧品・医薬部外品部会委員、医薬品等安全対策部会委員、安全対策調査会委員(医薬品等安全対策部会)、毒物劇物調査会委員、化学物質調査会委員を、医薬品医療機器総合機構(PMDA)において、JAN 専門協議会委員、新薬3部専門委員を、日本医療研究開発機構(AMED)において再生医療実用化研究事業評価委員を拝命した。また、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、広報委員を拝命した。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拝命した。

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)運営委員を務め、山崎第二室長とともにCiPA定例電話会議に参加した。諫田部長はOECD AOP外部評価委員、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、山崎第二室長は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FDAワークショップ(ワシントン、米国)で招待講演した。SPS 18th annual meeting(ワシントン D.C., 米国)では諫田部長が心毒性のセ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、山崎第二室長がHESI NeuToxサブチームの対面会議に出席した。諫田部長、石田第三室長はOECD PBK modellingの対面会議に出席した。

国際学会等には、諫田部長がSPS 18th annual meeting, 6th Annual Cardio Symposium(ワシントン D.C., 米国)EuroTox2018(ブリュッセル、ベル

ギー), SfN2018 (サンディエゴ, 米国), ゴードン会議 (ベンチュラ, 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 18th annual meeting, FENS2018 (ベルリン, ドイツ), SfN2018に参加した。山崎第二室長は第2回アジア代替法学会 (中国, 広州), SPS 18th annual meeting, 6th Annual Cardio Symposium及びSfN2018において成果発表を行った。石田第三室長はEuroTox2018において発表した。

諫田部長は第7回DIAカーディアックセイフティ・ワークショップ, 第6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92回日本薬理学会シンポジウムをオーガナイズして講演した。また諫田部長は第45回日本毒性学会シンポジウム, CBI学会2018年大会シンポジウム, 2018 MDO/JSSXシンポジウム, 日本動物実験代替法学会第31回大会シンポジウム, 第18回日本再生医療学会シンポジウム, 広島大学, 豊橋科学技術大学, 徳島大学などで講演した。佐藤第一室長は, 食品衛生学会シンポジウム, 安全性評価研究会2018年夏のフォーラム, CBI学会2018年大会シンポジウムで講演した。第92回日本薬理学会シンポジウムをオーガナイズ・講演した。New York Medical Collegeにて講義を行った。山崎第二室長は第9回アジア・オセアニア合同生理学会で講演した。石田第三室長は, 第18回日本再生医療学会総会, 日本動物実験代替法学会第31回大会, CBI学会2018年大会, 2018 MDO/JSSX, HAB研究機構第25回学術年会で講演した。また, 崇城大学にて講義を行った。

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, 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, 微小胆管を観察するための条件を検討した。
- 2) 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/組織の基準作成」において, Organ(s)-on-a-chipに用いる細胞並びに細胞を実装したOrgan(s)-on-a-chipのパフォーマンススタンダードの作成と検証を開始した。肝細胞に関して, プロジェクト内で用いる細胞培養法とパフォーマンススタンダード評価法のプロトコル, 使用細胞や実験の記録方法に関して共通化した。小腸, 腎臓, 血液脳関門に関して, 細胞培養法とパフォーマンススタンダード評価法の調査を実施した。

- 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) 「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, 血液脳関門らしさを示すパラメーター値について, 血液脳関門デバイスに用いるヒト株化BBB構成細胞, ラットBBB構成細胞のデータを取得した。
- 4) 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) 「高純度な国産ヒトES/iPS細胞由来肝細胞の安定的かつ安価な製造法の開発」において, 高山和雄大阪大学助教が作製したヒトES/iPS細胞由来肝細胞について代謝試験を実施した。
- 5) 文部科学省科学研究費補助金 (基盤研究B) 「成熟したiPS由来心筋細胞の樹立と創薬・医療への応用」において, ヒトiPS細胞由来心筋細胞を成熟化が促進できる基材を見出した。

2. 医薬品等の中枢機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究

- 1) 厚生労働省科学研究費補助金 (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, MEAデータを提出した。
- 2) 厚生労働省科学研究費補助金 (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補助金 (基盤研究C) 「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, 難聴に関連する脳部位で, リアノジン受容体が関与しない細胞内カルシウムシグナルで活性化される電流応答を新たに発見した。
- 4) 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関与するVEGFとfractalkineについて, ミクログリアが周辺細胞に放出を促している可能性を見出した。
- 5) 文部科学省科学研究費 (基盤研究B) 「DNAメチル

化制御の破綻に着目した脳発達リスク評価法の開発研究」において、ラット離乳児海馬スライス培養の環境整備を行った。また、海馬歯状回のメチル化解析手法について調査・準備を行った。

- 6) 「グルタミン酸トランスポーターに対する新規調節機構の解明」(試一般)において、Xenopus oocyteの実験を行い、DHA以外の不飽和脂肪酸にもグルタミン酸トランスポーター機能を促進する作用を見いだした。
- 7) 「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のための研究」において、iPSニューロンで危険ドラッグを評価するMEAのプロトコルの開発を進めた。またGABA受容体関連の未規制危険ドラッグが既存のGABA (B) 受容体作動薬と同程度の中枢作用性を示す事を*in vitro*薬理試験で明らかにした。

3. ヒトiPS細胞由来分化細胞を用いた薬理学的研究

- 1) 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、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点電極および動きベクトル法により新たに評価できることを明らかにした。
- 2) 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、平成29年度に引き続き市販iPS細胞由来肝細胞を用い、長期培養条件、蛍光基質を用いた胆汁排泄を観察する系、肝細胞への脂肪蓄積を観察するためのOil-red Oによる染色法を検討し、評価法のプロトコルを作成した。研究班に参加する東京工業大学、名古屋市立大学、大阪大学よりヒトiPS細胞由来肝細胞を受け入れ、長期培養、薬物代謝酵素活性、薬物代謝酵素誘導能、毛細胆管形成、脂肪蓄積の観察を行った。
- 3) 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、ヒトiPS細胞由来神経細胞において、興奮性回路および抑制性回路からなる神経回路を安定的に再現することができるようになった。また、MEAデータ解析プログラムがほぼ完成した。

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、Japan iPS Cardiac Safety Assessment (JiCSA) からCiPAの国際ブラインド試験に対して検証試験データを提供し、HESI cardiac safetyワークショップで報告して、ICHガイドラインの科学的根拠となる論文を公表した。また、JiCSAデータをFDAの解析法で再解析し、MEAデータの再現性・信頼性を明らかにし、さらにフリー体濃度により予測性がさらに向上することを新たに見出した。また抗がん剤の心毒性評価方法に関して米国FDAと共同研究に関して議論し、FDAワークショップで意見交換を行った。

- 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の*in Vitro* developmental neurotoxicity (DNT) の対面会議、電話会議に参加し、ガイダンス案の議論を行った。また、OECDのbiotransformation assaysの対面会議、電話会議に参加し、ドラフトの修正作業を行った。厚生労働科学研究費(化学物質リスク研究事業)「インシリコ予測技術の高度化・実用化に基づく化学物質のヒト健康リスクの評価ストラテジーの開発」において、化学物質の体内動態に関するデータを国内外のリスク評価書、HES代謝データ文献等から収集・統合しデータベース化を進めた。取得した代謝関連パラメーターと化学構造から推計した組織/血液間分配係数を用いて体内動態を推定し、既存体内動態予測モデルをOECDのPBPKガイダンスに留意しつつ検証している。

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により、ヒト乳癌幹細胞における翻訳制御に関わる分子を同定した(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見出し、その下流シグナルを検討している(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、そのメカニズムを明らかにした。
- 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、評価系の検討を進めると共にタモキシフェン誘導によるTric-b欠損を確認するための準備を進めた(文部科学省科研費基盤研究(B))。

6. その他 共同研究など

国内外の研究者と多数の共同研究を行っており、以下に列挙する。

米国FDA, 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), 清水達也 東京女子医科大学先端生命医科学研究所所長, 吉田善紀 京都大学iPS細胞研究所准教授, 吉永貴志 エーザイ株式会社部長, 澤田光平 東大薬学部客員教授, 黒川洵子 静岡県立大学教授, 芦原貴司 滋賀医大講師, 森島圭祐 大阪大学教授, 独立行政法人国立がん研究センター研究所 上園保仁分野長, 細田洋司 国立循環器病研究センター室長, 杉山篤 東邦大学教授, 内藤篤彦 東邦大学准教授, 西田基宏 自然科学研究機構生理学研究所教授, 亀井謙一郎 京大iCeMS准教授, HESI NeuTox MEAサブチーム, 古武弥一郎 広島大学大学院医歯薬学総合研究科教授, 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, 袴塚高志 部長, 花尻 (木倉) 瑠理 室長, 鈴木郁郎 東北工業大准教授, 宮本憲優 エーザイ株式会社主幹研究員, 池谷裕二 東京大学薬学部薬学系研究科教授, 松崎典弥 大阪大学大学院工学系研究科准教授, 渋谷淳 東京農工大学農学研究科教授, 大和田智彦 東京大学大学院薬学系研究科教授, 竹澤俊明 農業・食品産業技術総合研究機構主席研究員, 伊藤晃成 千葉大学教授, 梅澤明弘 成育医療研究センター研究所再生医療センターセンター長, 糸昭苑 東京工業大学教授, 松永民秀 名古屋市立大学教授, 水口裕之 大阪大学教授, 高山和雄 大阪大学助教, 伊藤弓弦 産業技術総合研究所研究グループ長, 楠原洋之 東京大学薬学部薬学系研究科教授, 山田隆志 室長, 本間正充 部長, 森田健 室長, 広瀬明彦 部長, 伊藤哲史 金沢医科大学准教授, ジュームズ E. ゴールドマン コロンビア大学神経病理部教授, Jianjie Ma オハイオ州立大学教授, KiHo Park 研究員, Michel Regnier ワシントン大学教授。

7. 業績数

論文発表：12件

学会発表：82件

その他：総説, 著書 9 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。平成30年度も、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基づく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30年4月1日付で西川秋佳前センター長、渋谷淳元第二室長（東京農工大学教授）および能美健彦元変異遺伝部部長に、平成31年1月1日付で三森国敏元第三室長（元東京農工大学教授）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、小野寺博志元主任研究官および梅村隆志前第一室長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30年4月1日付で松下幸平研究員が主任研究官に昇格し、平成30年10月1日付で、井手鉄哉博士が主任研究官として第三室に着任した。

短期海外出張として、小川久美子部長はフランス・ブローニュで開催された第30回OECD試験法ガイドラインプログラム・ナショナルコーディネーター作業部会（平成30年4月23～28日）に出席し、毒性試験の新規ガイドラインおよび改正に関する議論に参加した。同じく、フランス・ブローニュで開催された第3回非遺伝毒性発がん物質のIATA作成専門家会議（平成30年6月25日～27日）に出席し、非遺伝毒性発がん物質の評価方法のカテゴリー分類作成等に関して議論を行った。フランス・パリのOECD本部で開催された分子スクリーニングとトキシコゲノミクス・アドバイサリーグループ会議（平成30年6月27日～29日）に出席し、各国から提案されたAOPの進捗に関する議論に参加した。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123巻ワーキンググループ（平成30年10月9日～16日）では、Some Nitrobenzenes and Other Industrial Chemicalsの評価において、実験動物発がんの評価を担当した。また、米国・シャーロットで開催された医薬品規制調和国際会議（ICH）（平成30年11月12日～15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。

高須伸二主任研究官はスイス・ジュネーブで開催された第86回FAO/WHO合同食品添加物専門家会合

(JECFA) (平成30年6月12日～21日) に出席し、食品添加物の一日許容摂取量 (ADI) の設定、食品香料などの安全性評価に関する議論に参加した。

また、曹永晩第三室長、石井雄二第一室長および高須伸二主任研究官はベルギー・ブリュッセルで開催された第54回欧州毒性学会 (平成30年9月2日～5日) に、赤木純一主任研究官はオランダ・ライデンで開催された第5回DNAポリメラーゼ・ミーティング (平成30年9月23日～27日) に、曹永晩第三室長は韓国・ソクチョで開催された2018年韓国毒性病理学会 (平成30年10月25日～27日) に、曹永晩第三室長および高須伸二主任研究官は米国・ボルティモアで開催された第58回米国毒性学会 (平成31年3月10日～14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) 急性腎障害におけるregulated cell deathとncRNAとの関連性に関する研究

Cisplatinをマウスに単回腹腔内投与した結果、近位尿細管直部に壊死が観察された。また、apoptosisの実行因子であるc-caspase 3およびnecroptosisの実行因子であるp-MLKLの発現亢進がみられたことから、cisplatinによる尿細管障害には少なくとも2つのregulated cell deathが関与していると考えられた (一般試験研究費)。

2) 持続性肝再生過程のON/OFF制御に寄与するNrf2/Notchシグナル経路に関する研究

持続性肝再生シグナルにおけるON/OFF制御におけるNotchシグナルの関与とNrf2との関連を明らかにすることを目的に、piperonyl butoxide誘発肝腫瘍でのNotch4の発現を*in situ* hybridization法で検討した結果、Notch4を発現する細胞が散見された (科学研究費補助金 (日本学術振興会))。

2. 食品添加物、農薬、医薬品の安全性に関する研究

1) 食品添加物の安全性に関する研究

4-メチルベンズアルデヒドのラットにおける90日間反復経口投与試験を実施し、最終報告書を提出した。無毒性量は雌雄ともに300 mg/kg体重/日と判断した (食品等試験検査費)。リナロールオキシドのラットにおける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80 mg/kg体重/日と判断した (食品等試験検査費)。(5 or 6)-デセノイックアシドのラットにおける90日間反復経口投与毒性試験を実施し、最終報告書を提出した (食品等試験検査費)。4-エテニル-2-メトキシフェノールのラッ

トにおける90日間反復経口投与試験を実施し、病理組織学的検索を終了した。無毒性量は雌雄とも100 mg/kg体重/日未満と判断した (食品等試験検査費)。粉末モミガラ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、本試験での投与用量を12500, 25000, 50000 ppmに設定した (食品等試験検査費)。ヘム鉄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0.8, 2.0, 5.0%に設定し、90日間反復投与毒性試験の動物実験を開始した (食品等試験検査費)。モウソウチク乾留物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90, 360, 1440 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

網羅的遺伝子発現解析によりeugenol, methyleugenolおよびestragoleの投与によって共通して変動する遺伝子を明らかにしたが、PP2Aのリン酸化と関連する遺伝子は特定されなかった (科学研究費補助金 (日本学術振興会))。gpt deltaラットにestragoleとprotein phosphatase 2A (PP2A) 阻害剤であるマイクロシスチンを28日間併用投与した結果、estragoleの突然変異誘発性においてPP2A阻害剤投与の影響は認められなかった (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および対面会合において協議し、ICH S1ガイドライン補遺のドラフト作成を開始した (医療研究開発推進事業費補助金)。

4) 食品添加物のリスク評価手法に関する研究：乳児を対象とした評価手法および毒性試験全般に関する最新の国際動向等を踏まえた提言に関する研究

乳児を対象にしたリスク評価手法および添加物全般の毒性試験全般に関する最新の国際動向等を精査し、毒性学的観点から改訂案を検討した (食品健康影響評価技術研究委託費)。

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・経口惹起モデルにおける抗原曝露スケ

ジュールを検討した結果、経口曝露の回数を増やすことが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、粒子径5 nmから100 nmのpolyvinylpyrrolidone保護ナノ銀を用いて、粒子のサイズおよび保護剤による毒性影響の相違を検討した結果、5 nm投与群で強い急性毒性が認められた（厚生労働科学研究費補助金）。

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

マウス腹腔内投与ナノ銀の粒径依存的な肝毒性メカニズムを検証するため、東京大学地殻化学実験施設との共同研究によりレーザープラズマ質量分析計（LA-ICP-MS法）を用いたナノ粒子イメージングを実施した。その結果、顕著な肝毒性が認められたナノ銀10 nm投与群の肝臓の小葉周辺域では、10 nm投与群の小葉中心域や60および100 nm投与群の肝臓の小葉周辺域、小葉中心域と比べて非常に多くのナノ粒子および溶存イオンが検出されることが明らかになった（厚生労働科学研究費補助金）。

3) 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

リン系難燃剤である（5-ethyl-2-methyl-2-oxido-1,3,2-dioxaphosphorinan-5-yl）methyl methylphosphonateを雄マウスに4週間投与した結果、毒性影響は認められなかった（厚生労働科学研究費補助金）。

4) 芳香族アミンの膀胱に対する傷害性および発がん性における構造特性の影響に関する研究

労働曝露によるヒト膀胱がんの原因として知られるオルト-トルイジンと類似構造を有する、5種類の芳香族アミンをラットに4週間反復経口投与し、膀胱傷害性および発がん性について病理組織学的・免疫組織化学的手法により検索した。その結果、4-クロロ-オルト-トルイジン、オルト-アセトトルイジン等4物質が膀胱粘膜傷害および γ -H2AX形成の増加を引き起こすことが明らかとなり、膀胱発がん性を有する可能性が示された（厚生労働科学研究費補助金）。

5) 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であるグリシドアミドのデオキシグアナシンN7位付加体の安定型アナログ（GA 7 FdG）をシャトルベクターの特定の部位に挿入し、XP 4 PASV細胞にトランスフェクションしてヒト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、GA 7 FdGはDNA複製を強く阻害し点突然変異を誘発することが示された。また、

GA 7 FdGを鋳型鎖に含むプライマー-テンプレートDNAに精製DNAポリメラーゼとdNTPを加えてDNA合成反応を行ったところ、GA 7 FdGはDNAポリメラーゼ活性を強く阻害することが明らかとなった（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

6) Acrylamideの遺伝毒性と発がん性に関する研究

発がん用量のacrylamideを4, 8, 16週間飲水投与した雄性6週齢の*gpt delta*マウスの肺、ハーダー腺および肝臓について*gpt* assayを行い、発がん標的臓器である肺とハーダー腺では投与16週目に点突然変異頻度が上昇することを明らかにした（厚生労働科学研究費補助金）。

7) レポーター遺伝子導入動物を用いたクロロプロパノール類の発がん機序に関する研究

食品汚染物質である1,3-Dichloro-2-propanol (1,3-DCP) の肝臓における*in vivo*変異原性および発がんプロモーション作用について、*gpt delta*ラットを用いた中期発がん性評価系を用いて検索するため、用量設定予備試験を実施し、投与用量を50 mg/kg体重に決定した。また、予備試験により得られたサンプルを用いて1,3-DCPの毒性プロファイルを明らかにした（厚生労働科学研究費補助金）。1,3-DCPの発がん過程における遺伝毒性機序の関与を検討する目的で、*gpt delta*ラットに発がん用量の1,3-DCPを13週間投与し、発がん標的臓器である肝臓、腎臓など全身臓器を採取した（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のためのサンプルチェックを実施し、遺伝子発現解析の実施可能なサンプルを収集した（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、膀胱発がん物質等5種の化学物質をラットに4週間反復経口投与した。これまでに蓄積されたデータと併せ、 γ -H2AX免疫染色は化学物質の膀胱発がん性を、高い感度および特異度で検出できることが明らかとなった（厚生労働科学研究費補助金）。膀胱発がん物質早期検出手法としての γ -H2AX免疫染色について、28日間反復経口投与と毒性試験に対する既存のOECD（経済協力開発機構）ガイドラインへのオプ

ションとしての組込み案を提出し、各加盟国・機関によるレビューを受けた（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、ラットに遺伝毒性および非遺伝毒性膀胱発がん物質として、それぞれBBNおよびメラミンを複数用量で2日間または4週間経口投与する動物実験を行った。その結果、 γ -H2AX陽性細胞は明確な用量依存性をもって増加することが明らかとなった（厚生労働科学研究費補助金）。 γ -H2AXによる膀胱発がん物質早期検出法を補完し得るマーカーの探索を目的とし、膀胱がん幹細胞マーカーであるALDH1A1、CD44およびKRT14を用いた免疫組織化学的検索を実施した。その結果、 γ -H2AXに陰性を示した膀胱発がん物質の一部がこれら膀胱がん幹細胞マーカーの発現増加を示し、 γ -H2AXを補完し得るマーカーとなり得ることが示唆された（厚生労働科学研究費補助金）。膀胱発がん過程における γ -H2AXおよび膀胱がん幹細胞マーカーの役割を詳細に検討するため、BBN誘発ラット膀胱発がんモデルを用いた長期動物実験を実施し、経時的に膀胱を採取した（厚生労働科学研究費補助金）。

3) 医薬品の非臨床試験における γ -H2AXの免疫組織化学染色を用いた*in vivo*遺伝毒性早期検出法に関する研究

肝臓における γ -H2AX形成の至適評価時点を決定するため、ラットに遺伝毒性および非遺伝毒性肝発がん物質等、6種類の化学物質を2週間経口投与した。投与後1日から2週後にかけて経時的に肝臓を採材し、病理組織学的評価ならびに肝細胞における γ -H2AX形成の定量解析を実施した（医療研究開発推進事業費補助金）。腎臓における γ -H2AX形成の至適評価時点を決定するため、ラットに遺伝毒性腎発がん物質等6種類の化学物質を2週間経口投与した。投与後1日から2週後にかけて経時的に腎臓を採材し、病理組織学的評価ならびに尿細管上皮細胞における γ -H2AX形成の定量解析を実施した（医療研究開発推進事業費補助金）。

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) 誘発の肝前がん病変に関して休薬前後における定量的解析を実施した結果、その数および面積は休薬後においても減少しなかった（一般試験研究費）。2-Methylfuranまたは2-pentylfuran誘発の肝前がん病変に関して休薬前後の動態を検討した結

果、いずれも肝前がん病変の数および面積は休薬後に減少した（一般試験研究費）。

5) OECDプログラムにおいてTGとDAを開発するためのAOPに関する研究

ラット肝中期発がん性試験およびラットにおける非遺伝毒性発がん性のAOPに関するSPSFを提案し、OECD加盟各国からコメントが得られた。これらに対応したSPSFの改訂版を提出し、今後、TG化あるいはガイダンスドキュメント作成およびAOPの作成を進める予定である。また、非遺伝毒性発がん性のIATA作成について、専門家会議に出席し、非遺伝毒性発がん性に係る試験・検査のパラメータを優先順位別に4つのカテゴリーに分け、候補となる13のブロックの試験・検査法について分担してレビューすることに合意した（厚生労働科学研究費補助金）。腎臓の代償性機構の分子メカニズムを明らかにするため、ラットに片側腎摘出を施し、残存腎を用いて各種解析を実施した。結果、残存腎において細胞増殖関連因子の発現が上昇し、9種類のmiRNAの発現が低下していたことから、腎代償性機構には細胞増殖が寄与しており、その制御にはmiRNAが関与していることが示唆された（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) 香料等の遺伝毒性・発がん性短・中期包括的試験法の開発と、その標準的安全性評価法の確立に関する研究

香料として用いられていたacetamideについて評価を行うため、用量設定試験としてF344ラットにacetamideを1.25、2.5または5.0%の濃度で28日間混餌投与し、血清生化学的検査、主要臓器の病理組織学的検索を行った。その結果、2.5%以上から肝毒性が認められたことから、本試験の用量を0.625、1.25または2.5%に決定した（厚生労働科学研究費補助金）。3-Acetyl-2,5-dimethylfuranを被験物質とし、GPGまたはGNPモデルによる*in vivo*での遺伝毒性・発がん性評価を実施する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）。

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、遺伝毒性をインシリコ、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30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日付けで鈴木千賀子と木下麻緒を非常勤職員として採用した。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。同じく、10月1日付けで笠松俊夫博士を短時間勤務非常勤職員として採用した。

受賞関連では、堀端主任研究官が平成30年11月1日に第47回日本環境変異原学会において、研究奨励賞「*Pig-a* アッセイの標準化に関する研究：バリデーション研究の推進とヒトへの適用」を受賞し、受賞講演を行った。また、杉山第二室長は平成31年2月5日に遠山椿吉第6回食と環境の科学賞山田和江賞「食品からエピジェネティック変異原性の検出：酵母凝集反応を指標とした新規毒性試験法の開発」を受賞し、受賞講演を行った。

短期海外出張としては、本間部長は平成30年6月10日～17日までスロベニア・ブレッドに出張し、第18回環境および健康科学に関するQSAR国際会議に出席し、QSARによるAmes試験結果の予測に関する国際共同研究の成果について講演を行った。9月22日～28日まで米国・サンアントニオに出張し、第49回米国環境変異原ゲノム学会に出席し、食品中に含まれる微量な遺伝毒性発がん物質の評価と管理に関する講演を行った。10月22日～27日までドイツ・ベルリンに出張し、KNect365 生命化学 遺伝毒性不純物年次大会に出席し、QSARによる遺伝毒性予測に関する講演を行った。11月11日～17日まで米国・シャーロットに出張し、ICH医薬品規制調和国際会議に出席し、M7 (R2) ガイドライン策定のラポーターを努めた。11月26日～29日まで中国・広州に出張し、第17回中国環境変異原学会年次大会に出席し、2018年OECD/広州CDC合同国際ワークショップ「遺伝毒性試験法の進歩と規制側の受け入れ」に出席し、「TK6細胞を用いた*in vitro*遺伝子突然変異試験の有用性」と、「QSARによるAmes変異原性予測」に関する招待講演を行った。平成31年3月9日～14日まで米国・ボルチモアに出張し、第58回米国毒性学会に出席した。増村第三室長は9月21日～28日まで米国・サンアントニオで開催さ

れた第49回米国環境変異ゲノミクス学会に出席し、生殖細胞突然変異と次世代影響に関する口頭発表を行った。

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、X染色体上にあるヒポキサンチンホスホリボシルトランスフェラーゼ (*HPRT*) 遺伝子座、および常染色体上にあるチミジンキナーゼ (*TK*) 遺伝子座に、それぞれDNA二本鎖切断を形成させ、そこで起きる塩基の変異や欠失を調べた。得られた突然変異プロファイルは、両遺伝子座ともに塩基変異はほとんど観察されず、欠失変異が占めていた。*TK*座の欠失変異はわずか0.9%であったが、*HPRT*座のそれは7.4%もあり、そのうち200bpsを超える大きな欠失(0.7%)が*HPRT*座だけで誘発することが分かった。次に、DNAに誤って取り込まれたリボスクレオチド(リボグアノシン (rG) 及び8-オキソリボグアノシン (8-oxo-rG)) について、本年度はヒト細胞内で引き起こす突然変異の詳細なスペクトラムと、それらの変異の抑制に関与する修復機構について解析を行った。その結果、rGは高い頻度で100塩基以上の領域を欠失させるような変異 (large deletion) を誘発した。さらに、損傷乗り越えDNA合成に関わるDNAポリメラーゼ η を欠損した細胞では、8-oxo-rGによって引き起こされるlarge deletionの頻度が有意に上昇した。これらの結果から、DNAに取り込まれたリボスクレオチドは重篤な欠失変異を引き起こすこと、さらにその様な変異はDNA複製を介して生じる可能性があることが示唆された。また、ヒストンH3K36のメチル化酵素のひとつとして知られるNSD2の機能について、DNA二本鎖切断 (DSB) 修復への関与を解析した。*TK*座に制限酵素I-Sce I 切断配列が挿入されたヒトBリンパ芽球細胞TK6において NSD2欠損株を樹立し、*TK*座で誘導したDSBの修復効率を野生株と比較した。その結果、NSD2欠損株では、DSBが非相同末端結合 (NHEJ) によって修復される効率が野生株と比べて約2倍に上昇した。このことから、NSD2はDSBが生じた際にNHEJへ修復経路を方向づける働きをすることが考えられる。(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*XRCC1*の両遺伝子を破壊したヒトリンパ芽球細胞TK6株の二重破壊変異細胞をすでに作製した。Ames試験では陽性反応を示すが、マウスリンフォーマ試験や発がん性試験で陰性となるモデル物質(ナフチルエチレンジアミン、およびパラフェニレンジアミン)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、モデル物質を処理しても野生型であるTK6細胞の突然変異頻度は変化せず、また、感受性を高めた二重破壊変異株の処理群

でさえも、突然変異頻度はほとんど増加しなかった。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試験を用いた過酸化脂質による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回答すること、また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は既に明らかにしている。この凝集反応とFLOIレポーター活性を指標に環境中に存在する発がん性が疑われる環境化学物質(かび毒オクラトキシンA)からエピジェネティック変異原性の検出を試みた。その結果、同化学物質は凝集性を抑制しDNAメチル化を阻害する可能性を見出した。以上の結果は、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実用性を否定しないものと考えられる。(2)過酸化脂質から産生されるアルデヒドは反応性が高く、細胞内高分子のDNAを修飾して、突然変異を引き起こす可能性があるにもかかわらず、その突然変異誘発機構については、依然として不明な点が多い。そこで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)の発現システムに改良を加え、過酸化脂質由来アルデヒドの突然変異誘発機構の詳細を解析するために、アルデヒドに対する高感受性試験株の作成を目指し、Ames試験法により精査した。その結果、新規試験株においてクロトンアルデヒドおよびグリオキサールを用いたAmes試験では変異原性が確認できたが、4-ヒドロキシノネナールでは変異原性は確認できなかった。以上の結果から、各種アルデヒドの突然変異誘発機構の特性の一つに、アルデヒドの化学構造(炭素鎖の長さ)と関連している可能性が示唆された。なお、Ames試験株等の遺伝毒性試験関連株の頒布業務は、新庁舎移転後も分与対応を速やかに再開しており、継続的にその対応にあたっている。

第三室では主として(1)遺伝毒性物質の生殖細胞遺伝毒性と次世代影響に関する研究、(2)アクリルアミドの*in vivo*遺伝毒性に関する研究、(3)*Pig-a*試験に関するバリデーション研究、(4)DNAトポロジーおよび転写と関連するDNA損傷修復機構の分子生物学的解析に関する

研究を行った。(1)遺伝毒性物質の次世代影響を評価するため、雄*gpt delta*マウスにエチルニトロソ尿素(ENU)を投与し、無処理の雌マウスと交配して次世代個体を得た。ENU投与雄*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*突然変異頻度を比較した。比較のため、*gpt*突然変異頻度を塩基あたりの値に換算した。次世代個体ゲノムの*de novo*突然変異頻度は、対応するENU投与親個体の精子の点突然変異頻度とほぼ同等の値であった。雄性生殖細胞に生じた点突然変異は発生段階の選択によって顕著に抑制されることはなく次世代個体ゲノムに遺伝することが示唆された。また、エキソーム解析では変異頻度が測定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解析を実施し、次世代個体の*de novo*変異頻度を算出した。その結果、ENU投与群の子において、対照群の子の2.5倍の*de novo*変異頻度増加が認められた。(2)アクリルアミド(AA)の体細胞および生殖細胞における遺伝毒性評価のため、雄*gpt delta*マウスにAAを28日間飲水投与(30, 100, 300 ppm)し、投与終了3日後に組織を採取した。AA投与群では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。肝臓、肺、精巣からゲノムDNAを調製し、AAによる代表的なDNA付加体(N7-GA-Gua)をLC-MS/MSを用いて測定した。その結果、AA用量依存的な付加体量の増加がみられた。各組織における*gpt*突然変異頻度の測定を進めた。また、別途に交配群を設け、AA投与終了の3日後(短期交配群)および49日後(長期交配群)に無処理雌と交配して次世代個体を得た。交配群の雄はAA投与終了100日後に組織を採取した。解剖時に精巣重量と体重変化は認められず、AAの毒性影響からの回復がみられた。この時点の肝臓、肺、精巣におけるN7-GA-Guaは検出限界以下であり、付加体は消失したと考えられた。(3)新規遺伝毒性試験である*Pig-a*試験はその有益性から、現在米国を中心にOECDガイドライン化に向けた取り組みが進められており、米国をリード国としたStandard Protocol Submission Form (SPSF)がOECDに提出され、承認された。これらの動向に対する日本国内の取り組みが評価され、本SPSFには日本からの貢献と協力が明記されている。*Pig-a*試験のOECDガイドライン化達成に向け、今年度は昨年度に引き続き、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、ファージを用いるDNAコンストラクトを作成した。

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)香料等の遺伝毒性・発がん性短・中期包括的試験法の開発と、その標準的安全性評価法の確立に関する研究;食品香料の効率的且つ信頼性の高い安全性評価の確立のため*in silico*, *in vitro*, *in vivo*試験からなる階層的評価系を構築する。(2)インシリコ予測技術の高度化・実用化に基づく化学物質のヒト健康リスクの評価ストラテジーの開発;12,140化合物の新規Ames変異原結果の大規模データベースを完成させ、定量的構造活性相関(QSAR)予測精度の向上を目指す国際チャレンジプロジェクトを実施した。(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、化合物特異的な許容値、Q&A、QSARによるAmes変異原性評価のための専門家判断方法等の策定を行った。

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Ames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. ナノマテリアル曝露による*in vivo*遺伝毒性評価系の確立に関する研究

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単回気管内投与させると、肺での小核頻度に影響を与えないことを確認した(厚生労働科学研究費・化学物質リスク研究事業)。

3. Ames/QSAR予測性の向上と運用可能なAmes変異原性予測のスキームの確立に関する研究

12,140化合物の安衛法Ames試験データを用いてQSAR予測精度の向上を目指す国際チャレンジプロジェクトを実施した。7カ国12のQSARベンダーが開発した17のツールがこの国際チャレンジに参画した。全てのQSARツールの予測率が当初のバージョンより向上したことから本プロジェクトは成功裡に終了した。さらなる予測率の向上のためにはトレーニングデータの精査が重要である。陽性、陰性の試験結果だけでなく、陽性を示

した菌株、代謝活性化の有無、純度、溶媒などの情報が、メカニズムベースの予測モデルの開発に有用である。そのため安衛法Ames試験データベースの精緻化に取り組んだ。さらに詳細データベース開発のために全てのAmes試験報告書の電子化と詳細データベース化も実施中である。また、安衛法Ames試験データ以外のデータベースの関しては、信用性向上のために、既存の古く信頼性の低い試験の再試験も実施した。これら取り組みにより信頼性の高いビッグデータのみからなるベンチマークデータセットの開発を目指す(厚生労働科学研究費補助金・化学物質リスク研究事業)。

4. QSARとAmes試験による香料の遺伝毒性評価に関する研究

変異原性試験未実施の食品香料化合物3,942物質について、Lhasa Limited (UK) のDEREK NexusとMultiCASE Inc. (USA) のCASE Ultraの2つのQSAR用いてAmes変異原性の予測を行った。両方で陽性と予測されたものは58物質であった。この内10化合物について実際のAmes試験を実施したところ、9化合物が陽性を示した。これら香料の安全性確保のためには、ほ乳類細胞を用いた遺伝子突然変異試験、*in vivo*トランスジェニックマウス遺伝子突然変異等の上位試験によりその変異原性を検証する必要がある。また、今回QSARによる変異原性香料物質の陽性予測率は90%と評価された。この結果は香料の変異原性評価にQSAR手法が十分に利用できることを示している(厚生労働科学研究費・食品の安全確保推進研究事業)。

5. Ames試験陽性のフォローアップに関するチミジンキナーゼ遺伝子変異試験の共同研究組織の構築および実験プロトコル評価

データベースから抽出されたAmes試験陽性の非発がん性10物質についてチミジンキナーゼ遺伝子変異試験を実施するために、共同研究組織を立ち上げ、その試験の実験プロトコルの評価と共有化を行った(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*遺伝子座および*TK*遺伝子座で部位特異的に形成させたDNA二本鎖切断をそれぞれ誘発させ、そこで起きる塩基の変異や欠失を調べた結果、*HPRT*遺伝子座だけで起こる特徴的な欠失を見出した(文部科学省科学研究費)。

7. 食品香料についての遺伝毒性評価予測システムの研究

香料に特化した新たなQSARモデル (Star Drop) の開発を行った。適正なアルゴリズムと記述子を選択し、また香料の特性 (低分子量、限られた元素) を考慮したローカルQSARモデル (香料Star Drop QSARモデル) の開発に成功した。さらに、既存の香料のAmes試験データベースの見直しを行い、データベースの堅牢化を図った。新規データベースに対して新たに開発した香料Star Drop QSARモデルで予測精度を検証したところ、97%との正確性でAmes変異原性を予測できた (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、パラフェニレンジアミンに対するチミジンキナーゼ遺伝子変異試験、および*in vitro*小核試験を実施した (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. 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活性を指標に、環境化学物質からエピジェネティック変異原性が検出できる可能性を示した (文部科学省科学研究費)。

10. 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、ナフチルエチレンジア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 (文部科学省科学研究費)。

11. 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、ファージを用いるDNAコンストラクトを作成した (文部科学省科学研究費)。

12. OECDプログラムにおいてTGとDAを開発するためのAOPに関する研究

独自開発したエピジェネティック変異原検出系を用いて、遺伝毒性が不明瞭なカビ毒オクラトキシンAが同毒性を有している可能性を認めた (厚生労働科学研究費・

化学物質リスク研究事業)。

13. 包括的エピジェネティック変異原検出系の次世代化とその応用

酵母凝集反応をバイオマーカーとするエピジェネティック変異原検出系の次世代化を目的に、同反応に関わる凝集遺伝子のプロモーター変異体の作成準備を進めた (文部科学省科学研究費)。

14. 新規エピジェネティック変異原検出系を用いた食品添加物の安全性評価

食品添加物カルミン酸について独自開発したエピジェネティック変異原検出系を用いて検討した結果、同剤がエピジェネティック制御を攪乱する可能性についてはより詳細な解析を要する必要を認めた (日本食品化学研究振興財団研究助成金)。

15. 過酸化脂質による突然変異誘発機構及び同検出系の構築に関する基盤的研究

各種DNAポリメラーゼ改変Ames株を用いて、各株が示す過酸化脂質による影響を検討した (一般試験研究費)。

16. AOPと定量的評価を取り入れた遺伝毒性発がんリスク評価法の精緻化

DNA初期損傷 (DNA付加体形成) と遺伝子突然変異の量的相関を明らかにするため、*gpt* deltaマウスを用いたアクリルアミド飲水投与実験を実施し、DNA付加体形成量の測定を行った (厚生労働科学研究費・食品の安全性確保推進研究事業)。

17. 生殖細胞遺伝毒性と次世代影響に関する研究

ENU投与雄*gpt* deltaマウスの精子DNAにおける*gpt*点突然変異体頻度と、次世代個体ゲノムの*de novo*突然変異頻度を比較し、雄性生殖細胞に生じた点突然変異が発生段階の選択によって顕著に抑制されることなく次世代個体に遺伝することを示した (一般試験研究費)。

18. 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復帰突然変異試験10試験、染色体異常試験4試験、マウスを用いたトランスジェニック動物遺伝子突然変異試験2試験を実施した (食品等試験検査費)。

19. 器具・容器包装関連物質に関する遺伝毒性評価

合成樹脂製器具・容器包装のポジティブリスト制度への移行を念頭に置いて、各関連化学物質の毒性情報を基

に、遺伝毒性の専門家判断を行った。また、化学構造式を確認できた物質については、QSARによりAmes変異原性試験を推定し、専門家による遺伝毒性判定の際に参考とした。既存の毒性情報が得られなかったものの化学構造式を確認できた物質については、QSARによる判定結果に基づく専門家判断を行った（食品等試験検査費）。

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、化学物質安全に関して国際化学物質安全性計画（IPCS）が作成している国際化学物質安全性カード（ICSC）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、第三室の森田健室長が3月31日付けで定年退官となった。

研究面では、化学物質リスク評価における定量的構造活性相関とカテゴリーアプローチに関する研究、環境化学物質や水道水汚染物質等の毒性評価に関する研究、ナノマテリアルの健康影響評価法に関する研究、新規の安全性評価試験法の開発研究、新規試験法の国際ガイドライン化のための研究、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について前年度より引き続き行っている。

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等、国際的にはOECDやWHO、ICH、ICCR、ICATM等の各種専門委員会等に参画している。

以上の研究活動及び委員会活動をととして、工業製品及び生活環境化学物質や医薬品、食品関連物質等の安全性評価を支援することにより、各種化学物質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*in silico*技術を用いた毒性評価及び予測手法の開発研究や関連する毒性データベースの開発に関する研究

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TTCアプローチの適用性などの研究を行っている。平成30年度は、関連する下記4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）構造活性相関及びカテゴリーアプローチの実用化に関する研究

遺伝毒性に関しては、試験結果の相違を*in vitro*/*in vivo*における代謝の比較解析から検討する前提として、利用データの妥当性を評価した。反復投与毒性については、カテゴリーアプローチモデルの適用範囲の拡大・高度化を図るため、国内外の公開反復投与毒性試験データを統合した。さらに肝臓に対して分子キーイベントの*in vitro*試験データを用いた予測モデルを作成した。体内動態予測システムの基盤整備では、PBPKに関する文献を収集してカテゴリーごとに分配係数と代謝パラメータのデータベース化を進めた。[厚生労働行政推進調査事業費補助金]

- (2) 食品に非意図的に混入する微量化学物質のリスク評価への*in silico* 評価手法の適用に関する研究

*in silico*評価のためのデータベース登録項目の検討と検証用データとしての器具容器包装関連物質の毒性情報の収集と整理を行った。遺伝毒性については既存試験データを用いた証拠の重み付け（WOE）に基づく専門家判断と、Ames変異原性に関する2種のQSAR予測モデル結果を比較検証した。反復投与毒性に関して、カテゴリーアプローチ、構造活性相関モデル、毒性学的懸念の閾値（TTC）について、器具容器包装関連物質のリスク評価への適用について検討を進めた。[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

H29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共に、既存の生態毒性QSAR（定量的構造活性相関）モデルの適用性と予測性能を評価し、環境毒性試験を実施するフロー案の作成とヒト用医薬品の環境毒性試験データを公開した。[医療研究開発推進事業費補助金]

- (4) 化学物質安全性ビッグデータベースの構築と人工知能を用いた医薬品・食品・生活化学物質のヒト安全性予測評価基盤技術の開発研究

H30年度より、衛研内で蓄積している医薬品・食

品・生活化学物質等の毒性に関連するデータベースを活用して、人工知能技術を用いて化学物質によるヒト安全性予測評価システムの開発に向けた基礎的検討を行っている。H30年度はエームス変異原性を対象に、国衛研の高精度の既存データを用いた一次AI予測モデルとしてパイロットモデルの構築を行った。さらに、今後開発研究に資するためにビッグデータベースと安全性予測プラットフォームの基本方針を検討した。[一般試験研究費]

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の最新知見の収集・整理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。H30年度は、水道基準項目以外の水質汚染の可能性のある化学物質（8物質）について、短期間曝露を対象とした亜急性参照値を設定した。また、水道機材等から溶出し得る物質（6物質）の安全性評価情報収集を行った。[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。H30年度より開始した「ナノマテリアル曝露による慢性影響の効率的評価手法開発に関する研究」の研究課題では、本研究班の取り組みを行うと共に、ナノマテリアルの短期間曝露手法の開発に向けて、気管内投与による肺内残留性についての体内残留性を確認し、2年間の間欠曝露慢性実験を開始した。[厚生労働行政推進調査事業費補助金]

「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」の研究班における曝露評価に関する国際動向調査の分担課題では、欧州食品安全機関（EFSA）が主催している食品及び飼料分野におけるナノテクノロジーのリスク評価に関する第8回EFSA科学ネットワーク会議の調査を行った。さらにANSパネルよりナノ成分を含有する既存物質に係る科学的意見書について調査を実施した。[厚生労働科学研究費補助金]

また、「生体影響予測を基盤としたナノマテリアルの統合的健康影響評価方法の提案」研究班における分担研究として、H30年度は二酸化チタンナノ粒子についてOECD関連資料のdossierを中心とした物理化学的性状

データと有害性データに関する情報を収集・整理し、さらに物理化学的性状データと有害性データとの関連性について解析を実施した。[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) 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3つの試験法を行政機関に提案した。1) 皮膚感作性試験代替法 U937 Cell Line Activation Test (U-SENSTM), 2) 眼刺激性試験代替法 再構築ヒト角膜様上皮モデル法 (LabCyte CORNEA-MODEL24 Eye Irritation Test), 3) AR STTA法 (AR Eco-ScreenTM細胞を用いたアンドロゲン受容体恒常発現系転写活性化試験法) [一般試験研究費]

(2) OECDプログラムにおいてTG（テストガイドライン）とDAを開発するためのAOPに関する研究

AOP情報をもとに開発され皮膚感作性試験代替法 ADRA (Amino acid Derivative Reactivity Assay), 光安全性試験スクリーニング ROS (Reactive Oxygen Species) アッセイ及びLabCyte EPI-MODEL24を用いる腐食性試験代替法のTG案がOECDにて採択される目途が立った。[厚生労働科学研究費補助金]

(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

ヒト角膜モデルLabCyte CORNEAL-MODELを用いる眼刺激性試験代替法がOECD TG492の中に取り入れられ、採択された。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として、眼刺激性試験代替法短時間曝露法が厚生労働省より発出された。[厚生労働科学研究費補助金]

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

H29年度に引き続きヒトiPS分化細胞を用いた*in vitro*試験法の国際標準化に向け、海外の情報収集を行った。[医療研究開発推進事業費補助金]

(5) 化学物質の動物個体レベルの免疫毒性データ集積とそれに基づくMulti-ImmunoTox assay (MITA) による予測性試験法の確立と国際標準化

NTPならびにECETOCのデータベース及びPubMedを利用した文献検索に基づき個体レベルの免疫毒性データを集積した。また、化学物質のIL-2転写活性抑制試験のバリデーション報告書を完成させた。化学物質のIL-1 β 転写活性抑制試験の施設内再現性を国際バリデーション研究にて確認した。[厚生労働

科学研究費補助金]

5. 医薬品中の不純物のリスク評価・管理に関する研究

「医薬品の安全性及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、金属不純物及び残留溶媒等に関する研究を行っている。H30年度は、ICH Q3D元素不純物ガイドラインの継続専門家作業グループ（EWG）において経皮曝露のPDE設定におけるAppendix作成の検討を行うと共に、カドミウムの吸入PDE値の改訂についてはSTEP4に達した。ICH Q3C残留溶媒ガイドラインの継続EWGにおいて追加3溶媒の許容一日摂取量（PDE）設定のSTEP1の合意に向けたドラフトの作成を行った。[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

人工芝用ゴムチップ中の化学物質の健康リスクを評価することを目的として、日本人サッカー競技者を対象とした独自の年齢層別曝露シナリオを設定し、ゴムチップに含まれる物質について曝露量を求め、それらの値を許容値等と比較することにより、健康リスク評価を実施した。その結果、多くの対象物質について、健康リスクは懸念されるレベルにはないことが確認できた。[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4-ベンジルフェノール、サリチル酸ベンジル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]

8. ベンチマークドース手法の健康影響評価における適用条件の検討

H30年度は、動物実験データ（3種の異なる用量反応パターン）に基づいてシミュレーション技術を活用し、同じデータに対してBMD法を適用した際のモデルの選択基準について検討し、BMDの適用ガイダンスの基礎となる知見を得ることができた。[食品健康影響評価技術研究委託費]

9. 血液中の核酸バイオマーカーを用いた有害性評価手法開発に関する研究

H30年度より、「血液中の核酸をバイオマーカーに用いた化学物質の高感度な有害性評価に資する研究」[厚生

労働科学研究費補助金]」の分担研究及び、「cfDNA及びエクソソームRNAをバイオマーカーとした医薬品の次世代毒性評価法の開発」[医療研究開発推進事業費補助金]」に参画した。H30年度は、既知のデータ（毒性試験結果、トランスクリプトーム情報、QSAR Toolbox等）よりフェニルベンゾトリアゾール類の類似構造物質に関する情報収集や、肝臓特異的なDNA脱メチル化に関して既存の網羅的DNAメチル化データベース ENCODEを用いた解析を行った。

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30年度は、253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30年度は、158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、44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。

(5) POPs条約において廃絶が予定されている化学物質の毒性等調査

POPs条約加盟国において廃絶予定となった化学物質については、国内法令（化学物質審査規制法等）で製造、使用等を規制することになるため、POPs条約で廃絶予定となった化学物質について、化審法における第一種特定化学物質に指定するための毒性情報の収集・整理を行った。平成30年度は、ジコホル（p,p体及びo,p体を含む）とペルフルオロオクタン酸（PFOA）とその塩について、毒性情報を収集整理した。

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10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30年度は、フタル酸エステル類代替可塑剤の遺伝子発現情報を収集し、解析した。また、日本政府としてOECDのIATAケーススタディプロジェクトにエチレングリコールメチルエーテルの精巢毒性カテゴリー評価文書を提出し、各国専門家レビュー結果に基づき修正した後、対面会合において最終版として採択された。

3. 国際協力を伴う情報基盤の化学物質安全性に関する支援業務

WHOのIPCS（国際化学物質安全性計画）に参画し、ICSCについて5件の英語原案を作成し、48件については翻訳を行い、公開した。また、国際的化学物質評価文書類について9件を翻訳し、公開した。

4. 毒物劇物の指定に係る情報収集及び評価

厚生労働省の依頼を受け、毒劇物指定に係る資料として、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、(2R)-2-(クロロメチル)オキシラン、テレフタル酸クロライド、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（11070-44-3）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、評価原案を作成した。

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、引き続き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30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のうち、未収集である物質を対象に、変異原性等の各種毒性情報の収集整理を行った。また、既に情報収集した欧州及び米国のポジティブリスト掲載物質の遺伝毒性について、情報の整理及び内容の精査を実施し、専門家判断を行った。