

令和6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 齋 藤 嘉 朗
前所長 本 間 正 充

国立医薬品食品衛生研究所（国立衛研）は、医薬品、医療機器および再生医療等製品等の他、食品あるいは生活環境中に存在する化学物質の人間への影響について、その品質、安全性及び有効性を科学的に正しく評価するための試験、研究及び調査（レギュラトリーサイエンス）を行うことを任務とする厚生労働省所管の国立試験研究機関である。国立衛研の業務とその成果は、各種行政施策の立案及び遂行の基盤となり、国民の安心・安全な生活の実現に大きく寄与するものであるとして、国民から重要な負託をいただいている。また、国立衛研における試験研究は国民の貴重な税金を原資として行われているものである。従って、その発表論文や業務遂行は、国民に対して誠実かつ公正に行われるべきものであり、これらにおける不正は社会的に許されない行為である。しかし、令和5年12月26日に公表したとおり、職員1名の論文不正事案及び国際規格審査書類における不正事案があり、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。当該職員は令和6年6月14日に停職3ヶ月の懲戒処分となった。本件については、関係者の皆様に改めて深くお詫びを申し上げるとともに、令和5年度から講じている再発防止に向けた各種の取り組みの確実な遂行とその継続的改善により、国民の皆様及び関係機関から信頼を取り戻せるよう、所員一同邁進する所存である。なお、不正があったと認定された論文は令和6年3月に撤回され、審査書類に不正があったとされた国際規格の認定も既に取り消されている。

国立衛研は令和6年に創立150周年を迎えた。明治7年に創設された東京司薬所から始まり、国立衛生試験所として、また現在の国立医薬品食品衛生研究所として、150年の長きにわたり国民衛生のために絶えることなく尽力されてきた先人の皆様、職員の皆様、そしてすべての関係者及び関係機関の皆様方に心から感謝を申し上げたい。東京司薬場設立の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

の業務は時代と共に変わっているものの、その重要性はいささかも変わっていない。

特に令和6年度の業務として特筆すべきものとしては、紅麹を原料とする機能性表示食品の健康被害に関する原因調査が挙げられる。紅麹を原料とする機能性表示食品による健康被害とみられる事案が国内で発生したことが令和6年3月に公表され、大きな社会問題となった。国立衛研では公表直後から厚生労働省と密に連携をとりつつ原因物質の検出・同定に取り組み、まずプベル酸が、健康被害情報のあるロットのみに多く検出されることを確認した。また、紅麹菌と青カビが共存できると共に、プベル酸は青カビから、また同時に検出された新規2化合物は紅麹菌に青カビが共存したことにより生成されたことを示唆する結果を得た。更に、28日間のラット反復投与試験によりプベル酸の腎毒性が確認された一方で、それ以外の2化合物については7日間のラット反復投与試験で腎障害が見られなかった。これらの結果は厚生労働省のホームページや厚生労働科学研究成果データベースにおいて公表されている。このような社会的関心の高い課題に関して所内の複数部の連携の下で迅速に対応することができたことは、国立衛研の面目躍如と考える。なお本件に関連したことであるが、令和6年4月より、食品等の規格基準の策定その他の食品衛生基準行政に関する事務が厚生労働大臣から内閣総理大臣（消費者庁）に移管されるとともに、水道に関する水質基準の策定その他の水道整備・管理行政であって水質又は衛生に関する事務が厚生労働大臣から環境大臣に移管され、またそれ以外の水道整備・管理行政に関する事務が厚生労働大臣から国土交通大臣に移管されている。一方、令和6年度に関しては、国立衛研内でこれらに関連する業務を担当する研究部の所掌に変更はなかった。従って、省庁間の事務の移管を受け、令和6年度は厚生労働省のみならず、消費者庁、環境省、及び国土交通省とも連携しつつ業務を遂行した。

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、化学物質安全性研究の拡充、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

全性生物試験研究分野，安全情報・基礎支援分野，及び総務部のすべての部門をあげて，試験・研究・調査等の多くの業務を遂行した。

医薬品の分野では，主として国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）からの研究費を得て，研究業務を推進した。このうち創薬基盤推進研究事業は，医薬品開発の隘路を打破するという社会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。本事業の研究開発課題として，令和4年度から令和6年度まで，7課題の研究が国立衛研で実施された。具体的には，①「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），②「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」（医療機器部，薬品部，生薬部），③「先端バイオ医薬品の最適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），④「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），⑤「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），⑥「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），⑦「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）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た。その研究成果は論文や学会発表等の学術的貢献だけでなく，将来的に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。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，①「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），②「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」（センター長，毒性部，ゲノム安全科学部），③「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），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」（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，ゲノム安全科学部），⑤「革新的なモダリティの後発品等の開発に備えた医薬品の品質・安定供給の確保のためのRS研究」（生物薬品部，遺伝子医薬部，有機化学部，医薬安全科学部）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，同7年度には，それぞれ4名，3名，4名，2名の削減を求められた。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，同6年度は11名の大幅な増員が認められたが，同7年度も9名の増員が認められた。この増員の多くは，機能性表示食品の品質・安全性の確保に関する業務を担当するものであり，令和6年3月に明らかとなった紅麹を原料とする機能性表示食品の健康被害に端を発した社会問題に対応するためのレギュラトリーサイエンス研究の緊急性について関係者の理解が得られたことによるものである。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，同7年度は219名となる。平成30年度には198名にまで落ち込んだ定員は，平成21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，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。令和6年度も令和5年度と同様の対策により大きな問題はなかった。

また別途，動物実験施設において推進している蛍光灯のLED化も完了の目途がついてきたところである。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，新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミックの影響による中断や予想外の地下埋設物等の撤去の必要性の発生ための工期が遅れ，新たな予算要求が必要となり，現時点では工事終了は令和8年度以降の見込みとなっている。

令和6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。COVID-19パンデミックの影響により，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年度はハイブリッドでの開催が主となった。令和6年度には対面会議参加への抵抗感はパンデミック以前の状況にまで消失しているが、パンデミックの副産物とも言えるオンライン形式の会議の普及により、国際的なオンライン会議も日常的な開催が増えている。職員の厚生・衛生行政への貢献、並びに外部の機関又は組織との連携・協力に関する具体的な状況は、各部の業務報告を参照いただきたい。

令和6年度に国立衛研全体が取り組んだその他の主な活動は次の通りである。

- (1) 研究活動の活発化：大学との連携を深める目的で連携大学院の活用を図っており、14大学と連携協定を締結し、研究教育活動を実施した。また所内研究委員会は外部の著名な研究者を講師として招き、特別講演会を9回開催した。また、所内研究の相互理解と若手研究者の研究意欲の向上を目的として、前年度に引き続き衛研例会を開催した。令和6年度は計4回開催し、新たに室長もしくは主任研究官に昇任した14名と令和5年度に所長研究費採択課題の研究員2名が講演を行った。レギュラトリーサイエンスの実行には自身の研究の専門性だけでなく、幅広い視野と知識を必要とするため、所員同士がお互いの研究内容を知ることは非常に有意義であり、次年度以降も衛研例会の開催を推進することになっている。また年度末の3月25日には退職者等特別講演会が開催され、役職定年を迎えた研究部長1名および本間前所長による講演が行われた。さらに若手研究者のモチベーション向上を目的に、令和5年度に創設された所長研究費による若手支援研究費制度では、令和6年度は生物薬品部の西村仁孝研究員、食品添加物部の黒原崇研究員、食品衛生管理部の遠矢真理主任研究官、及び薬理部の柳田翔太研究員の4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及び日本食品衛生協会（厚労科研費）のリサーチレジデント制度を利用して、博士研究員をそれぞれ1名ずつ、計2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新任部長並びに新任職員及び非常勤職員を対象に開催した（令和6年4月22日）。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、常勤職員、非常勤職員及び派遣職員の全員並びに研究協力者（競争的資金等に係る代表研究者及び分担研究者のうち、国立衛研に機関経理を委任している者）全員を対象に実施した（令和6年4月23～26日）。

- (4) OMCLとしての試験検査体制の維持（及びWLA認証への協力）：日本は平成26年7月からPIC/S（Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme、医薬品査察協定・医薬品査察協同スキーム）に加盟している。PIC/Sの加盟の条件として、PIC/Sの定める品質水準にあるOMCL（Official Medicines Control Laboratory、公的医薬品試験検査機関）が国の医薬品査察体制と連携していることが求められており、日本では、国においては国立衛研が、都道府県においては地方衛研がOMCLと位置づけられている。国立衛研では、日本がPIC/Sに加盟するに際してPIC/Sの定めるOMCLとしての試験検査体制を構築し、これまでその体制を維持してきた。令和6年度は、日本のPIC/S加盟後初めてのPIC/S側による再評価が厚生労働省及びPMDAに対して実施された。国立衛研もOMCLとしての機能を示す書類を提出することで協力し、令和7年3月に「全ての評価項目でfulfilled（との評価結果を得た）」との連絡を厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課から受けている。今回の再評価では実地調査がなかったものの、次回の再評価では実地調査が行われることが予想されていることから、今後も引き続きOMCLとしての品質リスクマネジメントと改善を継続的に実施する予定である。なお、令和6年度は厚生労働省がPIC/Sとは別に、WHOからWHO Listed Authority（WLA）としての認証を受ける方針を決めたことから、令和6年の夏から令和7年の春にかけて、国立衛研はその評価資料の準備を担当する厚生労働省医薬局国際薬事規制室に、同監視指導・麻薬対策課とともに（特にLaboratory Testingの評価項目について）協力した。
- (5) 150周年関連学術・広報事業：①6月2日に川崎市コンベンションホールにて「川崎市市政100周年・国立医薬品食品衛生研究所創立150周年記念 合同市民公開講座」を川崎市と共催し、福田紀彦川崎市長による川崎市のあゆみの紹介のあと、川崎市健康安全研究所及び慶應義塾大学からの講演並びに国立衛研所長による2講演「国立医薬品食品衛生研究所のあゆみ」「食べても大丈夫？－身近な食品の安全と安心－」及び薬品部長による講演「ジェネリック医薬品を信頼していただくために」が行われた。②8月6日に創立150周年記念特別衛研シンポジウム「創立150周年を迎えた国立衛研のレギュラトリーサイエンス これまでとこ

れから」を国立衛研とウェブのハイブリッド形式で開催し、合田幸広名誉所長による講演「薬学の基礎「品質保証」とレギュラトリーサイエンス」と副所長、安全性生物試験研究センター長、及び薬品部、生物薬品部、食品部、食品添加物部、有機化学部の各部長による講演が行われた。③10月18日には、創立150周年記念シンポジウム「創立150周年を迎えた国立衛研のレギュラトリーサイエンス 最新動向と展望」を国立衛研とウェブのハイブリッド形式で開催し、川西徹名誉所長による講演「レギュラトリーサイエンス 温故知新」及び所長による講演「国立衛研の今と直面する課題」のあと、遺伝子医薬部、再生・細胞医療製品部、生化学部、薬理部の若手室長による講演が行われた。また、④8月7日には、創立150周年記念特別一般公開が開催され、国立衛研の多目的ホールにて国立衛研の研究内容をパネル展示で紹介するとともに、年表や写真を使った国立衛研150年の歴史紹介や日本薬局方初版の草稿などの貴重な歴史的書物の公開を行った。

- (6) 機関評価:令和6年度は機関評価の年に当たるため、令和3～5年度の過去3年間にわたる国立衛研の全般的な活動状況、各部の研究、試験、調査及び人材養成等の状況と成果、研究分野・課題の選定、共同研究・民間資金の導入状況、産学官の連携及び国際協力等、及び外部との交流が評価された。評価結果はホームページに掲載される予定である。

さらに、学術活動についても令和6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、薬品部の佐藤陽治部長がThe International Society for Stem Cell Research (ISSCR) から計2つのThe 2025 ISSCR Public Service AwardをそれぞれTask Force for Standards Initiative-Phase IIのメンバーとともに、及びManufacturing, Clinical Translation, & Regulatory Committeeのメンバーとともに受賞した。また、生物薬品部の山元智史研究員が日本骨髄腫学会の会長特別賞(メディカルスタッフ)及び日本分子腫瘍マーカー研究会の学術奨励賞を、生薬部の増本直子室長が日本食品衛生学会の奨励賞を、同部の田中誠司研究員が日本食品化学学会の奨励賞を、生活衛生化学部の酒井信夫室長が室内環境学会の学術賞を、同部の小林憲弘室長が環境科学会の学術賞を、安全情報部の登田美桜部長が日本食品衛生学会の学術貢献賞を、医薬安全科学部の孫雨晨主任研究員が日本薬学会関東支部の奨励賞を、それぞれ受賞した。学会での研究発表や論文に関しては、再生・細胞医療製品部の平井孝昌主任研究員が日本再生医療学会の第24回日本再生医療学会総会優秀演題賞を、医療機器部の山本栄一郎部長が日本薬学会の2024 Highly Cited Article Award for CPBを、衛生微生物部の西角

光平研究員が日本食品微生物学会の第45回日本食品微生物学会学術総会優秀発表賞を、医薬安全科学部の吉田彩夏研究員が日本プロテオーム学会2024年大会・第20回日本臨床プロテオゲノミクス学会合同大会のポスター優秀発表賞を、食品部の志田(齊藤)静夏室長が日本農薬学会農薬残留分析・農薬環境科学研究会の第47回農薬残留分析・第41回農薬環境科学合同研究会最優秀ポスター賞を、病理部の石井雄二室長が日本食品化学学会の第19回論文賞を、同部の赤木純一主任研究員が日本毒性病理学会の第41回日本毒性病理学会総会及び学術集会最優秀年会賞を、同部の畝山瑞穂研究員が日本獣医病理学専門家協会の第11回JCVP奨励賞を、ゲノム安全科学部の伊澤和輝主任研究員、津田雅貴室長、鈴木孝昌主任研究員、杉山圭一郎部長が本間正充所長とともに日本環境変異原ゲノム学会のGenes and Environment 2023 Best Paper Awardを、さらに同部の三島雅之非常勤職員が4名の外部共同研究者とともに日本毒性学会の田邊賞(Journal of Toxicology Sciencesのベストペーパー賞)を、それぞれ受賞した。さらに、食品添加物部の藤原恒司研究員及び黒原崇研究員、有機化学部の出水庸介部長、病理部の石井雄二室長、ゲノム安全科学部の津田雅貴室長がそれぞれ指導した研究生や実習生が、学会等で優秀発表賞等を受賞した。

以上、令和6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。

なお冒頭部で述べたとおり、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周年となった。この慶事を祝すため、上述のシンポジウム及び一般公開に加え、令和6年10月18日の夕方から、コンgresクエア羽田(天空橋)にて創立150周年記念式典が厳かかつ盛大に執り行われた。式典には、厚生労働省、消費者庁、食品安全委員会、医薬品医療機器総合機構、日本医療研究開発機構、日本薬学会、神奈川県及び川崎市などからの多くの方々にご来賓としてお越しいただいたとともに、OB/OGをはじめとする多くの国立衛研関係者にご参列いただいた(*)。また、令和7年度中には150周年史を発刊することも予定している。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する深い感謝の意を汲んでいただけたならば幸い

である。さらなる50年に向けて、関係者各位からのご指導・ご鞭撻を賜れば幸甚である。

＊注：創立150周年記念式典当日の様子などは「国立医薬品食品衛生研究所創立150周年記念特設サイト」
https://www.nihs.go.jp/dfa/150sp/150_index.htmlにて公開中〔最終アクセス：令和7年7月4日〕

総 務 部

部 長 本 間 敏 孝

1. 組織・定員

令和5年度末定員は、204名であったが、令和6年度においては、①医薬品製造管理技術の高度化に対応するための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エクソソーム等の細胞外小胞を利用した新規バイオ医薬品の品質安全性確保に係る研究業務の強化に伴う新規増として1名（研究員・研2級）、③大麻取締法及び麻薬及び向精神薬取締法の改正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）、④AI・IoT等の最新技術を活用した医療機器の性能評価手法の開発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）、⑤生活環境における未規制化学物質の曝露評価体制構築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）、⑥有害物質に係わる食品規格の国際整合化に資する科学的根拠取得及び暴露量推定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）、⑦食品の輸出促進に不可欠な病原微生物制御の国際基準適合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）、⑧放射性医薬品の品質・安全性確保に関する研究業務の強化に伴う新規増として1名（室長・研3級）、⑨食物アレルギーの抗原性の新規評価手法開発に係る研究業務の強化に伴う新規増として1名（主任研究官・研3級）、⑩AIを用いた非臨床毒性試験における病理画像診断推進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）、⑪ゲノム不安定性を指標とする次世代型安全性評価技術の開発に係る研究業務の強化に伴う新規増として1名（主任研究官・研3級）が認められた。

なお、令和6年度見直し時期到来分の、ヒトiPS細胞由来分化細胞の創薬応用のための品質評価基準の整備に係る研究業務の強化に伴う定員1名（主任研究官・研3級）については見直し解除が認められた。

一方、4名の削減が行われた結果、令和6年度末定員は指定職2名、行政職（一）27名、研究職182名、計

211名となった。

組織については、遺伝子医薬部及び有機化学部の所掌事務の一部変更が認められた。また、安全性生物試験研究センター変異遺伝部及び同センター安全性予測評価部の所掌事務の一部変更とともに同センター変異遺伝部の名称を同センターゲノム安全科学部に変更し、これらにともない同センターの所掌事務の一部変更が認められた。

2. 人事異動

- (1) 令和7年3月31日付けで本間正充所長が定年退職し、同年4月1日付けで齋藤嘉朗副所長が所長に昇任した。
- (2) 令和7年4月1日付けで佐藤陽治薬品部長が副所長に昇任となり、同日付けで薬品部長の事務取扱となった。
- (3) 令和6年度に60歳となった北嶋聡安全性生物試験研究センター毒性部長が令和7年4月1日付けで安全性生物試験研究センター安全性予測評価部主任研究官に降任した（役職定年制）。

同部長の後任として、山田隆志安全性生物試験研究センター安全性予測評価部第三室長が同年4月1日付けで昇任した。

3. 予算

令和6年度予算の概要は、別紙のとおりである。

令和6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3億7千4百万円が認められた。

「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5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、消費者庁所管の食品衛生基準科学研究費補助金（令和6年度に厚生労働科学研究費補助金の一部が移管）、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6年度は、厚生労働科学研究費補助金504,508千円（117課題）、消費者庁所管の研究費156,428千円（40課題）、文部科学省所管の研究費153,044千円（116課題）及び日本医療研究開発機構（AMED）補助金1,179,247千円（202課題）等、総計2,085,727千円（488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6年度海外派遣研究者は、延べ147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40名、その他会議・学会への出席が延べ99名、諸外国の研究活動調査・打合せ等が延べ8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12名、WHOが延べ3名、FAO/WHO合同会議が延べ9名、その他が延べ16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6年度は12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6年度は8月6日に開催した。

テーマは「創立150周年を迎えた国立衛研のレギュラトリーサイエンス～これまでとこれから～」として、創立150周年記念事業の一環として行った。

Web開催にて実施し、外部機関の研究者等を含む412名が聴講した。

なお、本シンポジウムに先立ち、川崎市市制100周年事業とのコラボ企画として、令和6年6月2日に川崎市市制100周年・国立医薬品食品衛生研究所創立150周年記念合同市民公開講座として、感染症・食品の安全・健康寿命・ジェネリック医薬品をテーマとした講演を行った。

川崎市コンベンションホールにて実施し、川崎市民を中心に概ね240名が参加した。

また、一般公開についても、創立150周年特別一般公開として、1階多目的ホールにおいて「各研究部の研究内容の紹介（パネル展示）」、「国立衛研の歴史紹介（映像放映）」、「貴重な歴史的書物（日本薬局方の草稿等）の公開」を行った。

また、来場者へのお土産としてスズランの苗の配布（生薬部提供）を行った。

令和 6 年度予算額

| 事 項 | | 令和 5 年度 (A) | 令和 6 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 | 3,166,547 | 3,316,218 | 149,671 |
| | うち裁量の経費（施設整備関係経費、競争的資金間接経費見合いを除く） | 872,200 | 961,384 | 89,184 |
| (項) | 厚生労働本省試験研究所共通費 | 2,108,749 | 2,240,640 | 131,891 |
| | うち裁量の経費 | 125,311 | 220,206 | 94,895 |
| | 国立医薬品食品衛生研究所に必要な経費 | 2,108,749 | 2,240,640 | 131,891 |
| | 既定定員に伴う経費 | 1,971,683 | 1,981,458 | 9,775 |
| | 定員削減に伴う経費 | 0 | △ 13,560 | △ 13,560 |
| | 増員要求に伴う経費 | 0 | 43,896 | 43,896 |
| | 振替定員に伴う経費 | 0 | △ 4,828 | △ 4,828 |
| | 国立医薬品食品衛生研究所運営経費 | 45,053 | 143,302 | 98,249 |
| | うち移転費（世田谷庁舎の処分に要する費用） | (0) | (104,479) | (104,479) |
| | 安全性生物試験研究センター運営費 | 58,380 | 57,386 | △ 994 |
| | 施設管理事務経費 | 28,590 | 28,116 | △ 474 |
| | 研究情報基盤整備費 | 5,043 | 4,870 | △ 173 |
| (項) | 厚生労働本省試験研究所試験研究費 | 1,047,746 | 1,065,526 | 17,780 |
| | うち裁量の経費（競争的資金間接経費見合いを除く） | 736,837 | 731,126 | △ 5,711 |
| | 国立医薬品食品衛生研究所の試験研究に必要な経費 | 1,047,746 | 1,065,526 | 17,780 |
| | 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 | 114,987 | 129,234 | 14,247 |
| | 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 | 84,062 | 74,087 | △ 9,975 |
| | 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 | 381,003 | 374,469 | △ 6,534 |
| | 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 | 112,020 | 132,062 | 20,042 |
| (項) | 血清等製造及検定費 | 10,052 | 10,052 | 0 |
| | うち裁量の経費（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 | 94,785 | 108,727 | 13,942 |
| | うち裁量の経費 | 94,785 | 108,727 | 13,942 |
| | 国立医薬品食品衛生研究所DBサーバーシステム | 43,522 | 58,131 | 14,609 |
| | 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 | 40,828 | 40,828 | 0 |
| | AIを活用した安全性予測プラットフォーム | 10,435 | 9,768 | △ 667 |

* 予算額については両年度とも当初予算額

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

薬品部

部長 佐藤 陽治

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。

正規職員として、令和7年2月1日付けで土屋圭輔氏が採用された。小出達夫室長は、国際ラマン分光学会での研究発表のためイタリア・ローマ（令和6年7月）に出張した。森田時生研究員は26th North American ISSX and 39th JSSX Meetingでの研究発表のため米国・ハワイ（令和6年9月）に出張した。吉田寛幸室長、小出達夫室長は、日米欧医薬品規制調和国際会議（ICH）参加のためカナダ・モントリオール（令和6年11月）に出張した。海外研究留学として、安藤大介主任研究官は、マイクロニードル製剤の有効性・安全性に係わる品質特性評価研究の推進に寄与する技術習得と研究のために、米国ジョージア州のジョージア工科大学における1年間の活動を行った（令和6年4月から令和7年3月まで）。

業務実績

1. 一斉取締試験

定量試験（110件）：濃グリセリン・果糖注射液4品目、ゾレドロン酸水和物注射液11品目、尿素 軟膏/クリーム/ローション10品目、グリセリン浣腸液5品目、リバスチグミン 貼付剤38品目、ブドウ糖 注射液33品目、グリセリン7品目、オランザピン細粒2品目

溶出試験（97件）：バルサルタン錠・OD錠27品目、タムスロシン塩酸塩OD錠・カプセル12品目、オランザピン錠・OD錠58品目

純度試験（14件）：エバスチンOD錠14品目

2. 後発医薬品品質情報に関する検討

ジェネリック医薬品品質情報検討会の事務局を担当するとともに、製剤の品質に関する情報を、学会・論文発表、医薬品医療機器総合機構のおくすり相談窓口の相談事例などから収集して精査した。11成分の免疫抑制剤等の医薬品について、地方衛生研究所10機関と連携し、溶

出性の評価を実施した。その結果に基づき、標準製剤との類似性を解析・判定した。以上の評価および調査の結果を、ジェネリック医薬品・バイオシミラー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、58機関につき、外部精度管理としてベラパミル塩酸塩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等性試験ガイドライン、医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン等の作成・改訂作業（医薬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。また、厚生労働省がWHOからWHO Listed Authority（WLA）としての評価を受けるための作業（医薬局国際薬事規制室）にも協力した。

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（8品目）及び参照紫外可視吸収スペクトル（8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) ①溶出性に関する研究班において、A. 比較溶出試験の課題解決に向け、企業と連携して溶出試験を実施し、B. PBBMの活用に関する課題を抽出した上で、ガイドラインの改訂や指針作成に向けた検討を行った。

た。②2022年度に通知を発出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、既存ガイドラインおよびQA（計4件）の改訂を行った。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、企業と共同で大規模な検証試験を実施した。これにより、口腔内崩壊錠における水あり・水なし投与条件や食事の有無が、生物学的同等性試験（BE試験）結果に与える影響を予測する性能を評価した。その結果、塩基性薬物を含有する製剤のBE試験や、口腔内崩壊錠の水なし投与条件におけるBE試験の予測性能に課題があることを明らかにした。

2) 吸入剤の粒度分布評価において、咽頭部（IP）構造の違いは、インパクター本体からの薬物回収量および微粒子量に大きく影響することが確認された。特に一部の製剤では、小児モデルIPを使用した場合に、その影響が顕著に現れることが明らかとなった。

3) ①薬物の膜透過に影響を及ぼした医薬品添加剤について、そのメカニズムを解析した。Caco-2にムチンを適用した mucus-Caco-2モデルを用いた添加剤のムチン層への影響評価モデルを構築した。②添加剤が医薬品の吸収に及ぼす影響について網羅的な文献調査を行い、その臨床的な影響について考察した。

4) ①市販の点鼻剤の先・後発品についてスプレーパターンとブルーム形状の先・後発品間の違いが鼻腔沈着挙動と相関することを明らかとし、噴霧特性の違いがデバイスと薬液の両方の影響で決まることを明らかにした。②RPMI 2650細胞株を用いた粘膜透過試験を行い、ヒトの経鼻投与バイオアベイラビリティ、および推定nasal Faと*in vitro*膜透過性が一定の相関を示すことを明らかにした。加えて、一部の薬物についてPBPKモデルを用いたnasal Fa推定法の開発を行った。

5) ミニ腸の膜透過特性を評価するために、ミニ腸の時間依存的な薬物吸収を評価した。ミニ腸をヒト吸収バイオアベイラビリティ（Fa）の異なる薬物を含有する緩衝液に曝露し、ミニ腸細胞内、および腔内の薬物濃度推移を評価した。得られた結果をモデルに当てはめ経細胞透過クリアランス、および傍細胞透過クリアランスを推定した。ミニ腸内腔内の薬物濃度推移は、Faの異なる薬物間であり差が認められなかった。その要因として、現在の試験条件では、ミニ腸は傍細胞透過クリアランスの寄与が経細胞透過クリアランスと比べて大きいことに起因することが示された。また、この要因にミニ腸の細胞間隙の大きさが関連している可能性が示唆された。

6) マウント解消を目的としたApexベッセルについて、複数の溶出試験器メーカーによるベッセル間の差異を

検証した。その結果、ベッセル形状に一定の違いは認められたものの、基本的にはマウント解消能や溶出速度に有意な差はないことが明らかとなった。一方で、一部の製剤ではベッセル間で溶出挙動に差が生じることも確認され、製剤個別の検証の必要性が示唆された。

2. 医薬品の物性と安定性に関する研究

1) 固形製剤の処方に広く使われる8つの添加剤（結晶セルロース、D-マンニトール、乳糖水和物、コーンスターチの各2製品）とエテンザミドの混合比を変えて調製した粉体試料を用い、添加剤特性とスティックスリップ現象の軽減効果の関係を検討した。多成分粉体においても、動摩擦角は頑健な流動性の指標となり得ることを明らかにした。

2) マイクロX線CTを用いて、摘出皮膚における溶解型マイクロニードルの穿刺状態を可視化するための技術的要件を明らかにするために、撮像条件を最適化した。3回以上の金コーティングで、針と周囲の皮膚の境界面を明瞭に識別できることを明らかとした。また、条件の最適化により、わずか1分間の測定時間で、マイクロニードルの分析に必要な空間分解能を達成できることを見出した。

3) 製剤中に残留する可能性のあるトリフルオロ酢酸について、 ^{19}F -qNMR法による9機関での共同検定を行った結果、 ^{19}F -qNMRの定量値は、イオンクロマトグラフィーを用いた定量結果とほぼ一致し、 ^{19}F -qNMRによる絶対定量は有用であることが示された。

4) 透過ラマン分光法による非破壊定量において、複合結晶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複合結晶の定量が可能であることを明らかにした。

5) 国外で入手した溶出不良の錠剤を近赤外及びラマンイメージングにより可視化したところ、主薬の粒子径の違いが確認され、これが溶出挙動に影響していることが示唆された。

6) X線CTによる製剤評価：X線CTと示差走査熱量計で測定したポリイミドカップ中の非晶質アセトアミノフェンの結晶化率は、よく一致した。X線CTは、非晶質薬物の物理的安定性評価に有用な手段であることを明らかにした。また、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作製して、ラマン分光法を用いて製剤中の非晶質複合体を経時的に定量することにより、安定性の評価が可能であることを示した。

7) ジメチルニトロソアミン（NDMA）の1日許容摂取量をバルサルタン原薬へ添加した場合、HPLCによ

る検出は可能であったが、添加回収率は50%以下であった。検量線は問題なかったため、原因として、前処理時のバルサルタンの析出状態による抽出不良が考えられた。

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：リーシュマニア症の治療薬であるインパミドカプセル中の有効成分であるミルテホシンの分析のための高速液体クロマトグラフィーの条件を開発した。ミルテホシンはUV吸収を持たない化学構造をもつため汎用性の高いUV検出器の使用は難しく、UV吸収を持たない化合物の検出が可能な示差屈折率 (RI) 検出器を用いたミルテホシンの分析法の開発を行った。親水性相互作用クロマトグラフィーカラムを用いて、順相系の移動相組成により分析開始後約10分でミルテホシンを検出することができた。(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：ICH Q12実装及び「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」の改正を視野に、承認書記載事項の運用に関するQ&A案の作成及び「承認後変更管理実施計画書」のモック作成に関する検討を行った。化成品原薬の製造工程に多いとされる再加工・再処理の変更区分に関する検討を行い、Q&Aの作成を行った。国際整合性の観点から日米EUにおけるギャップ分析を行い、今後の議論のベースとなる再加工と再処理に関する切り分けの案を作成した。(AMED医薬品等規制調和・評価研究事業)
- 3) テラヘルツ分光を用いた医薬品製造工程中の微量不純物検出の実現：単結晶試料に対するテラヘルツ偏光分光スペクトルと量子化学計算の結果を比較することで実現することを目指し、添加剤による晶癖制御単結晶成長装置の開発と量子化学計算環境の構築を進めた。また、実証に適する対象として、常温で低波数帯に狭い線幅の吸収スペクトルを示す医薬品結晶を探索し、量子化学計算を利用して複数の候補薬品を選定した。(一般試験研究費／文部科学省科学研究費補助金)
- 4) 革新的製造技術に対応したプロセス評価技術の開発及びCMC開発の標準化に関する研究：フロー合成流路に非接触計測用セルを接続したラマンPATシステムを用いてフロー合成におけるPATの実装化に向けた検討を行った。反応温度、流速などの工程パラメータについてハザードの抽出を行い、特性要因図を作成した。また、錠剤のプロセス中の全数含量検査ならび

に規格外錠剤の系外排出機構を実生産速度で検証し、PATシステムの連続生産への実装化に向けた評価を行った。製薬団体、厚労省、PMDA、国立衛研から構成するワーキンググループで、PATに関する技術的要件及び承認書記載例に関する議論を開始した。(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：アルドール縮合反応をモデルとして、フロー合成流路に接続した非接触計測用セルを用いたラマン分光計測を行い、定常状態への到達を経時的にモニターするシステムを開発し、プロセス中の生成物の半定量的評価も可能であることを示した。新原理に基づく超高速計測用近赤外分光器を用いて製錠工程を想定した錠剤中の主薬成分の迅速定量法の開発及び多検体検査への適用性を評価した。含量を変えたモデル錠剤の数百マイクロ秒での超高速計測でも適切に含量計測が可能であることを示した。実機と同レベルの打錠速度で製した錠剤の全数含量検査を試み、13分間で4万錠の連続評価及び規格外錠剤の系外排出に成功した。この機構の確立により、製剤連続生産における不良品の製品への混入を防ぐことが可能であることを示した。(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：限度試験法によるICH-Q3Dの元素不純物分析を行い、米国薬局方 (USP) <735> X-RAY FLUORESCENCE SPECTROMETRY及び欧州薬局方 (EP) 2.2.37 X-RAY FLUORESCENCE SPECTROMETRYに規定された方法による結果と比較した。試料として市販の経口薬であるマレイン酸イルソグラジン錠およびファモチジン錠について、クラス1 [ヒ素 (As), 水銀 (Hg), 鉛 (Pb), カドミウム (Cd), クラス2 A (バナジウム (V), コバルト (Co), ニッケル (Ni)) ならびにクラス2 B [パラジウム (Pd)] の元素を評価した。その結果、全ての試料が適合基準を満たし、EDXRFがICH-Q3Dにおける元素不純物の分析に適用可能であることが示された。(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：LNPを意図的に外部ストレス (凍結融解、振動等) に暴露することで、生物活性が低

下する条件を特定した。また、クライオ透過型電子顕微鏡を用いて、LNPに特徴的なBlebと呼ばれる脂質二重膜に覆われた水泡様の突出構造の観察に成功した。

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：mRNAワクチンの品質管理に向けて、蛍光分析によるmRNA含量の定量法、コロナ荷電化粒子検出器を用いた構成脂質成分の定量法、ならびに動的光散乱法による粒子径及び多分散性の測定法を確立し、それぞれの試験法の妥当性を確認した。

3) リガンド修飾LNPを基盤としたRNA創剤プラットフォームの開発：リガンド修飾型RNA搭載LNPによる標的化技術に関して、国内外の研究動向および応用事例を調査した。収集した情報に基づき、品質評価に必要な主要な評価項目と、それぞれに対応する分析手法を体系的に整理した。

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) ICH-M13について、一般的なBE試験デザイン(M13A)は意見募集を踏まえて修正し、Step 4に到達、QA文書も作成した。含量違い製剤(M13B)は年度内にガイドライン案を完成し、Step 2に到達した。複雑なBE試験デザイン(M13C)は規制状況の調査を開始した。

2) 安定性試験ガイドラインの国際調和は順調に進行しており、多くの課題は解決に至った。しかし実装面でまだ課題が残っており、具体的にはモデルによる安定性予測の実際の運用、蛍光灯の製造中止による光安定性試験への影響などが挙げられた。また、国内問題として現状適用されていない安定性ガイドラインのジェネリック医薬品への適用については、今後対応を検討する必要があると考えられた。

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。

衛研が創立150周年を迎えた令和6年度、日本で承認された抗体医薬品が100品目を超えてバイオ医薬品の約半数となる発展を遂げ、抗体薬物複合体や二重特異性抗体の開発が活発化する一方で、政府のバイオシミラー使用促進施策が本格化し、社会的・経済的な要因も含めたアンメットニーズに応じていく必要性がより鮮明になった。このような動向の他、新モダリティバイオ医薬品の候補である細胞外小胞（EV）の実用化推進にも関心が高まる中、それぞれ厚生労働行政への貢献を目標に、以下の研究業務に取り組んだ。

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はバイオ医薬品開発で課題となる評価法開発と標準化に取り組み、タンパク質凝集体評価に用いられる新規粒子標準の特性と有用性を明らかにすると共に、凝集体および不溶性微粒子の管理戦略構築に関して、ホワイトペーパーを作成した。また、分析法QbDのバイオ医薬品における実装に向けた事例作成を行った。AMED次世代抗体事業では、部位特異的修飾された抗体薬物複合体について、修飾部位とリンカーの構造が細胞傷害活性に及ぼす影響を明らかにし、安全性に関わる重要な特性を見出した。

AMED医薬品等規制調和・評価研究事業では、バイオ医薬品等の有効性・安全性評価に関する研究として、これまでに実施した免疫原性評価研究を基盤に免疫原性予測のための評価系の開発に着手し、T cell assayによる*in vitro*予測評価系の構築を行った。抗薬物抗体標準品候補品を提供した抗アダリムマブ抗体パネルについては、国際標準品策定機関（NIBSC）により実施された国際共同検定に協力した。バイオシミラーに関する研究では、日本で流通する抗体医薬品類のバイオシミラー5製品に関して、それぞれ複数ロットの分析を行い、各製品の品質特性プロファイルの差異を明らかにした。公開情報が少ないバイオシミラーの品質に関して、具体的な情報提供につながる重要なデータが得られた（令和7年度に論文公表）。

新モダリティバイオ医薬品候補であるEV製剤の品質評価に関する研究に関しては、イオン交換クロマトグラフィー・多角度光散乱法等を用い、ヒト間葉系幹細胞由来EVの特性の一部を明らかにした。また、間葉系幹細胞由来EV製剤の抗炎症効果の指標として、CXCL-10が有用であることを見出し、新しい評価系を構築した。加えて、天然型EVの品質確保に関するガイドライン案作成に着手した。特筆すべき成果として、山元智史研究員が細胞外小胞に関する発表により、第49回日本骨髄腫学

会（令和6年5月）会長特別賞を、日本分子腫瘍マーカー研究会で学術奨励賞（令和6年9月）を受賞した。

厚生労働省の後発医薬品等品質確保対策事業では、引き続き、バイオシミラーの品質確保のための調査と製品の試験を行った。国内で流通しているバイオシミラー製剤の試験として5製剤を対象に、生物活性試験あるいは純度試験を実施し、規格への適合性を確認した。

海外出張は以下のとおりであった。Workshops on Recent Issues in Bioanalysis（令和6年5月6日～10日、米国サンアントニオに石井明子部長が参加し、抗薬物抗体測定に関するNIBSCとの共同研究成果を発表した。国際細胞外小胞学会（令和6年5月9日～13日、オーストラリア・メルボルン）に西村仁孝研究員および山元智史研究員が参加し、細胞外小胞に関する研究成果を発表した。国際薬物動態学会（令和6年9月15日～18日、米国ホノルル）に石井明子部長が参加し、抗薬物抗体のタイター測定法に関する成果を発表した。ICH Q6（R1）専門家作業部会（令和6年11月2日～6日、カナダ・モントリオール）に石井明子部長が参加し、ガイドラインドラフト作成について討議を行った。ICH Q2（R2）/Q14実施作業部会（令和7年3月13日～16日、ハンガリー・ブダペスト）に柴田寛子室長が参加し、トレーニング資料に関する討議を行った。

人事面では、令和5年4月1日から第3室長を務めていた日向昌司室長が令和6年3月末に任期を終え、令和6年4月1日より主任研究官となった。これに伴い、令和6年4月1日より、石井明子が第3室長併任となった。令和6年度の生物薬品部員は、部長石井明子、第1室橋井則貴、鈴木琢雄、西村仁孝、山元智史、第2室柴田寛子、原園景、木吉真人、第3室日向昌司、青山道彦の計10名であった。前年度から継続して、日本薬史学会より森本和滋博士を客員研究員として、京都大学大学院薬学研究科より高橋有己博士、PMDAより安藤剛博士、栗林亮佑博士、生田実優氏、中野歩希氏を協力研究員として受け入れ、共同研究を行った。令和7年3月31日付けで、日向昌司主任研究官が定年退官した（令和7年度より再任用職員として引き続き研究業務に従事）。

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

抗体医薬品の規格及び試験方法の標準化に向けて、モデル試料としてトラスツズマブを用いてペプチドマップ法の試料調製及びHPLC分離条件の検討を行い、試験手順を作成した。また、ペプチドマップ法において、日本薬局方一般試験法<2.00>クロマトグラフィー総論にお

ける「クロマトグラフィー条件の調整」を適用する際に考慮すべき要件について検討し、分離条件の最適化の際に得た分離パラメータが分離パターンに及ぼす影響に関する知見が、分析条件の調整を適切に実施するために重要であることを示した。

（2）バイオ後続品の品質試験

後発医薬品品質確保対策事業において、国内に流通しているバイオ後続品市販製剤のうち、リツキシマブ後続品1製剤（生物活性試験）およびベバシズマブ後続品4製剤（純度試験）について、規格及び試験方法への適合性を評価した。

2. 国際協力

WHO/NIBSCにより策定が進められている抗アタリムマブ抗体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 Q6（R1）（規格及び試験方法の設定）の規制側トピックリーダーを当部職員が務め、専門家作業部会等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と連携し、講義などを通して学生の指導を行った。また、明治薬科大学、慶應義塾大学から実習生を、昭和大学から研究生を受け入れ、実験を通じて指導を行った。高崎健康福祉大学薬学部、大阪大学大学院薬学研究科、及び、立命館大学薬学部において、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6年10月10日に、衛研特別講演会として北海道大学大学院薬学研究院の前仲勝実教授に「北海道大学創薬センターの感染症に立ち向かうクライオ電子顕微鏡体制」に関して講演を頂き、クライオ電顕による活性のある状態のウイルスの観察や、解析結果に基づく次世代抗体医薬品等の開発に向けた展望を議論した。また、令和5年6月12日に開催された第24回日本蛋白質科学会年会において、「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」に関するワーク

ショップを企画した。

6. その他

厚生労働省薬事・食品衛生審議会，厚生科学審議会，並びにPMDAにおける新有効成分含有医薬品及びバイオ後続品の承認審査及び一般的名称作成に係る専門協議に参画した。また，日本薬局方の改正作業並びに日本薬局方生物薬品標準品の品質評価に協力し，令和6年6月に告示された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）

分析法Quality by Design (QbD) のケーススタディとして，高分子量体及び切断体，宿主細胞由来タンパク質，生物活性を評価対象に設定し，目標分析プロファイル設定に関するケーススタディを行った。また，各評価対象に関し，それぞれ，サイズ排除クロマトグラフィー，定量ELISA，結合活性ELISAを分析技術として選択し，各試験法における分析法操作パラメータの抽出とリスクアセスメントを行った。さらに，各試験におけるリスク低減策を検討し，バイオ医薬品の分析法開発における分析法QbD活用のための留意事項をまとめた。

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）

2μmクラス新規粒子標準試料の特性値が得られるように装置パラメータを調節することで，機関間差や特性値との差を小さくできることを示した。200 nmクラス新規粒子標準試料についても共同測定を実施し，概ね全ての機関で特性値が得られること，屈折率及び粘度の高い溶媒で分散することで，実試料の測定時に生じ得る分析上の問題を解決するのに役立つ情報が得られる可能性を示した。凝集体及び不溶性微粒子の管理戦略構築に関してアンケート調査結果をもとにWhite paperを作成した。

3) 高分解能質量分析計を用いたインタクト分析

トラスツズマブの強制劣化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，1) 中性及びアルカリ性処理においては主に軽鎖N30の脱アミド化が，照射処理においては，主に重鎖Met255及び重鎖M431の酸化が関与すること，2) 脱アミド化（軽鎖N30）及びイソアスパラギン酸形成（重鎖D102）について，pH-グラジエントイオン交換クロマトグラフィー（IEX）から推定された修飾率とペプチド

マップ法から得られた修飾率は相関することが確認された。また，ウォーターズ社の質量分析計（MS）を用いてインタクトMSを測定する際の適切なデコンボリューション条件を明らかにした。

4) Fc受容体固定化カラムを用いた抗体医薬品の特性解析法の開発

抗体医薬品の新生児型Fc受容体（FcRn）結合性に関し，FcRn/IgG競合イムノアッセイ，表面プラズモン共鳴法，及びFcRnアフィニティークラムによる分析結果を比較し，新たな抗体医薬品の分析手法としてのFcRnアフィニティークラムの有用性を評価した。FcRnカラムを用いた抗体-FcRn相互作用について論文を執筆した。

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）

HCP測定に適した試料調製技術についてモデル試料の測定結果を評価した結果，各HCPの回収率やイオンサプレッションの解消率に差異があるため，測定対象となる試料や評価目的に適した試料調製技術を選択する必要があることを明らかにした。NPD法を活用した網羅的なHCP測定技術についてモデル試料を用いて検討した結果，製造中間体も含めたHCP及び目的物質に由来するペプチドの解析結果を含めるなど，より網羅的なイオンライブラリの作成が重要であること，また，モデルHCPを用いた解析結果を踏まえた判定条件の策定が必要であることを明らかにした。本研究の成果や海外の研究報告等を参考に，LC/MSを用いたHCP分析技術を試験法として実装するための要点について整理した文書を作成した。

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）

デジタル技術の進展を踏まえたバイオ医薬品の品質確保に関する最近の動向について，欧米の規制当局から発出された文書の調査を行い，バイオ医薬品の製造・品質管理における課題を抽出・整理して，総説にまとめた。

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）

自動分注装置を用いたMAM前処理手法の構築，及びシステム性能評価基準の考案に関する複数MSメーカーとの共同研究の成果を論文として発表した。また，RI標識用リンカー修飾抗体（ペプチドコンジュゲートSKM9-2抗体，リンカー結合数：0～2本）について，MAMにより2ロットの構造特性の比較を行い，一部のメチオニンの酸化でロット間差が大きいのを明らかにした。さらに，合成酸化ペプチドを用いて，抗体の酸化メチオニンには，S体とR体が存在することを明らかに

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)

酵母由来二重特異性T細胞誘導抗体の構造解析を行い、培養条件やフレームワーク配列の違いにより、O結合型糖鎖の付加量に変化することを明らかにした。また、酵母由来の複数の低分子抗体の糖鎖解析を通じて、酵母における意図しないO結合型糖鎖修飾の有無はコアタンパク質の種類にも依存する可能性を示した。

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)

バイオ後続品の開発において実施されている先行バイオ医薬品との品質比較の項目や判定基準等に関する調査結果と、評価技術に関する最近の動向をもとに、バイオ後続品の普及推進と品質確保のため、ガイドラインの運用や理解の助けになるQ&A形式のトレーニング資料を作成した。

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)

前年度までに確立したLC/MS定量手法を利用して、トラスツマブ、インフリキシマブ及びアダリムマブ等の先行品及び後続品製剤を対象として、残存する複数種類のproblematic HCPの定量を行い、差異を明らかにした。

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)

先行品とバイオ後続品の類似性評価において、フーリエ変換赤外分光法 (FT-IR) では通常測定されるアミド領域に加え、糖鎖情報が反映される領域を測定することの有用性を示した。ラマン分光法についてはS-S結合に由来するピークを検出できる条件を確立した。各分光法の識別性を比較し、少なくともFT-IRよりは近紫外円偏光二色性スペクトルの方が識別性が高いことを示した。

12) バイオ後続品の有効性・安全性をリアルワールドで体系的に評価するシステムの確立 (厚生労働科学特別研究事業)

バイオシミラーの安全・安心な使用に向けて、承認申請時及び市販後に関する情報発信のためのテンプレートを作成した。また、既承認のバイオ後続品19品目について、承認申請時の情報と、最新の効能効果に関する情報を収集し、ジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会ホームページでの公開用のファイルを整備した。

13) 革新的なモダリティの後発品等の開発に備えた医薬

品の品質・安定供給の確保のためのRS研究 (一般試験研究費)

従来の後発品やバイオ後続品の中間的な分子量の後続品等に関して、欧米における規制動向を調査した。また、逆相HPLCを用いたペプチド関連不純物の検出のための純度試験法を確立して遺伝子組換え品と合成品の両方が上市されているグルカゴンを試料とした分析を行い、確立した手法がペプチド医薬品後続品等の不純物プロファイルの評価に有用であることを示した。

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)

アフィニティー精製とインタクトLC/MS分析を組み合わせて、ヒト血漿中の微量抗体薬物複合体 (ADC) の平均薬物抗体比 (DAR) およびDAR分布を評価するための手法を開発した。また、多重反応モニタリング測定手法を用いるLC/MS (MRM-LC/MS) 分析法を利用して、ADCのペイロード結合部位毎の修飾率の変化を評価するための手法を構築した。

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

「バイオ医薬品の免疫原性評価に関するガイドライン案」に関する意見公募の結果に基づき、本文の改定を行い、最終案を作成した。

3) バイオ医薬品等の免疫原性リスク低減のための規制要件と予測・評価法に関する研究 (AMED医薬品等規制調和・評価研究事業)

MAPPsの特徴と実施における留意事項、及び免疫原性予測法としての有用性と課題をまとめることを目的に免疫原性が高い陽性対照試料 (ボコシズマブ) 等を用いた評価を行った。また、World Health Organization (WHO) 国際標準品設定のための国際協力として、抗アダリムマブ抗体の共同検定を行った。

4) バイオ医薬品に対する抗薬物抗体の特性解析 (AMED医薬品等規制調和・評価研究事業)

抗薬物抗体陽性試料におけるタイター測定法について、抗薬物抗体国際標準品や実試料を用いた検討を行い、シグナルノイズ比を代替指標として用いる場合の要件を中心に、免疫原性評価に関するガイドライン補遺に記載すべき留意事項を整理した。

5) *In vitro*免疫原性評価法: T cell assay (AMED医薬品等規制調和・評価研究事業)

*In vitro*免疫原性予測法として開発されている種々のT cell assayに関して、論文報告を基に、市販ヒト凍結末梢血単核球を用い、3種類のアッセイ系を構築した。

6) 抗がん抗体によって惹起される抗体依存性トロゴサ

イトーシスの分子機序の解明と制御（科学研究費補助金）

リツキシマブ、トラスツズマブ、セツキシマブの3つの抗体医薬品をモデル抗体として、フローサイトメトリーを用いて表面抗原が免疫細胞に移動する量を定量するための条件検討を行った。

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）

第十九改正日本薬局方に収載される生物薬品関連の各条、一般試験法及び参考情報について、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）

抗体医薬品に関するGeneral Monographの案のうち、ペプチドマッピングによる確認試験の案を作成した。

3) 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）

トラスツズマブを用いて、ペプチドマップ法の試料調製及びHPLC分離条件の検討を行い、試験手順を作成した。ペプチドマップ分離条件の検討により、グラジエント時間が分離パターンに及ぼす影響を明らかにした。分離パラメーターが分離パターンに及ぼす影響に関する知見は分析条件の調整を適切に実施するために重要であることを確認した。

4) 日本薬局方国際調和推進事業（医薬品承認審査等推進費）

日米欧薬局方の生物薬品各条の調査を行い、相違点を明らかにした。そのうち、調和の必要性と実現可能性を考慮し、グルカゴン、ゴナドレリン酢酸塩、リュープロレリン酢酸塩について、国際調和に必要な具体的な検討項目を明らかにした。

5) 医薬品の規格及び試験方法に関する研究（AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業）

ICH Q6A「新医薬品の規格及び試験方法の設定」及びQ6B「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）の規格及び試験方法の設定」ガイドライン改定のため、専門家作業部会において改定の方性を示すコンセプトペーパーを作成した。また、その内容に基づいて、一般原則およびバイオ医薬品の規格及び試験方法に関する章の素案を作成した。

6) 医薬品の品質確保のための分析法の開発及びバリデーションに関する研究（AMED医薬品等規制調和・

評価研究事業）

ICH Q2 (R2) /Q14分析法バリデーション/分析法の開発について、Step3パブコメで寄せられたコメントへの対応をまとめると共に、Step4文書の和訳を作成した。

7) バイオ医薬品の承認事項の在り方と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）

本邦において新たに導入された承認事項の変更管理区分（中等度変更および年次報告）に関し、バイオ医薬品の製造工程および規格及び試験方法において、該当する事例を作成するため、海外ガイドラインの調査を行った。また、承認申請書の規格及び試験方法欄における合理化記載の例示を作成し、厚生労働省医薬品審査管理課事務連絡として公表した。

8) Analytical QbDによる分析法のライフサイクルマネジメントに関する研究（AMED医薬品等規制調和・評価研究事業）

“より進んだ手法”の要素を活用した場合の規格及び試験方法欄の記載と変更カテゴリーの分類の考え方を整理し文書化した。対象とする試験法を議論し、プラットフォーム分析法の事例作成を開始した。

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する検討のため、主として安全性確保の観点から評価すべき項目について検討した。

10) バイオ医薬品国際標準品の品質評価に関する研究（一般試験研究費）

ラニビズマブ国際標準品の共同検定報告書の確認作業を行い、WHO/National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC) に報告した。

4. 先端的バイオ医薬品等開発に資する品質・有効性・安全性評価に関する研究

1) 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）

負染色法を用いた解析を行い、抗体医薬品のヒンジ領域のフレキシビリティに関する知見を得た。また、三次元像の構築を行い、先行品/後続品の比較や、製法変更前後の同等性・同質性の評価に有用である可能性を示した。Fcドメインに結合するペプチド配列をVHHに融合した次世代抗体に関して、レポーターアッセイを用いた評価を行った。

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

抗体にtri-GalNAcを修飾したLYTACに関して、抗体定常領域6か所を対象に部位特異的修飾体を作成し、特性解析を実施した。その結果、修飾部位の違いがLYTAC活性に影響することを見出した。

3) 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製剤に関して、文献調査とモデル製品の評価に基づき、品質及び非臨床評価の項目と、管理戦略構築のために必要な検討事項についてまとめた。

4) IgA抗体受容体を介した免疫応答に影響を及ぼす抗体特性の解明 (科学研究費補助金)

研究で使用するサブクラスや形態などの特性の異なる様々なIgA抗体の作製法、ならびにサイズ排除クロマトグラフィーによる分画・精製法を構築し、特性の異なるIgA抗体を作製した。

5) 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)

抗体凝集体の受容体の同定に向け、受容体となり得る細胞膜タンパク質に焦点を絞り、スクリーニング結果の再解析を行った。複数の候補分子のノックアウト細胞を作成して、抗体凝集体の取込における寄与を評価したが、抗体凝集体の取込への寄与は認められなかった。

6) 体内分布や抗原提示に着目したFcRn親和性改変抗体間の違いに関する研究 (科学研究費補助金)

血中半減期延長のためにFcRn親和性改変抗体が開発されているが、アミノ酸改変の種類による違いを明らかにするため、FcRn親和性改変抗体のMAPPs assayを行うと共に、cell-based recycling assayの構築を進めた。

7) 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)

「合成ペプチドの品質評価に関するガイドライン案」について、意見公募で収集された意見をもとに本文の改訂を行い、最終案を作成した。また、関連するQ&Aと意見公募で寄せられた意見に対する回答を作成した。

8) 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Matrix metalloproteinase-14 (MMP14)を標的としたPDCを分析対象として、比較対象とする劣化試料を調製した。また、モデルPDC及び劣化試料の結合活性等の評価を行い、生物活性の差異を明らかにした。

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)

イオン交換HPLCを利用して分画したエクソソーム試料を用いて、精製前後や画分間の粒子径分布や粒子表面

分子の分析を行い、エクソソーム試料の不均一性を評価する特性解析手法を開発した。生物活性の評価に関しては、新規抗炎症のマーカーとしてダイナミックレンジの広いC-X-C motif chemokine ligand 10を同定した。またmiRNAライブラリーを用いたスクリーニングでは35のmiRNAを抗炎症作用を有するものとして同定した。本研究課題から得られた知見をもとに、細胞外小胞 (EV) 研究に関わる国内の産官学の関係者と共同でエクソソーム製剤の品質管理戦略に関する留意事項を明確にした。

2) 医療応用可能なエクソソームの大量産生系と評価方法の確立 (科学研究費補助金)

エクソソームの分泌促進作用を持つmiRNAとしてmiR-3202の同定とその機能の確認を行なった。抗炎症作用はmiRNA処理をして分泌促進させたエクソソームでも同等に発揮することを明らかにした。また性状比較としてフローナノアナライザーを利用した単一粒子解析を行い、単一粒子レベルでもいくつかのエクソソームマーカーの発現率に違いは見られず、miRNA処理で増加したエクソソームについても同じであることを示した。

3) 細胞外小胞 (EV) の脂質に注目した乳がん新規リキッドバイオプシーの開発 (科学研究費補助金)

血漿中からのEV抽出の工程に、最新のエクソソーム分離技術と独自のワークフローを導入することで、脂質測定のためのさらなる精緻化・高速化を行った。最新のエクソソーム精製機械を導入し、その精製されるEVの評価を行った。また、血清より精製されるエクソソームに多く含まれるリポタンパク質の除去について検討を行った。いくつかのポリマーがリポタンパク質の除去に適していることを示した。

4) 去勢抵抗性前立腺がんに対する細胞外小胞スクリーニング法を用いた新規免疫増強薬の探索 (科学研究費補助金)

がん細胞が死ぬ際に放出する特殊なエクソソームを検出する系を作成した。アポトーシス小体に特異的に存在するカルレチキュリンを標的とし、シグナルを検出可能であった。

5) リポソームとの膜融合を利用したエクソソーム内タンパク質ラベリング法の開発 (科学研究費補助金)

エクソソーム由来タンパク質の詳細な組成解析を目的に、エクソソームとリポソームが膜融合する現象を利用し、エクソソーム中のタンパク質を特異的に標識可能なラベリング手法の開発を開始した。研究に用いるリポソームの調製法を確立し、蛍光色素を利用した膜融合条件を検討した。

6) デザイナーエクソソームによるアクティブターゲティング法の開発 (AMEDスマートバイオ創薬等研

究支援事業)

改変エクソソームの産生細胞の候補としている293細胞について、未改変の細胞由来のエクソソームをサンプルとして、改変エクソソームの評価法について検討を行った。

7) エクソソーム製剤の保存安定性の向上に資する研究 (一般試験研究費)

複数試料のエクソソーム試料を調製し、保存前後の特性評価結果を行うことで、エクソソームの保存に好ましい緩衝成分や添加剤の種類、pHの検討を実施した。

8) 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)

新型コロナウイルス感染症に対して実施された回復者血漿療法に関して、臨床試験成績と使用された回復者血漿の品質に関する調査を行った。また、回復者血漿中の中和抗体価の測定法について、複数の評価法の性能比較を行った。これらの結果をもとに、新興感染症等の緊急時の備えとして、回復者血漿を治療薬として用いる際の留意点をまとめた。

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。

令和6年度におけるトピックスは、紅麹を原料とする健康食品を原因とした健康被害の原因究明とそれに伴う機能性表示食品制度の改正である。生薬部では、事故品の含有成分探索を行い、プベルル酸の他、新規2化合物を単離、同定した。また、本事案を契機に行われた、錠剤、カプセル剤等の形状の食品の安全性確保のためのGMPガイドライン改正作業等にも参画した。

その他に、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。

法規制薬物関連では、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7年3月時点で902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。

ほかにも、令和5年12月に「大麻取締法及び麻薬及び向精神薬取締法の一部を改正する法律」が成立し、令和6年12月及び令和7年3月に施行されたが、これには令和6年9月末まで厚生労働省専門官との併任であった第三室の緒方潤主任研究官が参画した。

生薬及び法規制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)に部員が専門家として参画した。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)の活動について、伊藤美千穂部長及び政田さやか第一室長は令和6年10月開催のFHH第2分科会にオンライン参加した。

さらに、所掌にはないが、国立衛研のミッションのひとつと考え、無承認無許可医薬品の指導取締りに関連して、「医薬品の成分本質に関するWG」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、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6年6月1日付で馬場まり子任期付研究員が研究員として採用された。令和6年10月1日付で緒方潤主任研究官が第三室長に昇任し、同日付で伊藤美千穂部長の第三室長併任が解除された。

海外出張は、伊藤美千穂部長がISO/TC249 Plenary及びWG1&2国際会議(2024年6月2～7日、シドニー、オーストラリア)、アジア太平洋地区伝統薬品質会議(2024年10月13～15日、成都、中国)、及びWHO国際生薬薬局方(International Herbal Pharmacopoeia)編纂会議(2024年11月5～7日、香港SAR)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10月29～11月2日にインドネシアでの合同シンポジウム及び現地調査を行った。伊藤美千穂部長、増本直子第二室長及び田中誠司研究員が、昆虫食に関する調査のため2回にわたり中国(2025年1月7～10日、梧州市及び2025年3月3～6日、安宁市)出張した。田中理恵主任研究官が、国際法中毒学会(the61st TIAFT meeting: 2024年9月1日～9月8日、ザンクトガレン、スイス)に出席、発表を行った。

なお、田中誠司研究員は、植物由来の健康食品の品質

評価及び安全性担保に関する研究において、日本食品化学学会第26回奨励賞を受賞した(2024年5月23日)。また、増本直子第二室長は既存添加物の品質確保のための基礎研究において、令和6年度日本食品衛生学会奨励賞を受賞した(2024年11月8日)。

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. 厚生労働省から依頼があった「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」102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6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7年3月時点で鑑識用麻薬標準品として188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6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化合物及び包括指定された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7年3月時点で指定薬物分析用標品として544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6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化合物及び包括指定された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、厚生労働省監視指導・麻薬対策課長通知として全都道府県及び鑑定機関に発出された[医薬監麻発0510第5号(令和6年5月10日)、医薬監麻発0816第1号(令和5年8月1日)、医薬監麻発1115第1号(令和6年11月15日)、医薬監麻発0205第1号(令和7年2月5日)及び医薬監麻発0313第3号(令和7年3月13日)指定薬物の測定結果等について]。
8. 麻薬dipentylone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7年3月時点で違法ドラッグデータ閲覧システムは902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. 危険ドラッグ市場流通品11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*Psychotria viridis*のDNAが検出された。また、ハルミン・ハルマリンが検出された3製品からは、これらを含有する植物である*Banisteriopsis caapi*のDNAが検出された。
11. 令和7年1月21日に47都道府県70名(現地(国立衛研)参加者39名、web参加者31名)の分析担当者を対象として、令和6年度指定薬物分析研修会議を開催した。
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、103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痩身用健康食品38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、10製品中1製品より対象薬物が検出され、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痩身用健康食品8製品について分析を行い、1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、クラリスロマイシン含有を標榜する製剤等8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. 柴胡桂枝湯エキス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5年10月から令和6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、市場に流通するカンナビジオール含有食品について、様々な形態の食品を収集し、前処理法を含めた定量法を検討した。また、従来よく用いられていた絶対検量線法のほか、CBD標品を用いない手法も検討した。
21. 令和元年度に「非医リスト」に記載された品目について、その後新たに医学・薬理学的知見や健康被害等の状況、各国の規制状況に変化がないか調査した。
22. 一部の紅麹含有健康食品における健康被害報告をうけ、当時原因物質として挙げられていたズベルル酸以外に混入物質がないか探索し、二つの新規化合物を見いだした。これらについて立体構造を決定した。
23. 薬事審議会の部会、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。
24. 一般用漢方製剤の安全使用を目的として作成、公開している「安全に使うための一般用漢方処方確認票」の製品情報を更新した。同じく、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。
25. 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) 漢方処方エキス班を組織し、第19改正第1追補日局収載に向けた人參養榮湯エキスの規格原案を作成し、生薬等委員会に提出した。
- 2) ヒ素及び重金属の簡便な検査・測定法の確立を目的に、数種生薬の灰化を行い、カドミウムの定量法として比色法及びボルタンメトリー法を試みた。
- 3) 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54回年会に参加し（web開催）、他国の植物薬規制担当者らと情報交換を行った。
- 4) 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。
- 5) 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、改正の可否について検討を行った。結論が得られた8課題について、局方改正提案を行った。
- 6) 日局収載候補生薬センナジツ及びショウバクの内部形態情報について、文献情報及び実測データに基づき、収載原案を作成した。

- 7) 薬用植物園関係者等、専門家からなる学名変更WGを組織し、日局20での日局生薬の基原種学名表記の改正のための検討を開始した。
- 8) 日局オウヒの基原種調査のため、市場品を収集し、次世代シーケンサーによる遺伝子組成解析を行い、多様な遺伝子型で構成されていることを明らかにした。
- 9) 日局ボレイの基原種調査のため、市場品を収集し、次世代シーケンサーによる遺伝子組成解析を行い、ほとんどのものがマガキを基原としていることを確認した。
- 10) 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、カプシノイド類の定量分析を行った結果、突出して高い含量を示すものが少数あり、そのほとんどは、*C. chinense*を基原としていた。
- 11) 局外生規収載候補生薬ガラナ及びブランタゴ・オバタ種皮について、生薬の性状の収載案を作成した。
- 12) 局外生規収載候補生薬ソウキセイについて、確認試験法の指標成分の構造解析を行い、ビスクムネオシドIIIと同定した。
- 13) 日局一般試験法及び日局各条（生薬等）の既収載品目の理化学試験法の改正及び新規設定のため、研究班を組織し、試験法を検討した。3品目について日局改正案を作成し、日局原案検討委員会生薬等委員会に上程した。
- 14) 官能評価の規格である生薬・生薬製剤の色について、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。また、国内の公定書や規格等で官能評価試験がどのように取り扱われているか調査した。
- 15) 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、生薬各条セネガ及びゲンチアナについて、TLCによる確認試験法案を作成した。
（以上、医療研究開発推進事業補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業）
- 16) 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。臨床医との座談会を複数回開催し、問題意識を共有するとともに、公知申請の実現可能性を検討した。
- 17) X線CT装置を用いた簡便かつ迅速な生薬の内部形態観察法の検討のため、日局ケイヒ及び日局カンゾウの粉末生薬を対象とし、測定に大きく寄与する粉末生

薬の固定法を模索した。

- 18) 迅速かつ簡便な個別重金属測定法の開発を目的として、使用部位の異なる多様な生薬25品目（植物性生薬20種、動物性生薬3種、鉱物性生薬2種）を検体とし、EDX法とICP-MS法による定量を比較した。EDX法は、ICP-MS法と比較して分析感度は劣るものの前処理が簡便であり分析結果も概ね一致したため、スクリーニング試験として十分に優れた手法であることを示した。

（以上、医療研究開発推進事業補助金・創業基盤推進研究事業）

- 19) 日本薬局方に収載される漢方処方エキスのうち温清飲エキス、白虎加人参湯エキス、柴胡桂枝乾姜湯エキス及び抑肝散加陳皮半夏エキスを対象にヒ素、カドミウム、水銀及び鉛の実態調査を行った。

（以上、一般試験研究費）

2. 生薬及び生薬資源の開発と利用に関する研究

- 1) 薬用人参及び甘草の種苗生産技術と継続性のある新産地形成に関する研究開発のため、産地候補での栽培指導や種苗生産施設と産地の橋渡し研究を行った。

（以上、医療研究開発推進事業補助金・創業基盤推進研究事業）

- 2) 日局収載生薬レンギョウの国内栽培に向け、国内に植栽されるレンギョウ属植物を収集し、遺伝子解析を行った。

（以上、一般試験研究費）

3. 麻薬・依存性薬物及び指定薬物に関する研究

- 1) 令和6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3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種のフェネチルアミン類、1種のトリプタミン類であった。
- 2) 令和6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2種の成分についてNMR等を用いて分析した。その結果、成分をそれぞれLSD類縁体の1S-LSD及び1T-AL-LADと同定した。
- 3) 令和5～6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、THCMの含有を標榜する製品から Δ^8 -THCMと Δ^9 -THCMを、HHCPMの含有を標榜する製品からは9(R)-HHCPMを同定した。さらにCBPの含有を標榜する製品から Δ^8 -THCOP、 Δ^9 -THCOPと $\Delta^{4(8)}$ -iso-THC-O-propionateを同定した。
- 4) 標準品としての確保を目的として、天然の大麻草に含有されるカンナビノイド成分の単離・精製を行った。

（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) 大麻、大麻関連化合物およびその製品について情報収集を行った。近年日本国内での流通が問題となっている半合成カンナビノイドを中心に文献情報をまとめ考察した。

（以上、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））

- 6) 大麻取締法等の改正に関し、複数系統の大麻草の種子の発芽から結実までの栽培試験を行った。栽培した大麻草はサンプリングし、GC-MS分析等による成分の比較を行った。

（以上、一般試験研究費）

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) 非医リストにも専医リストにも収載されていないが食経験の増えていると思われるミドリムシについて、成分情報、安全性情報を収集した。

（以上、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））

- 4) コオロギをはじめとする昆虫系生薬の流通・使用実態を調査するため、昆虫食を取り扱う国内の製造販売業者に聞き取り調査を行った。また、生薬の生産が盛んな中国を訪問し、蟋蟀（コオロギ）等の昆虫系生薬を対象とし飼育方法や加工方法について現地調査した。

（以上、内閣府食品健康影響評価技術研究委託費）

5. 生薬の形態学的試験及び検査に関する研究

- 1) 日局等の改訂に際して必要な生薬の内部形態について顕微鏡を用いて組織の詳細を確認した。また、生薬の内部形態を示した描画図並びに写真の掲載がある文献を検索し、収集、整理した。

（以上、一般試験研究費）

再生・細胞医療製品部

部 長 安 田 智

概 要

わが国では、前年度末までに16品目の再生医療等製品（ヒト細胞加工製品）が製造販売承認されている。令和6年度は、新たに慢性期外傷性脳損傷を対象疾患としたヒト同種間葉系幹細胞製品が条件期限付き製造販売承認された。しかしながら、活発な国内の製品開発の一方で、条件期限付き承認を受けた再生医療等製品の有効性を市販後に示すことができない事例も生じ、条件期限付き承認制度に関連した新たな課題も顕在化してきた。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6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細胞特性、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。

細胞加工製品の開発において、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おり、Quality by Design (QbD) 製造に資する*in vitro*ポテンシーアッセイの確立が求められている。当部は、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：代表・大阪大学）に参加し、間葉系幹細胞/間葉系間質細胞（MSC）のポテンシーアッセイの一つである混合リンパ球反応試験について、モックアップ製造品での評価と分析法バリデーションを実施し、研究成果を論文公表した。また細胞加工製品の製造に関する他の特筆すべき課題として、不均一性を示す細胞加工製品の製造変更における同一性/同等性評価が挙げられ、細胞加工製品の重要品質特性（CQA）を同定するツールの開発が急務とされている。当部は、MSCの有効性に関連する品質特性評価手法に関する研究（AMED再生医療実用化研究事業：代表・成育医療研究センター）において、シングルセルRNA-Seq解析を利用したMSCの有効性に寄与する亜集団の同定と遺伝子群の探索を試み、ポテンシーに関連したCQAを同定するツールとして拡張を行っている。細胞加工製品の造腫瘍性に関しては、iPS細胞に由来する製品では遺伝的不安定性が高まっている

と想定されていることから、NGSによる腫瘍関連遺伝子変異の測定が提案されているが、これらの予測因子としての科学的エビデンスは不足している。AMED再生医療実用化研究事業での国立衛研を代表と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研究では、がんでも高頻度に変異が見られるTP53を例にして、ゲノム編集で作製した一塩基変異iPS細胞に由来する分化細胞の造腫瘍性を検討し、異常組織形成について潜在的リスク評価を行った。またウイルス安全性については、米国でブタ臓器のヒトへ移植が活発化したことを受け、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実施されており、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の開発を行っている。

国際連携・協力については、国際規制調和を担うICHでCell and Gene Therapy Discussion Groupが組織されており、細胞遺伝子治療薬における特有の課題抽出、国際調和を優先すべきトピック選定およびICHガイドライン化方針について議論がなされ、当部は日本の規制側副トピックリーダーとして参加し、提言の作成を目指して活動している。国際標準化機構ISOのワーキンググループの一つであるISO/TC 276/SC 1/WG 2では、分析法の中でも細胞の特性評価に関する標準が審議されている。当部は再生医療イノベーションフォーラムISO/TC 276国内委員会および多能性幹細胞安全性評価委員会（FIRM-CoNCEPT）と共に、細胞加工製品の造腫瘍性試験標準文書案を作成し、ISO/TC 276/SC 1/WG 2国際会議にて提案し、標準化に向けて協議を行った。細胞治療薬について議論する国際プラットフォームである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）では、FIRM-CoNCEPTおよび国外のステークホルダーと共同で研究を展開し、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、未分化多能性幹細胞検出試験に関する国際多施設検証試験の論文公表とポジションペーパーの作成を行った。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）においては、アジア担当共同座長及び国際多施設試験のリーダーとして、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、試験に必要なウイルス標準品の整備およびNGSから出力されたデータを照合するための参照ウイルスデータベースの整備に関して議論や国際多施設

設検証実験を行った。

地域連携については、再生医療・細胞治療の実用化および世界展開を加速するためのプラットフォームとして、殿町地区および羽田地区を中心に「殿町・羽田再生医療拠点」(CREME TONOHANE, Cluster for Regenerative Medicine in Tonomachi Haneda)が設置された。当部は、慶応義塾大学、藤田医科大学、KISTEC、実中研、保健福祉大学、RINK等といった機関と共同で産官学の体制を構築することにより、品質評価に関して産業化に向けた基盤作りに携わっている。また国立衛研、実中研および川崎市健康安全研究所の3者による連携・協力に関する協議会が定期的に開催されており、当部は再生医療WGに参画し、共同研究を展開している。

人事面では、令和6年4月1日付で、広島大学助教の清水直登博士が、第一室の研究員として採用された。

平井孝昌主任研究官は第24回日本再生医療学会総会優秀演題賞を受賞した。

海外出張は以下の通りであった。安田は4月25日から27日まで韓国済州市に渡航し、2024大韓臨床薬理学会春季学術大会/第17回韓日共同シンポジウムに参加し、造腫瘍性試験法の性能評価について発表した。安田は5月19日から24日まで英国ハンプシャー州に渡航し、英国再生医療プラットフォーム(UKRMP)でのヒト多能性幹細胞の遺伝的安定性の議論に参加した。安田は6月18日から24日まで英国グラスゴー市に出張し、ISO/TC276/SC1国際会議に参加し、造腫瘍性試験法標準文書案の説明と提案を行った。河野は、6月23日から30日までオランダ・アムステルダム市に渡航し、PDAウイルス会議2024に参加して、次世代シーケンシング(NGS)技術を用いた再生医療等製品のウイルス安全性試験の性能評価について発表した。黒田は、7月9日から15日までドイツ・ハンブルク市に渡航し、国際幹細胞学会2024に参加して、ヒトiPS細胞における分化指向性の調節機構について発表した。三浦は、9月3日から7日までスウェーデン・ヨーテボリ市に渡航し、国際細胞治療学会(ISCT)ヨーロッパ地区会議2024に参加して、ヒト間葉系幹細胞に由来する細胞外小胞製剤の品質評価法の開発について発表した。安田は11月2日から8日までカナダ・モントリオール市に渡航し、医薬品規制調和国際会議(ICH) Cell and Gene Therapy Discussion Groupの協議に参加した。河野は、12月2日から12月7日までドイツ・フランクフルト市に渡航し、IABS主催のNGS会議に参加して、各国の規制当局や製薬企業等の研究者らとNGSの実装化に向けた課題について議論した。また、日本国内のNGSを用いたウイルス安全性に関する状況について説明を行った。なお、佐藤陽治薬品部長は、再

生・細胞医療製品部の前部長である関係で、2024年韓国実験動物学会国際大会参加のために韓国・済州(令和6年7月)、「2024年 iPS細胞医薬品の開発と規制の視点」ワークショップ参加のために台湾・台北(令和6年9月)、先進再生医療フォーラム参加のために韓国・ソウル(令和6年10月)、及び国際幹細胞学会「PSC由来細胞治療開発規範」策定チーム会合参加のために英国・エディンバラ(令和7年2月)に出張した。

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、水疱性角膜症等の角膜疾患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細胞由来角膜内皮細胞)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データベース委員会委員の活動を行うとともに、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、DIA再生医療製品・遺伝子治療用製品シンポジウムのプログラム委員を務めた。

3. 各種委員会等への参画

- ①薬事審議会医療機器・再生医療等製品安全対策部会の委員を務めた。
- ②薬事審議会医薬品等安全対策部会の委員を務めた。
- ③ICH Cell and Gene Therapy Discussion Groupの規制側副トピックリーダーを務めた。
- ④厚生労働省・経済産業省「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標検討会/医療機器開発ガイダンス検討会合同協議会」の委員を務めた。
- ⑤厚生労働省「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標検討会」の事務局を務めた。
- ⑥PMDAの専門委員を務めた。
- ⑦ISO/TC276国内委員を務めた。
- ⑧AMED移植医療技術開発研究事業課題評価委員を務めた。
- ⑨AMED再生・細胞医療・遺伝子治療産業化促進事業課題評価委員を務めた。
- ⑩AMED再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム課題評価委員を務めた。
- ⑪AMED難治性疾患実用化研究事業課題評価委員を務めた。

- ⑫京浜臨海部ライフイノベーション国際戦略総合特区（殿町地区）連携協議会ワーキンググループのメンバーを務めた。
- ⑬HESI 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。
- ⑭一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。
- ⑮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。
- ⑯国立成育医療研究センター成育医療研究開発費運営委員会の委員を務めた。
- ⑰国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所希少疾病用再生医療品等評価委員会の委員を務めた。
- ⑱Advanced Virus Detection Technologies Working Group (AVDTWG) の共同座長及びAVDTWGの参加機関で行う国際多施設試験（Spiking Study 6）のリーダーを務めた。

4. 業務外の社会貢献・教育活動

アウトリーチ活動の一環である連携大学院におけるレギュラトリーサイエンスの教育活動については、大阪大学大学院薬学研究科（レギュラトリーサイエンス講座）、名古屋市立大学大学院薬学研究科（医薬品質保証学講座）において実施されている。加えて、横浜市立大学大学院生命医科学研究科から修士課程の学生を受け入れ、細胞加工製品の品質評価法の開発に関して研究指導を行っている。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：
間葉系幹細胞（MSC）の期待される性能の一つである免疫抑制能の*in vitro*評価法としての混合リンパ球反応試験（MLR試験）について、これまでに確立したMLR試験系を用いてモックアップ製造品での評価を進め、分析法バリデーションも行った。さらに、MSC製品製造におけるQbDアプローチにおいて免疫調節作用をCQAとする評価系としてMLR試験法を確立した上で、その再現性の確保のための試験系の変動要因を検討した。そして、MLR試験に用いるレスポンド細胞であるヒト末梢血単核細胞（PBMC）の品質管理（指標:PBMCの炎症性サイトカイン産生能）が試験系の堅牢性を高める上で重要であることを見出

した。

- 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：

新規3次元培養技術、遺伝子改変T細胞モデル細胞株を用いたバイオアッセイによる間葉系間質/幹細胞（MSC）の新しい*in vitro*免疫抑制能評価法を確立した。今後、複数のMSCロットを用いた評価/検証を進め、試験条件の最適化を進め、試験法の標準化を目指していく。

- ③MSC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：

単一細胞RNA-Seq解析によりヒトMSCは一様な細胞の集合体ではなく、機能的に異なる複数のサブpopulationから構成されており、その構成比は老化によって動的に変化することが明らかとなった。

- ④エクソソーム製剤の品質管理戦略構築に関する研究：

単一細胞RNA-Seq解析によりヒトMSCのロット間における細胞集団の構成の違いを明確化し、遊走能促進活性をもつ細胞外小胞（EV）産生に寄与するヒトMSCの細胞集団の候補を特定することに成功した。加えて、EV製剤の品質確保に関するガイドライン案を作成した。

- ⑤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：

虚血誘導性VEGF分泌能に寄与する細胞集団が、骨髄以外の様々な組織に由来するヒトMSCにおいても同様に存在することを明らかにした。また、本研究で確立した*in vitro*血管新生能評価法（主に血管内皮細胞遊走能評価系の開発）に関して、分担研究機関と連携しながら、国際標準化機構（ISO）提案に向けた本ポテンシーアッセイの技術的なドラフト案を作成した。

- ⑥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細胞由来心筋細胞を用いた造腫瘍性試験の経過観察を行い、観察期間終了後、摘出された腫瘍組織の病理組織学的解析を行った。

- ⑦我が国における今後の国際標準獲得推進（医療機器分野）を担う人材育成推進事業：

造腫瘍性・ゲノム不安定性に関する再生医療等製品基準策定のための実証研究として、1）ISO/TC 276/SC 1/WG 2国際会議にて造腫瘍性試験法標準文書案の提案、2）HESI CT-TRACSをプラットフォームとした多能性幹細胞の奇形腫形成リスク評価についての総説論文の投稿、3）標準の推進に資するデータ取得、を行った。

- ⑧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：

ヒストン修飾ChIP-Seq解析により、SALL3 KOにより変化する遺伝子群を同定した。この遺伝子群について、分化過程における遺伝子発現を解析することによりmRNAレベルでの変化を確認し、分化指向性制御メカニズムとの関連性を検討した。

- ⑨オルガノイド型ヒト細胞加工製品の品質評価に関するガイドライン案の策定に係る研究：

オルガノイド型ヒト細胞加工製品の国内における開発状況について、現在開発を進めている複数の機関へのヒアリング等を行い、臨床応用に向けた取り組みや品質評価に係る課題、そして求められる評価法について調査した。また、国際的な開発動向として、治療用/創薬支援用/基礎研究用オルガノイドについての研究開発の活発度合や、治療用オルガノイドに対する主要国（日・米・欧・英・韓）の規制動向について調査した。

- ⑩オルガノイド型ヒト細胞加工製品の原料としてのヒト多能性幹細胞の品質試験法の開発：

複数のヒトiPS細胞株を用い作製した腸管オルガノイドを解析対象とし、腸管オルガノイドにおいて粘膜上皮、平滑筋、腸神経細胞等で発現している特異的遺伝子を定量的に測定し、腸管オルガノイドの品質特性のばらつきを把握し、各原料細胞株の腸管オルガノイドへの分化傾向を評価した。

- ⑪AI画像解析を応用した細胞加工製品の品質評価技術の研究開発—改良型*in vitro*造腫瘍性関連試験の開発：

本研究では、AI画像解析を用いて形質転換細胞検出の精度と試験系の質を向上させることを目指した。新規3次元培養系（LACFアッセイ）でHeLa-GFP細胞のコロニーを高効率に形成させ、AI学習用データを作成し、深層学習により偽陽性を軽減させた。さらに、蛍光染色法を検討し、野生型HeLa細胞でも細胞凝集体と真のコロニーを識別可能にした。これにより、AIモデル開発における正解データ作成の見通しが立った。

2. 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標に関する研究

- ①再生医療等製品の評価指標に関する研究：

水疱性角膜症等の角膜疾患の治療を目的とした、角膜移植に代わるヒト（同種）iPS細胞加工製品（角膜内皮）の実用化にあたり、TF委員会を3回、WG委員会を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

膜内皮細胞に関する評価指標（案）」を作成した。さらに、2023年度に作成した「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」についてのバブコメに対応し、厚労省・PMDAとWGそれぞれの意見の調整を図り、通知として発出された。

3. 細胞加工製品等のウイルス安全性に関する研究

- ①新規モダリティ医薬品等の開発のための生物由来原料基準の更新に資する研究：

生物由来原料基準の主な課題（細胞・組織ドナーのウイルス検査におけるウインドウピリオドの勘案の仕方について、等）9つについて、ワーキンググループ会議で議論を行い、意見を取り纏め、更新案（基準、運用通知、事務連絡）を作成した。今回の更新案は、国際調和を目指し、また現代の科学的知見に即したものとなった。さらに海外発信を目的として、更新案の英訳の作成も行った。

- ②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：

ウイルス検出における次世代シーケンス（NGS）解析の空間再現精度を検証するための国際多施設共同試験をAVDTWGに提案し、参加機関を募集した。試験の試料やプロトコールについて議論し、合意を得た後、試料を各施設に送付した。秘密保持契約を締結後、試験を行った。

- ③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：

感染性の有無により、Benzonaseに対する感受性が変化するかを検討した。まず、不活化処理として熱を加えたZsGreen発現Adベクターを293細胞に感染させたところ、温度依存的にZsGreen陽性細胞が減少することが示された。次に、同条件で不活化したAdベクターにBenzonaseを作用した結果、Adゲノムのコピー数が減少した。これらのことから、熱処理により、不活化したAdベクターはBenzonaseによりウイルスゲノムが分解されることが示され、感染性とBenzonaseに対する抵抗性が相関することが示唆された。

- ④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：

ブタ初代培養細胞を用いて、ヒト細胞との共培養によるPERV感染実験を行った。その結果、ヒト細胞でのPERV遺伝子の発現は検出されなかった。そこで、ブタ初代培養細胞におけるPERV遺伝子発現量を測定した結果、ブタ由来細胞株のPK15細胞と比べて、極めて発現量が低いことが示された。ブタ初代培養細胞中には完全長のPERVゲノムが同定されており、PERV感染の潜在的なリスクが存在するが、PERV遺

伝子の発現が抑制されていることでヒト細胞への感染が起きないことが示唆された。

⑤AI画像解析を応用したウイルス試験系の開発：

ZsGreen発現Adベクターをモデルウイルスとして用いて、感染細胞の位相差画像およびZsGreenの蛍光画像を取得した。これらの画像を教師データとして、Vision Transformerに学習させ、新たなAIモデルを作成した。次に、位相差画像から感染細胞を判別する試験によりAIモデルを評価し、新たな画像を学習に用いるなどして高精度化を目指しAIモデルを最適化した。その結果、作成したAIモデルにより、位相差画像からAdベクターの感染細胞を精度よく判別可能であることが示された。

⑥次世代シーケンサーを用いた再生医療等製品のウイルス安全性確保のための研究：

再生医療等製品に特化したウイルスデータベースの構築に関して、ヒトに感染するウイルスの全長配列を登録したFASTA形式のデータベースを作製した。mRNAにpoly Aを持たないウイルスの検出に関して、Vero細胞にジカウイルスを感染させ、感染が進んだ細胞からtotal RNAを抽出した。このtotal RNAからリボソームRNAを除去し、poly A付加反応を行ったRNAを使ってRNA-Seq用のライブラリ調製を行った。種々の条件を検討し、安定的にジカウイルスを検出できるプロトコルを確立した。

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

① 再生医療等製品の市販後安全対策におけるRMPの活用に関する研究：

1) 再生医療等製品RMP指針の通知化とその運用に向けての課題について、規制当局、業界団体等と連携して、2023年度終了の厚生労働科学研究にて作成した「再生医療等製品RMP指針（案）」の内容の共有と今後の運用に向けての課題について議論した。2) 薬機法改正に向けた再生医療等製品及び医療機器の不具合報告制度の見直しについて検討し、各不具合報告に係る海外調査報告等から、研究班としての外国既知重篤症例に関する報告制度の改正についての提言案を取り纏めた。

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飛躍的に向上し、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系モダリティ（遺伝子治療用製品、ゲノム編集製品、mRNA医薬、核酸医薬など）の実用化が本格化している。核酸系モダリティは、創薬対象となる核酸配列に基づき迅速に薬剤を設計でき、また、その構造や製造、評価等をプラットフォーム化することにより、短期間に開発を進めることができる利点を有する。この特性を活かし、近年では、患者ひとりに対する核酸医薬やゲノム編集製品の開発・投与が試みられており、「N-of-1医療」として注目されている。ゲノム解析技術の高度化は一方で、診断技術の革新を促しており、がん遺伝子パネル検査などの新しい診断手法によって患者を層別化し、各人に適した医療が提供されつつある。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分子標的薬についても、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、その品質・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分子標的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。

部の体制としては、令和6年4月1日より駒井優花氏（東京理科大学）が実習生として当部の研究に参画した。一方、客員研究員として長年にわたり、当部と共同研究を行ってきた降旗千恵客員教授（青山学院大学）が、令

和6年12月21日に退任された。

業務成績

令和5年度の当部職員の業務成績を以下に列挙する。

厚生労働省薬事・食品衛生審議会委員として、再生医療等製品・生物由来技術部会の審議に協力した。

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、異種移植に関する専門委員会、ゲノム編集技術等を用いたヒト受精胚等の臨床利用のあり方に関する専門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、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、革新的先端研究開発支援事業科学技術調査員、革新的先端研究開発支援事業課題評価委員として、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、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。

子ども家庭庁子ども家庭審議会専門委員として、ヒト受精胚を用いる生殖補助医療研究等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：変異検出感度の高いCIamp-seqを開発するため、モデルのプラスミドDNA（野生型配列と一塩基欠失した変異DNA配列）に対して、修飾位置の異なる化学修飾オリゴDNA群を設計し、野生型配列の増幅抑制効果を検討した。その結果、増幅抑制効果の強い化学修飾導入パターンを見出した。（科学研究費補助金（文部科学省））

2) アデノ随伴ウイルス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ベクター製品の肝毒性の予測・評価法の確立に向け、*in vitro*評価系に用いるヒト培養細胞のスクリーニングを行うとともに、モデルAAVベクター群をマウスに投与し、肝毒性の評価（予備検討）を完了した。（医療研究開発推進事業費補助金（(国研) 日本医療研究開発機構／医薬品等規制調和・評価研究事業））

3) 遺伝子治療用製品の自然免疫活性化の新規予測評価系の確立：遺伝子治療用製品について、有害事象の引き金となる自然免疫活性化を指標とする新規評価系の確立に向け、評価用モデル物質（AAVベクターおよびモデルmRNA）の設計および製造を行った（一部、製造完了）。（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／再生医療等実用化研究事業））

4) 遺伝子治療用製品の細胞内動態制御機構に関する研究：遺伝子治療用製品の核輸送について、製品モデルの構造の違いにより、輸送制御関連因子が異なることを明らかにした。また、この成果を基に、輸送制御因子に着目した感染性評価用細胞の構築を検討した。（科学研究費補助金（文部科学省））

5) 標的特異性を有する*in vivo*遺伝子治療に関する調査研究：PMDA科学委員会専門部会における議論を基に報告書（標的特異性を有する*in vivo*遺伝子治療用製品の開発における留意事項—*in vivo* CAR-Tの開発など）をとりまとめた。また、報告書の英訳版も作成した。これらの報告書はPMDAのホームページで公開された。（一般試験研究費）

6) ゲノム編集技術等が用いられたヒト胚等の臨床利用の規制の方法の検討のための研究：ゲノム編集技術等を用いたヒト受精胚等の臨床応用と基礎的研究について、諸外国での法規制の実態調査を実施した。また、規制すべき技術等の範囲や届け出制度等の策定、将来的に臨床利用が容認される際の技術の範囲や論点整理など、具体的な法制化や法制化後の体制整備に寄与する基礎資料を作成した。（厚生労働科学研究費補助金）

2. 核酸医薬の品質・有効性・安全性に関する研究

1) 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：先行研究で特定した「アンチセンス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で評価可能な細胞株を樹立した。（科学研究費補助金（文部科学省））

2) アンチセンス医薬品の細胞内送達に関与する分子群の機能解析：先行研究で同定したアンチセンス医薬の取り込みに関わる候補分子の一つについて、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を構築し、取り込みに重要な機能ドメインを明らかにした。(科学研究費補助金(文部科学省))

3) RNA標的創薬技術開発/核酸医薬品実用化のための製造及び分析基盤技術開発(核酸医薬品の製造・精製・分析基盤技術の開発):核酸医薬の製造工程において生成しうる不純物が生体に及ぼす影響を解析するため、実際に生成が確認された構造体(塩基変異体など)を含有するモデル不純物を作製・検証し、細胞毒性が生じる事例があることを示した。(医療研究開発推進事業費補助金((国研)日本医療研究開発機構/次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業))

4) 次世代モダリティのオフターゲット評価法の開発: siRNAのシード配列依存的オフターゲット作用が、実際に生体においてどの程度起こるかを検証するため、mRNA切断を指標とした解析を行い、シード配列がmRNAの3'非翻訳領域に完全相補した場合にmRNA切断が起こりやすい傾向があることを見出した。(受託研究/創薬基盤推進研究事業)

5) 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: mRNA医薬の分析条件の妥当性を確認するため、塩基長の異なる参照mRNA群を作成し、全長mRNA含量率等について基準データを取得した。さらに、当該データを研究班において構築されたデータベースに格納した。(医療研究開発推進事業費補助金((国研)日本医療研究開発機構/ワクチン・新規モダリティ研究開発事業))

6) 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性mRNAワクチンの開発: mRNAに導入された修飾核酸が全長mRNA含有率等の分析結果に与える影響を明らかにするため、検討に用いるモデルmRNA(修飾核酸を含むモデルmRNA、及び天然型核酸のみから構成されるモデルmRNA)を作製した。(医療研究開発推進事業費補助金((国研)日本医療研究開発機構/ワクチン・新規モダリティ研究開発事業))

7) 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に対して高い分解活性を有するアンチセンス候補について、ヒト細胞を用いた自然免疫活性化能の評価を行い、TLR9を介する自然免疫活性化を誘導しないことを確認した。(一般試験研究費(基盤的研究費等試験研究費))

8) 核酸免疫及び核酸医薬の細胞内動態における生体膜環境形成機構の役割についての研究: これまでに構築した核酸免疫シグナルや核酸医薬の細胞内動態を評価する実験系を用いて、アンチセンス医薬が誘導しうる

自然免疫応答や、アンチセンス医薬の細胞内動態に関わる膜タンパク質の機能を明らかにした。(科学研究費補助金(文部科学省))

9) mRNAを用いた医療モダリティの品質評価及び管理に関する研究: mRNA医薬に特有の品質評価項目(全長mRNA含有率、二本鎖RNA含量等)の各種評価法の分析能力と限界を把握するため、評価の指標となるモノサシとして、鎖長の異なるmRNA医薬参照品、二本鎖RNA参照品の候補配列の設計および製造条件を決定した。(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/医薬品等規制調和・評価研究事業))

10) 遺伝子多型を考慮したmRNA医薬による炎症反応を予測・評価する手法の構築: mRNA医薬に含まれる二本鎖RNA構造を認識して炎症を誘導するセンサー分子について、その機能増強型あるいは減弱型の一塩基多型を含むセンサー分子を発現させるためのレンチウイルスベクターを作製した。また、多彩な構造を有するモデル二本鎖RNAを設計・作製した。(科学研究費補助金(文部科学省))

11) アンチセンス医薬の細胞内取り込みに関与する分子群の解明: アンチセンス医薬の細胞内取り込みに関わる候補分子を選定するため、内在性ジストロフィン遺伝子のエクソン58のスプライシングを効率的にスキップさせるアンチセンスを特定し、そのスキップ活性を指標としてアンチセンスの核内到達の程度を数値化するスクリーニング系を構築した。(科学研究費補助金(文部科学省))

12) 革新的なモダリティの後発品等の開発に備えた医薬品の品質・安定供給の確保のためのRS研究: 核酸医薬後発品の品質安全性評価のスキーム案を作成するため、核酸医薬に特有の性質・考慮事項を抽出した。また、核酸医薬後発品の評価の実例を示すため、製造・精製条件の異なるオリゴ核酸を先発品及び後発品モデルとして作製した。(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おいて、定量解析が可能なりスク分子の数を206まで拡大した。(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) 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が機能発現に利用するE3リガーゼの種類によるオ

フターゲット分解の特徴を検証するため、がん特異的に発現する新規E3リガーゼ (Livin : IAPファミリー分子の一種) を利用するタンパク質分解医薬のモデル化合物を試験的に作製した。(科学研究費補助金 (文部科学省))

- 3) 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に用いるタンパク質分解医薬のモデル化合物として、近年臨床開発が進展しているCRL2^{VHL}をE3リガーゼとして用いる新規化合物 (EGF受容体標的) を新たに作製した。(医療研究開発推進事業費補助金 ((国研) 日本医療研究開発機構/肝炎等克服実用化研究事業))
- 4) 新規E3リガーゼを利用した標的タンパク質分解手法の基盤構築と安全性評価 : タンパク質分解医薬におけるE3リガーゼの種類によるオフターゲット分解の特徴を検証するため、新規CRL2型E3リガーゼを利用するタンパク質分解医薬のモデル化合物を試験的に作製した。(科学研究費補助金 (文部科学省))

4. 診断用医薬品の品質・有効性に関する研究

- 1) 新興感染症パンデミックに備えた核酸増幅検査薬の性能評価手法に関する研究 : 核酸増幅検査薬の性能評価に用いるRNA試料は極めて低濃度であるため、保存溶媒中での分解や保存容器への吸着の影響が懸念される。この点を念頭にRNA試料の品質確保ならびに保存安定性に関する検討を行い、低濃度RNA試料を安定かつ吸着なく保存可能な条件を明らかにした。(医療研究開発推進事業費補助金 ((国研) 日本医療研究開発機構/医薬品等規制調和・評価研究事業))
- 2) 体外診断用医薬品用革新的疑似臨床検体評価支援事業 : 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の開発を進めた。疑似臨床検体の構成成分のひとつである模擬ウイルスの試験的作製として、コロナウイルスと構造が類似するレンチウイルスをベースとした非増殖型SARS-CoV-2核酸搭載ウイルスを作製した。さらにその品質評価を行い、核酸増幅検査薬の性能評価に使用する上で十分な量と品質が確保されていることを確認した。(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 : 核酸増幅検査薬のプライマー設計の妥当性を検証し、検体中に含まれるヒト核酸に対してオフターゲット増幅を引き起こすプライマーでは、標的核酸の検出感度が低下する傾向があること等を明らかにした。(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6年度は、研究活動として、主に1) 脱細胞化組織を利用した医療機器の品質及び安全性評価法の開発に関する研究、2) 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、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) 医療機器の生物学的安全性評価の精度管理と標準材料開発に関する研究、5) 医療機器の安全性や品質維持のための洗浄プロセスの検証に関する研究、6) 小児用医療機器実用化のための非臨床評価系構築に資する臨床データの利活用に関する研究に取り組んだ。また、我が国における今後の国際標準獲得推進 (医療機器分野) を担う人材育成にも取り組み、国際標準獲得を狙うべき分野の特定、医療機器に係る標準化人材戦略策定に加え、人材育成を目的とする実証研究として、医療用マイクロニードルの穿刺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に取り組んだ。さらに医療機器・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。

医療機器以外にも、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、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や医薬品等の微量不純物管理のための分析法及び管理方法等に関する研究にも取り組み成果を挙げた。また、山本の原著論文 (Chem Pharm Bull. 2020;68:1008-12.) が掲載誌の2024 Highly Cited Article Awardを受賞した。

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) 包括的高度慢性下肢虚血用医療機器、2) Brain Computer Interfaceを利用した医療機器、3) 家庭用SaMD (Software as a Medical Device) に関する調査研究を実施し、1) 及び3) につき評価指標案を取りまとめた。その他、SaMD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報告書を含む成果物を得た。

海外出張は以下のとおりであった。迫田は、令和6年9月にベルリン（ドイツ）で開催されたISO/TC 150総会に出席し、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を進めた。山本、中岡、宮島及び加藤は、令和6年10月にパリ（フランス）で開催されたISO/TC 194総会に出席し、医療機器の生物学的安全性及び臨床評価の国際標準策定及び関連する議論に参画した。

人事面では、令和6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採用（更新）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4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、承認基準及び認証基準の計15件の改訂に携わった。

3. フォーラムの開催等

最先端のSaMDの実用化促進を目的として、令和6年9月3日に第4回SaMD産学官連携フォーラム（主催：経済産業省、厚生労働省、日本医療研究開発機構（AMED））が開催された。医療機器部は国立衛研、医療機器フォーラム、日本薬学会レギュラトリーサイエン

ス部会の立場で本フォーラムを後援するとともに、運営に協力した。本フォーラムでは、「SaMDの海外展開における現状と課題」と「SaMDの価値の国内での実証と実装」が議論された。

また、我が国におけるSaMDの開発を促進するための産学官のさらなる連携を目的として、令和7年2月10日にSaMD産学官連携サブフォーラム2025（主催：厚生労働省、経済産業省）が開催された。医療機器部は運営事務局を務めるとともに、医療機器フォーラム、日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会の立場で本サブフォーラムを共催した。本サブフォーラムでは、「AIを利用したSaMDの薬事規制のあり方」と「DASH for SaMD 2の進捗報告」のテーマにて議論を深めた。

4. 医療機器よろず相談室

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8件の相談に応じた。また令和6年11月に開催された第62回日本人工臓器学会大会にて、学会及びAMEDと連携して、医療機器開発よろず相談室を開設した。

5. 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、崇城大学応用生命科学専攻での講義等を通じて学生を指導した。また、国立保健医療科学院「医薬品医療機器の品質確保に関する研修」の運営に携わった。

研究業績

1. 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KE1の評価法であるADRAについて、モデル材料を利用して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：異なる感作性が報告されている化学物質2種類をそれぞれ包含させた低分子量ポリエチレンシートを試作して分担研究者にその性能検証を依頼したところ、シートそのものの有用性は示唆された一方で包含した化学物質の揮発性に起因した他の材料の汚染が示唆された。同じ母材を用いて光感作性化学物質を包含させたシートも試作した。（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：EpiSensAについて、感作性物質含有シートの生理食塩液及びゴマ油抽出液の暴露量を変化させ、遺伝子発現に及ぼす影響について検討した。溶媒対照と検体処理群を比較した際に暴露量によりハウスキーピング遺伝子のCt値に変動が観察された。一方でこれらの遺伝子の未処置に対する溶媒対照群のCt値が1以上変動することはなかった。（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：モデル材料（未脱細胞化処理のブタ血管組織）及び実製品（脱細胞化処理組織）を用いて核酸、タンパク質等の生体由来物質及び脱細胞化試薬の残留評価法構築を進めた。核酸（UV及び蛍光検出）は $\mu\text{g/g}$ （乾燥重量）、ステロイドホルモン（MS検出）は pg/g 、タンパク質及び糖タンパク質（免疫蛍光検出）は $\text{ng}\sim\text{pg/g}$ オーダーの検出が可能であった。また、LC-QTOFMSによるプロテオーム解析では、処理別の組成変化の差異が確認され、処理前後の量的相対強度比較が可能であった。（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として主にaMylc細胞を用い、その分極状態を免疫染色で検出するため炎症性、炎症抑制性マーカーとしてそれぞれCalprotectin、CD206を選択して検討を進めたところ、炎症性には刺激1日後、炎症抑制性には刺激7日後が適切であることが示唆された。培地による脱細胞化組織抽出液でaMylc細胞を刺激したところ、炎症抑制が示唆された一方、毒性も認められたことからその検出に適切な希釈濃度を見出す必要性が明らかとなった。（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：Elution法において各種成分を追加補充した培地での検討を実施したが、追加無しの培地と大差は無かった。一方、凍結乾燥した脱細胞化組織を試料とする際、抽出前に適切な溶液で膨潤後に抽出する方がより適切な評価結果を得られることが判明した。また、培地を用いた脱細胞化組織の抽出工程において、量的に変動する培地成分を見出した。（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：ブタ大動脈の力学評価として、滅菌処理の影響を評価した。（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：種々のモダリティを利用するためのモデル人工知能（AI）医療機器プログラムを用いて、市販後学習を模した追加学習による影響とその要因探索を目的とした実証実験の状況管理を行い、モダリティの種類に影響を受けない一般的な要因と個別の要因との整理を行った。得られた成果を、AIを利用した医療機器プログラムにおける市販前及び市販後学習後の性能評価方法に活用するため、産官学連携体制で構築された業界ワーキンググループや規制当局に提供し意見を求め、そのために必要な今後の課題等を整理した。（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 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：諸外国で先行して実施されているRhCEモデルを利用した医療機器用の眼刺激性試験プロトコル検証情報を収集し、LabCyte CORNEA-MODELを医療機器の*in vitro*眼刺激性試験に適用できるようにプロトコルの見直しや検証試験に向けた準備を行なった。（医療研究開発推進事業費補助金、一般試験研究費）

5. 医療機器の生物学的安全性評価の精度管理と標準材料開発に関する研究

5-1 細胞毒性試験用陽性対照材料の改良と試験精度管理：精度管理体制構築に向けたアンケートを実施（課題抽出）した。アンケート調査結果を基に試験条件を設定し、細胞毒性試験の多施設間における精度調査の準備を進めた。また、新規材料における陽性対照物質（ジnkジブチルジチオカルバメート等）の抽出量評価のため、ジチオカルバメート骨格を対象としたGC/MS測定法を構築した。（医療研究開発推進事業費補助金）

5-2 細胞毒性試験用新規陽性対照材料の性能検証：常法であるV79細胞を用いたコロニー試験で検討した結果、現行の陽性対照材料A（RM-A）に対応する新規RM-Aは、現行品と同等の性能を有していることが示された。一方、現行のRM-Bに対応する新規RM-Bは現行品よりも細胞毒性が若干弱いことが判明した。（医療研究開発推進事業費補助金）

5-3 医療機器評価に用いる細胞毒性試験の特性と感度に関する研究：候補株のうち4種のヒト由来細胞株について、形態や増殖を確認すると共にコロニー形成

について検討した。コロニー形成はA549細胞とHeLa細胞が良好であった。これらの株に対して、陽性対照材料を用いて細胞毒性試験を実施した。（医療研究開発推進事業費補助金）

6. 医療機器の安全性や品質維持のための洗浄プロセスの検証に関する研究

6-1 当該分野における利害関係者の協力も得つつ、ISOにおける国際標準化動向を中心に調査研究を実施し、複数の技術委員会でRMDの清浄性に関する標準化が議論されていること、米国においても感染防止の観点からRMDの清浄性が着目されつつあることが判明した。一方、洗浄後に残留するタンパク質のリスクに関する情報は少なく、調査範囲を拡大する必要性も判明した。情報共有体制については、研究開発代表者を補助しながら共同で構築を進めた。（医療研究開発推進事業費補助金）

6-2 医療機器の清浄性評価法の確立と医療現場の実態評価に関する研究：洗浄処理された使用済み医療機器の清浄度の実態を評価するため、拠点病院やクリニックなどを対象施設として選定し、サンプル収集体制を構築すると共に、試験プロトコルを作成した。（医療研究開発推進事業費補助金）

7. 小児用医療機器実用化のための非臨床評価系構築に資する臨床データの利活用に関する研究

7-1 小児用医療機器開発における非臨床評価構築へのリアルワールドデータの利活用に関する研究：先天性心疾患に伴う大動脈縮窄・肺動脈狭窄に対するステントを対象とした非臨床試験系を構築することを目的として、日本先天性心疾患インターベンション学会のレジストリ（JCIC-R）の登録項目の調査を行った。調査結果に基づき、後方視的に昭和大学（現：昭和医科大学）の診療データから病態モデルの開発に必要な臨床情報を取得する共同研究を計画し、研究倫理審査委員会の承認を得て、目標とした症例データの抽出を達成した。さらに、小児循環を模擬する拍動シミュレータの駆動機構部分の開発を進めることができた。（医療研究開発推進事業費補助金）

8. 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

8-1 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、アンケート調査を実施すると共に、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。再製造SUD使用による加

算新設において施設要件となった「患者説明」に関する草案作成を実施した。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）

8-2 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6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4件を作成した。また、医療機器承認基準等原案検討委員会などへの参画を通じて、承認基準2件、認証基準13件の改訂及びチェックリストのみの改訂193件に寄与した。（医薬品審査等業務庁費）

8-3 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た。（医薬品等審査迅速化事業費補助金）

8-4 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に関する前年度調査結果を基に作成された改訂案を討議し、加筆修正などにより内容を適切に修正した。完成した改訂案は、厚生労働省担当課に提出した。（医薬品審査等業務庁費）

8-5 SaMD米国調査及び国内制度整備に関する研究：日本製薬工業協会、並びにISOが発行している報告書を基に、米国、ドイツ、ベルギー、英国におけるSaMDの薬事状況をインターネットを活用して調査し、その結果を報告書に取りまとめた。更に、SaMDにおける現状及び課題を産官学で共有するため、2月10日にSaMD産学官連携サブフォーラム2025をハイブリッド形式で開催し、対面式参加者99名、Web参加者1300名を集めた。（医薬品審査等業務庁費）

8-6 Brain Computer Interfaceを利用した医療機器の評価指標に関する研究：BCIを利用した医療機器の評価指標作成に向けた調査研究班を設立すると共に、関係者でBCIに関する国内外審査動向について議論を進めた。（医薬品審査等業務庁費）

8-7 家庭用SaMDの評価指標に関する研究：WGを立上げ、評価指標を作成した。（医薬品審査等業務庁費）

8-8 先天性心血管疾患治療用デバイスの非臨床評価の国際標準の策定に関する研究：東北大学が実施する新規革新的医療機器等国際標準獲得推進促進事業に参画支援し、小児心血管治療用デバイスなどの成長を伴う箇所で使用をする医療機器において、若齢やギを用いた試験方法を検討した。（医薬品等審査迅速化事業費補助金）

8-9 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：企業、ARO、業界団体へヒアリングを実施し、小児用医療機器実用化における課題及び対策案について深く議論し、必要な対策案を考察した。他に、小児・希少疾病用医療機器開発における資金援助等の優遇策について、各施策の利点と要件を分かり易くまとめた。また、小児司法解剖検体から生体組織を採取、物理特性を評価する仕組みを千葉大法学と構築した。（医薬品審査等業務庁費）

9. 医療機器、医用材料、医薬品等の品質及び安全性評価等の開発に関する研究

9-1 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：フィールドフローフラクショネーションやポリリジン修飾モノリスカラムクロマトグラフィーによるナノ粒子の密度・表面特性に着目したプロファイリング法を開発した。（医療研究開発推進事業費補助金）

9-2 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：新規材料を評価するため、性能検証を実施した。また、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）

9-3 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、遺伝毒性試験用陽性対照材料を開発したと共に、論文化を進めた。（厚生労働科学研究費補助金、一般試験研究費）

9-4 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：中性子特性評価ガイドライン作成に向け、パブリックコメントを募集し、議論を進めた。（医療研究開発推進事業費補助金）

9-5 不純物の同定及び評価に関する研究：N-ニトロソアミン類のアラート構造を対象とし、誘導体化試薬による標識を行い、各種ニトロソアミン類の一斉分析法を検討した。国内で入手可能なニトロソアミン標準品31種のうち、28種が本分析法により検出が可能であった。また、NDMA等の揮発性の高いニトロソアミン類は、誘導体化処理により物性が改善され、濃縮乾固操作及びLC/MSによる高感度検出が可能となった。（医療研究開発推進事業費補助金）

9-6 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：皮膚感作性閾値（DST）における確実な検出を目的として、皮膚感作性物質（29種）の各種測定条件の整備を実施した。また、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、開発した一斉分析法は、妥当性評価試験に

より良好な室内再現精度が得られた。本分析法を用いた多施設間試験を実施した結果においても各施設間において良好な真度及び精度が得られた。（医療研究開発推進事業費補助金）

9-7 化学分析を用いた溶出物試験法の開発に関する研究：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。（医療研究開発推進事業費補助金、一般試験研究費）

9-8 ファロー四徴症に対する自己血管新生を誘導するヒト由来脱細胞化血管グラフトの開発：研究開始のためのヒト倫理申請等準備を開始したと共に、モデル材料を利用した検証を進めた。（医療研究開発推進事業費補助金）

9-9 刺激性試験動物実験代替法の性能評価に関する研究：RhEモデルを利用した*in vitro*刺激性試験に日本製（LabCyte EPI-MODEL24モデル）と韓国製の収載を目的としたISO 10993-23のアmendメント文書を作成した。（一般試験研究費）

9-10 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：肺組織の繊維化における病態の経時的なメカニズムを解明するため、ステレオカメラ、Multi-detector row CT、マイクロCT、病理診断などの画像より形態的特徴あるいは生化学的な情報を取得し、各種情報を統合して検討した。（一般試験研究費）

9-11 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：医療機器をハイパースペクトルカメラで撮影し、画像中にみられる残留汚れ（特にタンパク質量）の推定を行うための方法論を立案した。（厚生労働科学研究費補助金、一般試験研究費、医療研究開発推進事業費補助金）

9-12 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：サンドブラスト処理によりミクロな凹凸を表面に付与したモールドを使用して調製したCLの摩擦係数は未処理モールドで調製したCLよりも大きくなることが示唆されたが、当該処理により付与される凹凸が不安定で安定した結果が得られなかった。レーザーによる加工で直接CL表面に凹凸を付与したところ、摩擦係数が増大することが確認されたが、その大きさと摩擦係数との相関は見出せなかった。（一般試験研究費）

9-13 Additive Manufacturingにより作製した骨補填材料・生体モデルの特性評価方法の国際標準化：国立研究開発法人物質・材料研究機構が獲得した革新的医療機器等国際標準獲得推進事業による国際標準化作業にオブザーバーとして参画し、その活動を補助した。（医薬品等審査迅速化事業費補助金）

9-14 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：バルーンの前コンディショニングの影響やハイプレッシャータイプと通常タイプのバルーンから血管へかかる圧力の違いを定量的に評価した。（科学研究費補助金）

9-15 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：血管狭窄モデルに内蔵させたフィルムセンサの特性を実際にバルーンカテーテルを拡張させ評価し、そのシミュレータで実施可能な評価を検討した。（科学研究費補助金）

9-16 流体可視化技術による循環器系医療機器の性能評価：心臓手術における体外循環時に用いられる送脱血カニューレの生体外実験系を構築し、PIV法による血流解析が行える準備を整えることができた。（一般試験研究費）

9-17 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。（科学研究費補助金）

9-18 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：マイクロニードルの穿刺性能評価法に関するガイドライン案について検討を進めた。穿刺性に影響する因子について検討を行ったところ、皮下組織の厚さが重要な因子の一つであることがわかった。（医療研究開発推進事業費補助金、厚生労働科学研究費補助金、一般試験研究費）

9-19 人生100年時代に応えるインプラント材料の探索：マイクロスラリーエロージョン試験による劣化評価について検証試験を行い、力学試験と相関があることと、十分な感度を持つことを確認し、その内容を学会誌に論文投稿した。（科学研究費補助金）

9-20 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が掲載された。ドイツで開催されたISO/TC 150/SC 1会議に出席すると共に、提案文書に関するWeb会議を2回開催した結果、CD投票に至った。（医療研究開発推進事業費補助金、一般試験研究費）

9-21 血管内治療機器からの剥離物による合併症リスクに関する研究：昭和医科大学との連携体制を構築し、使用済み医療機器や剥離物を回収し分析する手順や、剥離強度の評価方法、臨床における剥離を再現する試験系などについて予備検討を行った。（科学研究費補助金）

9-22 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：プロトタイプ機の課題点抽出と並行して、プロトタイプ機で提案手法の有効性を示す基礎データの取得を概ね完了させることができた。（科学研究費補助金）

9-23 術中サーギカルスモーク曝露の影響を定量する包括的評価系の確立：動物摘出臓器を組み込み、生体内と同等の拍動性の血圧・血流環境を模擬可能な実験系を構築した。当該実験系を用いて、電気メスで焼灼した臓器から発生するサーギカルスモーク中のウイルスを抽出・定量するプロトコルを確立することができた。（科学研究費補助金）

9-24 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：骨折修復過程における骨の物理特性の評価方法を検討し、数値計算へ応用方法を検討した。（科学研究費補助金）

9-25 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：拍動循環シミュレータに組み込んだ病態モデルによって弁輪拡大を模擬することで、臨床で中等度に該当する三尖弁逆流を再現できた。（科学研究費補助金）

9-26 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：構築した体外心臓灌流システムによる灌流実験を実施し、提案中の新規灌流手法によって、灌流6時間後時点における心機能の維持を実証することができた。（科学研究費補助金）

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に含まれる化学物質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26機関の地方衛生研究所の協

力のもと全国実態調査を実施した。

化粧品・医薬部外品関連では、当部第二室が研究業務を担当する医薬部外品原料規格検討連絡会議にて、試薬名称の他の公定書における名称との整合性と試薬・試液等の記載方法の全体的な統一を図られ、その成果は医薬部外品原料規格2021の一部改正として発出された。

水道水関連では、有機フッ素化合物（PFAS）80物質を対象とした全国の水道原水・浄水の実態調査を実施し、測定結果を基に新たに要検討項目に加え情報収集を行うPFAS7物質を環境省水・大気環境局に提案した。また、「水道水質検査方法の妥当性評価ガイドライン質疑応答集」に関する質疑応答集を更新し、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（有害物質含有家庭用品規制法）」における有害物質の基準と試験法の改正に向けた研究を、地方衛生研究所と協力して実施した。また、有害物質含有家庭用品規制法における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6年4月1日付で森葉子博士が研究員として採用された。客員研究員として、引き続き、鹿庭正昭氏（元国立医薬品食品衛生研究所）、神野透人氏（名城大学薬学部）、香川（田中）聡子氏（横浜薬科大学）、五十嵐良明氏（国民生活センター）及び秋山卓美氏（医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団）を受け入れた。

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) 有機フッ素化合物汚染の全世界的な状況と健康被害への影響について最新の知見をまとめた。（一般試験研究費）

2) 室内空気環境汚染化学物質調査

- (1) 室内空気汚染の全国実態調査を地方衛生研究所（26機関）と共同で行い、一般居住住宅（105軒）における揮発性有機化合物（90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) 全国実態調査における化学物質濃度及び建築物情報等のデータを整理した。（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) エチルベンゼンに関する詳細リスク評価書、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の3物質に関する初期リスク評価書を取りまとめた。（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

配合制限成分のヒノキチオールを対象にLC/MS/MSによる試験法を検討し、妥当性が担保された試験法を確立した。また、本試験法を市販化粧品に適用した。（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における要改正項目について医薬部外品原料規格検討連絡会議にて審議され、237項目について試薬の名称の公定書における名称と整合性と試薬・試液等の記載方法の全体的な統一を図った。その成果として、医薬部外品原料規格2021の一部改正に寄与した。（厚生労働省医薬局医薬品審査管理課）

3) 一斉取締試験

評価品目のヒノキチオールについて収去した1品目及び試買した10品目について試験を実施し、全ての品目は化粧品基準の限度値を下回り、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

PFOS・PFOA分岐異性体の定性・定量方法の検討と、前処理の濃縮倍率に関する検証試験を実施した。（環境省水・大気環境局環境管理課）

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、及び水道事業者168機関、公的研究機関49機関に対しクロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸、TOCの4項目について、統一試料を用いた精度管理調査を実施し、水道水質検査の分析技術の向上と信頼性確保のための改善点について提言を行った。（環境省水・大気環境局環境管理課）

3) 水質基準等検査法検討調査（PFOS及びPFOA標準

液の保存性に関する検討調査)

PFOS・PFOA市販混合標準液の保存期限の検証試験を実施し、開封後3ヶ月時点までの評価を行った。(環境省水・大気環境局環境管理課)

4) 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物質を対象とした全国の水道原水・浄水のモニタリングを実施し、測定結果を基に要検討項目に追加するPFAS7種類を提案した。(環境省水・大気環境局環境管理課)

5) 水道水質基準策定に関する調査

GC/MSスクリーニング分析法を用いた農薬分解物・代謝物の測定および管理方法を構築するとともに、GC/MSスクリーニング分析法による実態調査を実施し、その有用性について評価した。(環境省水・大気環境局環境管理課)

6) 水道用資機材の安全性評価に関する調査

水道用資機材の浸出基準項目およびJWWA規格K139に示されている物質で試験方法がないものの中から選定した13物質(N,N-ジメチルアニリン等)を対象に、LC/MS/MS一斉分析法の確立と模擬水道水を用いた妥当性評価を行った。(環境省水・大気環境局環境管理課)

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

PFOAが検出された家庭用品について人工汗及び人工唾液を用いたPFOA溶出試験を行い、それらの製品使用時の生涯平均化推定曝露量を推定し、これらの製品は健康リスクが懸念されるレベルには無いことを明らかにした。(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) 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抗菌・防臭処理等が記載された革及び樹脂製品58製品について、イソチアゾリノン系防腐剤を含む12種類の防腐剤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) インターネット上で販売される家庭用品中の有害物質に関する調査

製品安全誓約に参加しているオンラインマーケット

プレイス上で販売している指定家庭用品50製品57試料についてホルムアルデヒド溶出量を検査し、よだれ掛け1試料で基準値(16 µg/g)を超えるホルムアルデヒドを確認し、その由来は移染によるものと判定した。(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)

5) 中国系の格安電子商取引(electronic commerce: EC)サイトで販売される家庭用品中の有害物質に関する調査

製品安全誓約に参加していない中国ECサイトで販売されている製品について、アゾ化合物及びホルムアルデヒドについて検査を行った結果、アゾ化合物は繊維製品57製品を検査し不検出、ホルムアルデヒドは繊維製品56製品及び接着剤5製品を検査し、繊維製品2製品で基準値(16 µg/g)を超えるホルムアルデヒドの溶出を確認した。(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)

6) 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対策の推進に資する総合的研究

- (1) 「室内空気中化学物質の測定マニュアル(統合版)」を作成した。
- (2) 室内濃度指針値が設定された準揮発性有機化合物の固相吸着-溶媒抽出-液体クロマトグラフィー/質量分析法を開発した。
- (3) 「室内空気中化学物質の測定マニュアル(統合版)」揮発性有機化合物の測定方法 第2法に示される捕集管を検証した。
- (4) 室内環境中のベンゾトリアゾール系紫外線吸収剤の試験法を開発し、実態調査を行った。
- (5) 24時間捕集する標準試験法と連続サンプラーを用いた分割捕集法を比較し、空気採取時間の妥当性を検証した。(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

欧州で表示義務のある香料アレルゲンを対象としてGC/MSを用いた国内流通化粧品の定性定量分析を行

い、含有物質及びその含量についての実態を明らかにした。また、昨年度確立したヘッドスペースGC/MSでのベンゼンの定量法を用いて、スプレー噴射剤中ベンゼンの定量を行った。タール色素試料を対象にマイクロ波分解-誘導結合プラズマ質量分析法を行い、有害金属類等の検出濃度、検出頻度等について評価した。探針エレクトロスプレーイオン化質量分析計による化粧品配合禁止物質及び配合限度値設定物質分析法について、簡易精製法を検討した。化粧品及び原料中のアクリルアミドについて、LC-MS/MS分析法を開発した。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

- 2) オウゴンの副作用を制御するための方策とその応用
肝細胞毒性を軽減する新規処方を作製し、その成分情報を整備した。(科学研究費補助金)

- 3) 新技術での医薬品等試験法の高度・迅速評価法の検討

固体NMR等の機器を用いて結晶多形及び共結晶医薬品等の品質評価法としての検討を行った。(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) 医薬部外品原料規格の整備に関する試験法の開発研究

医薬部外品原料規格試験法の改正・新規設定の検討を行った。外原規収載原料等を対象に蛍光X線分析法の微量元素不純物の純度試験法への適用可能性を検討し、Pbの限度値超過の判定に活用できる可能性が示された。ヒノキチオール のHPLC分析法を開発した。(厚生労働科学研究費補助金)

- 5) 化粧品等に含まれる香料アレルゲン成分等への対応に資する研究

欧州における香料アレルゲンの表示義務の対象物質について、リストを作成し物質範囲を整理し、各物質の規制根拠を含め、物質ごとに評価シートを作成した。さらに欧州の香料アレルゲン表示義務の制度概要をまとめた。医中誌を用いて、わが国における香料アレルゲンによる接触皮膚炎事例を収集し、その傾向等を解析した。(厚生労働科学研究費補助金)

- 6) 医薬品等の微量不純物管理のための分析法及び管理方法等に関する研究

UHPLC-Q-Orbitrap-MSを用いたニトロソアミン類の一斉分析法を確立した。次に、医薬品添加物中のニトロソアミン類の前処理条件及び分析条件の検討を行った。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

3. 水道水質の検査方法及び安全性評価に関する研究

- 1) ヒト用医薬品の環境動態予測手法の高度化

選定した医薬品の代謝物・分解物を対象とした、河川水の実態調査を継続して実施し、いずれの医薬品代謝物・分解物も、原体と比べて高濃度で河川から検出されることを明らかとした。また、水系暴露濃度予測モデルにより荒川、多摩川、淀川、白川水系を中心に2018、2019年の11医薬品の河川中濃度を蒸気圧等のパラメータを更新して推計し、季節変動や出荷量等の予測精度への影響について考察した。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

4. 家庭用品に含まれる化学物質の試験法及び安全性に関する研究

- 1) 家庭用品中の有害物質の規制基準に関する研究

家庭用品規制法においてGC-MSを使用する有害物質試験法について、繊維製品、水性塗料及び油性塗料中のトリブチル錫化合物及びトリフェニル錫化合物のヘリウム代替キャリアーガスを用いたGC-MS分析条件を検討した。繊維製品中の有機水銀化合物について、妥当性評価試験を実施した。欧州の玩具規制を参考に、スライム等の玩具中の有害元素や、揮発性有機化合物の実態調査を実施した。繊維製品に含まれる防炎加工剤の曝露評価を行った。皮膚感作性物質の諸外国規制状況や定量リスク評価手法の現状について、情報収集を行った。(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

医療用マスク、麻酔用マスク、創傷パッド、ハーブ、軟膏、心電図用電極、靴下、リップエッセンス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)

- 3) 化学物質による気道感覚刺激の*in chemico*新規評価法の確立に関する研究

HPLC-PDAを用いて、化学物質とTRPA1断片ペプチドとの反応性を評価する方法を確立し、本法を用いてイソチオシアネート類の評価を行った。(科学研究費補助金)

食 品 部

部 長 堤 智 昭

概 要

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

に係わる研究を行っている。

令和6年度は主な業務として、(1)食品中の残留農薬及び動物用医薬品の試験法開発、(2)食品中の環境汚染物質及び調理加工により生成する有害化学物質の分析法の開発並びにそれらの含有実態調査、(3)ダイオキシン類等の残留性有機汚染物質、放射性物質、及び有害元素等の摂取量推定に関する研究、(4)食品中の天然有害物質の分析法開発、及びいわゆる健康食品や昆虫食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10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、ダイオキシン類の摂取量推定結果が厚生労働省より、放射性物質の摂取量推定結果が消費者庁より公表された。錠剤、カプセル剤等の形状の食品の製造管理及び品質管理(GMP)に係るガイドラインの一部改正(消費者庁)に協力した。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、国際活動としてコーデックス委員会に設置されている食品残留動物用医薬品部会(CCRVDF)等に協力した。

人事面では、令和6年10月1日付で望月龍博士が任期付研究員として採用された。令和7年4月1日付で張天齊任期付研究員が研究助手として採用された。令和7年3月1日付で千葉大学大学院薬学研究院の小椋康光教授を、令和7年4月1日付で松山大学薬学部为天倉吉章教授、星薬科大学薬学部の穂山浩教授を客員研究員として受け入れた。令和7年3月31日付で立命館大学薬学部の井之上浩一客員研究員、慶應義塾大学薬学部の植草義徳協力研究員が退所した。令和7年4月1日付で武村奈穂氏を非常勤職員として採用した。

鍋師裕美第二室長は、Canadian Radiation Protection Association 2024 Conferenceにおける研究発表ためカナダ・エドモントン(令和6年6月3日～6月7日)に出張した。堤智昭部長及び張天齊任期付き研究員は、44th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (POPs)における研究発表のためシンガポール(令和6年9月29日～10月4日)に出張した。志田静夏第三室長及び山崎由貴主任研究官は、15th European Pesticide Residue Workshopにおける研究発表のためスイス・チューリッヒ(令和6年9月15日～9月22日)に出張した。坂井隆敏主任研究官は、第27回コーデックス食品残留動物用医薬品部会に出席するため米国・オマハ(令和6年10月21日～25日)に出張した。

志田静夏第三室長は第41回農薬環境科学・第47回農薬残留分析合同研究会において最優秀ポスター賞を受賞し

た。

業務成績

1. 残留農薬等の個別試験法の開発(食品衛生基準調査研究費)

- 1) チオキサザフェン試験法(農産物)の開発
農薬チオキサザフェン及びベンズアミジンを対象としてLC-MS/MSを用いた農産物中の試験法を開発した。
- 2) トラルコキシジム試験法(農産物)の開発
農薬トラルコキシジムを対象としてLC-MS/MSを用いた農産物中の試験法を開発した。
- 3) トリホリン試験法(畜産物)の基礎検討
農薬トリホリン及び抱水クロラルを対象としてLC-MS/MSを用いた畜産物中の試験法の基礎検討を実施した。
- 4) 農産物を対象としたフリラゾールの個別試験法、並びに畜水産物を対象としたジノテフラン、パラコート、フルピラジフロンの各個別試験法の開発を、地方衛生研究所及び食品衛生登録検査機関と協力して実施した。

2. 残留農薬等の一斉試験法の開発(食品衛生基準調査研究費)

- 1) はちみつ一斉試験法の開発
11品目12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) 開発した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。

3. 残留動物用医薬品の個別試験法の開発(食品衛生基準調査研究費)

- 1) アンプロリウム試験法(畜産物)の開発
動物用医薬品アンプロリウムを対象としてLC-MS/MSを用いた畜産物中の試験法を開発した。
- 2) 畜水産物を対象としたエリスロマイシン及びジクロロイソシアヌル酸の各個別試験法の開発を、地方衛生研究所及び食品衛生登録検査機関と協力して実施した。

4. 残留動物用医薬品の一斉試験法の開発(食品衛生基準調査研究費)

- 1) 開発したLC/MSによる動物用医薬品等の一斉試験法Ⅰ(畜水産物)(15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。

2) 超臨界流体クロマトグラフィー質量分析による残留動物用医薬品一斉分析の検討

残留動物用医薬品を対象に超臨界流体クロマトグラフィー質量分析の適用性を検討した。

5. 試験法の検討結果の事前確認（食品衛生基準調査研究費）

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、開発されたジカンバ試験法（畜産物）等12試験法の開発報告書を評価し問題点等を整理した。

6. 農薬の残留実態把握調査に関する業務（食品衛生基準調査研究費）

- 1) 成熟バナナを対象食品として、一般的な消費者が実際に食している皮なし（可食部）の状態、及び皮におけるクロロピリホスの残留の程度について調査した。
- 2) 二塩化エチレンの試験法を開発するため、海外又は国内における二塩化エチレン分析法の情報を収集するとともに、試験法を開発するにあたっての課題を整理した。

7. 食品中の放射性物質実態調査等事業（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。

8. 食品中の放射性物質検査結果集計事業（食品等試験検査費）

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。

9. 食品中の放射性物質の摂取量等調査（食品衛生基準調査研究費）

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

託実効線量も推定した。

- 3) 年度内に2回、15地域のトータルダイエツト試料（計420試料）を作製した。

10. 食品中のピロリジジナルカロイドに関する文献調査及び分析法開発（食品衛生基準調査研究費）

食品中のピロリジジナルカロイドによる健康被害事例、諸外国の規制、検出事例、注意喚起等の情報を収集し、整理した。サプリメントに含まれるピロリジジナルカロイド分析法を開発した。

11. サプリメントの適正製造規範の遵守に係る調査研究（食品衛生基準調査研究費）

サプリメント製造業者が適正製造規範（GMP）遵守について自主点検を行う際に活用できるチェックリストの原案を作成した。

12. 機能性表示食品に係る機能性関与成分に関する検証（消費者政策調査費）

令和5年10月1日から令和6年9月30日までに届出された機能性表示食品のうち、検証実績のない新たな機能性関与成分であるもの（14製品）及び令和6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（84製品）について届出資料の分析方法を検証した。

13. 規格基準の検証のための残留農薬等の含有量実態調査（食品衛生基準調査研究費）

農産物中のアザジラクチン分析法について妥当性評価を実施し、国内に流通している農産物計100検体中のアザジラクチンの含有量を調査した。

14. ミネラルウォーター類中の化学物質の含有実態調査に係る試験検査（有機フッ素化合物）（食品衛生基準調査研究費）

水道水質検査方法の妥当性評価ガイドラインに準じた方法によりミネラルウォーター類中PFOS及びPFOAの含有量実態調査を行うとともに、水道水質検査の標準法がミネラルウォーター類に定容可能であるのか妥当性評価試験を実施した。

15. 食品中のPFAS（有機フッ素化合物）の分析法の妥当性確認（食品衛生基準調査研究費）

畜水産物における米国FDAのLC-MS/MS法（Method No.C-010.03）に準拠したPFAS分析法の妥当性評価を実施するとともに、畜水産食品計30検体中のPFAS含有量を調査した。

16. 残留基準値の管理支援業務（食品衛生基準調査研究費）

残留基準値に関する各種情報（告示日、食品分類名、試験法、標準品等）が一元管理可能となるデータベースを構築した。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（3395件の標準品整備状況の変更、計44農薬品目の483食品の基準値、393試験法）を実施した。

17. 食品中の残留農薬等試験法等の英訳・和訳業務（食品衛生基準調査研究費）

農事・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32報）。

研究業績

1. 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（食品衛生基準科学研究費補助金、食品安全科学研究事業）

- 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。凍結粉碎による試料調製中の分解抑制効果について検証した。
- 2) 残留動物用医薬品を対象とし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。

2. 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6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。

3. 食品中の放射性物質の基準値に伴う内部被ばく線量への検証と知見の収集に関する研究（食品衛生基準行政推進調査事業費補助金、食品安全科学研究事業）

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、チェルノブイリ原発事故以降の食品中の放射性物質の規制の変遷について、チェルノブイリ原発の影響が大きかった国々（旧ソ連、ロシア、ウクライナ等）、およびアジア地域等

（台湾、韓国、フランス領ポリネシア、マカオ）の情報を調査した。

4. 乳幼児のアクリルアミド摂取実態の把握に向けた朝食一食分試料中のアクリルアミド含有量調査（飯島藤十郎記念食品科学振興財団助成）

乳児院給食の献立等を参考に作製した乳児および幼児用の朝食一食分試料中のアクリルアミド含有量を測定し、朝食から受けるアクリルアミドの摂取量の分布を推定した。

5. 「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（食品衛生基準科学研究費補助金、食品安全科学研究事業）

国内に流通する昆虫食の有害元素（カドミウム、鉛、ヒ素及び水銀）及び農薬の汚染実態調査を行った。

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、牛肉中のスチルベン類分析法及び牛肉中のステロイド類分析法を開発し、妥当性評価試験を行った。

7. 食品中の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、食品の安全確保推進研究事業）

我が国において健康被害が懸念され、特に注意が必要な植物性自然毒を特定することを目的に、国内外での健康被害事例、諸外国の規制、検出事例、注意喚起等の情報を収集し、整理した。

8. 自動前処理装置を用いた食品中ピロリジジナルカロイド類の高感度分析法の開発（日本食品化学研究振興財団研究助成）

自動前処理装置を用いたハーブティー及びはちみつ中のピロリジジナルカロイド類分析法を開発した。

9. 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ッ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。また、前年度と異なる2地域で調製されたトータルダイエット試料中の有機フッ素化

合物（PFAS）の含有量を分析し、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）からのダイオキシン類摂取量を調査した。
- 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ット試料を分析し、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。

10. 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SiO₂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。

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・残存について調理過程の差異を解析した。

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調査を継続するとともに、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、日本で入手可能な食品添加物用の二酸化ケイ素に対して、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. 我が国の特定原材料に対する網羅的なアレルギー症状誘発確率の推計とばく露評価に基づいた定量的リスク評価に関する研究（食品健康影響評価技術研究委託）

これまで実施した食物経口負荷試験の情報を整理するとともに、食品に対するアレルギー症状誘発確率について、国際的に発展しつつあるリスク評価手法および定量的リスク評価に関する情報収集を行った。

14. 畜水産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（食品衛生基準科学研究費補助金、食品安全科学研究事業）

FAO/WHO合同食品添加物専門家会議（JECFA）が提唱した残留動物用医薬品等のGlobal Estimate of Acute Dietary Exposure（GEADE）の考え方に基づいて、我が国の水産食品の摂取量及びデータ要求事項に関する情報収集を行った。

15. 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委託）

トランス脂肪酸分析法を確立した上で、個別食品におけるトランス脂肪酸含有量を明らかにした。また、得られたトランス脂肪酸含有量を基に、日本人におけるトランス脂肪酸摂取量を推計した。

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6年度は、規格基準の検討に関与した、二炭酸ジメチル及びメチルセルロース等の規格基準が改正された。また、通知により、検討結果に基づき、作成に関与した、第2版食品中の食品添加物分析法が改正され、キシリトール、D-ソルビトール及びD-マンニトール分析法等2項目の追加、亜鉛塩類等3項目の改正、統廃合による10項目の削除の改正等がされた。既存添加物については、規格基準の設定及び改正に携わったゴム、単糖・アミノ酸複合物及び分岐シクロデキストリンの成分規格が告示された。作成に携わった第5次消除予定添加物名簿が公示された。また、第6次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を実施した。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引き続き設置し、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、食品添加物指定等の要請資料作成に関する手引の改正案の作成を進め、その案に基づいて、「食品添加物の指定及び使用基準改正要請資料作成に関する手引」の一部改正について（令和7年3月24日付け消食基第209号）が通知された。

人事面では、令和6年4月1日付で高田翔平博士が第一室に任期付研究員として、令和6年7月1日付で川末慎葉博士が第二室に研究員として採用された。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）及び西崎雄三博士（東洋大学准教授）を協力研究員として受け入れた。令和6年4月1日付で、小野寺博志氏を相談員として食品添加物指定等相談センター（FADCC）に新たに配置した。また、令和6年4月末付で、FADCCの丸山若重特別研究員が、令和7年3月末付で、六鹿元雄第三室長が退職した。黒原崇研究員が令和6年度国立医薬品食品衛生研究所所長研究費に採択された。

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99回会議（令和6年6月11日～6月20日、ジュネーブ）に専門家として出席した。また、杉本直樹部長がISO/TC34/WG24（令和6年12月4日、Web）にプロジェクトリーダーとして出席した。窪崎敦隆第四室長及び林新茂特別研究員が第54回及び第55回コーデックス食品添加物部会に出席のため成都（中国）及びソウル（韓国）に出張した（令和6年4月22日～26日及び令和7年3月24日～28日）。

業務成績

1. 食品添加物の規格基準の設定

- 1) 食品添加物公定書の改正の迅速化のため、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6年度は、本検討会を2回開催し、改正案等をまとめ消費者庁食品衛生基準審査課に報告した（食品衛生基準調査研究費）。
- 2) 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（食品衛生基準調査研究費）。
- 3) 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）。
- 4) 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（食品衛生基準調査研究費）。
- 5) 「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（規格及びその解説）を更新・公開した（食品衛生基準調査研究費）。

- 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（食品衛生基準調査研究費）。

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11項目について、最新の科学的知見に基づき、分析法原案の検討及び検証を行った。また、20項目以上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に関する照会対応を行い、当所ホームページに公開したガイドラインの質疑応答集を必要に応じて更新した（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甘味料の一日摂取量調査を実施した（食品衛生基準調査研究費）。

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11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9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の英文版を作成し公開した（食品衛生基準調査研究費）。
- 4) 当所ホームページ上に既存添加物の成分規格作成状況を公開し、情報収集を行った（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（食品衛生基準調査研究費）。

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（食品衛生基準調査研究費）。

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（食品衛生基準調査研究費）。

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の追調査を実施し、既存添加物の令和5年度の生産量等についての調査を実施した（食品衛生基準科学研究費補助金）。

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チオエーテル系香料を分析し、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（食品衛生基準科学研究費補助金）。

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を行った。また、主要香料化合物のSingle Portion Exposure Technique (SPET法)による調査を実施した（食品衛生基準科学研究費補助金）。

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（食品衛生基準科学研究費補助金）。

5) 食品添加物の規格試験法の改良に関する調査研究

添加物の定量法や純度試験法の改良に向け、アスパルテームと不純物2種の相対モル感度 (RMS) を利用した定量法を確立した（食品衛生基準科学研究費補助金）。

6) 卓上NMRを用いた規格試験の開発に関する研究

卓上NMRを用いた確認試験法の開発に向け、2種の解析法による検討を行った（食品衛生基準科学研究費補助金）。

7) 既存添加物の品質確保に資する分析法開発のための研究

既存添加物について、流通実態等の情報を整理した。既存添加物について成分分析を行うと共に、確認試験法、RMS利用した分析法、元素分析法、酵素の基原同定法を検討した（食品衛生基準科学研究費補助金）。

8) 食品添加物の国際動向に関する研究

Codex委員会の第55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（食品衛生基準行政推進調査事業費補助金）。

9) 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、「食品添加物の指定及び使用基準改正要請資料作成に関する手引」の改正案を完成させた（食品衛生基準科学研究費補助金）。

10) 食品由来の各種化学物質のばく露評価を目的とした食事調査法に関する研究

食品添加物のばく露量推定のために食品消費量データが必要とされる加工食品の食品分類等を、嗜好飲料・調味料及び砂糖・菓子類を対象に検討した（食品衛生基準科学研究費補助金）。

11) ばく露量推定の精緻化に資する食品の喫食量調査手法に関する研究

食品添加物の評価時に参照される食品添加物の摂取量推定の精緻化に向けた課題を抽出した（食品健康影響評価技術研究委託）。

2. 器具・容器包装等に関する研究

1) 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、ホルムアルデヒド試験の室間共同実験、紙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中の可塑剤に関する調査等を行った（食品衛生基準科学研究費補助金）。

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GC-MSを用いた分析法の検討を行った。また、ゴム及び紙製の器具・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（食品衛生基準科学研究費補助金）。

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6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、清涼飲料水のうち殺菌を行うミネラルウォーター類の原料水の微生物学的基準（大腸菌群）の見直しに係る調査研究、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（ボツリヌス毒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「食べ残しの持ち帰りに関する食品衛生ガイドライン検討会」「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」、消費者庁「食品衛生基準審議会食品規格・乳肉水産・伝達性海綿状脳症対策部会」、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、遠矢真理主任研究官が副主任として、山崎栄樹室長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、任期付き研究員として鶴飼亮伍博士、短時間非常勤職員として國吉杏子氏、鈴木亜希子氏、西田智子氏、都丸亜希子氏の4名を採用した。また、客員研究員として五十君静信博士、野田衛博士、協力研究員として中山達哉博士、山本詩織博士を受け入れた。流動研究員の川末慎葉博士は令和7年6月30日付で退職し、7月1日付で食品添加物部研究員として採用された。令和7年1月1日付けで、岡智一郎第四室長が着任した。明治薬科大学、鎌倉女子大学、東京バイオから合計11名の実習生を受け入れた。山形県から研修生を1名受け入れた。

学術面では、遠矢主任研究官が令和6年6月に川崎市で開催された8th international Society for Food and Environmental Virology conferenceにて優秀ポスター賞を受賞した。また、川末博士が日本食品化学学会第30回学術大会（令和7年5月東京ビックサイト）において、若手優秀発表賞を受賞した。

海外出張は、山崎室長が令和6年7月13-17日にかけて国際食品保全学会（International Association for Food Protection : IAFP）年次総会に参加し食品有害微生物対策の国際動向に関する情報収集・意見交換を行なった。大城室長が令和6年5月1日から9日まで、スペイン・マドリードで開催された、EuroCigua II（An integrated approach to characterize the human health risks of ciguatoxins in fish in Europe）にアドバイザーボードとして、またビーゴ大学での研究打合せに参加した。岡田室長が令和6年6月11日から6月14日にかけて米国・セントルイスで開催されたISO/TC34/SC9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6年6月に川崎市で8th international Society for Food and Environmental Virology conferenceの実行委員として学会を開催した。上間部長が国内部会長として、岡田室長が国内委員として、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関連して令和6年9月に東京で第56回日米合同会議及び、第13回国際有毒微生物専門部会シンポジウムを主催した。上間部長と遠矢主任研究官が事務局として令和6年11月に名古屋市でウイルス性下痢症研究会学術集会を主催した。

業務成績

1. 食品製造用水及びミネラルウォーター類の規格基準における衛生指標菌（大腸菌群）の見直し及び試験法の検討

ミネラルウォーター類に関する現行基準である衛生指標菌（大腸菌群）を国際的基準及び水道法基準と整合性を持たせるために糞便汚染（衛生）指標（大腸菌）への改正に向け、両検査法で検出される菌群の解析と試験法の比較を実施し、大腸菌への改正に向けた製造基準の設定などについて提案した。

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、製造者における衛生管理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ボツリヌス毒試験

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、食中毒関連検体のボツリヌス毒検査を実施した。

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) ヒト由来*Pseudomonas*属菌株の菌種再分類及び臨床細菌学的特性（日本学術振興会・科研費）

*Pseudomonas*属菌株の全ゲノム情報をもとに、薬剤耐性に関連する因子の検索を行った。

4) 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（日本学術振興会・科研費）

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。

5) 食品行政における国際整合性の確保と食品分野の国際動向に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

Codex委員会への対応に必要な科学的知見や国際動向の整理や分析を行った。

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な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統合化進展に向け、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。アイスクリームの原料となる果実類の適切な殺菌方法に関する検証を実施した。

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。

4) 国際的な基準に基づくHACCPシステムの導入に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

施設の製造能力を超えた受注に起因する食中毒発生防止に向けた事業者向けのリーフレットを作成し、厚生労働省web siteで公開した。病原微生物の死滅予測ツールの活用方法の例示を目的として、食肉の低温加熱調理中の病原微生物死滅の予測の方法を示すとともに予測結果の妥当性を検証した。

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。

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、危機管理事業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、原因物質の解明について検討した。

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) HEVを中心とした豚由来の食中毒起因微生物のリスク評価に向けた研究（内閣府食品安全委員会食品健康影響評価技術研究）

豚肉に関するHepatitis E virus（HEV）のリスク評価に貢献するデータを示すために、豚肉・肝臓・胆汁のHEV検査を行い、HEVの疫学調査を行った。

- 7) E型肝炎ウイルスの感染サイクル解明に向けた河川水・下水の疫学調査（所長研究費）

下水および河川水からのE型肝炎ウイルスの検出と疫学解析に関する研究を行った。

6. 食品中のバイオテロに関する研究

- 1) 食品防御の対策法と検証に関する研究（一般試験研究費）

ボツリヌス症事例発生に備え、ボツリヌス菌の食品検査に関する検討を行った。

衛生微生物部

部長 大西 貴弘

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6年度は、食品微生物及び食中毒微生物関連において主に細菌、真菌、寄生虫等を取扱い、食品の輸出に必要な食中毒細菌試験法の外部精度管理、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った。特に今年度は、紅麹製品に関する食中毒事例の原因究明に関する研究を、厚生労働省、消費者庁、国立医薬品食品衛生研究所の各部と共同で実施した。さらに食品中のプベルル酸の分析法の開発及び食品製造環境でのプベルル酸産生性*Penicillium*の分布実態を調査するとともに、有識者による「特殊な原材料（微生物に関するもの）を用いる食品のリスク管理に関する研究」検討会を開催し、検討会事務局として、「微生物等関連原材料を用いる錠剤、カプセル剤等食品の製品標準書の作成に関する指針」のとりまとめを行った。また、他の真菌産生毒素関連においても、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った。医薬品の微生物については、日本薬局方に関連して無菌試験、発熱性物質試験、単球活性化試験などの医薬品品質工程における微生物試験法の拡充に関する調査・研究を行った。環境微生物関連では、住宅や施設の室内における真菌・ダニ汚染に関する調査研究や術中に発生するサージカルスモークによる汚染など、室内環境の衛生管理の評価に関する研究を行った。

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、大西貴弘部長は副主任を務め運営に参加したほか、大西貴弘部長、渡辺麻衣子第三室長、新井沙倉主任研究官は講義を行った。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6年10月1日付で安部大樹氏が研究員として採用された。客員研究員としては、工藤由起子星薬科大学教授、菊池裕千葉県立保健医療大学教授を迎え、さらに研究生2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。廣瀬昌平主任研究官、新井沙倉主任研究官は令和6年7月14日～17日まで米国・ロサンゼルスで開催されたInternational Association for Food Protection Annual Meeting 2024に出席した。大西貴弘部長、大屋賢司第一室長、渡辺麻衣子第三室長、廣瀬昌平主任研究官は令和6年10月22日～27日までイタリア・フィレンツェで開催されたCongress of the International Union of Microbiological Societies (IUMS) 2024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

4菌種の細菌（大腸菌、サルモネラ菌、蛍光菌、メチロバクテリウム）の培養上清中のエンドトキシンについて、エンドトキシン試験と単球活性化試験を実施した。その結果、蛍光菌及びメチロバクテリウムでは、両試験で測定されたエンドトキシン量に違いが見られることが確認された。

2. 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

原料ロットが変更された日本薬局方エンドトキシン標準品と以前の原料ロットが使用された標準品をエンドトキシン試験の3方法（ゲル化法、比色法及び比濁法）と遺伝子組換え試薬を用いる方法で測定し、力価の同等性を確認した。

3. 医薬品等GMP対策事業における無菌試験に関する研究

アンプル製剤のヘパリンナトリウム注について、メンブランフィルター法での無菌試験におけるアンプル製剤の開封方法やろ過方法を検討し、適切な試験手順によってアンプル製剤の無菌試験の実施が可能なことを確認した。

4. 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の実施

米食肉輸出認定施設において、牛肉を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、17機関参加のもと外部精度管理試験を実施した。

5. 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

小麦と大麦におけるオクラトキシンAの分析法の妥当性評価、及びマーケットバスケット法により調製した試料におけるオクラトキシンAの汚染調査を実施した。

6. サプリメント（主に菌体を用いたもの）の管理で留意すべき事項等に関する調査

有識者による「特殊な原材料（微生物に関するもの）を用いる食品のリスク管理に関する研究」検討会を開催し、検討会事務局として、「微生物等関連原材料を用いる錠剤、カプセル剤等食品の製品標準書の作成に関する指針」のとりまとめを行った。また、食品中のプベルル酸の分析法の開発及び食品製造環境でのプベルル酸産生性*Penicillium*の分布実態調査を実施した。

7. 食品添加物公定書の策定に関わる検討

第10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、培地及び培養温度などを組み合わせて検討した。

8. 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

微生物に関連する機能性表示食品28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、定量可能か検討した。

研究業績

1. 医薬品の微生物に関する研究

(1) 末梢血単核球の発熱性物質認識及び炎症反応の個人差要因の特定（文部科学省科学研究費）

非エンドトキシン性発熱性物質について、無血清培地条件とヒト血清添加培地条件で単球活性化試験を実施した。無血清培地条件で反応性が高くなる発熱性物質が存在したが、逆にヒト血清添加条件で反応性が高くなる発熱性物質も存在することを確認した。

(2) マイコプラズマ否定試験法における試験法検証に関する研究（日本医療推進事業費補助金）

核酸増幅法用の陽性対照には、生菌の割合が多く菌体が集合していないマイコプラズマの培養液が用いられるため、調製法として適切な培養時間と菌体の分散法を検討する必要がある。12菌種のマイコプラズマについて陽性対照に適した生菌の割合が多くなる培養時間を検討し、適切な回収タイミングを確認した。また、メンブランフィルターを用いて菌体の集合体を分散させる方法を開発した。

(3) 乾燥薬用植物における病原細菌及び薬剤耐性菌の

汚染実態調査（文部科学省科学研究費）

漢方原料として最も流通量の多いカンゾウでは、他の乾燥薬用植物に比べて一般細菌数、腸内細菌科菌群数が多いことを明らかにした。さらにカンゾウからは、複数の検体からサルモネラ、基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ産生大腸菌や腸内細菌目細菌を分離し、分離株の薬剤感受性試験及びゲノム解析を行った。

- (4) 日本薬局方無菌試験法に記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）

実際に医薬品を汚染した報告がある細菌（パークホルデリア、メチロバクテリウム、蛍光菌、ラルストニア）について、少数を液状チオグリコール酸培地及びソイビーンカゼインダイジェスト培地に接種して検出能を検証した。メチロバクテリウムを除く細菌では無菌試験法に記載された14日間以内に、メチロバクテリウムの検出には28日間の培養期間が必要であることを確認した。

- (5) 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（一般試験検査費）

発熱性物質の一種として知られているウイルスの二本鎖RNAを模した合成核酸であるPoly (I:C) について、鎖長をアガロースゲル電気泳動で解析する方法を検討した。二本鎖DNAの電気泳動で用いられる未変性ゲルとRNAの解析に適しているとされるホルマリン変性ゲルの両方で試験し、Poly (I:C) の解析では未変性・変性ゲルのいずれでも同様の結果を得られることを確認した。

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) ワンヘルス・アプローチに基づく食品由来薬剤耐性菌のサーベイランスと伝播機序解明のための研究（厚生労働科学研究費）

国産鶏肉に分布するサルモネラ、カンピロバクター、基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ産生腸内細菌目細菌の汚染実態、薬剤耐性を明らかにし、分離菌株のゲノム解析を開始した。

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

国内に流通する野生鴨肉での*Campylobacter*属菌の汚染実態調査を定性的・定量的に実施した。また、野

生鴨の生息する河川水や野生鴨解体場の室内環境表面における*Campylobacter*属菌分離方法の検討を行った。

- (4) 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）

公共データベースを用いた網羅的なウイルスゲノム解析を実施し、異種間伝播に関与しうる変異の有無を調査した。

- (5) 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）

ウイルスをトリプシン消化し、MALDI-TOF MSを用いてウイルスタンパク質由来ペプチドを検出することでウイルス検出を行う方法について、人工唾液に牛コロナウイルスを接種した疑似陽性スワブ検体を用いて試験手順を検討し、牛コロナウイルスの検出感度を明らかにして誌上発表した。

3. 食中毒微生物に関する研究

- (1) プベルル酸産生菌の性状及び紅麹製品への混入メカニズムに関する研究（厚生労働科学研究費）

健康被害が生じた紅麹製品の製造工場の拭き取り検体からプベルル酸産生性の*Penicillium adametzioides*を分離した。紅麹の産生に用いる*Monascus pilosus*との共培養試験を実施したところ、工場に生息していたプベルル酸産生性を有する*P. adametzioides*が紅麹培養品ロット生産の工程で混入し、紅麹のプベルル酸汚染の原因となったことを示唆する結果を得た。

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

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。

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

米国向け食肉輸出認定施設でのSTEC検査について問題点の聞き取り調査を実施し、問題点の検証を実施した。

- (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行った。

- (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）

加熱後ブドウ球菌エンテロトキシンの抗原性と嘔吐活性の関連性を動物実験で解析した。地方自治体から収集したブドウ球菌食中毒事例株の表現型及び遺伝子

型解析を実施し比較解析を行い、食中毒事例株の中で主要な遺伝子型を明らかにした。

- (6) 病原大腸菌の食品汚染実態と検査法開発（厚生労働科学研究費）

腸管毒素原性大腸菌の増菌培養法を検討し、その方法を活用して地方自治体と共同で環境水及び市販食品から腸管毒素原性大腸菌が保有する毒素遺伝子陽性菌株を検出、分離した。また、腸管出血性大腸菌検査通知法の改訂案を検討した。

- (7) コアゲノム上に固定された新型ブドウ球菌エンテロトキシンの食中毒起病性の解明（文部科学省科学研究費）

家禽から黄色ブドウ球菌動物由来株を分離し、全ゲノム配列を取得した。コアゲノム上に存在する新型ブドウ球菌エンテロトキシン様毒素保有の有無及び遺伝子の塩基配列を抽出した。

- (8) *astA*保有細菌の病原性発現機構と汚染実態に関する研究（文部科学省科学研究費）

遺伝子組み換え実験により*astA*保有細菌が産生する腸管凝集集着性大腸菌耐熱性EAST1ペプチドを合成した。

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と同一に使用するデータベースの開発を組み合わせた添加物酵素の微生物基原種同定法の検討を行った。また、添加物酵素の基原として使用される*Aspergillus*属菌等の分類学的情報の収集を行った。

- (2) 術中サージカルスモークに含まれる微生物に関する研究（文部科学省科学研究費）

体外灌流装置と動物臓器による模擬生体外実験系を立ち上げ、ラボ環境でサージカルスモーク曝露影響を定量する評価系を確立した。回収したエアロゾル中の宿主由来細胞及びウイルスのコピー数の定量を実施した。

- (3) 新型コロナウイルス感染症対策に関連した食品防衛推進のための研究（一般試験検査費）

食品容器・包装素材の表面性状について、表面粗さ、電位、撥水性の測定を実施し、ウイルス生残性に関与する素材表面特性を検討した。

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）

オクラトキシンA生産菌の麦類におけるオクラトキシンA生産条件を確認する目的で、収穫後貯蔵環境を模した条件下で麦類へのオクラトキシンA生産菌接種培養実験を実施した。

- (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）

開発した小麦中のデオキシニバノレールとオクラトキシンAの同時分析法について、単独の分析法との性能を比較するために、人工汚染試料を用いた検討を行った。その結果、同時分析法で得られた分析値は、デオキシニバノレールを公定法で、オクラトキシンAを実態調査で用いられた分析法でそれぞれ分析して得られた分析値と同等であった。

- (3) ハト麦に高レベルカビ毒汚染をもたらす毒素産生促進因子の究明と汚染防除法の開発（文部科学省科学研究費）

ハト麦抽出液に見出されたアフラトキシン産生促進物質の単離精製及び同定を行った。

- (4) 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）

カビのデオキシニバノレール産生阻害活性を有する化合物について、その作用機構を解明するためにプロテオミクス解析を実施した。

6. 寄生虫に関する研究

- (1) クダア属粘液胞子虫の病原因子の探索（一般試験検査費）

遺伝子解析を行い、刺胞動物の神経毒素と相同性の高い遺伝子をクダアが保有していることを明らかにした。

- (2) クダア属粘液胞子虫の病原因子の探索（一般試験検査費）

自治体から8事例の検体収集を行い、原因微生物の推定を行った。

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。また令和6年4月に、放射性医薬品の有効性、安全性、合成、構造及び組成に関する有機化学的試験及びその他の試験、検査、試験的製造及びこれらに必要な研究を行うため第三室が設置された。

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および医薬品原薬の連続生産に関する研究を行っている。生物薬品部とは蛍光性糖鎖誘導体化試薬の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、日本医薬品一般的名称データベースの整備・運営を行っている。

人事面では、令和6年4月に三澤隆史第二室長が第三室長に配置換え、同年4月に蜂須賀暁子主任研究官、同年6月に伊藤貴仁研究員が着任した。

令和6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（湘南医療大学薬学部教授）、内藤幹彦博士（東京大学薬学部特任教授）、伊豆津健一博士（国際医療福祉大学教授）、福原潔博士（昭和大学薬学部教授）、山口潤一郎博士（早稲田大学理工学部教授）、牛島健太郎博士（山陽小野田市立山口東京理科大学教授）、大庭誠博士（京都府立医科大学教授）、袴田航博士（日本大学生物資源科学部教授）、谷口陽祐博士（岡山大学薬学部教授）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、藤井晋也博士（東京医科歯科大学准教授）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600MHzNMR）およびラマン顕微鏡の管理・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、化学物質安全対策部会委員、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に座長及び委員として参画した。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。

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）の側鎖長の異なる誘導体、およびそのO-アシル体等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のデザイン・合成を行い候補化合物の創出に成功し、特許出願を行った。（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、STINGを標的とした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、1,4-ナフトキノン誘導体の設計・合成を行った。（厚労科研費）
- 5) 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低分子化合物、及び中分子ペプチドのデザイン・合成を行った。（AMED）

6) 中分子ペプチド及び、オリゴ核酸を標的タンパク質のリガンドとして利用したケミカルプロテインノックダウン技術を開発した。(文科科研費)

7) 重水素を含むアミノ酸をペプチドに導入した場合の、生理活性あるいは安定性への影響を検討した。(財公研)

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のアセチル体やプロピオニル体を規制するために、これらの合成と供給を行った。(厚労科研費)

3) 危険ドラッグ等の乱用薬物に関する最新の分析情報の収集及び危害影響予測のために、新規流通危険ドラッグとして、 Δ^9 -THCおよび Δ^8 -THCのO-アシル誘導体の合成供給を行った。(厚労科研費)

3. 薬物と生体分子の相互作用の解析に関する研究

1) 中分子ペプチド創薬研究(細胞内標的タンパク質間相互作用阻害剤、細胞膜透過性ペプチド、PROTAC)を行った。(文科科研費)

2) 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、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)

3) 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)

4) 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)

5) 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)

6) タンパク質分解医薬品における多様なユビキチンリガーゼに関連した合成、機能評価を行った。(文科科研費)

7) 磁気に応答可能なタンパク質分解医薬品の合成、物

性、機能評価を行った。(財公研)

4. 医薬品の品質確保に関する研究

1) ペプチド-薬物複合体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) 分解物生成物予測ソフトウェアを用いて約500品目の医薬品原薬構造に対しニトロソアミンの生成予測を行った。(AMED)

4) 日局データベースの記載事項・内容の拡充を行った。JPデータベースではJP18第二追補の情報を追加し、JANデータベースでは2023年度に発出された15報のJAN通知の収載を行った。(試一般)

5) 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)

6) 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、天然物医薬品を中心とした化学合成医薬品の円偏光二色性による構造解析について検討した。(AMED)

7) 医薬品原薬のフロー合成法について検討した。構築した反応装置を用いて各種分析装置による品質評価法を検討する。気液分離装置開発においてはHPLCを使った評価を行った。(AMED)

8) 今後、上市されると考えられる新規モダリティの後発品(中分子ペプチド医薬品)の品質・安全性確保のための評価要件を提案することを目的として、モデルペプチドの製造を検討した。(試一般)

9) ICH Q6Aにおいて除外されている放射性医薬品について、当該部分の放射性医薬品における考え方に関する検討を行った。(AMED, 厚医審)

10) 水素の代わりに重水素を有する重医薬品に関する品質評価のための確認試験や純度試験等に関する検討を行った。(AMED)

以上の研究は、伊藤貴仁、平野元春、許涵喬、古内志拓、藤田陽、大澤陽、沖津航陽、田村早季、高野玲奈、周東睿、渡邊大嗣、武田紗和、宮本真歩、寺内瞳、猪熊明日子、佐藤渉、直町康成の研究生、実習生および、所内関連各部の協力を得て行った。

研究の成果は、下記学会等で発表した。

出水部長は第28回日本がん分子標的治療学会学術集会

シンポジウム「新世代医薬品の展望」、立命館大創剤・製剤技術研究コンソーシアム研究会、21世紀を明るく科学する会2024、日本プロセス化学会2024サマーシンポジウム、第14回レギュラトリーサイエンス学会学術大会、第41回メディシナルケミストリーシンポジウム、局方CMC研修講演会で招待講演を行った。また、長崎大学、岡山大学、愛媛大学、名古屋市立大学、横浜市立大学、大阪公立大学、慶應義塾大学、長崎国際大学で特別講義を行った。さらに37th European Peptide Symposium & 14th International Peptide Symposium、第10回レギュラトリーサイエンス公開シンポジウム、第41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145年会上において発表を行った。

正田第一室長は、日本ケミカルバイオロジー学会第18回年会、日本薬学会年会で発表を行った。また、神戸薬科大学薬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。

三澤第三室長は、第97回細菌学会において発表を行った。また、日本薬学会第145回年会でシンポジウム：放射線医療の未来予想図のオーガナイザーを務めた。さらに、第61回ペプチド討論会、放射性医薬品協会において講演を行った。

辻主任研究官は、第10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で発表を行った。また、北海道学術大学工学部で講義を行った。

蜂須賀主任研究官は、第63回日本白内障学会・第50回水晶体研究会で教育講演、日本薬学会第145年会のシンポジウムで講演を行った。

横尾研究員は、第41回メディシナルケミストリーシンポジウム、第61回ペプチド討論会、日本プロセス化学会2024 サマーシンポジウム、第40年会日本DDS学会学術大会、日本薬学会第145回年会、日本化学会第105春季年会上で発表を行った。

伊藤研究員は、37th European Peptide Symposium & 14th International Peptide Symposium、日本薬学会第145年会上で発表を行った。

論文及び総説・解説等は、*RSC Med. Chem.*, *Drug Metab. Pharmacokinet.*, *ACS Med. Chem. Lett.*, *Chem. Pharm. Bull.*, *Chem. Sci.*, *Bioconjug. Chem.*, *Bioorg. Med. Chem.*, *JPBA Open*, *Chem. Commun.*, *Bioorganic Chemistry*, 日経バイオテク, JCGG編未来を創るグライコサイエンス（我が国のロードマップ）、実験医学, *Drug Test. Anal.*, 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6年度は、主に以下の5つの課題、（1）食物アレルギーに関わる免疫系細胞の機能に及ぼす影響に関する生化学的研究、（2）食物中アレルギー物質の表示に関する研究、（3）遺伝子組換え食品の検査法・安全性に関する分析化学的および生化学的研究、遺伝子組換え食品と添加物の主要国における法制度に関する調査研究、（4）ゲノム編集食品の安全性確保に関する基盤研究を中心に、医薬品・食品の健康影響評価のための調査・研究、（5）放射線安全管理に関する研究、について研究業務を実施した。

人事面では、原矢佑樹主任研究官が令和6年4月1日付けで第四室長に昇任した。また、曽我慶介主任研究官が令和6年7月1日付けで第二室長に昇任した。外国出張は、爲廣紀正第三室長が新規アレルゲン評価手法の開発に関する研究成果の発表のために14th Global Summit on Regulatory Science（アメリカ、リトルロック、令和6年9月17日から22日）に、曽我慶介第二室長が毒きのこのゲノム解析で得られた成果の発表のためにThe 18th Congress of the International Union of Microbiological Societies（イタリア、フィレンツェ、令和6年10月22日から27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（昭和女子大学教授、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（九州工業大学准教授）、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）と共同研究を行った。また茨城県衛生研究所より2名の実習生を受け入れ、遺伝子組換え食品の検査法について技術指導を行った。

業務成績

1. 新開発食品関係

- 1) 安全性未承認遺伝子組換え食品監視対策のため、遺伝子組換えコムギ検知試験法の開発、遺伝子組換え大豆検知試験法開発、遺伝子組換えばれいしょ検査の外部精度管理調査、安全性未審査遺伝子組換え食品検査方法の英訳を行った（食品等試験検査費）。
- 2) 現行の通知試験法の妥当性を確認するために、遺伝子組換えばれいしょの国内流通実態調査を実施した。また新たな品種に対応した遺伝子組換え大豆検査法開発のため、実験及び情報収集を行った。さらに遺伝子組換え食品の海外の開発状況や栽培実態、安全性審査状況に関する情報収集を行った（消費者政策調査費）。
- 3) 遺伝子組換え食品等の安全性審査制度や法令及びリスク分析について、米国・EU・英国・カナダ・オーストラリア・ニュージーランド・中国・シンガポール・韓国を調査した。さらに、合成生物学を利用した食品等の法規制制度について、EU・米国・オーストラリア・ニュージーランド・韓国・英国・スイスを調査するとともに、その研究開発状況について調査した（食品衛生基準調査研究費）。
- 4) ゲノム編集食品の届出制度における消費者庁への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の収集等、体制整備に資する業務を行った。また、これまでに実施された事前相談の確認について情報の整理・管理、および課題の抽出を行った（食品衛生基準調査研究費）。

2. 食物アレルギー関係

- 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の性能や妥当性に関する評価や標準品規格等の検討を行った。（消費者政策調査費）。

3. 放射線管理業務及び関連分野に関する研究

- 1) 令和6年度放射線業務従事者17名（他一時立入者登録27名）、取扱等業務従事者6名、1MeV以下の電子線等取扱等業務従事者43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、ポロニウム等の分析業務に対応可能な施設の構築及び維持のほか、所内における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柴田識人部長を防護管理者に追加した。
- 2) 食品等試験検査（食品中の放射性物質の摂取量等調査）のため、トータルダイエットスタディ調査を食品部と行った（食品等試験検査費）。

4. その他

- 1) 消費者庁食品衛生基準審議会新開発食品調査部会委員及び遺伝子組換え食品等調査会 座長、消費者庁食品期限表示の設定のためのガイドラインの見直し検討会 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 専門委員、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、ISO/TC34/SC16国内対策委員、消費者庁食物アレルギー表示に関するアドバイザー会議に協力を行った。

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) 「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」において、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を用いて経口ばく露による経口免疫寛容への影響を検討した。（食品衛生基準科学研究費補助金）。
- 2) 「「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」において、国内に流通する昆虫食製品について、培養細胞を用いて甲殻類アレルギー患者への交差反応性の影響を検討した（食品衛生基準科学研究費補助金）。
- 3) 「制御性T細胞による食物アレルギー抑制機構の解明」において、食物アレルギーに影響を持つ食品成分が御性T細胞等の細胞集団に与える影響を精査した（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

2. バイオテクノロジー応用食品の検査法・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、多様な遺伝子改変技術とそれを応用した食品のリスク評価や開発品目などについて国際動向を調査し、我が国における当該食品の安全性確保のために検討すべき問題点を見出した。また当該食品の社会受容に関する調査とリスクコミュニケーションに資する資料作成の準備を行った。さらにゲノム編集に伴う意図しない影響評価として、ロングリードシーケンサーを活用した外来遺伝子残存評価系の検討、LC-MSを活用した網羅的アレルゲン性評価システムの検討、アレルゲン性予測に必要とされる既存アレルゲンデータベース（ADFS）のアレルゲンデータの整備やエピトープ情報の追加、メタボロームインフォマティクスによる代謝物評価手法の構築に向けた準備を

行った（食品衛生基準科学研究費補助金）。

- 2) 「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、適切な情報提供が国民理解や受容を向上させる可能性を示した（科学研究費補助金（日本学術振興会））。
- 3) 「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、遺伝子組換えトウモロコシ、食中毒菌等をモデルにRecombinase Polymerase Amplification (RPA) およびLoop-mediated Isothermal Amplification (LAMP) の核酸クロマト試験について検討を行った（厚生労働科学研究費補助金）。
- 4) 「細胞農業による新開発食品に関する国民理解向上にむけた情報提供のあり方の探求」において、細胞培養技術や微生物による発酵技術を用いて作られる食品に関する情報収集を行った（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

3. 健康影響評価のための調査・研究

- 1) 「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、ゲノム編集などによる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について、CRISPR/Cas9などによるDNA切断に伴う変異を起こさせた後、NGSによるゲノム変異解析を行うことで、レポーター細胞としての性能評価を行った（科学研究費補助金（日本学術振興会））。
- 2) 「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、適用可能な細胞複数見出したことから、本システムがある程度汎用性高く適用できることが分かった（科学研究費補助金（日本学術振興会））。
- 3) 「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システムの最適化を行った（科学研究費補助金（日本学術振興会））。
- 4) 「食品中の自然毒等のリスク管理のための研究」において、食中毒事例の多い毒きのこのゲノム解析を実施し、リアルタイムPCR法を活用したドクルツタケの特異的検知法を開発し、テングタケのドラフトゲノムを構築した（厚生労働科学研究費補助金）。
- 5) 「超分子集合体の生体内挙動の評価に向けた精緻解析法の開発」において、生体成分との相互作用によって駆動される超分子複合体の薬物放出挙動を評価するための実験法および数理モデルを構築した。また、低

分子薬物の封入性を単粒子レベルで評価するための原子間力顕微鏡を用いた分析法を開発した（AMED医薬品等規制調和・評価研究事業）。

- 6) 「細胞相互作用の解明に向けたソフトナノマターの力学的特性分析手法の開発」において、力学的強度が低く、従来測定が困難とされていたソフトナノマターに対して、計測スループットと精度を両立可能とする新規な粒子固定化法を開発し、原子間力顕微鏡法による硬さ計測の信頼性と再現性を向上させた（AMED医薬品等規制調和・評価研究事業）。
- 7) 「業務関連物質の細胞膜透過性及び細胞毒性メカニズムの解析と評価手法の開発」において、原子間力顕微鏡法、モンテカルロシミュレーション法、マルチチャンネル電流測定法を組み合わせることで、細胞膜障害を起点とする細胞毒性の評価・予測が可能な新規手法を構築した（科学研究費補助金（日本学術振興会））。
- 8) 「業務関連物質と生体成分の相互作用等の解析に向けたクライオ電子顕微鏡法の開発」において、クライオ電子顕微鏡法における試料調製工程について、グリッドホール内への試料包埋効率に影響するプロテイング方向性の重要性を明らかにした。また、構造解析にかかる計測時間を約1/5倍に短縮させる支援ソフトウェアを実装し、作業負担の軽減を実現した（一般試験研究費）。
- 9) 「次世代型超分子集合体を活用した製剤の同等性/同質性評価法の開発」において、モデル製剤を用いながら、計測に必須となる試料作成条件ならびに試料の安定性を考慮した計測パラメータを最適化し、計測のスループット性を向上させる基材の洗浄工程の改良および粒子形態に影響を与えない低振動条件下での高い空間分解能と信号雑音比の両立を達成した（AMED医薬品等規制調和・評価研究事業）。

4. 食物中アレルギー物質に関する研究

- 1) 「自然言語処理技術を用いた食物アレルギー性予測システム構築」において、高精度な食物アレルギー性評価システムを構築することを目的として、自然言語処理を用いた深層学習の判断根拠を可視化し、分類原理の規則性についての検討を実施した（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

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の貝中の濃度の実態を調査した（厚生労働科学研究費補助金）。

安全情報部

部長 登田 美 桜

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6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、食品媒介感染症被害実態の推計に関する研究等を行った。食品中化学物質分野では、食品汚染物質や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6年4月1日付で苑曉藝博士が任期付研究員として採用された。

海外対応としては、渡邊敬浩第一室長が、厚生労働省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43回会合（令和6年5月14日～18日）、消費者庁食品衛生基準審査課からの依頼でCodex残留農薬部会第55回会合（令和6年6月3日～6月8日）、Codex食品残留動物用医薬品部会（令和6年10月21日～10月25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8回全体会議（バーチャル、令和6年6月12～13日）、第9回全体

会議（バーチャル、令和7年2月19日、3月13日）、及び各作業部会定例会議や各種打ち合わせ、セミナー等（全てバーチャル）に参加した。食品安全経済行政作業グループ会議（Food Safety Regulatory Economics Working Group: FSREWG）及び国際社会科学リエゾングループ会議（International Social Science Liaison Group Conference）の総会（オーストラリア・キャンベラ、令和6年4月29～5月3日）に参加し、食中毒被害の経済的損失試算手法、食品中のハザード及びリスク評価、情報発信等に関する情報収集及び意見交換を行った。カリフォルニア州立大学フラートン校（米国・フラートン、令和6年7月13日）を訪問し、病院や介護施設等における食品安全確保に関する情報交換を行なった。国際食品保全学会2024年次学術集会IAFP2024（米国・ロングビーチ、令和6年7月14～17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。

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）を購読した。また、図書は、100冊を受け入れ、単行本は約12,000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31件の依頼を受け、外部へ58件（申込70件、うち謝絶12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6年、第142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5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300万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、消費者庁食品衛生基準審査課）。

2. 食品中の農薬等の確率論的な摂取量推定手法検討

農薬等残留物の食事性ばく露量のより現実的な推定を

可能にする確率論的方法について検討した。令和6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）が公開した報告書を解析した結果に基づき、国際整合を考慮しつつもわが国の実態を要素とする農薬等残留物ばく露量の確率論的推定モデルをスプレッドシート上に構築した（食品等試験検査費、消費者庁食品衛生基準審査課）。

3. 農薬等の最大残留基準値の設定のための食品分類体系の開発に関する研究

1) Codex委員会における農薬等の最大残留基準値（MRL）設定のための食品と飼料の分類（CXA 4-1989）の改訂作業が完了したことを踏まえて今後のわが国による国際整合したMRL設定に不可欠な国内食品分類体系の開発に着手し、既存MRLへの影響について試行的な評価を行った（食品等試験検査費、消費者庁食品衛生基準審査課）。

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）、汚染物質部会（CCCCF）、食品残留動物用医薬品部会（CCRVDF）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、消費者庁において農薬の最大残留基準値の設定を担当する職員を対象とした研修の企画を支援し講師を務めた。さらに、シンポジウム「コーデックスを理解する－食品衛生基準行政の移管を機に－」をオンライン開催し、500名以上が参加する盛況を得た他、世界食品安全の日リーフレットの公式日本語版を作成し、厚生労働省、消費者庁、農林水産省、食品安全委員会等ウェブページを通じて公開した（厚生労働行政推進調査事業費補助金、食品衛生基準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（食品衛生基準科学研究費）。

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。本年度の研究においては欧州における農薬残留物の規制は基本的に生鮮農産品を対象としていることを明確にするとともに、我が国における生鮮農産品消費量の算出に必要な技術的特記事項についての検討を継続した（食品衛生基準科学研究費）。

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コーピングレビューを進めている。

また、いわゆる健康食品の摂取による栄養成分の過剰摂取の発生防止に資することを目的とし、国内外における関連規制、錠剤やカプセルなどのサプリメント形状の製品に由来する各種栄養成分の摂取に関して設定された一日当たりの推奨最大量/上限値、並びにその設定根拠についてまとめた。さらに、日本国内で販売されている各種栄養成分の含有量が比較的多いサプリメントは米国製品の場合が多いことを受けて、米国で流通しているサプリメントにおける各種栄養成分の含有量について調査した（食品衛生基準科学研究費）。

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、赤色3号等）。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

食中毒調査支援システム（NESFD）データベースへの食中毒事件調査結果詳細の新規データの入力及び更新を行った。また隔週で発行している「食品安全情報」のデータベースへの入力を行った。食中毒関連のメディア情報を収集し、毎日関係者に配信するとともにNESFDデータベースへの入力を行った（食品等試験検査費，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. 国際的な基準に基づくHACCPシステムの導入に資する研究

大規模事業者によるHACCPプラン作成・更新の支援のために海外政府機関が行なっている情報提供に関する調査に関して情報収集を行い、米国農務省食品安全検査局（USDA FSIS）、米国FDA、英国FSA、アイルランド食品安全局（FSAI）がそれぞれのWebサイトにおいて提供している情報の調査を行った（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

野菜や果物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、微生物による汚染情報等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に資するものとして、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

カビ毒の麦角アルカロイドについて規制や毒性等の情報を網羅的に調査・整理し、リスクプロファイルを作成した。さらに、これまでに作成したリスクプロファイルのうち11物質について新規情報をもとに更新した（食品等試験検査費，消費者庁食品衛生基準審査課）。

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. 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）。

18. 「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。特に、2024年に発表されたシンガポールの昆虫規制の枠組みのほか、英国FSAの食用昆虫に関するリスクプロファイル、新規食品代替タンパク質中のアレルゲン検出方法に関するレビュー報告書等に着目し、安全性に関わる要点についてまとめた（食品衛生基準科学研究費）。

19. 食品由来の各種化学物質のばく露評価を目的とした食事調査法に関する研究

我が国において食品に含まれる各種化学物質のより適正なばく露量推定に使用可能な食品消費量データを収集するための食事調査法の検討に資することを目的としている。農薬等残留物のばく露量推定に不可欠な、生鮮農産品消費量算出のリソースとなる食事記録データを取得するために設計された食事調査法の特徴を明らかにするために、諸外国で実施されている食事調査法に関する文献レビューを実施した。また、諸外国の公的機関が実施した食品汚染物質に関するリスク評価書を対象に、食品汚染物質のばく露量推定に食品消費量データがどのように利用されているのかを調査した（食品衛生基準行政推進調査事業費補助金）。

20. 自然毒食中毒に関するネットワークの構築及び維持

地方衛生研究所全国協議会の協力のもと、植物性及び動物性自然毒食中毒に関する分析法、分析用標品の有無、その他必要な科学的・専門的事項に係わる情報ネットワークを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

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6年度は、主として1）バイオ後続品等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、AMED・規制調和で実施した、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が最終年度を迎え、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、多施設による分析法の検証を行うと共に、技術指針を作成した。また、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において、「バイオ後続品の非臨床・臨床評価における薬力学的マーカーの適格性評価・利用」に関する留意点文書を作成し、現行のバイオ後続品指針の補遺案としてまとめた。また、海外の互換性に関する規制動向及びバイオ後続品の切替事例の調査を行い、「本邦における互換性に関する考え方」について整理し、とりまとめ文書を作成した。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を実施した。また、治療用放射性医薬品に関する非臨床安全性評価指針等、行政指針作成や改訂に協力した。さらに、PMDA専門委員として日本薬局方の改訂作業等に協力した。第4室において、所内研究情報ネットワークの管理・運用を行い、令和6年度においては、ネットワークシステムを構成するスイッチの更改作業を実施した。また、内閣サイバーセキュリティセンター（NISC）による情報セキュリティマネジメント監査に対応し、令和7年度にかけて、指摘された事項について対応案を取りまとめているところである。

人事面では、孫雨晨研究員は、令和6年4月1日付けで主任研究官に昇任した。令和6年10月1日付けで、加納和彦主任研究官が着任した。

研究面では、吉田彩夏研究員（任期付）が、日本プロテオーム学会2024年大会・第20回日本臨床プロテオゲノミクス学会 合同大会においてポスター優秀発表賞を受賞した。また、孫雨晨主任研究官が、第68回日本薬学会関東支部奨励賞を受賞した。海外出張としては、田中庸一主任研究官が、大韓民国済州で開催された2024 KSCPT Spring Meeting & The 17th KSCPT-JSCPT Joint Symposium（令和6年4月25日～27日）に参加し、遺伝子治療用製品の生体試料中濃度定量に関する成果発表を行った。花尻瑠理部長が、スイス ザンクト・ガレンで開催された国際法中毒学会（TIAFT、令和6年9月2日～6日）に参加し、薬物の健康危害予測に関する成果発表を行った。齊藤公亮室長（中分子ペプチドの分析法構築と薬物相互作用に関する研究）、孫雨晨主任研究官（核酸医薬品の分析法開発に関する研究）および塚越絵里主任研究官（遺伝子多型の診断法開発に関する研究）が、米国ホノルルで開催された26th North American ISSX and 39th JSSX Meeting（令和6年9月15日～18日）に参加し、それぞれ成果発表を行った。荒川憲昭室長が、米国リトルロックで開催された14th Global Summit on Regulatory Science（GSRS24、令和6年9月18日～19日）に参加し、日本におけるファーマコビジランス領域に関する人工知能（AI）活用状況に

関する発表を行った。田中庸一室長および塚越絵里主任研究官が、遺伝子多型探索調査事業に係わり、アデレード大学およびTherapeutic Goods Agency訪問のため、オーストラリアアデレードおよびキャンベラに出張した（令和6年12月2日～6日）。佐井君江主任研究官は、電子化添付文書の国際標準規格の国際動向調査のため、スイスバーゼルにて開催されたDIA Europe 2025（令和7年3月18日～20日）に出席した。

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運用を行った。

2. 医薬品使用実態調査・安全対策推進事業

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、抗腫瘍性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、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

アデレード大学のAndrew Somogyi教授を訪問し、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、Therapeutic Goods Agencyを訪問し、オーストラリア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。重篤副作用の遺伝子解析を行うためのマイクロアレイチップの販売終了に伴い、代替製品の選定及び性能評価を実施した。

4. 医薬品の安全性情報に関する業務

令和6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238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、「医療用医薬品の適正使用を目的とした患者向けの適切な情報提供のための取組について（実態、工夫など）」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、新規及びリポジショニング治療薬を対象に、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) 国際標準技術による医薬品添付文書情報の活用基盤整備のための研究（厚生労働科学研究費補助金・政策科学総合研究事業（臨床研究等ICT基盤構築・人工知能実装研究事業））

日本の電子化医薬品添付文書情報を、医療情報データ間の相互運用性の高い国際標準規格の形式に円滑に変換できる仕組みを開発し、変換された情報のより良い活用に向けた基盤整備を図ることを目的に、国際調和の観点から、医薬品の固有識別子等も含めて、欧米の開発・導入動向を調査した。

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）

南アジア地域（インド及びパキスタン）を対象に、国際共同治験を含む臨床試験ガイドラインの調査を行い、特徴やICH E17（国際共同治験）、E8（臨床試験）等の国際的に調和され日本で適用されている指針との内容の相違を検討した。

3) 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）

腫瘍壊死因子（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及び有害事象に関する比較解析を行った。

4) 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、「バイオ後続品の非臨床・臨床評価におけ

る薬力学的マーカーの適格性評価・利用」に関する留意点文書を作成し、現行のバイオ後続品指針の補遺案としてまとめた。また、海外の互換性に関する規制動向及びバイオ後続品の切替事例の調査を行い、「本邦における互換性に関する考え方」について整理し、とりまとめ文書を作成した。

- 5) 再生医療等製品の市販後安全対策における医薬品リスク管理計画（RMP）の活用に関する研究（厚生労働行政推進調査事業補助金・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）

日本の再生医療等製品に相当する製品の欧米における市販後安全対策、特に不具合報告制度に関する情報を、規制機関がウェブサイト上で公開している情報を元に調査し、日本と海外の制度を比較した。

- 6) 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した。また、放射性医薬品に関する非臨床安全性評価に関し、指針案を作成しパブリックコメントを実施した。

- 7) 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）

PV領域でのAIの利活用に関して、各国での議論の進捗状況、関連ガイダンスの内容、および企業等に対するアンケート調査を行った。また、日本におけるPVプロセスマップの作成、探索的なシミュレーション等を実施し、各プロセスに存在する課題の調査・検討を行った。

- 8) 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）

大麻関連化合物について、科学的論文や海外の公的機関が発出する流通状況、健康被害情報及び取り扱い状況を調査し、その危険性を評価した。

- 9) 濫用等のおそれのある医薬品の販売に際して小容量包装として妥当な包装単位の設定のための研究（厚生労働行政推進調査事業費・特別研究事業）

濫用等のおそれのある医薬品として指定されている6成分及び社会的に濫用の可能性が指摘されているデキストロメトルファンを調査対象とし、現行の一般用医薬品における製品情報、諸外国における販売規制状況、及び人体に及ぼす影響を調査・分析した。

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）

バイオマーカーの前向き試験に必要となる副作用発症疑い患者の資試料収集を進めた。また、バイオマーカー測定系が臨床現場でも適合可能か検証を行うとともに、各マーカー候補の試験プロトコルの確定に向けた準備を進めた。加えて、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い、対外発表を行った。

- 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、網羅的な遺伝子多型解析結果を用いて複数のインピュテーション方法について検討を実施した。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

重症薬疹の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脾炎発症患者及び非発症患者より得たDNA検体について遺伝子多型解析を実施した。

- 7) ペプチド薬物複合体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）

ICH9（Q&Aを含む）及びリガンド型ペプチド医薬品や抗体薬物複合体（ADC）の薬物動態や毒性発現に関する審査報告書等の調査から、非臨床段階でペプチド薬物複合体（PDC）に関して評価すべき要件をまとめる。また、PDCはADCと組織指向メカニズムや物質の特性が異なるため、PDC特有の薬物動態によって毒性発現に影響しうる要因を具体的なモデルPDCを用いて検討した。

- 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、疎水性メタボローム解析を担当した。また、バイオマーカー探索のための統計解析にもメタボローム解析専門家として貢献した。

- 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）

プレオマイシン投与肺障害モデル動物を用いて、肺障害時にキヌレニン経路代謝物量が肺組織中や気管支肺胞洗浄液中で増加することを明らかにした。また、キヌレニン経路活性化と同じタイミングで、フェロトシス関連遺伝子の発現上昇が起きることを示した。*In vitro*におけるキヌレニン経路代謝物の抗フェロトシス効果に関する検証試験を実施し、良好な結果を得た。

- 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UGT1A1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。また、シミュレーション結果を電子化された添付文書に記載する方法案を例示した。

- 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）

欧米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16製品及び次世代シーケンサーを利用した体外診断薬9製品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）

重篤副作用に関する記載のある添付文書情報について米欧の医薬品を調査し、その基となる情報としてClinical validationの内容を収集した。

3. 医薬品の副作用機序の解明と予測等に関する研究

- 1) 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）

L-アスパラギナーゼを投与された患者の抗L-アスパラギナーゼ抗体を定量し、その有用性を評価した。

- 2) 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及び実務的検討を行った。

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

抗てんかん薬のカルバマゼピンによる重症薬疹の発症と関連する遺伝子多型について、TaqMan法により遺伝子型を確認し、核酸クロマトグラフ法を用いた新規遺伝子診断系を構築した。

- 4) 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）

陰イオン交換カラムで分画された間葉系幹細胞由来エクソソーム製剤の脂質プロファイル解析を実施した。エクソソーム製剤の品質管理に関するガイドラインの作成について分担者として貢献した。

- 5) 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、引き続き、多施設による分析法の検証を行った。また、検証によって得られた知見や文献調査から、技術指針を作成した。

- 6) 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）

末梢血単核細胞と肝細胞を共培養した肝障害評価系を用いて薬剤添加に応じた遺伝子発現変動を網羅的に解析し、新規肝障害応答遺伝子を複数種同定し、その機能に関する文献調査を実施した。薬物性肝障害患者由来iPS細胞のHLAタイピング解析を実施し、HLA型

を明らかにした。

- 7) 薬剤過敏症モデルマウスを用いた皮疹発症メカニズムと糖代謝との関連の解析（一般試験研究費）

薬疹モデルHLA改変モデルマウスにおける免疫細胞の活性化と食餌や代謝環境の変化に関する論文を共同研究先とともに執筆し、論文投稿を行った。

- 8) 新規ハイブリダイゼーション非イオンペアLC-MS法を利用した核酸医薬品分析法の開発と評価への応用（日本医療研究開発機構・医薬品等規制調和・評価研究事業）

一本鎖および二本鎖の構造を有する核酸に対して種々の化学構造を有するハイブリダイゼーションプローブを用いた抽出検討を実施し、抽出条件の最適化を行った。また、核酸構造に応じた抽出時の留意点を明らかにした。

- 9) 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）

ヒト白血球抗原（HLA）の提示ペプチドの解析手法を確立するとともに、HLA-A*11:01を発現する肝がん由来培養細胞株を用いて、サルファ剤暴露時に提示されるペプチドを解析した。

- 10) 危険ドラッグ等の乱用薬物に関する最新の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）

大麻幻覚成分テトラヒドロカンナビノール（THC）の4種の構造類似還元体についてガスクロマトグラフ質量分析計（GC-MS）及び液体クロマトグラフ質量分析計（LC-/MS）を用いて分離識別法を検討した。また、LC-MSを用いて、製品中の各化合物のジアステレオマーの含有比を検討しプロファイルを行った。さらに、キラルカラムを用いた超臨界流体クロマトグラフ-四重極飛行時間型質量分析計によるキラル分析を行い、エナンチオマーの存在について検討を加え、含有化合物の立体構造、原料合成物質、合成方法について考察した。

- 11) 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）

高速加温による迅速分析が可能な、直接試料導入装置QuickProbeを連結したガスクロマトグラフ質量分析計を用いて、大麻幻覚成分テトラヒドロカンナビノール（THC）の構造類似化合物等含有製品の前処理不要な高速分析法を検討した。

- 12) 銅と酸化ストレスに依存したキノホルム誘発新規細胞死の分子基盤の解明（日本学術振興会・科研費）

プロテオーム解析手法を用いて、神経芽細胞株のキノホルム処理により発現変動するタンパク質データを取得し、スモン発症との関連が示唆されるタンパク質の探索を行った。

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い、NIHS-NETを構成するスイッチの更改作業を実施した。また、国立衛研ホームページにおける試験研究業務の成果発信に関するホームページ改定作業を継続して行った。

安全性生物試験研究センター

センター長 平 林 容 子

概 要

安全性生物試験研究センター（安全センター）は、生物資源（実験動物、細胞等）を用いた業務関連物質（ナノマテリアルなど新規化合物や農薬などを含む種々の化学物質、食品成分・食品添加物、医薬品・医薬部外品、など）及び医療機器等の安全性に関する研究や試験、並びに、科学的根拠に基づく毒性予測手法を含む総合的な安全性評価（リスクアセスメント）と、それら全般にわたる試験手法の開発・改良やリスク管理に関する諸処の業務に従事している。現在、安全センターは5部20室及び実験動物施設と日本動物実験代替法評価センター（JaCVAM）で構成されている。実験動物施設は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。なお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。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、20近い日本発のOECD試験法ガイドラインの成立・改定に寄与してきた。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、毒物劇物の判定基準や、化粧品・医薬部外品の安全性評価に資するためのガイダンスに活用されている。令和7年1月にはディファインドアプローチによる皮膚感作性評価法の提案を行った。

令和7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5、再任用職員2、客

員研究員17, 協力・流動研究員6, 研究生・実習生4および技術・事務補助員40, 短時間勤務職員等19, 総勢130名が在籍している。異動として、令和6年6月1日付で井澤和輝ゲノム安全科学部主任研究官(同部任期付研究員からの異動)が着任している。一方、令和7年3月31日付で小川久美子病理部主任研究官が辞職した。令和7年4月1日付で山田隆志毒性部長(安全性予測評価部室長からの異動), 高須伸二病理部第二室長(同部主任研究官からの異動), 堀武志ゲノム安全科学部主任研究官, 諸角涼介ゲノム安全科学部任期付研究員がそれぞれ着任した。また令和7年3月31日付での役職定年に伴い北嶋聡毒性部長は安全性予測評価部主任研究官に異動した他, 定年に伴い高橋雄毒性部主任研究官は暫定再任用短時間勤務職員に異動した。以上により, 当センターの正職員数は前年度から1名の増員となったが, さらに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) Texas A&M UniversityのIvan Rusyn教授の来訪を受け, 生体模倣システム(MPS)に関する情報交換を行った(令和6年5月31日)。2) 台湾国立成功大学(National Cheng Kung University)のYing-Jan Wang教授他6名の来訪を受け, New Approach Methods (NAMs)に関する研究交流を行った(令和6年6月6日)。3) 2024GCRSR(Global Coalition for Regulatory Science Research)及びGSRS24(Global Summit on Regulatory Science)がNational Center for Toxicological Research(NCTR, 米国リトルロック)にて開催された(令和6年9月17~19日)。2024GCRSRには平林センター長が所長代理として参加し, NCTRの研究所見学を含め研究交流をおこなった。Digital Transformation in Regulatory Scienceを主題として行われたGSRS24では平林センター長がSession 2のco-Chairを務めたほか, 荒川憲昭医薬安全科学部第一室長, 柴田寛子生物薬品部第二室長, 爲廣紀正生化学部第三室長が口頭発表を行った。

厚生労働省 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課 化学物質安全対策室(化対室)に配属になった新人を主な対象とした毒性評価に関する研修を安全センター各部の協力の下に行っており, 令和6年度も化対室から7名の参加があった他, 医薬品審査管理課からも4名の参加があった(令和6年9月6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, 安全センター各部門による積極的な参加がなされた。それらについては各部の報告に記載されるのでここでは省略する。なお, 平林容子センター長は, OECD Working Group of the National Coordinators of the Test Guidelines Programme(WNT, 試験法ガイドライン(TG: Test Guideline)プログラム各国調整官作業部会)-36(令和6年4月16~19日, パリ), OECD Working Party on Hazard Assessment(WPHA, ハザードアセスメント作業部会)-8, Advisory Group on Emerging Science in Chemicals Assessment(ESCA, 化学物質評価における新興科学技術に関する諮問会議)-2及びOECD Working Party on Nanomaterials(WPNM, ナノ材料製造作業部会)-24(令和6年6月24~28日, パリ), ESCA-3及びWNT-37(令和7年3月31日~4月4日)にそれぞれ参加し, 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, International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use(ICH, 医薬品規制調和国際会議)S13の専門家会議において核酸医薬品に対する非臨床安全性評価ガイドライン作成にRegulatory Chairとして携わっており, ICHの中間会合(令和7年3月13日~16日, ブタペスト)に対面参加した。また, Singapore International Food Forum(令和6年8月1~2日, シンガポール)ではMPSを含むNAMsに関する招聘講演を行い, JaCVAMにおける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既存添加物11品目の審議を行った他, 既存添加物名簿に記載されている酵素の安全性評価について調査研究を行い, 報告書にとりまとめた。
2. 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を策定して, パブリックコメントの収集を行い, パブコメ回答案の作成とそれに伴うガイドライン本文の改訂及びQ&A案の作成を進めた。
3. 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）、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）、器具・容器包装のポジティブリスト（PL）（既存物質）の食品健康影響評価依頼内容検討会（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。

4. 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、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8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15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。「今後の非臨床安全性評価の課題に関する研究」では、非臨床安全性評価全般を俯瞰し、国際協調上の課題や新たな医薬品の安全性確保のために想定される課題に対する調査研究を進めた。本年度は、Drug Development Tool（DDT）の適格性認定や、Virtual Control Group（VCG）などを対象として検討を重ねた。その他、「がん原性試験に関する研究」（協力者：小川久美子）「バイオ医薬品の安全性に関する研究」（協力者：西村拓也）「遺伝毒性不純物に関する研究」（協力者：堀端克良／杉山圭一／古濱彩子／出水庸介／本間正充）「生物学的同毒性試験に関する研究」（協力者：吉田寛幸）「製剤の安定性に関する研究」（協力者：小出達夫）「分析法の開発・バリデーションに関する研究」（協力者：柴田寛子／檜山行雄）「金属、溶媒、溶出等の不純物に関する研究」（協力者：

増村健一）「バイオ医薬品・再生医療等製品のウイルス安全性評価に関する研究」（協力者：佐藤陽治）「医薬品の規格及び試験方法の設定に関する研究」（協力者：石井明子）「天然物医薬品の規制科学に基づく国際調和に関する研究」（協力者：伊藤美千穂）「核酸医薬品の非臨床安全性評価に関する研究」（分担者：PMDA 下元貴澄）「発生毒性試験に関する研究」（分担者：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」（分担者：PMDA 角田聡）「医薬品規制に係る国際調和の推進に資する電子的標準に関する研究」（分担者：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皮膚感作性試験代替法EpiSensAが追記されたTG442DがOECDで承認された。さらに、これに付随するEpiSensAの性能標準、免疫毒性試験IL-2 Luc LTT法のバリデーション報告書、IL-2 Luc LTT法バリデーションの第三者評価報告書及びGuidance Document on IATA for phototoxicity testingの5件がOECDにおいて採択され、9月までにOECDのホームページで公開された。[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8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)」、「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(代表:堤智昭)分担課題:紅麹含有製品の毒性に関する研究」[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)」、「エクソソームRNAを毒性指標とした次世代型生殖発生毒性評価法の開発に資する研究(代表:小野竜一)」、「発生毒性リスク評価に資するシグナル伝達かく乱作用を基にしたNAMsの開発(代表:大久保佑亮)」「以上、厚生労働行政研究費補助金(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 山 田 隆 志
前部長 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、省動物に適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、細胞培養食品(いわゆる培養肉)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)を用いた非侵襲かつ経時的な安全性評価法の開発を行った。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6年4月1日付で横田理主任研究官が第二室長に、大久保佑亮主任研究官が第四室長に昇任し、齊藤洋克研究員が主任研究官に昇格し、高橋雄第四室長は役職定年に伴い主任研究官に異動した。令和7年4月1日付で北嶋聡部長は役職定年に伴い安全性予測評

価部主任研究官に異動し、山田隆志安全性予測評価部第三室長が部長に昇任し、高橋雄主任研究官は定年退官に伴い再任用職員として着任した。令和7年4月1日付で帝京平成大学健康医療スポーツ学部の桑形麻樹子教授を客員研究員として受け入れ、ま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、横田理第二室長は、日本薬学会関東支部(基礎薬学部門)奨励賞を受賞、総説を日本薬学会誌(Review for Award)に寄稿した。業務関連での海外出張では、横田理第二室長は第64回米国毒性学会(SOT2025, 2025年3月16日～3月20日、オランダ・米国)の出席、発表を行った。西村拓也第三室長は第64回米国毒性学会(SOT2025, 2025年3月17日～3月20日、オランダ・米国)の出席、発表を行った。小野竜一第五室長は国際細胞外小胞学会(ISEV2024, 2024年5月6日～5月13日、メルボルン・豪国)、国際胎盤学会(IFPA2024, 2024年9月2日～9月7日、モントリオール・カナダ)、欧州毒性学会(EUROTOX2024, 2024年9月7日～9月13日、コペンハーゲン・デンマーク)、米国毒性学会(SOT2025, 2025年3月15日～3月22日、オランダ・米国)の出席、発表を行った。高橋祐次動物管理室長は、第64回米国毒性学会(SOT2025, 2025年3月16日～3月20日、オランダ・米国)の出席、発表を行った。大久保佑亮第四室長は、2024年欧州毒性学会(Eurotox2024, 2024年9月8日～9月11日、コペンハーゲン市・デンマーク国)の出席、発表を行った。山本雅也主任研究官は、第38回OECD GLP作業部会(38th WP GLP, 2024年4月16日～4月18日、パリ・仏国)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、「青色204号(カルバンスレンブルー)」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に係る試験を継続実施した。(消費者

庁食品衛生基準審査課)

3. 毒物・劇物指定に係る調査・試験

毒物劇物調査会及び毒物劇物部会において審議された経緯・内容の整理を行い、厚生労働省化学物質安全対策室と毒物劇物の判定基準の改正の最終案を作成・支援してきた。併せて、審議の際に浮上した新たな課題についても整理した。

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、4品目（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、キシレン及びホルムアルデヒドを主な構成成分とする重合体（CAS:26139-75-3）、酸化ケイ素及びジメチルシロキサンを主な構成成分とする重合体の反応生成物（CAS:102782-80-9））のラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験に係る試験を開始又は継続実施した。（消費者庁食品衛生基準審査課）

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。被験物質投与後の撮像データ収集に加え、撮像データに対する定量的な解析のため、3次元モデルの構築および定量方法について技術的協力を行った。

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ガー試験を継続的に実施している。令和6年度は1品目（2,2-Bis（4-hydroxyphenyl）butane）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、本年度は既存添加物11品目について安全性評価に係る資料の作成及び整備、酵素の安全性評価方針の作成、情報公開用データベースの作成を行った。（消費者庁食品衛生基準審査課）

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6年度は、1) 化学物質優先リストの更新、2) 欧米におけるリストとの紐づけ調査、3) 欧州の規制および国連GHS分類に関する動向調査を行った。これら3項目の調査検討により、延べ144物質の化学物質優先リストを整備し、欧米におけるリストとの紐づけ調査により本事業のリストと共通する物質について報告した。さらに、EUの評価事例における判定根拠の検討、改正CLP規則における新区分導入に対応したガイダンスの公開、国連GHS分類における新区分導入の検討の進捗、REACH規則改正の遅れについて報告した。

5) 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で得られた知見に基づく施策策定のための応用研究

令和2年度から令和5年度までに得られた、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により得られた知見を踏まえつつ、製品毎に個別に対応する方針の妥当性の評価、及び、個別に対応するとした場合の施策の運用に資する資料、公表物等の原案の作成を目的とし検討をおこなった。安全性確保上の課題の抽出、及び、リスクプロファイルの作成を行い、これらの検討結果をもとに、細胞培養食品のリスク管理手法の原案の作成を試み、報告した。（消費者庁食品衛生基準審査課）

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、非意図的な細胞由来生理活性物質や新規のアレルゲンなどの潜在的なハザード因子を抽出して、リスクプロファイルを作成し、安全管理において重要と考えられる点の提案を行なった。(消費者庁 食品衛生基準科学研究費補助金)

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の役割を担うべく、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。令和6年度からペルフルオロアルキル化合物及びポリフルオロアルキル化合物(PFAS)の規制に関わる優先付けに資するトキシコゲノミクス手法による有害性評価法の開発を開始した(環境省PFASに関する総合研究)。ノナフルオロ-1-ブタンスルホン酸カリウムの4日間の新型反復曝露、及び、2,2,3,3,3-ペンタフルオロ-1-プロパノールの4日間の新型反復曝露の2実験を行い、PFASの反復曝露毒性に関与する分子毒性機序の抽出と、先行研究で解析したペルフルオロオクタン酸(PFOA)の分子機序との比較解析を進めた。また、PFOAの反復曝露毒性の成立過程で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ためにクロマチン免疫沈降シーケンス(ChIP-Seq)法を利用して、PFOAを4日間反復曝露したマウス肝サンプルにおけるヒストン修飾の解析を行った。

2) ナノマテリアルの安全性評価手法に関する開発研究

(1)「ナノマテリアル曝露による慢性影響の効率的評価手法開発に関する研究」では、独自開発したTaquann直噴全身吸入装置(Ver.3.0)を用いて、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/日の全身吸入曝露後、経過観察並びに計画解剖を実施した。(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、連続5日間の全身吸入曝露を行い4週及び8週後にBALF、肺組織を対象に免疫系への影響を調べた。また、気道感作物質の評価方法の開発のため陽性対象物質となるTDI及びTMAの気管内投与方法等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、発生期の*in vitro* DNT評価手法の開発に向け、DNT陽性対照物質につき試験を実施した結果、高い正確度での分類に成功した。他方、生後発達期DNTの分子機序解明に向け、モデル揮発性物質キシレンについて、幼若期のマウスに反復吸入曝露を実施し、成熟後に情動認知行動解析を検討したところ、学習記憶異常が観察され、これに対応すると考えられる神経科学的物証が得られた。ヒト胎盤オルガノイド作製とメタボローム解析に向けては、ヒト胎盤並びにマウス胎盤組織、双方ともに、安定したオルガノイドの作製に成功し、モデル物質サリドマイドを用いて種差を考慮した網羅的メタボローム解析を実施中である。以上、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と動物福祉を両立させる急性毒性試験の近代化を目的として、ラットへの装着が可能な無拘束・覚醒下で測定可能な独自に開発したトランスミッターにより化合物投与時のECG・EEGを測定を可能とした。遺伝子発現変動解析では海馬を対象にフグ毒であるTTXの影響を解析した結果、TTXによる無気力状態(apathy)にHTTのシグナルネットワー

クが関与している可能性が示唆された。行動解析ではブレバルスインヒビション試験を実施した。バイタルサインの統合解析のためマトリクスプロファイル・アルゴリズムを組み込んだアプリケーションソフトウェアを開発し異常値の自動抽出が可能となった。神経毒性予測では、脳波周波数帯域への影響を詳細に評価し、各種薬物の並びにイソフルラン麻酔の影響を明らかにした。(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生殖発生毒性評価法の開発に資する研究

発生毒性陽性物質の妊娠マウスへの投与実験を行った。(厚生労働科学研究費補助金)

6) 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、慣性センサーを用いたノイズ除去技術を開発した。(科学研究費補助金)

7) 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

組織特異的にエクソソームを検出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の標準作業手順書を作成した。(厚生労働科学研究費補助金)

(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、これまでに取得した雌雄マウスの行動試験データを比較検討し、化学物質投与によって生じる行動影響の雌雄差を検出した。(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。今年度はアミアカガエルとアフリカツメガエルの脊椎骨形成過程を比較し、進化発生学的に考察した論文をJournal of Morphologyに投稿し受理された。また日本動物学会で招待講演を行った。

(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) 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をデジタルPCRを利用して検出した結果の評価を行った。

3) 生殖毒性評価法開発に係る基盤研究

(1) 精子の質的变化に着目した小児がん患者の妊孕性確保と発生毒性リスク回避に資する研究

本研究では、小児がん患者の妊孕性確保と発生毒性リスク回避に資するリスク評価手法の開発を目的としている。今年度は、生殖発生毒性予測に資するシングルセルパルスフィールドゲル電気泳動法の改良を試みた。(科学研究費補助金(日本学術振興会)基盤研究B)

(2) 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。今年度は母子分離ストレスモデルを用い、精子DNAメチル化解析を行い、バイオマーカー候補を探索した。(科学研究費補助金(日本学術振興会)基盤研究B)

(3) プレコンセプションケアによる男性妊孕能への

影響の解析

ヒトの安全性に資するための動物を用いた基礎的研究の推進と精子分取方法を検討した。(科学研究費補助金(日本学術振興会)基盤研究C)

薬理部

部長 諫田 泰成

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) バイオ医薬品の安全性に関する研究

バイオ医薬品の安全性評価に関するICH S6 (R1) ガイドラインにおける課題整理を目的として、毒性試験に使用されている動物種及びその毒性所見に関する調査を行った。

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、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とアップデート、webベースの用語データベースを公開しパブリックコメントを行った。

3) 精巣毒性を有する抗がん剤等医薬品の回復性評価の迅速化・省力化・高精度化に資する新規代替評価法の開発

本研究では、精巣器官培養系を用いた生殖毒性とその回復性評価法を開発し、小児医薬品開発の迅速化・高度化に資することを目的としている。今年度は、精巣器官培養法の毒性試験への適用拡大とシスプラチンを例に精巣器官培養法を用いたハイスループット生殖毒性評価基盤を構築した。(AMED医薬品等規制調和・評価研究事業)

5. 国内外で開発されOECDで公定化されるNAMを活用した試験法の行政的な受け入れに対応するための研究

1) New Approach Methodology (NAM) に関する国際情報調査および発達神経毒性に関する実験データ収集

発達神経毒性のAOP (Adverse outcome pathway) 開発を支援する実験データ収集として、各神経細胞への影響を検出するための条件検討およびモデル化学物質を用いた予備検討を行った。また、NAMの国際的な開発状況に関する情報収集を行った。(厚生労働行政推進調査事業費補助金)

概要

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

諫田泰成部長は人事院国家公務員採用I種試験(薬学)試験専門委員、HESI理事、日本薬理学会代議員、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集委員、Scientific Reports編集委員、Cardiovascular Toxicology編集委員、The Journal of Toxicological Sciences編集委員、Fundamental Toxicological Sciences編集委員、BPB Reports編集委員を拝命した。佐藤薫第一室長は薬事・食品衛生審議会において、化粧品・医薬部外品部会委員、医薬品等安全対策部会委員、安全対策調査会委員(医薬品等安全対策部会)、毒物劇物調査会委員、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・細胞医療・遺伝子医療実現加速化プログラム評価委員、疾患特異的iPS細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム評価委員、JaCVAM発達神経毒性試験資料編集委員、日本神経化学会評議員、日本薬理学会代議員、公益財団法人東京大学薬学振興会理事を拝命した。山崎大樹第二室長はISO/TC276国内審議委員会委員、ISO/TC 276/WG4 分科会“Bioprocessing”，令和6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。安彦行人第四室長は内閣府食品安全委員会農業第二専門調査会専門委員、厚生労働省化学物質安全性評価委員会委員、既存化学物質安全性点検事業におけるピアレビュー委員会委員、薬事審議会化学物質安全対策部会委員を拝命した。

国際協力については、諫田部長は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, 安彦行人第四室長はOECD TG443改訂専門家会議メンバーに任命された。

諫田部長は, APPW2025 (日本解剖・生理・薬理学会合同大会) シンポジウム, 第51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37回大会シンポジウム, 日本腫瘍循環器学会シンポジウム, 第14回レギュラトリーサイエンス学会, 第10回細胞凝集研究会, 第8回ニューロン研究会, 台湾再生医療学会, FDA cardiac NAM workshop, OECD Workshop on critical innovations in pesticides safety testing and chemical risk assessment for DNT, DNT5 workshop, などで講演した。また諫田部長は東京大学薬学部, 九州大学薬学部で講義を行った。佐藤第一室長は, MPS World Summitで講演した。山崎第二室長はMPS実用化推進協議会第2回学術シンポジウム, CBI学会2024年大会, 2024KAAT Conference, 日本動物実験代替法学会第37回大会, において講演した。また, 山崎第二室長は北里大学薬学部にて講義を行った。川岸第三室長はAPPW2025 (日本解剖・生理・薬理学会合同大会), 第34回日本循環薬理学会, 第51回日本毒性学会学術年会および創立150周年記念シンポジウムにて講演した。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第21回韓国動物実験代替法学会 (KSAAE) 年会にて講演した。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。また, 日本動物実験代替法学会第37回大会にて講演した。また, 最上由香里主任研究官は広島大学大学院医系科学研究科にて講義を行った。

研究業績

1. 有効性・安全性評価のための科学技術開発に関する研究

- 1) AMED補助研究費 (新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業) 「DNAメチル化酵素のS-ニトロシル化修飾を特異的に抑制する低分子化合物を用いた新型コロナウイルス感染後遺症治療法の開発」 「クロミプラミン塩酸塩のCOVID-19罹患後症状治療剤としての開発」 において, ヒトiPS細胞から作製した血液脳関門やヒト初代培養アストロサイト等を用いて, 新型コロナウイルスの病態メカニズムの解明を行った。また, 新型コロナウイルスの後遺症の臨床検体を解析し, 細胞障害性マーカーの発現亢進やBBB機能の破たんが認められる症例を明らかにした。
- 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, オルガノイドやヒトiPS細胞から作製した血液脳関門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製品化に必要な細胞品質の検討を行い, ヒト株化BBB細胞, ヒトiPS細胞由来BBB細胞の適性を明確化した。
 - 4) 文部科学省科学研究費補助金 (基盤研究B) 「抗がん剤による心毒性のメカニズム解明と予防戦略」において, ヒトiPS細胞由来心筋細胞により器質的障害の病態メカニズムを調べて, 予防薬の候補を明らかにした。
 - 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を抽出した (心臓)。複数の痙攣誘発薬によって痙攣を誘発したラットの全脳MRI撮像を行い, 薬物ごとにMRシグナルの領域変動パターンが異なることを見いだした (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, テルフェナジンをを用いて試験系の妥当性を示した。
 - 7) AMED補助研究費 (医薬品等規制調和・評価研究事業) 「小児用医薬品のDILIリスク評価バッテリーの構築に向けた非臨床試験の高度化研究」にて, ヒト肝キメラマウス由来のヒト肝細胞から肝スフェロイドを作製し, 薬物性肝障害 (DILI) の*in vitro*リスク評価系を構築した。
 - 8) 厚生労働科学研究費補助金 (化学物質リスク研究事業) において, 体細胞ゲノム毒性評価に必要な基盤技術 (細胞分取, ecNGS, 等) を確立した。
- ### 2. 医薬品等の中枢機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究
- 1) HESI NeuTox MEAサブチームの国際バリデーション試験に参加して, 多施設間によるラット神経細胞, 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, データ解析と論文執筆を進めた。
 - 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、NGSデータによるパスウェイ解析を行った。また、引き続き、発達神経毒性の陽性対照物質のデータを取得し、甲状腺ホルモン受容体のノックダウンにより化学物質に対する感受性が亢進することを見出した。

- 3) 「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*実験で発見したミクログリアのBBB機能成熟促進メカニズムが、*in vivo*においても働いていることを異なる二種の方法で検証した。
- 4) 「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、グルタミン酸トランスポーターの機能変動に対応した立体構造のエネルギー計算を行った。
- 5) 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。高密度電極MEAを血液脳関門搭載可能なマイクロ流路デバイスと接続し、灌流下でのMEA計測が可能であることを確認した。また長期に安定的な神経ネットワーク活動を計測可能なヒトiPS細胞由来脳オルガノイド作製手法の開発を進めた。

3. ヒトiPS細胞由来分化細胞を用いた薬理学的研究

- 1) 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。
- 2) 「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、動物*in vitro*、*in vivo*実験およびヒト*in vitro*実験を統合して痙攣等有害事象誘発リスク予測評価系の構築を試みた。CSAHi神経チームの議論にオブザーバーとして参加した。
- 3) 文部科学省科学研究費補助金(基盤研究C)「発達期の抗がん薬曝露による心毒性の可逆性・晩発性を規定するメカニズムの解明」において、抗がん剤による心臓収縮不全の可逆・不可逆性のメカニズムについて、ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた解析により、心筋細胞の分裂の関与を見出した。

4. 安全性試験法の公定化に関する研究

- 1) AMED補助研究費(医薬品等規制調和・評価研究

事業)「ヒトiPS細胞技術とAI・機械学習を用いた統合的な抗がん剤心毒性評価法の開発と国際標準化」において、Japan iPS Cardiac Safety Assessment (JiCSA) として確立した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。これらの成果は、ICH S7Aガイドラインの改訂につながることを国際学会などで議論した。日本安全性薬理研究会と評価すべき抗がん剤のリスト化を行い、第三世代EGFRチロシンキナーゼ阻害剤オシメルチニブなどを詳細に検証することにより、ヒトiPS細胞由来心筋細胞により安全性薬理試験の予測性が向上することを明らかにした。また、ヒトiPS細胞由来心筋細胞の収縮波形に関して機械学習などの検討を行い、イメージング解析の有用性を見出した。

- 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、HESIのグループとヒトiPS細胞由来心筋細胞のインシリコモデル、特に心房のモデルに関して議論を進めた。
- 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や細胞の安定供給などの課題を共有した。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、小腸の細胞とカルチャーインサートの相性に関する評価を進めた。さらに、MPSデバイス上での肝細胞の健全性を判定できる画像解析モデルの構築を進めた。
- 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、国産デバイスを用いた「初回通過効果」試験の標準手順書version1の作成を開始した。国内での多施設検証試験の準備を進めた。

5. 医薬品等の細胞機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究

- 1) 小児心不全治療に向けた創薬研究として、幼若期特異的な強心作用を示す分子について、病態モデルマウスを用いた有効性評価を実施した。
- 2) 文部科学省科学研究費補助金(特別研究員奨励費)「中枢移行性を考慮したヒトiPS細胞技術を用いた神経

毒性評価法の構築」において、有機フッ素化合物PFOSについてヒトiPS細胞の神経分化や血液脳関門細胞に対する影響評価を実施した。

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, HESI Cardiac Safety, NeuTox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 滋賀医大教授, 鈴木洋史 東京大学教授, 上園保仁 東京慈恵会医科大学教授, 細田洋司 信州大学准教授, 庄司正昭 国立がん研究センター中央病院医長, 杉山篤 東邦大学教授, 内藤篤彦 東邦大学教授, 西田基宏 九州大学教授, HESI NeuTox MEAサブチーム, 渋谷淳 東京農工大学農学研究科教授, 吉成浩一 静岡県立大学教授, 古武弥一郎 広島大学大学院医歯薬学総合研究科教授, 中西剛 岐阜薬科大学教授, 吉田祥子 豊橋技術科学大学教授, 福田淳二 横浜国立大学教授, 加藤竜司 名古屋大学准教授, 國澤純 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 ワクチン・アジュバント研究センター センター長, 星野温 京都府立医科大学講師, 藤田克昌 大阪大学教授, 藤田聡史 産業技術総合研究所グループ長, 秋山佳丈 信州大学准教授, 岡本徹 大阪大学微生物病研究所教授, 影近弘之 東京医科歯科大学教授, 棚谷綾 お茶の水女子大学教授, 朝倉宏 部長, 袴塚高志 部長, 花尻 (木倉) 瑠理 室長, 鈴木郁郎 東北工業大学教授, 宮本憲優 エーザイ株式会社主幹研究員, 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, 淡川孝義 理研環境資源科学研究センターチームディレクター, 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, 柳井修一 東京都健康長寿医療センター研究所研究員, 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, 水口裕之 大阪大学教授, 前田和哉 北里大学教授, 美谷島克宏 東京農業大学教授, 足利太加雄 室長, 本間正充 所長, 杉山圭一 部長, 堀端克良

室長, 伊澤和輝 主任研究官, 鈴木孝昌 主任研究官, 高橋祐次室長, 斎藤洋克 室長, 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部教授, ロバート ヴァンデンバーグ シドニー大学教授, 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, 岡田恒 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, 山田充彦 信州大学特任教授, 笠井英史 慶応義塾大学特任准教授, 近藤悠希 熊本大学准教授, 中村秀文 国立成育医療研究センター開発企画主幹, 高田龍平 東京大学教授, 伊藤晃成 千葉大学教授, 谷川原祐介 慶応義塾大学特任教授, 末水洋志 公益財団法人実中研研究部門長

7. 業績数

論文発表 (原著論文, 総説): 26件

学会発表: 93件

病 理 部

部 長 豊 田 武 士

概 要

病理部では、実験動物を用いた病理組織学的解析及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6年度は、食品用器具容器包装及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、及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。また、紅麹由来食品による健康被害事例の原因究明に係る研究として、齧菌類を用いた反復経口投与試験等を、各省庁及び国立衛研内の各部と共同で実施した。

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及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6年4月1日付で、豊田武士第二室長が部長に昇任し (第二室長併任)、畝山瑞穂任期付研究員が研究員として着任した。また、令和6年4月1日付で小川久美子前部長が役職定年に伴いシニアフェローとして着任し、令和7年3月31

日付で定年退職した。

令和6年5月、石井雄二第一室長が日本食品化学学会第19回論文賞を受賞した。石井雄二第一室長の指導の下、山上洋平研究生が、令和6年7月に第51回日本毒理学学会学術年会における優秀研究発表賞を、令和7年1月に第41回日本毒性病理学会総会及び学術集会における最優秀年会長賞をそれぞれ受賞した。また、同日本毒性病理学会総会及び学術集会において赤木純一主任研究官が、食品安全優秀発表賞を受賞した。更に、令和7年3月、畝山瑞穂研究員が第12回日本獣医病理学専門家協会学術集会において、第11回JCVP奨励賞を受賞した。

短期海外出張として、小川久美子シニアフェローはフランス・ブローニュで開催された非遺伝毒性発がん物質のIntegrated Approach to Testing and Assessment (IATA) 作成専門家会議に関する経済協力開発機構 (OECD) の対面会合 (令和6年9月26日～27日) に参加し、これまでに得られた小グループでの成果についての総合的討論を行った。また、豊田武士部長、小川久美子シニアフェロー、石井雄二第一室長、赤木純一主任研究官及び赤根弘敏主任研究官は、米国オーランドで開催された第64回米国毒性学会 (令和7年3月17日～20日) に参加し、それぞれ発表及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) 化学物質の肝・胆管病変の部位特異的発生機序に関する研究

フラン投与後のラット肝臓の尾状葉漿膜直下領域と中央部における遺伝子発現を解析した結果、これらの領域では異なる遺伝子発現が認められた (一般試験研究費)。

2) 持続性肝再生過程及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

ピペロニルブトキシド誘発の再生性結節及び肝腫瘍におけるLyve1及びSE-1の免疫組織化学的検討を行い、増殖性病変内の肝類洞構造の検索を行った (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 (急性腎障害) to CKD (慢性腎臓病) モデルにおいて、CD44陽性細胞は上皮系マーカーの発現減少及び間葉系マーカーの発現を示したものの、基底膜に覆われており間質への明らかな浸潤像は観察されなかった。よってCD44陽性細胞では部分的上皮間葉転換が生じているものと考えられた (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

ラットを用いた微小繊維状セルロースの90日間反復経口投与毒性試験を実施するため、28日間混餌投与による用量設定試験を実施した。得られた結果から、本試験での投与用量を0, 0.5, 1.5及び5%に設定し、90日間反復経口投与試験を開始した (食品等試験検査費)。

2) 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

開発中医薬品のがん原性試験に係るWeight of Evidence (WoE) 評価の適切な実装のため、国内での実装状況を取り纏めた。令和6年6月にImplementation Working Group (IWG) 全体のweb会合、9月に7規制当局によるweb会合を行い、更に、秘密保持契約を交わしている5規制当局担当者と情報共有と議論のためのプラットフォームを構築し2月にweb会議を実施し、規制当局間の考え方について意見交換を行った (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

ポリオキシエチレン多環フェニルエーテ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。鼻腔における粘膜固有層の線維化/骨化生及び呼吸/嗅上皮の配列不整が認められ、本試験条件下における無毒性量 (NOAEL) は雌雄ともに100 mg/kg体重/日と判断した (食品等試験検査費)。セバシン酸ビス (1,2,2,6,6-ペンタメチル-4-ピペリジル) のラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験を行うための用量設定予備試験を実施した。得られた結果から、本試験での投与量を雌雄ともに0, 20, 100及び500 mg/kg体重/日に設定した (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、NOAELは雄2.55 g/kg体重/日、雌3.43 g/kg体重/日と判断した (食品等試験検査費)。ヒドロキシビス (4-tert-ブチルベンゾイルオキシ) アルミニウムのラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験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、本試験での用量を雌雄ともに0, 12.5, 50及び200 mg/kg体重/日に設定した (食品等試験検査費)。

4) 畜水産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

急性参照用量 (ARfD) の設定に関して、欧州食品安全機関 (Europe Food Safety Authority ; EFSA),

欧州医薬品庁（European Medicines Agency；EMA）、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）の情報収集を行い、FAO/WHO合同残留農薬専門家会議（JMPR）での設定状況と比較したところ、動物用医薬品ではARfDの設定は限られており、農薬での事例が設定法の理解に有用であると考えられた（厚生労働科学研究費補助金）。

- 5) 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、日本毒性病理学会の国際用語委員会と協力し、イヌの毒性病理常用所見について国際統一性を考慮したリスト作成に参画し、令和6年12月に用語集をアップロードした。更に、国衛研ホームページに掲載されている用語集の検索可能なプラットフォーム構築に参加した（医療研究開発推進事業費補助金）。

- 6) 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、日本毒性病理学会、日本製薬工業協会、国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所等と各1回のweb会議と対面会合を通して議論した（一般試験研究費）。

- 7) 三次元培養ヒト近位尿細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

シクロスポリンA誘発ラットAKI to CKDモデルにおいて腎線維化に先立って腎臓中の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

二酸化チタン粒子の沈着が見られたラットのパイエル板における遺伝子発現変動を検討したところ、二酸化チタンの投与に関連した免疫系の発現亢進など毒性的に意義のある変化は見られなかった。反復投与後の休薬により二酸化チタン粒子の排出が見られるかどうか検討するため、ラットを用いた90日間の反復経口投与とそれに続く8週間の休薬試験を実施している（消費者庁食品衛生基準科学研究費補助金）。

- 2) 化学物質による抗甲状腺作用及び周産期の甲状腺機能低下に伴う次世代影響の評価に関する総合研究

甲状腺刺激ホルモン（TSH）産生阻害剤であるLG100268のラットへの28日間反復経口投与の結果、

下垂体におけるTSH陽性面積率の減少が血清サイロキシン（T4）値の有意な低下と同じ用量から検出され、TSH産生阻害剤の機序を鑑別可能な指標である可能性が示された。また、VA-K-14のラットへの28日間反復経口投与の結果、肝臓におけるUDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）1A6陽性面積率の増加が血清ホルモン値の変動より低用量から認められ、同物質による抗甲状腺作用の誘発には甲状腺ホルモン代謝亢進の機序が関与していることが示唆された（厚生労働科学研究費補助金）。甲状腺ペルオキシダーゼ阻害剤である6-プロピル-2-チオウラシル（PTU）及び2-メルカプト-1-メチルイミダゾール（MMI）投与ラットの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）及びglutathione peroxidase 2（Gpx2）について、免疫染色により検索した。その結果、甲状腺における陽性面積率の増加が甲状腺ペルオキシダーゼ阻害剤（PTU及びMMI）、ヨウ素取込み阻害剤（過塩素酸アンモニウム及びチオシアン酸カリウム）、脱ヨウ素酵素阻害剤（イオパノ酸及びエリスロシン）投与群で血清ホルモン値の変動と同程度の感度で検出され、これらの抗甲状腺機序の鑑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）。ヨウ素取込み阻害剤である過塩素酸アンモニウム及びチオシアン酸カリウムをラットに28日間反復経口投与し、甲状腺及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、発現増加及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）。国際機関及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における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。更に、欧州毒性学会及び米国毒性学会における情報収集とともに、米国動物実験代替法検証省庁間連絡委員（ICCVAM）及び米国環境保護庁（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）。

- 3) 食品汚染物質の発がん機序に関する研究

ラットにメチルカルバメート2000 mg/kgの用量で単回強制経口投与し、投与後、2、4、6、12、24、48、72及び120時間の肝臓を採取した（科学研究費補

助金（日本学術振興会）。F344ラットから調製した初代培養肝細胞にアセトアミドを処理した結果、細胞質内封入体の形成が確認された。タイムラプスイメージングを実施した結果、封入体は二核肝細胞の核萎縮を経て生じることが確認された（科学研究費補助金（日本学術振興会）。アセトアミド、プロピオンアミド、グリコールアミド、*N*-メチルアセトアミド及び*N*-ヒドロキシアセトアミドをF344ラットに14日間反復投与し、肝臓小核試験及び病理検査を実施した結果、プロピオンアミドはアセトアミドと同様の細胞質内封入体を誘発することが明らかになった（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

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

被験物質10剤について経気管肺内噴霧投与方法（TIPS法）による気管内暴露試験を実施し、これまでに実施した計24物質の急性毒性値を吸入暴露法による毒性値と比較した。その結果、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ことが確認された。TIPS法において難水溶性物質の投与を想定し、人工肺サーファクタントの新規投与媒体としての可能性を検討した結果、人工肺サーファクタントはキシレンの溶解性を著しく改善した（厚生労働科学研究費補助金）。

5) 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

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ラット諸臓器の病理組織学的評価を行った結果、途中死亡例において肺以外の臓器で死因となり得る特異的な変化は同定されなかった（一般試験研究費）。

6) 放射線影響予防物質に関する研究

放射線影響に対する被験物質の影響を評価するため、 γ 線照射後に被験物質を投与したマウスについて諸臓器の病理組織学的評価を完了した（一般試験研究費）。

7) アクリルアミド曝露により生じる安定型デオキシアデノシン付加体の突然変異原性の解析

グリシドアミドのN6位2'-デオキシアデノシン付加体（ N^6 -GA-dA）によるDNA複製への影響を調べるため、 N^6 -GA-dAを特定の部位に組み込んだシャトルベクターを作成し、XP4PASV細胞にトランスフェクションして複製産物のシークエンス解析から N^6 -GA-dAの効率とその変異スペクトラムを調べたところ、 N^6 -GA-dAはDNA複製阻害も突然変異も誘発しないことが明らかとなった。合成標準品の保持時間を参照して、グリシドアミド処理したヒト線維芽細胞株のゲノ

ムDNAから N^6 -GA-dAの検出に成功した（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

8) 食品を介したper- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) 経口曝露に伴う毒性影響のバイオマーカー探索に関する研究

生体影響が不明なPFAS（2,2,3,3,4,4,4-ヘプタフルオロ-1-ブタノール）についてSDラットを用いた7日間用量設定試験を実施し、28日間反復投与試験の最高用量を1000 mg/kg/dayに設定した。ペルフルオロブタンスルホン酸について28日間反復投与毒性試験を実施したところ、100 mg/kg/dayで明らかな毒性影響は認められなかった（厚生労働科学研究費補助金）。

4. 有害性評価の生体指標に関する研究

1) 国内外で開発されOECDで公定化されるNAMを活用した試験法の行政的な受け入れに対応するための研究

γ -H2AX免疫染色による腎発がん物質の早期検出法の特異度を検証するため、非腎発がん物質投与ラットの腎臓を用いた免疫組織化学的解析を実施した。検討した12物質はいずれも γ -H2AX形成の増加を誘導せず、本手法の高い特異度が示された（厚生労働科学研究費補助金）。腎発がん物質早期検出における γ -H2AXの補完マーカーを探索するため、腎発がん物質投与ラットの腎臓を用いたRNA-Seq解析を実施した（厚生労働科学研究費補助金）。ラットにコリスチンを投与してマイクロアレイを行い、腎毒性メカニズムを検討した。その結果、障害を受けた尿細管から分泌されるIL-34が腎毒性を増悪させている可能性を示した（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

肝発がん物質*N*-ニトロソピロリジン、メタピリレン及びチオアセトアミドと非肝発がん物質臭素酸カリウムを28日間反復投与したラット肝臓において、抗 γ -H2AX抗体を用いた免疫組織化学染色による小核検出法と肝臓小核試験を比較した結果、対照群と比較した小核の発生頻度の変化は同様の傾向を示すことを明らかにした（厚生労働科学研究費補助金）。オプティカルゲノムマッピング解析及び蛍光*in situ*ハイブリダイゼーションの結果、アセトアミド誘発肝腫瘍において*Myc*や*Mdm2*を含む染色体外環状DNAの形成が確認され、発がん過程におけるクロモソリプシスの関与が示唆された（厚生労働科学研究費補助金）。アセトアミドと類似した肝細胞質内封入体を形成するメチルカルバメートをF344ラットに50週間混餌投与した結果、肝腫瘍が誘発されることを明らかにした（厚生労働科学研究費補助金）。

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42種を含む計83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、種々のマーカーによる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 γ -H2AX, ALDH3A1, CYP1A及びGPX2等が有用である可能性が示唆された(医療研究開発推進事業費補助金)。肝発がん物質早期検出に有用な新規バイオマーカー探索を目的とし、肝発がん物質投与ラットの肝臓を用いた空間トランスクリプトーム解析を実施した。対照群2例を含む10例の肝臓における、140遺伝子の発現解析を行った(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

4-メトキシシナナムアルデヒドを28日間投与した雌雄ラットの病理組織学的検索結果から、包括的毒性試験の用量及び標的臓器を設定した。本試験では、雄性 gpt deltaラットに4-メトキシシナナムアルデヒドを50, 150及び500 mg/kgの用量で13週間強制経口投与し、血液検査及び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

コモンマーモセットの免疫毒性試験法への適用の可能性を検証するため、血中抗Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) 抗体を検出するためのELISA法を開発し、KLH単独投与並びにKLH及び免疫抑制剤であるシクロスポリンA (CyA) を併用投与したコモンマーモセットにおいて抗体価を測定した。結果、KLH単独投与群ではKLH抗体価が上昇し、CyAの併用投与によりその上昇は抑制された(厚生労働科学研究費補助金)。

ゲノム安全科学部

部 長 杉 山 圭 一

概 要

ゲノム安全科学部は、変異原性、遺伝毒性に加えゲノム不安定性に関する研究もつかさどるとする所掌変更に伴い、令和6年4月1日付けで変異遺伝部からゲノム安全科学部に部名が変更となり、さらに同日付で日本動物

実験代替法評価センター(JaCVAM)事務局が第四室として安全性予測評価部からゲノム安全科学部に振替設置され四室体制となった。当部は、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、遺伝毒性ならびにゲノム不安定性を*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、また動物実験代替法などを評価し、公定化と経済協力開発機構(OECD)など関連する国際機関との連携を所掌業務とする。研究業務としては、遺伝毒性の評価と解釈に関する研究、遺伝毒性試験法およびゲノム不安定性検出系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、化学物質の健康リスク評価研究等に取り組んだ。

人事面では、令和6年6月1日付けで伊澤和輝博士を主任研究官として採用した。客員・協力研究員については、昨年度に引き続き令和6年4月1日付けで防衛大学校の山田雅巳博士と独立行政法人製品評価技術基盤機構の森田健博士を客員研究員として受け入れた。同じく令和6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(PMDA)の平林啓司博士を令和6年10月1日付けで引き続き協力研究員として受け入れた。なお、PMDAの福地準一協力研究員は令和6年9月30日付けで退所した。

短期海外出張としては、杉山部長は米国のワシントンD.C.にて開催された健康環境科学研究所(HESI)が主催する遺伝毒性試験委員会(GTTC)(令和6年4月14日～16日)に参加し、遺伝毒性の専門家と意見交換を行った。古濱主任研究官は、米国パームスプリングス市にて開催された第55回米国環境変異原ゲノム学会年会(令和6年9月6日～13日)に参加し、*N*-ニトロソアミンのAmes変異原性評価に関する発表を行った。更に、米国オーランド市にて開催された米国毒性学会(令和7年3月16日～22日)に参加し、香料の定量的構造活性相関(QSAR)を用いた評価と検討に関する発表を行った。鈴木主任研究官は、インドバンガロール市にあるインド国立職業健康研究所のBeerappa Ravichandran博士を訪問し(令和7年1月27日)、研究打合せを行うとともに、チダンバラム市のアンナマライ大学で開催されたインド環境変異原学会(EMSI)の年次大会(令和7年1月27～31日)に出席し、招待講演を行った。足利室長は、フランスパリ市(令和6年4月22日～23日)およびオランダビルトフォーフエン市(令和6年12月9日～10日)で開催されたOECDによるGD34改定に関する会議に参加

し、バリデーションに関するGDの改定に関して議論を行った。米国シアトル市で開催された第3回生体模倣システム国際会議（令和6年6月10日～14日）に参加し、同システムの行政活用について関係者と議論を行った。フランスニース市で開催されたLIVe2024（令和6年6月20日～21日）に参加し、呼吸器感作性試験代替法開発について研究発表を行った。米国ワシントンD.C.で開催された化粧品品の安全性に関する国際協力創立総会（令和6年10月2日～3日）に参加し、日本における代替法の行政活用状況について説明を行った。米国ソルトレークシティで開催された発生免疫毒性の分子誘起イベント（MIE）に関する会議（令和7年3月15日～16日）に参加し、免疫毒性に関するAOPの開発とOECDTGの開発に関する発表を行った。米国オーランド市で開催された第64回米国毒性学会（令和7年3月17日～20日）に参加し、呼吸器感作性試験代替法に関する発表を行った。大野主任研究官はフランスパリ市にて開催されたOECDによる第24回工業ナノ材料作業部会（WPMN）（令和6年6月26日～28日）に出席し、ナノ材料を扱うための改訂作業を提案や試験・評価に関する議論を行った。米国オーランド市で開催された第64回米国毒性学会（令和7年3月17日～20日）に参加し、ナノマテリアルのh-CLAT評価系の有用性と毒性の予測に関する発表を行った。

特記事項として、伊澤主任研究官が日本環境変異原ゲノム学会のBest Paper Awardを受賞した（令和6年12月7日）。また、濱田優作研究生が日本環境変異原ゲノム学会第53回大会にて、エルゼビア賞を受賞した（令和6年12月8日）。

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)遺伝毒性およびゲノム不安定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、ラット肝S9存在下における*in vitro* DNA付加体形成実験において、収率は高くないが、その候補となる実験条件を見つかることができた。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、ウリジン二リン酸グルクロン酸（UDPGA）補充で小核形成が抑制されるコントロール物質を探索した。UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）によって、一部解毒されることが知られているベンゾ [a] ピレンの小核形成能を調べた結果、UDPGA補充群の小核形成は、非補充群のそれよりも統計的に有意に抑制された。このことから、ベン

ゾ [a] ピレンはUDPGA補充実験のコントロール物質として利用可能であることが示唆された。TK6細胞において、恒常的に発現不活性化状態にあるMGMT遺伝子の生理学的機能の探索を行った。TK6にMGMTを発現回復させたTK6MG株をもとにRNA seq解析を実施した結果、TK6MG株では活性酸素種（ROS）に起因するサイトカイン群の発現が顕著に減少した。また、酵素活性を欠失したMGMT C145A変異体を発現した株ではサイトカインの発現変化は見られなかったことから、MGMTの酵素活性が内在性ROSの抑制を介して炎症応答を制御する可能性が示された。

(2)新しい遺伝毒性およびゲノム不安定性評価試験系の研究としては、TK6細胞を用いるグルタチオン（GSH）補充型*in vitro*遺伝子変異試験（GSH-TK6試験）のコントロール物質を探索するために、グルタチオン S-トランスフェラーゼ（GST）によって解毒代謝されることが知られているシクロホスファミドを用いた。その結果、GSH補充群におけるシクロホスファミド処理の小核形成は、非補充群のそれよりも常に半減したことから、シクロホスファミドはGSH補充実験のコントロール物質として利用可能であることが分かった。Data Independent Acquisition（DIA）法によるトキシコプロテオミクスの実装可能性とその有用性を検証するため、*in vitro*遺伝毒性試験と組み合わせたプロテオーム解析を実施し、DNA修復およびDNA損傷の応答に関連する生命活動に焦点を絞ってエンリッチメント解析を行った。TK6改変細胞（mTK6株）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「エピTK試験」を利用して、12-O-テトラデカノイルホルボール 13-アセタート（TPA）のエピジェネティック作用の定量ならびに作用機序の解析を行った。その結果、TPAは転写活性マークであるヒストンアセチル化の低下作用を有することが分かった。

(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）はと既存の遺伝毒性試験情報とを加味し、香料の評価における優先順位付けに必要な情報の収集と精査を進めた。また、食品安全委員会で公開されている「食品健康影響評価において（Q）SARを活用して変異原性を評価する場合の手引き」（QSAR手引き）に基づくAmes/QSAR評価をOECDのQSAR新しい枠組みに適用するための情報収集ならびに最適化とケーススタディの検討を進めた。加えて、芳香族アミンに関する量子化学計算結果を加味した評価スキーム案を提案した。

第二室では、主要な研究課題として(1)DNAトポロジーおよび転写とそれらに関連する突然変異生成とDNA損傷修復機構の分子生物学的解析に関する研究、

(2)化学物質による体細胞ゲノム毒性リスク評価法開発のための化学物質による転写に関連した突然変異生成の解析, (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)GC塩基対およびAT塩基対を標的する塩基置換変異誘発を検出するための標準Ames試験株の派生株を, エラーを起こしやすいDNAポリメラーゼRIを発現する株を含めて構築した。

(1)ヒト由来細胞を用いた転写介在型突然変異誘発機構を解析するため, プラスミドを基盤とする新規試験系の設計と構築に取り組んだ。特に, 標的遺伝子として, *rpsL*遺伝子を適用し, 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)これまでに樹立しているCHO系細胞をベースとした転写に関連した突然変異解析系においてDNA複製の影響を抑制する実験条件を明らかにするため, 同解析系での細胞分裂活性抑制条件を検討した。その結果, 接触阻害や無血清下では細胞分裂活性がほとんど抑制されないが, CDK阻害剤等の処理下では細胞分裂活性が抑制される実験条件を明らかにした。

(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, 特に, ホルマリン固定化組織標本への適用を試みた。拡大希釈および終夜脱架橋による固定組織の可溶化とDNA切断条件を検討した結果, クロマチン免疫沈降法への適用可能性が見出されたため, 引き続きAPE1を認識するモノクローナル抗体を用いたクロマチン免疫沈降法に適用した結果, *N*-ethyl *N*-nitrosorene投与マウス組織において, アルキル化DNA損傷応答反応を検出した。

(4)グリオキサール, クロロアセトアルデヒド, ウレタン及びBCNUなどの様々な ϵ -DNA付加体形成化学物質に対する新規Ames試験菌株YG9143における応答について, S9mixによる代謝活性化の有無に関係なく, 標準Ames試験菌株TA100およびWP2*uvrA*, ならびにAD156やYG7119などの他の改変Ames試験菌株と比較した。その結果, AlkB誘導性の直接損傷修復不活化は, 変異原性応答に望ましい影響を与えなかったか, もしくはこれらの化学物質はこれらの菌株において変異原性を示さなかった。この結果は, ϵ -DNA損傷に対する代替またはバックアップのDNA修復経路が存在することを示唆していると判断した。加えて, YG3008株 (*mutM*⁻, pKM101) およびYG3216株 (*nth*⁻, *nei*⁻, pKM101) を同じ化学物質で試験したところ, 変異原性応答に差はないか, またはわずかな差しか見られないことを明らかに

した。また, TA2659株およびTA104株をベースとして, AT塩基置換標的を含む触媒不活性型AlkB_{ST}脱メチル化酵素を発現する新規Ames試験株を構築した。YG9147 (*alkB_{ST}*⁻) およびYG9148, YG9149 (*alkB_{ST}*⁻, pKM101) と命名されたこれらの株において, *Sn2*型アルキル化剤に対する高い感受性を定性的に確認した。TA104株 (NIHS保管) は異常に高い自然突然変異頻度を示したため, 別菌株から新たにTA104株と同様の遺伝子型の新株を作成し, 適切な自然突然変異頻度を示す株をYG9150と命名した。

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。本年度も継続して, NGSを用いた体細胞変異を検出する手法の検討と開発を行っている。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ほか用量反応性の検出が可能であることが示唆され, 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細胞由来の浮遊肝臓オルガノイドに関する初期的知見を得ることができた。今後は, 今後は, これらのオルガノイドを基盤として, 血流や多臓器間相互作用など生体内環境を模倣したシステムへの応用を視野に入れた培養法の最適化を進めていく予定である。

(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および構造学的解析を用いて, DNA二本

鎖切断の修復過程に関与するタンパク質の反応機構の解明を目指している。2024年度は、大腸菌の相同組換えに関与するRuvCタンパク質について、HS-AFMによる詳細な動態解析と構造モデルに基づく検討を行った。その結果、RuvCがホリデイジャンクションに対して構造変化を伴いながら段階的に解離・切断反応を進める、新たな反応機構を見出した。

第四室では、主要な研究課題として(1)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、(2)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、(3)新規試験法の国際ガイドライン化のための研究を行った。行政支援業務としては、国内では医薬品医療機器総合機構専門委員、化学物質安全性評価委員会、国際的にはOECD、ICH、ICCR、ICCS、ICATM等の各種専門委員会等に参画している。

(1)化審法・毒劇法への反映を目指し、世界的動向に呼応してNAM開発を加速、新興技術に基づく評価法を公定化するとともに、OECD大型プロジェクトに関与した。

(2)食品ナノマテリアルの免疫毒性に関する国際動向を調査し、化学物質の短期吸入曝露による免疫毒性評価のため、*in vitro*、*in vivo*、*in silico*試験で感作性識別、NMの免疫影響、物性と毒性の関連性を示唆した。

(3)国内外の研究機関と連携し、新規代替試験法を開発・提案した。

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ビ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評価スキームの構築に関する基盤研究（食品衛生基準科学研究費補助金・食品安全科学研究事業）

in silico、*in vitro*手法を活用した香料を含む食品添加物の階層的な遺伝毒性評価系スキームの確立を目的とした研究である。香料を含む食品添加物の遺伝毒性評価スキームの構築に資する基礎データとして、構造的な特徴抽出や精緻化に向けた試験法開発の検討を行った。

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い、化学物質による発がん性の定量評価に遺伝毒性評価技術を活用する基盤データを得た。

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) 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）

ラット肝S9存在下における*in vitro* DNA付加体形成実験において、収率は高くないが、その候補となる実験条件を見つけることができた。

2) 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）

ニトロソアミン不純物の安全性評価と適切な管理のためのICH-M7補遺の作成のため、2024年8月から正式にICH M7 Sub-groupの活動が開始した。これらの活動に参画し、エキスパートワーキンググループでコンセプトペーパーの草案を作成した。

3) 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、継続して標的配列の改変を試み、最適化の条件を明らかにした。

2) 化学物質による転写に関連した突然変異生成の解析（厚生労働科学研究費補助金・化学物質リスク研究事業）

CHO系細胞をベースとした転写に関連した突然変異解析系においてDNA複製の影響を抑制する実験条件を明らかにした。

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、*Genes and Environment*誌に論文発表した。

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) 食品健康影響評価における OECD QSAR アセスメントフレームワーク (QAF) に基づく変異原性評価法の実装 (食品健康影響評価技術研究委託)

食品安全委員会のQSAR手引きの更新を目指し、Ames/QSAR評価のためのQSARモデル/結果報告フォーマット (QMRF/QPRF) の精査と整備を実施した。更に、QMRF/QPRFをAmes/QSARに最適化する作業を実施した。また、QAFに基づくケーススタディを実施するため、対象とする物質の選定とAmes実試験を実施した。

- 2) 化学物質管理のための*in silico*毒性予測の利用推進と統合的リスク評価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)

化審法の既存化学物質のリストなどから、統計ベースやルールベースQSARや量子化学計算で得られるエネルギー指標を加味した予測手法を用いて陽性・陰性の予測が難しい芳香族アミンのリストを作成した。エネルギー指標を用いた評価スキームを検討するとともに、Ames試験を実施した。

5. ナノマテリアル (NM) の安全性確認における健康影響試験法に関する研究

- 1) 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 (食品衛生基準科学研究費補助金)

食品NMの初期評価として免疫毒性の国際動向をEFSAガイダンス等に基づき調査した。

- 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の研究 (厚生労働科学研究費補助金)

*in vitro*で皮膚・呼吸器感作性物質を識別、*in vivo*でNMの肺胞マクロファージへの影響と脾臓ナイーブT細胞増加、*in silico*でNMの物性と毒性の関連性を示唆した。

6. 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 (一般試験研究費)

国内外の多様な研究機関との連携で新規代替試験法の開発、新規代替試験法に関する評価書及び提案書の作成を行った。本年度の成果はJaCVAM評価会議が認めたDAを用いた皮膚感作性評価法の評価を終了し行政機関に提案した。*in vitro*発熱性物質試験MylcMAT、皮膚感作性試験*a*-Sensおよび皮膚感作性試験Epi2SensAのバリデーションを実施し、MylcMATおよび*a*-Sensのバリデーションは完了した。

- 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 (厚生労働科学研究費補助金)

化審法・毒劇法反映へNAM開発を加速し、新興技術の評価法を公定化、OECD大型プロジェクトに関与した。

- 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療研究開発推進事業費補助金)

動物を用いない医薬品等安全性評価の国際標準化と普及を推進し、各種毒性試験代替法開発、ガイドライン収載、全身毒性予測評価等を実施した。

- 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 (医療研究開発推進事業費補助金)

医療機器向け皮膚感作性代替法h-CLATの試験条件を最適化し、再現性と頑健性を確認、抗体染色試薬の非ヒト由来代替も可能にした。

- 5) アドバンスドマテリアルを利用した医薬品・医療機器等の安全性評価に資する研究 (医療研究開発推進事業費補助金)

OECD AdMa安全性評価と米国FDAの関連活動を調査、被検物質の分散条件や細胞取り込み時のバックグラウンド測定を共同研究で実施した。

7. 発熱性物質試験の代替に関する調査

*in vitro*試験MylcMATを用い、非NEPのロット差とNEP間の強度を比較した。

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たが, 令和6年4月1日付けで, JaCVAM事務局を取り行っている第二室が新設されたゲノム安全科学部に振り替えられた。これに伴って旧第三室が第二室に, 旧第四室が第三室に繰り上がり, 安全性予測評価部は3室体制となった。

人事面では, 令和6年4月1日付けで足利太可雄室長と大野彰子主任研究官がゲノム安全科学部に異動した。令和6年4月1日付けで城島光司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受け入れた。令和6年6月30日付けで客員研究員の江馬眞氏が退所した。

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6年6月1日から6月5日まで福岡市に出張し, 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6年6月23日から6月27日までパリ (フランス) に出張し, OECD 第8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6年11月2日から11月8日までモントリオール (カナダ) 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9月17日から21日まで米国リトルロックにて開催された第14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 (GSRS2024) に参加して人工知能 (AI) に基づいた疾患治療分子ネットワークパスウェイ活性化予測モデリングについて発表した。松本真理子室長及び村田康允研究員は令和6年4月6日から4月14日にカナダ・モントリオール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, 化学物質の安全性情報の更新について議論した。松本真理子室長は令和7年3月15日から22日に第64回米国毒性学会年会に参加して, 動物の発がん性の発生率についてToxicR及びBayesian BMDによるベイズモデル平均化BMDLの解析結果について発表した。山田隆志室長は令和6年9月8日から11日にデンマークのコペンハーゲンで開催された58th Congress of The

European Societies of Toxicologyに参加して毒性試験データベースの解析による肝毒性に関連した知見の抽出に関して発表し, 令和6年10月28日から30日に米国ノースカロライナ州で開催された13th Annual Meeting of American Society for Cellular and Computational Toxicologyに参加して新規評価手法 (New Approach Methodology ; NAM) による安全性評価の改善に向けた毒性試験データベースの多角的な解析に関して発表した。令和6年11月19日から22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) 専門家グループ会議の討議に参加した。令和7年3月16日から20日に米国フロリダ州で開催された64th Annual Meeting of Society of Toxicologyに参加して日本の医薬品環境リスク評価ワークフローにおけるアクションリミット及び環境中予測濃度の算出方法の妥当性の検証等に関して発表した。

研究面では, 化学物質管理のための*in silico*毒性予測の利用推進と統合的リスク評価の基盤構築に関する研究, 有害性発現経路 (Adverse Outcome Pathway ; AOP) の国際的開発に関する研究, 化学物質リスク評価における定量的構造活性相関とカテゴリーアプローチに関する研究, 環境化学物質や水道水汚染物質等の毒性評価に関する研究, 医薬品製剤に含まれる不純物等のリスク評価に関する研究, インビボ毒性試験成績のデータベース化に関する研究, 構造活性相関手法に基づいた医薬品の環境影響評価手法の開発に関する研究, 医薬品等の安全性予測評価に係る分子ネットワークパスウェイ解析研究等について前年度より引き続き行っている。

行政支援業務としては, 国内では化学物質調査会, 家庭用品安全対策調査会, 毒物劇物調査会, PRTR対象物質調査会, 化学物質安全性評価委員会, 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, 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学的懸念の閾値（TTC）アプローチの適用性などを研究している。令和6年度は関連する下記の5研究を行った。

（1）化学物質管理のための*in silico*毒性予測の利用推進と統合的リスク評価の基盤構築に関する研究

化学物質管理の課題解決に資する*in silico*評価手法の開発のため、既存化学物質情報を用いたAmes/QSARの試行準備を行った。反復投与毒性、生殖発生毒性のリードアクロスのケーススタディの開発に必要な候補物質の調査を行った。先行研究を基にPBKモデルを活用した予測の妥当性を評価した。[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

令和5年度に更新した生態毒性データベースを用いて、*in silico*手法の適用範囲と予測精度の評価を行った。国内環境中の検出頻度が高い医薬品について、その環境中濃度と無影響濃度に基づく環境リスク評価の事例研究を実施し、欧米の医薬品環境影響評価ガイドラインや国内法の環境リスク評価の諸制度と比較しつつ現行の医薬品環境リスク評価ワークフローの課題を整理した。[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の毒性と動態パラメータ値の収集を行った。注射剤曝露による毒性学的懸念の閾値（TTC）を算出し、その適用除外となる化学構造と想定メカニズムを提案した。[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

令和5年度に実施した事前学習トランスフォーマーの試行の準備を踏まえ、反復投与肝毒性予測のためのデータセットの構築及びキュレーションを行い、構築したデータセットと公開されている事前学習済みモデルを用いて事前学習トランスフォーマーによる肝毒性予測の試行を実施した。また、毒性予測の精密化に向けて毒性関連所見情報の収集及び統一化を行った。[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

最新の国際的なガイダンスの調査・分析に基づきリードアクロスの手順と不確実性の評価方法について取りまとめた。New Approach Methodology（NAM）を活用したリードアクロスの手法についての研究成果を統合して、食品健康影響評価へのリードアクロスの導入

に向け様々な留意点を考察し、考え方を提案した。[食品健康影響評価技術研究費]

2. 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」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6年度は、抽出物及び溶出物に関するQ3EガイドラインのSTEP1文書合意に向けた議論を行った。また、残留溶媒に関するQ3Cのモノグラフ改訂に向けた議論を行った。[医療研究開発推進事業費補助金]

また、「医薬品等の微量不純物管理のための分析法及び管理方法等に関する研究」において、分担研究として「ニトロソアミン類の許容摂取量とリスク評価法の検討」を行い、発がん性データが不足しているニトロソアミン不純物等の許容摂取量（AI）設定の手法と課題の検討を行った。化学構造から発がん性の強さの分類を行うCarcinogenic Potency Categorization Approach（CPCA）やニトロソアミンの変異原性を高感度に検出するとされるEnhanced Ames Test（EAT）試験条件等がガイダンスに導入されたことを踏まえ、評価スキームをまとめるとともに、ニトロソアミン不純物のAI設定に関する個別案件への対応を行った。[医療研究開発推進事業費補助金]

3. 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におけるテトラメチルアンモニウム＝ヒドロキシドの有害性評価及び雄ラットにみられた心重量低値の考察について、論文化した。[一般試験研究費]

4. 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。がんの治療抵抗性に関する分子ネットワークにおけるRNAウイルス感染制御分子について解析し、AIツールを用いた予測モデルの精度を向上させた。[科学研究費補助金（日本学術振興会）]

5. 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

2024年7月の家庭用品安全対策調査会において承認さ

れた長期影響の検討対象物質リストに掲載された9物質のうちの一つ、ポリヘキサメチレンビグアナイドについて、詳細評価における有害性評価値設定等の検討に資する毒性情報の収集・整理及び有害性評価値案の提案を行った。[厚生労働科学研究費補助金]

6. 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。抗がん剤耐性に関連する分子ネットワーク活性化状態予測モデルについて人工知能AIを用いて開発した。[一般試験研究費]

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

化学物質等を含む医薬品の有害性発現経路AOP298及びAOP379の開発及びAOPレビューを進めた。国際的に開発されているAOPのコーチングを進めた。[一般試験研究費]

8. 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相関性を解析するために、*in vivo*遺伝子突然変異試験から変異原性PODを算出して発がん性POD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]

9. 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

紙及びゴム製器具・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]

10. 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

EFSAの“Bayesian BMD (BMABMDR)”とNIEHSの“ToxicR”を解析ソフトウェアとして用い、二値データについてデフォルト設定や事前分布パラメータを変えた時のBMDL等の計算結果を比較した。[食品健康影響評価技術研究費]

11. 神経毒性・発達毒性試験代替法のAOP 開発研究

化学物質のグルタミン酸受容体結合からドレブリン減少を介して学習記憶障害へ至るAOP475をOECDに登録し、各エレメントに関する文献的エビデンスをAOP-Wikiデータベースへ掲載した。AOPコーチングによる開発を進めた。[(一社)日本化学工業会LRI研究費]

業務成績

1. 化審法の審査に関する支援業務

(1) 既存化学物質安全性点検支援

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

(2) 新規化学物質の評価に関する支援

化審法新規化学物質データベースに申請データ及び構造データを入力し、試験結果を基にした評価作業のサポートを行った。新規化学物質の審査の補助とするため、令和6年度は、96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6年度は、74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、2物質の有害性評価書案の作成を行った。

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

POPs条約において廃絶が予定されている化学物質が化審法の第一種特定化学物質の指定要件を満たすものかどうか事前評価を行うため、中鎖塩素化パラフィン（炭素数14から17までのものであって、塩素化率45

重量%以上のものに限る)、長鎖ペルフルオロカルボン酸(LC-PFCA)とその塩及びLC-PFCA関連物質、クロルピリホスに関する人健康影響に係る毒性情報の収集と整理を行うと共に、国内外の評価書を参考として有害性評価値の導出を行い、これらの解析結果を評価資料案として取りまとめた。

2. 既存化学物質のリスク評価の高度化に資する最新毒性情報収集

既存点検化学物質の試験報告書のうち5物質についての概要を英文化し、IUCLID形式のロバストサマリを作成した。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。OECD IATA Case Studies Projectでレビューされた皮膚感作のDefined Approachによる評価事例とその専門家レビューの概要、各国規制当局での受入に対するコメントを取りまとめた。

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28件を翻訳、公開した。
- 2) OECD TGについて令和6年度は7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6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区分を行うと共に、75物質の毒性情報を収集した。

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6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

食品安全委員会への諮問準備を目的とした合成樹脂製器具・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検討会を所内に設置した。事務局は安全性予測評価部におき、検討会座長が安全性生物試験センター長、他に食品添加物部、毒性部、病理部及びゲノム安全科学部で構成した。今年度は検討会の立ち上げ会と二回の検討会の中で、既存物質に係る食品健康影響評価依頼文書のフォーマット原案を検討後、三物質について評価依頼文書案の内容を議論した。また、曝露量にかかわらず注意を要する毒性影響とされる内分泌攪乱性について毒性情報調査に着手、昨年度までに実施した遺伝子突然変異試験(OECD TG488)の結果、又は事業者提供の未公開情報を考慮した遺伝毒性の再判定、さらに90日間反復経口投与毒性試験は毒性試験の情報が不足している物質について引き続き実施した。

7. 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6年度は、WHOの水質基準で国内の基準値や目標値と異なる評価がなされた物質や、日本国内では基準値や目標値の設定がない物質について毒性情報の収集整理や評価手法の整理を行った。

8. 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資機材に用いられている化学物質について水道水経由の長期曝露を考慮した毒性情報(遺伝毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、発がん性試験等)を収集し、安全性評価手法の検討を行った。