

令和3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

人類と新型コロナウイルス感染症との共存は令和3年で2年目を迎えた。日本では令和2年1月に国内最初の感染者が見つかった以来、1年間で3度の感染の波を経験し、その度に緊急事態宣言が発出された。令和3年3月に3度目の緊急事態宣言が解除され、収束の気配を見せていたが、新たな変異株の出現により、再び感染が拡大し、4月に緊急事態宣言（東京都）、または蔓延防止等重点措置（神奈川県）が出された。その後も感染は一進一退を繰り返し、令和4年1月にはこれまでで最大の感染者をもたらした第6波が到来し、再び蔓延防止等重点措置が取られた（東京都、神奈川県）。一方、この間、新型コロナウイルス感染症に対するワクチン開発・接種も進み、感染者数に比べ、死者や重症者数が減ってきたことから、段階的に社会経済活動の正常化に向けた取り組みが進んだ。7月末には1年延期された東京オリンピックが無観客で開催され、その後、スポーツ観戦や大型イベント等も徐々に解禁された。令和4年3月には蔓延防止等重点措置は解除となり、徐々に通常の生活が戻りつつある。

国立衛研では令和3年度当初は前年度に引き続き、感染拡大の防止のため職員に時差出勤、ローテーション勤務、テレワーク等を推奨したが、11月以降は所内での感染状況と社会情勢を鑑み、これら措置の積極的推奨を取り消した。その後、職員の多くはほぼ通常通りの勤務を行った。それでも、所外での学会活動や、各種委員会等の対面での開催の機会は減り、人的交流が著しく制限された。一方、対面会議に替わりオンラインでの会議が主流となったため、国立衛研の大小ほとんどの会議室はオンライン会議が可能となるようにモニターや通信機器を整備した。今後、ポストコロナ社会においても、オンラインでの会議が続くことが予想される。

国立衛研はこの新型コロナウイルス感染症に対して、レギュラトリーサイエンス研究を通じて厚生労働行政を支援した。令和2年度に大型の補正予算を獲得し「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。研究チームは①新型コロナ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、医薬安全科学部）、②新型コロナ診断薬評価チーム（遺伝子医薬部、生物薬品部、医薬安全科学部、食品衛生管理部）、③新型コロナ治療

薬開発・情報発信チーム（生薬部、薬品部、毒性部、病理部、医薬安全科学部）からなり、それぞれのチームが令和2、3年度で多く研究成果を得た。これら研究成果を広くアピールするため、8月に「新型コロナと戦う国立衛研のレギュラトリーサイエンス」というテーマで公開シンポジウムをオンライン開催した。また、これら研究成果は、論文、ホームページ等でも継続的に公表している。

令和3年度、新型コロナ関連の特筆すべき行政対応として新型ワクチンに混入した異物の調査が挙げられる。8月下旬、複数のワクチン接種会場でモデルナ社製新型コロナウイルスワクチンの未使用バイアル内に目視可能な異物混入が報告され、当該ロットの製剤の使用が見合わされ、自主回収された。国立衛研は厚生労働省・監視指導麻薬対策課より回収ロットの異物調査の依頼後、直ちに対応を行った。まず副所長が中心となり薬品部、生物薬品部、生薬部、医療機器部、生活衛生化学部で調査チームを組織し、試料の受け入れから、分析法まで緊急に準備した。試料受け入れ後、直ちに分析を行った結果、異物は50～550 μmの多様なサイズ、形状を有するステンレス鋼であることを確認した。これら異物はワクチン製造ラインの金属部品の設置不具合による摩擦によって金属部品が剥離し、生成したと考えられた。ワクチン接種を介した異物による健康被害の報告はないが、製造業者には同様の事象が生じないよう適切な是正・再発防止措置を求めた。本分析調査では試料到着から1日で異物をほぼ同定し、チーム結成からわずか1ヶ月で厚生労働省に調査報告書を提出、その4ヶ月後には本調査に関する論文投稿に至った。このように緊急の案件に対して複数の部が柔軟に対応し、迅速に問題の解決を行えることが国立衛研の誇るべき優位性であり、研究者間の風通しの良さを示すものである。

別の緊急案件としては6月に富山市内で発生した集団食中毒がある。市内の小・中学校、保育所の児童生徒、園児約1900人が腹痛、下痢、嘔吐、発熱の症状を示した大規模食中毒事件で、原因食品として学校給食で提供された牛乳が疑われた。国立衛研は厚生労働省・食品監視安全課の依頼を受け、原因物質の調査検討を行った。衛生微生物部が約7ヶ月にわたって調査を行い、食中毒の原因は大腸菌OUT（OgCp9）:H18であることを突きとめ、厚生労働省に報告した。尚、本大腸菌の病原性に関しては現在、調査継続中である。

また、東日本大震災時の原子力発電所事故後、すでに10年以上が経過するが、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、一部の外国の日本産食品の輸入制限は続いている。このため、食品部、生

学部が中心となり、食品の残留放射線物質のモニタリングと放射線汚染の軽減化に関する研究業務を実施してきた。近い将来、処理水の海洋放出も開始され、風評被害が再燃する可能性があるため、これら業務は継続的に実施する必要がある。

一方、緊急事態においても国立衛研の本来ミッション、すなわち「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）」を揺るぎなく遂行した。国立衛研は現在4つの研究の柱、すなわち①先端的医薬品・医療機器の開発を支援するレギュラトリーサイエンスの強化（健康・医療戦略等への対応）、②食とくらしの安全、化学物質安全研究の拡充、③国として不可欠な試験・検査への対応（健康危機管理への対応）、④医薬品・食品・化学物質3分野の融合研究（情報科学研究の推進）を重点課題として設定している。これら課題に対して、令和3年度においても医薬品・医療機器・再生医療等製品分野、食品安全・生活衛生分野、安全性生物試験分野、安全情報・基礎支援分野、及び総務部のすべての部門において試験・研究・調査等の多くの業務を遂行した。

このうち医薬品の分野では、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）と緊密に協力し、研究業務を推進した。特にAMEDの創薬基盤推進研究事業は医薬品開発の隘路を打破するという行政要求に対応するために、複数の企業からの開発ニーズに基づき産官学の協力体制で実施する研究事業である。国立衛研が主導する本研究事業の一つである「革新的な医薬品・医療機器等の最適な実用化促進のための評価技術基盤の開発」には、約50名の国立衛研および大学の研究者と、約90の企業からの研究者が参画し、平成29年から開始され、5年間の研究期間をもって令和3年度で終了した。その研究成果は論文や学会発表等の学術的貢献だけでなく、医薬品の公的規格や医薬品開発のガイドライン等に反映され、医薬品開発のレギュラトリーサイエンスに大きく貢献した。今後も国立衛研はAMEDと連携し、レギュラトリーサイエンス研究分野で日本の健康医療戦略を牽引する所存である。尚、本研究事業の研究成果発表会を3月に開催した。

また、政策研究（インハウス研究）として前年度に引き続き、①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（安全性予測評価部、生物薬品部、生薬部、生活衛生化学部、食品部、有機化学部、安全情報部、医薬安全科学部）、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（遺伝子医薬部、生化学部、病理部）、③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（薬品部、生物薬品部、生薬部、衛生微生物部、有機化学部）、④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（毒性部、安全性予測評価部、センター長）を遂行した。

これら研究業務の遂行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3年度、4年度とも4名の削減を求められた。一方、増員に関しては、令和3年度、4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3年度は201名、4年度は202名となり、平成30年度には198名にまで落ち込んだ定員は、平成28年の水準まで回復した。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4室、一人室長の室は21室あり、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。

予算面では、令和3年度は間接経費の増額が認められたことや、支出が比較的安定していたことから余裕のある運営をすることができた。このため、共通性の高い研究機器の購入や設備整備を充実することができた。また、用賀跡地の庁舎解体・撤去工事は令和3年度で終了の予定であったが、予想外の地下埋設物等の撤去のため工期が遅れ、工事終了は令和4年度末の見込みとなった。

令和3年度に国立衛研全体が取り組んだその他の主な活動は次の通りである。

- (1) 研究活動の活発化：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、14大学院と連携協定を締結し、研究教育活動を実施した。所内研究委員会は外部の著名な研究者を講師として招き、特別講演会を3回開催した。また、所内研究の相互理解と若手研究者の研究意欲の向上を目的として衛研例会を再開した。令和3年度は新たに室長、もしくは主任研究官に昇任した6名が講演を行った。レギュラトリーサイエンスの実行には自身の研究の専門性だけでなく、広い視野と知識を必要とするため、所員同士がお互いの研究内容を知ることが非常に有意義であり、次年度以降も衛研例会の開催を推進することになっている。また、年度末には定年退職を迎えた研究部長の退職者講演会を開催した。
- (2) 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、大学や公的研究機関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、実施した。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2名受け入れた。しかしながら本リサーチレジデント制度は近い将来、廃止の予定であり、新規の受け入れは不可能で、今後別の手段での博士研究員の獲得を考える必要がある。

- (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、新型コロナウイルス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等を用いて実施した。
- (4) 研究活動の広報：①先に述べたように8月に「新型コロナと戦う国立衛研のレギュラトリーサイエンス」と題した国立衛研シンポジウムをオンラインで開催した。②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昨年度に引き続き中止となった。代替企画とし令和2年度から国立衛研はホームページ上に「国立衛研クイズ」を公開しているが、令和3年度には内容を更新し、児童・生徒がサイエンスに触れる機会を創出した。③国立衛研のホームページ自体も見やすくリニューアルした。新型コロナウイルスに関する情報に関しては、国際機関や各国政府機関が発信する情報をリンクするだけでなく、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の情報も随時更新した。
- (5) 機関評価：令和3年度は3年に1度の研究開発機関評価の年に当たる。平成30年度～令和2年度までの3年間の研究機関活動、および研究開発課題が評価された。ここ2年間の機関評価は書面、もしくはオンラインでの開催であったが、12月に3年ぶりに対面での機関評価委員会を開催した。評価結果はホームページに掲載した。
- (6) 全国衛生化学技術協議会（全化協）：令和3年度の第58回全化協は名古屋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、前年に引き続き紙上及びオンラインで開催した（11月25,26日）。このような状況にもかかわらず112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3年度の所員の海外出張は、前年度同様ゼロであった。

令和3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、農林水産庁、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厚生・衛生行政に貢献した。尚、国内外のほとんどの会議はオンラインで実施された。

学会等の学術活動に関しては規模の縮小や開催方法等の変更はあったが、多くの学会は前年度よりは例年に近い形で開催することができた。この学術活動についても令和3年度も国立衛研の職員の功績が多く認められた。学会賞等の受賞としては、安全性予測評価部の広瀬明彦前部長が日本毒性学会・学会賞を、食品衛生管理部の朝倉宏部長が日本食品衛生学会・学術貢献賞を、安全情報部の畝山智香子部長が日本リスク学会・グッドプラクティス賞を、遺伝子医薬部の鈴木孝昌室長が日本環境変異原ゲノム学会・学会賞を、有機化学部の三澤隆史室長が日本薬学会関東支部・奨励賞と日本ペプチド学会・奨励賞を、食品部の菊地博之主任研究官（令和2年度）、志田静夏主任研究官、および食品添加物部の阿部裕主任研究官が日本食品化学学会・奨励賞を、衛生微生物部の新井沙倉研究員が日本獣医学会学術集会公衆衛生分科会・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、薬理部の諫田泰成部長他が第23回韓日薬理学会合同セミナー・ベストポスター賞を、生薬部の内山奈穂子室長他が日本生薬学会第67年会・ポスター優秀発表賞を、生活衛生化学部の河上強志室長他が第51回皮膚免疫アレルギー学会・優秀演題賞を、病理部の石井雄二室長他が日本環境変異原ゲノム学会第50回大会・ベストプレゼンテーション賞と第38回日本毒性病理学会学術集会・最優秀会長賞を、食品添加物部の増本直子主任研究官他が第5回日本食品化学学会島津製作所・論文賞と第62巻食品衛生学雑誌・論文賞を、同じく食品添加物部の西崎雄三主任研究官他が第16回日本食品化学学会・論文賞と日本食品化学学会第27回総会・若手優秀発表賞を、病理部の高須伸二主任研究官他が第38回日本毒性病理学会学術集会・食品安全優秀発表賞を、同じく病理部の赤根弘敏主任研究官他が第80回日本癌学会学術総会・JCA若手研究者ポスター賞を、生物薬品部の青山道彦研究員他が、第28回日本免疫毒性学会学術年会・年会賞（ポスター発表）を、医薬安全科学部の塚越絵里研究員他が第42回日本臨床薬理学会学術総会・優秀演題賞を、それぞれ受賞した。

以上、令和3年度も緊急対応に加え、これまで同様、医薬品・医療機器・再生医療等製品、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で来た。引き続き、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視野に入れながら、健康危機発生時の緊急対応も含めレギュラトリーサイエンス研究に取り組んで行く所存である。

総 務 部

部 長 橋 本 昌 浩
前部長 山 口 貴 久

1. 組織・定員

令和2年度末定員は、200名であったが、令和3年度においては、①先駆的バイオ医薬品の迅速承認に対応した品質評価手法開発に係る研究業務の強化に伴う新規増として1名（研究員・研2級）、②緊急時対応を念頭においた診断薬・診断システムの信頼性確保に係る研究業務の強化に伴う新規増として1名（研究員・研2級）、③輸出拡大における食品衛生上の規制の対応に係る研究業務の強化に伴う新規増として1名（主任研究官・研3級）、④連続生産により製造される医薬品原薬の品質評価法開発に係る研究業務の強化に伴う新規増として1名（研究員・研2級）、⑤小実験動物用「MRI」を用いる非臨床安全性評価の合理化に係る研究業務の強化に伴う新規増として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3年度末定員は指定職2名、行政職（一）27名、研究職172名、計201名となった。

2. 人事異動

- (1) 令和3年7月1日付けで堤智昭食品部第二室長が同部長に昇任した。
- (2) 令和4年3月31日付けで山口貴久総務部長が退職し、同日付けで合田幸広所長が同部長の事務取扱となり、同年4月1日付けで橋本昌浩国立研究開発法人日本医療研究開発機構総務部長が同部長に就任した。
- (3) 令和4年3月31日付けで袴塚高志生薬部長が定年退職し、同年4月1日付けで伊藤美千穂京都大学大学院薬学研究科准教授が同部長に就任した。
- (4) 令和4年3月31日付けで葩島由二医療機器部長が定年退職し、同年4月1日付けで山本栄一薬品部第二室長が同部長に昇任した。
- (5) 令和4年3月31日付けで佐藤恭子食品添加物部長が定年退職し、同年4月1日付けで杉本直樹食品添加物部第二室長が同部長に昇任した。
- (6) 令和4年3月31日付けで広瀬明彦安全性生物試験研

究センター安全性予測評価部長が定年退職し、同年4月1日付けで増村健一安全性生物試験研究センター変異遺伝部第三室長が同部長に昇任した。

3. 予 算

令和3年度予算の概要は、別紙のとおりである。

令和3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3億9千8百万円が認められた。

また、特殊要因として「世田谷庁舎の処分に要する費用」9億6千9百万円が認められた。

「医薬品等規制行政に直結する政策研究費」については、令和2年度に終了する課題はないものの1課題を新規要求したが、認められなかった。

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3年度は、厚生労働科学研究費補助金620,632千円（155課題）、文部科学省所管の研究費120,141千円（106課題）及び日本医療研究開発機構（AMED）補助金1,365,614千円（174課題）等、総計2,106,387千円（435課題）について、機関経理を行った。

5. 国際協力

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

令和3年度においても新型コロナウイルス感染症の影響により外国出張が困難な状況であったため、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3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年度より実施しており、令和3年度は8月27日（13:00～17:00）に開催した。

令和3年度のテーマは「新型コロナと戦う国立衛研のレギュラトリーサイエンス」であり、国立衛研の各部の

職員を講演者とし実施した。また、新型コロナ感染拡大初期から各部を横断した研究プロジェクトチームを組織し、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や治療薬の開発に資する評価法等の研究に取り組んできた国立衛研の成果を紹介した。

令和3年度の開催は当所共用会議室に加え、オンライン開催も実施し、外部機関の研究者等を含む428名が参加した。

一般市民を対象とした一般公開については、毎年1回実施しており、令和3年度は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、川崎市のキングスカイフロント協議会主催の「キングスカイフロントクイズ」に参加した。

令和3年度予算額

事 項		令和2年度 (A)	令和3年度 (B)	対前年度差 引増△減額 (B)-(A)
		(千円)	(千円)	(千円)
一般会計				
(組織)	厚生労働本省試験研究機関	5,057,117	4,185,288	△ 871,829
	うち裁量の経費（施設整備関係経費、競争的資金間接経費見合いを除く）	972,225	974,351	2,126
(項)	厚生労働本省試験研究所共通費	4,033,100	3,018,649	△ 1,014,451
	うち裁量の経費	147,979	146,847	△ 1,132
	国立医薬品食品衛生研究所に必要な経費	4,033,100	3,018,649	△ 1,014,451
	既定定員に伴う経費	1,938,623	1,892,958	△ 45,665
	定員削減に伴う経費	0	△ 15,717	△ 15,717
	増員要求に伴う経費	0	18,598	18,598
	振替定員に伴う経費	0	△ 4,802	△ 4,802
	国立医薬品食品衛生研究所運営経費	1,980,765	1,013,900	△ 966,865
	うち特殊要因（世田谷庁舎の処分に要する費用）	(1,934,363)	(968,847)	(△ 965,516)
	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	1,013,781	1,156,403	142,622
	うち裁量の経費（競争的資金間接経費見合いを除く）	814,010	817,268	3,258
	国立医薬品食品衛生研究所の試験研究に必要な経費	1,013,781	1,156,403	142,622
	国立医薬品食品衛生研究所運営経費	68,962	72,209	3,247
	基盤的研究費	123,039	123,050	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	97,388	97,388	0
	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	258,591	397,955	139,364
	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	15,234	15,234	0
	医薬品等規制行政に直結する政策研究費	122,950	122,950	0
(項)	血清等製造及検定費	10,236	10,236	0
	うち裁量の経費（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。

非常勤職員として令和4年3月31日付で富田奈緒美氏および小番麻里氏が任期を終了した。派遣職員として令和3年12月31日付で富永憲子氏が任期を終了し、令和4年1月11日付で宮辻恵氏が採用された。

海外研究留学として、原矢佑樹主任研究官は、米国・メリーランド州の米国衛生研究所における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と研究を終え、令和3年10月より第四室の業務に復帰した。

業務実績

1. 一斉取締試験

定量試験（128件）：ドネベジル塩酸塩を含有する内服剤15品目、オザグレルナトリウムを含有する注射剤27品目、イリノテカン塩酸塩水和物を含有する注射剤18品目、オフロキサシンを含有する点眼剤13品目、クロモグリク酸ナトリウムを含有する点眼剤12品目、ケトチフェンフマル酸塩を含有する点眼剤9品目、デキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウムを含有する点眼剤8品目、プラバスタチンナトリウムを含有する錠剤19品目、プラノプロフェンを含有する点眼剤7品目。

溶出試験（87件）：ガラントミン臭化水素酸塩を含有する錠剤30製剤、セレコキシブを含有する錠剤24製剤、ゾルピデム酒石酸塩を含有する錠剤18製剤、ロピニロール塩酸塩を含有する錠剤・口腔内崩壊錠・徐放錠15製剤。

純度試験（19件）：プラバスタチンナトリウムを含有する錠剤19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。8成分の精神神経用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、166の新規データシートと288件のデータシート改訂版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、62機関につき、外部精度管理としてISO17025に準拠した医薬品分析の技能試験を、クロラムフェニコールを用いて実施した。なお、PIC/S申請に対応した公的認定試験検査機関32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3年度の開催は、新型コロナウイルス感染症の流行を鑑みて講義はオンライン、製薬工場への臨地実習はオンサイトで実施された。また、初めてハイブリッド形式の臨地実習を一部の製薬工場を用いて導入した。

5. その他

新型コロナワクチンへの粒子混入問題に関する調査のうち検体の管理および画像情報の取得を分担した。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。

医薬品等行政評価・監視委員会、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・生活衛生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・生活衛生局監視指導・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。

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。

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（シャーガス病）用の国内未承認薬であるLampit錠（有効成分：ニフルチモックス）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錠剤中のニフルチモックスの分布を調べた。さらに、アフリカトリパノソーマ症の治療薬であるOrnidyl注射液（有効成分：エフロロニチン）の定量条件の開発を行なった。（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並びに連続生産におけるプロセス解析工学（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、でんぷん糖化過程等の連続モニタリング手法について実装化に向けた治具を開発した。また、開発した工程解析用小型ラマン分光器について実装化に向けた改良を行った。近赤外イメージング技術を用いた製剤均一性評価について、イメージ内のばらつきを指標に用いることにより評価が可能であることを示した。（AMED／創薬基盤推進研究事業）。開発したテラヘルツ波センシング技術の標準的活用に向けて、種々の医薬用化合物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）。

製錠工程及び原薬フロー合成工程におけるプロセス解析工学（PAT）の確立に向けた、小型センシング装置を導入するための治具の開発を行った。（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。透過ラマン分析法を用いた製剤中の有効成分の定量法の精度向上のために、システム適合性の導入が必要であることを示した。また、製剤中の結晶多形の定量のための簡易的解析手法を開発した。また、溶出性の遅延の原因として考えられた崩壊剤の分布について、ラマンイメージング技術を用いて検証を行い、混合不十分である錠剤では崩壊剤の分布の偏りが生じ、これが溶出不良の原因となることを示した。（科学研究費補助金）。数種類のアミノ酸について、ppmレベルの不純物を混入した結晶を作成し、構築した高分

解能テラヘルツ波発振器の検出能を評価した。（科学研究費補助金）。

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生薬ブシ配合漢方処方定量指標成分である毒性を有するブシモノエステルアルカロイド3成分について、安定な安息香酸を定量標準物質としてHPLCで定量する際の相対モル感度係数（RMS）の算出を行った。（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。②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、³¹P-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オーラノフィン、及びソフォスブビルを用いて、³¹P-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）。③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継続して検証を行った。（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）。④日本薬局方収載製剤を用いてテラヘルツ分光法を用いた有効成分の定量法に関する標準的アプローチを示した。（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薬局方での注射剤用バイアル等のガラス容器規定について、国際的な動向を踏まえ、日本薬局方への取り込み案を作成した。（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

3. 医薬品の有効性、安全性に関する薬剤学的研究

消化管内の医薬品移行における溶出挙動の評価モデルとして薬液移動型の溶出性評価を用いた検討を行った。（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-M13の生物学的同等性（BE）試験について、海外ガイドラインとのギャップ解析と共に、課題解決に向けた議論を行った。②局所皮膚適用製剤（半固形製剤）の後発医薬品の生物学的同等性試験の実施に関する基本的考え方を整理した。③溶出試験における品質の恒常性確認と生物学的同等性確保の役割を両立させるための各国の取り組みを整理した。（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)。合成ペプチド医薬品の製剤における品質評価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、モデル薬物及びその固体分散体について、高温領域での保存安定性実測値と低温領域における分子運動の温度依存性から、室温付近の物理的安定性を予測した。実測値との比較検証を行ったところ、この手法は、おおまかな物理的安定性の迅速な予測に使用できることが示された。また、熱刺激電流法によるエンタルピー緩和分析を行い、経過時間の長期化に伴う緩和時間の変化に関する知見を得た。(AMED／創薬基盤推進研究事業)。

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、日局参考情報にアルファ化の程度の評価試験法例として掲載予定の4試験法(鏡検、水可溶分、保水量、膨潤度)について、異なる製品グレード及びロット間で結果を比較検討した。いずれの試験法も高い繰り返し精度(変動係数:0.09未満)が得られたことから、これらの試験法は特性評価に適しており、日局に収載する参考情報として妥当であると考えられた。(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: モデル試料の分離条件の検討と実データを取得し、実データを用いた信頼区間算出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: モデル試料の安定性データの収集・取得、苛酷条件を含む短期間の安定性データの取得を行い、短期間の安定性試験データを用いて補外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: 周辺技術動向を調査した。(AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業)。

先進的分析法を用いた広範な医薬品等の微量不純物の管理に関する研究として、医薬品中の微量不純物のうち高リスクのDNA反応性不純物として、N-ニトロソジメチルアミン (NDMA) を主な対象として、当該不純物の混入の抑制、信頼性の高い評価・管理手法を検討した。ラニチジン不純物からNDMAが生成することを明らかにした。また、NDMAの高感度定量を目的とする単離精製法を開発した。(AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業)。

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として、ジクロフェナクNaを封入した溶解型マイクロニードルの作製法を確立した。共焦点ラマン顕微鏡を用いたケミカルイメージングによって、針部の薬物分布状態を明らかとした。(科学研究費補助金)。溶解型マイクロニードルの製造方法、品質特性及び関連するレギュレーションの現状について、総説として示した。溶解型マイクロニードルの基本性能評価を行うための、ポリビニルアルコールを主成分とするモデル製剤を試作した。外観、薬物含量及び物理的強度等の検討から、モデル製剤として活用可能であることを示した。(AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業)。

X線顕微CTによる製剤の非破壊3次元評価手法に関する研究として、ラニチジン塩酸塩の結晶多形2種をモデルとして、X線マイクロコンピューター断層撮影法(X線CT)とラマン分光法を組み合わせた、錠剤中の薬物結晶形の識別及び空間分布の非破壊評価法を開発した。さらに、X線CTにより、ラニチジン粒子の密度に分布があることも判明した。本発見により、X線CTがイメージングツールであるだけでなく、結晶や製剤の物理化学的特性評価法であることも明らかになった。(AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業)。

5. 高機能性製剤の有効性・安全性に関わる品質特性および体内動態評価研究

新型コロナウイルスワクチンを代表例とする「ナノ粒子を用いた先端的ドラッグデリバリーシステム(DDS)製剤」の品質評価に必要な分析手法の開発および標準化を推進するための課題を整理した。有効性および安全性に関わる重要なナノ粒子特性としての「サイズ」および「表面修飾」に関する各種分析手法について、原理、利点、欠点、適用例、標準品、標準化文書などの網羅的情報を精査しながら、本領域における現状と課題を明らかにし、総説論文としてまとめた。(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て、原子間力顕微鏡法(AFM)を応用した新規手法を確立した。さらに本手法を用いて、ペプチドの両親媒性度の指標である疎水性モーメントが異なる複数のペプチド構造異性体の膜摂動力を定量評価した。膜摂動力の最適化が、細胞膜透過性が高くかつ細胞毒性の低い薬物キャリアペプチドの開発に応用できることを示し、本AFM手法の有用性を国際学術雑誌で発表した。(科学研究費補助金)。

6. 医薬品の品質保証に関する研究

知識管理とクオリティカルチャーに関するアンケート

を行い、回答を解析して取り纏めた。また、医薬品品質システム（PQS）の問題事例を収集し、PQS問題事例の解析及びPQS実効性評価チェックリストの作成を行った。（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）の合理化記載案に関するパブリックコメントの結果を踏まえて最終化を行った。この合理化記載例を事務連絡として発出した。また、化学医薬品の製造方法に関する承認後変管理実施計画書（PACMP）の作成に向けた議論を行った。（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-M13について、一般的な生物学的同等性試験デザイン（Tier 1）に関するドラフト作成に必要な調査を行った。（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3年度は、前年度に続きコロナ禍にあったが、2年間のパンデミックの経験により、国内での医薬品の開発・製造・安定供給の必要性が強く認識され、政府施策としてワクチン開発・生産体制強化戦略や緊急時薬事承認制度について議論が進む等、今後の新興再興感染症やその他の疾患の予防・治療のための創薬基盤整備を図る機運が高まった。バイオ医薬品に関しても、上記戦略の中で、バイオ医薬品・ワクチンのデュアルユースの製造設備といった技術的には難易度が高いと思われる新たなコンセプトも提示された。

規制関連では、令和3年10月29日にICH Q12「医薬品のライフサイクルマネジメントにおける技術上および規制上の考え方に関するガイドライン」に関する国内通知が発出され、承認後の様々な変更管理の円滑化に役立つ枠組みが示された。また、改正薬機法施行の一環として、これまで製造販売承認書における製造方法欄にのみ

認められていた軽微変更届け出対象事項が規格及び試験方法欄にも導入される等、ライフサイクルマネジメントの効率化のための取り組みが続いており、令和4年3月にステップ2に達したICH Q14「分析法の開発」とも連動して、医薬品の管理戦略構築と変更管理全般において、リスクベースの取り組みがより普及していくと考えられた。

新たな製品の承認に関して、令和3年は、18品目の新有効成分バイオ医薬品が承認され、うち11品目は抗体医薬品であった。抗体医薬品11品目のうち2品目は抗体薬物複合体、2品目は新型コロナウイルスに対する抗体であり、その他に、二重特異性抗体や、これまでにない標的分子やその受容体に対する抗体医薬品も含まれ、抗体医薬品の開発品目数の増加と多様化が更に印象付けられた。バイオ後続品は4品目が承認された。

このように、アンメットメディカルニーズを満たす新規バイオ医薬品の開発と、臨床上的有用性が確立されたバイオ医薬品に対する後続品の開発・普及への期待が高まる状況のもと、バイオ医薬品等に関するレギュラトリーサイエンス研究として、生物薬品部では以下のような研究と厚生労働行政への協力を行った。

新型コロナウイルスに関連する生物薬品部での研究としては、前年度に続き、厚労省事業による抗体検査の性能評価に関する研究や、AMED研究による治療用モノクローナル抗体の研究が進展した。本邦で2品目目として承認されたmRNAワクチンへの異物混入問題では、日局注射剤の不溶性微粒子試験第2法に関する研究成果を活用し、所内各部で連携して取り組んだ異物の評価に貢献した。

ICH Q12及び改正薬機法により設定された新しい規制ツールの一つであるPACMP（承認後変更管理実施計画書）については、欧米でバイオ医薬品での利用が多いシステムであり、本邦でもバイオ医薬品において有効活用されることが期待されることから、抗体医薬品原薬のスケールアップを伴う製造所追加に関するモックアップをAMED研究班で作成し、生物薬品部HPで公表した。規格及び試験方法への軽微変更届出事項の導入に関して、オリゴ糖プロファイルを例に対象事項の事例を検討し、厚生労働省事務連絡として発出された。

バイオ医薬品の品質評価に関する研究では、AMED創薬基盤推進研究事業における官民共同研究を継続し、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、宿主細胞由来タンパク質試験法、糖鎖分析法等に関する研究を行った。研究班での取り組みの成果として、バイオ医薬品の不溶性微粒子試験における有用性が期待されるフローイメーシング法や、N結合型糖鎖分析手順等に関する日局

参考情報案を作成した。多重特異性抗体に関する研究では、Fc結合性ペプチドを利用した新規標識手法により作製された抗体の特性解析や、低分子二重特異性抗体の生物活性等に関して、品質確保に有用な知見が得られた。また新たに、次世代抗体医薬品の品質確保に関する技術的研究として、クライオ電子顕微鏡を用いた解析、LC/MSを用いたMulti-attribute methodの活用、部位特異的に修飾された抗体薬物複合体の特性解析等の取り組みを開始した。

特筆すべき成果として、令和3年9月6～7日にオンライン開催された第28回日本免疫毒性学会学術年会において、青山道彦研究員が抗体薬物複合体の非標的細胞への取り込みと毒性に関するポスター発表“Fcγ receptor-dependent internalization and off-target toxicity of antibody-drug conjugate aggregates”を行い、第28回日本免疫毒性学会学術年会 年会賞を受賞した。本発表の内容は、Pharm Res. に原著論文としても受理・掲載された。

これらの他、バイオ医薬品の中でも新しいモダリティとなるエクソソーム製剤に関して、PMDA科学委員会「エクソソームを含む細胞外小胞（EV）を利用した治療用製剤に関する専門部会」の議論に協力し、確立すべき評価手法等について検討を進めた。

令和3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。鈴木、橋井、多田、石井による論文“The influence of antibody engineering on Fc conformation and Fc receptor binding properties: Analysis of FcRn-binding engineered antibodies and an Fc fusion protein”（mAbs 2021）では、FcRn親和性改変抗体とFc融合タンパク質について、水素重水素交換質量分析（HDX-MS）やFc受容体結合性解析を行い、これらの改変がFcの立体構造や機能に及ぼす影響を明らかにした。

柴田、原園、木吉、石井による論文“Quantitative Evaluation of Insoluble Particulate Matters in Therapeutic Protein Injections Using Light Obscuration and Flow Imaging Methods”（J. Pharm. Sci. 2021）では、市販タンパク質医薬品注射剤10製品について、含まれる微粒子をフローイメージング法と現行法である光遮蔽法で測定し、含まれる微粒子の特性（粒子径、形態、数など）を明らかにするとともに、フローイメージング法の有用性を明らかにした。

柴田、原園、石井らによる論文“日本薬局方注射剤の不溶性微粒子試験法 第2法 顕微鏡粒子計数法に関する検討”（医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2021）では、第2法顕微鏡粒子計数法（顕微鏡法）におけるフィルターの種類と照射方法の違いが計測結果に及

ぼす影響を評価すると共に、顕微鏡法でタンパク質に由来する不溶性微粒子を測定する際の留意点や問題点の一部を明らかにした。

青山、多田、石井らによる論文“Fcγ Receptor-Dependent Internalization and Off-Target Cytotoxicity of Antibody-Drug Conjugate Aggregates”（Pharm Res. 2022）では、抗体薬物複合体（ADC）の凝集体によるオフターゲット細胞毒性について評価を行い、ADCの凝集体はFcγRの活性化を介し、抗原を発現しない非標的細胞内に取り込まれることで高いオフターゲット細胞毒性を示すことを明らかにした。

柴田、西村、石井らによる論文“Evaluation of the analytical performance of anti-SARS-CoV-2 antibody test kits distributed or developed in Japan”（Bioanalysis 2022）では、新型コロナ患者血清を混合して調製した標準品を使って、国内で開発又は市販されている抗コロナ抗体検査キットの一斉性能評価試験を実施し、殆どのキットで新型コロナウイルスに対する抗体を検出可能で、測定の精度に大きな問題はないと考えられたが、各キットで陽性判定基準が異なることが明らかになった。

柴田、日向、石井らによる総説“バイオ医薬品の連続生産に関するPoints to Consider”（日本PDA学術誌GMPとバリデーション2021）では、産官学で構成されたワーキンググループでの議論に基づき、バイオ医薬品の連続生産の管理戦略を検討するにあたり考慮すべき主要な事項についてまとめた。現時点でバイオ医薬品に特化した連続生産に関するガイドライン等は発出されておらず、連続生産を導入するにあたり有用な指針となることが期待される。

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、引き続き、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、4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、安定供給には問題が生じており、その一部は海外からの原薬の供給の問題と言われている。バイオシミラーに関しても、国内での製造・品質管理体制を強化する必要があると考えられ、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、グルカゴン各条の確認試験(1)として設定されているペプチドマップ法において消化酵素として用いられる α -キモトリプシン試薬の特性について検討を行った。当該試薬のキモトリプシン活性及び残存するトリプシン活性の測定を行うとともに、両酵素活性の差異が得られるペプチドマップに及ぼす影響を評価し、試薬試液の規格について適切な記載内容を提案した。

2. 国際協力

WHO/NIBSCにより策定が進められている抗インフリキシマブ抗体国際標準品、及び、セツキシ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)の規制側トピックリーダーおよびICH M10(生体試料中薬物濃度分析法バリデーション)のラポーターを当部職員が務め、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

国立保健医療科学院薬事衛生管理研修コースの副主任および同コースの講師として、都道府県の薬事規制担当者の研修に協力した。

4. 大学との連携

大阪大学大学院薬学研究科、北海道大学大学院生命科学院、東京大学大学院工学研究科と連携し、講義・審査などを通して学生の指導を行った。また、明治薬科大学から研究生を受け入れ、実験を通じて指導を行った。高崎健康福祉大学薬学部、大阪大学大学院薬学研究科、京都大学メディカルイノベーション大学院、及び、明治薬科大学において、バイオ医薬品に関する講義を行った。

5. シンポジウム及び学術集会等の開催

令和3年12月2日に、衛研特別講演会として東京大学定量生命科学研究所免疫・感染制御研究分野の新蔵礼子教授に「腸内細菌叢制御のための経口IgA抗体医薬の開発」に関して講演頂き、新しいモダリティーとして開発が進むIgA抗体の特徴について最新の知見をもとに議論を行った。

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。第十八改正日本薬局方(令和3年6月7日厚生労働省告示第220号)では、これまでの研究成果を統合して作成した生物薬品関連「バイオテクノロジー応用医薬品(バイオ医薬品)の品質確保の基本的考え方〈G3-1-180〉」が収載された。

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)

動的光散乱法と超遠心分析法に関する共同測定を実施し、機関間差及び機種間差などの分析性能を評価した。フローイメージング(FI)標準的試験法案を最終化した。

2) 標準的な糖鎖試験法の開発(AMED 創薬基盤推進研究事業)

O-結合型糖鎖プロファイル法の共同測定を実施し、O-結合型糖鎖プロファイル法の分析手順を作成した。また技術の進歩に対応した日局糖鎖試験法の修正案を作成した。

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)

1) 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・定量法におけるバリデーション、システム適合性及び試験成立条件の要件を整理し、実施例を提示した。

2) 新たな試料調製条件を用いて、LC/MSによるバイオ医薬品製剤中のHCPの検出感度が向上することを確認した。

4) バイオ医薬品の力価試験法および分析法開発におけるAnalytical Quality by Design(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具体例を検討し、事例として示した。また、生物活性評価に用いられるバイオアッセイの信頼性確保に関する重要事項をまとめ、日局バイオアッセイ一般試験法の案を作成した。

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)

G2の糖鎖を持つFcとFc γ RIIIaとの複合体を調製し、東大との共同研究により結晶化を行った。得られたタンパク質結晶を用いてX線結晶構造解析を行い、構造を明らかにした。

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）

前年度に引続き、共同研究機関により収集された臨床検体由来抗体医薬品先行品及び後続品の糖鎖プロファイリングを行い、比較データを収集し、先行品と後続品で糖鎖プロファイルの変化の傾向に差異は認められないことを明らかにした。

- 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）

アフコシル糖鎖含量の異なる抗体医薬品モデル試料を用いて、FcγRIIIa受容体との結合、FcγRIIIa発現レポーター細胞の活性化、末梢血単核球に対する抗体依存性細胞傷害活性評価系を対象に、各評価系の分析性能に及ぼすFcγRIIIa遺伝子多型の影響と各評価系の生物活性の識別能を解析し、バイオ後続品の同等性／同質性評価に用いる生物活性試験の選択における留意事項を明らかにした。

- 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）

バイオ後続品について複数ロットを入手し、凝集体及び不溶性微粒子の他、電荷不均一性、糖鎖プロファイル、抗原及びFcγRに対する結合活性などの品質評価項目についてロット分析を行い、製品間差やロット間変動が認められたものの、品質に著しく影響しそうな変動は無いことを確認した。

- 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）

Lys修飾型及びCys修飾型ADCを測定対象として、インタクトMSによるヒト血漿中ADCの分子不均一性評価手法を構築するとともに、インキュベーション期間の異なるヒト血漿中ADCの薬物抗体比（DAR）の変化の解析に応用できることを確認した。

- 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）

Chemical Conjugation by Affinity Peptide (CCAP) 法によってペプチドをコンジュゲートした抗体と、キレート剤をコンジュゲートした抗体に関して、細胞アッセイ、熱安定性評価、親和性解析などの特性解析を行った。コンジュゲートによって、抗体分子全体の物理化学的性質や生物活性が顕著に変化する分子メカニズムを明らかにした。

- 11) 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）

国内で流通するバイオ後続品製剤の品質・安全性および供給に関する情報を収集した。一部の製品では出

荷調整が行われていることから、バイオ後続品においても、安定供給が課題となっていると考えられた。

- 12) 次世代抗体医薬品の実用化に向けた品質評価及び管理手法に関する技術的研究（AMED 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業）

次世代抗体医薬品等の製造に用いられる細胞基材について、先端技術を用いた評価法と海外規制動向に関する調査を行い、ICH Q5B, Q5Dガイドライン策定以降に課題となった事項を整理した。最新の技術及び規制動向を反映した細胞基材の開発・利用に関する指針作成を行うワーキンググループを構築した。

- 13) 質量分析を利用した次世代抗体の構造特性評価手法の確立（AMED 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業）

Multi-attribute Method (MAM) による次世代抗体の構造特性評価手法を確立する一環として、複数の市販抗体医薬品を分析対象として、自動分注装置を用いた自動前処理システムを構築した。

- 14) 微生物等を用いて創製される抗体医薬品の構造特性解析（AMED 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業）

これまでに構築してきたLC/MSを基盤とするペプチドマッピング及び糖ペプチド解析技術等により、研究班で創製された酵母由来の抗体関連タンパク質の結合糖鎖の構造、グリコフォーム、及びジスルフィド結合を明らかにした。

2. バイオ医薬品の有効性・安全性評価に関する研究

- 1) 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）

血中バイオ医薬品の濃度測定のための分析法最適化とバリデーション結果をもとに、LC/MSによる抗体医薬品の血中薬物濃度測定に関する技術的要件を取りまとめた。

- 2) 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）

前年度に構築した発現系を用いてBispecific T-cell Engager (BiTE) 型二重特異性抗体を製造し、SPR（表面プラズモン共鳴）法による抗原・免疫細胞受容体に対する結合親和性の評価、レポーター細胞を用いた抗原依存／非依存的な免疫細胞活性化能の評価、ヒト末梢血単核球を用いた標的抗原発現細胞に対する細胞傷害活性の評価を行い、測定原理の異なる生物活性評価手法の特徴について明らかにした。

- 3) バイオ後続品による有害事象の調査（一般試験研究費）

リツキシマブやアダリムマブ等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。

4) バイオ医薬品の国内外における有害事象報告状況の調査（一般試験研究費）

乾癬治療薬における真菌感染症の報告状況を調査し、ウステキヌマブに比較してセクキヌマブやプロダルマブで報告数が多い傾向にあることを見いだした。

5) 抗薬物抗体評価と標準パネル（AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業）

独自に取得した複数の抗薬物抗体について、Fcγ受容体結合性、補体結合性などの解析を進めた。また、WHO国際標準品設定のための国際協力として、抗アダリムマブ抗体標準品候補10種を調製すると共に、大量発現に関する検討を行った。

6) 抗SARS-CoV-2 及び抗薬物抗体評価（AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業）

COVID-19患者試料について抗SARS-CoV-2 抗体の評価を行い、重症度が高い患者ほどSpike proteinに対するIgGの上昇が早い傾向があり、中和活性も類似の挙動を示すことを明らかにした。

7) 免疫原性評価ガイドライン作成に関する研究（AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業）

免疫原性評価に関する海外規制動向の調査を行い、本邦におけるガイドラインの目次案と各項目に記載すべき内容の概要を作成した。

8) バイオ医薬品に対する抗薬物抗体評価法に関する研究（AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業）

抗TNF α 抗体等のバイオ医薬品を投与された関節リウマチおよび炎症性腸疾患患者血清中の抗薬物抗体の評価を行い、陽性率を明らかにした。

9) PEG化タンパク医薬の輸送/保管条件の最適化を目指した、ストレス負荷下での各種PEG化タンパク質の品質評価（AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業）

PEG-OVAに落下ストレスを負荷することで、タンパク質由来やシリコンオイル由来の微粒子が増加し、マクロファージへの取り込みや抗PEG抗体の産生が亢進し、最終的に排泄が促進されることを示唆した。

3. 日本薬局方等における生物薬品関連試験法の整備と国際調和に関する研究

1) 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薬品関連の各条、一般試験法、及び参考情報について、告示される日本語版に対応した英語表記の確認を行った。

2) 日局各条生物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）

USP, EPのキモトリプシン標準品及び α -キモトリプシン市販品のキモトリプシン活性及び残存するトリプシン活性の測定を行うと共に、それらのキモトリプシンを用いて日局グルカゴン（遺伝子組換え）各条確認試験（1）を実施し、酵素活性の差異が試験結果に及ぼす影響を明らかにした。

3) 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）

前年度までの検討結果を踏まえて、日局参考情報「フローサイトメトリー」の素案を作成した。

4) 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）

タンパク質凝集体等の分析法に関して、学術論文を対象にした技術開発状況を調査し、サブミクロン領域の定量的な評価法に課題のあることを明らかにした。また、USPに新たに収載されたフローイメージング法の参考情報について、作成中の原案との相違点を整理した。

5) 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）

抗インフリキシマブ抗体国際標準品策定のための国際共同検定に参加し、標準品候補品をElectrochemiluminescence (ECL) 法で評価した結果をNIBSC/WHOに報告した。

セツキシマブ国際標準品策定のための国際共同検定に参加し、標準品候補品をフローサイトメトリーで評価した結果をNIBSC/WHOに報告した。

6) 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（AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業）

ICH Q2 (R2)/Q14ガイドラインについて、関係機関への内部意見聴取で集まったコメントに基づいてドラフトを改良し、専門家作業部会内での合意に達した。

7) 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訂を行った。

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

ICH Q12の実装を推進するため、バイオ医薬品の製造所変更を例に、PACMPのモックアップを作成し、

生物薬品部のHP上で公開した。また、バイオ医薬品の規格及び試験方法における軽微変更届出対象事項の事例を作成し、「医薬品等の承認申請書の規格及び試験方法欄に係る記載及びその変更」に関する通知・事務連絡の案として提出した。

- 9) 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)

より進んだ手法を使って分析法を開発する際に得られたデータのCTDへの記載例を作成し、留意点を整理した。また、HPLCからUHPLCへの変更を事例に、分析法変更のPACMPについてモックアップの草案を作成した。

- 10) 日局合成グルカゴン各条定量法等に関する研究 (医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団研究補助金)

合成グルカゴン定量法等の近代化、及び、ヒトグルカゴンを有効成分とする品目の日局各条試験法の共通化を図ることを目的として、2機関の共同研究により、グルカゴン(遺伝子組換え)各条定量法及び純度試験類縁物質を合成グルカゴンに応用できることを確認した。また、ロット分析を行った。

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) 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)

薬物修飾数・リンカー構造の異なるADCに関して細胞内に移行したADCの定量的評価を実施した。また、ADC凝集体がFcγRを発現する非標的細胞にFcγRを介して取り込まれ、高い非標的細胞毒性を示すことを明らかとした。

- 2) 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)

前年度に樹立したFcγRIIb安定発現細胞株を用いて、抗体の細胞内取り込みへのFcγRIIb発現の影響について検討した。

- 3) 抗SARS-CoV-2抗体の特性解析に関する研究 (AMED医薬品等規制調和・評価研究事業)

公開されている配列情報をもとに抗体発現コンストラクトを構築し、CHO細胞を用いて合計33クロンの抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体を作製した。これらの抗原(SARS-CoV-2スパイクタンパク質)結合親和性、スパイクタンパク質-ACE2結合に対する中和活性を測定し、多様な特性をもつクローンが含まれることを確認した。ウイルス変異株におけるスパイクタンパク質のアミノ酸変異がこれらの活性に及

ぼす影響を明らかにした。

- 4) MHC-Associated Peptide Proteomics (MAPPs) 解析によるFcRn親和性の変化が抗原提示に及ぼす影響の解明 (科学研究費補助金)

抗原提示細胞にFcRn親和性を上昇させた改変抗体などを取り込ませ、MAPPs解析を行うための精製条件や解析方法について検討した。

- 5) クライオ電子顕微鏡を用いた次世代抗体医薬品の高次構造解析法 (AMED次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業)

モガムリズマブ、リツキシマブ、トラスツズマブの三種の抗体医薬品製剤のクライオ電子顕微鏡測定を生理学研究所において行った。ネガティブ染色法を用いて、撮像を行った。2D classificationを行い、分子像を得た。

- 6) コンジュゲート抗体の品質評価に関する研究 (AMED次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業)

抗体の特定部位にのみ薬物修飾を施した均一化コンジュゲート抗体を6種類作製した。

- 7) 中分子ペプチド医薬品の品質特性解析に関する研究 (AMED医薬品等規制調和・評価研究事業)

研究班で試験的製造された非天然アミノ酸及び環状構造を有する細胞内標的ペプチドを分析対象として、LC/MS解析により不純物の構造推定を行った。また、原理の異なる複数のカラムを用いて、クロマトグラフィーパターンの取得を開始した。

- 8) 中分子ペプチド医薬品の品質管理戦略に関する研究 (AMED医薬品等規制調和・評価研究事業)

中分子ペプチド医薬品原薬の品質確保の課題として製造工程に由来する低分子不純物を中心に検討し、ICH M7を参照して、変異原性を示す可能性のある試薬のリスト作成と管理手法に関する検討を行った。

- 9) IgA製剤の品質確保に関する研究 (一般試験研究費)

IgAを有効成分とする抗体医薬品の研究開発動向を調査し、品質確保のための課題を考察した。

- 10) 抗HTLV-1抗体の特性解析に関する研究 (一般試験研究費)

国立感染症研究所でクローニングされた抗HTLV-1抗体について、CHO細胞を用いて組換えモノクローナル抗体を作製した。

5. 非ペプチド・タンパク質モダリティーバイオ医薬品等の品質評価に関する研究

- 1) ウイルスベクター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)

前年度までに構築した構造解析技術によりレンチウ

イルスベクターの構成タンパク質のペプチドマッピングが可能であることを確認した。

2) エクソソームを含む細胞外小胞 (EV) を利用した治療用製剤に関する調査研究 (一般試験研究費)

エクソソーム製剤の品質確保の要件を検討するため、実用化が想定される製品の目標製品プロファイルを調査した。また、エクソソームを含む細胞外小胞を利用した治療用製剤の品質確保の要件の一つとして、セルバンクの評価・管理における留意事項をまとめた。

3) マイクロバイオーム製剤の品質確保に関する研究 (一般試験研究費)

マイクロバイオーム制御を目的とした製剤について、国内の研究開発動向を調査した。

4) SARS-CoV-2 抗体検査キットの性能評価に関する研究 (一般試験研究費)

新型コロナワクチンの有効性評価等に用いられる抗体検査キットの評価のため、患者血清から標準品 Lot 2 を調製し、WHO 国際標準品を参照して抗体価を測定した。

5) 小胞体における糖タンパク質分解メカニズムの解明に関する研究 (一般試験研究費)

小胞体における糖タンパク質の糖鎖依存分解経路を明らかにする一環として、同経路に関与することが知られている ER Degradation Enhancing alpha-mannosidase like protein 2 (EDE2)-Thioredoxin domain containing 11 (TXNDC11) 複合体のジスルフィド結合の位置を特定した。

6) SARS 類縁ウイルスのワクチン開発に資する改変抗原タンパク質の構造特性評価に関する研究 (一般試験研究費)

SARS 類縁ウイルス間で構造的に保存されているタンパク領域に対して優位に抗体が作られるように糖鎖付加部位を改変した SARS-CoV-2 スパイクタンパク質の部位特異的糖鎖解析を行い、各付加部位の糖鎖占有率を明らかにした。

7) 新規生薬エキス製剤 EFE に関する研究 (一般試験研究費)

新規生薬エキス製剤 EFE について、COVID-19 治療薬としての効力を裏付ける前臨床薬理試験の考え方や分子機構について整理した。また、鎮痛作用の評価方法について検討した。

生 薬 部

部 長 伊 藤 美千穂
前部長 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 (日局) 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、日局原案検討委員会生薬等委員会等において、第18改正日局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) 2022 発出のための検討を主導した。さらに、医療用漢方製剤の剤形追加の承認申請ガイドラインの発出に中心的役割を果たした。

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った。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 4 年 3 月時点で 849 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活動として、ISO 中国伝統医学専門委員会 (ISO/TC249)、WHO 植物薬に関する国際規制調和会議 (WHO/IRCH)、生薬・薬用植物に関する国際調和のための西太平洋地区討論会 (FHH)、東アジア三国薬局方 (生薬等) 検討会 (TEAPN)、国連麻薬委員会、国連麻薬統制委員会新規精神賦活物質に関する特別作業班、医療・科学目的の大麻の栽培、製造、利用についての国際的な薬物規制要件に関する国連麻薬統制委員会ガイドライン政府間会合、国連薬物犯罪事務所新規精神賦活物質早期警戒システム専門家会議に部員が専門家として参画したが、いずれも web 形式にて開催されたため、令和 3 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」に参画し、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3年4月1日付で、政田さやか主任研究官が第一室長に昇任し、丸山卓郎第一室長が主任研究官へ配置換えとなった。また、令和4年3月31日付で、袴塚高志部長が定年退官した。令和4年4月1日付で、伊藤美千穂博士が生薬部長に着任した。

なお、当部非常勤職員である徳本廣子博士は、「生薬の内部形態観察へのX線CTスキャンの応用(1)」において、日本生薬学会第67年会ポスター優秀発表賞を受賞した。

業務成績

1. 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、14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」124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. 3種のタダラフィル構造類似化合物の迅速分析法を作成した。
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3年度に新たに麻薬に指定された5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4年3月時点で鑑識用標準品として169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3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18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4年3月時点で指定薬物分析用標品として476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3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18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. 指定薬物β-ヒドロキシチオフェンタニル及びその構造類似である合成オピオイドについて、定性・定量分析並びに各薬物の解説を記した分析法マニュアルを作成した。
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機関にアクセスを制限して公開した。さらに令和3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4年3月時点で違法ドラッグデータ閲覧システムは849化合物2,212製品の情報を掲載し、国内外の約400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3年度に指定薬物及び麻薬として緊急に対応すべき薬物をリスト化し（指定薬物部会5回、依存性薬物検討会1回）、これらの薬物について有害性情報を収集整理した。本報告は、厚生労働省が開催した薬事・食品衛生審議会指定薬物部会において、問題となる薬物を指定薬物に指定するための判断根拠となる科学的データとして提示された。
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壮用健康食品113製品及び痩身系健康食品22製品について分析を行い、強壮用健康食品3製品から医薬品成分を検出した。
13. 厚生労働省インターネット買い上げの強壮用健康食品45製品（令和2年度分の26製品を含む）及び筋肉増強用健康食品23製品（令和2年度分の6製品を含む）について分析を行い、令和3年度に買い上げた強壮用健康食品3製品から強壮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、令和2年度に買い上げたプラケニル等3製剤44製品について分析を行った。
15. ボウフウ12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2年10月から令和3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. 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。
20. 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改正日局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) 日局に収載される漢方エキスのうち、釣藤散、防風通聖散、抑肝散及び桃核承気湯の構成生薬を対象にヒ素、カドミウム、水銀及び鉛の含有量の実態調査を行った。
- 3) 日局ヒ素試験法における検液の反応性について経時的に検討した。
- 4) 生薬の国際調和に関する研究として、第19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」の発出に導いた。
- 6) 東アジア三国薬局方（生薬等）検討会に参画し、天然薬物の品質管理及び三国共有薬局方の在り方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) 日局で使用されている新エングレー分類体系に代わり、DNA情報に基づくAPG分類が普及していることから、両分類体系における科名の読み替え表を作成し、日局参考情報への収載を提案した。
- 8) 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、約30項目の課題について検討を行った。このうちの15課題については、結論が得られたため、日局改正提案を行った。
- 9) 日局各条の定量分析用標品として使用されるブシモノエステルアルカロイド3成分について、定量NMRを用いた相対モル感度係数（RMS）による定量法を確立し、日局収載原案を作成した。
- 10) 日局及び局外生規の既収載品目の試験法の改正及び新規設定のため、試験法を検討し、2品目について日局改正案を作成した。
- 11) 生薬等の新たな品質評価手法としてSFE/SFC/Q-TOFMS分析を用い、局方及び局外生規収載の柑橘類生薬の網羅的成分分析を実施し、多変量解析を行った。
（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）

12) 遺伝子情報を利用する生薬の純度試験法に関する研究として、昨年度作成したロクジョウのトナカイに対する純度試験法案の空間再現性試験を行った。その結果に基づき、試験条件の再検討を行った。

13) 成分多様性が認められたソウハクヒ市場品について、次世代シーケンサーにより、5S rDNA IGS領域の塩基配列に基づく基原種鑑別を行い、多様な遺伝子型で構成されていることを確認した。

14) エフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス（EFE）について、EFEの生物学的評価法の開発、EFE投与後ラット血清中のポリフェノール由来成分の検出法の開発、及びEFEの原料となる麻黄の品質評価法の検討を行った。また、EFE配合漢方エキスとして麻杏薏甘湯を選択し、鎮痛作用を指標とした有効性評価を行った。

15) 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、湯もみの有無の他、複数の要因によることが明らかになった。

（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）

16) 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、医薬品審査管理課及びPMDAに提出した。さらに、コウカの確認試験における指標成分の単離と構造推定を行った。

（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）

17) 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の発行を主導した。

（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）

18) カノコソウ市場品のGC/MSメタボローム解析を行い、葉緑体DNAのpsbA-trnH IGS領域の遺伝子型との相関性を明らかにした。

19) セキショウコン及びショウブコン市場品のGC/MS分析を行い、ショウブコンの成分多様性を確認した。
（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。

（以上、一般試験研究費）

3. 麻薬・依存性薬物及び指定薬物に関する研究

- 1) 令和3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10化合物を同定した。
- 2) 令和3年度に入手したLSD類縁体と推定されるシート状危険ドラッグ製品3種の成分をNMR等を用いて分析し、それぞれの成分をLSD類縁体の1cP-ALLAD, 1V-LSD, LSZと同定した。
- 3) 新規流通4-OH-McPTを含むトリプタミン系8化合物について、GC-MS, GC-QTOF-MS測定により検出される熱反応生成物の構造を検討した結果、トリプタミン類は4-OH-DIPTを除き、GC-MSにより測定すると、それぞれの構造に対応したテトラヒドロ- β -カルボリン骨格をもつ熱反応生成物が生成し、その反応には溶媒が関与することが明らかとなった。
- 4) イソトニタゼン等の合成オピオイドニタゼン類14化合物について、GC-MS, LC-MS, GC-QTOF-MS及びLC-QTOF-MSによる識別法を検討した結果、GC/LC-QTOFMS測定でも識別が困難であったイソトニタゼンとプロトニタゼンの両異性体において、LC-ESI-MSのイオン化電圧を上げることにより、イソトニタゼンのみに特徴的なフラグメントイオンが検出されることが明らかとなり、分析対象とした14化合物は、分析用標品を有しなくても、マススペクトルだけで明確に識別することが可能であった。
- 5) LSD（麻薬）及びLSD類縁体18化合物（うち指定薬物4化合物）の合計19化合物について、機器分析を用いない、オンサイトでの検出が可能なイムノクロマトグラフィーを原理とした簡易スクリーニングキットを用いた測定法を検討した結果、置換基の違いにより検出感度が異なり、立体異性体であるiso-体については、いずれも検出感度が著しく低下することが明らかとなった。
- 6) 危険ドラッグ製品からの検出事例も散見されるシルデナフィル等のPDE-5阻害活性を有するED治療薬及び類縁体102化合物について、超臨界流体クロマトグラフィー（SFC）にQTOF-MSを組み合わせたSFC-QTOF-MSを用いて、迅速な分離と、プレカースー及びプロダクトイオンの精密質量値を取得可能なスクリーニング法を開発した。
- 7) 3種類の市販のキラル溶媒和剤を用いた¹H-NMRによる覚醒剤メタンフェタミンと覚醒剤原料エフェドリン及びプソイドエフェドリンの簡易かつ迅速な立体識別法を検討した。また、種々の比率でエナンチオマーを混合した試料を用いて、測定した光学純度の精度を評価した。
- 8) カンナビジオール、カンナビゲロールまたはカンナビノールを含有する製品のうち、粉末製品、シャッ

ター製品、ハーブ製品およびオイル製品について¹H-qNMR法によるカンナビノイドの迅速定量を検討した。

- 9) 毛髪試料中の薬物分析では抽出等の煩雑な前処理が必要であることから、簡便かつ高効率な前処理方法を検討するために、デキストロメトルファン（鎮咳去痰薬）もしくはエナンチオマーのレボメトルファン（麻薬）を投与したラット毛髪試料等を用いて、超臨界流体抽出の条件検討を行い、LC-MS/MSを用いた定量分析を行った。
- 10) 危険ドラッグ市場流通品12製品のDNA分析による基原植物調査を行ったところ、ジメチルトリプタミン（DMT）検出製品8製品中5製品からDMT含有植物が検出され、3製品は人為的なDMTの添加が示唆された。
- 11) ケモタイプが明確な大麻系統3種を用いDNAマーカーによるケモタイプ判別のためのカンナビノイド合成酵素遺伝子を調査した。
- 12) シロシビンの存在が報告されているチャツムタケ属きのこ3種からシロシビン合成系遺伝子の取得を行った。また、菌糸体からのシロシビンの定量分析を行った。
- 13) フェネチルアミン系幻覚薬2-CI およびカチノン系化合物4F-オクテドロン投与マウスにおいて、精神刺激薬様の感覚を有するにもかかわらず、自発運動の低下が認められたが、2次元画像データから、後肢の動きがほとんど起きなくなり、ビボット様の行動変化を引き起こすことにより、運動低下を引き起こすと考えられた。
- 14) 合成カンナビノイド（MDMB-CHMINACA, APICA, 5F-ADB-PINACA）を対象として、学習・記憶障害と内因性カンナビノイドレベルへの影響を経時的に解析した結果、いずれの化合物も自発運動量の低下作用を示すが、それらの時間依存性は異なることが明らかとなり、評価の際には短時間プロトコルだけでなく、長時間プロトコル併用の重要性が示された。
（以上、厚生労働科学研究費・医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス政策研究事業）
- 15) 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ない、このうちカンナビジオールとカンナビゲロールの合成方法についてまとめた。
- 16) 近年の大麻に関する学術論文および公開特許について生物学的内容を中心として調査を行なった。
（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）

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) 専ら医薬品であるニチニチソウ及びヒメツルニチニチソウの近縁種であるツルニチニチソウについて、アルカロイドの種類と含量を調査するとともに、実試料を用いた測定に向けた分析条件を確立した。
- 3) 非医リストより専医リストへの移行が適当と結論された5品目について、成分情報、安全性情報の収集を進め、食薬区分上の扱いの変更の必要性について検討した。
- 4) シンキンソウのアルカロイド成分を指標として、市販品の流通実態調査及び成分分析を行うとともに、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、鑑別のための試験法を提案した。
- 3) 生薬の内部形態の観察における新手法としてX線CTスキャンが応用できるかを検討した結果、本手法が短時間で、鏡検とほぼ同等の情報が得られた。
(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3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9品目(うち2品目が条件及び期限付承認)に加え、新規4品目(うち3品目はヒト体性幹細胞加工製品、残り1品目は遺伝子導入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

うち令和3年度のものとして特筆すべきものには、厚生労働省次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業におけるガイドライン(平成28年6月30日付薬生機審発0630第1号)の作成を通じて開発支援を行ってきたヒト同種iPS細胞由来軟骨組織製品が京都大学の臨床研究において膝軟骨損傷の患者に初めて移植されたこと(令和3年4月23日産経新聞報道)が挙げられる。また、AMED研究課題において当部が遺伝的不安定性及び造腫瘍性に関する評価(Yamamoto et al., Stem Cells Trans Res. 2022)に一部関与したヒト同種iPS細胞由来神経幹細胞製品が慶應義塾大学の臨床研究において亜急性脊髄損傷の患者に初めて移植された(令和4年1月14日慶応義塾大学発表)。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3年度も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、平成28年度より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)と共同のAMED官民共同研究(MEASURE2プロジェクト)の枠組みにおいて検証・改良に取り組んでいる。令和3年度は、これまで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 Society for Stem Cell Research (ISSCR)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におけるコンセンサス形成に貢献した。特に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）を巻き込む形で研究を展開した。また、HESI CT-TRACS内に新たに組織されたゲノム変異検出法評価国際コンソーシアムにおいて、ゲノムDNAの二本鎖DNA切断の新規高感度検出法（INDUCE-Seq法）の性能評価を実施した（AMED調整費）。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、細胞加工製品のQuality by Design（QbD）製造に関するフィ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）に令和2年度より参加しており、令和3年度は細胞加工製品のQbD製造のために必要な*in vitro*ポテンシーアッセイを確立するとともに、QbD製造の頑健性向上に必要な新規・追加的な重要品質特性（CQA）の探索技術の開発を行った。

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（EWG）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再生医療実用化研究事業の一環として実施している。

人事面では、令和3年4月1日より、第四室の河野健室長が国立研究開発法人日本医療研究開発機構創薬戦略部医薬品等規制科学課に出向している。また、令和3年

11月1日付で、藤田医科大学助教の高田のぞみ博士が、第四室の任期付研究員として採用された。

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、重症心不全等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作成した。

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、再生医療認定医制度委員会、臨床研究委員会、ナショナルコンソーシアム運営委員会、エクソソームワーキンググループ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National Regenerative Medicine Database（NRMD）の構築と運営を担当した。また、この他に、日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会世話人、医薬品等ウイルス安全性研究会世話人、日本PDA製薬学会再生医療等製品GCTP研究分科会委員を務めた。

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、医療機器・再生医療等製品安全対策部会、医薬品等安全対策部会の委員を務めた。
- ②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。
- ③ICH 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。
- 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）「治験製品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。
- ⑯HESI CT-TRACSの委員及び造腫瘍性サブグループ共同座長を務めた。
- ⑰Cellular and Gene Therapy Committee, International Alliance for Biological Standardization (IABS) の委員を務めた。
- ⑱Genetics and Epigenetics Study Group, International Stem Cell Initiative (ISCI) の委員を務めた。
- ⑲ISSCRの委員を務めた。
- ⑳一般社団法人再生医療イノベーションフォーラム 細胞評価及び製造基盤標準化委員会の委員を務めた。
- ㉑日本医療研究開発機構 移植医療技術開発研究事業課題評価委員を務めた。
- ㉒日本医療研究開発機構「再生医療等製品用ヒト（同種）体性幹細胞原料の安定供給促進事業」のプログラムオフィサーを務めた。
- ㉓日本医療研究開発機構「再生・細胞医療・遺伝子治療産業化促進事業」のプログラムオフィサーを務めた。

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、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）、名古屋市立大学大学院薬学研究科（医薬品質保証学講座）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た。

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。

新聞等での記事掲載としては、毎日新聞の『両頬ふっくらのはずが「左右非対称」に：ずさんな再生医療の実

態』という記事において、再生医療等安全性確保法の対象外となる細胞上清などによる医療（自由診療クリニックではこれも「再生医療」と呼ばれる）の安全性についての見解が掲載された（2022年3月15日）。

研究業績

1. 細胞・組織加工製品の特性と品質評価に関する研究

- ①ヒト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：

多施設での検証に向けてのMixed Lymphocyte Reaction (MLR) 試験法の確立を目的として、市販の末梢血単核細胞を用いて、骨髄由来及び羊膜由来の間葉系幹細胞 (MSC) の免疫抑制能を測定できる試験条件を決定し、MLR試験ver.1として作業手順書を作成して共同研究機関へと配布した。（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再生医療等安全性確保法に従い実施される再生医療等臨床研究及び再生医療等製品等の開発を目指す医師主導治験等を支援する再生医療ナショナルコンソーシアムの実現：

欧米の生物由来原料基準の現状と運用時の考え方に関する情報を収集する目的で、米国およびEUの規制を文献調査し、国外の規制当局者と意見交換を行った。さらに国内の関連団体と、現行の生物由来原料基準の問題点と解決策について議論を行った。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

- ③GVHD治療用MSCの品質評価を目的とした新規バイオアッセイ法の開発：

MLR試験に利用可能なモデル細胞のスクリーニングを実施している。その一環として、T細胞モデルとして、細胞分裂期特異的に蛍光蛋白質を発現する細胞株を複数クローン樹立した。各クローンについて、細胞周期と蛍光発現のデータ収集を進めている。（科学研究費補助金（日本学術振興会））

- ④間葉系幹細胞の細胞老化に伴って破綻する幹細胞恒常性の維持機構の解明：

複数のヒトMSCにおける増殖能、および、継代ごとの遺伝子発現の違いをRNA-Seq解析により網羅的に検証した。（科学研究費補助金（日本学術振興会））

- ⑤神経細胞製造の原料としてのヒト多能性幹細胞の品質試験法の開発：

複数（10株以上）のヒトiPS細胞を用い、2種類の分化方法（接着培養と浮遊培養）による神経前駆細胞への分化を行い、神経分化マーカーの発現量をqRT-PCRにより測定した。次に、得られた神経マーカーの発現量を主成分分析を行い主成分得点を算出することにより各iPS細胞株の神経細胞への分化しやすさの順位付けを

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)

⑥原料又は最終製品としてのヒトMSCの生理機能を予測するための品質評価法の開発:

ヒトMSCのpotencyの一つとして骨分化能に着目し、骨分化能予測マーカーの同定とこれを用いた品質評価法の開発を目指し、骨髓由来MSCの骨分化能の制御因子の探索を進めた。複数の骨分化能予測マーカー候補関連遺伝子についてノックダウン等を行い、それぞれの遺伝子がMSCの骨分化能へ間接的に寄与する可能性を見出した。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

⑦最終製品中の加工細胞の形質転換リスクを惹起する潜在的ハザードとしてのゲノム不安定性を評価するための試験法の開発:

DNA修復機構に障害があるゲノム不安定性細胞株を用い、それら細胞株の培養期における増殖異常の検証、及び、遺伝子変異評価をNGSによって実施した。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

⑧浮遊細胞製品に混在する形質転換細胞の高感度検出法の開発及び性能評価:

ヒト末梢血単核細胞の活性化刺激によりT細胞を調製し、培地へのIL-2添加の有無で、短期間に正常T細胞の増殖に明瞭な差が見られる培養法を見出し、正常T細胞のIL-2依存性が確認できる試験系を確立した。(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:

重症心不全等の治療を目的としたヒト(同種)iPS細胞加工製品の実用化にあたり、基本的な技術要件に加えて品質、有効性及び安全性の評価にあたって留意すべき事項について調査及び討議し、「ヒト(同種)iPS細胞由来心筋細胞シートを用いた虚血性心筋症の治療に関する評価指標(案)」を作成した。(医薬品審査等業務庁費)

3. 細胞・組織加工製品等のウイルス安全性に関する研究

①細胞加工製品におけるNGS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:

2種類のNGSにおける、Vero細胞に感染したアデノウイルスのmRNAの検出感度をそれぞれ明らかとした。また、ライブラリー調製時にインデックスを用いる際の注意点等を明らかとした。(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ブタ内在性レトロウイルスの遺伝子発現に関わる新規

因子の同定:

ブタ内在性レトロウイルス(PERV)感染HEK293T細胞における感染割合とコピー数の経時的な変化について検討し、ヒト細胞間でのPERV感染の広がりを明らかにした。また、より詳細な検討を行うために、クローニングしたPERV感染細胞を複数取得した。(科学研究費補助金(日本学術振興会))

③細胞加工製品の非臨床安全性評価に関する試験法開発:

MSCが有する内在性ウイルスやウイルス様配列を2種類のNGSを用いて解析し、バックグラウンド配列を取得した。また、それぞれのNGSから得られるウイルス(様)配列を比較した。(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・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:

モデル細胞を用いてDNAマイクロアレイによるコピー数多型の検出法の確立と性能評価を実施すると共に、統計学的アプローチによるNGSデータの検出限界・判定限界値の設定と相関性分析に関する手法を開発した。(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:

ICH Q5Eの構成を参照しつつ、ヒト細胞加工製品の品質特性の実情に合わせた「ヒト細胞加工製品の製造工程の変更に伴う同等性/同質性評価ガイドライン案」を策定した。これにより、本ガイドラインを関係者間で共有することができれば、細胞加工製品の国内外での開発をより円滑に前進させることが期待される。(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の機能とリンクした細胞集団(細胞タイプ)を特定する解析ツールとして、scRNA-Seq解析が有用な解析ツールとなりうることを示した。(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:

未分化iPS細胞検出試験法について、国内外の施設で性能評価を行った。各種試験法の技術的な改善・改良では、多施設で予備検討試験を実施した。遺伝的不安定性評価に関しては論文ドラフトを作成し、NGSによる二本鎖DNA切断検出法を確立した。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

5. 再生医療等製品をより安全かつ有効に使用するための市販後安全対策のあり方に関する研究

再生医療等製品の特性等を踏まえた市販後安全対策及び再生医療等製品の臨床情報に基づく妥当性検証のあり方に関する研究：

再生医療等製品の特性等を踏まえた市販後安全対策及び再生医療等製品の臨床情報に基づく妥当性検証について、現状の課題と留意点を調査することを目的とし、再生医療等製品のRisk Management Plan (RMP) 指針の必要性や指針策定に係る課題を抽出するために、再生医療等製品の開発を手掛ける業界団体へのヒアリングを行うとともに、研究班による再生医療等製品のリスク管理の現状についての調査と、設立した検討班による再生医療等製品RMP指針策定に関する討議を行った。(厚生労働科学研究費補助金)

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、疾患の発症が遺伝子配列レベルで理解されるようになってきた。また、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、DNAあるいはRNAのレベルで作用する遺伝子医薬(遺伝子治療薬、核酸医薬、mRNA医薬など)の実用化がこの数年で本格化している。新型コロナウイルス感染症に対するmRNAワクチンに象徴されるように、これまでに承認された遺伝子医薬の多くは顕著な有効性を示すことが知られており、アンメットメディカルニーズに応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、2019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、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、タンパク質分解医薬、RNA標的低分子医薬等の次世代モダリティについても、今後、急速に臨床開発及び実用化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)、次世代低分子医薬(3室)ならびに体外診断薬(4室)に関する評価研究を核に、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、研究生等については、以下のとおりである。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。渡辺朗氏(徳島大学)：研究生として研究に従事(令和3年9月30日まで)。山本真梨子氏(東京理科大学)：令和3年4月1日より新たに実習生として研究に従事。

特記事項として、鈴木孝昌第四室長が「トランスジェニック動物およびオミクス解析を基盤とした新たな変異原性研究の確立」に関する研究において、日本環境変異原ゲノム学会の令和3年度学会賞を受賞した(令和3年11月1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、遺伝子治療臨床研究に関する審査委員会及び遺伝子治療等臨床研究における個人情報の取扱いの在り方に関する専門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、体外診断用医薬品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の医療研究開発革新基盤創成事業プログラムオフィサーとして、課題の進捗管理に協力した。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事業の課題評価委員として、委員会の審議に協力した。

文部科学省のヒト受精卵へのゲノム編集技術等を用いる研究に関する専門委員会委員として、指針改正の審議に協力した。

研究業績

1. 遺伝子治療用製品の品質・有効性・安全性に関する研究

- 1) *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候補部位の予測・評価法の確立を念頭に、モデルとなるゲノム編集システムを用いて、*in silico*解析、セルフリー解析（試験管内切断）、セル解析（細胞内切断）及びマウス個体での解析までの一連の解析を実施した。（医療研究開発推進事業費補助金（（国研）日本医療研究開発機構／医薬品等規制調和・評価研究事業））
- 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：オフターゲット変異の評価法として3種類のセルフリー解析の比較を行い、それぞれの検出結果の信頼性や感度等に関する評価を行った。またゲノム編集状態の異なる細胞が混合された状態では、全ゲノム解析によるオフターゲット変異検出に限界があることを確認した。（一般研究費）
- 3) ゲノム編集に伴い意図せず編集されうる塩基配列条件の解明：ゲノム編集により意図せず切断されうる塩基配列の法則性を調べるため、培養細胞から抽出したゲノムDNAに対し、特異性の低いガイドRNAとCas9タンパク質の複合体を作用させた際の切断点をこれまでに開発したアルゴリズムにより解析し、どの程度の不適合箇所を含む配列で意図しない切断が起きているかを明らかにした。（科学研究費補助金（文部科学省））
- 4) 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：1）製法変更例として、特にスケールアップ時に使用が想定される製造工程や、免疫応答に影響しうる製造工程に注目し、これらの工程を変更した複数の異なる製法によりアデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターを試験製造した。2）カルタヘナ法に基づく第一種使用等の規制緩和の一貫として、カルタヘナ申請の多い遺伝子組換えAAVベクターに関する生物多様性影響評価書の記載例を作成した。（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））
- 5) 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製された

ウイルスベクター（共通材料）について、これまでに確立した分析手法により品質評価を実施した。また、複数のプロジェクト参加機関から集約された共通材料の品質評価結果を統合解析し、その結果を取り纏めるとともに、適切な分析に向けた技術的な留意点を抽出し、関係者らに公開した。（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））

- 6) 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試験）国内WGでは、ガイドライン案の和訳作成と国内パブリックコメントへの対応を行った。また、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）国内WGでは、ウイルスベクターへの適用の観点からガイドライン案の議論に参画した。（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））
- 7) 医薬品一般的名称に関する研究：COVID-19に対する治療薬やCOVID-19予防用ワクチンとして開発中の医薬品を調査し、INNとステムの観点からその化学構造と作用機序や開発・承認状況をまとめて公表した。（一般試験研究費）
- 8) 臍帯血を用いた血管内皮前駆細胞の分化誘導に関する研究：重症免疫不全（SCID）動物に血管内皮前駆細胞と共にiPS由来下垂体細胞を移植し、形成した血管床による移植細胞の支持能の解析を行った。その結果、血管網の形成は確認できたが、移植細胞の生着は十分ではなかった。（一般試験研究費）
- 9) 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：AAVベクターを使った遺伝子治療に向け、AAVベクター投与が免疫系に及ぼす影響の評価系確立を目的として、ヒト免疫系モデルマウス等に注目し、それらの特性の理解に向けた調査研究を行った。（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：臨床試験において免疫活性化が認められたアンチセンス医薬候補品が、当部で確立した自然免疫活性化の*in vitro*評価系を活性化することを確認し、本評価系の有用性を示した。（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：個体で生じるオフターゲット効果を培養細胞

を用いた評価系で予測可能かを検証するため、モデルとするスプライシング制御型アンチセンスを設計し、使用する培養細胞株を選定した。(受託研究／創薬基盤推進研究事業)

- 3) 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：ヒト肝細胞キメラマウスを用いたヒト肝毒性の評価系を構築するため、ヒト肝キメラマウスに対するアンチセンスの投与条件(アンチセンス-DDSコンプレックスの最適化、投与容量)を決定した。(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／先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業))
- 4) 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：ヒト細胞を用いた自然免疫活性化の評価系について、TLR9の寄与を明確化するため、TLR9を欠失した細胞を作製した。(科学研究費補助金(文部科学省))
- 5) RNA製品の品質・安全性評価法の確立に関する研究：mRNA医薬の品質評価法として、キャップ構造を解析するためのmRNAの処理条件及び分析条件を決定した。siRNA医薬に関して、オフターゲット効果の検証で用いるモデルsiRNAを設計した。(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) ワクチン等生物製剤品質安全性確保事業：モデルナ社のmRNAワクチンについて、解凍状態での輸送における揺れや振動などの外的要因が品質に与える影響を検証するため、想定される輸送条件で検証試験を行い、全長mRNA含有率及びタンパク質発現に影響がないことを示した。また、mRNAワクチンの品質評価に関する留意事項の整理を進めた。(医薬品承認審査等推進費(厚生労働省))
- 7) 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：先行研究で同定した候補アンチセンスについて、ヒト細胞への投与後の遺伝子発現変動を確認し、ヒトにおけるオフターゲット毒性のリスク評価を行った。(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／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))
- 8) アンチセンス医薬品の細胞内送達に関与する分子群の機能解析：アンチセンス医薬品の細胞内取り込みに関わる候補分子について、遺伝子破壊細胞株3種及び過剰発現細胞株2種を樹立した。(科学研究費補助金(文部科学省))
- 9) 脂質ナノ粒子を基盤としたワクチンプラットフォームの構築：本研究で開発するインフルエンザウイルスを対象とした脂質ナノ粒子を用いたRNAワクチンに

ついて、品質評価に関する技術及び情報の提供、ならびに品質評価の考え方に関する助言を行った。(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／先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業))

- 10) RNA標的創薬技術開発／核酸医薬品実用化のための製造及び分析基盤技術開発(核酸医薬品の製造・精製・分析基盤技術の開発)：核酸医薬の不純物の毒性評価を行うにあたり、モデル不純物として、意図的に不純物の含有量を高めたオリゴ核酸をデザイン・合成した。また、不純物の毒性評価系について、オフターゲット毒性及び非オフターゲット毒性の予測・評価系の条件の最適化を行った。(医療研究開発推進事業費補助金((国研)日本医療研究開発機構／次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業))
- 11) SARS-CoV-2変異株及び来るべきSARS-CoV-3に対する核酸医薬開発基盤の整備：今後、新たに生じる新興コロナウイルス“SARS-CoV-3”に迅速に対応するため、SARS-CoV-3のゲノムRNAと相補結合する可能性の高いアンチセンス核酸をバイオインフォマティクスとインシリコ解析を駆使してデザインした。また、合成したアンチセンスについて、ヒト細胞を用いた毒性試験を実施した。(医療研究開発推進事業費補助金((国研)日本医療研究開発機構／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. 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：タンパク質分解医薬について、ターゲットプロテオミクスを利用したオフターゲット評価系の構築を検討した。発がん性を有するリスク遺伝子群をモデルとして、評価系構築のための分析メソッドを確立した。(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／創薬基盤推進研究事業))
- 2) 中分子ペプチド医薬品の品質及び安全性評価に関する研究：細胞内を標的としたペプチド医薬品について、重要品質特性と関連しうる不純物の細胞毒性を評価し、留意すべき毒性は見られないことを明らかにした。(医療研究開発推進事業費補助金((国研)日本医療研究開発機構／医薬品等規制調和・評価研究事業))
- 3) 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：独自に見出した、がん特異的な標的分解を誘導するキメラ化合物の作用機序を解析し、特定のE3リガーゼを発現しているがん細胞でのみ標的分解活性を示す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施設間差の検討を行った。また、汎用性の高い標準品として、より変異頻度の高い4細胞株mixを作製し、その有用性を評価した。（医療研究開発推進事業費補助金（（国研）日本医療研究開発機構／医薬品等規制調和・評価研究事業））
- 2) 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：ゲノム編集技術を用いて、ALK及びSMO遺伝子の特定部位を切断し、両者が融合した転座遺伝子を作製することに成功した。これにより、転座融合遺伝子を新規に作製する基盤技術を確立した。（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／医薬品等規制調和・評価研究事業））
- 3) EGFR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遺伝子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を発見した。また、当該分子はエクソソームに表在する糖タンパクであり、EGFR変異がん細胞では、その糖鎖構造が変化していることを明らかにした。（科学研究費補助金（文部科学省））
- 4) 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）
- 5) COVID-19等診断用核酸増幅検査薬(NAT検査薬)の信頼性確保に関する研究：検体中に混入するヒト由来核酸がNAT検査薬の検出感度を低下させることを明らかにした。また、ウイルス変異の影響として、生じた変異がプライマー領域の内側に近い位置ほど検出感度を著しく低下させる傾向を見いだした。（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））

医療機器部

部 長 山 本 栄 一
前部長 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3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、コンタクトレンズ（CL）に特化した新規細胞毒性試験法の開発に関する研究、CLの新規摩擦試験法の開発、化学分析を用いた溶出物試験法の開発、再構築ヒト角膜様上皮モデルを利用した眼刺激性試験の性能検証に関する研究、家兎眼装用試験と*in vitro*評価法との相関性評価、センサー内蔵型CLの物理

的安全性評価法の開発、コーティング型マイクロニードルアレイの品質・安全性評価法の開発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、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調査研究を実施し、評価指標案を取りまとめた。

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（AMED医薬品等規制調和・評価研究事業）では、新規有用技術を開発し、外部機関と共に特許出願（特願2021-158879）した。

人事面では、令和3年10月1日付で、岡本悠佑氏が研究員として採用された。令和4年3月31日付で、靄島由二部長が定年退官した。令和4年4月1日付で、山本栄一部長が着任した。

令和3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3年度も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、ISO/TC 276（バイオテクノロジー）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。

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1）及び11件の医療機器認証基準原案（改訂11）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2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、1件の承認基準、5件の適応性認証基準、10件のJIS規格を作成した。（医薬品審査等業務庁費）

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）基準策定事業において作成した評価指標（1件）、ガイダンス（1件）が、それぞれ令和3年6月30日付け薬生機審発0630第4号通知、令和3年12月24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3年11～12月に「患者安全に着目した医療機器サイバーセキュリティの最前線」をテーマとした第19回医療機器フォーラムを開催した。近年、IoT等の通信技術を利用した様々な医療機器が開発されており、サイバーセキュリティの重要度が増している。当該フォーラムでは、医療機器サイバーセキュリティを巡る現状と課題を産官学関係者で共有した。

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20件の相談に応じた。令和3年11月25～27日に開催された第59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、北海道大学大学院医学研究科と連携し、講義等を通じて学生の指導を行った。中岡及び宮島は、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. その他

令和3年8月にモデルナ社製の新型コロナワクチンバイアル中への異物の混入が報告された。自主回収されたバイアル中の異物がステンレス鋼（SUS316L）である可能性が高いことを明らかにした。結果を厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告した。

研究業績

I. 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

I-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を作成した。（医療研究開発推進事業費補助金）

I-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（KE）2及び3の評価法であるEpiSensA及びh-CLATについて、医療機器評価用に試験系を改変した。感作性の異なる6種類の

物質を個々に配合したポリウレタンシートを作製し、改変*in vitro*試験法により検証し、各KEを反映する感作性試験動物実験代替法としての試験パッケージを提案した。（医療研究開発推進事業費補助金）

II. 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

II-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：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を解決する一環として、薬機法改正により2020年9月に施行された「変更申請確認申請制度」の適切な運用に資する調査研究を産官学連携の下に行い、提言を取りまとめた。また、AIの市販後学習に必要なデータ等の要件を明確にするための実証実験により、追加学習データに対するアノテーション処理の影響、並びに入手機関に応じたデータ特性の影響を明らかにし、それらの結果を提言作成に利用した。（医療研究開発推進事業費補助金）

III. 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

III-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：疑似汚染物質を塗布した各種プレートを対象とし、再製造工程で施行される洗浄方法を適用した後に残留する蛋白質について、回収法及び定量法の最適化を進めた。この中で、再使用可能な医療機器を対象とした現行の清浄性評価法と比較して、より効率良く残留蛋白質を回収・定量できる新規手法を開発した。（医療研究開発推進事業費補助金）

III-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：実製品を利用した評価法の検証及び材料毎のエンドトキシン蓄積性評価を実施した。再製造SUDに残留する発熱性物質量は許容基準値以下であったが、エンドトキシン試験と比較して、プラスチック部品及びゴム部品のHuman-cell based pyrogen testでは、それぞれ10倍、50倍程度の高い感度が得られた。繰り返し使用に伴う金属及び高分子材料へのエンドトキシンの蓄積は、生物学的安全性上無視できることが最終的に確認された。（医療研究開発推進事業費補助金）

III-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：大学病院より収集した使用済みSUDからDNAを抽出し、微生物DNA濃縮を行った後、メタショットガン解析法によりバイオバーデンを同定した。適用部位が皮膚、腹腔デバ

イス群、十二指腸・腹腔・食道・縦隔デバイス群のDNAの遺伝子解析により、それぞれ45種類、72種類のバイオバーデンが同定された。（医療研究開発推進事業費補助金）

IV. 眼接触型医療機器の品質及び安全性評価手法の高度化に関する研究

IV-1 コンタクトレンズに特化した新規細胞毒性試験法の開発に関する研究：培地抽出法及び直接接種法の要素を兼ね備えると共に、コロニー形成法と同等以上の感度を有する新規細胞毒性試験法として、セルカルチャーインサートを使用したゲル重層評価法を開発し、細胞毒性試験用強陽性及び弱陽性対照材料を使用して、ゲル厚、インサート設置位置、培養条件等を最適化した。（医療研究開発推進事業費補助金）

IV-2 コンタクトレンズの新規摩擦試験法の開発に関する研究：既存の振子式摩擦係数測定装置を実使用と同等の条件下で測定可能とするため、硬質ゴムをCL固定半球に用いて検討を行った結果、摩擦係数に対する弾性率の影響は認められなかった。そこで、当該半球を眼球に近い弾性率を有する硬質ゴムに変更した。摩擦面となるポリエチレンテレフタレート製白蓋の表面特性改良は成功しなかったが、測定時に添加する生理食塩水量の最適化により実使用条件を模した測定系を構築した。また、小型傾斜角センサーを重りに用いた振子を作製し、測定結果の精度向上を果たした。（医療研究開発推進事業費補助金）

IV-3 化学分析を用いた溶出物試験法の開発に関する研究：官能基特有の化学反応等を利用したN-ニトロソ化合物及びアゾキシ化合物の網羅的検出法開発においては、化学反応の効率が悪く、現時点では反応前後の差が確認できないことから、反応条件の最適化を進めた。アダクトーム解析法については、化合物群を検出できる成績が得られたが、実使用には感度不足が想定されるため、反応条件の最適化を進めた。（医療研究開発推進事業費補助金）

IV-4 再構築ヒト角膜様上皮モデルを利用した眼刺激性試験の性能検証に関する研究：化学物質を対象とする眼刺激性試験であるOECD TG 492を基として、モデル試験液として刺激性を有する界面活性剤の低濃度域における生食希釈系列を用いて試験液の暴露量及び暴露時間の検討を実施した。その結果、医療機器用眼刺激性試験の試験液暴露量は100μL、暴露時間は18時間が適当であると判断された。さらに濃度の異なるGenapol-X80を含有するCL型材料を当該プロトタイププロトコルで試験した結果、生食抽出液のみで刺激性を有することが示された。（医療研究開発推進事業費

補助金)

IV-5 家兎眼装用試験と*in vitro*評価法との相関性評価に関する研究：家兎眼装用試験の実施方法について予備検討を行い、刺激性強度が異なるCL型標準材料を用いて、家兎眼装用試験を実施した。（医療研究開発推進事業費補助金）

IV-6 センサー内蔵型コンタクトレンズの物理的安全性評価法の開発に関する研究：CLに内蔵された歪みセンサーによる測定条件（5分毎に30秒の測定を実施）に合わせた圧縮試験方法を開発し、センサーが機能不全となる条件があることを明らかにした。また、機能不全となったCLの破損状況の確認を実施した。（医療研究開発推進事業費補助金）

IV-7 標準材料の開発に関する研究：摩擦試験用標準材料候補として、異なる材質からなるCLを作製した。また、摩擦特性が変化する可能性を考慮して、表面粗さを有するCLの作製を試みた。眼刺激性試験用標準CLとしては、刺激性強度を変化させる目的で種々の濃度でGenapol-X080を含有させたCLを作製した。（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の清浄性評価基準に係る国際動向を調査した。また、再製造SUDの市販後安全対策に関する基本的考え方、並びに申請書テンプレート等を取りまとめた。（医薬品審査等業務庁費）

V-2 乳がん診断支援装置の評価指標に関する研究：審査ワーキンググループ（WG）において討議し、新規モダリティを利用した乳がん診断支援装置の品質、有効性、安全性を科学的根拠に基づいて適正且つ迅速に評価するための評価指標案を作成した。（医薬品審査等業務庁費）

V-3 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：昨年度の研究調査結果を踏まえ、審査WGにおいて行動変容を伴う医療機器プログラムの品質、有効性、安全性を科学的根拠に基づいて適正且つ迅速に評価するための評価指標案を作成すると共に、関連する調査研究を実施した。（医薬品審査等業務庁費）

V-4 体内埋め込み型能動型機器（高機能人工心臓システム）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、平成20年に発出された次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標を改訂することを目的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

の非臨床及び臨床評価に係る留意点を現状に即した内容にするための作業を行った。（医薬品審査等業務庁費）

V-5 AI等の先端技術を活用したプログラム医療機器の評価手法の確立に関する研究：改正薬機法に基づく新しい承認制度を活用した評価手法等を構築する一環として、海外で承認されているAI利用医療機器プログラム等の実態を調査した。また、ヒアリングにより既承認の当該プログラムにおいて実施された性能評価の実態を確認した。さらに、当該プログラム等における現状及び課題を産官学で共有する場を設けることを目的に、SaMDフォーラム2022をオンライン形式で開催し参加者約850名を集めた。（医薬品審査等業務庁費）

V-6 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3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2件、承認基準1件、適合性認証基準5件、JIS規格10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1件、認証基準11件の改訂に寄与した。（医薬品審査等業務庁費）

V-7 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：早稲田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、血栓除去デバイス及び腸骨静脈用ステントの性能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）

V-8 新たな形態の医療機器等をより安全かつ有効に使用するための市販後安全対策のあり方に関する研究：産官学連携の下、他社製のペースメーカーとリードを組合せて使用した際のMRI検査に及ぼす影響と必要な安全対策について、実証研究及び調査研究を行った。実証研究は、同社及び他社製の組合せにおける、RF磁場による発熱試験を実施した。調査研究は、他社製組合せ使用時の安全性等に関する国内外の論文及び学会発表等の調査を実施した。（厚生労働科学研究費補助金）

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、予備的評価を実施した。（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：生体適合性のよさが見込まれるスルホベタイン系高分子材料を対象にしたシミュレーション手法の開発を進めた。（一般試験研究費・文部科学省科学研究費補助金）

Ⅵ－３ コーティング型マイクロニードルアレイの品質・安全性評価法の開発に関する研究：薬剤透過性等の化学分析評価法及び力学特性評価法の開発を推進した。また、製品の滅菌要否について検証した。（医療研究開発推進事業費補助金）

Ⅵ－４ マクロファージ表現型を指標とした生体適合性評価技術の開発に関する研究：医用材料の生体適合性評価に利用することを目的に、液性因子により活性状態を変化させたマクロファージ様細胞の表現型を免疫染色を利用して検出することを試みた。活性型マクロファージの検出条件は見出せたものの、免疫抑制型マクロファージの適切な検出条件は見出せなかった。（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：抜去インプラント及び*in vitro*再現試料を対象に試験を実施し、酸化劣化や脂質浸入による力学特性変化は、硬度試験では検出が難しいものの、マイクロスラリーエロージョン法により評価できる可能性が見出された。（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 管腔組織におけるデバイスからの作用力評価系の構築とデバイス選択指針の検討：部分的な狭窄部におけるバルーンから血管へかかる圧力とバルーン内圧の関係を評価する装置を設計し、予備的実験を実施した。（文部科学省科学研究費補助金）

Ⅷ－２ 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：血管にて使用するデバイスからの負荷される圧力を評価する目的でバルーン拡張時の血管へかかる圧力を評価する装置の改良を実施し、ノンコンプライアントバルーンとコンプライアントバルーンにおける血管径、バルーン内圧、バルーンから血管へ係る圧力を精確に把握することに成功し、ノンコンプライアントバルーンとコンプライアントバルーンの違いを明らかにした。（文部科学省科学研究費補助金）

Ⅷ－３ 胸腹部外科手術におけるナビゲーションシステムの開発に関する研究：システムの作用機序について見直すと共に、ユーザビリティ上の改善点等について調査した。（一般試験研究費）

Ⅷ－４ アイトラッキングによるカテーテル術者の視線

解析と訓練に役立つ視線パターンの解明：引続き症例追加のための解析を実施し、術者の症例数とアイトラッキングの特性の関係把握を実施した。（文部科学省科学研究費補助金・一般試験研究費・医療研究開発推進事業費補助金）

Ⅷ－５ ３Ｄプリンタ用PVA材料の構造及び熱物性と適応部位の解明：病態血管におけるデバイス留置時の形状変化と正常血管との硬さの違いの評価を実施した。（文部科学省科学研究費補助金）

Ⅷ－６ 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：弁膜症手術における弁形状や左心室補助人工心臓によるポンプ機能の最適化を行うためのツールやナビゲーションシステム等への応用を検討した。（一般試験研究費）

Ⅷ－７ 拍動回路を用いた血管内デバイス評価装置に関する研究：血管内デバイスの性能試験法を開発する一環として、頸動脈の血流量と圧波形を模擬した拍動循環回路を構築した。（一般試験研究費）

Ⅷ－８ 医療機器開発における献体使用の基盤構築：献体を利用した医療機器開発に関するセミナーに参加し、その問題点や対応策を議論した。（文部科学省科学研究費補助金）

生活衛生化学部

部 長 五十嵐 良 明

概 要

生活衛生化学部は、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、環境水に含まれる汚染化学物質及び自然派生物質、化粧品・医薬部外品及びそれらの原料並びに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汚染物質の発生源及び要因解明、並びに経気道曝露評価に係る研究、第二室は、化粧品及び医薬部外品中の不純物やアレルギー性物質、並びにそれらの基準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恐れのある化学物質の検査方法の開発と実態調査、及びその基準策定に資する研究、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必要な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で複数の室が関係するような課題については、それぞれ協力して対応に当たっている。

昨年度に続き、新型コロナウイルス感染症に係る対応

として以下の調査研究に協力、実施した。1) モデルナ社製新型コロナワクチンのあるロットに混入した異物調査の依頼を厚生労働省から国立医薬品食品衛生研究所が受け、当部は分離した異物の元素組成を蛍光X線分析装置で分析し、材質を推定した。2) 新有効成分を含む手指消毒薬の開発を促進する目的で、ワーキンググループを組織し、昨年度の諸外国の基準規格調査の結果を基にして、薬事承認申請のためのガイドラインを作成した。また、既承認医薬品の新型コロナウイルスに対する効果エビデンスについて公開するための作業を行った。3) 我が国におけるマスクに対する公的な規格・基準が国民の安心・安全の確保につながることを期待されることから、マスクの性能要件及び試験方法の標準化に関する日本産業規格(JIS)の原案作成委員会に参画し、制定・発行に協力した。

室内空気関連では、全国26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、医薬部外品原料規格の正誤表の作成と発出を昨年度末の大改正後に間を置かず完了させた。研究面では、引き続き実施した化粧品・医薬部外品製品中の有害微量不純物及び配合禁止物質の分析法の開発を進め、アレルギー物質の情報収集及び提供に関する研究を行った。

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・提案したメチルチオンオキシソン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、「水質基準に関する省令の規定に基づき厚生労働大臣が定める方法」における脱塩素処理剤(チオ硫酸ナトリウム)の追加、「遊離残留塩素及び結合残留塩素に係る検査方法(残留塩素告示法)」における別表第6「携帯型残留塩素計測定法」の追加に貢献した。

家庭用品関連では、平成29年度より引き続き厚生労働行政推進調査事業として「有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律(有害物質含有家庭用品規制法)」における有害物質の基準と試験法の改正に向けた研究を、地方衛生研究所と協力して実施しており、その成果として5つの有害物質の改正試験法が公布された。また、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、家庭用品規制法における有害物質指定スキーム案を提案した。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。

人事面では、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(岡山理科大学獣医学部)、神野透人氏(名城大学薬学部)、及び香川聡子氏(横浜薬科大学)を受け入れた。

研究活動に対する功績として、河上強志第四室長が第51回皮膚免疫アレルギー学会において、家庭用品等に含まれる感作性物質の実態調査に関する発表を行い、優秀演題賞(銅賞)を受賞した。

業務成績

1. 室内空気関係

1) 生活環境関連化学物質の曝露評価に関する研究

(1) 化学物質混合物の健康被害に対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) 室内空気環境汚染化学物質調査

(1) 室内空気汚染の全国実態調査を地方衛生研究所(26機関)と共同で行い、一般居住住宅(72軒)における殺虫剤(15化合物)、可塑剤(9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)

(2) 国内で流通する機能性繊維生地についてJASO M 902に基づく放散試験を実施し、高濃度・高頻度で放散される化学物質を同定した。(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) 国設自動車排ガス測定局の管理運営

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) 化粧品成分の分析法に関する調査

まつ毛美容液による危害報告が近年急増しているため、ピマトプロストと、その類縁体である化粧品原料として使用実績のあるイソプロピルクロプロステネート及びエチルタフルプロスタミドを対象に、HPLCによる分析条件を確立し、実試料を対象に実態調査を行った。(医薬品審査等業務庁費)

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2021において訂正すべき点を取りまとめて正誤表案を作成した。標準品、試薬・試液、容量分析用標準液及び標準液の名称及び記載方法に関する改正原案を作成した。(厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課)

3) 一斉取締試験

医薬品等一斉監視指導に係わる試験検査として、確立した緑内障・高眼圧症治療剤のビマトプロストとその類縁体2種を対象とした試験法により、17品目のまつ毛美容液等まつ毛化粧料（マスカラを除く）のいずれからもビマトプロストが検出されないことを確認した。（厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課）

4) 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研究及び調査

手指消毒を効能効果とする要指導・一般用医薬品の開発促進及び審査効率化を目的とした承認申請ガイドラインの案を作成した。既承認の医薬品及び医薬部外品の新型コロナウイルスに対する効果エビデンスを収集して評価した。（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課）

3. 水道水関係

1) 水質基準等検査方法検討調査

(1) 陰イオン界面活性剤のLC-MS/MS分析法を告示法に追加するためのバリデーション試験を実施した。また、メチダチオンオキシソンのLC/MS/MS分析法のバリデーション試験を実施し、通知法に追加した。（厚生労働省医薬・生活衛生局水道課）

(2) 有機フッ素化合物約80物質を対象としたLC-MS/MS一斉分析条件を確立し、その分析精度について評価した。（厚生労働省医薬・生活衛生局水道課）

2) 水道水質検査の精度管理に関する研究

登録検査機関212機関、水道事業体172機関、衛生研究所等39機関に対し、塩素酸、四塩化炭素、テトラクロロエチレン、トリクロロエチレンの4項目について統一試料を用いた精度管理調査を実施し、水道水質検査の分析技術の向上と信頼性確保のための改善点について提言を行った。（厚生労働省医薬・生活衛生局水道課）

4. 家庭用品関係

1) 家庭用品に含有される発がん性、生殖発生毒性及び変異原性を有する化学物質に関する調査

家庭用品中のビスフェノール系化合物21種類について、LC-MS/MSによる一斉分析法を開発すると共に、皮膚に長時間触れる可能性のある製品や子供が口にする可能性のある54製品について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）

2) 皮膚障害防止に向けた家庭用品中の化学物質の実態に関する調査

欧州で規制が強化される家庭用品中の皮膚感作性物質のうち21種類のアレルギー性染料を対象に、繊維製品49

製品及びマスク製品12製品について実態調査を行った。（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室）

3) 薬事・食品衛生審議会化学物質安全対策部会並びに家庭用品安全対策調査会、化学的健康被害症例対応システム、及び独立行政法人国民生活センター商品テスト分析・評価委員会に協力した。

研究業績

1. 室内空気中化学物質の試験法及び安全性評価に関する研究

1) 室内空気汚染化学物質の標準試験法の開発・規格化および国際規制状況に関する研究

(1) ヘリウムの代替キャリアガスとして水素・窒素を用いた揮発性有機化合物（VOC）測定法を開発した。

(2) 準揮発性有機化合物（SVOC）については、殺虫剤のフェノブカルブの分解性を評価し、SE溶媒抽出（SE）-GC-MS法におけるSVOCの同時分析法を構築した。また、VOCの標準試験法SE-GC-MS法における除湿管の有用性および高湿度条件下での回収率について検討した。

(3) ISO TC 146/SC 6国際会議に出席し、フタル酸エステル類の標準試験法について、ISO16000-33改訂のための委員会原案を作成した。（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・医薬部外品中の微量不純物等の試験法及び規格設定に関する研究

シャンプー等のホルムアルデヒド含有を分析するとともに、確立した方法のバリデーション試験を実施した。化粧品分析用のアクリルアミドの誘導体化GC-MS試験法を確立した。ヘッドスペースGC-MS法による化粧品中残留溶媒試験法について、乳酸エチルによる抽出を検討し、適用できる実製品の範囲を広げることができた。無機系の化粧品原料12種を対象に、人工体液への溶出量を最大限見積もるため、検討した4種の人工体液のうち最もpHが低い胃液を用い、ファンデーション及びアイシャドウで溶出試験を実施した。検出濃度が比較的高いアイシャドウについて、金属アレルギー性を示す元素を中心に、配合成分との関連性を検証した。ワセリン等に含まれる多環芳香族炭化水素類（PAHs）について、19種類のPAHsの紫外可視吸収スペクトル及び三次元蛍光スペクトルを測定するとともに、HPLC-PDA分析条件を検討した。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進

事業費補助金)

2) 医薬部外品成分の白斑誘導能の評価体系に関する研究

SHペプチド存在下でチロシナーゼと反応させてペプチド付加物として検出する方法について、水溶性の低い被験物質を有機溶媒により溶解させて反応させる条件を検討した。(厚生労働行政推進調査事業費補助金)

3) 医薬品等の原材料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。化粧品では名称に原材料名のない品目への追加表示ではなく消費者がアクセス可能な情報提供手段としてのデータベース公開が適していると結論づけた。(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) 医薬品等の含有成分によるアレルギー発症防止のための評価手法開発に関する研究

化学分析による系統的なアレルゲンの評価手法を確立するための候補物質を選定するために、学術文献検索エンジンを用いて過去21年間(2000~2021年)に公表された、医薬品等によるアレルギー発症の原因物質に関する情報の収集を行った。また、タクロリムス軟膏によるアレルギーの原因調査のため、添加剤であるトリアセチンのGC-MSを用いた分析方法を構築した。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

3. 水道水質の検査方法及び安全性評価に関する研究

1) 災害・事故における異常検知と影響予測手法の開発

GC-MSスクリーニング分析法のバリデーション試験結果について解析し、検査員による定性・定量誤差を明らかにした。陰イオン界面活性剤の簡易分析法を用いた水道水添加回収試験を行い、各界面活性剤の定量下限と真度を明らかにした。(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

ヘリウム代替キャリアーガスを使用可能なGC-MSを用いて、水道水質基準に該当するVOC 14種の検査方法の妥当性評価を行い、本装置で良好な精度が得られることを確認した。また、キャリアーガスをヘリウムから窒素に変更して分析条件を確立し、各化合物の定量下限を含む妥当性を評価した。(厚生労働科学研究費補助金)

3) ヒト用医薬品の環境モニタリングおよび環境動態予測手法の構築

これまでの調査において高濃度で医薬品が検出された地点を対象に約200試料を採取し、前処理およびLC-MS/

MS測定を行うことで111医薬品のモニタリングデータを取得した。11医薬品を対象に水系暴露濃度予測モデルAIST-SHANELを用いて荒川、多摩川、淀川、白川水系を中心に河川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

家庭用品規制法にて規制されている繊維製品及び革製品中の特定芳香族アミン類について、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。マイクロ波分解-ICP-MS法を用いた水銀を含む多元素一斉試験法について、マイクロ波分解の混酸条件及びICP-MSの流路における水銀のメモリー低減のための対処条件を検討した。また、家庭用品を用いた現行法の検証を行った。(厚生労働行政推進調査事業費)

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

化審法の優先評価化学物質を対象に、製造・輸入数量及び用途別のスコア化方法を検討し、曝露スコアを算出した。(厚生労働行政推進調査事業費)

3) 接触皮膚炎症例における要因物質の探索

コンフォートスリーブ、生理用品、留置針外套及びゴム手袋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、GC-MS等を用いて当該製品を分析して得られた情報を提供した。(一般試験研究費)

5. 生活環境化学物質の安全性評価に関する研究

1) ナノマテリアル吸入曝露影響評価のための効率的慢性試験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)の曝露評価プロジェクト(SG8)で進められている、労働及び消費者曝露合同プロジェクトのレポート、環境曝露プロジェクトのレポート案などの動向調査を行い、リスク評価への適用を考慮して情報の整理を行った。(厚生労働科学研究費補助金)

6. 天然物由来成分の有効性及び安全性に関する研究

1) オウゴン含有漢方処方による間質性肺炎を予防するための最適な生薬の配合研究

副作用を軽減できる新規漢方処方を考案するため、オウゴンと11種の生薬との組み合わせを作製し、成分の含有量や肝毒性の変動を明らかにした。(科学研究費補助金)

2) 育児中の女性の健康維持に役立つ新しい天然物由来

のエキスをを用いた健康食品開発のための基盤研究

麻黄エキス中のherbacetin含有量を整備した。麻黄から放散されるVOCを分析し、機能性と相関する成分を解明した。（財団法人などの公的な研究費）

7. 医薬品の品質保証に関する研究

1) 新型コロナウイルスワクチンに混入した異物解析

新型コロナワクチンに混入した異物について、レーザー顕微鏡による形状観察及びエネルギー分散型蛍光X線による元素分析を行った。

食 品 部

部 長 堤 智 昭

概 要

食品部では食品中の有害物質等の分析法の開発及びそれらの摂取量推定に関する研究を通して、食品の安全性に係わる研究を行っている。

令和3年度は主な業務として、(1)食品中の残留農薬及び動物医薬品の試験法開発、(2)食品中の環境汚染物質及び調理加工により生成する有害化学物質の分析法の開発並びにそれらの含有実態調査、(3)ダイオキシン類等の残留性有機汚染物質、放射性物質、及び有害元素等の摂取量推定に関する研究、(4)食品中の天然有害物質及びいわゆる健康食品や機能性表示食品の安全性に関する研究、(5)食品の輸出拡大のための食品安全対策に必要な研究を実施した。研究の実施にあたっては、全国の地方衛生研究所や食品衛生登録検査機関等から多大な協力を頂いた。また、国際活動としてコーデックス委員会に設置されている食品残留動物用医薬品部会(CCRVDF)及び残留農薬部会(CCPR)等に協力した。

人事面では令和3年7月1日付で第二室長の堤智昭が部長に昇任した。これに伴い、令和4年1月1日付で鍋師裕美主任研究官が第二室長に昇任した。令和4年4月1日付で田口貴章第三室長が第一室長に配置換えとなった。同日付で志田（齊藤）静夏主任研究官が第三室長に昇任した。令和3年10月1日付で山崎由貴任期付研究員が研究員として採用された。同日付で岡本悠佑任期付研究員が医療機器部の研究員に採用された。令和4年4月1日付で高橋未来博士及び張天齐博士が任期付研究員として採用された。また、令和4年3月31日付で根本了第一室長が定年退官し、令和4年4月1日付で主任研究官として再任用された。菊地博之主任研究官は客員研究員として派遣されたペンシルバニア大学医学部での1年間にわたる業務を終了し、10月に復職した。

また、令和4年4月1日付で松山大学薬学部为天倉吉章教授、立命館大学薬学部为井之上浩一教授、星薬科大学薬学部の穂山浩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を協力研究員として受け入れた。令和4年4月1日付で北山育子氏及び山下涼香氏を非常勤職員として採用した。

令和3年度に、堤は千葉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、田口貴章室長は武蔵野大学薬学研究所の客員准教授、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、鈴木美成室長は星薬科大学の非常勤講師に就任した。

志田（齊藤）静夏主任研究官は、第23回日本食品化学会奨励賞を受賞した（令和3年3月理事会決定）。

業務成績

1. 食品中の残留農薬等公示試験法を審議する残留農薬等試験法開発事業評価会議において、アセトクロール試験法（農産物）等新規17試験法及びキンクロラック試験法（畜産物）等継続19試験法が審議された。審議に先立ち、開発されたアセトクロール試験法（農産物）等16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イソキサフルトール試験法（畜産物）等農薬関連7試験法及びゲンチアナバイオレット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3年6月30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9～10月調査分）」文章作成に協力した。
4. 令和3年12月15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3年2～3月調査分）」文章作成に協力した。
5. 食品中の残留農薬等の基準値ならびに試験法の改正に伴い、公開データベース「残留農薬等データベース検索システム」の農薬103品目と食品分類名1130種類に関わる情報の更新を実施した。
6. 海外に向けた情報発信の一環として、残留農薬等の基準設定の根拠等を示す文章の英語化に協力した（薬事・食品衛生審議会農薬・動物用医薬品部会報告書10報、試験法6報）。
7. 農薬等の輸入時の監視体制強化を目的に、エチレンオキサイドならびにその分解生成物の試験法開発に向けた基礎的調査及び予備試験を実施した。

研究業績

1. 一斉試験法の検討・開発（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26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29化合物を対象に検討した。
- 3) APCI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：ほうれんそう, オレンジ）を行った。
- 4) オンライン超臨界流体抽出-超臨界流体クロマトグラフ-質量分析計の実用化に向けて、農薬等（約100化合物）について適用性を検証した。
- 5) 「LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅰ（農産物:茶）」
通知試験法の妥当性評価試験（40化合物, 4食品）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) ロキサルソン及びニタルソン試験法（畜産物）の開発
動物用医薬品ロキサルソン及びニタルソンについて、LC-MS/MSを用いた畜産物中の試験法を開発した。
- 2) ニフルスチレン酸ナトリウム試験法（畜水産物）の開発
動物用医薬品ニフルスチレン酸ナトリウムについて、LC-MS/MSを用いた畜産物中の試験法を開発した。
- 3) ペニシリン系抗生物質のグループ試験法（畜水産物）の開発
昨年度に引き続き、ペニシリン系抗生物質11化合物を対象として、LC-MS/MSを用いた畜産物中の試験法開発の基礎検討を実施した。
- 4) ノルジェストメット試験法（畜産物）の開発
動物用医薬品ノルジェストメットについて、LC-MS/MSを用いた畜産物中の試験法を開発した。
- 5) アブラマイシン試験法（畜産物）の開発
動物用医薬品アブラマイシンについて、LC-MS/MSを用いた畜産物中の試験法を開発した。
- 6) カナマイシン試験法（畜産物）の開発
動物用医薬品カナマイシンについて、LC-MS/MSを用いた畜産物中の試験法を開発した。
- 7) 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）の開発
農薬キザロホップエチル及びキザロホップPテフリ

ルを対象として、GC-MS/MSを用いた農産物中の試験法を開発した。

- 8) クレトジム試験法（農産物）の基礎検討
農薬クレトジム及びその代謝物の測定条件及び精製方法等について検討した。
- 9) イソキサフルトール試験法（農産物）の開発
農薬イソキサフルトール及び代謝物Bを対象として、LC-MS/MSを用いた農産物中の試験法を開発した。

3. 食品中の残留農薬試験法開発（食品等試験検査費）

- 1) 畜水産物を対象としたクロフェンテジン等6品目の各個別試験法の開発を地方衛生研究所、食品衛生登録検査機関及び大学と協力して実施した。
- 2) 「LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅰ（農産物）」
通知試験法の妥当性評価試験（40化合物, 9食品）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タイロシン等4品目の各個別試験法の開発を地方衛生研究所及び大学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：2グループ各40化合物及び20化合物, 9食品）、LC-MS/MS法（通知案別表2の化合物：40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. 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) 検査部位が変更される食品について、常温磨砕法よりも均質な試料が得られる可能性が高い凍結粉碎法を用いた試料調製を検討した。
- 2) 全国6地域で調製したトータルダイエット試料を分析し、残留農薬の摂取量の全国平均値を推定した。
- 3) 都市部と地方部において大気中の農薬濃度を測定し、大気経由での農薬曝露量を評価した。
- 4) 精緻な摂取量推定を行うため、ベイズ推定法を導入し、他の推定法との比較を行った。また、数値シミュレーションによる妥当性評価も行った。

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，抗菌性物質29品目について鶏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法の卵類のPCBs暫定的規制値における総PCBs分析の性能評価を行った。
- 3) 総PCBsスクリーニング法の基礎検討として，魚介類5種（99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) 魚介類を主菜とする一食分試料（25試料）及び魚油を原料とする健康食品（37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) 肉類及び鶏卵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。

- 4) 全国10地域で調製したトータルダイエツト試料を分析し，41元素および5化学種の摂取量の全国平均値を推定した。また，不検出値の存在に伴う推定の不確かさを考慮した確率論的な摂取量評価を行った。

11. アクリルアミド生成抑制につながる調理加工方法に関する検討（一般試験研究費）

アクリルアミド生成の低減化につながる調理加工条件について，フライドポテトの水さらしに用いる水溶液の濃度や温度がアクリルアミド生成抑制効果に与える影響を検討した。

12. 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つて，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成分1について，分析法の開発及び流通品の含量調査，並びに成分2について分析法開発のための予備検討を実施した。

13. 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F497～F1067及びG1～G698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，機能性関与成分として「ライチおよびチャ由来フラバノール単量体ならびに二量体」ならびに「ゲンクワニン5-O- β -プリメベロシド，マンガフェリン」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追試検証した。

14. いわゆる昆虫食に係る調査研究（食品等試験検査費）

養殖事業への産業化が進展している昆虫食における，食品衛生上のハザードやリスクの特定に向けて，研究班を組織し，昆虫食に係る研究開発及び市場の現状について網羅的に情報収集し，課題の抽出を行った。国内外で昆虫食に関する研究開発の勢いが想定以上に高いことを認識し，健康被害発生を防止するため，厚生労働省に係各所との連携を密にするよう提言した。

15. いわゆる「健康食品」関連通知の見直しについて検討（食品等試験検査費）

いわゆる「健康食品」全体に対する、適正製造規範（GMP）から被害報告制度まで統一した取り扱いを定めるために、健康被害発生時の保健所並びに一般消費者の実態調査を実施し、その結果に基づき健康被害事例に対する一定の対応等を検討し、いわゆる「健康食品」についてのこれまでの通知等を見直し改定案を策定した。

16. 「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」の妥当性評価試験（食品等試験検査費）

「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LC-MS/MS法（通知案別表2の化合物：40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2試験法の妥当性評価試験を1機関分として実施した。

17. 新型コロナウイルス感染症対策に取り組む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補助金，食品の安全確保推進研究事業）

食品テロ等の毒物・異物等混入事件時に健康被害が発生した場合、曝露された人の血液・尿等人体試料中の毒物検査を迅速に行うことが必要と想定されることから、LC-MS/MSによる高極性農薬分析法、及びコンウェイ皿と蛍光検出HPLCによる無機シアン化合物分析法の予備検討、並びにICP-MSによるカドミウム等重金属試験法の妥当性評価試験を行った。

18. 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一斉試験法への適用検討（食品等試験検査費）

牛肉〔計100検体（国産：50検体，外国産：50検体）〕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、バナナ（155検体）、おうとう（44検体）、キウイ（54検体）に分析法の妥当性評価を行い、含有量の実態調査を行った。

19. ミネラルウォーター類中の化学物質濃度の実態調査に係る試験検査報告（食品等試験検査費）

ミネラルウォーター160検体中に含まれるペルフルオロオクタンスルホン酸（PFOS）、ペルフルオロオクタ酸（PFOA）について実態調査を行った。

20. 食品に含有・付着している無機ナノ粒子の実態とばく露量推定に関する研究（科学研究費補助金）

食品中に含まれる銀ナノ粒子を測定するため、単一粒子-ICP-MSを用いた分析法について検討した。確立した分析法を用いて、日本における銀ナノ粒子の曝露量を推定した。

21. バ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（食品健康影響評価技術研究委託）

食品中のアレルギータンパク質濃度およびポーショサイズについて、バイズ法を用いて確率密度分布を推定した。推定結果を用いて、モンテカルロシミュレーションによりアレルギータンパク質の曝露量分布を推定した。アレルギー症状誘発確率の推定結果と合わせ、定量的なリスク評価を行った。

22. 加工食品の輸出拡大に向けた規格基準設定手法の確立のための研究（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）

最新の全国食事調査データを用いて加工食品からの有害な化学物質の摂取量を精密に推定できる新たな手法の開発を行った。

23. 食品の一日最大摂取量データを用いた動物用医薬品等の短期摂取量推計の精緻化（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）

国際機関及び諸外国等における動物用医薬品等の短期摂取量推計に関わる手法及び評価実績の最新情報を収集し、国際整合性、時代に即した急性参照用量の算出方法等を提案した。

24. 食品中放射性物質濃度データの解析（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）

厚生労働省ホームページで公開された食品中の放射性セシウム濃度の検査データを解析し、検査等を合理的かつ効率的に実施するためにガイドラインの見直しに資するための考察を行った。

25. 食事による有害物質の曝露量を推定するアンバイアスな食事調査システムの新構築（財公研）

ヒトが食事から摂取する食品の種類と量に関する情報を収集可能な新たなツールの開発を行った。

食品添加物部

部 長 杉 本 直 樹
前部長 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3年度は、検討結果に基づき、第2版食品中の食品添加物分析法が改正され、三二酸化鉄の分析法の追加、グルコン酸第一鉄、L-アスコルビン酸パルミチン酸エステル及びL-アスコルビン酸ステアリン酸エステル等6項目の改正、その他9項目の記載整備のための改正がされた。食品添加物公定書作成検討会（第10～12回）を開催し、第10版食品添加物公定書原案を作成した。食品中の食品添加物分析法妥当性確認ガイドライン検討会（第2～4回）を開催し、ガイドライン原案を作成した。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に係るリスク評価方針案の策定に貢献した。

人事面では、令和3年4月1日付けで、西崎雄三研究員が第二室の主任研究官に昇任した。河村葉子元部長、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）及び林新茂博士（東京農工大学客員教授）を客員研究員として、大槻崇博士（日本大学准教授）を協力研究員として、引き続き受け入れた。令和4年3月31日付けで、佐藤恭子部長は定年退職し、令和4年4月1日に杉本直樹第二室長が部長に昇任した。令和4年3月31日付けで、食品添加物指定等相談センター（FADCC）のセンター長の西島基弘氏、相談員の安原加壽雄氏、渡邊英俊氏及び石綿肇氏が退職した。

阿部裕主任研究官は日本食品化学学会奨励賞を受賞した。増本直子主任研究官は食品衛生学雑誌論文賞及び食品化学学会誌島津製作所論文賞を、西崎雄三主任研究官は食品化学学会誌論文賞及び日本食品化学学会第27回総会学術大会若手優秀発表賞を受賞した。

業務成績

1. 食品添加物の規格基準の設定

- 1) 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。令和3年度は、本検討会を3回開催し、第10版食品添加物公定書原案をまとめ厚生労働省医薬・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) 食品添加物公定書に記載される各品目の成分規格案、関連する通則、一般試験法等の改正案を作成した（食品等試験検査費）。
- 3) 第10版食品添加物公定書収載予定品目に関連する試薬等規格作成のための調査を行った（食品等試験検査費）。
- 4) 食品添加物公定書の一般試験法、微生物限度試験の改正のための調査を行った（食品等試験検査費）。
- 5) 「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）。
- 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) 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5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）。
- 8) 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）。
- 9) 食品添加物の規格及び規格試験法に関する研究として、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15項目について、最新の科学的知見に基づき、分析法原案の検討及び検証を行った。また、35項目の分析法の原案を精査し、通知に向けた分析法案及び改正案を作成した（食品等試験検査費）。
- 2) 食品中の食品添加物分析法の妥当性確認ガイドライン案の検討を行った（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酸化防止剤、発色剤、防かび剤、品質保持剤及び結着剤の一日摂取量調査を実施した（食品等試験検査費）。

4. 既存添加物の成分の解明等

- 1) 成分規格が未設定または改正が必要とされる既存添加物10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4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) 微生物限度試験の設定が必要と思われる既存添加物2品目について、微生物限度試験の適用可否を検討した(食品等試験検査費)。
- 4) 第4次消除復活20品目について海外情報等より準成分規格案を作成した(食品等試験検査費)。
- 5) 既存添加物成分規格作成状況の整理を行い、成分規格がないものや流通実態の確認ができない品目を中心に、第5次消除対象品目の選出をした(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) 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、性能評価標準値を設定した。さらに、器具・容器包装、おもちゃ及び洗浄剤の規格基準の改正案の検討を行った(食品等試験検査費)。
- 2) ポジティブリスト制度に関する検討及び調査として、ポジティブリスト収載物質についての整理を行い、ポジティブリスト更改案を作成した。さらに、ポジティブリスト制度の運用に関する課題を抽出し、その対応案の検討を行い、その検討結果を反映させた改編リスト案を作成した(食品等試験検査費)。

6. 指定等手続きの相談業務

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

研究業績

1. 食品添加物に関する研究

- 1) 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実生産量等についての追調査及び既存添加物の令和2年度の実生産量等についての調査を行った(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
国際食品香料工業協会のグローバル調査に呼応し、香料化合物及び天然香料物質使用量調査を実施した

(厚生労働科学研究費補助金)。

- 3) マーケットバスケット方式による香料の摂取量調査の検討
マーケットバスケット試料中に含まれる低揮発性ケトン系香料を分析し、20歳以上の成人の喫食量データを基に、摂取量推計を行った(厚生労働科学研究費補助金)。
- 4) 香料化合物規格の国際整合化に関わる調査研究
昨年度、調査対象に決定した28品目について、香料化合物規格につき、規格案の検討を行った。(厚生労働科学研究費補助金)。
- 5) 食品添加物公定書一般試験法の改良に関する調査研究
これまでのLC/MS及びGC/MSの検討結果で得られた知見を、国際整合の点から公定書の一般試験法に追加すべきと考えられた質量分析法の案に反映した(厚生労働科学研究費補助金)。
- 6) 残留溶媒試験法の検討
FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会(JECFA)規格や米国食品化学規格集(FCC)等で残留溶媒の試験法として使用されているHS-GC/MSを用いた分析法の検討結果を基に、一般試験法の残留溶媒試験法案を作成した(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
これまでの調査・検討結果に基づき、食品添加物公定書一般試験法の赤外吸収スペクトル測定法の改正案を作成した(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、流通実態等を整理した。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) 食品分析の信頼性確保に資する外部標準法定量NMR(EC-qNMR)の高度化及び標準化に関する研究
EC-qNMRの完全自動測定スクリプトを開発し、NMR装置上で動作確認を行い、EC-qNMRが正しく自動化されていることを確認した(厚生労働科学研究費補助金)。
- 10) 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、欧州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)。
- 11) 食品添加物の国際動向に関する研究
Codex委員会の第52回食品添加物部会作業部会や全体会合等の議論経過や結論等を取りまとめ、今後の対

応等について考察した（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
総乳酸試験法について、試験室間共同実験を実施し、性能評価を行った。さらに、アミン類、ジフェニルカーボネート、メタクリル酸メチル試験法について改良法を開発し、規格試験法としての適用性を検証した（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

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、乳幼児用おもちゃにおけるKMnO₄消費量とTOC量の関係性の検証、市販PVC製玩具に使用される可塑剤の実態調査、電子レンジ加温時の温度と加熱時間の検証を実施した（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3年度は、調査研究として（1）食中毒菌に関する基礎的研究、（2）食品の微生物学的リスク評価に関する研究、（3）遺伝子組換え微生物の安全性に関する研究、（4）マリントキシンによる食中毒に関する研究、（5）食品媒介性ウイルスに関する研究、（6）食品中のバイオテロに関する研究を進展させたほか、（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、清涼飲料水の製造基準（加熱殺菌）との同等性評価に係るガイドラインの検討、販売等が禁止される病畜等から搾乳された乳に関する検討、大量調理施設衛生管理マニュアルの「手洗い」に関する検証事業（消毒用のアルコールと同等の効果を有する方法と判断するための判断材料の検証）、遺伝子組換え食品等の製造基準に係る調査研究、密封包装食品製造業の許可の対象から除外される食品の実態調査、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研究及び調査、マリントキシン検査外部精度管理事業に係る試験検査、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、食中毒検体試験（シガテラ毒、ボツリヌス各1件）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、百瀬愛佳主任研究官が副主任を務めコースの運営に参加したほか、朝倉宏部長は細菌研修の講義を行った。

人事面では、任期付研究員として山本詩織博士を採用したほか、短時間非常勤職員として宮下多美枝氏、國吉杏子氏、徳竹美佳氏の3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、中山達哉博士を受け入れた。その他に大学から研究生1名、実習生2名を受け入れた。

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、冷凍複合調理済食品における衛生指標菌の汚染実態を調査すると共に、同食品に対する微生物成分規格設定の在り方を取り纏めた。

2. 清涼飲料水の製造基準（加熱殺菌）との同等性評価に係るガイドラインの検討

清涼飲料水の現行製造基準である加熱殺菌処理を参照として、近年開発が進められる非加熱処理手法のうち、高圧処理による微生物汚染低減効果に関する知見を収集し、同等性評価に向けた実地検証を行った。

3. 販売等が禁止される病畜等から搾乳された乳に関する検討

と畜解体が禁止、或いは乳の販売が禁止となる際の判断基準となる家畜伝染病を比較した上で、国内の乳牛等が主に罹患する疾病を抽出し、乳の製造工程における主要病原体の消長に関する知見を収集し、取り纏めた。

4. 大量調理施設衛生管理マニュアルの「手洗い」に関する検証事業（消毒用のアルコールと同等の効果を有する方法と判断するための判断材料の検証）

手洗いに用い得る消毒用アルコールと同等の食中毒菌汚染低減効果を有すると判断される候補消毒剤を挙げ、それらの有効性に関する知見を収集した上で、これらの同等性評価にあたって根拠となる国際・国内規格等を参照しつつ、判断樹案を作製した。

5. 遺伝子組換え食品等の製造基準に係る調査研究

諸外国における、遺伝子組み換え技術を用いた微生物により製造される食品添加物の製造基準に関する規制動向及び製造者による管理実態を調査し、取り纏めた。

6. 密封包装食品製造業の許可の対象から除外される食品の実態調査

密封包装食品製造業の許可対象に含まれない可能性のある、密封包装食品について水分活性及びpHを測定し、ボツリヌス菌増殖の可能性について考察し、取り纏めた。

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研究及び調査

新型コロナウイルスに対する消毒効果が期待される消毒剤の評価手法の策定に向け、国際標準的な評価手法に関する情報を収集・整理した上で、主な評価法による成績を比較し、望ましい評価手法の在り方を提示した。

8. マリントキシン検査外部精度管理

対EU向け輸出用ホタテガイの検査実施施設1機関2施設に対し、同検査の品質保証について検証を行った。また、カキの輸出を企図する施設に対する検証の事前準備を進めた。

9. 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

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る状況を把握し、食中毒調査支援システム(NESFD)データベースに情報を収載した。

10. 食中毒処理要領に基づくシガテラ毒試験

魚切り身の喫食による有症患者の発生を踏まえ、シガテラ毒検査を実施した。

11. 食中毒処理要領に基づくボツリヌス試験

容器包装調理済食品の膨張実態を踏まえ、自治体からの要請を受けて、ボツリヌス検査を実施した。

研究業績

1. 食中毒菌に関する基礎的研究

1) 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・ジェジュニ株を対象として、Penner-PCR法を

用いた遺伝子型別試験及び薬剤感受性試験を実施した。

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、菌叢解析を進めた。

3) 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内的要因として、菌体脂肪酸組成が同事象に与える影響を評価した。

4) 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。

5) 食中毒細菌の比較ゲノム解析(一般試験研究費)

サルモネラ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。

6) 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)

ベトナム南部で分離された食中毒原因菌の薬剤耐性に関する遺伝特性を解析した。

2. 食品の微生物学的リスク評価に関する研究

1) 食品微生物試験法の国際調和のための研究(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、ウエルシュ菌試験法を完了させると共に、ボツリヌス毒素遺伝子及びカンピロバクター試験法の妥当性評価を進めるための共同試験を開始した。

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)

馬とたいに対する微生物試験用採材部位の選定を進め、HACCP外部検証の微生物試験法を作成した。また、生食用食鳥肉の衛生管理実態を調査し、複数施設の工程管理を把握した上で共通性の高い衛生管理項目を抽出した。

3) 野生鳥獣由来食肉の食中毒発生防止と衛生管理ガイドラインの改良に資する研究(厚生労働科学研究費補助金)

鹿・猪肉以外的小型獣肉であるアナグマ肉の微生物汚染実態を調査すると共に、衛生的な解体・加工施設における衛生管理実態を調査した。

4) 小規模事業者等におけるHACCPの検証に資する研

究（厚生労働科学研究費補助金）

仕出し弁当について調理・盛り付け後の常温保管を許容できる時間軸を微生物学的に評価し、HACCP手引書の根拠を提供した。また、食品の保存過程での微生物挙動を評価する手法としてフィルム培地の有用性を示した。

- 5) ワンヘルスに基づく食品由来薬剤耐性菌のサーベイランス体制の強化のための研究（厚生労働科学研究費補助金）

鶏肉におけるESBL産生大腸菌及び腸内細菌科菌群の定量解析、並びに同食品由来のESBL産生大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターの各分離株の遺伝性状を解析した。

- 6) 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の定量解析を進めたほか、同菌に対する迅速試験法の妥当性並びに高圧殺菌処理による汚染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）

腸内細菌科菌群間の薬剤耐性遺伝子伝播性に関する遺伝学的検討を進めた。

- 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を検討した。

4. マリントキシンによる食中毒に関する研究

- 1) 自然毒等のリスク管理のための研究（厚生労働科学研究費補助金）

卸売市場搬入時における雑種フグの混入実態を探知するため、自治体等の協力を得て、雑種フグの収集を行い、魚種同定調査を進めた。

- 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）

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。

- 3) 原因不明アオブダイ食中毒（横紋筋融解症）の毒物質解明と毒性評価系の構築（日本学術振興会・科研費）

食中毒残品を材料として、原因物質の毒性評価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割合

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うと共に、胃腸炎患者に占めるノロウイルス感染の寄与度や調理従事者におけるノロウイルス陽性割合に関して調査を進めた。

- 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）

食品を汚染するウイルスの網羅的探知に向け、次世代シーケンサーを用いた解析法に関する検討を進めた。

- 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を作成し、汚染ウイルス除去のための浄化法の評価を行った。

- 5) 動物性食品におけるウイルス探知に関する研究

豚内臓肉におけるE型肝炎ウイルス等の汚染実態を調査した。

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危惧される病原体の早期探知に向けた遺伝子検査法活用に関する検討を進めた。

7. 新型コロナウイルス感染症に関する研究

- 1) 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）

アンチセンス核酸による新型コロナウイルス増殖抑制効果を*in vitro*系で評価し、候補核酸配列を選定した。

- 2) 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を用いた、新型コロナ

ナウイルスの持続的増殖評価に向けた条件検討を進めた。

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、広域食中毒または大規模食中毒事件等における原因食品ならびに原因物質（微生物や毒素等）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、食品輸出に必要な食中毒細菌試験法の外部精度管理や輸入食品の汚染食中毒細菌の解析を実施している。加えて、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み、研究成果の一部が国際学術誌に掲載された。

食品中の真菌産生毒素関連では、タイプAトリコテセンカビ毒等の新興カビ毒の汚染実態調査を実施し、デオキシニバレノール、オクラトキシンA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、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3年7月1日付けで大屋賢司第二室長が第一室長に、大西貴弘第四室長が第二室長に異動し、同年10月1日付けで吉成知也主任研究官が第四室長に昇任した。

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、小西良子東京農業大学教授、山口照英金沢工業大学加齢医工学先端技術研究所長、高島浩介NPO法人カビ相談センター理事長、協力研究員として高橋治男元千葉大学真菌医学研究センター非常勤講師、豊田淑江元日本薬科大学非常勤研究員、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5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

無菌試験実施施設として公的医薬品試験検査機関（OMCL）認定調査を受け、無菌試験用試験室、機器設備および試験手順書について実地説明等を行い、公的認定試験検査機関として認定された。

2. 大規模食中毒事例の原因物質調査

富山市で発生した学校給食で提供された牛乳を原因食品とする大規模食中毒の原因物質（微生物や毒素）の解明のために、牛乳等検体を試験し、原因と疑われる提供日の多くの牛乳から、血清型および遺伝子型別が一致する大腸菌が分離され、ほとんどの患者便由来大腸菌とも合致した病原性試験の結果を鑑み、本食中毒の原因物質として本菌が疑われた。

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外部精度管理試験の実施

対米食肉輸出認定施設における牛肉の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. 乾燥きくらげ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きくらげからのサルモネラ属菌分離株の血清型別および陽性検体でのサルモネラ定量試験を行った。また、サルモネラ食中毒防止のための調理食品での乾燥きくらげ加熱条件を検証した。

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5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

規格基準の設定が予定されているオクラトキシンAに

について、設定根拠となるデータを得るために、小麦、カカオ製品、香辛料などを対象とした汚染調査を実施した。また、Codex委員会等からのデータコールへの対応のため、デオキシニバレノール、ニバレノール及びそれらの類縁体について、小麦加工品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の環境表面での残存性の評価を細胞での感染力価およびウイルスRNA定量によって行った。その結果、生きているウイルスの残存性は材質の性質や含有物等によって影響されること、RNAの残存性は生きているウイルスよりも長い傾向が認められ、また、ウイルスが補足され回収されにくい材質があることが示された。さらに、新型コロナウイルスの特異的蛋白質由来ペプチドを指標としたMatrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometryによる検出法を開発し、患者鼻咽頭スワブからの検出に応用した研究成果が国際学術誌に掲載された。

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および同試験法候補の調査研究（医薬品承認審査等推進費）

新規に市販されたアメリカカプトガニの遺伝子配列由来の試薬遺伝子組換え試薬について適用性を評価した。これまでに市販された日本のカプトガニの遺伝子配列由来の試薬遺伝子組換え試薬と同様に、水試料の違いによるライセート試薬との反応の差異があることを確認した。

- (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（医薬品等規制行政に直結する政策研究費）

献血血液から分離したヒト末梢血由来単球およびリボ多糖結合タンパク質（LBP）を添加した液体培地を用いて単球活性化試験を実施し、エンドトキシンの検出感度を測定した。その結果、欧州薬局方に準拠した方法と同程度の検出感度0.004～0.016 EU（Endotoxin Unit）/mLでエンドトキシンを検出したことから、適切な試験条件の設定によって十分な感度でエンドトキシンを検出可能であることが示された。

- (3) 医薬品等GMP対策事業における無菌試験に関する研究（医薬品安全対策等推進費）

輸液バッグから1剤およびバイオ医薬品からカートリッジ製剤1剤の計2剤について無菌試験を実施し

た。その結果、試験した医薬品のロットが無菌であることを確認した。

- (4) 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（文部科学省科学研究費）

マイコプラズマの感染細胞のメタボローム解析用に、*Mycoplasma hyorhinis*感染CHO DG44細胞を調製した。第18改正日本薬局方参考情報で示されている検出基準より少量の5 CFU（Colony Forming Unit）/mLの感染量であっても、感染細胞の培養を経ること

- で100～1,000 CFU/mLまで増殖することを確認した。
(5) 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）

マイコプラズマ否定試験における参照品の調製法に関するデータのうち、データ量が不十分であった*Mycoplasma orale*について培養を行い、菌増殖および培地のpH変化に関するデータを得た。

- (6) マイクロバイオーム医薬品の微生物学的安全性評価に関する研究（一般試験検査費）

バイオテクノロジー応用医薬品のうち、生菌を利用した医薬品等に関して、海外での規制状況に関する資料を収集し、調査した。

2. 食品微生物等に関する研究

- (1) 新型コロナウイルス感染症対策に関連した食品防御推進のための研究（厚生労働科学研究費）

デリバリー食品の容器包装の表面上での新型コロナウイルス残存性を推定することを目的として、ウシコロナウイルスをモデルとした実験系での検討を行った。容器包装の実製品の試験片でのウイルスの添加回収試験を行い、ウイルス残存性の検討を行った。

- (2) 食品添加物公定書の策定に関わる検討（食品・添加物等規格基準策定費）

食品添加物公定書（第9版）の微生物限度試験法とBacteriological Analytical Manual法における大腸菌の培養温度の違いについて、令和2年度の実験結果の確認のため繰り返し実験を行った。

- (3) 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）

微生物に関連する機能性表示食品9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。さらに2品目に関して買い上げ調査を行った。

- (4) 新型コロナウイルス等による食品汚染等に関する研究（一般試験検査費）

食品の容器包装や生活用品の表面に付着した新型コ

コロナウイルスの残存性を評価するため、製品の材質試験片でのウシコロナウイルス残存性評価試験を行った。また、ウシコロナウイルスを用いた実験の結果を参照して選抜した試験片において、新型コロナウイルスを用いて、残存性評価試験を行った。

3. 食中毒微生物に関する研究

(1) 食中毒原因細菌の検査法の整備のための研究（厚生労働科学研究費）

食品での*Escherichia albertii*検査法のコラボレイティブ・スタディを実施し、本菌の検出に優れた方法を選定した。また、astA（腸管凝集付着性大腸菌耐熱性エンテロトキシン1；EAST1をコードする遺伝子）保有大腸菌を標的とした優れた増菌培養法および分離培養法を選定し、複数の食品から本菌を検出した。さらに、大規模食中毒由来大腸菌の病原性に関する研究を行った。

(2) 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由来株30株のMulti Locus VNTR Analysis (MLVA) 解析の結果、17遺伝子座の各リピート数が全株で同一であった。また、国産牛肉2検体から分離したSTEC O157:H7 各30株のMLVA解析の結果、17遺伝子座の各リピート数が検体ごとに全株で同一であった。しかし、同一MLVA型の菌株であっても、腸管出血性大腸菌用選択分離培地上でのコロニーの生育性に違いが認められ、同一の性質ではないことが示唆された。

(3) 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）

鶏肉加工品から分離された*Salmonella Schwarzengrund* 20菌株は由来が異なるものの大きな遺伝的な相違はなく、国内の鶏肉でよく見られる遺伝型であった。*Salmonella*汚染の予防には、鶏肉の生産や加工段階からの取り扱いが重要であることが明らかになった。

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

牛枝肉でのSTEC汚染状況等を自治体と協力して調査し、STEC汚染率を明らかにし、また、血清型O157:H7を分離した。また、牛肉のSTEC汚染リスク低減のための比較的效果的な消毒方法を明らかにした。

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

と畜上の衛生管理状況を確認するために、国内3と

畜場の豚と体および牛と体を対象に衛生指標菌および病原細菌の検出状況を調査し、外部検証の妥当性について検討した。

(6) 比較ゲノムとプロテオタイピングによる非定型下痢原性大腸菌の系統分類（文部科学省科学研究費）

家畜、食品、ヒトから分離された非定型下痢原性大腸菌（astA陽性faeE陽性）129株について多型DNAのランダム増幅法により株間の大まかな分類をし、ゲノム解析の際の基礎的情報とした。

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

広く全国的な豚の*E. albertii*保菌が示され、食肉の汚染実態調査を行う際には地域を限定せずに実施可能であることが示された。

(8) 小麦粉およ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（一般試験検査費）

令和2年度に行った小麦粉製品における食中毒細菌の実態調査と増殖挙動解析のデータを解析した。

(9) 広域散発食中毒事件等の原因究明および予防のためのガイドライン確立に関する研究（一般試験検査費）

自治体での食中毒発生時に状況から原因となりうる食中毒原因物質の考察を行い、試験の提案などを行った。

(10) 鶏肉由来サルモネラ属細菌のゲノム解析（一般試験検査費）

食中毒菌汚染実態調査などで入手した鶏肉由来サルモネラ属菌について、過去に優勢であった血清型と現在優勢な血清型のパルスフィールドゲル電気泳動を行い、ゲノム解析のための参考情報とした。

4. 真菌に関する研究

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

真菌由来基原の添加物の基原菌種同定精度の向上のため、真菌のタンパクアミノ酸配列について、データベースに登録された配列の抽出および質量分析による決定を行って比較解析し、基原菌種およびタンパク種類の同定精度を評価した。

(2) 食品におけるマイコトキシン産生菌の分布および検出法に関する研究（厚生労働科学研究費）

国内流通食品から*Fusarium*属菌分離・同定し、国内のタイプAトリコセセン類およびエンニアチン類を産生する*Fusarium*属菌の分布に関して解析を行った。また、輸入アーモンドにおけるアフラトキシン汚染条件を検討する目的で、アーモンド粒にアフラトキシン産生菌を接種し、複数の培養条件で菌の増殖程度およびアフラトキシン汚染程度を検討した。

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

培養法および次世代シーケンシング法によって、国内各地の住宅から採取された室内空気およびハウスダストの真菌叢解析を行った。検出されたアレルギー性真菌およびダニに着目し、住宅性能および居住者の住まい方との関連性について考察した。

- (4) 室内環境における真菌およびダニの増殖関連性に関する研究（文部科学省科学研究費）

ハウスダスト中の真菌叢とダニの増殖性との間の関連性について明らかにする目的で、これまでに得られた住宅ハウスダストサンプルにおける真菌叢およびダニアレルゲンタンパク量を比較解析し、関連の有無を検討した。

- (5) 東日本大震災にみる災害時居住環境の真菌汚染に関する研究（一般試験検査費）

これまでに得られた被災地住宅室内の真菌叢データを解析し、真菌汚染程度および異常増殖の原因について分析した。

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（内閣府食品健康影響評価技術研究）

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。得られたデータをもとにアニサキス食中毒の発生要因を分析した。

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トキシンおよび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，ビューベリシンおよびステリグマトシスチンといった国際的な関心が高い新興カビ毒を対象に，国内流通食品における汚染調査を行い，得られた結果から日本人におけるばく露量推定を実施し，日本人の健康に与える影響を評価した。

- (2) 食品中のかび毒に係る試験検査（食品等試験検査費）

デオキシニバレノールおよびニバレノールについては，麺類やパンなどの小麦加工品計179検体の調査を実施し，小麦粉，パン，麺類において高い陽性率で検出されることを明らかにした。オクラトキシンAについては，カカオ製品，小麦粉，ワイン，香辛料など計173検体を対象に汚染調査を実施し，ココアとチョコレートにおいて高い陽性率が認められること，また，国産小麦を原料とした製品からは検出されず，輸入小

麦を原料としたもののみから検出されることを明らかにした。

- (3) かび毒生産阻害物質の作用機序の解明（一般試験検査費）

かびのアフラトキシン生産を阻害する活性を有するポリオキシン類について，かびの胞子形成およびカビ毒生合成遺伝子の転写レベルに与える影響を解析した。

有機化学部

部長 出水庸介

概 要

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

当部は，厚生労働省管轄の研究所の中で唯一の有機化学を研究分野としている部である。有機合成化学，計算機化学，メディシナルケミストリー，ケミカルバイオロジー，機器分析化学を基盤として，基礎的研究分野からレギュラトリーサイエンスに関する諸研究を推進すると共に所内の他部門への研究支援，共同研究を積極的に推進している。薬品部とは医薬品の品質確保のための日本薬局方改正に向けた試験方法等開発に関する研究を行っている。遺伝子医薬部とはプロテインノックダウン法の開発に関する共同研究を行っている。生薬部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3年5月に黒原崇研究員が着任した。

令和3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，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）袴田航博士（日本大学生物資源科学部教授）に客員研究員として参画いただいた。また、協力研究員として、谷口陽祐博士（九州大学薬学部准教授）、水野美麗（昭和大学薬学部講師）、横尾英知（京都府立医科大学助教）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・食品衛生審議会日本薬局方部会委員および、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、標準品委員会）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、化粧品・医薬部外品部会委員および、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を行った。具体的には、ラニチジン塩酸塩および含有不純物（Imps. A-K）からN-ニトロソジメチルアミン（NDMA）が生成する可能性を評価するために、強制熱分解試験を行うことで各化合物からのNDMA生成量を測定した。その結果、化合物の状態（固体または油性）により、NDMA生成速度が異なることが明らかになった。また、実施した条件下においてはラニチジンのみならず含有不純物（Imps. A, C, D, E, HおよびI）からもNDMAが生成することを明らかとした。本研究成果は、薬品部、生薬部との共同研究としてChem. Pharm. Bull. 69, 872-876 (2021) に発表した。

研究業績

1. 有用生理活性物質の合成及び化学反応性に関する研究

1. HPLCのPDA検出器の校正用化合物創出を目的として、複数の色素化合物を連結させた化合物を合成し、そのUVスペクトルや物性について調べた。（厚労科研費）
2. 多剤耐性菌を標的とした中分子創薬研究として、多剤耐性菌を標的とした中分子ペプチドの合成および生物活性評価を行った。（AMED）
3. 核輸送ダイナミクスに着目した新型コロナウイルスの新規治療薬の開発として、COVID-19に対し抗ウイルス活性を示すFlavopiridolの構造最適化を行い、活性に必要な分子構造を特定し、高活性化合物を見出した。（AMED）

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. 合成樹脂製器具・容器包装のポジティブリスト制度化に係る溶出化学物質の毒性情報調査として、ポジティブリスト掲載物質の分類と化学構造式作成を行った。
2. 規制薬物の分析と鑑別等の手法の開発のための研究として、オピオイド系化合物である指定薬物Metonitazene、およびカチノン系化合物Eutylone塩酸塩の標品合成を行った。（厚労科研費）
3. 危険ドラッグ等の乱用薬物の迅速識別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として、LSD類縁体であるisoLAMPaおよびLSZ, isoLSZ（未規制化合物）の標品合成を行った。（厚労科研費）

3. 薬物と生体分子の相互作用の解析に関する研究

- 1) ペプチドの二次構造制御に基づく創薬研究（タンパク質間相互作用阻害剤、細胞膜透過性ペプチド、標的タンパク質分解誘導剤）を行った。（文科科研費）
- 2) 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）
- 3) 中分子ペプチド及び、オリゴ核酸を標的タンパク質のリガンドとして利用したケミカルプロテインノックダウン技術を開発した。（文科科研費）
- 4) プロテインノックダウン技術の開発と拡充、及びSNIPER等の化合物を利用したユビキチンコード作動機構の解析を行った。（文科科研費）
- 5) 高度かつ精密に立体構造を形成できる中分子ペプチドの開発を行った。（文科科研費）
- 6) 糖鎖検出蛍光プローブの開発としてピラゾロン骨格

にピレン環を導入した化合物のデザイン合成を用いて GalNAc, グルコース, ガラクトースを分離可能であることを示した。

- 7) ペプチド構造を有する環状ジヌクレオチド等価体を利用した創薬研究として、環状ジヌクレオチド誘導体の効率的な合成を行い、得られた分子のバイオフィルム形成阻害活性を評価した。(文科科研費)
- 8) 選択的核内受容体分解誘導剤の開発としてER β に対するアゴニストを骨格とした誘導体WC10の合成を行った。細胞アッセイを検討し、WC10がアンタゴニスト活性を有していることを明らかにした。(文科科研費)
- 9) ヘリカルプロモータ配列の開発とその生理活性ペプチドへの応用として、連結することで安定なヘリカル構造の形成を誘起するヘリカルプロモータ配列の合成を行った。(文科科研費)
- 10) 触媒的にRNAを分解する低分子医薬の開発として、ncRNAの機能解明と創薬標的化に向け、高いRNA/DNA分解選択性を示すビスマス錯体を見出した。(文科科研費)

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) ラニチジン及び類縁物質からニトロソアミンが生成するメカニズムの解析を行った。(AMED)
- 3) 日局データベースの記載事項・内容の拡充を行った。(試一般)
- 4) 新モダリティ医薬品の定量・類縁物質試験法について、分離の改善を中心とした検討を進めた。また、微量不純物に関する医薬品規制調和国际会議ガイドラインの広範な医薬品への順次適用に向けて、DNA反応性(M7, 変異原性)物質関連の試験法について検討した。(試一般)
- 5) NMRフィンガープリント法を用いたペプチド医薬品の品質管理に関する研究として、ペプチド医薬品の微細な構造変化を検出するNMRフィンガープリント法の応用を検討した。(AMED)
- 6) 連続生産により製造される医薬品原薬の品質評価法開発に係る研究として医薬品原薬のフロー合成法について検討した。特に固定化触媒を用いた水素化還元反応とマイケル付加反応について装置の構築を行った。(AMED)

以上の研究は、黒原崇博士研究員、伊藤貴仁、土屋圭輔、高田浩行、永沼美弥子、津田萌葉、柳瀬雄太、平野元春、田京茉実、許涵喬、辻村はるな、関根優莉奈、古内志拓、村上優貴、田村早季、高田真有、高野玲奈の研究

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、第25回日本がん分子標的治療学会学術集会、第11回CSJ化学フェスタ、日本薬学会第142回年会シンポジウムで招待講演を行った。また、長崎大学、横浜市立大学、京都府立医科大学で特別講義を行った。

正田第一室長は、日本薬学会第65回関東支部大会、日本薬学会第142年会にて発表を行った。

三澤第二室長は、日本薬学会第65回関東支部大会および第58回ペプチド討論会で招待講演を行った。また、日本ケミカルバイオロジー学会第15回年会、AIMECS2021、日本薬学会第142年会にて発表を行った。

辻主任研究官は、AMECS2021、日本薬学会第142年会にて発表を行った。

黒原研究員は、日本薬学会第142年会にて発表を行った。

論文及び総説・解説等は、*ACS Med. Chem. Lett.*, *Pharm. Tech. Japan*, *Pharm. Res. PLoS ONE*, *Methods Mol. Biol.*, *Bioorg. Med. Chem.*, *J. Med. Chem.*, *Int. J. Mol. Sci.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, *Synthesis*, *J. Pept. Sci.*, *Chem. Pharm. Bull.*, *Yakugaku Zasshi*, *Front. Chem.*, *Mol. Cell, Heterocycles*, ファルマシア, PHARMSTAGE, 薬事日報誌等に発表した。

生 化 学 部

部 長 近 藤 一 成

概 要

生化学部では、食品、医薬品および医薬部外品等の業務関連物質の生化学的試験研究として、放射線安全管理と医薬品等品質安全性に関連する研究、遺伝子組換え食品等の公定検知法開発および安全性評価に関する基盤研究、食品等のアレルギーおよびアレル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3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、爲廣紀正主任研究官が令和3年10月1日付けで内閣府食品安全委員会事務局に outward、評価第一課課長補佐に就任した。また、同日付けで田口千恵主任研究官（任期付き）が着任した。

独立行政法人農研機構食品研究部門の佐藤里絵研究員、および沖縄科学技術大学院大学の早川英介研究員を協力研究員として受け入れた。

放射線管理業務関連では、水晶体限度値変更に伴う放射線障害予防規程変更届を令和3年4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ムギ (MON71200, MON71100/71300, MON71700, MON71800) 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、遺伝子組換えナタネに関する検知試験法を開発、リアルタイムPCR法によるブタ内在性遺伝子特異的検知試験法について検討、ゲノム編集食品に残存する恐れのあるCas9のリアルタイムPCR法を用いた検出の検討、海外で承認された遺伝子組換え作物に関する情報収集、最近改正された検知法について英訳を行った (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プロトコルを作成し、通知試験法に収載した。また遺伝子組換えダイズ及びトウモロコシの国内流通品種の実態調査のための効率的な検査スキーム開発の検討を行った (消費者政策調査費)。
- 4) 遺伝子組換え植物に関して米国科学アカデミーが発行した科学報告書を調査すると共に、ゲノム編集を含むゲノム改変技術に関する規制及びリスク分析について欧州 (特にBrexitに伴い英国に焦点を当てた) や米国の動向を調査した。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3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、1 MeV以下の電子線等取扱等業務従事者31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、防護管理体制について高橋動物管理室長を防護管理者に追加した。
- 2) 食品等試験検査 (食品中の放射性物質の摂取量等調査) のため、トータルダイエツトスタディ調査を食品部と行った (食品等試験検査費)。

4. その他

- 1) 国立保健医療科学院食品衛生危機管理コース (令和3年10月) において「きのこによる食中毒」について講義を行った。
- 2) 薬事・食品衛生審議会の放射性医薬品基準改正検討委員会及び薬事分科会動物用医薬品等部会動物用医薬品残留問題調査会、内閣府食品安全委員会遺伝子組換え専門調査会、アレルゲンを含む食品に関するワーキンググループ、内閣府消費者委員会食品表示部会、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) 「医薬品等の含有成分によるアレルギー発症防止のための評価手法開発に関する研究」として、医薬品等に使用される成分について、動物モデル実験系を用いて経皮感作性に関する検討を行った (医療研究開発推進事業費補助金)。
- 2) 「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、経口投与では結晶型が影響する可能性が示された (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、アレルギーデータベース（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。また開発中のAIを活用したアレルゲン性予測手法について実用化に向けた整備を進めた（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、マスト細胞のIgEシグナル伝達を制御する候補分子のスクリーニング結果より示唆されたIgEシグナル伝達経路について詳細に解析を進めた（科学研究費補助金）。
- 5) 「制御性T細胞による食物アレルギー抑制機構の解明」として、食物アレルギーモデルマウスでの制御性T細胞の遺伝子発現を解析した（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」において、ゲノム編集を含む新育種技術を用いた食品開発研究に関する調査を行い、研究の動向や汎用される技術と生物種について明らかにした。またゲノム編集に伴う意図しない変化の影響解析として 1) 質量分析バイオインフォマティクスの基盤となるデータ可視化・解析プラットフォームの構築 2) 先行研究班において開発した機械学習による新規アレルゲン予測法の実用化や今回新たに検討する深層学習によるアレルゲン予測法の開発に係る準備作業 3) NGSによる変異解析における手順・要件・問題点の明確化、などを実施した。さらにリスクコミュニケーションの推進を図るべく、ゲノム編集食品に関する国内外コミュニケーション活動の公開や当該食品の規制に関する解説記事を執筆した（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」において、コメのセントロメア領域のリピート配列に着目し、マルチコピー遺伝子マーカーとしての有用性を検証した（科学研究費補助金（日本学術振興会））。
- 3) 「ゲノム編集食品の安全性確保に関する取り組みの周知とさらなる安全性確保に寄与する手法の探求」において、ゲノム編集食品の開発者が行っている安全性に関する解析や調査会が事前相談で行う安全性に関する確認の実態調査を行い、その内容を国民に周知するためのモデルケースの作成ならびに情報提供媒体の作成を行った（厚生労働科学研究費補助金）。
- 4) 「ゲノム編集食品に関する国民の理解を深めるリスクコミュニケーション方法の確立」において、ゲノム編集食品に関する情報を提供する動画を作成した。ま

た、ゲノム編集食品に対して国民がどのように感じているか、どのような情報を求めているかをwebアンケートの形式で調査した（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

3. 健康影響評価のための調査・研究

- 1) 「ゲノム編集を用いた医療及び食品の安全性確保に関する基盤研究」において、ゲノム編集技術応用食品における意図しない変化の影響評価として、オフターゲットゲノム編集部位を予測するSITE-seq法での解析がコマンドラインの知識なしに容易にできるシステムを一般に公開すると共に、予測精度を高められるようSITE-seq法の改良を試みた（一般試験研究費）。
- 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」において、オルガノイド分化誘導法について文献調査を行った（科学研究費補助金（日本学術振興会））。
- 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」において、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候補化合物による細胞応答を検討した（科学研究費補助金（日本学術振興会））。
- 4) 「細胞周期制御型CRISPR/Casシステム構築のための基盤研究」において、CRISPR/Cas9によるDNA切断を検出する発現誘導型レポーターシステムを構築するために必要な、遺伝子導入条件検討やターゲティングベクターの構築を行った（科学研究費補助金（日本学術振興会））。
- 5) 「Cas9タンパク質の制御によるCRISPR/Cas9オフターゲット編集の抑制」において、Cas9の細胞内タンパク質発現量を制御するシステムを構築し、そのメカニズムを解析した（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

4. 食物中アレルギー物質に関する研究

- 1) 「各種食物アレルゲンの解析並びにアレルゲンを含む食品の検査法の応用及び改良等」として、各種食物アレルゲン（果実類、ナッツ類等）に関するアレルゲン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すみについて、定量検査法及び定性検査法開発のための検討を行った。また現行のアレルゲンを含む食品の検査法の改良及び精度の検証を行った（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、加工食品中の食物アレルゲン混入濃度について地方自治体

収去検査結果及び実際の市販食品中のアレルゲン濃度測定データをもとに推定し、また、我が国の食品摂取量調査結果等を用いて1回食品摂取量を推定し、患者が意図せずに摂取するアレルゲンタンパク質を推定した。この推定値とアレルギー患者の食物負荷試験における症状誘発確率推計から、食物アレルゲンの定量的リスク評価が行われた（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厚生労働省、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、非臨床試験ガイドライン原案を作成した。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）。

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の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。

海外対応として、渡邊敬浩第一室長が、厚生労働省医薬・生活衛生局食品監視安全課からの依頼でCodex分析・サンプリング法部会第41回会合（バーチャル、令和3年5月17日～21日、及び5月25日）、食品基準審査課からの依頼でCodex残留農薬部会第52回会合（バーチャル、令和3年7月26日～30日、及び8月3日）にそれぞれ出席し、政府代表団の一員として討議に加わるとともに科学的助言を提供した。また窪田邦宏第二室長が、世界保健機関（WHO）が今後4年間で食品由来疾患による被害実態推定を行う食品由来疾患疫学リファレンスグループ（WHO FERG）の専門家として選出され、第1回全体会議（バーチャル、令和3年7月5日、8日、12日、14～15日）、第2回全体会議（バーチャル、令和3年10月19日、21日、26日、28日、11月3日）及び関連するタスクフォース（作業部会）会議（バーチャル）に多数参加した。

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60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17件の依頼を受け、外部へ155件（申込189件、うち謝絶34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3年、第139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

粉乳製品における水分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2年度に全国の自治体等（113組織）で実施された畜水産物検査の結果を、約15万件のデータとして集

計・解析した他、検査データに基づく短期暴露量推定を試行した（食品等試験検査費、医薬・生活衛生局食品基準審査課）。

3. 食品中の有害物質に関する分析法の妥当性確認ガイドラインの改訂

清涼飲料水の規格基準の一部改正に伴い実施される検査に使用される、分析法の妥当性確認を目的としたガイドラインの改訂案を作成した（薬生食監発0708第1号による依頼、医薬・生活衛生局食品基準審査課）。

4. 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）。

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（CCCCF）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、シンポジウム「今後の衛生管理に果たすHACCPの役割－コーデックスからのメッセージと国内完全施行の先」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、国際標準の最大残留基準値（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PFAS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DG SANTE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、二酸化チタン、食品中の残留エチレンオキシド、カンナビジオール、米国複数州でケーキミックスに関連して発生した大腸菌O121感染アウトブレイク、カナダで冷凍マンゴーに関連して発生したA型肝炎感染アウトブレイク、英国でデーツに関連して発生したA型肝炎感染アウトブレイク、米国複数州でベビーホウレンソウに関連して発生した大腸菌O157:H7感染アウトブレイク、欧州複数国で輸入ゴマ製品に関連して発生した複数の血清型のサルモネラ感染アウトブレイク、米国で乳幼児用調製粉乳に関連して発生したクロノバクター感染等）。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、宮城県の実験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

小規模食品取扱事業者等に対する米国における定期衛生監視指導による効果の評価に関して情報収集を行い、その効果や影響に関する研究論文を紹介することで国内の小規模食品製造施設等における衛生指導方法等の改善を検討した。また異物混入被害実態を把握するために、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. 食中毒関連情報調査

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

12. 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及びUSDA FSIS、及びカナダCFIA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（2020年10月1日～2021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）。

13. 諸外国における腸管出血性大腸菌による食中毒状況の調査

諸外国（米国、欧州各国等）が公表している、過去5年間に発生した腸管出血性大腸菌（EHEC）による食中毒に関する情報（血清型、原因食品、患者数、HUS（溶血性尿毒症症候群）発症者数、死亡者数等）を調査した。米国疾病予防管理センター（US CDC）の全米アウトブレイク報告システム（NORS）データベース、大腸菌を病因物質とした米国の複数州にわたる食品由来アウトブレイクのCDCによる調査報告書、欧州疾病予防管理センター（ECDC）が発行する論文誌Eurosurveillance誌、EFSAとECDC共著で発行している、EU及びEU域外の欧州各国における人獣共通感染症モニタリング結果報告書（Zoonoses Report）のそれぞれから食品由来STECアウトブレイクに関する情報を抽出して解析をおこなった。（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

米国、カナダ、EU、オーストラリアの行政機関が毎年実施している食品中の残留農薬及び動物用医薬品のモ

ニタリング検査のうち直近3年間分を対象に、それらの検査計画（担当機関、目的、対象品目、対象物質）及び検査結果を調査して傾向を解析した。EU RASFFポータルベースを利用して、EU域内で確認された残留農薬及び動物用医薬品の違反等の情報を調査した（食品等試験検査費、医薬・生活衛生局食品監視安全課）。

15. 食品中の汚染物質に関する調査

トロパンアルカロイド、シアン化合物について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、以前に作成したパーフルオロアルキル化合物、カドミウム、鉛、無機ヒ素のリスクプロファイルについて新規情報をもとに更新作業を行った（食品等試験検査費、医薬・生活衛生局食品基準審査課）。

16. 自然毒等のリスク管理のための研究

平成3年から令和2年の30年間に厚生労働省へ報告されたキノコを原因とする食中毒事件に着目し、その発件数及び患者数の経年変化、原因となったキノコの種類、発生地域、発生時期、原因施設等の傾向を解析した。厚生労働省ホームページに掲載されている「自然毒のリスクプロファイル」の更新作業を開始した（厚生労働科学研究費補助金）。

17. 「専ら医薬品」たる成分本質の判断のための調査・分析及び食薬区分リストの整備に関する研究

我が国の食薬区分制度のあり方を改めて検討するための参考資料として、EU、カナダ、オーストラリアにおける関連の法規制について調査した（厚生労働行政推進調査事業費補助金）。

18. 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）。

19. 食品の安全確保推進研究事業の総合的推進のための研究

食品の安全確保推進研究事業により得られた知見・提言を横断的且つ俯瞰的に評価・検討し、研究事業の中長期的な戦略策定を充実するための検討を行った（厚生労働科学研究費補助金）。

20. 自然毒食中毒に関するネットワークの構築及び維持

地方衛生研究所全国協議会の協力のもと、植物性及び動物性自然毒食中毒に関する分析法、分析用標品の有無、その他必要な科学的・専門的事項に係わる情報ネットワークを構築し維持した（医薬・生活衛生局食品監視安全課）。

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3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やデータベース調査、及び医薬品の市販後安全性に関する情報収集と提供、2) 東南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2種に関して、適格性評価を受けた。また、薬剤性過敏症候群の診断に用いるバイオマーカー候補も新たに見いだした。ゲノム研究に関しては、ある種の医薬品群による薬物性肝障害発症と関連するHLA型を見いだした。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を行うと共に、バイオマーカーの生体試料中濃度分析法バリデーション及びイメージング質量分析法に関する白書も発表するなど、順調に成果を挙げた。さらに、厚生労働省の医薬品等行政評価・監視委員会の海外調査に協力した。

また令和3年度も、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に関する以下の調査・研究を継続した。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、一部は当所ホームページで概要を公開した。またCOVID-19肺炎の重症化予測に用いるバイオマーカー候補を複数同定した。さらに、デルタ株の患者血清を収集し、新型コロナウイルスの抗体検査キットの評価に貢献した。

人事面での異動はない。研究面では、塚越絵里研究員が、第42回日本臨床薬理学会学術総会にて、優秀演題賞を受賞した。

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、消化性潰瘍薬を対象に、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、シンガポール国立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・臨床情報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、累計322症例を用いた関連解析を行い、ある種の医薬品群による薬物性肝障害の発症と関連するHLA型を見いだした。遺伝子マーカーの調査に関しては、メトトレキサートやロスバスタチ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3年度は前年度に引き続き、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・安全性に関する情報）を、また、主な治療薬・ワクチンの開発が一段落した9月以降は、従来から継続している海外公的機関からの医薬品の安全性に関わる情報を収集し、「医薬品安全性情報（26号発行。総ページ数394ページ）」として研究所のホームページ上で情報提供した。

5. 医薬品等行政評価・監視に関する海外調査

米国FDA及び欧州EMAにおける、副作用情報の収集・評価システム、市販後安全性評価等を担う会議体、及び医薬品リスク管理計画等制度の調査を行って委員会に報告した。また個別医薬品に関しても、欧米における安全対策措置の実施状況を調査し、3ヶ月に1回報告した。

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) 医薬品識別情報の国際規格の国内導入及び安全性確保等への活用に関する研究（日本医療研究開発機構・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の国際規格の円滑な国内導入の実現に向けて、国際規格の開発・改訂における国際的議論、及び国際的ハーモナイズに向けた海外の活動状況について調査し、国内導入における課題を整理した。

2) 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（厚生労働行政推進調査事業費・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）

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、内的要因としての主要な薬物応答関連の遺伝子多型、及び複数の医薬品に関し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。

3) 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）を白書として論文発表した。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）について、国内専門家として科学的貢献を行った。

4) 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 α 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、ナショナルデータベースを用いる解析環境を整備した。また、日本及び各国の副作用報告データベースを用いて、TNF α 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を比較した。

5) 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、主として品質項目について行った。またリツキシマブについて、バイオ後続品と先行品に関し、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を行った結果について疾患領域別にまとめ論文発表した。

6) 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（厚生労働行政推進調査事業費・新興・再興感染症及び予防接種政策推進事業）

COVID-19治療薬・ワクチンの主として臨床試験・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。また入手した情報を平日毎日、厚生労働省及び国立感染症研究所に情報提供を行った。

7) 再生医療等製品をより安全かつ有効に使用するための市販後安全対策のあり方に関する研究（厚生労働行政推進調査事業費・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）

再生医療等製品に関し、リスク管理計画、電子添文の記載要領等の規制関連文書案の新規作成や改訂を行うための現状調査や関連機関・団体の意見ヒアリングを行った。

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・医薬品等規制調和・評価研究事業）

薬剤性間質性肺炎のバイオマーカー候補計2種について、PMDAのファーマコゲノミクス・バイオマーカー相談（適格性評価）を受けた。さらに薬剤性過敏症症候群に関しても、新たに発症の診断に用いるバイオマーカー候補を見いだした。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主として欧州の調査を行った。

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、網羅的遺伝子多型解析結果に関しては、測定多型間の遺伝子型推定(インピュテーション)を行った。さら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。

- 3) 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・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継続し、アルツハイマー特有の変化を見出した。

- 4) 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)

本研究の遂行のために開発したエキソソーム脂質の網羅解析に関する手法論をまとめ、論文作成を行った。

- 5) 重篤な有害事象と生殖細胞系列の多型との関連の探索・臨床試験に基づいた小児がん治療におけるファーマコゲノミクスの実装(日本医療研究開発機構・ゲノム創薬基盤推進研究事業)

小児白血病的多剤併用化学療法において、治療開始時に解析した*NUDT15*遺伝子多型の結果に基づいて調節されたメルカプトプリン投与量による治療の適切性を、治療中のチオプリン代謝物濃度の測定を行う事で評価した。

- 6) 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膵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継続して実施した。症状発現に関連する遺伝情報の検索を継続した。

- 7) 中分子ペプチド医薬品の品質及び安全性評価に関する研究(日本医療研究開発機構・医薬品等規制調和・評価研究事業)

細胞内標的型中分子ペプチドの非臨床安全性評価で課題となる薬物相互作用評価に関し、モデルペプチドを用いた代謝酵素・トランスポーター評価を行うと共に、承認事例の調査を行った。また専門家からなる班会議を組織し、非臨床安全性評価に関する指針案作成に向けた議論を開始した。

3. 医薬品の副作用機序の解明と予測等に関する研究

- 1) 分子軌道法を用いた副作用機序の解析(一般試験研究費)

フラグメント分子軌道法及び情報化学的アプローチを用いて、医薬品の副作用関連分子との相互作用解析並びに活性評価を行った。

- 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・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、免疫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。また、中分子(核酸)医薬品及び高分子バイオマーカーに関して、構築した測定系の多施設バリデーションを行い、結果をまとめた。

- 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・創薬基盤推進研究事業)

日本アレルギー学会より供与されたスギ花粉標準品を用いて、EXiLE法によるスギ花粉のアレルゲン力価評価法のバリデーションを行うとともに、各種市販アレルゲンエキスの力価を評価し、Cry j 1濃度測定に基づく現行法と比較した本法の有用性を示した。

- 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)

肺胞上皮由来の培養細胞株や細気管支上皮の初代培養細胞を用いた実験により、当該バイオマーカータンパク質の細胞外放出にはp53依存的細胞死が関連することを明らかにした。

- 5) 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・医薬品等規制調和・評価研究事業)

生体試料中からのsiRNA医薬品代謝物や類縁物質の抽出法の最適化を実施したのに加え、それら化合物の網羅的構造決定のための測定法の改良を実施した。

- 6) 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・医薬品等規制調和・評価研究事業)

高尿酸血症治療薬の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を構築し、分析法バリデーションに関する評価を開始した。

- 7) 次世代バイオリジクス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(日本医療研究開発機構・医薬品等規制調和・評価研究事業)

遺伝子組換えウイルスベクターワクチンに関し、生体内分布を評価する際に用いる生体試料中薬物濃度分

析法バリデーションに関する評価を開始した。また新型コロナウイルス感染症ワクチンの臨床評価に関する国際動向調査を行った。

- 8) L-アスパラギナーゼ投与に伴う抗体価評価の有用性と抗体産生に関する個体要因の検討（日本学術振興会・科研費）

小児白血病の治療においてL-アスパラギナーゼ投与後に発症したアレルギー症状に関して、患者の持つ抗体の定量法を検討し、解析を開始した。

- 9) 高輝度蛍光標識プローブを用いた二次元から三次元への薬物動態解析による創薬技術支援の基盤構築（日本医療研究開発機構・創薬基盤推進研究事業）

核酸医薬品及び中分子ペプチド医薬品等に関し、生体内分布評価のための解析手法の有用性・信頼性の評価を行うため、既存手法についての審査報告書や文献調査を行った。

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った。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なうために構築した安全性予測プラットフォームを用いて、変異原性予測モデルの精緻化及びユーザーインターフェイスを修正した。

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に関するホームページ改定作業を継続して行った。

安全性生物試験研究センター

センター長 平 林 容 子

概要

安全性生物試験研究センター（安全センター）は、生物資源（実験動物、細胞等）を用いた業務関連物質（ナノマテリアルなど新規化合物や農薬などを含む種々の化

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、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4年5月末現在、センター長1、部長5、室長16（欠員4）、主任研究官14、研究員1、再任用職員1、特別研究員1、客員研究員19、協力・流動研究員8、研究生・実習生7および技術・事務補助員42、短時間勤務職員等15、総勢130名が在籍している。

異動として、まず、令和3年9月30日付けで安彦行人毒性部主任研究官が食品安全委員会への出向から帰任し、10月1日付けで薬理部第4室室長に着任している。一方、令和4年3月31日付けで、広瀬明彦安全性予測評価部部長が定年退官となり、規定により名誉所員の称号が授与された。後任には、4月1日付けで増村健一変異遺伝部室長が着任した。また、毒性部に西村拓也第3室室長、薬理部に最上由香里主任研究官が着任したほか、安全性予測評価部の再任用職員小島肇主任研究官は、同部特別研究員に異動となった。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。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施設施設長、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。

研究交流等としては、GSR21（Global Summit on Regulatory Science）がweb開催され、相崎毒性部室長、山田安全性予測評価部室長、古濱変異遺伝部主任研究官がプログラム委員として企画運営に携わったほか、古濱主任研究官は発表も行った（10月4～6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3年度も化対室から4名の参加があった(9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、今期も新型コロナウイルスパンデミックの影響を受けてweb開催が主体であったが、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) -33(4月20~23日)、OECD Working Party on Hazard Assessment (WPHA) 及びOECD Extended Advisory Group on Molecular Screening and Toxicogenomics (EAGMST)(6月21~25日)に参加し、化学物質の安全性確保のための国際的な活動に対し、情報の収集並びに国際協調の推進に努めた。また、前述のGSRS21及びこれに先だって開催されたExecutive Committee Global Coalition for Regulatory Science Research (GCRSR)(9月30日)、ILSI AAT国際ワークショップ(10月21~22日)に出席し、動物福祉に配慮した化学物質の安全性評価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、二酸化チタン及び既存添加物26品目の審議を行った。指定添加物のうち、着色目的に使用される二酸化チタンについては、欧州での評価の見直しを受けて、次年度中に評価書を完成するべく調査研究を遂行した。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。更に、食品添加物安全性評価検討会(座長)、JaCVAM運営委員会(委員長)に携わり、OECDの試験法ガイドライン(TG: Test Guideline)プログラム各国調整官作業グループ(WNT: Working Group of National Co-ordinators of the TGs programme)では、ヒト健康に関する日本の調整官及びBureau会議構成員として、WNTの運営に協力した。
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15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、non-human primate(NHP)の試験利用の可否に関わる検討を始め、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、実例に基づく情報の収集を進めている。また、オリゴヌクレオチド製剤(核酸医薬品)の非臨床安全性評価については、海外に先駆けて発出した指針(薬生薬審発0330第1号、令和2年3月30日)に関するQ&Aを製薬工業会

の協力の元でとりまとめた。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)「天然物医薬品の品質確保に資する薬局方の規格及び試験法の国際調和に関する研究」(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／杉山圭一)「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)「生物学的同等性試験に関する研究」(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)「薬物動態等に関する研究」(協力者：斎藤嘉朗)「バイオ医薬品のウィ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)「非臨床電子データ (SEND) の活用に関する研究」(分担：PMDA 笛木修)「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. OECDプロジェクトでの成果物を厚生労働行政に反映させるための研究では化学物質やその混合物の安全性を評価するための国際的な合意を推進するOECDのWNTにおいて、日本で開発された種々のTGやガイダンス文書 (GD: Guidance Document), 毒性発現経路 (AOP: Adverse Outcome Pathway) などの世界各国が必要とする成果物を公定化させるとともに、他国が提案するOECD大型プロジェクトに関与し、その成果物に日本の主張を反映させ、これらから得られた成果を化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律 (化審法) や毒物及び劇物取締法 (毒劇法) などの我が国の厚生労働行政に反映させることを目的としている。今期、AOPに関しては、日本初のAOPとして「カルシニューリン阻害によるT細胞依存的抗体産生抑制: AOP154」がOECDにて正式に承認され、OECD iLibraryにおいて公開された。TGに関しては、日本から提案された皮膚感作性試験代替法In Chemico Skin Sensitisation (ADRA TG442Cの改定案) が承認された他、Defined Approach for Skin Sensitisationの開発にも寄与した。[厚生労働行政推進調査事業費補助金 (化学物質リスク研究事業)]

3. 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: 毒性部を主体にマーカー分子の抽出を行った。若齢期に

単回全身照射を受けたマウスの老齢期において、いわゆる癌遺伝子に関連すると考えられる新規エクソソームの高発現や、がん抑制遺伝子に関連すると考えられる新規エクソソームの低発現などが明らかとなり、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 (創業基盤推進研究事業)・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、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や、新開発食品の食品衛生上の取扱いについての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。

人事面では、令和3年7月1日付で、任期付研究員として在籍していた齊藤洋克博士が研究員として就任し、また川原晴子氏が非常勤職員として着任した。内閣府食品安全委員会事務局評価第一課の課長補佐として出向していた安彦行人主任研究官は、令和3年10月1日付で薬理部第四室長に就任した。また客員研究員として、新規に令和3年4月1日付で菅野純氏 (国立医薬品食品衛生研究所名誉所員) を、昨年度に引き続き、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) を受け入れている。

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205号（リソールレッド）」について、マウスに単回経口投与した際の肝における遺伝子発現変動を網羅的に解析した（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（キナ抽出物、キハダ抽出物、p-サイメン）の90日間反復投与毒性試験およびキナ抽出物のラットを用いた反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験を継続実施あるいは開始した（食品安全部基準審査課）。

3. 医薬品及び医用材料の安全性に関する試験

1) 毒・劇物指定調査のための毒性試験

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、4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、2,5-ジ-tert-ブチルヒドロキノン、N,N'-ジフェニル-エチレンジアミン）のラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験を継続実施あるいは開始した。

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

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ーガー試験を実施し、ホルモン活性陽性の物質のリストを毎年更新している。令和3年度は2品目（4-(1-アダマンチル)フェノール、4,4'-(1,3-ジメチルブチリデン)ジフェノール）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査察官の新任者教育研修用教材の作成を行った。

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、7品目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26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3年度は、30物質の*in vitro*スクリーニング試験、*in vivo*スクリーニング試験、用途情報について調査しリストに収載した。また、内分泌かく乱物質の規制に関する国際動向情報の収集に着手した。その結果、EU以外の米国を含むその他の国においては内分泌かく乱物質に特化した規制の枠組みはないことが明らかになった。

5) 新開発食品の食品衛生上の取扱いについての調査研究

新開発食品の食品衛生法上の取扱いを検討するため、その規制についての課題の抽出を行い、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) 新開発食品に係る国内外の開発状況、2) 新開発食品に係る海外の衛生規制の動向、3) 新開発食品に係る手続き等の制度

の枠組みを設定する上での課題の抽出。

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18年間の先行トキシコゲノミクス研究に引き続き、令和3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「トキシコゲノミクスとシステムバイオロジーとの融合による新型化学物質有害性評価系の実装研究」(厚生労働行政推進調査事業費補助金)を進めている。令和3年度はペルフルオロオクタン酸をとりあげ、単回及び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、サリドマイドを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。この結果、サリドマイドの反復によって、Cyp4a10及びCyp4a14のプロモーター領域における活性型ヒストン修飾(H3K4me3)の低下、またCyp7b1のプロモーター領域における活性型ヒストン修飾(H3K27Ac)の増加が明らかになった。

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行った。目開き53 μ m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/m³)、高濃度群(目標濃度6 mg/m³)の3群構成でマウスに4週毎6時間/日の間欠全身曝露を行い12ヵ月並びに24ヵ月の最終解剖により得られた肺組織について、より詳細な検

討、すなわち免疫組織学的病理組織評価(TTF-1, CC10, Ki-67)と肺負荷量の測定を行った。(厚生労働行政推進調査事業費補助金)

(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、昨年度*in vitro*実験にて強い影響が認められたナノシリカ(NM-204)を検体として、目標濃度10及び30 mg/m³、マウスに6 hr/day、5日間(合計30時間)の全身吸収曝露を行った。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、免疫機能評価を供した。(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今年度は、キシレン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・肝について網羅的に遺伝子発現変動を解析した。加えて、情動認知行動解析の結果、不安の亢進及び空間-連想記憶の低下が、曝露直後は認められなかったが、曝露3日後では有意に認められ、これらの低下は遅発性の影響であることが示唆された。

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た結果、今年度は非侵襲的な方法により脳波と心電の測定が可能となった。(厚生労働科学研究費補助金)

5) エクソソームRNAを毒性指標とした次世代型催奇形性評価法の開発に資する研究

マウスの発生や発達段階に特異的なエクソソーム中のsmall RNAの発現プロファイルの決定を行った。

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、精液中精子を特異的に診断する染色技術を

開発し、特許を出願した。(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。今年度は、確立した喘息モデルを用い、夜間喘息誘発群が昼間の群と比較して、喘息の増悪化を引き起こすことを明らかにした。(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の開発

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、パルスオキシメーターを改良し、具体的には、体動に起因するノイズを除去するために6軸ジャイロセンサーを搭載することにより、信頼性の低いデータ除去に成功した。

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の作製

本年度は、Wntシグナルレポーターマウス由来の細胞を生体外で再構成し、毛原基におけるWntシグナルの役割を解析した。

10) 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

本研究では、欧米においても開発が急がれている全身毒性に関する試験法について、最新の科学的知見を活用することにより、高精度・迅速かつ動物福祉に配慮した新規代替試験法の開発を、安全性生物試験研究センター各部の協力体制の下で行う。毒性部では、より少数の動物で高精度かつ迅速な評価を可能とする新規試験の開発に向け、エクソソームRNAをデジタルPCRで計測する系の開発を行った。

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) 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実験を開始した。

(2) 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、FGF刺激に対する血清応答因

子レポーターに対する化学物質のシグナルかく乱作用を測定することで高精度に発生毒性物質を検出することに成功した。

(3) 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大量かつ高効率な分化法を検討した。

(4) モデル化学物質を幼若期マウスに投与することにより、成熟後に生じる中枢神経系への影響の雌雄差を明らかにする。本年度は、雌雄個体の行動試験データの比較を行い、性周期によりばらつきが大きいとされる雌個体の行動試験結果の妥当性について評価を開始した。(科学研究費補助金(日本学術振興会)若手研究)

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*では脊索の背側にのみ椎体が形成されるのを見いだした。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、他の無尾類との比較も含めて第1脊椎の発生などのデータを追加し、日本動物学会オンラインで発表した。

(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による発生工学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。得られた遺伝子改変動物のシーケンズ解析の結果から、目的の変異型、タンデムノックイン型や

欠失型から7系統に分類し系統維持するとともに、それぞれの表現型の解析を開始した。

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。本年度は、胎児期環境における生殖細胞のエピゲノムの臨界期の考察と、完成された精子のエピゲノムに着目して世代影響を予測する分子マーカーを探索し、父性影響も統合的に考慮した新たなDevelopmental Origins of Health and Disease仮説の検証を行った。(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生毒性評価法の開発

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2年度の結果を基にウサギを用いたサリドマイド膈内投与による胚・胎児発生に及ぼす影響、膈内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) *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

ゲノム編集のオンターゲットリスクについて、デジタルPCRを利用することにより効率的に検出する系を開発した。

5) 医薬品開発の迅速化・高度化に資する「次世代型」雄性生殖毒性評価法の開発

本研究では、生殖発生毒性試験において、雄性生殖側の視点から次世代に及ぼす発生・発達毒性を予測可能な評価技術基盤の開発に資する基礎的検討を目的としている。今年度は先行研究において、ヒト精子で診断の有用性が示唆されたX試薬(特許出願中)を用い、マウス精子への適用を試みた。(AMED医薬品等規制調和・評価研究事業)

6) 食品の安全性評価の迅速化・高度化に資する造精機能障害の新規ハザード評価体系の基盤構築

食品中の成分の中にはホルモン様作用を有するものが多く存在している。食品による生殖機能への影響評価は、その評価特性からヒトへの外挿が困難である。本研究では、雄性生殖の周期性に着目した精巣毒性評価とそれに基づく精子毒性評価の基盤を構築するものである。今年度は、当該評価手法の構築をビタミンA

過剰・欠乏モデルならびにビタミンE欠乏マウスモデルを用い、その有用性について検証した。(厚生労働科学研究費補助金)

7) 次世代に引き継がれるストレス由来雄性生殖障害の分子基盤解析-エピゲノムの観点から

発達早期における環境ストレスへの過剰曝露が雄性生殖器におよぼす影響を評価した。思春期以前のライフステージにおいて過剰曝露の影響を見出し、その分子機構の一端を明らかにした。発達早期のストレスが精子ゲノムDNAメチル化におよぼす影響を評価するためのサンプル調整の方法について、条件検討を行った。(科学研究費補助金(日本学術振興会)基盤研究C)

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。本邦においては、令和3年3月30日に通知化された。ガイドラインに関する理解を図ることを目的としてPMDAにより説明会が令和3年9月30日に開催された。

5. OECDプロジェクトでの成果物を厚生行政に反映させるための研究

1) 発達神経毒性に起因する行動解析に関する情報収集

発達神経毒性を評価するための現行のガイドラインを参照、比較を行った。また、発達神経毒性影響を評価した文献調査、絞り込みを行い、特に行動試験による毒性評価の現状および問題点等を抽出した。(厚生労働行政推進調査事業費補助金)

薬 理 部

部 長 諫 田 泰 成

概 要

薬理部では、医薬品や化学物質がもたらす有害作用から国民の健康を守るために、医薬品の薬効薬理や安全性薬理、化学物質の体内動態、毒性発現メカニズムなどに関する研究業務を行っている。特に、ヒトiPS細胞技術などイノベーションをもとにして、ヒトに対する予測性を高めた新たな薬理試験法の開発と国際標準化を目指している。

人事面では、令和3年10月1日付けで安彦行人室長を第四室長として採用した。安孫子唯氏が任期を終了した。諫田泰成部長は人事院国家公務員採用I種試験（薬学）試験専門委員、日本薬理学会理事、日本動物実験代替法学会理事、日本薬学会代議員、日本神経化学会評議員、European Society of Toxicology *In Vitro* (ESTIV) 理事、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 2021 (WC11) プログラム委員、Japan Basic and Clinical Pharmacology Week (JPW) 2022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、Cardiovascular Toxicology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、再生医療実現拠点ネットワークプログラム評価委員、JaCVAM発達神経毒性試験資料編纂委員、日本神経化学会評議員、日本薬理学会代議員、Japan Basic and Clinical Pharmacology Week (JPW) 2022プログラム委員を拝命した。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、佐藤第一室長はOECD AOP外部評価委員、OECD *in vitro* DNT専門委員、入江智彦主任研究官は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95回日本薬理学会シンポジウム「COVID-19に対する治療薬とワクチンに関する最新の動向」をオーガナイズして講演した。また諫田部長は第4回日本腫瘍循環器学会シンポジウム、第64回日本神経化学会大会シンポジウム、第61回日本先天異常学会シンポジウム、第21回日本再生医療学会シンポジウム、日本薬学会第142年会シンポジウム、第44回日本分子生物学会年会ワークショップ、再生医療EXPO、九州大学第3回創薬産学官連携セミナー、豊橋技術科学大学などで講演した。佐藤第一室長は、第95回日本薬理学会年会シンポジウム「薬理評価におけるIVIVEとヒト予測－新しい

薬、新しい評価系－」をオーガナイズして講演した。日本薬学会第142年会シンポジウム「微小空間に生体環境を模倣して新薬開発を加速する－日本発MPSの最先端－」、第64回日本神経化学会大会シンポジウム「老化・病態における神経血管ユニットの破綻」で講演した。山崎大樹第二室長は第95回日本薬理学会年会シンポジウムおよび日本薬学会第142年会シンポジウムをオーガナイズして講演した。また、山崎第二室長は北里大学にて講義を行った。

研究業績

1. 有効性・安全性評価のための科学技術開発に関する研究

- 1) AMED補助研究費（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）「核輸送ダイナミクスに着目した新型コロナウイルスの新規治療薬の開発」において、新型コロナウイルス治療薬の候補化合物の有効性をサル腎由来のVero細胞およびヒトiPS細胞由来の様々な分化細胞を用いてウイルス感染実験により明らかにし、併せて心毒性、肝毒性なども検証した。
- 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）「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を用いたチューブネットワークデバイス作製法、デバイスを使用した評価法のSOPを整備し、ユーザーと再現性を確認した。
- 3) 文部科学省科学研究費補助金（基盤研究B）「成熟したヒトiPS細胞由来心筋細胞の開発と創薬への展開」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、陽性対照物質の薬理作用を評価した。
- 4) 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、ヒトiPS神経細胞を用いて培養細胞実験系の確立を行った。

2. 医薬品等の中枢機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究

- 1) 厚生労働省科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）「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、統合的な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、多施設間のMEAシステムのデータをもとに論文に向けて議論を行った。

- 2) 厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）「化学物質誘導性の甲状腺機能低下症における次世代影響評価に関する総合研究」において、甲状腺ホルモン受容体をノックアウトしたヒトiPS細胞の系を確立し、化学物質のデータを取得した。
- 3) 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の迅速識別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、MEAシステムにより数種類の危険ドラッグを評価し、適切な評価指標を検討した。ケタミン類縁体の1種であるDeoxymethoxetamineとMethoxisopropamineがNMDA受容体を用量作用的に阻害する事を明らかにした。
- 4) 「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、*in vitro*実験で示唆された血液脳関門バリア機能成熟要因、変動要因が*in vivo*においても重要であることを示すデータを取得した。
- 5) 「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、不飽和脂肪酸によるグルタミン酸トランスポーターの機能促進を担う、タンパク質と不飽和脂肪酸の立体的配置要件が示唆された。
- 6) 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、細胞内Caストアと関連がある代謝型グルタミン酸受容体を薬剤で活性化すると、神経細胞の興奮性が上昇する事を見いだした。

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、ヒト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確立した。
- 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、新型コロナウイルス治療薬レムデシビルなどの医薬品の有効性を評価できることを明らかにした。
- 3) 「医薬品のヒトにおける痙攣等有害事象誘発リスクを予測するヒトiPS細胞由来神経細胞を用いた*in vitro*

安全性薬理評価法開発に関する研究」（試一般）において、多点電極アレイデータ、カルシウムオシレーションデータを取得した。これらのデータを高度に解析する技術を産官学コンソーシアムと共有した。

- 4) 「臨床予後予測に向けたiPS細胞由来心筋症モデルによる特発性拡張型心筋症の病態解明」（文部科学省科研費基盤研究（C））において、他機関で作製されたヒトiPS心筋細胞を受け入れ、三次元心筋組織を作製して収縮計測が可能かを評価した。まだ収縮計測が可能なレベルには至っていなかったため、改善点等について提案した。

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細胞由来心筋細胞を用いた抗がん剤の心毒性評価法の開発と国際標準化」において、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た。Japan iPS Cardiac Safety Assessment (JiCSA) として抗がん剤の慢性曝露による収縮評価系を確立し、新たに収縮障害、細胞障害などの国際検証試験を開始した。また、心筋の波形に関して機械学習などの検討を行った。さらに日本安全性薬理研究会と評価すべき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ネルデータを用いたインシリコモデルなどに関して引き続き議論した。
- 3) OECDのDNT *in vitro* testing batteryの電話会議に参加し、DNTガイダンス案に関して議論を行った。また、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、他の細胞に対する応用を検討した（文部科学省科研費基盤研究（B））。
- 2) 医薬品による副作用発現に関する研究として、タモキシフェン非誘導型心筋特異的TRIC-B欠損マウスにおいて心筋特異的にTRIC-Bが欠損しているかを確認した。心筋特異的TRIC-B欠損マウスへのイソプロテレノール持続刺激によって心肥大および心線維化の傾向が観察された。また、生後30～50週齢において心筋特異的TRIC-B欠損マウスの死亡例が頻出した。（文部

科学省科研費基盤研究 (C))。

- 3) AMED補助研究費 (創薬基盤推進研究事業)「薬用天然物微生物生産系の利活用による革新的次世代型天然物創薬研究」において、天然物、超天然物誘導体等の薬理学的検討を行うための評価系の立ち上げを行った。

6. その他 共同研究など

国内外の研究者と多数の共同研究を行っており、以下に列挙する。

米国FDA, CiPA, HESI Cardiac Safetyチーム, 日本安全性薬理研究会, ヒトiPS細胞応用安全性評価コンソーシアム (CSAHi), 清水達也 東京女子医科大学先端生命医科学研究所所長, 吉田善紀 京都大学iPS細胞研究所准教授, 吉永貴志 エーザイ株式会社部長, 澤田光平 東大薬学部客員教授, 黒川洵子 静岡県立大学教授, 芦原貴司 滋賀医大教授, 鈴木洋史 東京大学教授, 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, 加藤竜司 名古屋大学准教授, 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, 阿部郁郎 東京大学大学院薬学系研究科教授, 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, 加藤総夫 東京慈恵会医科大学・痛み脳科学センターセンター長, 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, 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, 根来亮介 立命館大学助教, 藍智彦 順天堂大学講師, Jianjie Ma オハイオ州立大学教授, Zhu Hua オハイオ州立大学教授, 滝沢 達也 麻布大学教授, Laurence O. Trussell オレゴン健康科学大学教授

7. 業績数

論文発表 (原著論文, 総説): 19件

学会発表: 57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3年度は、食品用器具容器包装および食品香料を含む環境中化学物質の毒性、ならびにがん原性の早期指標検索等の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、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3年6月30日付で井手鉄哉主任研究官が退職した。

第80回日本癌学会学術総会において赤根弘敏主任研究官らの演題がJCA若手研究者ポスター賞に、日本環境変異原ゲノム学会第50回大会において石井雄二第一室長らの演題がベストプレゼンテーション賞に選出された。また、第38回日本毒性病理学会学術集会において、満元達也研究生らの演題が最優秀会長賞、高須伸二主任研究官らの演題が食品安全優秀発表賞、山田貴宣元研究生および豊田武士第二室長らの論文がJTP奨励賞に選出された。さらに、第27回日本食品化学学会総会・学術大会 (2021年6月10日～11日) をWebにて開催した。

研究業績

1. 化学物質の臓器傷害性に関する研究

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

腎虚血再灌流障害モデルラットにおいて、急性腎障害が生じた後に尿管にCD44が発現し、尿管の細胞外基質の分泌を誘導することにより、慢性腎臓病への進展を促進する可能性を見出した（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

2) 胆管発がん過程におけるSOX9発現肝細胞の意義に関する研究

フランの肝・胆管発がん過程におけるSOX9陽性肝細胞の動態解析のための*in vivo*遺伝子導入手法の検討を行った（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

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、ラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験を実施し、最終報告書を提出した。いずれの検査項目においても、オリゴラクチュロン酸による毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄ともに1000 mg/kg体重/日と判断した（食品等試験検査費）。イソオイゲノール（IEG）を150, 300または600 mg/kg体重/日の用量で13週間強制経口投与した*gpt delta*マウスの肝臓を用いて網羅的遺伝子発現解析を実施した結果、肝細胞肥大がみられた雄性マウスではPPAR α および γ の活性化が示唆され、IEGのマウス肝発がん性は齧歯類特異的である可能性が考えられた（厚生労働科学研究費補助金）。

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

Pol ζ KI *gpt delta*マウスと*gpt delta*マウスにルビアジンを3日間強制経口投与し、28日後の腎臓について*gpt* assayを実施した結果、Pol ζ KI *gpt delta*マウスの*gpt*変異体頻度は*gpt delta*マウスに比して高値を示した。一方、変異スペクトラムにおいて変化は認められなかったことから、Pol ζ はルビアジンが誘発するグアニンおよびアデニンの損傷に対して塩基挿入を行うことが示唆された。臭素酸カリウムを13週間飲水投与したPol ζ KI *gpt delta*マウスと*gpt delta*マウスの腎臓における*gpt* assayおよびSpi- assayを実施した結果、高用量群で*gpt*変異体頻度の有意な上昇を認めたものの、遺伝子型間に差はみられなかった。以上より、酸化的DNA損傷に対するPol ζ の関与は乏しいと考えられた。オクラトキシンAを4週間強制経口投与したPol ζ KI *gpt delta*マウスと*gpt delta*マウスの腎臓に

ついて病理組織学的検索を行った結果、髄質外層外帯（OSOM）において核の大小不同が認められたが、遺伝子型間に差は認められなかった（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

3) 医薬品の品質および安全性確保のための評価手法に係る国内基盤整備と国際調和の推進に資する研究

医薬品規制調和国際会議（ICH）S1のがん原性のガイドライン改定に関する規制当局間および専門家作業部会間のWeb会議に参加し、改定案のSTEP 2文書を作成し、日本におけるパブリックコメントの実施、説明会、意見の取りまとめを行った。専門家作業部会において、パブリックコメントへの対応を議論し、改定案の修正稿の作成に参画した（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

ヒト/イヌ間の腫瘍性病変（前立腺癌）の特徴について比較検討したところ、前立腺組織は齧歯類、ブタ、ウシおよびウマと比較して形態的にヒトへの類似性が高いこと、および前立腺癌部でcytokeratin 14 陽性を示す筋上皮が消失する性質も共通していることが確認された（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日間反復経口投与毒性試験を実施し、最終報告書を提出した。無毒性量は雌雄ともに170 mg/kg体重/日と判断した（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を実施し、最終報告書を作成した。本試験条件下におけるジルコニウムブトキシドの無毒性量は雌雄とも1000 mg/kg体重/日と判断した（食品等試験検査費）。食品用器具容器包装のポジティブリストに関連して、4-ベンジルオキシフェノールのラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験のための安定性試験を実施した（食品等試験検査費）。エチル硫酸1-エチル-3-メチルイミダゾリウムについて、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、エチル硫酸1-エチル-3-メチルイミダゾリウムの本試験での投与用量を100, 300, 1000 mg/kg体重/日に設定した（食品等試験検査費）。

6) 食品中の動物用医薬品等の新たな評価管理手法の導入のための研究

FAO/WHO合同食品添加物専門家会議およびFDAにおける動物用医薬品の安全性評価について情報収集し、急性参照用量の設定状況および水産動物の安全性評価における分類状況について取りまとめた（厚生労働科学研究費補助金）。

7) マイクロニードルアレイ医薬品の合理的開発に向けた品質評価試験法に関する研究

採血および病理組織学的解析の方法について検討を行い、マイクロニードルアレイを用いた投与手技を確立するための予備試験を開始した（医療研究開発推進事業費補助金）。

3. 化学物質の安全性評価に関する研究

1) 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

結晶子径6 nmのナノサイズ酸化チタンを10, 100, 1000 mg/kg体重/日の用量で28日間反復経口投与した亜急性毒性試験、および100, 300, 1000 mg/kg体重/日の用量で90日間反復経口投与した亜慢性毒性試験のいずれも毒性影響は認められず、無毒性量は1000 mg/kg体重/日と結論した。90日間反復投与ではパイエル板等に黄褐色の粒子が見られたが、肝臓、腎臓および脾臓におけるチタン量の増加は認められなかった（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（GA⁷dG）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（GA⁷FdG）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、グリシドアミドのN7位dG付加体による点突然変異の一部にはPol κ およびREV1を介した誤りがちな損傷乗り越え複製が関与し、それらによりG:C>A:TおよびG:C>C:G点突然変異が誘発されることが示された（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

3) 大腸炎モデルにおけるナノ銀の生体影響に関する研究

直径10, 60, 100 nmのナノ銀粒子をマウスに10 mg/kg体重の用量で単回強制経口投与したところ、投与6時間後の肝臓の銀濃度はいずれも約0.2 μ g/gであり、対照群と比較して有意に高値であった。24時間後には60, 100 nm投与群では減少し、有意差がなくなったが、10 nm投与群では減少したものの有意な高値が継続した。デキストラン硫酸ナトリウム塩（DSS）の飲水投与によって大腸炎を誘発させたマウスにおいては、10 nm投与群のみで有意な高値が認められ、ナノ銀粒子のサイズによって経口投与後の挙動

が異なることが示された（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

4) 微小な高分子粒子の安全性に関する研究

直径30および300 nmのポリスチレン粒子を40, 200, 1000 mg/kg体重/日の用量でラットに28日間反復強制経口投与したところ、DSSの飲水投与による大腸炎誘発の有無に関わらず、血液生化学検査、臓器重量および病理組織検査において、投与に関連した変化は認められなかった（厚生労働科学研究費補助金）。

5) 芳香族アミン二量体の膀胱に対する傷害性および発がん性に関する研究

膀胱発がん性芳香族アミンであるオルト-トルイジン（*o*-Tol）およびオルト-アニシジン（*o*-Ans）の新規尿中代謝物について、ラット膀胱に対する影響を病理組織学的に検索した。その結果、両代謝物はいずれも明瞭な膀胱病変および γ -H2AX陽性細胞の増加を誘導しない一方、膀胱幹細胞マーカーであるALDH1A1（アルデヒド脱水素酵素1A1）発現を増加させ、*o*-Tolおよび*o*-Ansの膀胱発がん性に関与している可能性が示唆された（一般試験研究費）。

6) 甲状腺に対する化学物質の影響を評価する手法の研究

甲状腺ペルオキシダーゼ阻害剤である6-プロピル-2-チオウラシル（PTU）および2-メルカプト-1-メチルイミダゾール（MMI）をラットに28日間反復経口投与した。その結果、甲状腺重量および下垂体前葉の甲状腺刺激ホルモン（TSH）陽性面積率が抗甲状腺作用の評価に有用であることが示された。また、甲状腺の病理所見および免疫染色におけるT4発現低下が、血中ホルモン値の有意な変動が認められた用量よりも低い用量から検出され、病理組織学的検索およびT4免疫染色がより鋭敏な指標である可能性が示された（厚生労働科学研究費補助金）。肝臓における甲状腺ホルモンの代謝亢進によって甲状腺ホルモン動態への影響を誘発するフェノバルビタールナトリウム（NaPB）およびニカルジピン塩酸塩（NCD）をラットに28日間反復経口投与した。その結果、下垂体のTSH陽性面積率が抗甲状腺物質の検出に有用であることが示された。甲状腺の病理所見は、甲状腺ペルオキシダーゼ阻害剤の検討結果と同様に、血中ホルモン値の有意な変動が認められた用量よりも低い用量から検出され、より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）。PTUおよびMMIをSDラットに投与後、甲状腺および下垂体についてマイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析を実施し、共通して発現増加または低下する遺伝子を抽出した（厚生労働科学研究費補助金）。国際機関および諸外国等に

おける、甲状腺ホルモン攪乱化学物質の判定に利用可能な評価手法ならびに評価実績に関する情報収集を実施した。甲状腺機能の調節には多くの因子が関与していることから、化学物質によって異なる遺伝子変動が示され、機序解明にはさらなる検討が必要とされていた。国際的にも、甲状腺機能攪乱を簡便に評価する方法とともに、神経発達毒性に対する影響も適切に評価できる仔動物においても検討可能な方法が求められていると考えられた（厚生労働科学研究費補助金）。

7) 食品汚染物質の発がん機序に関する研究

メチルカーバメートを *gpt* delta ラットに4週間強制経口投与し、発がん標的臓器である肝臓について病理組織学的検索を実施した結果、肝細胞において核酸成分に由来する細胞質内封入体の形成が認められた。骨髓小核試験は陰性であったものの、肝臓小核試験では、小核含有肝細胞は400 mg/kg投与群において、大型小核含有肝細胞は200 mg/kg投与群から有意な高値を示した。アセタミドについてチャイニーズハムスター肺線維芽細胞（CHL/IU細胞）とラット正常肝細胞（RL-34細胞）を用いた *in vitro* 小核試験を実施した結果、CHL/IU細胞では高濃度の48時間暴露により、RL-34細胞ではCYP阻害剤の処理により24時間から小核形成が認められ、アセタミドの染色体異常誘発性が示唆された（厚生労働科学研究費補助金）。

8) 優先評価化学物質の *in vivo* 変異原性に関する試験

発がん性情報が不十分であった変異原性を有する評価I対象物質のうち、グリオキサールを15, 50, 150または500 mg/kg体重/日の用量で *gpt* delta ラットに28日間強制経口投与し、3日間休薬後の肝臓および腎臓の変異原性評価を行った。その結果、いずれの臓器においても変異体頻度の変化は認められず、本実験条件下ではグリオキサールは生体内において変異原性を有さないと考えられた（家庭用品等試験検査費）。

4. 有害性評価の生体指標に関する研究

1) 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5種について、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用のRNA抽出を実施した。その結果、好酸性顆粒状またはすりガラス状肝細胞肥大および胆管線維症等、投与物質ごとに異なる特徴的な肝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）。共同研究機関から提供されたラット膀胱組織を用いて、 γ -H2AX形成の免疫組織化学的解析を実施した。その結果、膀胱に対して発がん性のない物質はいずれも γ -H2AX陽性細胞の増加を示

さず、 γ -H2AXを指標とした膀胱発がん性早期検出法は高い特異度を有することが示唆された（厚生労働科学研究費補助金）。

2) OECDプロジェクトでの成果物を厚生行政に反映させるための研究

各種化学物質曝露による鼻腔発がん全般のAdverse Outcome Pathways (AOP) について論文化に必要な情報を解析したところ、各種鼻腔腫瘍の前駆病変は、遺伝毒性発がん物質と非遺伝毒性発がん物質の間で大きく重複している可能性が示唆された。また、OECDで進められている非遺伝毒性発がん性のIntegrated Approach to Testing and Assessment (IATA) 開発に協力し、cell proliferation, resistance to apoptotic cell deathのアッセイブロックの評価を行った（厚生労働科学研究費補助金）。種々の腎発がん物質を28日間反復経口投与したラット腎組織標本を用いて、DNA損傷マーカーである γ -H2AXを指標とした免疫組織化学的検索を実施した。その結果、いずれの投与群においても腎尿細管上皮細胞の γ -H2AX形成が有意に増加し、腎発がん物質早期検出指標として有用である可能性が示唆された（厚生労働科学研究費補助金）。アロプリノールおよびバンコマイシンによる腎線維化モデルラットを作製し、線維化病変内の尿細管にはCD44が発現することを明らかにした（厚生労働科学研究費補助金）。

3) 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

シスプラチン誘発腎障害モデルラットにおいて、急性腎障害の直後から線維化に至るまでCD44が持続的に発現すること、さらにCD44陽性尿細管の増加に伴い血清中のCD44濃度も上昇することを明らかにした（医療研究開発推進事業費補助金）。

5. 動物発がんモデルの確立に関する研究

1) 香料を含む食品添加物の遺伝毒性から発がんに至る毒性評価スキーム確立に向けた基盤的研究

2-イソプロピル-N-2,3-トリメチルブチルアミド (ITB) の包括的毒性試験にあたり、2および4週間の用量設定試験を実施した。本試験では *gpt* delta ラットにITBを5, 50および500 mg/kg体重/日の用量で13週間強制経口投与し、採血後、全身諸臓器の剖検を実施した（厚生労働科学研究費補助金）。6-メトキシキノリンの用量設定試験として28日間反復投与試験を実施した結果、本試験は肝臓を標的とするGPGモデルを実施することとし、投与用量を決定した（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 (mitogen-

activated protein kinase) 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。病理組織学的検索の結果、MEK阻害剤を投与した群において、吻合術によって誘発されたバレット食道の長さが有意に抑制されることが明らかとなった（(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、昨年度に引き続き令和3年4月1日付けで防衛大学校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3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3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、また独立行政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も同年10月1日付けで引き続き協力研究員として受け入れた。なお、令和4年3月31日付けで協力研究員の北澤氏は退所し、非常勤職員の安東朋子氏と鈴木千賀子氏、短時間勤務非常勤職員の山影康次博士が退職した。令和4年4月1日に第三室長の増村健一が安全性予測評価部の部長に就任した。

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株はO⁶-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MGMT-KI細胞を構築し、MGMTの役

割に関する基礎的研究を行った。変異原物質メチルメタンスルホン酸 (MMS) を処理したTK6細胞とMGMT-KI細胞を用いて、*in vitro*小核試験、チミジンキナーゼ遺伝子変異試験 (TK6試験)、およびノンラベル化法による定量的プロテオミクスを行った。TK6試験は、MMS (5 µg/mL) に対してMGMT-KIの変異頻度 (5.9×10^{-6}) は、TK6のそれ (29×10^{-6}) よりも約5倍抵抗性があった。プロテオミクスによって、遺伝毒性試験とタンパク質発現変動プロファイルの間に、DNA修復等の細胞生物学的機能を一部明らかにした。変異原物質をラット肝S9mixとともに透析膜内で代謝活性化させ、核酸塩基と混合することで最適な実験系を検討した。変異原物質の最適濃度、S9とコファクターの最適濃度、核酸塩基の最適濃度、および反応バッファーの種類や透析膜のポアサイズを選択など、実験条件の最適化を評価した。

(2)新しい遺伝毒性評価試験系の研究としては、TK6細胞とMGMT-KI細胞の遺伝毒性試験としての有用性を検討した。昨年度は、MGMT-KI細胞は陽性対照物質MMSに対して明確な抵抗性を示したが、シスプラチンやマイトマイシンCで処理すると、興味深いことにTK6よりMGMT-KI細胞の方が多核細胞誘発を増加させた。以上のことから、MGMT発現量の妥当性を検討する必要があると考えられた。Ames/QSARおよびAmes試験で陽性を示す4物質のうち1物質が、TK6試験によって陰性であることが分かった。本研究期間では、その陰性だった4-メチル-2-ペンテナールの代謝活性化条件下は未実施であり、引き続きTK6試験で調べ、フォローアップ試験としての有用性を検討する必要がある。遺伝子改変細胞を用いるTK6試験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。TK6細胞を用いた*in vitro*遺伝子突然変異試験をプラットフォームとして、エピジェネティックな変化を検出定量可能な試験株の構築を行った。TK遺伝子座をエピジェネティックに不活化したmTK6株をもとに、さらに長期継代によってTK復帰頻度の背景値を低減した改良型LmTK6株を樹立した。その株を用いて、5-Aza-2-deoxycytidineのDNAメチル化阻害効果ならびに試験溶媒Dimethyl sulfoxideのDNAメチル化亢進効果を定量評価することに成功した。

(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、利用可能なAmes試験結果は質・量ともに限られている。変異遺伝部では、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回国際チャレンジプロジェクトを実施している。11か国から参加した21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モデル構築における学習データの一環として提供を受けた上で、約1,600物質の*in silico* QSAR予測を実施した。変異遺伝部は、予測結果や試験データの評価・解析をすすめ、予測結果の傾向（低感度、高特異度）の考察を行った。加えて、QSAR精度向上に不可欠な既存情報の更新を図るため、Ames試験を実施した。

第二室では、主要な研究課題として(1)DNAトポロジ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)発がん性（遺伝毒性）のAdverse Outcome Pathway (AOP)への組み込みを想定した遺伝毒性初期応答反応の早期検出システムの構築に関する研究、(4)ヒト培養細胞を用いた生体異物アジ化物変異原に関する研究、および(5)Ames試験を用いた食事中的多価不飽和脂肪酸から生成される内因性変異原に関する研究を実施した。

(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、λファージを用いるDNAコンストラクトをCHO細胞に安定導入した細胞株を用いて、DNA損傷および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プラスミドを基盤とする転写介在型突然変異誘発機構の新規試験系の設計と構築に取り組んだ。

(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改訂稿の作成などに取り組んでいる。

(3)発がん性（遺伝毒性）のAOPへの組み込みを想定し、遺伝毒性初期応答反応の早期検出システムの構築を試みた。遺伝毒性初期応答反応の検出にクロマチン免疫沈降法を応用し、定量的PCRを用いたDNA損傷応答の分子生物学的解析を実施した。RPA194, γH2AX, またはKu80を標的タンパク質とした解析結果から、本手法によりDNA上で直接的に生じているDNA損傷応答を定量・定性的かつ早期に検出できることが示された。

(4)アジ化物は、ヒトを含む哺乳類において従来の染色体異常誘発性を指標とした試験系によって非変異原性および非発がん性物質であると考えられてきた。そこで、ヒトTK6細胞を用いてアジドグリセロールの突然変異誘発性を解析した。その結果、アジドグリセロールのアルキル化剤に匹敵する強力な変異原性を明らかにした。

(5)過酸化脂質に由来するアルデヒドは、DNAに結合して突然変異を引き起こす可能性がある。そこで、エテノDNA付加体の修復系が破壊されたAmes修飾株を使用

してアルデヒドの一種であるグリオキサールの変異原性を解析し、陽性傾向を示す結果が得られた。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を継続実施している。

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)遺伝毒性発がんリスク評価のための*in vivo* フォローアップ試験スキーム、(3)アリストロキア酸の遺伝毒性Point of Departure (POD)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するとともに、全ゲノム解析を用いて、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、研究成果を論文発表した。また、雄*gpt delta*マウスにアクリルアミド (AA) を28日間飲水投与し、3日後および49日後に交配して得られた次世代個体の全ゲノムデータを取得することによって次世代個体ゲノムの*de novo*変異頻度を算出した。これまでの研究でAAによるDNA付加体量と生殖細胞突然変異頻度に明確な量的相関性がないことが示唆されているが、AA投与群の子のゲノムにおいて*de novo*変異頻度が有意に増加することを示した。

(2)*In vivo*遺伝毒性試験の特徴とフォローアップ試験としての課題に関して、遺伝毒性試験の専門家の国際会議に参加して情報収集を行った。遺伝毒性の定量的評価に関しては、*in vivo*遺伝毒性試験の用量反応データを用いたベンチマークドーズ (BMD) 法によるケーススタディ報告をふまえ、BMD法の国内ワークショップを実施した。また、ゲノム解析を用いた新規の突然変異検出法の技術的予備検討を行った。

(3)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するとともに、ゲノム解析を用いた体細胞変異検出を試みた。

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)香料を含む食品添加物の遺伝毒性から発がんに至る毒性評価スキーム確立に向けた基盤的研究を実施した。(2)中分子ペプチド医薬品の品質及び安全性評価に関する研究に参画した。(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. 医薬品の品質及び安全性確保のための評価手法等に係る国内基盤整備と国際調和の推進に資する研究

変異原性QSARモデルの精緻化とヒトへの外挿性の向上を目的に、親化合物や代謝物の構造アラートだけでな

く、DNA/タンパク質等の高分子との付加体形成の予測に速度論を導入した。これを基に、*in vivo*のトランスジェニック突然変異試験、小核試験の予測モデルを構築した。*In vitro*と*in vivo*の試験結果の違いは、酵素発現の違いと試験の曝露時間の違いによってある程度説明することができた。このため、付加体の量に経験的に定義されたしきい値を導入することにより、*in vivo*での擬陽性の予測を低減化できた（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. 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

行政での活用が進んでいる*in silico*遺伝毒性評価手法のひとつAmes/QSARの高精度化を目的として、第2回国際共同研究の実施を継続し、あわせてAmes変異原性データの精緻化を進めた（厚生労働科学研究費補助金・化学物質リスク研究事業）。

3. 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*) で試験解析を行い、香料を含む食品添加物の遺伝毒性から発がんに至る毒性評価スキーム確立に向けた研究を進めた（厚生労働科学研究費・食品の安全性確保推進研究事業）。

4. 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）を用いて、真菌二次代謝産物から新たにDNAメチル化に対するエピジェネティック作用を見出した（文部科学省科学研究費）。

5. 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

エテノDNA付加体の修復系が破壊されたAmes修飾株を使用して過酸化脂質による突然変異誘発性を検討した（一般試験研究費）。

6. 遺伝毒性発がんリスク評価のための *in vivo* フォローアップ試験スキーム

*In vivo*遺伝毒性試験の特徴とフォローアップ試験としての課題に関して、遺伝毒性試験の専門家による国際会議に参加して情報収集を行った。ベンチマークドーズ（BMD）法の国内ワークショップを実施した。ゲノム解析を用いた新規の突然変異検出法の技術的予備検討を

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）。

7. 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

農薬代謝物の遺伝毒性予測に関し、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。また、国際的動向に沿った評価法を国内で実施する場合の問題点を整理した（食品健康影響評価技術研究委託費）。

8. 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*マウス精子DNAに誘発された突然変異が次世代個体のゲノムに生じた*de novo*突然変異と同様の特徴を持つことを示した研究成果を論文発表した。AAを投与した雄*gpt delta*マウスの次世代個体サンプルを取得し、全ゲノム解析を用いて次世代突然変異頻度を算出した（文部科学省科学研究費）。

9. 食品添加物安全性再評価・変異原性試験

指定添加物・既存添加物についてAmes試験1試験、*in vitro*染色体異常試験1試験、*in vivo*小核試験6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）。

10. アリストロキア酸の遺伝毒性PODの評価に関する研究

アリストロキア酸を28日間反復経口投与した*gpt delta*マウスを用いてトランスジェニック動物遺伝子突然変異試験、*Pig-a*試験、肝臓小核試験のデータを取得するとともに、ゲノム解析を用いた変異検出用のサンプルを調製した（一般試験研究費）。

11. 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

分担研究として文献調査、及び研究代表者による計算化学のシミュレーション結果を統合し、学会発表と論文作成した（文部科学省科学研究費）。

12. 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、標的遺伝子上で転写を自在に制御することができるファージベースのDNAコンストラクトを安定に導入したCHO細胞株を用いて、転写介在型突然変異生成の基礎データを作成した。また、転写介在型突然変異生成機構における

プラスミドベースの新規突然変異解析系の設計を行った(文部科学省科学研究費)。

13. 透析膜を利用した新しい代謝活性化システムによるDNA付加体の形成と同定

変異原物質をラット肝S9mixとともに透析膜内で代謝活性化させ、核酸塩基と混合することで最適な実験系を検討した(文部科学省科学研究費)。

14. 遺伝毒性のAOP開発

発がん性(遺伝毒性)のAOPへの組み込みを想定し、遺伝毒性初期応答反応の早期検出システムの構築を試みた。遺伝毒性初期応答反応の検出にはクロマチン免疫沈降法を応用し、定量的PCRを用いたDNA損傷応答の分子生物学的解析を実施した(厚生労働行政推進調査事業費・化学物質リスク研究事業)。

15. 生体異物アジ化物変異原に関する研究

*In vitro*遺伝子変異試験系であるヒトTK6細胞を用いてアジドグリセロールの突然変異誘発性を解析し、陽性結果を示した(一般試験研究費)。

安全性予測評価部

部長 増村 健一
前部長 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4年3月31日付けで広瀬明彦部長が定年退官し、小島肇主任研究官(再任用)が退官した。令和4年4月1日付けで増村健一部長が就任した。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。令和3年4月1日付けで村田康允博士、7月1日付けで勝谷成男博士、12月1日付けで馬野高昭氏を非常勤職員として採用した。令和3年10月1日付けで菱田祐子氏を短時間非常勤職員として採用した。

学会受賞関連では、広瀬前部長が令和3年7月に開催された第48回日本毒性学会学術年会において学会賞を受賞した。

国際会議及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より、令和3年度開催予定の国際会議や国内外の学会等は中止、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。

研究面では、*in silico*予測手法の高度化とNew Approach Methodology (NAM)の活用に基づく化学物質の統合的ヒト健康リスク評価系の基盤構築、OECDプロジェクトでの成果物を厚生労働行政に反映させるための研究、有害性発現経路(Adverse Outcome Pathway; AOP)の国際的開発に関する研究、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、構造活性相関手法に基づいた医薬品の環境影響評価手法の開発に関する研究、医薬品等の安全性予測評価に係る分子ネットワークパスウェイ解析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通して、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3年度は、関連する下記4つの研究を行った。

- (1) *in silico*予測手法の高度化とNAMの活用に基づく化学物質の統合的ヒト健康リスク評価系の基盤構築に関する研究

反復投与毒性については、代謝の類似性に基づくリードアクロスの適用範囲の拡大を図るため、事例研究により毒性発現につながる代謝予測とその信頼性を評価する方法を検討し、代謝の類似に基づくグループ化とリードアクロスの可能であることを実証した。生殖発生毒性に関しては、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）結合阻害のAOPを用いたケーススタディを行い、アッセイ結果を経路に関連付けるデータモデルでAOPの枠組みを拡張し、AOPを安全性評価の改善に使用できる3つのシナリオを検証した。[厚生労働行政推進調査事業費補助金]

- (2) *in silico*手法の導入による食品関連化学物質の肝毒性予測の精緻化に関する事例研究

クマリンを対象にPBPK（physiologically-based pharmacokinetics）モデルとDILI（drug-induced liver injury）予測モデルを用いたヒト肝毒性の再評価を行った。続いて、ピロリジジナルカロイド類の有害性情報を収集して、反応性代謝物をトラップする*in vitro*試験を実施して、ベタシテニンの肝毒性の相対強度の解析と評価を行った。さらに、農薬について体内動態と作用機序の情報をデータベース化して解析し、肝毒性に影響する因子とその範囲、構造アラート等を抽出し、毒性予測の検出感度と信頼度を向上させた。[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

医薬品の環境影響データベースを、OECD QSAR（定量的構造活性相関）Toolboxに搭載可能なフォーマットに整備した。これによりグルーピングのための種々の解析を可能にした。最新の生態毒性QSARモデルを用いて、藻類慢性毒性を対象に適用範囲と予測精度の再評価を行い、さらに対象物質の予測結果の信頼性を評価する事例研究を実施した。QSARとカテゴリーアプローチを相補的に活用し、予測の不確実性を考慮して、必要に応じて実試験を実施する医薬品環境影響の統合的な評価フレームワークを提案した。[医療研究開発推進事業補助金]

- (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3年度は、統合データベースと変異原性および反復投与毒性の予測モデルの安全性プラットフォームへの移行およびGUIを構築し、次年度の課題を整理した。[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3年度は、国内外で関心の高い有害物質としてパーフルオロオクタン酸及びパーフルオロオクタンスルホン酸の水道水中の目標値導出を行った。[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。令和3年度より慢性影響研究として開始した「ナノマテリアル吸入曝露影響評価のための効率的慢性試験法の開発に関する研究」の研究課題では、令和3年度は、本研究班の全体計画の立案を行うと共に、気管内投与法における新規プロトコルとして13回の反復投与後に2年間飼育する方法での慢性実験を東京都健康安全研究センターとの共同研究として開始した。[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、EFSA主催による第10回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としてEFSAの2018年の新ガイドラインを捕捉するテクニカルガイダンス案に関する状況の調査を行うと共に、OECDのナノ材料を含む先端材料（アドバンスドマテリアル：AdMa）に係るAd-Hoc Working Group会議の動向について調査および情報収集を実施した。[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、ナノシリカはTHP-1細胞のCD54発現だけでなく、MMP-12の発現も誘導することを明らかにした。5種のナノシリカについて、多変量解析により*in vitro/in vivo*有害性データと物性項目の関係性を見出した。代表的な皮膚感作性物質であるDNCB (2,4-Dinitrochlorobenzene) はナノシリカによるTHP-1細胞の活性化をむしろ抑制し、代表的な発熱性物質であるLPSはナノシリカによるTHP-1細胞の活性化を相乗的に亢進することが明らかとなった。ヒト気管支上皮細胞の気-液界面培養により気管支上皮モデルを作製し、THP-1細胞との共培養系を確立した。カーボンナノチューブはTHP-1細胞のCD54発現を著しく亢進させることを見出した。RSV感染下でカーボンナノチューブをマウスに吸入曝露させたところ、BALF (bronchoalveolar lavage fluid) 中のsoluble CD54が有意に上昇していた。[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引き続き参画し、「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 (EMT) 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評価会議が認めた腐食性試験LabCyte EPI-MODEL SCTを行政機関に提案した。また、眼刺激性試験代替法SIRC-CVS:TEA法の評価書を作成した。AATEX-JaCVAM誌において令和2年度のJaCVAMの活動実績を発表した。[一般試験研究費]

(2) OECDプロジェクトでの成果物を厚生労働行政に反映させるための研究

TG (Test Guideline) においては、令和3年度に、既存のTGである皮膚感作性試験代替法ADRAを含むTG442Cの改定をリード国として主導し、成立させた。同時に承認されたDefined Approach for Skin Sensitisationガイドライン497の開発にも寄与した。また、AOPに関しては、令和3年度、「カルシニューリン阻害によるT細胞依存的抗体産生抑制：AOP154」がOECDにて正式に承認された。さらに、OECDで検討されている発達神経毒性や内分泌かく乱物質に関する大型プロジェクト等に参画して、日本からOECDに

提出する資料を事前に相互確認し、OECDからの提案資料への意見募集に対応した。[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

ゼブラフィッシュの高品質受精卵作出プロトコルを用い、ICH S5 (R3) に示された陽性28物質および陰性対照4物質を研究協力4施設にて実施した。その結果、感度71% (20/28) および特異度50% (2/4) を得ることができた。また、局所毒性試験代替法のバリデーション研究として、皮膚感作性試験代替法EpiSensAのバリデーション研究にて、88.9%という施設間再現性の高いプロトコルを開発できた。さらに、OECD TG437眼刺激性試験代替法BCOPを用いて弱い刺激性を評価する改定を目指し、病理学的評価を加える試験法の改良を本試験の経験が豊富な米国IIVS社及び(株)化合物安全性研究所と取り組んだが、想定内の予測性を見出せなかった。

一方、医薬部外品・化粧品等の安全性評価における皮膚刺激性を評価するための評価体系に関するガイダンス及び医薬部外品・化粧品の単回投与毒性評価のための複数の安全性データを組み合わせた評価体系に関するガイダンスを作成し、これらが厚生労働省から令和3年4月22日に発出された。[医療研究開発推進事業費補助金]

5. 医薬品中の不純物のリスク評価・管理に関する研究

「医薬品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3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検討している経皮曝露の許容1日曝露量 (Permitted Daily Exposure; PDE) 設定と金、銀及びニッケルのPDEのエラー修正を含む修正ガイドラインQ3D (R2) について、令和4年3月にSTEP3サインオフを行った。[医療研究開発推進事業費補助金]

また、令和3年度より開始した「先進的分析法を用いた広範な医薬品等の微量不純物の管理に関する研究」においては、分担研究として「微量変異原性不純物のリスク評価に関する検討」研究を行っており、医薬品分野において微量変異原性不純物として問題になっているニトロソアミン類の変異原性及び発がん性ポテンシャルに応じた管理が可能かを検討することを目的に、管理指針案作成に必要な現状把握を行った。[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

家庭用品に用いられる化学物質のリスク評価の優先順位付け方法を検討するため、人健康の有害性に関するスコア化を試みた。また、皮膚感作性の評価法（定量的評価法を含む）に関する国内外での動向を調査し、家庭用品のための有害性評価に資する情報を中心に整理した。[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ethyl (dimethyl) (tetradecyl) ammonium ethyl sulfate及びpolyoxymethyleneの人健康影響に関する毒性試験について論文投稿を行った。[一般試験研究費]

8. びまん型及び腸型がんにおけるRNAウイルス感染分子ネットワーク制御機構の解明に関する研究

抗がん剤耐性や新型コロナウイルス感染症の治療薬等の安全性に関連する分子ネットワークを解析し、AIツールを用いて予測モデル構築を試行した。[科学研究費補助金（日本学術振興会）]

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、塩化ビニルモノマー及びトリス（1-アジリジニル）ホスフィンオキシド（APO）について、有害性情報を整理し、評価値案の導出を試みた。[厚生労働科学研究費補助金]

10. ベ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におけるベイズ推定の活用状況の把握に関して、米国で開発中のToxic-Rに関する情報収集を行った。[食品健康影響評価技術研究委託費]

11. 医薬品等の安全性予測評価に係る分子ネットワークパスウェイ解析研究

抗がん剤等の医薬品や新型コロナウイルスにより発現変動する分子について細胞内局在等を検討してネットワーク上にマッピングし、分子ネットワークの相互作用を解析した。[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）]

12. 医薬品有害性等に関するAOPの国際的開発研究

医薬品等の有害性発現経路に関するAOPについて国際的共同研究を進めた。令和3年度は抗がん剤であるヒ

ストン脱アセチル化酵素阻害薬に関するAOPがOECDにエンドースされ、OECD i-Library Seriesから公表出版された。また、治療抵抗性胃がんへ至るAOP及び新型コロナウイルスに関するAOPを作成し、OECDのデータベースに登録した。[一般試験研究費]

業務成績

1. 化審法の審査に関する支援業務

(1) 既存化学物質安全性点検支援

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

(2) 新規化学物質の評価に関する支援

化審法新規化学物質データベースに申請データ及び構造データを入力し、試験結果を基にした評価作業のサポートを行った。新規化学物質の審査の補助とするため、令和3年度は、122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3年度は、152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

化審法の評価Ⅰとして、これまでに収集した110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、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) 優先評価化学物質の*in vivo*変異原性に関する解析・評価実施

発がん性情報が不十分であった変異原性を有する評価Ⅰ対象物質のうち、グリオキサールについて、*gpt delta*ラットに本物質を28日間経口投与（事前に用量設定のための2週間投与試験（予備試験）を実施）し、予備試験における一般毒性に関する項目の検索の他、本試験において*gpt*アッセイ等を行い、*in vivo*変異原性の有無を確認した。その結果、本物質の*in vivo*変異原性は陰性であった。

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。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、WNT/WPHAにおいて承認された。

3. 国際協力を伴う情報基盤の化学物質安全性に関する支援業務

- 1) WHOのIPCS (国際化学物質安全性計画) に参画し、ICSCについて93件を翻訳、公開した。
- 2) OECD TGについて令和3年度は7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、毒物劇物部会において審議予定の毒物劇物指定候補物質 (候補物質) について、審議の優先順位を検討する目的で候補物質を規制している法律および用途について調査した。

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3年度は米国急性曝露ガイドラインレベル (AEGL) 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化に係る溶出化学物質の毒性情報調査

食品用器具・容器包装のポジティブリスト (PL) 制度告示後の経過措置期間にあたる令和3年度は、改正告示に向けた対応を行った。PL告示物質の遺伝毒性の評価については、既知の文献情報及びQSARに基づいた専門家判断の継続実施、その結果が陽性であった物質についてのMutaTM Mouseを用いたトランスジェニックげっ

歯類突然変異試験を実施した。反復投与毒性試験の情報が不足している物質については、昨年度、用量設定を行った4物質の90日間反復経口投与毒性試験の実施に加え、今年度は別の4物質について用量の検討を行った。また、本事業で収集した毒性試験情報等の関係者間での共有化を目的としたデータベースの設計を実施した。さらに令和2年度のPL同等性検討会で課題とされた年間使用量、用途、使用実績年等の実態を事業者からヒアリング調査した。PL収載物質については、効率的な評価を目指したリスク評価方針 (案) 作成に関する検討会において検討を実施した。

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の局方収載を目指し、メルクが販売している*in vitro*試験であるPyroMATの安定性を調査した。

8. OECDで開発されるAOPの人健康影響に係る安全規制行政への応用上の可能性と問題点に関する調査

AOPを人健康影響に係る安全規制行政に応用する上での可能性と問題点 [利点や欠点] に関する調査研究 (考察) を行った。

9. 指定添加物の安全性に関する試験・二酸化チタンの粒子径等の測定調査

国内で使用されている食品添加物二酸化チタン5被検物質について、指定する5種類の各種測定機器を使用し、物理化学的性状である粒子径および粒度分布、100 nm以下の数%を算出、細孔分布・比表面積、元素分析 (元素分析: 定性分析, 定量分析) の測定・解析を実施し、資料を作成した。