

令和5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

国立医薬品食品衛生研究所（国立衛研）は国立研究機関であり、所掌とする医薬品・食品・化学物質に関する調査・研究データは各種行政施策の立案・遂行の基盤となり、国民の安心・安全な生活に還元されるもので、国民から重要な負託をいただいている。従って、その発表論文や業務遂行は、誠実かつ公正に行われるべきものである。しかし、残念ながら令和5年12月に公表したとおり、職員1名の論文不正事案及び認定業務不正事案があり、それぞれ対応した審理委員会及び外部調査委員会にて不正が認定された。関係者の皆様に深くお詫びを改めて申し上げたい。両委員会からの意見を基に、再発防止に向け、コンプライアンス教育の内容改訂と徹底、原著論文発表時の手続きの明確化と制度構築、行政文書管理の徹底、様々なレベルでの所内コミュニケーションの促進、不適切な行為の防止対策及び相談・通報体制の整備・周知、職場環境に関する問題点を早期把握しうる機会の創設、所長をトップとする認証業務管理委員会の設置、人材登用における過去の能力評価の活用、等を順に実行している。これら方策の確実な遂行、及びその効果検証に基づく継続的改善により、関係機関を含む国民の信頼を取り戻せるよう、所員一同邁進する所存である。

国立衛研は令和6年に創立150周年を迎える。そのルーツは、明治7年に創設された東京司薬場であり、わが国で最も古い国立試験研究機関である。当初は海外からの輸入医薬品の検査が主であったが、第一次世界大戦の影響により、医薬品の輸入が途絶えたため、重要医薬品の製造を開始し、多くの医薬品の国産化に成功した。また食品や食品添加物、さらには化学物質の安全性評価も重要な業務となり、古くは黄変米事件や原爆マグロ事件等への対応、各種食品添加物の安全性評価、さらに食品へ混入した農薬の同定、東日本大震災後の食品中の放射能調査等、その業務は拡大している。現在は、令和5年度末に発生した機能性表示食品による深刻な健康被害に対し、混入した原因化学物質の分析・同定や毒性評価等の業務を複数部の連携の下、行っている。まさに国民の健康と安全な生活に直結した重大な責務を担っていると考えている。これら社会から求められる業務に対応した組織改正も必要と考えており、業務遂行の迅速化及び深化を図るべく、令和5年度に組織要求を行った。1) ゲノム不安定性等の新しいゲノム安全性評価方法の開発を目指したセンター内の組織改編に伴う「変異遺伝部」の

「ゲノム安全科学部」への改組、2) セラノステイクス等の新しい放射性医薬品への対応業務の増加に伴う「有機化学部」への第三室の設置と「遺伝子医薬部」との所掌の再編、がいずれも認められ、令和6年度から新体制となっている。

国立衛研の研究主体は、「医薬品・食品・化学物質等の人間への影響について、品質・安全性・有効性を科学的に正しく評価するための試験研究（レギュラトリーサイエンス）」である。国立衛研では、引き続き、4つの柱、すなわち①先端的医薬品・医療機器の開発を支援するレギュラトリーサイエンスの強化（健康・医療戦略等への対応）、②食とくらしの安全、化学物質安全研究の拡充、③国として不可欠な試験・検査への対応（健康危機管理への対応）、④医薬品・食品・化学物質3分野の融合研究（情報科学研究の推進）を重点課題として研究を行っている。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けて、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力体制で実施する研究事業である。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－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－（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）」が遂行中である。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。なお、今後は川崎市キングスカイフロント地区等との具体的な連携による共同研究も計画している。

また、政策研究（インハウス研究）としては、①AIを用いた化学物質の次世代型健康リスク予測手法に関する基盤的開発研究（安全性予測評価部、センター長、薬品部、生活衛生化学部、食品部、食品添加物部、毒性部、変異遺伝部）、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4年度、同5年度、同6年度には、それぞれ4名、3名、4名の削減が求められた。一方、増員に関しては、令和4年度、同5年度は、いずれも5名の増員が認められていたが、同6年度は11名の大幅な増員が認められた。このため、国立衛研の定員は、令和4年度は202名、同5年度は204名、同6年度は211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24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9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、ウクライナやパレスチ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、研究所の運営に支障が出ないようあらゆる対策を講じた結果、猛暑であったにもかかわらず電力使用量の削減に成功した。また別途、動物実験施設における蛍光灯のLED化を推進している。その他、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、工事終了は令和7年度末以降の見込みとなった。

令和5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、令和5年度からはハイブリッドでの開催が主となった。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、令和5年度からは学会出張も再開した。具体的な状況は、各部の業務報告を参照いただきたい。

令和5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、令和5年度に新たに締結した名城大学を加えて14大学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3回開催した。また、所内研究の相互理解と若手研究者の研究意欲の向上を目的として、前年度に引き続き衛研例会を開催した。令和5年度は計5回開催し、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が非常に有意義であり、次年度以降も衛研例会の開催を推進することになっている。また、年度末には役職退職を迎えた研究部長3名の退職者講演会を開催した。さらに若手研究者のモチベーション向上を目的に、所長研究費による若手支援研究費制度を創設し、令和5年度は薬品部の森田時生研究員及び藤原恒司研究員の提案が採択された。
- (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。また日本学術振興会のリサーチレジデント制度を利用して、博士研究員を1名受け入れた。
- (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）。ただし、新型コロナ感染拡大防止のため

め、対面での研修は主として新人部長及び新人職員を対象に実施した。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、対象者全員に関して対面で実施した（5月）。

- (4) 研究活動の広報：①8月に「食品の安全を守るレギュラトリーサイエンス研究」と題し、食品関連5部の部長または室長による国立衛研シンポジウムをオンラインで開催し、316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」に参加し、8月に小学生向けとして、「魔法の水をつくってみよう！（食品添加物部）」及び「果実のDNAを取り出そう（変異遺伝部）」の2テーマで行い、子供24名及びその保護者の参加をいただいた。
- (5) 機関評価：令和5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。
- (6) 共同利用型機器：令和5年4月から、新たにクライオ電子顕微鏡が導入された。ナノ医薬品やタンパク質医薬品等の研究に利用されている。

さらに、学術活動についても令和5年度も国立衛研の職員の功績が多く認められた。学会賞等の受賞としては、食品衛生管理部の大城直雅室長が日本食品衛生学会・学術貢献賞を、医薬安全科学部の田中庸一主任研究官が東京小児がん研究グループ・第10回中澤眞平学術賞を、毒性部の横田理主任研究官が2023年度日本薬学会関東支部・奨励賞を、遺伝子医薬部の山下拓真研究員が長井記念若手薬学研究者賞を、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、医薬安全科学部の田中庸一主任研究官が第44回日本臨床薬理学会学術総会・優秀演題賞を、毒性部の横田理主任研究官他が第63回日本先天異常学会学術集会・優秀演題賞を、生物薬品部の山元智史研究員が第23回日本再生医療学会総会・優秀演題賞（口演）及びAPS Select Award in Physiological Genomics, The American Physiological Societyを、食品添加物部の藤原恒司研究員他が日本食品化学学会誌・第19回論文賞を、食品衛生管理部の川末慎葉流動研究員が日本食品衛生学会第119回学術講演会・若手優秀発表賞を、それぞれ受賞した。また、有機化学部の出水庸介部長他、食品添加物部の六鹿元雄室長、同部の西崎雄三主任研究官、変異遺伝部の堀端克良室長が、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5年度も医薬品・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、食品微生物の品質、有効性、安全性確保のためのレギュラトリーサイエンス研究に全力で取り組んで来た。引き続き、我が国の未来を左右する新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。

前述のとおり、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。この慶事を祝すと共に、レギュラトリーサイエンスの益々の普及を図るべく、式典、記念シンポジウム、記念衛研特別シンポジウム、市制100周年を迎える川崎市との合同市民講演会、特別一般公開、等の様々な行事を予定している。また150周年記念史の発刊も予定している。これらの活動を通じて、これまでの関係者各位の当所へのご支援等に対して深く感謝を申し上げますと共に、さらなる50年に向けて、ご指導・ご鞭撻を賜ると幸いです。

総 務 部

部 長 本 間 敏 孝
前部長 橋 本 昌 浩

1. 組織・定員

令和4年度末定員は、202名であったが、令和5年度においては、①食品添加物規制の国際的な調和に関する研究業務の強化に伴う新規増として1名（研究員・研2級）、②*Ex vivo*遺伝子改変細胞加工製品の品質・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（研究員・研2級）、③リアルワールドデータを用いた医薬品等の規制科学的エビデンス創出に係る研究業務の強化に伴う新規増として1名（主任研究官・研3級）④食品の輸出拡大につながる科学情報の総合的な収集・解析・評価等の研究業務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5年度末定員は指定職2名、行政職（一）27名、研究職175名、計204名となった。

2. 人事異動

- (1) 令和5年度は役職定年制導入初年度であるところ、令和5年度に60歳に達する部長3名のうち、工藤由起子衛生微生物部長、畝山智香子安全情報部長の2名が令和6年3月31日付けで退職し、小川久美子安全性生

物試験研究センター病理部長が同年4月1日付けで安全性生物試験研究センター病理部主任研究官に降任した。

各部長の後任として、大西貴弘衛生微生物部第二室長、登田美桜安全情報部第三室長、豊田武士安全性生物試験研究センター病理部第二室長が同年4月1日付けで昇任した。

- (2) 令和6年4月1日付け組織改正に伴い、同日付けで杉山圭一安全性生物試験研究センター変異遺伝部長が安全性生物試験研究センターゲノム安全科学部長に配置換えとなった。
- (3) 令和6年4月1日付けで橋本昌浩総務部長が厚生労働省医薬局総務課医薬情報公開調査分析官に転出し、同日付けで本間敏孝独立行政法人医薬品医療機器総合機構救済管理役が同部長に就任した。

3. 予算

令和5年度予算の概要は、別紙のとおりである。

令和5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3億8千1百万円が認められた。

「医薬品等規制行政に直結する政策研究費」については、新規2課題を要求し、令和4年度に終了する課題の後継事業として1課題が認められた。

4. 競争的研究費の機関経理

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

令和5年度は、厚生労働科学研究費補助金885,435千円（161課題）、文部科学省所管の研究費139,437千円（104課題）及び日本医療研究開発機構（AMED）補助金1,076,046千円（182課題）等、総計2,131,318千円（453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5年度の海外派遣研究者は、延べ126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21名、その他会議・学会への出席が延べ102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7名、WHOが延べ1名、FAO/WHO合同会議が延べ6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5年度は11課題に対し、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

当所の研究内容についてより理解を深めてもらうことを目的に平成23年度よりシンポジウムを実施しており、令和5年度は8月23日に開催した。

テーマは「食品の安全を守るレギュラトリーサイエンス研究」であり、当所研究者が講演を行った。

Web開催にて実施し、外部機関の研究者等を含む316名が聴講した。

令和5年度は一般公開に代わり川崎市が主催する「キングスカイフロント夏の科学イベント2023」に出展した。1階多目的ホールにおいて「魔法の水をつくってみよう！！」（食品添加物部）、「果物のDNAを取り出そう！！」（変異遺伝部）の2つのイベントを開催した。参加者は小学生とその保護者60名（20名×午後3回）、夏の科学イベント全体の参加状況としては、応募児童数2,826名に対し当選者324名（倍率8.7倍）であった。

また、午前中には同内容のイベントを当所職員の家族を対象として実施した。なお、来場者へのお土産としてジャノヒゲ（生薬部提供）の配布を行った。

令和5年度予算額

事 項		令和4年度 (A)	令和5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	3,158,742	3,166,547	7,805
	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）	911,183	872,200	0
(項)	厚生労働本省試験研究所共通費	2,101,949	2,108,749	6,800
	うち裁量的経費	126,955	125,311	△ 1,644
	国立医薬品食品衛生研究所に必要な経費	2,101,949	2,108,749	6,800
	既定定員に伴う経費	1,920,802	1,968,678	47,876
	定員削減に伴う経費	0	△ 13,282	△ 13,282
	増員要求に伴う経費	0	20,766	20,766
	振替定員に伴う経費	0	△ 2,531	△ 2,531
	国立医薬品食品衛生研究所運営経費	87,940	43,105	△ 44,835
	うち特殊要因（世田谷庁舎の処分に要する費用）	(42,262)	(0)	(△ 42,262)
	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	0	△ 355
	研究情報基盤整備費	5,882	5,043	△ 839
(項)	厚生労働本省試験研究所試験研究費	1,046,741	1,047,746	1,005
	うち裁量的経費（競争的資金間接経費見合いを除く）	774,176	736,837	△ 37,339
	国立医薬品食品衛生研究所の試験研究に必要な経費	1,046,741	1,047,746	1,005
	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	114,987	△ 8,063
	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	84,062	△ 13,326
	総合化学物質安全性研究費	14,045	14,045	0
	共同利用型高額研究機器整備費	144,973	144,973	0
	研究情報基盤整備費	5,791	5,791	0
	化学物質による緊急の危害対策を支援する知識情報基盤事業費	3,782	3,782	0
	競争的研究事務経費	331,379	381,003	49,624
	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	9,666	9,666	0
	医薬品等規制行政に直結する政策研究費	139,250	112,020	△ 27,230
(項)	血清等製造及検定費	10,052	10,052	0
	うち裁量的経費（施設整備関係経費を除く）	10,052	10,052	0
	医薬品等の国家検定及び検査等に必要な経費	10,052	10,052	0
	一般事務経費	1,650	1,650	0
	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	94,785	△ 10,887
	うち裁量的経費	105,672	94,785	△ 10,887
	国立医薬品食品衛生研究所DBサーバーシステム	41,683	43,522	1,839
	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	0	△ 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	40,828	1,107
	AIを活用した安全性予測プラットフォーム	18,700	10,435	△ 8,265

* 予算額については兩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

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評価研究を主に実施している。

非常勤職員として令和5年4月1日付で菅野仁美氏が採用された。短期の海外出張については次の通りである。安藤大介主任研究官は、第7回国際マイクロニードル学会での研究発表のため米国・シアトル（令和5年5月）に出張した。佐藤陽治部長、吉田寛幸室長、小出達夫室長および坂本知昭室長は、日米欧医薬品規制調和国際会議（ICH）参加のためカナダ・バンクーバー（令和5年6月）、およびチェコ共和国・プラハ（令和5年10月）に出張した。

業務実績

1. 一斉取締試験

定量試験（103件）：アシクロビル注射用／注射液／軟膏／クリーム合計10品目、サリチル酸ナトリウム・ジブカイン注射液8品目、ドパミン塩酸塩注射液14品目、ナファモスタットメシル酸塩注射用3品目、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム注射用2品目、プリモニジン酒石酸塩点眼液8品目、プロカイン塩酸塩注射液14品目、メピバカイン塩酸塩注射液17品目、ケトコナゾール液／ローション／クリーム合計11品目、テルピナフィン塩酸塩液／クリーム合計14品目、ナルフラフィン塩酸塩カプセル2品目

溶出試験（103件）：エソメプラゾールカプセル17品目、カルベジローレル錠5品目、スルピリド細粒／錠／カプセル合計21品目、テルピナフィン錠7品目、トピラマート錠6品目、ナルフラフィン塩酸塩OD錠3品目、ニフェジピン錠／カプセル合計23品目、ファモチジン錠14品目、フェブキソスタット錠7品目

純度試験（13件）：エバスチン錠13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。9成分の解熱鎮痛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。またイトラコナゾール製剤について、先・後発品の溶出挙動から、課題となる製品を抽出した。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、データシートをホームページ上に公開した（新規20件、更新35件）。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。

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、ウルソデオキシコール酸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37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。

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源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（1品目）及び参照紫外可視吸収スペクトル（1品目）を作成した。

研究実績

1. 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

- 1) 医療用医薬品の生物学的同等性 (BE) 評価手法の開発とガイドラインの国際調和に関する研究: ①新たに溶出性に係る研究班を立ち上げ、海外とのギャップに関連する課題を中心にテーマを抽出した。またBE評価を目的としたModeling & Simulationの国内での活用に向けて、情報収集を行った。②昨年度通知を発売した局所皮膚適用製剤 (半固形製剤) の生物学的同等性試験に関する基本的考え方に基づき、既存ガイドラインの改定案およびQA案を取りまとめた。③消化管内の溶出挙動を予測する新規溶出試験システムを用いて、口腔内崩壊錠の水あり・なし投与条件や食事の有無によるBE試験結果予測を行い、システムの有用性を示した。(AMED医薬品等規制調和・評価研究事業)
- 2) 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: 3種 (局方収載, 成人, 小児) の咽頭部モデルを用いて、吸入粉末剤から放出される主薬と添加剤 (吸入用乳糖) の放出特性を評価することで、咽頭部モデルの差異が分散性に与える影響を評価した。(一般試験研究費)
- 3) 医薬品添加剤に由来する薬物相互作用が後発医薬品の生物学的同等性に与える影響に関する研究開発: 2種類の非細胞系 *in vitro* 膜透過試験法と、Caco-2細胞膜透過試験法により、添加剤が溶解性・膜透過性の異なる複数の薬効成分の膜透過に与える影響をスクリーニング評価した。薬効成分の膜透過性に影響を与えた添加剤について、その濃度依存性を定量的に検証した。また、消化管吸収に影響する添加剤に関してキーワード検索による網羅的な文献調査を開始した。(AMED医薬品等規制調和・評価研究事業)
- 4) 脳指向性点鼻剤の薬物動態制御を目指した *in vitro*-*in vivo* extrapolation (IVIVE) による予測技術の開発: ①噴霧特性が異なる医薬品の鼻腔模型内の動的挙動評価に向けて、市販の点鼻剤の先・後発品を用いた噴霧特性の解析を実施し、スプレーパターンとプルーム形状について、先後発品間で大きく異なることを明らかにした。②RPMI2650細胞株について、既報の結果をよく再現する培養・試験条件を決定した。(文部科学省科学研究費補助金)
- 5) ミニ腸と溶出試験を組み合わせた *in vitro* 医薬品消化管吸収予測システムの開発: ミニ腸の薬物透過性について、時間依存的な細胞内およびミニ腸腔内への薬物透過を評価しその特性を予備的に解析した。また、溶出試験機内にミニ腸を入れて溶出試験を実施し、細

胞のバイアビリティへの影響を評価し、各種吸収パラメータの算出を行った。(一般試験研究費)

- 6) 溶出試験におけるマウント回避を目的としたApexベッセルの有用性に関する検討: ピーク高さの異なるApexベッセルを用いて、その有用性を検証した。またApexベッセルとは異なる簡易的なマウント回避用治具を新たに開発した。(医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団研究補助金)

2. 医薬品の物性と安定性に関する研究

- 1) 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: 前年度までに実施したマイクロニードルアレイ (MNA) の品質評価項目に関する調査結果を踏まえ、アポモルヒネ塩酸塩を含有する溶解型MNAをモデル製剤として、製剤の特性解析を行った。また、針の物理的強度試験に影響を及ぼす要因について検討を行い、圧縮速度と圧縮針本数が針の破壊力に影響することを示した。研究成果について、国際誌2報に発表した。(AMED医薬品等規制調和・評価研究事業)
- 2) 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-製剤特性に関連する添加剤の物理的特性に関する研究: 医薬品原末の流動性に及ぼす添加剤の影響を、標準処方をもとに調製した混合粉体により検討した。せん断セル測定で得られる動摩擦角とフローファクターを指標としたところ、流動性が不良な原末の流動性は、添加剤比率が30~60%の範囲で添加剤量に依存した改善が認められた。また、流動性を改善する添加剤の効果は混合割合よりも、添加剤自体の流動性の良し悪しを強く反映することが分かった。(AMED医薬品等規制調和・評価研究事業)
- 3) X線顕微コンピュータ断層撮影 (CT) 法を用いたマイクロニードルアレイ製剤の皮膚穿刺性能評価技術の高度化: 前年度に確立したマイクロX線CTを用いた人工膜における溶解型MNAの穿刺性能評価系を応用展開し、新たにブタ摘出皮膚をモデルとした、より生体を反映した評価系の構築に取り組んだ。ブタ皮膚では、マイクロX線CTでの溶解型MNAと皮膚の識別が困難であったため、溶解型MNAの表面を金薄膜でコーティングする方法を新たに考案した。これにより、境界面のコントラストが明瞭になり、摘出皮膚においても穿刺状態を高分解能に観察可能であることを示した。(文部科学省科学研究費補助金)
- 4) 化学医薬品の試験における定量NMR (qNMR) 法の活用に関する研究: ^{19}F -qNMRによる絶対定量について、フッ素化合物ポリコナゾール、フルオロメトロ

ン、フルルビプロフェン、フルタミドを用いて検討を行い、さらに¹H-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、¹⁹F-qNMRと¹H-qNMRの定量値はほぼ一致し、¹⁹F-qNMRの妥当性が示された。(AMED医薬品等規制調和・評価研究事業)

- 5) 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：共結晶を含む製剤において、簡易型透過ラマン分光装置を用いることにより精度が十分な定量モデルを作成することができた。この結果から迅速に製剤中の共結晶の評価が可能であることが示唆された。(文部科学省科学研究費補助金)
- 6) 最新科学技術を駆使した医薬品の品質不良の原因解明に関する研究：国外で入手した溶出不良の錠剤を近赤外イメージングにより可視化したところ、主薬の凝集が確認され、これが溶出挙動に影響していることが示唆された。(文部科学省科学研究費補助金)
- 7) 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：①X線CTによる製剤評価：モデル薬物のアセトアミノフェンでは、非晶質と結晶化領域が両者のグレースケールの違いから識別できた。両者の境界は位相回復処理を行うことでより明確になり、分離度が向上した。三次元画像における両領域のボクセル数変化から、結晶化度及び結晶化挙動を評価することができた。②ラマン分光法による非破壊分析：非晶質複合体を含むモデル製剤を用いて、定量モデルを作成することにより、ラマン分光法を用いた製剤中の非晶質複合体の定量が可能であることを明らかにした。(AMED創薬基盤推進研究事業)
- 8) 医薬品の安定性に係る国際調和の推進に関する研究：安定性試験ガイドラインの国際調和を進める上で、ジェネリック医薬品、製造時の安定性については各国で状況異なるため、調査した現状を踏まえ幅広く受け入れ可能な調和案が必要であると考えられた。またモデルを用いた安定性予測については、国内では承認事例がほとんどないため、モデルケースの整備及び導入を図る際には官民での連携が必要であると考えられた。(AMED医薬品等規制調和・評価研究事業)
- 9) 放射性医薬品の評価推進に関する研究：放射性医薬品基準の改定に関し、本基準で取り扱う範囲について検討を行った。(医薬品審査等業務庁費)

3. 医薬品の品質保証に関する研究

- 1) わが国における熱帯病・寄生虫症の最適な診断治療体制の構築：ベンズニダゾールを有効成分とするAbarax Tablets (シャーガス病治療薬) の有効成分の定量法を開発し、錠剤中のベンズニダゾールの定量

及び類縁不純物の検出を行った。また、Artesunateを有効成分とするMalacef (注射用アーテスネート、マラリア感染症治療薬) に含まれるArtesunateの定量法を中国薬局方に収載されている方法の改良法を用いて検定を行った。(AMED新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)

- 2) 先進的製造・品質管理及び評価手法を反映した医薬品のライフサイクルマネジメントに関する研究：化成品の承認申請書における製造方法欄を中心として、新たな変更管理システムの本格運用に向けた課題を抽出・整理した。化成品の製造工程として特徴的な、例えば、再処理、再加工などの工程における記載例について、日本と海外との取扱いの相違、またこれらの工程に該当すると想定される事例を基に現行とのギャップを分析・整理した。(AMED医薬品等規制調和・評価研究事業)
- 3) 精密格子振動計測を利用した極微量不純物定性・定量技術の開発：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。(一般試験研究費／文部科学省科学研究費補助金)
- 4) 先進的な医薬品品質管理・製造工程管理システムにおける品質評価手法の開発及び標準化に関する研究：ラマン分光法を用いてアルドール縮合反応をモデルとするフロー合成工程におけるリアルタイム計測を行った。定常状態への移行をモニターすることが可能であった。また、重要工程パラメータの条件について検討した範囲では、原料の濃度を基準濃度の10倍に高めた際に基準濃度の時には認められなかったピークが観察され、新たに副生成物が生じた可能性が示唆された。(一般試験研究費／AMED医薬品等規制調和・評価研究事業)
- 5) 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：フロー合成のリアルタイム計測時に非接触計測用のセル内に反応溶媒中の溶存ガスに起因する気泡が滞留して計測に影響を与えることがわかり、速やかに排出する構造をもつセルの改良を行い、PAT自動分析システムの構築を前進させる結果を得た。連続攪拌層型反応工程におけるオンライン計測システムでは、中和反応を例として、反応終末点の確認及び原料の半定量的計測も可能なテラヘルツ波を用いたセンシング技術を確立した。(AMED創薬基盤推進研究事業)
- 6) ICH Q3Dに基づく日本薬局方医薬品の元素不純物管理への適用を目指した蛍光X線分析法の標準化に関する研究：エネルギー分散型蛍光X線分析装置を用い、経口製剤(口腔内崩壊錠) 中における元素

(As,Hg,Pb,Cd,V,Co,Ni,Pd)について、日局限度試験の
手順により妥当性確認試験を行い、すべての分析能パ
ラメータで適合基準を満たす結果を得た。ICH-Q3D
や日本薬局方などの元素不純物分析におけるEDXRF
の利用可能性を検証できた。(医薬品医療機器レギュ
ラトリーサイエンス財団研究補助金)

4. 高機能性製剤の有効性・安全性に関わる品質評価研究

- 1) 脂質ナノ粒子 (LNP) 製剤の品質確保に向けた評価
法の開発に関する研究: 新型コロナウイルスワクチン
等で応用されるLNP製剤の有効性・安全性の確保を
目的に、従来までのLNP全体の平均特性値の評価に加
えて、単一粒子レベルの解像度で粒子プロファイル
を測定可能な製剤特性評価法の開発に取り組んだ。「薬
物封入率」を評価するため、フローナノアナライザー
を用いた個数粒度分布評価法を確立するとともに、
mRNAの蛍光標識条件を最適化した。「粒子の硬さ」
を評価するための技術基盤となる、「粗さが僅か数ナ
ノメートル程度の分子修飾基板に脂質ナノ粒子を固定
する方法」の開発に成功した。(AMED医薬品等規制
調和・評価研究事業)
- 2) 細胞内環境応答・崩壊性を有する脂質材料を基盤と
した低起炎症mRNAワクチンの開発: LNP製剤に関
する国内外の最新の規制動向や品質評価技術について
調査し、分析法の技術的課題や留意点について整理し
た。(AMEDワクチン・新規モダリティ研究開発事
業)
- 3) 国産新型コロナウイルスワクチン等品質確保事業:
mRNAを搭載したLNP製剤を対象に、外部ストレス
が製剤の品質特性に及ぼす影響を評価した。mRNA-
LNPをヒト培養細胞に添加し、フローサイトメトリー
によりタンパク質発現量を解析した結果、凍結融解を
繰り返すことでmRNA-LNP製剤の生物活性が低下す
ることを見出した。(医薬品審査等業務庁費)
- 4) 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: ヘッドスペースGC-MSを用い
て、複数メーカー及び複数ロットのメトホルミン塩酸
塩錠を対象に、N-ニトロソジメチルアミン (NDMA)
生成リスクを評価した結果、一部の製剤で錠剤中のジ
メチルアミンとPTPシート中のインク成分 (亜硝酸)
が反応することで、NDMAが生成する可能性が高い
ことを明らかとした。(AMED医薬品等規制調和・評
価研究事業)
- 5) 日本薬局方収載医薬品添加物の元素不純物管理に係
る鉛特異的試験法の開発: 天然鉍物を原料とするベン
トナイト、カオリン、ケイ酸マグネシウムの3品目に

ついて、原子吸光光度法を用いた鉛特異的試験法を新
たに開発した。(医薬品医療機器レギュラトリーサイ
エンス財団研究補助金)

- 6) ペプチド製剤の開発促進を目的とした品質評価に関
する研究: 「一般に物質の細胞内移行性を向上させる
ことで知られる分子内架橋修飾が、細胞内移行率を低
下させる場合があること」を理論計算と実験結果の統
合によって明らかにするとともに、本研究で構築した
分析評価系の有用性を示した(国際雑誌での原著論文
掲載および国内学会での発表)。(文部科学省科学研
究費補助金)

5. 国際動向を踏まえた医薬品の品質確保に関する研究

- 1) 生物学的同等性試験に関する研究: ICH-M13Aに
関するパブリックコメントを実施し、意見を整理し
た。収集された意見に基づき、ガイドライン案の修正
を行った。また、ICH-M13Bに関して、ドラフトを作
成した。(AMED医薬品等規制調和・評価研究事業)。

生物薬品部

部 長 石 井 明 子

概 要

生物薬品部では、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、新有効成分バイ
オ医薬品及びバイオシミラーが含まれ、新薬開発に加
えて社会的観点からアンメットニーズに応えることが
期待されるこれら製品について、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5年度は、バイオ医薬品等の品質評価に関
する研究として、前年度に続き、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、分析法クオリティ・バイ・
デザインの利用に関する研究を進めた。
AMED次世代抗体事業では、品質
評価の簡略化の点で応用が期待される
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)について、規格
及び試験方法での活用のため、シ
ステムの性能評価基準の設定方法を
考案した。また、国立医薬品食品衛
生研究所の共同利用型機器

としてクライオ電子顕微鏡が導入されたことから、バイオ医薬品の特性解析に応用するため、測定および解析環境の整備を行った。

AMED医薬品等規制調和・評価研究事業では、バイオ医薬品等の有効性・安全性評価に関する研究として、免疫原性に関するリスクアセスメントや抗薬物抗体測定法の標準化等に関する研究成果をもとに、「バイオ医薬品の免疫原性評価に関するガイドライン案」を作成し、厚生労働省医薬品審査管理課に提出して意見公募を行った。抗薬物抗体標準品候補品の作製と国際標準品策定機関（NIBSC）への提供等を行い、抗アグリマブ抗体国際標準パネルの策定に貢献した。バイオシミラーに関する研究では、CDスペクトルを用いた高次構造比較や、高感度LC/MSを用いたproblematic HCPの定量比較法の開発と性能評価を行った。

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、第18改正日本薬局方第一追補に掲載された新規参考情報であるフローイメージング法、及び、フローサイトメリーに関して、実際の試験で用いる際に必要なシステム適合性設定の考え方等をまとめた。

令和4年度から研究を開始した新モダリティバイオ医薬品であるエクソソーム製剤の品質評価に関する研究に関しては、サイズ排除クロマトグラフィーあるいはイオン交換クロマトグラフィー・多角度光散乱法を中心に、粒子径分布評価法としての分析性能評価や純度試験としての応用可能性に関する検討を行った他、ナノフローアナライザーを用いた分析法の開発に着手した。また、間葉系幹細胞由来エクソソームをモデルとして、生物活性の測定法を立ち上げ、抗炎症効果の指標となり得る分子を見出した。特筆すべき成果として、令和6年3月23日に開催された第23回日本再生医療学会総会において、山元智史研究員がmicroRNA制御を応用した細胞外小胞大量産生法の確立に関する発表により、優秀演題賞を受賞した。中分子ペプチドに関して、品質確保のためのガイドライン案作成に貢献し、厚生労働省医薬品品管理課からの意見公募を行った。

薬事規制に関する令和5年度の大きなトピックとして、厚生労働省医薬品審査管理課の主催により、「創薬力の強化・安定供給の確保等のための薬事規制のあり方」に関する検討会の実施が挙げられる。令和5年7月から令和6年3月までに計9回の検討会議が開催され、主にドラッグ・ラグ、ドラッグ・ロスの解消に向けた方策について議論が行われ、薬事規制の国際的整合性に関する検討が行われた。この中には、承認申請書における製造方法等の記載に関する検討が含まれ、AMED規制調和事業における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で検討していた承認事項の変更カテゴリーの追加や承認申請書記載事項に関する通知改正の具体化に向けて、品質に関する承認事項の在り方を見直す転機となった。令和6年度以降、具体的な制度改革に向けた検討が進められる予定である。

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5年10月1日付けで、山元智史博士が任期付き研究員として採用された。

業務成績

1. 行政報告

(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

グラジエント溶出HPLCを用いたバイオ医薬品の試験法における適切なシステム適合性に関する検討を行い、システムの性能において、分離確認用物質等を用いた分離度 (R_s) を設定することが第一選択となるが、 R_s を利用できない場合には、クロマトグラムの視覚的な評価の他、分析性能パラメータとしてピークバレー比 (p/v)、保持時間の差を主ピークのピーク幅で割った値 ($\Delta tR/W$) 及びピークキャパシティー (PC) が有用な指標になり得ることを明らかにした。

(2) 組換えワクチンの品質評価に関する研究

既承認の組換えワクチンについて審査結果報告書を調査し、品質特性解析及び規格試験における評価項目や分析手法を整理した。また、有効成分である抗原タンパク質とアジュバントの粒子径及び粒子径分布の評価方法を検討すべく、市販製剤を試料としてナノ粒子トラッキング法と動的光散乱法での分析を試みた。さらに、フローイメージング法を用いて、ワクチン製剤における不溶性微粒子の評価についても検討し、各分析法の有用性と測定上の留意事項を明らかにした。

2. 国際協力

WHO/NIBSCにより策定が進められているラニビズマブ国際標準品の国際共同検定に協力した。ICH関連では、Q2 (R2) /Q14 (分析法バリデーション/分析法開発) 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。また、富山県薬事総合研究開発センターの講演会や外部評価に協力した。

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、鹿児島大学理学部において、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5年8月8日に、衛研特別講演会として東京大学大学院工学系研究科の一木隆範教授（川崎市産業振興財団ナノ医療イノベーションセンター研究統括兼務）に「細胞外小胞の1粒子精密計測と層別化技術」に関して講演を頂き、マイクロ流路デバイスと散乱イメージングを組み合わせたナノ粒子計測システムや、細胞外小胞の特性評価、分離技術の開発動向と将来展望について議論した。また、令和5年9月26日に開催された2023 ICCP450/JSSX International Joint meetingにおいて、“Current trends in establishment and implementation of new regulatory guidelines related to pharmacokinetics”に関するシンポジウムを企画した。令和5年12月16日に開催された第44回日本臨床薬理学会総会では、「生体試料中薬物濃度およびバイオマーカー分析に関する最新動向」に関するシンポジウムを企画した。

6. その他

厚生労働省薬事・食品衛生審議会、厚生科学審議会、並びにPMDAにおける新有効成分含有医薬品及びバイオ後続品の承認審査及び一般的名称作成に係る専門協議に参画した。また、日本薬局方の改正作業並びに日本薬局方生物製品標準品の品質評価に協力し、第十八改正日本薬局方第二追補案の作成に貢献した。

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）

前年度に実施した目標分析プロファイル設定ケーススタディに関して、各機関で開発フェーズごとの設定

について検討し、製法が未確立な開発初期、臨床試験開始時を想定した開発中期、承認申請を想定した開発後期における目標分析プロファイルの設定の考え方を明らかにした。

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）

2 μmクラス新規粒子標準試料の有用性評価のため、光遮蔽法とフローイメージング法（FI）を使った共同測定を実施し、新規粒子標準試料の光学的特性が反映された結果が得られた。一方でFIで機関間の差異と、粒子径の特性値との差が大きいことが課題となった。分光学的手法を使った微粒子の由来特定について共通試料を使った共同研究を開始し、観察試料の調製方法が課題として挙げられた。

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）

トラスツマブの光照射、中性処理、アルカリ性処理を行った強制劣化試料を作成し、それぞれの試料で生じた変化を電荷プロファイル及びペプチドマップにて評価した。その結果、中性及びアルカリ性処理においては主に軽鎖Asn30にのみ影響していること、また、光照射処理においては、主に重鎖Met255の酸化が関与することが示唆された。

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）

FcRnへの親和性が異なるアダリムマブ改変体と、異なる抗体医薬品製剤を用いて、カラムからの溶出プロファイルの比較を行った。カラムからの溶出プロファイルと、表面プラズモン共鳴法を用いて親和性解析を行った結果を比較した。

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分析の試料調製に目的物質除去法を適用する際の留意点を明らかにした。また、LC/MSを用いたHCP-ELISAの測定能予測法を開発し、有用性を明らかにした。加えてNPD法を用いた網羅的HCP評価技術について検討し、HCP由来ペプチドのピーク選別手順を確立した。

6) 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）

前年度に作成した細胞基材に関する文書を学術誌に投稿して公表した。バイオ医薬品のウイルス安全性に関するICH Q5Aガイドライン改定に伴い、細胞基材の評価に関する教材において追加すべき事項を検討した。

7) 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)

複数MSメーカーとの共同研究結果に基づき、LC/MSシステムの性能評価基準を考案した。また、これまでに構築したMAMを用いて、研究班で創製されたRI標識用リンカー付加抗体の構造特性評価を開始した。

- 8) 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)

酵母により産生されたT細胞誘導性二重特異性抗体のフレームワーク置換体の部位特異的糖鎖解析を行い、フレームワーク置換が糖鎖付加に及ぼす影響を明らかにした。また、酵母で産生されたSARS-CoV2_RBD (Omicron株) の構造特性評価を行い、末端配列及びO結合型糖鎖の不均一性を明らかにした。

- 9) バイオ後続品の品質評価に関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

日本で承認されたバイオ後続品に関し、先行品との差異が報告されている品質特性について調査した。また、バイオ後続品の開発時に用いられる品質比較試験に用いられているロット数や比較評価の方法に関し、海外の動向を調査した。

- 10) 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)

11種類のproblematic HCPについて、LC/MSにより一斉定量するための分析条件を決定した。また、トラスツマブを分析対象として分析法バリデーションを実施し、良好な感度、直線性、真度及び精度が得られることを確認した。

- 11) 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)

国内で流通している先行バイオ医薬品及びバイオ後続品の円偏光二色性のスペクトルデータについて類似性を解析する複数の手法を比較し、妥当と考えられる方法を検討した。FT-IR及びラマン分光法においては、測定条件を最適化した。

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)

抗体薬物複合体のペイロード修飾率を部位毎に評価するための手法を確立する一環として、サブユニットLC/MS分析法を構築した。また、多機関共同研究による応用可能性評価を開始した。

- 2) 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)

WHO国際標準品設定のための国際協力としてNIBSCに送付した抗アダリムマブ抗体10クローンより、協議の上2クローンを選択して大量精製を行った。性質を確認の上、約50 mgと80 mgの抗体を送付した。

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

COVID-19患者試料について各種変異株のスパイクタンパク質に対する抗体価を測定し、武漢株感染後に得られた抗体の交差反応性を評価した。

- 4) 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)

前年度に引き続き、産官学の専門家からなるワーキンググループによる議論をもとに「バイオ医薬品の免疫原性評価に関するガイドライン案」を作成し、意見公募を行った。

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

抗TNF α 抗体医薬品を投与された炎症性腸疾患患者試料のうち抗薬物抗体の陽性検体について中和活性を測定したところ、中和活性陽性の検体が検出された。ただし、疾患活動指標において差は認められず、臨床症状はコントロールされているものと考えられた。

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二追補に収載される生物薬品関連の各条、一般試験法及び参考情報について、告示される日本語版に対応した英語表記の確認を行った。

- 2) 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)

フローサイトメトリー参考情報に関して、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) 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)「分析法バリデーション」およびQ14「分析法開発」ガイドラインの意見公募で得られたコメントに対して修正作業を行い、専門家作業部会

内での最終合意に到達した。

- 4) 生体試料中薬物濃度分析法バリデーションの国際調和に関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

ICH M10「生体試料中薬物濃度分析法バリデーション及び実試料分析」ガイドライン本文及びQ&Aに関して、通知及び事務連絡発出のための日本語訳を作成した。また、ガイドラインの運用に役立てることを目的に、トレーニング用資材を作成した。

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

バイオ医薬品の製造販売承認申請書記載事項に関して、日本独自のシステムである目標値／設定値や変更カテゴリについて、国内の運用実態と国際的整合性を考慮して、ICH Q12調和後における承認事項の在り方を検討した。また、厚生労働省「創業力の強化・安定供給の確保等のための薬事規制のあり方に関する検討会」に参加し、変更管理システムの今後の方向性について議論した。

- 6) 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)

HPLCからUHPLCへの変更事例について、医薬品など変更計画確認申請時に添付する変更計画 (PACMP) のモックアップを作成した。

- 7) 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)

インスリン グラルギンの純度試験を準用し、分離度と各種分析性能パラメータの関連について検討した。p/v、 $\Delta tR/W$ 及びピークキャパシティーは分離度と相関し、分析性能の指標として有用であることが示された。また、ベースライン付近のピーク形状の変化は近接する不純物ピークの含量の評価に影響を与え、p/vは最も良く反応する指標であった。

- 8) 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)

第十八改正日本薬局方第二追補に収載予定であるフローサイトメトリーの参考情報を補足する技術的な情報、特にフローサイトメトリーを用いたバイオ医薬品の生物活性試験の具体的な試験方法や試験成立条件の記載例などを取りまとめ、専門誌へと投稿した。

- 9) 放射性医薬品評価推進事業 (医薬品承認審査等推進費)

放射性医薬品基準の改定に関し、本基準で取り扱う範囲について検討を行った。

- 10) 日本薬局方国際調和推進事業 (医薬品承認審査等推進費)

薬局方の国際調和のために必要な試験法を確立し、データの取得が可能となるよう、必要な設備・体制を整備した。また、日局フィルグラスチム各条に関し、欧米局方の各条との違いを精査し、調和に必要な検討事項を明らかにした。

4. 先端的生物医薬品等開発に資する品質・有効性・安全性評価に関する研究

- 1) 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)

前年度までに得られた抗SARS-CoV-2抗体の結合エピトープと抗体依存性免疫増強の関連に関する研究成果を論文としてまとめ、学術雑誌に投稿した。

- 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、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について、異なるロットの樹状細胞を用いて、MHCに提示されるペプチドの比較を行った。また、改変抗体種を増やした解析も開始した。

- 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)

国立医薬品食品衛生研究所へのクライオ電子顕微鏡の導入、立ち上げを行った。グリッドの作製方法と、電顕本体の冷却からビーム出し、試料ステージの調整、高速フーリエ変換の調整、スリットの調整、絞りの調整を行い、タンパク質の単純撮像まで行えるよう準備した。

- 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)

LYTACの部位特異的修飾体を作製し、修飾部位・修飾数の評価方法を構築するとともに、LYTACの生物活性を評価するための実験系を構築した。

- 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)

研究班で試験的製造された非天然アミノ酸及び環状構造を有する細胞内標的特殊環状ペプチドを分析対象として、安定性評価を行い、ペプチド関連不純物のプロファイルの変化を明らかにした。

- 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開発推進と品質確保に資す

る規制上の推奨事項を示すため、「合成ペプチドの品質評価に関するガイドライン案」を作成し、意見公募を行った。

7) IgA製剤の品質確保に関する研究（一般試験研究費）
経口投与されるIgA製剤の重要品質特性について考察し、品質確保の課題について検討した。

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。

9) 変異型抗体のFc受容体結合に関する研究（一般試験研究費）

変異型抗体のFcR α 親和性とFc γ R親和性を解析し、通常型抗体との比較を行った。

5. 非ペプチド・タンパク質モダリティバイオ医薬品等の品質評価に関する研究

1) 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）

前年度に作成した報告書をもとに、日本における考え方について海外に発信するため、総説を作成して国際誌に投稿した。

2) 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物性評価に関して、複数の間葉系幹細胞（MSC）由来エクソソーム試料について特性評価を行い、ロット間や製造法間で変動の大きい、もしくは小さい指標が存在することが判明した。表面マーカータンパク質の評価法として、新たに導入したナノ粒子用フローサイトメーターを用いた分析法を確立した。生物活性評価においてはタンジェンシャルフローろ過（TFF）試料を用いてPCRによる抗炎症効果の確認（系の確立）、安定性の確認及びELISAとの比較検討を行った。PCRがELISAより鋭敏に測定できる条件の選定、一般的な炎症マーカーであるTNF α に変わる因子の同定をした。また今後は不死化細胞がエクソソーム製剤の産生細胞として多用されることを見越し、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素（hTERT）で不死化したMSCのエクソソームが品質などの評価に使用可能か検討した。脂肪由来の細胞株で抗炎症効果を確認した。

3) 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に対して行われた回復者血漿療法について主として臨床成績と品質の観点から調査を行い、回

復者血漿の品質安全性確保の課題について検討を行った。

4) 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）

抗原とアジュバントが別バイアルの製剤について、動的光散乱法とナノトラッキング解析法（NTA）で測定したところ、試料の希釈倍率が高いほど粒子径が大きく見積もられる傾向が認められた。また、抗原やアジュバントに含まれる大量ナノ粒子がFIによる不溶性微粒子の測定に影響し、不溶性微粒子数が低く見積もられることが判明した。

5) 多発性骨髄腫における細胞外小胞を介した新規免疫調節薬耐性化機構の解明（科学研究費補助金）

薬剤耐性細胞が分泌するエクソソームの薬剤耐性獲得機構への寄与を調べた。内包物に薬剤耐性になると報告のあるマイクロRNAを固定した。がん細胞による悪性化に関わる因子の同定を行った。

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19改正日局に関する審議に参画し、生薬及び漢方処方エキス等の新規収載及び既収載品目各条、及び関連する一般試験法、参考情報等における原案作成に寄与した。また、日本薬局方外生薬規格（局外生規）の次期改訂に向けた検討を主導した。

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6年3月時点で887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検討会（FHH）国連麻薬委員会に部員が専門家として参画した。

さらに、所掌にはないが、国立衛研のミッションのひとつと考え、無承認無許可医薬品の指導取締りに関連して、「医薬品の成分本質に関するWG」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5年4月1日付で内山奈穂子第二室長が生活衛生部長に就任したことに伴い、同日付で伊藤美千穂部長が第二室長併任となった。令和5年7月1日付で花尻瑠璃第三室長が医薬安全科学部長に就任したことに伴い、同日付で伊藤美千穂部長が第三室長併任となった。令和5年9月1日付で増本直子第二室長が着任し、同日付で伊藤美千穂部長の第二室長併任が解除された。

海外出張は、伊藤美千穂部長及び政田さやか第一室長が、WHO-FHH SC2国際会議（2023年9月18～19日、済州島、韓国）に出席した。伊藤美千穂部長がISO/TC249 WG1&2国際会議（2023年11月1～4日、紹興市、中国）に出席、ウォーレシア・パプア域の沈香一種の分布・成分・遺伝資源保全の共同研究に伴い、2024年2月10～13日にインドネシアでの現地調査を行った。田中理恵主任研究官が、国際法中毒学会（the 58th TIAFT meeting：2023年8月25日～9月2日、ローマ、イタリア）及び第10回新規向精神作用物質（NPS）に関する国際会議（the X-International Conference on Novel Psychoactive Substances：2023年11月4日～11月9日、アブダビ、UAE）に出席、発表をおこなった。

業務成績

1. 局外生規2026の発出を目指し、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を検討した。
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」192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。
3. 3種のシルデナフィル構造類似化合物の迅速分析法を作成し、医薬局監視指導・麻薬対策課に報告した。
4. 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、結果を医薬局監視指導・麻薬対策課に報告した。

5. 鑑識用麻薬標品として、令和5年度に新たに麻薬に指定された7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6年3月時点で鑑識用麻薬標準品として179化合物を管理し、依頼に応じて全国の鑑識機関に交付した。
6. 令和5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化合物および包括指定された7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6年3月時点で指定薬物分析用標品として519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。
7. 令和5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化合物および包括指定された7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0628第8号（令和5年6月29日）、薬生監麻発0801第1号（令和5年8月1日）、医薬監麻発0908第1号（令和5年9月8日）、医薬監麻発1102第8号（令和5年11月2日）、医薬監麻発1129第1号（令和5年11月29日）、医薬監麻発0104第1号（令和6年1月4日）、医薬監麻発0125第1号（令和6年1月25日）及び医薬監麻発0313第2号（令和6年3月13日）指定薬物の測定結果等について〕。
8. 麻薬Eutylone及びその構造類似であるカチノン類について、定性・定量分析並びに各薬物の解説を記した分析法マニュアルを作成した。
9. 違法ドラッグデータ閲覧システムについて、引き続き全国の公的分析機関及び海外の公的機関にアクセスを制限して公開した。さらに今年度に新たに指定された化合物について順次データベースに追加して更新作業を行なった。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6年3月時点で違法ドラッグデータ閲覧システムは887化合物2,212製品の情報を掲載し、国内外約400機関が登録している。
10. 麻薬及び乱用薬物に関する情報収集（医薬局監視指導・麻薬対策課及び地方厚生局麻薬取締部）に協力した。特に、令和5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8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、医薬局監視指導・麻薬対策課に

報告した。本報告は、厚生労働省が開催した薬事・食品衛生審議会指定薬物部会において、問題となる薬物を指定薬物に指定するための判断根拠となる科学的データとして提示された。

11. 税関等の公的分析機関から送付された未同定危険ドラッグ成分を含む危険ドラッグ製品について含有成分分析を実施した。
12. 各都道府県より買い上げられた強壮用健康食品について、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、124製品中1製品から医薬品が検出され定量を行った。以上の結果を医薬局監視指導・麻薬対策課に報告した。
13. 各都道府県の協力により買い上げられた瘦身用健康食品30製品について分析を行った。
14. 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、29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。以上の結果を医薬局監視指導・麻薬対策課に報告した。
15. 厚生労働省インターネット買い上げの瘦身用健康食品29製品について分析を行い、6製品から医薬品成分を検出した。
16. 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、本年度買上げたミフェプリストン等6製剤28製品及び昨年度買上げたバラシクロビル等9製剤28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。以上の結果を医薬局監視指導・麻薬対策課に報告した。
17. タクシャ10検体について重金属に関する分析試験を行った。
18. 専ら医薬品に関する情報収集に協力した。
19. 令和4年10月から令和5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。
20. 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。また、これら食品のカンナビジオールの分析法を検討した。
21. メリロートを含むいわゆる「健康食品」における健康被害について、市場流通品を収集し、原因物質のひとつと考えられるクマリンを定量した。
22. 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。
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19改正日本薬局方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、五苓散19検体及び呉茱萸湯8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色について亜鉛の形状や共存する元素による呈色への影響を検討した。
- 4) 生薬の国際調和に関する研究として、第21回FHH Standing Committee会議及び第二分科会（ハイブリッド開催）に参加し、関連する国際共同研究を行った。
- 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回年会に参加し（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、改正の要否について検討を行った。結論が得られた5課題について、局方改正提案を行った。
- 8) 局外生規収載候補生薬プランタゴ・オバタ種皮及びタンチクヨウについて、遺伝子情報に基づく基原種鑑別を行った。
- 9) 日局収載候補生薬キンギンカについて、遺伝子情報に基づく基原種鑑別を行うとともに、類似生薬サンギンカを排除するための規格設定（性状及び純度試験）を検討した。
- 10) 日局収載生薬エイジツについて、性状、遺伝子、成分情報による品質評価を行った。
- 11) 局外生規収載候補生薬トシシについて、確認試験法案を作成するとともに、指標成分の同定を行った。
- 12) 日局収載生薬トウガラシの品質評価のため、中国市場品について、遺伝子情報に基づく基原種鑑別を行い、日局規定種であるCapsicum annuumの他に、C. frutescens, C. chinensisが流通することを確認した。
- 13) チョウトウコウアルカロイドを含む局方生薬の定量法として、定量NMRとHPLCを組み合わせた相対モル感度法を確立し、基準物質についても定量NMRによる最適測定条件を検討し、日局収載原案を作成した。
- 14) 局方試薬1品目について¹Hスピン情報を用いた参照NMRスペクトルによる確認試験法を検討し、日局

収載原案を作成した。また、 ^1H スピン情報に関する日局参考情報追加の原案を作成した。

- 15) 迅速かつ簡便な個別重金属測定法の開発を目的として、エネルギー分散型蛍光X線分析装置を用いて植物由来生薬及び鉱物由来生薬について重金属のスクリーニング分析を行いICP-MSによる測定値と比較し、生薬品質評価への応用可能性を示した。
- 16) 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、TLC確認試験及びHPLC定量法等を検討し、7品目について日局改正案を作成した。
- 17) 官能評価の規格である生薬・生薬製剤の味と色について、味認識装置や測色計等の分析機器を用いて数値化し、五感に代わる品質評価法となり得るかを検討した。
- 18) 生薬分野における日米欧の国際調和を念頭に、生薬試験法<5.01>灰分の灰化温度の検討を行うとともに、生薬各条セネガとゲンチアナのTLCによる確認試験を検討した。

(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)

- 19) 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、特徴的な土壌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。
- 20) 医療用漢方製剤の適用拡大に繋がる効能効果の読替や追加のためのガイドライン案作成を目指し、承認書の効能効果と臨床現場での適用にギャップのある複数処方について、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）を作成した。このうち、抑肝散の認知症周辺症状への新規効能をモデルとして選択し、新規薬効を担保するための薬効連動成分の品質評価法を作成した。
- 21) 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5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7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種の合成カンナビノイド、さらに、新たな危険ドラッグ成分のグループとしてアリールシクロヘキシルアミン2種、ベンゾジアゼピン系化合物1種、aminorex類似体2種であった。

- 2) 令和5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1T-LSDと同定した。
- 3) 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、プレカースー及びプロダクトイオンの精密質量値を取得可能なスクリーニング法を開発し、実際の製品分析に適用した。さらに、キラルカラムを用いて光学異性体の分析法について検討し、製品中の立体異性体含有の実態を明らかにした。
- 4) 令和5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、THCjdの含有を標榜する製品から Δ^8 -THCjdと Δ^9 -THCjdを、HHCPの含有を標榜する製品から9(R)-HHCPと9(S)-HHCPを同定した。
- 5) 令和4年度に入手した天然由来カンナビノイドの含有を標榜する2製品から、それぞれCannabicitran (CBT)、Cannabichromene (CBC) を同定した。
- 6) 危険ドラッグ市場流通品9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4製品からDMT含有植物である*Acacia confusa*又は*Mimosa tenuiflora*のDNAが検出された。また、大麻草 (*Cannabis sativa* L.) のDNAが検出された2製品では、半合成カンナビノイドの人工的な添加が示唆された。
- 7) 大麻取締法等の改正に関し、大麻草の種子の発芽から結実までの栽培試験を行い、研究を進めるにあたり必要となる環境を整備し、栽培や分析等に関する基本的なデータの収集を行った。

(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)

- 8) 大麻草由来カンナビノイド試薬、 Δ^9 -THC及びTHCA (THCA-A) について、 ^1H -qNMR法を用いて純度の測定を検討した。その結果、 Δ^9 -THCは93.04~94.75%、THCAは95.51~96.82%の純度値であった。
- 9) 日本国内に流通する大麻草由来のカンナビノイド、cannabidiol (CBD) の成分含有を標榜する製品について調査した。どのような形態の製品が市場に流通しているか、表示されている含有成分と含量、その他特

徴等について調べ考察した。

(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)

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) 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2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) 日本薬局方収載の生薬の性状、内部形態等について検討した。
- 2) 局方生薬オウレンの自家蛍光について産地により違いがあることを見だし、この原因のひとつに亜鉛が寄与している可能性があり検討を進めた。

(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 安田 智
前部長 佐藤 陽 治

概要

わが国では、既に16品目のヒト細胞加工製品が製造販売承認されているが、令和5年度は、国内の企業とアカデミアによるヒト同種iPS細胞由来ドパミン神経前駆細胞の治験が米国で開始され、国内で開発された細胞加工製品の国際展開も着実に進んでいる。

再生医療等製品は、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。当部は、中でもヒト細胞加工製品及び動物細胞加工製品について、品質と安全性の確保を目指し、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。令和5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。

造腫瘍性関連試験系については、これまでAMED官民共同研究の枠組みにおいて、業界団体である再生医療イノベーションフォーラムの多能性幹細胞安全性評価委員会(FIRM-CoNCEPT)との多施設検証を実施してきたが、残された課題として試験法の国際標準化があった。令和5年度に採択された厚生労働省医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業(内閣府研究開発とSociety 5.0との橋渡しプログラムBRIDGEからの移し替え)においては、国際標準化機構(ISO)の専門委員会TC 276(バイオテクノロジー)の国内審議団体であるFIRM ISO/TC 276国内委員会と協働して、国際プラットフォームでの審議化を目的としたiPS細胞加工製品の造腫瘍性試験法に関する国際標準文書案の策定を行った。またFIRM-CoNCEPTとは、*in vivo*および*in vitro*造腫瘍性試験法の比較検証に取り組み、国際潮流である3Rsの理念に即して*in vitro*試験法の外挿性の検討を行った。

国際連携・協力については、Health and Environmental Sciences Institute (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、細胞加工製品の造腫瘍性評価に関する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多施設バリデーション試験とポジションペーパーの作成に参加し、国内外のステークホルダーと共同で研究を展開した。さらに、国際幹細胞研究学会(ISSCR: International Society for Stem Cell Research)のStem Cell Standards Steering Committeeの委員として、令和5年6月に公表されたISSCR Standards for Human Stem Cell Use in Researchの作成をリードし、幹細胞のゲノム解析のセクションの作成に貢献した。

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5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共同研究機関と共に進め、さらにQbD製造における重要品質特性(CQA)の探索するための体系的アプローチ方法の一つとして間葉系幹細胞加工製

品のポテンシーに特に寄与する細胞亜集団の特定等の解析を行い、関連するバイオマーカー（細胞特性指標）の探索に繋げた。

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5年11月に公表されたステップ4文書の作成に貢献した。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、アジア担当共同座長として次世代シーケンサー（NGS）によるウイルス安全性試験法の性能評価に関する多施設国際共同研究を主導すると同時に、議論に資するNGSデータ蓄積および測定技術の開発をAMED再生医療実用化研究事業の一環として実施している。また、令和4年に米国で初めてブタ心臓のヒトへの移植が実施されたことを受け、令和5年度にAMED医薬品等規制調和・評価研究事業として鹿児島大学を代表とする異種移植の医療への応用を想定した研究が始まり、動物細胞加工製品の品質・安全性に関するガイドライン案の策定作業に参画するとともに、NGSを用いたブタ内在性レトロウイルスの検出試験法を開発を行っている。

また、これまで細胞加工製品の品質・安全性・有効性評価に関しては、各国の規制に拘束力をもつ国際プラットフォームが存在していなかったが、令和5年にICHでCell and Gene Therapy Discussion Groupが組織され、当部も日本の規制側副トピックリーダーとして、細胞遺伝子治療薬のガイドライン化方針の議論に参加している。

人事面では、令和5年4月1日付で、部長である佐藤陽治博士が薬品部長との併任になった。また、同日付でAMED創業事業部規制科学推進課に出向していた河野健博士が第四室室長に復帰した。令和5年7月1日付で、第三室長である安田智博士が部長に就任し第三室長との併任となり、佐藤陽治博士の再生・細胞医療製品部長が併任解除された。令和5年11月1日付で、主任研究官であった黒田拓也博士が第三室長に就任し、安田智博士の第三室長が併任解除となった。

海外出張は以下の通りであった。三浦は、9月7日から12日まで米国・ヒューストン市に渡航し、国際細胞治療学会（ISCT）北米地区会議2023に参加して、ヒト間葉系間質／幹細胞の薬理作用に寄与する細胞亜集団を同定するための新しいツールとして単一細胞RNAシーケンス解析が有用であることを発表した。安田は、9月26

日から30日までイタリア・パルマ市に渡航し、第13回レギュラトリーサイエンス世界サミット（GSRS23）に参加して、iPS細胞由来細胞加工製品の安全性評価について口演を行った。安田は、10月3日から7日まで米国・ワシントンDC市に渡航し、HESIで開催されたCT-TRACS 委員会年次会議に参加して、細胞加工製品の造腫瘍性細胞検出試験法の多施設検証について発表した。三浦は、12月2日から8日までオーストリア・ウィーン市に渡航し、ISSCRウィーン国際シンポジウムに参加して、単一細胞トランスクリプトーム解析によってヒト間葉系幹細胞の血管新生能予測バイオマーカーを同定したことについて発表した。安田は、1月17日から21日まで米国・アーリントン市に渡航して、米国立標準技術研究所（NIST）で開催された米国－日本バイオテクノロジー標準会議に参加し、細胞加工製品の造腫瘍性試験に関するISO標準文書策定について意見交換した。

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、角膜上皮障害等の治療を目的として適用される再生医療等製品（ヒト（同種）iPS細胞由来角膜上皮細胞シート）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。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。

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 医療機器・再生医療等製品安全対策部会の委員を務めた。
- ②薬事・食品衛生審議会 薬事分科会 再生医療等製品・生物由来技術部会の委員を務めた。
- ③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。
- ④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。
- ⑤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。
- ⑥薬価算定組織 保健医療専門委員を務めた。
- ⑦ICH 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。
- ⑧ICH Cell and Gene Therapy Discussion Groupの規制側副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。
- ⑫PMDAの専門委員を務めた。
- ⑬ISO/TC276国内委員を務めた。
- ⑭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。
- ⑮AMED「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。
- ⑯AMED「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。
- ⑰AMED 移植医療技術開発研究事業課題評価委員を務めた。
- ⑱AMED「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。
- ⑲AMED「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。
- ⑳AMED 難治性疾患実用化研究事業課題評価委員を務めた。
- ㉑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。
- ㉒京浜臨海部ライフイノベーション国際戦略総合特区(殷町地区)連携協議会ワーキンググループのメン

バーを務めた。

- ㉓HESI 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。
- ㉔Cellular and Gene Therapy Committee, International Alliance for Biological Standardization (IABS)の委員を務めた。
- ㉕一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。
- ㉖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。

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。

東京医科歯科大学、慶應義塾大学、東北大学、東海大学、および公益社団法人革新的医療開発支援機構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：
*in vitro*評価(混合リンパ球反応試験)系の分析法バリデーションを他の分担研究機関と共同して進め、本プロトコルの更新を行った。また、混合リンパ球反応試験の標準細胞株として、不死化MSCの妥当性についても検討した。また、デジタル実験ノートによる研究開発データの集積を開始した。さらに、ヒトMSCの免疫抑制能に特に寄与する細胞亜集団の探索を行った。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)
- 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：
生体内の免疫反応を模倣したモデルとして、T細胞株(MOLT-4)または単球細胞株(THP-1)の培養系を導入し、MSCとの共培養系のための条件検討を実施した。蛍光タンパク質を発現させる遺伝子をノックインしたMOLT-4を共培養系に用いた結果、画像解析による蛍光タンパク質の発現を指標とした細胞増殖の評価が可能となった。(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：

増殖能が異なるヒトMSCにおいてRNA-Seq解析を実施し、培養期における経時的な遺伝子発現プロファイルの結果を基に、Gene Ontology (GO) 解析を実施した結果、培養早期に増殖能が低下するヒトMSCの細胞株においては、分化・発生、及び、細胞増殖に関わるGO-term関連遺伝子の発現が優位に減少していることが示唆された。(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:

同定した神経分化予測マーカー候補遺伝子ROR2の機能解析、複数のiPS細胞株を用いた再現性確認や異なる神経分化誘導方法における確認等を行い、ROR2を新規神経分化予測マーカーとして用いた原料の規格試験の有用性・汎用性を評価した。当該内容について、Scientific reports誌に発表した。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

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の骨分化能を反映するバイオマーカー候補としてこれまでに同定された複数の骨分化能予測関連遺伝子の品質評価における有用性を検証するために、3つの候補遺伝子の機能解析を行った。それぞれの遺伝子のヒトMSCの骨分化能に及ぼす影響について検討し、それぞれの機能的相互関係についての一部を明らかにした。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

⑥最終製品中の加工細胞の形質転換リスクを惹起する潜在的ハザードとしてのゲノム不安定性を評価するための試験法の開発:

がん抑制遺伝子変異導入細胞株の培養前後における一塩基バリエーション変異 (SNV)、の動的変動を、次世代シーケンサーを用いて定量的に分析し、増殖優位性の程度と全エクソン領域におけるDNA変異の数的変化の相関を評価した。(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:

ヒト末梢血単核細胞 (PBMC) からT細胞を分離し、CAR遺伝子の導入によりCAR-T細胞モデルを作製し、IL-2非依存的細胞増殖特性解析法に供した。本試験法は、ポジティブコントロール細胞を用いた性能評価を実施することにより、CAR-T細胞製品の品質・安全性試験として検証可能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)

⑧エクソソーム製剤の品質管理戦略構築に関する研究:

脂肪および歯髄由来MSCから分泌されたEVを複数ロット調製し、正常軟骨細胞の遊走能に及ぼすEVの影響をスクラッチアッセイにより評価した結果、EV添加により軟骨細胞の遊走能がEVの濃度依存的に増強されることが認められた。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

⑨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:

同定したSALL3と物理的相互作用する転写因子について、WT株、SALL3 KO株 (WTに比べ神経分化効率低下) を用いてヒストン修飾のChIP-Seq解析を行った。取得済みの遺伝子発現プロファイルを用いたパスウェイ解析、上流解析を行うことにより、SALL3と関連のある遺伝子発現調節を解析した。(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加工製品における血管新生能を評価するための*in vitro*ポテンシーアッセイとして、スクラッチアッセイの頑健性・精度について確認し、他の研究分担機関においても同一のアッセイ系が実施可能な体制を整備した。また、MSCにおける軟骨細胞への分化誘導法の準備を開始した。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

⑪国際標準化に資する多能性幹細胞由来細胞加工製品の遺伝的不安定性評価法に関する研究:

ゲノム編集により作製したTP53変異iPS細胞を心筋に分化誘導し、重度免疫不全動物であるNOGマウスに皮下移植し、造腫瘍性試験を行った。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

⑫再生医療等製品 (安全性の評価方法) に関する国際標準化:

iPS細胞由来製品の造腫瘍性試験法の国際標準化を目指し、ISO/TC276国内委員と協働して標準原案の策定を行い、さらに各種の*in vivo*および*in vitro*試験法を実施して造腫瘍性細胞検出能を集約した。ゲノム不安定性については、試験の妥当性の判断に資する標準陽性対照細胞株の作製を行った。(厚生労働科学研究費補助金)

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:

角膜上皮幹細胞疲弊症の治療を目的としたヒト (同種) iPS細胞加工製品の実用化にあたり、TF委員会及びWG委員会をそれぞれ2回開催して、基本的な技術

要件に加えて品質、有効性及び安全性の評価にあたって留意すべき事項について調査及び討議し、「ヒト（同種）iPS細胞由来角膜上皮細胞シートに関する評価指標（案）」を作成した。さらに、昨年度作成した3つの評価指標についてのパブコメに対応し、厚労省・PMDAとWGそれぞれの意見の調整を図り、それぞれ通知が発出された。（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細胞加工製品の非臨床安全性評価に関する試験法開発：

アデノウイルス3型（Ad3）及び11型（Ad11）を感染させた間葉系幹細胞（MSC）から抽出したRNAを段階希釈し、次世代シーケンサー（NGS）の1つであるHiSeqを用いて、Adの検出限界を検討した。その結果、Ad3は 10^6 倍希釈まで検出され、Ad11は 10^5 倍希釈まで検出された。したがって、HiSeqにおける各Adの検出限界が示された。この差は、希釈前のAd感染MSC中のAd由来RNA量がAd11に比べて、Ad3の方が約10倍高かったことに起因し、NGSにおけるウイルスの血清型による影響は少ないことが示唆された。（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：

生物由来原料基準更新案作成ワーキンググループにおいて、業界団体との対話によって明らかとなった生物由来原料基準の諸課題の解決策を議論し、生物由来原料基準更新案として取り纏める作業を進めた。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

③再生医療等製品に関するウイルス安全性評価の国際標準化研究：

再生医療等製品のウイルス安全性試験にNGSを用いた場合の留意点を論文としてまとめ発表した。それを元にAVDTIG内で議論し、国際多施設共同試験を実施することの合意を得た。また、多施設試験用の共通RNAサンプルの調製を行った。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

④混入ウイルスの感染性を推定可能な次世代シーケンサーによるウイルス検出法の開発：

非特異的な核酸分解酵素であるBenzonaseを用いて、粒子中のウイルスゲノムが効率的に検出可能となるBenzonaseの作用条件を検討した。その結果、細胞由来の核酸および遊離のウイルスゲノムを完全に分解することはできなかったものの、ウイルス粒子中のウイルスゲノムの検出に影響を与えることなく、細胞由

来の核酸および遊離のウイルスゲノムを十分に分解する条件を確立した。（科学研究費補助金（日本学術振興会））

⑤移植医療への応用を想定した動物由来臓器の品質・有効性・安全性評価法に関する研究開発：

共同研究先から2種類のブタ胎仔線維芽細胞を提供していただき、PacBioを用いて、DPFブタの全ゲノム配列を決定した。決定したゲノム中に存在するPERV配列を複数同定し、各PERV配列の相同性を評価した。また、ヒトにおける開始コドンと終止コドンの観点から転写・翻訳され得るPERV配列を評価した。（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. 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：

再生医療等製品業界団体（FIRM、製薬協、MTJAPAN）へのヒアリングや検討班による議論等により明らかにした再生医療等製品リスク管理計画（RMP）指針作成にあたっての課題・留意点を基に作成したRMP指針素案について、規制当局との協議及び検討班での議論を進めて改訂を重ね、「再生医療等製品リスク管理計画指針（案）」を作成した。（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核酸・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、核酸・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、第三室において新しい作用機序を有する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。

人事面としては、令和5年3月31日付で鈴木孝昌第四室長が定年退官し、これに伴い令和5年4月1日付で築茂由則主任研究官が第四室長に昇任した。また、令和5年4月1日付けで内田安則博士が主任研究官として採用された。また、同日付けで佐々木澄美博士が非常勤職員として採用された。客員研究員、研究生については、以下のとおりである。降旗千恵客員教授（青山学院大学）：客員研究員として引き続き共同研究に参画。西川可穂子教授（中央大学）：客員研究員として引き続き共同研究に参画（令和5年6月15日まで）。山本真梨子氏（東京理科大学大学院薬学研究科）：研究生として引き続き研究に従事。

特記事項として、山下拓真研究員が日本薬学会の2024年度長井記念若手薬学研究者賞を受賞した（令和6年3月28日）。

業務成績

令和5年度の当部職員の業務成績を以下に列举する。

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の審議に協力した。

厚生労働省先進医療会議技術専門委員として、先進医療会議の審議に協力した。

（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、マイコプラズマ否定試験検討WG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、ゲノム創薬基盤推進研究事業科学技術調査員として、課題の評価及び助言を行った。また、再生医療実用化研究事業、再生・細胞医療・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。

文部科学省科学技術・学術審議会専門委員として、生命倫理・安全部会ヒト受精胚等を用いる研究に関する専門委員会の審議に協力した。

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：*in vivo*ゲノム編集によるオフターゲット変異の評価法及び評価手順を提示するため、種々の培養細胞において生じるオフターゲット変異の違い等について検討を行った。また、ウェット検証の結果及び文献調査の結果を基に、*in vivo*ゲノム編集によるオフターゲット変異の予測・評価法について、技術的考慮事項をまとめた。（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CIamp-seqの確立：ゲノム編集により生じる極めて低頻度の変異配列を優先的に増幅・検出するため、モデル鋳型DNA（野生型配列）と完全相補結合する化学修飾オリゴDNA群を設計し、野生型配列及び変異型配列の核酸増幅抑制効果に及ぼす影響を解析した。これにより、野生型配列の増幅を選択的に抑制するオリゴDNAのデザイン（修飾核酸の配置）を明らかにした。（科学研究費補助金（文部科学省））

3) 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：デジタルPCRを用いたAAVベクターの含量測定法について、そのデータの信頼性に係る前処理の条件を明らかにした。この知見を踏まえて標準プロトコルを作成し、国内15機関で多施設共同検定を実施した。検定の結果から、デジタルPCRを用いたAAVベクターの含量測定法の精度等の現状や安定し

た測定値を取得するための留意点等をまとめ、関係機関に公表した。(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))

- 4) AAVベクターを用いた遺伝子治療用製品の安全性評価法に関する研究: AAVベクターを用いた遺伝子治療用製品の肝毒性の予測・評価法確立に向け、*in vitro*評価系に適した細胞株のスクリーニングを行うとともに、マウスに対するモデルAAVベクターの投与条件を決定した。(医療研究開発推進事業費補助金((国研)日本医療研究開発機構/遺伝子・細胞治療研究開発基盤事業))
- 5) 遺伝子治療用製品の細胞内動態制御機構に関する研究: 遺伝子治療用製品が細胞内に導入された後に核内に移行するメカニズムを解析するため、核内移行に関与する分子群を特定するための実験系の構築を行った。(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-S12(遺伝子治療用製品の非臨床生体内分布の考え方)と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WGに参画した。S12は和訳版が国内通知として発出された。Q5A(R2)は、Step4文書案とその和訳案に対して修正点を指摘し、最終版に一部反映された。(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再生医療等安全性確保法の適用と運用および公衆衛生上の安全性の確保に向けた調査研究: 遺伝子改変された異種臓器移植により発生しうる人獣共通感染症や種のバリアを超えた感染成立のリスク、臓器移植後のモニタリング、関連する現行法における課題等を議論し、異種臓器移植を再生医療等安全性確保法下で臨床研究として実施する際の具体的な対応案をとりまとめた。また、平成27年度に異種細胞移植を念頭にまとめられた「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」の改定案を作成した。(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: 国際医薬品一般名(INN)とINNの命名に用いられるステムに関する研究として、核酸医薬品、再生医療等製品、ワクチンの国内外の承認品目及び申請中の製品をステムにより分類し、化学構造や作用機序、対象疾患等に関する調査結果をまとめた。化学薬品、生物薬品に関する同様の調査結果と合わせて書籍用原稿を作成した。(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: 同種細胞・オルガノイド移植時の免疫拒絶回避・生着促進を目的として、血管内皮前駆細胞から*in vivo*での血管床の形成を試みた。高い免疫制御能と抗炎症応答性を持つ新規血管内皮前駆細胞(sEPC)をマトリックスと共に*in vivo*に埋植したところ、sEPCは高い血管誘導活性・血管床形成能を示し、その有用性が確認された。(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: 毒性発現に種差があることが知られる核酸医薬の毒性評価系として、ヒト肝キメラマウスを用いた肝毒性評価系を構築した。また、本評価系が通常の動物を用いた非臨床試験では検知できない肝毒性を高い確度で予測可能であることを実験的に示した。(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/先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業))
- 2) アンチセンス医薬による自然免疫活性化の新規機序の解明と評価・低減手法の開発: 独自に見出した「アンチセンス医薬の自然免疫活性化の評価に適したヒト培養細胞株」に対して、転写因子応答性レポーター遺伝子を導入し、自然免疫活性化をレポーター活性として検出可能な評価細胞株を樹立した。(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原薬の品質評価として、全長mRNA含有率及び二本鎖RNA含量を評価する際の留意事項の明確化に資する基盤データを取得した。また、mRNAの高次構造と炎症原性の関連を検証するためのモデルRNAの製造及び分析を進めた。(医療研究開発推進事業費補助金((国研)日本医療研究開発機構/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分子について、その機能ドメインを明らかにするため、アミノ酸配列を置換した一連の変異タンパク質を発現する細胞の構築を進めた。(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: 本研究で開発する高病原性インフルエンザウイルスを対象としたmRNAワクチンについて、品質評価等に関する情報の提供及び品質評価の考え方に関する助言を行った。(医療研究開発推進事業費補助金((国研)日本医療研究開発機構/先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業))

- 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）：核酸医薬に含まれる目的物質由来不純物のオフターゲット評価の必要性を検証するため、不純物の中でも最もオフターゲット作用の発現が懸念されるヌクレオチド欠損体／付加体に着目した遺伝子発現変動解析を行い、不純物により実際にオフターゲット作用が生じることを実験的に示した。（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／次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業））
- 7) 国産新型コロナウイルスワクチン等品質確保事業：凍結融解がmRNAワクチン（mRNA含有脂質ナノ粒子製剤）に与える影響を解析した。その結果、凍結融解を繰り返してもmRNAの鎖長分布には大きな影響はないが、培養細胞に発現させた際のタンパク質発現が徐々に低下することを見出した。その他の研究の結果も踏まえ、本研究により、mRNAワクチンの品質評価においては、機器分析による評価に加えて、生物学的評価の実施が望まれることを実験的に示した。（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医薬のシード配列に依存するオフターゲット作用（主に翻訳抑制）が、実際に生体においてどの程度起こるかを検証するため、当該検証に適した配列特性を有するsiRNA群を意図的に設計・合成し、培養細胞を用いて最適配列の選別を行った。（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：モデルmRNAを作製し、キャピラリーゲル電気泳動を用いて全長mRNA含量率の解析を行った。今後、これらの基盤データを本邦におけるmRNAワクチンの研究開発に広く活用するため、当該研究班で構築されるデータベースに格納する。（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：一本鎖あるいは二本鎖の核酸を感知する核酸免疫シグナル経路の活性化を検出するための実験系、および生体膜環境を形成するタンパク質の発現抑制系を構築した。（科学研究費補助金（文部科学省））
- 11) 細胞内環境応答・崩壊性を有する脂質材料を基盤とした低起炎性mRNAワクチンの開発：本研究で開発するmRNAワクチンについて、mRNA原薬の品質評価に関する技術及び情報の提供、ならびに品質評価の考え方に関する助言を行った。（医療研究開発推進事

業費補助金（（国研）日本医療研究開発機構／ワクチン・新規モダリティ研究開発事業））

- 12) ユビキチンリガーゼを標的としたアンチセンス核酸の安全性評価：ユビキチンリガーゼを標的としたRNA分解型アンチセンスの設計にあたり、オフターゲット毒性の回避に関する技術・情報提供を行った。（一般試験研究費（基盤的研究費等試験研究費））

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：ターゲットプロテオミクス技術を用いた新規オフターゲット評価系について、再現性よく内在性タンパク質を定量できること、また、定量の精度が高いことを実験的に示した。（医療研究開発推進事業費補助金（（国研）日本医療研究開発機構／創薬基盤推進研究事業））
- 2) 中分子ペプチド医薬品の品質及び安全性評価に関する研究：細胞内を標的としたペプチド医薬モデルについて、ペプチドの立体構造に由来する毒性が生じるケースがあることを見出した。（医療研究開発推進事業費補助金（（国研）日本医療研究開発機構／医薬品等規制調和・評価研究事業））
- 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：タンパク質分解医薬の新規モデル化合物について構造活性相関の解析を行い、当該化合物が特定のE3リガーゼを利用するために必要な化学構造特性を明らかにした。（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抗体薬物複合体を開発した。（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））

4. 診断用医薬品の品質・有効性に関する研究

- 1) COVID-19等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について、プライマー間相互作用やヒト核酸－プライマー間の相互作用により、偽陽性あるいは偽陰性が比較的高い頻度で生じることをウェット検証により見出した。（医療研究開発推進事業費補助金（（国研）日本医療研究開発機構／医薬品等規制調和・評価研究事業））
- 2) 体外診断用医薬品性能評価促進等事業：今後の新興感染症の発生に備え、緊急時に入手困難な臨床検体の代替として、核酸増幅検査薬の性能評価に利用可能な疑似臨床検体（マトリックス＋スパイク物質）の開発

を進めた。今期は具体的には、ウイルスRNAをスパイクしても分解されない、血清由来マトリックスの試作品の開発を完了した。（医薬品承認審査等推進費（厚生労働省））

- 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（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の検出にあたり、検出感度の高いプライマーの選別方法を構築した。（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

医療機器部は、医療機器及び医用材料等の品質、有効性及び安全性を確保するため、それらの化学的・物理的特性、機械的安定性、生体適合性等に関する業務を行うと共に、医療機器の試験的製造、検査、規格・基準の策定に関する業務を実施している。また、保有する知識や技術を活かして、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、並びに国内で流通する医療機器の買上検査を実施している。

令和5年度は、研究活動としては、主に1) 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、2) 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、3) 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、4) 医療機器の感作性試験動物実験代替法の高度化と標準化に関する研究、5) 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に取り組んだ。また、マイクロニードルと脱細胞化生体組織を活用して再生医療の補完機能を果たす医療機器に係る有効性・安全性等の評価方法の開発や医療機器・医用材料の耐久性・疲労・寿命に関する研究においても成果を挙げた。加えて、医療機器以外にも、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や、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にも取り組んだ。

調査研究では、医療ニーズが高く実用可能性のある新

規技術を活用した次世代の医療機器の品質、有効性及び安全性を科学的根拠に基づいて適切かつ迅速に審査するための道標となる評価指標である「次世代医療機器評価指標」として、1) 半月板修復再建用医療機器、2) 脱細胞化組織利用機器、3) 包括的高度慢性下肢虚血用医療機器に関する調査研究を実施し、1) 及び2) につき評価指標案を取りまとめた。その他、SaMD (Software as a Medical Device) 米国調査及び国内制度整備事業、開発が困難な小児用医療機器の実用化推進事業及び再製造SUD基準策定等事業についても実施した。

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にて閣議決定に従い単年度の取り組みで作成した「医療機器サイバーセキュリティに関する不具合等報告の基本的考え方について」が令和6年1月に通知として発出された。また、医療機器部が複数年にわたり注力してきた再製造SUD基準策定事業の成果として、令和6年2月14日に開催された中医協総会（第584回）において、再製造単回使用医療機器（特定保険医療材料に限る。）を手術に使用した場合に、再製造単回使用医療機器使用加算として保険点数を加算する。」との内容が新設された。

海外出張は以下のとおりであった。宮島は、令和5年9月にリュブリャナ（スロベニア）で開催されたEuroTox2023に参加し、医療機器の皮膚感作性に関する*in vitro*評価系の開発に関する研究成果を発表した。山本、中岡は、令和5年10月にAI/ML-SaMDに関する情報収集を目的に、シルバースプリング（米国）のFDAを訪問した。山本、中岡、宮島、加藤は令和5年10月にアーリントン（米国）で開催されたISO/TC194総会に出席し、医療機器の生物学的評価手法に関する国際標準化文書策定に参画した。迫田は、令和6年1月に、人工関節摺動面材料の新規デラミネーション試験法の国際標準化に向けた協力体制の構築を目的に、リーディング（ドイツ）及びロンドン（英国）の関係機関を訪問した。

人事面では、令和5年4月1日付で林美和氏と長谷川千恵氏が非常勤職員として再採用された。

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するのみならず、コロナ禍以降初めて開催された米国での対面式会議に参加すると共に、医療機器の生物学的安全性に関する基本的考え方に関する標準を作成するためのWG 1会議を東京で主催した。ISO/TC 150国内委員会では、日本が幹事国を務めるISO/TC 150/SC 7（再生医療機器）の運営及び業務も行った。

2. 国内規格・基準

一般社団法人日本歯科商工協会が作成した8件の医療機器承認基準原案を確認し、これらを規格・基準原案とした。加えて、承認基準1件、認証基準4件の改訂及びチェックリストの改訂398件に携わった。

3. シンポジウム及び学術集会等の開催

本邦におけるSaMD、特に機械学習（ML）利用SaMDの開発状況共有と産学官関係者の意見交換を目的として、令和5年9月21日に第3回SaMD産学官連携フォーラム（主催：厚生労働省、経済産業省）を開催した。本フォーラムでは、産学官関係者による現状把握と総合討論を介した課題共有を行うと共に、アンケートを実施して今後期待されるSaMDのあり方やそのための課題等の把握を試みた。また、令和6年2月7日、「プログラム医療機器の海外展開における現状と課題について」と「AMEDの産学官SaMD支援施策について」の2テーマについて議論したSaMD産学官サブフォーラム2024（主催：厚生労働省、経済産業省、国立研究開発法人日本医療研究開発機構）の運営に協力した。医療機器部は第3回SaMD産学官連携フォーラムの開催にあたり、事務局を務めた。

また、山本は日本薬学会関東支部の第48回学術講演会（2023年10月14日）の実行委員長を務めた。

医療機器部ホームページ上に「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13件の相談に応じた。令和5年9月8－10日に開催された第71回日本心臓病学会学術集会、並びに令和5年11月9－11日に開催された第61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、東京医科歯科大学、千葉工業大学、北海道大学大学院医学研究科、昭和大学薬学部、崇城大学大学院工学研究科応用生命科学科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。

5. 試験検査への対応

厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課から依頼された試験検査として、再製造SUDの清浄性を残留エンドトキシン量に基づいて評価し、薬事承認事項への適合性を判定した（令和6年2月29日報告）。

研究業績

1. 医療機器の感作性試験動物実験代替法の高度化と標準化に関する研究

1－1 医療機器のin chemico感作性試験に関する研究：感作性応答のKey event（KE）1の評価法であるAmino acid Derivative Reactivity Assayについて、医療機器評価用に試験系を改変した。陽性対照材料を利用して改変in vitro試験法の評価を進めたと共に、光感作を評価できる手法について検証した。（医療研究開発推進事業費補助金）

1－2 医療機器の感作性試験に用いる新規標準材料開発に関する研究：感作性が報告されている加硫促進剤を過剰に含んだイソプレンゴム材料を試作したが細胞毒性が強かったため、母材そのものの選定を実施した。イソプレンゴム及び可塑剤にTOTMを使用したポリ塩化ビニルは一部試験系で陽性を示したが、低軟化点を有するポリエチレンは陰性だったことから当該材料を母材の第一選択肢として検討を進めることとした。（医療研究開発推進事業費補助金）

1－3 医療機器のin vitro感作性試験に関する研究：感作性応答のKE 2のEpiSensAについて、感作性物質を含有する2種類のポリウレタンシートの生理食塩液及びゴマ油抽出液を用いて暴露量を変化させ、遺伝子発現及びばす影響について検討した。溶媒対照においても暴露量の増加に伴うCt値の変化が観察された。（医療研究開発推進事業費補助金）

2. 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

2－1 残留物質の同定及び評価に関する研究：界面活性剤処理、高水圧処理に加えて凍結融解処理を施した脱細胞化処理組織における残留物評価を実施した。LC/MSによるプロテオーム解析の他、イムノアッセイによる炎症性サイトカイン及び血管組織関連糖蛋白質の組成変動を調査した。（医療研究開発推進事業費補助金）

2－2 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：マクロファージ様細胞であるTHP-1のみならず、ヒト末梢血単核細胞から作製された不死化ミエロイド系細胞であるaMylcを用いてマクロファージ様細胞の分極状態を免疫染色で検出す

ることを試みた。その結果、活性型であるM1を検出できる抗体候補を見出すと共に、抑制型であるM2を効率良く検出できる抗体との二重染色が可能となる条件を見出した。また、aMylc細胞の方が染色状態が良好となることも明らかになった。（医療研究開発推進事業費補助金）

2-3 生物学的安全性評価の問題点抽出と解決に関する研究：試験対象を高圧処理による脱細胞化ブタ大動脈組織とし、原理の異なる細胞毒性試験を4つ（1：コロニー試験、2：WST法、3：ニュートラルレッド法、4：Elution法）を実施した。Elution法において、従来の試験プロトコル及び評価基準では他の3試験と異なる判定になることが判明した。（医療研究開発推進事業費補助金）

2-4 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、サンプル採取位置による影響を確認した。また、界面活性剤を用いた脱細胞化処理による力学特性への影響を評価した。（医療研究開発推進事業費補助金）

3. 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

3-1 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、今年度も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などに資する実証研究の実施とその状況管理を行った。その結果、特定の追加学習方式においてバイアスが生じることが明らかとなった。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の進捗管理を行うと共に、市販後学習における留意点に関する調査を実施しその整理を行った。（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：再構築ヒト角膜モデルであるLabCyte CORNEA-MODELを用いる細胞毒性評価法のフィージビリティを確認した。本法では、zinc diethyldithiocarbamateやzinc dibutyldithiocarbamateを含有する標準陽性対照物質を用いて、炎症誘発性サイトカインを指標とした。（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：本研究で改良して実使用条件を模倣した環境での測定が可能となった振子式摩擦係数測定装置を利用して種々のCLの摩擦係数を測定すると共に、顔料の含有に伴い摩擦係数が増加したカラーCLなどの表面状態を種々の装置を用いて観察した。その結果、色素包含により摩擦係数が増加したカラーCLの表面粗さが色素不含有のCLより高くなっていることが示唆された。また、無色のCLにおいても摩擦係数と表面粗さとの関連性を示唆する結果が得られた。（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：N-ニトロソ化合物及びアゾキシ化合物群を検出できる試験法の条件検討を進めた。また、医療機器基材からのN-ニトロソ化合物の評価能を検証した。（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：Genapol-X080（Genapol）含有モデルCL、市販品であるカラーCL及びセンサー内蔵型レンズの刺激性評価をRhCEを利用した*in vitro*試験で検証したところ、当該試験が再現性良く刺激性を評価できることが確認された。一方、当該試験では1% Genapol含有モデルCLでは刺激性有と判定、0.5% Genapol含有モデルCLでは刺激性無と判定されたのに対して、*in vivo*試験では1% Genapol含有モデルCLでも陰性と判定されたことから、当該試験の方が感度が高く、動物実験代替法として有望であることが示された。（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を含有させたCL型標準材料の生理食塩液及びゴマ油抽出液を用いて家兎眼刺激性を実施し、*in vitro*評価法との相関性を評価した。RhCEモデルを用いた眼刺激性試験に比べて刺激性が低く、本標準材料においては、RhCEモデルの感度が高いことが示された。（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：センサー内蔵CLの複数部位にて荷重負荷と機能不全にいたるまでの回数の関係性を評価しSN曲線を確認し、荷重負荷に機能不全になる可能性を確認した。また、機能不全になったサンプルの内部破壊構造をX線CTにて確認した。（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：新規摩擦試験法の開発に関する研究、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及び家兎眼装用試験に用いる試料（標準材料）を提供した。

(医療研究開発推進事業費補助金)

5. 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

5-1 再製造SUD基準策定に関する研究：再製造SUDの普及活動の一環として、試験研究を実施すると共に、成果を公表した。普及活動の一環として昨年度アンケート調査結果を整理すると共に、問題点を抽出し、検討班で議論した。その結果、診療報酬改定において再製造SUD使用による加算を新設できた。また、関連団体と連携した活動を実施した。(医薬品審査等業務庁費)

5-2 半月板修復再建用医療機器の評価指標に関する研究：前年度の調査結果を反映し、評価指標を作成した。(医薬品審査等業務庁費)

5-3 脱細胞化組織利用機器の評価指標に関する研究：昨年度の調査研究及び討議結果を踏まえ、ワーキンググループ(WG)、タスクフォース(TF)で非臨床及び臨床評価項目を精査し、脱細胞化組織利用機器の評価指標案を作成した。(医薬品審査等業務庁費)

5-4 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5年度JIS規格及び適合性認証基準等原案作成事業では、JIS規格8件を作成した。また、医療機器承認基準等原案検討委員会などへの参画を通じて、承認基準1件、認証基準4件の改訂及びチェックリストのみの改訂398件に寄与した。(医薬品審査等業務庁費)

5-5 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)

5-6 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磁気共鳴下における発熱試験の実施及び文献調査の結果を踏まえて、日本医学放射線学会、日本磁気共鳴医学会、日本不整脈心電学会において共同文書の改訂が進められた。誤接続防止コネクタの国内導入に係る安全対策に関して、神経麻酔分野のコネクタ切替え時の状況の把握と課題の抽出、対応案について討議し、提言案をまとめた。医療機器サイバーセキュリティの市販後安全対策に関して、海外の規制状況調査及び不具合報告事例調査の結果を踏まえて、提言案を取りまとめた。(厚生労働科学研究費補助金)

5-7 包括的高度慢性下肢虚血用医療機器の評価指標

に関する研究：平成25年の次世代事業通知「重症下肢虚血疾患治療用医療機器の臨床評価」発出以降に生じた対象疾患の用語及び定義の変更内容、新たに設けられた疾患分類などを確認するため、招聘した委員による講演及び討議を行うなど、改訂作業における留意点の整理に資する調査を実施した。(医薬品審査等業務庁費)

5-8 SaMD米国調査及び国内制度整備に関する研究：FDAのSaMD審査担当者と面談して、米国の現状及び今後の展開について方針などを直接確認することで、国内規制において参考となる情報を得た。また、認証機関の協力を得て、国内におけるSaMDの認証品目数及び認証に要した期間を調査し、その結果を取りまとめた。更に、SaMDにおける現状及び課題を産官学で共有するため、9月21日に第3回SaMD産学官連携フォーラムをハイブリッド形式で開催し、対面式参加者212名、Web参加者1541名を集めた。(医薬品審査等業務庁費)

5-9 開発が困難な小児用医療機器の実用化推進に関する研究：先天性心疾患用のステントの申請用評価において非臨床試験実施時の留意点について、数値計算を用いる場合も含めて取りまとめた。また、開発企業へのヒアリングにて、FDAでの要求事項を確認し、今後の評価の効率化案について検討を実施した。更に、非臨床評価系として、右室循環系の循環動態を模擬した評価系の構築を検討した。(医薬品審査等業務庁費)

6. 医療機器、医用材料、医薬品等の品質及び安全性評価法等の開発に関する研究

6-1 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：粒子サイズや薬物搭載量が異なるリポソームをモデルとして遠心フィールドフローフラクシオネーションによる評価法を開発し、市販医薬品やコロナワクチンを評価した。得られた成果を雑誌に投稿済。また、ポリリジン修飾モノリスカラムによるコロナワクチンなどの脂質ナノ粒子の評価法を開発した。(医療研究開発推進事業費補助金)

6-2 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た。世界初でイトラコナゾールなどの難水溶性薬物中の低分子ニトロソアミン類をLC-UVで一斉高感度定量できる前処理法を開発し、論文報告した。さらに本法を基に

- したLC-MS/MSによる世界最高感度の分析法の開発に取り組んだ。(医療研究開発推進事業費補助金)
- 6-3 国際標準化獲得に向けた支援および戦略策定に関する研究：産官学メンバーからなる医療用マイクロニードル(医療用MN)のコンソーシアムを結成した。本コンソーシアムにて医療用MNの評価に係る国内ガイドランス案の作成を今後の成果目標として設定した。米国を中心とする医療用MNの臨床試験を含む開発状況、特許さらには国際標準に係る情報を調査した。また、国際競争上、重要な国際標準化活動(日本発の国際標準提案など)を対象に、必要経費(審議参加国への対応に係る調査研究、国内委員会の開催経費、国際会議への参加経費、国際標準形成過程に必要な追加データ取得などの経費など)を支援した。(厚生労働科学研究費補助金)
- 6-4 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の評価するため、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。(厚生労働科学研究費補助金、一般試験研究費)
- 6-5 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、その成果を論文化した。(厚生労働科学研究費補助金、一般試験研究費)
- 6-6 ホウ素中性子捕捉療法用中性子照射装置の中性子ビーム特性評価の標準化に関する研究開発：関係者と検討班を設立し、中性子特性評価ガイドライン作成に向けた議論を進めた。(医療研究開発推進事業費補助金)
- 6-7 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：医療機器の対照材料を用いたDST除外規定成分の検出において確立したLC/MS分析法に加えて、GC/MSによる一斉試験法の開発を検討した結果、妥当性評価試験により良好な室内再現精度が得られた。(医療研究開発推進事業費補助金)
- 6-8 刺激性試験動物実験代替法の性能評価に関する研究：当該RRS結果を取りまとめ、JaCVAMへの報告書を提出した。また、当該モデルのISO 10993-23(irritation test)への収載を目指し、TC194アーリントン会議で当該RRSの結果を報告した。(一般試験研究費)
- 6-9 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)
- 6-10 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)
- 6-11 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：新規に導入されたマイクロCTを用いて、約10 μm の空間分解能で形態的情報を取得するための方法を検討した。(一般試験研究費)
- 6-12 医療機器の清浄性評価のための色情報を利用した定量的イメージングに関する検討：現在のガイドラインが示す清浄性評価法では、回収溶媒中に抽出されたタンパク質量を定量するが、熱凝固によって器材に固着し残留する汚れについては、タンパク質が溶解せず、現状の評価法では十分に評価できないことがわかった。(厚生労働科学研究費補助金、一般試験研究費)
- 6-13 管腔組織におけるデバイスからの作用力評価系の構築とデバイス選択指針の検討：狭窄条件として、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した。(文部科学省科学研究費補助金)
- 6-14 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：カテーテルシミュレータを構築する上でのフィルムセンサの課題を抽出し、対応策を検討した。(文部科学省科学研究費補助金)
- 6-15 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：解析症例数を増やし、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、医療研究開発推進事業費補助金、一般試験研究費)
- 6-16 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)
- 6-17 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係る実施基準の作成に向けた支援を実施した。(文部科学省科学研究費補助金)
- 6-18 有限要素解析を用いた大腿骨骨幹部骨折の荷重開始時期と荷重量の予測評価方法の開発：骨折部の骨の物理特性の変化を経時的に評価する方法を検討した。(文部科学省科学研究費補助金)
- 6-19 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：薬剤透過性など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、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)

金，一般試験研究費)

6-20 人生100年時代に応えるインプラント材料の探索：赤外分光光度計を用いた測定に基づく脂質指数を提案し，これを用いた脂質収着量の評価と，新規材料劣化評価法の妥当性に関するデータを取りまとめ，論文発表した．様々な材料劣化評価法を比較検討するための試験を開始した．(文部科学省科学研究費補助金)

6-21 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の感度，頑健性，再現性に関する論文を投稿した．ISO/TC 150/SC 1/WG 5会議にて，提案内容に関する討議を行った．ドイツ及びイギリスを訪問し，関係者に国際標準化に向けた協力依頼を行った．(医療研究開発推進事業費補助金，一般試験研究費)

6-22 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：これまでに開発した透明石灰化病変モデルに対して臨床で用いられる冠動脈用non-compliantバルーンでの拡張を実施し，石灰化の破壊現象を模擬する病変モデルの作製技術が確立できた．(文部科学省科学研究費補助金)

6-23 右心室組織ハイブリッド循環シミュレータを用いた新たな三尖弁治療デバイスの提案：健常者のCTデータから右心室内腔の形態的特徴を抽出した弾性右心室モデルを作製し，ブタ三尖弁を縫着した組織ハイブリッド型右心室モデルを開発した．また，開発した右心室モデルを空気圧駆動により拍動させ，右心血行動態を模擬する循環シミュレータを構築した．(文部科学省科学研究費補助金)

6-24 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など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)

6-25 補助人工心臓技術を組込んだ体外心臓灌流による長時間心機能保存：体外心臓灌流(EVHP)時の心臓の挙動を，超音波診断装置を用いてリアルタイムに観察可能な実験装置を試作した．試作機に経食道超音波プローブを組み込み，EVHP中の四腔像をリアルタイム取得することに成功し，長時間の観察に向けた装置の改善点の抽出が行えた．(文部科学省科学研究費補助金)

6-26 外科術後のリンパ節検索の適正化を目的とした脂肪除去技術の研究開発：外科術後の摘出標本における組織学的リンパ節検索を高効率化する機器を開発し，がん患者の適切な病期進行度の診断に資する評価法を提案するため，高効率脂肪処理装置のプロトタイプ機を開発した．開発機器を用いた酵素・超音波・攪拌の組み合わせによって，脂肪除去の時短化・効率化を実証できた．(文部科学省科学研究費補助金，一般試験研究費)

生活衛生化学部

部長 内山 奈穂子

概 要

生活衛生化学部は，生活環境中に存在する有害物質による健康影響を未然に防ぎ，暮らしの安全を図ることを使命に，室内空気，大気，上水，環境水に含まれる汚染化学物質及び自然派生物質，化粧品・医薬部外品及びそれらの原料並びに家庭用品に含まれる有害物質に関する試験及び検査並びにこれら規格及び基準策定に必要な研究を行っている．第一室は，化学物質による室内空気汚染の実態調査と汚染物質の発生源及び要因解明，並びに経気道曝露評価に係る研究，第二室は，化粧品及び医薬部外品中の不純物やアレルギー性物質，並びにそれらの基準規格に係る調査研究，第三室は，水道水や水道原水に混入する恐れのある化学物質の検査方法の開発と実態調査，及びその基準策定に資する研究，第四室は，家庭用品中の有害物質の分析法開発および基準策定に必要な試験研究を所掌業務として行っている．また，化学物質の種類や研究手法などで複数の室が関係するような課題については，それぞれ協力して対応に当たっている．

室内空気関連では，全国24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原案作成要領(案)を作成し，改正要望の別紙として事務連絡された．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・提案した試薬の調製量や採水容器の材質に関する規定等が新たに収載された．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更新・追加し，生活衛生化学部の

Webサイト上で公開した。

家庭用品関連では、平成29年度より引き続き厚生労働行政推進調査事業として「有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律（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、家庭用品規制法における検討対象物質選定スキーム案作成のための情報収集等を行った。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、令和5年6月30日付で秋山卓美第二室長が辞職した。令和5年12月1日付で、久保田領志主任研究官が第二室長に昇任した。客員研究員として当部の前部長である五十嵐良明氏（国民生活センター）及び当部の前第二室長である秋山卓美氏（医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団）を新規に受け入れると共に、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。

酒井信夫第一室長はISO/TC146/SC6（Air Quality/Indoor Air）国際会議（令和5年9月、イタリア・ローマ）にWG20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）化学物質による健康被害のリスク評価におけるエクスポソームの有用性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（24機関）と共同で行い、一般居住住宅（96軒）における揮発性有機化合物（53化合物）の汚染状況を明らかにした。（厚生労働省医薬局医薬品審査管理課化学物質安全対策室）

（2）国内市場に流通するカーテン製品についてJIS A 1901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。（厚生労働省医薬局医薬品審査管理課化学物質安全対策室）

（3）室内濃度指針値の改定等を検討する化学物質についてリスク評価を実施した。（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) 国設自動車排ガス測定局の管理運営

東京都内3カ所（霞ヶ関、新宿御苑、北の丸公園）の国設自動車排出ガス測定局において、二酸化硫黄、窒素酸化物、オキシダント、一酸化炭素、炭化水素、浮遊粒

子状物質及びPM 2.5の常時監視を実施した。（環境省水・大気環境局環境管理課環境汚染対策室）

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

配合禁止成分（カドミウム化合物、水銀及びその化合物、ストロンチウム化合物、セレン化合物）を総量として評価するマイクロ波分解-誘導結合プラズマ質量分析法を用いた試験法を検討し、確立した。認証標準物質を用いた妥当性評価試験を実施し、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原案作成要領（案）を作成し、改正要望募集の別紙として事務連絡された。約1000ある要検討課題を重要度や困難度、改正時期や通知の要不要で分類し、医薬部外品原料規格検討連絡会議にて議論した。（厚生労働省医薬局医薬品審査管理課）

3) 一斉取締試験

評価品目の副腎皮質ステロイド類15種類を対象に試買試料した20品目について試験を実施し、全ての試料から評価品目は検出されず、化粧品基準に適合していると判断した。（厚生労働省医薬局監視指導・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

告示法および通知法に記載されている試薬の調製量や採水容器の材質に関する規定等について改正案を作成するとともに、告示法および通知法の改正に係る手続きを行った。また、検査方法のQ&Aを更新して生活衛生化学部のWebサイトに掲載した。（厚生労働省健康・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207機関、水道事業体168機関、衛生研究所等49機関に対し、硝酸態窒素及び亜硝酸態窒素、ホルムアルデヒドの2項目について統一試料を用いた精度管理調査を実施し、水道水質検査の分析技術の向上と信頼性確保のための改善点について提言を行った。（厚生労働省健康・生活衛生局水道課）

3) 水道水質管理向上に関する検討調査

有機フッ素化合物（PFAS）80物質を対象に、全国36地点の浄水場における調査を行い、水道原水・浄水中のこれらのPFASの存在実態を明らかにした。（厚生労働省健康・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

40種類の有機フッ素化合物（PFAS）について、防水・撥水エアゾール製品、撥水剤及び撥水加工製品等76製品中の実態調査を行った。（厚生労働省医薬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

皮膚に長時間接触する可能性のあるアクリル及びシリコン樹脂製70製品（75試料）について、44種類のアクリルモノマーの含有量について実態調査を実施した。（厚生労働省医薬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検討対象物質選定スキーム案の作成事業

家庭用品規制法における検討対象物質選定スキーム案作成のための情報収集等を行った。（厚生労働省医薬局医薬品審査管理課化学物質安全対策室）

- 4) 防水スプレー製品等による中毒事故に関するフォローアップ調査

2014年11月～2023年10月の間に報告された防水スプレー製品等による47症例（42報告）の情報を収集し、解析した。（厚生労働省医薬局医薬品審査管理課化学物質安全対策室）

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

研究業績

1. 室内空気中化学物質の試験法及び安全性評価に関する研究

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

（1）揮発性有機化合物の加熱脱着法において、Tenax GRおよびCarbotrapTM-217捕集管の適用性を評価した。

（2）準揮発性有機化合物（フタル酸エステル類・殺虫剤）の同時分析法を確立した。

（3）室内空気中化学物質の測定マニュアルの改訂を作成した。

（4）ISO TC 146/SC 6国際会議に出席し、ISO 16000-33の国際規格原案を作成した。（厚生労働行政推進調査事業費補助金）

2. 化粧品・医薬部外品の試験法及び安全性評価に関する研究

- 1) 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

イオン液体カラムを用いた固相マイクロ抽出GC-MSにて欧州で表示義務のある香料アレルゲンを検出した。氷冷捕集・乳酸エチル溶解によるヘッドスペースGC-MSでスプレー噴射剤中ベンゼンを良好に回収する方法を作成した。アイシャドウのシリーズ製品の含有金属類実態調査及び配合色材情報を精査し、業界団体から入手した化粧品に配合されている色材の含有金属類実態調査を行った。化粧品配合禁止物質及び配合限度値設定物質について、探針エレクトロスプレーイオン化質量分析法を用いた一斉スクリーニング法を検討した。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

- 2) 医薬部外品成分の白斑誘導能の評価体系に関する研究

高濃度ジメチルスルホキシド存在下で、水溶性の低い4置換フェノールをチロシナーゼと反応させてSHペプチド付加物として検出することが可能となった。（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

外用消炎鎮痛剤、絆創膏及び化粧品等10製品中のロジン関連化合物（アビエチン酸類及びロジン酸グリセリンエステル類）について分析を行い、製品によって組成が異なること等を明らかにした。また、高分解能質量分析法及び多変量解析を用いて、染毛剤ヘナ表示製品の原料植物種を推定した。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

- 4) オウゴンの副作用を制御するための方策とその応用

オウゴンに含まれる副作用成分の体内動態解明に資する分析法を確立した。新規オウゴン配合処方方を調整し、その成分情報を整備した。（科学研究費補助金）

3. 水道水質の検査方法及び安全性評価に関する研究

- 1) 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

標準品を用いずにデータベース登録情報を基に迅速・簡便に定性・定量を行う農薬GC-MSスクリーニング分析法の実運用案を策定するとともに、有害試薬であるジクロロメタンを用いない固相抽出-GC-MS一斉分析法について検討した。（厚生労働科学研究費補助金）

- 2) ヒト用医薬品の環境動態予測手法の高度化

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, 2019年の11医薬品の河川中濃度を出荷量等のパラメータを更新して推計した。また, ジフェンヒドラミンおよびケトプロフェン分解物の分析条件を確立し, 環境中濃度を測定した。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

1) 資機材等における新規・未規制材料に対応した安全性評価スキーム構築に係る研究

本邦及び海外で水道用資機材等に使用される化学物質に関する調査・情報収集を行い, それらから水道水への浸出性の観点で留意すべき化学物質群のリストを作成した。また, それらの分析法に関する調査を行った。(厚生労働科学研究費補助金)

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

クレオソート油及びそれらで防腐・防虫処理された木材中のベンゾ [a] ピレン等の分析法について, 妥当性評価試験を実施するとともに, 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。前年度に実施した家庭用品中金属類の実態調査で高濃度であった, おむつカバー, 合成樹脂塗料及び靴クリーム) について, 追加調査を行った。エアゾール製接着剤等に含まれるトルエン及びシクロヘキサンの曝露評価を行った。(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

貼付型消炎鎮痛剤, 患者識別バンド, 消毒剤の目的外使用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等があり, 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テストガイドラインおよびOECDガイダンス文書の進捗状況について調査を行い, ナノマテリアルのリスク評価への適用性について評価した。(厚生労働科学研究費補助金)

こ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5年度は主な業務として, (1) 食品中の残留農薬及び動物医薬品の試験法開発, (2) 食品中の環境汚染物質及び調理加工により生成する有害化学物質の分析法の開発並びにそれらの含有実態調査, (3) ダイオキシン類等の残留性有機汚染物質, 放射性物質, 及び有害元素等の摂取量推定に関する研究, (4) 食品中の天然有害物質及びいわゆる健康食品や機能性表示食品の安全性に関する研究, (5) 食品の輸出拡大のための食品安全対策に必要な研究を実施した。研究の実施にあたっては, 全国の地方衛生研究所や食品衛生登録検査機関, 大学等から多大な協力を頂いた。成果の一部であるが, 開発に協力した残留農薬等の5試験法が厚生労働省より通知された。食品からの有害物質の摂取量推定を継続して実施し, 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。厚生労働省が発出した錠剤, カプセル剤等の形状の食品の安全性確保に係わるガイドラインの作成に協力した。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)の更新及び維持管理を行った。また, 国際活動として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6年4月1日付で松山大学薬学部の高倉吉章教授, 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6年4月1日付で張本雅恵氏及び川又香予氏を非常勤職員として採用した。令和6年3月31日付で非常勤職員の縄田裕美氏が退職した。

鍋師裕美第二室長はHealth Physics Society 68th Annual Meetingにおける研究発表のため米国・ナショナルハーバー(令和5年7月23日~7月27日)に出張した。鈴木美成第四室長は5th International Caparica Conference on Pollutant Toxic Ions and Molecules 2023における研究発表のためポルトガル・リスボン(令和5年11月5日~11月9日)に出張した。高橋未来研究員は43rd International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (Dioxin2023)における研究発表のためオランダ・マーストリヒト(令和5年9月10日~9月14日)に出張した。山崎由貴主任研究官は, 海外研究留学のためオランダ・ヴァーヘニンゲン大学食品安全研究所(令和5年4月25日~10月24日)に出張した。

食 品 部

部 長 堤 智 昭

概 要

食品部では食品中の有害物質等の分析法の開発及びそ

業務成績

1. 残留農薬等の個別試験法の開発（食品等試験検査費）

1) サリノマイシン、ナラシン、モネンシン及びブラサロシド試験法（畜産物）の開発

動物用医薬品サリノマイシン、ナラシン、モネンシン及びブラサロシドを対象としてLC-MS/MSを用いた畜産物中の試験法を開発した。

2) テブラロキシジム試験法（畜産物）の開発

農薬テブラロキシジム及び代謝物5-OH-DP, DL, GP, OH-GP, GLを対象としてLC-MS/MSを用いた畜産物中の試験法を開発した。

3) センデュラマイシン及びマデュラマイシ試験法（畜産物）の開発

動物用医薬品センデュラマイシン及びマデュラマイシンについて、LC-MS/MSを用いた畜産物中の試験法を開発した。

4) 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を開発した。

5) メトラキシル及びメフェノキサム試験法（畜水産物）追加検討

農薬メトラキシル及びメフェノキサム、並びに代謝物2, 6-ジメチルアニリンを対象としてLC-MS/MSを用いた畜水産物中の試験法の開発の追加検討を実施した。

2. 残留農薬等の一斉試験法の開発（食品等試験検査費）

1) はちみつ一斉試験法の開発

40品目45成分の農薬を対象としてLC-MS/MSを用いたはちみつ中の試験法開発を実施した。

2) 超臨界クロマトグラフィー質量分析による残留農薬一斉分析の検討

GC-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。

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、開発されたクロフェンテジン試験法（畜産物）等13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ニトラピリン等、8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) 通知一斉試験法「LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅰ（農産物）」（25化合物、9食品）及び「LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅲ（畜水産物）」（25化合物、10食品）の妥当性評価試験を、地方衛生研究所及び食品衛生登録検査機関と協力して実施した。

5. 食品中の残留動物用医薬品試験法開発（食品等試験検査費）

1) 畜水産物を対象としたプロモフェノホス等、3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) 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LC-MS/MS法（通知案別表3の化合物：25化合物、9食品）の妥当性評価試験を、地方衛生研究所及び食品衛生登録検査機関と協力して実施した。

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685試料）を買い上げ、放射性セシウム濃度を調査した。また、市販の乳児用食品（25試料）についても放射性セシウム濃度を調査した。

2) 総PCBsスクリーニング法の基礎検討として、魚介類5種（20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. いわゆる「健康食品」の製造管理・品質管理通知の見直し（食品等試験検査費）

「錠剤、カプセル剤等食品の製造管理及び品質管理（GMP）に関する指針（ガイドライン）」及び「錠剤、カプセル剤等食品の原材料の安全性に関する自主点検及び製品設計に関する指針（ガイドライン）」の原案を作成した。

11. 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) 2022年10月1日から2023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（49成分）について、届出資料の分析方法が妥当か否か検証した。
- 2) 2023年9月30日までに届出された全ての機能性表示食品のうち分析方法に疑念のあるもの（44成分）について、届出資料の分析方法が妥当か否か検証した。

12. 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乳中プロゲステロン濃度および牛肉中のゼラノール含有量実態調査を行った。くわえてこれまでの実施した牛肉中のプロゲステロン濃度の実態調査結果を取りまとめ、天然に含有する最大量の推定を行った。

13. 食品中の鉛の含有実態調査に係る試験検査（食品等試験検査費）

国内で入手可能な食品100検体中の鉛含有量の実態調査を行った。

14. 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の整理並びにツールの改良を行った。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」の情報の更新（914農薬品目の標準品、計53農薬品目の3567食品の基準値、61試験

法）を実施した。

15. 食品中の残留農薬等試験法等の英訳・和訳業務（食品等試験検査費）

薬事・食品衛生審議会農薬・動物用医薬品部会において取りまとめられた試験法のうち、優先順位が高いものについて英語版を作成した（試験法31報）。

研究業績

1. 新型コロナウイルス感染症対策に取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、蛍光検出ポストカラムHPLC法を用いたヒト尿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、加工食品に含まれる界面活性剤の分析法を検討した。

2. 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。水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。
- 2) GC-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。

3. 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資する研究（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）

令和5年度に厚生労働省のホームページで公開された放射性セシウム検査データの集計・解析を行った。食品カテゴリ、流通状況、栽培/飼養管理状況、産地等のパラメータ別の基準値超過率等や放射性セシウム濃度分布を解析し、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やガイドライン改定による検査結果への影響を検討した。

4. 食品中の放射性物質の基準値施行後の検証とその影響評価に関する研究（厚生労働行政推進調査事業費補助金、食品の安全確保推進研究事業）

国際機関や諸外国等における食品中の放射性物質の規制値や食品摂取に伴う内部被ばく線量の評価等に関する基礎的な資料を作成する作業の一環として、食品中の放射性物質の規制および基準値等の設定の際に用いられた

汚染率についての情報や摂取量の少ない食品（少量消費食品）についての取り扱い等について、アジア地域（中国、香港、台湾、韓国）および北欧地域（フィンランド、スウェーデン）の国々の設定状況を調査した。

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地域で調製したトータルダイエツト試料中のダイオキシン類及びPCBsを分析し、食事を通じた摂取量を推定した。
- 2) 乳児用および幼児用の一食分試料（昼食試料各32食分）からのPCBs摂取量を調査した。
- 3) 畜水産物を対象にしたGC-MS/MSを用いたダイオキシン類分析法の性能評価を実施した。
- 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。また、2地域で調製されたトータルダイエツト試料中の有機フッ素化合物（PFAS）を分析し、食事を通じた摂取量を推定した。

6. 動物性食品輸出の規制対策の強化に資する研究（厚生労働科学研究費補助金、食品の安全確保推進研究事業）

EUへ動物性食品を輸出する際のモニタリング検査において、禁止または未承認薬理活性物質が検出された場合に求められる原因調査のための分析法として、牛尿中のゼラノール誘導体分析法及び2-チオウラシル等分析法を開発し、妥当性評価試験を行った。

7. 「昆虫食」における大規模生産等産業化に伴う安全性確保のための研究（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）

昆虫食に含まれる有害化学物質の汚染実態調査に向け、昆虫食を対象とした有害元素（カドミウム、鉛、ヒ素及び水銀）、農薬及びダイオキシン類の分析法を確立した。

8. 加工食品中の残留農薬等による暴露量を評価するための研究（厚生労働科学研究費補助金、食品の安全確保推進研究事業）

農薬の最大残留基準値（MRL）設定時に行われる暴露量推定に使用可能な生鮮農産品（RAC）消費量を算出するため、食品変換係数と配合割合から構成されるプロセスを構築した。また、対象食品を18のworkable

packageに分け、「7果実類」特有の技術的特記事項をまとめ、配合割合と食品変換係数を決定した。

9. 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TiO₂（粒径：500 nm）に対して、食品の存在下で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における食品とのインタラクションを評価した。

10. 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）

HPLC同時分析における分析対象化合物の保持時間や分離を検討した。複数の分析カラムを比較した結果、いずれの分析対象化合物においても良好な分離が得られ、最適な測定条件を確立することができた。

11. 定量的リスク評価を用いた給食等における残留抗原へのアレルギー症状誘発確率の解明（科学研究費補助金）

給食における残留抗原のばく露量を推定するために、給食及び抗原が残留した揚げ油の模擬試料を作成する準備を進めた。抗原の調理器具や食器等への移行・残存について洗剤の効果を検証した。

12. 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）

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に引用されている文献を調査し、ナノ粒子の分析手法に関する情報整理と課題抽出を行った。

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、日本で入手可能な工業用あるいは食品添加物用の二酸化チタンに対して、種々の条件で人工消化液による処理を行い、粒径分布の変化を解析した。

13. 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）

JECFAのGEADEモデルの考え方に基づく動物用医薬品の短期暴露評価の検討を行った。

14. 食品に含まれるトランス脂肪酸の摂取量推計に係る研究（食品健康影響評価技術研究）

トランス脂肪酸の摂取量推定に向けて、トランス脂肪酸分析法及び分析対象分子種について調査を行った。また、本研究で分析対象とする食品を選定した。

15. 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法の加工食品中のフラン及びその類縁体の分析性能を評価した。

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5年度は、規格基準の設定に関与した、フィチン酸カルシウム及びポリビニルアルコールが新規に指定され、硫酸銅及びL-システイン塩酸塩の規格基準が改正された。通知により、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）に関するリストの照合様式の変更、削除品目リストの公表等がなされた。また、検討結果に基づき、第2版食品中の食品添加物分析法が改正され、スクラロース等4項目の追加、亜硝酸ナトリウム等12項目の改正、統廃合による15項目の削除及び通則の改正等がされた。検討結果に基づき、食品中の食品添加物分析法妥当性確認ガイドラインが新たに通知され、質疑応答集が公表された。既存添加物については、第5次消除に向けた消除予定添加物名簿作成に係る既存添加物の販売等調査の実施のため、候補品目の選定等を検討した。食品添加物公定書（公定書）の作成に伴い、令和6年2月6日付で「食品、添加物等の規格基準」が告示され、第10版公定書が令和6年2月9日に公表された。更に、第11版公定書への改正に向けて食品添加物公定書作成検討会を新たに設置し、改正案について検討した。器具・容器包装関連では、平成30年6月の改正食品衛生法の公布に伴うポジティブリスト制度の整備、並びに食品用器具及び容器包装に関する規格基準の改正案の作成に貢献した。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（FADCC）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5年4月1日付で黒原崇博士が第四室に、令和6年2月1日付で藤原恒司博士が第三室に、それぞれ研究員として採用された。令和5年9月1日付で、増本直子主任研究官が生薬部第二室長（令和6年3月31日食品添加物部主任研究官併任解除）に昇任した。令和6年3月31日付で片岡洋平生化学部第一室長の食品添加物部主任研究官の併任が解除された。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6年3月末付で、第二室の西崎雄三主任研究官、FADCCの小島肇特別研究員が退職した。

藤原恒司研究員が筆頭著者である論文が日本食品化学学会誌第19回論文賞を、六鹿元雄第三室長が指導した共著論文が食品衛生学雑誌第63巻論文賞を受賞した。また、西崎雄三主任研究官らは日本食品化学学会第29回総会・学術大会若手優秀発表賞を受賞した。

国際学会としては、六鹿元雄第三室長及び藤原恒司研究員が第15回食品容器包装の規制に関する国際シンポジウムで研究成果を発表するため、米国・ハートランドに出張した（令和5年6月13日～6月17日）。

国際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96回会議（令和5年6月27日～7月6日、ジュネーブ）、杉本直樹部長が同委員会第97回会議（令和5年10月31日～11月9日、ローマ）に専門家として出席した。また、杉本直樹部長がISO/TC34総会（令和6年1月16日～19日、さいたま市）にWG24（qNMR）のプロジェクトリーダーとして出席した。

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、第11版食品添加物公定書作成検討会を設置し、次回成案について議論を開始した。令和5年度は、本検討会を2回開催し、改正案等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収載される各品目の成分規格等の改正案を作成した（食品等試験検査費）。
- 第11版食品添加物公定書収載予定品目に関連する試薬等規格作成のための調査を行った（食品等試験検査費）。
- 食品添加物公定書の一般試験法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」に収載さ

れる情報を更新した（食品等試験検査費）。

- 6) 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、規格基準に関わる試験等を実施し、基礎情報を収集した（食品等試験検査費）。
- 7) 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な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）。
- 8) 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て、分析法13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、16項目の分析法の原案を精査し、通知に向けた分析法案及び改正案を作成した（食品等試験検査費）。
- 2) 食品中の食品添加物分析法の妥当性確認ガイドライン案をまとめ、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、成人の喫食量に基づいたマーケットバスケット方式による保存料、着色料、甘味料、結着剤及び発色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24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18品目を対象に公定書に従った試験が実施可能かどうかの検証を行った（食品等試験検査費）。
- 3) 第10版食品添加物公定書に対するパブリックコメントを整理し、今後の対応方針を検討した（食品等試験検査費）。
- 4) 既存添加物の成分規格作成状況を整理し、当所ホームページ上に公開すると共に、情報提供を受けるための窓口を設定した（食品等試験検査費）。

5. 食品用器具・容器包装の規格基準の設定

- 1) 器具・容器包装の規格基準改正に向けた検討として、規格基準のポジティブリスト制度導入に伴う整理及び試験法の通知化に関する検討を行った（厚生労働

調査研究費）。

- 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、ポジティブリスト改正案を作成した。さらに、ポジティブリスト収載物質のばく露量推定に関する検討、製造管理基準に対する事業者向けの手引き案の作成を行った（厚生労働調査研究費）。

6. 指定等手続きの相談業務

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

研究業績

1. 食品添加物に関する研究

- 1) 生産量統計調査を基にした食品添加物摂取量の推定に関わる研究

食品添加物製造・輸入業者を対象に、指定添加物の令和4年度の生産量等について調査を開始した（厚生労働科学研究費補助金）。

- 2) 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イソチオシアネート系香料を分析し、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）。

- 3) 香料化合物の摂取量調査研究

香料化合物の海外調査結果との比較及び天然香料物質の過去の調査結果との比較を行った。また、主要香料化合物のSPET法による調査を実施した（厚生労働科学研究費補助金）。

- 4) ICPを用いた規格試験法に関する研究

食品添加物中の鉛等を対象とし、内標準元素を用いた誘導結合プラズマ（ICP）発光分光分析法等について検討した（厚生労働科学研究費補助金）。

- 5) 卓上NMRを用いた規格試験の開発に関する研究

卓上NMRを用いた分析法の確認試験への導入のため、スペクトル解析法を検討し、その分離分析精度を確認した（厚生労働科学研究費補助金）。

- 6) 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、アスパルテムと不純物2種の分離分析条件を検討した（厚生労働科学研究費補助金）。

- 7) 既存添加物の品質向上に資する研究

既存添加物について、自主規格、自社規格等の情報を整理した。成分分析、確認試験法、相対モル感度

(RMS)を利用した分析法, 蛍光X線分析法(EDX), 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)。

8) NMRに基づく化学物質のデジタル化とその利活用に関する研究

反復計算ソフトを用いた化学物質のNMRスペクトル情報の抽出方法及びその利用方法について検討した(厚生労働科学研究費補助金)。

9) 食品添加物の国際動向に関する研究

Codex委員会の第54回食品添加物部会に向けて電子作業部会等での審議の動向を踏まえ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)。

10) 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, 我が国の指定等手続きにおける相談業務の透明化に資する資料の作成, 国際的な動向の把握, 手引草案の作成を行った(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, 総溶出物試験の室間共同実験, 紙及び竹製のストローからの金属の溶出量調査, ポリ塩化ビニル製玩具から検出された未知可塑剤に関する調査等を行った(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LC-MSを用いた分析法の検討を行った。また, ゴム及び紙製器具・容器包装について, それぞれの原材料に関する情報収集と整理を行った(厚生労働科学研究費補助金)。

食品衛生管理部

部長 上 間 匡

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5年度は, 調査研究として(1)食中毒菌に関する基礎的研究, (2)食品の微生物学的リスク評価に関する研究, (3)遺伝子組換え微生物の安全性に関する

研究, (4)マリントキシンによる食中毒に関する研究, (5)食品媒介性ウイルスに関する研究, (6)食品中のバイオテロに関する研究を推進した。業務関連では, 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, 遺伝子組換え食品等の製造基準に係る調査研究, 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(フグ毒1件)を行った。

行政に関連した審議会, 専門委員会への参加では, 厚生労働省「薬事・食品衛生審議会食中毒部会」「乳肉水産食品部会」「食品衛生外部精度管理調査成績評価委員会」「食品衛生管理に関する技術検討会」「食品の営業規則の平準化に関する検討会」「食品安全制度懇談会」「天然資源の開発利用に関する日米会議(UJNR)有毒微生物専門部会」, 食品安全委員会が開催する「微生物・ウイルス専門調査会」「遺伝子組換え食品等専門調査会」, 農林水産省「カキのノロウイルスに係る平常時の水準調査委員会」「英国, 欧州連合, スイス及びノルウェー向け輸出水産食品の施設認定に関する認定審査委員会」国際標準化機構「ISO/TC34/SC9国内対策委員会」「ISO/TC34/SC5国内審議委員会」に参加した。

また, 保健医療科学院において開催された自治体食品衛生職員を対象とし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上間匡部長, 大城直雅第二室長, 岡田由美子第三室長, 百瀬愛佳主任研究官が副主任として, 遠矢真理主任研究官が研修講師として研修講義や実地見学引率を行なったほか, 各研修運営委員として研修運営に参加し, 食品衛生監視員などの人材育成に積極的に関わった。その他, 上間部長が, 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。

人事面では, 流動研究員として川末慎葉博士, 短時間非常勤職員として國吉杏子氏, 鈴木亜希子氏の2名を採用した。また, 客員研究員として五十君静信博士, 天野富美夫博士, 野田衛博士, 協力研究員として高木弘隆氏, 中山達哉博士, 山本詩織博士を受け入れた。令和6年3月1日付けで, 山崎栄樹第一室長が着任した。

学術面では, 大城第二室長が令和5年度日本食品衛生学会学術貢献賞を, 川末博士が日本食品衛生学会第119回学術講演会若手優秀発表賞を受賞した。

海外出張は, 岡田室長が令和5年6月26日から6月30日にかけてスウェーデン・ストックホルムで開催されたISO/TC34/SC9及びCEN TC463に参加し, 食品中微生物の検出のための国際標準試験法の策定及び改訂の討議に参加した。上間部長が令和5年8月6日から8月13日にかけて米国アルバニー市で開催された「天然資源の開

発利用に関する日米会議（UJNR）有毒微生物専門部会」に参加し、日米の食品由来微生物に関する監視体制等について情報・意見交換を行なった。遠矢主任研究官及び上間部長が令和6年3月9日から3月16日にかけてケニア・ナイロビで開催された「第54回Codex委員会食品衛生部会（CCFH54）」に参加し、食品中の微生物の衛生管理ガイドライン等のCodex文書策定において微生物専門家として各国参加者と情報・意見交換を行なった。

また、大城室長が令和5年11月13日から14日に沖縄県で開催された「International Symposium in Okinawa, 2023, on Ciguatera and Related Marine Biotoxins」の実行委員長としてシンポジウムを主催した。

業務成績

1. 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。

2. 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。

3. 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。

4. 食品媒介ウイルスの分子疫学的データのネットワーク化

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）データベースに収載した。

5. 食中毒処理要領に基づくフグ毒試験

自治体からの要請を受けた厚生労働省監視安全課からの依頼により、食中毒関連検体のフグ毒検査を実施した。

研究業績

1. 食中毒菌に関する基礎的研究

1) 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解析を行った。

2) 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。

3) 食中毒細菌の比較ゲノム解析を行った。

4) ヒト由来*Pseudomonas*属菌株の菌種再分類及び臨床細菌学的特性の解析を行った。

5) Swine PathoScan法を用いたタイ・ベトナムでの豚感染症の網羅的解析を行った。

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標準化実装に向けた研究（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、リステリア属菌試験法及びクロストリジア試験法の検討を行うと共に、デジタルPCR及び試験法検証のガイドライン作成を進めた。

2) 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（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、生鮮果実の食中毒事例について文献調査を実施すると共に、果実類を原因とする国内外の食中毒事例についてまとめた。野菜浅漬け類を対象としたリステリア・モノサイトゲネス検出のための試験法の検証を実施した。

3) と畜・食鳥肉処理場におけるHACCPの検証及び食肉・食鳥肉の衛生管理の向上に資するための研究（厚生労働科学研究費補助金）

食鳥処理場における衛生管理の問題点抽出のため、市販鶏肉における食中毒菌汚染実態及び食鳥処理工程における衛生管理手法に関する文献調査を実施した。

3. 遺伝子組換え微生物の安全性に関する研究

1) 遺伝子組換え微生物の安全性に関する研究を実施した。

2) 食品中の薬剤耐性遺伝子が顕す薬剤耐性菌拡散への役割に関する研究を実施した。

4. マリントキシンによる食中毒に関する研究

1) 自然毒等のリスク管理のための研究（厚生労働科学研究費補助金）

卸売市場搬入時における雑種フグの混入実態を探知

するため、自治体等の協力を得て雑種フグの収集を行い、魚種同定調査を進めた。

2) マリントキシンのリスク管理に関する研究（一般試験研究費）

有毒魚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。

5. 食品媒介性ウイルスに関する研究

1) 汎用性の高い食品からのウイルス検出に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

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。

2) 食品製造時の具体的なノロウイルス対策に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

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。

3) ノロウイルスの新規汚染経路に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

ノロウイルス及びサポウイルスの細胞培養系に関する検討を行った。

4) ウイルス性食中毒の被害実態の推計に関する研究を行った（厚生労働科学研究費補助金）

5) デジタルPCRの食品からのウイルス等検出への導入に関する研究を行った（厚生労働科学研究費補助金）

6. 食品中のバイオテロに関する研究

1) 食品防御の対策法と検証に関する研究（一般試験研究費）

ボツリヌス症事例発生に備え、ボツリヌス菌の食品検査に関する検討を行った。

衛生微生物部

部長 大西 貴弘
前部長 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、環境等に及ぶ幅広い分野における有害微生物及びそ

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5年度は、食品微生物及び食中毒微生物関連では、主に細菌、真菌、寄生虫等を取扱い、広域食中毒事件における原因食品及び原因菌の究明、食品の輸出に必要な食中毒細菌試験法の外部精度管理、アニサキス等寄生虫汚染による食中毒の原因食品の究明や汚染状況の調査を行うとともに、これらの検査法の開発及び試験法策定に寄与する試験研究を行なった。さらに、食中毒発症機構の究明につながる基礎研究を発展させた。食品中の真菌産生毒素関連では、規格基準策定に必要な科学的根拠を集積するとともに、分析法の策定及びその評価のための妥当性試験等に関する試験研究を行なった。また、真菌産生毒素産生阻害物質の探索やヒト細胞由来タンパク質合成系を用いた真菌産生毒素の毒性評価など、真菌産生毒素による健康被害防止に資する研究を行なった。医薬品の微生物関連では、エンドトキシン定量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などの医薬品品質工程試験法拡充に関する調査・研究を行なった。環境微生物関連では、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容器包装表面におけるウイルスの生残性に関する試験など、室内環境の衛生管理の評価に関する研究を行なった。

また、保健医療科学院で開催された食品衛生危機管理研修において、大西貴弘第二室長は副主任を務め運営に参加したほか、工藤由起子部長、大西貴弘第二室長、渡辺麻衣子第三室長は講義を行った。同じく、同科学院で開催された医薬品医療機器の品質確保に関する研修では、大屋賢司第一室長が講義を行った。

人事面では、令和5年4月1日付で西角光平氏が研究員として採用され、新井沙倉研究員が主任研究官に昇格した。令和6年3月31日付で工藤由起子部長は定年退官し、令和6年4月1日付で大西貴弘第二室長が部長に昇格した。客員研究員としては、小西良子東京農業大学教授、高鳥浩介NPO法人カビ相談センター理事長、菊池裕千葉県立保健医療大学教授、山口照英金沢工業大学加齢医工学先端技術研究所長、協力研究員として豊田淑江元日本薬科大学非常勤研究員を迎え、さらに研究生1名、実習生7名とともに、精力的に研究を進展させた。

海外出張は以下のとおりである。工藤由起子部長、大西貴弘第二室長、渡辺麻衣子第三室長は令和5年8月6日～11日まで米国・カリフォルニアで開催された天然資源の開発利用に関する日米会議・有毒微生物専門部会に出席した。大屋賢司第一室長は令和6年3月11日～15日までケニア・ナイロビで開催されたJoint FAO/WHO Food Standards Program・CODEX Committee on

Food Hygiene)に出席した。

業務成績

1. 医薬品の品質管理の高度化に対応するための微生物学的研究

新しい発熱性物質測定法として注目されている単球活性化試験法の性能を日本薬局方エンドトキシン標準品と、非エンドトキシン性の発熱性物質を用いて確認した。また、日本薬局方エンドトキシン試験法の適用が検討されているデキストラン70について、エンドトキシン試験が実施可能であることをゲル化法によって確認した。

2. 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、16機関参加のもと外部精度管理試験を実施した。

3. 生鮮魚介類を原因食とする原因物質不明食中毒の原因究明

自治体から7事例の検体収集を行い、原因微生物の推定を行った。また、自治体への陽性検体の配布や技術指導を行なった。

4. 食品中のかび毒に係る汚染実態調査及びばく露評価に関する研究

小麦加工品を対象としたデオキシニバレノールの汚染調査を実施した。さらに、精米中のアフラトキシンの分析法の妥当性評価のために、国内12機関と協力して多機関共同試験を実施した。

研究業績

1. 医薬品の微生物に関する研究

(1) エンドトキシン国際標準品検定の実施及び同試験法候補の調査研究（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ゲル化法用のライセート試薬の使用法を確認した。また、エンドトキシン試験の適用が検討されているデキストラン70について、エンドトキシン試験を実施可能であることをゲル化法によって確認した。

(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（医薬品等規制行政に直結する政策研究費）

日本薬局方エンドトキシン標準品と、非エンドトキシン性の発熱性物質の検出感度を単球活性化試験（MAT）で測定したところ、エンドトキシンとは異なる

反応性を示すことが確認された。また、末梢血単核球に個人差があり、検出感度に影響することが確認された。

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

無菌試験法には直接法とメンブランフィルター法の2手法が収載されているが、直接法が適用されるヒアルロン酸製剤の無菌性を確認し、直接法による無菌試験法の手順を検証した。

(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）

ウイルスのゲノム核酸である二本鎖RNAを模した合成核酸であるPoly (I:C) について、アガロースゲル電気泳動によって二本鎖RNAの形成領域の鎖長を確認する方法を構築した。

(5) 日本薬局方無菌試験法に収載された培地の微生物検出能に関する研究（医療品医療機器レギュラトリーサイエンス財団）

日本薬局方に記載されている微生物及び医薬品を汚染した報告がある細菌を無菌試験法に収載された培地に接種し、検出能を検証した。メチロバクテリウムの検出には無菌試験法に記載された14日間の培養期間を超える長期間の培養が必要であることを確認した。

2. 食品微生物等に関する研究

(1) 「昆虫食」における大規模生産等産業化に伴う安全性確保のための研究（厚生労働科学研究費）

国内に流通する昆虫食を用いて、微生物培養法、遺伝子検出法および化学分析による細菌・真菌・寄生虫・カビ毒調査法の予備検討を行った。

(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）

国内に流通する野生鴨肉を収集し、*Campylobacter* 属菌の汚染実態調査、および*Campylobacter*属菌を鴨肉に接種しての低温加熱調理による消長を定量的に検証した。

(3) 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におけるサルモネラの培養法について、添加物及び培地種類などを組み合わせて検討した内容を精査した。

(4) 機能性表示食品に係る機能性関与成分に関する検証事業（消費者政策調査費）

微生物に関連する機能性表示食品30品目について、開示を受けた届書類を元に機能性関与成分を定性、定量

可能か検討を行った。

- (5) 牛伝染性リンパ腫ウイルスの汚染食品を介した人への影響に関する研究 (文部科学省科学研究費)

文献調査により牛伝染性リンパ腫ウイルスと乳がんとの関連性について体系的に整理し、生肉・生乳・乳製品の消費量が多い国における乳がん罹患率と患者からの牛伝染性リンパ腫ウイルス検出率の相関関係を評価した。

- (6) 新型コロナウイルス等に関連した食品等からの汚染検出のための研究 (一般試験検査費)

ウシコロナウイルスをトリプシン消化し、MALDI-TOF MSを用いて、検出の標的として利用可能なウイルス由来ペプチドを明らかにした。また、ウシコロナウイルスの検出感度を検討した。

3. 食中毒微生物に関する研究

- (1) 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)

地方自治体から食品関連サンプル由来の腸管出血性大腸菌株を収集し、ゲノム解析を実施した。

- (2) 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)

牛枝肉でのサルモネラおよび志賀毒素産生大腸菌の汚染状況等を地方自治体と協力して調査した。また、米国向け食肉輸出認定施設の標準作業手順書を収集し内容を精査した。

- (3) 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解析した結果、市販の食品から分離された*astA*保有大腸菌株には様々なO抗原遺伝子型の株が存在し、保有する*astA*遺伝子の配列も多様であることが示された。また、*astA*保有大腸菌株を食品から特異的かつ高感度に検出するリアルタイムPCR法を新規に開発した。

- (4) 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)

カレーにおけるウエルシュ菌の増殖挙動を解析し、ウエルシュ菌増殖に影響を及ぼす因子について検討した。また、食品分離株の分子疫学的解析を開始した。

- (5) 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)

食中毒事例由来株のコアグラマーゼ型別、保有するブドウ球菌エンテロトキシン型の遺伝子解析を実施した。一部の株については全ゲノム配列を取得し、主要なハウスキーピング遺伝子の配列による遺伝子型別を実施した。

- (6) *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)

豚肉由来株の*E. albertii* O抗原遺伝子型を特定し、いずれの菌株も病原因子の*eae*を保有することを明らかにした。

- (7) 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)

健康人から分離された非定型下痢原性大腸菌18株の完全長ゲノムを取得し、患者、家畜、食品から分離された株との比較解析を行った。特定の線毛の組み合わせが病原性に関わっていることを示唆するデータを得て、誌上発表の準備を開始した。

- (8) 食品由来薬剤耐性菌の薬剤耐性獲得動向に関するサーベイランス (厚生労働科学研究費)

鶏肉由来病原細菌の薬剤感受性試験と性状試験を実施した。サルモネラは分離率、薬剤耐性率共に季節変動 (冬期に高い) があること、コリスチン耐性の基質特異性拡張型βラクタマーゼ産生腸内細菌科の分離頻度が高いことを明らかにした。

- (9) 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 (一般試験検査費)

動物モデル試験、細胞障害性試験等による病原性の確認及び遺伝子解析をさらに進めた。

4. 医薬品・食品・環境中の真菌およびウイルスに関する研究

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

MALDI-TOF MSによるペプチドマスフィンガープリンティングを用いた添加物酵素の微生物基原種同定の検討を行った。

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

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。また、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。

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

ウシコロナウイルスを用いて、試料含有添加物の溶出実験と溶出液存在下でのウイルス感染力価測定実験を行った。その結果、食品用容器包装の添加物や素材原料の溶出は、表面に付着した感染性ウイルスの生残性に対して影響を及ぼすことを明らかにした。

5. 真菌産生毒に関する研究

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

モニリフォルミン（MON）産生性の*Fusarium*属菌種の食品種類及び産地の分布傾向を把握する目的で、国内流通穀物由来株の分離、同定及び液体培養を行い、穀物種毎にMONを高濃度に産生する菌種を明らかにした。

- (2) 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）

デオキシニバレノールとオクラトキシンAについて、多機能カラムを用いた同時分析法を開発し、多機関共同試験による妥当性の評価を行った。添加回収試験と人工汚染検体の測定結果のいずれにおいても事前に設定したクライテリアを満たしたことから、分析法の妥当性が示された。

- (3) カビのキチン生合成を標的とした小麦赤カビ病の新規防除法の開発（（公財）エリザベス・アーノルド富士財団研究助成）

市販農薬とキチン生合成酵素阻害剤ポリオキシシン類による、カビのトリコセセン系カビ毒産生阻害活性を評価した。その結果、ポリオキシシン類の一部においてデオキシニバレノール産生阻害活性が見出された。

- (4) 新興トリコセ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）

日本産の穀類を汚染するカビが生産する新興トリコセセン系カビ毒であるイソベルカロールについて、ヒト細胞由来のタンパク質合成系を用いて毒性評価を実施した。

- (5) 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）

これまでの研究内容をまとめ、日本人におけるステリグマトシスチンのばく露量の推定結果について、論文発表を行った。

6. 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）

魚筋肉の脂肪量とアニサキス汚染量を調査した結果、脂肪量とアニサキスの汚染量との間に相関性があることを見出した。

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。遺伝子医薬部とはタンパク質分解医薬の安全性評価手法開発に関する共同研究を行っている。生薬部とは危険ドラッグ等の乱用薬物に関する分析情報の収集および危害影響予測に関する共同研究を行っている。食品添加物部とは既存添加物の品質確保のための評価手法に関する研究を行っている。安全性予測評価部とは合成樹脂製器具・容器包装のポジティブリスト制度化に係る溶出化学物質の毒性情報調査に関する研究を行っている。医薬安全科学部とは日本薬局方および、日本医薬品一般の名称データベースの整備・運営を行っている。

令和5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）、伊豆津健一博士（国際医療福祉大学）、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）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（極低温プローブ付600 MHzNMR）、質量分析装置（LC-ITTOF-MS）及びリガク単結晶X線結晶構造解析装置の管理・運営を行った。

業務成績

当部職員は、以下の活動を実施した。

厚生労働省薬事・食品衛生審議会日本薬局方部会委員および、医薬品医療機器総合機構（PMDA）専門委員として、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、日本薬局方部会委員、毒物劇物部会委員、化粧品・医薬部外品部会委員、依存性薬物検討会委員および、化学物質調査会委員として審議に協力した。

PMDA 日本薬局方原案検討委員会として、総合委員会、総合小委員会、標準品委員会、化学薬品委員会、医薬品名称委員会、化学薬品委員会各条国際調和パイロットWG、総合委員会天秤WG、総合委員会ICH M7日局取込み検討WGに参画した。また、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）、およびその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およびヒト血液への溶血性試験を行った。また、分解酵素に対する耐性試験、計算科学を利用した活性メカニズム解析を行った。（AMED）
- 6) 非アルコール性死亡性肝炎関連肝がん（NASH）治療薬開発を目指し、NASH関連タンパク質の機能を阻害できる化合物のデザイン合成を行った。（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。今年度はリストの精査と新規登録物質についての検討を行った。（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 Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール（ Δ^9 -THC）、 Δ^8 -テトラヒドロカンナビノール（ Δ^8 -THC）のアルキル鎖の異なるTHCHおよびTHCP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 α -HHCおよび11 β -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。（文科研費）
- 3) 細胞内タンパク質の寿命を制御できるケミカルツールの開発を行った。（文科研費）
- 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、重水素あるいはアルキン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。また、ラマン顕微鏡観察を用いて合成したペプチドの細胞内局在解析を行った。（AMED）

- 5) 糖タンパク質を用いたO糖鎖ラベル化法を検討した。化合物の溶解性を改善する必要性が示唆された。(文科科研費, AMED)
- 6) 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)
- 7) 膜透過性E3リガーゼリガンドの開発とナノ粒子型分解誘導剤への応用。(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。さらに研究班内でペプチド医薬品の品質及び非臨床安全性評価に関するガイドライン案の作成を行った。(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。JANデータベースでは記載事項・内容の拡充を行うとともに2022年度に発出された16報のJAN通知の収載を行った。(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、核酸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) 医薬品原薬のフロー合成法について検討した。特に近赤外スペクトルカメラのPATへの応用について検討し、簡易な測定法の開発を行った。(AMED)

以上の研究は、永沼美弥子、伊藤貴仁、平野元春、許涵喬、古内志拓、田村早季、中村美希、藤田陽、大澤陽、高野玲奈、周東睿、渡邊大嗣、武田紗和、宮本真歩、堀越奏子の研究生、実習生および、所内関連各部の協力を得て行った。

研究の成果は、下記学会等で発表した。

出水部長は日本薬学会第144回年会シンポジウム：がんと闘うアカデミア創薬の新挑戦、日本薬学会第144回年会シンポジウム：中分子医薬および超分子DDSの開発・評価とレギュレーションについて考える、日本薬学会第144回年会シンポジウム：中分子ペプチド医薬品の未来を拓くイノベーションとレギュレーション、R022量子構造生物学委員会第13回研究会、「集え、多分野研

究者！」感染症キャンプin宮崎、第96回日本生化学会大会シンポジウム「タンパク質寿命学の創出」、山陽小野田市立山口東京理科大学創薬・育薬特別講演会、タンパク質寿命が制御するシン・バイオロジー「キックオフシンポジウム」、長崎大学薬学部薬化学講演会2023、次世代モダリティ研究会で招待講演を行った。また、長崎大学、広島大学、横浜市立大学、東邦大学で特別講義を行った。

正田第一室長は、日本分析化学会第72年会、第42回日本糖質学会年会、日本薬学会年会で発表を行った。また、慶應義塾大学薬学部、神戸薬科大学薬学部、日本大学生物資源科学部で講義を行った。レギュラトリーサイエンスエキスパート研修会で講演を行った。

三澤第二室長は、日本ケミカルバイオロジー学会第17回年会、第60回ペプチド討論会、第40回メディシナルケミストリーシンポジウム、日本薬学会第144回年会で発表およびシンポジウム：適切な生物応答の精密化学制御において発表を行った。

辻主任研究官は、第21回次世代を担う有機化学シンポジウム、日本薬剤学会第38年会で発表を行った。また、ニトロソアミン原薬関連不純物(NDSRI)の規制動向、許容値設定と生成リスクの予測(技術情報協会)でセミナー講演を行った。

横尾研究員は、第9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、日本プロセス化学会2023サマーシンポジウムで発表を行った。

論文及び総説・解説等は、*Methods Mol. Biol.*, *Chem. Pharm. Bull.*, *Heterocycles*, *Antibiotics*, *Expert Opin. Drug Discov.*, *ChemistrySelect*, *Pharmaceutics*, *Bioorg. Med. Chem.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, *ACS Med. Chem. Lett.*, *Biomolecules*, *Int. J. Mol. Sci.*, *ACS Biomater. Sci. Eng.*, *Digital Discovery*, *Chem. Sci.*, *Bioconjug. Chem.*, *ACS Omega*, *Bioorg. Chem.*, *Org. Lett.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, *Antibiotics*。医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス、化学と工業、月刊PHARMSTAGE、月刊細胞、MEDCHEM NEWS等に発表した。

生 化 学 部

部 長 柴 田 識 人

概 要

生化学部では、食品、医薬品および医薬部外品等の業務関連物質の生化学的試験研究として、放射線安全管理と医薬品等品質安全性に関連する研究、遺伝子組換え食

品等の公定検知法開発および安全性評価に関する基盤研究、食品等のアレルギーおよびアレルゲン表示に関する試験研究および、生体の生化学的機能制御に関する研究を行っている。

令和5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、安達玲子第三室長が令和5年6月1日付けで第二室長に異動した。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）が令和5年10月1日付けで第三室長に着任した。中野達也第四室長が令和6年1月10日付けで、安達玲子第二室長が令和6年3月31日付けで退職した。蜂須賀暁子主任研究官（再任用）が令和6年3月31日付けで有機化学部主任研究官（再任用）に異動となった。令和6年4月1日付けで薬品部の原矢佑樹主任研究官が第四室長に昇任、田口千恵主任研究官（任期付）が主任研究官として第三室に着任した。外国出張は、曾我慶介主任研究官は新たな表示に関する遺伝子組換えとうもろこし検査法の開発及びそのバリデーション試験結果の発表のためにAOAC 137th Annual Meeting and Exposition（アメリカ、ニューオーリンズ、令和5年8月26日から9月1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（当所元生化学部長）及び近藤一成博士（当所前生化学部長）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、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）、早川英介博士及び中迎菖平博士（国立研究開発法人理化学研究所環境資源科学研究センターメタボローム情報研究チーム研究員及び同研究チーム特別研究員）と共同研究を行った。

放射線管理業務関連では、放射線の量等の測定の信頼性確保のための放射性同位元素等の規制に関する法律施行規則の改正に伴う、放射線障害予防規程の変更届を令和5年9月に原子力規制庁へ提出した。また、新たな計量管理区域の設定に伴う計量管理規定の変更承認の申請書を令和5年9月に原子力規制庁へ提出し、令和5年10月27日付けで承認された。

業務成績

1. 新開発食品関係

- 1) 遺伝子組換え食品検査法の各試験検査機関における技能確認のため、多機関による未承認遺伝子組換えコメ（63Bt, CpTI, NNBt）の検査法を対象として外部精度管理試験を実施した（食品等試験検査費）。
- 2) 安全性未承認遺伝子組換え食品監視対策のため、リアルタイムPCR法による遺伝子組換えズッキーニ（ZW20, CZW3）の検知試験法の開発、遺伝子組換えパパイヤ（PRSV-YK, PRSV-SC, PRSV-HN）検知試験法における検出限界に与えるPCR試薬の影響についての検討、海外で承認された遺伝子組換え作物等の情報収集を行った（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、遺伝子組換えダイズの国内流通品種の実態調査を実施した。また、新たな遺伝子組換え食品検知技術についての情報収集を実施した。（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・中国の安全性審査制度や法令およびリスク分析に関する動向を調査すると共に、合成生物学を利用した食品等について、EU・米国・シンガポール・イスラエルにおける法規制制度や、研究開発状況について調査した。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うと共に、ゲノム編集食品や遺伝子組換え食品に関するQ&Aの素案を作成した。（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カシューナッツを対象とした定量検査法及び定性検査法の開発等を検討した（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5年度放射線業務従事者17名（他一時立入者登録29名）、取扱等業務従事者7名、1MeV以下の電子線等取扱等業務従事者39名の登録があった。放射線管理業務としては食品中放射性セシウム、ストロンチウム等の分析等所内の業務対応可能な施設の構築及び維持のほか、所内の放射線使用に関する教育指導も含めた全般に対応した。また、防護管理体制について片岡洋平第一室長および曾我慶介博士を防護管理者に追加した。
- 2) 食品等試験検査（食品中の放射性物質の摂取量等調査）のため、トータルダイエツトスタディ調査を食品

部と行った（食品等試験検査費）。

4. その他

- 1) 国立保健医療科学院食品衛生危機管理コース（令和5年10月）において「遺伝子組換え食品の安全性」について講義を行った。
- 2) 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，薬事・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，経皮感作により産生される抗原特異的抗体のクラス等に関する詳細な解析を行った（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，食物アレルギーモデルマウス等を用いて免疫細胞への影響を検討した（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，アレルゲン性予測に必要とされる既存アレルゲンとの構造相同性の評価に利用する目的で，アレルゲンデータベース（ADFS）のアレルゲンデータの整備，エピトープ情報の追加を行った（厚生労働科学研究費補助金）。
- 4) 「昆虫食における大規模生産等産業化に伴う安全性確保のための研究」として，昆虫食のアレルゲン性について，甲殻類アレルギーとの交差反応性の解析を行った（厚生労働科学研究費補助金）。
- 5) 「制御性T細胞による食物アレルギー抑制機構の解明」として，T細胞のクロマチン構造変化に起因する細胞運命への影響が食物アレルギーの発症に与える影響を精査した（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，全ゲノムシーケンスによる外来遺伝子の残存を評価する手法の開発・性能評価とその必要要件の検討，標準サンプルの検討，解析手順の標準化に向けた検討を実施した。またこれまでの研究班で開発した機械学習を活用したアレルゲン予測法の性能評価を実施するとともに，アレルゲンデータベースの情報更新を実施した（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的探索と応用」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，高感度なプライマーを作成するパイプラインを開発した（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

- 3) 「ゲノム編集食品の安全性確保に関する取り組みの周知とさらなる安全性確保に寄与する手法の探求」において，ゲノム編集食品の安全性確保に関する情報提供媒体を用いて一般消費者と研究者を対象とした調査研究を実施した（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，一般消費者を対象とした調査結果を解析し，どのような情報提供がゲノム編集食品の受容に影響を与えるかを明らかにした（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

- 5) 「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，全国の地方衛生研究所，検疫所，食肉衛生検査所に迅速検査を目指した核酸等温増幅反応の需要調査を実施し，現行の遺伝子検査法の問題点を明らかにした。トウモロコシをモデルに粗抽出DNAを用いたLoop-mediated Isothermal Amplification（LAMP）及びRecombinase Polymerase Amplification（RPA）の適用性について評価を行った。サルモネラ，カンピロバクター遺伝子のRPAによる検出を検討した（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法の予測精度を高める改良法を検討し，その有効性を確認した（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用いて、DNA切断に伴う変異を検出するための最適条件の検討を行った（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、適用可能な細胞の選定とその分子機序について解析を行った（科学研究費補助金（日本学術振興会））。
- 4) 「CRISPR/Cas9の長期曝露による遺伝リスクの検証」において、細胞内のCas9を誘導・分解を制御できる細胞株の作成および評価を行った（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カシューナッツについて、定量検査法及び定性検査法開発のための標準品に関する検討を行った。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、現在流通している国産小麦の主要な品種・銘柄を入手し、標準品として使用する場合の基礎データとなるタンパク質含有量等について比較した（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資する研究」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の魚類中の濃度の実態を調査した（厚生労働科学研究費補助金）。
- 2) 「放射性医薬品評価推進に関する研究」として、放射性医薬品基準の改定に関し、本基準で取り扱う範囲について検討を行った。また短半減期核種に関する医療放射性廃棄物問題等規制に関して、現在の4核種以外の2核種について国際的なクリアランス基準に基づく処理について検討した（医薬品等審査迅速化事業費）。
- 3) 「セラノスティクス対応放射性医薬品の試験要件についての評価研究」として、ICH Q3に記載される事項のうち不純物について、放射性物質と非放射性物質について検討し、比活性あるいは非放射性物質量の重要性を指摘した（日本医療推進事業費補助金）。
- 4) 「放射性医薬品の国産化推進のための基盤整備に関する研究」として、放射性医薬品基準に記載されてい

る試験及び新たに規定すべき試験について、データの取得が可能となるように既存の機器に追加して、新規に機器を購入し体制を整備した（医薬品等審査迅速化事業費）。

安全情報部

部長 登田 美桜
前部長 畝山 智香子

概要

安全情報部は、食品の安全性に関する情報の収集、加工、解析、評価、蓄積及び提供並びにこれらに必要な情報の調査及び研究を行うこと、また図書の収集、保管及び閲覧並びに業績誌及び情報誌の編集及び頒布に関することを所掌としている。その所掌のもと、主に、食品の安全性情報に関する研究、食品安全行政に資する国際的な整合と貢献に関する研究、食品中の微生物の情報に関する研究、食品中の化学物質の情報に関する研究を行っている。

令和5年度は、引き続き国際協力のための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。また輸入食品安全監視を科学的な根拠をもとに支援した。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、自然毒による食中毒、昆虫食の安全性に関わる調査や研究等を行った。

さらに、図書情報サービス、及び国立医薬品食品衛生研究所報告編集業務等を行った。

人事面では、令和5年6月1日付で藤原綾博士が主任研究官として採用された。その後、令和6年4月1日付で藤原綾主任研究官は内閣府食品安全委員会事務局に出向し、評価第一課評価専門官に着任した。また令和6年3月31日付で畝山智香子部長が定年退官し、令和6年4月1日付で登田美桜第三室長が部長に昇任した。

海外対応としては、渡邊敬浩第一室長が、食品監視安全課からの依頼でCodex分析サンプリング法部会第42回会合（令和5年6月13日～16日、及びバーチャル6月20日）、食品基準審査課からの依頼でCodex残留農薬部会第54回会合（令和5年6月26日～7月1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）が実施している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5回全体会議（バーチャル、令和5年6月15日、19日）、第6回全体会議（アラブ首長国連邦・アブダビ市、令和6年2月5日～7日）、及び各作業部会定例会議や各種打ち合わせ等（バーチャル）に参加した。国際食品保全学会2023年次学術集会IAFP2023（カナダ・トロント、令和5年7月16日～19日）に参加し、研究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。オーストラリア、ニューサウスウェールズ州農林水産省食品安全局、シドニー市カウンスル、パラマタ市カウンスル及びマーウィランバ市トゥイード・シャイア・カウンスルを訪問し（令和5年10月3日～6日）、オーストラリアNSW州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。

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、74タイトル（和雑誌：11、洋雑誌：63）を購入した。また、図書は、55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。

文献の相互貸借業務に関しては、外部から27件の依頼を受け、外部へ96件（申込144件、うち謝絶48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5年、第141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4年度に全国の自治体等（135組織）及び検疫所で実施された食品（農産物、畜水産物、加工食品）検査の結果を、約290万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、健康・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

農薬等の食事性ばく露量をより現実的に推定するための確率論的方法について検討した。令和5年度は、国際標準となる方法を構築するために、欧州食品安全機関（EFSA）による先行調査・研究をレビューし、行政調査の一環として確率論的なばく露量推定が初めて実施・報告されたことを明らかにした。またばく露量推定に使用される食品消費量データセットに関する根本的であり重要な課題を明らかにした。さらに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、健康・生活衛生局食品基準審査課）。

3. 公示が予定される汚染物質分析法の妥当性確認のためのガイダンス文書の作成に関する研究

国が公示する汚染物質分析法を国際標準となる考え方と方法によって妥当性確認するためのガイダンス文書の作成について検討した（食品等試験検査費、健康・生活衛生局食品基準審査課）。

4. 食品行政における国際整合性の確保と食品分野の国際動向に関する研究

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

2) 研究班全体の活動を統括した。また、厚生労働省職員を対象とした研修の企画を支援し講師を務めた。その他、シンポジウム「コーデックス60周年記念イベントー国際食品安全の今後10年先を見据えて」をオンライン開催し、500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）。

5. 残留農薬規制における国際整合を推進するための研究

食品がグローバルに流通する今日においては、残留農薬規制の国際整合が必要である。これまでの研究により国際整合の基礎は構築されたが各論の課題は残されたままである。本研究においては、先進諸国における新たな残留農薬規制の動向を調査する他、国際整合の推進に必要な後作物由来食品を対象とした最大残留基準値（MRL）設定、グループMRL設定に資する新規データ取得手法、並びに茶を対象とした簡易分析法の開発と導入について検討した（厚生労働科学研究費補助金）。

6. 加工食品中の残留農薬等によるばく露量を評価するための研究

加工食品に含まれる可能性のある農薬残留物のリスク管理の国際標準に関する情報を得ることを目的として、諸外国の規制動向やばく露評価の実態を調査した。また生鮮農産品消費量の算出に際して、仕様書作成及び技術的特記事項検討の必要性を明らかにし、本年度は果物類について仕様書を作成して技術的特記事項を検討し、同時に生鮮農産品消費量の算出に際しての課題を整理した（厚生労働行政推進調査事業費補助金）。

7. 食事摂取状況等を考慮したいわゆる「健康食品」の安全性確保に資する研究

栄養補助食品の摂取量を考慮せずに食事摂取量を推定すると、栄養素摂取量の不足または過剰の程度を正確に把握できない可能性がある。このため、栄養補助食品からの栄養素摂取量を推定するための質問票の開発を目指し、本年度は当該質問票のスクーピングレビューのプロトコルを確立した（厚生労働科学研究費補助金）。

8. 食品の安全性に関する情報の科学的・体系的収集、解析、評価に関する研究

食品の安全性に関わる国際機関（WHO、FAO、Codex委員会、IARC等）や各国担当機関（EUのDG SANTE及びEFSA、米国FDA、USDA、CDC、英国FSA、カナダCFIA等）の最新情報、規制情報、評価情報等、及び主要な学術雑誌を調査し、重要な情報を要約した「食品安全情報」（隔週刊）を26報発行した。「食品安全情報」はwebで一般公開している。また、国内外で新たに生じた食品安全上の問題や健康への影響が懸念される課題等について、網羅的に情報を収集し、検討した（例：COVID-19に関する食品安全関連情報、アスパルテム等）。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）。

9. 食中毒関連情報調査

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

10. 食品媒介感染症被害実態の推計に基づく施策評価のための研究（宮城県及び全国における積極的食品由来感染症病原体サーベイランス並びに下痢症疾患の実態把握）

食品媒介感染症による被害実態把握を目的に、宮城県の臨床検査機関及び全国を対象とした民間検査機関からの積極的病原体サーベイランスデータを電話住民調査からの医療機関受診率、検便実施率と組み合わせることで食品由来疾患の被害実態推定を行った（厚生労働科学研究費補助金）。

11. 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ーストラリア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及び影響評価等を検討した。食品への異物混入に関して公共及び民間データの比較に基づく食品への異物混入被害状況の把握を検討した（厚生労働科学研究費補助金）。

12. 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

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する情報や食中毒発生情報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）。

13. 輸出国における食品の病原微生物等による汚染状況等調査

諸外国（特にアジア及び経済連携協定が締結された国）における病原微生物による食品の汚染状況を調査した。EUのRASFF（Rapid Alert System for Food and Feed：食品及び飼料に関する早期警告システム）、米国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（食品等試験検査費、健康・生活衛生局食品監視安全課）。

14. 輸出国における農薬等の使用状況等調査

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実施した直近3年間の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，健康・生活衛生局食品監視安全課）。

15. 食品中の汚染物質に関する調査

カビ毒のT-2/HT-2トキシン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5物質のリスクプロファイルについて新規情報をもとに更新した（食品等試験検査費，健康・生活衛生局食品基準審査課）。

16. 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

規制機関による汚染物質等の評価状況とパー及びポリフルオロアルキル化合物（PFAS）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）。

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

我が国の食薬区分制度のあり方を改めて検討するための参考資料とすることを目的として，シンガポールにおける関連の法規制について調査した（厚生労働行政推進調査事業費補助金）。

18. 食品中の放射性物質等検査システムの評価手法の開発に関する研究

以前に実施した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たことから，適切なリスク管理を可能にする情報提供のありかたについて検討した（厚生労働科学研究費補助金）。

19. 食品の安全確保推進研究事業の総合的推進のための研究

食品の安全確保推進研究事業により得られた知見・提言を横断的かつ俯瞰的に評価・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同定されたため，広報や介入を行った（厚生労働科学研究費補助金）。

20. 「昆虫食」に関する諸外国の規制等に関する研究

諸外国の規制機関から発信された「昆虫食」に関する情報の概要をまとめるとともに，いくつかの文献情報を収集した。また最も利用が進んでいると思われる食用コオロギについて，欧米のリスク評価・リスク管理機関がどのような情報を考慮しているのかを検討した（厚生労働科学研究費補助金）。

21. 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」の更新を目的に，必要な写真及び資料の収集と更新作業を実施した。毒キノコと食用キノコの誤認について注意喚起するためのパンフレットを作成した（厚生労働科学研究費補助金）。

22. 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（健康・生活衛生局食品監視安全課）。

医薬安全科学部

部 長 花 尻 瑠 理
前部長 齋 藤 嘉 郎

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5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）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，3）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行った。特に令和5年度から，新たにAMED規制・調和において，1）薬剤性間質性肺炎および重症薬疹の新規診断バイオマーカーの適格性確認に関する研究，2）医薬品添付文書へのゲノム薬理学情報の記載要件に関する研究，また厚労科研費において，3）AIを用いた医療情報の医薬品安全への活用に向けた諸要件の調査研究，4）アジア地域における国際共同治験の推進に向けた環境整備に関する研究を開始した。医薬品安全対策におけるAI活用のエビデンス創出に関する研究では，今後，本邦において医薬品安全対策へのAI活用の指針ができることにより，副作用検出のための情報処理や因果関係評価作業の効率化が進み，安全対策の

迅速化が図られることが期待される。行政関連業務としては、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、アジア地区担当官を対象として独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）が主催している医薬品開発における国際共同治験（MRCT）セミナーに協力した。また、再生医療等製品の電子添文記載要領の改訂、治療用放射性医薬品に関する非臨床安全性評価指針等、数種の行政指針作成や改訂に協力している。PMDA専門委員として日本薬局方の改訂作業等に協力した。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、令和5年5月1日付けで安部博幸非常勤職員が着任した。また、令和5年7月1日付けで、花尻瑠理部長が着任し、齋藤嘉朗副所長が部長併任解除となった。令和6年3月1日付けで、吉田彩夏研究員（任期付）が着任した。中村亮介室長は、令和6年3月31日付けで退職し、4月1日付けで帝京大学薬学部へ異動となった。長年にわたる多大な貢献に感謝したい。

研究面では、田中庸一主任研究官が、第44回日本臨床薬理学会学術総会にて、優秀発表賞を受賞した。また、東京小児がん研究グループより、第10回中澤眞平学術賞を受賞した。花尻瑠理部長が、第10回国際NPSカンファレンスにおいて化学賞を受賞した。海外出張としては、花尻瑠理部長が薬物の健康危害予測に関する成果発表のため、令和5年8月25日から9月2日にかけてイタリアのローマに、令和5年11月4日から11月9日にかけてUAEアブダビに出張した。また、中村亮介室長および田中庸一主任研究官が、ソウル大学病院および食品医薬品安全処（MFDS）訪問のため、令和6年1月30日から2月1日にかけて、大韓民国ソウルおよびオソンに出張した。佐井君江主任研究官は医薬品識別情報の国際規格策定に関する会議（ISO/TC215 W6）へ出席のため、米国アーリントン（令和5年11月12日～11月18日）へ出張した。

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更改、運用を行った。

2. 医薬品使用実態調査・安全対策推進事業

後発医薬品ならびにバイオ後続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、利尿薬の後発品ならびに免疫抑制剤のバイオ後続品を対象に、NDBオープンデータや医療情報データベースを用いて、

後発品ならびにバイオ後続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

ソウル大学病院のHye-Ryun Kang教授を訪問し、重症薬疹のファーマコゲノミクス研究に関する研究の現状、臨床試料の収集、研究の方法、バイオマーカーの利用の現状に関する情報を収集した。また、韓国食品医薬品安全処（MDFS）を訪問し、大韓民国における医薬品市販後の副作用情報の収集方法に関する情報を収集した。遺伝子マーカーの調査に関しては、アモキシシリン・クラブラン酸、ニトロフライトイン、フェニトイン、バンコマイシン、漢方薬、抗結核薬、抗てんかん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5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276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、「日本の再審査及び再評価制度に相当する欧米の制度の有無（存在する場合はその内容）」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カ月に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並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実装に向けた海外の活動状況の調査及び課題の整理を行い、さらに国内導入における基盤整備及

び医薬品ライフサイクルを通しての安全性評価等における活用の在り方についての提案書を作成した。

- 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）

国際規制調和や臨床試験への参加が比較的遅れているアジアのICH非加盟国を中心に臨床試験環境、特に国際共同治験等の臨床試験関連の規制状況について調査を行った。今年度はタイ王国を対象とし、治験環境の規制状況を調査した。

- 3) バイオマーカー分析及び薬物濃度分析法に関する研究（日本医療研究開発機構・医薬品等規制調和・評価研究事業）

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、ホワイトペーパーとして公表した。また、その日本語版を当部のホームページにて公表した。

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

TNF α 阻害薬を対象としたバイオシミラーとその先行品との臨床的同等性の評価並びに同等性に影響する要因について分析するため、インフリキシマブを対象に、医療情報データベースを用いて、バイオシミラーと先行品との治療継続性の比較解析を行った。

- 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、種々の疾患領域を対象に、バイオ医薬品開発及び評価における薬力学的マーカー利用について、日米欧の審査報告書及び文献を対象にエビデンスレベルや活用方法を調査した。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、本邦承認のバイオ製剤（主として免疫疾患治療薬）の後続品を対象に、切替事例を調査し、エビデンスレベルを評価した。

- 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、リスク管理計画及び電子添文の記載要領について、それぞれ指針及び改訂指針の最終案を作成し、厚生労働省に提出した。後者に関しては、パブリックコメントの募集も行った。

- 7) セラノスティクス対応放射性医薬品の試験要件につ

いての評価研究（日本医療研究開発機構・医薬品等規制調和・評価研究事業）

セラノスティクスを含む放射性医薬品に関して本邦の規制科学的な問題点を抽出し、円滑な放射性医薬品開発及び審査のための解決策を提示する。まず、放射性医薬品に関する関連ガイドライン及びその検討に関する海外の動向を調査し、本邦の現状と比較して考察した。

- 8) AIを用いた医療情報の医薬品安全への活用に向けた諸要件の調査研究（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）

国内外の規制機関、製薬業界、IT業界、国内医療現場に対して対面やオンライン会議、アンケートにより、AI技術開発、必要想定場面、議論内容の動向、医療情報ソースや課題に関する調査を行った。

- 9) 大麻をはじめとする薬物の効果的な予防啓発活動の実施及び効果検証に向けた調査研究（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）

国内外で流通している大麻関連化合物について、製品形態、標榜している作用、含有化合物及び使用方法等を調査した。

2. 医薬品の安全性等に関するゲノム薬剤疫学・バイオマーカー研究

- 1) 薬剤性間質性肺炎および重症薬疹の新規診断バイオマーカーの適格性確認に関する研究（日本医療研究開発機構・医薬品等規制調和・評価研究事業）

先行研究と同様の副作用発症症例の収集を行うとともに、既取得データを用いて、カットオフ値と診断性能の再検証を行い、臨床的妥当性の評価のための前向き試験に必要な症例数と新しい症例収集方法の検討・準備を進めた。また、副作用モデル動物や細胞等の試料を用いて各バイオマーカー候補の発現機序解析を行った。

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

重篤副作用3種（間質性肺炎、横紋筋融解症、重症薬疹）に関し、日本人患者試料の収集を行った。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の解析結果を用いて、特許申請、論文発表、国際連携を行った。

4) 重篤副作用に関するRNAマーカーの探索・検証

間質性肺炎のmiRNAバイオマーカーの特許化の審査に向けた資料作成を行い、当該特許を成立させた。

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（一般試験研究費）

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、メルカプトプリンを服用した患者検体の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肺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、指針の最終案を作成した。

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、実試料の疎水性メタボローム解析を行った。

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）

肺構成細胞において、キヌレニン経路代謝物がグルタチオン合成に関わる遺伝子発現を誘導すること、さらに当該代謝経路の中間代謝物がラジカル除去能を有し、その結果としてフェロトーシスを抑制することを明らかにした。

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）

複数のCYP2C9の基質薬物について、*in vitro*機能解析を行った。得られたパラメータよりヒト薬物動態をシミュレーションし、その妥当性を検討した。

11) 薬の国際的バリデーションレベルの調査及びPGxマーカー検査キットの開発（日本医療研究開発機構・ゲノム創薬基盤推進研究事業）

本邦で承認されている遺伝子バリエーション解析用体外診断薬3種のバリデーションレベルを調査した。

12) 医薬品添付文書へのゲノム薬理学情報の記載要件に関する研究（日本医療研究開発機構・医薬品等規制調和・評価研究事業）

FDAが提供しているゲノム薬理学バイオマーカー（BM）情報をまとめたリストを調査し、暫定的な調査対象BMリストを作成した。また、メタ解析を用いて、重症薬疹の発症と関連する新規BM候補を同定した。

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）

Explicit waterを取り入れたフラグメント分子軌道を用いて、生体環境を考慮した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、各翻訳後修飾体の診断性能を比較・評価した。

3) 次世代バイオリジクスの品質安全性評価に関するレギュラトリーサイエンス研究（日本医療研究開発機構・医薬品等規制調和・評価研究事業）

組換えウイルスワクチンの生体内分布・排出評価を行うためにマウスにモデルワクチンを投与し、デジタルPCR及び定量PCRで生体試料及び排泄物中のモデルワクチンの定量を実施した。さらに抗モデルワクチン抗体の定量法を構築し、マウス血清中の抗体を定量した。評価過程で得た知見より留意事項をまとめた。

4) 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）

抗L-アスパラギナーゼ抗体の定量法を電気化学発光法で構築し、L-アスパラギナーゼを投与された患者から試料の提供を受けた血清中の抗アスパラギナーゼ抗体の定量を行った。さらにEXiLE法にて抗体の細胞応答性について評価を実施した。

5) 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、留意点文書案を改訂した。

6) 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）

症例数の多い抗てんかん薬を対象として、重症薬疹の発症と関連するHLA型及び遺伝子多型について検索し、関連解析により診断系構築のための最適なSNPを検討した。

7) 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）

異なる精製法で回収された間葉系幹細胞由来エクソソームの脂質プロファイルの比較、並びに単一の精製法で回収された異なるエクソソームロット間における脂質プロファイルの比較を実施した。

8) 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を構築した。構築が完了した分析法については、多施設による分析法の検証を開始した。

9) 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）

共同研究機関である東海大学における研究倫理の一括承認を得た。また、培養細胞を用いた*in vitro*の肝障害評価系開発を進めた。

10) 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）

ELISPOT法を用いて、ヒト末梢血単核球のHLA型依存的な薬物添加によるサイトカイン発現応答を解析した。また、点変異を導入したHLAの提示ペプチドを解析した。

11) 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またはHLA-B*57:01を発現する肝がん由来培養細胞株および子宮頸がん細胞株を用いて、サルファ剤またはアバカビル添加時の提示ペプチ

ドを解析した。

12) 危険ドラッグ等の乱用薬物の迅速識別に関する分析情報の収集及び危害影響予測のための研究（厚生労働科学研究費・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）

大麻の幻覚作用の主体である Δ^9 -THCと構造類似の大麻成分由来25化合物について、GC-QTOF MS及びLC-QTOF MSを用いた分離識別法を確立し、製品分析に適用した。

13) 法規制薬物の分析と鑑別等の手法開発に向けた研究（厚生労働科学研究費・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）

$\Delta 8$ -及び $\Delta 9$ -THCの直鎖状アルキル鎖の長さが異なる構造類似化合物の分離識別法を提示した。

14) 大麻由来製品中に混在する微量 Δ^9 -THCの試験法策定に資する研究（厚生労働行政推進調査事業費・厚生労働科学特別研究事業）

大麻由来製品中に混在する微量の Δ^9 -THCについて仮の残留限度値を設定し、限度値が測定可能な試験法を策定し、分析を行う際の留意点を取りまとめた。

4. 全所的な研究情報ネットワークの開発に関する研究

所内基盤ネットワークシステムの維持管理

国立医薬品食品衛生研究所ネットワークシステム（NIHS-NET）の維持管理を引き続き行うと共に、ネットワークセキュリティ監査を実施し、セキュリティ強化のための対策を行った。また、国立衛研ホームページにおける試験研究業務の成果発信に関するホームページ改定作業を継続して行った。

安全性生物試験研究センター

センター長 平 林 容 子

概 要

安全性生物試験研究センター（安全センター）は、生物資源（実験動物、細胞等）を用いた業務関連物質（ナノマテリアルなど新規化合物や農薬などを含む種々の化学物質、食品成分・食品添加物、医薬品・医薬部外品、など）及び医療機器等の安全性に関する研究や試験、並びに、科学的根拠に基づく毒性予測手法を含む総合的な安全性評価（リスクアセスメント）と、それら全般にわたる試験手法の開発・改良やリスク管理に関する諸処の業務に従事している。現在、安全センターは5部20室及び実験動物施設と日本動物実験代替法評価センター（JaCVAM）で構成されている。5研究部のうち変異遺

伝部は令和6年4月1日付けでゲノム安全科学部に改称された。実験動物施設は外部認証をうけており（一般財団法人日本医薬情報センター 認定番号23-001 令和6年3月25日認定）、所内各部とも協働し、動物福祉の向上に配慮した動物実験の施行や、より高度で迅速な安全性評価法の開発を進めている。尚、衛研では毎年動物愛護週間に、動物慰霊祭を開催している。これまでの慰霊碑の破損に伴い、令和5年度9月に新しい慰霊碑を建立した。また、JaCVAMでは従来の標準的な動物試験に代わる試験法開発の更なる加速化を企図し、事務局機能が安全性予測評価部第二室からゲノム安全科学部第四室に配置換えされた（令和6年4月1日付）。この再編に伴い、ゲノム安全科学部は4室、安全性予測評価部は3室となった。JaCVAMでは平成17年に設置されて以来これまでに、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、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してきた。さらに、40を超える代替法の評価結果を行政に提案しており、令和5年度にも2つの試験法の提案を行った。令和6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4、再任用職員1、客員研究員16、協力・流動研究員8、研究生・実習生7および技術・事務補助員38、短時間勤務職員等16、総勢127名が在籍している。異動として、令和5年7月1日付で村田康允安全性予測評価部任期付研究員、令和5年9月1日付で松下幸平病理部第三室長（同部主任研究官からの異動）、令和5年11月1日付けで柳田翔太薬理部任期付研究員がそれぞれ着任している。一方、令和5年7月31日付で高木篤也毒性部再任用職員、令和6年3月31日付で栗形麻樹子毒性部第二室長がそれぞれ辞職した。令和6年4月1日付で豊田武士病理部長（同部室長からの異動）、横田理毒性部第二室長（同部主任研究官からの異動）、大久保佑亮毒性部第四室長（同部主任研究官からの異動）、足利太可雄ゲノム安全科学部第四室長（安全性予測評価部第二室長からの異動）、大野彰子ゲノム安全科学部主任研究官（安全性予測評価部主任研究官からの異動）、畝山瑞穂病理部研究員（同部任期付研究員からの異動）、城島光司安全性予測評価部研究員がそれぞれ着任した。また3月31日付での役職定年に伴い、小川久美子病理部長は同部主任研究官、高橋雄毒性部第四室長は同部主任研究官にそれぞれ異動した。以上により、当センターの正職員数は前年度と同数にとどまり、さらなる増員の実現が期待される。なお、客員研究員の小泉修一山梨大学教授、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、引き続き当センターの研究活動にご助力いただいている。研究交流等としては、1）OECD環境局環境健康安全課（EHS）のBob

Diderich課長の訪問を受け、リスクアセスメント手法の今後の展開、化学物質の特性予測のためのデータベース、リスク管理手法、などに関する情報交換を行った（令和5年5月22日）。2）中国National Institute of Food and Drug Control（NIFDC）のZou Jian副所長他2名の訪問に対して、安全センターとしても対応し、今後の共同研究への展開に向けて研究交流を行った（令和5年10月18・19日）。3）台湾National Health Research InstitutesのPinpin Lin博士の来訪を受け、JaCVAMの活動内容を含め動物実験代替法に関する研究交流を行った（令和5年11月21日）。4）韓国国立ソウル大学のKyung-Sun Kang教授の来訪を受け、諫田薬理部長とともに安全センターの活動内容を紹介した（令和5年11月24日）。5）国際食品香料工業協会（IOFI：International Organization of Flavor Industries）のボードメンバーと香料の規制に関する情報交換を行った（出席者はIOFI 11名、衛研・食品添加物安全性評価検討会関係者14名）（令和5年11月30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）に引き続き協力している。国際会議については、種々の国際機関での行政関連会議あるいは各種学術関連集会等に対して、安全センター各部員による積極的な参加がなされた。それらについては各部の報告に記載されるのでここでは省略する。なお、平林容子センター長は、OECD Working Group of the National Coordinators of the Test Guidelines Programme（WNT, OECD（経済協力開発機構）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）-35（4月25～28日、パリ）、OECDに新設されたAdvisory Group on Emerging Science in Chemicals Assessment（ESCA）（6月29～30日、パリ）、OECD Stakeholder workshop on validation（12月14日、web）に参加し、化学物質の安全性確保のための国際的な活動に対し、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、Microphysiological systems（MPS）World Summit 2023（6月26～27日、ベルリン）、International Cooperation on Alternative Test Methods（ICATM）（8月26日、ナイアガラ）及び12th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences（WC12）（8月27～31日、ナイアガラ）、欧州食品安全機関（EFSA）がホストを務めた2022GCRSR（Global Coalition for Regulatory Science Research）及びGSR22（Global Summit on Regulatory Science）（9月26～28日、パルマ）、米国毒性学会並びに関連会議（令和6年3月10～14日、ソルトレイクシティ）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、食品添加物部の協力のもと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）10品目、既存添加物4品目の審議を行った他、18類香料の安全性評価検討方針について調査研究を行い、報告書にとりまとめた。
2. 物品の消毒・殺菌を目的とする消毒薬の医薬部外品化に係る安全性評価に関する調査研究では、医薬部外品の定義「人体に対する作用が緩和なもの」とみなせるかの判断に資するため、医薬品として対物用の殺菌・消毒を目的とした承認がある7成分について、消毒・殺菌等を目的とした医薬品の有効成分の文献調査に基づく安全性評価を行い、報告書にとりまとめた。
3. 放射性医薬品評価推進事業では、治療用放射性医薬品に関する非臨床安全性ガイドライン案の策定について、素案に対する議論を開始した。
4. 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、化学物質管理に係る専門家検討会、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、その運営に協力した。
5. 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、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、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

平林センター長は研究代表者として以下の2課題、研究分担者として7課題の研究業務を推進している。

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、所内外の産・官・学の連携により実施した。「バイオ／核酸医薬品の安全性に関する研究」では、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のICHにおける新規トピックス採択を受けて、想定される課題に対する調査研究を進めた。この他、「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 笛木修）「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既存のTGである皮膚感作性試験代替法DPRA重量法を含むTG442C及び皮膚感作性試験代替法IL-8 Luc assayを含むTG442Eの改定をなすことができた。さらに、*in vitro*免疫毒性試験IL-2 Luc assayがTG444A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. 研究分担者として以下7課題の研究業務を遂行した。「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（代表：石田誠一）」「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（代表：高橋祐次）」「iPS細胞を用いたシグナル伝達かく乱作用のダイナミクスに基づくヒト発生毒性試験法による新規モダリティ医薬品の安全性評価（代表：大久保佑亮）」[以上、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）]、「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（代表：小川久美子）」[厚生労働行政推進調査事業費補助金（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）]、「日本におけるカニクイサル等（非ヒト霊長類）の需要と供給の現状把握と不足見込み数の推計並びに今後の検討・提言に向けた研究（代表：三好一郎）」[厚生労働行政推進調査事業費補助金]、「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も開発に資する研究（代表：小野竜一）」[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）]「化学物質のシグナルかく乱作用を基にした新規*in vitro*催奇形性評価原理の解明（代表：大久保佑亮）」[学術振興会基盤B]。

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評価に関連する試験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い、また、ガイドライン作成を含む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、迅速、高精度、省動物に合った毒性予測評価システムの開発を進めている。併せて、各臓器から血液中に分泌される細胞外小胞（エクソソーム）に着目した迅速な新規毒性試験法、ナノマテリアルなど新規化学物質に対する毒性試験法の開発、新開発食品の食品衛生上の取扱いについての調査研究や、非臨床安全性評価の高度化に向けた小実験動物用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研究を進め、更に、ヒトiPS細胞を用いたシグナルかく乱作用に基づく新規ヒト発生毒性試験法の開発にも取り組んだ。また、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5年9月1日付で野崎弘枝氏を短時間非常勤職員として採用した。令和5年6月30日付で非常勤短時間職員の内山美樹氏が退職し、令和5年7月31日付で高木篤也主任研究官（再任用）が退職した。また、令和6年3月31日付けで栗形麻樹子第二室長、非常勤職員の清水あけみ氏が退職した。昨年度に引き続き、客員研究員として落谷孝広氏（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。学術活動における功績として、横田理主任研究官は、2023年度日本薬学会関東支部（基礎薬学部門）にて奨励賞を、加えて第63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OECD *in vitro* バッテリー発達神経毒性エキスパート会議出席および第18回国際神経学会（2023年5月18日～26日、ダラム・米国）、欧州毒性学会（EUROTOX2023、2023年9月10日～13日、リュブリャナ・スロベニア）、北米神経科学学会（Neuroscience2023、2023年11月11日～15日、ワシントンD.C.・米国）の出席、発表を行った。西村拓也第三室長は第63回米国毒性学会（SOT2024、2024年3月10日～3月14日、ソルトレイクシティ・米国）の出席、発表を行った。小野竜一第五室長は第10回アジア毒性学会国際会議（ASIATOX-X、2023年7月16日～7月22日、台北市・台湾）の出席、発表、第63回米国毒性協会（SOT2024、2024年3月12日～3月16日、ソルトレイクシティ・米国）の出席、発表を行った。高橋祐次動物管理室長は、第10回アジア毒性学会国際会議（ASIATOX-X、2023年7月16日～7月21日、台北市・台湾）、第63回米国毒性学会（SOT2024、2024年3月10日～3月14日、ソルトレイクシティ・米国）の出席、発

表を行った。大久保佑亮主任研究官は、第12回国際動物実験代替法会議（WC12, 2023年8月27日～8月31日、ナイアガラフォールズ市・カナダ）の出席、発表、レギュラトリーサイエンス国際会議（GSRS13, 2023年9月27日～9月28日、パルマ市・イタリア）の出席、発表、及び米国毒性学会（SOT2024, 2024年3月10日～3月14日、ソルトレイクシティ・米国）の出席、発表を行った。横田理主任研究官は、第48回国際アンドロロジー学会（48thASA, 2023年4月19日～4月23日、ボストン・米国）の出席、発表を行った。

試験業務

1. 既存化学物質の毒性試験

毒性プロファイルを精査する為の遺伝子発現変動解析を実施し、健康被害の未然防止の観点から「タール色素」の安全性確保を図ることを目的として、今年度は、「赤色504号（ボンソーS X）」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検討中である。（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、1品目（ステビア末）の90日間反復投与毒性試験を開始した。（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

毒物劇物の指定方法に関して、毒劇判定基準等の見直しの検討に向け、最新のOECDガイドライン等との整合性を考慮して、「毒物劇物の判定基準」の改定案を作成した。その際、過去の事例調査から抽出された問題点や課題を加味した。

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（N,N'-エチレン-ビス（12-ヒドロキシステアリン酸アミド）、エチレングリコール・3-ヒドロキシプロピルメチルシロキサンを主な構成成分とする重合体（CAS：117272-76-1）、ラウリン酸アミド）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。また、げっ歯類における脳の固定標本を対象とした画像解析手法も確立した。

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

内分泌かく乱作用を検討することを目的に、平成13年度から、厚生労働省「内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する検討会」の試験スキーム（拡張版）に則り、*in vitro*及び*in silico*スクリーニング情報等をもとに選定した物質について、*in vivo*短期スクリーニング試験として子宮肥大試験及びハーシュバーク試験を継続的に実施している。令和5年度は1品目（4,4'-ジアミノオクタフルオロビフェニル）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。

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、安全性の評価が実施されており、本年度は指定添加物10品目及び既存添加物4品目について安全性評価に係る資料整備を行った。また、18類香料の安全性評価方針について調査研究を行った。

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5年度は、令和4年度に実施した子宮肥大試験（経口、皮下）を実施した1物質2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、総計143物質のリストを作成できた。また内分泌かく乱物質の規制に関する国内外の動向調査

を行い、本事業のリストと他事業で着目されている物質のリストとの比較検討を行った。さらに、EUの規制動向として、内分泌かく乱作用に関する新区分を導入するCLP規則改正の完了及び関連する国連GHSの動向、REACH規則改正の動向、内分泌かく乱物質の評価における判定理由の事例検討について報告した。

5) 魚介類由来の細胞を主対象とした、細胞培養食品の食品衛生上のハザードやリスクに係る調査研究

魚介類由来の細胞を主対象とした細胞培養食品の食品衛生法上の取扱いを検討するため、国内外の開発動向や衛生規制の動向について情報を収集し比較検討を行い、また、新開発食品に関する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、報告した。

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、「細胞培養食品」に関して想定され得る潜在的なハザード因子を抽出した。(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5年度はプロモベンゼンの4日間の新型反復曝露、及び、2-ビニルピリジンの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、クロマチン免疫沈降シーケンス(ChIP-Seq)法を利用して、サリドマイド影響の可逆性検討のため、サリドマイド14日間反復曝露、15日目から14日間無処置、29日目サリドマイド4用量単回曝露の実験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。さらには全ゲノムDNAメチル化解析を実施する際の解析用基盤データとして、無処置の肝、肺、腎、海馬のDNAメチル化の基礎情報を得た。

2) ナノマテリアルの安全性評価手法に関する開発研究

(1)「ナノマテリアル曝露による慢性影響の効率的評価手法開発に関する研究」では、独自開発したTaquann直噴全身吸入装置(Ver.3.0)を用いて、F344ラット及びリンパ管を遺伝的に標識したマウスに多層カーボンナノチューブの一つであるNT-7を検体とし、対照群、低濃度群(目標濃度3 mg/m³)、高濃度群(目標濃度6 mg/m³)の3群構成でマウスに13週間連続で6時間/日の全身曝露を行い経過観察中である。また、ナノマテリアルの検体調製法であるTaquann法の効率化のため、濾過及び凍結工程を簡便に実施できる自動化装置を開発した。(厚生労働行政推進調査事業費補助金)

(2)「ナノマテリアルを含む化学物質の短期吸入曝露等による免疫毒性評価手法開発のため研究」ではナノシリカ(NM-202)を検体として、目標濃度10及び30 mg/m³、マウスに6 hr/day、間歇3日間の全身吸入曝露を行い感染性免疫の影響を調べる実験に供した。また、気道感作物質の評価方法の開発のため、モルモットに適した鼻部吸入曝露用の固定装置の設計、陽性対象物質となるTDI及びTMAのエアロゾルの発生方法について検討を行った。(厚生労働科学研究費補助金)

3) 発達神経毒性の迅速化・高精度・省動物に資する新規評価手法開発のための研究

令和5年度より「発達神経毒性の迅速化・高精度・省動物に資する新規評価手法開発のための研究」(厚生労働科学研究費補助金)を開始した。発達神経毒性(DNT)を胎生期と生後発達期とに分け、2つの独自技術(ヒトiPS細胞を用いた*in vitro*発生毒性試験法及び、シックハウス症候群の動物試験モデル)により、複雑なDNTに係る試験法の開発や実体の解明といった課題の解決を試み、より迅速、低コストで省動物に資する新規*in vitro* DNT評価手法の開発を行う。今年度は、各試験法の最適化やDNT陽性物質リストの作成をはじめ、ほぼ予定通りに進捗した。

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た。得られたEEGとECGについて異常値を検出する手法を確立した。肝障害による遅延性の急性毒性発現には折りたたみ不全タンパク質反応の障害が誘発されていることが見いだされた。（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、催奇形性のバイオマーカー候補となる羊水由来のエクソソームRNAの単離に成功した。（厚生労働科学研究費補助金）

6) 化学物質等の時間毒性に関する研究－気管支喘息に着目して－

化学物質を曝露した時刻差により、急性毒性の指標である半数致死量（LD₅₀）の結果が変わることを我々はこれまでに学術論文等で多数報告してきた。今年度は、確立した喘息モデルを用い、夜間喘息誘発群が昼間の群と比較して、喘息の増悪化を引き起こすこと、またその分子毒性メカニズムとして温度感受性TRPチャネルの関与を見出した。（科学研究費補助金（日本学術振興会）挑戦的研究（萌芽））

7) DXによる*in vivo*毒性評価技術の発展的継承と一般化

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、動物を用いた毒性評価技術を定量化する。本年度は、市販の測定機器を用いて、ウェアラブルデバイスを校正した。

8) 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）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、リアルタイム計測による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基に発生毒性を評価し

た。

（2）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すとともに、幼若期マウスへの化学物質投与による予備検討を実施した。（科学研究費補助金（日本学術振興会）若手研究）

（3）エクソソームとして機能するPEG10によるがん転移機構の解明を行うことを目的としている。本年度はヒト培養細胞においてPEG10遺伝子を欠損させた細胞株の評価を行った。

3. 胎児、新生児、子供の健康に関する研究

1) 胎児発生障害に関する基礎的研究

（1）Shhシグナルの制御因子Rab23を原因遺伝子とし、脊椎骨の異常を示すOpen brain 1 (opb1) 変異体マウスを用いて、脊椎骨の形成過程を解析した。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行っている。今年度は広島大学両生類研究センターとの共同研究で入手したアマミアカガエルと我々のアフリカツメガエルの脊椎骨形成過程を比較した。その結果、前者では脊索の周囲に椎体と椎間板が形成されるのに対して、後者では脊索の背側にのみ椎体が形成されることが初めて視覚化された。

（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) 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。今年度は昨年度に引き続き、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)

3) 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逆転写酵素活性の検出をデジタルPCRを利用して試行した。

4) 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、これまで生体外からの撮像が困難とされたマウス精巣の非侵襲的イメージングに成功し、1匹の動物から長期的な観察を可能とし動物数削減と精度の高い実験系を立ち上げた。(AMED医薬品等規制調和・評価研究事業)

5) 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、雄性不妊が報告されているゴシボールに着目し、単回経口投与毒性試験を実施した。開発したハザード評価法の有用性について示唆した。(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)

6) 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

新生児コルチコステロン投与により、セルトリ細胞数の増殖に影響することを解明した。(科学研究費補助金(日本学術振興会)基盤研究C)

7) 発達早期のストレスが乏精子症を生じる分子基盤解析

母子分離ストレスによる子どものうつ病などの精神神経疾患との関連が報告されているが、児の生殖細胞に対する影響は未解明である。母子分離ストレスモデルは様々な方法で報告されており、統一的なエビデンスが得られていない。そこで、初年度は母子分離ストレスモデルの再構築を行った。(科学研究費補助金(日本学術振興会)基盤研究B)

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。

2) 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

国立衛生試験所安全性生物試験研究センターが中心となって1994年に発刊した「毒性試験用語集」を基盤として、現状に即した毒性試験用語の標準化を目的として、毒性試験用語集の電子化、データベースの構築及びパブリックコメントに向けた準備を進めた。

5. OECDプロジェクトでの成果物を厚生行政に反映させるための研究

1) 発達神経毒性に起因する行動解析に関する情報収集

発達神経毒性に関連する学術論文の内容について、文献情報を追加するとともに、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を整理し、リスト化を行った。(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、川岸裕幸博士を第三室長として採用した。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副理事長、European Society of Toxicology *In Vitro* (ESTIV) 理事、Safety Pharmacology Society (SPS) 理事、日本薬学会代議員、日本神経化学会評議員、日本再生医療学会代議員、JaCVAM運営委員、JaCVAM発達神経毒性試験資料編纂委員、Scientific Reports編集委員、Cardiovascular Toxicology編集委員、The Journal of Toxicological Sciences編集委員、Fundamental Toxicological Sciences編集委員、BPB Reports編集委員を拝命した。佐藤薫第一室長は薬事・食品衛生審議会において、化粧品・医薬部外品部会委

員、医薬品等安全対策部会委員、安全対策調査会委員（医薬品等安全対策部会）、毒物劇物調査会委員、医薬品医療機器総合機構（PMDA）において、JAN専門協議会委員、新薬3部専門委員を、日本医療研究開発機構（AMED）において再生医療実用化研究事業評価委員、再生医療実現拠点ネットワークプログラム評価委員、JaCVAM発達神経毒性試験資料編纂委員、日本神経化学会評議員、日本薬理学会代議員、公益財団法人東京大学薬学振興会委員を拝命した。山崎大樹第二室長はISO/TC48国内専門委員、令和5年度国際ルール形成・市場創造型標準化推進事業費（戦略的国際標準化加速事業：産業基盤分野に係る国際標準開発活動）テーマ名：MPSデバイスを含むバイオメディカル技術に関する国際標準化評価委員会委員を拝命した。川岸裕幸第三室長は日本基礎老化学会広報・ホームページ委員、第46回日本基礎老化学会大会プログラム委員を拝命した。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、化学物質安全性評価委員会委員を拝命した。

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144年会シンポジウム、第50回日本毒性学会学術年会シンポジウム、日本動物実験代替法学会第36回大会シンポジウム、日本癌学会・日本腫瘍循環器学会合同シンポジウム、日本毒性学会付加体科学部会第1回キックオフシンポジウム、第57回日本動物実験技術者協会総会、The 12th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences 2023 (WC12) などで講演した。また諫田部長は徳島文理大学で講義を行った。佐藤第一室長は、第13回 CSJ Chemistry Festa、第17回トランスポーター研究会年会、日本薬学会第144年会シンポジウム、MPS World Summitで講演した。山崎第二室長はMPS実用化推進協議会キックオフシンポジウム、Global Summit on Regulatory Science 2023、第96回日本薬理学会年会、第23回日本再生医療学会総会、日本薬学会第144年会および第53回Tonomachi cafeにおいて講演した。また、山崎第二室長は名古屋市立大学医学部、北里大学薬学部にて講義を行った。川岸第三室長は第46回日本基礎老化学会大会、第97回日本薬理学会年会、第33回日本循環薬理学会、第15回日本安全性薬理研究会学術年会、日本薬学会第144年会および衛研例会にて講演した。また、川岸第三室長は信州大学大学院総合医理工学研究科にて講義を行った。安彦行人第四室

長は12th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciencesにて講演した。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、ヒトiPS細胞から作製された様々な分化細胞を用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検証し、心毒性などに問題がないことを明らかにした。
- 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。また、オルガノイドなどによる安全性評価法の高度化に従事した。
- 3) AMED補助研究費（再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発補助事業）「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のスペックに関するデータを収集し、Standard operating procedures (SOP) 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、不整脈など収縮障害のモデルになることを明らかにした。
- 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*in vivo*及び*in vitro*データで橋渡し可能なパラメーターの抽出を行った（心臓）。痙攣誘発薬を適用した動物全脳をMRIで撮像しシグナルの上昇を観察した。（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、共通培地を用いて、polydimethylsiloxane (PDMS) 製ビラーへの薬剤収着の検討及び被験物質による三次元心筋組織の応答性確認を行った。

2. 医薬品等の中枢機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究

- 1) 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、多施設間によるラット神経細胞、ヒトiPS細胞由来神経細胞の多点電極アレイ (MEA) データを再解析し、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、農薬などの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、作用点別に評価指標を検証した。
- 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* 実験で発見したメカニズムが*in vivo* においても働いていることを示すデータを取得した。
- 5) 「グルタミン酸トランスポーターの新規調節機構および調節因子の解明」 (試一般) において、poly unsaturated fatty acid (PUFA) によるグルタミン酸トランスポーターの機能促進に関して論文発表、総説発表を行った。
- 6) 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、MEAシステムによるプロトコルの最適化を進めた。ヒトiPS細胞由来脳オルガノイドについて、高密度電極MEAによる神経活動計測プロトコルを整備した。MPS構築へ向けて神経細胞とBBBの共培養法を開発し、BBBバリア機能を維持可能な培地の開発を進めた。

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、感染によりバリア機能が低下することを示した。
- 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、小腸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では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重要であることを論文発表した。

- 4) 小児用医薬品の心臓有害事象リスク評価において、小児がんに対して使用される医薬品で報告されている心臓有害事象に関する情報収集を行った。

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、配向性獲得により医薬品の収縮評価が向上することを明らかにした。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、引き続き、FDAらと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い、適切な評価指標を見出した。さらに日本安全性薬理研究会と評価すべき抗がん剤の選定を行い、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、心室と心房のモデルを議論した。
- 3) OECDのDNT *in vitro* testing batteryの会議に参加し、DNTガイダンス案に関して議論を行い、日本から急性と慢性曝露のプロトコルの違いをコメントした。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、MS-PlateやFluid3D-X等の複数のMPSデバイス及び細胞を扱いながら、それぞれの考慮すべき事項を洗い出し、課題1ヘフィードバックを行った。
- 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の規制受容に向けて、使用目的 (CoU) を「初回通過効果」

に定めた、「初回通過効果」を評価可能なデバイスについて調査を行い、国産デバイスについて試用を開始した。また、搭載する細胞についてもヒト小腸およびヒト肝臓細胞の取り扱いを開始した。

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) 文部科学省科研費基盤研究 (B) において、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、ヒトiPS細胞のフィージビリティを検討した。
- 2) 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、既存のミクログリア活性化阻害剤よりも有効性の高い天然物、超天然物誘導体等を複数発見した。構造特徴を明らかにした。
- 3) 文部科学省科学研究費補助金 (基盤研究C)「新生児低血糖症における心臓の未知の生理的役割とその分子機構の解明」において、新生児マウス単離心室筋細胞のアドレナリン受容体を薬理学的に活性化すると、急速な糖代謝亢進が誘導される事を発見した。

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科学研究所所長、吉田善紀 京都大学iPS細胞研究所准教授、吉永貴志 エーザイ株式会社部長、黒川洵子 静岡県立大学教授、芦原貴司 滋賀医科大学教授、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、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、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、荻原琢男 高崎健康福祉大学教授、水口裕之 大阪大学教授、前田和哉 北里大学教授、足利太加雄 室長、本間正充 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、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学教授、ロバート ヴァンデンバーグ 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、木村暁 国立遺伝学研究所教授、木村啓志 東海大学教授、入江智彦 北里大学准教授、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、根来亮介 立命館大学助教、藍智彦 順天堂大学講師、中田克 東レリサーチセンター研究員、Zhu Hua オハイオ州立大学教授、山田充彦 信州大学特任教授

7. 業績数

論文発表 (原著論文、総説) : 17件

学会発表 : 75件

病 理 部

部 長 豊 田 武 士
前部長 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5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、化学物質のがん原性・抗甲状腺作用の早期検出法開発等に関する研究、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、小野寺博志元主任研究官および梅村隆志前第一室長には引き続き客員研究員としてご指導を仰ぐこととなった。令和5年4月1日付で畝山瑞穂博士が任期付研究員として着任した。また、令和5年9月1日付で松下幸平主任研究官が第三室長に昇任した。

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。

短期海外出張として、小川久美子部長および豊田武士第二室長はフランス・パリで開催された甲状腺攪乱物質検出手法開発に関する経済協力開発機構（OECD）専門家会議の対面会合（令和5年5月15日～16日）に参加し、病理部での研究成果の発表を行うとともに、抗甲状腺物質検出のための*in vitro*アッセイ開発の進捗状況および今後の方針について議論を行った。また、小川久美子部長はフランス・リヨンで開催された国際がん研究機関（IARC）モノグラフ134巻ワーキンググループ（令和5年6月6日～13日）に出席し、アスバルテムを含む3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、米国ソルトレークシティで開催された第63回米国毒性学会（令和6年3月11日～14日）に参加し、それぞれ発表および情報収集を行った。

研究業績

1. 化学物質の臓器傷害性に関する研究

1) 胆管発がん過程におけるSOX9発現肝細胞の意義に関する研究

フランの胆管線維症発生過程に出現するSOX9陽性肝細胞について免疫組織化学的に検討した結果、胆管上皮マーカーであるCK19やEpCAMに概ね陰性であった（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投与して発生した増殖性病変について、再生性結節ならびに肝腫瘍の発生を病理組織学的に評価した（一般試験研究費）。

3) 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

虚血再灌流処置によるラットAKI to CKDモデルにおいて、AKI直後のCD44陽性尿細管の遺伝子発現プ

ロファイルをマイクロアレイにより解析した。結果、これらの尿細管では上皮間葉転換が生じている可能性が示された（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、ラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験を実施し、最終報告書を提出した。いずれの検査項目にも被験物質投与による毒性影響は認められなかったことから、無毒性量（NOAEL）は雄2510 mg/kg体重/日、雌3110 mg/kg体重/日と判断した（食品等試験検査費）。

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

2023年3月に国内においてもStep 5に達した医薬品規制調和国際会議（ICH）の非臨床がん原性試験のガイドライン改定案S1B（R1）について、利用者の理解をすすめるため、2023年11月にwebによる説明会を開催した。同時に、規制当局会合において、根拠論文の作成のweb会議に参画し、2024年1月に論文が受理された（医療研究開発推進事業費補助金）。

3) 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

4,5-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。雄ではプロトンポンプ時間の延長と活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が認められ、本試験条件下におけるNOAELは雄100 mg/kg体重/日、雌1000 mg/kg体重/日と判断した（食品等試験検査費）。β-[(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。毒性変化は胃、脾臓、腸間膜リンパ節、白血球系、赤白血球系、肝臓重量・機能、子宮重量等に認められ、本試験条件下におけるNOAELは雌雄とも3 mg/kg体重/日と判断した（食品等試験検査費）。ポリオキシエチレン多環フェニルエーテ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/dayに設定した（食品等試験検査費）。N,N'-エチレンビスラウリン酸アミドの毒性評価を行うため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、本試験での用量を雌雄ともに0, 0.8, 2および5%に設定した（食品等試験検査費）。

4) 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

動物用医薬品に関して、国際連合食糧農業機関 (FAO) / 世界保健機関 (WHO) 合同食品添加物専門家会議 (JECFA)、アメリカ食品医薬品局 (FDA)、オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関 (FSANZ) に加え、オーストラリア農薬・動物用医薬品局、ノルウェーおよびカナダの規制当局における情報収集を継続したところ、急性参照用量 (ARfD) の設定はJECFAでは経時的に増加しているものの、FDAではほとんど付与されていなかった。水産動物を対象とした動物用医薬品の残留基準設定は、海外ではサーモン、トラウト主体であったが、日本では、多岐にわたる対象について評価・設定されており、今後国際的な整合性が重要になると考えられた (厚生労働科学研究費補助金)。

5) 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薬物皮膚透過性に関する本試験を行い、ローダミンコートマイクロニードルアレイの処置ラットにおいて、ローダミンの表皮および真皮における局在が確認され、良好な薬剤透過性が認められた (医療研究開発推進事業費補助金)。

6) 物品の消毒・殺菌を目的とする消毒薬の医薬部外品化に係る安全性評価

消毒薬である亜塩素酸水、次亜塩素酸ナトリウムおよびジクロロイソシアヌール酸ナトリウムについて、安全性情報を取りまとめ、最終報告書を作成した (医薬品承認審査等推進費)。

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肉眼所見およびイヌの毒性病理所見に関する常用所見集リスト作成に参画し、肉眼所見に関する用語集を整備・公開した (医療研究開発推進事業費補助金)。

8) 非臨床試験の病理学的解析におけるAI病理に関する基礎的研究

非臨床試験の病理診断補助を目的としたAI病理の確立に必要な要件・教師画像データ蓄積の仕組みについて、毒性病理学会、日本製薬工業協会、国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所等と協議を開始した (一般試験研究費)。

9) 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)。

10) 三次元培養ヒト近位尿管上皮細胞を用いた薬物誘発性腎障害*in vitro*評価手法の開発

アロプリノール誘発ラット急性腎障害 (AKI) to慢性腎臓病 (CKD) モデルにおいて腎線維化に先立って腎臓中および血中のCD44発現が亢進することを示した (医療研究開発推進事業費補助金)。

3. 化学物質の安全性評価に関する研究

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

結晶子径 6, 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イ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

ナノサイズ (30 nm) およびマイクロサイズ (300 nm) ポリスチレン粒子の非対称流れ流動場分離 (Asymmetrical Flow Field-Flow Fractionation; AF4) による検出を検討した結果、純水中の粒子をいずれも検出することができた。肝臓抽出液中では生体成分とピークの重なりがみられ、サンプルの前処理が必要と考えられた (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-チオウラシルおよび 2-メルカプト-1-メチルイミダゾールをラットに 28 日間反復経口投与した甲状腺を用いたマイクロアレイ解析において、両投与群に共通して発現増加を示した NAD (P) H quinone dehydrogenase 1 (Nqo1) および glutathione peroxidase 2 (Gpx2) について、免疫染色により検索した。その結果、いずれも甲状腺の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およびニカルジピン塩酸塩投与ラットの甲状腺を用いて、マイクロアレイ解析によって見出された新規バイオマーカー候補の免

疫組織化学的解析を継続した（厚生労働科学研究費補助金）。濾胞上皮によるヨウ素取込み阻害剤である過塩素酸アンモニウムおよびチオシアン酸カリウム投与ラットの甲状腺におけるsodium-iodide symporter (NIS) 発現を免疫染色により検索した結果、陽性面積率の有意な増加が血中ホルモン値の変動および病理組織学的所見が認められた用量よりも低い用量から検出され、ヨウ素取込み阻害の機序を高感度に鑑別可能な指標である可能性が示された。また、甲状腺におけるT3免疫染色により、甲状腺ペルオキシダーゼ阻害剤と同様に、T3発現低下が血中ホルモン値の有意な変動より低用量または同用量で観察され、甲状腺ホルモン産生を直接的に阻害する物質と他の機序を介した間接的な抗甲状腺物質の区別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）。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) およびエリスロシンの28日間反復経口投与の結果、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または低い用量から認められ、脱ヨウ素酵素阻害剤の検出において鋭敏な指標となり得ることが示された。また、甲状腺におけるNIS陽性面積率の減少が血清ホルモン値の有意な変動と同じ用量または低い用量から検出され、脱ヨウ素酵素阻害の機序を高感度に鑑別可能な指標である可能性が示された（厚生労働科学研究費補助金）。甲状腺ホルモン遊離阻害剤である炭酸リチウム投与ラットにおいて、血清TSHの減少が検出され、甲状腺重量および甲状腺におけるKi67発現の有意な増加が同用量で認められた。TSH受容体拮抗剤であるVA-K-14投与ラットにおいて、血清ホルモン値の有意な変動および甲状腺、下垂体における病理組織学的所見の有意な増加は認められなかった（厚生労働科学研究費補助金）。IOPおよびTSH産生阻害剤であるベキサロテンを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、共通して発現増加および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、OECDの「Thyroid Disruption Method Expert Group」の対面会合に参加し、上記の研究成果について発表するとともに、他の参加者と情報交換した。さらに、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、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- 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見られなかった（厚生労働科学研究費補助金）。

5) 毒物また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およびその精緻化に関する研究

急性吸入毒性のデータのある被験物質8剤についてintratracheal-intrapulmonary spraying (TIPS) 法による気管内暴露試験を実施し、急性毒性値を比較した。その結果、これまでに実施した被験物質においては、TIPS法では吸入暴露法と比較して毒性が同等あるいは強く表れる物質がある可能性が示された（厚生労働科学研究費補助金）。

6) 経気管肺内噴霧投与方法を用いた化学物質の *in vivo* 変異原性評価に関する研究

F344ラットにメチルグリオキサールを経気管肺内噴霧投与方法により1～2週間気管内投与した結果、投与群において途中死亡が認められた。生存例の肺においては、気管支上皮の壊死、再生や炎症細胞浸潤等が認められた（一般試験研究費）。

7) 放射線影響予防物質に関する研究

放射線の生体影響に対する被験物質の影響を評価することを目的に、 γ 線照射後に被験物質を反復投与したマウスについて病理評価のための組織標本作製した（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) 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、前者について2023年8月に論文発表に至った（厚生労働科学研究費補助金）。研究期間を通じて計16種の腎発がん物質をラットに28日間反復経口投与し、腎臓におけるDNA損傷マーカー (γ -H2AX) の発現を免疫組織化学的に解析した。その結果、14種の腎発がん物質により腎尿細管上皮細胞の γ -H2AX形成が有意に増加し、腎発がん物質早期検出法として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)。シクロスポリン誘発ラット腎障害モデルを用い、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、ラット腎線維化モデルでは血中の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）。

2) 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により共通して発現増加した34の遺伝子がコードするタンパク質について免疫組織化学染色法による検出を検討したものの、小核化細胞に特異的な染色性は見られなかった。一方、抗 γ -H2AX抗体を用いた免疫組織化学染色により、小核が陽性を呈することを明らかにし、その頻度が肝臓小核試験と高い相関を示すことを明らかにした（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コピー数増加が確認されたMdm2遺伝子がコードするMDM2タンパク質について、免疫組織化学染色を実施した結果、肝細胞腺腫の約70%、肝細胞癌の約90%で陽性を呈し、MDM2の発現増加によるp53経路の抑制が腫瘍化の原因の一つであることを明らかにした（厚生労働科学研究費補助金）。

3) 医薬品の非臨床安全性評価における既存試験法を活用したラットがん原性試験のWoE要素の開発

肝発がん物質33種を含む約80種の被験物質を28日間反復経口投与したラット肝組織標本を用いて、DNA損傷マーカーである γ -H2AXおよび各種幹細胞マーカーを指標とした免疫組織化学的検索を実施した。その結果、肝発がん物質早期検出指標としてALDH3A1と γ -H2AXの併用が有用である可能性が示唆された。また、計9種の新規肝発がん物質について、ラット28日間反復経口投与を実施した（医療研究開発推進事業費補助金）。

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、毒性標的臓器である腎臓について遺伝毒性評価を実施した結果、変異頻度の有意な変化は見られなかった。肝臓の発がん性評価ではGST-P陽性細胞巢の数および面積に変化は見られなかった。以上より、ITBの遺伝毒性評価および発がん性評価は陰性と判断した（厚生労働科学研究費補助金）。肝遺伝毒性・発がん性中期包括試験法による6-メトキシキノリン（6-MQ）の肝発がん性評価のため、残余肝における肝前がん病変の

免疫組織化学的検索を実施した結果、6-MQ投与群で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）。OECDテストガイドラインに準拠して6-MQを4週間投与したF344系*gpt delta*について、肝臓を用いたレポーター遺伝子変異頻度解析を実施した結果、6-MQ投与の影響は認められなかった（厚生労働科学研究費補助金）。4-メトキシシナナムアルデヒドを雌雄F344ラットに28日間強制経口投与し、血液検査、血清生化学検査を実施した（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

コモンマーマセットを用いた安全性評価に関して、免疫応答評価の適性を検討するため、keyhole limpet hemocyanin (KLH) 抗体価および病理組織変化の検討を開始した（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

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、全解剖を実施した。全身諸臓器の自然発生病変について、病理組織学的検索を行い、背景データとして取りまとめた（一般試験研究費）。

変異遺伝部（現ゲノム安全科学部）

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6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、また研究助手として三島雅之博士を採用した。客員・協力研究員については、昨年度に引き続き令和5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5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5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。

短期海外出張としては、杉山部長はスペインのマラガ市にて開催された第51回欧州環境変異ゲノミクス学会（令和5年5月15日～18日）に参加し、ビスフェノールAのエピジェネティック作用に関しポスター発表を行った。古濱主任研究官は、デンマークコペンハーゲン市で開催された第20回環境と健康科学の定量的構造活性相関国際研究集会（QSAR2023、令和5年6月5日～9日）に参加し、定量的構造活性相関（QSAR）に関する発表を行った。鈴木主任研究官は、米国シカゴ市にて行われた第54回米国環境変異ゲノミクス学会（令和5年9月9日～13日）に参加し、ecNGS法におけるエラーの要因に関してポスター発表を行った。なお、令和6年3月31日付けで非常勤職員の本下麻緒氏が退職した。

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

(1)遺伝毒性メカニズムの研究としては、透析膜内で第Ⅰ相および第Ⅱ相代謝酵素を機能させた新しい代謝活性化システムによるDNA付加体の形成実験に関して、MeIQxおよびアリストロキア酸Ⅰ（AA-I）を用いてその最適化実験を行った。また、ヒトリンパ芽球細胞TK6株を用いて、ラット肝S9存在下で第Ⅱ相代謝酵素の補因子を補充する*in vitro*小核試験を実施した。AA-Iは、生体内で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知られており、本*in vitro*小核試験系でも、AA-Iの硫酸抱合後にDNA損傷性の増加が観察された。さらに、それはアセチル抱合およびグルクロン酸抱合の後にも、それと同程度のDNA損傷性を有することが分かった。

(2)新しい遺伝毒性評価試験系の研究としては、TK6細胞を用いる*in vitro*遺伝子変異試験（TK6試験）を基礎として、ラット肝S9に含有する第Ⅱ相代謝酵素グルタチオン S-トランスフェラーゼ（GST）を機能させるために、グルタチオン（GSH）を補充するTK6試験（GSH-TK6試験）の構築を試みた。その結果、GSH-TK6試験は、Ames/QSARとAmes実試験で陽性である香料化学物質4-メチル-2-ペンテナールを陰性と判定できることが示唆された。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法は、従来法と比較して、6000を超えるタンパク質数を同定・定量できるため、エンリッチメント解析を信頼性あるツールとして利用可能ではないかと考えられる。DIA法によるトキシコプロテオミクスを遺伝毒性試験法に導入することを目的として、これまで確立し

たトキシコプロテオミクスプロトコールによるエンリッチメント解析の背景データを取得した。その結果、非変異原性物質のマニトール処理細胞の生命活動をほぼ正しく反映していることが分かった。TK6改変細胞を用いた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および検出能の評価を行った。TK遺伝子座をエピジェネティックに不活化したLmTK6株を用いて、DNA脱メチル化作用が認められたGSK-3484862について、TKレポーター遺伝子座におけるCpG脱メチル化部位の同定を行った。また非遺伝毒性物質12-O-テトラデカノイルホルボール 13-アセタートについて、エピジェネティックな作用を同定した。

(3)*In silico*による遺伝毒性評価手法のひとつである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。これまで変異遺伝部（現ゲノム安全科学部）で実施してきたQSARの予測精度向上を目指す第2回国際共同研究プロジェクトについて、11か国から参加した21チームの成果を取りまとめ成果の論文公開を行った。加えて、QSAR精度向上に不可欠な既存情報の更新を図るため、発がん性の懸念が高く既存データにおいて陽性と陰性が混在するN-ニトロソアミン化合物のAmes試験を継続的に実施した。さらに、使用量が多い香料50物質に対して、Ames/QSAR予測と遺伝毒性情報の既存情報の調査を行い、得られた結果を整理した。

第二室では、主要な研究課題として(1)DNAトポロジおよび転写とそれらに関連する突然変異生成とDNA損傷修復機構の分子生物学的解析に関する研究、(2)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、(3)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、(4)老化のメカニズムを明らかにするため、非ヘム型Fe（II）/ α -ケトグルタル酸依存性DNAジオキシゲナーゼAlkBの機能解析を進めた。

(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、同一プラスミド上で標的遺伝子と薬剤マーカーの転写の方向を逆向きに配置した新規DNAコンストラクトの作成を継続実施した。

(2)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。紫外線照射によりDNA損傷を誘導した細胞を用意し、 γ H2AX、ATM、

MRE11およびBRCA1に対するモノクローナル抗体を用いた解析から、ここで使用したモノクローナル抗 γ H2AX抗体による結果は以前に実施したポリクローナル抗 γ H2AX抗体の結果と同様に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。そして、ATMは γ H2AX、Ku80およびLIG4と類似したDNA上の分布を示すことを明らかにした。また、今回の実験条件ではMRE11とBRCA1は通常時はDNA上にあるが、紫外線照射後にDNAから解離することを明らかにした。

(3)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、アルキル化DNA損傷に対するクロマチン免疫沈降法を用いたDNA損傷応答解析の適用性を検証した。その結果、塩基除去修復機構で重要な役割を果たすAPE1を認識するモノクローナル抗体を用いた解析により、定量定性的なアルキル化DNA損傷応答反応を検出できることを明らかにした。また、固定化組織への適用を見据えて*in vivo*末梢血小核試験の投与プロトコルを参照したアルキル化剤投与下におけるマウス動物実験を実施し、肝臓等の固定化標本を作成した。固定化組織を用いる事前準備として、通常は可溶化等が困難なホルマリン固定化サンプルでも、「ホルマリン固定下の肝小核試験法」の方法を適用することで可溶化できることを明らかにした。

(4)Ames試験菌株の新規派生株YG9142 ($\Delta alkB$)、既存のYG7100株 ($\Delta [ada-alkB]$)、YG7104株 (Δogt)および野生型TA1535株のアルキル化剤MNNG (S_N1 型)とMMS (S_N2 型)に対する感受性を調べて、 $alkB$ 欠損が S_N2 型アルキル化剤に対する感受性を増加させること、その作用に ogt 遺伝子産物は関与しないことを示す結果を得た。また、過酸化脂質による変異誘発における $alkB$ 機能の関与を試験するために、エラーを起こしやすいDNAポリメラーゼRIをコードするプラスミドpKM101を保有する新規Ames試験菌株YG9143を作製した。

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)医薬品の変異原性評価に係るヒトiPS細胞由来オルガノイドを用いた動物試験代替法の開発に関する予備的検討、(3)DNA二本鎖切断の動的修復の可視化。

(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げっ歯類 (TGR) を用いた試験が一般的であった。一方で近年NGSを用いた変異検出法が

世界的に注目されており、TGR試験の代替法としての利用について世界的な議論が開始されている。本年度から、NGSを用いて体細胞変異を検出する手法の検討と開発を開始した。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、過去に行われたTGR試験サンプル (ラット由来) を用いて体細胞変異検出が可能であるかを検証した。検証の結果、TGR試験結果とNGS手法は強い相関を示した他、投与薬剤特有の変異スペクトルも示しており、NGS手法が代替法として有用であることが示された。

(2)ヒトiPS細胞を由来とするオルガノイドを用いた、新規変異原性試験を開発する。生体の肝臓においては、薬物の代謝が行われることが知られているが、化合物によっては代謝を受けることで変異原性を示すものもある。そこで、本年度は薬物の変異原性を評価可能な肝臓オルガノイドを安定的に作出する技術の開発に関する予備的検討を行った。その結果、ヒトiPS細胞由来の肝臓オルガノイド作製技術を立ち上げることに成功した。今後は、医薬品や環境化学物質の暴露に最適な肝臓オルガノイド培養法を確立していく予定である。

(3)DNA二本鎖切断の修復が正確に行われない際には、遺伝情報が変化してしまうことにより、がんなどの疾患を引き起こすことが知られている。本研究では、高速原子間力顕微鏡を用いて、DNA二本鎖切断の修復過程の動的可視化を試みた。今年度は、大腸菌の相同組換えを行うタンパク分子を用いて予備的検討を行った。その結果、大腸菌のRuvCタンパク分子による修復過程の動的可視化を行うことに成功した。

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、またDNAメチル化検出系構築等を推進した。

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)

香料の遺伝毒性を*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) の試験法の有用性について検証を進めた。その結果、Ames/QSAR, TK6試験については香料の遺伝毒性評価を効率的かつ精度高くなるよう上で有効利用できる可能性を認めた。

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・ecNGS技術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基礎データを集積した。

- 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)

エキスパートとの班会議を執り行った上で、非臨床安全性評価に関するガイドライン案を作成し、同案に対するパブリックコメントを得た。また、当該ガイドライン案の作成にあたり、中分子ペプチド医薬品の遺伝毒性評価におけるAmes試験の有効性についてcommentaryをリリースした。

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) 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、 γ H2AX, ATM, MRE11およびBRCA1に対するモノクローナル抗体を用いた解析によりDNA損傷初期応答反応を検出できることを明らかにした。

- 2) 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)

In vitro DNA付加体形成を効率的に行うために、第I相および第II相代謝酵素を機能させた*in vitro*小核試験系を確立し、最適な条件を検討した。

- 3) 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)

昨年度同様に、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、芳香族アミンのAmes/QSAR予測精度を高める目的で実施した共同研究の成果報告と、医薬品中のニトロソアミン不純物管理に係る業界及び行政の取り組みに関するワークショップを開催した。

- 4) 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

のデータを継続収集し、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、標的配列の改変を試み、最適化の条件を明らかにした。

- 2) 非ヘム型Fe (II) / α -ケトグルタル酸依存性DNAジオキシゲナーゼAlkBの機能解析 (一般試験研究費)

Ames試験菌株の*alkB*触媒能不活化株はアジ化ナトリウムに対して高い感受性を示すが、非ヘム型Fe (II) / α -ケトグルタル酸依存性DNAジオキシゲナーゼによるDNA損傷の「直接修復」は、Ames試験においてアジグリセロールの変異誘発に影響を与えないことを明らかにした。

- 3) 放射線類似作用物質が誘発するDNA二本鎖切断の新規な修復機構 (文部科学省科学研究費)

DNA二本鎖切断の修復が正確に行われない際には、遺伝情報が変化してしまうことにより、がんなどの疾患を引き起こすことが知られている。本研究では、DNA二本鎖切断の修復にTDP2という酵素が関与することを明らかにした。

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) *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)

N-ニトロソアミン3物質のAmes試験を実施し、試験条件の依存性について考察を深めた。また、第2回国際共同研究プロジェクトを総括し、誌上発表した。一連の研究により、行政における判断基準として活用されるための基盤を構築した。

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5年4月1日付けで松本真理子主任研究官が第三室長に昇任した。令和5年7月1日付けで村田康允氏を任期付研究員として採用した。昨年度より引き続き、江馬眞 元総合評価研究室長、山添康 食品安全委員会シニアフェロー、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6年3月31日付けで協力研究員の山口治子氏が退所した。令和6年3月31日付けで非常勤職員（特別研究員）の小島肇氏が退所した。令和6年3月31日付けで非常勤職員の勝谷成男氏が退所した。

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5年6月9日から6月15日までバンクーバー（カナダ）に出張し、医薬品規制調和国際会議（ICH）に参加し、抽出物・溶出物ガイドライン（Q3E）に関する専門作業部会で議論を行った。令和5年6月26日から6月30日までパリ（フランス）に出張し、OECD 第7回ハザードアセスメント作業委員会（WPHA）会議に参加した。令和5年10月27日から11月3日までプラハ（チェコ）に出張し、医薬品規制調和国際会議（ICH）の抽出物・溶出物ガイドライン（Q3E）に関する専門作業部会で議論を行った。田邊思帆里主任研究官は令和6年3月10日から14日に米国ソルトレークシティにて開催された第63回米国毒性学会年会に参加して腸型及びびまん型胃がんにおけるcausalネットワーク及びRNAウイルス感染との関連について発表した。松本真理子室長及び村田康允研究員は令和5年9月10日から9月13日にスロベニアのリュブリャナで開催された57th Congress of The European Societies of Toxicologyに参加して水道の目標値及びスチレンのリスク評価について発表し、令和5年9月30日から10月3日にセルビア・ベオグラード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5年8月28日から30日にカナダのナイアガラフォールズ市で開催された第12回動物実験代替法国際会議に参加して新しい発生毒性の有害性発現経路（Adverse Outcome Pathway; AOP）の開発と利用に関して発表し、令和5年9月26

日から28日にイタリアのパルマ市で開催された第13回レギュラトリーサイエンスに関するグローバルサミット（GSR23）に参加して新規評価手法（new approach methodology; NAM）の食品安全性評価へ応用する事例研究に関して発表した。令和5年11月15日から17日にフランス・パリにて開催されたOECD統合的アプローチ（IATA）Case Studies Project及び定量的構造活性相関手法（QSAR）Toolbox 管理グループ会議の討議に参加した。足利太可雄室長は令和5年6月25日から7月1日の間、ドイツ・ベルリンにおいて開催された第2回生体模倣システム国際会議に参加して、日本における生体模倣システムの行政活用について発表し、令和5年8月25日から9月2日の間、カナダ・ナイアガラフォールズ市において開催された代替試験法国際協力会議及び第12回動物実験代替法国際会議に参加して、代替法のバリデーション研究のあり方や代替法開発における国際協力などについて関係者と議論を行い、令和5年11月10日から15日の間、中国・南京市において開催された生体模倣システム（microphysiological system; MPS）国際会議2023に参加して日本における生体模倣システムの行政活用戦略と呼吸器感作性評価系開発について発表し、令和5年12月13日から17日の間、フランス国パリ市において行われたOECDのバリデーションの運営と財政に関するワークショップに参加し、例数バリデーションに関するガイドランスの改定に関して議論を行い、令和6年3月10日から16日の間、米国ソルトレークシティにおいて行われた第63回米国毒性学会に参加してナノマテリアルの免疫毒性評価に関する発表を行った。

研究面では、*in silico*予測手法の高度化とNAMの活用に基づく化学物質の統合的ヒト健康リスク評価系の基盤構築、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（AOP）の国際の開発に関する研究、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ーアプローチ手法の開発や毒性的懸念の閾値（TTC）アプローチの適用性などを研究している。令和5年度は関連する下記の5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

反復投与毒性を対象に、リードアクロスを低毒性が予測される物質群へ適用拡大を図ることを検討した。作成したカテゴリーをトキシコキネティクスの性質に基づいて正当化する事例研究を実施し、他物質への適用可能性を示した。さらに、*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、エストロゲン受容体アゴニストを対象としたIVIVEを試行した。例数は少ないながら、*in vivo*経口等価用量から推測される子宮肥大試験の判定結果は、子宮肥大試験のアゴニスト活性を予測できる可能性があることを確認した。[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。さらに、我が国の新医薬品環境リスク評価ガイダンスの課題等を踏まえて、生物毒性試験実施のaction limit及び環境中予測濃度の算出方法について、それぞれ毒性データベース及びLC/MS/MS一斉分析により集積したモニタリング値を用いて、その妥当性を評価した。[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）843物質から化学構造を特定できた810物質について、ラット又はマウスの亜急性、亜慢性、慢性毒性試験データを収集し、373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パーセンタイル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) AIを用いた化学物質の次世代型健康リスク予測手法に関する基盤の開発研究

前研究の経験を通して、人工知能（artificial intelligence; AI）安全性予測プラットフォームの実用化に向けた課題を整理した。それを踏まえて初年度は、安全性試験データ不足の解決手段として、生成AIの能力を飛躍的に高めたことから各方面で実用化が進められている事前学習トランスフォーマーの試行の準備と、AI安全性予測プラットフォームのデータベースとその関連機能について、安全性評価の専門家判断を支援する観点での拡充に関する仕様検討を行った。[一般試験研究費]

(5) 食品関連化学物質のリスク評価におけるリードアクロスの適用と信頼性評価に関する研究

国際的なガイダンスの調査に基づくリードアクロスの手順と不確実性の評価方法の状況整理及びリードアクロスの活用状況の把握を行うと共に、食品健康影響評価における適用可能範囲を取りまとめて提案した。[食品健康影響評価技術研究費]

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5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物質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5年度は、慢性影響に関する解剖結果を用いて慢性影響発現部位の解析を実施した。[厚生労働行政推進調査事業費補助金]

令和5年度より「食品及び食品用容器包装に使用されるナノマテリアル等の新規素材の安全性評価に関する研究」の研究班における経口及び経皮等から曝露されるナノマテリアル等の新規素材に関する国際動向調査の分担課題では、欧州食品安全機関（EFSA）のガイダンス等を中心とした食品関連のナノマテリアルを含む新規素材の初期評価的観点から遺伝毒性と酸化ストレスに関する国際動向調査を行った。[厚生労働科学研究費補助金]

「ナノマテリアルを含む化学物質の短期吸入曝露等による免疫毒性評価手法開発のための研究」の研究課題では呼吸器感作性評価法の開発については以下の検討を行った。*in vitro*試験法開発を進めるために文献情報から標準物質を策定し、物性値など関連情報を収集した。気管支上皮細胞と抗原提示細胞の共培養系において代表的な皮膚及び呼吸器感作性物質を用いてmRNA発現を比較検討したところ、OX40Lの発現増強が呼吸器感作性物質でのみ有意に高かったことから、バイオマーカーとして有望と考えられた。また細胞株樹立を目指し、ヒト肺胞マクロファージ細胞にSV40 large T抗原とマウスGM-CSFの遺伝子導入を行った。また呼吸器感作性物質の*in silico*予測モデル開発のために、指標となる物性項目を整理した。ナノマテリアルの免疫毒性評価法の開発については以下の検討を行った。亜鉛イオンの溶出量が異なるとされる2種の酸化亜鉛ナノ粒子についてh-CLAT試験を実施するとともに、物理化学的特性値を測定した。シリカナノ粒子を曝露したTHP-1細胞において、CD54、CD86、IL-1 β 、MMP-12、CCL-3、CCL-5の各遺伝子の発現亢進が見られた。さらにマウス骨髓由来マクロファージに各種ナノマテリアルを処理したところ、カーボンナノチューブであるT-CNTがMMP-12 mRNA発現を亢進させていた。*in vivo*吸入曝露試験として、ナノシリカについてTaquann直噴全身吸入装置Ver3.0にてエアロゾル化検討を行った。[厚生労働科学研究費補助金]

4. 新規の安全性評価試験法を国際的なガイドラインにするための手法に関する研究

(1) 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評価会議が認めた皮膚感作性試験代替法ADRA及び眼刺激性試験代替法SkinEthic HCE TTT

を行政機関に提案した。国内外の多様な研究機関との連携により、新規代替試験法の開発や、新規代替試験法に関する評価書及び提案書の作成を実施した。本年度の成果として眼刺激性試験SkinEthics TTT及び皮膚感作性試験ADRAの評価を終了し、行政提案を実施した。また、*in vitro*発熱性物質試験MylcMAT、皮膚感作性試験 α -Sens及び医療機器の皮膚刺激性試験LabCyte EPI-MODEL24のバリデーションを実施し、特に医療機器のバリデーションは完了した。[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

OECD試験法ガイドライン（Test Guideline; TG）においては、既存のTGである皮膚感作性試験代替法IL-8 Luc assayを含むTG442E及びDPRA重量法を含むTG442Cの改定を目指して活動を行い承認された。さらに新たな免疫毒性試験IL-2 Luc assayのTG採択が承認された。guidance document（GD）に関しては、皮膚感作性試験代替法EpiSensAのバリデーション報告書及び評価報告書が承認された。AOPに関しては、AOP277 Impaired IL-1R1 signaling leading to Impaired T-Cell Dependent Antibody Responseが承認された。OECDで引き続き検討されているDefined Approach for Skin Sensitisation（DASS）や発達神経毒性、非遺伝毒性発がんの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るべく活動した。[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) 陽性対照物質処理したiPS細胞を用い、生殖毒性試験代替法としてのマーカー候補遺伝子の絞り込みを行った。3) OECDに皮膚感作性試験代替法 EpiSensAのバリデーション報告書及び第三者評価報告書とともに、TG案を提出した。また新たな皮膚感作性試験代替法である α -Sensのバリデーション研究を開始した。4) 医薬部外品申請に関する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拡充した。5) OECD TG497に合わせ、既存の皮膚感作性ガイダンスの改定案を作成した。6) NAMによる医薬部外品申請に関する全身毒性評価の事例報告を行政受入の可能性の観点から検討した。[医療研究開発推進事業費補助金]

(4) アドバンスト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

令和5年度は、国際動向調査では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に関連するような活動状況について調査した。被検物質の分散条件は、横浜国大との共同研究で実施され、更に細胞取り込み観察では、顕微ラマンにより2Dモデル細胞を用いて細胞のバックグラウンド測定を実施した。[医療研究開発推進事業費補助金]

5. 医薬品中の不純物のリスク評価・管理に関する研究

「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、残留溶媒及び抽出物・溶出物等に関するICHガイドライン策定に関する研究を行っている。令和5年度は、抽出物・溶出物に関するQ3Eガイドラインに関してSTEP1合意に向けた議論を行った。

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

また、令和5年度は「ニトロソアミン類の体系的リスク評価手法に基づくリスクコミュニケーションガイダンスの策定のための研究」において、分担研究として、医薬品へのニトロソアミン類の混入に対して毒性学的観点から情報提供すべき項目の検討を行い、製薬企業から医療現場への情報提供文書モデル及びガイダンス案を作成した。[厚生労働行政推進調査事業費補助金]

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1,2-ジクロロエタ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

びまん型胃がん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研究し、がんの治療抵抗性に関する分子ネットワーク活性化状態予測

モデルを作成した。[科学研究費補助金 (日本学術振興会)]

8. 家庭用品中有害物質の試験法及び規制基準設定に関する研究

先行研究にて実態調査した未規制物質のうち、トルエンとシクロヘキサンに関する有害性情報の収集と評価値案の検討を行った。[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

抗がん剤等の医薬品やコロナウイルスにより発現変動する分子ネットワークについて解析し、安全性を予測評価するための治療抵抗性胃がん及びコロナウイルス感染症に関する分子ネットワークパスウェイをAOPとしてOECDにて国際共同開発した。[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. 医薬品有害性等に関するAdverse Outcome Pathway (AOP) の国際的開発研究

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て改訂し、医薬品等の有害性発現経路に関するAOP開発を進めた。[一般試験研究費]

11. 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、発がん物質の*in vivo*変異原性の量的指標となるPODを、ベンチマークドーズ (benchmark dose; BMD) 法を用いて算出し、発がん性と比較した。また、化審法のスクリーニング評価に供することを前提とした、リードアクロスを活用した独自のスクリーニング評価をケーススタディとして実施した。[厚生労働行政推進調査事業費補助金]

12. 食品用器具・容器包装等の衛生的な製造管理等の推進に資する研究

紙製器具・容器包装の原材料を対象として、基本的な物理的・化学的データの情報を収集し整理するとともに、それらの毒性評価としてQSAR予測などの*in silico*解析を活用した遺伝毒性の確認を行った。また合成樹脂ポジティブリストのケースに沿って安全性評価の優先度を分類し、ポジティブリスト掲載可否について検討した。さらにQSAR解析結果のみで判定できない物質の一部についてAmes試験を実施し、得られた結果から遺伝毒性の有無を判断した。[厚生労働科学研究費補助金]

13. 資機材等における新規・未規制材料に対応した安全性評価スキーム構築に係る研究

水道資機材の安全性評価手法の検討として、国内の資機材等に既に使用されている化学物質のうち、現行の水道水質基準等に設定されておらず、人への健康影響の観点から安全性評価を検討すべき物質をケーススタディ物質とし、整理を行った。OECD e-ChemPortal及びNITE-CHRIPを用いて毒性情報を収集することで効率的に情報収集が出来る事を示した。[厚生労働科学研究費補助金]

14. 最新のベンチマーク手法をリスク評価に実装するための課題に関する研究

リスク評価のPODとなることの多い発がん性試験の二値データについて、ベイズ的アプローチを用いたベンチマークドーズ（BMD）推定について解析を行い、リスク評価における課題を明らかにし実用化に向けた提案を行うため、令和5年度は約500セットの二値データを収集し、Bayesian BMD及びToxicRをデフォルト設定や諸設定を変更し計算を行った。[食品健康影響評価技術研究費]

15. 室内空気環境汚染化学物質調査（室内空気環境汚染化学物質の詳細リスク評価）

室内濃度指針値の改定等を検討する化学物質（エチルベンゼン、2-エチル-1-ヘキサノール、2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールモノイソブチレート、2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールジイソブチレート）についてハザード評価を行い、指針値設定のエビデンス等となるリスク評価に供した。[家庭用品等試験検査費]

16. 家庭用品に含有される発がん性、生殖発生毒性及び変異原性を有する化学物質に関する調査－家庭用品規制法における検討対象物質選定スキームに関する調査－

令和4年度の「家庭用品規制法における有害物質の指定方法のあり方に関する検討会」による議論を経て作成した有害物質指定スキーム案及び有害物質候補リストについて、「詳細評価に向けた予備調査」として情報収集や整理等を行った。[家庭用品等試験検査費]

業務成績

1. 化審法の審査に関する支援業務

（1）既存化学物質安全性点検支援

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

（2）新規化学物質の評価に関する支援

化審法新規化学物質データベースに申請データ及び構造データを入力し、試験結果を基にした評価作業のサポートを行った。新規化学物質の審査の補助とするため、令和5年度は、122物質の新規化学物質の審査に必要な調査及び資料作成を行った。

（3）一般化学物質に係る評価（スクリーニング評価）資料の整理、分析

化審法におけるスクリーニング評価において、曝露クラス4までの物質のうち、令和5年度は、129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、99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。

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。リードアクロスによる反復投与毒性予測の事例として低毒性物質の調査を実施した。

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、国際化学物質安全性カード（ICSC）について24件を翻訳、公開した。

2) OECD TGについて令和5年度は9件を翻訳、公開した。

4. 毒劇物指定に関する化学物質の情報の収集

毒物劇物指定令において劇物に包括指定されている「有機シアン化合物」について、187項目の除外指定が行われており、除外申請に係る事業者負担が大きくなっていること及び包括指定の妥当性について疑問が呈されている状況を踏まえ、「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等について構造類似性に基づいたグループ分けを行って検討した。令和5年度は、除外物質及び除外されていない有機シアン化合物65物質について急性毒性・眼及び皮膚刺激性の情報を収集した。

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5年度は米国急性曝露ガイドラインレベル (AEGL) の暫定版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化に係る溶出化学物質の毒性情報調査

食品用器具・容器包装のポジティブリスト (PL) 制度告示後の経過措置期間にあたる令和5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、その結果が陽性又は判定不能であった物質についてのMutaTM Mouseを用いたトランスジェニックげっ歯類突然変異試験を実施した。反復投与毒性試験の情報が不足している物質については、昨年

度、用量設定を行った3物質の90日間反復経口投与毒性試験の実施に加え、今年度は別の4物質について用量の検討、基礎データの収集、分析バリデーション及び安定性・均一性の確認を行った。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、マイキャン・テクノロジーズが販売している*in vitro*試験であるMylcMAT試験のプロトコルの妥当性を検証した。

8. 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 (non-human primates; NHP) の供給体制と動物実験代替法に関する調査を行った。