

## 令和2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 合田幸広

令和2年度は全世界がこれまでに人類が経験したことがない世界史に残る非常事態の中で幕が開けた。

令和元年の年末に中国武漢市で初めて報告された新型コロナウイルス感染症は世界各地に拡大し、令和2年1月30日、WHOは「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態」を、3月11日には「パンデミック」宣言を行った。我が国においても令和2年1月中旬に国内初の輸入症例が見つかった以来、新型コロナウイルスは日本中に感染が急速に拡大した。2月26日、首相は感染拡大防止のため、全国小中学校の一斉休校や大型イベント等の開催自粛を要請したが、4月以降も感染拡大は収まらず、4月7日、7都道府県に対して1ヶ月の「緊急事態宣言」を発令し、4月16日にはその対象を全都道府県に拡大した。その後、新型コロナウイルス感染者数は令和2年度に3回の感染拡大のピークを繰り返し増え続け、令和2年度終了時（令和3年3月末）には国内患者数は累計約48万人、死者数は約9千人に達した。

このような状況の中、国立衛研は職員に時差出勤、ローテーション勤務、テレワーク等を勧告し、感染拡大の防止に努めた。このため、例年行ってきた所内行事の多くは取りやめか縮小、もしくはWebを使ったオンライン等での対応を余儀なくされた（後述）。

一方、新型コロナウイルスの感染により多くの国民が生命と健康を脅かされ、日常生活に支障をきたしている非常事態の中で、レギュラトリーサイエンス研究の実践を標榜する国立衛研が何をすべきか、その真価が問われた。日本政府は「新型コロナウイルスの感染拡大防止策と医療提供体制の整備及び治療薬の開発」を目的として、令和2年度に大型の補正予算を組み、国立衛研は約13.8億円の研究費を獲得した。これを受け、令和2年4月に各研究部を横断した新型コロナ対策研究プロジェクトを組織し、その対応を行った。本研究プロジェクトは、①新型コロナ感染拡大防止チーム、②新型コロナ診断薬評価チーム、③新型コロナ治療薬開発・情報発信チームからなり、令和2年度のわずか1年間で大きな研究成果を挙げた。各研究チームの研究成果は以下の通りである。

①新型コロナウイルス感染拡大防止チーム（衛生微生物部、食品衛生管理部、生活衛生化学部）：新型コロナウイルスの食品包装等環境表面における残存性の感染拡大影響を評価するためモデル評価系を作出し、表面特性

や材質が異なる種々の試料片上でのウイルス力価を経時的に確認した。その結果、ウイルスの残存性は、表面の平滑性よりも材質に影響されることが示された。また、簡便な新型コロナウイルス検出法を開発するため新型コロナウイルスタンパク質由来ペプチドをMALDI-ToF/MSで解析する系を確立し、患者鼻咽頭スワブ検体での検出を確認した。

②新型コロナウイルス診断薬評価チーム（遺伝子医薬部、生物薬品部）：国内で用いられている新型コロナウイルス診断用核酸増幅検査薬（PCR検査薬等）の信頼性を確認するため、コピー数を規定した同一のウイルス試料（ウイルスRNAおよび模擬ウイルス）を用いて一斉試験を実施し、機器とキットの組み合わせで十分な性能が出ない場合があることを事前に指摘し、市販製品において良好な性能を有することを示した。また、核酸増幅検査薬に含まれるプライマーの交差性（他の病原体の核酸配列との相補性）を正確、迅速、簡便に確認するための「新型コロナウイルス診断用プライマー交差性解析システム」を独自に構築し公開した。抗体検査については、国内で開発中あるいは既に市販されているキット計57品目を対象に、新型コロナウイルス感染症患者血清から調製した標準品を用いて一斉評価を実施し、陽性判定となる抗体価（抗体の性質と量）がキットにより異なることを明らかにした。

③新型コロナ治療薬開発・情報発信チーム（薬品部、生薬部、医薬安全科学部、毒性部、病理部）：新型コロナウイルス感染症治療薬の迅速な開発に資するため、呼吸器系への効率的な薬物投与手段となる吸入剤の評価法等について研究を行った。品質分野では、短時間で多種類の不純物の含有を評価しうる簡易迅速分析法を開発した。非臨床分野では、ラット吸入曝露装置を開発し、肺深部への薬物送達を評価しうる画像診断法を確立した。臨床分野では、吸入補助具5種の有用性を確認した。また感染時の重症度マーカーを、患者血清を用いて探索した。さらに治療薬・ワクチンの開発状況を調査し、ホームページ等で定期的に情報提供を行った。

また、国立衛研のコロナ関係の研究成果については、論文等の報告、ホームページ、記者発表等で継続的に公表している。

一方、国立衛研の本来の使命は医薬品・食品・化学物質等の人間への影響について、品質・安全性・有効性を科学的に正しく評価するための試験研究（レギュラトリーサイエンス）を実施することであり、このような非常事態の中でもこのミッションを揺るぎなく推進した。すなわち中期目標として掲げている①先端的医薬品・医療機器・再生医療等製品等の開発の支援（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遂行である。

①は主に国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)の予算で実施された。国立衛研はAMEDのリサーチレジデント制度などを活用し、人材の育成を含め、本研究業務を遂行し、医薬品・医療機器・再生医療等製品等の開発及び生産並びに臨床使用の各プロセスを高品質化・低コスト化し、国民の最先端医療へのアクセスを容易にすることを目指している。また、インハウス研究の1つである「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」では、ゲノム編集に用いる製品(遺伝子治療用製品)の品質や安全性確保に関する研究を行うと共に、ゲノム編集に特化した開発・審査のためのガイドラインの整備を行っている。令和2年度は主にゲノム編集技術を用いた*in vivo*遺伝子治療用製品のオフターゲット変異及びオンターゲットサイトの目的外のゲノム変異の予測・評価法を検討した。

②の食品分野では平成30年に食品衛生法の大改正、令和2年に「農林水産物及び食品の輸出の促進に関する法律」が施行され、国立衛研はその趣旨に対応した研究に一層取り組んだ。具体的には、広域食中毒事案への対応、特別の注意を必要とする成分を含む健康食品等への対応、国際整合的な食品用器具・容器包装の衛生規制の整備、輸出先国で使用が認められていない食品添加物の規格や安全性評価への対応等である。また、先に述べたインハウス研究である「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」ではゲノム編集技術によって生み出された新規農産物食品に対して必要な安全性評価手法の開発と整備に取り組んだ。令和2年度は主にゲノム編集食品中のゲノム配列や成分を解析し、塩基配列や代謝成分の意図しない変化と、それに起因する毒性・アレルギー性などについて検討を行った。

③では令和2年12月にあるジェネリックメーカーが製造販売する経口抗真菌薬にベンゾジアゼピン系睡眠薬が通常臨床用量を超える量で混入する事例が発生し、深刻な健康被害を引き起こした。原因は製造工程の不備と作業ミスであることが確認されたことから全ロットが自主回収となった。製造工程の不備は別のジェネリックメーカーでも発覚し、そのメーカーが製造販売する75品目の医薬品が自主回収された。このため、多品目の医薬品の供給停止により医療現場に大きな混乱をもたらした。社会問題となった。国立衛研は医療用医薬品の試験法や公的基準の作成及び流通品検査などを通じて、医薬品の品質確保策を技術面で支える主要な機関である。品質課題の発生を防ぎ、後発・長期収載医薬品を安心して使用でき

る環境を構築するため、行政当局と一体となってメーカーによる製品開発・生産体制を改善するとともに、薬事行政としてGMP規定や監視体制の整備、流通品の品質把握など総合的な医薬品の品質確保に取り組んだ。

④では国立衛研で整備してきた大規模で信頼性の高いヒト健康に係る毒性試験データを統合・拡充したビッグデータベースを構築し、それを基に人工知能による医薬品・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を目的として、平成30年度よりインハウス研究として本研究プロジェクトを開始した。データベースの構築に加え、医薬品・食品・化学物質3分野の安全性評価の専門的知見、並びに高精度の安全性研究の経験と、人工知能や深層学習を統合した安全性予測プラットフォームの開発と実用化のための研究を行っている。このプラットフォームは医薬品、食品、生活化学物質を対象としており、規制が異なる分野の知見を統合することで、毒性評価の迅速化・効率化・高度化を実現し、医薬品等の副作用の未然防止、生活・食品化学物質の信頼性の高い安全性評価基準の設定、さらには我が国の産業競争力強化に貢献できることが期待される。令和2年度は、深層学習に基づく変異原性および反復投与肝毒性予測モデルの開発その予測精度の検証と、安全性評価支援のための文書分類モデルの構築とその分類性能の評価を行った。

以上のような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、令和2年度、3年度とも4名の削減が求められた。一方、増員に関しては、令和2年度は4名、3年度は5名の増員が認められた。このため、国立衛研の定員は、令和2年度は200名、3年度は201名となり、平成30年度には198名にまで落ち込んだ定員はここ数年でプラスに転じている。それでも、慢性的な人員不足は解消されず、特に室長不在で部長が併任している室は7室、一人室長の室は20室近くあり、非常勤職員、リサーチレジデント、派遣研究員、大学等からの研究生や実習生の協力が研究の遂行に不可欠となっている。

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できたことから、円滑に運営することが可能になった。また、共通経費の大部分を占める光熱水費、メンテナンス・機械設備管理費等に関しても、殿町の新庁舎に移転後は安定した支出となっている。

令和2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14大学院と連携協定を締結し、研究教育活動を実施している。

(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レギュラトリーサイエンス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AMED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名）。

(3) 所員研修：国立衛研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、および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ことを目的とする研究教育セミナーを開催した（4月）。また、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た（4月）。ただし、新型コロナ感染拡大防止のため、対面での研修は新人職員に限定して実施した。尚、コンプライアンス研修ならびに情報セキュリティ研修は職員全員が研修の義務があるため、新人以外の職員に対しては資料を用いて書面で研修・確認を行った。

(4) 研究活動の広報：①例年夏に実施していた国立衛研シンポジウムは新型コロナ感染拡大防止のため開催を断念した。②小学校の夏休み期間中に川崎市の「キングスカイフロント夏の科学イベント」と同時開催してきた国立衛研の一般公開も中止となった。川崎市は代替企画としてキングスカイフロントのホームページ上に科学やキングスカイフロントにまつわるクイズを出題する「キングスカイフロントクイズ」を公開し、国立衛研もこれに協力した。国立衛研は自身のホームページ上にも「国立衛研クイズ」を独自に企画・公開し、子供がサイエンスに触れる機会を創出した。③これを機会に国立衛研のホームページもリニューアルし、新たに新型コロナウイルスに関する情報提供サイトを開設した。ここでは、国際機関や各国政府機関が発信する新型コロナウイルスに関する情報だけでなく、先に述べた国立衛研の新型コロナ対策研究プロジェクトの研究成果も紹介した。④キングスカイフロントネットワーク協議会を介した研究発表の場も著しく制限されたが、国立衛研の主催で2回の特別講演会を開催した。

(5) 機関評価：令和2年3月に開催予定であった令和元年度の国立衛研の機関評価委員会は対面での会議を中止し、6月に書面審査を行った。また、令和2年度の機関評価委員会は令和3年3月にWebを使ったオンラインで実施した。

(6) 令和2年度の第57回全国衛生化学技術協議会は宮崎市で開催される予定であったが、新型コロナウイルス感染症の状況を鑑み、書面及びWebで開催した（11月9、10日）。このような状況にもかかわらず115題の演題が集まり、活発な議論が行われた。国立衛研の職員も食品衛生、環境衛生、薬事衛生等のすべての分野で大きな

活躍をした。

新型コロナウイルス感染防止のため海外への渡航は厳しく制限されたため令和2年度の所員の海外出張は、長期留学者を除きゼロであった。

令和2年度もAMED、内閣府食品安全委員会（食安委）への出向や、厚生労働省、環境省、農林水産省、経済産業省、国土交通省、人事院、内閣府、消費者庁、医薬品医療機器総合機構、食安委等の専門委員、WHO、FAO、OECD、ICH、ICPS、ICCR、ISO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。尚、海外は元より国内での移動も制限されたことから、ほとんどの会議はWebを使ったオンラインで実施された。

このような状況にもかかわらず、学会等の学術活動は規模の縮小や開催方法等の変更は余儀なくされたが、その多くは例年通り開催されたことは喜ばしいことであった。この学術活動についても令和2年度も国立衛研の職員の功績が認められた。学会賞等の受賞としては、合田が日本食品衛生学会・学会賞を、医療機器部の中岡竜介室長が国際バイオマテリアル学会連合・フェロー賞を、衛生微生物部の大西貴弘室長と食品部の堤智昭室長が日本食品衛生学会・学術貢献賞を、安全性予測評価部の小島肇室長が日本動物代替法学会・功労賞を、食品添加物部の西崎雄三主任研究官が日本食品衛生学会・奨励賞を、衛生微生物部の吉成知也主任研究官が日本マイコトキシン学会・学術奨励賞を受賞した。また、学会での研究発表や論文に関しては、本間副所長がMutagenesis（英国環境変異原学会）・年間論文賞を、薬理部の諫田泰成部長が第63回日本神経化学学会大会・ポスター賞と第6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・優秀研究発表賞を、病理部の小川久美子部長が2020年JPT学術賞・JPT業績賞を、遺伝子医薬部の大岡伸通室長が第24回日本がん分子標的治療学会学術集会・優秀演題賞を、食品部の中村公亮室長が日本食品化学学会第26回総会・学術大会・若手最優秀発表賞を、安全情報部の渡邊敬浩室長が第61巻食品衛生学雑誌・論文賞を、病理部の石井雄二室長が第47回日本毒性学会学術年会・優秀研究発表賞、日本環境変異原学会第49回大会・ベストプレゼンテーション賞、及び第37回日本毒性病理学会学術集会・食品安全優秀発表賞を、医療機器部の加藤玲子主任研究官がLUSH PRIZE Award 2020（ロビー活動部門）・論文賞を、毒性部の齊藤洋克研究員が第47回日本毒性学会学術年会・優秀研究発表賞を、それぞれ受賞した。

また、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、食品部、生化学部が中心となり、放射線物質汚染のモニタリングと汚染の軽減化に関する研究を

行っているが、未だ放射線物質に汚染された食品に対する国民の不安や風評被害、また諸外国が設けている日本産食品の輸入制限は続いている。従って、食品を中心として放射性物質汚染のモニタリングは今後も継続的に実施する予定である。

以上、令和2年度は、新型コロナウイルスに対する緊急対応に加え、これまで同様、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品質、有効性、安全性確保のためのレギュラトリーサイエンス研究に全力で取り組んだ。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も常に視野に入れながら、国民の期待を裏切ることないように、所員一体となってレギュラトリーサイエンス研究に真摯に取り組んでいきたい。

(令和3年2月末には1日の新規感染者数が千人を切り、収束の気配を見せていた新型コロナウイルス感染症は、新たに出現した変異株により4度目の感染拡大が起こり、4月25日東京都を含む4都道府県に緊急事態宣言が発令された。令和3年5月25日の国内での累計感染者数は約72万人、累計死者数は約1万2千人と報告された。)

## 総務部

部長 山口 貴久

### 1. 組織・定員

令和元年度末定員は、200名であったが、令和2年度においては、①医療機器開発・審査の迅速化に資する新規安全性評価手法の開発・標準化に係る研究業務の強化に伴う増として1名(研究員・研2級)、②シックハウス等の室内空気汚染に係る健康リスク管理に関する研究業務の強化に伴う増として1名(研究員・研2級)、③医薬品による副作用の個体差予測技術の開発と製造販売後安全対策に係る研究業務の強化に伴う増として1名(主任研究官・研3級)、④小児用医薬品早期承認のための非臨床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)が認められた。

一方、4名の削減が行われた結果、令和2年度末定員は指定職2名、行政職(一)27名、研究職171名、計200名となった。

### 2. 人事異動

令和3年3月31日付けで亀山浩食品部長が退職し、同日付けで本間正充副所長が食品部長に併任となった。

### 3. 予算

令和2年度予算の概要は、別紙のとおりである。

令和2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2億円が認められた、非裁量的経費は「世田谷庁舎の処分に要する費用」等により、19億6千9百万円の増額が認められた。

「医薬品等規制行政に直結する政策研究費」については、2課題が令和元年度で終了し、2課題が令和2年度新規要求で認められたため、計4課題が実施された。

また、新型コロナウイルス感染症緊急経済対策を実施するための令和2年度第一次補正予算において、「新型コロナウイルス感染症治療薬の迅速開発等のための体制整備等事業」として、

- ①新型コロナウイルス感染症に係る治療薬の安全性評価等高度化事業(4.9億円)
  - ②新型コロナウイルス感染症に係る体外診断薬の信頼性確保事業(4.1億円)
  - ③新型コロナウイルス等による食品汚染等に対する調査体制整備事業(4.8億円)
- の13.8億円が認められた。

### 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。

令和2年度は、厚生労働科学研究費補助金630,840千円(165課題)、文部科学省所管の研究費110,615千円(89課題)及び日本医療研究開発機構(AMED)補助金1,178,490千円(156課題)等、総計1,919,945千円(410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、毎年度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。

令和2年度は新型コロナウイルス感染症の影響により外国出張が不可能だったため、Web会議形式で国際協力を行った。

### 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、令和2年度は11名に対し、計246,897千円を配分した。

## 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。また、一般市民を対象とした一般公開を毎年1回実施しているが、令和2年度は新型コロナウイルス感染症の影響により残念ながら実施を見送った。

一般公開の代替イベントとして、子どもたちに科学の楽しさを身近に学んでもらえるように、小学生向けの「国立衛研クイズ」を作成し、当所ホームページに公開した。

## 令和2年度予算額

事 項	令和元年度	令和2年度	対前年度差
	(A)	(B)	引増△減額 (B)-(A)
	(千円)	(千円)	(千円)
一般会計			
(組織)			
厚生労働本省試験研究機関	3,070,297	5,057,117	1,986,820
うち裁量的経費（施設整備関係経費、競争的資金間接経費見合いを除く）	939,017	972,225	33,208
(項)			
厚生労働本省試験研究所共通費	2,064,186	4,033,100	1,968,914
うち裁量的経費	148,476	147,979	△ 497
国立医薬品食品衛生研究所に必要な経費	2,064,186	4,033,100	1,968,914
既定定員に伴う経費	1,903,193	1,950,804	47,611
定員削減に伴う経費	0	△ 26,771	△ 26,771
増員要求に伴う経費	0	17,380	17,380
振替定員に伴う経費	0	△ 2,621	△ 2,621
国立医薬品食品衛生研究所運営経費	47,281	1,980,596	1,933,315
安全性生物試験研究センター運営費	58,380	58,380	0
施設管理事務経費	28,590	28,590	0
移転調査検討費	355	355	0
研究情報基盤整備費	26,387	26,387	0
(項)			
厚生労働本省試験研究所試験研究費	995,875	1,013,781	17,906
うち裁量的経費（競争的資金間接経費見合いを除く）	780,305	814,010	33,705
国立医薬品食品衛生研究所の試験研究に必要な経費	995,875	1,013,781	17,906
国立医薬品食品衛生研究所運営経費	68,962	68,962	0
基盤的研究費	123,050	123,039	△ 11
安全性生物試験研究センター運営費	73,302	73,302	0
施設管理事務経費	21,835	21,835	0
受託研究費	97,523	97,388	△ 135
総合化学物質安全性研究費	53,766	53,766	0
共同利用型高額研究機器整備費	144,973	144,973	0
研究情報基盤整備費	19,888	19,888	0
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	3,782	3,782	0
競争的研究事務経費	274,391	258,591	△ 15,800
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	10,071	10,071	0
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	15,270	15,234	△ 36
医薬品等規制行政に直結する政策研究費	89,062	122,950	33,888
(項)			
血清等製造及検定費	10,236	10,236	0
うち裁量的経費（施設整備関係経費を除く）	10,236	10,236	0
医薬品等の国家検定及び検査等に必要な経費	10,236	10,236	0
一般事務経費	1,834	1,834	0
事業費	8,402	8,402	0

\* 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。令和2年度は計画していた試験・研究とともに、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）治療薬候補に関する評価等の業務を行った。

令和2年4月1日付で非常勤職員として菅野仁美氏が採用された。派遣職員として令和2年6月30日付で南條邦江氏が任期を終了し、令和2年8月3日付で稲垣葵氏及び令和2年12月7日付で富永憲子氏が採用された。

海外研究留学として、原矢佑樹主任研究官は、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の推進に寄与する技術習得のために、米国・メリーランド州の米国衛生研究所における1年間の活動を開始した（令和2年10月）。

### 業務実績

#### 1. 一斉取締試験

定量試験（41件）：カルシトリオールを含有する注射剤4製剤、シチコリンを含有する注射剤8製剤、フルスルチアミン塩酸塩を含有する注射剤10製剤、マキサカルシトールを含有する注射剤19製剤。

溶出試験（113件）：アトモキセチン塩酸塩を含有する錠剤・カプセル剤40製剤、バルサルタン・ヒドロクロロチアジドを含有する錠剤18製剤、ミルタザピンを含有する錠剤・口腔内崩壊錠46製剤、ラロキシフェン塩酸塩を含有する錠剤9製剤。

#### 2. 後発医薬品品質情報に関する検討

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。9成分の血管収縮剤等について地方衛生研究所10機関と共に溶出性の評価を行い、結果について標準製剤との類似性を解析・判定した。以上の評価および調査の結果をジェネリック医薬品

品質情報検討会に報告した。医療機関における後発医薬品の品質情報の有効利用を目的に、医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）収載品目の拡充を進め、229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. 薬機法に基づく登録試験検査機関の外部精度管理

医薬品医療機器法施行規則に規定する厚生労働大臣の登録を受けた試験検査機関のうち、66機関につき、外部精度管理としてISO17025に準拠した医薬品分析の技能試験をシロスタゾール錠を用いて実施した。なお、PIC/S申請に対応した公的認定試験検査機関33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運営委員を担当した。当該コースの令和2年度の開催は新型コロナウイルス感染症の流行拡大を鑑みて中止された。

#### 5. その他

睡眠導入剤成分（リルマザホン塩酸塩水和物）の混入が疑われた抗真菌薬であるイトラコナゾール錠の特定ロットを対象に、混入成分の確認および含有量について検討し、結果を厚労省へ報告した（医薬品安全対策等推進費）。医薬品等の公的認定試験検査機関（OMCL）業務について、教育訓練および認定査察対応を担当した。

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。

COVID-19に係る治療薬等の安全性評価等の高度化事業として、新型コロナウイルス感染症に係る治療薬等の安全性評価等の高度化を目的として、吸入剤投与後のラット肺中の薬物及び代謝物の分布評価法を開発した。また、オルベスコ吸入剤（シクレソニドを含有する吸入エアゾール剤）使用時における、5種の吸入補助具の有

用性を検証した。

## 研究実績

### 1. 医薬品の分析法に関する研究

研究班で輸入・備蓄する稀少疾病（抗トキソプラズマ症薬）用の国内未承認医薬品であるスルファジアジン製剤の主薬成分及び類縁物質についてHPLCを用いて含量計測を行った。また近赤外及びラマンイメージングを用いて分布を調べ、製造国が異なる4製剤について錠剤中の有効成分の分散状態を調べた。（AMED／新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業）。テラヘルツ（THz）分光法、近赤外イメージング（NIR-CI）法、ラマン分光法等を用いた製剤の物性評価ならびに連続生産におけるProcess Analytical Technology（PAT）の開発及び標準化研究として、減衰全反射（ATR）THz分光法を用いた水和転移、溶媒残存量のリアルタイム計測法の開発、溶媒媒介による非晶質の結晶化過程における結晶化率の計測手法の開発、でんぶん糖化過程等の連続モニタリング手法の確立ならびに工程解析用小型ラマン分光器の開発を行った。透過ラマン分光法を用いた製剤内主薬の定量において、主薬の分布が偏る条件下で作製した製剤では、従来のUV法との定量値の乖離が生じる傾向があることを示した。（AMED／創薬基盤推進研究事業）。製造工程中の主薬成分の分子間相互作用の時間的変化を検出するために開発したセンシング条件を行って、晶析工程における結晶物中の不純物の経時解析を行った。（文部科学省／革新的イノベーション創出プログラム）。

近赤外分光法、ラマン分光法及びNIR-CI法により製造条件を変えて製したモデル錠剤を用いて条件の違いに由来する分布特性の違いを評価した。格子振動を用いてアミノ酸に含まれる微量不純物の定量手法の開発を行った。工程管理手法に適用される分析法の適用例及び技術的要件を纏め、成果物として公表した。（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

溶出性に問題のある低品質医薬品について、近赤外イメージング技術を用いて解析を行ったところ、混合不十分と思われる含有成分の凝集が確認され、これが溶出不良の原因と考えられた。（文部科学省）

### 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ヒルスチン、リンコフィリン、エフェドリン塩酸塩及びプソイドエフェドリン塩酸塩、アルブチン、アトラクチレノリドⅢについて、qNMR測定対象条件及び測定対象シグナルを決定し、純度の値付けのための

バリデーションを行った。（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。化学医薬品における局方標準品の純度値付けのための絶対定量法へのqNMR法の導入について、<sup>1</sup>H-qNMRの適用が難しい場合があることから、<sup>31</sup>P-qNMRを用いた検討を行った。日本薬局方収載の有機リン化合物であるシクロホスファミド水和物を用いて、<sup>31</sup>P-qNMR用基準物質等の条件について基礎的な条件検討を行い、外部機関と共同検定を実施することによりその有用性を示した。（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）②ケミカルイメージングを用いた成分分散性における均質性指標について、複数の医薬品を用いて検証を行った（医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団／日本薬局方の試験法等に関する研究）。③日本薬局方収載医薬品を中心に200品目超の標準的スペクトルを開発し、データベース化した。（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）。④低波数領域のラマンスペクトルを用いることにより、製剤中の化合物複合体の定量が可能であることを示した。（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日本薬局方での新参考情報に向けて注射剤用⑤バイアル及びアンプル容器に関する規定と技術動向を調査した。包装完全性等の参考情報の技術解説を作成した。（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。⑥日本薬局方の注射用ガラス容器試験法について、1～100mLの小型ガラス容器を対象としたアルカリ溶出試験（表面法）の導入に向けた課題を整理した。（医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団／日本薬局方の試験法等に関する研究）。

### 3. 医薬品の有効性、安全性に関する薬剤学的研究

塩基性医薬品の医薬品を対象に消化管内移行に伴う溶出と再結晶化過程の評価法を検討した。（AMED／創薬基盤推進研究事業）

医療用医薬品の生物学的同等性評価手法の開発及びガイドライン案の作成に関して、下記の検討を行った。①ICH-M9について、サイエンスベースで議論すべき課題を整理し、和文総説として取りまとめた。②外用剤に係る生物学的同等性試験ガイドラインについて、皮膚薬物動態学（DPK）試験及び臨床試験を中心に、各種試験をする上での課題を整理し、総説を執筆した。③複雑な医薬品の生物学的同等性に関して、各国の規制と課題について和文総説として発表した。（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

新規製剤技術評価法として、放出制御製剤における生体高分子の混合性評価法について検討し、凍結溶液の熱測定が既存技術と相補的に活用可能な事を示した。



(AMED/医薬品等規制調和・評価研究事業)。

中分子を中心とした合成ペプチド医薬品の物理化学的評価法を検討し、ICHガイドラインとの関係から評価・管理に必要な要素を検討した。(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

分子運動性に基づく非晶質医薬品製剤の安定性予測法を開発すべく、モデル薬物6種につき、モデル薬物に高分子を添加した固体分散体の保存安定性試験を開始した。分子運動性の評価手法として熱刺激電流(TSC)測定の適用を検討した。また、示差走査熱量計(DSC)によるエンタルピー緩和時間の測定を行った。TSCは、DSCよりも詳細な分子運動の解析が可能であった。(AMED/創薬基盤推進研究事業)

低分子医薬品の保存中における安定性研究として、貼付剤基剤中の有効成分の結晶化について、製剤間の比較検討を行った。また、長期試験、加速試験、苛酷試験の条件下における結晶化の進行と製剤物性との関連を考察した。(AMED/医薬品等規制調和・評価研究事業)

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法等開発に関する研究として、米国薬局方ならびに欧州薬局方における、添加剤の機能性関連特性に関する収載状況及び収載に至る背景等を調査した。(AMED/医薬品等規制調和・評価研究事業)

多様な創薬モダリティに対応する人工知能等の情報処理技術を駆使した品質評価法の開発に関する研究として、1) HPLCで分離が困難な有効成分や類縁物質の定量法の開発：モデル試料の実データを取得した。また、目的成分を含むピーク画分のスペクトルの差異を基に、ベイズ推論を用いて目的成分の定量値の信頼区間を算出するアルゴリズムを開発した。2) 短時間の評価と予測技術を用いた医薬品の安定性予測法の開発：短期苛酷安定性データ及び長期安定性データを収集した。また、分解曲線モデルとアレニウス則を用いて、短期間の安定性データから長期保存時の安定性とその推定保管期間の信頼区間を算出するアルゴリズムを開発した。3) 人工知能等の情報処理技術を利用する医薬品の品質試験法に関する調査・検討：安定性予測に関して、米国統計学会がワクチンを対象として、本研究で検討している安定性試験における信頼区間算出と類似の手法も検討していることが判った。(AMED/医薬品等規制調和・評価研究事業)

ラマン分光測定を基盤としたマイクロニードル製剤の新たな品質評価手法の開発に関する研究を開始した。溶解型マイクロニードルのモデルとして、高分子と薬物を

混合したフィルムを調製し、顕微ラマン分光法で薬物の分布状態を評価した結果を国際学会で発表した(文部科学省/科学研究費助成事業)。

#### 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

ドラッグデリバリーシステム(DDS)製剤の物理化学的特性について、原子間力顕微鏡法(AFM)を用いた評価手法の研究を行った。次世代のDDSキャリアとして近年応用が検討されている細胞分泌のエキソソームの形態および剛性をAFMによって解析し、得られた特性に基づいて、効率的に細胞内に取り込まれる人工脂質ナノ粒子を作製することに成功した。この「DDS脂質ナノ粒子を対象としたAFMの評価手法としての有用性」に関する成果を国際科学雑誌で発表した。(AMED/医薬品等規制調和・評価研究事業)

先端的DDS製剤の品質評価法の標準化に関する研究では、品質評価の際に特に重要である事が広く認知されている粒子特性としての「サイズ」と「修飾表面」の各種評価手法について、原理や実用例とともに利点と欠点を明らかにし、これら評価手法の現状と課題を整理した。また、新規サイズ評価手法としてのAFMの標準化推進にむけ、ポリスチレン標準ナノ粒子を計測対象とし、複数機関で得られたサイズ計測結果の「室間再現性」を示した成果を国内科学雑誌に発表した。さらに、AFMにおける機種間差の影響を研究し、計測精度を向上させる手順や留意点を示した成果を国内科学雑誌に発表した。先端的DDS製剤の1種であるペプチド利用医薬品の品質評価法の標準化研究の一環として、円二色性分散法および電気生理学的手法が、特殊なポリプロリンヘリックス構造をもつペプチドの機能解析に有用であることを明らかにし、この成果を国際科学雑誌で発表した。(AMED/創薬基盤推進研究事業)

DDSキャリアに応用される細胞膜透過ペプチドの機能制御に向けた新規評価法に関する研究を開始した。ペプチドによる人工細胞膜への摂動力をAFMによって定量的に評価できることを示し、この膜摂動力の観点からペプチドの細胞膜透過機能を評価できることを示唆する結果を得た。(文部科学省/科学研究費助成事業)

#### 6. 医薬品の品質保証に関する研究

実効的な医薬品品質システム(PQS)の評価手法を構築するため、「実効的なPQS」の解釈やICH Q10ガイドラインでPQSに包括されている4つのシステム(製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリング、是正措置及び予防措置、変更マネジメント、品質マネジメントレビュー)に係る問題事例を踏まえ、考察した。(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)。

ICH Q12に関する規格及び試験方法の合理化記載に関する原薬及び製剤における主要な規格及び試験方法項目について、残留溶媒、製剤試験（製剤均一性、溶出性、定量法）、ICP発光分光分析法、ICP質量分析法、確認試験（赤外吸収スペクトル測定法、紫外可視吸光度測定法、定性試験）の合理化記載案を作成した。ライフサイクルマネジメントを考慮した改正薬機法施行と連動して、化学合成医薬品の規格及び試験方法への軽微変更届出のための考え方を整理し、エストリオール錠の定量法を例として、日本薬局方記載要領に準じた記載スタイル、合理化記載スタイルにおける軽微変更届出事項とすることが可能な項目について検討した。また、円滑な導入が可能となるような留意点を示したドラフトを作成した。（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

## 7. 国際動向を踏まえた医薬品の品質確保に関する研究

ICH-M9について、ガイドラインの和訳版を作成し、国内実装（ステップ5）に供した。（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。令和2年度は、令和2年初頭から日本でも問題となった新型コロナウイルス感染症の拡大に伴い、対面の会議や学会が中止され、Web会議形式に移行される中での業務の遂行となった。国衛研では、厚生労働省の補正予算による「新型コロナウイルス感染症治療薬の迅速開発等の体制整備事業」が実施されることとなり、生物薬品部は、そのうち「新型コロナウイルス感染症に係る体外診断薬等の信頼性確保」の一部を担当した。生物薬品部の担当は抗体検査キットの信頼性確保に関する課題であり、医薬安全科学部と共同で、国内で開発あるいは上市されている抗体検査キット計57製品に関し、キットの製造販売企業の協力も得て、一斉性能評価試験を行った。新型コロナウイルス感染症の診断薬として核酸増幅検査及び抗原検査が薬事承認の対象となっているのに対して、本邦では抗体検査は薬事承認の対象外であるが、感染履歴の把握やワクチンの有効性の評価等の研究

用途では抗体検査が重要な場合があることから、その信頼性確保はレギュラトリーサイエンスの観点での重要課題と言えるだろう。その他、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の治療薬等の評価に関連する研究にも着手し、令和3年度からの新規課題の立ち上げにつながる進捗が得られた。また、これまで感染症を適応症とするバイオ医薬品は限られていたが、新型コロナウイルス感染症の治療薬として、スパイクタンパク質を標的とする抗体医薬品やFc融合タンパク質等、多数のバイオ医薬品の開発が進んでいることから、それらの評価手法についても重要性が増すと考えられる。

新たな製品の承認に関して、令和2年は、抗体医薬品6品目を含む9品目の新有効成分バイオ医薬品が承認され、抗体医薬品6品目のうち2品目を占める抗体薬物複合体の開発が加速している様子が見えられた。バイオ後続品は2品目が承認された。

令和元年度から開始された厚生労働省の後発医薬品等品質確保対策事業では、前年度に続きバイオシミラーの品質確保のための調査と製品の試験を行った。国内で流通しているバイオシミラー製剤の試験は、公的試験検査として、5製剤を対象に、生物活性試験あるいは純度試験を実施し、規格への適合性を確認した。バイオシミラーに関しては、ジェネリック医薬品で問題となった品質管理体制の不備に関する指摘はなされていないが、品質の確保された製品の安定供給のため、このような品質情報の継続的な収集と検証が必要と考えられる。

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、バイオ製薬関連企業26社及び大阪大学と共に、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、糖鎖試験法、宿主細胞タンパク質試験法などに関する研究を継続すると共に、バイオ医薬品の分析法におけるAnalytical Quality by Design (AQbD) の活用に関する検討にも着手した。

AMED医薬品等規制調和・評価研究事業では、バイオ医薬品等の品質安全性に関する研究課題において、免疫原性評価に関連して抗薬物抗体パネル整備を行い、抗リツキシマブ抗体および抗インフリキシマブ抗体の複数クローンをNational Institute for Biological Standards and Control (NIBSC) に送付し、国際標準パネルの候補としての検討に協力した。バイオ後続品に関する課題では、生物活性評価系の性能評価を行うと共に、我が国に流通するバイオ後続品と先行品との品質特性の比較を行った。また、次世代型中分子ペプチド医薬品に関して、品質確保の考え方をまとめた。令和2年度からの新たな研究課題として、次世代抗体医薬品の品質安全性確保のため、多重特異性抗体等次世代抗体医薬品の品質・

安全性評価に関するレギュラトリーサイエンス研究に関する取り組みを開始した。AMED次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業では、研究班での議論の成果として、バイオ医薬品の連続生産におけるPoints to considerをまとめた。

令和2年度に生物薬品部から発表された主な論文は、以下の通りである。

木吉、多田、柴田、石井らによる論文“Structural insight and stability of TNFR-Fc fusion protein (Etanercept) produced by Using transgenic silkworms” (J. Biochem 2020) では、バイオ医薬品の生産用基材としての利用が検討されているTgカイコを用いてTNFR-Fc融合タンパク質を調製し、特性解析を行った。Tgカイコ由来TNFR-Fcは、アフコシル型糖鎖を多く含み、FcγRIIIa及びFcRn結合親和性が高いこと、また、Fc部分の高次構造の一部がCHO由来エタネルセプトと異なることや、安定性が低いことが明らかとなり、Tgカイコを用いたバイオ医薬品開発では、糖鎖構造と安定性の評価が重要であることが示唆された。

塚田、橋井、石井らによる論文“Establishment of a highly precise multi-attribute method for the characterization and quality control of therapeutic monoclonal antibodies” (Bioengineered. 2020) では、抗体医薬品等の品質管理手法の一つとして注目されているmulti-attribute method (MAM) に関し、試料の前処理方法を最適化して、精度の高い分析が可能であることを実証した。

木吉、多田、柴田、青山、石井による論文“Characterization of Aggregated Antibody-Silicone Oil Complexes; From Perspectives of Morphology, 3D Image, and Fcγ Receptor Activation.” (J. Pharm. Sci. 2020) では、抗体医薬品注射剤において、プレフィルドシリンジに塗布されたシリコンオイルにより生じる凝集体の性質を明らかにする目的で、凝集抗体-シリコンオイル複合体を攪拌により調製し、フローイメージング、共焦点蛍光顕微鏡、FcγR発現レポーター細胞を用いたFcγR活性化アッセイなどの多面的な手法を用いた解析を行い、その特性を明らかにした。

橋井、東阪、石井らによる論文“Bioanalysis of therapeutic monoclonal antibody by peptide adsorption-controlled LC-MS.” (Bioanalysis 2021) では、LCシステム内への非特異的吸着等を回避しつつ、試料注入量の増加が可能なPeptide Adsorption-Controlled (PAC) -LC/MSに着目し、これまでに独自に最適化した前処理手法を組み合わせた、アフィニティー精製を行わない、簡便、且つ汎用性の高い薬物濃度測定手法を考案するとともに、複数機関による有用性評価を行った。

石井、柴田、木吉、青山、原園、日向らによる総説“Recent Achievements and Current Interests in Research on the Characterization and Quality Control of Biopharmaceuticals in Japan.” (J Pharm Sci 2020) では、AMED創薬基盤推進研究事業における官民共同研究班での研究の進捗と班会議での議論の内容を、海外関係者に向けて情報発信した。

これらの研究の他、厚生労働省薬事・食品衛生審議会、厚生科学審議会、PMDAにおける審査業務や日局改正などに協力した。海外出張はすべて中止になり、Web開催された学会等への参加となった。

## 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

局方各条試験法に関する検討の一環として、合成グルカゴン各条の確認試験におけるペプチドマップ法の適用について検討を行い、合成グルカゴンの確認試験には、グルカゴン（遺伝子組換え）の確認試験と同一の試験法を適用できることを実証し、試験の実施に際しては、適切な純度の $\alpha$ キモトリプシンを使用することが重要であることを見出した。

### 2. 国際協力

日向主任研究官は、WHO/NIBSCにより策定が進められている抗HER2抗体トラスツズマブ国際標準品の国際共同検定に協力した。

ICH関連では、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、ガイドライン案の作成に貢献した。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議論に貢献した。

### 3. 都道府県薬事行政等への協力

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。

### 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、講義などを通して学生の指導を行った。石井部長は、令和2年6月10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」、令和2年7月3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」、令和3年1月16日に神奈川県立保健福祉大学において、ヘルステクノロジーI講義「バイオ医薬品（抗体医薬/生物薬品）のレギュラトリーサイ

エンス」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

令和3年3月にオンライン開催された日本薬学会年会において、シンポジウム「バイオ創薬の基盤強化に向けた製造・品質管理の技術革新と国際貢献」を企画した。

## 6. その他

厚生労働省薬事・食品衛生審議会、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画した。また、日本薬局方の改正作業並びに日本薬局方生物薬品標準品の品質評価に協力した。

## 研究業績

### 1. バイオ医薬品の品質評価に関する研究

#### 1) バイオ医薬品の凝集体／不溶性微粒子試験法の開発と標準化 (AMED 創薬基盤推進研究事業)

Flow imaging (FI) 法を使ったシリコンオイルとタンパク質凝集体の評価について、前年度までに実施した共同研究の議論をFI法標準的試験法案へ反映させた。各種タンパク質凝集体分析法のうち動的光散乱法と超遠心分析法について共同測定に向けた事前検討を行った。

#### 2) 標準的な糖鎖試験法の開発 (AMED 創薬基盤推進研究事業)

O-結合型糖鎖プロファイル法として、遊離に超塩基及びヒドロキシルアミンを用いる手法について分析条件を検討した。既承認バイオ医薬品のO-結合型糖鎖プロファイルの比較を行い実行可能性を確認した。

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

液体クロマトグラフィー／質量分析 (LC/MS) を用いたHCPの同定法・定量法における測定条件及びデータ解析条件について、モデル工程中間体を試料とした検討を進め、内部標準タンパク質あるいは内部標準ペプチドの必要性を明らかにした。

#### 4) バイオ医薬品の分析法開発におけるAQbD活用に関する研究 (AMED 創薬基盤推進研究事業)

バイオ医薬品の品質評価に用いられる分析法の中から、cell-based assayによる生物活性試験及びサイズ排除クロマトグラフィーによる純度試験を例に、AQbDを活用した分析法開発のケーススタディーを行い、分析性能に影響する操作条件を抽出した。

#### 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)

抗体-FcγRIIIa分子間相互作用における糖鎖の役割

を明らかにするため、抗体及びFcγRIIIaの糖鎖構造解析、抗体とFcγRIIIaとの親和性解析、結晶化を行った。

#### 6) LC/MSを用いた血中抗体後続品の構造特性評価に関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

共同研究機関で精製された複数の臨床血清試料由来インフリキシマブ先行品及び後続品について、LC/MSにより糖鎖プロファイルを明らかにした。

#### 7) バイオ後続品の同等性／同質性に用いられる生物活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)

ヒト末梢血単核球を用いた抗体依存性細胞傷害活性測定法について、抗体医薬品バイオシミラーの品質特性の類似性比較における分析性能を評価した。

#### 8) バイオ後続品の同等性／同質性評価に用いられる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)

国内で承認され、流通している先行品及びバイオ後続品について、昨年度、測定条件などの最適化を行った分析手法を用い、入手できたロットについてロット分析を行った。

#### 9) 次世代抗体医薬品のバイオトランスフォーメーション解析に関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

マレイミド誘導体による標識法及びLC/MSを組み合わせ、血漿試料中の抗体薬物複合体 (ADC) 由来遊離DM1を分析対象とした高感度薬物濃度測定方法を構築した。

#### 10) 次世代抗体医薬品の安定性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)

タンパク質凝集体形成初期の分子状態を解析するため、変性初期を再現する加熱条件を検討し、サイズ排除クロマトグラフィーを用いて分離を試みた。異なる2種類の緩衝液に置換した抗体医薬品について保存中の凝集体量を測定し、熱安定性と凝集体量との相関について考察した。

#### 11) 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の管理戦略を検討するにあたって考慮すべき主要な事項を文書としてまとめ、「バイオ医薬品の連続生産に関するPoints to Consider」を作成した。また、独自に開発してきた抗体医薬品を対象としたMulti-Attribute Method (MAM) 解析手法について、分注機を用いて前処理工程の自動化を図った。

#### 12) 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)

国内及び海外でのバイオ後続品の開発動向及びガイドラインの改訂状況について調査した。

## 2. バイオ医薬品の有効性・安全性評価に関する研究

### 1) LC/MS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)

前年度までに構築した抗体医薬品の血中薬物濃度測定手法をバイオトランスフォーメーション解析に応用する一環として、複数機関により、モデル抗体医薬品の相補性決定領域由来脱アミド化ペプチドのモニタリングを行うと共に、良好な空間再現精度が得られることを確認した。

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

ADAパネルに適した抗薬物抗体選定のためのADA特性解析として、抗体医薬品に対する中和能や抗体医薬品との複合体の分子サイズを解析すると共に、各種ADA測定系での検出能や、抗体医薬品との親和性などについて多変量相関解析を行った。また、WHOの抗インフリキシマブ抗体パネル作製に関する共同研究のために、作製した抗インフリキシマブ抗体の内、6種を提供した。同じくWHO国際標準品としての策定に向けて検討が進む抗リツキシマブ抗体について、バイアル充填条件の決定に必要な特性解析を実施し、NIBSCに情報提供した。

### 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免疫原性評価のためのガイドライン骨子を作成した。

②バイオ医薬品が投与された患者由来血清中の抗薬物抗体分析を行い、抗薬物抗体が検出された検体について、アイソタイプの同定を行った。

### 4) 多重特異性抗体の生物活性・免疫作用評価に関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

BiTE型二重特異性抗体の発現系を構築、発現・精製条件の検討を行い、標的抗原、及び、免疫細胞受容体の異なる6種類の二重特異性抗体 (抗原2種×免疫細胞受容体3種=計6種) の試験的製造を行った。

### 5) バイオ後続品による有害事象の調査 (一般試験研究費)

エタネルセプトやインフリキシマブなどのバイオ後続品について、先行品からのスイッチングに関する臨床試験の事例を調査した。

### 6) 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)

G-CSF製剤や抗体医薬品などについて、間質性肺疾患などの発現機序を文献調査した。

## 3. 日本薬局方等における生物医薬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)

第十八改正日本薬局方に収載される生物医薬品関連の各条、一般試験法、及び参考情報について、適切な英語表記に関する調査を行った。

### 2) 日局各条生物医薬品に含まれる不純物等の規格及び試験法原案の作成及び検証に関する研究 (医薬品承認審査等推進費)

日局グルカゴン (遺伝子組換え) 各条に設定されている確認試験 (1) ペプチドマップを合成グルカゴンの確認試験として適用できることを確認した。

### 3) 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)

本邦におけるバイオ後続品の開発・審査の考え方を海外関係者と共有することを目的に、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」の英語版の案を作成した。

### 4) 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)

作成したCTDモック素案について議論を行い、修正案を作成した。また分析法の承認後変更管理実施計画書 (PACMP) モックについても素案を作成した。

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

バイオ医薬品の品質に関する教育資料として、より進んだアプローチを取り入れた抗体医薬品の製法及び品質評価に関する承認申請書及びCTDのモック案を作成した。また、ICH Q12の実装に向けて、スケールアップを伴う原薬製造所の変更を例として、PACMPの記載例を作成した。

### 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ガイドライン専門家作業部会において、各極での意見公募で寄せられた意見をもとに議論を行い、ガイドライン本文の改定作業を行った。

### 7) 分析法バリデーション/分析法開発ガイドライ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 Q (R2)/Q14ガイドラインの団体内意見聴取用最終ドラフトを作成し、コメント募集を2回実施した。

### 8) 日本薬局方の試験法開発と規格設定による医薬品の

品質確保に関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

フローサイトメトリー法を生物薬品の規格及び試験方法に適用する際の試験方法・試験成立条件に関する検討を行い、抗体医薬品のcell-based binding assayの試験方法の記載例を作成した。

- 9) 医薬品の品質管理の高度化に対応した日本薬局方等の公定試験法拡充のための研究開発 (一般試験研究費)

バイオ医薬品の重要品質特性となるタンパク質凝集体などの分析法について、米国薬局方参考情報の改正前後での変更点を整理し、国際調和の提案に向けた課題を明らかにした。

- 10) バイオ医薬品国際標準品の品質評価に関する研究 (一般試験研究費)

トラスズマブ国際標準品候補の生物活性を評価し、結果をNIBSC/WHOに報告した。

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

- 1) 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)

前年度に引き続き、虚血再灌流処理ラット腎組織の薄切切片を用いて、腎線維化に関連する糖ペプチドの探索を行い、虚血後腎線維化の進行に伴い、複数の糖ペプチドの発現量に変化がみられることを明らかにした。

- 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)

研究班で作製した各種Plexin B1結合ペプチドに関して、PlexinB1との結合活性をSurface plasmon resonanceで解析すると共に、PlexinB1とSema4Dの結合阻害活性をAlphaLISAで解析した。ペプチドの立体異性体や劣化試料などについてもAlphaLISA解析を実施したところ、アルカリ処理による活性の低下が顕著であった。さらに、ペプチドのアルブミン結合性を解析した。

- 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開発における留意事項をまとめ、「中分子ペプチド医薬品の品質評価・管理に関する考え方(案)」を作成した。

- 4) ADCの非標的細胞内取込に影響を及ぼす特性の解析 (AMED医薬品等規制調和・評価研究事業)

前年度構築した実験系を用い、薬物修飾数・リンカー構造の異なるADCの非標的細胞内取込を評価し

た。また、ADCの凝集が非標的細胞移行性に関連する可能性を見出した。

- 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)

FcRn親和性改変抗体 (アダリムマブ改変体) の血中濃度の推移や抗薬物抗体の産生について解析した。また、抗原や抗薬物抗体と複合体を形成することによる分布などへの影響について解析を行ったところ、複合体形成により臓器への蓄積量が変化し、改変体の種類や、複合体形成に用いる抗原や抗薬物抗体の種類によって影響の強さが異なっていた。

- 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)

ヒト肝類洞内皮細胞株にFcγRIIbを遺伝子導入し、発現量の異なる複数クローンのFcγRIIb安定発現細胞株を樹立した。

- 7) クライオ電子顕微鏡を用いた抗体IgG-FcγR複合体の構造解析 (科学研究費補助金)

溶液中の生体分子の構造を高い解像度で観察できるクライオ電子顕微鏡を用いて、抗体-FcγR複合体の高次構造解析を行った。構造決定のためには、抗体-FcγR複合体を調製した後、グリッド上でのタンパク質が凝集を回避できる条件の設定が重要であることを見出した。

- 8) 抗SARS-CoV-2抗体検査キットの分析性能評価に関する研究 (一般試験研究費)

SARS-CoV-2に対する抗体検査キットの分析性能評価のため、COVID-19患者血清から標準血清を調製し、多機関による一斉性能評価試験を実施した。また、SARS-CoV-2に対するモノクローナル抗体を使ったイムノクロマトキットの性能評価を行い、キットや用いる抗体によって陽性判定となる抗体濃度が異なる傾向が認められることを明らかにした。

- 9) アルブミン融合ラクtofフェリンに関する共同研究 (一般試験研究費)

新規融合タンパク質であるアルブミン融合ラクtofフェリンに関して、FcRnとの結合性を測定し、その特性を明らかにした。

- 10) トランスジェニック (Tg) カイコ発現TNFR-Fc融合タンパク質 (エタネルセプト) の特性解析 (一般試験研究費)

Tgカイコを用いて生産されたTNFR-Fc融合タンパク質 (エタネルセプト) について、N結合型糖鎖構造、高次構造、Fc受容体との親和性、ターゲット (TNF) との親和性、安定性などの解析を行った。Tgカイコ由来TNFR-Fc融合タンパク質はアフコシル型糖鎖を多く含み、FcγRIIIa及びFcRn結合親和性が高いこと、

また、Fc部分の高次構造の一部がCHO由来エタネルセプトと異なることや、安定性が低いことを明らかにした。

#### 11) 酵母 (Pichia pastoris) 発現アダリムマブFabの特性解析 (一般試験研究費)

酵母を用いて発現した、アダリムマブのFabの特性に対する糖鎖付加の影響を評価した。糖鎖付加Fabは、野生型と比較して、凝集性及びマウスにおける抗原性が低いことを明らかにした。ラットに投与した後、薬物動態学的挙動を解析した結果、糖鎖付加Fabの半減期は、野生型Fabよりも短いことを示した。

## 生 薬 部

### 部 長 袴 塚 高 志

#### 概 要

当部では生薬、生薬・漢方製剤の品質確保と安全性・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、第十八改正日本薬局方第一追補に関する審議に参画し、生薬及び漢方処方エキス等の新規収載及び既収載品目各条、及び関連する一般試験法、参考情報等における原案作成に寄与した。また、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」の整備更新を行った。

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。また、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、令和3年3月時点で832化合物2,212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会議及び国際学会については、いずれもweb形式にて参画しており、令和2年度に部員の海外出張は無かった。

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分析法検討に貢献し、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検証作業に寄与した。

人事面では、令和2年4月1日付で、田中誠司博士が研究員として採用された。また、令和3年3月31日に鎌倉浩之主任研究官が定年退官し、4月1日に生薬部再任用職員として着任した。

#### 業務成績

1. 日本薬局方外生薬規格 (局外生規) の改訂のため、専門家で構成されるWG及び検討委員会を組織し、8品目の改正原案、5品目の新規収載原案を作成した。
2. 税務省関税局より厚生労働省を通じて依頼があった「指定薬物と類似の成分を含有すると推測される検体」もしくは「指定薬物である疑いがある物品」121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。
3. 2種のシルデナフィル構造類似化合物及び2種のタダラフィル構造類似化合物の迅速分析法を作成した。
4. あへん (国産あへん5件) 中モルヒネ含量について試験を行った。
5. 鑑識用麻薬標品として、令和元年度に新たに麻薬に指定された10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、令和3年3月時点で鑑識用標準品として164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。
6. 令和2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17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、令和3年3月時点で指定薬物分析用標品として451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。
7. 令和2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17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。
8. 麻薬valeryl fentanyl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。

9. 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分析機関にアクセスを制限して公開した。さらに令和2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。令和3年3月時点で違法ドラッグデータ閲覧システムは832化合物2,212製品の情報を掲載し、国内外の約350機関が登録している。
10. 麻薬及び乱用薬物に関する情報収集に協力した。特に、令和2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4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。
11. 税関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。
12. 各都道府県より買い上げられた強壯用健康食品87製品、瘦身系健康食品20製品及び筋肉増強用健康食品20製品について分析を行い、強壯用健康食品20製品から強壯作用を有する医薬品成分及びヨヒンビンを検出した。
13. 厚生労働省インターネット買い上げの強壯用健康食品11製品、瘦身系健康食品12製品及び筋肉増強用健康食品11製品について分析を行い、強壯用健康食品4製品から強壯作用を有する医薬品成分及びヨヒンビンを検出した。
14. 厚生労働省インターネット買い上げ偽造医薬品調査において、オーグメンチン等9製剤50製品について分析を行った。
15. シコン、ジコッピ及びコロソバ末14検体について重金属に関する分析試験を行った。
16. 専ら医薬品に関する情報収集に協力した。
17. 令和元年10月から令和2年9月末までに届出のあった機能性表示食品製品のうち新規の機能性関与成分を有する品目について、届出書類を基に分析方法の検証事業に参画した。
18. 改正食品衛生法の施行を受けて、食品に含まれる指定成分等の指定成分候補品目の分析法を確立した。
19. 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）治療薬候補医薬品の品質評価に関連した新規迅速分析法の検討を行った。
20. 薬事・食品衛生審議会の部会、調査会等の委員や独立行政法人医薬品医療機器総合機構専門委員として日本薬局方の改訂作業、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。

21. 厚生労働省の共同利用型大型機器の管理・運営のとりまとめを行った。

## 研究業績

### 1. 生薬・生薬製剤・漢方処方及び植物薬の規格、品質評価及び分析方法に関する研究

- 1) 漢方処方の局方収載のための原案作成WG会議を実施し、第18改正日本薬局方第一追補収載をめざす漢方処方について、各種試験法の検討を行うとともに、原案のとりまとめ、修正等を行った。
- 2) 日本薬局方に収載される漢方エキスのうち、当帰芍薬散、半夏瀉心湯、乙字湯、葛根湯加川キウ辛夷及び麻黄湯の構成生薬を対象にヒ素、カドミウム、水銀及び鉛の実態調査を行った。
- 3) 日本薬局方ヒ素試験法に使用する亜鉛について検討し、その形状の差異により呈色に影響が出ることを見出した。
- 4) 生薬の国際調和に関する研究として、第18回FHH Standing Committee会議及び国際シンポジウム（いずれもweb開催）に参加するとともに、関連する分科会活動を行った。
- 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、「医療用漢方製剤において剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性評価に関する基本的考え方」の最終案を取りまとめた。
- 6) 東アジア三国薬局方（生薬等）検討会（旧日中薬局方（生薬等）検討会）に参画し、天然薬物の品質管理及びCOVID-19に対する天然薬物治療を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) シンキクの公定書収載のため、各基原植物を栽培し、絞り汁、熱水エキス、乾燥粉末のそれぞれを使用してシンキクを調製し、発酵過程における菌の増殖速度、各種酵素活性測定、次世代シーケンサーによる菌叢解析を行った。
- 8) 日本薬局方原案作成要領を補完するため、日本薬局方原案検討委員会生薬等委員会における原案作成内規を作成した。
- 9) 日局における生薬の性状の記載の問題点に対応するため、研究班を組織し、課題について検討した。
- 10) 局方各条の定量分析用標品として使用される6試薬について、定量NMRを用いた最適測定条件を検討し、絶対純度の値付けを行った。さらに、試薬の日局収載原案を作成した。  
(以上、医療研究開発推進事業補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業)
- 11) 遺伝子情報を利用する生薬の純度試験法の検討とし



て、ロクジョウ（シカ類の3カ角）への混入が危惧されるトナカイ角に対する純度試験法案を作成した。

- 12) 遺伝子情報及び成分情報に基づき、モクツウの基原植物の改正提案を行った。
- 13) 成分多様性が認められたカノコソウ市場品について、葉緑体DNAの塩基配列解析に基づく基原種鑑別を行い、いずれも、適合種である *Valeriana fauriei* であることを確認した。
- 14) 関節炎モデルマウスを用いて確立したエフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス（EFE）の薬理的評価法により、EFEの鎮痛作用について検討し、その作用が高分子縮合型タンニンに由来することを明らかにした。
- 15) 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、カノコソウ及びトウガラシの遺伝子情報を解析した。
- 16) ヒロハセネグ種子の蛍光指紋を測定し、発芽試験結果との相関を調べた結果、発芽率との相関性は見られなかったものの、一番取りと二番取りの種子は、分離傾向を示し、その要因は、クロロフィル由来のピークと推定された。
- 17) トウキのLC/MSメタボロームを行った結果、長野県試験栽培品と市場品の成分プロファイルが異なり、その要因は、湯もみの有無と推定された。  
(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)
- 18) 配合生薬製剤製造販売指針の策定を目指し、トウキセンキュウ製剤の効能効果案と生薬配合表を整備した承認基準案を作成した。さらに、モデルエキスを対象に確立した配合生薬の確認試験法及び定量法は最終製品にも準用可能であることを示した。
- 19) ニンジンエキス、コウジンエキス、シャクヤクエキス、オンジエキスに関して、日本薬局方外生薬規格2022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。  
(以上、医療研究開発推進事業補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業及び創薬基盤推進研究事業)
- 20) 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、生薬顆粒製剤の製造工程管理要件に関する国際標準案の最終化に向けて活動した。  
(医療研究開発推進事業委託費・「統合医療」に係る医療の質向上・科学的根拠収集研究事業)
- 21) 次世代シーケンサーによる、ソウハクヒの5S rDNA 遺伝子間領域の塩基配列解析を行い、多様な遺伝子型で構成されることを明らかにした。  
(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)

- 22) カノコソウ市場品のGC/MSメタボローム解析を行い、中国産のものが異なる精油組成を持つことを明らかにした。
- 23) 中国産カノコソウの成分分析を行い、主精油成分を 1-O-acetyl-2,10-bisaboladiene-1,6-diol と同定した。
- 24) ニクジュヨウのITS2 配列の解析を行い、*Cistanche deserticola* と *C. salsa* は、種の近縁性よりも産地の類似性の方が、塩基配列の相同性に対する寄与が大きいことを確認した。  
(以上、富山大学和漢医薬学総合研究所特別研究事業費)

## 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」の更新を行った。
- 2) カンゾウ配合漢方処方エキスをマウスに経口投与し、処方による血中グリチルレチン酸濃度推移の違いを明らかにした。
- 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、相談項及び禁忌項の妥当性を検討し、見直し最終案を作成した。  
(以上、厚生労働科学研究費補助金・医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス政策研究事業)

## 3. 麻薬・依存性薬物及び指定薬物に関する研究

- 1) 令和元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13化合物を同定した。
- 2) LSD誘導体が含有されるシート状の危険ドラッグ製品について、<sup>1</sup>H-qNMR法での定量を検討した。
- 3) 米国FDA及びカナダ保健省より睡眠補助サプリメント製品への混入が報告されたZopiclone及びZopiclone Impurity 22について、GC-MS及びLC-MSによる分析法を検討した。
- 4) 平成30年度に入手した含有化合物未知の白色粉末3試料について、各種機器分析を実施した結果、肥満症薬Cetilistatを検出・同定した。また、CetilistatについてGC/MS、LC/MS及び超臨界クロマトグラフィー（SFC）による迅速かつ再現性の良い分析法を検討した。
- 5) 危険ドラッグ製品からもまれに検出されるPDE5阻害薬の構造類似化合物について基礎的分析データを取得すると共に、SFC-QTOFMSによる迅速な一斉識別法を検討した。
- 6) LC-IMS-Q-TOFMSを用いた危険ドラッグスクリーニング分析法の頭髪試料への適用について検討し、危

危険ドラッグの関与が疑われる死亡事例の頭髪試料について、危険ドラッグ等660化合物を検出対象として本スクリーニング分析法を適用し、検出化合物の確認及びLC-MS/MSを用いた定量分析を行った。

7) 血液、尿、頭髪等以外の様々なヒト生体試料について、分散型固相抽出 (QuEChERS) を用いた簡便な前処理法を検討した。

8) 液体状大麻8製品について、GC-MS及びLC-QTOF-MSによりカンナビノイド16成分の分析を行った。

9) 国内在来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プレーイオン化法: Desorption Electrospray Ionization mass spectrometry (DESI-MS) イメージング分析によって調べ、Tetrahydrocannabinolのフェノールカルボン酸体THCAを主カンナビノイドとするTHCA種(薬物型)及びcannabidiolのフェノールカルボン酸体CBDAを主カンナビノイドとするCBDA種(繊維型)の識別を検討し、その結果を蛍光顕微鏡によるデータと比較した。

10) Cannabidiol (CBD) を含有する製品について<sup>1</sup>H-qNMR法によるCBDの迅速定量を検討した。

11) 危険ドラッグ59製品のDNA塩基配列を用いた基原植物種の調査を行った結果、54製品がジメチルトリプタミン含有植物で、3製品がメセンブリン含有植物であった。

12) 大麻27集団を用い共優性マーカー12種によるDNAアレルパターンを調査し、アレルパターンクラスタ解析を行ったところ、アレルパターン分析は各集団間で高い分離能力を示した。

13) シロシピン合成系遺伝子を用いたマジックマッシュルーム識別法の検討として、シロシピン合成系遺伝子の存在が示唆されているムラサキチャツムタケとその近縁種オオワライタケ、ミドリシギタケのゲノムDNAからのシロシピン合成系遺伝子の配列取得を行った。

14) 合成麻薬3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) の弁別刺激効果に対するカチノン系薬物を用いた般化試験の結果のもと、運動変化による行動薬理学的効果が乱用を予測しうるかについて検証した。

15) 危険ドラッグ5F-ADB-PINACA, MDMB-CHMINACA及びAPICA等の合成カンナビノイドが内因性カンナビノイドの代謝酵素に及ぼす生化学的変化と行動反応との関係を検討した。

(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)

16) 大麻草のカンナビノイド成分の製造法に関する文献調査を行い、このうちテトラヒドロカンナビノールの

合成方法についてまとめた。

17) 大麻製品の市場動向の変化を調査することを目的として、欧州における大麻成分カンナビジオール含有製品の実態調査、欧州各国(国内法)および欧州連合の規制状況等を調査した。

(以上、厚生労働行政推進調査事業・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)

18) 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及び動物由来物並びに化学物質等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、dimethyldithiodenafil及びdesmethylpiperazinylpropoxyildenafilの理化学データ及び分析法をまとめた。また、ED治療薬類縁体のLC/MS分析による構造解析に in-source CID法が有用であることを示した。

3) 専ら医薬品であるカスカラサグラダ及びフラングラ皮を使用した健康食品の流通が認められたことから、実態調査のため、塩基配列解析による種同定とLC/MSによる成分組成解析を行った。

4) センソウトウ(トウゲシバ)のアルカロイド成分であるhuperzine Aを指標として、市販のトウゲシバエキス及びhuperzine含有健康食品の定量分析を行った。さらに、同植物の成分や毒性情報等の調査を行い、食薬区分上の改正が必要であるかを検討した。

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

#### 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

令和2年度は、わが国で流通するヒト細胞加工製品として前年度末までに製造販売承認のあった7品目（うち2品目が条件及び期限付承認）に加え、新規2品目（ともに遺伝子改変ヒト体細胞加工製品、いわゆるCAR-T細胞製品）の製造販売承認があり、平成26年の医薬品医療機器等法の施行以来、順調に承認品目数は増加している。当部が安全性・品質の試験法開発などを通じて貢献した製品のうち特筆すべきものとしては、「先天性尿素サイクル異常症に対するヒトES細胞を用いた治療の実施」（令和2年5月国立成育医療研究センター発表：AMED再生医療実用化研究事業、厚生労働省革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業）及び「網膜色素変性に対する同種（ヒト）iPS細胞由来網膜シート移植の実施」（令和2年10月神戸市立神戸アイセンター病院発表：厚生労働省革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業）が挙げられる。これらの先端的細胞加工製品は、深刻なドナー不足の重度疾患あるいは根本治療のない重度の疾患に対する新たな治療法として期待されている。

このような製品開発動向を見据えつつ、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、当部では令和2年度、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た。特に*in vitro*造腫瘍性関連試験系については、その性能について、業界団体である再生医療イノベーションフォーラムの多能性幹細胞安全性評価委員会（FIRM-CoNCEPT）と共同でAMED官民共同研究（MEASURE2プロジェクト）の枠組みにおいて検証・改良に取り組んだ。さらに、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。HESIの細胞治療製品委員会（CT-TRACS: Committee for Cell Therapy-Tracking, Circulation and Safety）においては、細胞加工製品の造腫瘍性評価に関する議論をリードするとともに、グローバルなコンセンサス形成と試験法標準化を視野に入れた、*in vitro*造腫瘍性試験に関する国際実験コンソーシアムを立ち上げ、*in vitro*造腫瘍性関連試験法のバリデーションと更なる改良に関し、国内外の製薬企業（Novartis, AstraZeneca, Fuji Cellular Dynamics, 武田薬品, 大日本住友製薬）、NGO（UK Cell & Gene Therapy Catapult）及びアカデミア（Imperial College London）を巻き込む形の体制を確立した。今後もこのような活動を通じ、細胞加工製品の品質・安全性確保のための厚生労働行政が、科学的根拠に基づいて合理的に遂行されることに貢献することを目指している。

また、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再生医療等製品の領域では、国際標準化機構（ISO）の専門委員会TC276（バイオテクノロジー）における関連技術の国際標準化・規格化に関する議論が先行していることから、当部もTC276国内委員会に委員として参加し、動向の把握に努めている。

細胞加工製品の開発における課題として、安全性・有効性・品質の評価法の開発に加え、低コスト化と大量製造のための製造技術の開発が大きな課題と認識されている。当部は令和2年11月より、細胞加工製品のQuality by Design（QbD）製造に関するフィージビリティスタディ（AMED再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業ACEプロジェクト：代表・大阪大学）に参加し、細胞加工製品のQbD製造のために必要な重要品質特性（CQA）の探索技術の開発及び細胞加工製品の*in vitro*ポテンシーアッセイの確立を担当している。

なお、バイオ医薬品および再生医療等製品のウイルス安全性を所掌する当部は令和元年11月より、ICHでQ5Aガイドライン（ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価）の見直しのための専門作業部会に日本の規制側トピックリーダーとして参加している。これに関連して、バイオ医薬品等のウイルス安全性に関する国際研究コンソーシアム（AVDTIG: Advanced Virus Detection Technologies Interest Group）においても、次世代シーケンサー（NGS）等による新規ウイルス試験法の性能評価に関する議論に参加すると同時に、議論に資するNGSデータ蓄積および測定技術の評価をAMED医薬品等規

制調和・評価研究事業の一環として実施している。

## 業務成績

### 1. 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業

新規技術を活用した次世代の医療機器および再生医療等製品について、開発の迅速化及び薬事審査の円滑化に資するための評価指標等の検討が進められている。当部が事務局を担い、非代償性肝硬変の治療を目的として適用される再生医療等製品に関する評価指標案を完成させた。また、肝硬変症に対する他家脂肪組織由来間葉系幹細胞治療についての最新情報等に関する調査を行い、報告書にまとめた。

### 2. 学会活動

日本再生医療学会の理事として、同学会の国際委員会、選挙管理委員会、臨床研究委員会、ナショナルコンソーシアム運営委員会の委員の活動を行うとともに、同学会データベース委員会副委員長として、再生医療等の臨床データベースの構築と運営を担当した。

### 3. 各種委員会等への参画

- ①薬事・食品衛生審議会 再生医療等製品・生物由来技術部会委員及び医療機器・再生医療等製品安全対策部会委員、医薬品等安全対策部会委員を務めた。
- ②ICH Q5A (R2) (ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価)の規制側トピックリーダーを務めた。
- ③薬事・食品衛生審議会薬事分科会動物用医薬品等部会委員、及び同動物用再生医療等製品・バイオテクノロジー応用医薬品調査会座長を務めた。
- ④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厚生労働省「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標検討会の事務局を務めた。
- ⑥厚生労働省委託事業(医政局)「認定再生医療等委員会の質向上事業」の標準化検討班委員を務めた。
- ⑦厚生労働行政推進調査事業(医政局)「再生医療等安全性確保法の見直しに係るワーキンググループ」の委員及び「*in vivo*遺伝子治療の規制構築に向けた研究」の班員を務めた。
- ⑧厚生労働行政推進調査事業(医薬・生活衛生局)「治療製品GCTP(案)及びGCTP省令改正(案)作成班」の班員を務めた。
- ⑨日本医療研究開発機構「橋渡し研究戦略的推進プログラム」研究開発課題評価委員会委員を務めた。
- ⑩医薬品医療機器総合機構の専門委員を務めた。

⑪ISO/TC276国内委員を務めた。

⑫日本医学会連合「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。

⑬日本医療研究開発機構「医薬品の品質管理・製造法管理及び変更管理の新たな手法の評価法に関する研究(軽微変更WG)」のバイオ医薬品分科会委員を務めた。

⑭神奈川県再生・細胞医療産業化連携プロジェクト評価委員会の委員を務めた。

⑮京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。

⑯Committee for Cell Therapy-Tracking, Circulation and Safety, Health and Environmental Sciences Instituteの委員を務めた。

⑰Cellular and Gene Therapy Committee, International Alliance for Biological Standardizationの委員を務めた。

⑱Genetics and Epigenetics Study Group, International Stem Cell Initiativeの委員を務めた。

### 4. 業務外の社会貢献・教育活動

アウトリーチ活動の一環である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、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、横浜市立大学招聘講師及び神奈川県立保健福祉大学招聘講師としても、レギュラトリーサイエンスの教育活動を行っている。

東京医科歯科大学、慶應義塾大学、東北大学、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、読売新聞の「iPS実用化 コストの壁」という記事において、細胞製造のコストのレベルの現状と普及に必要なレベルのギャップについての見解が掲載された(令和2年10月28日)。また、日経バイオ年鑑2021特別レポート「本格化するエクソソーム療法の開発」という特集において、エクソソーム療法の品質管理や安全性についての見解が掲載された(令和2年12月8日)。さらに、PHARM TECH JAPAN ONLINEの連載「再生医療のいまと未来」において、「細胞加工製品の品質」(令和2年8月7日)、「品質管理で押さえるべき規格の考え方」(令和2年9月11日)、「先端医療製品は規制の前に製品がある」(令和2年10月16日)、「細胞加工製品ではなぜQbDが難しいのか」(令和2年11月27日)に関する対談が掲載さ

れた。

## 研究業績

### 1. 細胞・組織加工製品の特性と品質評価に関する研究

①再生医療等臨床研究を支援する再生医療ナショナルコンソーシアムの実現：

臨床研究・治験の実施に資する「ヒト幹細胞等加工再生医療製品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・留意事項」(ミニマム・コンセンサス・パッケージ)の最終案を日本再生医療学術誌に公表した。(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：

ヒトiPS細胞の培養過程で生じたエクソン領域上のゲノム変異に加え、イントロン領域、及び、遺伝子間領域に存在するSNVおよびInDelが及ぼす細胞増殖優位性への影響についても解析し、これら変異における細胞増殖制御への関与が示唆された。(科学研究費補助金(日本学術振興会))

③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：

新規ポリマーを添加させた培地を利用する三次元細胞培養法によって、間葉系幹細胞(MSC)に一定量混入させたHEK293細胞を短期間で効率的に検出することに成功し、新規の造腫瘍性関連試験としての有用性を見出した。これらの成果報告の準備を進めている。(科学研究費補助金(日本学術振興会))

④ヒトMSCの再生医療等製品の原料等としての特性解析法の開発：

MSC加工製品の開発において、原料等となるMSCの品質特性解析における測定法を開発する際の留意すべき試験項目や試験法を定めることを目的として研究開発を行った。コラーゲンゲル上での継代培養及び虚血(OGD)培養の影響について検討するために、骨髄由来MSCを用いて約60日間培養し、網羅的遺伝子発現解析やMSCの性能と関連すると推察されるサイトカイン産生量測定を行い、それぞれの影響について検討した。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

⑤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：

デジタル軟寒天コロニー形成試験法において、再生医療等製品の特性(細胞の種類、態様、数など)に応じた培養法の柔軟な使い分けが可能となるように、各培養法の長所・短所、特徴及び性能を明らかにした。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

⑥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：

これまでに得られたDNA変異のデータは、短期培養後に生じた遺伝的変化のスナップショットであったため、長期間にわたって培養された細胞においても同様のDNA変異解析を実施し、培養細胞におけるDNA変異のゆらぎ(ゲノム不安定性)を経時的に評価し、各種培養細胞におけるゲノム恒常性の乱れを明らかにした。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

⑦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：

アデノウイルス由来選択的細胞傷害性ウイルスベクターを用いて、iPS細胞由来神経前駆細胞中の残存未分化iPS細胞を濃縮する方法を確立し、学会発表や論文投稿を行った。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

⑧ヒト細胞加工製品の製造に向けたQbDに基づく管理戦略の構築と新たな核となるエコシステムの形成：

ヒトMSCを原料とし、対象疾患を急性呼吸窮迫症候群、及び、移植片対宿主病とするヒト細胞加工製品製造システムの構築に向け、目標製品品質プロファイルを保証するCQA評価の基盤技術開発するために、ヒトMSCの免疫細胞増殖抑制能を評価するための*in vitro*評価系の開発に着手した。(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

再生医療等製品の評価指標に関する研究：

非代償性肝硬変の治療を目的として適用される再生医療等製品、1)ヒト(自己)MSC加工製品、2)ヒト(同種)MSC加工製品、3)ヒト(自己)末梢血CD34陽性細胞加工製品に関する3つの評価指標案を完成させた。また、肝硬変症に対する他家脂肪組織由来MSC治験についての最新情報等に関する調査も行い、再生医療審査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：

ロングリード型次世代シーケンサーを用いることで、ブタゲノムの構築精度をあげることができ、その結果、感染性ブタ内在性レトロウイルス(PERV)のリスク評価の精度も上がった。これまでの検討結果を論文にまとめ投稿した。(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細胞加工製品における次世代シーケンサーを用いたウイルス安全性実現のための多施設国際共同研究：

ICH-Q5A等の*in vitro*試験の指示細胞として一般的に用いられているVero細胞にモデルウイルス（アデノウイルス）を感染させ、感染細胞のRNA-Seq解析を行った。モデルウイルス検出のための解析パイプラインを検討した。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

③PERVの遺伝子発現に関わる新規因子の同定：

PERVを感染させた293T細胞の感染初期と感染後期における遺伝子発現量をマイクロアレイにて解析した。その結果、発現量が2倍以上変動した遺伝子を103個同定した。同定した遺伝子群には、他のウイルス感染に関与することが報告されている遺伝子が含まれていた。（科学研究費補助金（日本学術振興会））

#### 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

MSCの幹細胞性の総合的評価および簡易評価系の確立：

九大グループが開発したメカノシグナル振動入力培養基材によるMSCへの影響について検討し、MSCの細胞治療有効性に関わる複数のサイトカイン産生量が増加することを見出した。また、これまでのマイクロアレイデータやGene Expression Omnibus等のパブリックデータを用いて複数の統計分析を行い、MSCにおける骨分化能マーカー候補遺伝子の発現レベルと相関する遺伝子として、結合組織の発達や機能（骨分化等）、細胞遊走や増殖等に関わる遺伝子、さらに、その発現と相関する新たな候補因子も見出された。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

#### 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細胞加工物の腫瘍形成能を評価する非臨床パッケージの在り方の研究：

取得したDNAアレイ試験データを用いて分析学的な性能評価を実施し、染色体異常を示すヒトiPS細胞のスパイク実験によって、コピー数多型の検出限界等を明らかにした。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

②細胞加工製品の製造工程の変更に伴う同等性／同質性評価のあり方に関する研究：

3回のワーキンググループを開催し、バイオ医薬品の製造工程変更前後の同等性／同質性の考え方、及び、細胞加工製品における同等性／同質性評価の考え方に関する留意点の比較調査を、ICH Q5Eガイドラインの記載

内容を参考にして実施し、細胞加工製品の製造工程変更前後の同等性／同質性評価における考え方に特化したガイドライン案を草稿した。（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再生医療に資する細胞品質特性指標の探索法の開発：

ヒトMSCによる血管新生促進機序をより正確に理解するために、OGD負荷実験に用いるヒトMSCのロット数を増やし、血管促進因子の分泌能、*in vivo*血管新生能試験、及び、シングルセルRNA-seq解析を実施した。（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細胞加工製品の腫瘍形成リスク評価に関する官民共同研究：

HESI CT-TRACSをプラットフォームとして、2種類の未分化iPS細胞検出試験法の性能評価を実施している。形質転換細胞検出法や体内動態試験法については、汎用性の向上や高感度を目指した予備検討を行った。また細胞加工製品における遺伝的不安定性評価法についての文献調査を実施した。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

### 遺伝子医薬部

部長 井上 貴雄

#### 概要

近年、次世代シーケンサーを用いたゲノム解析技術が大きく進展し、遺伝性疾患や難治性疾患が遺伝子レベルで理解されるようになってきた。さらに、ウイルスベクターや脂質ナノ粒子等を活用した核酸導入技術や修飾核酸技術が進展したことにより、遺伝子治療薬や核酸医薬、mRNA医薬などDNAあるいはRNAのレベルで作用する遺伝子医薬の実用化がこの数年で本格化している。これまでに承認された遺伝子医薬に共通するのは「顕著な有効性」であり、アンメットメディカルニーズにこたえる新たなモダリティとして期待が寄せられている。ゲノム解析技術の進展は一方で、個の医療への転換を促しており、令和元年度にはがん遺伝子パネル検査が保険適用されるなど、新たな体外診断薬を活用した医療の最適化が進んでいる。しかし、現時点では遺伝子変異が特定されても対応する薬剤が存在しないケースも多く、今後も遺伝子変異に応じた新たな分子標的薬の開発が求められるところである。

以上に示したような先進的医療技術の開発は日進月歩であり、新型コロナウイルス感染症に対するmRNAワクチンやウイルスベクターワクチンの成功に象徴されるように、現段階では承認例のない、あるいは極めて少な

いゲノム編集製品や次世代低分子医薬（タンパク質分解医薬、RNA標的医薬等）についても、今後、急速に臨床開発が進んでいくものと期待される。このような有望な技術の恩恵をいち早く医療現場に届けるためには、有効性を高める研究開発と同時に、品質・安全性の確保を念頭においた評価技術の開発が重要である。以上の背景の下、遺伝子医薬部では、遺伝子治療薬（1室）、核酸医薬（2室）、分子標的薬（3室）ならびに体外診断薬（4室）に関する評価技術の開発を核に、内外の研究機関と連携しながら、先進的医療製品の早期実用化・普及に資するレギュラトリーサイエンス研究を推進している。

人事面では、令和2年4月1日付で井上貴雄第二室長が部長に昇任した。これに伴い、令和2年8月1日付で吉田徳幸主任研究官が第二室長に昇任した。また、令和3年3月31日付で内田恵理子第一室長が定年退官し、令和3年4月1日付で主任研究官として再任用された。これに伴い、令和3年4月1日付で山本武範主任研究官が第一室長に昇任した。また、令和3年4月1日付で山下拓真博士が研究員として採用された。流動研究員、客員研究員、協力研究員については、以下のとおりである。山下拓真博士：流動研究員（AMEDリサーチ・レジデント）として、当部において研究に従事（令和3年3月31日まで）。佐々木澄美博士：流動研究員（AMEDリサーチ・レジデント）として、引き続き当部において研究に従事。降旗千恵客員教授（青山学院大学）ならびに西川可穂子教授（中央大学）：客員研究員として引き続き共同研究に参画。奥平桂一郎教授（大阪薬科大学）：協力研究員として共同研究に参画（令和2年6月30日まで）。渡辺朗氏（徳島大学）：研究生として研究に従事。

特記事項として、大岡伸通第三室長が第24回日本がん分子標的治療学会学術集会において、「急性骨髄性白血病に対するFLT3分解誘導キメラ化合物の開発」に関する成果を発表し、優秀演題賞を受賞した（令和2年10月8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、再生医療等製品・生物由来技術部会、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、再生医療等評価部会及び遺伝子治療臨床研究に関する審査委員会の審議に協力した。

（独）医薬品医療機器総合機構の専門委員として、遺伝子治療用製品の承認申請に係る専門協議、カルタヘナ法に基づく第一種使用規程承認申請に関する専門協議、

核酸医薬品の承認申請に関わる専門協議、医薬品一般名称の作成に係る専門協議、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。

（国研）日本医療研究開発機構が実施する医療研究開発革新基盤創成事業の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。また、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として、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臨床研究の審査に協力した。

特許庁「令和2年度特許出願技術動向調査－中分子医薬－」のアドバイザーボードの委員として、核酸医薬品の開発及び規制動向に関する情報の整備に協力した。

## 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) in vivo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：in vivoゲノム編集のオフターゲット変異の予測・評価法の確立を念頭に、モデルとなるゲノム編集ツールを独自に作成し、複数の手法が開発されているセルフフリー解析（試験管内切断）及びセル解析（細胞内切断）について比較検討を行った。（医療研究開発推進事業費補助金（（国研）日本医療研究開発機構／医薬品等規制調和・評価研究事業））
- 2) 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：頻用されるゲノム編集酵素である *Streptococcus pyogenes*由来Cas9 (SpCas9) について、オフターゲット切断部位におけるガイドRNAとゲノムDNA配列の相補性を詳細に解析し、in silico解析を行う際の相補性の基準を明確化した。（一般研究費）
- 3) in vivo遺伝子治療の規制構築に向けた研究：in vivo遺伝子治療について、その技術の範囲や当該治療提供時に求められる手続、使用ベクター等の安全性確保策等について検討し、想定されるリスクとその低減化に必要な対策を明らかにするとともに、自由診療として行われる場合を含め、人に提供される際の法規制の在り方について提言をまとめた。（厚生労働特別研究事業）
- 4) ゲノム編集に伴い意図せず編集される塩基配列条件の解明：培養細胞から抽出したゲノムDNAに対し、セルフフリー解析（試験管内切断）を実施し、既存のアルゴリズムを用いて切断点を特定した。さらに、既存のアルゴリズムを用いた際の問題点を抽出し、これを

- 解決する新規アルゴリズムの開発に着手した。(科学研究費補助金(文部科学省))
- 5) 遺伝子治療用製品の設計/製造方法変更に伴う品質・安全性評価に関する研究: 遺伝子治療用製品の設計/製造方法変更に伴う品質評価の在り方を念頭に、超高速液体クロマトグラフィーを用いたウイルスベクターの完全粒子の評価系を確立した。また、カルタヘナ法に基づく第一種使用等の運用見直しの一環として、第一種使用規程承認申請書記載例を作成した。(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))
  - 6) 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: 「遺伝子・細胞治療用ベクター新規大量製造技術開発」プロジェクトにおいて作成されたウイルスベクターについて、当部で確立した分析手法により品質評価を実施した。また、新たに、ウイルスベクターの粒子数及び構成タンパク質の分析系を確立した。(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))
  - 7) 次世代バイオ医薬品の高度な生産技術に関する人材育成に資する教育プログラムの作成: 遺伝子治療用ウイルスベクター製造のための人材育成に資する教育プログラムとして、「遺伝子治療の規制」と「ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療」の2種類の座学用教材を作成した。(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/遺伝子・細胞治療研究開発基盤事業))
  - 8) 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: ICH-Q12(遺伝子治療製品の非臨床生体内分布)及びQ5A(R2)(ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価)ガイドライン案作成のための国内WGにおいて、ウイルスベクターへの適用の観点から議論に参画した。(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))
  - 9) 医薬品一般的名称に関する研究: 国際一般名(INN)が付与されている医薬品のうち、酵素阻害薬を定義する共通のステムである「-stat(-)」と「-stat」から派生した特定の酵素阻害薬を定義する新しいステムを用いた医薬品について、そのINNと開発状況を調査し公表した。(一般試験研究費)
  - 10) 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: ヒト臍帯血由来血管前駆細胞(EPC)のin vivoでの血管誘導能を解析するため、マトリックス内にCD133由来EPCまたはmyeloid-angiogenic cellを包埋してSCIDマウスに移植した結果、2-3週間で皮下からマトリックス内に血管網を誘導できることを見出した。(一般試験研究費)
  - 11) 膜輸送体の凝集メカニズムの解明: タンパク質の凝集体の評価手法を念頭に、特定の膜輸送体の凝集に関わるアミノ酸残基を特定し、その凝集機構を明らかにした。(科学研究費補助金(文部科学省))
  - 12) ウイルスベクターが免疫系に及ぼす影響の評価に関する研究: アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターを使った遺伝子治療に向け、AAV投与が免疫系に及ぼす影響の評価系確立を目的として、関連する文献等を調査・整理し、評価系構築の方向性を明確化した。(科学研究費補助金(文部科学省))
  - 13) プロテオミクスを使ったミトコンドリア透過性遷移の制御因子の網羅的探索: 質量分析を用いたタンパク質総体の定量評価系の確立に向けた予備検討を行った。(科学研究費補助金(文部科学省))
- ## 2. 核酸医薬品の品質・有効性・安全性に関する研究
- 1) 核酸医薬品の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: TLR9に依存しない自然免疫経路を活性化するアンチセンスを複数同定し、TLR9非依存経路の評価系の妥当性を示した。(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))
  - 2) 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: RNA分解型アンチセンスのオフターゲット効果の評価について、マイクロアレイの種類の違いが結果に及ぼす影響を精査し、オフターゲット評価に適したマイクロアレイを特定した。(受託研究/創薬基盤推進研究事業)
  - 3) 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: オリゴ核酸の細胞内取り込みの過程を経時的に解析するため、細胞内オルガネラに存在するオリゴ核酸を定量する画像評価系を確立した。(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/次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業))
  - 4) 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: 複数の分析機器メーカーの協力を得て、同一のアンチセンス核酸について多施設・他機種での不純物解析等を行い、機器間の分析能の違いならびに現状での分析限界を明確化した。(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))
  - 5) 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：全ヒト遺伝子を対象としたRNAiスクリーニングで同定した「アンチセンスの細胞内取り込みに関わる候補分子」について、遺伝子破壊株/過剰発現株を作製・解析し、細胞内取り込みに必要な分子を特定した。（科学研究費補助金（文部科学省））

- 6) デリバリーと安全性を融合した新世代核酸医薬プラットフォームの構築に関する研究：アンチセンスのオフターゲット効果を低減するためのin silico予測技術の開発するため、オフターゲット効果を誘導する配列条件を精査するためのマイクロアレイデータを取得した。（医療研究開発推進事業費補助金（(国研)日本医療研究開発機構/先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業））
- 7) アンチセンス医薬の新規自然免疫活性化機序の解明と評価法構築に関する研究：自然免疫活性化についてヒトとマウスの種差を明確化し、ヒト細胞を用いた評価系の必要性を示した。（科学研究費補助金（文部科学省））
- 8) 新型コロナウイルス感染症に対するアンチセンス核酸医薬の開発とオフターゲット毒性の予測・評価法の確立に関する研究：SARS-CoV2ゲノム配列に対して、オフターゲット効果を回避したアンチセンス候補配列を設計した。さらに、ヒト細胞を用いて毒性評価を行い、細胞毒性を示さないアンチセンスを複数同定した。（医療研究開発推進事業費補助金（(国研)日本医療研究開発機構/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））
- 9) RNA製品の品質・安全性評価法の確立に関する研究：siRNA医薬品とmRNA製品について、品質評価ならびに安全性評価の観点からモデルとなる配列をデザインした。また、本研究の遂行に必要な製造機器・分析機器を購入・設置し、研究体制の整備を行った。（医療研究開発推進事業費補助金（(国研)日本医療研究開発機構/医薬品等規制調和・評価研究事業））

### 3. 分子標的薬の有効性・安全性に関する研究

- 1) 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：蛋白質分解医薬のオフターゲット作用をヒト培養細胞系で評価するための適切な細胞を選定した。また、臨床試験では評価できないヒトにおける発がん性のリスクを予測するため、がん抑制遺伝子を調査し整理した。（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））
- 2) COVID-19に対する蛋白質分解医薬の開発とオフターゲット評価法の構築に関する研究：感染症の治療

を対象とした蛋白質分解医薬の安全性を評価するためのモデル化合物の開発を行った。また、ターゲットプロテオミクスを利用した蛋白質分解医薬のオフターゲット評価系の基盤を構築した。（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/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））

- 3) 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：モデル化合物を用いた検証により、アミノ酸が数個欠落したペプチド医薬品（不純物）により新たなオフターゲット毒性が生じる可能性があることを示した。汎用される非天然アミノ酸の毒性パネルスクリーニングを行い、留意すべきアミノ酸を複数同定した。（医療研究開発推進事業費補助金（(国研)日本医療研究開発機構/医薬品等規制調和・評価研究事業））
- 4) 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：芳香族炭化水素受容体に対するE3リガンドを利用した、転写制御因子（BRDファミリー）を標的とする新たなプロテインノックダウン化合物をデザイン・合成し、これらの化合物がBRDファミリー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））

### 4. 診断用医薬品の品質・有効性に関する研究

- 1) 遺伝子パネル検査によるコンパニオン診断システムの標準化に向けた検討に関する研究：分析学的バリデーションに有効な標準品として開発した16細胞株mixに関して、NCCオンコパネルを用いた評価を行った。（医療研究開発推進事業費補助金（(国研)日本医療研究開発機構/医薬品等規制調和・評価研究事業））
- 2) NGSパネル検査精度管理用構造変異型リファレンス細胞標準品の開発と整備に関する研究：転座等の構造異常型変異の標準品となる細胞の開発を行った。CCLEデータベースを用いて、JCRB細胞バンクの既存細胞の構造異常変異を検索するとともに、ゲノム編集の手法を用いて、狙った転座融合遺伝子を新規に作成する手法の開発を行った。（医療研究開発推進事業費補助金（(国研)日本医療研究開発機構/医薬品等規制調和・評価研究事業））
- 3) 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：中央大学西川教授との共同研究により、ナノポア型次世代シーケンサー（MinION）を用いた検討を進めた。（一般試験研究費）
- 4) 上皮成長因子受容体遺伝子（EGFR）変異肺がん特異的翻訳産物の機能解析と新規治療法の開発に関する

研究：肺がんで高頻度に起こるEGFR変異と相関して発現が上昇する新規バイオマーカー候補について、当該分子がエクソソームに表在すること、また、特定のがん細胞において糖鎖構造が変化することを見出した。（科学研究費補助金（文部科学省））

- 5) 新型コロナウイルス感染症に係る体外診断薬の信頼性確保に関する研究：国内で用いられているCOVID-19診断用核酸増幅検査薬（PCR検査薬等）の信頼性を確認するため、コピー数を規定した同一のウイルス試料（ウイルスRNAおよび模擬ウイルス）を用いて一斉試験を実施し、おおむね良好な性能を有することを示した。また、核酸増幅検査薬に含まれるプライマーの交差性（ほかの病原体の核酸配列との相補性）を正確、迅速、簡便に確認するための「COVID-19診断用プライマー交差性解析システム」を独自に構築し、公開した。（令和2年度第一次補正予算（厚生労働省））
- 6) 超高感度変異検出法の開発：上海交通大学との共同研究により、超高感度変異検出法を開発した。さらに本手法を改良することにより、次世代シーケンサーによるバックグラウンドエラーを $10^7$ 以下にまで低減することに成功した。（一般試験研究費）

## 医療機器部

部長 薮 島 由 二

### 概要

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。令和元年12月に公布された改正薬機法では、医療機器をより安全・迅速・効率的に提供するための開発から市販後までの制度改革の一つとして、革新的医療機器条件付早期承認制度及び先駆け審査指定制度が法制化された。また、医療機器が有する機能に着目した他臓器・部位への迅速な適用追加を可能とする申請制度（PHOENIX, PHysical OpEratioN Items' eXtrapolative and inclusive approval）や、市販後の性能変化を含む改良・改善を可能とする変更計画の確認申請制度（IDATEN, Improvement Design within Approval for Timely Evaluation and Notice）の導入等、医療機器の特性を踏まえた承認制度も順次施行されている。

医療分野研究開発推進計画に掲げられた「医療機器・ヘルスケアプロジェクト」では、AI・IoT技術、計測技術、ロボティクス技術等を融合的に活用し、診断・治療

の高度化、発症予防、高齢者のQOL向上等に資する医療機器やヘルスケア製品に関する研究開発の推進が提唱されている。中でも医療機器プログラム分野については、シーズの早期把握から最先端製品の承認までの各段階を加速・支援する実用化促進パッケージ戦略（DASH for SaMD, DX (Digital Transformation) Action Strategies in Healthcare for Software as a Medical Device）が策定された。患者安全の確保に着目した医療機器サイバーセキュリティについては、国際医療機器規制当局フォーラム（IMDRF）が策定した原則及び実践に係るガイダンスを国内規制に導入するために必要な作業が急ピッチで進められている。患者アクセスの迅速化に資する医療機器の特性を踏まえた承認制度の構築については、関連ガイドライン等の整備のほか、医療機器開発グローバル化の状況を踏まえ、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、令和2年度も引き続き、産官学連携の下に医療機器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及び医療機器よろず相談等を介した情報提供、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の試験的製造等に関する研究業務を推進した。新規評価法としては、化学分析を利用した安全性評価手法の開発、感作性及び遺伝毒性試験用陽性対照材料の開発、コンタクトレンズの摩擦特性評価法の開発、再構築ヒト皮膚（RhE）モデルを利用したin vitro皮膚刺激性試験と皮内反応試験の相関性評価、人工関節材料を対象とした新規デラミネーション試験法の国際標準化、再製造単回使用医療機器の洗浄工程における清浄性評価、並びにオゾン・過酸化水素混合ガス滅菌装置の性能評価に関する研究等がトピックスとして挙げられる。厚生労働省が推進する重要施策への対応としては、IDATENやDASH for SaMDの具現化に寄与する一環として、人工知能等の先端技術を利用した医療機器プログラムの薬事規制のあり方に関する研究を推進した。また、グローブドール制御システムを有する医療支援装置に関する評価指標案を作成したほか、乳がん診断支援装置及び行動変容を伴う医療機器プログラムに関する評価指標案の作成に向けた調査研究を実施した。

低温オゾン・過酸化水素混合ガス滅菌装置の性能評価に関する研究は、知的財産（特許第6761563号、特願2020-149695）の取得に繋がった。薮島、宮島、加藤は、ISO/TC 194/WG 8「医療機器in vitro刺激性チーム」の一員として、RhEモデルを利用した皮膚刺激性試験動物実験代替法の開発・標準化に関する功績をもってLUSH PRIZE Awardを受賞した。また、中岡は長年に渡るバ

イオマテリアル研究への功績をもって国際バイオマテリアル学会連合フェローを受賞した。

令和2年度の業務成績、研究業績の詳細は以下のとおりである。なお、ISO/TC 194を初めとした国際標準化会議や国際学会はCOVID-19の感染拡大の状況を鑑みてWeb形式で開催されたため、令和2年度は海外出張を見送った。

## 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及び臨床評価) 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。ISO/TC 194では国内委員会を運営したと共に、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。なお、ISO/TC 276 (バイオテクノロジー) にも、省庁関係者の一人として参画した。

### 2. 国内規格・基準

工業団体が作成した2件の医療機器承認基準原案(改訂2)及び2件の医療機器認証基準原案(改訂2)について国際規格との整合性評価を行った。また、JIS規格及び適合性認証基準等原案作成事業において4件の医療機器認証基準基本要件適合性チェックリスト原案を作成した。(医薬品審査等業務庁費)

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、令和2年1月6日付け薬生機審発0106第1号通知の別紙「医療機器の生物学的安全性評価の基本的考え方」、別添「医療機器の生物学的安全性試験法ガイダンス」の日英対訳版を作成した。

医療機器部が事務局等を務めた次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業、再製造単回使用医療機器(SUD)基準策定事業、サイバーセキュリティ対策事業において作成した評価指標(2件)、ガイドライン(2件)、IMDRFガイダンス邦訳版が、それぞれ令和2年9月25日付け薬生機審発0925第1号通知、令和2年12月2日付け事務連絡、令和2年5月13日付け事務連絡として発出された。

### 3. シンポジウム及び学術集会等の開催

令和2年12月15日に「IoTが切り拓く未来医療」を

テーマとした第18回医療機器フォーラムを開催した。IoT医療機器の社会実装は、在宅利用を含めた遠隔治療の普及に大きく貢献すると共に、患者の行動変容記録に基づいた医療行為への応用も可能となる。当該フォーラムでは、最新製品の開発動向、開発支援、規制の考え方、並びに今後の課題等を産官学関係者と共有した。

医療機器ホームページ上に「医療機器よろず相談窓口」を開設し、医療機器開発支援ネットワークを介した相談案件を含めて総計25件の相談に応じた。令和2年11月12-14日に開催された第58回日本人工臓器学会大会においても、学会及び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。

### 4. 大学等との連携

大阪大学大学院薬学研究科、早稲田大学理工学術院、神奈川県立保健福祉大学と連携し、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. 試験検査への対応

厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課から依頼された試験検査として、再製造SUDの清浄性を残留蛋白質量に基づいて評価し、薬事承認事項への適合性を判定した(令和3年3月19日報告)。

## 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、医療機器に係る評価技術及び再生医療等製品関連の国際標準化動向を調査し取りまとめた。その成果を医療機器部ホームページを介して一般に発信すると共に、啓発活動の一環として、産学を対象とした講演を2回行った。また、アジア連携体制構築の一環として、国際標準化機構(ISO)/技術委員会(TC)150/分科委員会(SC)7における標準化案件を日本・中国連携で進めるための作業を行った。(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：国内ラウンドロビンを実施し、感作性試験用及び遺伝毒性試験用陽性対照材料の性能を検証した結果、両材料共に意図した機能を有することが判明した。また、国内外への領布体制を整備した。(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Tripropylene glycol monomethyl ether (TPME) 含有ポリウレタンシートからの当該物質溶出挙動を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(エタノール濃度)を決定した。(医療研究開発推進事業費補助金)

I-4 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: 毒性学的懸念の閾値(TTC)及び皮膚感作性閾値(DST)の概念に基づく安全性評価に利用可能な戦略的分析パッケージの性能検証に係る基本データを収集した。感作性物質を対象とした分析パッケージは、除外規定物質の閾値を $1.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ に改変した上で、国内ラウンドロビンテストを実施し、定量下限、検出限界、再現性及び頑健性を評価した。(医療研究開発推進事業費補助金)

I-5 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における荷重や摺動幅等の各種条件はデラミネーション発生までのサイクル数に影響するが、材料間の評価には影響しないことが判明した。(医療研究開発推進事業費補助金)

I-6 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: 再構築ヒト培養皮膚モデルを使用したin vitro皮膚刺激性試験は、in vivo皮内反応試験と良好な相関性を示したことから、皮内反応試験動物実験代替法としても利用できることが示唆された。また、in vitro皮膚刺激性試験は、炎症性サイトカインを二次マーカーに設定することにより、精度を向上できることが確認された。(医療研究開発推進事業費補助金)

## II. 医療機器の安全性・有効性評価における非臨床試験の高度化に関する研究

II-1 疾患動物を利用した医療機器の安全性・有効性評価の基本的考え方の策定に関する研究: 産官学連携の下に設立した検討班において、がん等を自然発症した疾患動物(コンパニオンアニマル)を用いた医療機器の安全性・有効性評価に関する基本的考え方(案)を作成した。(医療研究開発推進事業費補助金)

II-2 感作性試験動物実験代替法の開発に関する研究: 感作性応答のKey event 2については、RhEモデルを用いたIL-18産生及び応答遺伝子群の発現挙動を検証した。また、Key event 3に関しては、THP-1細胞に非極性溶媒を暴露する改変h-CLAT法の性能を評価した。その結果、医療機器への適用には更なる改良を要することが判明した。(医療研究開発推進事業費補助金)

## III. 人工知能等の先端技術を利用した医療機器プログラムの薬事規制のあり方に関する研究

III-1 人工知能等の先端技術を利用した医療機器プログラムの薬事規制のあり方に関する研究: 関連業界団体との連携の下、人工知能(AI)等を利用した医療機器プログラムにおける薬事上の課題に係る調査研究を実施した。抽出した3つの課題に対する解決策の素案については有識者から構成される検討会で3回討議し、学習済みモデルの薬事的取扱いに関する提言案の取りまとめを開始した。また、市販後学習に使用するデータの要因が性能変化に与える影響を考察するための実証実験を開始した。(医療研究開発推進事業費補助金)

## IV. 再製造単回使用医療機器の洗浄工程における清浄性評価に関する研究

IV-1 単回使用医療機器の再製造洗浄工程における残留蛋白質評価法の最適化に関する研究: 既知量のウシ血清等を添加したプラスチック製シート及び金属プレートからの種々の溶媒による蛋白質回収率を指標として、最も強力な溶解力を有する抽出溶媒を特定した。また、蛋白質定量試薬の特性を評価した。(医療研究開発推進事業費補助金)

IV-2 単回使用医療機器の再製造洗浄工程における残留エンドトキシン評価法の最適化に関する研究: 洗浄・オートクレーブ滅菌した使用済み剪刀に残留する発熱性物質をエンドトキシン試験とHuman Cell-based Pyrogen Test (HCPT)により評価した結果、HCPTはエンドトキシン試験と比較して最大2,000倍の感度を有することが確認された。使用済み剪刀に残留する発熱性物質は、オゾン・過酸化水素混合ガス滅菌を施すことにより、顕著に不活化された。また、金属製材料を対象として、繰り返し使用に伴う発熱性物質の蓄積について評価した。(医療研究開発推進事業費補助金)

IV-3 ヒトに対する安全性を考慮した清浄性評価における許容基準値の設定に関する研究: 再製造使用済み単回使用医療機器(SUD)の収集工程におけるワーストケースを考慮し、使用済みSUDの保管場所、保管期間等の条件を決定した。大学病院より収集した使用済みSUDからDNAを抽出し、遺伝子解析法によりバイオバーデンを同定した。(医療研究開発推進事業費補助金)

## V. 医療機器の規格・基準及びガイドライン等の作成に関する研究

V-1 再製造SUD基準策定に関する研究: 再製造

SUDの品質、有効性、安全性の確保を図る一環として、リスクに応じた分類ガイダンスを取りまとめた。また、使用有効期間切れ及び開封未使用SUDの有効活用に資する提言、並びに使用済み医療用器材等の運搬に係る取扱いの現状を取りまとめた。（医薬品審査等業務庁費）

V-2 麻酔支援装置の評価指標に関する研究：対象機器を麻酔支援装置のほか、人工呼吸器、血液循環制御等を含むクローズドループ制御システム全般に拡大し、その安全性及び性能を科学的根拠に基づいて適正且つ迅速に審査するための評価指標案を作成した。昨年度作成した「クローズドループ制御システムを有する麻酔支援装置の臨床評価に関する考え方」は、評価指標案の別添とした。（医薬品審査等業務庁費）

V-3 乳がん診断支援装置の評価指標に関する研究：臨床系及び工学系専門家から構成される審査WGを設立し、新規モダリティを利用した乳がん診断支援装置を対象とした調査研究を実施した。また、WGにおける討議を通じて、当該装置の安全性及び性能評価に係る留意点を取りまとめた。（医薬品審査等業務庁費）

V-4 行動変容を伴う医療機器プログラムの評価指標に関する研究：産官学メンバーから構成される検討班を設立し、審査及び開発時における論点を整理すると共に、関連するFDAガイダンスの精査、開発側の課題等に係る調査研究を実施した。（医薬品審査等業務庁費）

V-5 JIS規格及び適合性認証基準等原案作成に関する研究：令和2年度JIS規格及び適合性認証基準等原案作成事業では、認証基準基本要件適合性チェックリスト原案4件を作成した。また、医療機器承認基準等原案検討委員会等への参画を通じて、承認基準2件、認証基準2件の改訂に寄与した。（医薬品審査等業務庁費）

V-6 医療機器の先進的非臨床試験法に係るガイドライン・国際標準の策定に関する研究：名古屋大学が推進する革新的医療機器等国際標準獲得推進促進事業に参画し、有限要素法（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作業を支援した。（医薬品等審査迅速化事業費補助金）

## VI. 医用材料等の生体適合性評価に関する研究

VI-1 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：新規RNAアプタマー固定化材料を評価するため、アプタマーのデザインと性能検証を実施した。また、BMP2を対象としたアプタマーの足場材料を検証するため、in vitro及びin vivo評価を開始した。（一般試験研究費）

VI-2 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以外の中間水が存在する高分子を対象として、飽和含水状態における降温・昇温モデルにより中間水及び不凍水の同定を試みた。その結果、PMEAと異なり、降温・昇温過程における水分子の挙動に大きな相違は観察されなかった。（文部科学省科学研究費補助金）

VI-3 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：抽出法と直接接種法の両特性を有する新規細胞毒性試験系（ゲル重層法）を改良した結果、コロニー形成法と同等の感度が得られることが確認された。摩擦試験装置については、試験の簡易化と精度向上を目的とした試験系の改良に着手した。（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：脂質浸潤に起因する超高分子量ポリエチレンの劣化を再現するin vitro試験法を構築した。また、抜去インプラントにおける材料の違いと臨床での損傷発生状況の関係を調査した。（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：フローダイバーターを留置する際に脳血管に負荷される圧力を評価する一環として、測定器及びセンサについて検討し、直径5 mmの血管を対象とした評価系を構築した。（文部科学省科学研究費補助金）

VIII-2 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：術後の対麻痺発生率を軽減するため、再建又は温存すべき肋間動脈の位置を術者に提示する手術ナビゲーションシステムの有効性評価が完了した。（一般試験研究費）

VIII-3 アイトラッキングによるカテーテル術者の目線解析と訓練に役立つ目線パターンの解明：脳血管内治療に熟練した医師と初心者の視線情報を解析した結果、術中に手元や透視画像等を確認する時間比率が有意に異なることが判明した。（文部科学省科学研究費補助金・医療研究開発推進事業費補助金・一般試験研究費）

VIII-4 3Dプリンタ用PVA材料の構造および熱物性と適応部位の解明：三次元積層装置を用いて作製した血管モデルの硬さや形状設計について検討するため、デバイスから血管が受ける力学的負荷に関する評価法を開発した。（文部科学省科学研究費補助金）

VIII-5 非接触三次元形状計測による臓器の機能評価に

関する研究：適正な術中診断をリアルタイムに支援するシステムを開発する一環として、ステレオカメラを用いた臓器の形状変化と生理学的な機能解析を開始した。（一般試験研究費）

## 生活衛生化学部

部長 五十嵐 良 明

### 概要

生活衛生化学部は、生活環境中に存在する有害物質による健康影響を未然に防ぎ、暮らしの安全を図ることを使命に、室内空気、大気、上水、環境水に含まれる環境汚染物及び自然派生物質、化粧品・医薬部外品及びそれらの原料、及び家庭用品に含まれる有害物質に関する試験及び検査並びにこれら規格及び基準策定に必要な研究を行っている。第一室は、化学物質による室内空気汚染の実態調査とその原因解明、及び経気道曝露評価に係る研究、第二室は、化粧品中の不純物やアレルギー性物質に関する研究及び医薬部外品原料の規格に係る調査研究、第三室は、水道水や水道原水に混入する化学物質の実態調査とその検査方法や基準策定に関する研究、第四室は、家庭用品中の有害物質の分析法開発および基準策定に関する試験研究を所掌業務として行っている。また、化学物質の種類や研究手法などによって複数の室にまたがるような課題については、それぞれが協力して対応に当たるようにしている。

室内空気関連では、研究開発した室内空気中フタル酸エステル類の標準試験法について、ISO/TC 146/SC 6 国際会議においてISO 16000-33に追加収載するための新規提案投票が行われ、Pメンバー全12か国の承認を得て国際規格化を推進している。また、全国25機関の地方衛生研究所の協力のもと全国実態調査を実施した。

化粧品・医薬部外品関連では、平成27年度より素案作成及びとりまとめを主導した医薬部外品原料規格の大改正が令和2年度末に完了した。研究面では、引き続き実施した化粧品・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で成果を挙げた。

水道水関連では、「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検証・提案したペルフルオロヘキサンスルホン酸（PFHxS）の分析法が新たに収載された。また、一部の農薬類の目標値の見直しに対応して、それらの分析法の改訂を行う等、通知発出に貢献した。さらに、PFHxSの分析法に関する質疑応答集（Q&A）を作成し、生活衛生化学部のWebサイトに掲載

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。さらに、令和元年度より同じく厚生労働行政推進事業として、有害物質含有家庭用品規制法における有害物質の指定方法のあり方に関する研究を実施している。そのほか、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。

令和2年度は、新型コロナウイルス感染症への緊急対応のため、以下3つの調査研究を衛生微生物部、食品衛生管理部等と協力して実施した。1つ目は、新型コロナウイルス等による食品汚染等に対する調査体制整備として、各種素材の表面特性を解析し、生活環境中での新型コロナウイルスの残存活性評価に資する基礎データを示した。2つ目は、新規消毒剤の承認申請におけるガイドライン策定のための調査研究として、消毒剤やその成分について国内外の規制と審査基準、消毒効果の評価法について検証を行った。3つ目は、感染症対策をうたう家庭用除菌剤等の実態、健康被害及び規制状況調査として、家庭用除菌剤等の成分分析及び国内外の健康被害事例などの情報収集を行った。

人事面では、令和2年度9月1日付で、大嶋直浩博士が研究員として採用された。また、令和2年4月1日付で、高木規峰野氏が短時間勤務非常勤職員として採用された。客員研究員として引き続き、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）、神野透人氏（名城大学薬学部）、香川聡子氏（横浜薬科大学）、及び伊佐間和郎氏（帝京平成大学薬学部）を受け入れた。

### 業務成績

#### 1. 室内空気関係

- 1) 国内で流通する寝具類（マットレス製品）について、JASO M 902に基づく放散試験を実施し、揮発性有機化合物（VOC）放散量を定量的に評価した。（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室）
- 2) 室内空気汚染の全国実態調査を地方衛生研究所（25機関）と共同で行い、一般居住住宅（90軒）における揮発性有機化合物および準揮発性有機化合物の汚染状況を明らかにした。（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室）
- 3) 東京都内3カ所（霞ヶ関、新宿御苑、北の丸公園）

の国設自動車排出ガス測定局において、二酸化硫黄、窒素酸化物、オキシダント、一酸化炭素、炭化水素、浮遊粒子状物質及びPM 2.5の常時監視を実施した。（環境省水・大気環境局自動車環境対策課）

## 2. 化粧品・医薬部外品関係

- 1) 医薬品等一斉監視指導に係わる試験検査として、防腐剤メチルイソチアゾリノン及びメチルクロロイソチアゾリノンの配合表示記載及び配合制限量が守られているかどうか調査した。（厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課）
- 2) 医薬部外品原料の規格に関する調査：医薬部外品原料規格の改正に関する調査及び検討連絡会議の審議運営への協力を行い、パブリックコメントに対する回答の作成及び追加改正を行って改正外原規を完成させた。（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課）

## 3. 水道水関係

- 1) PFHxSの分析法について検討した。また、一部の農薬類の目標値の見直しに対応して、それらの分析法の改訂を行い、「水質管理目標設定項目の検査方法」を改正した。さらに、PFHxSの質疑応答集（Q&A）を作成し、生活衛生化学部のWebサイトに掲載した。（厚生労働省医薬・生活衛生局水道課）
- 2) 登録検査機関209機関、水道事業者163機関、衛生研究所等33機関に対し、六価クロム及びフェノール類の2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）
- 3) PFOS, PFOA及び関連化合物の水道水質検査方法を確立した。また、16機関によるバリデーション試験を実施し、その結果を踏まえて通知法を設定した。妥当性が確認された検査方法を用いて上水・水道原水32試料の実態調査を行った。（厚生労働省医薬・生活衛生局水道課）

## 4. 家庭用品関係

- 1) 家庭用品に抗菌剤として使用される第四級アンモニウム塩について、経皮曝露に関する情報を収集した。（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) 家庭用芳香、脱臭、消臭剤等に使用される化学物質について室内環境での実態調査や健康被害に関する文献情報を収集した。（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室）
- 3) リストバンド等の樹脂製品中の紫外線吸収剤類並び

に水性塗料及びゲル状玩具中の防腐剤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) 化学的健康被害症例対応システム、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、東京都商品等安全対策協議会及びJIS L 1920 改正原案作成委員会に協力した。

## 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) 化学物質の暴露量に関する健康被害のリスク評価に関する最新の知見をまとめた。（一般試験研究費）
- 2) フタル酸エステル類の固相吸着-加熱脱離-GC/MS法および殺虫剤の固相吸着-溶媒抽出-GC/MS法の妥当性評価を実施した。室内空気中化学物質の測定マニュアルの草案を作成した。ヘリウム代替キャリアーガスとして、水素及び窒素のフタル酸エステル類分析への適用性について検討した。定常型放散源として壁紙製品を選定し、室内濃度指針値見直し検討化合物の定量分析を行った。2-エチル-1-ヘキサノールの発生源探索のため、化学構造にエチルヘキシル基を有する可塑剤等について、家庭用品中での実態調査を実施した。（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・医薬部外品の試験法に関する研究
  - (1) 化粧品成分の分析法に関する調査：イソプロピルメチルフェノール及び、パラベン類6種に加え、メチルイソチアゾリノン及びメチルクロロイソチアゾリノンについて、HPLCによる一斉分析法の開発を行った。分析条件及び前処理条件を検討し、採用した試験法の妥当性評価を行い、良好な結果を得た。（医薬品審査等業務庁費）
  - (2) 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：大豆及びコムギ加水分解成分等について食物アレルギー検査キットを用いた試験を行うとともに、分子量に関する規格基準の設定必要性について考察した。（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等の試験法及び規格設定に関する研究：各種市販基礎化粧品及びメイクアップ化粧品中のホルムアルデヒドをDNPH誘導体化HPLC法により定量した。アクリルアミド分析法について文献調査し、誘導体化GC-MS分析条件を確認した。化粧品製品中の有機溶媒のヘッド

スペースGC検出法の回収率改善及びヘッドスペースGC/MS法の検討を行った。欧州で表示義務のある香料化合物の分析法を調査し検討した。無機系の化粧品原料12種を対象に、外原規法とマイクロ波加熱分解法の比較を行い、マイクロ波加熱分解法について、新たにISOで検討中の条件で分解・測定し、測定値の評価を行った。また、人工体液を用いた化粧品からの金属類の溶出試験に関して、情報の整理と、具体的な操作について検討した。ワセリン等に含まれる多環芳香族炭化水素類の試験法について、文献調査を実施すると共に環数による吸光度差について検討した。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

## 2) 化粧品・医薬部外品の安全性評価に関する研究

- (1) 医薬部外品成分の白斑誘導能の評価体系に関する研究：4置換フェノールをチロシナーゼ反応後にSH含有ペプチドと結合させる方法につき、反応条件の最適化を行った。(厚生労働行政推進調査事業費補助金)
- (2) 医薬品等の原材料等に使用されるアレルギー物質の情報提供のあり方の研究：一般用医薬品(OTC)に含まれるアレルギー物質の情報提供に関する検討を行った。豪州における医薬品に含まれるアレルギー物質の表示に関する実態調査を行った。医薬品で表示対象候補にあげられた特定原材料7品目以外の原材料と関連付けられる化粧品成分及び医薬部外品原料中のタンパク質除去に関して調査した。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)
- (3) 新規消毒剤の承認申請におけるガイドライン策定のための調査研究：消毒剤に関する海外主要国の規制基準を調査し、審査が簡素又は不要となる条件、承認された有効成分及び指定又は推奨される効能評価法をまとめた。(厚生労働行政推進調査事業費補助金)

## 3. 水道水質の検査方法及び安全性評価に関する研究

- 1) 災害・事故における異常検知と影響予測手法の開発：176農薬のGC-MSスクリーニング分析法のバリデーション試験を実施し、同一のデータベースを用いた場合の、機関による定性・定量結果の違いについて解析した。また、陰イオン界面活性剤の簡易分析法について検討した。(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)
- 2) 化学物質等の検出状況を踏まえた水道水質管理のための総合研究：GC-MSスクリーニング分析法を用いて全国の河川水・水道原水の実態調査を実施した。また、有機フッ素化合物19種の分析条件を確立し、全国

の河川水・水道原水120試料の調査を実施した。(厚生労働科学研究費補助金)

- 3) ヒト用医薬品の環境影響評価のための環境影響試験の実施と構造活性相関手法を用いた予測システムの開発に関する研究：LC-MS/MSによる111医薬品の全国モニタリングを実施し、河川水及び下水処理場放流水226試料の分析を行い、21都道府県における111医薬品の検出率及び検出濃度を明らかにした。また、8医薬品について水系暴露濃度予測モデル(AIST-SHANEL)により多摩川、淀川、白川水系を中心に河川水中濃度の予測を行った。(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. 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：ポリウレタン製リストバンド等に含まれるベンゾフェノン系紫外線吸収剤等計19化合物、並びに水性塗料及びゲル状玩具に含まれるイソシアゾリノン系防腐剤7化合物及びパラベン類7化合物について、LC-MS/MS及びGC-MSによる分析法を開発した。(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、ヘリウム代替キャリアーガスを用いたGC-MS分析条件を検討した。マイクロ波加熱分解-ICP-MSや加熱気化全自動水銀測定装置等に関する論文等の情報収集と、加熱気化全自動水銀測定装置による検討を行い、試験法の妥当性を確認した。(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) 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ベンザルコニウムクロリド及びジデシルジメチルアンモニウムクロリドについて、実製品を用いた繊維製品による人工汗への溶出試験を行い、経皮曝露による健康リスク評価を実施した。(家庭用品等試験検査費)
  - (2) 家庭用品規制法における有害物質の指定方法のあり方に関する研究：家庭用品中の化学物質について、諸外国での規制設定手順等を調査した。国内外の法規制及び公開データベースを利用し、化学物質の用途に関する情報収集を実施した。諸外国における規制設定等に用いられる曝露シナリオに関する情報収



集を行った。(厚生労働行政推進調査事業費)

- (3) 感染症対策をうたう家庭用除菌剤等の実態，健康被害及び規制状況調査：家庭用除菌剤等135製品について，製品及び販売サイト等における使用方法や成分に関する表示，並びに製品中の次亜塩素酸，二酸化塩素類，アルコール類及びVOCs及び界面活性剤等の成分分析を実施した。国内外での健康被害状況並びに諸外国における規制基準設定状況及びその根拠情報等について調査した。(厚生労働科学特別研究事業費)
- (4) 接触皮膚炎の要因物質の探索：持続陽圧呼吸法用マスク，コンフォートスリーブ及びパフによると考えられる接触皮膚炎について，医師より要因物質の探索依頼があり，当該製品を分析して得られた情報を医師に提供した。(一般試験研究費)
- (5) 家庭用マスク及びマスク関連商品90製品(103試料)について，ホルムアルデヒド及び紫外線吸収剤の含有量を調査すると共にVOCsの放散試験を実施し，ホルムアルデヒドが高濃度で検出される製品が存在することやその要因，並びに素材別のVOCs放散パターンの差異などを明らかにした。(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) 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：OECDのナノマテリアル作業グループ(WPMN)および曝露評価プロジェクト(SG8)の会合に参加し，ナノ材料および先端材料のリスク評価を支援するための諸外国の国際機関におけるグループ化およびリードアクロスの方法について調査した。(厚生労働科学研究費補助金)
- (2) 各種材料を用いたモデル試料及び実試料の表面特性を解析し，生活環境中での新型コロナウイルスの残存活性評価に資する基礎データを収集した。(新型コロナウイルス等による食品汚染等に対する調査体制整備)

## 6. 天然物由来成分の有効性及び安全性に関する研究

- (1) オウゴンの主成分であるバイカリンについて細胞及びマウスを用いて肝機能障害を評価した。(科学研究費補助金)
- (2) 多検体麻黄エキスを作製し，その中に含まれる指標成分の含量測定を行った。(財団法人などの公的な研究費)

## 食 品 部

部 長 堤 智 昭  
前部長 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，第三室では，健康食品の安全性に関する研究，食品中の天然有害物及び異物に関する研究，第四室では，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。第五室では，放射性物質等の規制に係わる輸出拡大に向けた食品安全対策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，令和2年度にも継続して実施した。

人事面では，令和2年10月1日付で任期付研究員として布目真梨博士が採用されたが，令和3年3月31日付で退職し，立命館大学薬学部助教に転出した。また，当部の部長を平成25年4月より務めた穂山浩部長は，令和3年3月31日付けで退職し，4月1日より星薬科大学薬学部教授に就任した。令和3年7月1日に第二室長の堤智昭が部長に昇任した。令和3年4月1日付で縄田裕美氏，大倉知子氏，前田裕美氏，柏原奈央氏を非常勤職員として採用した。派遣職員の採用・退職は以下の通りである。令和3年3月31日付で笠松淳子氏が退職した。令和3年2月1日付で森千尋氏を，令和3年4月1日付で齋藤真希氏，張本雅恵氏を採用した。また昨年度に引き続き，令和2年4月1日付で松山大学薬学部の天倉吉章教授，立命館大学薬学部の井之上浩一教授，日本大学薬学部の張替直輝教授を客員研究員として，慶應義塾大学薬学部の植草義徳助教，日本大学薬学部の在間一将助教を協力研究員として受け入れた。令和3年3月31日付で日本大学薬学部の張替直輝客員研究員，在間一将協力研究員は退所した。

令和2年度に，穂山前部長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，東京大学農学部の非常勤講師，立命館大学

薬学部の非常勤講師に就任した。また、根本了室長及び中村公亮室長は千葉県立保健医療大学の非常勤講師に就任した。また、堤智昭部長は千葉大学薬学部の非常勤講師として就任した。また、田口貴章室長は武蔵野大学薬学研究所の客員准教授、また、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。

菊地博之主任研究官は、令和2年10月1日付けでペンシルバニア大学医学部に客員研究員として派遣された。

堤智昭部長は日本食品衛生学会・学術貢献賞を受賞した(令和3年2月理事会決定)。中村公亮室長は日本食品化学学会第26回総会・学術大会において若手優秀発表賞を受賞した。

### 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、ゲンチアナバイオレット告示試験法(畜水産物)等新規21試験法及びアシュラム試験法(畜産物)等継続19試験法について審議された。審議に先立ち、開発されたイソキサフルトール試験法(畜産物)等21試験法の開発報告書を評価し問題点等を整理した。これまでに審議が終了した試験法のうち8試験法が告示又は通知された。
2. 令和2年度に告示又は通知されたキンクロラク試験法(農産物)等農薬関連5試験法及びデキサメタゾン及びベタメタゾン告示試験法等動物用医薬品関連3試験法の告示又は通知試験法案を作成した。
3. 令和2年6月26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(令和元年9・10月調査分)」文章作成に協力した。
4. 令和2年12月24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(令和2年2・3月調査分)」文章作成に協力した。
5. 「指定成分等含有食品に関する留意事項について」及び「食品衛生法第8条に規定する指定成分等の試験法について」が通知された。

### 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24化合物を対象に検討した。
- 2) LC/MSによる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農薬等31化合物を対象に検討した。
- 3) 大気圧化学イオン化法を用いたGC-MS/MSによる残留農薬一斉分析の検討(対象化合物数:約150,対象食品:大豆,玄米)を行った。

#### 2. 残留農薬等の個別試験法の開発(食品等試験検査費)

- 1) ニテンピラム試験法(農産物)の開発  
農薬ニテンピラムについて、ニテンピラム及び代謝物(CPMA及びCPMF)を対象として、LC-MS/MSを用いた農産物中の試験法を開発した。
- 2) キザロホップエチル及びキザロホップPテフリル試験法(農産物)開発の基礎検討  
キザロホップエチル、キザロホップPテフリル及びそれらの代謝物を塩基性条件下で加熱還流することで生成するMeCHQの測定条件及び精製方法等について検討した。
- 3) 酢酸トレンボロン試験法(畜産物)の開発  
動物用医薬品酢酸トレンボロンについて、 $\alpha$ -トレンボロン及び $\beta$ -トレンボロンを対象として、LC-MS/MSを用いた畜産物中の試験法を開発した。
- 4) ペニシリン系抗生物質のグルーブ試験法(畜水産物)開発の基礎検討  
ベンジルペニシリン等ペニシリン系抗生物質11化合物のLC-MS/MSによる同時測定条件や溶液中での安定性等について検討した。
- 5) ノルジェストメット試験法(畜産物)開発の基礎検討  
ノルジェストメットのLC-MS/MSによる高感度な測定条件等について検討した。

#### 3. 食品中の残留農薬試験法開発(食品等試験検査費)

- 1) 農産物中のオキシロニック酸等4品目の各個別試験法の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) 畜水産物中のクロルメコート等3品目の各個別試験法開発を地方衛生研究所及び大学と協力して実施した。
- 3) 「LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅰ(農産物:茶)(40化合物,4食品)」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。

#### 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ラサロシド及びビコザマイシンの各個別試験法の開発を食品衛生登録検査機関と協力して実施した。
- 2) 開発した「GC/MS及びLC/MSによる農薬等の系統試験法(畜水産物)改良法」のGC-MS/MS法(通知案別表1の化合物:20化合物,9食品)、LC-MS/MS法(通知案別表2の化合物:20化合物,9食品)及びLC-MS/MS法(通知案別表3の化合物:20化合物,

9 食品) の 3 試験法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。

#### 5. 簡易分析法開発事例収集・検証 (食品等試験検査費)

地方衛生研究所において取去検査で用いている簡易分析法の詳細やその性能評価方法等を調査し、これらの分析法のスクリーニング法としての妥当性を検証した。

#### 6. 動物性食品輸出の規制対策のための研究 (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)

動物性食品をEUへ輸出する際にモニタリング検査が必要な物質のうち、動物用医薬品等26品目について牛の筋肉を対象とした分析法を確立し、妥当性評価を実施した。

#### 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法の育児用粉乳及び牛乳の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3種 (61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検査結果集計事業 (食品等試験検査費)

放射性物質検査結果について、誤字・誤記等の確認、修正を行うとともに、月ごとに和文及び英文にて集計した。

#### 9. 食品中の放射性物質の摂取量等調査 (食品等試験検査費)

- 1) 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ツト試料 (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ツト試料 (420試料) を作製した。

#### 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のための研究 (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ツト試料を分析し、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) 一食分試料 (寿司, 海鮮丼など25試料) からのPCBs及びハロゲン系難燃剤の摂取量を調査した。
- 3) 種々の魚試料を対象に自動前処理装置を用いたダイオキシン類分析の性能を評価した。

#### 11. 食品中のアクリルアミド生成の低減化を目指した調理加工条件に関する研究 ((公) 日本食品化学研究振興財団研究助成金)

アクリルアミド生成の低減化つながる調理加工条件について、フライドポテト調理における種々の水さらし条件のアクリルアミド生成抑制効果を検討した。

#### 12. グリホサート試験法 (農産物) の開発及び通知等の英訳 (食品等試験検査費)

- 1) 農薬グリホサート並びに代謝物N-アセチルグリホサートについて、LC-MS/MSを用いた農産物中の試験法を開発した。
- 2) 残留農薬等の通知試験法の英文化を行った。

#### 13. 指定成分等含有食品の製造管理手法等に係る検討 (食品等試験検査費)

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「食品衛生上の危害の発生を防止する見地から特別の注意を必要とする成分又は物であって、厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて指定したもの (「指定成分等」という。) を含む食品」 (「指定成分等含有食品」という。) において指定される可能性のあるものについて、分析法開発のための予備検討を行った。

#### 14. 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E444~E882, 及びF1~F496の製品のうち機能性関与成分が新規のものについて、届出資料の分析方法が妥当か否か検証した。また、機能性関与成分GABA, 又は非変性II型コラーゲンを含む機能性表示食品3製品を購入し届出資料に準じて定量分析を行い、分析方法の妥当性について検証した。

### 15. 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）

厚生労働省告示第121号（令和2年3月27日）「指定成分等含有食品の製造又は加工の基準」を基に、いわゆる健康食品のGMPに当たる「錠剤、カプセル状等食品の適正な製造に係る基本的考え方について」及び「錠剤、カプセル状等食品の原材料の安全性に関する自主点検ガイドライン」を改訂した。

### 16. 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）

食品テロや毒物混入事件に備えて、ヒト全血又は人工尿中の毒物検出法として、LC-MS/MSによるカーバメート系農薬17種、又はシアン配糖体2種の分析法、並びにICP-MSによるヒ素、鉛、6価クロムの分析法を確立した。

### 17. 自然に食品に含まれる天然型ホルモン農薬類の含有量実態調査（食品等試験検査費）

牛肉（計202検体（国産：112検体、外国産：90検体））及び魚介類（計122検体）中に含まれるプロゲステロン含有量について実態調査を行った。また、植物天然ホルモンであるジベレリンについても分析法の検討を行った。

### 18. 清涼飲料水に含まれる汚染物の分析法開発および実態調査に関する研究（食品等試験検査費）

ミネラルウォーター以外の清涼飲料水中のスズの分析法としてICP-MSを用いた分析法を開発し、妥当性評価を行った。

### 19. 食品や環境からの農薬等の摂取量の推計と国際標準を導入するための研究（厚生労働科学研究費補助金、食品の安全確保推進研究事業）

- 1) 食品からの推定摂取量がADIの70%を超える農薬及びネオニコチノイド系農薬を中心として、トータルダイエットスタディによる食品を介した農薬等の摂取量評価を行った。
- 2) 食品以外からのばく露経路である吸入曝露を評価するために、大気（屋内及び屋外）中の農薬等の分析法を確立し、大気中農薬の評価を行った。
- 3) 不検出データに対する統計的妥当性の高い手法について、ベイズ法及び最尤推定法を導入した。本研究で行っている小サンプルのケースではベイズ法による推

定値が妥当性が高い可能性が示唆された。

- 4) 検査部位が変更されるびわ、すいか及びみかんを対象に、検査部位変更前後の試料について添加回収試験を実施した。得られた結果を比較し、分析結果に及ぼす影響について検討した。また、分析結果に影響を及ぼす可能性が高い場合の効率的な対応について検討した。

### 20. 試験法の英訳（食品等試験検査費）

LC-MS一斉試験法I（畜水産物）、LC-MS一斉試験法II、動物用医薬品一斉試験法III、カフェンストロール試験法等の英訳版を作成した。

### 21. 食品中の残留農薬等に関する普及啓発資料等作成業務（食品等試験検査費）

残留農薬に関する普及啓発用パンフレットの作成ならびに残留農薬データベースの構築を行った。

## 食品添加物部

部長 佐藤 恭子

### 概要

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

令和2年度は、規格基準の設定に関与した、メタ酒石酸、キチングルカン等7品目が新規に指定され、イソアルファー苦味酸等6品目の規格基準が設定又は改正された。また、食品中の一酸化炭素検査法についての改正通知がされた。器具・容器包装関連では、平成30年6月の改正食品衛生法の公布に伴うポジティブリスト制度、並びに食品用器具及び容器包装に関する食品健康影響評価指針の策定に貢献した。

人事面では、4月1日付けで田端節子氏が特任研究員（非常勤職員）として、日置冬子氏、友澤綾子氏及び田副美由紀氏が短時間勤務非常勤職員として採用された。同じく4月1日付けで増本直子研究員が主任研究官に昇格した。河村葉子元部長及び山崎壮博士（実践女子大学

教授), 伊藤裕才博士 (共立女子大学教授), 林新茂博士 (東京農工大学) を客員研究員として, 大槻崇博士 (日本大学専任講師) を協力研究員として, 引き続き受け入れた。

西崎雄三主任研究官は日本食品衛生学会・奨励賞を受賞した (令和3年2月理事会決定)。

## 業務成績

### 1. 食品添加物の規格基準の設定

- 1) 食品添加物公定書の改正の迅速化のため, 平成30年度より発足した第10版食品添加物公定書作成検討会を引き続き開催した。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)。
- 2) 第10版食品添加物公定書収載予定品目に関連する試薬等規格作成のための調査を行った (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参照赤外吸収スペクトル取得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」に記載される情報を更新した (食品等試験検査費)。
- 5) 食品添加物公定書に記載される各品目の成分規格の情報を整理した (食品等試験検査費)。
- 6) 食品添加物公定書作成検討会において結論を得た成分規格案の英文化を行った (食品等試験検査費)。
- 7) 食品添加物公定書の一般試験法の微生物限度試験の試験条件を検討した (食品等試験検査費)。
- 8) 添加物等の指定又は規格基準改正 (指定等) に向けた調査研究として, 指定等要請された11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) 18類香料への該当性に関する研究として, 新たに該当性の照会がされた香料の内容の検討を行い, また, これまでに該当性の確認がされた18類香料について修正点の検討を行った (食品等試験検査費)。
- 10) 食品添加物の規格及び規格試験法に関する研究として, タール色素試験法において, 測定対象物質の標準試薬を用いない未反応原料, 反応中間体及び副成色素の定量法の検討を行った (食品等試験検査費)。

### 2. 食品中の食品添加物分析法の開発

- 1) 食品中の食品添加物分析法設定に関する研究とし, 分析法計23項目について, 最新の科学的知見に基づき, 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, 喫食量に基づいたマーケットバスケット方式による保存料及び着色料 (成人), アルミニウム (成人及び小児) 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6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) 既存添加物のうち, 成分規格が未設定の7品目, 改正が必要とされる2品目の試験法案について第三者検証試験を行った (食品等試験検査費)。
- 3) 既存添加物中の窒素定量分析法として, 元素分析法を検討した (食品等試験検査費)。
- 4) 第4次消除復活品目の成分規格を設定するため, 主成分の確認, 成分規格案の作成を検討した (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, ポジティブリスト収載物質について整理し, ポジティブリスト更改案を作成した。さらに, 制度への適合性確認を補助するための4種類のデータベースを作成した (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, 規格試験法の共同試験を実施し, 性能評価規準を設定した。さらに, 蒸発残留物試験の一般規格化について検討し, 改正案を作成した (食品等試験検査費)。
- 3) ポジティブリスト収載物質の試験法開発として, ポジティブリスト収載物質のうち約200種について, GC-MS及びLC-MS/MSによる分析データを収集した (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) 生産量統計調査を基にした食品添加物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, 指定添加物の

令和元年度の生産量等について調査を開始した(厚生労働科学研究費補助金)。

## 2) 香料使用量に関わる調査研究

日米欧で行う使用量調査において、我が国の使用量を精度よく、効率的に得るため、香料化合物及び天然香料の調査方法を検討した(厚生労働科学研究費補助金)。

## 3) マーケットバスケット方式による香料の摂取量調査の検討

マーケットバスケット試料中に含まれる低揮発性アルデヒド系香料を分析し、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規格の検証を進めるため、データの精査を行い、今後の方針について検討した(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

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、液体クロマトグラフ-質量分析法について基礎的検討を行った(厚生労働科学研究費補助金)。

## 6) 残留溶媒試験法の検討

JECFA規格やFCC等で残留溶媒の試験法として使用されているHS-GC/MSを用いた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)。

## 7) 赤外スペクトル測定法に関する研究

赤外吸収スペクトル測定法減衰全反射法について、食品添加物に適用する際の測定法の検討を行った(厚生労働科学研究費補助金)。

## 8) 既存添加物の品質向上に資する研究

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。成分分析、確認試験法、相対モル感度(RMS)を利用した分析法、酵素の基原同定法の検討等を検討した(厚生労働科学研究費補助金)。

## 9) 輸出に向けて加工食品に用いられる食品添加物の安全性評価の加速のための研究

天然由来の添加物の評価に資する事例集等の作成及び、問題の解決策をまとめる目的で、米国の規格基準や安全性審査について調査研究を行った(厚生労働科学研究費補助金)。

## 10) 食品添加物の国際動向に関する研究

Codex委員会の食品添加物部会合会延期中の動向に整理やWeb会議システム導入を見据えた対処法等に関する意見集約を行った(厚生労働科学研究費補助

金)。

## 2. 器具・容器包装等に関する研究

1) 器具・容器包装等の規格試験法の性能に関する研究  
ビスフェノールA溶出試験及びメタノール試験について、試験室間共同実験を実施し、性能評価を行った(厚生労働科学研究費補助金)。

## 2) 器具・容器包装及び玩具に残存する化学物質に関する研究

GC-MSを用いて合成樹脂製器具・容器包装に含有される非意図的添加物質の探索を行った。また、電子レンジで使用される製品に含有される添加剤等の化学物質に対するマイクロ波の影響を検証した。さらに電子レンジで使用可能なペットボトルの安全性を評価した(厚生労働科学研究費補助金)。

## 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等の試験及び検査、並びにこれらに必要な研究を行っている。

令和2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発展させたほか、(7)新型コロナウイルスに関する研究を推進した。業務関連では、冷凍食品の規格基準の見直しに関する試験調査、大量調理施設衛生管理マニュアルの「手洗い」に記載する消毒剤の有効性に関する検証、マリントキシン検査外部精度管理事業に係る試験検査、LC-MS/MSによる患者血清中のシガトキシン分析、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、リステリア疫学情報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。経済産業省の要請により、製品評価技術基盤機構(NITE)が開催した新型コロナウイルスに対する

代替消毒方法の有効性評価に関する検討委員会に、上間匡第四室長が参加した。

人事面では、非常勤職員として山本詩織博士、短時間非常勤職員として宮下多美枝氏、國吉杏子氏の2名を採用した。また、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、高木弘隆氏を受け入れた。その他に大学等から研究生1名、実習生5名を受け入れた。中山達哉主任研究官は令和3年3月31日付で広島大学生物生産学部准教授として転出した。

海外出張は、新型コロナウイルス感染症の感染拡大防止の観点から、いずれもオンラインでの対応とした。

## 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、冷凍野菜果実加工食品における衛生指標菌の汚染実態を調査すると共に、同食品の設定の在り方について取り纏めた。

### 2. 大量調理施設衛生管理マニュアルの「手洗い」に記載する消毒剤の有効性に関する検証

大量調理施設衛生管理マニュアルに示される「手洗い」で用いる成分に関する情報調査並びに、雑貨雑品に分類される次亜塩素酸水製品の微生物汚染低減効果を評価し、現況並びに今後検討すべき課題を取り纏めた。

### 3. マリントキシン検査外部精度管理事業

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

### 4. LC-MS/MSによる患者血清中のシガトキシン分析

シガテラ疑い患者血清からのシガトキシン分析を行った。

### 5. 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収集された情報を整理し、A型肝炎ウイルスは減少傾向にある一方、E型肝炎ウイルスによる肝炎報告数は高い水準で維持されている状況にあることを把握した。地方衛生研究所等で食中毒事例等から検出されたE型肝炎ウイルスについて、食中毒調査支援システム(NESFD)データベースに参照塩基配列情報を掲載した。

### 6. 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データベースに掲載した。

## 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を強化するための研究(厚生労働科学研究費補助金)

レファレンスセンターで分離されたカンピロバクター・ジェジュニ株を用いて血清型別法代替法としてのPCR法を評価した。

2) 感染事象から紐解く、カンピロバクターの病態発現に係る分子基盤の解明(日本学術振興会・科研費)

同一食中毒事例のヒト臨床分離株間でのゲノム変異箇所を抽出すると共に、菌叢解析を行った。

3) ベトナム南部における食中毒原因菌の薬剤耐性化に関する調査研究(日本学術振興会・科研費)

ベトナムに流通する食品及びヒト由来大腸菌、サルモネラ属菌分離株の薬剤耐性状況を遺伝学的に解析した。

4) リステリアのバイオフィーム形成細胞化のゆらぎの明確化に関する研究(日本学術振興会・科研費)

リステリア・モノサイトゲネスが示すバイオフィーム形成に係る外的要因を探索し、温度条件が同事象に与える多様性を見出した。

5) 食品製造工程における食中毒菌の損傷菌発生及び回復機序の解明(日本学術振興会・科研費)

食品製造工程に含まれる外的ストレスを食中毒菌が受ける際の環境抵抗性、病原性、増殖性及び回復メカニズムを解析した。

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、疫学情報を集積した。

### 2. 食品の微生物学的リスク評価に関する研究

1) 食品微生物試験法の国際調和のための研究(厚生労働科学研究費補助金)

食品衛生管理に必要となる微生物試験法のうち、国際動向を踏まえ、腸内細菌科菌群及びリステリア試験法改訂版を作成したほか、ポツリヌス毒素遺伝子及びカンピロバクター試験法の検討を進めた。

2) と畜・食鳥処理場におけるHACCP検証方法の確立と食鳥処理工程の高度衛生管理に関する研究(厚生労働科学研究費補助金)

めん羊、山羊とたいに対する微生物試験採材部位の至適化を行った。また、生食用食鳥肉の衛生管理実態に関する調査を行い、衛生管理高度化に向けて改善が必要と思われる箇所及び対策内容を示した。

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E型肝炎ウイルスの低減挙動を精査したほか、猪肉製品中の微生物汚染実態を調査するための遺伝学的手法を構築した。

- 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)

加糖餡の製造工程におけるシアン化合物の動態を評価した。また、同食品中での黄色ブドウ球菌増殖挙動を解析し、糖度測定の有用性を整理した。

- 5) 食品由来薬剤耐性菌のサーベイランスのための研究 (厚生労働科学研究費補助金)

輸入鶏肉製品におけるESBL産生大腸菌及び腸内細菌科菌群の定量解析を行った。

- 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)

バター製品における微生物汚染実態を調査し、望ましい指標菌の在り方を提言すると共に、牛乳製造施設における工程管理実態を評価し、改善点を抽出した。

- 7) 畜産食品の生物学的ハザードとそのリスクを低減するための研究 (厚生労働科学研究費補助金)

加熱用鶏肉製品におけるカンピロバクター及びサルモネラ属菌の定量解析、並びに高圧殺菌処理による微生物低減効果を評価した。

### 3. 遺伝子組換え微生物の安全性に関する研究

- 1) 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)

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。

- 2) 食品中の薬剤耐性遺伝子が顕す薬剤耐性菌拡散への役割に関する研究 (一般試験研究費)

食品中に含まれる薬剤耐性遺伝子が、薬剤耐性菌の拡散に果たす役割について検討した。

### 4. マリントキシンによる食中毒に関する研究

- 1) 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) をマウス毒性試験に供する際の毒素調整法の妥当性を解析すると共に、フグ卵巣糠漬けの原料となるゴマフグにおけるフグ毒の分布を調査した。

- 2) マリントキシンのリスク管理に関する研究 (一般試験研究費)

マリントキシンによる食品汚染防止策について検討を行った。

- 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 (一般試験研究費)

有毒魚の探索とシガトキシン類の標準試料の調製方法について検討した。

### 5. 食品媒介性ウイルスに関する研究

- 1) ノロウイルスによる健康被害実態及び食品寄与率の推計に関する研究 (食品安全委員会委託研究費)

カキ等の二枚貝、環境水におけるノロウイルスの定量分析を行った。

- 2) 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 (一般試験研究費)

食品汚染を顕すウイルスの網羅的探知に向けて、次世代シーケンサーを用いた検査法に関する検討を行った。

- 3) 食中毒起因ウイルスの培養系に関する研究 (一般試験研究費)

ノロウイルス及びサポウイルスの細胞培養系に関する検討を行った。

- 4) カキ中のノロウイルス低減対策に関する研究 (農林水産省委託研究費)

ノロウイルスの人為汚染カキの作成法と、汚染ウイルス除去のための浄化法の検討を行った。

### 6. 食品中のバイオテロに関する研究

- 1) 食品防御の対策法と検証に関する研究 (一般試験研究費)

ボツリヌス症事例発生に備え、ボツリヌス菌の食品検査に関する検討を行った。

- 2) 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)

食品バイオテロへの利用が想定される病原体の早期探知に向けた遺伝子検査法の活用について検討を行った。

### 7. 新型コロナウイルス感染症に関する研究

- 1) 光触媒素材を用いた新型コロナウイルス不活化に関する研究 (医療研究開発推進事業補助金・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)

光触媒素材による新型コロナウイルス不活化効果を評価した。

- 2) 新型コロナウイルス感染症に対するアンチセンス核酸医薬の開発 (医療研究開発推進事業補助金・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)

アンチセンス核酸を用いた新型コロナウイルス増殖抑制効果を評価した。

- 3) COVID-19に対する蛋白質分解医薬の開発とオフターゲット評価法の構築 (医療研究開発推進事業補助金)



金・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)

蛋白質分解医薬による新型コロナウイルスのRNA増殖抑制効果を評価した。

- 4) Hollow-Fiber Infection Modelを応用した新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対する治療薬の開発促進に向けた評価法・検証法の構築に資する基盤研究 (医療研究開発推進事業補助金・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)

Hollow-Fiber Infection Modelを導入し、新型コロナウイルスの持続的増殖評価に向けた条件検討を行った。

- 5) 感染初期のCOVID-19患者の重症化を防止する新規生薬エキス製剤の開発 (医療研究開発推進事業補助金・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)

生薬エキスによるSARS-CoV-2感染細胞中のRNA増殖阻害作用について検討を行った。

- 6) SARS-CoV-2に対する抗ウイルス作用に関する研究 (医療研究開発推進事業補助金・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)

消毒剤等によるSARS-CoV-2の不活化効果について検討を行った。

- 7) 新規消毒剤の承認申請におけるガイドライン策定のための調査研究 (厚生労働省特別研究)

一般用医薬品の新規承認申請に係るガイドライン策定にむけて、諸外国の審査状況の調査と抗ウイルス作用の評価法の骨子作成を行った。

## 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。

食品微生物および食中毒微生物関連では、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、アニサキス等寄生虫汚染による食中毒の原因食品および分布の解明を行うとともに、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。また、乳酸菌等の機能性成分としての微生物に関する研究を行っている。さらに、新型コロナウイルスの食品環境での生残や迅速・高度な

検査法の構築について部内全体での協力体制のもとに取り組んでいる。

食品中の真菌産生毒素関連では、デオキシニバレノール、オクラトキシンA、トリコテセンカビ毒等の汚染の実態調査を実施し、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。

医薬品の衛生微生物では、エンドトキシン定量法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ならびに医薬品品質工程試験法拡充に関する調査・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、住宅や施設の室内における真菌・ダニ汚染とアレルギー発症に関する調査研究や室内環境の衛生管理の評価に関する研究を行っている。また、真菌毒素産生真菌の穀物での分布や真菌の関わる食品添加物に関する研究を行っている。

人事面では、令和2年4月1日付けで廣瀬昌平研究員を採用し、第二室に配属した。大西貴弘室長が日本食品衛生学会・学術貢献賞を、吉成知也主任研究官は令和2年度日本マイコトキシン学会学術奨励賞を受賞した。

客員研究員として菊池裕千葉県立保健医療大学教授、寺嶋淳岩手大学教授、小西良子麻布大学教授、山口照英金沢工業大学加齢医工学先端技術研究所長、高鳥浩介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、豊田淑江元日本薬科大学非常勤研究員、河合充生一般財団法人日本食品分析センター多摩研究所 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、大波純一国立情報学研究所オープンサイエンス基盤研究センター特任准教授、伊澤和輝東京工業大学大学院研究員を迎え、さらに研究生1名、実習生2名とともに、精力的に共同研究を進展させた。

### 業務成績

#### 1. 医薬品の無菌試験法に関する調査

バイオ医薬品に対して、剤型、薬価、種類及び抗菌成分を調査して表にまとめ、無菌試験への適応性を分析した。無菌試験法に使用する機器類の定期的バリデーションを行った。

#### 2. 食中毒事例の原因食品調査

新興食中毒細菌である*Escherichia albertii*が原因と疑われる食中毒事例について、地方自治体と協力して食品検体から本菌を分離した。Random amplified polymorphic DNA (RAPD) 解析により食品分離株が

食中毒患者便分離株と同一のバンドパターンを示すことを確認し、原因食品を特定した。また、他2件の食中毒事例について、地方自治体の原因食品調査に協力した。

### 3. 米国向け牛肉輸出認定施設を管轄する食肉衛生検査所を対象とした微生物試験の研修と外部精度管理試験の実施

米食肉輸出認定施設における牛肉の腸管出血性大腸菌およびサルモネラ属菌の試験について研修内容立案、研修資料作成、検査機器の事前確認等を行い、2回の実地研修に協力した。また、腸管出血性大腸菌の検査精度を確認するために、15機関参加のもと外部精度管理試験を実施した。

### 4. 乾燥キクラゲのサルモネラ汚染に関する調査

厚生労働省検疫所での検査における乾燥キクラゲからのサルモネラ属菌分離株の血清型別および国内市販キクラゲにおける汚染調査を行った。

### 5. 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

地方自治体から8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。

### 6. 食品中のかび毒に係る汚染実態調査及び暴露評価

デオキシニバレノール (DON) とニバレノールについては、小麦加工品を対象とし、オクラトキシンA (OTA) についてはワイン、ドライフルーツ、香辛料などを対象とし、麦角アルカロイドについては、ライ麦粉と小麦粉を対象とした汚染調査を実施した。

### 7. 新型コロナウイルス等による食品汚染等に関する研究

新型コロナウイルス等のMALDI-ToF-MSによる検出系を確立した。また、ウイルスの残存性の評価のために牛コロナウイルスによるモデル実験系を確立し、新型コロナウイルスでの同様の試験系を確立した。その結果、ウイルスの残存性は試料表面の平滑性よりも材質に影響されることが示された。

## 研究業績

### 1. 医薬品の衛生微生物に関する研究

(1) エンドトキシン国際標準品検定の実施及び同試験法候補の調査研究 (厚生労働省移替予算)

日本薬局方に記載されたライセート試薬、または未記載の遺伝子組換え試薬を用い、天然由来エンドトキシンを定量することで、遺伝子組換え試薬の反応性を

評価した。遺伝子組換え試薬は、ライセート試薬の0.4～3.6倍の反応性であり、概ね同一の反応性と評価された。

(2) 医薬品等規制行政に直結する施策研究費医薬品の品質管理の高度化に対応した日本薬局方等の公定試験法拡充のための研究開発 (厚生労働省移替予算)

ヒト単球又はMono-Mac-6細胞株を用いて単球活性化試験 (MAT) を実施した。発熱性物質として、エンドトキシン標準品を単独で細胞に作用させるより、非エンドトキシン性発熱性物質 (加熱殺菌黄色ブドウ球菌) と同時に細胞に作用させた時のほうが、検出感度が2～4倍増強される相乗効果を確認した。医薬品へのエンドトキシン及び非エンドトキシン性発熱性物質の両者による汚染に対して、エンドトキシンのみ対応するエンドトキシン試験では、医薬品の安全性が完全には評価されないが、MATでは、両者の相乗効果を検出することから、医薬品の安全性評価法としての有用性が示唆された。

(3) マイコプラズマのメタボローム解析を通じた生理活性分子探索と微生物迅速法の開発 (科学研究費補助金 (文部科学省))

CHO DG44細胞を用いたマイコプラズマ感染細胞から抽出した総脂質を、LC-MSで解析して得られたマススペクトルを、質量分析解析ソフトウェアMS-DIALで解析することで、多数の脂質成分を検出及び同定した。

(4) 医薬品品質確保に向けたマイコプラズマ否定試験に用いる参照品の高品質化を目指した開発研究 (一般試験検査費)

凍結保存中のマイコプラズマ参照品の生菌数を測定することで、長期凍結保存影響を調査した。ほとんどの参照品で、生菌数が概ね維持されていることを確認した。最長のものでは、10年間に渡って生菌数が維持されていた。一方で、*Acholeplasma laidlawii*の参照品では、調製後1年間の凍結保存で、生菌数が2 log 近く減少した。参照品を核酸増幅法等の陽性対照として使用する前に、菌数確認を行う重要性が示唆された。

### 2. 食品微生物等に関する研究

(1) 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 (消費者庁移替予算)

微生物に関連する機能性表示食品7品目について、開示を受けた届け出書類を元に機能性関与成分を定性、定量可能か検討を行った。

(2) 食品添加物公定書の策定に関わる検討 (厚生労働省移替予算)

食品添加物4製品の存在下で、大腸菌および大腸菌群検査用(EC)培地7製品を使用して、増殖性及びガス産生性を指標とした検討を行った結果、公定書に記載された44.5℃よりも、Bacteriological Analytical Manual法(BAM法)に記載された45.5℃のほうが大腸菌の培養に適した温度であることが明らかとなった。また、EC培地7製品の間でも、大腸菌の増殖性及びガス産生性は異なることが確認された。

### 3. 食中毒微生物に関する研究

- (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)

前年度に開発したリアルタイムPCR法について、*E. albertii*高特異性及び高感度であることが確認された。また、*E. albertii*自然汚染の鶏肉検体培養液ではNested PCRよりも優れた検出結果を示した。昨年度にスクリーニングした薬剤候補を混合した選択分離培地を試作し十分な選択性を発揮するための薬剤混合濃度等を検討し、優れた組合せを明らかにした。さらに、選択剤として新たな薬剤候補を見出し、培地への混合濃度を検討して選択増菌培地を開発した。

- (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)

昨年度確立した手法を用いて食品における*Arcobacter*属菌の汚染実態調査を行った。また、*Arcobacter*の増殖挙動を解析し、増殖を阻害する条件を検討した。

- (3) 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(厚生労働科学研究費)

開発したMultiplex Real-time Multiplex PCR(TaqMan法)と免疫磁気ビーズ法で、*Yersinia pseudotuberculosis*と病原性*Yersinia enterocolitica*のAmerican strainsならびにEuropean strainsを識別し、感度高く検出することが可能であった。

- (4) 鶏肉加工製品におけるサルモネラの汚染実態調査(厚生労働科学研究費)

市販鶏肉加工品からサルモネラを定量的に分離・同定し、その汚染状況を検討した結果、試験したつみれや肉団子などの約3割がサルモネラに汚染されていた。その多くでの定量値は低かったが、一部に高い検体もあった。血清型は、Schwarzengrund, Infantisなどであった。

- (5) 広域散発食中毒事件等の調査の迅速化・高度化に関する研究(厚生労働科学研究費)

腸管出血性大腸菌食中毒事例A由来のO157菌株26株のうち25株は同一MLVA型complexであり、1株が異なるMLVA型であった。同一MLVA型complexの

25株は全て非運動性であり、*eae*遺伝子陽性であった。MLVAの異なる1株は運動性を有しており、*eae*遺伝子陰性であった。他2食品由来株では、それぞれ同一のMLVA型であった。

- (6) 食品の輸出に関する微生物規制対応に関する研究(厚生労働科学研究費)

牛枝肉のSTEC調査では、令和2年11月から令和3年2月に7施設の協力のもとに牛枝肉合計180検体を検査し、1検体からSTEC O157:H7が分離された。また、牛肉の消毒効果の検討のために、消毒薬として、酸性の過酢酸製剤、アルカリ性の次亜塩素酸ナトリウム(次亜塩素酸ソーダ)、中性エタノール(エチルアルコール)を選択し、生理食塩水や液体培地中のSTEC浮遊液での消毒効果を検証した。結果として、十分な消毒効果が認められ、STEC接種牛肉においても消毒液の量を増やすことにより菌数は減る傾向が認められた。

- (7) 令和2年度乾燥さくらげのサルモネラ属菌汚染実態(厚生労働省移替予算)

市販の輸入・国産キクラゲを購入し、サルモネラ属菌の汚染調査を行った。いずれも陰性であった。しかし、生菌数が高い検体が多く、衛生状態の低いことが推察された。調理等の取扱に注意が必要であると考えられる。また、検疫所等で分離された株について血清型別など株の調査を行った。

- (8) *Escherichia albertii*の食肉汚染と病原性発現機構に関する研究(科学研究費補助金(文部科学省))

*E. albertii*の食品や環境汚染に関する論文データを収集し、研究遂行に必要な情報をまとめた。

- (9) と畜場のHazard Analysis and Critical Control Pointの外部検証に関わる研究(厚生労働科学研究費)

令和2年度は、中部地方の牛と体における衛生指標菌と病原体分離状況の関連を検討した。

- (10) 小麦粉及び冷凍パン生地における食中毒細菌の増殖挙動解析と実態調査((公財)飯島藤十郎記念食品科学振興財団)

小麦粉製品を原因とする食中毒を防ぐための基礎的情報とするために、小麦粉製品へ食中毒細菌(腸管出血性大腸菌及びサルモネラ属菌)を接種し増殖挙動の解析及び市販品における汚染実態調査を行った。

### 4. 真菌に関する研究

- (1) 食品添加物の試験法及び分析法の開発に関する研究(厚生労働科学研究費)

添加物製品をMALDI-TOF-MSで分析し、Swiss-Protデータベース(DB)を用いてのMascotサーチ及びNCBIのprotein blastによる同定を試みた。DB登録

配列の充実化や菌種名の再分類による修正を行ったところ、TOF-MSスペクトルパターンから、既存添加物酵素基原を正確に同定できることを確認した。

(2) 住宅の断熱性能等と室内真菌・ダニ分布に関する研究 (科学研究費補助金 (文部科学省))

住宅の断熱や換気等住宅の性能が室内の真菌叢及びダニアレルゲン汚染量に影響を及ぼすことを示し、住宅性能と居住者のアレルギー性健康影響に係る可能性を確認した。

(3) エステティックの施術の安全対策及び衛生管理手法の構築のための研究 (厚生労働科学研究費)

令和元年度までに収集した、エステティックサロンの真菌叢データを解析し、細菌と真菌とでは菌数の多い施設は異なり、由来は細菌は人、真菌はハウスダスト等室内環境であることを示した。施設室内の管理状況によっては菌が増殖し汚染が広がる可能性があり、営業施設に対して衛生管理に関する注意喚起を行う必要があることを確認した。

(4) 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))

令和2年度までにトウモロコシ圃場及びアワノメイガの腸内から分離したフモニシン産生性*Fusarium*属菌株を同定し、さらに培養によるフモニシン産生性を確認した。その結果、アワノメイガがトウモロコシのフモニシン産生菌汚染の原因となっている可能性を示した。

(5) 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)

国内に流通するハトムギからアフラトキシン及びタイプAトリコテセン類産生性の*Aspergillus*属及び*Fusarium*属菌の分離を行い、分離株の同定及び培養によるカビ毒産生性の検討を行った。その結果、海外産ハトムギはアフラトキシン汚染の、国内産ハトムギはタイプAトリコテセン類の汚染リスクが高いことを示した。

(6) 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 (一般試験検査費)

被災地住宅室内の真菌叢を明らかにし、特に仮設住宅の真菌の汚染レベルが非常に高いこと、住民の間でアレルギー患者が多く発生していることを明らかにした。これらについての成果をまとめ、誌上発表を行った。

## 5. 寄生虫に関する研究

(1) すぐに喫食可能な生鮮魚介類におけるアニサキスの汚染実態調査 (食品健康影響評価技術研究 (内閣府))

すぐに喫食可能な生鮮魚介類に寄生するアニサキスを定量した。サバ、アジ、イワシ、サンマ、カツオ、サーモンなど計507検体の調査を終了した。

## 6. 真菌産生毒素に関する研究

(1) 日本国内流通食品に検出される新興カビ毒の安全性確保に関する研究 (厚生労働科学研究費)

T-2トキシン、HT-2トキシン及び4,15-ジアセトキシシルペノールの3種のタイプAトリコテセンカビ毒、エンニアチン類及びビューベリシン並びにステリグマトシスチンを対象に、国内流通食品における汚染調査を行った。

(2) 食品中のかび毒に係る試験検査 (厚生労働省移替予算)

食品衛生法に基づくDONの規格基準の設定に向けて、試験法の整備を行った。多機能カラム6種とELISAキット8種の性能評価を行い、その結果を元に公定法案を作成した。

## 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、日本医薬品一般的名称

データベースの開発を行っている。

人事面では、令和2年4月に前遺伝子医薬部長の内藤幹彦主任研究官が着任し同年9月末に退職、令和2年8月に横尾英知研究員が着任し令和3年1月末に退職した。

令和元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、奥田晴宏博士(医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団会長)、栗原正明博士(国際医療福祉大学薬学部教授)、内藤幹彦博士(東京大学薬学部特任教授)、西尾俊幸博士(日本大学生物資源科学部教授)、福原潔博士(昭和大学薬学部教授)、山口潤一郎博士(早稲田大学理工学部教授)、牛島健太郎博士(山陽小野田市立山口東京理科大学教授)、大庭誠博士(京都府立医科大学教授)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)、谷口陽祐博士(九州大学薬学部准教授)、水野美麗(昭和大学薬学部助教)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(ノーマルプローブ付600MHzNMR)、質量分析装置(LC-ITTOF-MS)及びリガク単結晶X線結晶構造解析装置の管理・運営を行った。

## 業務成績

当部職員は、以下の活動を実施した。

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、LSD類縁体等の標品を合成し関係機関に供給した。

ラニチジン等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等を行った。

## 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、その一部を用いて広いスペクトルを持つ抗菌ペプチドの開発を行った。(文科科研費)
- 2) 既存添加物の規格試験設定を行うために、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)

### 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) 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)
- 3) 溶出化学物質の毒性情報調査のために、約1,000物質の化学構造式作成を行った。

### 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分子プローブの合成を行った。(AMED)
- 2) 細胞内タンパク質を標的とした阻害ペプチドの開発を行った。(文科科研費)
- 3) ER $\beta$ に対するアゴニストを骨格とした誘導体の合成を行い、細胞アッセイを検討した。(文科科研費)
- 4) 環状ジヌクレオチド誘導体の効率的な合成を行い、そのバイオフィルム形成阻害活性を評価した。(文科科研費)
- 5) 新規糖鎖ラベル化試薬として、ピラズロン骨格にピレン環を導入した化合物のデザイン合成を行った。単糖、二糖を蛍光HPLCで検出可能であることを示した。

### 4. 医薬品の品質確保に関する研究

- 1) 中分子ペプチド医薬品の開発効率化に資する品質評価法の開発を行った。(AMED)
- 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。(AMED)

以上の研究は、横尾英知博士研究員、土屋主輔、池田健太郎、後藤千尋、佐藤友海、永沼美弥子、津田萌菜、柳瀬雄太、平野元春、田京実実、許涵喬、辻村はるな、関根優莉奈の研究生、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141回年会シンポジウム、第10回レギュラトリーサイエンス学会学術大会、第58回日本生物物理学会年会シンポジウムで招待講演を行った。さらに、長崎大学、横浜市立大学で特別講義を行った。

正田第一室長は、日本薬学会第140年会にて発表を行った。

三澤第二室長は、日本ビタミン学会第72回大会、第57回ペプチド討論会、日本薬学会第140年会において発表を行った。

辻主任研究官は、日本法中毒学会第38年会、第45回反応と合成の進歩シンポジウム、第56回全国衛生化学技術協議会年会、第63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140年会において発表を行った。

また論文及び総説・解説等は、*Molecules*, *Results in Chemistry*, *ChemMedChem*, *ChemPlusChem*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, *J. Chem. Theory Comput.*, *Chem. Commun.*, *ACS Omega*, *Chem. Rec.*, *Chem. Pharm. Bull.*, *ChemistrySelect*, *Bioorg. Med. Chem.*, *Pharmaceuticals*, *Chem. Asian J.*, *J. Cell Biol.*, *Oncogene*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ゲン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。

令和2年度は、主に以下の6つの課題、(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)ゲノム編集食品の安全性確保に関する基盤研究および体制整備、(5)自然毒のリスク低減のための生化学分析に関する研究、(6)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、について研究業務

を実施した。

人事面では、曾我慶介研究員が令和2年4月1日付けで主任研究官に昇任した。

独立行政法人農研機構食品研究部門の佐藤里絵研究員、沖縄科学技術大学院大学の早川英介研究員、および公立大学法人横浜市立大学の高倉大輔研究員を協力研究員として受け入れた。また、横浜市立大学大学院生命医科学研究科の清水哲平研究員を研究生として受け入れた。

放射線管理業務関連では、使用核種の追加等について使用変更申請書及び予防規程変更届を令和2年8月に原子力規制庁へ提出した。

### 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、多機関による未承認遺伝子組換えコマ(63Bt, CpTI, NNBt)の検査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、遺伝子組換えリングに関する検知試験法の調査及び検討、遺伝子組換え作物の周辺配列情報取得についての検討、海外で承認された遺伝子組換え作物に関する情報収集を行った(食品等試験検査費)。
- 3) 新表示に対応した承認済み遺伝子組換えトウモロコシ及びダイズの新検査法の標準物質を選定し、それに応じた試験室間共同試験を実施し、妥当性評価を行った。また、これら新検査法を次年度に通知試験法に収載するにあたり、必要な研究試験の計画案を作成した(消費者政策調査費)。
- 4) USA・EU・カナダ・アルゼンチンを中心に、遺伝子組換え、ゲノム編集食品に関する規制制度やリスク評価における取組みについて調査した。また厚労省のゲノム編集食品等の届出制度における事前相談案件について、専門調査会委員からの意見収集等を行うとともに、文献等からも科学的な知見を収集して、体制整備に資する業務を行った(食品等試験検査費)。

#### 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) 令和元年度放射線業務従事者15名(他一時立入者登録33名)、取扱等業務従事者10名、1MeV以下の電子線等取扱等業務従事者23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、昨年度の防護規程立入検査を踏まえて、防護管理体制の強化を行った。来年度の水晶体等価線量限度値引下げに対応するため、予防規程の変更準備を行った。

- 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、トータルダイエッ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（令和元年10月）において「ゲノム編集技術を利用した食品等とその取扱い」について講義を行った。
- 2) ISO/TC34/SC16総会ポストワークショップにおいて国内における遺伝子食品検査法に関する講演を行った。
- 3) 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、アレルゲンを含む食品に関するワーキンググループ及び菌末を原材料として使用する調製粉乳に関するワーキンググループ、内閣府消費者委員会食品表示部会、消費者庁食物アレルギー表示に関するアドバイザー会議に協力を行った。放射性医薬品基準（医薬食品局医薬品審査管理課、医薬品医療機器総合機構）の改正作業に協力した。

### 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について、動物モデル実験系を用いた経皮感作性に関する検討、及び諸外国における規制状況等に関する情報収集を行い、研究期間中に得られた結果をとりまとめた（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、食品及び化粧品類に使用される酸化チタンナノマテリアルについて、アレルゲンタンパク質による経皮感作・経口惹起のモデルマウス実験系を用いて影響を検討し、経皮感作時と経口投与時では影響が異なる可能性を示した（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開発のためのデータセット最新に更新した（厚生労働科学研究費補助金）。

- 4) 「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、新規IgEシグナル伝達機構について解析を進め、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）。
- 5) 「ナノマテリアルの慢性毒性評価研究」において、各種カーボンナノチューブによるインフラマソーム活性化の貪食受容体の役割を解析した（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様々なインフラマソーム活性化の可能性を解析した（科学研究費補助金）。
- 6) 「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類似の代謝活性化ならびに白斑誘導性との関係を解析した（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、ゲノム編集食品の開発状況の網羅的な調査、今後この分野で発展が見込まれるRNA編集に関する動向分析、人工ヌクレアーゼによるゲノム切断位置を全ゲノム解析することなくゲノムワイドに評価する手法の開発、質量分析計とバイオインフォマティクスを活用した新規代謝物の同定・推定手法の開発、機械学習を用いた新たなアレルゲン性予測手法の開発を実施した。さらに、新たなバイオテクノロジー技術応用食品のリスクコミュニケーションに関連して、冊子の作成や説明会の実施を行った（厚生労働科学研究費補助金）。
- 2) 「農作物特異的新規マルチコピーDNAマーカーのバイオインフォマティクスの探索と応用」で、トウモロコシに特異的なマルチコピーマーカーの配列候補をピックアップし、特異性評価を行った（科学研究費補助金）。

#### 3. 健康影響評価のための調査・研究

- 1) 「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」において、高等植物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、中毒年次推計、分析法開発を行うのに必要な遺

伝子配列情報をまとめたデータベースの内容について、データの全面的な更新を行った。また、野外でも可能なLAMP法を用いた検査法を、有毒きのこ、有毒植物を対象に開発した（厚生労働科学研究費補助金）。

- 2) 「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、マウス由来腸管オルガノイドを用いたM細胞分化誘導法について検討した（科学研究費補助金）。
- 3) 「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」で、がん特異的融合タンパク質についてその安定化機構を阻害する薬剤の探索を行った（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) 「各種食物アレルギーの解析並びにアレルギーを含む食品の検査法の応用及び改良等」として、各種食物アレルギー（鳥卵、魚介類、果実・野菜類、ナッツ類等）に関するアレルギー及び交差反応性等の特性解析を行った。また近年食物アレルギー症例数の増加が報告されているくるみについて、定量検査法及び定性検査法開発のための検討を開始した。現行のアレルギーを含む食品の検査法の改良を行った（消費者政策調査費）。
- 2) 「ベイズ統計学に基づく推定手法を活用したアレルギー症状誘発確率の推計に関する研究」として、食物アレルギー患者がアレルギー表示のない加工食品を摂取した場合のリスクを定量的に評価するための基礎資料として、地方自治体による取査検査結果等を調査し、食物アレルギー混入濃度データを収集・解析した（食品健康影響評価技術研究委託）

#### 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法の性能評価を農林水産省及び福島県を始めとした地方自治体の協力も得て行い、得られた研究結果は非破壊検査法に反映された。また、天然放射性核種であるポロニウム210の食品中濃度を測定し、被曝線量の推定を行った（厚生労働科学研究費補助金）。
- 2) 「治療用放射性医薬品の品質・安全性評価に関する研究」として、放射性医薬品の評価手法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。また、モデル抗体の放射線の線種の違いによる安定性の検討を行った（医療研究開発推進事業費補助金）。
- 3) 「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）。

## 安全情報部

部長 畝山 智香子

### 概要

安全情報部では、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っている。国際協力のためのNational GEMS Centreとして活動しCodex委員会における国際食品規格策定やその国内規制への反映の多様な側面での支援を行った。またこれまでに引き続き、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。食品中微生物分野では日本でのHACCP制度の導入支援のため国内外の調査事業に協力し、新型コロナウイルス（COVID-19）に関する食品安全関連情報ページを作成し、随時最新情報を更新した。食品中化学物質分野では食品汚染物質、植物性自然毒による食中毒、及び食品中の残留農薬・動物用医薬品のモニタリング検査に関する調査等を継続して行っている。

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。

令和2年度は渡邊敬浩室長が第61巻食品衛生学雑誌・論文賞を受賞した。

### 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、75タイトル（和雑誌：11、洋雑誌：64）を購読した。また、図書は、約80冊を受け入れ、単行本は約11,000冊、製本雑誌は約32,000冊となった。

文献の相互貸借事業に関しては、外部から52件の依頼を受け、外部へ98件（申込118件、うち謝絶20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（令和2年、第138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

バター、バターオイル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

令和元年度に全国の自治体等（117組織）で実施された畜水産物検査の結果を、約25万件のデータとして集計・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. 国際整合性を踏まえた業務管理要領案の検討

食品衛生法に基づく検査並びに試験を実施する試験所が満たすべき能力と品質保証の指針である業務管理要領の見直しを国際整合性の向上の観点から検討した（食品等試験検査費，医薬・生活衛生局食品監視安全課）。

### 4. 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) FAO/WHO合同残留農薬専門家会議（JMPR）が発行した評価書からオキサミルを選定し、農薬の最大残留基準値（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MRLを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～2018年の間にJMPRが報告した一般課題が特定された背景と議論の動向を調査し、Environmental health criteria 240の改訂に伴う課題など、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) 国際整合並びに我が国特有の状況を踏まえ、新たなMRL設定のためのガイドライン案を策定し、厚生労働省による使用を提言した（厚生労働行政推進調査事業費補助金）。

### 5. 食品行政における国際整合性の確保と食品分野の国際動向に関する研究

- 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）、残留農薬部会（CCPR）、及び汚染物質部会（CCCF）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) 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の企画を支援し講師を務めた。その他、「食品安全確保の強化を目指して－WHOの食品安全決議を踏まえた日本の取り組み」をテーマとしたシンポジウムをオンライン開催し盛況を得た（厚生労働行政推進調査事業費補助金）。

### 6. 輸出先国のリスク管理に対応した残留農薬データ等の補完に関する研究

政府方針である農林水産物・食品の輸出拡大に貢献するための輸出先国の規制等への対応を検討する研究として、国際標準のMRL設定及びインポートトレランス申請に必要な分析法の構築と評価、加工試験の実施、また世界的な公開データの活用について検討した（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

規制機関による汚染物質等の評価状況とPFOA（ペルフルオロオクタン酸類）類の関連情報をまとめた（厚生労働行政推進調査事業費補助金）。

### 8. 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：新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）に関する食品安全関連情報、インド産ゴマ種子の残留エチレンオキシド、米国におけるチーズに関連したリステリア・モノサイトゲネスによるアウトブレイク、米国及びカナダで袋入りミックスサラダに関連して発生したサイクロスポラ感染アウトブレイク、米国及びカナダでタマネギに関連して複数州にわたり発生したサルモネラ感染アウトブレイク、米国で桃に関連して複数州にわたり発生したサルモネラ感染アウトブレイク、米国でキクラゲに関連して複数州にわたり発生したサルモネラ感染アウトブレイク、米国で薬物野菜に関連して複数州にわたり発生した大腸菌O157:H7感染アウトブレイク等）。その他、webサイトで提供している食品添加物及び農薬・動物用医薬品のADIデータや食品化学物質のトピックス等を更新した。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)。

#### 9. と畜・食鳥処理場におけるHACCP検証方法の確立と食鳥処理工程の高度衛生管理に関する研究(カンピロバクター症をはじめとする食品由来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、宮城県の臨床検査機関における積極的サーベイランス及び全国を対象とした民間検査機関からのデータを電話住民調査データと組み合わせた被害実態推定を行った(厚生労働科学研究費補助金)。

#### 10. 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各国における食品取扱事業者等へのCOVID-19に関連する情報提供や衛生監視業務の変更点等に関する文献調査を行い、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。また異物混入被害実態を把握するために、昨年度実施した全国の自治体(保健所)を対象とした食品への異物混入の苦情処理事例の集計・解析に引き続き、本年度は民間機関が収集した異物混入事例の集計・解析を行い、自治体データと併せて食品事業者へのHACCP指導に役立つ基礎データとすることを検討した(厚生労働科学研究費補助金)。

#### 11. 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。インターネットによる情報収集を行い、選択された文献2文献、「Industry Guide to Good Hygiene Practice: Milk and Dairy Products(乳及び乳製品の製造における優良衛生規範についての英国のガイド)」(Dairy UK, 2010年8月)及び「National Standard for Milk Production (Version 2020)(乳の生産についてのドイツの基準(2020年度版))」(QM milch, 2020年1月)について調査を行なった(厚生労働科学研究費補助金)。

#### 12. 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)。

#### 13. 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。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。さらに本年度は欧州諸国における微生物汚染食品の通関拒否の状況を把握することを目的とし、RASFFにおける通関拒否状況(2016年10月1日~2019年9月30日)の情報調査を行った。(食品等試験検査費、医薬・生活衛生局食品監視安全課)。

#### 14. 輸出国における農薬等の使用状況等調査

諸外国(EU, オランダ, フランス, アイルランド, 英国, 米国, カナダ, 台湾, 韓国)で実施している食品中の残留農薬及び動物用医薬品モニタリング検査における検査実施項目(農薬, 動物用医薬品)の優先順位付けの方法を調査した。さらに、その調査結果をもとに、我が国の輸入食品監視計画における検査実施項目の選定や優先順位付けに利用可能な方法を検討し、提言をまとめた(食品等試験検査費、医薬・生活衛生局食品監視安全課)。

#### 15. 食品中の汚染物質に関する調査

パーフルオロアルキル化合物、カドミウムについて国内外の規制や毒性等の情報を網羅的に調査・整理し、リスクプロファイルを作成した。さらに、これまで作成した13物質のリスクプロファイルについて新規情報をもとに更新した(食品等試験検査費、医薬・生活衛生局食品基準審査課)。

#### 16. 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

国・地方自治体の関係者らが広く利用可能な、有毒植物と食用植物の誤認に関する注意喚起のパンフレット及びポスターを作成し、webサイト上に公開した。また、これまでに報告された食中毒事件をもとに原因となった有毒植物毎に症状の傾向をまとめ、その結果をもとに、今後の食中毒調査における症状の聞き取りを効率的かつ効果的にするための調査票を作成した(厚生労働科学研

究費補助金)。

## 17. 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

当部は、医薬品及び再生医療等製品の安全性に関する情報の解析及び評価、医薬品及び再生医療等製品による副作用の発現の予測及び防止その他の医薬品及び再生医療等製品の安全性の確保に関する研究を所掌する。医薬品等の臨床試験、市販後における安全対策・適正使用に関し、1～数年後の行政施策立案に必要な研究を行うと共に、ヒトでの知見を非臨床等にフィードバックすることを目標に業務を遂行している。

令和2年度は、主として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やバイオ後続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た。重篤副作用に関するバイオマーカー探索・検証研究では、間質性肺炎に関して見いだした有望なバイオマーカーに関して、適格性評価を受けるための研究を行った。また、ゲノム研究に関しては、同じく薬剤性間質性肺炎発症に関連するHLA型について、多施設共同の解析を行い、論文化を行った。さらに核酸医薬品やバイオマーカーの生体試料中濃度分析法やマイクロサンプリング法など、評価法の確立・標準化に関する官民共同研究も順調に成果を挙げ、学会・論文発表している。

また令和2年度の特筆すべき点としては、やはり新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の蔓延が挙げられる。当部では、主として以下の3種の研究を行い、診断・治療の推進に貢献した。1) 治療薬やワクチンに関し、毎日、新聞、医療関係ニュース、規制機関や開発

企業のホームページ、学術論文、臨床試験登録サイト等を調査し、品目毎にまとめて厚生労働省等に報告すると共に、一部はホームページで概要を公開した。2) COVID-19肺炎の重症度や重症化予測と関連するバイオマーカーを探索した。3) 新型コロナウイルスの抗体検査キットの一斉評価に貢献した。

人事面では、令和2年4月1日付で田中庸一主任研究官が着任した。ゲノム薬理学に多くの業績を有しており、当部の業務における貢献を期待している。

### 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、全身麻酔薬を対象に、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、タイ・マヒドン大学におけるゲノム薬理学研究の研究体制、診断基準、試料収集方法及び解析手法の調査を行った。さらに薬物性肝障害について、18症例（累計322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、クリゾチニブやボセンタン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

令和2年度は、COVID-19拡大のため、緊急時対応として、喫緊に求められる治療薬・ワクチンの開発に関する文献情報（特に臨床試験での有効性・安全性に関するエビデンス）を収集、評価し、「医薬品安全性情報（新型コロナウイルス特集号）」として研究所のホームページ上で情報提供した。

### 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の特性調査及び相互活用における課題を整理した。

#### 2) 薬剤疫学データベースを用いた副作用頻度の民族差解析 (一般試験研究費)

日韓台のレセプトデータベースを用いて、アロプリノールによる重症薬疹の発症頻度の民族差及び遺伝的要因の民族差との関連を明らかとした。

#### 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 (一般試験研究費)

開発企業の協力による東アジア国際共同治験データを用いた解析を実施し、有効性の民族差の有無・要因について考察した。

#### 4) 東南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

東南アジア諸国に関し、日本との民族差の原因となる内的要因と外的要因を明らかにするため、複数の医薬品に関し、内的要因としての遺伝子多型、外的要因としての用法・用量等に関する調査・検討を行った。また、WHOの副作用報告データベースを用いて、東南アジア諸国の副作用報告の特性を解析した。

#### 5) 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)

バイオマーカー分析法に関する留意点文書(概念文書)案を最終化した。また医薬品規制調和国際会議(ICH) M10に関し、パブリックコメントに基づいたガイドライン案の修正に貢献した。さらにICH M12(薬物相互作用)の国内研究班会議を開催し、活動を支援する科学的検討を行った。

#### 6) リアルワールドデータを用いたバイオシミラーの臨床的同等性評価と影響因子の分析 (日本学術振興会・科研費)

TNF $\alpha$ 阻害薬を対象としたバイオシミラーとその先行品との臨床的同等性の評価ならびに同等性に影響する要因について分析するため、各国の副作用報告データベースを用いて、TNF $\alpha$ 阻害薬のバイオシミラーと先行品との主要な副作用プロファイルと比較した。

#### 7) 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て留意点に関する議論を行い、規制要件に関する留意点文書の案を完成した。

#### 8) 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(令和2年度は特にCOVID-19治療薬・ワクチン候補)の安全性・有効性に関する医学論文情報や海外公的機関の規制動向等について、エビデンスを調査・検討した上で情報提供した(18号発行、総ページ数152ページ)。

#### 9) バイオ後続品開発の合理化及び普及に向けた研究 (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)

バイオシミラーに関し、米国、韓国、タイ等について、バイオ後続品のガイドライン調査を、主として非臨床・臨床試験段階に関して行った。またインフリキシマブについて、バイオシミラーと先行品に関し、各国の副作用プロファイルを比較した。さらにリウマチ、炎症性腸疾患、血液、腫瘍領域の医師を対象に、バイオ後続品の選択・採用、患者への説明等に必要な情報等に関するアンケート調査の結果をまとめた。

#### 10) 新型コロナウイルス感染症治療薬等に係る開発情報の収集・評価・提供手法の構築 (厚生労働行政推進調査事業費・厚生労働科学特別研究事業)

COVID-19治療薬・ワクチンを主として臨床試験・臨床研究を調査対象に、種々の情報ソースを概ね毎日検索した。また報道資料と文献資料に関してその信頼性を評価した。さらに入手した情報を関係者に共有する際に用いる様式について標準化し、平日毎日、情報提供を行った。

#### 11) マスギャザリング時や新興・再興感染症の発生に備えた感染症サーベイランスの強化とリスクアセスメントに関する研究 (新興・再興感染症及び予防接種政策推進事業)

COVID-19治療薬・ワクチンに関する有効性・安全性情報に関し、その内容の網羅性や即時性、さらに新規性に関して、統計学的な解析を行った。

## 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) 薬剤性間質性肺炎・重症薬疹に関するバイオマーカー候補の適格性確認と規制要件案の作成に関する研究 (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)

薬剤性間質性肺炎及び重症薬疹のバイオマーカー候

補計2種について、分析法バリデーション、臨床的有用性、副作用関連機序のデータを基に、適格性評価の申込みを行った。また、RNAマーカーの分析法バリデーションに関する留意点、及び副作用バイオマーカーの規制要件に関する検討を開始し、いずれも文献調査を行った。

2) 重篤副作用に関するゲノムバイオマーカーの探索・検証と市販後安全対策への有用性評価（一般試験研究費）

重篤副作用3種（間質性肺炎、横紋筋融解症、重症薬疹）に関し、日本人患者試料の収集を行うと共に、症例群及び症例数が比較的多い個別医薬品や症例全体と副作用の組合せに関して、副作用発症と関連する遺伝子多型候補を明らかにした。特に、化学薬品による薬剤性間質性肺炎発症と関連する*HLA-DRB1\*04:05*に関し、論文を発表した。

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) 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炎症性腸疾患の患者血液を収集し、HLA解析等の遺伝子解析を行い、抗薬物抗体生成との関連を検討した。また免疫原性評価ガイドライン案に記載すべき事項を整理した。

5) 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）

ヒト血中エクソソームの疎水性メタボローム解析における標準作業手順に則ってアルツハイマー病患者血液検体を用いたエクソソームの疎水性メタボローム解析を実施した。

6) エキソソーム脂質に着目した薬剤性肝障害に対する新規バイオマーカーの網羅的探索研究（日本学術振興会・科研費）

肝障害時に特徴的な発現変動を示す血漿エキソソーム中の脂質分子の変動が軽度の肝障害時から生じることを明らかとした。

7) 薬剤反応性予測における薬物代謝濃度の利用（日本

学術振興会・科学研究費）

6-メルカプトプリンを服用している小児急性リンパ性白血病患者の血液及びDNA中の薬物代謝物濃度を測定し、臨床経過との関連性について検討を行った。

8) L-アスパラギナーゼに伴う副作用の発現に関わる遺伝子多型の探索と発現機序の解明（日本白血病研究基金）

L-アスパラギナーゼにより睽炎を発生した患者を集積し、臨床症状と患者の保有する要因との関連解析を行った。症状発現に関連する遺伝情報の検索を開始した。

9) 適切な治療のための、COVID-19肺炎のバイオマーカー探索（日本医療研究開発機構・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）

COVID-19の重症度診断、重症化予測等に有用なタンパク質及び内在性代謝物の探索・評価を行い、有望なバイオマーカー候補を見いだした。

10) 卵巣がんの血液凝固異常・抗がん剤耐性に関するバイオマーカー研究（日本学術振興会・科学研究費）

卵巣明細胞がんにおけるTFPI2の血中濃度を測定し、臨床データとの関連解析を行った。

### 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及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に関し、毒性を認める被験薬を用いて、トキシコキネティクスへの影響を含め解析した。中分子（核酸）医薬品に関しては、測定系の構築を継続した。また高分子バイオマーカーに関しては、測定系の構築を行った。

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

スギ花粉患者プール血清及びマウスプール血清を用いて、EXILE法によるスギ花粉のアレルゲン力価評価法としての有用性の検討を行った。また、アレルゲンのIgE反応性評価及び長期保存試験を継続した。さらに、スギ花粉患者の個別血清を用いて、結果の頑健性に関する検討を開始した。

4) 新規びまん性肺胞傷害バイオマーカーの発現機序と機能の解明 (日本学術振興会・科研費)

間質性肺炎患者の血液診断マーカー候補タンパク質に関して、肺胞上皮細胞のp53活性化やTGF $\beta$ 刺激に伴う本タンパク質の遺伝子発現や細胞外放出量の変化を解析した。

6) 高速液体クロマトグラフ質量分析計を用いた核酸医薬品の代謝物及び類縁物質の網羅的検出・定量手法の開発と評価への応用 (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)

siRNA医薬品を対象として、その代謝物や類縁物質の網羅的構造解析のための測定手法ならびにin silico配列同定手法を確立した。

7) アロプリノールの適正使用のためのゲノム診断系の構築 (日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業)

高尿酸血症治療薬であるアロプリノールによる重症薬疹の発症と関連が報告されているHLA型及び遺伝子多型に関し、関連する一塩基多型を用いた核酸クロマトグラフィー法による診断系の構築を行った。

#### 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い、昨年度までの調査研究を基に、毒性予測に関するデータの組織的蓄積、並びにこの蓄積データ及びAIの機械学習手法の利活用に基づく予測モデル構築を行うための安全性予測プラットフォームを構築した。

#### 5. 全所的な研究情報ネットワークの開発に関する研究

所内基盤ネットワークシステムの維持管理

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のためホームページの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)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、食品成分・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、それら全般にわたる試験手法の開発・改良やリスク管理に関する諸処の業務に従事している。

現在、安全センターは5部20室及び実験動物施設と日本動物実験代替法評価センター(JaCVAM)で構成されている。実験動物施設は、公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団による外部認証をうけており、移転前に比べてより精緻な動物実験が可能となったことも相俟って、動物実験における福祉の向上にも配慮した、より高度で迅速な安全性評価法の開発を進めている。また、JaCVAMでは、安全センター各部、所内、並びに国内外の関係機関と協働して、平成17年に設置されて以来これまでに、10を超える日本発のOECD試験法ガイドラインの成立に寄与するとともに、多くの代替法の評価結果を行政に提案するなど、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。

令和3年5月末現在、センター長1、部長5、室長15(欠員4)、主任研究官14、研究員(任期付)1、再任用職員2、客員研究員19、協力・流動研究員8、研究生・実習生9および技術・事務補助員46、短時間勤務職員等16、総勢136名が在籍している。

異動として、まず、令和3年2月1日付けで赤根弘敏病理部主任研究官が着任している。一方、3月31日付けで、JaCVAM設置以来、事務局長を担ってきた小島肇安全性予測評価部室長が停年退官となった。4月1日付けで小島肇室長は安全性予測評価部の再任用職員として着任し、安全性予測評価部第二室長の後任には足利太可雄安全性予測評価部主任研究官が異動となった。以上により、当センターの正職員は1名の増員となった。欠員となっている室長の補充をはじめ、毒性部動物管理室の省令室化、さらなる増員が課題であり、引き続きこれらの実現が期待される。尚、当センター長室所属の客員研究員、関田清司医薬品医療機器総合機構(PMDA)GLPエキスパートは、PMDAの退職に伴い、令和2年

度末をもって退所することになった。長きにわたるご協力に感謝したい。井上和秀九州大学特別主幹教授，小泉修一山梨大学教授，小澤正吾岩手医科大学教授，今井俊夫国立がんセンター研究所動物実験支援施設長，石田誠一崇城大学教授には，引き続き客員研究員として，当センターの研究活動にご尽力いただいている。

訪問・研究交流等としては，第10回のGSRS2020 (Global Summit on Regulatory Science) がweb開催され，小川部長がプログラム委員として企画運営に携わったほか，広瀬明彦部長，小島肇室長が発表した(9月28～30日)。今後も，米国National Center for Toxicological Research (NCTR) と安全センターとの連携強化の一環として，継続して参加を検討することとした。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(化対室)に配属になった新人を主な対象とした毒性評価に関する研修を安全センター各部の協力の下に行っており，令和2年度も化対室から2名の参加があった(1月7日)。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。

国際会議は，新型コロナウイルスパンデミックの影響を受けて，延期若しくは開催されてもweb開催が主体となった。今期も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，安全センター各部門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，web開催されたOECD Working Group of the National Coordinators of the Test Guidelines Programme (WNT) -32 (4月21～24日)，OECD Working Party on Hazard Assessment (WPHA) 及びOECD Extended Advisory Group on Molecular Screening and Toxicogenomics (EAGMST) (6月22～26日)，日本実験動物代替法評価センター(JaCVAM)がホストを務めた実験動物代替法国際協調会議(International Cooperation on Alternative Test Methods (ICATM)，10月9日)，第17回DIA 日本年会(11月8～10日)，XVI Latin American Congress of Toxicology and Chemical Safety (11月17～21日)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。

## 業務成績

1. 食品添加物の安全性評価については，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。これをうけて安全センター内でワーキンググループを構成し，評価に必要な情報の収集や評価書案の作成を行っている。本年度の検討会では指定添加物(香料)8品目及び既存添加物4品目の審議を行った。指定添加物のうち，酢酸ビニル樹脂については，発がん物質とされる酢酸ビニルモノマーの含有量を評価し，現状の使用においてヒトの健康影響に対する懸念はないものと判断し，その旨を答申した。また，既存添加物としては，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150品目(現109品目)の再評価を継続して行っている。
2. 薬事・食品衛生審議会の毒物劇物部会/動物用医薬品部会/化学物質安全対策部会(座長代理)/化学物質調査会(座長)，医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会，化学物質のリスク評価検討会，有害性評価小検討会，発がん性評価ワーキンググループ(座長)，医薬品医療機器総合機構(PMDA)の専門委員(毒性，GLP)，内閣府食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部(座長代理)，等の審議に協力した。
3. 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，当センターは平成28年4月からWHO Chemical Risk Assessment Networkの拠点メンバーとして登録されており，Networkが定期的に開催するwebinarへの参加や，各国の加盟団体との化学物質のリスク評価に関する情報交換などが行われている。

## 研究業績

1. 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：医薬品規制に関する国際調和は益々重要となってきた。本年度は，関係する部署との密な情報共有により選定した17の分担研究課題を，安全センター内各部を始め，所内外の産・官・学の連携により実施している。「バイオ/核酸医薬品の安全性に関する研究」では，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要否にかかる新規薬剤の開発や経験の蓄積など、事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ともに制定されていない実情に照らし、指針を作成し（薬生薬審発0330第1号、令和2年3月30日）、その英訳版を、PMDAのウェブサイトにて公表した（令和2年8月）。更に、核酸医薬品の非臨床安全性評価に関する留意点をまとめた総説がNucleic Acid Therapeuticsに受理され発刊された（令和3年3月）。その他、「がん原性試験に関する研究」（協力者：西川秋佳／小川久美子）「幼若動物試験に関する研究」（協力者：高橋祐次）「局方における規格及び試験法の国際化に関する研究」（協力者：袴塚高志）「遺伝毒性不純物に関する研究」（協力者：本間正充）「医薬品の品質確保のための分析法の開発及びバリデーションに関する研究」（協力者：檜山行雄／柴田寛子）「バイオウエイバーに関する研究」（協力者：吉田寛幸）「金属および溶媒等の不純物に関する研究」（協力者：広瀬明彦）「薬物濃度分析法に関する研究」（協力者：石井明子／斎藤嘉朗）「バイオマーカー及び薬物間相互作用試験に関する研究」（協力者：斎藤嘉朗）「バイオ医薬品のウイルス安全性評価に関する研究」（協力者：佐藤陽治）「発生毒性試験に関する研究」（分担：PMDA 真木一茂）「ワクチン及び免疫治療薬等の安全性に関する研究」（分担：PMDA 松本峰男）「非臨床電子データ（SEND）の活用に関する研究」（分担：PMDA 笹木 修）「非臨床における心室再分極遅延（QT間隔延長）評価に関する研究」（分担：PMDA 角田 聡）「遺伝子治療製品の非臨床生体内分布に関する研究」（分担：PMDA 野中瑞穂）「医薬品情報の国際規格化に関する研究」（分担：医療データ活用基盤機構 岡田美保子）を行っている。〔日本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）〕

2. 新規バイオマーカーとして、血液中の核酸やエクソソームなどに着目した安全性評価手法の開発研究：毒性部を主体に、四塩化炭素をモデル物質として、マーカー分子の抽出を行ったほか、若齢期に単回全身照射をうけたマウスの長期に遺残する造血前駆細胞機能不全を反映すると考えられる候補核酸が抽出され、解析を進めている。〔厚生労働科学研究費補助金・日本医療研究開発推進事業費補助金（創薬基盤推進研究事業）・科学研究費助成事業〕

## 毒 性 部

部 長 北 嶋 聡

### 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。また、国際的なガイドライン作成など、行政対応業務も行っている。

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、細胞外小胞（エクソソーム）に着目した新規毒性試験法の開発や、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、新開発食品特に食肉代替品の食品衛生上のハザードやリスクに係る調査研究等を行った。更に、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。

加えて「新型コロナウイルス感染症に係る治療薬の安全性評価等の高度化事業」に取り組み、新型コロナウイルス感染症に係る治療薬等の安全性評価の高度化を推進した。

人事面では、安彦行人 主任研究官が評価第一課 課長補佐として、令和元年10月1日より引き続き内閣府食品安全委員会事務局に出向中である。また、客員研究員として落谷孝広氏（東京医科大学教授）、種村健太郎氏（東北大学大学院農学系研究科教授）、協力研究員として成瀬美衣氏（国立がん研究センター研究所研究員）を昨年度に引き続き受け入れている。また、齊藤洋克任期付研究員は、第47回日本毒性学会学術年會にて優秀研究発表賞を受賞した。

### 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、今年度は、「赤色506号（ファストレッドS）」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（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、3品目（ナリンジナーゼ、キナ抽出物、キハダ抽出物）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。今年度は、中央水産研究所由来の正確に定量したテトロドトキシン（TTX）標準品を使用し、マトリクスのTTX毒力への影響を、無毒のフグ抽出物へのTTXの添加試験により検討した。

## 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

毒性試験の被験物質の選定に向けて、毒物・劇物に指定された物質及び候補物質、国連危険物輸送勧告における危険物リスト、GHS分類に関する情報を収集し、現状把握と課題の整理を行った。

## 4. 合成樹脂製器具・容器包装の溶出化学物質に関する毒性試験

食品用合成樹脂製器具・容器包装のポジティブリスト制度化に係る当該被験物質の安全性評価に資する資料を作成するため、2品目（2-(2H-ベンゾトリアゾール-2-イル)-4-メチル-6-ラウリルフェノール、N-ブチル1,2-ベンゾイソチアゾロン）のラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験を開始した。

## 5. 新型コロナウイルス感染症に係る治療薬の安全性評価等の高度化

新型コロナウイルス感染症に係る治療薬等の安全性評価の高度化を目的として、ヒト用の吸入エアゾール剤をラットに吸入曝露する新手法を構築し、この手法を用いて吸入曝露した際の、イメージング質量分析法による当該薬物及びその代謝物の肺組織中の空間分布評価法を開発した。並行して、非臨床安全性評価の高度化に向け、小実験動物用MRI（磁気共鳴画像装置）を用いる非観血かつ経時的な安全性評価法の開発にも取り組んだ。

## 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*及び*in silico*スクリーニング情報をもとに選択した化学物質約100物質について、順次、子宮肥大試験及びハーシュバガー試験を実施し、ホルモン

活性陽性の物質のリストを毎年更新している。令和2年度は2品目（アルファナフトールフタレイン、パラナフトールベンゼイン）について子宮肥大試験を実施した。

#### 2) 化学物質の安全性評価

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、試験実施施設の化審法GLP査察、労働安全衛生法（安衛法）GLP査察を行った。OECDによるGLP現地評価対策のため、化審法GLP査察のチェックリストのモデル版の作成を行った。

#### 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（酢酸ビニル樹脂、ジメチルスルフィド、2-プトキシエチルアセテート）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22品目について、安全性評価に係る資料整備を行った。

#### 4) 内分泌かく乱化学物質に係る情報収集

平成13年度以降に内分泌かく乱作用を調べることを目的にスクリーニング試験等が実施された120物質以上の化学物質について、試験成績を整理し、今後、さらなる高次試験（確定試験）を実施する際に利用可能な「化学物質優先リスト」に資する資料の作成を進めている。令和2年度は、45物質の*in vivo*スクリーニング試験について調査したところ、子宮肥大試験とハーシュバガー試験を合わせて38物質、69試験の情報を収集し、試験成績をリストに収載した。また、30物質分の*in vitro*スクリーニング試験データ及び91物質の用途情報についても収集し、リストに収載した。

#### 5) 食肉代替品の食品衛生上のハザードやリスクに係る調査研究

「食肉代替品」（いわゆる培養肉）の食品衛生法上の

取扱いを検討するため、そのハザードやリスクの特定に向けた課題の抽出を行い、その方策だてにつき考察することを目的とし、以下の観点を参考に情報収集を行った。すなわち1) 開発や衛生規制の動向、2) 安全性に関する情報、3) 新たなリスク管理方法、4) 細胞培養は生産又は製造・加工のどちらなのか、5) 食肉産業界の受け止め、6) 消費者の受け止め。

## 2. 動物実験にかかわる情報収集

### 1) 動物愛護管理法における「代替法の利用」

「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」をふまえた動物実験の適正な実施を推進していくために、国内外の「代替法の利用」の現状、考え方や課題を整理した。既存の代替法に関しては、感度や特異性がより高く、適用範囲がより広くなるべく改良を進めていく必要がある。一方、全身毒性のように複数の機序により生じる可能性のある毒性を単一の代替法により置き換えることは容易ではないと思われることから、用いる代替法の限界を正しく認識するとともに、複数の試験を統合した試験スキームの開発（フローチャート）やその評価及び最適化についての研究を進めていく必要がある。

## 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。令和2年度はメトトレキサート及びサリドマイドをとりあげ、反復曝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、化学物質の反復曝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際の解析精度向上を目的として、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、本課題における溶媒であるコーンオイルを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

(1) 「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」では、独自開発したTaquann直噴全身吸入装置（Ver.3.0）を用いて、先行試験である2年間のラット吸入曝露発がん性試験の比較を目的として2年間の吸入曝露実験を進めている。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、対照群、低濃度群（目標濃度3 mg/m<sup>3</sup>）、高濃度群（目標濃度6 mg/m<sup>3</sup>）の3群構成でマウスに4週毎に6時間/日の間欠全身曝露を行い12ヵ月並びに24ヵ月の最終解剖を実施し、肺組織、気管支肺胞洗浄（BAL）中の炎症性細胞を採取し病理組織評価、免疫機能評価を行った。

(2) 「ナノマテリアルの短期吸入曝露等による免疫毒性に関する*in vitro/in vivo*評価手法開発のための研究」では、針状酸化チタンを検体として、目標濃度30 mg/m<sup>3</sup>、マウスに6 hr/day、5日間（合計30時間）の全身吸入曝露を行った。曝露終了直後、4及び8週後に定期解剖を行い、肺組織、BALを採取し、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) 化審法に係るガス状化学物質の長期毒性評価の迅速化・高度化に資する評価系開発

令和2年度より「ガス状優先評価化学物質の長期毒性評価の迅速化・高度化に資する短期小規模吸入曝露評価系の開発」（厚生労働科学研究費補助金）を開始した。独自開発の短期間小規模のハザード評価手法を、ガス状「優先評価化学物質」に適用し、当該物質の長期毒性評価の迅速化・高度化に資する評価系開発を目的として令和2年度は、ホルムアルデヒドについて目標濃度通りに22時間/日×7日間反復吸入曝露実験を実施し、海馬・肺について網羅的に遺伝子発現変動を解析し、加えて曝露終了日及び、曝露3日後における情動認知行動影響についても解析中である。

#### 4) 毒性試験における一般状態観察の高度化研究

「バイタルサインの統合的評価をエンドポイントとした新規急性経口投与毒性試験方法の開発－統計学による半数致死量から診断学による概略の致死量への転換－」ではReductionとRefinementによりヒトの安全性確保に主眼を置いた急性毒性試験の近代化を目的として、これに資する独自開発のバイタルサインセン

サーと評価方法の開発を進めている（厚生労働科学研究費補助金）。

#### 5) 血中のエクソソームRNA及びcell free DNAを毒性指標とした新規安全性評価法の開発

化学物質や医薬品のマウスへの投与により生じる毒性を、血中の毒性特異的なエクソソームRNA及びcfDNAを毒性指標として単離し、実際に毒性バイオマーカーとして利用可能か評価し、新規毒性評価方法を確立するものである。化学物質や医薬品をマウスに投与し、血液を採取し、その血清成分を遠心分離することでエクソソームRNA及びcfDNAを抽出する。これらを次世代シーケンス及びサンガーシーケンスにより配列決定し、溶媒投与群と化学物質または医薬品投与群を比較することで、新規のバイオマーカー候補となるエクソソーム中のsmall RNAやDNAメチル化領域の評価を行った。

#### 6) 不妊の早期発見に資する精子の新たな染色診断方法の開発

不妊患者数は増加の一途を辿っており、生殖医療の対象となりえる。しかし、実際の医療現場では体外受精がうまくいかず、何度も実施しているケースが多い。現在、生殖発生毒性試験の評価手法の開発に資する精子の品質に応じた新たな診断法開発に共同研究者として取り組んでいる。（AMED革新的医療技術創出拠点プロジェクト）

#### 7) サークアディアンリズムを考慮した時間毒性に関する基礎研究—気管支喘息に着目して—

化学物質を曝露した時刻により、その毒性発現が変化することを我々はこれまでに明らかにしてきた。化学物質曝露と気管支喘息との関連が懸念される一方、気管支喘息は早朝起りやすいとされているが、その原因について分子レベルでの全貌は明らかにされておらずその解明が待たれる。本研究では、喘息モデルを確立し、時間毒性の概念を取り入れた気管支への新規毒性バイオマーカーを探索する。今年度は、気管支で発現する温度感受性チャネルの時間依存的な発現変動を明らかにした。（科学研究費補助金（日本学術振興会）挑戦的研究（萌芽））

#### 8) ウェアラブルデバイスを用いたハイスループット毒性解析システムを開発

本研究では独自開発したウェアラブルバイタルサイン測定デバイスをラットに実装し、外来物質による心血管・呼吸・中枢影響を計測することで毒性の自動解析システムを開発する。本年度は、開発したパルスオキシメーターを用い、薬剤投与影響の測定に成功した。

#### 9) 新薬開発及び毒性評価に使用可能な、毛髪の生体

外培養モデルを作製する。本年度は、Wntシグナルレポーターマウスを導入し、生体外で再構成した毛原基においてその有効性を確認した。

## 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「家庭用品化学物質が周産期の中樞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。本年度はビスフェノールA及び、ネオニコチノイド系農薬物質の対照物質としてのモデル物質ニコチンについて、不安関連行動に係るシグナルネットワークの描出に向け、周産期マウスに上記2物質を飲水投与後、得られた産仔雄マウスの成熟後（13週齢）の海馬における網羅的遺伝子発現変動解析を実施した。

(2) 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。ラット海馬神経新生の解析法の条件検討を行った。

(3) ヒトiPS細胞を用い、化学物質による発生に重要なシグナル伝達に対するかく乱作用を検出することで、生殖発生毒性試験の代替法としての有用性を検証する。本年度は、樹立した血清応答因子レポーターiPS細胞株がFGFやEGFに反応することを確認した。

(4) ヒトiPS細胞由来の自律神経オルガノイドを作製し、臓器連関を解析可能な培養システムの構築を試みた。本年度は、ヒトiPS細胞から神経堤細胞、それに続く交感神経への分化法を文献調査した。

## 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*ホモ胚の椎間板／椎体の分化異常は、Shh シグナル活性化領域及び椎間板原基の異常な形状に起因すると考えられた。

また横浜市立大学・内山秀穂教授と共同で、アフリカツメガエル*Xenopus*における体節から脊椎骨形成機構の研究を開始した。*Xenopus*幼生の骨格標本を作成し脊椎骨の形成過程を観察したところ、ほとんどの脊椎動物と異なり、*Xenopus*では脊索の背側のみ椎体が形成されることを見いだした。この椎

体は脊索周囲の軟骨層から形成されるのではなく、神経弓の腹側縁に生じた左右一対の骨が、正中線上で癒合して形成されることがわかった。神経弓の形成過程、椎体の形成過程、尾骨の形成について詳細な観察を行い、他の無尾類との比較も含めて日本分子生物学会で発表した。

(2) マウス体軸の領域決定因子に関する基礎的研究として、CRISPR/Cas9による発生物工的手法を用いて過剰肋骨の発現機序を解析するモデル動物の開発に取り組んだ。肋骨を多数有するヘビ（過剰肋骨モデル）は、肋骨形成を制御するMyogenic factor 5 (Myf5) のH1エンハンサーHox結合領域の塩基配列がげっ歯類と比較して一塩基異なる。そこで、マウス受精卵のゲノム編集によりHox結合領域にヘビ型の一塩基置換を導入した遺伝子改変動物を作製した。本年度は、N0世代のオンターゲット領域において目的の変異だけでなく、タンデムノックイン型や欠失型を含む多様な非意図的変異が生じていることを明らかにした。

#### 2) 化学物質曝露の多世代・継世代影響に関する研究

生殖系列に着目し、その毒性変化を高感度に捉える評価系構築ならびに世代間影響の原因となる生殖系列の毒性マーカー探索に資する研究を展開する。本研究では、これまでにデータを集積してきたナノ粒子胎仔期曝露をモデルに、雄性生殖系列を介した世代間影響を評価することを目的としている。従来試験に使用されるナノ粒子は、投与時に凝集体となった状態で投与されるものが多く、ナノトキシコロジーの毒性評価における課題が残されている。本年度は、毒性試験に資する長期間安定したナノ粒子の高分散技術を開発、妊娠マウスに気管内投与し、次世代への影響を検討した。また、受精能を予測可能な精子機能評価を構築した。（科学研究費補助金（日本学術振興会）若手研究）

#### 3) 催奇形性物質に係る雄性生殖を介した新規発毒性評価法の開発

本研究では種差や薬物動態を考慮しつつサリドマイドを含むこれ以外の物質への一般化を含めた評価法の確立に向けて、ヒトへの外挿可能性を踏まえたプロトコルを作成することを目的とする。今年度は令和元年度の厚生労働科学特別研究事業にてヒト及び実験動物の毒性情報を収集した結果を基に立案したウサギを用いたサリドマイド投与による胚・胎児発生に及ぼす影響、単回あるいは反復経口投与後の血漿中及び精漿中の薬物動態試験を実施した。（厚生労働行政推進調査事業費補助金）

#### 4) 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

的部以外で意図せず遺伝子変異が起こるオフターゲット効果を持つ。マウス受精卵にゲノム編集を実施した際、およそ10%のマウスの遺伝子改変目的部位に内在性レトロウイルスやゲノム編集のベクターDNA断片などの非意図配列が挿入されることを2015年に報告しており、非意図配列の挿入という新たなオフターゲット効果が起こること、さらにヒト細胞でも非意図配列の挿入が起こることを明らかにした。

#### 4. 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た。ガイドラインの最終化、令和2年3月にステップ3サインオフ、同年4月にステップ4に到達した。本邦においては、令和3年3月30日に通知化された。

## 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。

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、日本薬理学会理事、日本動物実験代替法学会理事、日本薬学会代議員、日本毒性学会田邊賞選考小委員会委員長、第8回DIAカーディアックセイフティ・ワークショップ大会長、国際安全性薬理学会（SPS）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、JaCVAM発達神経毒性試験資料編纂委員、Scientific Reports編集委員、The Journal of Toxicological Sciences編集委員、Fundamental Toxicological Sciences編集委員、BPB Reports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ほか、JaCVAM発達神経毒性試験資料編纂委員及び、日本神経化学会評議員、日本薬理学会代議員を拝命した。入江智彦主任研究官は化学物質安全性評価委員会構成員を拝命した。

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、HESI・Cardiac Safety運営委員、HESI・Emerging Issue評価委員、OECD in vitro developmental neurotoxicity（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、入江主任研究官はOECD内分泌かく乱化学物質試験及び評価専門委員に任命された。

諫田部長は、第8回DIAカーディアックセイフティ・ワークショップ、幹細胞を用いた化学物質リスク情報共有化コンソーシアム年會を主催したほか、第94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47回日本毒性学会シンポジウム、第84回日本循環器学会学術総会シンポジウム、第79回日本癌学会学術総会シンポジウム、第14回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム、日本学術会議公開シンポジウム「創薬を加速させる革新的な細胞・臓器・個体モデル」、第98回日本生理学会大会、2020 World Congress on In Vitro Biology、豊橋技術科学大学などで講演した。佐藤第一室長は、第94回日本薬理学会年會シンポジウムをオーガナイズして講演したほか、日本薬学会第141回年會シンポジウム、第47回日本毒性学会学術年會シンポジウムで講演した。山崎大樹第二室長は北里大学および名古屋市立大学薬学部にて講演を行った。

諫田部長他が第63回日本神経化学会大会・ポスター賞と第6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・優秀研究発表賞を受賞した。

## 研究業績

### 1. 有効性・安全性評価のための科学技術開発に関する研究

1) AMED補助研究費（創薬基盤推進研究事業）「三次元培養基材を用いた胆汁排泄機構を備えた肝障害評価系の構築・検証と統合系評価」において、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Hu-liver cellsを受け入れ、培地の検討により毛細胆管の形成を促進する培養条件を見いだした。また、三次元培養によっても毛細胆管が形成されることを確認した。

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、肝臓、小腸、腎臓、血液脳関門の基準となる細胞について、細胞培養法と評価法に関するプロトコル、使用細胞や実験の記録方法に関してプロジェクト内での共通化を行った。参画するプロジェクトで開発された培養デバイスに関する操作性などについて評価を実施した。肝臓、小腸の細胞を用いたOrgan(s)-on-a-chipによる培養方法とその細胞機能への効果の検討を行った。

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、血液脳関門基準細胞であるヒト株化血液脳関門細胞で作成したチューブネットワークデバイスのユーザーニーズが定まった。

4) 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、配向性プレートによるヒトiPS細胞由来心筋細胞の成熟化プロトコルを検証した。

5) 文部科学省科学研究費補助金（基盤研究B）「神経活動リズムを形成する過分極応答解析のためのイメージングデバイス開発」において、ラット大脳皮質および海馬神経細胞の培養細胞実験系を確立した。

6) AMED補助研究費（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）「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）撲滅を目指した既存薬からなる配合剤および核小体に着目した新薬の開発とそれらの安全性検証」において、COVID-19治療薬の候補化合物の有効性をVero細胞およびヒトiPS細胞由来分化細胞を用いたウイルス感染実験により有効性を明らかにし、併せて心毒性、肝毒性も検証した。

### 2. 医薬品等の中枢機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究

1) 厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）「化学物質のインビトロ神経毒性評価法の開発」に関する研究において、神経毒性が懸念される化学物質を使用し、ヒトiPS細胞の神経分化能や多点電極アレイ（MEA）システムのデータ、動物、インシリコによるデータを取得し、新規インビトロ評価法の開発を行った。またHESI NeuTox MEAサブチームの国際バリデーション試験に参加して、MEAシステムのデータが多施設間でバラついたことが懸念され、引き続きデータ解析法を改善する必要があることを明らかにした。

- 2) 「ミクログリアによる血液脳関門バリア機能の成熟及び変動要因の解明」(試一般)において、動物モデルにおいて血液脳関門のバリア機能成熟の発達時期、および周辺細胞の変化を明らかにした。
- 3) 「グルタミン酸トランスポーターの新規調節機構および調節因子の解明」(試一般)において、不飽和脂肪酸のグルタミン酸トランスポーター機能促進作用メカニズムと重要なタンパク質構造を明らかにした。
- 4) 厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)「危険ドラッグ等の乱用薬物に関する分析情報の収集及び危害影響予測のための研究」において、ヒトiPSニューロンで危険ドラッグを評価するMEAのプロトコルを構築し、作用機序別に薬理データを取得した。また麻薬ケタミンのアナログである未規制薬物methoxpropamineはNMDA受容体阻害作用を持ち、中枢神経系においてNMDA受容体を介した神経伝達を防ぐ作用を持つ事を明らかにした。
- 5) 文部科学省科学研究費補助金(基盤研究C)「超解像イメージングと電気生理で解明する神経でのCa依存性Kチャンネル新規調節機構」において、耳鳴に関連する脳部位で、Kv2チャンネルは抑制性介在神経の興奮性において、高頻度発火する時に膜電位を安定させると重要な役割を持つことを見いだした。

### 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がん剤の慢性投与による心収縮障害が動きベクトル法により評価できることを明らかにし、多施設間検証に向けてプロトコルを整備した。
- 2) オルガノイドを用いた薬理評価に向けて、ヒトiPS細胞から肺や小腸などのオルガノイドを作成する方法を構築した。

### 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)の検証試験、CiPAの国際検証試験データをもとに、ICHガイドラインS7B Q&Aに向けて米国FDA等らとbest practiceを公表した。また、抗がん剤の慢性曝露による収縮評価系を確立した。抗がん剤の心毒性評価方法に関して米国FDA、HESI心毒性チームと共同研究に関して議論し、多施設で検証すべきテーマと評価化合物の選定を行った。

- 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ンネルデータを用いたインシリコモデル、ヒトiPS細胞由来心筋細胞の未成熟性、イオンチャンネル発現株とのLate Na電流の比較などに関して引き続き議論した。
- 3) OECDの*in vitro* DNTの電話会議に参加し、ガイダンス案や日本の取り組みに関して議論を行った。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する既存体内動態予測モデルの検証を進めた。OECDのPBK検討グループに参加し、ガイダンス作成を進めた。OECD内分泌かく乱化学物質試験に関するテレビ会議への参加及びテストガイドライン改訂版へのコメントを行った。

### 5. 医薬品等の細胞機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究

- 1) インクジェット技術を用いて、間葉系幹細胞などの細胞懸濁液を微小液滴化することにより瞬間凍結して保存する方法を開発した。
- 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タモキシフェン誘導型心臓特異的Tric-b欠損マウスを作製したが、胎児期でのタモキシフェンを投与では出生後に死亡してしまい、心筋特異的TRIC-B欠損が確認できなかったため、タモキシフェン非誘導型心筋特異的Tric-b欠損マウスを導入した。(文部科学省科研費基盤研究(C))。

### 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 滋賀医大教授, 森島圭祐 大阪大学教授, 上園保仁 東京慈恵会医科大学教授, 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

邦大学教授, 西田基宏 九州大学教授, 亀井謙一郎 京大 iCeMS 准教授, HESI NeuTox MEA サブチーム, 齋藤潤 京都大学IPS細胞研究所准教授, 渋谷淳 東京農工大学農学研究科教授, 吉成浩一 静岡県立大学教授, 古武弥一郎 広島大学大学院医歯薬学総合研究科教授, 吉田祥子 豊橋技術科学大学講師, 藤渕航 京都大学IPS細胞研究所教授, 福田淳二 横浜国立大学教授, 藤田克昌 大阪大学教授, 藤田聡史 産業技術総合研究所グループ長, 秋山佳丈 信州大学准教授, 岡本徹 大阪大学微生物病研究所教授, 影近弘之 東京医科歯科大学教授, 棚谷綾 お茶の水女子大学教授, 朝倉宏 部長, 袴塚高志 部長, 花尻 (木倉) 瑠理 室長, 鈴木郁郎 東北工業大学准教授, 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教授, 大和田智彦 東京大学大学院薬学系研究科教授, 降幡知巳 東京薬科大学教授, 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 京都大学IPS細胞研究所講師, 伊藤弓弦 筑波大学教授, 楠原洋之 東京大学薬学部薬学系研究科教授, 松下琢 崇城大学教授, 末水洋志 実験動物中央研究所部長, 山田隆志 室長, 杉山圭一 部長, 広瀬明彦 部長, 伊藤哲史 金沢医科大学准教授, ジェームズ E. ゴールドマン コロンビア大学神経病理部教授, ロバート ヴァンデンバーグ シドニー大学教授, 関野祐子 東京大学教授, 山村寿男 名古屋市立大学教授, 木村暁 国立遺伝学研究所教授, 木村啓志 東海大学准教授, 山本伸一郎 帝京平成大学准教授, 市村敦彦 京都大学助教, Jianjie Ma オハイオ州立大学教授, Zhu Hua オハイオ州立大学教授.

## 7. 業績数

論文発表 (原著論文, 総説): 20件

学会発表: 56件

その他: 1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による化学物質の安全性評価ならびに毒性発現機序の解明に関

する研究を実施している. 令和2年度は, 特に環境中の化学物質の各種毒性・発がん性とその発現機序に基づく安全性評価に寄与する生体指標に関する研究, 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および小核形成の毒性病理学的意義に関する研究等を中心に業務を遂行した.

人事面では, 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), 能美健彦元変異遺伝部部長, 三森国敏元第三室長 (東京農工大学名誉教授), 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. 令和2年9月1日より井手鉄哉主任研究官が独立行政法人医薬品医療機器総合機構に転出, 令和3年2月1日付で赤根弘敏博士が主任研究官として第二室に着任した.

第37回日本毒性病理学会学術集会において, 曹永晩前第三室長, 小川久美子部長他の論文が2020年JTP学術賞 (JTP業績賞) に選出された. また, 第47回日本毒性学会学術年会, 日本環境変異原学会第49回大会および第37回日本毒性病理学会学術集会において, 中村賢志研究生, 石井雄二第一室長他の演題がそれぞれ優秀研究発表賞, ベストプレゼンテーション賞および食品安全優秀発表賞に, さらに豊田武士第二室長他の演題も日本環境変異原学会第49回大会のベストプレゼンテーション賞に選出された.

## 研究業績

### 1. 化学物質の臓器傷害性に関する研究

1) 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

*Nrf2*欠損マウスおよび野生型マウスの肝再生性結節および肝腫瘍について, Notch4の免疫組織化学的手法による発現解析を実施した (科学研究費補助金 (日本学術振興会)).

2) 急性腎障害から慢性腎臓病への進展における再生尿細管の線維化促進メカニズムの解明に関する研究

AKI (急性腎障害) to CKD (慢性腎臓病) モデルラット腎臓におけるマイクロアレイの結果から, 再生機構の破綻した尿細管に特異的に発現する因子としてCD44を見出した (科学研究費補助金 (日本学術振興会)).

### 2. 食品添加物, 農薬, 医薬品の安全性に関する研究

1) 食品添加物の安全性に関する研究

ミルラのラットにおける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1.5% (雄:0.85 g/kg体重/日, 雌:0.95 g/kg体重/日) に設定した (食品等試験検査費). 既存添加物に指定

されているオリゴラクチュロン酸について、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、本試験における投与用量を100, 300, 1000 mg/kg体重/日に決定し、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）。

#### 2) DNAポリメラーゼ $\zeta$ の変異生成・抑制における損傷特異性に関する研究

腎臓における*gpt* assayにより得られた変異体について変異スペクトラムを解析した結果、Pol $\zeta$ ノックイン*gpt* deltaマウスでは中間用量以上の群において点突然変異頻度が減少し、complex変異が増加したことから、ルビアジンの突然変異にPol $\zeta$ が寄与することが示唆された（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

企業から提出されたがん原性試験報告概要について、国内審査を行った。また、規制当局間のWeb会議ならびに専門家作業部会間のWeb会議による国際的協議を継続し、前向き評価の結果について多角的に協議した。医薬品規制調和国際会議（ICH）S1ガイドライン改定案作成に協力し、STEP 1文書のサインオフに至った（医療研究開発推進事業費補助金）。

#### 4) ヒト/イヌ間の組織相同性評価に関する研究

イヌ組織の病理組織学的特性に関して、ヒト用医療機器の使用が想定される食道を用いて、組織構造の詳細な比較を実施するとともに、血液生化学データに関する基礎的比較検討を行った。コリンエステラーゼ以外は、ほぼ同等の基準値分布と考えられた（医療研究開発推進事業費補助金）。

#### 5) 器具・容器包装のポジティブリスト制度化に係る安全性に関する試験

デシルトリメトキシシランのラットを用いた90日間反復投与毒性試験のための用量設定試験を実施した（厚生労働科学研究費補助金）。ジルコニウムブトキシドのラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験のための用量設定試験を実施した。得られた結果から、本試験での投与用量を決定した（食品等試験検査費）。

#### 6) 食品および食品用容器包装に使用される新規素材の安全性評価としてのナノ酸化チタンの経口反復投与毒性試験

一次粒子径6 nmのナノサイズ酸化チタンのラットを用いた28日間反復経口投与毒性試験を実施した。得られた結果から、90日間反復経口投与毒性試験での投与用量を決定した（厚生労働科学研究費補助金）。

### 3. 化学物質の安全性評価に関する研究

#### 1) 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

オルト-トルイジン類似構造物質6種：5-ニトロ-オルト-トルイジン、3,3'-ジクロロベンジジン、4-アミノアゾベンゼン（AAB）、4,4'-メチレンジアニリン（MDA）、4,4'-メチレンビス-2-クロロアニリン、およびアントラニル酸をラットに4週間反復経口投与し、膀胱傷害性および発がん性の有無を病理組織学的・免疫組織化学的手法により検索した。その結果、AABおよびMDAが膀胱粘膜傷害ならびにDNA損傷マーカーである $\gamma$ -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）。これまでに検討した31種の芳香族アミンの病理組織学的・免疫組織化学的解析結果を総合すると、ラット膀胱に対して発がん性を示すことが知られている芳香族アミン11物質のうち9物質が $\gamma$ -H2AX形成の増加を示し（感度81.8%）、膀胱発がん性のない14物質では12物質が陰性であった（特異度85.7%）。以上の結果から、病理組織学的検索および $\gamma$ -H2AX免疫染色を用いた本評価手法は、芳香族アミンの膀胱傷害性および発がん性の短期スクリーニング評価に有用であることが示された（厚生労働科学研究費補助金）。

#### 2) 損傷乗り越えDNA合成を介したアクリルアミド誘発突然変異の分子機構の解析に関する研究

食品の加熱調理により生成する発がん性物質であるアクリルアミドの活性代謝物であるグリシドアミドのDNA付加体（GA<sup>7</sup>dG）の乗り越え合成および突然変異誘発に寄与する因子を明らかにするため、損傷DNAの乗り越えに関わるDNAポリメラーゼ群をそれぞれノックアウトした細胞株を作成し、グリシドアミド付加体の安定化アナログ（GA<sup>7</sup>FdG）を用いて細胞内部位特異的損傷乗り越えアッセイを行った。その結果、DNAポリメラーゼ $\kappa$ 欠損細胞で有意に突然変異頻度の低下が見られ、DNAポリメラーゼ $\kappa$ がGA付加体の乗り越え合成による突然変異の誘発に寄与していることが示された（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

#### 3) 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）の腎発がん機序について、*gpt* deltaラットを用いた中期遺伝毒性・発がん性試験法により検討した。その結果、1,3-DCPは腎臓において遺伝毒性および発がんプロモーション作用を示すことを明らかにした（厚生労働科学研究費補助金）。*gpt* deltaラットに発がん用量の1,3-DCPを13週間投与した肝臓および腎臓の*gpt* assayを実施した結果、*gpt*変異体頻度の用量依



存的な上昇が認められたことから、1,3-DCPの肝および腎発がん過程に遺伝毒性機序が関与する可能性が示された（厚生労働科学研究費補助金）。1,3-DCPを13週間投与したラット肝臓についてLC-MS/MSによる網羅的DNA損傷解析を行った結果、1,3-DCPに由来する特異的DNA損傷は検出されなかった。*in vitro*の反応ではepichlorohydrineを介して生じる7-(3-chloro-2-hydroxypropyl) guanineの生成が確認されたことから、LC-MS/MSによる分析法を確立したものの、ラット肝臓において同付加体は検出されなかった（厚生労働科学研究費補助金）。

#### 4) 大腸炎モデルにおけるナノ銀の生体影響に関する研究

大腸炎モデルにおけるナノ銀の影響を検討するため、dextran sulfate sodium (DSS) の飲水投与による大腸炎モデルマウスを用いて、サイズの異なるナノ銀の経口投与試験を実施した（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

#### 5) 微小な高分子粒子の安全性に関する研究

ラットにDSSを1週おきに6週間、1%または2%の濃度で飲料水投与して、経時的に大腸の炎症所見を評価する試験を実施し、投与濃度を1%と決定した（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) 酸化ストレスの発がん過程に及ぼす影響に関する研究

*Nrf2*欠損および野生型マウスのpiperonyl butoxide誘発結節性肝細胞過形成および肝腫瘍について、Notch4の遺伝子発現解析を実施した結果、肝細胞腺腫ではいずれの遺伝子型においても発現が亢進した一方、結節性再生性過形成では*Nrf2*欠損マウスのみで発現亢進が認められた（一般試験研究費）。

#### 2) 化審法における監視化学物質・優先評価化学物質の長期毒性評価スキームの創出に関する研究

非遺伝毒性肝発がん物質3種（chlorendic acid, Ponceau 3R, clofibrate）および非発がん物質1種（caprolactam）について、ラット28日間反復経口投与試験を実施し、肝臓の病理組織学的検索および遺伝子発現解析を実施した。その結果、肝発がん物質3種は短期間の投与においても肝細胞肥大等、肝臓にそれぞれ特徴的な病変を誘発することが明らかとなった（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 $\gamma$ -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

昨年度までの研究で、 $\gamma$ -H2AX陽性肝細胞率の増加

を指標とした場合、肝細胞増殖促進作用の低い肝発がん物質については十分な検出感度が得られないことが示されたため、 $\gamma$ -H2AXを補完するマーカーとして肝幹細胞マーカー等の発現誘導が見られるか検討を行った。その結果、肝発がん物質投与によりCD13およびEpCAM陽性肝細胞の増加が見られ、 $\gamma$ -H2AXと組み合わせることで高い検出感度が得られることが明らかとなった（医療研究開発推進事業費補助金）。腎発がん物質の短期検出手法としての $\gamma$ -H2AX免疫染色の応用可能性を検討するため、ラットに4種類の腎発がん物質：2-nitrofluorene；2-NF, chlorothalonil；CTN, aristolochic acid I；AAI, ochratoxin A；OTA）を4週間反復経口投与する動物実験を実施した。その結果、2-NF, AAIおよびOTAの3種が、腎尿細管上皮細胞における $\gamma$ -H2AX形成を有意に増加させることが明らかとなった。これまでに検討した16物質の結果を総合すると、腎発がん物質9種のうちCTNを除く8物質が $\gamma$ -H2AX形成の増加を誘導したのに対し（感度88.9%）、腎臓を標的としない発がん物質7種を投与した群では、いずれも対照群と同レベルにとどまった（特異度100%）。以上より、化学物質の腎臓に対する発がん性早期検出指標として $\gamma$ -H2AX免疫染色が有用であることが示唆された（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

2-アミノ-3-メチルイミダゾ [4,5-f] キノリン (IQ) またはestragole誘発肝前がん病変におけるSOX9の発現を検討した結果、estragole誘発肝前がん病変の一部においてSOX9の発現が認められた。一方、IQ誘発肝前がん病変ではSOX9発現は認められなかった（一般試験研究費）。furan類誘発の肝前がん病変におけるSOX9の発現を検討した結果、2-methylfuran誘発の肝前がん病変の一部においてSOX9の発現が認められた一方、2-pentylfuran誘発肝前がん病変ではSOX9発現は認められなかった（一般試験研究費）。

#### 5) OECDプログラムにおいてtest guidelineとdefined approachを開発するためのadverse outcome pathway (AOP) に関する研究

酸化ストレスを含め、ホルムアルデヒドによる鼻腔発がんの機序について網羅的文献検索を実施し、AOPの概念に沿ってレビュー論文にまとめ、Regulatory Toxicology and Pharmacologyに受理された。OECDの非遺伝毒性発がん性のintegrated approaches to testing and assessment (IATA) 開発グループの活動に参画し、IATA開発に関する論文作成に協力し、日本で開発されたラット肝中期発

がん性試験法についても記載された形でArchives of Toxicologyに受理された(厚生労働科学研究費補助金)。急性腎障害および腎線維化モデルラットを用い、SurvivinおよびSOX9は尿細管の再生に関与するが、SOX9の持続的・過剰な発現は腎線維化に寄与する可能性を示した。また、CD44は再生機構の破綻した尿細管に特異的に発現することを示した(厚生労働科学研究費補助金)。内分泌攪乱作用を有する6種の被験物質をラットに28日間反復経口投与し、血清ホルモン濃度の変動を確認した。下垂体組織標本を用いて、甲状腺刺激ホルモン(TSH)・副腎皮質刺激ホルモン・プロラクチン発現の免疫組織化学的解析を実施した。その結果、下垂体前葉におけるTSH陽性細胞の面積率は、血清TSH値に相関して増加することが明らかとなり、化学物質のTSHへの影響を捉えるための鋭敏な指標となる可能性が示された(厚生労働科学研究費補助金)。

#### 6) 薬剤性急性腎障害から慢性腎臓病への進展を早期に予測する新規評価分子の探索に関する研究

ラット腎臓の線維化病変内の尿細管をレーザーマイクロダイセクションにより採取してマイクロアレイを行い、急性腎障害から慢性腎臓病への進展を予測する評価分子候補として、CD44、NestinおよびNcam1を抽出した(医療研究開発推進事業費補助金)。

### 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

acetamideを13週間混餌投与した雄性F344系*gpt* deltaラットの肝臓について肝臓小核試験を実施した結果、通常の小核(主核の1/4以下)と大型の小核(主核の1/2~1/4)が検出され、いずれも発がん用量の1.25%から有意に増加した。肝臓小核試験の標準プロトコールである4週間投与においても同様の結果がみられ、骨髄小核試験は陰性だったことから、acetamideは肝臓特異的に染色体異常を引き起こすことが明らかになった(厚生労働科学研究費補助金)。*gpt* deltaラットに3-acetyl-2,5-dimethylfuranを13週間反復経口投与し、一般毒性、肝臓の遺伝毒性・発がん性を検索した。一般毒性では体重および鼻腔に毒性影響が認められた。*gpt*変異体頻度および前がん病変の形成を指標とした遺伝毒性・発がん性はいずれも陽性であった(厚生労働科学研究費補助金)。

#### 2) ラット逆流性食道炎モデルにおけるMEK阻害剤の効果に関する研究

食道の前がん病変に対するMEK(mitogen-

activated protein kinase)阻害剤の修飾効果を検討するため、ラットに食道/空腸吻合術を施行し、逆流性食道炎モデルを作製した。MEK阻害剤の投与後、術後21週目の時点で一部の動物を解剖し、食道における病理組織学的・免疫組織化学的検索を実施した((公財)高松宮妃癌研究基金)。

## 変異遺伝部

部長 杉山圭一

### 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*in silico*、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、令和2年3月31日に本間正充変異遺伝部長が副所長(変異遺伝部長事務取扱)に就任したことに伴い、同年4月1日付で杉山圭一第二室長が変異遺伝部長に昇任し、同年8月1日付けで堀端克良主任研究官が第二室長に昇任した。昨年度に引き続き令和2年4月1日付けで防衛大学の山田雅巳博士と独立行政法人製品評価技術基盤機構の森田健博士を客員研究員として受け入れた。同じく令和2年4月1日付けで千葉大学の佐々彰博士を引き続き協力研究員として受け入れた。令和2年6月1日付けで内閣府食品安全委員会事務局技術参与の北澤愛莉氏を新規に、また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については同年10月1日付けで引き続き協力研究員として受け入れた。令和3年1月1日付けで山影康次博士を短時間勤務非常勤職員として採用した。なお、令和3年3月31日付けで短時間勤務非常勤職員の笠松俊夫博士が退職した。

研究概要としては、第一室では主として(1)遺伝毒性メカニズムの研究、(2)遺伝毒性評価試験系の開発に関する研究、(3)遺伝毒性(Ames)試験結果に関する*in silico*予測の研究を行った。

(1) 遺伝毒性メカニズムの研究としては、ヒトリンパ芽球細胞TK6株とそれを親株とするDNA修復欠損株7種類の細胞について、ノンラベル化法による定量的プロテオミクスを行い、一遺伝子欠損による影響でタン

パク質発現変動プロファイルが細胞生物学的機能にどのような変化をもたらすかを調べた。遺伝毒性試験では酵素誘導されたラット肝S9が広く利用されているが、酵素反応の種類、ヒトとラットの種差など、体系的に理解されていないことから、ヒト肝S9及びラット肝S9（誘導及び非誘導）の比較プロテオームを実施した。その結果、半数以上のタンパク質がヒト及びラット肝S9に共通しており、残りのタンパク質も機能的に相同なものが多かった。つまり、本知見はラットS9を用いる *in vitro* 試験結果のヒトへの外挿を考慮する上で重要と考えられた。DNAに誤って取り込まれたリボヌクレオチド（リボグアノシン及び8-オキノリボグアノシン）において、リボヌクレオチドを起点とした突然変異誘発に関わる因子を同定した。具体的には、チロシルDNAホスホジエステラーゼ（TDP1, TDP2）を欠損させた細胞株では、DNA上のリボヌクレオチド挿入部位で生じる突然変異頻度が有意に減少したことから、TDP1及びTDP2を介したリボヌクレオチド除去修復経路がゲノム不安定化に寄与する可能性を明らかにした。

- (2) 新しい遺伝毒性評価試験系の研究としては、TK6細胞はO<sup>6</sup>-メチルグアニン-DNAメチルトランスフェラーゼ遺伝子（MGMT）がサイレンシングされているため、ゲノム編集によってこの遺伝子をノックイン（KI）させたTK6細胞を構築し、そのMGMT-KI細胞の有用性を検討した。メチルメタンスルホン酸（MMS）、エチルメタンスルホン酸（EMS）、及びシクロホスファミド（CP）などのアルキル化剤に対する *in vitro* 小核試験を行った結果、MMS及びCPを処理した時のMGMT-KI細胞の細胞毒性は、TK6細胞のそれよりも約2倍の抵抗性を示した。つまり、TK6細胞でみられた用量変化に伴う細胞毒性の急激な変化は改善され、適切な細胞毒性を示す用量を容易に見出すことができた。MGMT-KI細胞は *in vitro* 小核試験において有用性が高いと考えられた。このことから、遺伝子改変細胞を用いるTK6アッセイや小核試験等の有用性は今後も検討すべきと考えられる。さらに、Ames試験陽性のフォローアップのためのヒトTK6細胞を用いたTK6アッセイの有用性を日本環境変異原学会哺乳動物試験研究会の共同研究で調べた。突然変異試験で相反する結果（Ames試験で陽性、げっ歯類発がん性試験で陰性）を持つ10種類の化学物質を試験した結果、TK6アッセイは、フォローアップ試験として限定的であるとわかったが、それでもAmes試験での偽陽性結果を減らす（20%）のに役立つ可能性があった。オミクス技術とTK6アッセイの統合は、24時間処理の *in vitro* 特異的な陽性反応における不規則

な結果の解釈に寄与する可能性があり、Ames試験のフォローアップで偽陽性をさらに減少（20%以上）させることにつながると考えられた。

- (3) 化学構造情報とAmes試験結果をもとに構築された定量的構造活性相関（QSAR）による *in silico* 予測モデルは、既存の試験結果を学習データとして開発されているが、多くの利用可能なAmes試験結果は質・量ともに限定されている。Ames試験結果に関する *in silico* 予測の一環として、労働安全衛生法に基づき実施されたAmes試験結果を用いて、QSARの予測精度向上を目指した第2回Ames/QSAR国際チャレンジプロジェクトを始動した。本プロジェクトには10か国19チームが参加した。参加チームは、変異遺伝部から約12,000物質のAmes試験結果情報をQSARモデル構築時の学習データに資する情報として提供を受け、約1,600物質の *in silico* QSAR予測に挑戦した。令和2年12月末を変異遺伝部へのQSAR予測結果の提出期限と定め、変異遺伝部では予測結果や試験データの評価・解析をすすめている。

第二室では、主要な研究課題として(1)DNAトポロジーおよび転写とそれらに関連する突然変異生成とDNA損傷修復機構の分子生物学的解析に関する研究、(2)*Pig-a*試験に関するバリデーション研究、(3)ナノマテリアル曝露による *in vivo* 遺伝毒性評価に関する研究、および(4)Ames試験を用いた過酸化脂質による突然変異誘発機構を掲げ研究を遂行した。

- (1) 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、 $\lambda$ ファージを用いるDNAコンストラクトを作成した。同コンストラクトをCHO細胞に安定導入し、転写誘導時における変異体頻度の解析を行った。また、ヒト由来細胞を用いた同試験系の構築に取り組んだ。
- (2) 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テストガイドライン案の作成に取り組んでいる。
- (3) ナノマテリアルの曝露経路として肺が重要であるため、その遺伝毒性評価系としてマウスでの *in vivo-in vitro* 法を用いた肺小核試験法の技術基盤を整備した。小核の出現と時間経過による消失の影響を考慮して、投与から採材までの期間を最適化した上で、*in vivo-*

*in vitro*法を用いた肺小核試験を実施し、多層カーボンナノチューブであるMWCNT-7気管内投与における遺伝毒性影響を幼若赤血球小核試験および肺細胞を用いた小核試験で評価した。その結果、MWCNT-7は造血系では遺伝毒性を示さないが、直接曝露組織である肺では小核を誘発し、遺伝毒性を示すことを明らかにした。これらの結果は、MWCNT-7全身吸入曝露下での先行試験結果と矛盾せず、全身吸入曝露および気管内投与でのMWCNT-7による遺伝毒性の発現形態が同様であることが示された。

- (4) 過酸化脂質由来アルデヒドは、DNA結合し突然変異を引き起こす可能性がある。今回、昨年度に引き続き同アルデヒドの一種であるクロトンアルデヒドに注目してその変異原性について検討を行った。Ames改変株で変異スペクトラムを解析し、さらに各種DNAポリメラーゼ欠損株もしくは過剰発現株を用いてその変異原性を調べた。その結果、DNAポリメラーゼVはクロトンアルデヒドの変異原性に関与しており、一方同ポリメラーゼIVは逆に抑制作用を示すことが明らかとなった。以上の結果は、過酸化脂質由来アルデヒドであるクロトンアルデヒドの変異原性は、発現しているDNAポリメラーゼの種類に依存する可能性があることを示唆している。なお、第二室ではこれまでに引き続きAmes試験株等の遺伝毒性試験関連株の頒布業務は、川崎新庁舎移転後も分与対応を継続している。

第三室では主として(1)雄性生殖細胞のDNA損傷と次世代個体のゲノム変異誘発に関する研究、(2)アクリルアミドの*in vivo*遺伝毒性に関する研究、(3)*gpt delta*ラット新規ラインの評価に関する研究、(4)アリストロキア酸の遺伝毒性POD (Point of Departure) の評価に関する研究を行った。

- (1) エチルニトロソ尿素 (ENU) を雄*gpt delta*マウスに投与し、精子に誘発された点突然変異と次世代個体ゲノムの*de novo*突然変異の特徴を比較し、その共通性を明らかにした。全ゲノム解析を用いた次世代突然変異検出法によって、陰性対照群および低用量群における次世代突然変異頻度を測定し、検出された点突然変異の特徴を分析した。
- (2) アクリルアミド (AA) の*in vivo*遺伝毒性評価のため、雄*gpt delta*マウスに28日間飲水投与し、3日後に採取した組織 (肝臓、肺、精巣) におけるDNA付加体 (N7-GA-Gua) および遺伝子突然変異の用量反応データを取得した。付加体量が用量依存的に直線的な増加を示したのと異なり、*gpt* 突然変異体頻度の増加はAA高用量域で頭打ちになる傾向が見られたことから、AA発がんにおいては単一の付加体の寄与度は限

定的であり、マイナーな付加体や非遺伝毒性メカニズムが関与する可能性が示唆された。

- (3) トランスジーンをホモに持つ*gpt delta*ラット新規ラインは既存の*gpt delta*ラット系統と比較して4~8倍高いパッケージング効率を示した。ENUおよびベンツピレンを投与した肝臓と骨髄からDNAを抽出して*gpt*アッセイおよびSpi<sup>+</sup>アッセイを実施した。突然変異頻度の増加と変異スペクトルの特徴を確認し、新規ラインが変異原性試験に使用できることを示した。
- (4) アリストロキア酸の*in vivo*遺伝毒性の評価のため、*gpt delta*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、*Pig-a*試験、肝臓小核試験を実施し、得られた用量反応データを用いてPODを算出した。

上記の研究以外に、部長を中心として主に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に資する解析等を実施した。(2)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、同ガイドラインドキュメントの一部改定、不純物の評価・管理に関するQ&Aの策定等を討議した。(3)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「FLO assay」の開発に関する基盤研究を推進した。

## 研究業績

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

医薬品中に存在する変異原性不純物の評価と管理に関するICH-M7ガイドラインの改訂作業を行った。ICH-M7ガイドラインの実施において、各局の対応の整合性を確保するためにQ&Aの策定を行い、国内のパブリックコメントをまとめた。また、医薬品中に不純物として検出される可能性がある7種類の特定制の変異原性不純物の許容値を示した補遺を策定した (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、多層カーボンナノチューブ気管内投与下でのマウス*in vivo* *in vitro*法を用いた肺小核試験法を実施し、多層カーボンナノチューブが造血系では遺伝毒性を示さないが、直接曝露組織である肺では小核を誘発し、遺伝毒性を示すことを明らかにした (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

これまでのAmes/QSAR国際チャレンジプロジェクトに利用した12,140化合物のAmes試験データベースに詳細な試験情報を加えると共に、試験結果の再評価を行い、データベースの有用性と信頼性を確保した。このデータベースをベンチマークデータセットして第2回Ames/QSAR国際チャレンジプロジェクトを始動した(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

香料406物質からなるAmes試験データベースを完成させるとともに、香料に特化して開発したローカルQSARモデル(StarDrop<sup>TM</sup>)について学習データの追加等を行いバージョンアップさせた。他の商業QSARモデル(Derek Nexus及びCASE Ultra)よりも優れたパフォーマンスを示した本QSARモデルは、香料の変異原性の予測に有効である可能性がある(厚生労働科学研究費・食品の安全確保推進研究事業)。

### 5. 食品香料についての遺伝毒性評価予測システムの研究

香料化学物質の遺伝毒性についてQSAR (*in silico*), Ames試験, TK6試験 (*in vitro*), トランスジェニックマウス遺伝子突然変異試験 (*in vivo*) で試験解析を行った。またローカルQSARモデル(StarDrop<sup>TM</sup>)の学習データを追加し香料の変異原性予測精度を向上させた(厚生労働科学研究費・食品の安全性確保推進研究事業)。

### 6. 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

ヒトリンバ芽球細胞TK6株とそれを親株とするDNA修復欠損株7種類の細胞について、ノンラベル化法による定量的プロテオミクスを行い、一遺伝子欠損による影響でタンパク質発現変動プロファイルが細胞生物学的機能にどのような変化をもたらすかを調べた(文部科学省科学研究費)。

### 7. 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。同コンストラクトを安定に導入したCHO細胞株を樹立し、転写介在型突然変異生成の基礎データの作成を開始した(文部科学省科学研究費)。

### 8. OECDプログラムにおいてTG (Test Guideline) とDA (Defined Approach) を開発するためのAOP (Adverse Outcome Pathway) 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FLO assayを基盤に、代謝を考慮した*in vitro*エピジェネティック変異原検出系が構築できる可能性を認めた(厚生労働科学研究費・化学物質リスク研究事業)。

### 9. 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

酵母凝集反応をメルクマールとしたエピジェネティック変異原検出系(FLO assay)の次世代化を目的に凝集遺伝子FLO1プロモーターの改変を試みた結果、感度上昇に繋がる可能性を持つ欠失変異を見出した(文部科学省科学研究費)。

### 10. 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

過酸化脂質による各種DNAポリメラーゼ改変Ames株の突然変異誘発性を検討した(一般試験研究費)。

### 11. 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

AAを飲水投与した*gpt delta*マウスの組織を用いて、DNA付加体量と遺伝子突然変異頻度の量的相関を調べた。また、レポーター遺伝子の回収効率を向上させた*gpt delta*ラット新規ラインの評価を行った(厚生労働科学研究費・食品の安全性確保推進研究事業)。

### 12. 国際動向に立脚した農薬代謝物の新たなリスク評価手法に関する研究

農薬代謝物の安全性評価手法として、EFSAのガイダンスのケーススタディを解析した。遺伝毒性の評価に用いる既存ツールの農薬代謝物の評価への適用性に関して、農薬の遺伝毒性の予測に関する既存のAmes変異原性予測QSARモデルの適用可能性について検証を行った。さらに、農薬代謝物やQSARの向上に資すると考えられる物質に対し、令和2年度は9化合物についてAmes試験を実施した(食品健康影響評価技術研究委託費)。

### 13. 雄性生殖細胞のDNA損傷と次世代個体のゲノム変異誘発に関する研究

ENUを投与した雄*gpt delta*マウスの次世代個体の全ゲノム解析によって*de novo*突然変異頻度を算出した。AAを投与した雄*gpt delta*マウスの精子におけるDNA付加体形成と遺伝子突然変異頻度を測定した。AA投与雄マウスと無処理雌を交配して次世代個体サンプルを取得し、親子の全ゲノム配列データを取得した（文部科学省科学研究費）。

### 14. 食品添加物安全性再評価・変異原性試験

指定添加物についてAmes試験13試験, *in vitro*染色体異常試験3試験, *in vivo*小核試験3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（うち1試験は前年度からの継続）を実施した（食品等試験検査費）。

### 15. アリストロキア酸の遺伝毒性PODの評価に関する研究

アリストロキア酸の*in vivo*遺伝毒性データをマルチエンドポイントで取得するため, *gpt delta*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, *Pig-a*試験, 肝臓小核試験を実施し, 用量反応データを解析した（一般試験研究費）。

### 16. DNAの損傷除去を決める塩基配列特異性の作用機序解明に向けた量子化学的挑戦

典型的な酸化DNA損傷である8-オキシグアニンが, DNA中に1分子, あるいは2分子形成したときのDNA修復酵素の活性中心, およびその近傍の水分子や塩類の数に関する情報を文献調査した（文部科学省科学研究費）。

### 17. 遺伝情報発現と遺伝子突然変異の相関

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ヒト培養細胞系への導入を試みた（文部科学省科学研究費）。

## 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及び食品用器具・容器包装のポジティブリスト制度化に係る毒性情報調査の行政支援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, 令和3年3月31日付けで小島肇第二室長が定年退官され, 4月1日付けで再任用研究員として着任した。令和3年4月1日付けで足利太可雄が第二室長に昇格した。昨年度より引き続き, 江馬眞元総合評価研究室長, 山添康食品安全委員会シニアフェロー, 菅野純元毒性部長, 小野敦岡山大学教授を客員研究員として, 山口治子愛知大学准教授を協力研究員として受け入れた。

学会受賞関連では, 小島第二室長が11月にWeb開催された日本動物実験代替法学会第33回大会において功労賞を受賞した。

国際会議および国際学会関連の出張に関しては, 新型コロナウイルス感染拡大の影響になり, 令和2年度開催予定の国際会議や国内外の学会等は全て中止, 延期またはWeb開催となったため該当する出張は無かった。6月には第47回日本毒性学会学術年会在が広瀬部長の年会長のもと, 山田室長事務局長, 井上室長事務局次長の協力により完全Web開催として執り行われた。

研究面では, 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, OECDプログラムにおいてTG (Test Guideline) とDA (Defined Approach) を開発するための有害性発現経路 (Adverse Outcome Pathway; AOP) に関する研究, 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, 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, 定量的構造活性相関手法 (QSAR) 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おして、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毒性的懸念の閾値（TTC）アプローチの適用性などの研究を行っている。令和2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QSAR及びカテゴリーアプローチの実用化に関する研究

反復投与毒性について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、神経毒性を対象に化学構造と毒性機序に基づいて毒性物質をグループ化し、その領域を定義して、神経毒性をカテゴリーアプローチにより予測・評価するための基盤を構築した。さらに生殖発生毒性のデータベースを構築し、関連するキーイベント候補を抽出して、そのうちひとつについてAOPを開発することに成功した。体内動態予測システムの基盤整備では、PBPK（physiologically based pharmacokinetics）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

食品の器具・容器包装物質の反復投与毒性データベースを構築した。次いで、カテゴリーアプローチの活用による反復投与毒性の予測事例を作成して適用可能性があるケミカルグループを提案した。構造活性相関モデル、TTCと合わせて、器具容器包装関連物質のリスク評価への*in silico*有害性予測評価手法の適用について、手法と利活用に応じた留意点や適用可能範囲をまとめた。[食品健康影響評価技術研究委託費]

#### (3) ヒト用医薬品の環境影響評価のための環境影響試験の実施とQSARを用いた予測システムの開発に関する

研究

医薬品の環境影響に関わる試験データを収集したデータベースを更新した。藻類の毒性QSARモデルの適用性と予測性能を評価すると共に、カテゴリーアプローチの利用が適切と考えられるグループを同定した。以上の結果をもとに、藻類の慢性毒性値をスクリーニングレベルで予測するためのワークフローを構築した。[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

平成30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。令和2年度は、変異原性予測モデルの運用環境の構築、反復投与毒性予測モデルの構築及びその予測精度の検証、安全性予測判断に有用な文献等テキスト情報検索機能のパイロット構築及びその検索精度の検証を実施し、今後の課題を整理した。[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、「化学物質等の検出状況を踏まえた水道水質管理のための総合研究」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。令和2年度は、水道水中の目標値が設定されていない要検討項目について、6物質の目標値試算を行った。国内外で関心の高い有害物質（パーフルオロオクタン酸等）の目標値導出にむけたPBPKモデル適用方法に対する情報収集整理を行った。[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。平成30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、令和2年度は、本研究班の取り纏めを行うと共に、気管内投与における2年間の間欠曝露実験を終了し、肺がんの発生率については、2年間の連続吸入曝露試験の結果と同レベルの誘発

率を確認できた。一方、中皮腫の発生については、短期間気管内投与後の2年間観察試験の結果と同様のレベルであった。[厚生労働行政推進調査事業費補助金]

令和2年度から開始した「食品及び食品用容器包装に使用される新規素材の安全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、FDAのワークショップ「FDA's NanoDay Virtual Research Symposium」(2020.10.9)、「SOT FDA Colloquia on Emerging Toxicological Science:Challenges in Food and Ingredient Safety」(2021.4.8)に参加し、ナノテクノロジーの現状やFDAの科学的な根拠に基づくナノテクノロジーの規制政策、ナノテクノロジーのレギュラトリーサイエンス研究の概要に関する調査を実施した。また、EFSAの科学ネットワーク主催による「食品と試料のナノテクノロジーに関するネットワーク会議」に関する調査を行い、EFSAの新ガイドライン(2018年)を捕捉するテクニカルガイダンス案についての議論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、令和2年度は二酸化チタン素ナノ粒子およびマグネタイトについて、実験および新規測定データの取得や厚生労働科学研究成果データベースMHLW GRANTS SYSTEMへの公表分や関連文献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]

「ナノマテリアルの短期吸入曝露等による免疫毒性に関する*in vitro/in vivo*評価手法開発のための研究」の研究課題では、*in vitro*研究において銀ナノ粒子や二酸化チタンナノ粒子によるTHP-1細胞の活性化や細胞への取り込み、抗原提示細胞株THP-1等に与える影響の検討や細胞への取り込み、*in silico*解析に向けた物理化学的性状データの取得と有害性データの情報収集、および*in vivo*研究として、特殊な形状を有する二酸化チタンナノ粒子の短期吸入曝露試験を開始した。[厚生労働科学研究費補助金]

さらに、「脳CPT1をターゲットとする薬物輸送：肥満及びがん克服に向けた新規ナノ医療ベースアプローチ」に関するナノ医療イノベーションセンターによる国際共同研究に参画し、「医薬品開発における毒性学的研究」を分担研究として、抗がん剤を含めた医薬品等の副作用等の効率的な評価・予測に資するため、上皮間葉転換に関連する遺伝子発現分子ネットワークを解析した。[医療研究開発推進事業費補助金]

#### 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) 安全性評価の高度化と迅速化に資する新規代替試験法の開発と国際標準化に関する研究

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

1) Bhas 42細胞形質転換試験法(Bhas 42 CTA),  
2) 皮膚感作性試験代替法 Interleukin-8 Reporter Gene Assay(IL-8 Luc assay), 3) エストロゲン受容体(ER)結合親和性化学物質の検出のための、ヒト組換えエストロゲン受容体(hrER) *in vitro*試験法に関する性能準拠試験法ガイドライン(TG493)また、光毒性試験の総説(光安全性評価の現状と課題)を日本薬学会誌(YAKUGAKU ZASSHI)に掲載した。[一般試験研究費]

- (2) 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

日本が開発したテストガイドライン2件、「AR STTA法: AR-EcoScreen™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(TG458)」と「皮膚感作性試験代替法 アミノ酸誘導体反応試験(ADRA)(TG442)」の改定が2020年6月に採択された。AOPに関しては、「Inhibition of Calcineurin Activity Leading to impaired T-Cell Dependent Antibody Response」が日本発のAOPの一つとして、2020年12月に内定となった。[厚生労働科学研究費補助金]

- (3) 医薬品等の動物試験代替法の開発及び国際標準化等に関する研究

本研究において作成した培養角膜モデルを用いた眼刺激性試験代替法による医薬部外品・化粧品ガイダンスが厚労省から発出された。ICCRワークショップにおいて、皮膚刺激性試験代替法による事例研究を発表した。LbL 3D-Skin SITのバリデーショ報告書を作成し、第三者評価に進めた。[医療研究開発推進事業費補助金]

- (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

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、海外動向の情報収集に務めた。[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による予測性試験法の確立と国際標準化

化学物質のIL-2転写活性抑制試験のバリデーショ



ン報告書を完成し、第三者評価に進んだ。化学物質のIL-1 $\beta$ 転写活性抑制試験の再現性を国際バリデーション研究にて実施し、実験を終了した。[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。令和2年度は、ICH Q3Dガイドラインの継続専門家作業部会において経皮曝露の許容1日曝露量(Permitted Daily Exposure; PDE)設定におけるAppendix作成と金、銀及びニッケルのPDEエラー修正について、STEP2に達した。ICH Q3Cガイドラインの専門家作業部会において、追加3溶媒のPDE設定のSTEP3の合意に達した。[医療研究開発推進事業費補助金]

#### 6. 家庭用品規制法における有害物質の指定方法のあり方に関する研究

家庭用品中の化学物質の毒性情報の収集方法については、基本的には化審法のスクリーニング評価で採用されている方法で、情報が十分得られなかった場合は最近改訂された政府向けGHS分類ガイダンスに示された情報源も調査し毒性情報を収集することを提案した。また、グループ評価が必要となった場合の対応法(既存のグループ評価結果の採用または独自のグループ評価の実施)を提案した。[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3-methylpentane, isooctane, isononane, ethyl (dimethyl) (tetradecyl) ammonium ethyl sulfateの人体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. 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

平成30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。令和2年度は、医薬品による臓器障害等毒性評価法の開発に資するため、5種類の医薬品による遺伝子発現データを基に分子ネットワーク変動を

解析し、相互作用の予測されるmicroRNAを同定した。

#### 9. 家庭用品中の有害物質の規制基準に関する研究

家庭用品規制法により「検出されないこと」とされている有害物質のうち、(トリス(2,3-ジブロモプロパン-1-イル)ホスファート及びビス(2,3-ジブロムプロピル)ホスフェイト化合物について、有害性情報の詳細を毒性項目及び曝露経路毎にまとめ、評価値案の導出を試みた。[厚生労働科学研究費補助金]

#### 10. バイズ推定を活用したベンチマークドーズ法の評価手法検討と国際動向の研究

国外のリスク評価機関等で開発されたベンチマークドーズソフトウェアの性能の比較検討を行い、バイズ推定法の活用に関して検討すべき点を整理した。[食品健康影響評価技術研究委託費]

### 業務成績

#### 1. 化審法の審査に関する支援業務

##### (1) 既存化学物質安全性点検支援

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

##### (2) 新規化学物質の評価に関する支援

化審法新規化学物質データベースに申請データ及び構造データを入力し、試験結果を基にした評価作業のサポートを行った。新規化学物質の審査の補助とするため、令和2年度は、165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、令和2年度は、106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、これまでに収集した89物質の毒性情報を再確認し、その情報に基づき有害性評価値を導出した。また、新たにリスク評価Iの対象となった4物質の情報を収集した。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、3物質の有害性評価書案の作成を行った。

##### (5) 残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約(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、分析、評価資料作成

POPs条約のための「第15回残留性有機汚染物質検

討委員会」において廃絶対象物質（付属書A）への追加を提案国会議に勧告することが決まったペルフルオロヘキサンスルホン酸（PFHxS）とその塩及びPFHxS関連物質についての毒性情報を収集・整理し、重要なエンドポイント毎に毒性評価値の算定を行った。

## 2. 既存化学物質のリスク評価の高度化に資する最新毒性情報収集

既存点検化学物質の試験報告書のうち5物質についての概要を英文化し、IUCLID形式のロバストサマリを作成した。ベンゾトリアゾール紫外線吸収剤の遺伝子発現情報を収集し、解析準備をした。また、OECDのAOPプロジェクトにおいて開発したヒストン脱アセチル化酵素阻害から精巣毒性に至るAOP212の専門レビューが終了し、6月のEAGMSTで承認後、外部レビューサブグループの確認及び12月のEAGMSTを経て、WPHA/WNTの採択へ進んだ。

## 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

- 1) WHOのIPCSに参画し、ICSCについて77件を翻訳、公開した。
- 2) OECD TGについて令和2年度は11件を翻訳、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、19種の分岐型ノニルフェノールについて、物性、急性毒性、刺激性及び既存規制分類に関する情報を収集・

評価し、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。また、令和2年度は米国急性曝露ガイドラインレベルを3件翻訳、公開した。

## 6. 合成樹脂製器具・容器包装のポジティブリスト制度に係る溶出化学物質の毒性情報調査

令和2年度は前年度までに実施した欧米のポジティブリスト掲載物質に関する毒性調査において、情報が得られなかった物質を対象にし、OECD QSAR Toolboxを用いて検索した類縁物質の遺伝毒性及び反復投与毒性の収集整理を行った。また、国内の既存化学物質リストを整備するために、QSARにより対象物質の変異原性を予測すると共に、欧米のリスト収載物質及び日本独自物質について遺伝毒性の専門家判断を引き続き実施した。さらに、食品用器具・容器包装に関する有識者による委員会では、国内の既存化学物質のリスクアセスメントポリシー案を作成するため、日本独自物質のうち食事中濃度区分Ⅱ及びⅢと推定される物質についての課題を抽出した。

## 7. 発熱性物質試験の代替に関する調査

発熱性物質試験代替法を開発するにあたり、動物実験結果を検証し、グラム陽性菌の産出する発熱性物質の強度を調査した。