

## 令和4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 本間正充  
前所長 合田幸広

人類は定期的に感染症と闘ってきた歴史を有しているが、大正7年に始まったスペイン風邪（スペインインフルエンザ）の世界的流行は約3年間に及んだ。諸説あるものの、致死率は2.5%以上で、約2,000～5,000万人が亡くなったとされる。一方、令和2年に始まった新型コロナウイルス感染症の流行も、令和4年で3年目となり、令和4年も7-9月に第7波を、さらに令和4年11月～同5年1月には第8波を経験した。一方で、令和5年3月付けで感染者数は約6.8億人と多いものの、死者数は688万人と、全人口に占める割合は少ないものであった。別ウイルスであり、単純比較はできないものの、今回のウイルスとの戦いにおいて大きく貢献した迅速なワクチン及び治療薬開発は、この100年間における科学の進歩によるところが大きい。国立衛研でも所内横断的な①新型コロナウイルス感染拡大防止チーム、②新型コロナウイルス診断薬評価チーム、③新型コロナウイルス治療薬開発・情報発信チームの3チームで積極的に対応し、特にワクチンへの異物混入問題への対応、ワクチンの輸送条件の設定、及び診断薬や抗体検査に関する信頼性確保について迅速に成果を挙げ、国民生活の安定に貢献してきた。さらに研究所の責務としてこれらの大部分について約30報の論文化（総説を含む）を行い、後生にその結果を伝える努力を行った。昨年度までに紹介した論文以外にも、57種のSARS-CoV-2抗体検査キットの評価結果、質量分析法による新たなSARS-CoV-2ウイルスの分析法開発、種々の材料表面におけるSARS-CoV-2ウイルスの生存期間の評価、光触媒によるSARS-CoV-2ウイルスの不活性化、エフェドリン除去麻黄エキスによる抗SARS-CoV-2ウイルス作用、フェイスマスク90点におけるアレルゲン性物質ホルムアルデヒド濃度の定量、重症化を予測しうる新規バイオマーカーの探索等に関する論文を発表した。さらに令和4年度からは、後述の通り、インハウス研究として、今回のパンデミックにおいて技術的に不足していた点や実臨床情報等のリアルワールドデータを用いて評価できる点等を明らかにする所内横断的な研究を新たに開始した。新型コロナウイルス感染症は、令和5年5月5日にWHOの緊急事態宣言が終了となり、また国内でも令和5年5月8日に感染症法上の位置付けが5類となるなど、新型コロナウイルスとの共存にシフトしつつある。

国立衛研でも、既にその研究の主体は、本来のミッ

ションである「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）」に戻っている。国立衛研では、引き続き、4つ柱、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）を重点課題として研究を行っている。これら課題に対して、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をあげて、試験・研究・調査等の多くの業務を遂行した。

医薬品の分野では、主として国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）からの研究費を得て、研究業務を推進した。このうち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的な要求に答えるべく、複数の企業からの開発ニーズに基づき産学官の協体制で実施する研究事業である。令和3年度に5年間のプロジェクト2課題が終了したが、新たに令和4年度から3年間の予定で7課題の研究「創薬基盤技術の迅速化・効率化を目的とした革新的医薬品製造技術における高度測定・評価技術の開発研究（薬品部、有機化学部）」「先端的機器分析技術を駆使する革新的な医薬品等の高度特性評価技術の開発に関する研究（医療機器部、薬品部、生薬部）」「先端的バイオ医薬品の最適な実用化促進のためのCMC分野における創薬基盤技術の高度化に関する研究（生物薬品部、有機化学部）」「ドラッグリポジショニングを念頭にした天然物医薬品の適用拡大の基盤整備研究（生薬部）」「4種の新規モダリティ医薬品を対象とする薬物動態評価のための生体試料中濃度等分析法の開発と標準化に関する研究（医薬安全科学部、生物薬品部、有機化学部）」「動物試験で検出困難な毒性を予測するオフターゲット評価法の確立ーリスク分子にフォーカスしたターゲットプロテオミクス解析ー（遺伝子医薬部）」「IVIVE手法を用いたヒト細胞資源の活用による安全性評価のヒト予測性向上（薬理部）」が開始された。約30名の国立衛研および大学の研究者と、のべ82の企業から研究者が参画している。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することが期待される。また毎年の成果は早期公開により、迅速に医薬品開発や審査に役立てることを目標としており、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）としては、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）、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（安全性予測評価部、毒性部、センター長）、⑤新興感染症等の緊急時における治療薬等の有効性・安全性確保に関する研究（医薬安全科学部、薬品部、生物薬品部、再生・細胞医療製品部、病理部）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、同4年度、同5年度には、それぞれ4名、4名、3名の削減が求められた。一方、増員に関しては、令和3年度、同4年度、同5年度は、いずれも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、同4年度は202名、同5年度は204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27年度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等が併任している室は4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、ウクライナにおける戦争等に伴うエネルギー価格の高騰により、令和4年度は電気代が前年度の概ね倍額となり、予算を大きく圧迫した。令和5年度はさらなる高騰が予測されており、研究所の運営に支障が出ないようあらゆる対策を講じる必要に迫られると考えている。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、新たな予算要求が必要となり、工事終了は早くも令和6年度末の見込みとなった。

令和4年度も厚生労働省、AMED、内閣府食品安全委員会（食安委）への出向や、厚生労働省、環境省、農林水産省、経済産業省、国土交通省、人事院、内閣府、消費者庁、医薬品医療機器総合機構、食安委等の専門委員、WHO、FAO、OECD、ICH、IPCS、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。新型コロナウイルス感染症の影響により、令和3年度までは国内外のほとん

どの会議はオンラインで実施されてきたが、令和4年度からは徐々に対面での会議が増えてきた。令和3年度にゼロであった海外出張は、令和4年度となり、ICH、OECD、GSRS等の対面会合への出席のため、再開された。具体的な状況は、各部の業務報告を参照いただきたい。

この傾向は、学会等の学術活動に関しても同様であり、Webとの併用によるハイブリッド形式を含め、対面での開催が増えてきている。令和4年度の大きな行事として、全国衛生化学技術協議会（全化協、会長：合田幸広）の第59回大会を殿町地区で主催（年会長：本間正充）したことが挙げられる。全国の衛生研究所から、合計で400名が参加した。このうち国立衛研からも101名が参加し、さらに特別講演1演題、部門別研究会での話題提供10演題、ポスター発表49演題（共同発表である4演題を含む）を行って、食品関連、環境・家庭用品関連、薬事関連における最新の成果を共有し、議論を行った。また、多くの職員が座長やスタッフの役割を担った。殿町地区で400人規模の学術集会を開催したことは初めてのことであり、その魅力を全国に発信することができたと考える。

令和4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。ま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9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、前年度に引き続き衛研例会を開催した。令和4年度は計6回開催し、所長、副所長に加え、新たに室長、もしくは主任研究官に昇任した12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、幅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は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4名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令和4年度を最後に廃止されたため、今後は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倫理、法令遵守、利益相反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：①8月に「化学物質の安全性確保のためのレギュラトリーサイエンス研究の推進」と題し、生物試験研究センターのセンター長及び部長による国立衛研シンポジウムをオンラインで開催し、479名の参加を得た。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は、単独のイベントとして8月に開催した。小学生向けに、「光を使って遊ぼう！（有機化学部）」及び「おいしいにおいの不思議（安全情報部）」の2テーマで行い、小学生17名、及び保護者14名の参加をいただいた。
- (5) 機関評価：令和4年度は研究部評価の年に当たするため、各部の研究、試験、調査及び人材養成等の状況と成果、研究分野・課題の選定、共同研究・民間資金の導入状況、産学官の連携及び国際協力等、及び外部との交流が評価された。評価結果はホームページに掲載される予定である。
- さらに、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。行政関連では本間副所長がICH活動への顕著な貢献に送られるICH Award 2022を受賞した。また医薬安全科学部の荒川憲昭主任研究官が文部科学大臣表彰・科学技術賞を受賞した。学会賞等の受賞としては、再生・細胞医療製品部の佐藤陽治部長が日本PDA製薬学会・第2回青山賞を、医薬安全科学部の齋藤嘉朗部長が日本薬物動態学会・学会賞を、病理部の石井雄二室長が日本食品化学学会・第25回奨励賞を、薬品部の原矢佑樹主任研究官が令和5年度日本薬学会物理系薬学部会・奨励賞を、毒性部の大久保佑亮主任研究官が日本機械学会ロボティクス・メカトロニクス部門・ROBOMECH表彰（学術研究分野）を、医薬安全科学部の孫雨晨研究員が長井記念若手薬学研究者賞を、有機化学部の横尾英知研究員が第60回リバネス研究費・革新的創薬研究賞を、それぞれ受賞した。また、学会での研究発表や論文に関しては、薬品部の阿部康弘室長他が第12回レギュラトリーサイエンス学会学術大会・優秀ポ

スター賞を、生薬部の内山奈穂子室長がThe Most Published Author Award 2018-2022 in CPB (Chemical and Pharmaceutical Bulletin) を、遺伝子医薬部の大岡伸通室長他が2022 Highly Cited Article Award for CPB を、衛生微生物部の渡辺麻衣子室長他が2022年室内環境学会研究発表会大会長奨励賞・優秀口頭発表賞を、安全情報部の渡邊敬浩室長が第45回農薬残留分析研究会・最優秀ポスター賞を、生物薬品部の木吉真人主任研究官が第1回日本抗体学会設立記念学術大会・ポスター発表優秀賞、生化学部の曾我慶介主任研究官が日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会の第8回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム・優秀発表賞を、毒性部の大久保佑亮主任研究官と横田理主任研究官がそれぞれ第62回日本先天異常学会学術集会・優秀演題賞を、生物薬品部の青山道彦研究員が第1回日本抗体学会設立記念学術大会・ポスター発表優秀賞を、医薬安全科学部の塚越絵里研究員が第43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。また、有機化学部の三澤隆史室長他、病理部の石井雄二室長他、食品添加物部の西崎雄三主任研究官他、有機化学部の辻厳一郎主任研究官他、有機化学部の黒原崇研究員他、がそれぞれ指導した研究生や実習生が、各学会で優秀発表賞等を受賞した。

以上、令和4年度は新型コロナウイルス感染症に関する研究から、従来の医薬品・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その主たる内容が再シフトし、これ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規医薬品モダリティや未評価の化学物質等に関する研究、新たな品質・安全性評価技術の開発、さらにこれらの標準化に関する研究に注力すると共に、国の機関として重要な責務である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、全所員を挙げて取り組んで行く所存である。

なお、国立衛研はその前身となる東京司薬場が設立されてから、令和6年で150周年となる。これまで担ってきた役割や実績に関する歴史を振り返り、さらに新たな50年に踏み出すべく、記念行事の開催を予定している。

## 総 務 部

部 長 橋 本 昌 浩

### 1. 組織・定員

令和3年度末定員は、201名であったが、令和4年度

においては、①医療用医薬品の安定供給に向けた品質評価と管理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)、②新型コロナウイルス等病原微生物の食品環境の安全性評価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)、③mRNAワクチンの品質管理に係る研究・試験業務の強化に伴う新規増として1名(研究員・研2級)が認められた。

一方、2名の削減が行われた結果、令和4年度未定員は指定職2名、行政職(一)27名、研究職173名、計202名となった。

## 2. 人事異動

- (1) 令和5年3月31日付けで合田幸広所長が退職し、同日付けで本間正充副所長が所長に昇任した。
- (2) 令和5年3月31日付けで齋藤嘉朗医薬安全科学部長が副所長に昇任となり、同日付けで医薬安全科学部長の事務取扱となった。
- (3) 令和5年3月31日付けで伊豆津健一薬品部長が定年退職し、同年4月1日付けで佐藤陽治再生・細胞医療製品部長が同部長に就任となり、同日付けで再生・細胞医療製品部長の事務取扱となった。
- (4) 令和5年3月31日付けで五十嵐良明生活衛生化学部長が定年退職し、同年4月1日付けで内山奈穂子生薬部第二室長が同部長に昇任した。
- (5) 令和5年3月31日付けで近藤一成生化学部長が定年退職し、同年4月1日付けで柴田識人生化学部第二室長が同部長に昇任した。

## 3. 予算

令和4年度予算の概要は、別紙のとおりである。

令和4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3億3千1百万円が認められた。

また、特殊要因として「世田谷庁舎の処分に要する費用」4千2百万円が認められた。

「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3年度に終了する課題はないものの1課題を新規要求し認められた。

## 4. 競争的研究費の機関経理

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

令和4年度は、厚生労働科学研究費補助金1,058,771千円(155課題)、文部科学省所管の研究費129,854千円(110課題)及び日本医療研究開発機構(AMED)補助金1,290,539千円(187課題)等、総計2,479,164千円(452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4年度においては、新型コロナウイルス感染症を考慮して必要最小限に外国出張を再開し、海外派遣研究者は、延べ60名であった。内訳は行政に関する国際会議への出席が延べ14名、その他会議・学会への出席が延べ43名、諸外国の研究活動調査・打合せ等が延べ3名であった。行政に関する国際会議への出席内訳は、OECDが延べ3名、WHOが延べ2名、FAO/WHO合同会議が延べ2名、その他が延べ7名であった。

## 6. 厚生労働科学研究費補助金の配分機関

当所においては、平成19年3月30日厚生労働省告示第67号で平成19年度より「化学物質リスク研究事業」について配分業務を委任され、令和4年度は12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4年度は8月9日(13:30~16:50)に開催した。

令和4年度のテーマは「化学物質の安全性確保のためのレギュラトリーサイエンス研究の推進」であり、国立衛研の各部の職員を講演者として実施した。

新型コロナウイルス感染症の感染対策を鑑みてWeb開催にて実施し、外部機関の研究者等を含む479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4年度は一般公開の代替イベントとして、小学生を対象とした「国立医薬品食品衛生研究所の科学イベント」として、「光を使って遊ぼう!」・「おいしいにおいの不思議」の2つのイベントを開催した。

## 令和4年度予算額

事 項	令和3年度 (A)	令和4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	4,185,288	3,158,742	△ 1,026,546
うち裁量的経費 (施設整備関係経費, 競争的資金間接経費見合いを除く)	974,351	1,016,895	42,544
(項) 厚生労働本省試験研究所共通費	3,018,649	2,101,949	△ 916,700
うち裁量的経費	146,847	145,975	△ 872
国立医薬品食品衛生研究所に必要な経費	3,018,649	2,101,949	△ 916,700
既定定員に伴う経費	1,890,160	1,925,870	35,710
定員削減に伴う経費	0	△ 17,875	△ 17,875
増員要求に伴う経費	0	19,266	19,266
振替定員に伴う経費	0	△ 4,763	△ 4,763
国立医薬品食品衛生研究所運営経費	1,014,777	86,244	△ 928,533
うち特殊要因 (世田谷庁舎の処分による費用)	(968,847)	(42,262)	(△ 926,585)
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	5,882	△ 20,505
(項) 厚生労働本省試験研究所試験研究費	1,156,403	1,046,741	△ 109,662
うち裁量的経費 (競争的資金間接経費見合いを除く)	817,268	774,176	△ 43,092
国立医薬品食品衛生研究所の試験研究に必要な経費	1,156,403	1,046,741	△ 109,662
国立医薬品食品衛生研究所運営経費	72,209	72,209	0
基盤的研究費	123,050	123,050	0
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	14,045	△ 39,721
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	5,791	△ 14,097
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	397,955	331,379	△ 66,576
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	9,666	△ 5,568
医薬品等規制行政に直結する政策研究費	122,950	139,250	16,300
(項) 血清等製造及検定費	10,236	10,052	△ 184
うち裁量的経費 (施設整備関係経費を除く)	10,236	10,052	△ 184
医薬品等の国家検定及び検査等に必要な経費	10,236	10,052	△ 184
一般事務経費	1,834	1,650	△ 184
事業費	8,402	8,402	0
(デジタル庁一括計上分)			
(項) 情報通信技術調達等適正・効率化推進費	-	105,672	105,672
うち裁量的経費	-	105,672	10,236
国立医薬品食品衛生研究所D Bサーバーシステム	-	41,683	41,683
国立医薬品食品衛生研究所医薬品安全性情報システム	-	5,568	5,568
国立医薬品食品衛生研究所既存化学物質安全性点検体制支援システム	-	39,721	39,721
A Iを活用した安全性予測プラットフォーム	-	18,700	18,700

\* 予算額については両年度とも当初予算額

\* デジタル庁一括計上分は, 令和3年度予算額から切出し令和4年度予算化されている。

## 薬品部

部長 佐藤陽治  
前部長 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4月1日付で富田奈緒美氏および小番麻里氏が採用された。非常勤職員として令和5年3月31日付で菅野仁美氏が任期を終了した。

短期の海外出張については次の通りである。小出達夫室長および坂本知昭室長は、第45回日米欧医薬品規制調和国際会議(ICH)参加のため韓国・仁川に出張した。(令和4年11月)小出達夫室長は研究打合せおよび試料採集のためネパール・カトマンズに出張した。(令和5年3月)

### 業務実績

#### 1. 一斉取締試験

定量試験(160件):ラベプラゾールナトリウムを含有する錠剤6品目、アスコルビン酸を含有する注射剤15品目、アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物を含有する注射剤7品目、アミノフィリン水和物を含有する注射剤11品目、エピナスチン塩酸塩を含有する点眼剤11品目、オロパタジン塩酸塩を含有する点眼剤13品目、シアノコバラミンを含有する注射剤4品目、シアノコバラミンを含有する点眼剤4品目、ジクロフェナクナトリウムを含有する点眼剤5品目、チアミン塩化物塩酸塩を含有する注射剤13品目、チモロールマレイン酸塩を含有する点眼剤25品目、トラニラストを含有する点眼剤9品目、精製ヒアルロン酸ナトリウムを含有する点眼剤26品目、リドカインを含有する注射剤11品目

溶出試験(102件):アジルサルタン・アムロジピンベシル酸塩を含有する配合錠・OD錠22品目、アプレピタントを含有するカプセル剤6品目、イマチニブを含有する錠剤4品目、エキセメスタン含有する錠剤2品目、エンテカビル含有する錠剤7品目、クロピドグレル硫酸塩・アスピリン含有する配合錠3品目、タダラフィル含有する錠・OD錠26品目、デュロキセチン含有

するカプセル剤・錠・OD錠32品目

純度試験(24件):エナラプリルマレイン酸塩を含有する錠剤24品目

#### 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。11成分の高脂血症治療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。また球形吸着炭製剤について、企業対応状況を整理した。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、26の新規データシートをホームページ上に公開した。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で報告した。さらに、ジェネリック医薬品品質情報検討会で評価した後発医薬品の溶出性変動について、薬効分類や物性を指標に詳細な要因解析を実施した。

#### 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、61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、カルベジロール錠を用いて実施した。なお、PIC/S申請に対応した公的認定試験検査機関36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医薬品医療機器の品質確保に関する研修(GMP薬事研修)への協力

坂本室長は、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4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。

#### 5. その他

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（医薬食品局医薬品審査管理課，医薬品医療機器総合機構），GMP専門分野別研修，公的認定試験検査機関への指導助言（医薬食品局監視指導・麻薬対策課）ならびに日本工業規格（JIS）の改正作業（経済産業省）などに協力した。

日本薬局方新規収載品目及び改正既収載品目原案作成事業として，参照赤外吸収スペクトル（5品目）及び参照紫外可視吸収スペクトル（3品目）を作成した。

## 研究実績

### 1. 医薬品の分析法に関する研究

研究班で輸入・備蓄する稀少疾病用の国内未承認薬について，品質確保のための研究を行った。静注用アテスネート（マラリア感染症治療薬，有効成分：アテスネート）の検定方法を開発整備した。稀少疾病（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：エフロルニチン）の定量法として，プレカラム誘導体化によるHPLC-UV法を開発し，主薬成分及び有機不純物について市場流通品の検定を実施した。また，シャーガス病）の治療薬であるLampit錠（有効成分：ニフルチモックス）の追加検定を行い，品質を評価した（AMED／新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業）。プロセス解析用小型ラマン分光器を用いた非接触センシング技術を開発した。また計測に影響を与える反応液中の気泡の除去機能をもつセルを開発し，閉鎖系フロー合成反応における自動計測システムの実装化を可能とした。テラヘルツ分光法を用いた非破壊モニタリング手法の開発の成果をベースとした醗酵工程の非破壊モニタリング方法で，日本及び米国で特許を取得した（秋山，坂本，他 特許7165570 発酵状態モニタリング装置及び発酵状態モニタリング方法，Akiyama, Sakamoto et al., US Patent No. US11293859 “Fermentation state monitoring apparatus and fermentation state monitoring methods”）（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）。

製造条件を変えた製錠工程において，非破壊評価による識別性の可視化アプローチを開発した。また，原薬フロー合成工程におけるPATの確立に向けて開発した小型センシング装置用多連式非接触計測用具の実装化に向けた改良を行った（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。汎用される医薬品原薬を用いて，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ケミカルイメージングを用いた成分分散性について数値による均質性指標を設定し，モデル製剤を用いた検証を行った（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）。②ICH Q3Dのリスクアセスメント対象元素（Class1，2A，2B及び3）を対象とした市販の検量線用標準液を用いて定量分析（検量線法）の最適条件を検討し，分析対象元素や試料の状態，ならびに分析対象濃度に対応した技術的要件について取り纏めた。EDXによる医薬品不純物分析に関する適用可能性について，①比較的容易に適用できると予測されるもの，②やや容易さは乏しいが適用可能と予測されるものと，③適用が困難と予測されるもの，④適用可能か不明の4つの区分に分類し，主に「比較的容易に適用できると予測される」医薬品等及び「やや容易さは乏しいが適用可能と予測される」医薬品等を中心として，2種類の原薬，5種類の医薬品添加物ならびに8種類の製剤について限度試験的適用における条件最適化及び分析バリデーションを実施し，Class1，Class2A，Class2B及びClass3に分類される計23種類の定量的計測の標準化ならびにUSPを参考とした検証を行った（医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団／日本薬局方の試験法等に関する研究）。③フローイメージング／トラッキング法を中心に，粒子製剤の製剤粒子と不純物粒子の評価法を調査・整理した（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

### 3. 医薬品の生物薬剤学的評価及び医薬品製剤試験に関する試験・研究

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。①含量追加申請に必要なBE試験のバイオウェーバー（ICH-M13B）に関する日米欧及びその他の地域のガイダンスのギャップ解析を行い，国際調和の課題点と国内規制側の合意点を調整した。②局所皮膚適用製剤（半固形製剤）の生物学的同等性試験の実施に関する基本的考え方について整理し，事務連絡として発出した。③消化管内の生理的環境の変動（低胃酸）や製剤特性（口腔内崩壊錠）がBEに与える影響を，新たに作成した溶出試験システムで検証した（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

潜在的な発がん性物質であるN-ニトロソジメチルアミン（NDMA）を対象に，医薬品の保存期間中におけるNDMA生成リスクについて，GC-MSを用いた簡易スクリーニング法を開発した。また，「医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検」に関す

る質疑応答集 (Q&A) (令和4年12月22日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長, 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長, 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長連名通知) の案の作成及びレビューに研究班として協力した (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

先端の機器分析技術を駆使する革新的な医薬品等の高度特性評価技術の開発に関する研究として, 以下を行った。①X線CTによる製剤評価: 密度及び粒子形状の異なる十数種類の医薬品原末の密度測定を行ったところ, 文献値との誤差が10%以内で結果が得られた。また, 示差走査熱量計用のアルミパン中に調製された非晶質薬物の偏在状態につき, 三次元画像を得ることができた。②ラマン分光法による非破壊分析: 非晶質複合体のラマンスペクトルにおいて, 特異的なピークが分析対象波数領域に存在することで精度が十分な検量モデルが得られた。この結果から非晶質複合体はラマン分光法を用いることによって定量が可能であることが示唆された (AMED/創薬基盤推進研究事業)。

医薬品の品質水準の効率の確保に向けた日本薬局方の新規試験法と国際調和について, 以下の検討を行った。①せん断セル法による医薬品粉体の流動性評価に関し, フローファンクション (FF, 流動しやすさの指標) および限界状態線の解析が可能なデータが得られる測定条件検討を行った。得られたデータを解析したところ, FFは粒子サイズおよび形状の影響を受けたが, 限界状態線はこれらの影響を受けず, 物質固有の特性値となり得ることが示された。②<sup>31</sup>P-qNMRによる絶対定量について, リン化合物ブリグチニブを用いて検討を行い, さらに<sup>1</sup>H-qNMRとの絶対定量値と比較することにより検証を行った結果, <sup>31</sup>P-qNMRと<sup>1</sup>H-qNMRの定量値はほぼ一致し, <sup>31</sup>P-qNMRの妥当性が示された。また, <sup>19</sup>F-qNMRによる絶対定量についてもフッ素化合物フルオロメトロンをモデルとして基準物質や試験条件の最適化検討を行った (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, 針形状や本数等の異なる溶解型マイクロニードルのモデル製剤を設計し, ラボスケールでの製造方法を確立した。さらに, 人工膜 (パラフィルム積層物) を皮膚モデルとした穿刺実験において, X線顕微鏡CT法によって, 穿刺状態を非破壊かつ3次元に明らかにできることを示した (科学研究費補助金)。マイクロニードルの針の機械的強度の評価系に影響する試験条件について検討を行い, 試験速度と圧縮する針本数が測定

値に影響することを示した。また, 溶解型マイクロニードル適用後の薬物の体内動態を明らかとするために, ヘアレスラットを用いた非臨床評価系の開発に取り組んだ。その結果, マイクロニードル法では皮下注射に匹敵するバイオアベイラビリティが得られることが明らかとなった。マイクロニードル医薬品の機能特性および皮膚影響評価法についての共同研究を進めるとともに, 溶解型マイクロニードルを主対象とした技術指針のドラフトを国内学会で示し, 企業研究者と内容を調整した (AMED/医薬品等規制調和・評価研究事業)。

ラマン分光法を用いた医薬品品質試験における新規解析手法に関する研究として, 以下を行った。①非晶質複合体のラマンスペクトルにおいて, 特異的なピークが分析対象波数領域に存在することで精度が十分な検量モデルが得られた。この結果から非晶質複合体はラマン分光法を用いることによって定量が可能であることが示唆された。②意図的に崩壊剤の分布のみを変化させた錠剤をラマンイメージングにより可視化し, その溶出挙動への影響を評価した。崩壊剤の分布の偏りの程度よりも崩壊剤が存在しない部分の広さが溶出挙動に影響することが示された (科学研究費補助金)。

#### 5. 高機能性製剤の有効性・安全性に関わる品質評価研究

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に取り組み, 脂質ナノ粒子製剤の有効性と安全性に寄与する品質特性としての「形態およびサイズ」をより適切に評価するための原子間力顕微鏡法 (AFM) の開発に世界に先駆けて成功し, 国際学術雑誌で発表した (一般試験研究費)。

DDSキャリアに応用される細胞通過ペプチドの機能評価に向けて, 各種特性解析手法の適用性を検討した。特性解析を行いながら高い細胞膜透過性を持つよう最適化したモデルキャリアペプチドを用いた薬物輸送試験において, 低分子薬物の送達性が示された。一方, 高分子量薬物の核酸送達性は確認されず, 送達薬物に応じたキャリアペプチドの設計の重要性を示す新規知見が得られた。これら成果を専門書籍の一節にまとめた (科学研究費補助金)。

#### 6. 医薬品の品質保証に関する研究

知識管理の運用における参考資料を作成した。また, 医薬品品質システム (PQS) を実効的に進めるための実態調査の結果を纏めた (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)。

化学医薬品の製造方法に関する承認後変更管理実施計

画書（PACMP）の作成に向けた議論を行い、モックのたたき台を纏めた。また、新薬等を対象とした現行の通知における承認申請書の記載例と実際の記載内容に関するギャップ分析を行った（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BE試験デザインに関するドラフトを完成させた。また、含量追加のバイオウエーバーに関する国内外ガイドラインのギャップ解析を行った（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

## 生物薬品部

部長 石井 朋子

### 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。研究業務の対象となる製品には、アンメットメディカルニーズを満たす新たなバイオ医薬品と、医療上の重要性が確立された製品に関する医療費削減が期待されるバイオシミラーが含まれ、これら製品の品質リスクマネジメントに必要とされる評価法の開発と標準化を先導的に実施することで、バイオ医薬品等の品質安全性確保を通じて社会貢献することを組織目標としている。

令和4年度は、バイオ医薬品等の品質評価に関する研究として、AMED創薬基盤推進研究事業の官民共同研究班での検討を中心に行い、タンパク質凝集体評価法、不均一性評価のためのインタクト分析法、宿主細胞由来タンパク質評価法、糖鎖分析法の開発と標準化を進めた。新たな分析法として、液体クロマトグラフィー／質量分析（LC/MS）を用いたMulti-attribute Method（MAM）、Fc $\gamma$ 受容体IIIa（Fc $\gamma$ RIIIa）アフィニティークロマトグラフィー、クライオ電子顕微鏡による高次構造評価、CDスペクトルを用いた高次構造比較等について、分析手法の開発研究を行った。また、JPMAバイオ医薬品委員会の協力を得て、AMED規制調和事業研究班において、より進んだ手法を用いて管理戦略が構築されたバイオ医薬品の製造販売承認申請書及びコモンテクニカルドキュメント（CTD）第2部の記載例を作成し、生物薬品部のウェブサイトで公開した。

バイオ医薬品等の有効性・安全性評価に関する研究として、インタクトMSを用いた抗体薬物複合体の薬物抗体比分布の分析法の標準化、部位特異的修飾により作製

される抗体薬物複合体の特性解析、抗薬物抗体標準品候補品の作製と国際標準品策定機関への提供等を行った。

日本薬局方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では、日局生物薬品各条試験法に関する研究の他、フローイメージング法に関する参考情報案、及び、フローサイトメリーに関する参考情報案を作成した。

これらの他、新たなモダリティのバイオ医薬品として、エクソソーム製剤の品質評価に関する研究に着手し、サイズ排除クロマトグラフィー—多角度光散乱法を中心に、粒子径分布評価法の分析性能に関する検討を行った。令和5年1月に公表されたPMDA科学委員会エクソソーム専門部会の報告書作成にも協力した。中分子ペプチドに関して、不純物評価法に関する研究及び品質確保のためのガイドライン案作成を進めた。

生物薬品部と関係の深い学術分野での令和4年度の大きなトピックは、令和4年4月1日の日本抗体学会の発足であった。近年の新規モダリティにはそれぞれ関連する学会があるが、これまで抗体を対象とした学会はなく、国内で抗体医薬品に関する情報収集や研究発表が集中して行われる場がない状況が続いていた。今後は、国内でも学会活動を通じてより充実したモダリティとして発展し、医療に貢献できることが期待される。第1回日本抗体学会設立記念学術大会は、令和4年11月26-27日に鹿児島で開催され、生物薬品部からも複数の発表を行った。同学術大会において、木吉真人主任研究官が“特異的ペプチドコンジュゲーションによる抗体医薬品のADCC活性増強及び安定性の向上”について、青山道彦研究員が“薬物修飾部位の異なる抗体薬物複合体の特性解析”について発表を行い、それぞれ、ポスター発表優秀賞を受賞した。

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として5製剤を対象に、生物活性試験あるいは純度試験を実施し、規格への適合性を確認した。

人事面では、令和4年4月1日付で、西村仁孝博士が研究員として採用され、令和5年3月31日付で、小林哲主任研究官が定年退官した。

### 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

抗体医薬品general monographの整備を目的に、複数の市販抗体医薬品を用いてイオン交換クロマトグラフィーの分析条件の検討を行い、塩グラジエントおよびpHグラジエント分析において、良好な分離が得られる

条件を明らかにした。

## 2. 国際協力

世界保健機関 (WHO) /National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC) により策定が進められているゴリムマブ国際標準品の国際共同検定に協力した。ICH関連では、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、明治薬科大学から実習生を受け入れ、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、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4年11月10日に、衛研特別講演会として米国NCI/NIH・分子イメージングブランチの小林久隆先生に「がんの光免疫療法 局所制御性T細胞を標的にした治療法を中心に」に関して講演頂き、光感受性ペイロードで修飾された抗体薬物複合体の特徴や今後の課題について議論した。令和5年3月9日に、衛研特別講演会として理化学研究所・計算科学研究センター「富岳」Society5.0推進拠点・コーディネーターの白井宏樹先生に「AIによる蛋白医薬設計と安全性」に関して講演頂き、抗体創薬における深層学習の活用事例と今後の可能性について議論を行った。

## 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の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、令和4年12月12日に告示された第十八改正日本薬局方第一追補 (厚生労働省告示第355号) の作成に貢献した。

## 研究業績

### 1. バイオ医薬品の品質評価に関する研究

1) 先端的バイオ医薬品の最適な実用化促進のためのCMC分野における創薬基盤技術の高度化に関する研究 (AMED 創薬基盤推進研究事業)

バイオ医薬品の品質評価に用いられる分析法の開発に分析法Quality by Design (AQbD) を活用する際の効率的な方法を見出すため、アンケート調査により国内企業におけるAQbDに関する取り組み状況を明らかにした。また、高分子量体および断片体に関する純度試験、宿主細胞由来タンパク質 (HCP) 試験、および、抗TNF $\alpha$ 抗体の生物活性試験を例として、目標分析プロファイル設定に関するケーススタディを行った。この他、バイオ医薬品のCMC研究開発におけるデジタルトランスフォーメーションに向けた件苦情と課題について、国内企業の同行や事例を調査し、総説として公表した。

2) 凝集体及び不溶性微粒子評価技術に関する研究 (AMED 創薬基盤推進研究事業)

各製薬企業で導入している微粒子の評価手法と使用目的などについて研究班に参加している国内製薬企業等を対象にアンケート調査を行い、凝集体及び不溶性微粒子の管理戦略を構築する際の課題を抽出した。また、微粒子の由来特定に有用な手法と考えられている顕微ラマンを用いて操作手順、分析条件や解析方法の最適化を行った。

3) 高分解能質量分析計を用いたインタクト分析 (AMED 創薬基盤推進研究事業)

モデル試料としてトラスツズマブ後続品を用いて、電荷プロファイル法、ペプチドマップ法及びインタクトMSの予備共同測定を実施した。等電点電気泳動とイオン交換クロマトグラフィーの分析条件を最適化し、分析結果の傾向を確認した。インタクトMSでは主要なグリコフォームの評価は可能であるが、それ以上の評価を行うためには、イオン交換-MSやタンパク質のサブユニットへの断片化が必要であることを明らかにした。

4) Fc受容体固定化カラムを用いた抗体医薬品の特性解析法の開発 (AMED 創薬基盤推進研究事業)

Fc $\gamma$ RIIIaアフィニティークロマトグラフィーの分析性能評価の一環として、G2、G2F、G0、G0Fの糖鎖を持つ抗体とFc $\gamma$ RIIIaとの結合親和性の熱力学的パラメータを求め、詳細な解析を行った。構造解析の結果との比較により、抗体-Fc $\gamma$ RIIIa結合の分子メカニズムを明らかにした。

5) LC/MSを用いた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)

LC/MSを用いたHCP分析における新たな試料調製手法として抗薬物抗体を用いた目的物質除去手法を開発し、従来法よりも約10倍に高感度化することを明らかにした。また、LC/MSを用いたHCP分析を活用したHCP試験法の重要試薬である抗HCP抗体の抗原カバー率評価手法について検討し、抗HCP抗体へのHCP結合量に基づいた評価方法を提案した。

- 6) 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)

これまでに構築したインタクトMS分析法により、マウスに投与したトラスツマブ エムタンシンの薬物抗体比 (DAR) 分布の生体内における変化を明らかにするとともに、構築した分析手法の有用性を実証した。

- 7) 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)

ヒト末梢血単核球を用いた抗体依存性細胞傷害性 (ADCC) 活性測定系を構築し、ペプチドコンジュゲートによるADCC活性の向上を確認した。アフコシル抗体の作製を行い、ペプチドコンジュゲートによるADCC活性の向上はアフコシル抗体にも応用できることを明らかにした。承認時に求められる安定性データ等に関して、FDAやEMAなど海外規制当局の動向を調査し、バイオ医薬品の安定性評価の現状と課題を整理した。

- 8) 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の品質特性や安全性に関するデータ及び欧米の動向に関する調査結果をもとに、バイオ後続品の品質安全性確保と安定供給のための論点を整理した。

- 9) 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を樹立する際の留意事項として、クローナリティとシークエンスバリエーションを中心に技術的観点から推奨事項を整理し、文書としてまとめた。

- 10) 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)

抗体医薬品を対象としたMAMシステムの妥当性を評価するための基準を提案することを目的として、衛研で調製した共通試料を用いて、複数の質量分析装置メーカーとの共同研究を行った。評価対象ペプチドの質量精度、並びに保持時間及びピーク面積強度の室内

再現精度等を評価した結果、異なるLC/MSを使用した場合であっても、共通した精度基準でシステムを管理できることを実証した。

- 11) 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)

酵母を用いて創製された二重特異性T細胞誘導抗体について、糖鎖結合部位のアミノ酸改変を行うことで糖鎖付加量を大幅に減少できること、アミノ酸改変は抗原との結合活性に影響しないことを明らかにした。また研究班で創製されたその他の抗体医薬品候補のジスルフィドマッピング等を行った。

- 12) 製造工程由来不純物である宿主細胞由来タンパク質の新規評価法の開発 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

文献情報等に基づき、phospholipase B-like 2 (PLBL2) 等の免疫原性を示すHCP、並びにcathepsin D等の目的物質や製剤成分の分解を引き起こすHCP等を含むProblematic HCPのリストを作成した。PLBL2を分析対象として、LC/MSを用いた定量手法を構築した。

- 13) 高次構造評価を指向した分光学的手法を用いたバイオ後続品の特性解析法の構築 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

CDスペクトルを使った高次構造評価について、文献等から候補となる測定条件・解析方法を調査した。代表的な測定方法において、抗体医薬品とその後続品で類似したスペクトルが得られることを確認した。

## 2. バイオ医薬品の有効性・安全性評価に関する研究

- 1) 抗体薬物複合体の新規薬物分析法の標準化に関する研究 (AMED 創薬基盤推進研究事業)

インタクトMS法による血液試料中抗体薬物複合体 (ADC) のDAR分布分析手法の標準化を図ることを目的として、複数機関との共同研究により、これまでに構築してきた分析手法の実行可能性を評価した。ヒト血漿に添加したトラスツマブ エムタンシンを対象として分析を行った結果、多くの機関で理論値に近いDAR値が得られ、本分析手法を標準的なDAR分布分析手法として利用できる可能性が示唆された。

- 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)

強制劣化処理によって誘導した凝集体による免疫細胞活性化について検討し、Bispecific T-cell Engager (BiTE) 型二重特異性抗体凝集体の免疫細胞活性化リスクは、免疫細胞受容体を標的とする抗体の種類や、強制劣化処理条件の違いに起因する凝集体の特性に

よって異なることを明らかにした。

3) 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)

抗体医薬品 (アダリムマブ, インフリキシマブ) と作製した抗薬物抗体 (ADA) の複合体について, FcεR結合性とFcγR結合性の解析を進めると共に, IgE型の抗アダリムマブ抗体を電気化学発光法で検出する系を構築し, IgE型ADAの有用性を評価した。さらに, 抗アダリムマブ抗体のWHO国際標準品設定のために候補クローンを選択し, NIBSCに計10クロンのADAを送付した。

4) 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患者試料中の抗ウイルスタンパク質抗体の評価を行い, 各種変異株のスパイクタンパク質に対する抗体価の測定結果から, 武漢株感染後に得られた抗体は, ベータ株への反応性は低いものの, オミクロン株以外の主要な変異株に対しては, 7-8割程度の反応性を示すことを明らかにした。

5) 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)

バイオ医薬品の免疫原性評価に関するガイドライン案の作成のため, 産官学の専門家からなるワーキンググループを構築し, ガイドラインの草案を作成した。

6) 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)

バイオ医薬品を投与された関節リウマチ患者血清中のADAの中和活性を評価した。中和活性は, 細胞応答性を指標に試料中の残存薬物活性を測定することで, ADAの臨床的な影響を評価可能であることを示した。

### 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第一追補に記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) 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)

HCP試験法参考情報に関して, 国際調和の提案に向けた課題を明らかにするため, 学術論文や学会等の発表を対象にした技術開発状況, 及び米国薬局方と欧州薬局方の動向を調査した。

3) 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)

抗アダリムマブ抗体国際標準品及び抗リツキシマブ抗体国際標準品策定への協力として, 標準品候補品に関する情報をWHO/NIBSCに提供した。また, ゴリムマブ国際標準品策定のための国際共同検定に参加し, 標準品候補品の生物活性を測定した結果をWHO/NIBSCに報告した。

4) 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ガイドライン案として厚労省による意見公募を実施し, 主要なコメントを抽出した。中間会合を開催し, 主な論点について議論を行い, 修正作業の方向性を決定した。

5) 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ガイドライン案の専門家作業部会における最終合意と総会での承認を経て, 国内通知発出のための日本語版を作成した。

6) 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)

「より進んだ手法」を用いて管理戦略が構築された事例として, バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品の製造販売承認申請書及びCTD第2部: 品質に関する概括資料の記載例 (モックアップ) を作成し, 生物薬品部HPで公開した。

7) 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した場合のCTDの記載事例を使って, 提示されたデータに対して科学的に妥当と考えられるEstablished Conditionsの範囲及び変更カテゴリ設定に関して, 考え方を整理した。

8) 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機関による共同研究を実施し, グルカゴン (遺伝子組換え) 各条の定量法及び純度試験類縁物質を合成グルカゴンにも適用できることを確認した。また, 合成グルカゴン標準物質が日局グルカゴン (遺伝子組換え) 標準品と同等の比活性を有することを明らかにした。これらの研究成果につ

いて論文として取り纏めた。

- 9) 日局各条品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その検証に関する研究（一般試験研究費）

複数の市販抗体医薬品を用いてイオン交換クロマトグラフィーの分析条件の検討を行った。その結果、塩グラジエントにおいては、移動相のpHは、pI値の低い抗体ではやや低めのpHで、pI値の高い抗体では高めのpHで良好な分離が得られること、pHグラジエントでは、低い塩濃度（25 mM以下）で良好な分離が得られることを明らかにした。

- 10) フローサイトメトリーを用いた生物薬品の試験法に関する研究（医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団研究補助金）

フローサイトメトリーを用いた生物活性試験のモデルとなる試験方法を構築した。また、構築した試験法を用いて、日常的な測定時の機器設定や、システム適合性／試験成立条件の設定の妥当性について実験的に検証した。

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

- 1) 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）

SARS-CoV-2スパイクタンパク質を外殻するシュードタイプウイルスを用いて、ウイルス粒子と抗スパイクタンパク質抗体によって形成される免疫複合体によるFcγR活性化を測定し、免疫複合体のFcγR活性化能が抗体の認識エピトープ（結合クラス）によって異なることを明らかにした。

- 2) 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）

FcRn親和性を上昇させたアダリムマブ改変体（LS variant）、FcRn親和性を減弱したアダリムマブ改変体、コントロールのアダリムマブをヒト樹状細胞に取り込ませ、major histocompatibility complex (MHC) に提示されるペプチドの比較を行った。さらに複数ロットの樹状細胞で検討する必要があるが、今回の検討結果では抗体間で大きくMHCへの提示能が変化していないことを示した。

- 3) 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）

電子顕微鏡を用いて得られた画像から、2D classificationの分子像を作成した。FabとFcが多様な角度を取りうる可能性が示唆された。自然科学研究機

構との共同研究により、ネガティブ染色の更なる詳細な解析や、クライオ測定手法について検討した。

- 4) 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）

部位特異的修飾法を用いて、作製した均一化コンジュゲート抗体の特性解析により、低分子化合物の修飾部位や修飾に用いたリンカー構造が抗体薬物複合体の様々な特性に影響することを明らかにした。

- 5) 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）

細胞内標的ペプチドの不純物評価及び安定性評価を目的として、劣化試料（酸・アルカリ処理、加熱処理、光照射処理等）及び長期保存試料の調製を行うとともに、一部の試料について分析を開始した。主な不純物が保護基由来成分付加体及び脱アミド体であることを明らかにした。

- 6) 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の品質評価・管理に関するガイドライン案を作成するため、不純物の管理戦略と安定性評価を中心に研究班で議論を行い、文案の作成と改訂を行った。

- 7) 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について、腸管に送達される経口投与製剤、及び、局所あるいは全身循環に投与される製剤に関して、品質確保に必要な評価項目と評価方法について検討した。

- 8) 抗体医薬品凝集体の非標的細胞取込に関わる受容体の同定（科学研究費補助金）

抗体医薬品凝集体の非標的細胞取込に関わる分子の探索のため、CRISPR-Cas9を用いたgenome wide screening systemを構築し、蛍光標識抗体凝集体の細胞内取込を指標にスクリーニングを実施した。

#### 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）

レンチウイルスベクターの構成タンパク質であるVSV-Gタンパク質のリコンビナントタンパク質を対象として、ペプチドマッピングを行った。これまでに最適化したゲル内消化法を利用したペプチドマッピングにより良好な配列カバー率が得られることを確認した。

- 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）

PMDA科学委員会専門部会において、エクソソーム製剤の実用化に向けた製造、品質特性解析、非臨床試験、臨床試験における課題に関する議論に参加し、「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報告書」を作成した。

3) エクソソーム製剤の品質管理戦略構築に関する研究 (AMED医薬品等規制調和・評価研究事業)

エクソソーム製剤の粒子径・表面分子といった基本的な品質特性や製造工程由来の微粒子不純物の解析手法を確立した。分離分析手法として、サイズ排除クロマトグラフィー-多角度光散乱によるサイズ分画を含む分析手法を確立し、陰イオン交換クロマトグラフィーを用いた電荷による分画手法についても検討した。

4) 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関し、管理戦略構築の考え方を検討した。

5) 新興感染症等の緊急時に用いられる回復者血漿製剤の品質確保に関する研究 (一般試験研究費)

COVID-19の治療を目的として実施された回復者血漿を用いた臨床試験に関する文献情報を収集し、製剤の有効性・安全性確保に必要な品質評価項目と推奨される評価方法について、抗ウイルス抗体とそれ以外の項目に分類して整理した。

6) 新型コロナワクチン等品質安全性確保事業 (一般試験研究費)

組換えタンパク質で構成されるVLPワクチン製剤の粒子径評価法を検討すべく、3種類の市販製剤を動的光散乱法 (DLS) 及びナノ粒子トラッキング解析 (NTA) で分析した。アルミニウム系アジュバントの存在により分析に妨害が生じたが、サポニン系アジュバントの製剤は両方法で測定可能であることを確認した。

## 生 薬 部

部 長 伊 藤 美千穂

### 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改正日局第二追補に関する審議に参画し、生薬及び漢方処方エキス等の新規収載及び既収載品目各条、及び関連する一般試験法、参考情報等における原案作成に寄与した。また、日本薬局方外生薬規格 (局外生規) 2022の英訳を主導し、次期改訂に向けた検討を開始した。

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5年3月時点で849化合物2212製品の情報を掲載する同システムを、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)、国連麻薬委員会に部員が専門家として参画したが、いずれもweb形式の開催であった。

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4年10月1日付で、馬場まり子博士が任期付研究員として採用され、同日付で、緒方潤主任研究官が医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に併任となった。

なお、内山奈穂子第二室長が、日本薬学会2022年度学術誌AwardとしてThe Most Published Author Award 2018-2022 in CPBを受賞した。

### 業務成績

1. 局外生規2022の発出に対応し、英訳及び技術情報を作成し、「和英対訳 日本薬局方外生薬規格 2022 (付・技術情報)」を出版した。次期改訂に向けて、専門家から構成されるWGを組織し、新規収載原案及び既収載品目の改正案の検討を開始した。
2. 財務省関税局より厚生労働省を通じて依頼があった

- 「指定薬物と類似の成分を含有すると推測される検体」もしくは「指定薬物である疑いがある物品」356試料について含有成分を分析すると共に、植物試料については遺伝子分析を実施し、結果を報告した。
- 2種のタダラフィル及び1種のシルデナフィル構造類似化合物の迅速分析法を作成し、医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告した。
  - あへん（国内産あへん5件）中モルヒネ含量について試験を行い、結果を医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。
  - 鑑識用麻薬標品として、令和4年度に新たに麻薬に指定された3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5年3月時点で鑑識用標準品として172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。
  - 令和4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5年3月時点で指定薬物分析用標品として494化合物2植物を管理し（包括指定化合物の一部を含む、麻薬指定化合物を除く）、依頼に応じて全国の分析機関に交付した。
  - 令和4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。以上の結果は、医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告した。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「薬生監麻発0706第1号（令和4年7月7日）、薬生監麻発0905第1号（令和4年9月5日）、薬生監麻発1222第1号（令和4年12月22日）及び薬生監麻発0317第1号（令和5年3月17日）指定薬物の測定結果等について」]
  - 指定薬物CUMYL-CBMICA及びその構造類似である合成カンナビノイドについて、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。
  - 違法ドラッグデータ閲覧システムについて、引き続き全国の公的分析機関及び海外の公的機関にアクセスを制限して公開した。さらに今年度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った。また、公的機関からの危険ドラッグに対する問い合わせに対応した。令和5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製品の情報に掲載し、国内外約400機関が登録している。
  - 麻薬及び乱用薬物に関する情報収集（医薬生活衛生局監視指導・麻薬対策課及び地方厚生（支）局麻薬取締部）に協力した。特に、令和4年度に指定薬物及び麻薬として緊急に対応すべき薬物をリスト化し（指定薬物部会4回、依存性薬物検討会1回）、これらの薬物について有害性情報を収集整理し、医薬生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告した。
  - 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。
  - 各都道府県より買い上げられた強壮用健康食品について、23種の強壮作用を有する医薬品類を対象に分析を行った結果、127製品中1製品から医薬品が検出され定量を行った。以上の結果を医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告した。
  - 各都道府県の協力により買い上げられた痩身用系健康食品46製品（令和3年度分21製品を含む）について分析を行った。
  - 厚生労働省インターネット買い上げ強壮用健康食品について、上記対象薬物の分析を行った結果、30製品中9製品より対象薬物及び医薬品が検出され、定量を行った。以上の結果を医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告した。
  - 厚生労働省インターネット買い上げの痩身系健康食品35製品（令和3年度分8製品を含む）について分析を行い、3製品から医薬品成分を検出した。
  - 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、昨年度買上げたイベルメクトール等5製剤30製品について分析を行った結果、偽造医薬品の疑いのある製品は認められなかった。以上の結果を医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告した。
  - ニンジン15検体及びコウジン末5検体について重金属に関する分析試験を行った。
  - 専ら医薬品に関する情報収集に協力した。
  - 令和3年10月から令和4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。
  - カンナビジオールを含む食品の流通実態、健康被害報告、諸外国における食品分野の規制等取扱いに関する調査を行った。
  - 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。
  - 厚生労働省から依頼のあった痩身系健康食品Detoxeretゼリーについて分析を行い、医薬品成分を

検出した。

23. 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、専門家から構成されるWGを組織し、第18改正日本薬局方第二追補収載に向けた収載原案を作成した。
- 2) 日本薬局方に収載される漢方エキスのうち、釣藤散構成生薬であるキクカ31検体を対象にヒ素、カドミウム、水銀及び鉛の実態調査を行った。
- 3) 日本薬局方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20回FHH Standing Committee会議及び国際シンポジウム(web及びハイブリッド開催)に参加するとともに、関連する分科会活動を行った。
- 5) WHO-International Regulatory Cooperation for Herbal Medicines (世界保健機関 植物薬国際規制調和会議) 第14回年會に参加し(web開催)、「伝統医学の近代化」ワークショップにて座長を務め、また「生薬による副作用」ワークショップにて講演を行った。
- 6) 東アジア三国薬局方(生薬等)検討会の開催計画について中国・韓国の関係者と情報共有を行った。
- 7) 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12課題については、結論が得られたため、局方改正提案を行った。
- 8) 局方各条の定量分析用標品として使用されるアトラクチロジン、アトラクチレノリドⅢ、リンコフィリン及びヒルスチンについて、定量NMR測定条件を確立し、日局収載原案を作成した。
- 9) 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、6品目について日局改正案を作成した。
- 10) 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。主成分分析の結果、柑橘類生薬5種は3群に分類され、その判別に寄与する特徴的な複数成分を見出した。
- 11) トウキセンキュウ製剤18検体と婦人科疾患に適應のある漢方製剤28処方126検体について、LCMSによる成分分析及多変量解析を行い、成分化学的見地から生薬製剤と漢方処方の関係性を明らかにした。

- 12) 生薬分野における日米欧の国際調和を念頭に、三局における生薬試験法及び生薬各条の規格及び試験法を調査、整理し、作成した比較表に基づき、日局改正案の検討を開始した。

(以上、医療研究開発推進事業補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業)

- 13) ニンジン(薬用人参・高麗人参)の国産増強に資する研究として、特徴的な土壤成分や生育環境を明らかにし、薬用資源としての成分特性等を究明した。
- 14) ドラッグリポジショニング(DR)を念頭にした漢方製剤等の適用拡大(効能読替、新規効能追加等のガイドライン案作成)におけるモデルケースの構築のため、既承認医療用漢方製剤の複数処方について、既存のエビデンスデータ(がん支持療法及び高齢者疾患等)を収集し、エビデンスデータパッケージ(臨床適用・有用性等)案として整理し、その有用性の取りまとめを行った。漢方処方エキスへの新規効能追加のモデル候補として抑肝散を選択し、新規薬効を担保するための薬効連動成分の品質評価法の検討を行った。さらに、上記処方の一つである麻黄湯エキスについて、がん支持療法としての鎮痛作用を指標とした有効性評価を行った。
- 15) ニトロソアミン類を対象として、SFE/SFC/Q-TOFMSシステムを用いた医薬品中の微量不純物の全自動一斉迅速分析法を検討した。

(以上、医療研究開発推進事業補助金・創薬基盤推進研究事業)

### 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」の公開を維持した。
- (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4年度に入手した危険ドラッグ製品中から新規流通危険ドラッグ成分として13化合物を同定した。内訳としては、1種のカチノン系化合物、1種のトリプタミン系化合物、1種の合成カンナビノイドであった。さらに、新たな危険ドラッグ成分のグループとしてアリアルシクロヘキシルアミン3種、ベンゾジアゼピン系化合物2種、ベンゾジチアジン誘導体1種、 $\beta$ -カルボリン誘導体1種、アナバセイン誘導体1種、ピペラジン誘導体1種、ラセタム系化合物1種であった。
- 2) 令和4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1種の成分についてNMR等を

- 用いて分析した。その結果、成分をLSD類縁体の1cP-MiPLAと同定した。
- 3) LSD及びLSD構造類似化合物の計18化合物について、GC-MSやLC-PDA-MS, LC-蛍光検出 (FL) 等による分析法の検討を行い、保持時間及び各種スペクトルを比較検討した。
  - 4) LSDと構造異性体であるLAMP A及びMiPLA, それぞれの立体異性体であるiso-LSD, iso-LAMP A, iso-MiPLAの6化合物について、各化合物標品を有していなくても、明確に識別が可能なGC-QTOF-MSによる分析法を開発した。
  - 5) 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116化合物について、SFC-QTOF-MSを用いて、迅速な分離と、プレカカーサ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、実際の製品分析に適用した。
  - 6) 令和3～4年度に入手したTHCアナログの含有を標榜する製品の成分についてNMR等を用いて各異性体の構造を同定した。その結果、THCVの含有を標榜する製品から $\Delta^8$ -THCVと $\Delta^9$ -THCV, THCBの含有を標榜する製品から $\Delta^8$ -THCBと $\Delta^9$ -THCBと、THCHの含有を標榜する製品から $\Delta^8$ -THCHと $\Delta^9$ -THCHを同定した。
  - 7) 危険ドラッグ市場流通品19製品のDNA分析を行った。ジメチルトリプタミン (DMT) 検出製品14製品中10製品からDMT含有植物である*Acacia confusa*のDNAが検出された。また、残りの4製品は人工的な添加もしくは抽出物の可能性が示唆された。
  - 8) 大麻由来テルペン合成酵素のDNA情報を調査し、DNA配列による大麻品種識別法を検討した。
  - 9) 令和3年度に取得したチャツムタケ属きのこ3種のシロシビン合成に関与する酵素遺伝子断片を基にinverse PCR法による全長の取得を行った。
  - 10) 予定されている大麻法改正に関し、栽培や利用規制の基盤となる知見を得るための研究計画をたて、大麻草の基本的なデータを得ることを目的として、種子の発芽から結実までの栽培試験を行った。
  - 11) 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すると共に、カンナビノイドCB<sub>1</sub>受容体拮抗剤であるAM-251の前投与の効果調べ、合成カンナビノイドの摂取がCB<sub>1</sub>受容体依存的に行動障害を惹起することを検証した。また、カルボリンコア構造を有するCUMYL-PEGACLONEと5F-CUMYL-PEGACLONEによる行動障害と生化学的変化に関するプロファイリングを行った。
  - 12) 自発運動促進作用を有するmethcathinone のフェニル基の4位の位置におけるハロゲン化の自発運動に与える影響について検討した結果、この位置のハロゲンの存在が、運動亢進に関わる薬理作用発現に重要な部位であることが示唆された。  
(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)
  - 13) 令和3～4年度に入手したHHCの含有を標榜する製品から、11 $\beta$ -HHC, 11 $\alpha$ -HHC, dihydro-iso-THC, HHCPの含有を標榜する製品からは11 $\beta$ -HHCP, 11 $\alpha$ -HHCPを同定した。またTHCOの含有を標榜する製品からは、 $\Delta$ 8-THCO,  $\Delta$ 9-THCO,  $\Delta$ 4(8)-iso-THC-O-acetate, HHCOの含有を標榜する製品からは11 $\beta$ -HHCO, 11 $\alpha$ -HHCO, dihydro-iso-THC-O-acetateを同定した。
  - 14) 指定薬物11 $\alpha$ -HHC及び11 $\beta$ -HHCとそれらのアセチル化体11 $\alpha$ -HHC-O-acetate及び11 $\beta$ -HHC-O-acetate, また麻薬成分 $\Delta^9$ -THC及び $\Delta^8$ -THCのアセチル化体 $\Delta^9$ -THC-O-acetate及び $\Delta^8$ -THC-O-acetateの6化合物について、対象化合物の化学的特性を検討した。その結果、各アセチル化体において、メタノール溶液ではGC-MS測定時及び室温保管時に一部脱アセチル化が認められたため、溶解溶媒はアセトニトリル及びヘキササンが望ましいと考えられた。
  - 15) 市販のイムノクロマト法によるスクリーニングキット製品を用いて指定薬物11 $\alpha$ -HHC及び11 $\beta$ -HHCとそれらのアセチル化体、また麻薬成分 $\Delta^9$ -THC及び $\Delta^8$ -THCのアセチル化体の検出を確認した結果、尿中代謝物を検出対象とした製品では高濃度でも陰性を示したが、唾液中大麻草成分を検出対象とした製品では、いずれの化合物も1-10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の濃度で陽性を示した。
  - 16) 天然由来カンナビノイド及び半合成カンナビノイド成分 (アセチル化体を含む) 計23成分について、LC-(QTOF) MS及びGC-(QTOF) MSによる一斉識別法を開発した。
  - 17) ヒト肝臓ミクロゾームを用いて検討した結果、 $\Delta^9$ -THC-O-acetate,  $\Delta^8$ -THC-O-acetate, 11 $\alpha$ -HHC-O-acetate, 11 $\beta$ -HHC-O-acetateは、ヒト体内で酵素化学的に加水分解され、麻薬 $\Delta^9$ -THC,  $\Delta^8$ -THC, および指定薬物11 $\alpha$ -HHC, 11 $\beta$ -HHCをそれぞれ生成すると考えられた。また、これらの反応には、少なくともヒト肝臓ミクロゾームのカルボキシエステラーゼが関与することが示唆された。
  - 18) ヒトカンナビノイドCB<sub>1</sub>受容体を発現させた細胞を用いて検討を行った結果、 $\Delta^9$ -THC-O-acetate,

$\Delta^8$ -THC-*O*-acetate, 11  $\alpha$ -HHC, 11  $\beta$ -HHC及び11  $\beta$ -HHC-*O*-acetateは、陽性化合物CP-55,940と比較して弱い効果ではあったが、CB<sub>1</sub>受容体作用を有していることが確認された。11  $\alpha$ -HHC-*O*-acetateのみ有意な受容体活性化は認められなかったが、動物実験において薬理作用の発現を認めることから、その活性には生体内における代謝の関与が示唆された。

(以上、厚生労働行政推進調査事業・厚生労働科学特別研究事業)

19) 日本国内に流通する大麻草由来カンナビノイドTHCのアナログのうち、THCのアセチル誘導体であるTHCO含有を標榜する製品 (THCO製品) とTHCの還元体HHCのアセチル化体HHCO含有を標榜する製品 (HHCO製品) を調査した。今年度調査したTHCO及びHHCOは令和5年3月に指定薬物として規制された。

20) 大麻草及び大麻成分について、近年公開された特許、技術情報および学術論文を調査した結果、ゼロTHC大麻品種はいまだ作成されておらず、その原因として酵素機能的な副産物としてのTHCAの産生が示唆された。また、育種によるTHC、CBD以外のカンナビノイドの増強された大麻品種の改良や、異種生物発現系を用いたマイナーカンナビノイド生産をバイオ企業は進めていることが明らかとなった。

(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) 食薬区分リストに学名を追加する記載整備案を作成した。
- 3) 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、実試料を用いてアルカロイドの種類と含量を調査した。
- 4) 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3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。

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

#### 5. 生薬の形態学的試験及び検査に関する研究

- 1) 日本薬局方記載の生薬の性状、内部形態等について検討した。

2) 生薬 (コウボク等) の内部形態の観察における新手法としてX線CTスキャンの応用の可否を検討した結果、本手法は短時間で、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4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13品目 (うち2品目が条件及び期限付承認) に加え、新規3品目 (すべてヒト体性幹細胞加工製品、このうち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4年度のものとして特筆すべきものには、当部が文部科学省「健康研究成果の実用化加速のための研究・開発システム関連の隘路解消を支援するプログラム」(平成22~26年度) 並びに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審査ワーキンググループの運営 (令和3~5年度) を通じて開発支援を行ってきたヒト同種iPS細胞由来心筋細胞製品が、従来のヒトiPS細胞加工製品の開発のようなアカデミアにおける臨床研究ではなく、新興企業の薬事治験において重症心不全の患者に初めて移植されたこと (令和5年2月10日新聞報道) が挙げられる。これと前後して、ヒト同種iPS細胞由来血小板の企業による薬事治験が開始されており (令和4年6月2日新聞報道)、ヒトiPS細胞加工製品の国内開発のフェーズは新たな段階に移行しつつある。

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

トホーム、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4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・改良に取り組んだ。令和4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）などにおいて、各国の産学官の関係者ととも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リードし、*in vitro*造腫瘍性関連試験法の多施設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、造腫瘍性の原因の一つとされる移植細胞の「ゲノム不安定性」に関しては、HESI CT-TRACS内の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。また令和4年度は特に、厚生労働省医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業（内閣府官民研究開発投資拡大プログラムPRISMからの移し替え）において、FIRM-CoNCEPTと連携しつつ、細胞加工製品のゲノム不安定性評価に資する標準陽性対照ヒトiPS細胞株作製にも取り組んだ。さらに、国際幹細胞研究学会（International Society for Stem Cell Research）のStem Cell Standards Steering Committeeの委員としてISSCR Standards for Human Stem Cell Use in Researchの作成をリードし、中でも幹細胞のゲノム解析のセクションの作成に貢献した。今後もこのような活動を通じ、細胞加工製品の品質・安全性確保のための厚生労働行政が、科学的根拠に基づいて合理的に遂行されることに貢献することを目指している。

また、医薬品におけるICHやWHOに相当する組織が

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

細胞加工製品の開発における課題として、安全性・有効性・品質の評価法の開発に加え、低コスト化と大量製造のための製造技術の開発が大きな課題と認識されている。当部は、細胞加工製品のQuality by Design（QbD）製造に関するフィージビリティスタディ（AMED再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業ACEプロジェクト：代表・大阪大学）に令和2年度より参加しており、令和4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のプロトコルの標準化を行うとともに、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）の探索するための体系的アプローチ方法、すなわちヘテロな細胞集団である細胞加工製品中の「真の有効成分」（製品力価を惹起する細胞亜集団）をシングル・セル・トランスクリプトーム解析によってシステムティックに同定する手法の開発を行った。

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、令和4年9月に公表（令和5年1月に和訳版国内公表）されたステップ2文書の作成に貢献するとともに、国内パブリックコメント募集手続きを実施した。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4年5月31日付で、第四室の高田のぞみ任期付研究員が退職した。また、令和4年10月1日付で、日向昌司博士が第四室室長に就任した（生物薬品部主任研究官併任）。

海外出張は以下の通りであった。佐藤は、5月20日から26日までギリシャ・アテネ市に渡航し、医薬品規制調和国際会議（ICH）に出席し、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等のウイルス安全性評価（ICH Q5A(R2)）の改訂について議論を行った。佐藤は、6月14日から19日まで米国・サンフ

ランシスコ市に渡航し、ISSCRの年次総会に出席し、細胞加工製品の品質および安全性の確保に関するレギュラトリーサイエンスについて発表した。佐藤は、9月27日から10月1日までイギリス・ロンドン市に渡航し、国際幹細胞研究学会標準化推進タスクフォースの会議に出席した。

## 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、再生医療等適正性評価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。PDA製薬学会からは、佐藤の「再生医療等製品の品質管理・製造管理基準の制定を通じた医薬関連分野でのバリデーションの進展への貢献」に対し他6名とともに青山賞が令和4年9月に贈られた。

なお国際学会での活動としては、ISSCRのStem Cell Standards Steering Committeeの委員、国際遺伝子細胞治療学会 (International Society for Cell and Gene Therapy) と日本再生医療学会とが組織するiPSC Joint Committeeの委員、国際幹細胞イニシアティブ (International Stem Cell Initiative) のGenetics and Epigenetics Study Groupの委員を務めた。

### 3. 各種委員会等への参画

- ①薬事・食品衛生審議会 薬事分科会 委員を務めた。
- ②薬事・食品衛生審議会 薬事分科会 医療機器・再生医療等製品安全対策部会の副部長 (令和5年1月まで)・部長 (令和5年1月より) を務めた。
- ③薬事・食品衛生審議会 薬事分科会 再生医療等製品・生物由来技術部会の委員を務めた。
- ④薬事・食品衛生審議会 薬事分科会 医薬品等安全対策

部会の委員を務めた。

- ⑤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を務めた。
- ⑥薬事・食品衛生審議会 薬事分科会 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。
- ⑦薬価算定組織 保健医療専門委員を務めた。
- ⑧ICH 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。
- ⑨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。
- ⑩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。
- ⑪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。
- ⑫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。
- ⑬医薬品医療機器総合機構の専門委員を務めた。
- ⑭ISO/TC276国内委員を務めた。
- ⑮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。
- ⑯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。
- ⑰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。
- ⑱京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。
- ⑲HESI 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。
- ⑳Cellular and Gene Therapy Committee, International Alliance for Biological Standardization (IABS)の委員を務めた。
- ㉑一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。
- ㉒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。
- ㉓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。
- ㉔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。
- ㉕国立成育医療研究センター研究部門評価委員会委員を務めた。

②日本学術振興会科学研究費委員会専門委員を務めた。

#### 4. 業務外の社会貢献・教育活動

アウトリーチ活動の一環である連携大学院におけるレギュラトリーサイエンスの教育活動については、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。

#### 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：

最終製品中のcritical quality attribute (CQA)としての免疫細胞増殖抑制能を評価するための試験プロトコルの最適化及び標準化を行い、モックアップ製造品での本*in vitro*アッセイ系の妥当性評価を進めた。また、モックアップ製造工程のデータ管理体制への移行における課題解決についても検討を進めた。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

②GVHD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：

Mixed Lymphocyte Reaction (MLR) 試験に利用するためのT細胞モデルを選定し、さらに、イメージングによって細胞の増殖・活性化を効率的に評価することを目的とし、ゲノム編集を施した遺伝子改変細胞株を複数樹立した。それら遺伝子改変細胞の特性解析としてマイトジェン刺激に対する反応性や蛍光発現の評価を進めるとともに、不死化MSCとT細胞モデルの共培養実験にも着手した。（科学研究費補助金（日本学術振興会））

③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：

ヒト間葉系幹細胞 (MSC) における継代ごとの遺伝子発現プロファイルをRNA-seqにより網羅的に検証し、細胞老化及び細胞分裂に寄与する候補遺伝子群を抽出し、ヒトMSCの増殖能との関与について評価した。（科学研究費補助金（日本学術振興会））

④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：

2種類の神経分化方法で共通して神経細胞への分化しやすさと優位に相関する遺伝子として抽出された遺伝子

を神経分化予測マーカー候補遺伝子として選定する。さらに、神経分化予測マーカー候補遺伝子の有用性を検証するために、候補遺伝子のノックダウン実験等により神経分化への影響などを検証した。（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、これまでに抽出した4つの骨分化能予測マーカー候補関連遺伝子のうち3遺伝子がMSCの骨分化能へ間接的に寄与していることを明らかにした。それらの遺伝子のノックダウンによりMSCの骨分化能が低下し、さらにそのうち1つの遺伝子の骨分化能低下効果は骨分化能予測マーカー候補遺伝子よりも大きいことを見出した。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

⑥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な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：

ゲノム不安定性細胞株の培養前後におけるDNAアリアル頻度のデータをエキソーム解析に基づいて収集し、DNAアリアル頻度の変動をゲノム変異多様度指数（アリアル多様度）として換算する系を構築した。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

⑦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：

本試験法について、陽性対照細胞に最適有形質転換細胞株を見出し、スパイク試験を実施することにより検出感度の確認を行った。性能評価によって、品質評価法としての妥当性を示した。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

⑧エクソソーム製剤の品質管理戦略構築に関する研究：

ヒトMSC由来エクソソーム製剤の軟骨細胞の生理作用に与える効果を指標とした薬理作用解析系を確立し、ヒトMSC由来エクソソームによる軟骨細胞の機能向上効果の解析を開始した。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

⑨マルチオミックス解析を用いたヒトiPS細胞分化指向性制御機構の解明：

SALL3のiPS細胞分化における遺伝子発現制御機構を明らかにするために、SALL3が関与する転写調節を網羅的・経時的に解析する。WT株、SALL3 KO株の神経分化時 (Day0, 3, 10) におけるTotal RNAを用い、マイクロアレイ解析（またはRNA-Seq）を行う。また、新たなSALL3相互作用タンパク質をFLAG-SALL3を用いたプルダウンアッセイ、LC-MS/MS解析を行うことにより網羅的に探索・同定した。（科学研究費補助金（日本学術振興会））

⑩ヒト間葉系幹細胞を原材料とする再生医療等製品の臨床有効性に関連する品質特性の探索・解析手法の開発と国際標準化に資する研究：

ヒトMSC加工製品の臨床有効性を高い蓋然性で評価することが可能な細胞品質特性として、*in vitro*虚血培養条件下におけるVEGF分泌能を設定し、その解析手法（ポテンシーアッセイ）を確立した。また、*in vitro*虚血培養条件下におけるVEGF分泌能に関連すると推定された特性指標（細胞集団）を探索した。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

## 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：

2021年度に引き続き、重症心不全等の治療を目的としたヒト（同種）iPS細胞加工製品の实用化にあたり、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議論し、ヒト（同種）iPS細胞由来心筋球または心血管系細胞多層体を用いた重症心不全等の治療に関する2つの評価指標（案）を作成した。また、間葉系幹細胞加工製品の条件及び期限付き承認における製造販売後調査の評価指標（案）も作成した。（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：

アデノウイルス5型（Ad5）を感染させたVero細胞のtotal RNAを用いて、GridIONによるウイルス検出の室内再現性を評価した。ウイルスデータベースのAdゲノムにマッピングされたリード数を基準に評価したところ、検出されるAdにマッピングされたリード数が1桁のサンプルであっても、実験日や実験者による差は小さく、偽陰性は見られなかった。このことから、NGSを用いたウイルス試験法は室内再現性が高い方法であることが示唆された。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

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：

クローニングしたブタ内在性レトロウイルス（PERV）感染細胞を用いて、PERV遺伝子の発現量およびコピー数を経時的に測定した。その結果、経時的に遺伝子発現量およびコピー数が増加する株とどちらも変化のない株が存在した。また、遺伝子発現量は、コピー数に応じて増加する傾向があったが、一部の株ではコピー数の増加以上の遺伝子発現量の増加が見られた。これら

のことから、PERV感染細胞ごとに、PERVの感染拡大への寄与が異なることが示唆された。（科学研究費補助金（日本学術振興会））

③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をモデル細胞として用いるにあたって、まずMSCに感染および増殖が可能なウイルスを検討した。ヘルペスウイルス6BはMSCに感染させても細胞変性効果（CPE）は見られず、定量的RT-PCRにおいてもウイルスの遺伝子発現は低かった。一方、Ad3およびAd11は、MSCに感染させるとCPEを引き起こし、顕著なAdの遺伝子発現が確認された。そこで、Ad感染MSCのtotal RNAを用いて、NGS解析を行ったところ、各Adゲノムにマッピングされたリードが検出された。このことから、Ad3およびAd11は、MSCを対象とした検討のモデルウイルスとして応用可能であることが示された。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

④新規モダリティ医薬品等の開発のための生物由来原料基準の更新に資する研究：

生物由来原料基準のあり方をとりまとめ、更新案として提示することを目指す。海外の生物由来原料に関する規制とその運用に関する調査および生物由来原料のウイルス安全性評価法の開発・利用に関する調査を実施した。

## 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細胞加工製品の腫瘍形成リスク評価に関する官民共同研究：

国際コンソーシアム活動を通じた細胞加工製品の未分化iPS細胞検出試験法の検証、各種造腫瘍性関連試験法と体内動態試験法の技術的な改善と改良、及び遺伝的不安定性評価法についての調査研究の成果公表を官民共同の多施設で実施した。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

②再生医療等製品（安全性等の評価方法）に関する国際標準化：

iPS細胞加工製品において安全性確保上の大きな課題である造腫瘍性とゲノム不安定性の評価方法の開発を行った。浮遊培養細胞の*in vitro*造腫瘍性試験の多施設検証とゲノム不安定性iPS細胞株の作製を実施した。iPS細胞加工製品の各国の規制と標準化の動向に関する調査研究を行い、成果について論文発表した。（厚生労働科学研究費補助金）

## 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Risk Management Plan (RMP) 指針の策定に向けて、2021年度に行った再生医療等製品業界へのヒアリングの内容を踏まえて、指針の作成にあたっての課題・留意点を明らかにし、必要な項目について規制当局との連携の下に設立した検討班にてこれまでに発出されている医薬品及び医療機器等のRMP指針の考え方等も参考にして協議した上で、指針素案の作成を進めた。(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等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やゲノム構造の変化として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、ゲノムDNAあるいはRNAのレベルで作用する遺伝子医薬(遺伝子治療用製品、ゲノム編集製品、核酸医薬、mRNA医薬など)の実用化が本格化している。新型コロナウイルス感染症に対するmRNAワクチンの開発に象徴されるように、遺伝子医薬はこれまで対応が難しかった医療ニーズに応える切り札として、治療と予防の両面から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、新たな体外診断用医薬品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。この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少ないタンパク質分解医薬やRNA標的的低分子医薬等の次世代低分子医薬についても、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。

遺伝子医薬部では、以上に示したような革新的な医療技術の恩恵をいち早く医療現場に届けるために、品質・安全性の確保を念頭においたレギュラトリーサイエンス研究を行っている。具体的には、第一室においてアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクター等の遺伝子治療用製品

及びゲノム編集製品の品質・安全性評価に関する研究、第二室においてアンチセンス医薬やsiRNA医薬に代表される核酸医薬の品質・安全性評価に関する研究、第三室において次世代低分子医薬の安全性評価に関する研究、第四室において核酸増幅検査薬やコンパニオン診断薬等の体外診断用医薬品の性能評価に関する研究を推進している。

令和4年度の人事面としては、令和5年3月31日付けで、鈴木孝昌第四室室長が定年退官した。東京理科大学薬学部から研修生として参画していた山本真梨子氏は、令和4年4月1日より東京理科大学大学院薬学研究科に進学し、当部において研究生として研究に従事した。

#### 業務成績

令和4年度の当部職員の業務成績を以下に列挙する。

厚生労働省薬事・食品衛生審議会委員として、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、核酸医薬及びワクチン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、医薬品一般名称の作成に係る専門協議に協力するとともに、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、担当課題の進捗管理を行った。また、再生医療実用化研究事業、再生・細胞治療・遺伝子治療実現加速化プログラム、難治性疾患実用化研究事業、再生医療実現拠点ネットワークプログラム事業及び創薬ベンチャーエコシステム強化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) 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：ゲノム編集に伴う変異について、抽出ゲノムDNA及び培養細胞を用いた解析を実施し、培養細胞に比べ、抽出ゲノムDNAを用いた解析の方がオフターゲット変異部位を高い感度で検出できるこ

とを見出した。また、種々の培養細胞を用いてゲノム編集により生じる変異の状況の違いを明らかにした。(一般研究費)

- 2) ゲノム編集細胞におけるオフターゲット変異の高感度検出法ClAmp-seqの確立:ゲノム編集により生じた変異配列を高感度に検出するため、モデルDNA配列(野生型配列及び野生型配列に一塩基欠失を導入した変異配列)と相補的に結合する種々のオリゴ核酸を設計し、PCR反応系に添加した際の増幅抑制効果を検討した。(科学研究費補助金(文部科学省))
- 3) 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:製造のスケールアップを念頭に、製造工程を意図的に変更して作製したAAVベクターモデル群について、各種品質特性評価を実施し、変更した製造工程とそれにより変動する品質特性の関係を明らかにした。また、遺伝子治療に係るカルタヘナ申請に必要な書類の記載例等の整備を進めると共に、海外の規制状況をまとめた。(医療研究開発推進事業費補助金((国研)日本医療研究開発機構/医薬品等規制調和・評価研究事業))
- 4) 遺伝子・細胞治療用ベクター新規大量製造技術開発-ウイルスベクターの品質・安全性確保のための規制科学による評価:本事業で製造したAAVベクターについて品質特性評価を実施した。また、ウイルスベクターの含量(ゲノムタイター)の試験法について、測定値の信頼性の観点から検証を行い、確度や精度に関わる分析上の因子を抽出し、その結果を公表した。(医療研究開発推進事業費補助金((国研)日本医療研究開発機構/遺伝子・細胞治療研究開発基盤事業))
- 5) 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ベクターの安全性評価手法の確立を目的として、ヒト免疫系モデルマウスの特性と免疫機能評価のためのアッセイ法等に関する調査研究を行った。(科学研究費補助金(文部科学省))
- 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-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)の国内ワーキンググループに参画し、ガイドライン案の和訳に貢献した。(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) 遺伝子改変を行った異種臓器の移植に関する課題や論点等の整理のための調査研究:遺伝子改変された異種臓器移植における人獣共通感染症リスク、ブタの開発の課題と遺伝子改変によるリスク、異種臓器の機能維持やヒトとの相互作用におけるリスク、免疫抑制剤

のリスク、患者等の長期フォローアップを含む倫理的課題等を抽出し、国内で異種臓器移植を実施する際の法的枠組みを含めた規制の在り方の課題をまとめた。(厚生労働科学特別研究事業(厚生労働省))

- 8) 医薬品一般の名称に関する研究:核酸医薬について、国内外の承認品目の化学構造、作用機序及び開発・承認状況を国際一般名(INN)とシステムの観点から調査してまとめた。また、これまでに調査を行った化学薬品、生物薬品の国内承認品目と新たに承認された品目について公表するため、システムの作用機序ごとに分類した。(一般試験研究費)
- 9) 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:臍帯血由来の新規血管内皮前駆細胞をゼラチン・コラーゲンに封入してSCIDマウスに移植すると高い血管誘導作用が確認され、血管網は移植したゲル内でも構築されていた。また、この細胞のゲノム発現解析等を実施し、高い血管誘導能と免疫制御、抗炎症作用をもつことが確認できた。(一般試験研究費)

## 2. 核酸医薬の品質・有効性・安全性に関する研究

- 1) 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に関する研究:ヒト肝キメラマウスを用いた肝毒性評価系における陽性コントロールとなるアンチセンス医薬モデルを確立するため、候補となる配列を*in silico*解析により設計し、ヒト肝キメラマウスにおいて肝毒性を誘導するアンチセンスを複数見出した。(医療研究開発推進事業費補助金((国研)日本医療研究開発機構/先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業))
- 2) アンチセンス医薬の新規自然免疫活性化機序に関する研究:当部で確立した「ヒト培養細胞を用いた自然免疫活性化の評価系」におけるTLR9の寄与を明確化するため、TLR9を欠失した細胞を作製し、複数のモデルアンチセンスを用いて検討を行った。(科学研究費補助金(文部科学省))
- 3) RNA製品(mRNA医薬及びsiRNA医薬)の品質・安全性評価に関する研究:mRNA医薬の特性を踏まえた品質評価法として、mRNA原薬の全長mRNA含有率(塩基長分布)の解析手法の構築を完了した。また、キャップ構造の解析法、dsRNA検出ELISA法を構築するための基盤データを取得した。siRNA医薬に関しては、オフターゲット効果が起こる配列条件を検討するため、モデルsiRNAをヒト細胞に導入した際のmRNA量の発現変動とsiRNAの相補性の相関に関する基盤データを取得した。(医療研究開発推進事業費補助金((国研)日本医療研究開発機構/医薬品等規制調和・評価研究事業))

- 4) アンチセンス医薬の細胞内送達に関与する分子群の機能解析：先行研究で同定したアンチセンス医薬の取り込みに関わる候補分子について、遺伝子破壊細胞株を樹立し、その性状解析を行った。（科学研究費補助金（文部科学省））
- 5) 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に対するmRNAワクチンについて、品質評価技術・品質評価手法について情報提供及び助言を行った。（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））
- 6) 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）：オフターゲット毒性の発現が懸念される不純物（ヌクレオチド欠失／付加体などの目的物質由来不純物）によるオフターゲット作用を予測するための*in silico*ツールを構築した。また、本ツールを用いて設計した一部のモデルオリゴ核酸について、オフターゲット評価を行った。（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／次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業））
- 7) ワクチン等生物製剤品質安全性確保事業：凍結融解がmRNA含有脂質ナノ粒子製剤に与える影響を物理的・化学的パラメータの観点から検証した。また、mRNA医薬の品質評価に関連する国内外の文書を調査し、品質評価項目及び分析手法を整理した。（医薬品承認審査等推進費（厚生労働省））
- 8) 次世代モダリティのオフターゲット評価法の開発：siRNA医薬によるオフターゲット効果のうち、シード配列に依存した翻訳抑制を検証するツールとして、「強いオンターゲット活性を有し、かつ、オフターゲット候補タンパク質を多く有するモデルsiRNA」を設計し、合成を完了した。（受託研究／創薬基盤推進研究事業）
- 9) 革新的アジュバント・ワクチンキャリアの開発と技術支援ならびにデータベースの構築：短鎖（数百塩基長程度）のmRNA原薬について、全長mRNA含有率の分析条件を最適化した。また、長鎖（数千塩基長程度）のmRNA原薬について、全長mRNA含有率の分析結果に影響を及ぼすバッファー条件を精査した。（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／ワクチン・新規モダリティ研究開発事業））
- 10) 核酸免疫に関する研究：二本鎖DNAを感知する核酸免疫シグナル経路（cGAS-STING経路）において、生体膜環境を形成する酵素の機能解析を行った。ま

た、cGAS-STING経路の活性化をリアルタイムで検出する手法の開発を行った。（科学研究費補助金（文部科学省））

### 3. 分子標的薬の有効性・安全性に関する研究

- 1) 動物試験で検出困難な毒性を予測するオフターゲット評価法の確立：非臨床段階においてタンパク質レベルで発現変動を評価すべきリスク分子として、がん抑制遺伝子群を選定・抽出した。また、ターゲットプロテオミクス技術を用いた評価系構築に必要な内部標準ペプチド候補を設計・合成し、定量に適した内部標準ペプチドをウェット検証により選別した。（医療研究開発推進事業費補助金（(国研) 日本医療研究開発機構／創薬基盤推進研究事業））
- 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：細胞内標的のペプチド医薬モデルについて、製造工程の違いが細胞毒性に与える影響を検証し、留意すべき毒性は見られないことを示した。（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／医薬品等規制調和・評価研究事業））
- 3) がん特異的に発現するE3リガーゼを利用したプロテインノックダウン法の基盤構築：先行研究で同定したタンパク質分解医薬のモデル化合物が、がん特異的に発現するE3リガーゼを利用して標的タンパク質を分解するメカニズムを明らかにした。（科学研究費補助金（文部科学省））
- 4) 受容体共役因子によるB型肝炎ウイルス感染制御と創薬研究：オフターゲット評価法の開発に有用なタンパク質分解医薬のモデルとして、EGF受容体を効果的に分解する低分子化合物を開発した。（医療研究開発推進事業費補助金（(国研) 日本医療研究開発機構／肝炎等克服実用化研究事業））
- 5) 新規タンパク質分解医薬による迅速かつ合理的な抗ウイルス薬開発基盤の構築：同一分子内に2つのアダプターを有する新規タンパク質分解医薬（デュアルアダプター）を迅速かつ合理的に開発するため、種々の標的タンパク質に対するアダプターと種々のE3リガーゼに対するアダプターをそれぞれ開発した。（医療研究開発推進事業費補助金（(国研) 日本医療研究開発機構／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））

### 4. 診断用医薬品の品質・有効性に関する研究

- 1) NGSパネル検査の精度管理用細胞標準品の開発：ゲノム編集技術を用いて、ヒトで確認されている希少がん変異（ALK/KIF5B遺伝子転座）を有するHEK293T/17細胞株を構造変異型リファレンス細胞

として新たに作製・樹立した。(医療研究開発推進事業費補助金((国研)日本医療研究開発機構/医薬品等規制調和・評価研究事業))

- 2) 感染症診断用核酸増幅検査薬の信頼性確保に関する研究: 感染症診断用核酸増幅検査薬の反応系に混入する夾雑物のひとつとして、宿主核酸(ヒト核酸)が核酸増幅反応に与える影響を検証し、プライマーがヒト核酸に対して多くの部位で相補結合すると、感度が低下する傾向があることを実験的に明らかにした。(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) Cell free mRNAを対象とした遺伝子変異検出法に関する研究: 非侵襲的ながん診断法であるリキッドバイオプシーの信頼性確保に資する研究として、がん細胞から放出されるRNAの回収方法及び核酸増幅法について調査及びウェット検証を行った。(科学研究費補助金(文部科学省))

## 医療機器部

部長 山本 栄一

### 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。

2020年度に発表された健康・医療戦略(第2期)では、「医療機器・ヘルスケアプロジェクト」として、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・治療の高度化のための医療機器プログラム(治療アプリ等)を含む医療機器システムや、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記されている。また、AI等の先端技術を利用した医療機器プログラム等について

は、審査時の評価の考え方を含めた薬事規制のあり方や薬事該当性の明確化と医療機器プログラムに係る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・支援するための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)が令和2年11月24日に策定された。

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の国内規制に導入が進められてきた。また、今日、医療機関等におけるサイバーセキュリティ対策の強化が求められている。

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これまで以上に高まっている。

これらのニーズを踏まえて、令和4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を継続した。加えて、革新的な医療機器として、本邦にて近い将来の実用化が期待される脱細胞化組織(動物の生体組織・臓器から化学的・物理的な処理を施して細胞成分を除去した医療機器)を取り上げ、安全性等の評価方法の開発に取り組んでいる。

厚生労働省が推進する重要施策への対応として、体内埋め込み型能動機器(高機能人工心臓システム)に関する調査研究を実施し、植込型補助人工心臓に関する評価指標案を取りまとめた。

令和4年度のトピックとして、国際標準獲得を目的とした、官民研究開発投資拡大プログラム(PRISM)標準活用加速化支援事業を挙げることができる。本事業では、「医療機器(安全性等の評価方法)に関する国際標準

準化」及び医療機器分野における「国際標準化支援の抜本強化」に取り組んだ。

多様な創業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2022-031302号）した。さらに、PRISMの成果につき、2件の特許出願手続きを開始した。

海外出張は以下のとおりであった。宮島は、令和4年12月に済州（大韓民国）において開催された第3回アジア動物実験代替法会議（ACAAE 2022）に参加し、医療機器の皮膚感作性試験代替法の開発と評価に関する研究発表を行った。なお、ISO/TC 194を初めとした国際標準化会議やその他の国際学会はCOVID-19の感染拡大の状況を鑑みてWeb形式で開催された。

令和4年4月1日付で山本栄一が部長として着任した。令和4年7月1日付で林美和氏が非常勤職員として採用された。令和4年10月14日付で湯浅桂子氏が、令和4年12月1日付で山田美貴子氏が派遣職員として採用された。令和5年1月1日付で坪子侑佑氏が主任研究官（任期付）として採用された。令和5年3月31日付で長谷川千恵氏及び宮本優子氏が非常勤職員として任期を終了した。令和5年3月31日付で山田美喜子氏と里見理子氏が派遣職員として任期を終了した。

## 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。

### 2. 国内規格・基準

工業団体が作成した7件の医療機器承認基準原案（改訂7）及び6件の医療機器認証基準原案（改訂3）を改正した。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5件のJIS規格、1件の審査ガイドライン（新規）を作成した。（医薬品審査等業務庁費）

ISO/TC150/SC7（再生医療機器）ではその運営を担当した。

医療機器部が事務局等を務めた次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業において作成した評価指標

（乳がん診断支援装置に関する評価指標、行動変容を伴う医療機器プログラムに関する評価指標）が令和4年6月9日付け薬生機審発0609第1号通知として、改訂した評価指標（植込型補助人工心臓に関する評価指標）が令和5年3月31日付け薬生機審発0331第5号として発出された。また、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「再製造単回使用医療機器に係る事業者向け洗浄ガイドライン及び質疑応答集（Q&A）について（その3）」が令和5年3月31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4年12月に開催された第2回SaMDフォーラム（主催：経済産業省、厚生労働省、日本医療研究開発機構）でのテーマ内容をさらに掘り下げた形で、令和5年2月にSaMD産学官サブフォーラム2023（主催：厚生労働省、経済産業省、医療機器フォーラム、日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会、後援：国立研究開発法人 日本医療研究開発機構）を開催し、その事務局を務めた。サブフォーラムでは、「SaMDにおける医療データの利活用」と「SaMDの利活用における診療報酬制度のあり方」について、それぞれ産学官関係者3名の講演及び聴講者を交えた総合討論を行った。

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10件あまりの相談に応じた。令和4年11月3～5日に開催された第60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、昭和大学薬学部での講義等を通じて学生を指導した。また、国立保健医療科学院「医薬品医療機器の品質確保に関する研修」の運営に携わった。

## 研究業績

### 1. 脱細胞化組織を利用した医療機器の品質及び安全性評価法の開発に関する研究

1-1 残留物質の同定及び評価に関する研究：モデル材料を用いて脱細胞化処理ごとの核酸定量、プロテオーム解析による比較検証を行った。また、生体由来物質及び使用薬剤の残留を評価するための分析法の最適化並びにイメージングMS法を用いた評価指標物質の探索を行った。（医療研究開発推進事業費補助金）

1-2 マクロファージ表現型を指標とした新規生体適

合性試験法に関する研究：脱細胞化組織を生体内に埋植した後に観察される免疫抑制を*in vitro*で確認する手法を確立するため、マクロファージ様細胞であるTHP-1の分極状態を免疫染色で検出することを試みたが、活性型であるM1を検出できる抗体が見出せなかった。一方、抑制型であるM2を効率良く検出できる抗体は見出せたが、マーカー候補タンパク質のうち、検出可能だったのは1つのみであった。(医療研究開発推進事業費補助金)

1-3 生物学的安全性評価の問題点抽出と解決に関する研究：高圧処理による脱細胞化組織における従来法でのコロニー試験の結果、100%抽出液でも陰性対照とコロニー数には変化がないことが示された。ただし、コロニーの形状が正常と異なることやコロニー中の細胞の数は少なくなっていることが判明した。また高圧処理だけでなく、SDS処理及びSDS/SDC処理による脱細胞化組織を作製した。(医療研究開発推進事業費補助金)

1-4 力学特性評価法に関する研究：対象とする組織は、ブタ大動脈とし、引張試験及びコンプライアンス試験の予備検討を実施し、処理方法の検討、評価装置の設計・改良を実施した。(医療研究開発推進事業費補助金)

## 2. 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

2-1 AIを利用した医療機器プログラムの市販後学習時の性能評価に資する研究：AIを利用した医療機器プログラムの市販後学習時の性能評価における課題を検討するため、テストデータの再利用によるバイアスの発生とその解決法等に資する実証研究の立案と実施状況の管理を行った。また、市販後性能に影響を及ぼす追加学習データの要因を検討するための実証研究を実施し、患者背景が影響を及ぼすこと、学習データに応じたテストデータが必要になることを見出した。(医療研究開発推進事業費補助金、一般試験研究費)

## 3. 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

3-1 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：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、より効率良く残留タンパク質を回収・定量できる新規手法を開発し、多施設への技術移譲と共同試験を行った。また、現行のガイドラインに示される清浄性評価法での問題点を抽出し、改善策の検討を行った。(医療研究開発推進事業費補助金)

3-2 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：材料ごとのエンドトキシン蓄積性評価を実施した結果、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確認された。残留エンドトキシン評価として最適な手法を提案するため、購入可能な細胞を利用した試験法を構築した。(医療研究開発推進事業費補助金)

3-3 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単回使用医療機器(SUD)からDNAを抽出し、適用部位ごとにDNAサンプルをまとめ、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。190手術で使用されたSUDより同定された226種の菌について、情報収集を行った結果、外毒素が懸念される菌は7種であった。(医療研究開発推進事業費補助金)

## 4. 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

4-1 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：昨年度までに得たゲル重層評価法には再現性に課題があり、試験法としての設定が困難であることが判明した。そこで、RhCEモデルを利用した新規細胞毒性評価法の検討を開始した。(医療研究開発推進事業費補助金)

4-2 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、生体に近い力学特性を有する硬質ゴムをコンタクトレンズ(CL)固定半球に用いた小型傾斜角センサー利用振子を完成させ、実使用条件を模倣したCL摩擦係数測定系の最適化を完了した。当該測定系により、種々のCLの摩擦係数を測定したところ、同一材料であっても色素を包含したカラーCLの方が摩擦係数が高くなる製品がいくつか存在することが判明した。しかしながら、摩擦係数増大と色素露出との明確な関係性は見出せなかった。(医療研究開発推進事業費補助金)

4-3 化学分析を用いた溶出物試験法の開発に関する研究：化学プローブを用いた前処理及びDIA法によるLC-QTOFMS検出の組み合わせにより、N-ニトロソ化合物のアラート構造をターゲットとする高感度かつ網羅的な検出法を構築した。別の化学プローブを用いた手法については、N-ニトロソ化合物及びアゾキシ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)

4-4 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：新たに作製されたGenapol含有SSCL-68製CL型材料はゴマ油及び生食抽出液共に刺激性と判定された。この結果より当該材料は、両溶媒で刺激性と判定されるCL型標準材料となり得ることが示された。更に実製品として同一素材のCLとカラーCLの5組を対象として当該プロトコルを適用した結果、いずれも刺激性無しと判定された。このことより当該プロトコルの実用性も確認された。（医療研究開発推進事業費補助金）

4-5 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：異なる濃度のGenapol-X080を含有させた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）

4-6 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からの電気信号を解析し、形状測定のコントラストを把握できるようになった。CL内の複数部位での、荷重と機能不全となる荷重回数との関係の評価を開始した。（医療研究開発推進事業費補助金）

4-7 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たCLを作製した。（医療研究開発推進事業費補助金）

## 5. 医薬品の品質及び安全性評価法の開発に関する研究

5-1 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：HPLCで分離が困難な有効成分や類縁物質の定量法の開発では、テルミサルタンの不純物等を用いて、開発したアルゴリズムの妥当性を確認した。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では、シロドシンを用いて、開発したアルゴリズムの妥当性を確認すると共に、既存技術に比しての有用性を確認した。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・検討では、海外の検討事例等を調査した。（医療研究開発推進事業費補助金）

5-2 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：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ニトロソアミン類を主な対象として、当該不純物の混入の抑制、信頼性の高い評価・管理手法の開発を目的として、難水溶性薬物にも適用できる前処理法を開発した。（医療研究開発推進事業費補助金）

5-3 医薬品不純物の効率的なリスク評価に資する管理閾値の設定に関する研究：弊部においてDSTアプローチ除外規定成分を対象とした一斉試験法の開発を行った。また、本試験法を用いた多施設間における比較試験の結果、良好な精度及び再現性が得られた。（医療研究開発推進事業費補助金）

5-4 先端機器分析技術を駆使する革新的な医薬品等の高度特性評価技術の開発に関する研究：ナノ粒子のサイズや密度を利用するプロファイリング法の検討にて、フィールドフローフラクシオネーション分析システムの構築と市販モデル製剤を用いた分離条件を検討し、目論んだコンセプトでプロファイリング法を開発し得ることを確認した。小角X線散乱法（SAXS）によるナノ粒子の特性評価については、PSPOの指示に基づきすべての検討を見送った。（医療研究開発推進事業費補助金）

## 6. 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

6-1 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の普及に向けたアンケート調査を実施したと共に、課題を抽出した。（医薬品審査等業務庁費）

6-2 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ワーキンググループ（WG）において、2021年度の調査研究及び討議結果を踏まえた討議を継続し、現状に即した非臨床及び臨床評価項目を現行の「次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標」に加筆修正した改訂案を完成させた。（医薬品審査等業務庁費）

6-3 半月板修復再建用医療機器の評価指標に関する研究：本邦及び海外における半月板修復再建時の現状における治療選択とその成績、海外における開発同行の調査研究を実施し、半月板修復再建用医療機器の審査における論点の抽出及び議論を実施した。（医薬品審査等業務庁費）

6-4 脱細胞化組織利用機器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を設立したと共に、タスクフォース（TF）を設立した。TF、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整理するための調査を実施した。（医薬品審査等業務庁費）

6-5 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、AI利用医療機器プログラム等の海外承認実態、特に米国における実態を調査した。また、各国におけるAI利用医療機器プログラムの製品化状況を外部委託調査により確認した。更に、当該プログラム等における現状及び課題を産学官で共有する場として、プログラム医療機器 (SaMD) 産学官連携サブフォーラム2023をハイブリッド形式で開催し対面式参加者57名、Web参加者1184名を集めた。(医薬品審査等業務庁費)

6-6 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4年度JIS規格及び適合性認証基準等原案作成事業では、審査ガイドライン1件、JIS規格5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7件、認証基準3件の改訂及びチェックリストのみの改訂39件に寄与したと共に、認証基準新規制定3件に寄与した。(医薬品審査等業務庁費)

6-7 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)

6-8 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：他社製のペースメーカーとリードを組合せた場合のMR下における発熱試験を実施した。誤接続防止コネクタの国内導入に係る安全対策の一環として、検討班を設立し神経麻酔分野のコネクタの切替えにおける実態及び課題について調査を実施するため、切替え時の状況を整理した。医療機器サイバーセキュリティ (CS) の市販後安全対策に関して、検討班を設立し医療機器CSの不具合報告事例、海外の規制状況について調査を進めると共に提言案について検討を行った。(厚生労働科学研究費補助金)

6-9 ヒト病態模擬試験機器システムHuPaSSの開発による先進的クラスIV治療機器の開発促進のための基盤創成：石灰化病変におけるカッティングバルーンの新規性能試験法と塞栓プラグの塞栓性能試験法についての評価方法についてガイドライン化作業を支援した。(医療研究開発推進事業費補助金)

## 7. 医用材料等の生体適合性評価に関する研究

7-1 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、足場材料候補としてポリエチレングリ

コールゲル及び脱細胞化組織を選定し、品質及び安全性を検証するための評価法開発を実施した。(一般試験研究費、厚生労働科学研究費補助金)

7-2 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：温度応答性高分子材料に対する水和状態についてシミュレーションにより検討した。(一般試験研究費)

7-3 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と共に、穿刺性能評価法開発を進めた。(医療研究開発推進事業費補助金、厚生労働科学研究費補助金、一般試験研究費)

7-4 感作性試験動物実験代替法の性能評価に関する研究：感作性の異なる物質を配合したポリウレタンシートを用いて、現行の*in vivo*試験法であるモルモット maximization testを実施し、*in vitro*試験法との相関性について検証した。(一般試験研究費)

7-5 刺激性試験動物実験代替法の性能評価に関する研究：全参加施設のデータの統計解析の結果、当該RRSの成功基準を満たし施設内・施設間再現性が確認されたことから、LabCyte EPI-MODEL24モデルが医療機器の*in vitro*刺激性試験に利用できる性能を有することが示された。(一般試験研究費)

7-6 生物学的安全性試験用新規標準材料の開発と標準化に関する研究：生物学的安全性試験のうち、感作性及び遺伝毒性試験用陽性対照材料を開発したと共に、各種試験における性能を評価した。(厚生労働科学研究費補助金、一般試験研究費)

## 8. 医療機器・医用材料の耐久性・疲労・寿命に関する研究

8-1 人生100年時代に応えるインプラント材料の探索：抜去インプラント38例について、製法と生体内劣化や損傷発生との関係を調査した。人工股関節ライナーに適用する簡易的摩耗量推定法を開発した。(文部科学省科学研究費補助金)

8-2 インプラント材料の生体内劣化を検出する新規試験法の開発：マイクロスラリーエロージョン法を用いることで、インプラント材料の酸化劣化に伴う強度低下を直接評価できることを示した。(厚生労働科学研究費補助金)

8-3 整形インプラント材料の新規デラミネーション試験法の性能検証と標準化に関する研究：新規デラミネーション試験法に特化した国際会議を5回開催した。10月に開催されたSC1会議で、新規案件として登

録された。新規試験法の感度、頑健性、再現性についてデータをまとめた。(一般試験研究費)

## 9. 医療機器の性能評価に関する研究

- 9-1 狭窄条件(長さや径)の違いがバルーンから血管へかかる圧力にどの様に影響するか定量的に把握するための基礎的な検討を実施した。(文部科学省科学研究費補助金)
- 9-2 血管への接触圧力分布を可視化するカテーテルシミュレータの開発:小型フィルム型の圧力センサーを開発し、その特性として、センサーの設置形状の影響を評価した。(文部科学省科学研究費補助金)
- 9-3 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:システムのエラーを解決し、ユーザビリティ上の問題改善を行った。(一般試験研究費)
- 9-4 アイトラッキングによるカテーテル術者の目線解析と訓練に役立つ目線パターンの解明:解析症例数を増やすと共に、解析条件を検討し経験値の相違に基づく視線情報の特徴について検討した。(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)
- 9-5 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:DICOM画像複雑な形状を3Dプリンタで再現し、血管のコンプライアンス特性を病態に合わせる検討を実施した。(文部科学省科学研究費補助金)
- 9-6 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:開発したシステムでは、ヤギ肺の表面形状を取得し、表面近傍に存在する末梢血管の動きを追跡できた。(一般試験研究費)
- 9-7 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:脳動脈瘤へのコイル留置時の瘤内での血流の影響を評価するため、まずは、瘤内でのコイル状態を把握するための評価系を検討した。(一般試験研究費)
- 9-8 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係する産官学の関係者を集めた意見交換会を開催し、ニーズや問題点を議論しその対応策を検討した。(文部科学省科学研究費補助金)
- 9-9 石灰化病変拡張時に冠動脈血管に生じる三次元ひずみ分布の実験的計測法開発の試み:粒子画像流速計測用の蛍光トレーサ粒子を材料に添加し、透明石灰化病変モデルの厚み、周方向・軸方向の分布を任意に調節可能かつ再現性高く生産可能な作製法の開発を進めた。(文部科学省科学研究費補助金)

## 10. 臓器および組織の構造・機能評価技術の開発に関する研究

- 10-1 心外膜下脂肪量及び脂肪肝に着目した虚血性心疾患予測のための機械学習モデルの構築:虚血性心疾患予測を目的として2021年度までに構築した心外膜下脂肪組織(EAT)及び非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)、患者基本情報及び血液バイオマーカー等の情報を学習データとする機械学習モデルに対して、学習用の症例数を追加し、新たな特徴量として冠動脈CT検査時に同時に取得可能な脾臓と肝臓のCT値を追加したことで、診断精度の向上に資する性能変化を得ることができた。(文部科学省科学研究費補助金)

### 生活衛生化学部

部長 内山 奈穂子  
前部長 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・医薬部外品及びこ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。

新型コロナウイルス感染症に係る対応として、既承認消毒薬の新型コロナウイルスに対する効果エビデンスを生活衛生化学部Webサイト上に公開した。

室内空気関連では、引き続き居住環境の汚染状況を把握し指針値設定に結び付けることを目的に、全国25機関の地方衛生研究所の協力のもと全国実態調査を実施した。

化粧品・医薬部外品関連では、医薬部外品原料規格の試薬記載を大幅に改める一部改正を実施した。研究面では、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更に進め、アレルギー性物質の評価手法開発に関する研究を行った。

水道水関連では、「水質基準に関する省令の規定に基づき厚生労働大臣が定める方法」に、当部が中心となって検証・提案した陰イオン界面活性剤のLC-MS/MS分析法が新たに記載された。また、ヘリウム代替キャリアガス（水素・窒素）を用いた検査に対応して、それらの分析法の改訂に貢献した。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」に関する質疑応答集を作成し、生活衛生化学部Webサイト上で公開した。

家庭用品関連では、引き続き「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た。また、有害物質含有家庭用品規制法における有害物質指定スキーム案を作成した。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、鹿庭正昭氏（元国立医薬品食品衛生研究所）、手島玲子氏（岡山理科大学）、神野透人氏（名城大学薬学部）、及び香川聡子氏（横浜薬科大学）を受け入れた。令和5年3月31日付で、五十嵐良明部長は定年退官し、令和5年4月1日付で、内山奈穂子部長が着任した。

小林憲弘第三室長は、OECD工業用ナノ材料作業部会（令和4年6月27～29日、オンライン開催）に出席し、ナノマテリアル評価文書の作成状況等に関する情報を共有した。酒井信夫第一室長はISO/TC146/SC6（Air Quality/Indoor Air）バーチャル・オンライン会議2022にWG20（Determination of phthalates）のプロジェクトリーダーとして出席した。

## 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) マイクロプラスチックが環境または人体の健康に与える影響について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（25機関）と共同で行い、一般居住住宅（69軒）におけるアルデヒド類（15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製品について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PM2.5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

副腎皮質ステロイド類20種を対象に、LC-MS/MSを用いた分析法の検討を行い、15種について分析条件を確立した。また、実際の化粧品（美白クリーム）を用いた添加回収試験を実施し、真度、併行精度及び室内精度について良好な結果を得た。（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課）

### 2) 医薬部外品原料の規格に関する調査

医薬部外品原料規格2021において標準品、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やその他に関する改正原案を作成し、医薬部外品原料規格検討連絡会議の事務局として審議運営に協力し、パブコメを経て改正通知発出につなげた。医薬部外品原料規格原案作成要領案を作成した。（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

評価品目の鉛について、マイカを全成分表示の上位5位以内で配合し、かつ、酸化チタン（微粒子も含む）及びカオリンを上位5位以内で配合していないパウダーファンデーション20製品について各三併行で試験した。（厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課）

## 3. 水道水関係

### 1) 水質基準等検査方法検討調査

陰イオン界面活性剤のLC-MS/MS分析法を確立し、告示法に追加した。また、告示法の質疑応答集（Q&A）を作成し、生活衛生化学部のWebサイトに掲載した。（厚生労働省医薬・生活衛生局水道課）

### 2) 水道水質検査の精度管理に関する研究

水道水質登録検査機関209機関、水道事業体165機関、衛生研究所等34機関に対し、カドミウム、アルミニウム、ジェオスミン、2-MIB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)

### 3) 未規制化学物質に係る水質検査法検討調査

前年度に確立した有機フッ素化合物(PFAS)80物質のLC-MS/MS一斉分析法を用いて、全国37地点の浄水場の浄水及び水道原水中のPFASを測定し、それらの存在実態に関する解析結果を報告した。(厚生労働省医薬・生活衛生局水道課)

### 4) ヘリウムガス供給不足に伴う水質検査法検討調査

水道水質基準の揮発性有機化合物及びカビ臭物質を対象に、ヘリウム代替キャリアーガス(水素、窒素)を用いた分析条件を確立し、各化合物の定量下限を含む妥当性を評価することで、これらの化合物について良好な精度が得られることを確認した。(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

家庭用の一般用マスク100製品を対象に特定芳香族アミン類を生成するアゾ染料について実態調査を行い、対象製品中には有害物質含有家庭用品規制法における基準値を超えて検出される特定芳香族アミン類は存在しないことを確認した。(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

装飾品、美容製品等71製品(101試料)について、ニッケル、クロム、及びコバルト等のアレルギー性金属の含有量や人工汗への溶出量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)

### 3) 家庭用品規制法における有害物質指定スキーム案の作成事業

家庭用品規制法における有害物質指定スキーム案及び有害物質候補リスト案を作成した。(厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室)

## 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) 固相吸着-加熱脱離-GC/MSを用いた室内空気中フタル酸エステル類の標準試験法について、測定マニュアルの改訂案を作成した。

(2) 固相吸着-溶媒抽出-LC/MSを用いた室内空気中揮発性有機化合物の一斉分析法の開発に着手した。

(3) ISO TC 146/SC 6国際会議に出席し、室内空気中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、採択された。(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) 医薬部外品・化粧品とその原料中の不純物及び配合禁止物質等の試験法と規格基準に関する研究

香料アレルギーの欧州及び米国の規制状況を再調査して2022年末までの変更内容を把握し、分析対象に加える成分を明らかにした。化粧品原料たるココミドプロピルベタイン中の対象物質の分析法として開発した方法を再整理した。医薬部外品原料規格(外原規)における要改正箇所について外原規規定の原案作成のための状況の整理を行った。重金属の項目の鉛への変更、変更に伴う試験法の統合、ヒ素の限度の変更、ヒ素標準原液、標準液関連の変更、微量元素試験法(仮)の導入、関連して同等以上の評価法の導入について、具体的にまとめた。ワセリン及びパラフィン中の20種類の多環芳香族炭化水素類について、HPLC-PDA/FDによる一斉分析法を開発し、実態調査を行った。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

#### 2) 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を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、MS/MS手法を用いる方法を検討した。(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

先行研究の医薬品に含まれる物質によるアレルギー発症事例の収集において高頻度に報告のあった化合物群として、副腎皮質ステロイド類、界面活性剤、ロジン、パラフェニレンジアミン及び類縁化合物をピックアップし、それぞれの化合物群の網羅的分析法を確立した。また、タクロリムス軟膏中の添加剤であるトリアセチンについて、LC-MS/MSを用いた分析方法を構築し、皮膚透過性に関する試験の定量評価を行った。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

### 3. 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  
水質事故発生時に対応に当たる機関で同じ結果が得られるように、スクリーニング分析法のバリデーショ

ン試験を16機関で実施し、解析者による定性・定量結果の違い・誤差の大きさについて検証した。(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) 水道水及び原水における化学物質等の実態を踏まえた水質管理の向上に資する研究

イブフェンカルバゾン、プロモブチドデプロモ等のGC-MS分析条件、バリダマイシン等のLC-MS/MS分析条件を確立し、GC-MS及びLC-MSによる一斉分析法の対象農薬に追加した。(厚生労働科学研究費補助金)

## 3) ヒト用医薬品の環境動態予測手法の高度化

アロプリノール、バラシクロビル、セレコキシブ、アセトアミノフェンの代謝物・分解物であるオキシブリンノール、アシクロビル、セレコキシブカルボン酸、N-アセチル-4-ベンゾキノニンイミンの分析条件を確立し、環境中濃度を測定した。水系暴露濃度予測モデルにより荒川、多摩川、淀川、白川水系を中心に2018年及び2019年の11医薬品の河川中濃度を推計した。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

## 4. 家庭用品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

有害物質含有家庭用品規制法においてGC-MSを使用する有害物質試験法について、繊維製品中防虫剤の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による家庭用品中金属類スクリーニング法を用いて、家庭用品規制法の有機水銀化合物及び有機錫化合物で対象となっている市販家庭用品19製品について、As, Cd, Co, Cr, Hg, Ni, Sb, Sn, Pbの9種について含有実態を明らかにした。繊維製品中の有機リン系防炎加工剤2種について、開発した改正試験法の妥当性評価試験を実施した。(厚生労働行政推進調査事業費)

### 2) 接触皮膚炎症例における要因物質の探索

ゴム手袋、補聴器、医療用ガウン及び接着剤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、複数のモデルを用いた段階的フレームワークガイダンスの作成状況

などの動向を調査した。(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) オウゴンの副作用を制御するための方策とその応用  
主成分の含量が異なるエキスを作製し、その細胞毒性を評価した結果、主成分の含量でオウゴンエキスの肝細胞毒性を制御できることが明らかとなった。(科学研究費補助金)

## 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4年度は主な業務として、(1)食品中の残留農薬及び動物用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、大学等から多大な協力を頂いた。成果の一部であるが、残留農薬等の15試験法が厚生労働省より告示又は通知された。ダイオキシン類及び放射性物質の摂取量推定結果が厚生労働省より公表された。作成に係わった残留農薬等データベース検索システム(日本語版及び英語版)の試験運用がインターネット上で開始された。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)、OECD/NEA(経済協力開発機構/原子力機関)「食の安全フレームワーク」等に協力した。

人事面では、令和5年4月1日付で松山大学薬学部の天倉吉章教授、立命館大学薬学部の井之上浩一教授、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5年4月1日付で五十嵐敦子氏及び齋藤真希氏を非常勤職員として採用した。令和5年3月31日付で非常勤職員の前田朋美氏が退職した。

鈴木美成室長は、The 12th Global Summit on Regulatory Scienceにおける研究発表のためシンガポ

ルに出張した（令和4年10月19日～22日）。坂井隆敏主任研究官は、第26回コーデックス食品残留動物用医薬品部会に出席するため米国・ポートランド（令和5年2月12日～17日）に出張した。

## 業務成績

### 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26化合物を対象に検討した。
- 3) LC-MS/MSで測定可能な農薬を対象に超臨界流体クロマトグラフィー質量分析の残留農薬一斉分析への適用性を検討した。

### 2. 残留農薬等の個別試験法の開発（食品等試験検査費）

- 1) クレトジム試験法（農産物）の開発  
農薬クレトジム及びその代謝物を対象として、LC-MS/MSを用いた農産物中の試験法を開発した。
- 2) クロルマジノン試験法（畜水産物）の開発  
動物用医薬品酢酸クロルマジノンについて、LC-MS/MSを用いた畜水産物中の試験法を開発した。
- 3) ジブチルサクシネート試験法（畜産物）の開発  
動物用医薬品ジブチルサクシネートについて、LC-MS/MSを用いた畜産物中の試験法を開発した。
- 4) ジミナゼン試験法（畜産物）の開発  
動物用医薬品ジミナゼンについて、LC-MS/MSを用いた畜産物中の試験法を開発した。
- 5) セトキシジム試験法（畜水産物）の開発  
農薬セトキシジム及び代謝物B, C, G, H, Iを対象としてLC-MS/MSを用いた畜水産物中の試験法を開発した。
- 6) セトキシジム試験法（農産物）の開発  
農薬セトキシジム及び代謝物B, C, G, H, I, J, K, Mを対象としてLC-MS/MSを用いた農産物中の試験法の開発について予備検討を行った。
- 7) 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  
前年度に引き続き、ペニシリン系抗生物質11化合物を対象として、LC-MS/MSによる畜水産物中の試験法を開発した。
- 8) グリホサート試験法（農産物）の開発に関わる追加検討  
農薬グリホサートについて、LC-MS/MSによる農

産物中の試験法開発の追加検討を実施した。

### 3. 試験法の検討結果の事前確認（食品等試験検査費）

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ける審議に先立ち、開発されたニタルソン及びロキサルソン告示試験法（畜産物）等15試験法の開発報告書を評価し問題点等を整理した。

### 4. 食品中の残留農薬等試験法開発（食品等試験検査費）

- 1) 農産物を対象としたアシノナピル等11品目の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Ⅲ（畜水産物）」  
通知試験法の妥当性評価試験（40化合物, 10食品）を地方衛生研究所と協力して実施した。

### 5. 食品中の残留動物用医薬品試験法開発（食品等試験検査費）

- 1) 畜産物を対象としたメトクロプラミド等2品目の各個別試験法を開発を、食品衛生登録検査機関と協力して実施した。
- 2) 開発した「GC/MS及びLC/MSによる農薬等の系統試験法（畜水産物）改良法」のGC-MS/MS法（通知案別表1の化合物：40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：30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、食品衛生登録検査機関及び大学と協力して実施した。

### 6. 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691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) 総PCBsスクリーニング法の基礎検討として、魚介類5種（90試料）におけるPCBs指標異性体濃度の総PCB濃度に対する割合を明らかにした。

### 7. 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）

全国の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。

## 8. 食品中の放射性物質の摂取量等調査（食品等試験検査費）

- 1) 福島第一原子力発電所周辺を含む全国15地域のトータルダイエット試料（計420試料）を分析し、該当地域における放射性セシウムの年間預託実効線量を推定した。
- 2) 6地域については、放射性ストロンチウムの年間預託実効線量も推定した。
- 3) 年度内に2回、15地域のトータルダイエット試料（計420試料）を作製した。

## 9. 国際的な放射線防護に関する調査研究事業（食品等試験検査費）

国際機関や諸外国において定められている食品中の放射性物質に関する安全基準や放射線防護に関する知見について文献調査により情報を収集し、放射線防護に関するリスク管理措置の実態について調査した。

## 10. フェオホルバイド等クロロフィル分解物試験法の開発（食品等試験検査費）

クロレラ加工品を対象にフェオホルバイド等クロロフィル分解物試験法を開発した。

## 11. 指定成分等含有食品の分析法開発に関する研究（食品等試験検査費）

含量管理が必要と考えられ、今後「指定成分等」に加えられる可能性の高い成分について分析法を開発し、流通している製品中の管理成分の含有量を分析した。

## 12. 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）

- 1) 2021年10月1日から2022年9月30日までに届出された製品のうち、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。
- 2) 2020年10月1日から2021年3月22日までに届出された製品のうち、機能性関与成分の由来を示しているものについて、届出資料の分析方法が妥当か否か検証した。
- 3) 届出資料の分析方法に疑義がある機能性表示食品3製品について、資料記載の方法を追試し、分析方法及び機能性関与成分の表示値の妥当性について検証した。

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

国内で入手可能な牛肉（98試料）に含まれるプロゲステロンの含有量調査を行った。加えて、合成ホルモン剤

であるゼラノールについて分析法を構築し、牛肉を用いた妥当性評価試験を実施した。そして、プロゲステロンと同様に牛肉中の含有量調査を実施した。

## 14. 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）

これまでのPFOS/PFOAの分析方法を改良し、ミネラルウォーター類試料を用いた妥当性評価試験を実施した。国内外のミネラルウォーター類（98試料）に含まれるPFOS/PFOAの実態調査を行った。

## 15. 食品中の残留農薬等基準策定資料及び試験法通知等の英訳（食品等試験検査費）

海外に向けた情報発信の一環として、食品中の残留農薬等基準策定資料（薬事・食品衛生審議会農薬・動物用医薬品部会報告書2報）及び試験法通知（9報）等の英訳を行った。

## 16. 食品中の農薬等の代謝物評価等に係るデータベース作成及び審査支援業務（食品等試験検査費）

残留農薬審査支援のためのデータベースのデータの整理並びにツールの改良を行った。また、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」の情報更新（769農薬品目の標準品、計56農薬品目の3384食品の基準値、7試験法）を実施した。

## 17. エチレンオキサイド及び2-クロロエタノールに係る検知法の検討（食品等試験検査費）

食品の輸出入の監視体制強化を目的として、エチレンオキサイド及びその分解生成物である2-クロロエタノールに係る検知法を開発した。

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

食品の残留農薬等の安全性に対する正しい知識の普及啓発を目指し、パンフレットの作成を行った。また、残留農薬に関する規格基準、分析法情報を検索・閲覧できるようデータベースの構築と公開を行った。

## 研究業績

### 1. 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に備えて、LC-MS/MSによる人体試料中の高極性農薬の分析法、蛍光検出ポストカラムHPLC法を

用いた血液中のシアン化物イオン及びその代謝産物であるチオシアン酸イオンの迅速同時分析法を開発した。また、食品への毒物・異物混入事例を調査し、混入した毒物・異物と分析法について整理した。

## 2. 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) 摂取量情報の少ない乳幼児におけるダイオキシン類及びPCBsの摂取量を調査するため、乳児用および幼児用の一食分試料（昼食試料各32食分）を調製した。
- 3) GC-MS/MSを用いたダイオキシン類分析法の測定条件を評価した。
- 4) 全国で調製したトータルダイエツト試料を分析し、鉛、ヒ素、カドミウム、水銀等の有害元素の網羅的測定を行い、食事を通じた摂取量を推定すると共に、食品における濃度実態について調査した。

## 3. 乳幼児のアクリルアミド摂取量の把握に向けた一食分試料中のアクリルアミド含有量調査（（公）飯島藤十郎記念食品科学振興財団研究助成）

保育園給食を参考に調製した乳児及び幼児の一食分試料中のアクリルアミド含有量を分析し、乳児及び幼児のアクリルアミド摂取量を推定した。

## 4. 固相マイクロ抽出法を用いた加工食品中のフラン及びその類縁体の分析法の開発（（公）日本食品化学研究振興財団研究助成金）

ヘッドスペース-固相マイクロ抽出法/GC-MSを用いて加工食品中のフラン及びその類縁体を分析するための条件を検討した。

## 5. 食品中残留農薬等の試験法開発における課題の解決に向けた研究（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) 農産物を用いて試料調製方法及び試料の均質性が分析結果へ与える影響を検討した。
- 2) 畜産物を対象として凍結粉碎による試料調製方法を検討した。
- 3) LC-MS/MSを用いた通知一斉試験法の精製操作の簡便化及び自動化を検討した。

## 6. 動物性食品輸出の規制対策のための研究（厚生労働科学研究費補助金、食品の安全確保推進研究事業）

動物性食品をEUへ輸出する際にモニタリング検査が必要な物質のうち、駆虫剤及び抗コクシジウム剤等27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. 金属ナノ粒子は非金属ナノ粒子と区別して食事性曝露評価を行う必要があるのか？（科学研究費補助金）

粒径が既知のTiO<sub>2</sub>（粒径:300 nm）およびAg（粒径:60 nm）ナノ粒子に対して、人工消化液を用いた逐次抽出を行い、粒径分布の変化及び粒子数濃度の変化を評価した。

## 8. シングルリファレンスHPLC法による新たなパターン認識の開発と製剤検査の応用（科学研究費補助金）

シングルリファレンスをデザインし、候補化合物としてHPLC分析における保持時間や分離を検討した。その結果、対象化合物と同じ極大吸収波長を示すシングルリファレンスを獲得できた。

## 9. 食品分野におけるナノ粒子のリスク評価手法検討に関する研究（食品健康影響評価技術研究委託）

食品中のナノ粒子毒性評価法および分析手法に関する情報整理と課題抽出として、EFSAの食品中に含まれる微小粒子の技術的要件に関するガイダンスが引用されている論文の調査を行った。食品中のナノ粒子成分の粒子分布分析に関するケーススタディとして、粒径が既知の二酸化チタン粒子懸濁液を用いて、シングルパーティクルICP-MS法を用いて分析するための測定条件の検討を行った。

## 10. 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（厚生労働省科学研究費補助金、食品の安全確保推進研究事業）

最新の食事調査データ並びに日本食品標準成分表に掲載されている情報を用いて、各々の加工食品に関する摂取量並びに調理加工係数の情報をまとめ、結果を考察した。残留農薬摂取量を精密化するためのツールの開発を行った。海外の残留農薬等の規格基準の設定状況、設定手順やそれらに必要なデータの情報をとりまとめ、国内外の相違点について考察を行った。

## 11. 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（厚生労働省科学研究費補助金、食品の安全確保推進研究事業）

国内外の畜水産物の食品摂取量及びデータ要求事項に

関する情報を比較し考察した。

## 12. 食品中の放射性物質等検査システムの評価手法の開発に関する研究（厚生労働省科学研究費補助金、食品の安全確保推進研究事業）

公開されている放射性セシウム検査データの情報の解析を行った。地方自治体において行われているモニタリング検査をより効果的・効率的に実施するための検査計画の検討を行った。また、栽培／飼養管理が困難な品目と可能な品目における放射性セシウムの検出率、基準値超過率についての情報も収集し、ガイドライン改定による検査結果への影響を調べた。

## 13. 加工食品の輸出拡大を目指したコーデックス指定アレルゲン並びにアレルゲン様化学物質の網羅的検出法の基盤的検討（財公研）

コーデックス指定アレルゲン並びにアレルゲン様化学物質の網羅的分析法の基盤的検討を行った。

## 食品添加物部

部長 杉本直樹

### 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4年度は、規格基準の設定に関与した、炭酸水素カリウム、L-酒石酸カルシウムが新規に指定され、フェロシアン化カリウムの規格基準が改正された。また、改正案作成に関与した、類又は誘導体として指定されている18項目の香料（18類香料）に関するリストが通知により改正された。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5回）を開催し、ガイドライン（案）及び質疑応答集（案）を作成した。第10版食品添加物公定書案（案）に対する国民の意見を踏まえつつ、食品添加物公定書作成検討会（第13回）を開催し、第10版食品添加物公定書案を作成した。さらに、編纂に大きく関与した「第9版食品添加物公定書追補2」が令和4

年7月12日に公表された。器具・容器包装関連では、平成30年6月の改正食品衛生法の公布に伴うポジティブリスト制度、並びに食品用器具及び容器包装に関する食品健康影響評価に係るリスク評価方針案の策定に貢献した。我が国の食品添加物の指定等の手続きの透明性の向上を目指し、国際的な動向を踏まえ、食品添加物指定等相談センターの相談業務の改善と関連情報の公開を進めた。

人事面では、令和4年4月1日付で、第三室の片岡洋平主任研究官が生化学部第一室長（食品添加物部主任研究官併任）に、令和4年10月1日付で、第三室の阿部裕主任研究官が第二室長に昇任した。また、令和4年7月1日付で、藤原恒司博士が第三室の任期付研究員として採用された。また河村葉子博士、山崎壮博士（実践女子大学教授）及び伊藤裕才博士（共立女子大学教授）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4月1日付で、佐藤恭子氏、林新茂氏、小島肇氏、根本了氏を相談員として食品添加物指定等相談センター（FADCC）に新たに配置した。

西崎雄三主任研究官らは日本食品化学学会第28回総会学術大会若手優秀発表賞を受賞した。

海外出張としては、窪崎敦隆第四室長及び林新茂氏が第53回コーデックス食品添加物部会に出席のため香港（中国）に出張した（令和5年3月27日～31日）。海外会議への参加としては、多田敦子第一室長がFAO/WHO合同食品添加物専門家委員会第95回会議（令和4年6月6日～17日、オンライン開催）に出席した。

### 業務成績

#### 1. 食品添加物の規格基準の設定

- 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4年度は、本検討会を1回開催し、第10版食品添加物公定書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）。
- 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）。
- 第10版食品添加物公定書収載予定品目に関連する試験等規格作成のための調査を行った（食品等試験検査費）。
- 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）。
- 「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11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、30項目の分析法の原案を精査し、内14項目について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をまとめ、補足事項の検討を行った(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、小児の喫食量に基づいたマーケットバスケット方式による保存料、着色料、甘味料、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4品目について成分組成を調査すると共に、試験法や成分規格案を検討した(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3品目の試験法案について第三者検証試験を行った(食品等試験検査費)。
- 3) 既存添加物成分規格作成状況を整理し、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)。
- 4) 食品添加物公定書に記載されている基原物質の学名の考え方とその表記法のルールを明文化するとともに、一部の既存添加物についてそのルールを適用した

(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、材質別規格の改正に関する検討、用途別規格の改正方針の検討、通則の追加およびリサイクル材料に関する指針の改正を行った(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、一般衛生管理基準および適正製造管理基準の改正案を作成した(食品等試験検査費)。

## 6. 指定等手続きの相談業務

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

## 研究業績

### 1. 食品添加物に関する研究

- 1) 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、指定添加物及び既存添加物の生産量等調査を実施した(厚生労働科学研究費補助金)。
- 2) 香料化合物及び天然香料物質の使用量調査研究  
香料化合物及び天然香料物質について、食品香料製造会社を対象に行った国内使用量調査の集計、過去の使用量調査との比較考察及び追加調査を実施した(厚生労働科学研究費補助金)。
- 3) マーケットバスケット方式による香料の摂取量調査の検討  
マーケットバスケット試料中に含まれるラク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) 香料化合物のSPET法による摂取量調査研究  
香料化合物のSPET法による摂取量調査に向け調査票案を作成し、予備調査を行った(厚生労働科学研究費補助金)。
- 5) ICPを用いた規格試験法に関する研究  
海外規格等でICP発光分光分析法等を用いた分析法が適用されている添加物を調査した(厚生労働科学研究費補助金)。
- 6) 卓上NMRを用いた規格試験の開発に関する研究  
卓上NMRを用いた確認試験法の開発に向け、高分

解能装置との結果を比較した（厚生労働科学研究費補助金）。

- 7) 食品添加物の規格試験法の改良に関する調査研究  
添加物の定量法や純度試験法の改良に向け、アスパルテーム及びその光学異性体の<sup>1</sup>H-qNMR測定条件の検討を行った（厚生労働科学研究費補助金）。
- 8) 既存添加物の品質向上に資する研究  
既存添加物について、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の国内共同試験を実施し、EC-qNMRの標準化のためのデータとして取りまとめた（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、グローバル規格やJECFAでの安全性審査等について調査研究を行った（厚生労働行政推進調査事業費補助金）。
- 11) 食品添加物の国際動向に関する研究  
Codex委員会の第53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（厚生労働行政推進調査事業費補助金）。
- 12) 食品添加物の指定等手続きの国際整合に資する研究  
我が国の食品添加物の指定等手続きの透明性と公平性向上のために、我が国の相談業務の実態調査、国内外の申請手続きの比較整理、国際的な動向の把握を行った（厚生労働科学研究費補助金）。

## 2. 器具・容器包装等に関する研究

- 1) 市販製品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、蒸発残留物試験および総不揮発性物質試験の性能評価、カプロラクタム試験へのHPLCの適用、洗浄剤中のヒ素試験法及び重金属試験法の改良および天然素材製品から溶出する全有機炭素量の測定を行った（厚生労働科学研究費補助金）。
- 2) 器具・容器包装の自主的な製造管理に関する研究  
ポジティブリスト導入に対応した分析法整備の一環として水素ガスキャリアを使用したGC-MSを用いた分析法の検討を行った。また、ゴムおよび紙製の器具・容器包装について、自主的な製造管理における様々な課題点を整理した（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4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）マリントキシンによる食中毒に関する研究、（4）食品媒介性ウイルスに関する研究、（5）食品中のバイオテロに関する研究を進展させたほか、（6）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、カンピロバクター属菌の定量的汚染実態調査、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、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（ボツリヌス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。その他、朝倉部長が、厚生労働省が開催する全国食品衛生監視員研修会、並びに食肉及び食鳥肉研究発表会に審査員として参加したほか、「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」における若手研究班との意見交換を行った。

人事面では、短時間非常勤職員として宮下多美枝氏、國吉杏子氏、山本詩織博士の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。佐々木貴正第一室長は令和4年12月31日付で帯広畜産大学畜産学部教授として転出した。

学術面では、朝倉部長が令和4年度日本食品衛生学会学術貢献賞を受賞した。

海外出張は、大城室長が令和4年10月22日から10月29日にかけて、スペイン・カナリア諸島で開催されたEuroCigua IIプロジェクトの会議に参加し、アドバイ

ザーとしてシガテラ研究に関する助言及び情報交換を行った。岡田室長は令和4年10月24日から10月28日にかけてイタリア・ローマで開催された「食品中のリステリア・モノサイトゲネスのリスク評価に関するFAO/WHO合同専門家会議」に参加し、葉物・冷凍野菜等におけるリステリア・モノサイトゲネスのリスク評価について意見交換を行った。

## 業務成績

### 1. 冷凍食品の規格基準の見直しに関する調査

冷凍温度帯で市販される食品のうち、冷凍果実類及びその加工品について微生物学的衛生実態及び物性を調査し、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と同等以上の効力を有する非加熱処理手法の検証に関して、高圧処理による微生物汚染低減効果を調査し、ガイドライン案の策定に向けた検討を行った。

### 3. カンピロバクター属菌の定量的汚染実態調査

自治体の協力を得て、出荷前鶏モモ肉製品におけるカンピロバクター属菌の汚染状況について定量的な調査を実施した。

### 4. 遺伝子組換え食品等の製造基準に係る調査研究

遺伝子組換え微生物を用いた食品添加物の製造基準である告示第234号を含めた遺伝子組換え食品等の製造基準に関する規制について、諸外国の実態を把握すると共に製造者における実態についての調査を行った。

### 5. 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乾燥野菜・乾燥果実・こんにゃく製品について、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。

### 6. 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及びマガキの検査を実施する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。

## 7. 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

広域事例への関与を推察する手段として簡便な系統樹解析手法の開発・検証に向け、食中毒事件等に関連して検出されるウイルス遺伝子の参照塩基配列情報を食中毒調査支援システム（NESFD）データベースに収録した。

## 8. 食中毒処理要領に基づくボツリヌス試験

あんの喫食による有症患者の発生を踏まえ、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）

リ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、薬剤耐性をモニタリングした。また、簡便型Penner PCR法とmP-BIT法を組み合わせた遺伝子型別法の実用性について検証を行った。

2) 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）

国産及び輸入冷凍食品由来のリステリア・モノサイトゲネス菌株の性状について、患者由来株及び海外報告例との比較を行った。

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一要因として、菌体脂肪酸組成の変動が同事象に与える影響を評価した。

4) 細胞表層構造のゆらぎから紐解くリステリアのバイオフィーム形成の分子基盤の解明（日本学術振興会・科研費）

リステリア・モノサイトゲネスの細胞表面特性とバイオフィーム形成能の関連性について解析を行った。

5) 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、ボツリヌス毒素遺伝子及びカンピロバクター試験法を確立した。また、ノロウイルス及び

A型肝炎ウイルス試験法の検討を進めた。

- 2) 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・猪肉以外の小型獣肉であるアナグマ食肉由来の菌株について、病原性が疑われる分離株の特性解析を実施し、アナグマ食肉の衛生管理における生物的危害要因及び有用な検査項目を纏めた。

- 3) 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)

多くが非加熱で摂取される魚卵製品について、いくら製品の微生物学的衛生実態を調査し、品質評価並びに安全性検証のための試験項目を提起した。

- 4) 我が国における生物的ハザードとそのリスク要因に応じた規格基準策定のための研究 (厚生労働科学研究費補助金)

野菜類の衛生管理における微生物規格基準の国際整合化進展に向け、生鮮野菜の微生物学的衛生実態及び食中毒事例について文献調査を実施すると共に、野菜果実類を対象に食品分類体系表の原案作成を進めた。

この他、「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)」、「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)」、及び「鶏肉のフードチェーンを通じたカンピロバクターの定量的動態解析とリスク低減効果の評価に向けた研究 (食品安全委員会委託研究費)」を実施した。

### 3. 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)

有毒魚類及び原因毒素標品を入手し、危機管理事案発生時対応に備えた。

- 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。

### 4. 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食品媒介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) 食品製造時の具体的なノロウイルス対策に関する研究 (一般試験研究費)

食品製造現場にて実践可能な加熱条件・消毒条件について、ノロウイルス培養系を用いた直接評価に関する検討を進めた。

- 4) 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。

- 5) 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. 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。

### 6. 新型コロナウイルスに関する研究

- 1) 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 (日本学術振興会・科研費)

新型コロナウイルスによる心筋障害に対して変異の影響を調べるため、評価に用いるオミクロン株を選定した。

## 衛生微生物部

部 長 工 藤 由起子

### 概 要

衛生微生物部は、食品、医薬品、医薬部外品、医療用具、環境等に及ぶ広い分野における有害微生物およびその代謝産物に係る試験および検査並びにこれらに必要な研究を行っている。

令和4年度は、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た。特に、富山市で令和3年に発生した大規模食中毒の原因物質である非定型大腸菌の病原性について遺伝子解析、培養細胞試験、動物モデル試験など多方面からの解析を行った。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た。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た。加えて、新型コロナウイルスの食品環境での生残性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、モニリフォルミン等の新興カビ毒の分析法の開発や、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・研究を行った。

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た。また、真菌毒素産生真菌の穀物での分布や真菌の関わる食品添加物に関する研究を行った。

人事面では、令和4年4月1日付けで廣瀬昌平研究員が主任研究官に昇格した。

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、高鳥浩

介NPO法人カビ相談センター理事長、協力研究員として高橋治男元千葉大学真菌医学研究センター非常勤講師、豊田淑江元日本薬科大学非常勤研究員、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8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

公的医薬品試験検査機関（OMCL）認定調査での指図に従い、手順書の改訂及び新規作成を行った。また、日本薬局方に収載されているが、欧州及び米国薬局方に収載されていない無菌医薬品について、その背景および無菌試験の手順の情報収集をした。

#### 2. 大規模食中毒事例の原因物質調査

地方自治体の依頼を受けて、牛乳を原因食品とする大規模食中毒の原因菌として疑われる大腸菌について、牛乳汚染率や汚染菌数を解析し、菌の細菌学的性状について明らかにした。その他の事例についても、調査や菌株解析に協力した。

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

米食肉輸出認定施設における牛肉汚染している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. 乾燥きくらのサルモネラ汚染に関する調査

2020～2021年調査のとりまとめを行った。乾燥きくらげから分離された株のドラフトゲノムを取得した。

#### 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2事例の検体収集を行い、原因微生物の推定を行った。

#### 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について、設定根拠となるデータを得るために、食品の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等について、食品の汚染調査を実施した。

## 研究業績

### 1. 医薬品の衛生微生物に関する研究

- (1) エント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）

日本薬局方エンドトキシン試験法の代替法に用いる遺伝子組換えタンパク質の測定試薬を評価した。2022年に新規に市販された測定試薬も回帰の良い検量線を作成可能で、従来法で用いるライセート試薬と概ね同程度の性質で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）

発熱性物質を検出する単球活性化試験に用いるヒト末梢血由来単核球（PBMC）の凍結保存条件を検討し、凍結保護剤の種類・成分と解凍したPBMCの発熱性物質の検出感度に相関がないことを明らかにした。

- (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）

過去に製造管理に不備のあった企業の輸液バッグ1剤と、バイオ医薬品のシリンジ製剤1剤の計2剤を無菌試験に供し、無菌であることを確認した。また、日本薬局方無菌試験法に記載の培地について、市販培地の検出力を検証した。

- (4) 医薬品の品質水準の効率的確保に向けた日本薬局方の新規試験法と国際調和の検討（日本医療推進事業費補助金）

単球活性化試験の陽性対照試料の一つとして、熱殺菌した黄色ブドウ球菌の均質な試料の調製法を検討し、メンブランフィルターを使用する調製法を確立した。また、その均質性を顕微鏡下で確認する方法を確立した。

- (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）

凍結保存したマイコプラズマ培養液であるマイコプラズマ否定試験の参照品について、継代培養でゲノムに生じる変異を確認するため、次世代シーケンサーで配列を取得した。

### 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衛推進のための研究（厚生労働科学研究費）

デリバリー食品容器包装の実製品の試験片でのウシコロナウイルスを用いた添加回収実験を実施し、同一の素材における表面構造やコーティング加工の違いがウイルス生残性に影響を及ぼすことを明らかにした。

- (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）

第9版食品添加物公定書の微生物限度試験法の大腸菌の確認試験における培地及び試験法の適合性について、成果をまとめて英文原著論文として投稿した。

- (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13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、定量可能か検討した。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）

これまでに実施した実験結果をまとめ、食品の容器包装や生活用品の材質試験片の表面に付着した新型コロナウイルスの残存性評価についての学会発表および英文にて誌上発表を行った。

### 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）

地方自治体等と協力し、食品における*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培養法および遺伝子検出法を検討した。富山市で発生した学校給食での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）

食品検体由来の腸管出血性大腸菌株の反復配列多型解析（MLVA）法を実施し、同一検体中のMLVA型の多様性は低いことを明らかにした。また、食品由来株の病原因子関連遺伝子保有状況や一部の株の薬剤耐性を明らかにした。

- (3) 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）

牛枝肉での志賀毒素産生性大腸菌（STEC）汚染状況等を地方自治体と協力して調査し、STEC汚染率を明らかにし、STEC 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効果的な消毒方法および消毒後の臭味の軽減方法を明らかにした。

- (4) 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）

国内の3と畜場の豚と体及び牛と体における2021年度の外部検証の妥当性について再検討した。国内1と畜場の牛及び豚と体における、剥皮前後の衛生管理の

重要性について評価した。

- (5) ウエルシュ菌食中毒の制御のための検査法の開発及び汚染実態把握のための研究（厚生労働科学研究費）

食品におけるエンテロトキシン産生性ウエルシュ菌の汚染実態調査を行い、食中毒予防のための重点食品を選定した。

- (6) 食品中のブドウ球菌エンテロトキシンの検出及び嘔吐活性の解明に関する研究（厚生労働科学研究費）

過去の食中毒事例報告からブドウ球菌食中毒の原因食品のうち報告数の多いあるいは患者数の多い食品群を明らかにした。これらの食品群のうち代表的な食品について市販キットを用いたブドウ球菌エンテロトキシンの添加回収試験を行った。

- (7) 大規模食中毒事例の原因食品由来大腸菌の病原性に関する研究（厚生労働科学研究費）

動物モデル試験にて、主要な下痢原性大腸菌や非病原性大腸菌と本大腸菌の病原性を比較し差異を明らかにした。また、それら大腸菌の病原因子遺伝子の保有を比較解析した。

- (8) 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）について株間の大まかな分類を行った129株のうち、ヒト由来18株に着目し完全長ゲノムを取得することとし、4株についてlong read配列を得た。

- (9) *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）

複数の豚肉の増菌培養液が*E. albertii*特異的リアルタイムPCR法陽性となり、一部からは*E. albertii*が分離された。

- (10) 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。

#### 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、及び質量分析による決定を行って比較解析し、基原菌種及びタンパク種類の同定精度を評価した。

- (2) 国内流通食品におけるマイコトキシン産生菌の分布及び産生条件に関する研究（厚生労働科学研究費）

*Fusarium*属菌株の液体培養でのモニリフォルミン（MON）産生に適した培養条件を検討した。適した培養条件を用いて、食品由来*Fusarium*属保存株のMON産生性を調査し、高産生株の国内分布を確認した。

- (3) 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及びダニアレルゲンタンパク量を比較解析し、関連の有る住宅要因を検出した。

- (4) 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、真菌汚染程度及び異常増殖の原因について分析し、成果をまとめ誌上発表を行った。

- (5) 住宅性能等と室内真菌・ダニ分布に関する研究（一般試験検査費）

真菌やダニ、住宅性能及び居住者の住まい方との関連性について解析し、考察した。成果をまとめ、学会発表を行った。

#### 5. 寄生虫に関する研究

- (1) アニサキスに起因する食中毒のリスク低減効果の評価手法に関する研究（内閣府食品健康影響評価技術研究）

魚筋肉の脂肪量の測定系を検討するとともに、養殖魚におけるアニサキス寄生状況を調査した。

#### 6. 真菌産生毒素に関する研究

- (1) 国内流通食品に検出されるカビ毒に対する安全性確保の方策の確立に資する研究（厚生労働科学研究費）

小麦を汚染するカビ毒であるデオキシニバレノールとオクラトキシンAについて、イムノアフィニティークラムによる精製と質量分析器による定量を組み合わせた同時分析法を開発し、多機関共同試験によりその妥当性を評価した。

- (2) 食品中のカビ毒に係る試験検査（食品等試験検査費）

デオキシニバレノール、ニバレノール、オクラトキシンAおよび総アフラトキシンについて、国内流通食品計398検体を対象とした調査を行った結果、小麦加工品や香辛料におけるこれらカビ毒の汚染実態が明らかとなった。

- (3) 新興トリコテセン系カビ毒の分析法の開発と汚染調査（一般試験検査費）

はと麦を汚染するカビが生産する新興トリコテセン

系カビ毒であるイソベルカロールについて、穀類中の濃度を測定するための分析法を開発し、さらに汚染調査を実施した結果、小豆などの穀類加工品において汚染が生じていることが明らかとなった。

(4) 食品中の発がん性カビ毒の日本人におけるばく露量の推定と簡易分析法の開発（一般試験検査費）

3年間で実施した国内流通食品中のアフラトキシンとステリグマトシステンの汚染調査結果をとりまとめ、日本人におけるそれらカビ毒のばく露量を推定し、健康へのリスクを考察した。

## 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法開発に関する研究を行っている。遺伝子医薬部とはケミカルプロテインノックダウン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及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及び、日本医薬品一般的名称データベースの整備・運営を行っている。

人事面では、令和5年3月に横尾英知研究員が着任し、同年3月末に黒原崇研究員が退職した。

令和4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）、藤井晋也博士（東京医科歯科大学准教授）、水野美麗博士（昭和大学薬学部講師）、横尾英知博士（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及び、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、標準品位委員会）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、依存性薬物検討会委員及び、化学物質調査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、カンナビノイド類縁体であるテトラヒドロカンナビノール（THC）やヘキサヒドロカンナビノール（HHC）、及びそのO-アセチル体の標品を合成し関係機関に供給した。

#### 研究業績

##### 1. 有用生理活性物質の合成及び化学反応性に関する研究

1) 抗体薬物複合体の品質評価を行うために、多様なリンカー/ペイロードコンジュゲート化合物の合成を行い関係部に供給した。（AMED）

2) 抗HBV医薬品創出を目指したニューモダリティ創薬研究として、HBV侵入阻害剤、HBVカプシド阻害剤（GLS4）を利用したタンパク質分解誘導剤（PROTAC）のデザイン・合成を行い候補化合物の創

出に成功した。(AMED)

- 3) シグナルペプチドペプチダーゼ (SPP) と細胞老化に着目したHCV治療薬の開発として、SPP阻害剤、PROTACのデザイン・合成を行い候補化合物の創出に成功した。(AMED)
- 4) 既存添加物の品質確保のための研究として、フォトダイオードアレイ (PDA) 検出器の校正に利用可能な化合物の開発を目的とし、ビスアリアルマレイミド誘導体の設計・合成を行った。
- 5) 多剤耐性菌を標的とした新規抗菌フォルダマーの合成を行った。また、多様な多剤耐性菌に対する抗菌活性及びヒト血液への溶血性試験を行った。(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。(試一般)
- 2) 法規制薬物の分析と鑑別等の手法開発のための研究として、国内で流通する大麻の幻覚作用の主体である $\Delta^9$ -テトラヒドロカンナビノール、 $\Delta^8$ -テトラヒドロカンナビノールを規制するために、これらの高純度標準品を効率的に合成した。また、コンピュータモデリングにて、カンナビノイド受容体に対する結合親和性を評価した。(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に、テトラヒドロカンナビノール (THC) 誘導体である、ヘキサヒドロカンナビノール (HHC) の11位のジアステレオ異性体である11 $\alpha$ -HHC及び11 $\beta$ -HHCの分析用標品合成を行った。また、コンピュータモデリングにて、カンナビノイド受容体に対する結合親和性を評価した。(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、PROTAC) を行った。(文科科研費)
- 2) 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)
- 3) プロテインノックダウン技術の開発と拡充、及びPROTAC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)
- 4) 細胞内標的中分子ペプチド医薬品の細胞内動態手法の開発として、重水素ラベル化されたアミノ酸、ペプ

チドのデザイン・合成を行った。(AMED)

- 5) ピラズロン骨格にピレン環を導入した化合物のデザイン合成を行った。リンカー長さ、水溶性官能基を導入した化合物を開発し、化合物の溶解性が向上したことを確認した。(文科科研費, AMED)
- 6) ER $\beta$ 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。細胞アッセイとしてルシフェラーゼアッセイを検討し、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)
- 7) 生体内の標的タンパク質特に転写因子に対するタンパク質間相互作用阻害剤の開発を行った。(文科科研費)
- 8) 触媒的にRNAを分解する低分子医薬の開発研究として、これまでに見出したビスマス錯体の最適化に向け、RNA分解活性と錯体構造の関係性を調べた。(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) グリクラジド及びインダパミドからニトロソアミン化合物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際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) 日局の国際化に向けた試験法改定に係る研究として、一般試験法に用いる試薬・溶媒量の低減に繋がる研究を行うことを目的とし、ペプチド医薬品の円偏光二色性による二次構造解析について検討した。(AMED)
- 6) 医薬品原薬の連続生産に関するレギュラトリーサイエンス研究として、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アルドール反応について検討した。開発した気液分離装置を用いて、気体を分離することができることを確認した。(AMED)

以上の研究は、土屋圭輔、高田浩行、永沼美弥子、伊藤貴仁、平野元春、許涵喬、辻村はるな、関根優莉奈、古内志拓、田村早季、中村美希、藤田陽、大澤陽、高野玲奈、伊藤海結、松永夏実、宮本真歩、堀越奏子の研究生、実習生及び、所内関連各部の協力を得て行った。

研究の成果は、下記学会等で発表した。

出水部長は、日本化学会年会、佐賀県製薬協会、第95回日本生化学会大会、The International Symposium in Tokyo, Ubiquitin New Frontier、令和4年度M7ワークショップ、MOEフォーラム2022、で招待講演を行った。また、長崎大学、横浜市立大学で特別講義を行った。

正田第一室長は、日本がん分子標的治療薬学会年会、日本薬学会年会で発表を行った。また、慶應義塾大学で講義を行った。

三澤第二室長は、日本ケミカルバイオロジー学会第16回年会、第8回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム、第66回日本薬学会関東支部大会、第59回ペプチド討論会、第39回メディシナルケミストリーシンポジウム、第96回日本細菌学会総会、日本薬学会第143回年会シンポジウム及び発表を行った。また、Korean protein peptide symposium 2023、日本ビタミン学会第75回大会にて招待講演を行った。

辻主任研究官は、第59回全国衛生化学技術協議会年会で発表を行った。

黒原研究員は、日本ケミカルバイオロジー学会 第16回年会、第8回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム、日本薬学会第143年会で発表を行った。

横尾研究員は、日本薬学会第143年会で発表を行った。

論文及び総説・解説等は、*Bioorg. Med. Chem.*、*Pharmaceutics*、*ChemistrySelect*、*Expert Opin. Drug Discov.*、*Antibiotics*、*Heterocycles*、*Chem. Pharm. Bull.*、*Yakugaku Zasshi*、*RSC Med. Chem.*、*ACS Med. Chem. Lett.*、*ACS Omega*、*Chem. Biodivers.*、*J. Pharmacol. Sci.*、*Org. Lett.*、*ChemistryOpen*、*J. Pharm. Biomed. Anal.*、*Bioconjug. Chem.*、*AAPS PharmSciTech*、*J. Org. Chem.*、*Int. J. Mol. Sci.*、*Processes*、*実験医学*、*月刊BIO INDUSTRY*等に発表した。

## 生化学部

部長 柴田 識 人  
前部長 近藤 一成

### 概要

生化学部では、食品、医薬品および医薬部外品等の業務関連物質の生化学的試験研究として、放射線安全管理と医薬品等品質安全性に関連する研究、遺伝子組換え食品等の公定検知法開発および安全性評価に関する基盤研究、食品等のアレルギーおよびアレルギー表示に関する試験研究および、生体の生化学的機能制御に関する研究

を行っている。

令和4年度は、主に以下の5つの課題、(1)食物アレルギーに関わる免疫系細胞の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)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、片岡洋平主任研究官が令和4年4月1日付けで第一室長に昇任した。近藤一成部長が令和5年3月31日付けで定年退官し、柴田識人第二室長が令和5年4月1日付けで部長に昇任した。外国出張は、近藤一成部長と田口千恵主任研究官はゲノム編集食品に関する講演のためにGlobal Biotechnology Regulators Meeting (ベルギー、ブリュッセル、令和4年11月15日から16日)に出張した。また近藤一成部長と曾我慶介主任研究官はゲノム編集による構造変異に関する研究及び毒キノコのゲノム解析に関する研究発表のために米国細胞生物学会・欧州分子生物学会 Cell Bio 2022 (アメリカ、ワシントンD.C.、令和4年12月3日から7日)に出張した。

研究員の受け入れに関しては、最上知子博士(元当所生化学部長)に客員研究員として参画していただいた。また協力研究員として、爲廣紀正博士(内閣府食品安全委員会事務局評価第一課課長補佐)、高倉大輔博士(横浜市立大学生命医科学研究科特任准教授)、佐藤里絵博士(農研機構食品研究部門上級研究員)、早川英介博士(沖縄科学技術大学院大学ユニットグループリーダー)と共同研究を行った。

放射線管理業務関連では、令和4年9月27日に使用施設等について、放射性同位元素等の規制に関する法律に基づく登録検査機関による定期検査・定期確認を実施した結果、合格と認められ合格証が交付された。また、令和4年12月19日に同法律に基づく原子力規制庁による立入検査が実施され、その結果に基づき管理業務の改善を行った。

研究活動に対する功績として、曾我慶介主任研究官が日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会主催の第8回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラムにおいて、遺伝子組換え食品の新表示制度に向けた試験法開発に関する発表を行い、優秀発表賞を受賞した。

### 業務成績

#### 1. 新開発食品関係

1) 遺伝子組換え食品検査法の各試験検査機関における

技能確認のため、多機関による未承認遺伝子組換えパイヤ（PRSV-YK）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、リアルタイムPCR法による遺伝子組換えナタネLBFLFK系統検知試験法の検出限界についての検討、遺伝子組換えナタネ（NS-B50027-4およびLBFLFK）を対象としたリアルタイムPCR法による検知試験法の英訳、海外で承認された遺伝子組換え作物の情報及びリアルタイムPCR法によるリンゴの内在遺伝子特異的試験法の検討を行った（食品等試験検査費）。
- 3) 現行の通知試験法の妥当性を確認するために、遺伝子組換えトウモロコシ及びダイズの国内流通品種の実態調査を実施した。また、国内外の遺伝子組換え作物の栽培状況や安全性審査状況等の情報整理を行い、検査法開発の必要性について検討した（消費者政策調査費）。
- 4) 遺伝子組換え食品等について、EU・英国・米国・カナダ・オーストラリア・ニュージーランド・南米諸国の安全性審査制度や法令に関する動向を調査すると共に、ゲノム編集を含むゲノム改変技術に関するリスク分析としてEFSAが公表したscientific opinion等を調査、さらにゲノム編集技術等の新規育種技術を用いた生物の研究開発状況として食用生物（植物、動物、キノコ）について調査した。また厚労省のゲノム編集食品等の届出制度における事前相談案件について、専門調査会委員からの意見収集等を行うとともに、文献等からも科学的な知見を収集して、体制整備に資する業務を行った（食品等試験検査費）。

## 2. 食物アレルギー関係

- 1) 近年食物アレルギー症例数が増加しているくるみを対象として開発された定量検査法及び定性検査法について試験室間バリデーションを実施した（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4年度放射線業務従事者16名（他一時立入者登録32名）、取扱等業務従事者11名、1 MeV以下の電子線等取扱等業務従事者27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、法律に基づく定期検査・定期確認や立入検査に対応した。また、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。
- 2) 食品等試験検査（食品中の放射性物質の摂取量等調査）のため、トータルダイエットスタディ調査を食品

部と行った（食品等試験検査費）。

## 4. その他

- 1) 国立保健医療科学院食品衛生危機管理コース（令和4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) Global Biotechnology Regulators Meetingにおいて、ゲノム編集食品に対する厚生労働省による行政対応及び日本でのリスクコミュニケーションについて講演した。
- 3) 厚生労働省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、食品衛生分科会新開発食品調査部会及び遺伝子組換え食品等調査会、人事院国家公務員採用総合職試験（薬学・生化学）試験専門委員、内閣府食品安全委員会遺伝子組換え専門調査会、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、内閣府科学技術・イノベーション推進事務局医療用等ラジオアイソトープ製造・利用専門部会に協力を行った。

## 研究業績

### 1. 食物アレルギーの関わる免疫系細胞の機能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、アレルギー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経皮感作時及び経口投与時における影響の関連について検討した（厚生労働科学研究費補助金）。
- 3) 「新たなバイオテクノロジーを用いて得られた食品の安全性確保とリスクコミュニケーションのための研究」として、アレルギー性予測に必要とされる既存アレルギー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）のアレルギーデータの整備、エピトープ情報の追加を行った（厚生労働科学研究費補助金）。
- 4) 「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、食物抗原によるアレルギー応答の増悪因子について、次世代シーケンサーを用いたクロマチン構造の解析を行い、T細胞の分化に与える影響を検討した（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、ゲノム編集に伴う意図しない変化の影響解析として、1) 質量分析を用いたノンターゲット分析システムを構築し、ゲノム編集食品を用いた代謝成分を解析、2) NGSによる外来遺伝子の残存性評価法の妥当性とその必要要件の検討、を実施した。さらにゲノム編集食品のリスクコミュニケーションの推進のため各種コンテンツの充実を図ると共に、代替タンパク質食品に対する消費者意識の調査とリスクコミュニケーションに係る問題点を把握した(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、コメゲノム特異的プライマー配列を選抜するために、公共データベース及び相同性検索等アルゴリズム利用について検討した。選抜したプライマーの特異性評価を行った(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、ゲノム編集食品の安全性確保に関する情報提供媒体を作成し、専門家からの意見の収集を開始した(科学研究費補助金(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、一般消費者が理解しやすい形で適切な情報提供を行うと国民理解や受容を向上させることができる可能性を示した(科学研究費補助金(日本学術振興会))。
- 5) 「新たなゲノム解析技術を用いた未同定遺伝子組換え食品の特定」において、ロングリードシーケンサーを用いたCas9ターゲットシーケンシング法により、GM食品の挿入配列及びその周辺配列を取得できる可能性を示した(財公研)。
- 6) 「核酸等温増幅反応を用いた食品遺伝子検査の新規プラットフォーム開発に係る研究」において、核酸等温増幅反応について文献調査を実施し、特にRPAについて過去5年分科学論文について精査した。また、実験的に遺伝子組換えトウモロコシをモデルにRPA法開発の検討を行った(厚生労働科学研究費補助金)。

## 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法についてその予測精度を高める改良法の妥当性を評価すると

共に、塩基特異的編集法として注目されているbase editorにおけるオフターゲットゲノム編集部位を予測する方法に向けて検討を行った(一般試験研究費)。

- 2) 「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切断を蛍光検出する発現誘導型レポーターシステムを組み込んだ細胞を樹立した(科学研究費補助金(日本学術振興会))。
- 3) 「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、構築したCas9の細胞内タンパク質発現量を制御するシステムについて、複数の細胞への適用可能性について検討と解析を行った(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) 近年食物アレルギー症例数の増加が報告されているくみについて、定量検査法及び定性検査法開発のためのモデル加工食品等の検討を行った。また現行のアレルゲンを含む食品の検査法の改良のため、現在流通している小麦の主要な品種・銘柄の実態を調査した(消費者政策調査費)。

## 5. 放射線安全管理及び関連分野に関する研究

- 1) 「食品中の放射性物質等検査システムの評価手法の開発に関する研究」において、より効率的な検査法に資するため非破壊式放射能測定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、アルファ線核種標識モデル抗体の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。

海外対応としては、渡邊敬浩第一室長が、食品基準審査課からの依頼でCodex残留農薬部会第53回会合（バーチャル、令和4年7月4日～8日、及び7月13日）に出席し、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、第3回全体会議（バーチャル、令和4年4月26日、4月28日、5月3日、5月5日）、第4回全体会議（スイス・ジュネーブ市、令和4年11月15日～11月18日）、及び作業部会定例会議、各種打ち合わせ等多数（バーチャル）に参加した。国際新興感染症学会2022年学術集会ICEID2022（バーチャル、令和4年8月7日～8月10日）に参加し、発表を行うとともに海外の食中毒関連情報の収集を行った。米国食品医薬品局食品安全・応用栄養センター（US FDA CFSAN）、米国農務省食品安全検査局（USDA FSIS）、米国農務省経済調査局（USDA ERS）を訪問し（米国・ワシントンD.C.、令和5年2月7日～2月8日）、米国における生鮮・加工野菜、加工肉製品等の規格基準及びその運用等の調査等を行った。オランダ食品・消費者製品安全庁（NVWA）及びオランダ国立公衆衛生環境研究所（RIVM）を訪問し（オランダ・ビルトーベン村、ユトレヒト市、アムステルダム市、アイントホーフェン市、ズーテルメール市、令和5年2月20日～2月24日）、オランダにおける小規模食品取扱い事業者の食品衛生監視指導実態の調査を行った。登田美桜第三室長が、食品基準審査課からの依頼でCodex食品汚染物質部会第15回会合（バーチャル、令和4年5月9日～13日、及び5月24日）に政府代表団の一員として参加した。

渡邊敬浩第一室長は、第45回農薬残留分析研究会最優秀ポスター賞を受賞した。

## 業務業績

### 図書・情報サービス

#### 1) 雑誌類の管理と相互貸借

雑誌は、75タイトル（和雑誌：11、洋雑誌：64）を購読した。また、図書は、約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25件の依頼を受け、外部へ74件（申込102件、うち謝絶28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4年、第140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. 食品に残留する農薬等の検査データの集計と解析

令和3年度に全国の自治体等（133組織）で実施された食品（農産物、畜水産物、加工食品）検査の結果を、約280万件のデータとして集計・解析し、さらに結果の視覚的な提示方法を検討した他、FAO/WHO合同残留農薬専門家会議が公開した評価書から作物残留試験データを収集しデータベースに構築した（食品等試験検査費、医薬・生活衛生局食品基準審査課）。

### 2. 食品中の農薬等の確率論的な摂取量推定手法検討

通常、農薬等の食事性暴露量は高度な保守性を保ち点推定されるが、その結果により健康危害への懸念が示された場合に実施する、より現実的な推定のための確率論的方法について検討した。本年は、国際標準の方法を構築するために、国際的なガイドライン等を調査し主要な要素を解析するとともに整理した。また実際の検査データを使用したモンテカルロシミュレーションを試行することで、確率論的推定の特徴や課題を明らかにした（食品等試験検査費、医薬・生活衛生局食品基準審査課）。

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

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

2) 研究班全体の活動を統括した。また、厚生労働省職員を対象とした研修の企画を支援し講師を務めた。その他、シンポジウム「コーデックス60周年記念プレイベントーコーデックスの60年を振り返る」をオンライン開催し、350名以上が参加する盛況を得た(厚生労働行政推進調査事業費補助金)。

#### 4. 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MRL設定へ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)。

#### 5. 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)。

#### 6. 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: COVID-19に関する食品安全関連情報、二酸化チタン、セミカルバジド、チオウラシルの残留、カンナビジオール、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・動物用医薬品の許容一日摂取量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)。

#### 7. 鶏肉のフードチェーンを通じたカンピロバクターの定量的動態解析とリスク低減効果の評価に向けた研究(カンピロバクター症をはじめとする食品由来感染症被害実態の推定)

急性下痢症疾患による被害実態推定のモデル研究とし

て、宮城県の臨床検査機関における積極的サーベイランス及び全国を対象とした民間検査機関からのデータを電話住民調査データと組み合わせた被害実態推定を行った(食品健康影響評価技術研究委託)。

#### 8. 小規模事業者等におけるHACCPの検証に資する研究

小規模食品取扱事業者等に対するオランダ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および影響評価等を検討した(厚生労働科学研究費補助金)。

#### 9. 食中毒関連情報調査

食中毒調査支援システム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)。

#### 10. 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(2021年10月1日~2022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)。

#### 11. 我が国における生物学的ハザードとそのリスク要因に応じた規格基準策定のための研究

生鮮野菜又は食肉加工食品を対象とした国際的な微生物規格基準に関して、Codex委員会が発行している文書の調査を行うことで日本における規格基準の国際整合性を検討した(厚生労働科学研究費補助金)。

#### 12. 輸出国における農薬等の使用状況等調査

我が国の食品輸入監視計画作成のための基礎資料として、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について、直近3年間を対象に、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）。

### 13. 食品中の汚染物質に関する調査

アクリルアミド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、これまでに作成した12物質のリスクプロファイルについて新規情報をもとに更新作業を行った（食品等試験検査費、医薬・生活衛生局食品基準審査課）。

### 14. 乳幼児用穀類加工品に係る調査

我が国における乳幼児用食品（特に穀類加工品）の規格の策定に資するため、諸外国等における乳幼児用食品の規格の策定状況、汚染物質の最大基準値の設定状況、表示規制について調査した（食品等試験検査費、医薬・生活衛生局食品基準審査課）。

### 15. 自然毒等のリスク管理のための研究

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」の更新作業に必要な写真及び資料の収集と更新作業を開始した（厚生労働科学研究費補助金）。

### 16. 「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、米国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）。

### 17. 食品中の放射性物質等検査システムの評価手法の開発に関する研究

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

### 18. 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。特に若手研究の充実が課題と特定されたため、広報や介入を

行った（厚生労働科学研究費補助金）。

### 19. 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維持し適宜対応した（医薬・生活衛生局食品監視安全課）。

## 医薬安全科学部

前部長、部長事務取扱 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4年度は、主として1) ジェネリック医薬品やバイオ後続品の使用実態や国際動向調査、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、薬剤性間質性肺炎の重症型（びまん性肺胞傷害）のバイオマーカーとして見出したストラテフィンに関する論文がNature Communications誌に発刊された。さらに重症薬疹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。また関連して、新型コロナウイルス感染症の重症化に関連するバイオマーカーの論文2つが発刊されるなど、バイオマーカーに関する研究では多大な成果をあげた。さらに核酸医薬品、ペプチド医薬品や遺伝子治療用製品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、これらの成果を論文として発表した。さらに、ある種の医薬品による重症薬疹発症と関連する遺伝子多型に関し、簡便な核酸クロマトグラフィーによる診断系を開発し、論文発表を行った。行政関連研

究としては、引き続き、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、再生医療等製品の電子添文記載要領の改訂等、数種の行政指針作成や改訂に協力している。さらに第4室において、所内研究情報ネットワークの適切な管理・運用を行った。

人事面では、沖山佳生非常勤職員が令和5年1月末で退職した。7年にわたる多大な貢献に感謝したい。また、齋藤嘉朗部長は、令和5年3月31日付で副所長に異動となった。引き続き、医薬安全科学部長を併任している。

研究面では、齋藤嘉朗部長が、令和4年度日本薬物動態学会学会賞を受賞した。また荒川憲昭主任研究官が文部科学大臣表彰 科学技術賞を受賞した。さらに、孫雨農研究員が、日本薬学会より、長井記念若手薬学研究者賞を受賞した。また、塚越絵里研究員が、第43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。海外出張としては、齋藤嘉朗部長がバイオマーカーに関する分析法バリデーションに関する成果発表のため、令和4年9月27日から10月2日にかけて、米国アトランタ市に出張した。

## 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、抗血小板薬を対象に、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

中華人民共和国・中南大学湘雅医院 (Xiangya Hospital) のDong-sheng Ouyang教授らの漢方薬カシューによる副作用 (薬物性肝障害) に関する研究活動を調査し、副作用の診断基準、遺伝子試料・患者情報収集及び解析方法、並びに遺伝子情報の行政的利用状況に関する情報を収集した。また日本人薬物性肝障害患者のゲノム試料を用いて、新規マーカー探索及び既知マーカーの検証を行った。特に、日本人の漢方薬による薬物性肝障害発症とHLA-B\*35:01との関連を初めて発見し、論文報告した。遺伝子マーカーの調査に関しては、ゲフィチニブ、ネビラピン、抗結核薬に関する報告を追加した。

## 4. 医薬品の安全性情報に関する業務

令和4年度は前年度に引き続き、海外公的機関からの医薬品及び再生医療等製品の安全性に関する情報を収集し、信頼性の評価を行った上で重要な情報を選別し、日本語に翻訳/要約して「医薬品安全性情報 (26号発行、総ページ数292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を対象に、i) 行政機関における医薬品の安全性確保の施策の実施状況を評価・監視する体制、ii) 医薬品の安全性確保に関する患者・消費者の参画状況 (患者・消費者からの副作用報告、安全性の評価・措置を行う会議体)、iii) 特例承認、条件付き承認等に相当する制度の状況 (当該制度の有無と、存在する場合は、制度の概要及び承認直後の安全性情報収集内容) 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。

## 6. 新興感染症等の緊急時における治療薬等の有効性・安全性確保に関する研究

新型コロナウイルス感染症に対する日本の既承認のワクチン及び新規治療薬を対象に、リアルワールドデータによる臨床研究事例を文献等で調査し、エビデンスレベルの評価ならびにリアルワールドデータの利用性及び留意点を整理した。

## 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。さらに、国内への適切な導入方法や基盤整備の在り方に関する提案に向けて、関連団体 (製薬企業) へのアンケート調査を実施した。

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、ならびに副作用報告動向のアジア地域間差について調査・検討を行った。また、最終報告として、東・東南アジア地域で国際共同治験を計画する上での留意事項をまとめた。

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）

他の研究班と共同で、定量PCRによるバイオマーカー分析法に関する留意点文書について、最終化を行った。また医薬品規制調和国際会議（ICH）M10に関し、ガイドライン本文とQ&Aの最終化、及びその日本語訳案作成に貢献した。更にICH M12（薬物相互作用）の国内活動を支援する科学的検討を行った。

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 $\alpha$ 阻害薬を対象としたバイオシミラーとその先行品との臨床的同等性の評価ならびに同等性に影響する要因について分析するため、ナショナルデータベースオープンデータを用いて処方動向の分析を行った。

5) バイオ後続品の品質安全性確保と国際規制調和の推進のための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）

薬力学的マーカーの利用による臨床評価の簡略化を目指して、欧州における製品別ガイドライン等の規制文書での記載内容をまとめた。さらに日米欧でのバイオ後続品承認事例を対象に、審査報告書にて薬力学的マーカーの使用例を調査し、結果をまとめた。また、本邦における互換性に関する課題と方向性の整理を行うため、日米欧のバイオ後続品の互換性に関する規制制度、ならびに米国の互換性バイオ後続品の承認事例について調査した。

6) 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、リスク管理計画素案の新規作成及び電子添文の記載要領等の規制関連文書の改訂素案の作成を行った。

## 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）

薬剤性間質性肺炎及び重症薬疹のバイオマーカー候補について、追加試料の解析を行うと共に副作用機序との関連性検討を行い、2種に関して医薬品医療機器総合機構（PMDA）の適格性評価を受けた。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文書、及び医薬品開発ツールとしての安全性バイオマーカーに関する留意点文書をまとめた。また、バイオマーカーの実用化について、引き続き検討した。

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った。また、データの品質管理を再確認するとともに、網羅的な遺伝子多型解析結果を用いてインピュテーションを行った。さらに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探索した。

3) 薬物性肝障害に関する血中バイオマーカーの探索・検証と評価（一般試験研究費）

薬物性肝障害症例を用いた網羅的なmiRNA、タンパク質、及び内在性代謝物解析によって同定したバイオマーカーの血中濃度測定結果から、特許化や論文化のための解析、特許申請や論文草案の作成を行った。

4) 重篤副作用に関するRNAマーカーの探索・検証（一般試験研究費）

重症薬疹のmiRNAバイオマーカーについて、発現量と副作用の重症度との関連解析を実施した。

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）

小児白血病の多剤併用化学療法において、NUDT15遺伝子多型で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評価するために、チオプリン代謝物濃度を測定した。さらに、NUDT15及びTPMTの遺伝子多型解析を行った。

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）

小児白血病の薬物治療においてL-アスパラギナーゼ投与により脾炎発症患者及び非発症患者より得たDNA検体について遺伝子多型解析を実施した。

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)

細胞内透過型ペプチド医薬品について、薬物トランスポーターを介した薬物間相互作用の評価を行った。また中分子ペプチド医薬品の非臨床安全性評価に関し、指針案を作成した。

- 8) ナショナルセンター・バイオバンクネットワークを基盤とする疾患別情報統合データベースを活用した産学官連携による創薬開発研究 (GAPFREE4) (日本医療研究開発機構・創薬基盤推進研究事業)

脳脊髄液多層オミックス解析によるバイオマーカー開発基盤の構築に参画し、倫理申請等解析準備を行った。

- 9) 尿中キヌレニン経路代謝物に着目した薬剤性間質性肺疾患の新規バイオマーカーの開発 (日本学術振興会・科研費)

尿中におけるキヌレニン経路代謝物の定量法を開発した。また、薬剤性間質性肺炎とその他の対照肺疾患患者由来尿試料中のキヌレニン経路代謝物量の定量を実施した。

- 10) アジア人を対象にしたファーマコゲノミクス情報の利用における医薬品添付文書への情報反映方法に関する研究 (日本医療研究開発機構・医薬品等規制調和・評価研究事業)

薬物代謝酵素の遺伝子多型による薬物動態の変化に関する報告を文献調査し、基質薬物による影響の違いを検討した。

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

間質性肺炎患者のバイオマーカー候補タンパク質の細胞外特異的な翻訳後修飾体の定量系を構築し、血中濃度の測定性能を評価した。

- 3) 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)

肝組織ライセートを用いた代謝実験を実施し、核酸医薬品の代謝物の網羅的なプロファイリング解析を実施し、同定された代謝物について網羅的な定量法の構築を行い、バリデーション試験を実施した。

- 4) 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実施した。

- 5) 次世代バイオロ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)

組換えウイルスワクチンの生体内分布評価に関し、複数のDNA部位を対象にした定量PCR等による定量法を構築し、生体マトリックスを用いた分析法バリデーションを実施した。また新型コロナウイルス感染症の抗体検査キットに関する標準化及び国際薬事規制当局連携組織 (ICMRA) の動向について調査した。

- 6) 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過敏症を発症した患者及び非発症患者から試料の提供を受け、抗薬物抗体の解析を開始した。

- 7) 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文献調査を行い、留意点文書の中間案をまとめた。

- 8) 抗てんかん薬による重症薬疹発症予測のための遺伝子診断薬の開発 (日本学術振興会・科研費)

抗てんかん薬のカルバマゼピンに関し、重症薬疹の発症と関連が報告されている遺伝子多型について、アレレル特異的なPCR法に使用するためのプライマーを設計し、予測診断法の構築を開始した。

- 9) エクソソーム製剤の品質管理戦略構築に関する研究 (日本医療研究開発機構・医薬品等規制調和・評価研究事業創薬基盤推進研究事業)

間葉系幹細胞由来エクソソーム製剤の品質評価法のためのリピドミクス解析法の基盤整備を実施した。

- 10) 4種の新規モダリティ医薬品を対象とする薬物動態評価のための生体試料中濃度等分析法の開発と標準化に関する研究 (日本医療研究開発機構・創薬基盤推進研究事業)

核酸医薬品、中分子ペプチド医薬品、遺伝子治療用製品 (*in vivo*医薬品) 等の新規モダリティに関し、一部は代謝物を含め、高感度な生体試料中薬物濃度分析

法の構築を開始した。

- 11) 重篤副作用患者由来iPS細胞バンクの構築に向けたフィージビリティ研究（日本医療研究開発機構・医薬品等規制調和・評価研究事業）

研究倫理承認に向け関係機関と議論を進めるとともに、培養細胞および末梢血単核球を用いた*in vitro*の肝障害評価系の開発を行った。

- 12) 重篤副作用回避のための個人差を反映した薬物毒性惹起メカニズムの基盤研究（日本学術振興会・科研費）

各種HLAを発現する培養ヒトB細胞株の、複数の医薬品による小胞体ストレスシグナルへの影響を解析した。

- 13) HLA-A\*11:01に着目したサルファ剤による重症薬疹発症メカニズムの解明（日本学術振興会・科研費）

HLA-A\*11:01及びそのスーパーファミリーを発現するPBMCや培養細胞を用いて、サルファ剤添加時のストレス応答分子の発現を調べた。

#### 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うために整備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さらなる精緻化及びユーザーインターフェースの利便性を向上させた。

#### 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。本年度は、研究情報ネットワークシステムを更改し、リモートアクセス環境を整備した。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（令和3年3月25日付け）、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5年5月末現在、センター長1、部長5、室長19（欠員1）、主任研究官12、研究員3、再任用職員2、特別研究員1、客員研究員16、協力・流動研究員8、研究生・実習生5および技術・事務補助員44、短時間勤務職員等17、総勢133名が在籍している。

異動として、まず、令和4年12月1日付けで津田雅貴変異遺伝部第三室長が、令和5年1月1日付けで伊澤和輝変異遺伝部任期付研究員が、それぞれ着任している。一方、3月31日付けで入江智彦薬理部主任研究員が辞職した。令和5年4月1日付けで川岸裕幸薬理部第三室長、松本真理子安全性予測評価部第三室長（同部主任研究員からの異動）、畝山瑞穂病理部任期付研究員がそれぞれ着任した。また、鈴木孝昌遺伝子医薬部第四室長は3月31日付けでの停年退官に伴い、変異遺伝部再任用職員として着任した。以上により、当センターの正職員は3名の増員となった。欠員となっていた室長の補充は進んだものの、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。なお、当センター長室所属の客員研究員、井上和秀九州

大学特別主幹教授は、令和5年2月末をもって退所することとなった。長きにわたるご協力に感謝したい。小泉修一山梨大学教授、小澤正吾岩手医科大学教授、今井俊夫前国立がんセンター研究所動物実験支援施設長、石田誠一崇城大学教授には、引き続き客員研究員として、当センターの研究活動にご尽力いただいている。

研究交流等としては、2022GCRSR (Global Coalition for Regulatory Science Research) 及びGSR22 (Global Summit on Regulatory Science) がシンガポールにて開催された。平林センター長が所長代理として2022GCRSRに参加し、シンガポール食品安全庁の新設の研究所見学を含め研究交流をおこなった。また、GSR22では、平林センター長、小川久美子病理部長、阿部康弘薬品部第四室長、山本武範遺伝子医薬部第一室長、鈴木木成食品部第四室長が発表を行った(10月18~21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4年度も化対室から6名の参加があった(7月20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、web開催からHybrid開催へと移行しており、種々の国際機関での行政関連会議あるいは各種学術関連集会等に対して、対面会議も含め、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、Hybrid開催されたOECD Working Group of the National Coordinators of the Test Guidelines Programme (WNT, 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)-34(4月26~29日)、OECD Working Party on Hazard Assessment (WPHA) 及びOECD Extended Advisory Group on Molecular Screening and Toxicogenomics (EAGMST)(6月20~24日)にweb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、日本からの提案を活動計画に盛り込むべく、また情報の収集並びに国際協調の推進に努めた。さらに、前述の2022GCRSR及びGSR22の他、国際毒性学会(9月18~21日、マーストリヒト)、OECD WNT主催ワークショップ「How to prepare for emerging technologies?」(12月1~2日、パリ)、米国

毒性学会(3月19~23日、ナッシュビル)にそれぞれ出席し、動物福祉に配慮した化学物質の安全性評価やその国際調和の推進にかかる当センターの取組を発信すると共に、情報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しており、安全センター内でワーキンググループを構成して、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)4品目、二酸化チタン及び既存添加物3品目の審議を行った。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調査研究を遂行し、報告書をまとめた。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」と分類された品目の再評価も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、科学委員会)、内閣府食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部及び同第三部(座長)、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、WNTでは、ヒト健康に関する日本の調整官及びBureau会議構成員(副議長)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が定期的で開催する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16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、昨年度、製薬工業会の協力の下に実施したICH S6 (R1) 発出後の実態調査（平成25年の調査のフォローアップ）のとりまとめを行った。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、ICHにおける新規トピックス提案をEMAと共同で行い、国内指針のICHガイドライン化に向けた活動を進めた。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：伊藤美千穂）「遺伝毒性不純物に関する研究」（協力者：本間正充／杉山圭一／出水庸介）「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）「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）「製剤の安定性に関する研究」（協力者：小出達夫）「非臨床電子データ（SEND）の活用に関する研究」（分担：PMDA 笹木修）「発生毒性試験に関する研究」（分担：PMDA 三ヶ島史人）「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 直田みさき）「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、TGに関しては、日本主導で取り組んできたin Chemico Skin Sensitisation, ADRA TG442Cの再改定が公表された。また、OECDでは前例のない全身毒性としての免疫毒性に関するin vitro試験法開発を日本が主導しており、この採択に向けたin vitro免疫毒性試験のDetailed Review Paper (DRP) が、GDとして公表された。〔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. 化学物質や医薬品のヒトの安全性評価にあたり、動物試験を回避し、emergent technologyを取り込む国際的な動向を受けて、国内外で活発な開発が進められている生体模倣システム（MPS）について、新規ヒト型in vitro医薬品評価法としての規格化、国際標準化に向けた基盤整備に向けた調査研究を進めている。〔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）〕

## 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い、また非臨床安全性評価の高度化に向け、小実験動物用MRI（磁気共鳴画像装置）を用いる非観血かつ経時的な安全性評価法の開発にも取り組んだ。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4年4月1日付で西村拓也氏が第三室長として着任し、同日付けで北嶋聡毒性部長の第三室

長併任が解除された。また客員研究員として昨年度に引き続き、落谷孝広氏（東京医科大学教授）、菅野純氏（国立医薬品食品衛生研究所名誉所員）、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。また、大久保佑亮主任研究官は、日本機械学会ロボティクス・メカトロニクス部門にてROBOMECH表彰（学術研究分野）を、加えて第62回日本先天異常学会学術集会にて優秀演題賞を受賞した。横田理主任研究官は、第62回日本先天異常学会学術集会にて優秀演題賞を受賞した。

業務関連での海外出張では、栗形麻樹子第二室長は第62回北米毒性学会（SOT2023, 2023年3月18日～3月25日、ナッシュビル・米国）の出席、発表をおこなった。西村拓也第三室長は細胞培養食品の安全性に係るシンガポール政府機関との意見交換（2023年1月11日～1月14日）をおこなった。小野竜一第五室長は第16回国際毒性学会（ICT2022, 2022年9月16日～9月22日、マーストリヒト市・オランダ）の出席、発表、第43回米国毒性協会（ACT2022, 2022年11月12日～11月19日、オーロラ市・アメリカ）の出席、発表をおこなった。高橋祐次動物管理室長は第62回米国毒性学会（SOT2023, 2023年3月18日～3月25日、ナッシュビル・米国）の出席、発表をおこなった。大久保佑亮主任研究官は第16回国際毒性学会（ICT2022, 2022年9月18日～9月22日）の出席、発表をおこなった。

## 試験業務

### 1. 既存化学物質の毒性試験

毒性プロファイルを精査する為の遺伝子発現変動解析を実施し、もって健康被害の未然防止の観点から「タール色素」の安全性確保を図ることを目的として、今年度は、「緑色202号（キニザリングリーンSS）」について、マウスに単回経口投与した際の肝における遺伝子発現変動を網羅的に解析した。（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、2品目（p-サイメン、ステビア末）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、3品目（2,5-ジ-tert-ブチルヒドロキノロン、N,N'-ジフェニル-エチレンジアミン、N,N'-エチレン-ビス（12-ヒドロキシステアリン酸アミド））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。さらにこの手法を利用して、新規に精巢の非侵襲的毒性評価法を開発した。

## 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120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4年度は1品目（4,4'-(ヘキサフルオロイソプロピリデン)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、過去の逸脱事項の調査を行った。

#### 3) 食品添加物の安全性評価に関する調査研究

食品添加物のうち指定された時期の古いもの等、安

全性の再確認をする必要があるものについて、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験が順次実施されている。これらの試験成績と文献情報等を活用し、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、EFSAが2021年に食品添加物としての二酸化チタン（E171）に関する安全性評価を実施し、欧州連合（EU）において2022年1月に食品添加物としての使用の禁止が決定されたことを背景に、二酸化チタンの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4年度は、令和3年度に実施した子宮肥大試験（経口、皮下）を実施した2物質4試験のデータに加えて、当該物質の*in vitro*スクリーニング試験データや用途情報を収集し、リストに記載した。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を継続して行いリストの補強を行った。その結果、本事業の化学物質優先リスト143物質のうち15物質がEUにてすでに内分泌かく乱物質と結論された物質、あるいは検討対象となっている物質リスト（List I・II）に掲載されていた。さらに、EUの規制に関する動向調査を行い、CLP及びREACH規則改正の動向、内分泌かく乱物質の特定に関するガイダンス文書（EFSA/ECHA, 2018）、これに関連する甲状腺の総説2報（Ursula G. Sauer, et al. 2020; Sue Marty, et al. 2021）について報告した。

#### 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、日本に適した制度の原案の作成を目的とし、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、4) 新開発食品に係る上市前届出制度の原案の作成。

#### 6) フードテックを応用した細胞培養食品の先駆的な調査検討による食品衛生上のハザードやリスクに係る研究

令和4年度より、フードテックを応用した新規食品の中でも特に「細胞培養食品」（いわゆる培養肉）に着目し、このリスクプロファイルの作成ならびに想定

される今後の動向と方策につき考察することを目的とした調査研究を開始した。その際の抽出した課題の妥当性について、モデルとなる細胞培養実験系を用いて検証、この結果を調査の方に還元し、その確度について補強していく。今年度はその安全性評価に向けたハザードの特定に向けた課題の抽出を行った。（厚生労働科学研究費補助金）

## 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4年度はエストラゴールの4日間の新型反復曝露、及び、フタル酸ビス（2-エチルヘキシル）の4日間の新型反復曝露の2実験を行い、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、化学物質の反復投与において溶媒として使用されるメチルセルロースの14日間反復曝露及び単回曝露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。

#### 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评价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 $\mu\text{m}$ 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 $\text{mg}/\text{m}^3$ ）、高濃度群（目標濃度6 $\text{mg}/\text{m}^3$ ）の3群構成でマウスに13週間連続で6時間/日の全身曝露を行い経過を観察中である。Taquann法の効率化のため、濾過工程に用いる攪

拌装置の開発、自動化に適したる液の瞬間凍結法としてドライアイスを用いる方法を開発した。(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-201)を検体として、目標濃度10及び30 mg/m<sup>3</sup>、マウスに6 hr/day、5日間(合計30時間)の全身吸入曝露を行った。曝露終了直後、4及び8週後に定期解剖を行い、肺組織、BALを採取し、病理組織評価、免疫機能評価を供した。(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、トルエ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、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による急性毒性試験の判定基準策定と代替法に資する研究-診断学とAIによる致死性予測と人道的エンドポイントの設定-」では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、非侵襲的な方法によるEEGとECGの測定方法の開発、ソフトウェア開発ではECGのように繰り返しパターンの解析に有用なアルゴリズムの評価を行った。(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

妊娠動物に催奇形性物質を投与し、催奇形性に特異的なエクソソームRNAを単離するための採血を行った。

- 6) サーカ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毒性メカニズム解明に従事した。(科学研究費補助金(日本学術振興会)挑戦的研究(萌芽))

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

本研究では独自開発したウェアラブルバイタルサイン測定デバイスをラットに実装し、外来物質による心血管・呼吸・中枢影響を計測することで毒性の自動解析システムを開発する。本年度は、ウェアラブル温度計を開発した。

- 8) 新薬開発及び毒性評価に使用可能な、毛髪を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。

- 9) 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

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目的に、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行った。

(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リアルタイムに測定した。

(3) 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、雌雄マウスの行動試験データの例数を増やし、性周期に依存した行動試験結果のばらつきについて検討をすすめた。(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 (opb1)*変異体マ

ウスを用いて、脊椎骨の形成過程を解析した。*opb1* ホモ胚の椎間板／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*胚において*Uncx4.1b*は筋節の周囲の結合組織に発現していた。CRISPR-Cas9システムにより*Uncx4.1b*のノックアウト実験を行った結果、ノックアウト胚では神経・体節・眼に異常がみられ髄節および硬節のマーカ―遺伝子の発現が低下していた。*Uncx4.1b*は髄節および硬節の形成に役割をもつことが示唆された。

(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ス解析の結果から、目的の変異型、タンデムノックイン型や欠失型に分類し系統維持するとともに、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

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した。精子エピゲノムに着目して世代影響を予測する分子マーカ―を見出した。（科学研究費補助金（日本学術振興会）若手研究）

#### 3) 催奇形性物質に係る雄性生殖を介した新規発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3年度に実施した妊娠ウサギを用いたサリドマイド膈内投与試験の妥当性を確認するために催奇形性量のサリドマイドを妊娠ウサギへ経口投与し、血漿中及び子宮内容物の薬物動態を確認した。（厚生労働行政推進調査事業費補助金）

#### 4) 核酸ワクチンやゲノム編集遺伝子治療に係る安全性の評価と安全な運用に資する研究

マウス受精卵におけるレトロトランスポゾンの遺伝子発現量の定量を行った。

#### 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、生殖毒性評価に適用可能なことを確認した。（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、精子形成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、当該評価手法をより実践的に、ビタミンAやEの欠乏モデルを用い、ハザード同定における本手法の有用性について明らかにした。（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

2021年度に引き続き、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。2022年度は思春期以降のライフステージにおいて曝露の影響を評価した。曝露マウスでは精巣重量の減少や精子数の減少が認められた。（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) バイオ／核酸医薬品の安全性に関する研究

バイオ医薬品については、S6 (R1) ガイドラインに対するアンケート調査結果をうけた課題に対する意見の集約に関する活動、核酸医薬については、ICHにおける新規トピックス提案をEMAと共同で行い、国内指針のICHガイドライン化に向けた活動を行った。

### 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

現在までの文献調査により得られた、行動試験を用いた発達神経毒性に関連する学術論文の内容について、被験物質の種類や評価内容、毒性試験ガイドラインへの準拠等の情報を整理した。（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、最上由香里博士を主任研究官として採用した。入江主任研究官は3月末付けで退職した。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、European Society of Toxicology *In Vitro* (ESTIV) 理事、国際安全性薬理学会 (SPS) 理事、日本薬学会代議員、日本神経化学会評議員、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集委員、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集委員、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、公益財団法人東京大学薬学振興会委員を拝命した。安彦行人第四室長は内閣府食品安全委員会農薬第三専門調査会専門委員、日本毒性学会評議員及び田邊賞選考小委員会委員、日本動物実験代替法学会評議員及び国際交流委員を拝命した。

国際協力については、諫田部長は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96回日本薬理学会シンポジウム、日本薬学会第143年会シンポジウム、第49回日本毒性学会学術年会、日本動物実験代替法学会第35回大会、生体機能と創薬シンポジウム2022、フォーラム2022 衛生薬学・環境トキシコロジー、第35回自然科学研究機構シンポジウム、ESTIV2022、ICT2022、3rd Asian Congress for Alternative to Animal Experiment、SAAE-I annual meeting、Inaugural International Scientific Conference of the SAAT-SLなどで講演した。また諫田部長は名古屋大学(第152回創薬科学セミナー)、豊橋技術科学大学で講義を行った。佐藤第一室長は、HSC研究会、MPS World Summitで講演した。山崎大樹第二室長は第12回レギュラトリーサイエンス学会シンポジウムおよびCBI学会2022年大会において講演した。また、山崎第二室長は北里大学にて講義を行った。安彦行人第四室長、最上由香里主任研究委員は衛研例会にて発表した。また、最上由香里主任研究官は、MPSプロジェクト事務局を担当した。

### 研究業績

#### 1. 有効性・安全性評価のための科学技術開発に関する研究

- 1) AMED補助研究費(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)「高親和性ACE2による変異株を網羅したCOVID-19治療薬開発」において、新型コロナウイルス治療薬の候補化合物の安全性をヒトiPS細胞由来の様々な分化細胞を用いて検証した。
- 2) 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)「革新的アジュバント・ワクチンキャリアの開発と技術支援ならびにデータベースの構築」において、アジュバントの安全性・毒性を検証し、データベースの構築に取り組んだ。
- 3) AMED補助研究費(再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発補助事業)「ヒト型BBBネットワークMPSの事業化(社会実装支援)」において、血液脳関門チューブネットワークデバイスにおいて血管を作製させるための足場構成成分等の条件最適化を進めた。
- 4) 文部科学省科学研究費補助金(基盤研究B)「成熟したiPS由来心筋細胞の樹立と創薬・医療への応用」において、ヒトiPS細胞由来心筋細胞により新型コロナウイルスの病態メカニズムを調べて、治療候補薬を見出した。
- 5) AMED補助研究費(創薬基盤推進研究事業)「IVIVEとヒト細胞資源の活用による安全性評価技術のヒト予測性向上」にて、共通化合物を用いてモルモット心エ

コーデータの取得および三次元心筋組織データの取得を行った（心臓）。MRIの全脳撮影技術を習得し、薬物適用を行っている（中枢神経系）。

6) AMED補助研究費（再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発補助事業）「オンチップ灌流型MPSを基礎とした肝と他臓器が関与する薬物動態・毒性の予測系開発」にて、ヒト凍結肝細胞および三次元心筋組織の機能が維持可能な培地の探索を行い、有力な共通培地を見出した。共通培地を用いてヒト凍結肝細胞における酵素活性を測定し、酸素供給がCYP3A4の酵素活性向上に重要であることを見出した。

## 2. 医薬品等の中枢機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究

1) 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、多施設間によるMEAシステムのデータ再解析を行い、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、引き続き陽性対照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に関する分析情報の収集及び危害影響予測に関する研究」において、MEAシステムにより引き続き危険ドラッグの評価を進めた。適切な評価指標を検討した。またPCPとPCP類縁体のPhencyclidine (PCPy) 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*実験で発見された血液脳関門バリア機能成熟メカニズムを*in vivo*においても検討するための実験系を開発した。

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に関する発表を行った。

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作動薬で活性化すると、イオンチャンネルの抑制を介して神経細胞の興奮性を上昇させる事を見いだした。

7) 文部科学省科学研究費補助金（基盤研究C）「アド

レナリン受容体による新規ナトリウム漏洩チャンネルNALCNの調節機構解明」において、耳鳴に関連する脳部位で、ノルアドレナリン受容体の下流シグナルはGABA (B) 受容体下流シグナルとオーバーラップする事を見いだした。

8) 厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）「AI支援型MPSを用いたヒトiPS由来神経細胞による神経毒性試験法の開発」において、多点電極アレイ (MEA) プレートに播種したヒトiPS細胞由来神経細胞の画像を経時的に取得し、画像特徴量の抽出を行った。血液脳関門 (BBB) とMEAを統合したMPSシステムの構築に向けて、ヒトiPS細胞由来BBBのプレバリデーションを実施し、輸送安定性およびバリア機能などを検証した。さらに、分子記述子を用いてクラスタリングを行い、*in vitro*データとの比較検証を行った。

## 3. ヒトiPS細胞由来分化細胞を用いた薬理学的研究

1) 文部科学省科学研究費補助金（挑戦的萌芽）「血液脳関門を標的とした新興感染症の病態解明と創薬への応用」に関する研究において、ヒトiPS細胞由来BBBを用いて新型コロナウイルスの病態メカニズムを検討し、治療候補薬の有効性、安全性を検討した。

2) オルガノイドを用いた薬理評価に向けて、ヒトiPS細胞から作製した肺などのオルガノイドを用いて、新型コロナウイルス治療薬などの医薬品の有効性、安全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、ヒトiPS細胞由来神経細胞標本から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。細胞外グルタミン酸濃度調節にアストロサイト型グルタミン酸トランスポーターが関与していることを明らかとした。

## 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と共同研究を行い、成熟心筋細胞による収縮評価法を検証した。Japan iPS Cardiac Safety Assessment (JiCSA) として確立した抗がん剤の慢性曝露による収縮評価系を用いて、収縮障害、細胞障害などの国際検証試験のデータを取得し、多施設間のデータ解析を進めた。また、ヒトiPS細胞由来心筋細胞の波形に関して機械学習な

どの検討を行い、多施設間で比較検証を行った。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い、リスト化した。

- 2) 医薬品の安全性および品質確保のための医薬品規制に係る国際調和の推進に関する研究として、ヒトiPS細胞由来心筋細胞のインシリコモデルに関して引き続き、モデル間差が認められることなどを議論した。
- 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い、日本からのコメントを取りまとめて提出した。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。
- 4) AMED補助研究費（再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発補助事業）「MPSの標準化・基準作成による産業界への導入と規制当局受け入れとの橋渡し研究」にて、MPSデバイスおよび播種する細胞に関する考慮すべき事項の洗い出しを行い、灌流型のチップにおいて培地の灌流速度が重要であることを見出した。
- 5) AMED補助研究費（医薬品等規制調和・評価研究事業）「生体模倣システム（MPS）の新規ヒト型*in vitro*医薬品評価法としての規格化、国際標準化に向けた基盤整備に資する研究」において、MPS技術を活用した医薬品の品質、有効性、及び安全性についてデータ取得、規制適用を進めた。

## 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、ヒトiPS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、生後30～50週齢において心筋特異的TRIC-B欠損マウスが死亡する原因を究明するため、解剖学的解析や遺伝子発現解析等を実施した。また単離心筋細胞におけるCaイメージングを実施し、Caトランジェント振幅の低下およびCa取り込みの遅延が生じることを見出した。（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、既存のミクログリア活性化阻害剤よりも有効性の高いシーズを複数発見した。

## 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, 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 信州大学准教授, 庄司正昭 国立がん研究センター中央病院医長, 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, HESI NeuTox MEAサブチーム, 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, 中西剛 岐阜薬科大学教授, 吉田祥子 豊橋技術科学大学教授, 福田淳二 横浜国立大学教授, 加藤竜司 名古屋大学准教授, 國澤純 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 ワクチン・アジュバント研究センター センター長, 星野温 京都府立医科大学講師, 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 東京大学大学院薬学系研究科教授, 伊藤弓弦 筑波大学生命環境系教授, 松崎典弥 大阪大学大学院工学系研究科教授, 川端健二 医薬基盤・健康・栄養研究所プロジェクトリーダー, 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, 水野忠快 東京大学大学院薬学系研究科助教, 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, 小泉修一 山梨大学医学部大学院総合研究部医学域教授, 竹澤俊明 農業・食品産業技術総合研究機構 主席研究員, 伊藤晃成 千葉大学教授, 梅澤明弘 成育医療研究センター研究所再生医療センターセンター長, 松永民秀 名古屋市立大学教授, 高山和雄 京都大学iPS細胞研究所講師, 楠原洋之 東京大学教授, 石田誠一 崇城大学教授, 松下琢 崇城大学副学長, 末水洋志 実験動物中央研究所部長, 山田隆志 室長, 本間正充 副所長, 杉山圭一 部長, 鈴木孝昌 主任研究官, 高橋祐次 室長, 斎藤洋克 研究員, 平林容子 安全性生物試験センター長, 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 ヴァンデンバーク シドニー大学教授, 小川久

美子 病理部部長, 松下幸平 病理部主任研究官, 酒井康行 東京大学教授, 加藤将夫 金沢大学教授, 瀬尾由広 名古屋市立大学教授, 関野祐子 東京大学教授, 木村暁 国立遺伝学研究所教授, 大野聖子 国立循環器病研究センター部長, 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, 野中美希 東京慈恵会医科大学講師, 山本惇貴 名古屋市立大学助教, 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, Zhu Hua オハイオ州立大学教授, 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): 29件

学会発表: 74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4年度は, 食品用器具容器包装および食品関連用途に用いられる微小粒子を含む環境中化学物質の毒性検討, がん原性・甲状腺毒性の早期指標検索等に関する研究, 腎毒性の発症機序に関する研究, 肝細胞小核形成の毒性病理学的意義に関する研究, および急性吸入毒性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.

石井雄二第一室長が, 日本食品化学学会第25回奨励賞を受賞した. また瀧本憲史研究生および石井雄二第一室長らの演題が, 第39回日本毒性病理学会総会及び学術集会の食品安全優秀発表賞, 第49回日本毒性学会学術年会の優秀研究発表賞および日本環境変異原ゲノム学会第51回大会のベストプレゼンテーション賞を受賞した.

短期海外出張として, 小川久美子部長はギリシャ・アテネで開催された医薬品規制調和国際会議 (ICH) ハイブリッド会合の対面会合 (令和4年5月22日~25日) に日本の規制当局として参加し, 医薬品のがん原性試験に係るガイドライン改定案ICH S1B (R1) の最終化に参

画した. また, シンガポールにて開催されたGlobal Summit on Regulatory Science 2022会議 (令和4年10月19日~21日) に出席し, ナノマテリアルの経口投与による影響について研究成果を発表した. 豊田武士第二室長はフランス・リヨンで開催された国際がん研究機関 (IARC) モノグラフ133巻ワーキンググループ (令和5年2月28日~3月7日) に出席し, 4種の化学物質について実験動物における発がん性に関するサブグループでの検討, および全体会議での評価を行った. さらに, 小川久美子部長, 豊田武士第二室長および赤根弘敏主任研究官は, 米国ナッシュビルで開催された第62回米国毒性学会 (令和5年3月19日~23日) に参加し, それぞれ発表および情報収集を行った.

## 研究業績

### 1. 化学物質の臓器傷害性に関する研究

1) 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

フラン投与後の肝臓においてSOX9陽性肝細胞は胆管線維症や胆管増生が認められる前のごく早期から傷害部位周囲に認められ, 胆管線維症の進展に伴い増加する傾向が認められた (科学研究費補助金 (日本学術振興会)).

2) 持続性肝再生過程および肝腫瘍発生過程におけるNotchシグナル経路の関与に関する研究

マウスにピペロニルブトキシドを混餌投与した結果, 肝臓において再生性結節ならびに肝腫瘍の発生を確認し, 分子病理学的な検索のためのサンプリングを行った (一般試験研究費).

3) 化学物質の臓器内分布と部位特異的な毒性および発がん性に関する研究

ルビアジンを28日間混餌投与した*gpt delta*ラットから得られた*gpt*変異体について変異スペクトラム解析を行った結果, 髄質外帯外層 (OSOM) と皮質の変異パターンは一致した. さらに, 過去に実施したアカネ色素の変異パターンとも一致したことから, ルビアジンのOSOMへの局在がアカネ色素の部位特異的な腎発がんの原因であることが明らかになった (一般試験研究費).

4) 急性腎障害から慢性腎臓病への移行メカニズムに関する研究

腎障害モデルマウスにCD44のsiRNAを投与した結果, 有意な差は認められなかったものの, CD44陽性細胞数および腎線維化面積が減少傾向を示した (科学研究費補助金 (日本学術振興会)).

## 2. 食品添加物、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

既存添加物として指定されているL-ラムノースについて、28日間の混餌投与による用量設定予備試験を実施した。得られた結果から、本試験での投与用量を0, 0.8%, 2%, 5%に設定し、90日間反復経口投与試験を開始した(食品等試験検査費)。

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

欠失変異誘発過程におけるDNAポリメラーゼ $\zeta$ (Pol $\zeta$ )の関与を検討するため、オクラトキシンAを4週間強制経口投与したPol $\zeta$ ノックイン*gpt delta*マウスと*gpt delta*マウスの腎臓について*gpt assay*およびSpi<sup>-</sup> assayを実施した結果、いずれのマウスにおいても遺伝子突然変異頻度の上昇はみられなかった(科学研究費補助金(日本学術振興会))。

### 3) 医薬品の品質およ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

ICH S1の非臨床がん原性試験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、およびアテネでの対面会合に参加し、改定案のStep 4文書を作成し、翻訳版ならびにパブリックコメントに対応する回答を作成し国内にてStep 5を達成した。その後、規制当局会合において、根拠論文作成のWeb会議に参画している(医療研究開発推進事業費補助金)。

### 4) 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

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を実施し、最終報告書を作成した。本試験条件下における4-ベンジルオキシフェノールの無毒性量は雄0.03% (21.0 mg/kg体重/日相当)、雌0.15% (161.9 mg/kg体重/日相当)と判断した(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、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。毒性変化として胃の境界線における扁平上皮細胞の過形成、赤血球数、ヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値の低値がみられたことから、無毒性量は雄100 mg/kg体重/日、雌300 mg/kg体重/日と判断した(食品等試験検査費)。4,5-エポキシシクロヘキサン-1,2-ジカルボン酸ビス(9,10-エポキシステアリル)の毒性評価を行うための用量設定予備試験を実施した。得られた結果から、本試験での最高用量を雌雄ともに1000 mg/kg体重/日に設定した(食品等試験検査費)。 $\beta$ -[(ヒドロキシエチル)アミノ]アルキルアルコール(二級, C=11~14)の毒性評価を行うための用量

設定予備試験を実施した。得られた結果から、本試験での最高用量を雌雄ともに30 mg/kg体重/日に設定した(食品等試験検査費)。

### 5) 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(JECFA)および米国食品医薬品局(FDA)における追加情報に加え、豪州・ニュージーランド食品基準機関(FSANZ)における動物用医薬品の安全性評価について情報収集を継続し、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)。

### 6) 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

マイクロニードルアレイを用いた滅菌要否に関するラットを用いた本試験を行い、病理組織学的解析を実施した結果、細菌を塗布したマイクロニードルアレイの処置により、血液学的検査における白血球数および好中球数の増加と相関した表皮および真皮における炎症性変化が認められた(医療研究開発推進事業費補助金)。

### 7) 医薬品安全性評価の迅速化・高精度化に資する非臨床試験毒性用語の標準化とデータベース構築に関する研究

毒性病理用語に関して、日本毒性病理学会(JSTP)の国際用語委員会の協力により、国際毒性病理用語・診断基準統一化推進委員会(International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria, INHAND)との整合性を考慮した「JSTP げっ歯類常用所見集」を作成し、一般毒性およびがん原性に関する英語の用語集を整備した(医療研究開発推進事業費補助金)。

### 8) 新興感染症等の緊急時における治療薬等の有効性・安全性確保に関する研究

小児用医薬品開発における幼若動物試験および小児臨床試験の実施の年次推移について、医薬品医療機器総合機構のデータベースを用いて検討した(一般試験研究費)。

## 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, 30, 180 nmの酸化チタンを1000 mg/kg体重/日の用量で90日間反復経口投与したところ、いずれの粒子径でもパリエル板等に黄褐色の粒子がみられたが、毒性影響は認められなかった(厚生労働科

学研究費補助金).

## 2) 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28日間反復強制経口投与したラット肝臓におけるポリスチレン粒子の非対称フィールドフローフラクシオネーションによる分離定量を目的とし、生体試料の溶出条件検討を行った。酵素法による分解で、高分子量のタンパク質および核酸が分解されていることを確認した(一般試験研究費)。

## 3) 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甲状腺を用いて、マイクロアレイ解析を実施した。両投与群に共通して発現増加を示したナトリウム/ヨウ素共輸送体 (NIS) について、免疫組織化学的検索を行った。その結果、甲状腺のNIS陽性面積率の増加が、血中ホルモン値の有意な変動が認められた用量と同じ、あるいはより低い用量から検出され、甲状腺ペルオキシダーゼ阻害剤の検出に有用であることが示された(厚生労働科学研究費補助金)。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、肝臓におけるグルクロン酸転移酵素 (UGT) 発現を免疫染色により検索した結果、病理組織学的検索で認められた肝細胞肥大に一致したUGT1A6陽性面積の増加が、血清ホルモン値の変動に先行してみられた。PTU・MMI投与ラットでは肝UGT1A6発現増加よりも血清ホルモン値の方が鋭敏であり、UGT1A6免疫染色は代謝亢進による抗甲状腺物質の検出に有用である可能性が示された(厚生労働科学研究費補助金)。濾胞上皮によるヨウ素の取り込み阻害剤である過塩素酸アンモニウム (APC) およびチオシアン酸カリウム (PTC) をラットに28日間反復経口投与した。その結果、甲状腺ペルオキシダーゼ阻害剤および甲状腺ホルモン代謝促進剤の検討結果と同様に、甲状腺の病理所見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、病理組織学的検索がより鋭敏な指標である可能性が示された。また、下垂体前葉における甲状腺刺激ホルモン (TSH) 陽性面積率および甲状腺におけるKi67陽性率もまた、抗甲状腺作用の評価に有用であることが示された(厚生労働科学研究費補助金)。T4からT3への変換を担う脱ヨウ素酵素の阻害剤であるイオパノ酸 (IOP)、TSH産生阻害剤であるベキ

サロテン (BEX) をラットに28日間反復経口投与した。IOP投与の結果、甲状腺の病理所見が血清ホルモン値の有意な変動と同じ用量で認められ、脱ヨウ素酵素阻害剤の検出においても鋭敏な指標となり得ることが示された。また、BEX投与の結果、下垂体のTSH陽性面積率の減少が認められ、TSH発現亢進と同様にTSH産生阻害作用の検出においても、免疫組織化学的解析が有用であることが示された(厚生労働科学研究費補助金)。NaPBおよびNCD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、共通して発現増加あるい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。また、欧州毒性学会および米国毒性学会における情報収集とともに、経済協力開発機構 (OECD) ならびに米国動物実験代替法検証省庁間連絡委員/米国環境保護庁 (ICCVAM/EPA) が主導する専門家会議に参画し、化学物質の曝露による甲状腺機能障害評価法の開発に関する動向を調査した(厚生労働科学研究費補助金)。

## 4) 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、*gpt* assayおよびSpi<sup>-</sup> assayを実施した結果、いずれも遺伝子突然変異頻度に変化はみられなかった(科学研究費補助金(日本学術振興会))。

## 5) 毒物又は劇物の指定等に係る急性吸入毒性試験の代替法の開発及びその精緻化に関する研究

急性吸入毒性データのある被験物質6剤についてintratracheal-intrapulmonary spraying (TIPS) 法による気管内曝露試験を実施し、急性毒性値 (LC<sub>50</sub>およびLD<sub>50</sub>) を比較した結果、*N,N*-ジメチルアセトアミドおよび*N,N*-ジメチルホルムアミドの2剤についてはLD<sub>50</sub>値と全身吸入曝露におけるLC<sub>50</sub>値の差異は4倍以内であった(厚生労働科学研究費補助金)。

## 6) 放射線影響予防物質に関する研究

γ線照射マウスに被験物質を投与し、放射線影響の発現状況を病理組織学的に検討した。当該年度は、途中死亡例について検討した(一般試験研究費)。

## 4. 有害性評価の生体指標に関する研究

### 1) 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であるフランについて、複

数用量を用いたラット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網羅的遺伝子発現解析を実施した。その結果、フランにより誘導される肝傷害および遺伝子発現変動は、明瞭な用量相関性を示す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、 $\gamma$ -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を示さない物質はいずれも $\gamma$ -H2AX陽性細胞の増加を誘導せず、 $\gamma$ -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

OECDで進められている非遺伝毒性発がん性の統合的評価手法（Integrated Approaches 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および評価方法に関する論文作成に参画した（厚生労働科学研究費補助金）。計6種の腎発がん物質を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 $\gamma$ -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 $\gamma$ -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）。アロプリノール誘発腎障害モデルラットを用い、CD44は部分的上皮間葉転換の生じた尿細管において細胞外基質の分泌を誘導している可能性を示した。また、腎線維化モデルラットでは血中および尿中のCD44発現が上昇していたことから、腎線維化のバイオマーカーとなることが示唆された（厚生労働科学研究費補助金）。

## 3) 染色体不安定性を指標とする発がん性の定量的評価法の検討

ラット肝臓小核誘発物質であるアセトアミド、*N*-ニトロソプロピルアミンまたはキノリンをF344ラットに投与した。肝臓小核試験により小核の形成を確認した後、cDNAマイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析を行い、3剤に共通して発現増加する34の遺伝子を抽出した（厚生労働科学研究費補助金）。アセトアミド誘発肝腫瘍において融合遺伝子の形成は確認されなかった。一方、コピー数変異解析の結果から、これらの腫瘍では高い頻度でコピー数増加に伴うc-Mycタンパクの発現増加が生じていることを明らかにした（厚生労働科学研究費補助金）。

## 5. 動物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) を13週間投与した*gpt delta*ラットについて、一般毒性評価を実施した結果、ITBは神経毒性ならびに肝毒性を有することを明らかにした。また、その腎毒性により本試験において無毒性量は決定できなかった。遺伝毒性評価では、毒性標的臓器の一つである肝臓の評価を実施した結果、陰性であった（厚生労働科学研究費補助金）。GPGモデルにおける切除肝を用いた*gpt* assayおよびSpi<sup>-</sup> assayの結果、6-メトキシキノリン投与群のレポーター遺伝子突然変異頻度に有意な変化は認められなかった（厚生労働科学研究費補助金）。

### 2) 非ヒト霊長類の動物実験代替法等の薬事上の取り扱いに関する研究

2～6歳の雄性コモンマーモセットを用いたシクロスポリンおよびkeyhole limpet hemocyanin (KLH) 投与試験を実施した（厚生労働科学研究費補助金）。

### 3) 老齢ビーグルの自然発生病変に関する研究

無処置飼育されていた3歳のビーグル犬2頭および13～16歳のビーグル犬6頭について、全解剖を実施し、全身諸臓器の肉眼所見評価および標本作製を行った（一般試験研究費）。

## 変異遺伝部

部長 杉山圭一

### 概要

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

人事面では、令和4年12月1日付けで津田雅貴博士を第三室の室長として、また令和5年1月1日付けで伊澤和輝博士を任期付き研究員として採用した。客員・協力研究員については、昨年度に引き続き令和4年4月1日付けで防衛大学の山田雅巳博士と独立行政法人製品評

価技術基盤機構の森田健博士を客員研究員として受け入れた。同じく令和4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。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を令和4年10月1日付けで引き続き協力研究員として受け入れた。令和4年5月31日付けで協力研究員の北澤愛莉氏が退所した。

短期海外出張としては、杉山部長と堀端第二室長はカナダのオタワ市にて開催された第8回遺伝毒性試験国際ワークショップ (IWGT) (令和4年8月23日~26日)に参加した。杉山部長、堀端第二室長および古濱主任研究官は引き続き同市にて開催された第13回国際環境変異原学会および第53回米国環境変異原ゲノム学会 (令和4年8月27日~9月1日)に参加し杉山部長はAmes試験の*in silico*予測に関するシンポジウムの座長、古濱主任研究官はその演者を担った。堀端第二室長はクロマチン画分のDNA損傷応答解析についてのポスター発表を行った。堀端第二室長はカナダのモントリオールにて開催された第15回OECD主催 GLP査察官向けトレーニングコース (令和4年10月23日~27日)に派遣され、GLP査察官としての国際研修を受けた。

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、透析膜を利用した新しい代謝活性化システムによるDNA付加体の形成実験の最適化を行った。ラット肝S9 mixとともにヒトリンパ芽球細胞TK6株のタンパク質抽出液を用いること、核酸塩基だけでなく短鎖DNAオリゴマーを用いること、また、第I相代謝酵素でDNA付加体を形成するベンゾ [a] ピレンを用いて、DNA付加体形成能を様々な条件下で実験検討した。また、S9 mixの中に第II相代謝酵素のコファクターを補充した*in vitro*小核試験を実施した。硫酸抱合体を形成し、ニトレニウムイオンとなることでDNA付加体を形成させることが報告されている数種の化学物質を用いて小核試験し、コファクター補充群が、非補充群よりも統計的に有意に小核形成頻度を上昇させることを確認した。

(2)新しい遺伝毒性評価試験系の研究としては、第II相代謝酵素の働きを含めたコファクター補充型*in vitro*小核試験の構築を試みた。コファクター試薬は高価な場合が多いため、まずは被験物質処理容量や処理細胞数を減らすことを検討した。そのスモールスケール化の前と後の条件下において、それぞれの未処理群同士を比較、およびシクロホスファミド (陽性対照物質) 処理群同士を比較した結果、どちらも類似した小核形成頻度を示し

た。Ames試験の非代謝活性化条件下で強い陽性 (比活性1340)、代謝活性化条件下でも明確に陽性 (比活性728) を示す4-メチル-2-ペンテナール (MP) について、TK6細胞を用いるチミジンキナーゼ遺伝子突然変異試験 (TK6試験) を実施した。その結果、MPは非代謝活性化条件下で陰性、代謝活性化条件下で弱い陽性であることを確認した。最近、新しいData Independent Acquisition (DIA) 法のプロテオミクス技術が進み、他分野の研究者であっても比較的容易に利用可能になってきた。DIA法を遺伝毒性試験法に導入するため、本研究では、まずTK6細胞からリシスしたタンパク質を回収し、同定数5000以上を目標にDIAプロテオミクスのプロトコルを確立することを目的とした。その実験の結果、一度のプロテオミクス解析でTK6細胞から安定して6000タンパク質程度の同定と定量ができるプロトコルを確立した。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法の構築を行った。TK遺伝子座をエピジェネティックに不活化したLmTK6株について、クロマチン免疫沈降法によってTKレポーター遺伝子座におけるヒストン修飾H3K36me3の局在を同定した。その株を用いて、新たにGSK-3484862、およびRG108のエピジェネティック作用を定量評価した。

(3)*in silico*による遺伝毒性評価手法のひとつである定量的構造活性相関 (QSAR) を用いたAmes変異原性予測 (Ames/QSAR) は行政での活用が進んでいる。QSAR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試験結果を精査し、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するとともに安衛法試験データの解析に取り組んだ。Ames試験結果データのうち入手可能であった10,673物質についてサルモネラ菌TA100、TA98、TA1535株でのそれぞれ代謝活性化・非活性化条件下での試験結果に注目した。TA100、TA98株の組合せで81%、TA100、TA98、TA1535株の組合せで91%のAmes試験陽性の網羅が可能であった。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、N-ニトロソアミン類並びにフラン骨格を有する物質の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トポロジーおよび転写とそれらに関連する突然変異生成とDNA損傷修復機構の分子生物学的解析に関する研究、(2)Pig-a試験に関するバリデーション研究、(3)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)固定化標本を利用した定量定性的な*in vitro/ in vivo*遺伝毒性評価手法の開発に関する研究, (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および(6)DNA修復経路を欠損したAmes試験菌株を使用したグリオキサールの変異原性調査研究を実施した。

(1)ヒト由来細胞を用いた転写介在型突然変異誘発機構を解析するため、プラスミドを基盤とする新規試験系の設計と構築に取り組んだ。特に、標的遺伝子として、*rpsL*遺伝子を適用した。

(2)新規遺伝毒性試験である*Pig-a*試験はその有益性から、OECDガイドライン化に向けた取り組みに対して国際的協力を進めてきた。その結果、*Pig-a*試験のOECDガイドライン化が達成され、令和4年6月30日にOECDから「Test No. 470: Mammalian Erythrocyte *Pig-a* Gene Mutation Assay」として公開された。

(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。LIG4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損傷応答を矛盾なく定量・定性的かつ早期に検出できることが示された。

(4)発がん性試験を含む毒性試験から得られる組織標本等を用いた定量定性的な遺伝毒性評価法の技術基盤を整備するため、高濃度ホルムアルデヒド固定化細胞へのクロマチン免疫沈降法の適用性を検証し、高濃度ホルムアルデヒド固定化におけるリンカーDNA切断の超音波処理条件を明らかにした。

(5)多価不飽和脂肪酸制限食によるエテノDNA付加体のゲノムへの蓄積防止を検討するため、エテノDNA付加体形成の変異原性を検出するAmes試験ベースの*in vitro*高感度バイオアッセイを開発した。外環式エテノDNA付加体を直接修復する能力および正確なDNA複製によって修復する能力が低下したAmes試験菌株は、外環式エテノ付加体を形成する物質に対してより感受性が高く、変異原性を評価するバイオマーカーになりうることを示した。

(6)Ames試験菌株の派生株であるYG7119株の感受性増加の検証に加えて、PolB欠損株であるYG6253 ( $\Delta$  PolBst) やDinB欠損株であるYG9133 ( $\Delta$  DinBst) などの試験菌株は、グリオキサールの変異原作用に対してさらに高い感受性を示すことを明らかにした。

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)次世代シーケンサー (NGS)

を用いた発がん性予測手法の開発に資する遺伝毒性研究、(2)新規*in vitro*遺伝毒性試験に関する研究開発を行った。

(1)これまでの動物個体を用いた化学物質由来の体細胞変異の検出法としては、レポーター遺伝子を導入したトランスジェニック動物を用いたものが一般的であった。本年度からは、新規にNGSを用いて体細胞変異を検出する手法の開発を開始した。体細胞変異の検出に応用可能なNGSを用いた手法を検討し、実サンプルを用いた検証を開始した。

(2)DNAの高次構造を高感度に検出できる技術の発展によって、患者由来のがん細胞では、クロマチン構造が大きく変化していることが明らかになってきた。実際、クロマチン構造が変化したがん細胞では、複数のがん抑制遺伝子の発現が抑制されていることが確認されている。従って、クロマチン構造の変化によって発がんを促進するという考え方が受け入れられつつある。しかし、クロマチン構造変化を指標とする発がん性評価ガイドラインは欧米を含めて未だ存在しない。本研究の目的は、クロマチン構造の変化を指標とした新たな遺伝毒性試験法を開発する。そこで、本研究では、クロマチン構造の変化を直接可視化できるカシリオ法を用いて、細胞を生きのまま特定の染色体領域を標識する手法を応用する。本年度は、dCas9が安定的に発現したhTERT-RPE1細胞の樹立を開始した。

上記の研究以外に、部長を中心に(1)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、(2)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等を推進した。

## 研究業績

### 1. 遺伝毒性の評価と解釈に関する研究

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 (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)

香料の安全性を*in silico*, *in vitro*で階層的に評価するスキームの開発を目的に、各階層 (Ames/QSAR・TK6試験など) の試験法について研究を進めた。その結果、一部の試験は遺伝毒性評価をするうえで有用である可能性を認めた。また、本年度は個別の香料の使用量についても調査した。

2) 化審法における発がん性定量評価を見据えた新たな遺伝毒性評価技術構築のための基盤研究 (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)

化審法における発がん性定量評価を見据えた新たな遺伝毒性評価技術構築を目的として、プロテオミクス

データ・固定化標本等を利用した新たな遺伝毒性評価の技術的検討を行うにあたって必要な基礎データの収集を行った。

- 3) 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）

中分子ペプチド医薬品に関し、ICH S2に従ったバッテリー評価と、不純物に関してはICH Q3AとM7が妥当な遺伝毒性評価を行う上で基盤になるとの見解が得られた。

## 2. 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

- 1) 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（文部科学省科学研究費）

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」改善を目的に、特定のエピジェネティック制御にのみ応答する改変型検出系の構築を試みた。

- 2) アリストロキア酸の遺伝毒性PODの評価法に関する研究（一般試験研究費）

DNA付加体、TGR試験、Pig-a試験、肝臓小核などの、アリストロキア酸が誘発する*in vivo*遺伝毒性の用量反応データを利用して用量相関性を引き続き検討した。

- 3) 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（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）

DNA損傷初期応答反応に着目した新しい遺伝毒性試験法として、クロマチン免疫沈降法を利用した。その結果、Ku80や $\gamma$ H2AXに加えてLIG4を指標とすることができることを明らかにした。

- 4) 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（文部科学省科学研究費）

TK6細胞のタンパク質抽出液を用いること、また第I相代謝酵素だけでDNA付加体を形成するベンゾ[a]ピレンを用いて、DNA損傷性を試験した。

- 5) 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（日本医療研究開発機構・医薬品等規制調和・評価研究事業）

Q&A及び補遺の最終化を行い、改訂ICH-M7ガイドライン（R2）の発出にむけた準備を進めた。また、ICH-M7ガイドラインの解説を中心としたワークショップを開催した。

- 6) Ames試験菌株であるTA97、TA97aおよびWP2*uvrA*/pKM101を用いたバリデーション研究（一

般試験研究費）

日本環境変異原ゲノム学会微生物変異原性試験研究会に所属する複数の試験研究機関と共同して、TA97、TA97aおよびWP2*uvrA*/pKM101を用いるAmes試験のデータを収集し、結果解釈の検討および取りまとめを実施した。

## 3. 突然変異誘発機構に関する基盤的研究

- 1) 遺伝情報発現と遺伝子突然変異の相関（文部科学省科学研究費）

転写介在突然変異検出系を用いて、その分子メカニズムを明らかにすることを目的に基盤データを収集する。特に、前年度までに用いた標的配列の改変を試み、最適化の条件を明らかにした。

- 2) アジドグリセロール及び過酸化脂質による突然変異誘発機構及びその検出系の構築に関する基盤的研究（一般試験研究費）

過酸化脂質より生成されるアジドグリセロールの遺伝毒性学的研究を実施し、その遺伝毒性を明らかにした。

## 4. 化学物質における遺伝毒性の構造活性相関に関する研究

- 1) 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（食品健康影響評価技術研究委託）

国際的な動向を踏まえ、「我が国における農薬代謝物の評価スキームの作成と提案」課題において、本研究の目的である国際的な動向に立脚した食品安全委員会における農薬評価に適用可能な農薬代謝物の安全性評価スキームを提案し、課題点抽出を行った。

- 2) *in silico*予測手法の高度化とNew Approach Methodology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（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）

Ames/QSARモデルの改良を目指す第2回国際共同研究プロジェクトの結果を総括し、課題点を明らかにしたうえで成果発表を行った。更に、継続的に新規Ames試験データの追加を実施した。

## 安全性予測評価部

部長 増村 健一

### 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4月1日付けで増村健一部長が就任した。広瀬明彦 前部長を客員研究員として受け入れた。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、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4年4月1日付けで小島肇氏を非常勤職員 (特別研究員) として採用した。令和4年6月30日付けで短時間非常勤職員の菱田祐子氏が退所した。令和5年3月31日付けで非常勤職員の鈴木洋氏、牛田和夫氏、重田善之氏が退所した。令和5年3月31日付けで客員研究員の広瀬明彦氏が退所した。

国際会議及び国際学会関連の出張に関しては、増村部長は令和4年8月22日から9月3日までオタワ (カナダ) に出張し、第8回遺伝毒性試験に関する国際ワークショップ (IWGT) に参加し、*in vivo* 遺伝毒性試験に関する議論を行うとともに、第13回国際環境変異原学会 (ICEM) に参加し、生殖細胞変異原性に関するシンポジウムの座長を務め、講演を行った。田邊思帆里主任研究官は令和4年8月23日から24日に韓国ソウルにて開催されたEnvironmental Disease (環境疾患) に関する会議に参加して有害性発現経路 (Adverse Outcome Pathway; AOP) コンセプト及び日本における環境疾患解明のための科学技術について講演し、令和4年9月18日から21日にオランダ・マーストリヒトにて開催された第16回国際毒性学会 (ICT2022: The XVth International Congress of Toxicology) に参加してがんの分子ネットワークパスウェイ解析について発表した。松本真理子主任研究官は令和4年12月4日から11日にイタリア・トリノにて開催された国際化学物質安全計画 (IPCS) の国際化学物質安全性カード (ICSC) 原案検討会議に出席した。山田隆志室長は令和4年10月19日から21日に米国チャペルヒルにて開催されたAmerican Society for Cellular and Computational Toxicology 12<sup>th</sup> Annual Meetingに参加して神経毒性カテゴリーに関して発表し、令和4年11月14日から16日にフランス・パリにて開

催されたOECD 定量的構造活性相関手法 (QSAR) Assessment Framework及びIATA Case Studiesの両プロジェクト会議討議に参加し、令和5年3月20日から23日に米国ナッシュビルにて開催されたSOT 62<sup>nd</sup> Annual Meetingに参加して生理学的動態学 (PBK) モデルに関して発表した。足利太可雄室長は令和5年2月12日から28日の間、ベルギー・ブリュッセルにて開催されたEDQM-EPAA Pyrogenicity Eventに参加して日本におけるMAT探索について発表し、令和5年3月19日から25日にかけて、米国ナッシュビルにて開催されたSOT 62<sup>nd</sup> Annual Meetingに参加してEpiSensA皮膚感作性アッセイ及びTHP-1細胞活性化によるナノマテリアル毒性評価手法開発について発表した。

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、農業資材審議会農薬分科会委員等、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を研究している。令和4年度は関連する下記の4研究を行った。

- (1) *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、追加の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、代謝の類似性に基づくグループ化とリードアクロスが可能であることを実証した。*in vitro-in vivo*外挿 (IVIVE) 用の生理学的動態学 (PBK) モデル構築のための基盤整備においては、マウスPBKモデルの構築と検証及びモデルパラメータ取得のために*in vitro*膜透過性試験・代謝試験を試行した。[厚生労働行政推進調査事業費補助金]

- (2) 統合的な試験と評価のアプローチによる新医薬品の環境リスク評価フレームワークの開発に関する研究

医薬品の環境影響に関わる試験データと医薬品作用機序を収集したデータベースを更新した。データ解析の結果、国内ガイダンスの生態毒性試験実施の閾値である0.01 µg/lを下回る予測無影響濃度 (PNEC) を有する医薬品が、藻類で全体の0.62%、甲殻類で1.31%、魚類で2.28%含まれ、特に魚類ではステロイド骨格を有する性ホルモン系の医薬品が多いことが判明した。甲殻類の毒性QSARモデルの適用性と予測性能を評価すると共に、カテゴリアプローチの利用が適切と考えられるグループを同定した。[医療研究開発推進事業費補助金]

- (3) 医薬品不純物の効率的なリスク評価に資する管理閾値の設定に関する研究

注射曝露が懸念される化学物質のリスト (EL chemical list) 524物質から化学構造を特定できた497物質について、ラットまたはマウスの亜急性、亜慢性、慢性毒性試験データを収集し、297物質についてPoint of Departure (POD) 値を取得した。次いで、体内動態パラメータ予測ツールを用いて経口バイオアベイラビリティ値を算出後、既報の文献を参照して設定した調整係数を用いて非経口POD値を導出し、累積分布から5パーセント値を暫定的に算出した。[医療研究開発推進事業費補助金]

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

平成30年度より、衛研内で蓄積している医薬品・食

品・生活化学物質等の毒性に関連するデータベースを活用して、人工知能技術を用いて化学物質によるヒト安全性予測評価システムの開発に向けた基礎的検討を行ってきた。令和4年度は最終年度であり、モデルの予測結果をサポートする関連文献を検索する機能の開発とAIプラットフォームへの実装、AI予測モデル作成変更機能の開発、WebGUI変更機能の開発を実施した。年度末には計画した仕様のとおり、ヒト安全性予測評価システムのプロトタイプを完成させた。[一般試験研究費]

## 2. 水道水質に係わる毒性情報評価に関する研究

本研究は、「水道水及び原水における化学物質等の実態を踏まえた水質管理の向上に資する研究」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4年度は、欧州で規制されているPFAS類 (PFOS/PFOA以外) の毒性の情報収集整理と、WHOガイドラインの改定で国内の規準値や目標値と異なる評価がなされたトリクロロエチレンの毒性情報の収集整理を行った。[厚生労働科学研究費補助金]

## 3. ナノマテリアルの安全性確認における健康影響試験法に関する研究

ナノマテリアルは、その新機能や優れた特性により開発が進められているが、ナノマテリアルの生体影響に関する情報は依然不足している。本研究では、このナノマテリアルの安全性確認に必要な健康影響試験法に関する調査、開発検討を行っている。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4年度は、前年度に開始した慢性試験の途中解剖を行うと共に、引き続き経過観察を行った。[厚生労働行政推進調査事業費補助金]

令和2年度から開始した「食品及び食品用容器包装に使用される新規素材の安全性評価に関する研究」の研究班における曝露評価に関する国際動向調査の分担課題では、EFSA主催による第12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食品関連分野のナノマテリアル並びに新規素材の安全性評価に関する国際動向調査を行い、食品の安全性に関連するOECDガイドライン等の動向や欧州食品安全機関 (EFSA) 科学ネットワーク会議やガイダンス等の動向について調査を行った。[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、抗原提示細胞活性化能を指標にした*in vitro*皮膚感作性試験 (OECD TG442E) であるh-CLATにより、各種ナノマテリアル (NM) を評価し、その多くはCD54発現を亢進させることを明らかとした。OPLS法による多変量解析を実施し、酸化チタンについてはh-CLAT陽性と結晶形態のAnatase型に関連性があること、二酸化ケイ素についてはh-CLAT陽性と不純物に相関性が認められることを見出した。NMによるTHP-1細胞の活性化メカニズム解明のため、エンドサイトーシスを阻害するAmiloride処理下でTHP-1細胞に二酸化ケイ素を処理したところ、取り込み阻害と共にCD54の発現亢進は顕著に抑制された。*in vivo*吸入曝露試験において、酸化チタンTiDW、二酸化ケイ素NM-201及びNM-204を被験物質とする高分散乾燥検体の調製方法を確立し、肺胞領域まで到達する空力学的特性を有するエアロゾルを発生させることを可能とした。NM-201についてはMMP12を介したナノマテリアルによる肺胞マクロファージの活性化機構が吸入毒性の評価系の確立に重要であることが示唆された。NM-204曝露マウスにRSVを感染させたところ、肺炎の代表的なマーカーであるケモカインCCL5及びCCL3のBALF中のレベルは曝露量に依存し有意に上昇した。[厚生労働科学研究費補助金]

また、「ナノマテリアルの遺伝毒性評価および免疫毒性の酸化ストレス評価」に関する研究では、発がんリスクの補助指標になり得る、自己免疫疾患やがん転移への関与が注目されている好中球細胞外トラップ (NETs) に着目し、電子スピン共鳴 (ESR) を用いたNETs誘導の評価手法を確立した。[一般試験研究費]

#### 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評価会議が認めた眼刺激性試験Vitrigel-EITを行政機関に提案した。AATEX-JaCVAM誌において令和3-4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

試験法ガイドライン (TG: Test Guideline) においては、既存のTGである皮膚感作性試験代替法Amino acid Derivative Reactivity Assay (ADRA) を含むTG442Cの再改定をなすことができた。Guidance Document (GD) に関しては、*in vitro*免疫毒性試験の総説 (DRP: Detailed Review Paper) がOECDに採

択されたが、*in vitro*生殖毒性試験の総説は論文掲載に留まった。また、OECDで引き続き検討されているDASSや発達神経毒性、非遺伝毒性発がんのIntegrated Approaches to Test Assessment (IATA) に関する大型プロジェクト等に参画して、その成果物に日本の意見や結果を反映させた。この目的を果たすため、TGやAOPそれらに必要な補足実験データを取得するとともに、日本からOECDに提出する資料を事前に相互確認し、OECDからの意見募集に適切に対応した。[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

医薬品・医薬部外品・化粧品の安全性評価に用いる動物を用いない代替法の国際標準化及びその普及の促進を目的とし、1) ゼブラフィッシュを用いた生殖毒性試験代替法のプロトコルの最適化を行った。2) iPS細胞を用いた生殖毒性試験代替法の試験条件最適化を行った。3) 皮膚感作性試験代替法 EpiSensAの国際peer reviewを実施した。4) 医薬部外品申請に関して適用範囲の拡大を目的として再構築表皮モデルを用いた皮膚刺激性データセットを構築した。5) OECD TG497に合わせ、既存の皮膚感作性ガイドラインの改定を検討した。6) New Approach Method (NAM) による全身毒性評価の事例報告の在り方を行政受入の可能性の観点から整理した。[医療研究開発推進事業費補助金]

- (4) アドバンスドマテリアルを利用した医薬品・医療機器等の安全性評価に資する研究

OECDのAdMaの安全性評価に向けたステアリング・グループ (SG) 内での活動、米国FDAのAdMaに関連するような医薬品やナノマテリアルへのTGやGDへの国際動向調査を実施した。更に、*in vitro*試験法の被検物質の分散条件を研究開発参加者の横浜国大の研究室のもとで実施し整理した。

#### 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4年度は、修正ガイドラインQ3D(R2) について、令和4年4月にSTEP4、令和5年1月に国内通知が発出されSTEP5となった。また、「医薬品不純物の効率的なリスク評価に資する管理閾値の設定に関する研究」において、令和4年度は、注射剤曝露による毒性学的懸念の閾値 (TTC) を検討するために、その解析の基礎データとして溶出物

リストの毒性と動態パラメータ値の収集を行った。[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」に関して研究を行っており、医薬品分野において微量変異原性不純物として問題となっているニトロソアミン類のAmes試験の比活性値と発がん性の強さの相関性分析を行った。[医療研究開発推進事業費補助金]

## 6. 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

化審法の評価Ⅱにおけるトルエンの有害性評価について、論文化した。[一般試験研究費]

## 7. びまん型及び腸型胃がんにおける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

びまん型及び腸型胃がんにおけるRNAウイルス感染分子ネットワーク制御機構についてさらに研究した。[科学研究費補助金（日本学術振興会）]

## 8. 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、有機水銀化合物について、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]

## 9. 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

抗がん剤等のターゲットネットワークパスウェイとクロストークするネットワークや別組織における変動を解析し、医薬品のターゲットネットワークパスウェイ以外でのパスウェイ活性化を検討した。[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）]

## 10. 医薬品開発における毒性学的研究

「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、脳腫瘍フェノタイプと考えられる上皮間葉転換（EMT）に関連する遺伝子発現分子ネットワークを解析し、AI予測モデルを作成した。[医療研究開発推進事業費補助金（医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業 戦略的国際共同研究

プログラム 日本・スペイン共同研究）]

## 11. 医薬品有害性等に関するAdverse Outcome Pathway (AOP) の国際的開発研究

引き続き、治療抵抗性胃がん及び新型コロナウイルス感染症に関するAOPを国際的な共同研究として開発した。[一般試験研究費]

## 12. 化審法における発がん性定量評価を見据えた新たな遺伝毒性評価技術構築のための基盤研究

*In vivo*遺伝毒性と発がん性の用量反応関係を解析するために、*in vivo*遺伝毒性及び発がん性試験の既存データを収集した。肝発がん物質の標的臓器における変異原性と発がん性を比較した。また、化審法での*in silico*評価手法の具体的活用法提案のために、*in silico*評価手法の現状等を調査し、活用場面を検討した。[厚生労働行政推進調査事業費補助金]

## 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4年度は、116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4年度は、233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、102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) 残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約（POPs条約）において廃絶が予定されている化学物質の毒性等調査、分析、評価資料作成

POPs条約において廃絶が予定されている化学物質

が化審法の第一種特定化学物質の指定要件を満たすものかどうか事前評価を行うため、メトキシクロルに関する人健康影響に係る毒性情報の収集と整理を行うと共に、国内外の評価書を参考として有害性評価値の導出を行い、これらの解析結果を評価資料案として取りまとめた。

- (6) 残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約 (POPs条約) において廃絶が予定されている化学物質 (令和4年9月COP勧告決定物質分) の毒性等調査, 分析, 評価資料作成

POPs条約において廃絶が予定されている化学物質が化審法の第一種特定化学物質の指定要件を満たすものかどうか事前評価を行うため、デクロランプラス及びUV-328に関する人健康影響に係る毒性情報の収集と整理を行うと共に、国内外の評価書を参考として有害性評価値の導出を行い、これらの解析結果を評価資料案として取りまとめた。

## 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。カテゴリーアプローチによるクロロエタン類の反復投与毒性の予測評価を行った。

## 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の国際化学物質安全性計画 (IPCS) に参画し、ICSCについて22件を翻訳、公開した。
- 2) OECD TGについて令和4年度は10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

毒劇物指定候補物質の審議等に係る優先順位等を検討するため、他法令での規制状況や用途などの周辺情報を収集し整理した。「有機シアン化合物」の定義の精緻化や、包括的な除外条件の設定が可能か否か等について検討するため、国内外の他法令でどのように定義・評価されているか等を調査した。

## 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4年度は米国急性曝露ガイドラインレベル (AEGL) の最終版1件、暫定版2件の計3件を翻訳、公開した。

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

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4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Muta<sup>TM</sup> 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3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。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を開発するにあたり、メルクが販売している*in vitro*試験であるPyroMATの再現性を種々の条件で確認し、プロトコルの問題点を明らかにした。

## 8. OECD-DA対応QSAR用GLPに関する調査研究事業

OECDガイドラインDefined Approaches on Skin Sensitizationに関連して、QSARから得られた結果の信頼性が損なわれるケースの想定及び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を取りまとめた。

## 9. 非ヒト霊長類の動物実験代替法に関する国内外の動向調査及び開発に向けた基礎情報の取得に資する研究

カニクイザル、アカゲザル等の非ヒト霊長類 (NHP: non-human primates) に関する調査を行った。