国立医薬品食品衛生研究所

創立１３０周年記念講演会

概 要 集

発行に際して

国立医薬品食品衛生研究所は前身の東京司薬場から数えて平成 16 年で 130 年が経過した歴史のある研究所であり、わが国の厚生行政を科学的な立場から支えています。一方、近年行政組織再編の流れを受けて、国立公衆衛生院及び国立感染症研究所からの一部振り替え、大阪支所及び医薬品医療機器審査センターの廃止、栽培試験場の（独）医薬品基盤研究所への移管など大きく組織を変えつつあります。更に数年後に府中市への移転が予定されております。

この様な変革の時期に、当所の業務内容を総括するとともに真に厚生行政に役立つ当所のあるべき未来像を論じ、今後の所の運営に役立てることは重要であると考えております。また、その論じた成果を単に所内の一部に留めておくのではなく、広く所外に公表し、フィードバックを求めることが必要であると考えられたことから、平成 16 年 12 月に創立 130 周年を契機とした講演会を開催いたしました。

講演会では、内山名誉所長（現（財）日本公定書協会理事長）からは当所の歴史的使命を中心に、早川副所長（当時）から当所の特色とも言うべき広範な国際協力活動について、さらに長尾から衛研の現状分析と将来展望が論じられました。また、研究業務の第一線で活躍している室長、プロジェクト長、部長から最近の研究活動のトピックが紹介されました。さらに国衛研の活動状況を具体的に調査し、その調査内容をパネル展示いたしました。

これらの講演及びパネル展示は当所関係者以外の方々に当所の現状と今後の方向性を把握していただく上で有効でありました。さらに当所所員にとっても今後の研究業務の方向性を考える上で貴重な材料となったと評価しております。

そこで、これらの講演記録及びパネル展示した資料並びに所内外からフィードバックとして求めた寄稿を「国立医薬品食品衛生研究所創立 130 周年記念講演会」概要集としてまとめることといたしました。

本誌が所内の研究者には自身の研究業務を再確認するための資料となることを期待するとともに、また、所外の方々には当所の活動に御理解をいただくと材料となれば幸いであります。

国立医薬品衛生研究所
所長　長尾　　拓

目次

1　国立医薬品食品衛生研究所　創立 130 周年記念講演会　講演概要

1.1　創立 130 周年にあたって　内山　充　---------- 1
1.2　国際活動等　早川 堯夫　---------- 13
1.3　ミレニアムプロジェクト　小澤 正吾　---------- 29
1.4　トキシコゲノムプロジェクト　漆谷 徹郎　---------- 35
1.5　食品の安全情報　山本　都　---------- 41
1.6　当所におけるユニット研究例
（N-ニトロソフェンフルラミンに関する研究）　合田幸広　---------- 49
1.7　現状および将来展望　長尾　拓　---------- 57

2　寄稿

谷村 顕雄　(71)、寺尾允男　(73)、首藤 紘一　(75)、斎藤 行生　(77)、
三瀬 勝利　(79)、戸部 満寿夫　(81)、林 裕造　(83)、黒川 雄二　(85)

中谷 比呂樹　(87)、井上 達　(88)、青柳 伸男　(89)、新見 伸吾　(90)、
花尻（木倉）瑠理　(91)、鈴木 孝昌　(92)、土屋 利江　(93)、徳永 裕司　(94)、
米谷 民雄　(95)、川崎 洋子　(96)、山本 茂貴　(97)、大西 貴弘　(98)、
丹野 雅幸　(99)、澤田 純一　(100)、手島 玲子　(101)、井上 和秀　(102)、
森川 馨、山本美智子、豊福 肇、山本 都、中田琴子　(103)、齋藤 充生　(104)、
菅野 純　(105)、大野 泰雄　(106)、西川 秋佳、広瀬 雅雄　(107)、Petr Grúz　(108)、
山田 雅巳　(109)、鎌田 栄一　(110)、飯田 修　(111)、中島 一登　(112)

3　資料

3.1　国立医薬品食品衛生研究所の役割（最近３０年間の組織・活動の変遷に関する統計・グラフ）　---------- 116
3.2　国立医薬品食品衛生研究所 130 年間の歩み（明治 7 年～平成 16 年）　---------- 121

長尾　拓　所長　　内山　充　名誉所長

国立医薬品食品衛生研究所
創立 130 周年記念講演会

開催日時：　平成 16 年 12 月 2 日　11:00～17:00　（受付 11:00~）
開催場所：　長井記念ホール　（東京都渋谷区渋谷 2-12-15　日本薬学会長井記念館地下 2 階）
（連絡先：03-3406-3326）

記念講演：　13:00～17:00

13:00~13:05　あいさつ　　長尾　拓　（国立衛研　所長）

13:05~13:45　創立 130 周年にあたって　　内山　充　（国立衛研　名誉所長）

13:45~14:25　国際活動等　　早川堯夫　（国立衛研　副所長）

14:25~14:50　休 憩

14:50~15:10　ミレニアムプロジェクト　　小澤正吾　（国立衛研　室長）

15:10~15:30　トキシコゲノムプロジェクト　　漆谷徹郎　（国立衛研　プロジェクト長）

15:30~15:50　食品の安全情報　　山本　都　（国立衛研　室長）

15:50~16:10　当所におけるユニット研究例（N-ニトロソフェンフルラミンに関する研究）　　合田幸広　（国立衛研　部長）

16:10~16:50　現状および将来展望　　長尾　拓　（国立衛研　所長）

パネル展示：　11:00~17:00

国立衛研の前身の東京司薬場は 130 年前、明治 7 年 3 月に創立されました。この年に、金星が太陽面を通過し、各国から観測隊が我が国を訪れました。

左の写真は、130 年ぶりに我が国で観測された金星の太陽面通過（2004 年 6 月 8 日）を経時的に記録した写真です（太陽の左下の黒点が金星、国立天文台天文情報公開センターより）。

問合わせ先：　東京都世田谷区上用賀 1-18-1 国立医薬品食品衛生研究所 庶務課庶務係
TEL 03-3700-1141（大代表）

漆谷徹郎　プロジェクト長

早川堯夫　副所長

小澤正吾　室長

山本　都　室長

合田幸広　部長

展示パネル

国立医薬品食品衛生研究所
創立 130 周年記念講演会
概要集

創立 130 年に当たって

国立医薬品食品衛生研究所　名誉所長　内山　充

私は昭和 49 年に入所いたしましたが、その年はちょうど創立 100 周年に当たっておりました。その後 20 年間奉職して 120 周年の次の年に定年退職しました。今日は、130 年の記念講演会でありますが、私以外の演者は全て国立衛研の現役の職員の方ですから、現在あるいは数年前までをも含めてお仕事の話を十分してくださると思います。私は長尾所長から、何でも良いといわれておりますが、130 年を大雑把に皆様方と一緒に振り返って見たいと思います。

とは言いましても、100 周年には立派な記念誌が発刊されておりそれ以前のことについて詳しい記載がありますので、私は主に 100 周年以降で、私がおりました時期に関する話でご勘弁いただきたいと存じます。話の中では、国立医薬品食品衛生研究所を国立衛試あるいは衛試と呼ぶことをお許しください。

130 年というのは長く続いた時の流れではありますが、その時その時に衛試に暮らした人間にとっては、自分のいた時期が 130 年の中のどのような位置づけになっているかということを考えて暮らしているわけではありません。しかし、あとになって見直してみれば、それなりの流れ、筋書きの中で、そのときに行うべきことを一生懸命にやっていたのだということが、職員あるいは関係者の方々には十分に思い当たることだと思っております。

外のロビーに年表が展示されており、大変よくできていますが、その年表には頭書きがついていないので、その頭書き、要するに衛試というのはどういう性格の研究所であって、どういうことを目指してこの年表にあるような仕事をしてきたのか、というお話を最初にさせていただき、それからあと半分ぐらいの時間で、主として 100 周年から今までの 30 年間について年次を追いながら、私の回顧談になってしまうかもしれませんが、なるべく衛試全体の動きに影響を及ぼしたようなことについての話をさせていただきたいと思います。

特に、引用した表の中に何人か個人のお名前、固有名詞が出てきます。その方々は私が、国立衛試の活動にどうしてもなくてはならなかった方々だと思ってリストアップしてあります。そういう意味でご紹介をしたいと思います。

名称と庁舎の変遷

所長からもお話がありましたが、1874 年に東京司薬場ができました。**表 1** には、名前が東京司薬場から 1887 年に東京衛生試験所に、1949 年に国立衛生試験所に、そして 1997 年に国立医薬品食品衛生研究所と変わったということをまず示しています。それから庁舎が、最初は日本橋馬喰町、それから神田和泉町、ここで昭和 20(1945)年 3 月の戦災で焼けてしまいまして、次の年に現在の上用賀に移ってきていることを書いてあります。

表 1

➢1874. 3. 27	東京司薬場	日本橋馬喰町
➢1887. 5. 31	東京衛生試験所	
➢1909. 5. 9		神田和泉町
➢1945. 3. 10	戦災焼失	
➢1946. 2. 15		世田谷区上用賀
➢1949. 6. 1	国立衛生試験所	
➢1974. 5. 18	100周年 記念式典	
➢1994. 11. 16	120周年 記念柱	
➢1997. 7. 1	国立医薬品食品衛生研究所	
➢2004. 12. 2	130周年 記念講演会	

1974（昭和 49）年に 100 周年の記念式典をやっております．これは常陸宮をお迎えしてのかなり盛大な式典でありました。120 周年には、記念として**図 1** のような柱（ポール）を神田和泉町の「鶴岡」という店の前の歩道に立てております。神田和泉町はわれわれにとって、始めての自前の城でした。城を築いたのはここからということになるわけですので、1994（平成 6）年 11 月に 120 周年記念として立てました。

図1

提供
薬事日報

創立以来不変の基本原則

さて、先ほど年表の頭書きといいましたが、最初に、どういったことを国立衛試はやってきたのか、やるべきだったのかということです。入所以来色々な文書あるいは先輩からのお話を通じて私なりに理解したものを**表2**に示してあります。

表2

創立以来不変の基本原則

- **国の責務の実施機関**
  - **国防、外交、エネルギー供給、標準設定、**
  - **国民の安全と生存権の保障（憲法第25条）**
- **厚生科学の研究機関**
  - **健康と安全の追求**
  - **利益、名誉の追求ではなく国の責任達成**
  - **・・・社会の安全、国民の幸福が最終目標**
- **社会的（行政）需要に応えつつ、科学的良心を失わず、学問的水準を維持する研究体制**

まず、国の責任というものがある。国防、外交、エネルギー供給、標準設定の４つが最も小さい政府を作るときの国の責務と言われていますが、憲法第25条に、国民の安全と生存権の保障が国の責任として書いてありますから、これも国の責務である、それらの実施機関として国立の研究所があるというのが第一の原則です。

それから、厚生労働省、当時は厚生省ですが、衛試は厚生省の厚生科学の研究機関でありますから、国民の安全と生存権の保障という国の責任を達成するために、健康と安全を目的とする研究を実施するであって、利益名誉の追求ではなくて、社会の安全、国民の幸福というのが創立以来の本所の責務であり最終目標となっています。

この最終目標は、創立以来変りの無いものです。そしてそれを一言で言えば、社会的な需要、言い換えれば、行政というのは社会的需要を代表しておりますから、行政的需要に応えつつ、科学的良心を失わず、学問的水準を維持する、ということが注文されていて、それを遂行できる研究体制を持っているのが創立以来の原則だということになります。

国立衛試の業務は

このような最終目標を持って行われていた業務というのは**表3**のように表されます。

表3

国立医薬品食品衛生研究所の業務は：

- **行政のLaboratory Arm　研究が業務**
- **国民生活の安全保障が最終責務**
  - **社会と無縁ではありえない**
  - **科学技術と人間との調和を目標に**
  - **薬・食・毒の物（性質）と理（働き）**
- **高い水準の知識・技術が無ければ不可能**
- **必要分野の常備体制は国の責務**
  - **何が起こっても対応できるよう**

ラボラトリーアームというのは外国に本所の業務を紹介するときに使っていた言葉ですが、行政の研究分野という意味ですね、「研究が業務」であります。国民生活の安全保障が最終責務、したがって、社会と無縁では絶対ありえないということ、それから、科学技術が目覚しい進歩を遂げますが、それが国民の幸福に役立つように、科学技術と人間との調和を目標にする、で、それをやるためには、われわれの取り扱う分野としては、薬品、食品と毒物、ここで毒物というのは化学物質全部を含みますが、薬・食・毒の性質と働きを十分に研究することが業務だということになります。すなわち、薬品学、薬理学、食品学、食理学、毒物学、毒理学（トキシコロジー）と呼ばれる研究業務だということになります。

ただし、こういう責任を持たされている以上、高い水準の知識技術がなければ業務遂行は不可能であり、しかも必要部分の研究が常に備わってい

るように「常備体制」が実は国の責任なのです。国が常備体制をもっていないとなると、これは危機管理が出来ていないということになります。衛試の業務というのは、大部分が危機管理であるといっても良いかもしれません。大小さまざま、重要性にはさまざまなレベルがありますが、必要分野については何が起こっても常備体制があるようにしておく必要があります。

いつも私が申し上げているのは、下手なサッカーチームのようにボールが挙がったところへ10人全部が集まるような体制ではいけない。目立つところにばかり目を奪われることなく何が起こっても対応できるように、必要分野の研究を疎かにしない常備体制が求められているということです。

研究展開の心構えは

衛試の研究業務の原則と内容についてお話しましたが、次に研究展開の心構えとして、私自身が常に強く感じていることを**表4**に書きました。

表4

研究展開の心構えは:
◆「善意の人が災難にあうのを防ぐ」ことにつながるように 品質評価、効果・毒性の検証、適正使用 安全確保・未然防止法開発
◆スコープを広く、固定観念を避け、価値観の多様性を 努力している限り無駄な研究はない
◆正確に影響予測、妥当な積極発言、責任ある説明

それは、「善意の人が災難に会うのを防ぐ」ということで、これは非常に重要なことだと思っております。ここで「善意の人」というのは、人を信頼している、良かれと思って行動している、身の回りの静かな幸せに満足している等々の普通の人びとを指します。善意の人が災難にあった事件を見るたびに、私はまことにやりきれない、非常に強い憤りを覚えるので、これは極めて普通だと思いますが、善意の人が災難にあうのを防ぐという心構えは重要なことと思います。

そのためには、品質評価、効果・毒性の検証、適正使用とか安全確保とか未然防止の方法を開発することに努力をすることです。その実施に際しては、視野（スコープ）を広く持ち、環境や人間に配慮し、固定観念を避けて価値観の多様性を持つことが必要です。これは何が起こっても対応できるようにということと、頑なな評価をせずに研究の発想を伸ばすためです。今役に立たなくても将来必ず役に立つ、努力している限り無駄な研究はない、最終目的を認識して努力している限り無駄な研究は決してないと、それぞれの研究者は思っていなければなりません。

さらに、正確に影響を予測して必要なときには妥当な積極的な発言をする、ロビーの展示パネルを見ると色々な事件のときに色々と対処して行った業務が書いてあります。多くの事例で、衛試の発言あるいは研究によってそれが沈静したという経験がありますが、妥当な積極発言が必要です。このごろ盛んに言われている風評被害を起こさないということは重要なことです。ただし責任ある説明であり、売名でない「妥当な」ということが大切な前提です。

行政業務や試験検査との関わり

ここでちょっと行政研究との関係に触れたいと思います。国立研究所は行政と直結していますから、行政から依頼される試験や検査があります。衛試にも行政研究は付き物ですが、行政業務とか行政試験検査との所員の関わり方を見ていると**表5**のように二つあります。頭から避ける人がいる、それと反対にむやみに没入する人がいる。もちろんこの中間の人が多いのですよ、でも傾向としてはこの二つになる。

国立研究所で行政業務を頭から避けるのは、ややもすると義務の放棄だと考えられるかもしれませんが私はそうは思いません、頭から避けるのは権利の放棄であると思っています。なぜかというと、「勿体無いことだ」と言いたいのです。社会ニーズや問題点というのは行政の中に全部詰め込まれています。行政ニーズというのが社会ニーズでありますから、研究課題の発掘には極めてよいリソースとなります。これを生かして特長ある研究展開ができるはずなのに勿体無いなという感じがするのです。

表5

行政業務や試験検査との関わり

◆ 頭から避けるのは・・・もったいない
・・・権利の放棄、血税の浪費
・・・社会ニーズや問題点の把握、研究課題の発掘に生かし、特徴ある研究展開が出来るはず

◆ むやみに没入するのは・・・みっともない
・・・義務の放棄、権力志向、隠れ蓑、猿真似
・・・研究者であることを忘れず、研究成果を行政の近代化・合理化と、国民生活改善に生かすべき

反対に、むやみに没入するというのは傍から見ると「見っとも無い」。自分は研究者なのです。行政官では勿論ありません。むやみに没入するのは、研究者であるという仕事を放棄しています。研究者であることの方が大きい義務なのです。それを放棄して、行政というのはそれなりの権限を持っていますから、権力志向になったり、あるいは没入していることを本来の研究上の無能力や研究義務を放棄する隠れ蓑にしたり、あるいは研究者でありながら企業を行政指導するなど行政官の真似事をして喜ぶようではいけません。

研究者であることを忘れず、研究成果を行政の近代化合理化と国民生活の改善に生かすべきであろうと思います。研究成果無しで行政のことを云々し、行政の代弁者のごとく国民生活や企業活動に関して口を出すのは研究者として取るべき態度ではありません。

以上これまでが、国立衛試の役割、性格、特色等の概説でありまして、外のロビーに展示された年表の頭書きになる部分になろうかと思います。

30年間を概略３つに区分する

さて、これからしばらく、時期を追って過去を振り返ってお話をしていきたいと思いますが、どうしても私の在職した20年間が中心になってしまいますことはお許し願います。また、今日お集まりの先輩諸氏にとってもその頃のことは関心を持っていただけると思います。

先ほど述べましたように、昭和 49 年には創立 100 周年の大きな記念祭がありました。実は創立 85 周年にも記念会をやっております。ここにおいての先輩方はご存知かもしれません。昭和 34 年ですが 85 周年の記念パーティーをやっています。しかしそれはあまり大きく記録には残っておりません。

昭和 49 年が創立 100 年、そして本日が創立 130 年、この 30 年間をざっと見まして表 6 に挙げましたのは、衛試自体の組織の変化であります。安全性生物試験研究センターが昭和 53 年にできております。つくば薬用植物栽培試験場もその次の 54 年に新築開所されております。行政機関等の移転の計画、これが閣議決定されたのが昭和 63 年、移転先を決めたのが 64 年です。そして厚生省試験研究機関の一元化というのが平成 5 年です。医薬品・医療機器審査センターが衛研に付置されたのが平成 9 年ですね。そして大阪支所が来年にかけて基盤研へと改組されるということになっています。

表6

－昭和49(1974)－	**創立100年**
安全性生物試験研究センター	昭和53(1978)
つくば薬用植物栽培試験場	昭和54(1979)
行政機関等の移転計画	昭和63(1988)
厚生省試験研究機関の一元化	平成 5(1993)
医薬品・医療機器審査センター	平成 9(1997)
大阪支所改組（基盤研へ）	平成16(2004)
－平成16(2004)－	**創立130年**

こうやって見ますと、ちょうど 10 年ごとに表 6 のカッコで分けたように区切ることができます。組織変遷から見ても、衛試の最近の 30 年間には、初、中、後と 3 つの時期があるなという感じを、私自身は持っています。

初期より前のこと

まず初期に入る前の話になりますが、表 7 にいくつかの事例を挙げました。長尾所長はご挨拶の中で黄変米事件とアンプル風邪薬事件に触れておられました。このように出来事についての例を挙げると、これが抜けているとか、他の例のほうが適当だとか言うお叱りを受けることがあるのですが、これは個人の関心の度合いによって選んでいるわけですから単なる代表例としてご覧ください。

表7

昭和30(1955) ヒ素ミルク事件 12,159名
30－43 カドミウム中毒 116名認定
28－40 メチル水銀中毒 1,360(水俣)566(新潟)
昭和36(1961) サリドマイド事件 1,200名
昭和43(1968) PCB油症 1,929名
昭和45(1970) スモン 11,127名

食品添加物規格、環境汚染監視、食品・薬品の安全確保、医薬品被害救済の体制整備が進んだ

昭和49(1974) 創立100年
AF-2の発がん性証明
水島石油コンビナート汚染
WHOよりJelinek(FDA)来訪

それで、昭和30年代の初めに砒素ミルク、それから10年ぐらいの間にカドミウム中毒とメチル水銀の中毒事件が起こっております。ここにわざわざ人数を書きましたが、後ほどこの人数に関係ある話が出てきます。この人数は死者というわけではありません。被害者という意味です。昭和45年のスモン、これは被害者の数としては相当多いですね。

私は先ほど、善意の人が被害に会わないようにしたいといいました。善意の人が被害に会うのを見るとまことにやりきれない。この砒素ミルクというのがまさにそうです。赤ちゃんに良かれと思って飲ませたミルクに毒があったということですからこれはまさにそのとおりです。サリドマイドも似たようなことになろうかと思います。スモンもこれは整腸剤ですから、使い方が悪かったとはいいながら、使った人の気持ちを考えるととても耐えられない思いがします。このようなことが起こっておりました。

昭和49年の創立100年に来るまでに、わが国ではありとあらゆるといっても良いぐらいの中毒事例が起こっています。日本は、科学技術の進歩と人間との調和が取れない状況で、公害、薬害、食害の大国だったわけです。それらに対する対応の結果として、食品添加物の規格が設定され、環境汚染の監視が進み、食品・薬品の安全確保のための研究が拡充され、医薬品被害救済の体制整備が行われました。ですからこの頃の衛試は受身ではあったかも知れませんが大変なご努力をされた時代だったと思われます。

初期10年

昭和49年のことを表7の下部に書いておきましたが、昭和49年はAF-2の発がん性が証明された年です。これは安全センターの大きな功績だと思いますが、それにより直ちにAF-2が禁止され鎮静いたしました。また、岡山県水島コンビナートからの石油漏出事故がありました。これは処理に半年以上かかり、魚介類などに影響が出た大掛かりな環境汚染の事例でした。さらに、FDAの食品担当官のJelinekがWHOから派遣されて来ました。日本の食品汚染対策の実態を調査に来たのです。これをきっかけとして、その後初期10年の間に食品汚染モニタリングのFAO/WHO関連の国際協力が始まります。

表8

- 防黴剤OPP・・・現場検知 50
- 食品の成分規格の嚆矢 即席めん中の油脂 51
- FAO/WHO食品汚染モニタリング計画 52
- 全国衛生化学技術協議会の再発足 52
- 地方衛研の協力：井上裕正氏、國田信治氏
  上田雅彦氏、樫本隆氏、楢府直大氏、堺敬一氏
- 定量的リスクアセスメント始まる
- 安全性生物試験研究センター設立 53
- WHO/IPCSが`78WHAにて提案 53 開始 55
- UNEP/IRPTC、食品汚染ﾓﾆﾀﾘﾝｸﾞﾃﾞｰﾀ46万件 54
- つくば薬用植物栽培試験場完成 54

表8にはその後の幾つかの出来事を挙げました。昭和50年には輸入レモンの防黴剤オルトフェニルフェノール（OPP）の事件が表面化しました。OPPは今では食品添加物に指定されていますが、当時は無許可添加物で、毎日のようにサンプルが持ち込まれ、簡易発色検知法を開発して対処し、輸入レモンが大量に破棄されたものです。即席めん類の過酸化油脂による被害から、食品の成分規格がこの時期から始まったことも間違いありません。

先ほど申し上げたJelinekが来たおかげで、FAO/WHO合同食品汚染物モニタリング計画が昭和52年から始まりました。私は、1978（昭和53）年のWHO総会（WHA）に3週間ほど出張しましたが、その時IPCS（国際化学物質安全性計画）が総会に提案されて採択されました。それを持ち帰ってわが国も昭和55年からのIPCS活動に加わっ

たということです。UNEP（国連環境計画）のIRPTC（有害性化学物質国際登録制度）も昭和54年の開始です。

先にも述べましたが、安全センターの発足が昭和53年ですが、この頃から安全性評価にリスクの考え方を導入するようになって来ました。定量的リスクアセスメントの試みが行われるようになりました。当時私は食品部長でしたが、病理部長や療品部長らとともに検討を重ねたものです。

全国衛生化学技術協議会

ここで、全国衛生化学技術協議会のことを申し上げます。今でも国立衛試は全国の地方衛生研究所と連絡を取りながら、この協議会を毎年やっておられると思いますが、昭和52年はこの協議会にとって再発足という意味で重要な意味のある年です。実は昭和49年、衛試に奉職した年の夏に新潟県衛研を訪問する機会を得ましたが、その時、新潟県衛研の篠川至所長から、それ以前10年ほど前からあった衛研技術協議会が、地方衛研の所長さんの間で甚だ評判が悪いということを聞かされました。なぜかというと国立衛試が各衛研の化学担当者に直接声をかけて呼び出して毎年勝手に会をやっており、衛研の所長には何の挨拶もなし、偶々地元の所長が会場に赴いたが入場も断られる有様だったそうです。

お話を聞くと確かに良くないと思われる点が多かったので、この年から数年をかけて、主だった地方衛研の所長の方々と相談を重ね、昭和52年から新しく地方の衛生研究所長の全国協議会と国立衛試が共同で行うという現在の形に変えて再発足したのです。その後はこの協議会も各都道府県の衛研所長が交代で、各地回り持ちで主催をしてくださるようになりました。現在もそのようになっていることと思います。その時期以降は、日常業務の上でも地方衛研の全面的な積極的な協力がえられるようになりました。

昭和52年の再発足第1回の会は、通算第14回ぐらいに当たると思いますが、福井県の松田漸所長にお願いして福井で開催しました. 松田所長は、全国で下から何番目かの小県で何故第1回をやらなければならないのか、と言っておられましたが、実は福井は私の故郷なので私自身がこれにこだわっているとお話したところ快くお引き受けいただくことができました。

地方衛研で忘れられない人々

表8の中にお名前を書きました井上裕正先生は愛知衛研所長で、長い間地方衛生研究所全国協議会の会長をなさった方です。それに引き続き大阪の國田信治所長が会長をおつとめになられましたが、このお二人で昭和52年以降14年間ほども地方衛研のリーダーをおつとめになられ、国立衛試を極めて好意的にサポートして下さいました。いくらお礼を申し上げても言い切れないほどにお世話になったと私は考えております。

その当時は所長さん方と同時に、化学担当の技術者にも地方衛研で確かな実力を持って立派に業績を上げておられ、衛試の仕事に全面的に協力あるいは時には指導してくださった方々がおられます。高知の上田雅彦さん、大阪の樫本隆さん、愛知の楢府直大さん、宮城の堺敬一さんその他の方々です。これらの人たちの実績が立派でしたからJelinekの報告にも日本のことは非常に良く書いてありました。

FAO/WHO合同食品汚染物モニタリング計画が始まってから、少しさかのぼってデータを集めようとなったとき、これらの地方衛研のデータが非常に役立ちました。昭和54年にはすでに46万件のデータが集まって統計処理されております。勿論その後も毎年全国からデータは集まり、食品汚染物の年次推移は極めて確かなものとして集計できる体制になったわけです。

国際協力

国際協力は、早川副所長が後ほど詳しく話されるので私は全体から受ける感じについてだけ申し上げますが**表9**のような印象を持っております。

表9

国際協力

- JICA技術協力　1970年代より
- 国際機関を通じたデータの提供、評価、共同試験　昭和50(1975) 頃より
- 政府機関の交流、協議　平成年代 1989 頃より
- 個人参加と機関参加

私が100年祭から少し後になったころに、当時の執行部の先生に、衛試も国際協力を大いにやらなければいけませんねと申し上げたところ、すでに立派にやっているよというお返事をもらいました。その大部分はJICAの技術協力でした。JICAを通じた途上国への技術協力は非常に古くから活発に行われておりました。もちろん現在でも続いております。当時はテユニジア、ブラジル、インドネシア、タイ、韓国、中国など、多くの国との技術協力があり、職員の派遣や技術者の受け入れが行われていたようです。

その次の時代、30年間の中期にかけてはWHO、FAO、UNEP、OECD、ISOその他の国際機関や組織を通じた共同作業、データの提供評価が盛んになった時代だと思われます。これらはもちろん機関参加ですが、そのほかに個人参加もあります。個人参加を探れば、当時の下村孟所長が長い間UN（国連）の麻薬統制委員会のメンバーとして活躍されたことが特筆されるでしょう。また、JECFA（食品添加物）JMPR（農薬）その他の国際基準設定などに個人の資格で参加された方は多いと思います。

その後現在につながる最後の10年間は、ICH（日米EU医薬品規制国際調和会議）やPDG（薬局方国際調和会議）のように政府機関相互の交流や協議が始まった時代になっているということができましょう。国際協力も時代に即応した様変わりが見られます。

中期10年

100～130年の中期に当たる時期のことを表**10**に書きました。中期の時代はその前の初期10年に比べますと問題点が間違いなく大きく変わってきたという印象をもっています。

実は、衛試報告100号が初期の最後に出ております。2冊に分かれて例年より詳しく記事が作られています。

エイズ患者の認定第1号が昭和60年です。ちょうど中期の始まりですね。チェルノブィルの原発事故が61年です。スリーマイルスの原発事故というのが前にありましたけれども、チェルノブィルは食品等に広く汚染を起こしたので、より大きい問題となりました。薬害エイズと原発事故はその後の社会的関心を象徴する出来事であります。

表10

- **衛試報告100号（創立108年）** 57(1982)
- **エイズ患者第1号認定** 60(1985)
- **チェルノブィル原発事故** 61(1986)
- **レギュラトリーサイエンス提唱** 62(1987)
- **79行政機関等の移転 閣議決定** 63(1988)
- **府中市基地跡（川田公平氏紹介）を移転先に** 01(1989)8月24日公表
- **厚生省7研究機関の一元化** 05(1993)
- **シンボルマーク作成、英名をHealth Scienceに**
- **ソリブジン事件** 05(1993)

中期は、国立衛試の名称や庁舎の変更というような基本問題が提起された時期でもあります。国立研究所のあり方、役割、独自性等が問われる時代になったともいえるでしょう。私が、衛試の存在意義について、自他ともに認識を深めるために、レギュラトリーサイエンスを提唱しましたのが1987（昭和62）年です。これは後ほどまた触れます。

府中移転

政府の閣議決定として79行政機関の移転か決まりましたのが昭和63年ですが、移転先を次の年、すなわち平成元年の8月までにどうしても決めるように厳しく言われました。場所の選定は各機関の責任で行うこととされました。その頃私は副所長でしたが、これには非常に苦労しました。各機関とも大変な努力をしたことと思います。努力といってもどうやって努力したら良いか実は分からないわけです。移転先を探すということは、不動産屋に言って探しても見つかるわけではなし、所員からも心当たりの空き地を知らせてもらっていくつも調べましたが全て不調に終わりました。非常に難しい作業を各機関全部おやりになったのです。

最終的には私どもは府中市の米軍基地跡になりました。府中市というのは79行政機関の移転先の中で都心から最も近いのです。これが良かったどうかは今でも議論のあるところかもしれません。当時も、誰が決めたのか、何故選んだのかなどと言われました。しかし、府中に決めなければ、国立衛試はつくばか三島か上総アカデミアパークあたりに移転が決まっていたことでしょう。それら

の場所からは盛んに誘致を受けましたし、薬務局からは、どうしても見つからないのならば、つくばに決めるといわれていましたから。

川田公平氏

府中市は条件としては非常に良いといえるのですが、これはかなりの偶然で決まりました。このときにお世話をしてくださったのが川田公平氏であります。川田さんは食品部の室長でしたが、私が49年に食品部に来る前にすでに退職され、明治薬大に移られた方です。この方は時々衛試にお見えになっておられましたが、この移転問題が膠着状態になっていたときにたまたま私のところにお出でになって、この方の息子さんが府中市の職員でおられ、府中には大きな米軍基地跡が残っていることを教えてくださり、紹介してくださいました。それで私は、厚生省に申し出る締切り数日前の土曜日だったと記憶しておりますが、直ちに府中市に出向き企画調整部長にお会いして資料を集め、衛試に戻ってその日のうちに決めさせていただきました。府中市も極めて迅速に対応してくれましたので幸いわれわれの移転先になりました。全機関の移転先は1989（平成元）年8月24日に公表されております。

川田さんはその後、私どもが府中市の基地問題特別委員会で業務内容等の説明をしたときなども、お体の具合の悪い中を委員会の傍聴にお見えになったりして親身にご心配をいただきました。ご配慮に心からお礼を申し上げたいと思います。

研究機関の一元化

それからあとが厚生省研究機関の厚生科学課への一元化、これが1993（平成5）年ですね。皆さんが今使っておられる衛試のロゴマークを作ったり、英語の名称をHygienic ScienceからHealth Scienceに変えたり、さらにその後、衛試の旗を作ったのがこの一元化の時期をとらえたものです。旗は大小あります。早く大きい方を府中の新庁舎の玄関前に高々と掲揚できるようになって欲しいものです。

同じ年にソリブジン事件が起こって、医薬品の適正使用、ならびに患者の安全確保に関する新しい大きな問題が提起された年でもありました。

レギュラトリーサイエンス

私が副所長を拝命した1987年に『レギュラトリーサイエンス』を提唱したと先ほど申しましたが、この話をすると長くなります。しかし全くしないというわけにもいかないので、**表11**を1枚だけ見ていただくことに致します。レギュラトリーサイエンスとして一体何を提唱したのかです。

ひとつには、科学的な行政規制が行なわれるように、行政規制の支援・合理化のための科学を一生懸命にやろうということです。しかし、既存の科学とやり方を変えないといけない、アプローチと価値観の違うものを作らなければだめだということです。具体的な違いについては、別の場所に散々書きましたので今日は説明を省略します。

表11

レギュラトリーサイエンス(RS)とは

- **行政規制の支援・合理化のための科学**
  最も理解しやすいRSの機能・・・科学的行政規制
  ただし既存の科学と異なる目的、アプローチ、価値観が必要
- **科学技術を最も望ましい姿に調整する科学**
  適正な評価により、科学と人間との調和を実現する科学 ・・・ 評価科学、適正規制科学
  この科学は、医薬品・食品・環境化学物質に関して、広い適用の場を持っている

次に、科学技術を最も望ましい姿に調整をする、科学技術がどのような意味を持ち、人間や社会にどのような影響を齎すかをきっちりと判断して、科学技術を正しく評価するという学問が、科学として存在するという主張です。そしてこの科学が衛試の独自性であり、現代社会に必須の科学であり、医薬品・食品・環境化学物質に関して広い適用の場を持っているというのが、今から17-8年前の主張だったわけです。

後期10年

3つに分けた最後の10年間です。この時期に関しては前にも申し上げたように私は衛試の動きについてあまり詳しくは知らないのですが、**表12**に書きましたように、最後の10年間は、汚染とか事故は前の20年に比べると著名に減ってきております。しかし、ソリブジン、薬害エイズ、それに東海村の臨界事故が起こっています。この時代、医療事故が非常に重要な問題になってきました。医薬品については、適正使用と生物由来有害物が

今後も問題として取り上げられるでしょう。

元来、科学技術が際限なく発展して歯止めが利かなくなったら、何が人間に一番大きな影響を与えるかといえば、それは医薬品と原子力なのですね。原子力は目で見ても見えない放射能を出してそれを防御できない。防御法はありますが常時防御はできない。そういう意味で善意の人たちが被害にあう可能性が大きい。医薬品は、最終的に使う患者が選ぶものではありません。医療関係者すなわち医師が処方し薬剤師が調剤する。患者はそれを全面的に信頼して飲むだけということです。それで、それが原因で事故が起こるとなると、これまた善意の、というか患者の信頼を全く裏切ることになるという感じが致します。

医療事故対策と原子力安全の管理、この二つが代表例ですが、科学技術が進歩すればするほどいくつもの大きな問題が、社会的論争を呼び起こすことになると思います。科学無しには解決できないが、科学だけでは解決できない社会的論争、これがこの 30 年間の最後のところに芽を出してきた大きな問題点であり、これがわたしがお話したレギュラトリーサイエンスという科学の必要性をさらに大きくクローズアップするものだと思います。

事故原因を見極めて対処

品質とか安全性の確保は衛研の目標とするところですが、これらに関する違反や事故の原因は必ずしも一律ではありません。**表 12** の下部に書きましたように、無知と過失と虚偽があります。

表 12

最近の10年：汚染と事故は著明に減少したが・・・

- ソリブジンと薬害エイズと東海村臨界事故に象徴される 医療事故（適性使用と生物由来有害物）と原子力安全の管理
- 雪印乳業エンテロトキシン事故（2000） 13,420名に見る企業の自己責任（HACCP, GMP）の欠如

品質や安全上の違反や事故の原因を峻別

- ✧無知
- ✧過失・誤認 To err is human, to forgive divine
- ✧故意・虚偽 ・・・ 資格無し、廃業が当然

実は昭和 30 年のヒ素ミルク事件はまさに無知で起こっています。製造の過程で品質を色で判断してラベルをつけたというような事情ですから無知で起こっています。無知な人に担当させた管理者の責任が重いということです。医療事故や原子力事故は過失や誤認で起こっています。過失・誤認には盛んに言われますように、「過ちは人の常、許すは神の性（さが）」であり、二度としなければ神様が許してくださるということで、「決して二度と起こさないようにします」という弁明を信用して社会はこれを許しています。ところが、故意・虚偽というのは、知恵や能力がないわけではないし、過失でもない。うそ偽りが原因で事故が起きたとなると、それはすでに社会活動としての仕事をする資格がないことを意味します。二度と起こさないという弁明は通用しません。

表 12 の２番目に書きましたのは、皆様ご存知と思いますが 2000 年に起こった乳製品のエンテロトキシン事故です。被害者は 13,420 名です。日本で起こった食中毒の中で最大の被害者数を出しています。それが実は企業の自己責任の欠如から起こっているということでこれは非常に特異的な事例です。HACCP は食品の安全性を確保するための製造工程管理として企業自らが公に対して行なった約束事ですが、それを怠ったのは嘘をついたことになります。その後、別の企業においても表示の虚偽とか、牛肉の処理関係での虚偽申告とか、金融機関のデーター隠蔽とか、ディーゼル排ガス中の粒子状物質処理装置の性能捏造とか、が頻繁に起こりましたね。このような表示の偽りとか、故意の手抜き隠蔽、怠慢というのは過失と違って「二度と致しません」といわれても信用できない気が致しますし、社会ももっと厳しく対処すべきだと私個人は考えています。

表 13

科学技術に関連して生じる社会的論争（医薬）

- 研究開発自体に含まれる倫理的・道義的・宗教的要素
  ――遺伝子診断・治療、再生医療
- 医薬品の安全確保と経済的優先度の対立
  ――先進医療、高齢者医療、コストベネフィット
- 医薬品の適正・不適正摂取によるヒトへの危険な影響
  ――リスクベネフィット（劇的有効性と頻発する副作用）
- 個人の選択の自由と共同体の目標との軋轢
  ――タバコ問題、ジェネリック医薬品の使用
- その他 ――調剤事故、患者の便益

身のまわりの社会的論争にもアンテナを

後期10年間は、科学技術の進歩に伴い社会的論争が増えると申しましたが、医薬品だけに限ってみても、**表 13** に見られるように遺伝子治療や再生医療に関して研究開発自体に色々な問題が含まれています。

倫理的、道義的、宗教的要素が含まれるということで日本国内はもとより世界各国で多くの議論がなされています。安全確保と経済的優先度は本来農産物の生産向上と残留農薬の危険性のバランスについていわれている問題です。医薬では生産性を挙げるために質を落とすとか安全性を軽んじると言うことはありえませんが、高度治療や高価な医薬品と医療費抑制との関連が逆の関係で取り上げられます。不適正使用による人への危険な影響は、われわれがこれまでもこれからも宿命的に負っている問題点でしょう。個人の選択と共同体の目標との軋轢は、ジェネリック医薬品の使用とかタバコ問題などが典型的です。このような社会的論争が最近は増えてきております。このような事に関しても衛試は、しかるべき対応をし、発言をしなければならないことになろうかと思います。

国内外でのレギュラトリーサイエンス概念の動向

このような科学技術をめぐる社会的論争が増えてきたために、レギュラトリーサイエンス的な概念が国内外で取り上げられるようになってきたと先ほど申しましたが、最近の数年間に**表 14** に挙げたようにその動きが目立って来ました。Institute of Regulatory Science は1985年に設立され1986年にアメリカの NPO になっておりますが、その活動についてわが国では良く知られておりません。

表14

国内外での動向

- Institute For Regulatory Science (Columbia, MD) 1985設立、1986 NPO 認可
- Jasanoff, Sheila: Science advisers as policymakers, Harvard University Press (1990)
- 「現代社会と知の創造」Michael Gibbons 小林傳一監訳 丸善ライブラリー 241 (1994)
- 技術と社会の適正な関係を支える政策課題の調査研究報告(財)政策科学研究所(1999)
- 科学技術社会論学会(STS学会) 設立 (2001.10)
- 科学論の現在」金森修、中島秀人編、勁草書房 (2002. 4)
- 日本薬学会 レギュラトリーサイエンス部会設立 (2003. 3)

それよりも、Jasanoff という人がここに書いた本の中でレギュラトリーサイエンスという言葉を使っておりまして、それを読んだわが国の科学史学者や社会論学者が、急にレギュラトリーサイエンスを新しい概念として国内各方面で紹介するようになりました。

小林信一氏の訳された Michael Gibbons の著書、これはなかなか難しい本ですが、この中にモード2という概念が紹介されていて、今までは前ばかり向いて開発に邁進していたモード1の技術開発を、これからは社会や人間との調和を考えに入れて行わなければならないということで、レギュラトリーサイエンスと同じことがモード2という概念で紹介されています。通産省（今の経済産業省）関係で技術と社会の適正な関係を支える政策課題の調査研究というのが始まったのが1999年です。科学技術社会論の学会ができたのが2001年です。また、「科学論の現在」という本の中では、レギュラトリーサイエンスが欧米の科学史的視点からが詳細に紹介されています。欧米では規制科学の面が強調されているが、日本では規制のほかに調整・評価という独自性のある概念を含んで古くから提唱されていたとして、私のレギュラトリーサイエンスをかなり丁寧に説明してくださっています。長尾所長のご尽力で薬学会にレギュラトリーサイエンス部会ができたのが2003年であります。

国立衛生試験所（国立医薬品食品衛生研究所）のあゆみのまとめ

今まで申し上げましたような目的と方針の下に、国立衛試は運営され活動してきたと考えております。今後もおそらくそうであろうと思われます。そしてそのあゆみを最後の**表 15** にまとめました。

表15

国立医薬品食品衛生研究所のあゆみ

- **国民の健康と安全を衛(まも)るための**
  品質、有効性、安全性の果てしなき追求
- **適正・妥当な行政規制、開発管理、現場適用の**
  科学的正当性判断の根拠を得る
- **医薬品・食品等により生じる諸問題の解決に**
  あらゆる科学的アプローチを学際的に総合して、的確に予測し対処する
- **産業活動も研究活動も教育活動も、社会や人間と無縁ではありえない**
  研究所の使命も、活動も全く同様である

まず、国民の健康と安全を守るための、品質、有効性、安全性の果てしなき追求であります。衛試のロゴマークをご覧いただきますと3本の白い線が上端に向かって延びていますが終点は見えません。3本の線は品質、有効性、安全性を意味し、そして終わりなき追求を示しています。

このロゴマークは画家の江田豊氏に作っていただいたのですが、最初は丸い形で、しかも品質や安全性の追求はなかなか難しいのでくねくね曲がった道のりで表すアイディアを持って行ったのですが、なんだか温泉マークのようになってしまい、結局このような菱形に作ってくださいました。非常にすっきりしてよいと私は思っていますが、今でも楕円形の方が良かったという所員もいるそうです。楕円形が欲しければもう一つ作ればよろしいのです。

次に、科学的正当性判断の根拠を得るための研究をやっています。行政に関しては適正・妥当な行政規制ができるように、企業活動においては正しい開発管理のために、さらに医薬品や食品を医療や生活の場へ適用する際の国民の健康と安全の保障のために、必要な科学的根拠を追求します。

次が、医薬品食品等に関して起こってしまった諸問題の解決、これもどうしてもやらなければならない。あらゆる科学的アプローチを学際的に総合して的確に対処することです。言葉としては簡単に言えますが、問題に当たった人は大変な研究努力を必要とします。また優れた判断力と管理能力がなければなりません。勿論部の壁を越えての協力体制も必要です。実は本日の話の中に、私の現職時代に起きた事例とその解決のための対応研究の苦労についてはほとんど触れませんでしたが、そのような場合にお世話になった職員は沢山おられます。改めて御礼を申し上げたいと思います。

結局、産業活動も研究活動も教育活動も社会や人間と無縁ではありえないのです。衛試の使命も活動も全く同様であるといえると思います。

現在、世の中は実益につながる基礎研究に重点的に関心が集まり研究予算もその方面に重点的に配分されるような状況が続いています。先端研究や先端産業は確かに華々しく、国益にも社会資産の増大にも寄与するでありましょうが、そのような研究を心置きなく遂行できるのは、その基盤を支える生活と環境の安全確保や科学技術と人間との調和が保たれているお陰だということを、高度先進科学者が全く気づいていないように見えるのは残念なことです。

何が起こっても対応できるように、必要分野の常備体制をもち安全確保や社会的調和を科学的に行うには、どれほど多くの努力と研究と費用が必要であるか、なかなか説明のしにくいところに国立衛試の悩みがあることと思います。ともすると軽視されがちな安全確保や科学と人間の調和を支えるのが、われわれに与えられた天職とわきまえて、怠りなく努力を続けることにより、日本の国民の幸福と先端科学の発展を守る大切な役割を、今後も果たすことができるように期待します。

以上、駆け足でありましたけれども、国立衛試のこれまでの考え方と実績状況をご理解いただければ大変幸いと思います。ご清聴有難うございました。

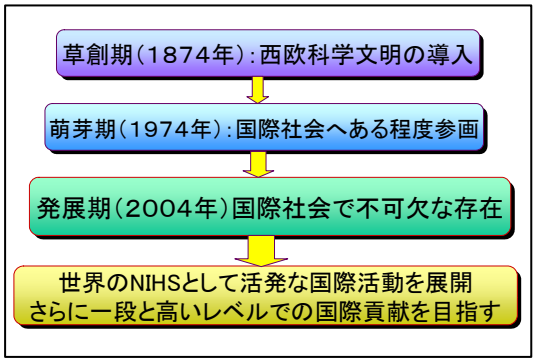
国立衛研の国際活動等

国立医薬品食品衛生研究所　副所長　早川堯夫

はじめに

創立 130 周年記念にあたり、100 年から 130 年に至る 30 年間の国立衛研（NIHS）の国際活動等について紹介する。

国立衛研の 100 年史をひもとくと、冒頭に、西洋科学文明の導入という記述がある。つまり、国際社会との関わりで言えば、設立当初、すなわち国立衛研の草創期は、西洋科学文明の導入に努め、不良医薬品の排除にあたろうということであった。そのような時代から 100 年を経た 100 年史をみると、その当時の国際活動に関する記述が 10 行程度あり、国際社会へある程度参画していた様子がうかがえる。それからの 30 年は、発展期とも言える。30 年間での医薬品・医療機器の品質・安全性分野、食品や生活関連化学物質の安全性分野などでの国を代表する飛躍的な活動により、国立衛研は国の機関としても、国際社会でも不可欠な存在となり、これからも、世界の NIHS として活発な国際活動を展開しつづけること、さらに一段と高いレベルでの国際貢献を目指すことが期待されていると考えられる。



１．国立衛研の国際活動のジャンル

国立衛研の国際活動をある種のジャンル別に分けてみると、例えば、医薬品・医療機器、食品、生活関連化学物質分野における

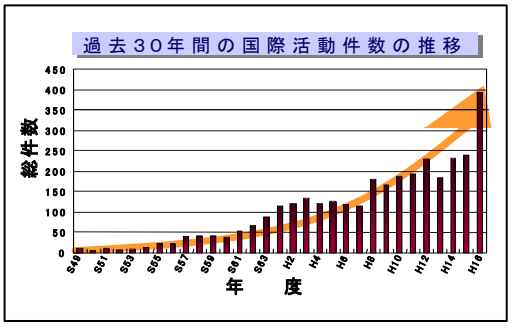
- 研究活動成果の公表や学会活動等
- 国際協力・支援活動
- 国際機関における活動
- 国際ガイドラインや各種基準の作成
- 国際共同研究
- 本邦における各分野の活動の国際会議での紹介

といったさまざまなジャンルが挙げられる。

これらについてはさらに後ほど簡単にふれるが、国際共同研究や国際学会の設立・企画・主催、役員、国際学術誌の編集委員など個々については枚挙にいとまがないので、ここではふれない。

２．国際活動の数的量的推移及び事項

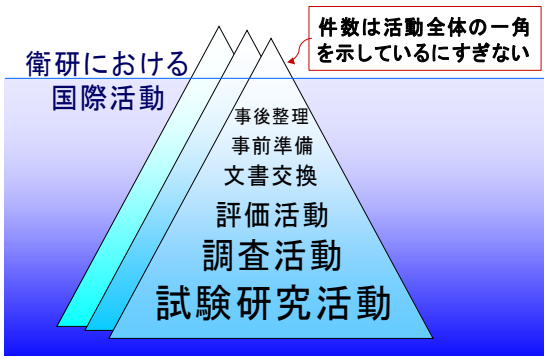
まず、下の図には過去 30 年間の国際活動件数の推移、正確には公務で海外出張あるいは国際交流した数を示している。



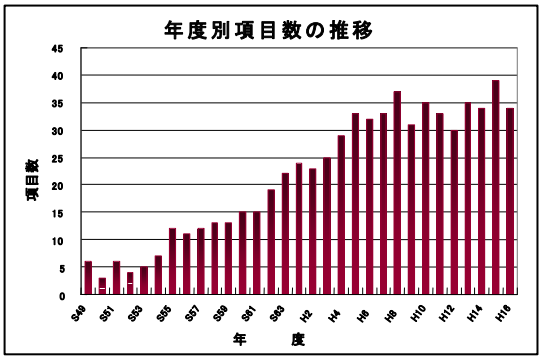
これは短期間の調査結果であり、全ての活動をピックアップし、全貌を正確に把握出来ている訳でもなく、また国内での国際会議等も含まれていない。そのため、実際の国際活動件数はさらに多いと思われるが、傾向は明瞭にみてとれる（なお平成16年度は現在までの実績からみた見込みである）。

総件数をみると25-30年前には10件に満たなかったものが、250件から300件を超える、すなわち数十倍になっている。これを単純平均すると、現在は所員1人あたり1～2回、海外に出て国際活動あるいは国際交流をしていることになる。

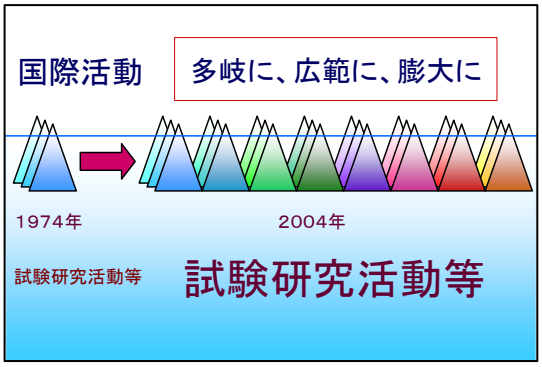
ここで注目すべきは、1件の国際活動とは1回の国際交流をカウントした数でしかないことである。例えば出張期間中の多大な活動も含め、極端には何ヶ月も会議の準備に従事し、帰国後も整理に費やすものも1件としかカウントされていないということである。つまり、ここに現れた数字は、水面上に現れた氷山の一角を示すものでしかない。氷山全体、すなわち国際活動全体を考え、また国内での国際会議等を考えると、国立衛研の活動が時を経る毎にいかに活発かつ膨大なものになっていっているかということは想像に難くない。



事項数についても当然のことながら、次図に示すように年を追う毎に確実に増え、30年～24年前には5項目前後であったものが近年は35～40項目に迫る勢いになっている。



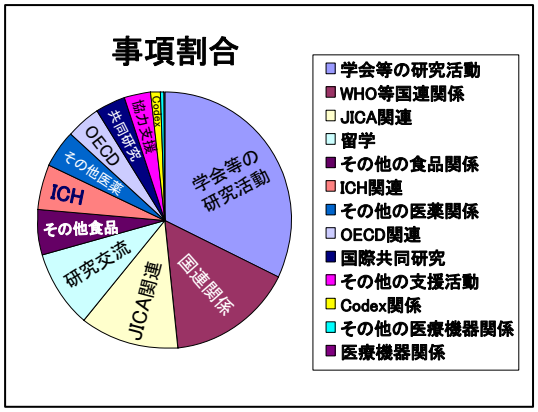
これは、次図のように、この30年間に国際活動が多岐にわたって広がっていること、さらに、その奥行きも考えると全体として非常に広範かつ膨大なものになっていっているということを意味している。



次図は、先に示した事項をいくつかの大きなくくりとしてまとめてその割合をみたものである。

研究所の特性から、研究活動や研究交流が相当の割合を占めるのは当然である。また、国連、OECDなど国際機関を介した活動

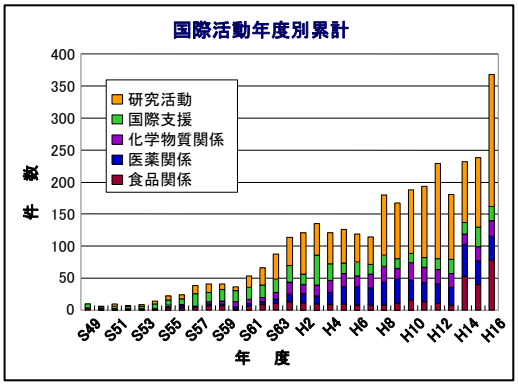
がある。この中には化学物質の安全性関係が多く含まれているが、食品関係や医薬品・医療機器関係もそれなりの割合を占めている。加えて、JICA をはじめとする国際協力や支援活動も相当な割合で行っている。さらに、ICH や局方など医薬品の国際調和関係やその他医薬品・医療機器、食品関係もそれなりの割合を占めている。この結果から明らかなことは、まさに国立医薬品食品衛生研究所という名にふさわしい国際活動を行っているということである。



次図は、先に示した 30 年間の年度別の活動の推移を、研究活動、国際協力支援、化学物質関係、医薬品関係、食品関係に色分けして、累計したものである。

ルーチン業務をベースとする国際協力・支援活動（緑色）のように比較的早い時期から活動が始まりコンスタントに推移しているものがある一方で、紫色の化学物質関係、青の医薬品関係、赤の食品関係などの分野はそれぞれの時代のニーズや国際社会の動きに敏感に対応して活動が活発になってきているという動向がうかがえる。

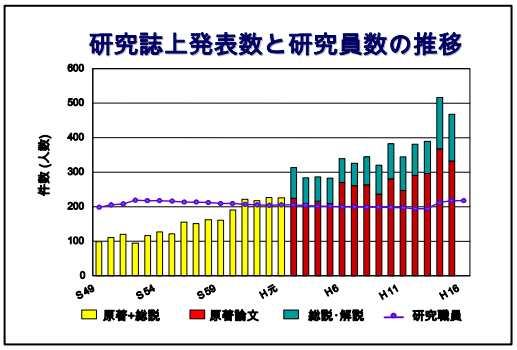
ここで注目すべきは、これらの国際活動の増大と国際的な研究活動（茶色の部分）の増大が並行していることである。研究活動自体、国際活動の主要な要素であるが、こうした国際的な研究活動の活発化、発展に支えられる形で、各分野での国際活動が増大していく傾向がみてとれる。これが、研究所であり、国の機関である国立衛研における国際活動の最大の特徴であると考えることができる。



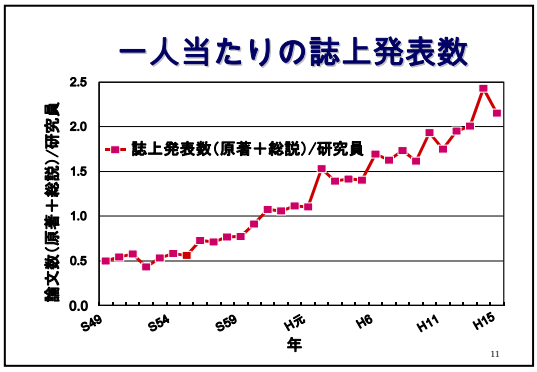
３．研究活動

研究活動の活発化を裏付けるもう 1 つの証左が以下に示すデータである。

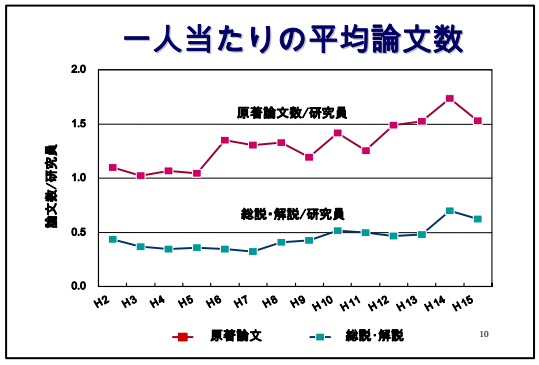
研究職員数が漸減傾向の中で、誌上研究発表数は確実に増加している。



25 年ほど前までは誌上発表総数が 100 報前後、1 人当たり 0.5 件程度に推移していたものが、現在ではおよそ 5 倍の 500 報、1 人平均 2.5 件に迫る勢いである。



次図は、原著論文及び総説等についてそれぞれ１人当たりの平均論文数を算出したものである。この数年、原著論文については1.5報以上、総説では0.5報以上をコンスタントに発表していることになる。



ちなみに、次表はある統計による化学系論文分野の世界の大学ランキングであるが、国立衛研の１人当たりの原著論文数1.5は、それに比べて遜色がないと思われる。

１人当たりの論文数の大学等との比較(2000年)

	大　　学	論文数
1	Swiss Fed Inst Tech (ETH) (スイス)	2.74
2	Cal Tech (米国)	2.21
3	Weizmann Inst Sci (イスラエル)	1.72
4	東京工業大 (日本)	1.49
5	豊橋技術科学大 (日本)	1.28
6	Harvard Univ (米国)	1.25
7	大阪大 (日本)	1.11
8	Baylor Univ (米国)	1.09
9	京都大 (日本)	1.04
10	Univ Amsterdam (オランダ)	1.03
	国立衛研	1.50

国立衛研の研究論文が量だけではなく、質的にも国際的な水準にあることは、さらにデータを詳細に解析していくと明らかにできる。

例えば、国立衛研からの公表論文のうち、インパクトファクター（IPF）付きの国際学術誌に限ってみても、2004年で約240編、研究員当たりの原著論文数は1.2報と高水準にある。また、その84%がIPF１以上、53%が２以上の学術誌に公表されており、2004年における平均IPFは2.98となっている。これは国際的に有名な学術雑誌の１つである *Biochem. Biophys. Res. Commun.* のIPFに匹敵する数値である。日本薬学会欧文誌がIPF１前後、日本生化学会欧文誌が２弱であることを考えると、国立衛研の研究論文が国際的にみても比較的高い水準にあることを示している。

論文公表学術誌とインパクトファクター（97-04）

- 25以上：2誌
- 15以上：2誌
- 10以上：3誌
- 9以上：　4誌
- 8以上：　3誌
- 7以上：　4誌
- 6以上：　7誌
- 5以上：11誌
- 4以上：21誌
- 3以上：30誌
- 2以上：63誌
- 1.5以上：47誌
- 1以上：42誌

[参考]
- 日本薬学会欧文誌は0.8-1.1
- 日本生化学会欧文誌は1.99
- 掲載誌全284誌中239誌(84%)が1以上、150誌(53%)が2以上

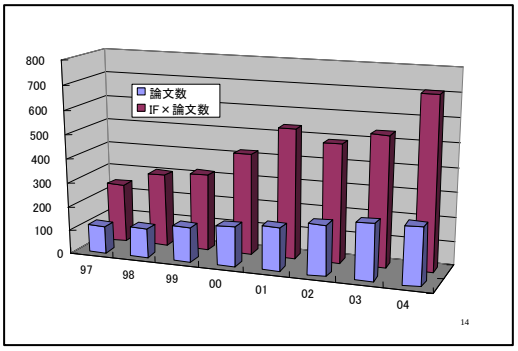
平均IPF：2.55(2000); 2.98(2004)

次表は、かっこ内に示したIPFの高い国際一流学術誌への掲載状況である。*Nature* 関連誌，*Mol. Cell* をはじめ、赤で掲載数を示した、*J. Biol. Chem.*，*Cancer Res.*，*Proc. Natl. Acad. Sci.*，*J. Immunol.*，*Mol. Cell Biol.*，*Gene Ther.* などへの掲載が目立っている。

インパクトファクターの高い学術誌への掲載状況例(97-04)

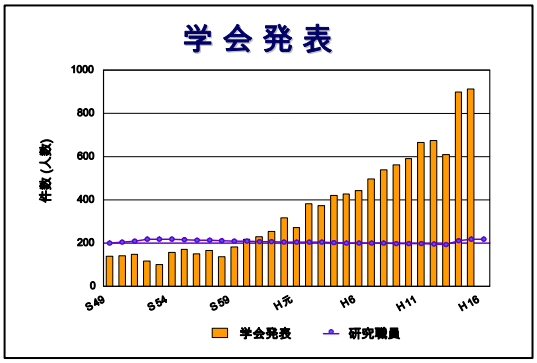
- Nature Genet (29.6) ×2
- Nature (28.0) ×1
- Immunity (18.9) ×1
- Mol Cell (16.6) ×4
- Gastoroenterology (13.0) ×1
- Nature Biotechnol (11.3) ×3
- Circulation (10.5) ×1
- Proc Natl Acad Sci (9.8) ×11
- Mol Cell Biol(9.8) ×7
- Blood(9.3) ×3
- Hum Mol Genet(9.3) ×2
- Divelopment(8.6) ×7
- Cancer Res (8.3) ×13
- J Neuro Sci(8.2) ×4
- Diabetes(7.7) ×1
- Mol Biol Cell(7.7) ×1
- J Biol Chem(7.3) ×28
- J Immunol(7.1) ×9
- Oncogene(6.7) ×3
- Nucleic Acids Res(6.4) ×4
- J Bone Miner Res(6.2) ×1
- J Cell Sci(6.2) ×1
- Hum Mutat(6.1) ×2
- J Am Chem Soc(6.1) ×5
- Embo Rep(6.0) ×3
- Gene Ther(5.9) ×8

次図は、近年の論文数と IPF×論文数を示したものである。質の高い論文発表を通じた旺盛な国際活動、国際貢献が年々増大していることがうかがえる。



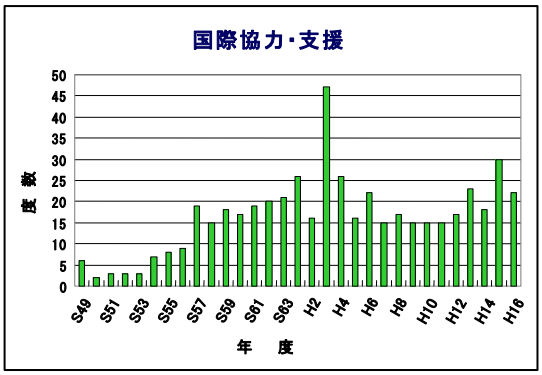
しかし、国立衛研は、こうした学問的価値のみをもって貴しとする機関ではもちろんない。IPF という意味では必ずしも高くなくとも、厚生科学研究や行政面で非常に重要な論文、業績の増加も年々顕著であることを強調しておく必要がある。

次図は、学会発表の推移を示す。20 年前までは 200 件に満たなかったものが現在では 900 件、一人平均 4.5 件にまでなっている。900 件のうち、約 100 件が国際学会での発表である。こうした学会での成果発表自体が立派な国内及び国際活動、国際貢献になるが、これらの旺盛な研究活動がこれから述べる国際活動の原動力とも背景ともなっていることを改めて強調しておきたい。



４．国際協力・支援活動

国際協力・支援活動は比較的早い時期から活動が始まり、後に述べる昭和 57 年の JICA インドネシアプロジェクトの頃から一挙に増え、その後も恒常的な活動が行われているものである。



次表から、国際協力の代表的なものである JICA への協力の実例を示す。

マレーシアの食品衛生プログラム強化プロジェクトは食品部門、中国の医薬品安全性評価管理センタープロジェクトは安全センターを中心にしていずれも現在継続中のものである。

JICA プロジェクトの特徴として、多くの

現役職員の貢献の他に、中国の場合のように国立衛研 OB がチームリーダとして大活躍されている例がしばしば見受けられる。これも衛研という母体あってのことであると思われる。

国際協力事業団(JICA)への協力 <1>

・マレーシア食品衛生プログラム強化プロジェクト
目標:有害な食品による病気の減少
期間:2001年～2006年(現在継続中:5年間)
(食品衛生管理部・衛生微生物部・食品試験部:派遣 3名、招聘 1名)

・中国医薬品安全性評価管理センター日中友好プロジェクト
目標:国際基準を満たす医薬品安全性センターの整備・運営
期間:2000年～2005年(現在継続中:5年間)
(毒性部・病理部・変異遺伝部・総合評価研究室・生物試験部・薬理部:派遣16名、受入 4名)

フィリピン薬局方制定プロジェクト、これも継続中で、国立衛研 OB がチームリーダで大活躍中である。

フィリピンの残留農薬等のモニタリングシステムの整備関係は 2002 年に終了した。

国際協力事業団(JICA)への協力 <2>

・フィリピン薬局方プロジェクト
目標:フィリピン薬局方の制定
期間:1999年～2005年(現在継続中:5年間)
(薬品部・生薬部・毒性部・薬品試験部:派遣 2名、受入 4名)

・フィリピン農薬モニタリング体制改善計画プロジェクト
目標:残留農薬等のモニタリングシステムの整備
期間:1997年～2002年(5年間)
(食品試験部:派遣 1名)

次に、タイの食品衛生強化プロジェクトは本所及び支所の食品部門、中国天津医薬品検査技術プロジェクト、後者は本所薬品部門のみならず安全センターや情報部門、大阪支所を含めた大型プロジェクトであった。

国際協力事業団(JICA)への協力 <3>

・タイ食品衛生強化プロジェクト
目標:有害な食品による病気の減少
期間:1994年～1999年(5年間)
(食品部・食品添加物部・食品試験部:派遣 4名)

・中国天津医薬品検査技術プロジェクト
目標:中国で流通する医薬品の品質確保と技術向上
期間:1993年～1998年(5年間)
(薬品部・生物薬品部・生薬部・毒性部・薬理部・病理部・薬品試験部・生物試験部・化学物質情報部
:派遣 10名、受入 9名)

次表には、上記以外の事例をまとめて示している。マレーシア、ブラジル、ラオス、フィリピン、スリランカ、インドネシア、バングラデシュ、チュニジア、タイ等さまざまなプロジェクトに協力してきた。

中でも大がかりであったのは、インドネシア薬品品質管理プロジェクトで 10 年間続き、衛研からは、薬品部門、環境、衛生微生、センター、大阪支所、ツクバと幅広い分野の専門家が延べ約 30 名、中には 1 年、半年の単位で派遣され、あるいは相手側の専門家を当所で長期に受入れ、研修するというものであった。初期のリーダは OB で 3 年間滞在し、立ち上げに大活躍された。

フィリピンも食品、薬品、環境各部が協力した例である。各部門の集合体がよりよき機能を発揮するという国立衛研の特徴が非常によく現れたプロジェクトであった。

国際協力事業団(JICA)への協力 <4>

・マレーシア化学物質リスク管理プロジェクト(変異 98-02:派遣 2名)
・マレーシア甘味資源植物栽培試験プロジェクト(筑波 92)
・ブラジル アマゾン農業研究プロジェクト(生薬・食添・筑波 91-95)
・ラオス製薬技術開発センター援助プロジェクト(生物 85-87)
・フィリピン食品薬品検定センタープロジェクト(薬品・環衛・食品・食添・薬試・食試 84-90:派遣 3名、受入 2名)
・スリランカ特用作物栽培開発計画(伊豆 84)
・インドネシア薬品品質管理プロジェクト(薬品・生物・生薬・環衛・衛微・毒性・薬理・変異・薬試・生試・筑波 83-92:派遣11名、受入6名)
・バングラデシュ必須医薬品製剤センター計画(有機 82)
・チュニジア薬品品質管理プロジェクト(薬品・生物・衛微・薬試 78-83:派遣 4名、受入5名)
・タイ地域保健活動向上計画(衛微・食添・薬試 75-82)
その他、各国への技術協力援助 多数

次表は、国際厚生事業団への協力を示している。1982 年以降、現在も各種の協力を恒常的に行っているということである。

国際厚生事業団(JICWELS)への協力

・アジア諸国等薬事行政官研修事業 (85-)(関係各部)
・必須医薬品製造管理研修事業(90-)
　目的:途上国における保健衛生水準向上(関係各部)

・不正／不良医薬品対策事業 (93-)
　目的:不正／不良医薬品判定の手法を技術移転
　(薬品部・薬品試験部)

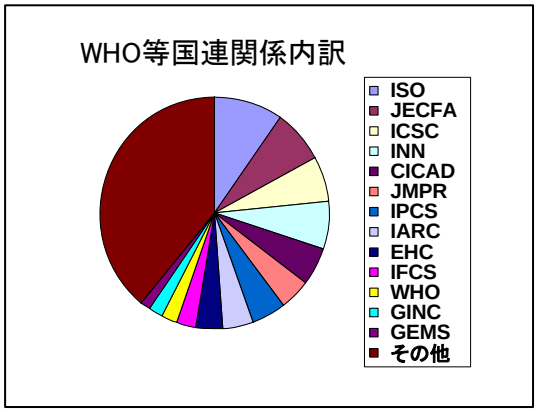
・WHOフェロー等受入事業 (82-)
　目的:WHOから派遣される保健医療等の専門家の研修(各部)

５．国際機関における活動

次表及び次図は、WHO 等国連関係での活動事項と件数を示している。化学物質関連では、IPCS、ICSC、CICAD、EHC、GINC 他、食品関係では JECFA、JMPR 他、医薬品・医療機器関係では ISO、INN 他などがある。

WHO等国連関係

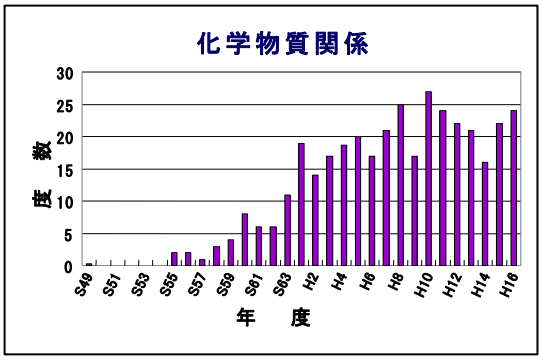
ISO:International Organization for Standardization	49
JECFA:Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives	37
ICSC:International Chemical Safety Cards	33
INN:International Nonproprietary Name	30
CICAD:Concise International Chemical Assessment Document	27
IPCS:International Programme on Chemical Safety	23
JMPR:Joint Meeting on Pesticide Residues	23
IARC:International Agency for Research on Cancer	22
EHC:Environmental Health Criteria	19
IFCS:Intergovernmental Forum on Chemical Safety	13
WHO: World Health Organization	11
GINC:Global Information Network on Chemicals	11
GEMS:Global Environmental Monitoring System	6
その他	197
小計	501



６．化学物質関係

化学物質関係の活動は WHO や OECD など国際機関を中心に展開されている。

IPCS（International Programme on Chemical Safety：国際化学物質安全性計画）（後述）が始まった昭和 55 年から活動が始まり、年毎に増加し、最近 10 年間はコンスタントに活動を継続している。



６．１　IPCS

IPCS は、1980 年に設立され、活動の目標として、①人の健康と環境に及ぼす化学物質の影響の評価、②毒性試験、疫学、安全性評価に関する方法論の開発、③化学物質の安全性管理にたずさわる人材の養成と訓練、④化学物質による大規模な事故に際して緊急に必要な技術的助言、が掲げられている。そのうち国立衛研は、主に①にかかわってきている。

具体的な活動成果例を以下に示す。

(1)EHC（Environmental Health Criteria：環境保健クライテリア）

化学物質の安全性を個別に評価することを目的とした調査報告書が現在までに 230 巻出版されている。そのうち、国立衛研ではカビ毒、農薬、リン酸トリエステルなどを含め約 25 巻の原案を作成した。

(2)CICAD (Concise International Chemical Assessment Document : 国際簡潔評価文書)

国際協力により化学物質の安全性評価を推進するために、既に各国が作成済みの評価文書をもとに国際的な基準に従って作成するものが国際簡潔評価文書である。これまでの 63 巻のうち、国立衛研はフタル酸ジエチルなどを含め 3 巻の原案を作成するとともに、最終検討会議のメンバーを務めている。

(3)ICSC (International Chemical Safety Cards : 国際化学物質安全性カード)

化学物質による事故や健康被害を防止する目的で、現在までに 1404 物質について国際化学物質安全性カードが作成されている。このうち、国立衛研は新規及び更新を含め 265 件の原案を作成し、また原案検討会議のメンバーを務めている。カードはすべて日本語に翻訳。日本語版ホームページへのアクセス件数は、月当たり約 27400 (2004 年 10 月) という実績で大いに利用されている。

(4) GINC (Global Information Network on Chemicals:化学物質の安全性に関する地球規模ネットワーク)

IPCS 等国連機関と国立衛研が中心になり、1994 年から 2002 年までほぼ毎年 GINC 東京会議を開催し、主としてアジア地域で化学物質を安全に利用するためのネットワークを介した情報交換・伝達について協議した。協議内容については Web で公開した。

６．２ OECD における化学物質安全対策

IPCS とは別に、化学物質安全対策上で大きな役割を演じているのは、OECD である。OECD に対して国立衛研は、以下の点に関して主に貢献してきている。

- 各種標準的試験法 (Test Guideline) の確立および改訂
- 内分泌かく乱物質の検出試験法の検討
- GLP の整備
- 高生産量化学物質の安全性試験の実施および初期評価

その具体的一例として、内分泌かく乱物質の検出試験法の検討が挙げられる。すなわち、加盟各国と共同で内分泌かく乱作用を評価するための毒性試験法の開発・研究を実施し、次表に示した結果を挙げた。

こうした国際活動は、研究背景抜きには貢献できないところから、国立衛研の役割は非常に大きいものがある。本課題では、日本がリードカントリー、国立衛研が日本のリードラボになり、経産・環境・農水・厚生労働の 4 省関連研究をまとめて、OECD に対してデータを提出した。

内分泌かく乱物質の検出試験法の検討

内分泌かく乱作用を評価するための毒性試験法は確立されていないため、加盟各国と共同で試験法の開発・研究を実施した。以下は当所で実施した主な内容である。

- エストロゲン様作用検出のためのハイスループット試験法の開発(EPAと共同)
- げっ歯類子宮増殖試験法(エストロゲン作用の検出)の開発を行い、加盟各国におけるバリデーション実施をリードラボラトリーとして先導
- Hershberger試験法(抗アンドロゲン作用の検出)のバリデーションを実施
- 28日間反復投与毒性試験における各種内分泌関連パラメータを解析し、内分泌かく乱作用検出への応用を検討
- 国内の各省庁間の連携の取りまとめ

他に、遺伝毒性試験に関し、国内外の共同研究や国際誌での 50 報超の研究成果を背景に、OECD 試験ガイドライン等の作成・改訂や YG 系統の試験菌株の開発に当所が突出した貢献をした例なども挙げられる。

高生産量化学物質の安全性試験の実施及び初期評価についても顕著な成果を挙げてきた。すなわち、反復投与毒性試験と生殖毒性試験を合わせた新規毒性試験法を開発し、120 化学物質について試験を実施した。また OECD として 445 化学物質の安全性初期評価文書を作成したが、わが国が 99 化学物質の初期評価文書を作成したことは、他の加盟国に比し特記すべき貢献度であった。

高生産量化学物質の安全性試験の実施および初期評価

現在までの成果(1992～2004)

- 新規毒性試験法を開発し、120化学物質について試験を実施
- 18回の初期評価会議に参加し、OECDとして445化学物質の安全性初期評価文書を合意
- 日本政府として経済産業省、環境省と共同で99化学物質の初期評価文書を作成し、討議後合意（他の加盟国に比べて貢献度大）

７．１ コーデックス委員会(CAC)

食品関係の主な活動としては、コーデックス委員会(CAC：国際規格委員会)への参画が挙げられる。これは、国際貿易が公平に行われるためには、原則として国際基準に基づいた検疫措置の実施が必要であり、その国際的な規格基準はコーデックス委員会が設定したものによるという国際的取り決めの中での役割を果たすためである。

コーデックス委員会(CAC:国際食品規格委員会)

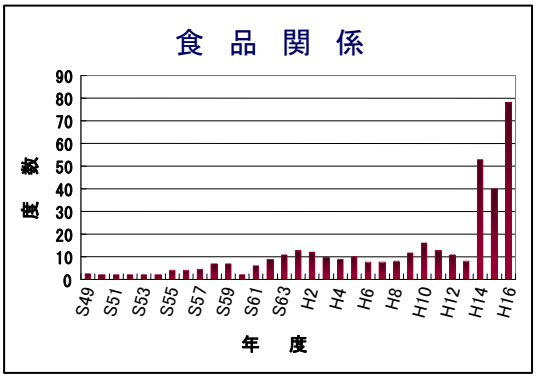
1962年:FAO(食糧農業機関)とWHO(世界保健機関)により設立
1966年:日本が加盟

1994年4月:GATTウルグァイ・ラウンド多国間貿易交渉の最終合意文書
SPS協定(衛生植物検疫措置の適用に関する協定)
・検疫衛生措置が国際貿易での不当な障害になることを防止
・原則として国際基準に基づいた検疫措置の実施
・国際的な規格基準はコーデックス委員会が設定したもの

1995年1月:WTO(世界貿易機関)設立

７．食品関係

食品関係の国際活動は、この数年間に飛躍的に活動が活発になってきている。これは、最近、食の安全性問題を国際的な枠組みと視点で取り組もうとする機運の高まりと、厚生労働省の組織再編により国立衛研に食品の安全性に関連する部門が集結したことなどに起因すると考えられる。



次表は、国立衛研職員が参画してきたコーデックス委員会の部会例を示している。

衛研所員が参画してきたコーデックス委員会(CAC)の部会例

- 残留農薬部会(CCPR)
- 食品中残留動物薬部会(CCRVDF)
- 分析サンプリング法部会(CCMAS)
- 食品添加物・汚染物質部会(CCFAC)
- 食品衛生部会(CCFH)
- バイオ食品特別部会(組換え微生物関連)
  - ・科学的な議論から全く新規にGL作成:今後のモデルに

この中で、アドホックのバイオ食品特別部会は、わが国が議長国であった点、遺伝子組換え食品のガイドラインをいずれの国も持たないという状況のもと科学的な議論から全く新規にガイドラインを作り上げた点、高度な専門的知識と研究背景がある専

門家を中心に作業することではじめて達成されたことである点などで、特筆に値する。こうした研究者が最も尊重される分野での活動では、衛研職員が中心となった。

これ以外の部会や作業委員会でも、さまざまな課題に対して、衛研職員が時には数年に及ぶ課題解決に貢献し、また、各国の専門家との友情や信頼関係を深め、より活発な国際活動を展開している例は数多い。

７．２ 独自の FAO/WHO 専門家委員会

CAC から独立した FAO/WHO 専門家委員会 2 つにも衛研職員が恒常的に関わっている。JMPR（FAO/WHO 合同残留農薬委員会）及び JECFA（FAO/WHO 合同食品添加物専門家委員会）である。

このうち、JMPR は、残留農薬の安全性を評価し、1 日許容摂取量、最大残留基準値をコーデックス委員会（残留農薬部会）に意見答申するという機能を果たしている。

CACから独立したFAO/WHO専門家委員会

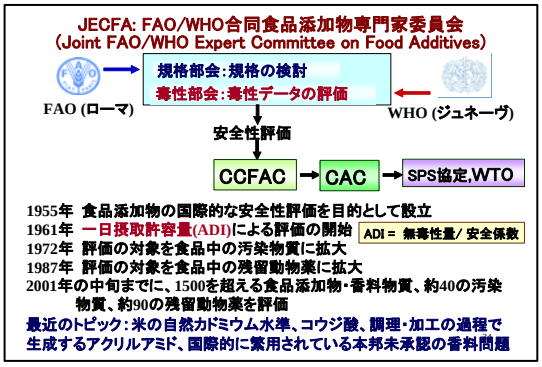
・規格基準の根拠となる各化合物の安全性を科学的に検討
・個人（専門家）としてFAOサイドとWHOサイドで参加

- JMPR（FAO/WHO合同残留農薬委員会）
  ・残留農薬の安全性を評価し、1日許容摂取量、最大残留基準値をコーデックス委員会（残留農薬部会）に意見答申
- JECFA
  （FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会）

一方、JECFA は、FAO の規格部会と WHO の毒性部会が最終的には合議して、食品添加物等の安全性評価を行い、コーデックス委員会に答申し、国際基準にしていくというものである。

それぞれの部会に設立当初から国立衛研職員が参画し、2001 年の中旬までに、1500 を超える食品添加物・香料物質、約 40 の汚染物質、約 90 の残留動物薬などを評価してきた。

最近のトピックとしては、本邦の米に含まれる自然カドミウム水準、コウジ酸の安全性問題、炭水化物を多く含む食品の高温調理・加工の過程で生成するアクリルアミド問題などがある。

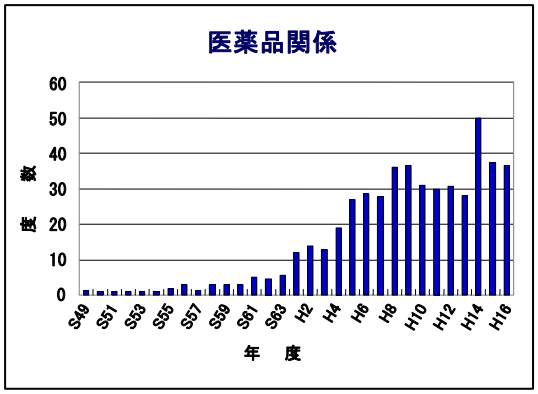


７．３ UJNR

UJNR（United State-Japan Cooperative Program on Development & Utilization of Natural Resources：Joint Panel on Toxic microorganisms：天然資源有効利用に関する日米会議有毒微生物専門部会）は 1964 年に発足し、毎年日米相互に開催されてものである。国立衛研は初期の頃から部会長 3 名を輩出し、委員としても参画している。本部会が取り扱っている内容は、有毒微生物及び微生物毒、カビ毒、海洋毒に関する情報及び研究成果である。情報の中には、食品の汚染実態情報、食中毒情報、日米の食品規格基準に関するものが含まれる。

８．医薬品・医療機器関係

医薬品・医療機器関係は、WHO 等国際機関での活動や国際共同研究を中心に漸増傾向にあったが、近年では関係各国間での規制基準の国際調和の動きが、衛研の国際活動を飛躍的に増大させてきている。



８．１ ISO、INN 等

国際機関での活動では、5 項の図に示したように、ISO（国際標準化機構）、INN（国際一般名称委員会）、その他 WHO を中心とする国際標準品作成のための共同研究や WHO ガイドラインの作成などに参画している。

ISO 関係は主に医療機器の関係で、光学機器、外科用インプラント、医療用具の生物学的評価、ヘルスケア製品の滅菌などに関する専門委員会（TC）への参加である。

また、統計的方法の適用に関する TC69 への新業務項目を提案しようとしている。

ISO/TC:国際標準化機構技術委員会

TC 172 Optics and photonics 光学機器（眼鏡及び眼科用機器）

TC 150 Implants for surgery　外科用インプラント（人工乳房、組織加工インプラント）

TC 194 Biological evaluation of medical devices　医療用具の生物学的評価（変異原性、がん原性、生殖毒性、免疫毒性、細胞毒性、刺激性、感作性、生物学的評価の戦略的アプローチ、組織工学、滅菌残留物）

TC 198 Sterilization of health care products ヘルスケア製品の滅菌（バイオロジカルインディケーター）

TC 69 Application of statistical methods統計的方法の適用（検量線が直線でない場合の検出限界の求め方）

８．２　医薬品等の規制基準の国際調和

医薬品等の規制基準の国際調和としては、日・米・EU の医薬品規制基準の国際調和活動（ICH）、薬局方間の国際調和、WHO の活動、生薬分野の国際調和、医療分野の国際整合活動などがあり、いずれにも国立衛研が大きな役割を果たしている。

医薬品等の規制基準の国際調和

- 日・米・EUの医薬品規制基準の国際調和活動：International Conference on Harmonisation (ICH)
- 日・米・欧薬局方間の国際調和（PDG）
- WHOの活動
- 生薬分野の国際調和（FHH）
- 医療機器分野の国際整合（GFTF）

ここでは ICH に焦点を絞り紹介する。

８．３　ICH の目的、活動内容

ICH は、「より優れた医薬品を国や地域を越えて一日でも早く患者さんのもとに届ける」ために、医薬品先進地域である日・米・EU 三極における承認審査基準や必要とされるデータの違いを極力解消しようとして 1990 年に開始された国際共同活動である。最近では、より広い地域との連携、医薬品全般やそのライフサイクルにわたってより優れた品質、有効性、安全性の確保や適正使用を目指す視点も加わってきている。

ICH 活動の具体的内容は、医薬品開発及び評価、管理、使用にあたって、どのように試験項目や試験方法、方策を選択し、評価あるいは実施すれば合理的であり、適正であるかについて、三極の製薬メーカ及び規制当局が同じテーブルにつき論議し、共通に活用できる国際ガイドラインを作製し、

それらを各極でのルールの基本とすることである。

８．４ ICH ガイドライン作成経過例

次表は ICH ガイドライン作成経過の一例で、演者が座長役（ラポータ）としてウイルス安全性ガイドラインを作成したときの経過を示している。

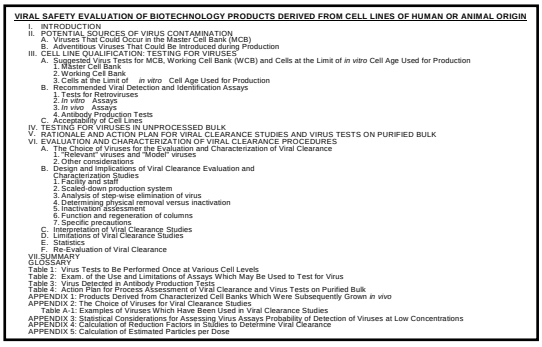
1993 年の草案提示から、3 年をへて、官民専門家合意文書であるステップ 2 に至り、さらに 1 年半を経て、政府専門家合意段階のステップ 3，政府合意署名のステップ 4、3 年後に日本国内向けの正式通知であるステップ 5 になったということである。

ＩＣＨウイルス安全性ガイドラインの作成経過

・１９９３年　７月（フランス、アヌシー）	厚生省（早川）による草案提示
・１９９３年１０月（米国、オーランド）	ステップ１、ドラフト１の紹介
・１９９４年　３月（日本、東京）	ステップ１、ドラフト１の討議
・１９９４年１０月（ベルギー、ブリュッセル）	ステップ１、ドラフト２の討議
・１９９５年　３月（米国、ワシントン）	ステップ１、ドラフト３の討議
・１９９５年　６月（米国、ベセスダ）	ステップ１、ドラフト４の討議
・１９９５年　９月（フランス、パリ）	ステップ１、ドラフト５の討議
・１９９５年１２月（日本、横浜）	ステップ１、ドラフト６の討議 ステップ２、官民専門家合意署名
・１９９６年　５月（米国、サンフランシスコ）	ステップ２、公聴による文書修正
・１９９６年　９月（フランス、アヌシー）	ステップ２、公聴による文書修正
・１９９７年　１月（米国、サンフランシスコ）	ステップ２、公聴による文書修正
・１９９７年　３月（日本、成田）	ステップ３、政府専門家合意署名 ステップ４，政府合意署名
・１９９７年　７月（ベルギー、ブリュッセル）	成果報告、内容解説
・２０００年　２月 厚生省医薬審第329号通知	ステップ５

次表は「ウイルス安全性」に関するガイドラインの目次である。40 数頁に及ぶものであるが、これをみると、当時衛研本館に FAX が 1 台しかなかったこと、送信速度が遅くドラフト一部を送るのに 30 分以上かかったこと、それを各国 10 数名の専門家にそれぞれ送る必要があったこと、しかし 1 台の FAX を昼間長時間独占使用することは不可能であったことなどから、夜を徹して各国専門家にドラフトを FAX していたことが思い出される。

医薬品、食品、化学物質を問わず、ガイドラインや評価文書作成の陰には、会議に行っても深夜まで折衝、国内にあってもさまざまな作業など、表面には現れない膨大な時間と労力が費やされている、ということである。



VIRAL SAFETY EVALUATION OF BIOTECHNOLOGY PRODUCTS DERIVED FROM CELL LINES OF HUMAN OR ANIMAL ORIGIN

I. INTRODUCTION
II. POTENTIAL SOURCES OF VIRUS CONTAMINATION
A. Viruses That Could Occur in the Master Cell Bank (MCB)
B. Adventitious Viruses That Could Be Introduced during Production
III. CELL LINE QUALIFICATION: TESTING FOR VIRUSES
A. Suggested Virus Tests for MCB, Working Cell Bank (WCB) and Cells at the Limit of *in vitro* Cell Age Used for Production
1. Master Cell Bank
2. Working Cell Bank
3. Cells at the Limit of *in vitro* Cell Age Used for Production
B. Recommended Viral Detection and Identification Assays
1. Tests for Retroviruses
2. *In vitro* Assays
3. *In vivo* Assays
4. Antibody Production Tests
C. Additional Cell Lines
IV. TESTING FOR VIRUSES IN UNPROCESSED BULK
V. RATIONALE AND ACTION PLAN FOR VIRAL CLEARANCE STUDIES AND VIRUS TESTS ON PURIFIED BULK
VI. EVALUATION AND CHARACTERIZATION OF VIRAL CLEARANCE PROCEDURES
A. The Choice of Viruses for the Evaluation and Characterization of Viral Clearance
1. "Relevant" viruses and "Model" viruses
2. Other considerations
B. Design and Implications of Viral Clearance Evaluation and Characterization Studies
1. Facility and staff
2. Scaled-down production system
3. Analysis of step-wise elimination of virus
4. Determining physical removal versus inactivation
5. Inactivation assessment
6. Function and regeneration of columns
7. Specific precautions
C. Interpretation of Viral Clearance Studies
D. Limitations of Viral Clearance Studies
E. Statistics
F. Re-Evaluation of Viral Clearance
VII. SUMMARY
GLOSSARY
Table 1: Virus Tests to Be Performed Once at Various Cell Levels
Table 2: Exam. of the Use and Limitations of Assays Which May Be Used to Test for Virus
Table 3: Virus Detected in Antibody Production Tests
Table 4: Action Plan for Process Assessment of Viral Clearance and Virus Tests on Purified Bulk
APPENDIX 1: Products Derived from Characterized Cell Banks Which Were Subsequently Grown *in vivo*
APPENDIX 2: The Choice of Viruses for Viral Clearance Studies
Table A-1: Examples of Viruses Which Have Been Used in Viral Clearance Studies
APPENDIX 3: Statistical Considerations for Assessing Virus Assays Probability of Detection of Viruses at Low Concentrations
APPENDIX 4: Calculation of Reduction Factors in Studies to Determine Viral Clearance
APPENDIX 5: Calculation of Estimated Particles per Dose

８．５ ガイドラインからみた ICH 活動の具体的成果

ガイドラインからみた ICH 活動の具体的成果としては、医薬品の承認審査に必要な資料、医薬品の製造・品質管理、市販後の安全対策などに関する国際ガイドラインが約 70 近く作成されたたことが挙げられる。

国立衛研関係者は、このうち、7 割弱、46 の国際ガイドライン作成の厚労省専門家代表（トピックリーダ）として関与してきた。うち、少なくとも 10 の国際ガイドライン作成の座長（ラポータ）を務めている。

具体的成果の内容を以下の表で順次示す。

品質関係では、化学薬品の安定性、分析法バリデーション、不純物、規格及び試験方法、GMP、局方調和、製剤開発、品質リスクマネージメント、バイオ医薬品のウイルス安全性、遺伝子安定性、細胞基材、特性解析・品質規格、コンパラビリティなど全 27 課題が作成されている。

特記すべきことは、これら全ての課題に

衛研関係者がトピックリーダを務め、化学薬品では2課題でラポータ、バイオ医薬品では6課題中2課題のラポータを務めたことである。

ICH品質ガイドライン(1)(全27課題)

Q1A:安定性試験法ｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ(新有効成分含有医薬品)
Q1AR:安定性試験の見直し(一部のみ)
Q1AR2:安定性試験の見直し(一部のみ)
Q1B:安定性試験法ｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ:光安定性
Q1C:安定性試験法ｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ:新剤型及び一部変更
Q1D:安定性試験法ｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ:Bracketing & Matrixing
Q1E:安定性試験法ｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ:安定性ﾃﾞｰﾀの評価
Q1F:安定性試験法ｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ:気候帯Ⅲ及びⅣでの提出資料
Q2A:分析法ﾊﾞﾘﾃﾞｰｼｮﾝに関するﾃｷｽﾄ:用語とその定義
Q2B:分析法ﾊﾞﾘﾃﾞｰｼｮﾝに関するﾃｷｽﾄ:実施方法

ICH品質ガイドライン(2)(全27課題)

Q3A: 不純物に関するｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ:原薬
Q3AR:原薬の不純物に関するｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝの見直し
Q3B: 不純物に関するｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ:製剤
Q3BR:製剤の不純物に関するｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝの見直し
Q3C: 不純物に関するｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ:残留溶媒
Q3CM:不純物に関するｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝのﾒﾝﾃﾅﾝｽ
Q6A: 医薬品の規格及び試験方法に関するｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ
(化学物質/3局方との調和を継続)
Q7A: 原薬GMP
Q4B: 局方調和の規制当局による受入れ(ｲﾝﾀｰﾁｪﾝｼﾞｬﾋﾞﾘﾃｨ)
Q8: 製剤開発に関するガイドライン
Q9: 品質リスク・マネジメントに関するガイドライン

ICH品質ガイドライン(3)(全27課題)

Q5A:ヒト又は動物細胞株由来バイオ医薬品のウイルス安全性評価(ウイルス安全性)
Q5B:組換えタンパク質生産細胞中の遺伝子発現構成体の分析(遺伝子安定性)
Q5C:バイオ医薬品/生物起源由来医薬品の安定性試験(製品安定性)
Q5D:バイオ医薬品/生物起源由来医薬品製造用細胞基材の由来、調製、特性解析(細胞基材)
Q6B:バイオ医薬品/生物起源由来医薬品の規格及び試験方法の設定(特性解析・品質規格)
Q5E:バイオ医薬品/生物起源由来医薬品の製造工程変更に伴う同等性・同質性評価(コンパラビリティ)

非臨床安全性試験関係では、がん原性試験、遺伝毒性試験、トキシコキネティクス、薬物動態試験、単回及び反復投与毒性、生殖毒性、バイオ医薬品の安全性、安全性薬理、重大な不整脈発現予測のための安全性薬理、免疫毒性試験等など全16課題が作成されている。これらすべての課題に衛研関係者がトピックリーダを務め、5課題のラポータを務めている。

ICH非臨床安全性ガイドライン(1)(全16課題)

S1A:がん原性試験を必要とする条件
S1B:がん原性を検出するための試験に関するｶﾞｲﾀﾞﾝｽ
S1C:がん原性試験のための用量選択のｶﾞｲﾀﾞﾝｽ
S1C(R):がん原性試験のための用量選択補遺
S2A:遺伝毒性試験の特定項目に関するｶﾞｲﾀﾞﾝｽ
S2B:遺伝毒性試験:医薬品の遺伝毒性試験の標準的組合せ
S3A:トキシコキネティクス:毒性試験における全身的暴露の評価に関するｶﾞｲﾀﾞﾝｽ
S3B:薬物動態試験:反復投与組織分布試験のｶﾞｲﾀﾞﾝｽ

ICH非臨床安全性ガイドライン(2)(全16課題)

S4 :単回及び反復投与毒性試験ｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ
S4A:単回及び反復投与毒性試験ｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ:ｲﾇにおける長期投与
S5A:医薬品の生殖毒性試験法ｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ
S5BM:医薬品の生殖毒性試験法ｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ:雄授精能評価法の確立
S6 :ﾊﾞｲｵﾃｸﾉﾛｼﾞｰ医薬品の安全性試験
S7A:安全性薬理試験ｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ
S7B:重大な不整脈発現を予測するための安全性薬理試験ｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ(改訂ｽﾃｯﾌﾟ2)
S8:免疫毒性試験に関するガイドライン

有効性関係では、長期投与する新医薬品の臨床試験に必要な症例数と投与期間、各ステージでの臨床安全性データの取扱、用量反応の検討、ファーマコビジランス・プ

ICH有効性ガイドライン(1)(全19課題)

E1 :慢性疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の臨床試験段階において必要な症例数と投与期間について
E2A:臨床試験段階における安全性ﾃﾞｰﾀの取扱いについて:定義と緊急報告の基準
E2BM:臨床安全性ﾃﾞｰﾀの取扱いについて:報告様式
E2C:臨床安全性ﾃﾞｰﾀの取扱いについて:定期報告
E2CA:E2Cの補遺
E2D:承認後に得られる安全性ﾃﾞｰﾀの取扱い
E3 :臨床試験ﾃﾞｰﾀの取りまとめ方法と様式
E4 :新医薬品の承認に必要な用量反応の検討に際しての考え方
E2E:ファーマコビジランス・プランニング(PvP)

ランニング（PrP）、人種・民族的要因 GCP、高齢者や小児の臨床試験関係など全 19 課題が作成されている。衛研関係者は PrP などに参画している。

ICH有効性ガイドライン（2）（全19課題）

E5 ：外国臨床ﾃﾞｰﾀ受入れの際に考慮すべき人種・民族的要因についての指針
E6 ：GCP
E7 ：高齢者に使用する医薬品の臨床評価ｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ
E8 ：臨床試験の一般指針
E9 ：臨床試験の統計ｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ
E10 ：臨床試験における対照群選定のｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ
E11 ：小児の臨床試験ｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ
E12A：降圧薬の臨床評価に関する原則
E14：（心電図）QT延長及び重篤な不整脈の臨床評価ｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ
E2BM：臨床安全性データの取扱について：報告様式（見直し）

境界領域として、用語集、緊急安全性情報の伝達、電子化申請、非臨床試験と臨床試験の実施タイミング、申請様式の統一化に係わる Common Technical Document（CTD）など 6 課題があり、M3 と CTD では衛研関係者がトピックリーダや座長を務めてきた。

ICH境界領域ガイドライン（6課題）

M1：薬事関連用語集（ﾒﾃﾞｨｶﾙﾀｰﾐﾉﾛｼﾞｰ）
M2：緊急安全性情報等の電子媒体による伝達
M2(e-CTD):電子化申請様式について
M3：非臨床試験と臨床試験の実施ﾀｲﾐﾝｸﾞ
M4：Common Technical Document（申請様式の統一化）
M5：医薬品辞書のためのデータ項目及び基準

先にも述べたように、ICH ガイドライン約 70 課題のうち、衛研関係者が 46 課題の厚労省トピックリーダとして関与してきたこと、うち、10 課題の座長を務めてきたことは、国立衛研抜きに ICH は成り立たなかったといっても過言ではないと思われる。

これら GL の合理的な活用がこれからの創薬の効果的推進に不可欠で、強力な武器になるであろうことはいうまでもない。

８．６ ICH の成果と波及効果

ICH の成果と波及効果と考えられることを以下にまとめてみた。

1) 各極が調和を必要とすると考えていた主な課題に関するガイドラインが想定以上にスムーズに作成された。
2) 各極に存在しなかったものが ICH 独自に全く新規なものとして作成された。
3) 先端分野における科学的議論の帰結として、従来のやり方をブレークスルーする必然性が生じ、その結果、データ作成のための試験計画やデータ評価のあり方に関する新たな戦略、アプローチや新たなコンセプトなどが創り出された。
4) ICH プロセスの中で三極間、また各規制当局と製薬メーカ間で新たな相互認識、相互理解が生まれ広がった。また、それによる幅広い波及効果があった。
5) 科学的観点からみた ICH のインパクトとして、ICH ガイドラインが科学的根拠に基づくべきという大原則のもと、その作成のための国際シンポジウムを開催したり、作成作業とシンポジウムとを連動させることにより、新たな科学的データの収集、創出と活用が図られた。

このうち、2)、3)、5) のことを可能にしたのには、研究（所）というバックボーンが大きな力になったことは明らかである。

９．国立衛研の国の研究機関としての存在意義と国際活動、貢献の在り方

保健衛生（健康を保持し、生命や生活を衛ること）の充実と向上は国や地域を問わず人々の共通の願いである。医薬品・医療機器、食品、生活関連化学物質の品質・安全性等の確保は、そのための重要不可欠な要素である。したがって、いかなる国、地域にあっても、これらを司る行政機構と研究機関が存在する。わが国では国立衛研が当該研究機関であり、その使命を遂行する必要がある。

一方、わが国が保健衛生分野で国際社会において果たすべき役割をふまえ、国立衛研も相応の活動や貢献をする必要がある。

わが国が国際社会の中で意義ある活動と貢献をするために必要な要素としては、①科学性、すなわち独自のあるいは他を凌駕するデータ、アイディア、コンセプト等の提示能力、②活動の継続性、③より合理的な科学的アプローチや思考をとり得る柔軟性、④事態の展開に応じた判断・決定能力（当事者能力）、⑤洞察力（想像力）、⑥創造性、などが挙げられる。関連分野においてこれらの要素を充たすことができるのは、国の機関であり、科学者を擁する国立衛研をおいて他にはないところに存在意義と使命があることを認識する必要がある。

また、国際調和や国際貢献の前提は、国が自立し、独自の立場（主体性）を持っていること、こうした主体性を互いに持っていることを理解し、信頼しうる関係を構築することにある。その上で問題意識を共有し、積極的に問題解決に取り組むことが重要である。例えば国際調和（インターナショナルな調和）は、自立した各国（ナショナル）からの寄与やせめぎ合いをとおして、はじめてそれらを止揚した高いレベルでの国際社会（インターナショナル）のあるべき姿や調和が創造、達成されるということを肝に銘ずる必要がある。

こうした姿勢に対してこそ、国際社会が、わが国の研究機関としての国立衛研をrespectし、appreciateし、世界のNIHSとしての信頼と期待を寄せるものと思われる。

１０．まとめ

国立衛研の国際活動の特徴とあるべき姿をまとめると以下のようになる。

- 旺盛な研究活動そのものと、蓄積された情報や技術基盤に支えられ行政とも密接に連携した科学分野における活動や国際協力・支援活動
- それぞれの時代のニーズや国際社会の動きに敏感に対応した活動

国立衛研が医薬品・医療機器、食品、生活関連化学物質の品質・安全性等に関して創造的研究活動を展開し、国際共同研究、国際的評価作業、国際ガイドラインや規格・基準の策定、国際支援・協力等に積極的に参画することは、国益に適うと共に、平和的で素晴らしい国際貢献にもなる。

このような活動を志向する科学者集団としての国立衛研はわが国にとっても国際社会にとっても不可欠な存在であり、その存在意義は一層高まるであろうと思われる。

そうした期待に応えるためには、国立衛研が今後さらに、より高いレベルでその使命を果たそうとする絶えざる努力が必要である。

当所におけるミレニアムプロジェクト

（薬剤反応性遺伝子解析プロジェクト）

国立医薬品食品衛生研究所　安全性生物試験研究センター薬理部　小澤正吾

はじめに

「ミレニアムプロジェクト」は平成11年1月29日に閣議決定された産業再生計画を背景とし、来るべき新世紀を切り拓く基幹技術として当時位置づけられていたバイオテクノロジーの諸分野のうち、ゲノム情報を活用してわが国の産業振興を図る目的で当時の５省庁をまたがって起草された。厚生労働省主導で立てられたプロジェクトの具体的な目標は、癌、高血圧、認知症、糖尿病、アレルギーの五大疾患の疾患関連遺伝子を同定し、治療、創薬に生かすことであった。当所のプロジェクトの目標は、以上の五大疾患の治療に用いられる薬物の応答性の個人差の遺伝的機構を解明し、将来の個別化薬物療法に役立てることであり、通称「薬剤反応性遺伝子解析プロジェクト」として澤田純一機能生化学部長を研究代表者として、平成12年4月1日より5年間を研究期間としてスタートした。筆者は、130周年記念講演会において本プロジェクトを紹介させて頂く機会を与えられたが、本稿はその発表内容を一部手直ししたものである。

１．薬に対する応答性の個体差（個人差）

薬を内服した場合、薬の効き目が現れるためには、先ず消化管から吸収される必要がある。吸収された薬物は循環血中に入り、薬の効き目を発揮すべき部位（作用点）を含め、種々の組織に到達する（分布）。肝臓に入った薬物は、一般により水溶性が高まる化学構造に変換される「代謝」と呼ばれる過程を経て、胆汁中から糞中へ、あるいは尿中へと排泄される。摂取した薬量のうち、代謝・排泄の能力が高いために多量の薬物が体外に出てしまうヒトの場合は体内に残る薬量が少なくなることから、薬物の効き目が悪くなる可能性が高い。以上のような薬の「吸収」、「分布」、「代謝」、「排泄」の４段階をまとめて「薬物動態」と呼ぶが、これらは薬の生体内での運命を規定する重要な段階であり、薬に対する応答性、すなわち薬の効き目や副作用の出現と大きく関連している。この他に、「薬の作用点」の個体差により、薬に対する応答性の個体差が現れる場合がある。例えば、心筋のナトリウムチャネルの働きを抑制する抗不整脈薬の場合、チャネルの遺伝子の塩基配列が大多数のヒトとわずかに異なり、微妙に質的に異なるチャネルタンパク質を有するヒトがいれば薬による抑制がかかりにくくなり、その薬が効かないこともありえよう。再び薬の動態に話を戻すが、薬の作用点での濃度の指標を求めて薬の血中（静脈内）濃度を測定すると、薬物によっては、肝での代謝・排泄が薬の血中濃度に大きく影響を与える場合がある。その典型的な例を図１に示した。

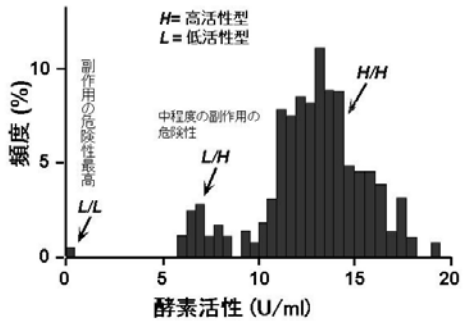


図1. ヒト薬物代謝酵素の遺伝的多型性（概念図）

図は、ヒト肝のある薬物代謝酵素活性を測定し、

約３００人の成人につき、活性の分布を調べた報告の例である。横軸に酵素活性をとり、たて軸に、該当する酵素活性を示すヒトの頻度をとっている。酵素活性がほとんど無いヒトが１名おり、正常値(9-19 units/ml)を示す大きなピークと分離して、中間値(6-8.5 units/ml)を示す一群が分かれている。この三峰性の原因は、問題の薬物代謝酵素の設計図である遺伝子に、わずかに大多数のヒトと異なる遺伝暗号を有し酵素活性のない異型対立遺伝子（アリル）Lがあり、それを両方の染色体に有する（稀な）ヒト(1人)、片方の染色体には多数派型アリルH、もう一方の染色体にはアリルLを有するヒト(中間的酵素活性を示す一群)、両染色体共にアリルHを持つヒト(最も高い活性を示す一群)のヒトがいることによる。図に注釈を添えたが、この薬物代謝酵素が、服用した薬の解毒的代謝に関与する酵素と仮定した場合、高い濃度で体内に滞留し、副作用発現の危険性が極めて高いことになる。ただし、個々の薬物毎に、代謝に関与する薬物代謝酵素分子種（タンパク質）の組み合わせはそれぞれ異なるので、本図の一名があらゆる医薬品を服用できないということではないことを申し添えておきたい。つまり、同等の薬効があるが、上記の酵素分子種とは別個の薬物代謝酵素で代謝を受ける別種の薬物を用いればよく、このような情報の提供を可能にする基盤的研究をすることが、本プロジェクトの究極的な目標である「個別化薬物療法」の一側面である。

２．ミレニアムプロジェクトの概要

前項で述べたとおり、「薬物動態」は、薬物応答性を規定する重要な要因であり、しばしば経験する薬の効き目や副作用の現れ方に大きな個人差があることの原因が、薬物動態に関わる多くのタンパク質の質的・量的な差につながる遺伝子の塩基配列のわずかな差異で説明できるかどうかを明らかにすることが本プロジェクトの目的の一つである。

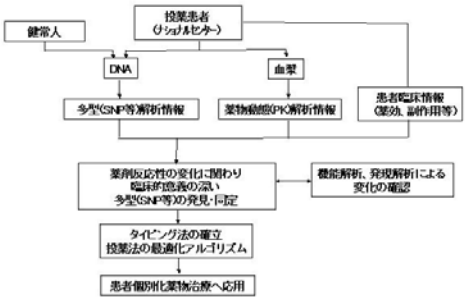


図2. 薬剤反応性遺伝子解析プロジェクトの概要

図2に示す通り、薬物を投与された患者の血液からゲノムDNAを抽出し、投与された薬物の動態に関連するタンパク質の遺伝子の塩基配列を調べ、一方、患者の薬物に対する応答性に関する情報との比較を行うことで、薬物応答性と関連が深い遺伝子の塩基配列の個体差(以下遺伝子多型という)を明確にしようとするものである。薬物応答性の指標として、わかりやすい例を挙げれば、ヒト体内の薬物代謝の能力として、薬物および代謝物の血中濃度を測定した。薬物Aが代謝物Bに変化する代謝経路が、その代謝酵素活性と関連が深いと考えられる場合、AとBの血中濃度時間曲線下面積(AUC) の比、すなわちAUC_B/AUC_Aをとると代謝酵素によるA→Bの変換活性の指標になると考えられる。この値とその反応を触媒する代謝酵素の遺伝子多型の情報と比較することで大変重要な情報が得られる。

当所が薬物応答性と関係した遺伝子解析を行なうに当たっては、国立がんセンター（抗癌剤イリノテカン、パクリタキセル、5-フルオロウラシル、ゲムシタビン)、国立循環器病センター（抗不整脈薬メキシレチン、アミオダロン、β-遮断薬)、国立精神神経センター（抗てんかん薬、カルバマゼピン)、国立国際医療センター（糖尿病薬、グリメピリド)、国立成育医療センター（ステロイド薬、ベクロメタゾン、デキサメサゾン）との共同研究として、薬物投与を受けた患者由来のサンプルを供与いただいた。また、ファルマスニップコンソーシアム、東京女子医科大学との共同研究として、

健常者のサンプルを解析させて頂いた。解析遺伝子はこれら薬物の代謝･動態に関わる酵素、トランスポーター、心筋のナトリウムチャネルとした。シトクロムP450に代表される第I相薬物代謝酵素として、CYP1A2, CYP2C, CYP2D6, CYP3A, エポキシドヒドロラーゼEPHX1、カルボキシルエステラーゼCES2、第II相薬物代謝酵素として、UGT1A、UGT2B、薬物トランスポーターとして、ABCB1, ABCC2, ABCG2, SLC22A, SLC29A1、薬物動態関連遺伝子の発現調節にかかわるNR3C1 (GR), NR1I2 (PXR), NR1I3 (CAR)、フッ化ピリミジン系抗癌剤の薬物応答にかかわると考えられるチミジル酸合成酵素 (TYMS)、ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ (DPYD)等の合計約30遺伝子を解析した。本稿ですべての研究結果について紹介したいところではあるが、紙面の都合上、抗癌剤イリノテカンに絞って、代謝動態関連遺伝子多型と薬物動態との関連について以下紹介する。

３．抗癌剤イリノテカンの薬理遺伝学的解析

３－１．*UGT1A1*遺伝子多型と抗癌剤イリノテカンの代謝に関わるUGT1A1の形質との関連

*UGT*とはUDP-グルクロン酸転移酵素をコードする遺伝子名である。UGT1Aというサブファミリーをコードする遺伝子は偽遺伝子も含めて13種が知られている。これらのうち、*UGT1A1*遺伝子がコードするUGT1A1酵素タンパク質は、ヘモグロビンに由来する老廃物であるビリルビンのグルクロン酸抱合反応を触媒し、体外に排泄するための重要な働きをしている。実際1950年代に報告された新生児核黄疸を主症状とする高ビリルビン血症、すなわちクリグラー-ナジャー症候群の原因となる遺伝子異常が多数の本症候群の家系調査を通じて明らかにされてきた。このような背景から、本遺伝子の機能欠損と関連する多数の異型対立遺伝子の情報が蓄積されている。高ビリルビン血症の中では最も症状が軽く、特に疾病と認識されない場合もしばしばあるジルベール症候群の原因遺伝子異型として、**6* (Gly71Arg)、**28* (TATAボックスのTA繰り返し数が野生型では6に対し、**28*では7)があるが、これらの他、約3 kb上流のエンハンサー領域に存在する異型**60* (-3279T>G) も報告されている。当プロジェクトにおいても、イリノテカンを投与された日本人患者について解析したが、これらの異型アリルはかなり高頻度（**6*が 0.15、 **28*が 0.13、 **60*が 0.14）で検出された。また、当プロジェクトでは、新たに*UGT1A1*遺伝子の3'-非翻訳領域に3箇所の一塩基多型の連鎖を認め、そのハプロタイプを**IB*として解析した。イリノテカン投与患者についても、代謝物を含めた薬物動態を測定し、UGT1A1が、本薬の活性体であるSN-38を不活性化グルクロン酸抱合体であるSN-38Gに変換する反応を触媒することから、活性の指標として、AUC比 (SN-38G/SN-38) をとった。解析により、野生型対立遺伝子**1/*1*のヒトに比し、**6/*60*、**6/*28*を有するヒトでは、統計学的に有意にUGT1A1活性が低下している結果が得られた（図3)。また、**IB*に関しては、同じ指標について、**IB*を持たないヒト＞**IB*を一つ持つヒト＞**IB*を二つ持つヒト、という関係が認められた（図3)。

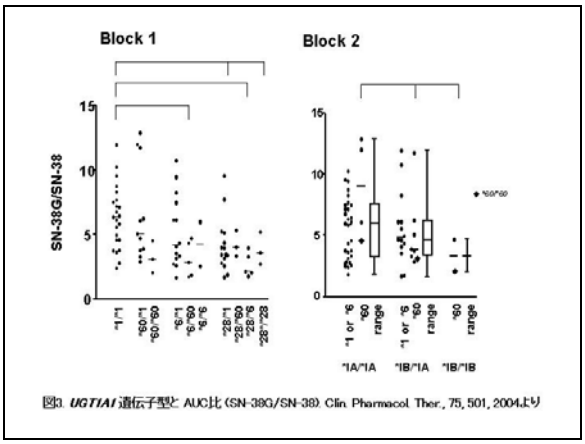


図3. *UGT1A1*遺伝子型と AUC比 (SN-38G/SN-38) Clin. Pharmacol. Ther., 75, 501, 2004.より

このように、**6*、**28*、**60*、**IB*が本薬の解毒的代謝機能の低下と関連することが示唆されたことから、国立がんセンターにおいて得られた患者の臨床情報との関係をさらに詳しく解析中である。

３－２．P-糖タンパク質をコードする

*ABCB1/MDR1*遺伝子多型とその機能

抗癌剤イリノテカンは、点滴静脈内投与される。点滴静脈内投与された薬物は、直ちに循環血中をめぐり、肝をはじめとする種々の組織に分布する。肝組織に分布した本薬は、CYP3A4による解毒的代謝、前項で述べた活性体SN-38へのカルボキシルエステラーゼによる変換を受け、グルクロン酸抱合されてSN-38Gとなる。SN-38Gは胆管側膜に存在するATP-binding cassette (ABC) トランスポーターであるcMOAT/MRP2 (遺伝子名 *ABCC2*) により胆汁排泄され、糞中へと回収される。この他、原薬イリノテカン、SN-38は同じくATP-binding cassette (ABC) トランスポーターであるP-糖タンパク質 (P-gp, MDR1; 遺伝子名 *ABCB1*)やBCRP (遺伝子名 *ABCG2*) で胆汁排泄を受ける。点滴静脈内投与された本薬の胆汁中排泄には少なくともP-gp/MDR1、cMOAT/MRP2、BCRPの３つの薬物トランスポーターが関係していることから、恐らく、これらトランスポーターのいずれかの機能低下を招く遺伝子多型が存在したとしても、本薬の循環血中濃度上昇への影響は少ないものと予想される。本薬の研究プロトコールでは、本薬投与後に蓄尿を行い、尿中の本薬および代謝物量の測定を行なった。この場合は、尿細管の管腔側での発現レベルが比較的高いP-糖タンパク質の機能が調べられると考えられる。

*ABCB1*遺伝子は2000年にエクソン26の3435C>T多型が報告されて以来、非常によく解析されている。当プロジェクトでもイリノテカン等の投薬患者について、本遺伝子の解析を行なった結果、3435C>Tは、エクソン12の1236C>T、エクソン21の2677G>Tと連鎖しており、その **2*ハプロタイプが頻度約0.40という比較的高い頻度で見出された。尿中代謝物量の関連を調べたところ、図4に示すように、**2*ハプロタイプ数の多いヒトでは、P-糖タンパク質のよい基質となるイリノテカンやSN-38の尿中排泄量が低下することが示された。

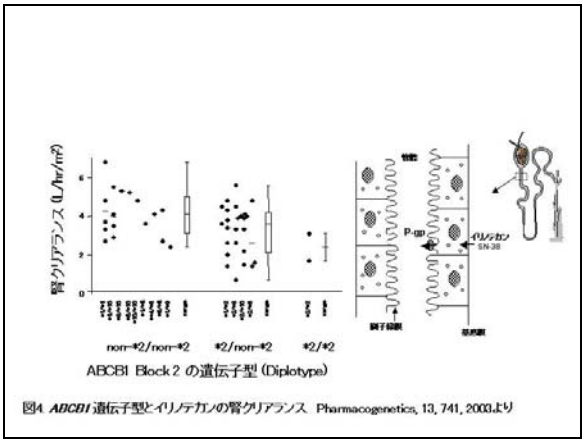


図4 *ABCB1* 遺伝子型とイリノテカンの腎クリアランス Pharmacogenetics, 13, 741, 2003より

日本人の*ABCB1*2*ハプロタイプの出現頻度はかなり高いので、多くの薬物の動態との関連を調べる必要があるものと考えられる。P-糖タンパク質は腸管に発現し、基質になる体外異物が門脈を経て吸収される過程の障壁となると考えられるので、特に経口投与する薬物について検討する価値があると考えている。

４．日本人特有と考えられる薬物動態関連遺伝子多型について

本研究プロジェクトにおいて、30種を超える遺伝子を対象に、エクソンを中心とした多型解析を行なった。検体数は、遺伝子によりまちまちであるが、多い場合は500検体、即ち1000染色体を超える。機能解析の結果、大きな活性低下につながるアリルであることがわかったものや、早期終止コドンを生成するため完全なタンパク質に読みとられず活性欠損になるもの等、当プロジェクトで日本人に初めて検出された多型が少なからずあった。これらの重要な多型情報は、データベースに収載すると同時に、学術雑誌に投稿し、公表している。以下、日本人の検体を解析して初めて検出されたいくつかの例に言及する。

*CYP2C8*5*アリルは当プロジェクトとして初めてカロリンスカ研究所の「CYPアリル命名委員会」のホームページに収載された異型アリルである (http://www.imm.ki.se/CYPalleles/cyp2c8.htm)。アミノ酸コード領域内で１つのアデニンが欠失

することでアミノ酸読み取り枠がずれ、生じた早期終止コドンにより、不完全なタンパク質が生成されるアリルであるが、当プロジェクトで発表後、他の研究室でも0.5%未満の頻度であるが確かに日本人の集団で検出されたと報告された。その後、欧米人やアフリカ人種では報告がないので、日本人（または東洋人）特有のものである可能性が高い。この他、当プロジェクトの日本人について行なわれた探索的研究で見出され、アミノ酸置換を伴う*CYP*遺伝子多型として前出の委員会のホームページに収載されているものは、*CYP1A2*9-*14*、*CYP2D6*47-*51*、*CYP3A5*3F-*3J*等がある。

多種類の医薬品の代謝にかかわることで重要なCYP3A4の誘導に関与する核内受容体のPregnane X Receptor (PXR)の遺伝子*NR1I2*では、アミノ酸置換を伴ったArg98Cys、Arg148Gln、Arg381Trp、Thr403Valの4種の異型アリルが見いだされたが、これらも日本人からのみ報告されている。

UGTをコードする遺伝子では、*UGT1A9*4* (Tyr242Stop) 、*UGT1A9*5* (Asp256Asn)、*UGT1A10*2* (Met59Ile) 、*UGT1A10*3* (Thr202Ile)を見いだした（http://som.flinders.edu.au/FUSA/ClinPharm/UGT/allele_table.html)。これらも当プロジェクトから初めて公開された多型情報であり、日本人特有の遺伝子多型である可能性が高いと思われる。

また、当プロジェクトで検出した時にはすでに他の日本の研究グループから報告され、既知の多型となっていたが、*ABCB1/MDR1*において、Glu109Lysとなるアミノ酸置換を伴うアリルの頻度は約0.02であった。*ABCB1*遺伝子の本多型は複数の日本の研究グループが別個に日本人から検出し、一方、他の人種からの報告がない。本遺伝子では、Ile1196Serとなる多型も日本人から初めて検出したが、これは出現頻度が0.2%あるいはそれ未満であり、日本人特有かどうかはいまのところ断定はできない。

最近、*ABCG2*遺伝子において、Gln141Lysというアミノ酸置換を伴う多型が本トランスポーターの機能低下につながる多型として注目されている。本多型は日本人での出現頻度が約0.34と非常に高いのに対し、欧米人で約0.12、アフリカ人種では約0.01と大きな人種差がある。医薬品開発が国際化されている現在、特に薬物応答性と関係が深い多型で、日本人に特有あるいは頻度が高いものについては、注意深い解析が必要であると考えられる。

おわりに

ミレニアムプロジェクトのうち、当所薬剤反応性遺伝子解析プロジェクトでは、2004年11月の時点で、約30種超の遺伝子の塩基配列を解析し、約1000種の遺伝子多型を検出した。その中に、前述のように日本人特有と思われる異型アリル、ハプロタイプが多数見出された。これらの検出された多型の薬物療法における意義については、紙面の都合上、抗癌剤イリノテカンの薬物動態関連遺伝子多型にのみ絞って述べたが、他にも、薬物療法上意義深い遺伝子多型を同定中である。当プロジェクトの遺伝子解析結果が、徐々にではあると思うが、患者個人の遺伝子多型情報に従った薬物選択や、投薬量の調整等、薬物療法に生かされていけば無上の喜びである。

謝辞

本研究プロジェクトは、医薬品医療機器総合機構の基礎研究事業 (MPJ-6) により行なわれました。本研究プロジェクトでは、前出のように、国立高度医療センター、東京女子医科大学に検体に関してご協力を頂いて、遺伝子多型解析を遂行しました。当所における遺伝子多型解析・薬物動態解析は、当所職員（機能生化学部、医薬安全科学部、薬品部、代謝生化学部、環境衛生化学部、薬理部、生薬部、変異遺伝部、生物薬品部、衛生微生物部他)、医薬品医療機構総合機構からの派遣研究員、研究補助員、事務補助員が多数関わって初

めて遂行できました。筆者は、筆者個人の専門性が本プロジェクトの目標と深く関係していたため、本研究チームを代表して本稿をしたためさせて頂く機会を得ました。研究に協力してくださった諸氏に深く感謝いたします。

トキシコゲノミクスプロジェクト

国立医薬品食品衛生研究所大阪支所医薬基盤研究施設
基盤研究第一プロジェクトチーム　漆谷　徹郎

＊はじめに

ポストゲノム時代といわれる現在，新薬のシーズを見いだす技術は飛躍的に発展を遂げているようにみえるものの，国の内外を問わず新規開発薬物の成功例はかえって減少しつつある．安全で有効な薬物を世の中に出していくことは，国民の健康な生活を保障するために非常に重要なことであり，これはゆゆしき事態である．以前の薬物開発は，モデル動物に臨床症状を人為的に作り出し，これを指標にしてスクリーニングすることが多かったため，動物では有効だが臨床試験では期待外れの効果しか出ず，ドロップアウトする，という例がみられた．しかし最近では「疾患関連遺伝子」という，はじめから分子レベルで機能の分かっている標的に絞って，これに対する薬物を開発することが可能となっており，その遺伝子自体も，ヒト型が利用できることから，少なくとも試験管レベルでは確実にヒトに対して有効性を示す薬物を選択することが可能となっている．それにもかかわらず多くの候補化合物がドロップアウトしているのは，その大多数が臨床において初めて明らかになる予期せぬ毒性に関連していると言ってよい．これは製薬産業の開発コスト高を招き，翻って医療費の圧迫を招くばかりでなく，「有害な化合物で人体実験をした結果，使用できないことが判明した」という，倫理的にも大きな問題を生み出すことになる．

現在の毒性試験は，過去の幾多の事例の反省の上に立ち，実験動物やデータ管理に関してソフト・ハードの両面から強力な標準化を推し進め，その質の向上は著しい．しかし，毒性試験データ自体の信頼性向上は，必要条件ではあるものの，臨床での安全性予測の信頼性向上を保証する十分条件ではない．薬物自体が目的とする薬理作用の延長上に明らかな臓器・細胞毒性がある場合は，話が簡単である．その薬物の用量反応関係から，薬用量における有害作用発現程度が予測でき，対処しやすい．一方，実際の臨床上問題になる副作用に関しては，薬理作用の延長である場合は少なく，代謝物など薬物それ自体の作用ですらない場合も多い．また，仮に重大な副作用が臨床用量で数千～数万分の１の確率で発生したとすれば，そのような薬物は発売中止せざるを得ないが，これを動物実験で見落としなく予測しようとすると，たとえ種差が存在しないとしても，数千例の試験を実施してもまだ不足であるという，非現実的なことになる．そして勿論，種の壁は厚く，「臨床で明らかになった毒性プロファイルを再現できる動物種を探す」ことすら困難な場合がある．現実の毒性試験では，実験動物に極端な高用量を与えたときに見えてくる病態生理学的変化を，ヒトにおいて薬用量で低頻度に生じる有害作用へ外挿するという，原理的にみても困難な戦略をとらざるを得ない．すなわち，そもそも実験動物を用いた毒性試験で臨床の毒性を予測するのは殆ど不可能であると言っても言い過ぎではない．

＊トキシコゲノミクスとは

「予測不能な毒性を予測する」という逆説を打破するために考えられる最も強力な戦略の一つが，「生体に薬物が作用する時に生じるすべての遺伝子発現変化を網羅的に解析する」手法，すなわち

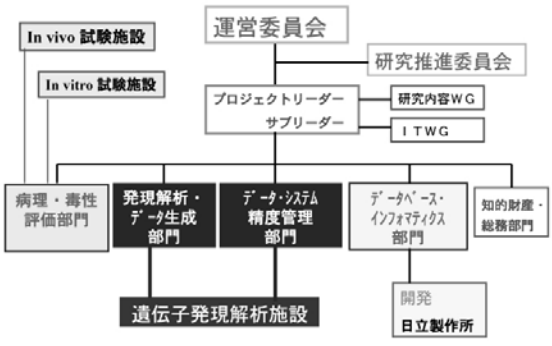
「トキシコゲノミクス」である．薬物により非常に低い確率で「予期せぬ」毒性が生じるとしても，その原因となる事象は生体内に必ず生じているはずであり，観測可能なはずである．もしそのすべての事象を観測することができ，その因果関係を解明することができれば，原理的には予測が可能である．生体のすべての病態生理学的変化を観測する―現実的にはこんなことは不可能であるが，テクノロジーの進歩は，これに近いことを可能にしたのである．

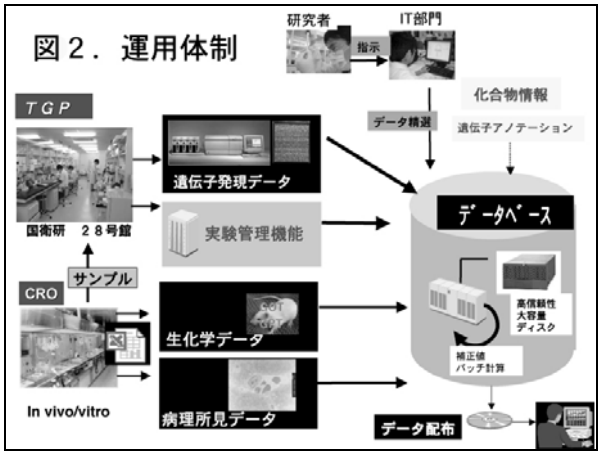
生体内で起こる事象のうち，最も検出感度の高いのがmRNAの変化であり，また多くの生理的応答はmRNAの発現量の変化を伴うため，mRNA量を測定するのが最も有望である．従来は，注目する遺伝子の発現量をノザンブロッティング（抽出したRNAを膜上に固定し，ラベルした相補的な核酸分子の結合量を測定する）やPCR（抽出したRNAを鋳型に，注目する遺伝子配列に一致する部分を酵素的に増幅して定量する）などの手法で個々に観測していた．しかし，マイクロアレイ技術の開発により，１回の実験で実質的に全遺伝子の発現量が定量可能となったのである．

マイクロアレイとは，小さな基板上に各遺伝子検出用プローブとしてそれと相補的な核酸分子をスポット状に多数固定したものである．その原理の詳細は成書に譲るが，溶液状態のプローブを基板上にスポット状に貼り付ける方法と，基板上でオリゴヌクレオチドを合成する方法がある．前者はインクジェットプリンターの技術を，後者は集積回路製造用光リソグラフの技術を応用したものであり，いずれもコンピューターテクノロジーの発達に支えられているのが興味深い．勿論，１枚のチップから数万の遺伝子発現の情報が得られるため，データ処理にあたってコンピューターテクノロジーは不可欠のものである．

このような背景のもと，厚生労働省，国立医薬品食品衛生研究所，及び日本製薬工業協会のワーキンググループは官民共同の「トキシコゲノミクスプロジェクト」を企画した．これは2002年度から2006年度までの５年間のプロジェクトであり，2004年度でその半ばを越えた．図1に運営の組織図を示す．プロジェクトリーダーは長尾拓・国立医薬品食品衛生研究所長であり，その下に各部門が置かれている．総予算の半額は厚生労働科学研究費補助金「萌芽的先端医療技術推進事業（トキシコゲノミクス分野）：トキシコゲノミクス手法を用いた医薬品安全性評価予測システムの構築とその基盤に関する研究（H14-トキシコ-001）」で，残りの半額は参加企業からの共同研究費でまかなわれる．本プロジェクトに参加している企業は17社で，エーザイ、大塚製薬、小野薬品工業、キッセイ薬品工業、三共、三和化学研究所、塩野義製薬、住友製薬、第一製薬、大日本製薬、武田薬品工業、田辺製薬、中外製薬、藤沢薬品工業、三菱ウェルファーマ、持田製薬、山之内製薬（五十音順）である．図2に研究遂行体制を示すが，動物実験は外部試験機関に委託し，送付されたサンプルの処理・遺伝子発現データ生成は，企業派遣研究員を中心に約10名の訓練されたテクニシャンによって行われている．実際の研究はこれまで用賀の本所で行われてきたが，2004年度中にプロジェクト本体は国立医薬品食品衛生研究所大阪支所医薬基盤研究施設（大阪府茨木市彩都）へ移動し，2005年度から発足する独立行政法人医薬基盤研究所の１部門（基盤研究第１プロジェクト）で遂行されることになっている．

図１．トキシコゲノミクスプロジェクト　組織・運営体制



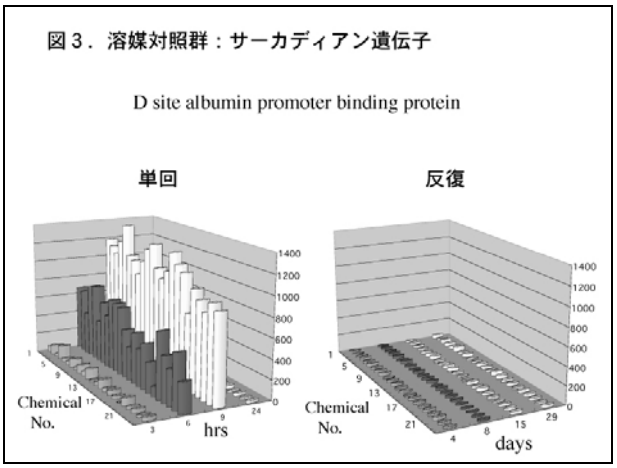


＊トキシコゲノミクスプロジェクトの特長

本プロジェクトを計画していた時点で，欧米の巨大製薬企業やバイオベンチャー企業は，トキシコゲノミクス手法を用いたデータベースの作成を開始しており，既に出遅れの感は否めなかった．勿論，我が国としても手をこまねいている訳にはいかず，先行者に追いつくことが最優先であったが，後発としてのデメリットをメリットに転換することも必要であった．そこで先行するこれらのものに対抗できる特長を模索し，以下の４点を盛り込むこととした．

1）Affymetrix GeneChip を用いた優れた定量的データを取得し，これに多段階スパイク RNA 法を適用した標準化手法を加味したこと．

Affymetrix社のGeneChipは，単色法であり，所謂スタンフォードタイプの２色法に比べ，定量性に優れている．本プロジェクトでは，徹底的に最適化し管理された条件下でのデータ生成により，その能力をフルに引き出して優れた定量データを収集している．図3は，ラット単回投与・反復投与実験の溶媒コントロールデータを集計した例である．左は単回投与後3，6，9，24時間での代表的時計遺伝子の一つであるD site albumin promoter binding proteinの肝臓における発現量を，25種類の個別の実験を並べて示したものである．投与は午前中に行われるため，昼から夕刻にかけて発現量が上昇するパターンが再現性よく認められている．右側は，3，7，14，28日反復投与24時間後の同遺伝子の発現量で，午前中の屠殺を反映して一様に低い発現量を保っているのが分かる．一方，昼間高発現で夜に向かって減少する遺伝子も勿論存在する．このようにして多くのサーカディアンリズムをもつ遺伝子群が明瞭に再現性よく抽出されてくる．また，連続投与の溶媒コントロールデータを精査すると，週令変化に伴って発現量が変化する遺伝子群が抽出されてくる．これらは，集積されつつあるデータの質を保証するとともに，これ以後集まってくる個々の発現データ，さらには別の実験機関で得られたデータなどのQuality Controlにも応用できる．



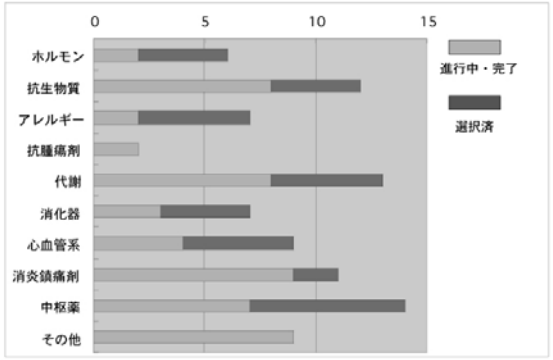
本所毒性部菅野部長を中心に開発された多段階スパイク RNA カクテルによる標準化手法は，外部標準として組織ホモジネート中にその DNA 量に応じた既知量の枯草菌 RNA を添加するもので，細胞当たり（DNA あたり）の遺伝子発現量を絶対値として推定することが可能である．これまでの検討で，in vivo の実験においては，総 RNA 量の変動は殆ど問題にならないため，per chip 補正による標準化でも良好な定量性が得られている．しかしながら，in vitro の実験のように，総 RNA 量の大きな変動が伴う場合，per chip 補正が実際の遺伝子発現変化と乖離する可能性があり，そのような場合に，この標準化手法が特に威力を発揮すると思われる．

2）対象となる薬物 150 は医薬品が中心であり，参

加企業から提供される開発中止品を含むこと.

実験はまず 5 種類の代表的な肝毒性物質であるアセトアミノフェン,イソニアジド,四塩化炭素,フェノバルビタール,バルプロ酸から開始された.図 4 に示すように,現在まで約 90 化合物が選択されており，若干の偏りはあるものの，各治療領域を網羅するものである．現在市販されている医薬品は約 1500 といわれるが，この中には外用薬，点眼薬など，肝・腎毒性の検討に値しないものや，化学構造・作用が酷似しているものが存在する．また，抗腫瘍薬などのように，他の臓器に生じる有害作用が主で，肝・腎に対する有害作用が実際上問題にならない薬物も多い．本プロジェクトで完成を目指すデータベースは，肝・腎毒性を示す医薬品の代表的なカテゴリーに属する化合物それぞれについていわば「毒性学の教科書」を作成することを目的としている．その意味から，全医薬品の１割にあたる 150 という数は，必要充分な数といえよう.

図４．進捗状況 (現在９０化合物)



また，本プロジェクトの大きな特長の一つであり,他のプロジェクトではなしえないこととして,「参加企業からの提供化合物」がある．これは開発の各段階で肝あるいは腎の毒性が発現して開発中止に至った化合物を,参加 17 社から提供してもらい，この毒性プロファイルをデータベースに加えるというものである．これらは通常は入手不可能な化合物であり，貴重なデータとなるばかりでなく，薬物開発時の毒性予測のシミュレーションとして検証的にも利用できる．現在，10 化合物についての実験が進行中である.

3) 高品質の遺伝子発現データに各種の充実した毒性学的データがリンクしたデータベースが完成する.

In vivo の実験として，ラット（各群 N=5）に 3 用量＋溶媒対照を経口投与し，単回投与では投与後 3,6,9,24 時間,連続投与では 3,7,14,28 日連続投与後 24 時間の時点で屠殺し，血液生化学，血液学，病理組織など各種毒性学的データを取得するとともに肝臓（一部腎臓）の遺伝子発現（N=3）を測定する．In vitro の実験では，ヒトおよびラットの一次培養肝細胞を３濃度＋溶媒対照で処理し,2,8,24 時間後に遺伝子発現データを取得する（N=2）．これだけ贅沢なプロトコールを採用しているデータベースは世界的にも類を見ないが，特に各時点において N=3 での用量依存性を観測できることは，多数の測定項目の統計処理に必然的に伴うノイズを除去するのに大きな力を発揮する．GeneChip の価格はその普及につれて最近急激に低下しているが，それでも１実験当たりのコストは高く，ある化合物の遺伝子発現プロファイルを検討する場合，例数・時点数・用量水準のどれかを犠牲にしていることが多い．例えば毒性の出る１用量のみを対照群と N=3 で比較したとしても，遺伝子発現データは約 30,000 組の比較を行うわけであり，危険率をいくら低くとっても生物学的に意味のうすい「有意な」変化が多数検出されてきてしまう．一方，ある特定の重要遺伝子に注目した場合，いくら定量性に優れているとはいえ，その遺伝子に絞った定量 PCR 等に比べれば GeneChip の検出力は劣るため,「見たい遺伝子変化」を見逃さないためには危険率を低くできない．ここで，本プロジェクトのように，複数の用量水準・時点のデータがあれば，特定の点での有意水準にとらわれない，生物学的に意味のある変化を抽出することができるわけである.

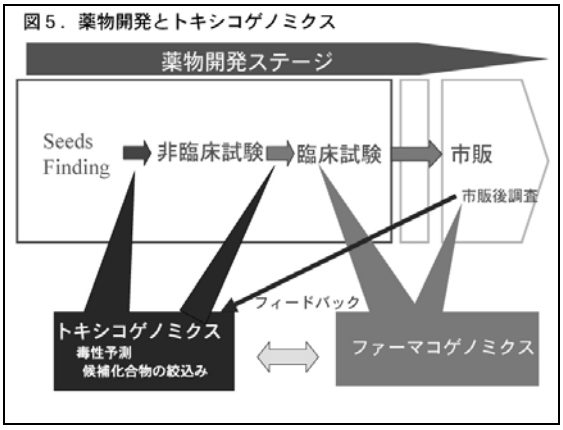
現在までに得られているデータの解析過程で，遺伝子発現変化は，遺伝子の種類や化合物の種類・用量によって，変動パターンが非常に多様であることが急速に明らかとなってきた．このことは，既存のデータベースを用いた解析で散見される「ある特定の用量・時点でのマイクロアレイデータを絶対的なものとして判別分析を行い，化合物の毒性プロファイリングを行う」というような戦略の限界を明らかに示すものである．この点から，複数の用量・時点を網羅した本データベースの価値は非常に高いものであると実感されるに至っている．現在のところ，データ解析の方針として，病理・生化学のフェノタイプとこれに対応するマーカー遺伝子の抽出に力を注いでいるが，将来的には，フェノタイプが見られない段階での一群の遺伝子発現変化（毒性カスケード）をリスト化し，毒性メカニズムの裏付けをもった毒性予測につなげていきたい．

4）ヒトとラットの一次培養肝細胞を用いた種差のブリッジングを考慮していること．

ラットの実験結果をどれほど詳細に検討しても，「ある化合物のラットでの毒性予測」は可能となろうが，それでは不満が残る．医薬品開発を考えたとき，あくまでもヒトにおける安全性予測が必須である．齧歯類のフェノタイプをそのままヒトに外挿することには問題が多いとしても，ここに毒性メカニズムの裏付け，特に種を越えて保存されている毒性パスウェイが遺伝子発現データによって裏付けできれば，その予測性は向上するであろう．予備検討において，ライン化された細胞ではいくらヒト肝臓由来であっても正常肝臓の反応とは大きく異なることが確認され，唯一利用可能な系としてヒト一次培養肝細胞の実験が計画された．2003 年に本所の倫理委員会の承認を得，現在までに約 40 化合物の実験が完了している．勿論，in vivo と in vitro の差は大きく，これをブリッジングする手段としてラットの一次培養肝細胞の実験も並行して行っており，現在までに約 60 化合物が完了している．データが蓄積されて行くにつれ，各遺伝子の種間での対応付け，in vitro と in vivo の違いをブリッジングする手段など，解決すべき問題が次々と明らかになっており，これらのデータをどのように利用していくかは今後の重要な課題である．

＊終わりに

2004年度末現在，データベースの初期バージョンが稼働し，解析システム，予測システムのプロトタイプの設計も進行中である．本データベース完成時には，動物数24,000匹，GeneChip数86,000，測定遺伝子数約2,200,000,000，測定検査値2,880,000項目，病理組織48,000標本を格納する巨大なデータベースとなる．この膨大なデータをハンドリングし，かつ有効な安全性予測システムを構築する計算機科学が当面最大の課題である．

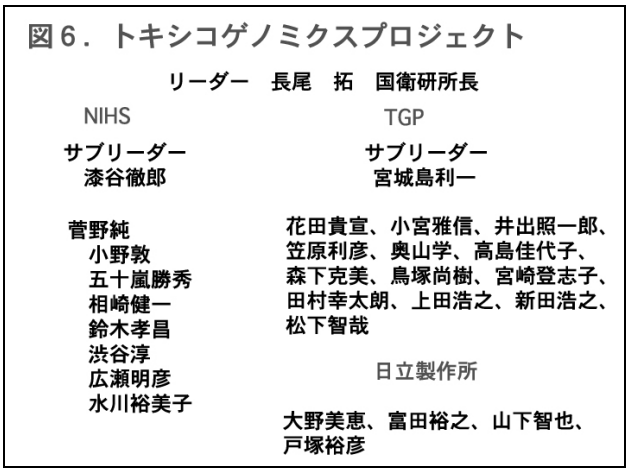


現在のところ，本データベース・予測システムの利用は次のような形態が考えられる(図5)．まず創薬の初期段階において，候補化合物の絞り込み時に適用する．本格的な毒性試験には時間とコストがかかるため，従来は安全性チェックを非臨床試験の最終段階近くで行うのが普通であった．このとき初めて毒性が明らかになると，改めてシーズ探しまで戻らなければならない（化合物の基本骨格が決まっていると，マイナーな修飾では回避できないことが多い)．もし開発初期段階で少数例の単回投与の遺伝子解析データから連続投与のフ

ェノタイプを予測することが可能であれば，医薬品開発の時間とコストを大幅に削減することができよう．これは，別の観点から言えば，実験動物数の削減で動物福祉にも寄与することになる．また，臨床試験に移るべき最終候補品の毒性試験にトキシコゲノミクス手法を適用することにより，臨床における安全性予測精度の向上が期待できる．実際，欧米を中心に遺伝子発現データを申請資料の一つとして組み入れようという動きがあり，将来的にはその品質保証や標準化といった問題も重要になってこよう．さらには，市販後に臨床で観察される様々な副作用情報を本予測システムにフィードバックするとともに，SNPs解析に代表されるファーマコゲノミクス手法と有機的に組み合わせる仕組みができれば，総体として強力な安全性予測システムが構築できると考えられる．

本システム完成の暁には，安全で有効な新薬の創製に資すること大であり，本プロジェクトの着実な遂行と完成を祈念してやまない．図６に，現在までに本プロジェクトに参画して頂いた諸氏を挙げた．ここに感謝の意を表する．

図６．トキシコゲノミクスプロジェクト



食品の安全情報

国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部　山本　都

１．はじめに

ここ数年、わが国では食品の安全に係わるさまざまな問題が相次いだ。例えば、2000 年の低脂肪乳による黄色ブドウ球菌毒素による食中毒事件、2001 年の国内最初の BSE 発生と牛肉の偽装表示問題、そして 2002 年には、指定外添加物を使用した違反事件の続出（TBHQ、n-ブタノールなど）、中国産冷凍野菜からの基準値を超える残留農薬の検出（クロルピリホス等）、無登録農薬の違法使用・販売（ダイホルタン、プリクトラン）、中国産ダイエット用健康食品による肝機能障害や甲状腺障害による健康被害などの問題が次々と起こり、食の安全への国民の信頼が揺らいだ。こうしたことから、2003 年 7 月には食品安全委員会が設立され、厚生労働省では医薬食品局食品安全部に組織が改編された。また、法律面でも、食品安全基本法の制定や食品衛生法・健康増進法等の改正が行われた。国立医薬品食品衛生研究所（国立衛研）では、2003 年 4 月に化学物質情報部が再編されて安全情報部となり、食品及び医薬品の安全性に関する情報の調査・研究に係わる部門（食品微生物・食品化学物質・医薬品情報の３室）が加わった。

食品の安全性に関しては、主に(1)国際機関・外国機関の緊急情報・最新情報・規制情報や国内外の主要な文献情報の収集・調査、(2)食の安全の観点から特に重要と思われる問題や新たに問題として浮かび上がった事項についての詳細な調査及び研究を行っている。グローバル化が進み外国における食品の問題はそのままわが国の問題となる場合も多いことから、海外の最新情報を日常的にモニターすることは、食の安全確保のためにきわめて重要と考えられる。現在はこうした外国の最新の情報が各関連機関のホームページや食品関連のニュースサイトなどから迅速に入手することが可能になっている。こうしたことをふまえ当部では、食品微生物や食品化学物質に関する情報について、国際機関や各国公的機関を中心に外国の最新情報や規制情報等をチェックし、定期刊行物『食品安全情報』として隔週、発行している。『食品安全情報』は、厚労省、農水省、食品安全委員会、国立衛研の関連部署や一般に提供している。

『食品安全情報』の作成を担当している部署及び担当者は以下の通りである。

部長　森川　馨

第二室（食品微生物情報）

豊福　肇、窪田邦宏、春日文子（現食品衛生管理部）

第三室（食品化学物質）

山本　都、畝山智香子、登田美桜

本稿では、これまでの『食品安全情報』に収載した食品微生物や食品化学物質情報の中から、主に食品化学物質に関する最近の情報を紹介しながら、食品の安全性情報の役割について考えたい。

２．『食品安全情報』で取り上げた情報の件数

2003 年 4 月から 2004 年 11 月の間に発行した『食品安全情報』は、2003 年に 20 報、2004 年に 24 報の計 44 報であった。これらに収載した情報のうち、食品中の微生物に関する情報は

約 1,400 件、食品中の化学物質に関する情報は、約 1,160 件であった。ただし、これらの情報はあくまで当部の担当者の判断で抽出し掲載した情報であり、関連機関等の web ページから実際に公表されているすべての情報の数を反映したものではない。例えば、英国などで各種のトウガラシ製品などに違法色素スーダン Ⅰ 及び Ⅳ が検出された事例は、2003 年から現在に至るまで長期間にわたって数多くの検出情報が出されてきている。しかし、その多くは違法色素が検出された商品名についての公表であり、色素そのものに関する新たな情報ではないことから、『食品安全情報』には最初の段階の情報のみ掲載した。また、商品の回収情報は非常に多いが、特に重要と思われるもののみ掲載している。

『食品安全情報』に収載した情報のうち、食品中の化学物質に関連する情報の件数は、以下の通りである。

・2003 年 4 月～12 月（No.1～No.20）
　外国の最新情報等：298 件（平均 15 件/報）
　文献：　98 件（平均 5 文献/報）
・2004 年 1 月～11 月（No.1～No.24）
　外国の最新情報等：522 件（平均 22 件/報）
　文献：　241 件（平均 10 文献/報）
・計（2003 年 4 月～2004 年 11 月）
　外国の最新情報等：820 件
　文献：　339 件

2003 年は、情報源の検討や収載情報の選択などに関してまだ試行錯誤の段階であったことから 2004 年に比べて収載件数は少ない。

３.『食品安全情報』収載情報の情報源

食品中の化学物質の安全性に係わる最新の情報、緊急情報、規制情報等は、食品関連の国際機関や各国公的機関（表１）をはじめ、リスク評価を行っている研究所、学術文献データベース、食品関連ニュースサイト、メディア記事などを中心にチェックしている。

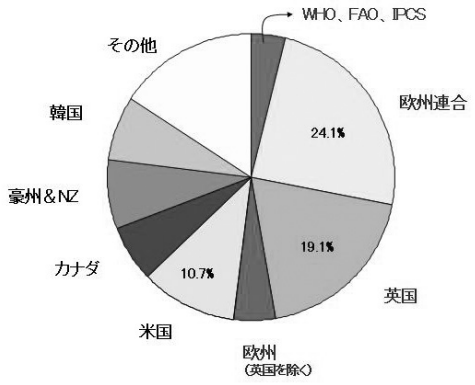
表１　主な食品関連の国際機関や各国公的機関

国際機関等
Codex Alimentarius（コーデックス委員会） WHO （世界保健機関） IPCS （国際化学物質安全性計画） FAO （国連食糧農業機関） JECFA （FAO/WHO 合同食品添加物専門家委員会） JMPR （FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議）
欧州
EU Food Safety（欧州連合：農場から食卓まで） EFSA（欧州食品安全機関）
英国
FSA（英国食品基準庁） DEFRA（環境・食料・農村地域省） PSD（The Pesticides Safety Directorate）
その他の欧州各国
ドイツ：BMVEL（消費者保護：食糧・農業省） フランス：AFSSA（食品衛生安全局） アイルランド：FSAI（食品安全局） フィンランド：食品庁
米国
FDA （食品医薬品局） CFSAN（食品安全応用栄養センター） USDA （農務省） FSIS（食品安全検査局）
カナダ
Health Canada（カナダ保健省） CFIA（カナダ食品検査庁）
オーストラリア・ニュージーランド
FSANZ（オーストラリア・ニュージーランド食品基準局） NZFSA（ニュージーランド食品安全局）
韓国：　KFDA（食品医薬品庁）

国際機関や各国機関など外国の食品関連情報 820 件（2003 年 4 月～2004 年 11 月）につい

て国別にみた内訳は、図１のようになった。ここには学術文献は含めていない。欧州連合（EU）と英国の情報が、全体の 40%以上を占め、米国の情報は約 10%であった。

図１　国別



EU の情報が多い理由のひとつに、2002 年に創設された EFSA（欧州食品安全機関）からの情報が多いことがある。EFSA は、BSE やダイオキシンなど食品に関する重要な問題の多発や EU 内部でのリスク評価に関する意見の違いなどから、EU に科学的助言を与える機関として設立された。食品添加物、飼料添加物、遺伝子組換え体など分野ごとに８つの科学パネルがある。米国 CFSAN/FDA のニュースには、アレルギー成分の表示違反による製品の回収情報が比較的多いが、これらの多くは『食品安全情報』に収載していない。韓国 KFDA の情報については 2004 年 6 月から収載開始したため、図１のグラフでは、KFDA が全体にしめる現在の割合より見かけ上少なくなっている。『食品安全情報』の作成を開始した年である 2003 年は、2004 年と比べると情報源の種類やチェック対象サイトも少ない。したがって今回は、2003 年と 2004 年の国別や内容別についての直接比較は行わず、両方の年をまとめた。今後発行の回を重ねていけば、収載情報の内容を年ごとに比較し、各国で力を入れている分野や問題を含む分野についての傾向の変化を分析することも可能であろう。

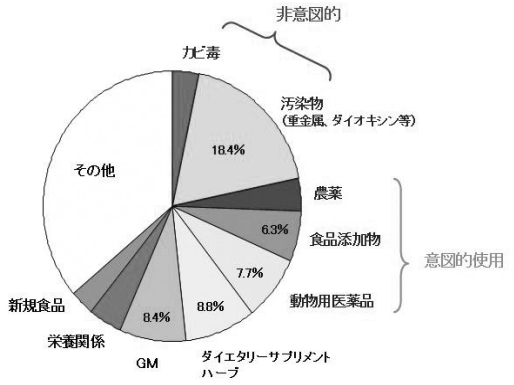
４．『食品安全情報』収載情報の主な内容

食品の安全性に関して微生物関連と化学物質関連では専門領域がかなり異なることから、『食品安全情報』は読者が利用しやすいように、全体を「食品微生物情報」と「食品化学物質情報」に分けて収載している。照射食品、アレルギー食品、新規食品（novel food）など必ずしも化学物質・微生物といった分け方にあてはまらないものもあるが、これらは微生物以外のものとして「食品化学物質情報」に含めている。「食品化学物質情報」では、主に次のようなものを調査対象としている。

残留農薬、食品添加物、汚染物質（重金属、残留性有機汚染物質、成分等からの生成物など）、カビ毒、動物用医薬品、遺伝子組換え食品、いわゆる健康食品、照射食品、アレルギー物質を含む食品など

国際機関や各国機関など外国の食品関連情報 820 件（2003 年 4 月～2004 年 11 月）について、内容別に分けた結果は、図２のとおりである。

図２　内容別



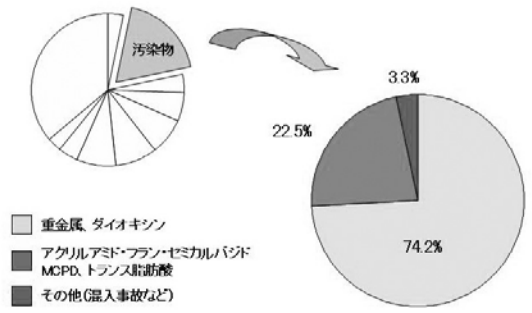
重金属、ダイオキシンなどの汚染物質に関する情報が最も多く、全体の約 20%近くをしめた。この他、ダイエタリーサプリメントやハーブ製

品などのいわゆる健康食品に関する情報も目立った。

４－１　汚染物質（重金属、残留性有機汚染物質など）

重金属、残留性有機汚染物質などの汚染物質に関する情報は全体の約 18%をしめたが、さらにその内訳をみると、図３のようにその 3/4 は、重金属（水銀、ヒ素、カドミウムなど）や残留性有機汚染物質（ダイオキシン、PCB 類など）に関する情報であり、22%がアクリルアミド、フラン、3-MCPD、セミカルバジドなどのように食品中で食品成分や添加剤から生成するものであった。この他、事故等で化学物質が混入する事例も数例みられた。

図３　汚染物質（重金属、残留性有機汚染物質など）の内訳



このカテゴリーでは、以下のように、ある国・地域で問題になったり学術文献で発表されたことをきっかけに、国際機関や各国の関係機関が集中してとりあげるケースもいくつか見られた。

1) 養殖サケ中の PCB 等の有機汚染物質

2004 年 1 月、サイエンス誌に、養殖サケ中の PCB やダイオキシンなど有機塩素系化合物の濃度は天然サケより有意に高いとする論文が発表された。これに対し、養殖サケの産地である欧州からは反論も出された。この問題に関しては、報告された養殖サケ中の PCB 濃度を現在の安全基準に照らしてどう考えるか、ω-3 系不飽和脂肪酸を多く含むサケなどの魚摂取による心疾患予防効果のベネフィットと PCB 等のリスクをどう考えるかといった議論や、さらには養殖と天然サケ中で PCB 等の濃度はほとんど変わらないとする別の報告など、さまざまな機関や立場からの多くの議論がある。

2) 魚中のメチル水銀及び魚の摂取に関する対応

メチル水銀を多く含む魚の摂取に関しては、以前から各国で時々勧告が出されているが、2003 年 6 月に JECFA が水銀の暫定的耐容週間摂取量（PTWI）を 3.3μg/kg から 1.6μg/kg に引き下げたのに伴い、2004 年 3 月には EU、米国、英国、アイルランド、オーストラリアなどが魚の摂取量についての勧告を更新した。国によって多少異なるが、例えば英国やアイルランドでは、子どもや妊婦についてはサメ、メカジキ、マカジキを摂取しないように、またマグロなどについては摂取量を制限するように助言している。

3) 瓶詰め食品中のセミカルバジドの検出

EFSA は 2003 年 7 月、瓶詰め食品中に微量のセミカルバジドが検出されたと発表した。これは瓶詰めの金属フタに付いているパッキンを製造する際に発泡剤として用いられるアゾジカルボンアミドからセミカルバジドが生成し、食品中に溶出されたものである。この問題については、その後、遺伝毒性試験や各種食品中のセミカルバジド含量などの検討が続けられ、その都度 EFSA のサイトなどに公表された。

４－２　カビ毒

カビ毒に関して『食品安全情報』で取り上げられることが多かったのは、リンゴ製品中のパツリン、ナッツ中のアフラトキシン、トウモロコシ製品中のフモニシン、コーヒー豆等の中のオクラトキシンだった。2004 年秋には、ハンガリーでパプリカ中に高濃度のアフラトキシンが

検出され、販売や貿易が制限されたが、これはアフラトキシンを多く含んだ外国産の輸入パプリカがハンガリー産パプリカと混ぜられて売られたためだとされている。また 2004 年 5 月には、ケニア南部でアフラトキシンに汚染されたトウモロコシが原因と思われる食中毒が発生し、死亡を含む多くの被害が出た。

４－３　ダイエタリーサプリメントやハーブ製品など

現在、web ページ上で見られるダイエタリーサプリメントやハーブ製品の情報は膨大な量であるが、その多くは通信販売などの広告サイトである。これらの情報量の多さに比べ、学術文献や公的機関のサイトに出てくる有用性および安全性に関する科学的情報は一般に少ない。ダイエタリーサプリメントやハーブ製品に関しては、安全性についての十分な科学的根拠がないまま販売されているケースも多く、健康被害事例も少なくない。『食品安全情報』では、基本的に有用性情報は対象とせず、主として安全性に関する情報のみを取り上げている。2003 年 4 月以降これらの安全性に関して各国で大きく取り上げられた話題としては、エフェドラ含有栄養補助食品に関する米国 FDA の販売禁止措置(心臓発作、脳卒中、死亡など重篤な有害事象リスク)、コンフリー含有製品を使用しないようにとのカナダ政府の勧告（肝臓障害の可能性)、カバ含有製品についてのカナダ政府の注意（2002 年の販売停止命令後も販売、肝臓障害の可能性)、日本でのアマメシバの粉末等による健康被害（閉塞性細気管支炎）とアマメシバ含有粉末剤・錠剤等の加工食品の販売禁止などがある。

ダイエタリーサプリメントやハーブ製品は、現代のダイエットや健康志向・天然志向とマッチし、一大ブームとなっている。Web ページを介して通信販売で売られているものも種類・量共に非常に多く、また次々と新しい製品が出されるため、どのような成分を含む製品が売られているか、実態の把握が容易ではない。健康被害が出てはじめてその製品の存在を知る場合もあり、情報の調査が後手になりがちである。安全性情報に係わる立場として、これらの成分の有害性に関する科学的データや過去の症例等の調査は今後の大きな課題である。

４－４　その他

食品添加物や残留農薬に関しては、主としてリスク評価の結果や規制に関する情報、あるいは違法使用による回収や販売禁止などの情報が多かった。英国の FSA などを中心にトウガラシ製品やパーム油中に検出された違法色素スーダンⅠ及び IV に関する消費者への注意情報が非常に多かったが、同様の情報の繰り返しになるため、その多くは『食品安全情報』には収載しなかった。この他、肉や魚介類製品中のニトロフラン代謝物や成長促進ホルモンなど動物用医薬品に関する情報、中国産蒸し米中の漂白剤成分に関する韓国の対応などの情報が目立った。

５．食品の安全性について

食品中の化学物質には、食品添加物、農薬、動物用医薬品など一定の役割を期待して食品に意図的に使用するものと、重金属、ダイオキシンや PCB などの有機汚染物質、あるいはカビ毒など非意図的に食品中に混入するものがある。健康リスクを軽減するための方策として、前者の場合はリスクを評価し使用量や条件を設定したり使用禁止にすることが可能である。しかし後者の場合、例えば水銀やヒ素など天然起源の物質濃度をゼロにすることは現実的に不可能である。場合によっては、食品の摂取を制限することも選択肢のひとつであるが、消費量の非常に多い食品の場合はそれも困難である。こうした非意図的に食品に含まれる物質のリスク管理においては、食品添加物や農薬などのように意図的に使用する物質と同様の方法では対応できないことから、ALARA(As Low As Reasonably

Achievable：合理的に到達可能な範囲でできるだけ低く設定)の原則などいろいろな方法が取り入れられている。非意図的に食品中に混在する物質でも、例えば添加剤から生成する瓶詰め食品中のセミカルバジドの場合は、前駆物質である添加剤の代わりとなる代替物質の開発が検討されている。また、アクリルアミドやフランのように食品成分から生成する場合は、生成しにくい条件を検討することによって生成量を低く抑えることも可能である。このように、食品中の化学物質のリスク管理においてはそれぞれの物質や状況に応じた対応が必要となる。

『食品安全情報』作成のために食品に関する海外の情報を日常的に追跡することの利点のひとつは、情報を単発的にではなく継続的にとらえることができることにある。こちらから積極的に探しに行かない限り、黙っていても大きな話題として向こうから入ってくる情報は往々にしてその時限りで、その後の展開については十分にフォローされないことが多い。これに対し、情報を定期的かつ継続的にモニターすることにより、特定の問題についてその後の経過をフォローすることが可能になる。例えば、瓶詰め食品中にセミカルバジドが検出された問題では、最初の段階の EFSA による検出事実の公表の後、原因の確定、不足している毒性試験の指摘、試験の実施とその結果などいくつかの過程があった。こうしたその後の経過は、以前であれば見逃していた可能性がある。米国 FDA によるエフェドラ含有製品の販売禁止措置についても、数年前からのアプローチを調査することにより、どのような評価過程と行政的対応を経て販売禁止措置が講じられたかがよく理解できた。このように、特定のテーマについての経過を長期的にモニターすることにより、食品の安全性に係わるさまざまな問題が見えてくる。例えば、遺伝子組換え食品や成長促進ホルモンなどをめぐる国や地域の考え方と対応の違い、魚中の水銀や PCB 問題に見られるリスク対ベネフィットの問題、食の安全を考える上での費用対効果やリスク認知（risk perception）の問題など、考えていかねばならない課題は多い。

６.『食品安全情報』の提供

『食品安全情報』は、これらの情報を必要とする関係者や関心のある一般市民に、できるだけ迅速かつ広範に提供するために、2003 年 12 月より国立衛研ホームページに掲載している（図４）。

図４　国立衛研ホームページに掲載している『食品安全情報』のページ

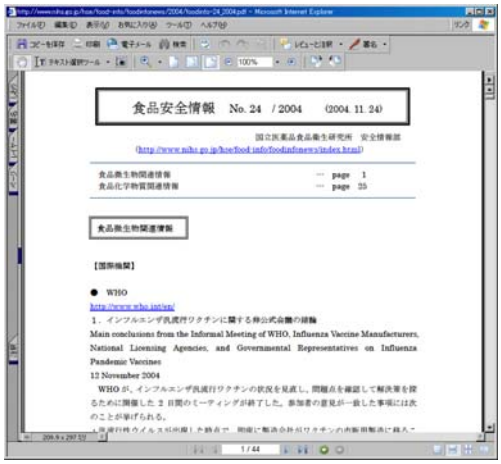
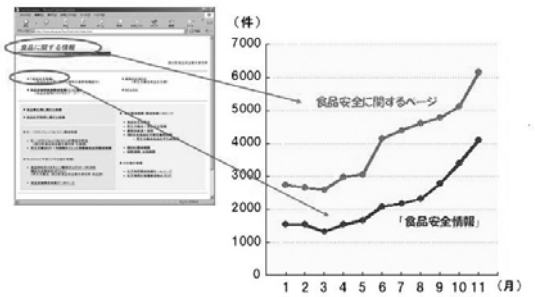


図５　2004 年 1～11 月のアクセス件数の推移



当ホームページへのアクセス件数は、掲載開始翌月の 2004 年１月以降、図５のように増加

してきている。

７．おわりに

情報の流通はインターネットの普及によって劇的に変わった。特に外国の情報に関しては、以前であれば入手できなかったような情報でも比較的容易に検索でき入手できるようになった。しかしインターネットはあくまでもツールであり、このツールを用いていかに有用な情報を得るかは、情報を得ようとする側の姿勢に大きく依存する。『食品安全情報』の作成においても、情報を定期的かつ継続的にチェックし、情報を積極的に探しに行く姿勢がもとめられよう。その中から、潜在化している重要な情報、将来的にわが国でも問題となる可能性がある課題などを掘り起こし食の安全確保や健康被害の未然防止につなげることができれば、これは安全性情報に係わるわれわれにとって最も理想的な姿であり、また国立衛研としての使命とも合致する。しかしこれは、言葉で言うほど容易なことではない。膨大な量の情報やさまざまな立場からの考え方・意見が行き交う中で、漠然と眺めていれば重要な情報はいくらでも素通りしてしまう。重要な情報をいかに重要と認識し積極的に収集し分析していくか、また安全をまもる上で何が本当に重要かを見定める専門家としての科学的な目をいかに培っていくかが大事であろう。こうしたことをふまえながら、そしてその時々でよりよい考え方や方法を柔軟に取り入れながら、食品の安全性情報に係わっていければと願っている。

当所におけるユニット研究例
(N-ニトロソフェンフルラミンに関する研究)

国立医薬品食品衛生研究所　生薬部　合田幸広

筆者は、昭和61年の1月に国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部に研究員に採用され、その後、食品添加物部主任研究官、食品部第三室長を経て、現職にある。この間、様々な複数の部間でのad hocな所内共同研究を経験してきた。このad hocな所内共同研究を、ユニット研究とここで呼ぶ。

食品添加物時代の所内共同研究としては、病理部との間で行われた食用赤色３号及び105号からのハロゲンの遊離と甲状腺ガンの関連研究、変異遺伝部との間で行われたアカネ色素の変異原性研究、筑波栽培試験場と変異遺伝部との間で行われたオパインの変異原性研究、そして、内山充先生が陣頭指揮をとられ、所内の多くの部が参加したトリプロファン事件等がある。このうち、最も大規模な研究は、トリプトファン事件であり、またアカネ色素の変異原性研究は、病理部に引き継がれて、最近になってその発ガン性が証明されている。食品部に移動してからは、衛生微生物部との共同で行ったミネラルウオーター中の異物事件、毒性部との共同で行ったモロヘイヤ種子中の強心配当体関連研究、衛生微生物部との共同で行ったスパイス中のアフラトキシン分析等がある。また、所内の機能性化学部だけでなく、農水省食品総合研究所、農林水産消費技術センター、食品東京農工大等の大学、検疫所のセンター、ファスマック、アサヒビール等の民会会社等、研究者の繋がりで最終的にはオールジャパンで研究を行った遺伝子組換え食品の検知法の開発研究は、これまで経験したもののなかで最も規模が大きいad hocな共同研究で、プロジェクトXとでも呼べるものと考えるが、所内だけの共同研究ではなく、ここでのユニット研究の定義からはずれる。生薬部に移ってからは、平成14年度に起きた中国から輸入されたダイエットを目的とした健康食品により800名を超える健康被害が発生した事件、アマメシバ事件（食品部が主導）とユニット研究を行ったが、事件がほぼ解決したと考えられる前者について、衛研におけるユニット研究例として本項で紹介する。

本事件の概要

平成 14 年、中国から輸入されたダイエットを目的とした複数の健康食品（未承認医薬品）により、全国で８００名以上の健康被害が発生し、大きな社会問題となった。本健康被害事例の多くは肝機能障害（約 61%）であり、次いで甲状腺障害（14%）であるが、障害事例のうち特に肝機能障害は重篤であり、４名の死亡者が出ている。被害の報告があった健康食品のうち、「御芝堂減肥胶囊」、「紙之素胶囊」、「茶素減肥」3 製品での報告が、最も多く、3 製品での健康被害の概要を表 1 に示す。

健康被害の多くは、肝機能障害と、甲状腺障害であるが、中でも肝臓障害は重篤である。健康障害が報告された未承認医薬品の中には、これまでにも甲状腺末が含まれていることが報告された製品（「紙之素胶囊」）があり、含有する甲状腺末により、甲状腺障害が生じた可能性が示唆されるが、肝機能障害を生じる成分については、これまで全く報告がない。従って、肝

表１　中国産ダイエット用健康食品による健康被害の概要（02 年 9 月 13 日現在）

製品名	被害者数（人）	内女性（人）	肝臓機能障害（人）	甲状腺障害（人）	詳細不明（人）
御芝堂減肥胶囊	193	185（96%）	134（69%）*1	19（10%）*2	40*3
紓之素胶囊	192	183（95%）	117（61%）*4	32（17%）*5	43*6
茶素減肥	34	32（94%）	21（62%）*7	1（3%）	12*8

*1：死亡 1、入院 53；*2,3：入院 1；*4：死亡 2、入院 70；*5：入院 3；*6：入院 4；*7：入院 13；*8：入院 2

機能障害の原因物質解明を目的として、国立医薬品食品衛生研究所の研究グループにより行われた。研究は、健康被害を引き起こした各種未承認医薬品のプロファイル分析、未承認医薬品含有成分の単離と構造決定、未承認医薬品中の含有成分の定量、未承認医薬品の分析法の確立が生薬部で実施、未承認医薬品含有成分の調製法の検討と大量調製が有機化学部（奥田部長）、未承認医薬品含有成分の毒性試験が毒性部（菅野部長）で行われた。また、本研究は、常に、厚生労働省の医薬食品局監視指導・麻薬対策課（佐藤課長）と密接な連絡なもと行われ、最終的に、厚生労働科学研究補助金特別研究事業「未承認医薬品及び健康食品による健康被害の原因究明のための研究」（主任研究者　奥田晴宏）として報告されたものである。

初期分析

平成 14 年 6 月下旬に厚生労働省の医薬食品局監視指導・麻薬対策課から、上記 3 製品の分析について依頼を受け製品の提供を受けた。平成 14 年 7 月の段階で、3 製品について、報告を受けた主な健康被害は、肝機能障害と、甲状腺障害であった。このうち、「紓之素胶囊」は、既に、2000 年に、甲状腺末を含むことで、薬事法違反品として摘発（同年 12 月及び 2001 年 6 月の 2 回に渡り注意喚起並びに都道府県に監視指導を要請）された製品であり、これらの製品が、同様の原因で甲状腺障害を引き起こした可能性が示唆された。他方、肝機能障害を生じる成分については、報告がなかった。

日本では食品の場合、効能・効果或いは人の構造機能に影響を及ぼすような表現を行えば薬事法に抵触するが、明確に有害物であると判断されない限り、食品衛生法違反は問いにくい。他方 positive list 制の薬事法では、該当物質を含めば未承認医薬品として処分することが可能となる。従って、初期段階では、死亡例を含む健康被害報告を受けた上記 3 製品について、流通を停止させるため、薬事法違反を問えるかどうかについてまず検討が行われた。

分析対象としては、ダイエット食品中にこれまで含まれた例があり、薬事法で規制を受ける成分である FF と、上述した甲状腺末に絞った。その結果、FF は、LC 及び GC/MS により「紓之素胶囊」、「茶素減肥」より 0.01%、0.004%検出され、「御芝堂減肥胶囊」からは検出されなかった（その後、別のロットのものからは検出）。甲状腺末は、酵素分解後、LC/MS による thyroxine, tri-iodetyronine の検出による確

認を行った。その結果、「紆之素胶囊」に明らかに含まれていることが、「茶素減肥」には微量含まれている可能性が高いことが判明した（以後、別ロットの「御芝堂減肥胶囊」から、甲状腺末が検出報告されている)。従って、この段階では「御芝堂減肥胶囊」は、成分において薬事法違反が問えず、7 月 12 日「減肥」という名称が、医薬品として判断される効能・効果を標榜しているとして、報道発表された。

NFFの同定

しかし、依然として健康被害の原因物質は不明である上、検出された甲状腺末及びFF含量では、肝機能障害が生じるとは考えられず、さらなる分析を行った。その結果、「御芝堂減肥胶囊」カプセル含有物について塩酸加水分解すると、FF含量が数%程度となることが判明し、FFの誘導体が製品中に存在していることが明らかとなった。さらに、誘導体はエーテル抽出画分に存在することが判明したため、同抽出物についてLC/MSを測定したところ、m/z261(M+H), 302(M+MeCN)の疑似イオンピークを示す強度比約10：1の2本のピークが検出された（ニトロソアミンのシストランス異性と考えられる)。分子量を考慮すると、本ピークはFF（Mw=230）のニトロソ体である可能性が推定された。さらに、本化合物をLCで分取し、^{1}H-NMRを測定したところ、FF誘導体であることが確認された。最終的に、FFを塩酸酸性下、亜硝酸ナトリウムでニトロソ化した化合物と単離化合物を比較した結果、両者のLCの保持時間及び、スペクトルデーターが一致したため、これらの製品には、 NFFが含まれている事が明らかとなった。さらにLCによる定量の結果、３製品とも約3%のNFFが含まれている事が判明した。

論文検索の結果 NFF の毒性及び薬理活性に関して、実証的な研究情報が全くないことが明らかになった。従って、この段階では本物質は、肝機能障害の原因物質であるか不明であるだけでなく、食品衛生法で規制する有害成分であるか判断する材料がない(常識的に科学で考えれば、有害物質であろうと推定されるが）と考えられた。他方、同物質は、その構造から FF と同様ダイエット効果（食欲抑制効果）を期待して（目的として）人為的に合成、添加されたと推定される。従って、薬事法で取り扱う医薬品成分と判断され、予防的視点から有害物質とみなした上で、これを含有する健康食品については、未承認医薬品とみなすことが適当であるとされた。このような判断に基づき、7 月 22 日 NFF の検出及び、同物質が含まれている製品について、未承認医薬品(無承認無許可医薬品）として取り扱うことが報道発表された。さらに、同日から、地方衛生研究所に対し、分析法について情報提供を行い、取り締まりの徹底に協力した。

7 月 22 日以降の対応

NFF が未承認医薬品成分として取り扱われることが決定したため、取りあえず製品の流通を規制することが可能となった。従って 7 月 22 日以降、取締への協力とともに、事件の原因究明へ向けてより集中した検討を行うこととなった。以下に、行った対応についてまとめた。

1. 地方衛生研究所への分析情報提供

インターネット（http://www.nihs.go.jp/topics/topicsindex.html）及びFAXでの情報提供（後に標品の提供)

2. 事故品からのNFF、FF 以外の化合物の同定と分析

LC/TOF-MSの利用　HR-MSによる含有化合物の同定（8-9月）

抽出エキスからの化合物の単離と同定(8月-翌年2月）

3. 事故品を含む３製品のNFF含量の時系列的分析

NFFの摂取量と肝障害の関係の推定（8月-翌年2月）

4. NFFの毒性実験の準備（ユニット研究が必要）

ユニット研究のスタート

肝臓機能障害の原因物質が、NFF であるかどうかを明らかにするには、反復投与毒性試験を行い、肝障害を含めた毒性影響を調べる必要があり、そのためには、投与用量決定用の NFF（ｇ単位）と実際の毒性実験用の NFF（数１００ｇ単位）が必要である。また、全国の分析標準品としても NFF の標品を用意する必要があった。しかしながら、NFF は新規化合物であるため、7 月末の段階では、検体より単離した数 mg しか手持ちが無かった。また残念ながら、この段階で我々が保有する FF は数ｇであり、毒性実験に充分な NFF を合成できる FF 量ではなかった。そこで、有機化学部と生薬部で FF 前駆体からの FF の合成方法の検討を行うとともに(8月中)、有機化学部で FF の入手方法の検討（世界の試薬会社の FF の在庫の確認と、納期の検討）と大量合成法の検討を行うこととなった。また、毒性実験は、毒性部に依頼することとなり、動物実験の準備（8 月中）を毒性部で行っている間に、生薬部で、監視指導・麻薬対策課を通じて新たに入手した「茶素減肥の」カプセルより NFF を分離抽出し、投与用量決定のための７日間ラット強制経口投与試験のための NFF の準備を行うことになり、ここに、３部によるユニット研究がスタートした。また、厚生労働科学研究費補助金（特別研究事業）「未承認医薬品及び健康食品による健康被害の原因究明のための研究」の申請を行うことになった。8 月末の段階で、「茶素減肥の」カプセル（1154ｇ、約5000カプセル)のヘキサン分画(55ｇ)より、NFF（10.6ｇ）が得られた。また、インターネット検索により連絡がとられた中国の試薬会社から、お金を前払いすることで、FF の入手が可能となり、NFF の簡易大量合成の道が開けた。

9月になり、投与用量決定のための7日間ラット強制経口投与試験がスタートする一方、NFF（光学不活性体）の大量合成、精製が行われ（9月）反復投与毒性試験の準備がなされた。さらに、有機化学部で精製されたNFFが720ｇ合成されたことを受けて、10月-11月に28日間反復投与毒性試験、14日間の快復試験が実施され、また予算の正式な申請が行われた。

NFF, FF以外の分析

HPLC/PDA の分析から、３製品のクロマト上のプロファイルは非常に似ていることが明らかとなった。従って、これら３製品が共通の原料をベースにして製造されたか、あるいは、共通の処方をベースに製造された可能性が考えられた。210nm の検出波長では、3 製品に共通する主ピークは FF、NFF を含め 13 本（保持時間: 4.2, 11.7, 15.9, 17.2, 17.8, 20.3, 21.6, 22.1, 23.6, 29.0, 29.4, 51.8, 52.5 min）あった。そこでこれらのピークにつき、LC/TOF-MS を用い高分解能 MS を測定し、化合物の推定を行ったところ、保持時間の短い順に、nicotinamide, gallocatechin, epigallocatechin, caffeine, catechin, riboflavine, epicatechin, epigallocatechingallate, gallocatechingallate , epicatechin-gallate, FF, NFF（2 本）であると考えられた。そこで、さらに標品と保持時間、スペクトルの比較を行い、これらの化合物が含まれていることを明らかにした。

各製品におけるこれらの化合物の含量はそれぞれ、0.1%～4.5%であり、これらの化合物

の含量を総計すると、カプセル含有物の 10%程度となる。また、catechin 類の含量を合計すると、茶素減肥で 2.5%程度、それ以外の 2 製品で 1.2%、1.5%となり、「茶素減肥」に特に多く含まれていることが判った。catechin 類は、茶に 10〜15%含まれていることが知られており、その点を考えると、カプセル内の含有物の 1-2 割程度は茶由来の物質であるかもしれない。また「茶素減肥」の 1 製品（外来事例で収去された試料）では、下剤として知られている phenolphtalein も 1%検出されたが、他の製品では検出されなかった。NFF を除き、この段階で同定された物質は、全て肝臓機能障害を示す可能性を持たない。

次に、NFF の大量単離を行ったヘキサン分画の残さから、さらに NFF 以外の物質について、成分分析を続けた。その結果、酢酸エチル分画（90g)、メタノール分画（301 g）が得られ、酢酸エチル分画より caffeine、nicotinamide が、メタノール分画より、pyridoxine、dihexyl phthalate 、 4’-methoxyapigenin 並びに 4’-methoxyluteolin が単離構造決定された。NFF 以外で単離された成分は、ビタミン類、可塑剤、フラボノイド誘導体であり、肝臓機能障害に関与する可能性は考えられず、本実験でも、NFF 肝機能障害に関与している可能性が高いものと考えられた。

御芝堂清脂素の分析

「御芝堂減肥胶囊」の旧製品とされる「御芝堂清脂素」は、わが国では、2001 年７月時点において、健康食品として輸入され流通していた。厚生労働省から入手した「御芝堂清脂素」について分析を行ったところ、上記 3 製品には微量しか含まれていない FF が約２%検出されたが、NFF は検出されなかった。更に、HPLC によりプロファイル分析を行った結果、「御芝堂減肥胶囊」とはかなり異なるパターンが得られ、両者は、明らかに異なる成分組成であることが判明した。

未承認医薬品 3 製品のロット分析

「御芝堂減肥胶囊」については、入手できた 4 ロットについて分析を行った。その結果、2001 年 9 月 28 日及び 11 月 10 日製造の製品では、1%台の NFF 含量であったが、2002 年 2 月 15 日の製品では、4.4%、3 月 3 日の製品では、5.2%の含量となり、2002 年に NFF 含量が大幅に増加したことが判明した。なお、2002 月 2 月 16 日の製品について、「都道府県が個別に分析した結果、約 5%の NFF 含量を報告しており、我々の結果を裏付けるものとなった。

「紆之素胶囊」も同様に入手できた 4 ロットについて分析を行った。その結果、2000 年 5 月 28 日製造の製品（甲状腺末が 2000 年 12 月に検出されたもの)で NFF 含量が 0.1%であり、2001 年 10 月 18 日以降、2.3〜3%の含量であった。また別に都道府県で分析された製品では、10 月 8 日、12 日製造品で、約 3%の含量が報告されている。

「茶素減肥」に関しては、健康食品として輸入され国内で流通していた商品があり、今回の事件に関連して未承認医薬品として収去された。収去されたものは、その製造年月日から 2001 年 6 月 8 日〜2002 年 6 月 24 日の間に製造された 14 のロットに分類される。これらの製品について、HPLC を用い NFF 含量の分析を行った。その結果、1 ロットを除き 2.3%〜3.5%（平均 2.8%）の NFF が検出された。他方、製造年月日が 2001 年 10 月 28 日の製品では、NFF は検出されなかった。なお、同一の製造年月日の同製品で、厚生労働省が 2002 年 7 月 12 日に公表した健康被害事例に係る製品（肝障害、外来受診事例）から、NFF が約 3%検出されている。本製品は、被害者本人が個人輸入したものである。従って、国内流通品と個人輸入品では、異なったロット管理が行われている可能性が

ある。

FF が微結晶状の粉末で入手できるのに対し、NFF は合成の文献上も、国立衛研での合成品もオイルである。従って、全体が粉体である未承認医薬品のカプセル含有物の中に均一に混ぜ合わせるのは難しいものと推定される。収去した国内流通品と、個人輸入した製品は、カプセル、ヒートシール、外箱の外観・表示は同一であった。以上のことを考え合わせると、同一ロットの中で、NFF の分布が異なっているが製品が存在した可能性も考えられる。以上、製品の製造年月日別に NFF 含量を明らかにした結果を表 2 にまとめた。

表 2　ダイエット健康食品中の NFF の含量（%）

Name of pill	Date of manufacture	Content(%)
Onshido-Genpikono	Sep.28, 2001	1.0
Onshido-Genpikono	Nov.10, 2001	1.4
Onshido-Genpikono	Feb.15, 2002	4.4
Onshido-Genpikono	Mar. 3, 2002	5.2
Sennomoto-Kono	May 28, 2000	0.1
Sennomoto-Kono	Oct.18, 2001	3.0
Sennomoto-Kono	Jan.28, 2002	2.3
Sennomoto-Kono	Mar.18, 2002	3.0
Chaso-Genpi	Jun. 8, 2001	3.4
Chaso-Genpi	Jul. 8, 2001	2.3
Chaso-Genpi	Aug. 8, 2001	3.5
Chaso-Genpi	Aug.28, 2001	3.4
Chaso-Genpi	Oct.28, 2001	0
Chaso-Genpi	Jan.28, 2002	3.4
Chaso-Genpi	Feb.18, 2002	3.1
Chaso-Genpi	Apr. 1, 2002	3.3
Chaso-Genpi	Apr.26, 2002	3.2
Chaso-Genpi	May.26, 2002	2.4
Chaso-Genpi	Jun. 6, 2002	2.4
Chaso-Genpi	Jun.24, 2002	2.3

「御芝堂減肥胶嚢」では、2001 年６月頃より肝障害の発生が報告されているが、その件数は少ないことが明らかとなっている（2001 年 6 月～2002 年 2 月の総数 19 件、月 2.1 件)。しかし、2002 年 3 月以降、肝障害事例の増加が始まり、特に 5 月以降、外来受診事例が急激に増加している（3 月～4 月：総件数１5 件、月 7.5 件、5 月～7 月：総件数 80 件、月 40 件、うち外来は、総件数 56 件、月 28 件)。このような肝障害の発生事例件数の増加は、同製品の NFF 含量の増加と同調しており、NFF が肝障害の原因物質である可能性を示唆しているものと考えられる。

「紆之素胶嚢」では、肝障害発生の傾向は、2001 年 6 月頃から始まっているが、他の 2 製品と異なり、被害は、当初、拡大傾向を示したのち、2001 年 10 月～11 月には一旦収束、その後、再び被害が発生し、2002 年 2 月にまた収束している。このように、2002 年 2 月頃までは、被害の発生状況にムラがあり、一定の傾向が見られなかった。これは、この当時、流通していた本製品中の肝障害原因物質の濃度が、一定していなかたためと考えると説明可能である。その後、2002 年 3 月からは、被害発生件数が上昇し、一定の発生状況になった後、2002 年 7 月に、発生件数が急激に上昇している。（2002 年 7 月の増加は、外来受診事例が急増したことによる。）2002 年７月の外来の急増は、事件が報道されたことによる例外として考えれば、全体的に見て 2001 年 6 月以降、被害の発生は概ね横這いと考えられ、「御芝堂減肥胶嚢」の 2002 年 5 月以降のような激しい増加傾向は見られない。この様な被害発生傾向も、上記 NFF のロット分析の結果とうまく同調しているように見える。

「御芝堂減肥胶嚢」と「紆之素胶嚢」では、「茶素減肥」に比べ、肝障害発症までに長期間を要した事例が見られ、特に、紆之素胶嚢には被害発生まで 540 日も要している事例が報告されている。NFF を原因物質と仮定した場合、これは服用開始後、相当の期間にわたり、2000 年 5 月製造品のように発症に至らない程低の低濃度（0.1%）暴露されたためと考えると合理的に説明可能である。

「茶素減肥」は 2001 年 1 月から健康食品として輸入され国内販売されている。また、他の 2 品目も国内販売されていないが、2000 年には個人輸入で入手可能であった。また、「茶素減肥」中の NFF は平均して 2.8%（2001 年 6 月 28 日製造品以降）含まれており、この値は、他の 2 製品と比較して特に低い値ではない。他方、同製品の健康被害報告は 17 件と、他の 2 製品（それぞれ 115 件、105 件）と比べて少ない。NFF を原因物質と仮定すると、このような関係は、一見説明しにくいように思える。しかし、商品に表示してある服用量が、他の２製品では１日 12 カプセルであるのに対し、「茶素減肥」では、6～9 カプセルとなっており、実際上の服用量も少ないことが報告されている。従って、原因物質の摂取量が少なくなったため、肝障害の発生件数が少ないものと考えれば、矛盾なく説明できる。

<u>毒性実験のまとめ</u>

有機化学部で大量合成された光学不活性NFFを使用して、ラットにNFF 0,2,7,20,70 mg/kg 28日間投与した。また、別に0, 70 mg/kg を28日間投与後、14日の回復試験を実施した。その結果、一過性の神経症状と接餌量の減少、体重増加抑制作用が観察された。また、血清生化学検査における各種指標の推移から、同物質は、肝細胞性の障害のみならす、胆管系への障害の可能性も含む広義の肝障害を惹起するものと推察された。また、回復実験では、14日間では、完全に回復に至っていないものの、明白な回復傾向が見られた。

平成 15 年 2 月 12 日の報道発表

平成15年2月12日、菅野毒性部長と筆者の同席のもと、佐藤監視指導・麻薬対策課課長より、「中国製ダイエット用健康食品（未承認医薬品）に関する調査結果」が報道発表された。概要は以下のとおりである。

1.NFFは、以下の理由から中国製ダイエット健康食品（無承認無許可医薬品）に係る肝障害の原因物質と判断される

- 動物実験よりNFFは、食餌摂取抑制作用を有し、肝障害作用を有する物質であることが明らかになったこと
- ３製品より同定された化合物の中で、NFF以外、肝障害作用が知られているものはないこと
- ３製品のNFFの濃度変動が、肝障害事例の発生傾向と同調していること
- ３製品の中で服用量の少ない茶素減肥の障害発生件数が、目立って少ないこと

2.NFFの摂取は、遅くとも2000年半ばには、始まっており、その製品中の濃度は、初期には低かったが、2001年(平成13年)半ばには増加し、その結果、肝障害発症例が増加したものと推察される

3.３製品に関しては、NFFに起因する肝障害の発生は、2002年（平成14年）８月に概ね収束した

本事件以降、NFFは地方衛生研究所や指定検査機関で常に分析が可能となり、それ以降、本物質による肝臓障害事件は報告されていない。他方、未承認医薬品（無承認無許可医薬品）成分として同定される成分には、医薬品成分を一部改変した構造をもつものが連続して現れるようになっている。無承認無許可医薬品として摘発される健康食品は、明らかに、消費者を騙して商品を販売することを前提としており、悪質であり、このような大規模な健康被害が生じる前に摘発できる体制の確保が重要と考えられる。

まとめ

国立医薬品食品衛生研究所のユニット研究例として、NFF に関する研究を紹介した。ここで紹介したような研究は、国立医薬品食品衛生研究所では、お互いの立場や、得意分野、研究環境を良く知った、薬学・獣医学・医学・理学・農学（あるいは、化学系・生物系・安全性生物試験系、情報系等）といった異分野の研究者が存在し、この異分野の研究者間の物理的距離が近く、直ちに相談、結集できる体制がとれるため、可能なものと考える。行政研究では、迅速性が優先される。従って、このような異分野の研究者が、素早く結集出来る組織が、厚生労働省において引き続き必須なものと考える。

謝辞

なお、N-ニトロソフェンフルラミンに関する研究は、医薬局監視指導・麻薬対策課との連携のもと国立医薬品食品衛生研究所生薬部、有機化学部、毒性部の共同で行われたものであり、短い期間の間に、本件の解決のため集中して研究を遂行された関係者の方々に深謝する

現状および将来展望

国立医薬品食品衛生研究所　所長　長尾 拓

概　要

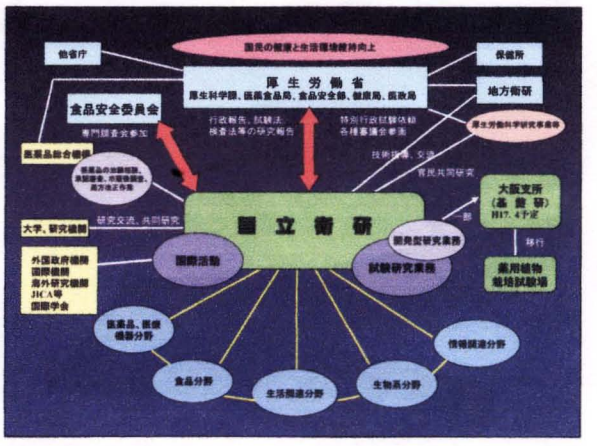
今日は衛研全体の話と業務の紹介を主とし、関連するいくつかの点についてお話します。下の写真は、神田和泉町に設立当時から明治 42 年まであった建物で、次の写真は創立 120 年のときに建てられた記念碑です。右は現在の国立衛研入口から見た写真ですが、わりにほっとするような、いい雰囲気の所です。

現在の国立医薬品食品衛生研究所
東京・世田谷区上用賀

創立当時～明治42年(1874～1909)
東京・神田和泉町

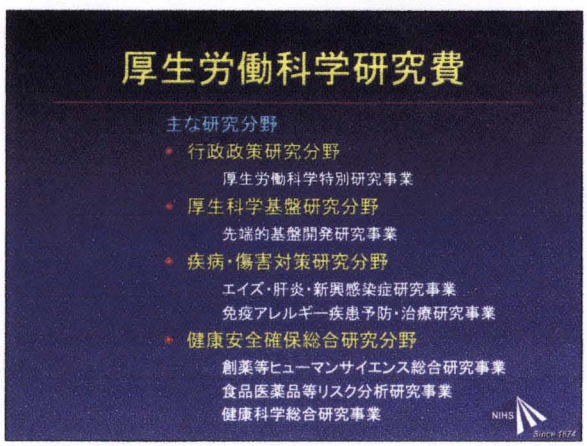
設立120周年記念
（平成6年）
東京・神田和泉町

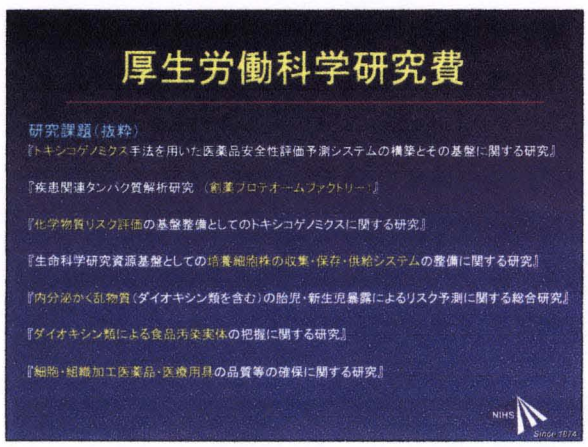
衛研の業務や国内外ネットワークを１枚にまとめたものです。厚労省の各部署と国衛研の関係は非常に緊密で、広範な業務を引き受けることになっていましたが、最近できた食品安全委員会が、私たちの国衛研と感染研については直接調査の指示ができるという、特別な関係になっております。また地方衛研等との関係も重要です。大阪の基盤研には、研究開発型の業務の一部が移ります。国際活動については、先ほど早川副所長が説明したとおりです。他に大学、あるいは他の研究機関と膨大な量の共同研究もやっております。

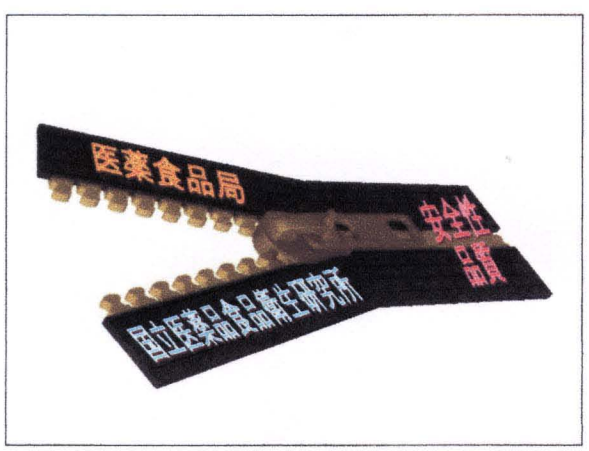


審査関係については、ついこの間まで審査センターが国衛研の中にありましたが、現在は医

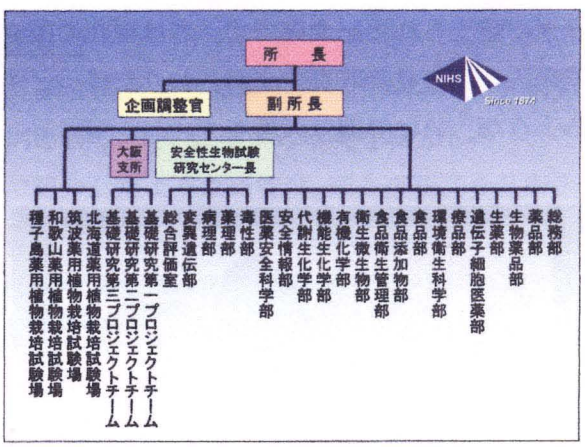
薬品総合機構に移りました。各部門について大きくまとめると、医薬品・医療機器関係、食品および生活関連になります。生物系というのは、安全性や毒性などを全部含めています。他は情報関係です。我々の研究所の管轄は厚生科学課ですが、業務は医薬食品局がいちばん関係が深いわけです。

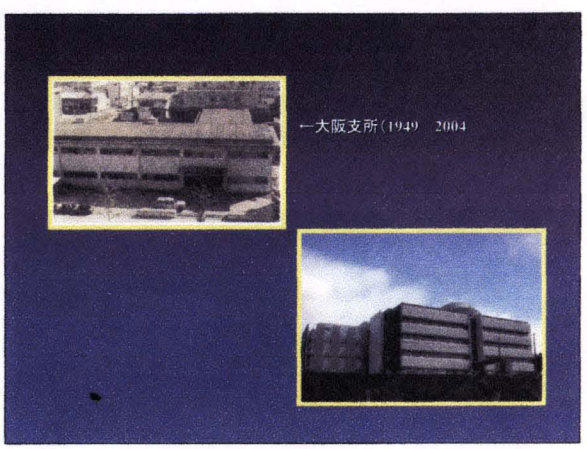




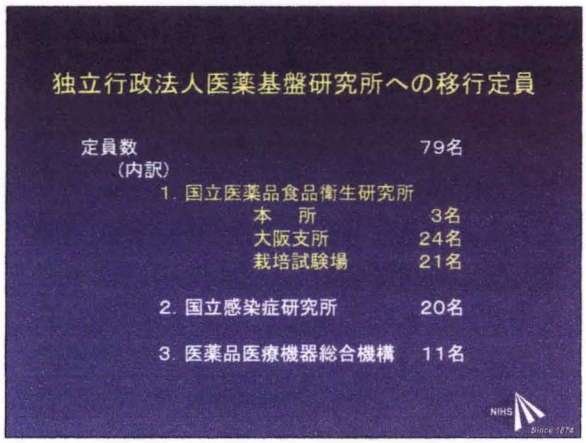


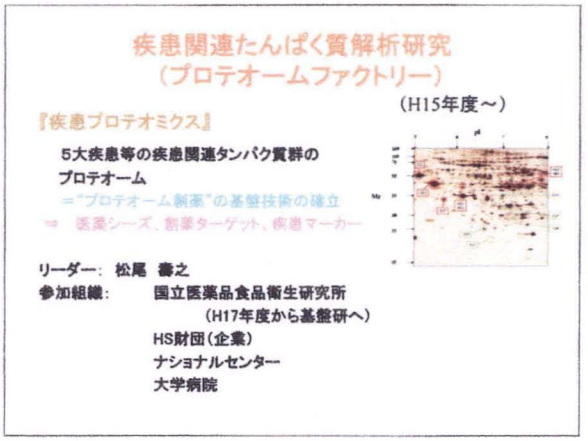
研究費については厚生労働科研費が主です。具体的に額の大きい順からいくと、トキシコゲノミクスやプロテオームファクトリーは、プロジェクト研究です。化学物質関係、生命科学の問題、内分泌攪乱、ダイオキシン関係、そのほか医療用具関係などの研究をしております。特に医薬食品局と我々の関係は、所掌業務や各部の分担ということからいくと、ジッパーのような感じになっていて、両方合わせて安全性や品質が保障されるという関係になっています。





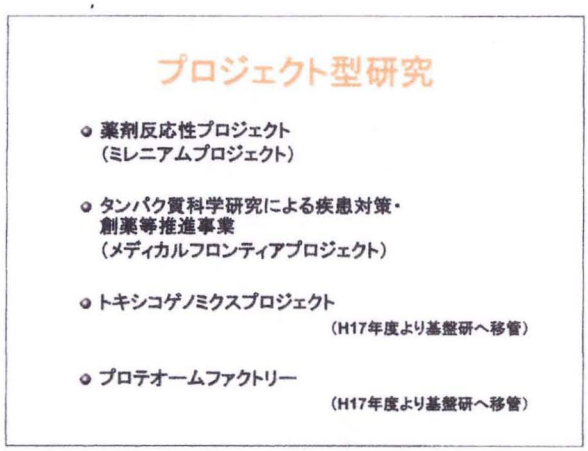
次に組織図を示しますが、わりにフラットです。来年の４月から一部が大阪の医薬基盤研に移ります。この生物試験センターも１つの大きなユニットですが、この中も含めて非常にフラットな組織で運営されており、ユニット研究のようなものは見やすいシステムになっております。写真は大阪支所です。この建物はもう終わ

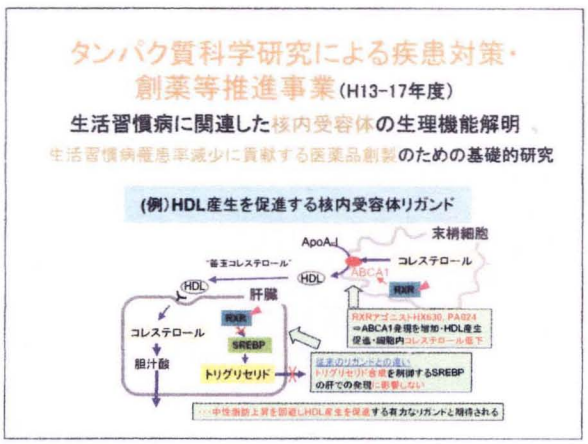




りになりました。新しい建物は先ほど絵がありましたが、彩都という茨木市の高台にできました。そこの医薬基盤研究所へ移行する定員は、感染研や医薬品・医療機器総合機構を合わせて79名ですが、3分の2ぐらいは、私たちの所の定員を割いております。

プロジェクト型研究については、薬剤反応性プロジェクト、私が主任研究者をしているトキシコゲノミクス、そのほかにメディカルフロンティアプロジェクトとプロテオームファクトリーの研究があります。タンパク質科学研究による疾患対策・創薬等推進事業は、首藤先生も関係されていたテーマです。核内受容体の生理機能の解明と、創薬の基礎的な研究です。例えばHDL のレギュレーションでは選択的にこれを増やすメカニズムについての研究をしております。プロテオームファクトリーに関しては、もともとヒューマンサイエンス財団が企業と組んだものが主体で、主任研究者は私がやっております。機器は国立衛研が揃えました。一部は基盤研のグループが、こちらのプロジェクトに参加しております。また衛研本体もまだ参加しております。材料のヒトの組織等はナショナルセンターあるいは大学病院から出されることになっております。

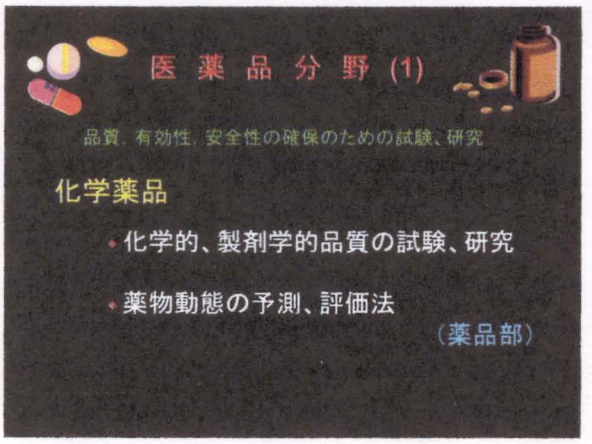


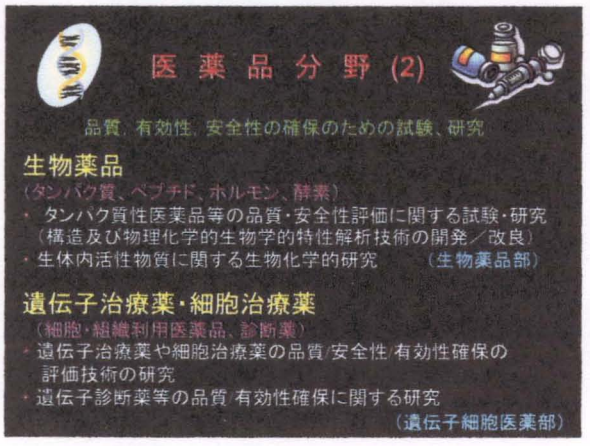


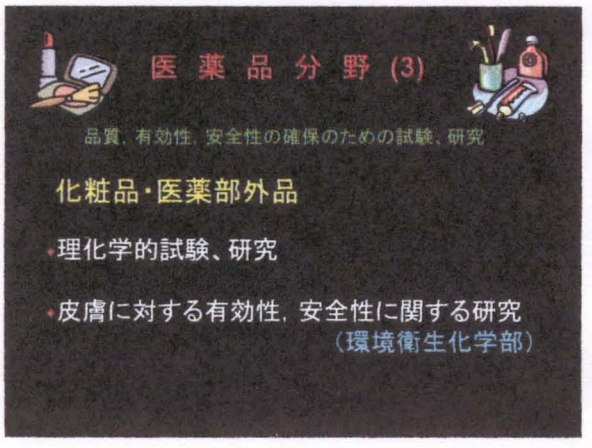
各部門の業務活動

次の話は、各部の業務についてです。医薬品分野は、基本的に品質、有効性、安全性確保のためという、この研究所の最も大事なところです。普通、企業から見ると有効性がなければ薬にならないからということで、有効性を最初に持ってくるところですが、国立衛研では品質が最初に出てまいります。

生物薬品に関しては、歴史的には新しいものです。蛋白質が薬になる時代になって、低分子

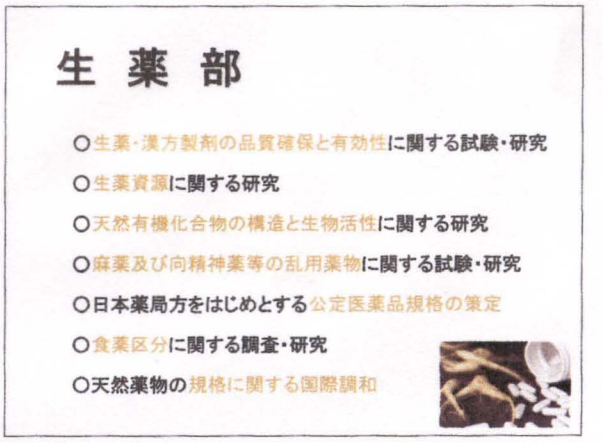




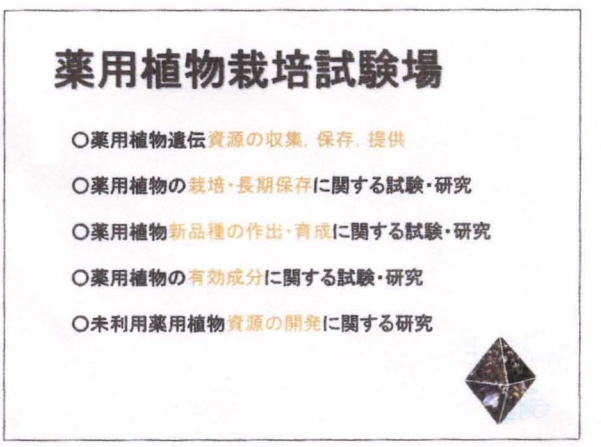


化合物のように結晶化するというものではないので、糖の修飾を始めいろいろ難しい問題がありますし、ウイルスのコンタミネーションの問題もあります。そもそも歴史が新しく、ルールが予めできていないということで、早川副所長は若いときからこの辺のルールづくりについてご活躍をされています。また遺伝子治療や細胞治療の安全性に関しても、新しい部で基礎的な検討を行っております。そのほかに化粧品や医薬部外品も、当所の大事な担当です。

生薬部というのはまさに生薬で、物の品質から資源に関する問題、麻薬やその関連の危ないところもやっております。公定書関係や食薬の中間部分も結構問題で、いろいろ工夫の要るところです。また国際調和もやっております。



薬用植物栽培試験所は、筑波を中心に北海道から種子島まであります。この部門は基盤研に移ります。従来から薬用植物の研究を行っているのは、国立の試験研究機関としてはここだけです。オンリーワンということですので、新しい遺伝子改変の技術も含めて、今後の発展を期待したいと思っております。



我々のほうで「療品部」と言っていますが、医療機器の一部です。いろいろな規格やガイド

療品部

Ⅰ 規格・基準・ガイドライン作成に関与 （平成17年改正薬事施行）

（1）医療用具の生物学的安全性評価の基本的考え方、生物学的安全性試験法のガイドライン作成

（2）医療用具GLP （生物学的安全性試験に適用）、

（3）医療用具の原材料記載要領（承認申請、Master File）

（4）JIS規格の作成： 200のJIS規格（厚労省・経産省）

Ⅱ 国際標準化活動
ISO TC194（生物学的評価）国内検討委（中心的役割）
細胞組織医療機器の標準化（ISO TC150、ASTM）

療品部

活動の一部

1. 細胞・組織医療機器実用化 産官学連携推進
（整形・循環器系臨床医5名・企業9社）HS官民共同研究

2. ナノメデシンプロジェクト ナノテク技術導入による材料開発
原子間顕微鏡等生体分子ナノイメージングとナノ材料開発

3. 最終製品中のエンドトキシン分析の課題 基盤研究
製品に強吸着されたエンドトキシン分析への取り組み

4. 医療材料アレルゲン等のプロテオミクス 迅速網羅的解析技術

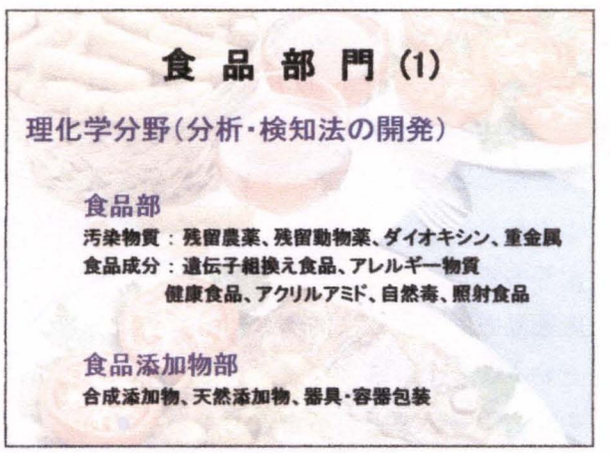
5. 医療機器フォーラム発足（代表・事務局）
医薬工等異分野交流・安全安心医療機器開発推進

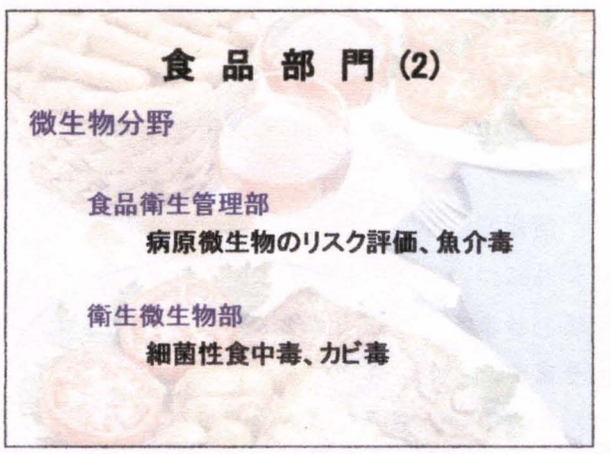
特許出願（9件）準備中（1件）（新規材料等 3年間）

ライン作りなど、レギュレーションではここが唯一の部であり、ほかの所にはありません。衛研がまとめていろいろなルールを作っていかないといけないということです。ほかの所とは違って、JIS 規格や ISO といった違う基準が入っていて、活用できるものは使うのが最近の行政の方向です。器具から薬を遊離する場合もありますし、新しい技術がいろいろ開発されているので、それらをどういうように扱うか、どういう問題があるかということを精力的に研究しています。非常に広範な内容をやっておりますから、医療機器フォーラムというものを立てて、医工と一緒に異分野交流という重要なところをやっております。応用的なことも含めて成果が出ております。

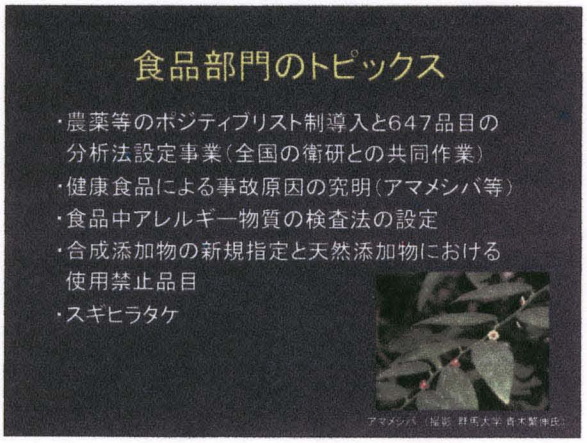
衛生部門も広い範囲です。化粧品や水道水、室内空気に関連したことを、そのときどきで必要なものをやっております。

食品部門は非常に大きな部門です。先ほど山本さんから紹介がありましたので、重複するところもあると思いますが、基本的にはケミストリーの部分と微生物の部門があります。一般の方は、食品関係で化学物質が心配のようです。プロのほうから見ると、実際は食中毒など微生物関係のほうがアクシデントが多いのですが、皆さんの関心はこういうところにあるようです。





いろいろな汚染物質というのが、ずっと続いている問題です。新しい遺伝子組換え食品やアレルギー関連なども、一般の方の関心が高い領域です。



また、個々に出てくる問題もいろいろあります。食品添加物関係も、合成品と天然物とがあります。天然物というのは昔から使っているけれども、専門的に見ると意外に難しいと思います。微生物関係については厚労省の研究所の再編があり、別の研究所から移って来られた方もいらっしゃいます。病原微生物のリスク評価や食中毒など、食品に関しては国衛研が一手にやっております。今いちばん大変なのは、残留農薬等のポジティブリスト制の導入です。つまり医薬品と同じように許可されたものだけを使うということで、膨大な量の仕事が増え、分析法を設定する必要があるなどで、地方衛生研究所も含めて仕事をこなしているところです。それからいろいろなアクシデント関係、アレルギー関係などを扱っております。ごく最近はスギヒラタケの問題も食品部門で分析を始めております。

情報関係部門は、食品の話はしましたが、医薬品についても、歴史的にいろいろな活躍をしております。国際的な対応も、ここがやっております。

もう１つ、医薬安全科学部が新しくできて動

情 報 部 門 (1)

安全情報部

医薬品・食品(微生物、化学物質)・化学物質の安全性に関する情報、の収集、解析、評価、提供及び調査研究

主な研究トピックス
- **医薬品・食品安全情報(隔週報) の作成と提供**
- **EBMに基づく大規模臨床データの解析・評価に関する研究**
- **食品衛生関連情報の効率的な活用に関する研究**
- **IPCS(国際化学物質安全性計画)における評価文書の作成**

き出しております。適正使用に関する臨床的なレベルも含めて研究しますが、行政的な目でも見ようということで、行政の経験者に来ていただいて活動しています。

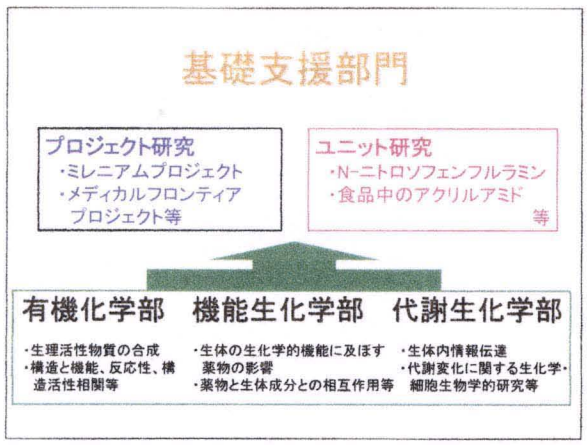
情 報 部 門 (2)

医薬安全科学部

医薬品適正使用の推進に寄与する以下の研究

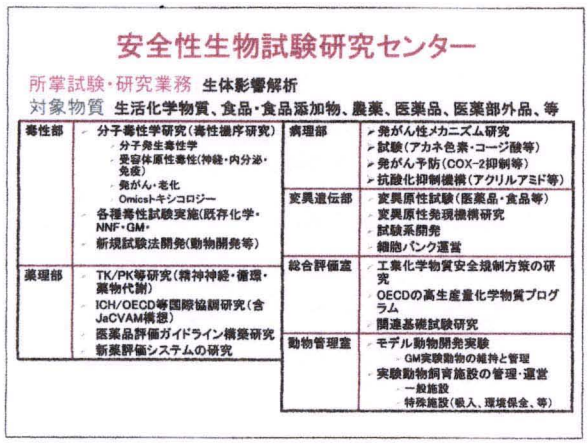
- **臨床薬物動態相互作用等に関する文献情報を収集・解析し、それらの医薬品添付文書等による情報伝達方法に関する行政的研究**
- **遺伝子多型を含む患者背景因子と臨床薬物動態との関連の解析**

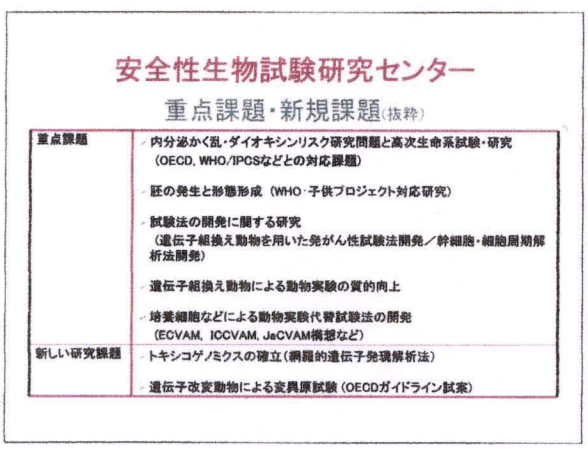
「支援部門」と書いてありますが、先ほどユニット研究の紹介がありました。ケミストリーの部分を「生化学」と書いてありますが、それも含めてそれぞれのプロフェッショナルな技術を活用して、ユニット研究に参加するということです。普段はそれぞれのテーマについて研究しております。ベーシックなこともあるし、応用的なものもあるし、プロジェクトを引き受けたりもしております。実際、ミレニアムプロジェクトやメディカルフロンティアプロジェクト等を実施している所です。有機化学を始め、こういうベーシックなところは、研究所としては非常に大事ですし、何か起こったときに、ここ



の専門家が出て行って、一緒にチームをつくるという機動的なシステムになっております。

安全衛生生物試験研究センターは、国研の中でしっかりした動物試験ができるほとんど唯一の所です。特殊なルートの毒性試験は別の所でも一部ありますが、何でもここが引き受けないことには、国としてのデータが出ないことになるでしょう。ですから対象範囲が非常に広く、





化学物質、食品関係、農薬、医薬品、医薬部外品等々、何でも最後はここに来るわけですが、基礎的な研究も一生懸命頑張ってやっています。先ほどトキシコゲノミクスの話がありましたが、もともとこのセンターで化学物質も含めて考えていたことで、いまは医薬品についてトキシコゲノミクス応用がありますが、化学物質についてはここの部で実施しています。また各種の毒性試験も行っています。GM というのは組換え食品の慢性試験という、世界でどこもやっていないような試験です。その結果は注目されています。また、いろいろな試験法の開発、これも大事です。

全体にも言えることですが、国際関係の対応を非常に多く行っています。化学物質の毒性のプロが、ここに集中しています。ここの先生方は大変多忙です。略語がいろいろありますね。発がんでポイントになるところは実施しておりますし、変異原も海外の指導も含めて、非常に活躍されています。さらにソフト的な評価もします。OECD など海外活動も含めて毒性評価のプロがいるということです。全体を支えている動物管理室があります。ダイオキシン関連には専用の建物ができており、普通ではできないレベルの試験ができる施設になっております。さらに新しい生物試験、例えばトキシコゲノミクスなどの新しい手法の開発も行っております。ジャクバムというのは、実験動物の代替法のセンターを日本でもつくろうというものです。ヨーロッパやアメリカにはあり、日本だけセンターがないということで、現在予算要求をしているところです。国際代替法学会は２年後に、ここが主催してやることになりそうです。

STATE-OF-THE-ART

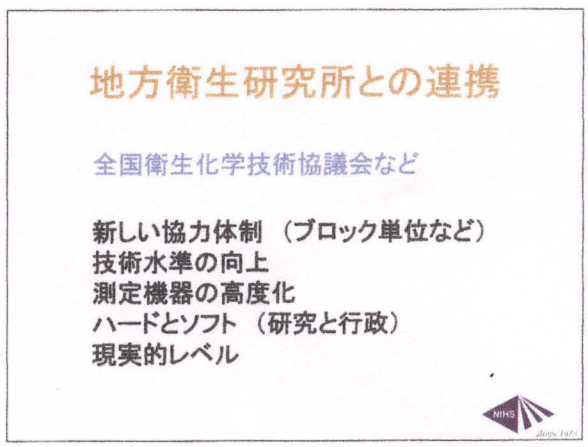
次に、サイエンティフィックな話を１つ２つ入れます。これは「ネイチャー・ジェネティクス」に出ているものです。この場合は奇形の発

生の機構の研究をしており、ここに示すような成果が出ております。結構難しい話ですが、ホメオボックスという体の構造をつくる遺伝子をノックアウトしてみると、背骨が出てこないというところから、転写因子の役割について解析しています。こういうレベルの仕事にも到達することがあります。しかし、こういうレベルに達するということは、全体の水準も高いということで、日本のトキシコロジーをリードする 1 つの部門であります。

下は代謝生化学部ですが、創薬研究のベースになるような仕事です。これは神経原性疼痛モデルです。マイクログリアで、P2×4 受容体発現増強がみられ、これを標的とした薬剤が優れた鎮痛薬となる可能性を示したものです。これは昨年の「ネイチャー」に出ています。

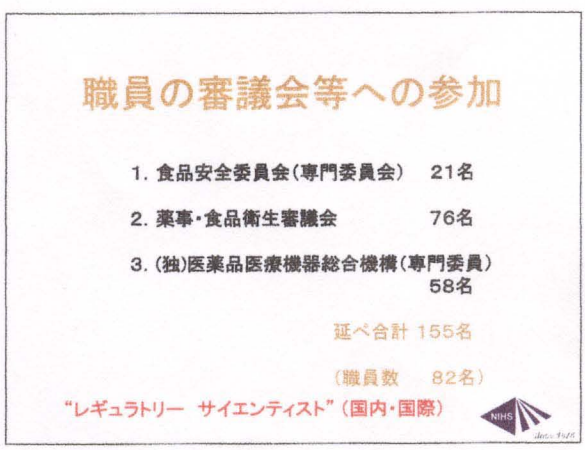
現状と展望

ここからは現実的な話をします。地方衛生研究所との連携についてはいくつかの協議会がありますが、特に全国衛生化学技術協議会は国衛研が中心になっていて、衛生化学の部門について、全国の衛生研究所と切磋琢磨する組織をつくっております。しかし、小さな単位では大変なので、協力体制をブロック単位で考え、行政ニーズあるいは国民の福祉に対応していこうという動きがあります。



今は機器の進歩もあって、ごく微量でも測定できる時代になりました。私の個人的意見では、あるところで切って、個別問題は個別問題として処理するという柔軟性も現実的ではないかと思います。

レギュレーション絡みのことに移ります。私たち職員は各種の審議会に出ております。ここ



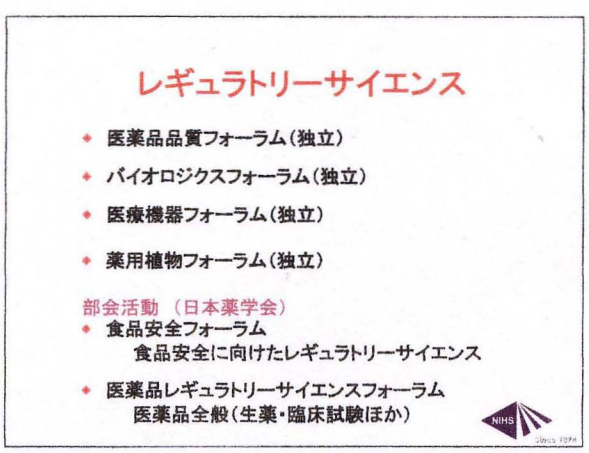
にありますように、食品安全委員会には専門委員として 21 名が、薬事・食品衛生審議会には延べ 76 名が、医薬品、食品、医療機器総合機構には 58 名が出ており、半年ぐらい前の時点で 155 名でした。職員数としては 82 名で、中にはほとんど毎日呼び出されている人もいて、大変です。用賀だから行って帰ってこられるという、ギリギリの位置関係になっております。

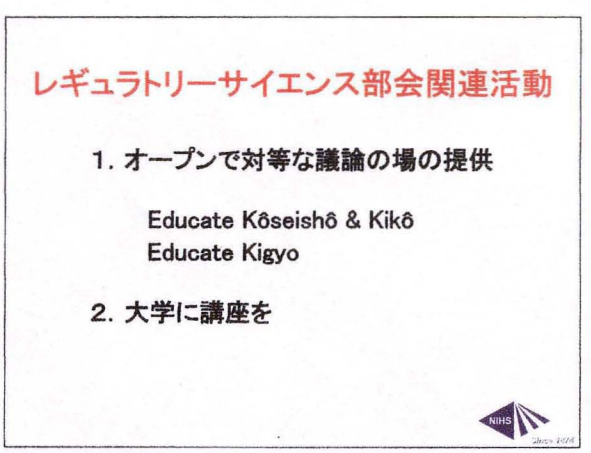
その中の何人かは、「レギュラトリーサイエンティスト」と言ってよいぐらい、本当のプロがいます。大学の先生とは違い、いろいろな経験を持ち、国際的なルールもよく知っているし、そういうネットワークもあるという方は非常に貴重で、なかなか余人をもって代え難いというレベルの人が結構いると、私は思っています。

レギュラトリーサイエンスに関しては、きっかけは日本薬学会に 1 つの部ができたことです。私は初代の常任世話人代表として、いろいろな議論をしました。薬学会の活動としても必要だとは思ったのですが、薬学というものに限定すると、現実とは合わない場合もありますので、広く工学系、理学系、医学系、行政の人なども入れたようなフォーラムを独立させていこうという方針で、現在医薬品品質フォーラム、バイオロジクスフォーラム、医療機器フォーラムなどをつくっています。薬用植物フォーラムは、前からあったもので、筑波を中心にやっております。これらには行政の方も入りますが、いろいろな専門家が集まって、それこそ産学官というか、産のほうにも入ってもらってディスカッションをするという組織をつくっております。事務局はそれぞれ国衛研の 1 つ、あるいは 2 つの部が担当しております。

こういう独立した形にするにはまだ早いか、いろいろな事情でそうしないほうがいいという場合は、薬学会の部会活動として行っています。まず食品安全フォーラムがあります。食品安全に向けたレギュラトリーサイエンスです。これも産学官の全部が入るということです。それから医薬品のレギュラトリーサイエンスフォーラムがあります。毎年、例えば生薬をやったり臨床試験をやったり、そのときどきで必要なテーマに広げていきます。

そこでは何をするかということですが、オープンで対等な議論の場にするということです。フォーラムというのはもともと広場ということですから、同じレベルで対等に議論をしようということです。従来あまりない言葉ですが、エデュケイト厚生省、あるいは機構ということです。逆に機構、行政サイドは、企業を教育してしまおうと。つまり早い段階で当事者同士が意見の交換をすることで、申請資料の質をよくする、あるいは審査を円滑にする、ポイントが合っているなどということあります。当事者同士がダイレクトに、かなり突っ込んだ議論をする場ができればよいと思います。



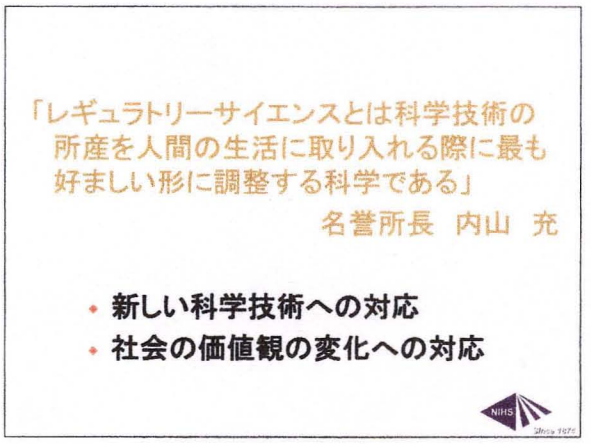


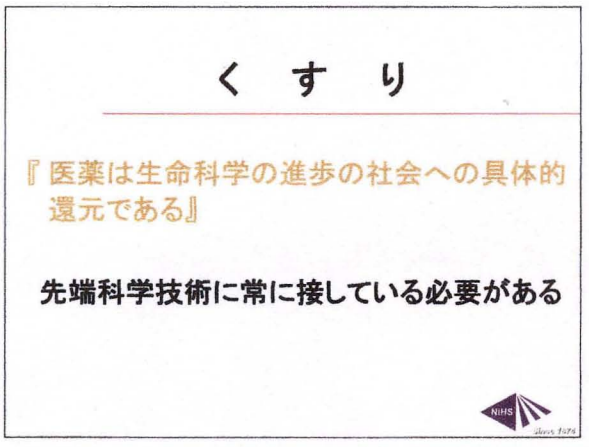
もう１つは、大学にもレギュラトリーサイエンスの拠点を、ということです。学のほうがなかなかできない。しかし教育上は非常に大事になっています。すでに東京大学の工学部では、医療機器に関しては薬事関係も含めた講義が始まっております。そういう時代ですので、薬学も含めて大学から社会に出て、企業でいろいろな仕事をされるわけですから、当然レギュレーションで重要な領域を扱う部所もあるわけです。昔の薬学ですと、薬事法は習ってくるのですが、それだけではなく、もう少し広い知識を持ったほうがいいと思います。また将来、もし大学の先生をやるにしても、トランスリレーショナルリサーチをやるにしても、基本的な教育を受けておくのはよいことではないかと思います。医学部のほうもそういう動きがあります。

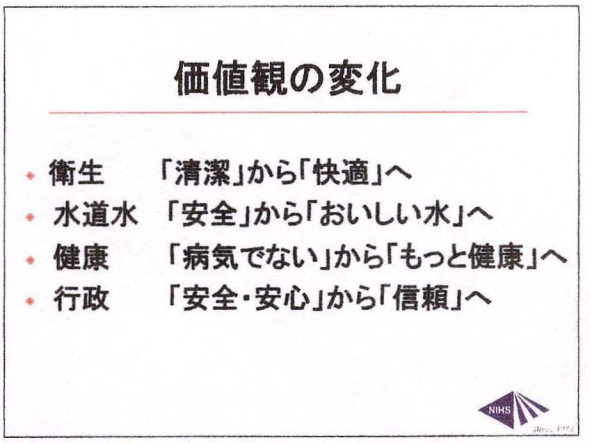
内山先生もレギュラトリーサイエンスについていろいろな所で発言されています。「レギュラトリーサイエンスとは、科学技術の所産を人間の生活に取り入れる際に、最も好ましい形に調整する科学である」と。新しい科学技術の進歩を、適正に人の生活に取込むということですが、よく読むと、意味の深い定義です。人間というのは勝手で、社会の価値観というのはどんどん変わっていきます。そのファクターを調整する場合に、重要になってくるだろうと思います。

例えば薬の定義に、「医薬は生命科学の進歩の社会への具体的還元である」という格好いいものがあります。私はこれが大好きです。こういうものから現実に薬ができてくると、我々のほうも先端科学技術に常に接している必要があるわけです。接しているというのは、ただ見ているだけでは駄目で、自分たちで研究の一部をやり、参加しないといけないだろうと思います。

価値観というのはどんどん変わっていきます。例えば我々のベースは衛生化学ですが、衛生というのは文明開化のキーワードとして、極めて重要だったと思います。今はもう清潔というレベルを超えて、快適のほうにお金を払うということになっています。水道水も、もちろん大事です。しかしおいしい水を求めて、ガソリンより高い水を平気で買って飲むという時代になっています。健康についても、病気でないからよいと思うのですが、もっと健康になりたいとい

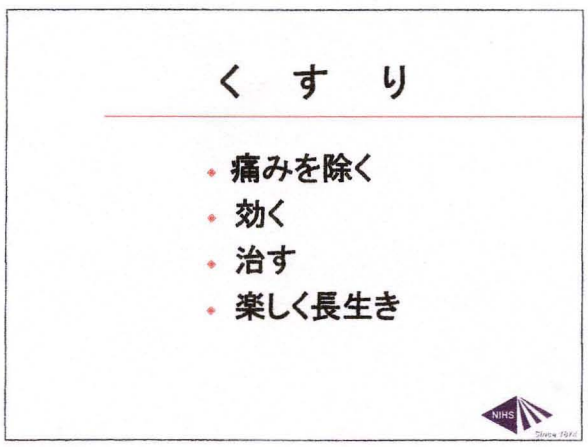






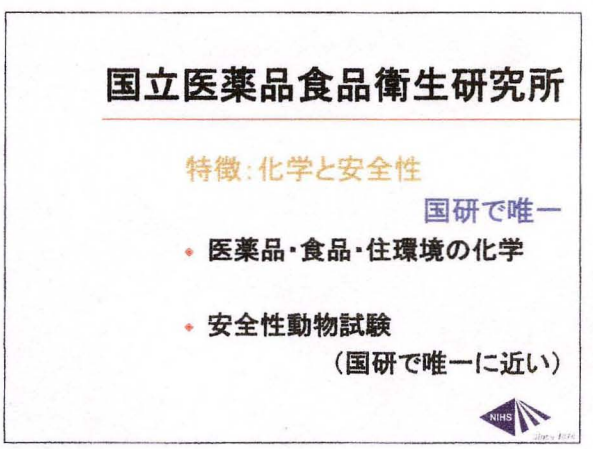
うことに、すごいお金が投じられています。一般用医薬品よりも、こちらの売上のほうが多いだろうと思います。行政のほうでは安全安心と言っていますが、なかなか苦労をしていると思います。安心は信頼です。こちらが信頼されればうまくいくということで、我々も信頼を得る方向を意識すべきと思います。

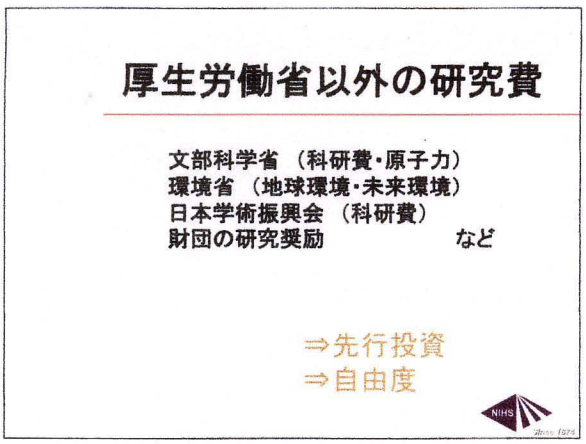
薬もとにかく苦痛を除いて効くと。5%有意差で効いた時代から、それよりしっかりと治してほしいと、だんだん欲張りになってきました。そのうち楽しく長生きすることを薬に期待する向きもあります。しかし、これを糖尿病の先生が見ると、とんでもないと。楽しく生きていたら、長生きなどできないと、私は叱られたことがあります。実際はミノキシディルとかシルデナフィルといったイメージで話したのですが。いま薬が変わってきていますので、そういうこともあるということです。



薬の安全性の問題は、承認申請に必要といったレベルでずっときていたのですが、最近の COX2 の問題はメガファーマの経営問題に飛び火するような、非常に大きな問題になるのです。世界的な企業に聞きますと、経営陣はセーフティサイエンスにお金を投入し、もう何をやってもいいぐらい出してくれると。そうは言っても臨床試験に比べたら、圧倒的に単価は安いですから。この場合はレギュラトリーサイエンスではなく、いろいろな sciences を何でも使おうという動きになっていると思います。

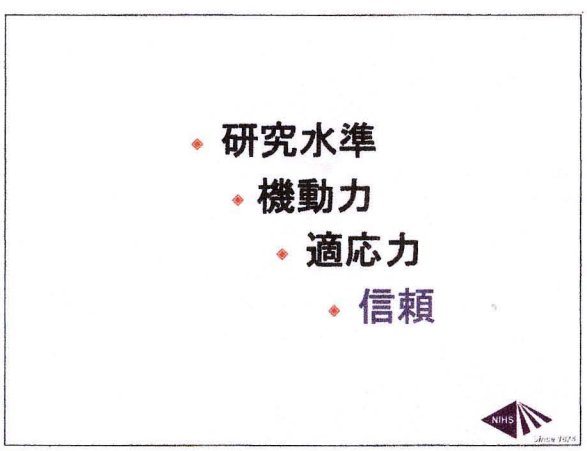
衛研のいちばんの売りは、昔から化学と安全性です。この両方をやっている国研は、国内で唯一です。しかし一部ではかなり広い科学もやっていますが、科学は何でもといっても、医薬品や食品が中心です。もう1つ、特殊なルートの投与法を別にすれば、安全性の動物試験ができる、唯一の非常に重要な研究機関であると思います。我々は研究所ですので、目的の違う研究費も持ったほうがよいと私は思って、皆さんに推奨しているところです。例えば文科省の科研費を取ることによって、個人のレベルアップにもなりますし、自由度もあるわけです。行政からもらうのは目先のもので、先行投資というか、いずれ問題になるようなことは、先にやろうとしても難しいとか、問題があります。研究者というのは、自由度があるのが大変好きです



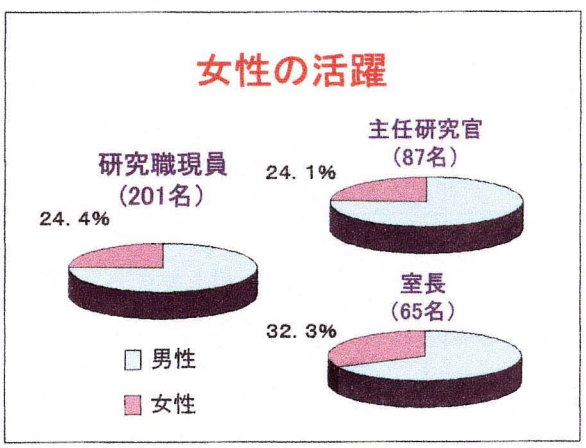


から、こちらのほうも頑張ってもらいたいと思っています。

実際の科学研究費の申請件数は、今年はかなり増えております。日本の社会の中での順位は少し低いものの、A とか B の人もいます。よい人を採ることも含めて、今後研究水準を上げていくことが重要です。機動力については、先ほどユニット研究と言いましたが、これは我々の売りの 1 つです。それから価値観の変化、技術の進歩、科学の進歩に適応力を常に持つ。130 年続いたのは、この辺が優れていたからで、先輩たちもよく頑張ったと思っています。今後も国民の信頼を得る実績を積み重ねていくのが大事だろうと思います。



最後のスライドは、衛研の将来についての考察です。これは女性が何人いるかです。現在 200 人おりますが、24.4%が女性の研究員です。主任研究官以上で見ると、全く同じです。この辺までは、全く差別なく昇進をしています。ところが室長になると 32.3%で全体の女性の割合より多くなります。十分女性が活躍している職場であるわけです。部長は少ないのですが、室長にこれだけ優秀な方がいらっしゃるので、将来の部長のポジションは、女性がどんどん取っていくでしょう。衛研の将来の 1 つのキーポイントは、女性の頑張りで間違いなく達成されていくのではないかと思っています。こういう数字は、東京大学などでは全く考えられないような素晴らしい数字です。そういう意味では先進的な研究所だろうと思います。以上で紹介を終わります。



寄　　稿

石館守三先生の思い出

谷村 顕雄

◎石館守三先生との再会

昭和３６年東京大学秋谷七郎教授定年退職の余波を受けて、国立衛生試験所に出向となる。当時の試験所は敷地の半分を米軍に占領されており、ヌシの試験所職員達でも裏門から出入りする有様であった。小生は以前のことは知らないので、当たり前のように受け止めていた。刈米先生も大きなビュイックで裏門から通勤されていた。刈米先生は京都大学との兼任のため、なかなかお目にかかれなかった。

昭和３９年末から４０年末まで米国オハイオ州立大学化学部に勤務し、帰国翌日に出勤してみると刈米先生の退職、後任として石館守三先生の所長就任が発表された。

石館先生は教室は異なるが東大時代の恩師であるし、立派な人格者であるので、いろいろご指導頂けるものと期待を膨らませていた。この石館先生との再会がその後の小生の研究方向を全く改めることとなった。

◎食品添加物部

昭和４０年前後は食品添加物にとって不幸な時代であった。確かにＡＦ２を始めとしていくつかの添加物に発ガン性その他の好ましからぬ毒性が見出されて使用禁止の措置がとられたが、一般には過剰に反応され添加物は全て毒であるという、今から考えれぱ奇妙な常識が広がっていた。

部員１０名前後の小さな部で正確な毒性を求めて悪戦苦闘していた時代である。消費者団体と称する人たちが実験室にまで入りこんで来たのもこのころである。３００以上の添加物のすべてに対応することはできないので、いくつかの添加物に的をしぼり、安全性の解明に知恵をしぼっていた。

◎石館先生と食品添加物

昭和４２年ころと記憶しているが、石館先生から直々のお呼びがあった。あまり例のない事であるので、何事かと所長室に伺うと「添加物の安全性について講義せよ」という命令であった。２週間ほどの猶予を頂き、ＡＦ２をはじめサッカリン、サイクラミン酸塩、ズルチン、食用色素、亜硝酸塩などにつき講義を申し上げたが、通り一遍のこの講義はあまりお気に召さなかったようである。石館先生は「硝酸塩の摂取から生体内で生ずるかもしれないニトロソ化合物」について研究を行うのは日本人の義務である，特に多量の硝酸塩を含む野菜類を摂取した場合、生体内でニトロソ化合物が生成するか否かを至急検討せよとの指示を頂いた。

しかし、部員はそれぞれ業務を抱えているし、予算も乏しいことから即刻の対応は難しいことを申し上げた。石館先生は「研究員の増員には時間がかかるが、研究費は何とかするから心配するな。早速手をつけよ」との命令である。石館先生のご性格はよく存じ上げているので、これは目をつぶって前進するほかはないと臍を固め、部員諸君の協力を求めた。当時は食用色素の国家検定など時間に追われる業務を抱えていたが、何とか２名の技官と２名の補助員を捻出することができた。これから約３年間

はニトロソ化合物との格闘である。

◎ニトロソ化合物用ガスクロの入手

２００４年１２月逝去された高松宮妃殿下はご夫君高松宮殿下をガンで失われたこともあり、対ガン研究には特に力をいれておられた。当時は国立ガンセンター総長杉村隆先生、石館先生らが中心となりガン研究助成金なる研究費を国内のガン研究者に配分し数多くの成果をあげていた。１０名前後の研究者に対し１０００万から１５００万円の研究費が交付されるので、当時の研究者にとっては大変に有難い研究費であった。我々も石館班に参加させて頂き貴重な研究費によって研究を行っていた。しかし、ニトロソ化合物の多くは普通のガスクロでは検知し得ない。やむを得ず薄層クロマトなども利用してみたが感度が悪くてお話にならない。そのうち米国ではニトロソ基に特異的な検出器を考案し、ガスクロに装備して販売を開始した。日本に輸入すると１４００万という一つの班の年間の研究費にも相当する大変な額となる。しかし高感度で分析する方法は他にはない。やむなく石館先生にお願いしてみたところ、ガン研究費から工面するよう話をつけて下さった。詳しくは承知していないが、高松宮妃殿下にまで話が上がったと聞いたことがある。かくして６ケ月後にニトロソ化合物分析用ガスクロが手に入り、晴れてガスクロによる分析が可能となった。

◎ガスクロとの格闘

ガスクロは入手したが、この調整には長時間を要し、標品をもってしても容易に満足すべき結果が得られない。半年ほど経過してようやく米国産の暴れ馬の調教に成功し、信頼し得る測定値が得られるようになった。亜硝酸塩、硝酸塩を使用した魚介製品、硝酸塩を多量に含んだ野菜の漬け物などを摂取した場合のニトロソ化合物の生成と分解、硝酸塩を摂取した場合の血液中のニトロソ化合物の動向などについてガスクロをフルに活用して研究を行った。その結果、生体内におけるニトロソ化合物の生成は検出限界以下の微量であり、人に害を及ぼすと思われる結果は得られなかった。Negative のデータが多かったが貴重な結果であったと思っている。

◎石館守三先生とのお別れ

石館先生とのお別れが突然にやってきた。まだ当分はご指導頂けると思っていたが、昭和４５年末突如所長を退任され薬剤師会会長に就任されることが決定した。

ご退任後も屡々会長室に伺い、報告かたがたご指導を頂いたが、研究所を離れた先生は一抹の寂しさを秘めておられたようである。お年の割には実にお元気で我々はスーパーマンなどと陰口をいっていたが、そのうち大きな公務はご退任になった。

平成８年７月１８日、各方面に大きな業績をあげられてきた先生もお年には勝てず、御家族に見守られて遂に昇天された。

永い間ご指導頂き、本当に有り難うございました。

所長を務めていた頃のこと

寺尾　允男

私は、平成7年4月から平成12年3月までの5年間、所長を務めさせていただきました。在任中には、国立衛生試験所から国立医薬品食品衛生研究所への名称の変更、国の試験研究機関の独立行政法人化の問題、医薬品医療機器審査センターの設置などの問題がありました。これらの事柄を、順序不同で思い出し述べたいと思います。

私が所長になる前から、厚生省の試験研究機関の再編が議論されており、この中で試験研究機関の名称についても検討されていました。我々は、国立衛生研究所を提案していたのですが、当時の菅厚生大臣の、研究所は行なっている業務の内容が国民にわかるような名称でなければいけないという考えにより、国立医薬品食品衛生研究所と決まりました。

この頃、国家公務員の人数の削減が政府の大きな目標となっており、その中で国立試験研究機関の独立行政法人化の考えが出されました。そこで、当時存在した国立試験研究機関長会議が音頭を取って、筑波において独立行政法人化の是非についてのパネルディスカッションと意見交換会が開催されました。5 つの省庁の試験研究機関から一人ずつ、5 名のパネリストを出して議論を行いました。厚生省からもパネリストを出すこととなり、私が出席いたしました。独立行政法人化した後の組織の性格及び所員の身分がはっきりしないこと、我々は厚生省における医薬品などの許認可業務を科学的側面から支えていること、所内で行なった全所集会において大部分の所員が独立行政法人化に反対であることなどから、私は反対の意見を述べました。5人のパネリストのうち、反対意見を述べたのは私と農林水産省の研究所の方の2人だけでした。今でもはっきり記憶しているのは、通産省の研究所からのパネリストが、独立行政法人化することによる研究所のばら色の将来について語り賛成していたことです。このようなことがあり、結果的には厚生省の試験研究機関は国立健康栄養研究所を除き国研として残りましたが、他の省庁の試験研究機関は大部分が独立行政法人となりました。その後、国立大学も独立行政法人化され、さらに国立がんセンターの独立行政法人化も議論されています。

本来、国立試験研究機関や大学は、国にとって重要であるが、直接利益につながらず、リスクを伴うため企業が手を出しにくい基礎研究も行なうことが期待されていたと思います。独立採算制を目指した大学や国立試験研究機関の独立行政法人化が、将来の日本の科学技術に歪を生じさせ、将来に禍根

を残すこととならないか心配です。

医薬品医療機器審査センターは、審査の強化と迅速化を目指し、厚生省が設置を決めたものです。これを所内に設置することには、多少の議論はありましたが、大きな問題もなく所員に受け入れられたと思います。審査センター発足に当たっては、審査に必要な専門知識を持った人材が十分確保できるかが心配でしたが、思ったよりよい人材が得られたと思います。

私の在任5年間には、その他さまざまなことがあり、その都度、議論をしてきましたが、そのとき感じたことを述べさせていただきます。組織やルールを変えようとした場合、改正の利点は理解されるものの、まず出されるのは、変えることの困難な理由を列挙して現状を維持しようとする意見です。人は誰でも自分が満足している環境を変えたがらないものです。しかし、それでは進歩は望めません。大切なのは、どのようにしたらその困難を克服できるかを考えることであると思います。我々には、減点主義と得点主義の二通りの生き方があります。減点主義は、始めに100点が与えられており、ミスをしなければ点を減らすことはありません。得点主義は、始めは0点からスタートし、努力によって点を積み上げていくものです。研究者は得点主義の生き方を取るべきであると思います。

厚生労働省の試験研究機関の再編も一段落して、最近の国立医薬品食品衛生研究所の組織は非常によく整備されてきていると思います。所員も皆様には、国民及び行政の期待にこたえられるよう日々努力していただきたいと思います。

西暦 2000 年前後

首藤 紘一

130 年とは長いものだ。19 世紀生れ。いま 21 世紀。時代がちがう。

その中にあって、西暦 2000 年前後は、国衛研にとって、長い歴史の中でも変化の大きな時期だったのではなかろうか。

1997 年には国立衛生試験所という永く親しまれた名前が、医薬品医療機器審査センターの発足にあわせ、国立医薬品食品衛生研究所と変わった。名前が新しくなったが、この時には、本質的には業務や研究内容はあまり変わったわけではない。しかし、医薬品と食品衛生という次元の異なる言葉が同格につながっているのだから、ちょっと変な名前である。「医薬品と食品」の衛生と考えればいいようだが、そうでもないらしい。

前後何年かにわたり、行政改革の一環として、国の機関の独立行政法人化が大規模に議論され、結論的には多くの国立研究機関が独立行政法人化された。この中にあって、国衛研は国立のままで残った数少ない機関である。審査センターがあるからというのも、少なくとも一つの理由であったが、まもなく審査センターが医薬品機構が改組された独立行政法人医薬品総合機構に移ったことを見ると、これは大きな理由ではないようである。国衛研の責務は多くの研究所とは幾分異質な部分があることを考えると、民間手法を大なり小なり取り入れるには無理なところもあるから、これでよかったのかもしれない。しかし、皆と同じ動きが出来なかったことで、不利益や不便になったところもあるかもしれない。どちらでも何も変わらないのかもしれない。時間が答えてくれると思うし、また、行政改革のいっそうの強化策の一環として、あらためて独立行政法人に移行することになるかもしれない。このような変化が研究所の自らの意思や考えが反映された結果ではないことは、意識せざるを得ない。

2002 年には、この全体の独立行政法人化の流れの中で、国立感染症研究所と国立公衆衛生院の一部が、国衛研に合流することとなった。この改組により研究所の業務の範囲は広がった。食品衛生が大きく強化された。しかし、このことも関係して、国衛研のもっと大きな変化は医薬基盤技術研究所の開所とそれとカップルした大阪支所の廃止であろう。かなり前からの検討課題であった基盤研究所構想が急に動き出し、多くの定員の移動に加え、筑波をはじめ薬用植物栽培試験場の移管ということになった。大阪支所については、基盤研構想が出る前に、研究所自身がもっと主体となって考えるべきことであったのだろうが、基盤研構想が出たときには、研究所の主体性というのは出せる余地はなかったといっていいだろう。しかし、もし、よしんば、研究所が主体でこれはという提案をしていたとしても、おそらく無駄であったと思える。これは、薬用植物栽培試験場の統

廃合を考えてみると理解できよう。栽培試験場の集約という施策の下、研究所としては、絶対に伊豆試験場の廃止ではなく、和歌山試験場を廃止すべきであると考え、強く主張した。しかし、徒労に終わった。これは私にとってあまりにも意に反したことであった。この場合をみると、もしも、基盤研構想のでてくる前に、研究所が自ら大阪支所について提案をしたとしても同じだっただろう。

本所の府中への移転問題も同じである。現在のあまりにも老朽化した施設では、業務の効率や職場環境、職員の士気などにかかわるが、それ以上の問題は、このような老朽化した施設で実施された実験結果は、現在の常識的な見方をすれば、信頼性に疑問をつけられても不思議ではないことである。施設整備の方向が遅々としてでも進むのならまだしも、閣議決定事項とやらで、動かない状況をみると、あきらめ以外の言葉がない。

しかしながら、このような社会的、経済的そして物理的に大変厳しい環境の中にあってなお、研究所職員は、生活者（全ての人々）の健康を願って、日々の業務を間違いなくきちんとこなしている。そして、全ての職員がとはいえないけれど、水準の高い多くの研究をも達成している。これらの研究があって初めて、突発的に要請される新しい業務に対応できる科学水準が保たれている。不思議なことと思える。いい環境にあるとかえって良い研究ができないともいうから、その典型なのかもしれない。

この機会に、留意すべきことをひとつ。国衛研は厚生行政と接した職務が所掌であるが、行政的判断はするところでない。科学的判断を求められるところである。しかしここで注意せねばならないのは、専門家はしばしば、科学的といって、非常に正確な表現をするが、それが誤解されることがある。正確な表現は正しく理解されないことがある。種々の分析、解析や実験の結果を真に意味があるかないかを考えないで、ただ正確に発表することによって（上手に説明しないと）、社会に不安や不利益を与えることがあろう。時として、専門家は、自己に利さないとしても、自己の専門や研究領域に利する、あるいは強調する行動や判断をすることがある。外への説明にはここも心して行わねばならない。これは、研究者や専門家が一般的に注意すべき点であるが、とくに、国衛研の業務では重要なことである。

科学や研究の世界は、世界的にも国内も、大きなうねりがあり、時の流れには逆らえないところがある。しかし、責務はつづくのであり、国衛研の所掌は生活者の健康を支える誇り高い仕事なのである。

国立医薬品食品衛生研究所における 25 年

斎藤 行生

昭和 49 年 12 月、国立医薬品食品衛生研究所に入所、それ以来、実に多くの人々のお世話様になりました。西ドイツ（当時）における 2 年有余の研究生活を終えて、帰国したばかりの、未だ足もしっかりとは地に着いていない状態で内山食品部長（当時）の面接を受けました。幸いに入所を許され、爾来 25 年間、そのうち先の 21 年間は食品部職員として直接に内山部長（当時、後所長）のご指導のもと、又、後の 4 年間は副所長及び和歌山薬用植物栽培試験場場長（事務取扱）として充実した日々を過ごさせて頂きました。副所長及び場長としては主に衛生行政上の問題を体験しました。食品部職員としては、主として、分析を中心とした食品衛生学に関する実学を学ばせていただきました。いずれのポストに就いていても多くの業務を一人で行うことは不可能であり、先輩諸先生方、同僚・後輩諸兄及び総務部諸氏の積極的なご協力とご指導に恵まれたことは何にもましてありがたいことでした。25 年間を当所において過ごさせていただいたことに対して関係諸氏に心より感謝申し上げたいと思います。

本稿では、私が直接関係しました理化学試験業務のうち、特に印象に残っている 2～3 の業務について述べてみたいと思います。

重油漏出及びフタール酸エステル類による食品汚染

入所早々瀬戸内海、水島における重油漏出事故が発生し海産物の重油汚染に見舞われた。当時は未だ重油による海産食品の汚染実態を明らかにする検査法もなく、先ず、分析法の設定が国立医薬品食品衛生研究所食品部の大きな課題のひとつになった。種々思考錯誤の後、重油中のパラフィン類、イソパラフィン類、多環芳香族化合物類、含硫化合物類及び含窒素化合物類を指標として海産食品の重油汚染を検知することとした。

ほぼ同じ頃、フタール酸エステルによる食品汚染が問題となった。ベトナム戦場における傷病兵の輸血用チューブに使用されていた可塑剤（フタール酸エステル類、ビニルチューブに可塑性をもたせるために混入されている）が原因で傷病兵の肺鬱血による死亡が問題となった。更にこの可塑剤が環境汚染、食品汚染を引き起こしていることが明らかとなり食品衛生上の大問題となった。ある県では米がフタール酸エステルにより汚染されていることが明らかとなり、一時米の販売が停止された。しかしながら、当所において長時間注意深く検査した結果、試験ミスの可能性が高いことが判明した。

可塑剤による汚染は、その生活環境中の遍在性の故に、分析法の開発は困難を極めた。食品部の優秀な分析のエキスパートですら「フタール酸エステルの分析だけはやりたくない」と言わしめた。この問題は内山部長からの「少量の濃硫酸で抽出する」という新たな情報により解決をみた。

チェルノヴィリ原発事故による輸入食品汚染

次に強く記憶に残っている食品衛生上の事件としては、原子力発電所事故による輸入食品の放射能汚染である。事故は 1986 年 4 月 26 日にソ連邦（当時）のキエフ近傍チェルノヴィリで発生した。人体に対する悪影響は未だに続いている。同年 5 月 10 日頃までに一部の低緯度を除く北半球のほぼ全域が、大気経由の放射性物質により汚染を被った。

輸入食品の安全性を確保するために、厚生労働省は直ちに「食品中の放射能に関する検討会」を設置（1986 年 5 月、岩島　清　班長）し、食品輸入許可基準の設定につき検討を開始した。国際放射線防護委員会勧告総年線量である 0.5rem の 1/3 以下の線量を輸入食品からの被爆線量として、汚染基準 370Bq/kg を算定した。当時ちょうど WHO 関連の会議でスエーデンに出張していたため、ウプサラ大學のスロラック教授に会い、スエーデンにおける基準値の設定過程についてお聞きしたところ、わが国における設定過程とほぼ同じであることが判明した。

当所においては、放射線化学部（当時）、環境衛生化学部及び食品部が相協力して難関に当たった。ほぼ一年の間に輸入食品千数百検体を検査した。その結果、輸入食品の 95%以上が 0～10Bq/kg の範囲にあることが判明した。

食品テロの走り？

昨今、食品テロが社会の話題になっているが食品テロの走りのような事件が南米チリーで発生した。話はこうである：1989 年（平成元年）3 月 2 日、南米チリーの米大使館にテロリストから「米国に輸出されるブドウに青酸化合物を注入した」との電話があった。

米大使館は直ちに FDA に通報した。更に数日後二度目の脅迫電話が有り、調査の結果、米国フィラデルフィア港でブドウの粒の表面に穴があき、その近傍に白色の輪の着いたブドウ粒が発見された。検査の結果、表面から青酸化合物が検出された。注入毒物の量は微量であり、子供に対しても健康上問題はないとされたが、FDA は事態を重くみて、チリー産果実の販売を全面禁止した。一方、チリーからブドウを輸入しているわが国にもこの事件は伝えられた。当所は厚労省の要請を受けてブドウ中青酸化合物の簡易分析法の検討及び安全性の検証を目指してシミュレーション実験を始めた。その結果明らかになったことは、(i) ブドウの粒の内部は陽圧であり青酸化合物の溶液をブドウ内部に注入することはほぼ不可能であること、強いて注入すると薬液が外部に漏出し、白色物質（炭酸塩と思われる）を生成すること、(ii) ブドウ内部の果汁は強い酸性であり、そのために青酸化合物は酸と反応して青酸ガスとなり注入青酸化合物の大部分は消失すると推定されること、及び (iii) 注入口は時間の経過とともに褐色に変色することの 3 点である。一方、厚労省は緊急に現地調査を開始した。厚労省によるチリー政府に対する監視強化の要請、国立医薬品食品衛生研究所食品部による分析法の早期設定、及びシミュレーションによる安全性の確認によって輸入ブドウの安全宣言となり、この問題は比較的早期に解決をした。

上記 3 事件が特に印象に残っている食品衛生上の事件であるが、食品部ではその他、食品汚染物モニタリングプログラム、トータルダイエットスタデイ、Food sample bank 事業、農薬、カビ毒、重金属、天然物による食中毒、食品中の「だに問題」、食品の変質、等の日常的な業務があり、同時に食品成分の高感度簡易分析法の確立、農薬代謝研究など食品衛生に関する多彩な研究が続けられていた。食品部は活気に満ちた職場であった。これらの業務を遂行する上に地方衛生研究所の諸氏の好意と創造的なご協力があった。心から感謝申し上げる。損傷を受け易い食品の正常性に対する気配りが絶えず必要であることを強く意識させられた年月であった。当所における 25 年間にわたる経験が現在の仕事に役立っていることを意識できることは望外の喜びである。

国立衛研の思い出と雑感

三瀬 勝利

私は大学卒業後、国立予防衛生研究所(以下予研と略す；現国立感染症研究所）に 12 年、国立公衆衛生院（以下衛生院；現国立保健医療科学院)に 9 年間在職した後、1985 年から 2001 年までの 16 年間、国立衛研にお世話になった。当時は国立衛研を「衛試」と呼んでいたことは御存知の通りである。

厚生労働省・研究機関の組織再編によって、今では予研、衛生院、それに国立衛研の 3 研を渡り歩いた人も複数おられるようだが、当時はこうした人間はパンダ並みの珍奇な生物だったらしく、多くの人から「予研や衛生院と比べて、衛試はどう違いますか」などと聞かれたものである。「3 研ともあまり違いはありませんよ。真面目に働いている人よりも、働かない人のほうが威張っているところなどは、3 研とも似たようなものです。ただ、衛試では他の研究所に比べて、薬学部出身の人が多いという違いはありますがね」と返答することにしていた。

国立衛研時代の 16 年間は勿論いろいろなことがあったが、最後の 2-3 年を除き、大まかに言って平穏無事であったと思っている。このようなことを書くと、即座に外野席から「本人だけがお目出度くも、そう思っているだけで、周囲の人間は尻拭いで大変だったよ。よく言うよ」という反論が返ってきそうではあるが。

衛試では衛生微生物部長を 13 年勤めた。この文章を書きながら、長い間も部長の椅子を汚していたものだと、改めて感心している。当事は再編前なので、微生物系の部が一つしかなかった。このため、食品系と薬品系の双方から多くの仕事が舞い込み、大変に多忙であった。薬品系全体に仕事が舞い込むと、衛生微生物部は「薬品系の部」に分類され仕事が持ち込まれた。これとは逆に研究費が薬品系に振り込まれると、「食品系の部」に分類され研究費をいただけなかった。食品系に仕事や研究費がもたらされた場合も、似たような面白くない事態が発生した。分類学は昔から好きになれないし、今でも不信感を抱いている。ともかくも、現世では不条理が多いことを学ぶことが出来た。また、これとは逆に、在職中に S 元部長をはじめとする立派な方々とお付き合いできたのは有り難いことであった。御存知の様に、発展途上国では病原微生物対策のほうが、化学物質対策よりもはるかに重要である。このため JICA(国際協力事業団)から持ち込まれる、発展途上国の人たちを対象とした教育実習などを行う機会は、衛試の各部の中で突出して多かった。それにもかかわらず、私の英会話は一向に上達せず、心臓だけが強くなり今日に至っている。「外国人とのコミュニケーションは心臓の強さが重要だ」とよく言われるが、それは本当だ。それにしても、昔は花も恥らう純情無垢な男だったはずだが、衛試に来たお陰で厚かましい人間になってしまった。「こんな男に誰がした」と怒鳴り込むつもりはないが、私を衛試に連れてこられた方々の責任は重大なはずだ。

最後の 2 年間は副所長として、恐れ多くも国立衛研の管理業務の一端を担った。仕えた二人の所長はいずれも立派な方で、教えられることが多かったし、有意義な経験

を持つことが出来た。この経験に関連して、副所長として勤務し、各所員の業績を見させていただいたときに痛感したことを以下に記したい。

研究機関の一部には、優秀な人が研究をやり、そうではない人が試験業務をやるべきだという信仰をもった人がいる。こうした人は大抵、自分は優秀だから研究だけをやるべきだと信じている。信仰の自由は憲法で保障されているので、ここでとやかく書くべきではないかもしれないが、上記の信仰はとんでもない誤解だと思う。試験業務を滞りなくキチンと遂行するには、高い研究レベルを持った優秀な人でなければ無理である。私自身、在職中の業務も研究も中途半端であったために、偉そうなことを書ける身ではないが、学問の進展に本質的な寄与をなさない基礎研究論文を何報発表しても、成果はゼロに等しいはずだ。研究と業務の双方で努力することはしんどいところもある。しかし、プラスも多いはずだ。例えば、日常の業務の中から、それを基盤にして研究を発展させることもできる。新しい研究をスタートさせる絶好の機会になるかもしれない。現実に、職員の人たちの中で、優秀と言われている人たちは、日常の業務の中から研究テーマを見つけ出し、発展させている人が多かった。現職員の方々も日頃から切磋琢磨して、研究のレベルを高める努力を怠らないだけでなく、国立衛研に課せられている責務を認識し、日常の業務の遂行にも励んで頂きたいと考える。国立衛研の名声を高めてきた理由の一つは、百三十年に亘って先輩達が引き継いで来られた日常の業務の遂行と研究レベルの向上という、両面における努力の積み重ねにあったことは強調しておきたい。国立研究機関に籍を置くものの常として、当然のことながら、研究と業務の遂行という二重の責務を負うことは、今後も変わりはないはずだ。

研究所に与えられている正式名の通り、国立衛研は医薬品や食品などの安全性確保に関わる研究や試験の遂行に責務を負っている。医薬品や食品の安全性は、現在多くの国民が関心をもっている分野でもある。「リスク学」、もしくは村上陽一郎氏の言葉である「安全学」は、今世紀における最も重要な学問分野の一つになるはずである。それと共に、国立衛研に所属する人たちの責務も必然的に大きくなるだろう。後輩諸氏の今後の活躍を期待し、かつ信じている。妄言多謝。

憶　　う

戸部満寿夫

大学に在職中の昭和３９年の秋、シカゴに留学中の助教授から後釜にとの誘いの便りが届いた矢先、教授から“暫く池さんのところへ行ってこないか？”と宣告された。当時の常識では、上司から問われればそれは略命令と受け止めるほうが無難であった。

池田先生が衛生試験所に居られることは、教室内の昼時、度々その独特な語り口が話題に上っていたし、薬理学会でもお会いしていたので、よく承知していたが、さて衛生試験所がどのような組織なのか殆ど無知であった。恐らく下水道に関連する都立の試験所であろう位のその時の知識であった。その国立衛生試験所に毒性部が新設されるに当たって、薬理部長から毒性部長に替わられる池田良雄先生の許に弟子入りすることになった。

今振り返ってみると、30 年～50 年は化学物質による受難期であり、衛生試験所の存在価値を改めて世に問うた時代であったと痛感する。国会の委員会で、その件については、目下国立衛生試験所で検討中であります、とする答弁がしばしば報道された。

主たる中毒事例の発生を時系列で見ると、水俣病（28 年）、パラチオン中毒（29 年）、砒素入りミルク・クロロキン・イタイイタイ病（初報）・スモン初報（30 年）、ペニシリンアナフィラキシー（31 年）、サリドマイド（36 年）、アンプル入り風邪薬（39 年）、阿賀野川水銀中毒（39 年）、油症（43 年）と続く。これらの事件の対応として、本省からの要請でその殆どの原因物質の毒性試験を広範に実施した。またそれに触発されて展開した化学物質の安全対策、医薬品はもとより食品添加物（殊にタール系色素）、農薬、家庭用品、さらには一般化学物質等々を対象として、広範な試験・研究が行われた。また、これらの試験を通して得られた知見を参考として、厚生省発の各種の試験ガイドライン作成が進行した。これらのレトロスペクティヴあるいはプロスペクティヴな試験・研究実施により衛生試験所の使命を遂行し、厚生行政の一翼を担うことができたのではないかと思う。

紙面に余裕があるので、衛試での殆どの期間を過ごした毒性部時代の、二つの思い出を記させていただく。

毒性部が水銀の実験に取り掛かった時点（41 年）では、既にネコによる追試が熊本大学などで行われていたので、水銀が水俣病の原因物質であることはほぼ確立していた。しかし詳細はなお不明であった。先ず 3 種の化合物、塩化メチル、酢酸フェニル、酢酸水銀のラットによる 2 年間慢性試験を行った。このうち水銀特有の症状（ドルフィンキック様反応）を示すのはアルキルのみであった。また、低用量の水銀投与群は対照群に比し、むしろ生存率が高いことも認められた。他方、無機水銀の環境中での有機化、さらには水銀化合物が自然界に広く存在するものであるために、そのヒトでの無作用量推定が急務となった。そのため 1970 年 WHO からサルによる長期試験（少なくとも 2 年間）の依頼があった。低級アルキル独特の臭気のため、敏感なサルでは混餌投与は殆ど不能であったため、データが存在しなかったのである。苦心の末、塩化メチル水銀に生卵を加えることによって臭気を除き、極めて厳密な一定量を 52 ヶ月に亘って 25 頭のカニクイサルに摂取させる実験が成立した。その結果、0.1mg/kg/day 以上で独特な神経症状が発現し、0.03mg/kg/day 以下ではその症状の発現をみないことが判った。ヒトでの神経症状発現の無作用量推定を可能にした成果であった。この試験は終了までおよそ 10 年を費やした。学会発表の度に、マスコミの取材に応ずるという少し誇らしい気分も味わった。鈴木幸子さんのまさに“コロンブスの卵”の着想によって世界に先駆けて実験が成功し、有機水銀対策に貢献すると共に、国立

衛生試験所の役割を果たすことができたのではないかと思っている。しかし、悲しいことが伴った。このラットの長期に亘る試験の膨大な臓器内水銀の定量を一手に精力的にこなされた医薬品部から出向された北条正躬君が診断名不明の病で急逝（49 年 8 月）されたのである。山を愛し、生後間もないお嬢さんを残して他界した男の冥福を改めて祈らずにはいられない。この試験を経験して、個人的にはパラケルサスの箴言（1538 年）が真実であると確信した。つまり、地球上の万物が毒性を有するが、それが発露するのは量に依存すると。

42 年には、原子力委員会が提案した原子力平和利用の一環としての照射食品研究（原子力特定総合研究）が発足することになった。わが国の食生活改善に資するとされる米をはじめ、馬鈴薯、玉ねぎなど 7 品目が選択され、およそ 20 年に及ぶ試験が開始された。この照射食品研究では、消費者団体を中心として、沢山の忠告や指摘を頂いた。われわれの研究成果の評価に誤認があるとする厳しい意見もあった。勿論、人知で測りえないのが自然の姿ではあるが、今日の科学的対応が理解されない事態があることを痛感せざるを得ないものであった。照射食品の安全性については、国内はもとより海外でも様々な論争が行われていた。殊に、ソ連では世界に先駆け、1950 年代に馬鈴薯をはじめ穀物の発芽防止を目的に照射を認可していたが、後にコピロフ（モスクワの生物物理学研究所）が照射ジャガイモの有害性を見出したと報告し、論争の種をまくことになった。昭和 64 年天皇崩御に際し、各国から多くの貴賓が弔問に来日された。ソ連邦代表のルキャノフ最高会議議長に同行した夫人ルドミラさんが大葬の前日、保健省次官のゲラーシモフ氏を伴って衛試を訪問された。夫人は当時医学アカデミーの薬理研究所生物エネルギー学教室の主任の職にあり、教授、博士の肩書き名刺を頂戴した。訪問の主旨はわが国の医薬品研究の現場を科学者として見学することであったと記憶する。良い機会だったので、照射食品のソ連での状況をお尋ねしたが、訪問主旨と異なった質問であり、かの国では保健問題よりも農業問題として照射食品があったのだろうか、夫人も次官も照射食品そのものをご存知ない様子であった。無縁の後日談であるが、その 2 年後ご主人ルキャノフ氏はヤナーエフ副大統領と共に、ゴルバチョフ大統領追放のクーデターを主導し、失脚した。ロシア人らしい堂々たるルドミラ夫人はどのようなその後を過ごされただろうか。

さて、20 年余に及んだその成果は馬鈴薯の発芽防止を目的として昭和 47 年 8 月厚生省によって照射許可がくだされたのを唯一とするに止まった。学会誌でも採用されないこの膨大なデータは、室員全員の努力に何ら報いることが無かったのである。何時の日か、これらのデータが利用されることを信ずるが、国の重要な施策の一環として行われたプロジェクトの一端をひたすら遂行した研究者にこの機に改めてお礼と賞賛を呈したい。また、この研究遂行のために動物舎 2 棟新設の予算措置を心よく講じられた科学技術庁（原子力局）への感謝も忘れてはならない。当時手狭であった実験スペースに余裕を与え、本省（厚生省）依頼の諸々の試験遂行を可能にし、毒性部のみならず試験所全体の動物試験遂行のために貢献したからである。

ほんの一時の出向と考えた試験所で研究生活の大部分を過ごすことになろうとは思っても見なかった。だが、恐らく大学に留まれば、役にも立たない論文の数にこだわって自己満足のうちに生涯を送っていたかもしれない。時代の要求に沿って、多少とも国の附託に応えられたのではないか、そして、国立衛生試験所の一貫した流れにも逆らうことなく、時を刻むことができたと憶う。この路を示された諸先輩、また道連れを諾とされた仲間に心底からの感謝を捧げたい。最後に名称は変ったが国立医薬品食品衛生研究所が、新しい時代に即応しつつ本来の使命にそって一層活躍されることを希って、銘としたい。

創立１３０周年に思う

林　裕造

研究機関の歴史を振り返ると、いずれも、ほぼ四半世紀の間隔をおいて発展あるいは衰退に向けた変動／変革が見られる。変動の背景要因には、その研究機関に対する社会の要望、国の期待および新しい関連科学技術の導入があり、それらの要因への対応いかんが、その後の盛衰を左右しているように思われる。1874 年に薬品の検定機関（東京司薬場）として発足し、その後次第に検定対象を拡げつつ、試験／研究技術を物質科学分野から生体科学領域にまで拡大させて、リスクアセスメントの全範囲を扱う世界有数の研究機関に成長した国立医薬品食品衛生研究所（国衛研）についてもその発展の背景には国・社会の期待へのひたむきな対応がうかがえる。筆者は国衛研（当時、国立衛生試験所）に安全性生物試験研究センターが設置されてから 2 年目の 1980 年より 16 年間病理部長およびセンター長として同センターに勤務したが、そこで従事した生活関連物質の有害影響、特に発がん性に関する研究を通じて得た様々な体験を中心に過去 30 年間における国衛研の動きを考えてみたい。

近年、国衛研にみられる変革は試験機関から研究機関への移行と研究の国際協調／国際協力の推進に集約される。変革の背景には生命科学の新しい研究技術が分子毒性学、代謝学、細胞遺伝学などの形で生活関連物質の安全性／毒性評価（リスクアセスメント）に導入され始めたという事実が強く働いている。実際に、現在、国・社会が要望する課題の中には、既存の方法による単純な試験としてではなく、新しい科学技術を踏まえた研究としての対応を必要とする事例が多くなり、リスクアセスメント自身についてもその科学的基盤の見直しが強く求められるようになった。これはわが国のみならず国際的に共通の問題であり、解決策としてリスクアセスメントの基盤となる科学技術の開発、試験法ガイドラインの作成、試験結果の評価法などの基本的な課題についての研究が国際協調／国際協力の立場で進められている。従って、国衛研の変革とは、この研究機関が社会に貢献しうる組織として発展していくための基本条件であると言える。しかし、今から考えるとこのような変革は必ずしも順調に進められた訳ではなかった。国衛研はあくまでも行政が求める試験／検定を既存の方法と技術で実施する機関であり、研究は個人の趣味か名誉欲の対象に過ぎないとする改革への抵抗、目的にそぐわない底の浅い研究の実施、あるいは国外の関連論文を収集しただけの国際的調査報告なども一部ではあるがみられた時期もあった。一方、リスクアセスメントに関連する国内外の会議への参加を通じて国・社会の要望に応えるための研究のあり方（regulatory science）が次第に所員の間に浸透し、研究所の改革が加速された。次に事例を示そう。

生活関連物質の有害影響の中で発がん性は人々から最も懸念されている。ＷＨＯでは 1960 年代の後半から発がん性の評価法が論議され、1981 年に最初の試験法ガイドラインと試験結果の評価基準がつくられ、これを基礎にして各国政府はそれぞれの試験法指針を作成／公示している。このガイドラインに記載されている試験は２種のげっ歯類を用いる長期投与試験で、偽陰性（陽性を陰性と判定する誤り）の防止を主眼とした方法である。言い換えると、この方法による試験は発がん性があるかないかを判断するデータを提供するだけなので、リスクアセスメントの立場からすると有害性確

認（hazard identification）だけを目的としていることになる。しかし、この方法では作用メカニズムや作用強度が異なる様々な発がん物質についてヒトに対するリスクを同じように評価することになる。この点を補足するために作用メカニズムと代謝のデータを加えて、動物試験で発がん性があるとされた物質を遺伝毒性発がん物質と非遺伝毒性発がん物質に分類するための研究が国際的に広く行われるようになった。これらの研究は遺伝毒性発がん物質には閾値がなく、非遺伝毒性発がん物質には閾値があるという立場でヒトに対するリスクを評価する行政上の考え方の基盤となっている。センターにおいても国・社会の要望に応えて、病理部、変異原性部を中心に食添部、有機化学部および7大学の協力の下に作用メカニズムの検討を含めた大規模な発がん研究が厚生科学研究費の助成により開始された。この研究は12年間続き、90以上の物質について発がん性が検討され、その成果はWHOを始め国内外の各種委員会に評価資料として採用されている。1997年にセンターは米国がん学会機関誌 Cancer Research の表紙に化学発がんの国際的研究機関として紹介された。

センターでは引き続き変異遺伝部が中心となり遺伝毒性物質の閾値についての研究を実施していると聞いている。閾値は行政決定あるいは消費者の安全・安心に対して決定的な意義をもつ数値であり、その意味でリスクアセスメントにとって重要な情報である。しかし、閾値は実験や調査から実証的に求められる数値ではなく、予め構築された理論に実験データをあてはめて算出される値である。従って、閾値をリスクアセスメントに使用するためには、その数値の算出に用いた理論およびその背景となる仮定について行政担当者ならびに消費者と情報交換（リスクコミュニケーション）をおこない、十分な理解を得ることが必須条件となる。安全性の確保にはリスクアセスメントだけではなく、リスクマネジメントとリスクコミュニケーションを含めた総合的な対策としてのリスクアナリシスが必要とされるが、閾値はその実例である。

近年、古典的な毒性学に加えてゲノミクス、インフォーマテイクスを組み合わせた新しい毒性学リバーストキシコロジーが国際的に広く検討されている。この技術がリスクアセスメントに導入されるようになると、これまでむずかしい問題とされていた種差、個体差あるいは複合影響などの評価が容易になると予想される。従って、国衛研がこの課題の研究に力をそそいでいることは将来の発展に向けての前進を意味している。本来、国衛研は薬学出身者が多いためか解析的研究手法には関心が高く、ゲノミクスの取り込みは当然の成り行きと考えられる。一方、国衛研は、従来、個体全体あるいは集団を総合的に扱う方法への関心がうすい傾向があったが、最近の業績の中には国際的水準で実施された疫学的調査研究がみられる。国衛研の精神的成長あるいは体質の改善を反映しているものと好ましく思っているが、一方、有機化学を基礎に着実に積み上げてきた御家芸も忘れることのないようにと願っている。

国衛研を定年退官して10年になる。年度末が近づくと、様々な研究機関や大学などで実施されたリスクアセスメント／リスクアナリシスに関連する研究を比較評価するための委員を依頼される。そのために国衛研の所員による研究報告を精読する機会も多いが、最終審査でそれらの大半が高い評点を得ている。国衛研にレギュラトリーサイエンスが確実に根付き始めていることをはっきり感じる今日この頃である（2005年1月29日）。

「国立衛生試験所発祥の地」記念碑のこと

黒川 雄二

国立衛生試験所創立 130 年を迎えられたこと、心からお祝いを申し上げたい。私は、1978 年に新築なった安全性生物試験研究センターに入って 2001 年まで 23 年間、病理部室長、毒性部長、安全センター長として勤務した。その間、国立衛生試験所から国立医薬品食品衛生研究所への名称変更があったし、1994 年の創立 120 周年にも遭遇した。記念誌担当の川西部長から寄稿依頼があった時、私はそれからもう既に十年が経ったのかとの感慨ひとしおだったが、それは 120 周年に因んで作成建立した「国立衛生試験所発祥の地」記念碑に大いに関わったからである（発祥の地とは、国立衛生試験所が 1874 年に東京司薬場として発足し 1945 年空襲によって消失するまで約 70 年間存続した神田和泉町の地。因みに和泉町の名は、江戸時代、伊勢津藩主藤堂和泉守上屋敷があったことによる。この付近は、東大医学部前身の大学東校があったことから、医学、薬学などに関連する旧跡が多い)。しかしこれまでそのことについて残念ながら書く機会がなかったので、この記事で初めて知る若手所員もいることを期待して、今回の記念誌に敢えて書かせて頂くことにした。幸か不幸かこの事業は私にとってかなりの仕事になったのだが、一面では未経験な楽しいことでもあったので当時の資料をまだかなりとっておいたことも書く理由の一つである。

私は歴史好きなせいか、諸々の年代に拘るところがある。今でもよく記憶しているが、その年の新年懇親会の場で、当時の内山所長に何気なく、「今年で衛試は 120 周年ですが、何かその記念となる計画をお考えですか」とお聞きしたのが始まりであった。余計な事を言ったと後悔したのだが、4 月の東衛会幹事会、5 月の部長会で記念碑を作ることが決まり、責任者に指名されてしまった。勿論、事務方の協力無くしては出来ないことなので、福永総務部長、栗田庶務課長にも手伝って貰うこととし共に早速動き出した。先ず発祥の地である神田和泉町の江戸・明治初期の地図を探しに千代田区歴史民族博物館を訪ね、同時に碑を建てる手順をお聞きすると、予想した以上に複雑かつ煩雑な手続きがいることが分かってあっさり出鼻をくじかれた。しかし先ずは東衛会で寄付を募るために設立趣旨を説明する必要が生じ、百年史からの当時の写真、現在の周辺の様子、江戸・明治時代の周辺の地図などのスライドを作った。それまで学会等で専門的なことしか話をしたことがなかったから、明治の東京のことなどを訳知り顔に述べるのは実に奇妙でかつ新鮮なものだったのを覚えている。その後は、碑を建てる場所の選定で、最初は近くの和泉公園内としたが、住民との問題があるので取りやめ、結局清洲橋通りに面した公道に建てることとなった。その間、千代田区役所の文化財係、標柱係、占用係等々を夏の暑い最中何度も三人で経巡ることとなり、たかが記念碑一つにこれほどの手間とはと思ったりもしたが、公道を他目的に使うためにはこれほど慎重を期すのかと勉強にもなった。一方、寄付金も順調に集まっており、同時に碑文を作成し標柱の材質、形式、規格を整え、記念のテレホンカードも作り、始めてから 7 ヶ月後の 11 月 16 日、現地に東衛会や地元関係者、住民代表の方々にもお集まり頂き、鈴木・谷村東衛会名誉会長、江本幹事代表による除幕式があり、その模様は薬事日報に大きく

掲載された。その夜はやっと終わったという安堵感で、神田ぼたんでの鶏鍋をつつきながらの祝宴でしこたま飲んでしまった。

この碑のことをご存じでなかった方々は、パソコンなど求めに秋葉原にでも行った折でもよいから、是非少々足を伸ばしてこの記念碑をご覧になって頂きたいものである（千代田区神田和泉町２番地、清澄通りの（株）鶴岡の前、秋葉原駅東口から徒歩約７分）。

碑文内容

国立衛生試験所発祥の地

国立衛生試験所はわが国最初の国営の医薬品試験研究機関、東京司薬場として、明治七年（1874 年）三月、現在の中央区日本橋馬喰町に発足し同年八月この地、千代田区神田和泉町二番地で本格的業務を開始した。昭和 20 年(1945 年)三月の東京大空襲に罹災するまでの七十年あまり、医薬品を主とする日本の厚生行政に多大な貢献をしてきた。現在は世田谷区上用賀において引き続き研究業務を行っている。

本年、創立百二十周年を迎えここに記念碑を設置するものである。

平成六年十一月　建立　国立衛生試験所

未来への架け橋

中谷 比呂樹　（企画調整官）

130 年の年を刻む、栄光と伝統ある研究所の一員に加えていただいたのは平成 16 年の 7 月末である。現在従事している独立行政法人医薬基盤研究所の開設準備を通しての所感を述べ、研究所の未来にエールを送りたい。

明治 7 年（1874 年）の創設以来、先輩達は、時代時代の課題に挑戦し、今日の研究所の隆盛に至っているものと思うが、最近の研究所を取り巻く変化は、日進月歩ならず秒進分歩ともいえる程で、過去 10 年の研究所の組織・名称の変遷がそれをよく物語っている。即ち、平成 9 年の「国立衛生試験所」から「国立医薬品食品衛生研究所（国立衛研）」への名称変更や「医薬品医療機器審査センター」の新設と平成 16 年の分離、そして最後に大阪支所を基軸とした「独立行政法人医薬基盤研究所（基盤研）」の新設である。

基盤研は、平成 7 年度に策定された厚生省の各種付属研究機関の再編整備計画の中で構想が始まり、当初は国立研究所として整備されるはずのものであった。しかし、その後の行財政改革や独立法人制度の創設により、組織形態が変わることとなり、さらには、特殊法人改革によって誕生した独立行政法人医薬品医療機器総合機構（医薬品機構）の機能の一部を取り込むという変遷を経て設立されるものであり、時代の変化の直撃を受けたといって過言ではない。しかし、理念は一貫しており、創薬の基盤を拡大するような、基礎と応用の橋渡し的な共通的・普遍的技術を自ら開発し、また、各研究機関の活動を（研究資源と研究資金で）支えることである。即ち、自ら行う基盤研究、生物資源開発、研究振興の 3 部門が相互にシナジー効果を発揮して、独立行政法人という、自由度の高い組織形態で発展させようとするものである。また、この研究所は、産学官や地域連携のモデルとしての役割も期待されている。これにより、政策面を担当する厚生労働省、実際に生産を行う産業界、規制科学を担当する国立衛研、審査実務と被害救済にあたる医薬品機構、そして基盤技術を開発する基盤研という体制が整ったわけで、期待は大きいものの前途は必ずしも楽観できない。世界に冠たる健康大国も、医薬品では大幅な輸入超過が続いているし、画期的な新薬の開発についても欧米諸国の後塵を拝することが多いという。しかも、時代的要請は、本格的な人口減少社会への否応のない対応であり、日本という縮小するマーケットに留まり衰退するか、世界的活動への転機とするか真剣に考え始める必要がある。ただ、好条件として、研究費は対ＧＤＰ比３．３５％と世界最高水準に達しているので、その成果を実用に結びつける強い意志力と言ったものが求められると思っている。

タゴールの言葉によれば、ヒトの一生は頭蛇袋を背負って歩くようなもの。そして分け与え尽くして空っぽであればある方が幸福であるという。130 周年の年に、担う袋から２つの組織が分かれていったが、空になるどころか国民の期待を受けて国立衛研の担う袋は、ますます重いものである。所員の皆様の情熱によって、力強く前進され、国民医療へ変わらぬ貢献をされてゆかんことを信じて疑わない。

安全センターの設置と衛生試験所

井 上　達（安全性生物試験研究センター）

国立衛研 130 周年に当たって直近の 30 年に注目する時、百周年の 4 年後の昭和 53 年(1978)に設置された安全性生物試験研究センターの 4 半世紀はそのまま歴史が重なる。

安全センターの設立に先立つ衛試百年の最後の 20 年間の安全性関連の事項を見ると、サリドマイド事件とこれに端を発したウサギの催奇形性試験研究(1957-63)、水俣病有機水銀中毒の初期徴候(1957-)、所謂チクロの造腫瘍性問題(1956-69)、イタイイタイ病とカドミウム汚染(1961-70)、PCB 油症事件(1968)、スモン発症事件(1955-73)などが挙がる。そしてこれらを契機として毒性部と動物管理室の新設・強化(1964-5)、病理部(当時、薬品病理部)の新設(1970)が進んだ。Bruce Ames が復帰突然変異試験を考案・改良したのが 1973-75 年なので、変異原性部の設立要件もこの時期に整ったと云えよう。ここまでが百周年に至るまでの生物試験部門の前史である。もとより薬理学試験室と動物実験用の動物舎は、それまでの化学分析重点の体制に対し、1921 年、国民の保健衛生確保の見地からすでに設置されている。爾来、半世紀を経て、安全センターは本邦で唯一の毒性試験とリスクアセスメントを担う公的機関として再出発した。衛試百年史には、それまでに新設毒性部の部長を 10 年つとめた故・池田良雄氏が、“･･･行ってきた仕事の量は当部の人員からみて、 処理能力の限界に達し、実に過大であったと思われる”との述懐を残している。

設立後の安全センターのセンター長は池田良雄、大森義仁、戸部満寿夫、林 裕造、黒川雄二の各氏が歴任したがその間の歴史は書き尽くせない。センター設立後、化粧品･麻薬を含む医薬品、家庭用品を含む化学物質、そして農薬、食品添加物、照射食品と、試験品目は急速に増加した。併行して医薬品、PCB やダイオキシンを含む化学物質、食品添加物、毒性試験信頼性保証(GLP)などでは、毒性試験ガイドライン作成への協力が始まった。こうした中でサリドマイドの催奇形性の報告(1961)は世界的な薬事制度の見直しを迫り、本邦でも「胎児に及ぼす影響に関するガイドライン 1963 年」は、最初の薬務局長通知ガイドラインとなった。国際協調の流れの中で「一般毒性試験法及びがん原性試験法、生殖試験法並びに変異原性試験法(1984)」も整備され、センターは試験の実施指導等にも役割を担った。 1991 年、毒性部評価研究室が総合評価室(省令室)へ昇格し、評価室をはじめ安全センター各部は、対外的には OECD での協議や JICA 技術援助、国内的には一般化学物質の「化学物質の審査および製造などの規制に関する法律(化審法)」に基づく審査や農薬の安全評価などに役割を果たした。医薬品許認可の国際協調会議(ICH)の活動では安全性分野のすべてのトピックに協力した。

加熱食品からアクリルアミドの検出など検討の新たな対象は尽きないが、最近の 10 年を通覧すると、試験業務は必要最低限度のものを残して、徐々に外部の試験機関に移行し、センターでは、ゲノム科学の応用など、近い将来を見据えたあたらしい試験法の開発とその視点にたった実験･研究に業務内容が移行しつゝある。

滅私奉公

青柳 伸男 （薬品部）

私が入所したのは、よど号ハイジャック事件が起きた７０年安保の年である。入所してまもなくジグザグデモを体験し、ビルの陰に潜む機動隊、燃える火炎瓶を初めて目にして「さすが東京」と感心したものである。所長室へ入所の挨拶に伺ったとき、「きみー、公務員は滅私奉公だよ」と津軽なまりで言われた石館所長の言葉は忘れられない。薬品部に配属されたが、検定、検査が多く、研究は趣味だという考えが根強くて、夢と希望を打ち砕かれた気がした。そんな不平、不満を解消してくれたのが、テニスコート、部を超えた若い仲間、面倒見のよい先輩諸氏とのおつきあいで、スキー、海水浴、ハイキング、ダンスと四季折々、遊びに暇がなかった。組合の青年部長のときは所の運動会までやってのけた。一方で試験所の将来について熱く語り、意気盛んな部長さん達ともよく討論した。状況が変わったのは、入所後５年位経ったときである。医薬品の溶出、生物学的同等性が新たな問題として浮かびあがり、研究の必要性に迫られた。そこで、それらに知識のある緒方先生、鹿庭さん、私の３人が実働部隊となって研究に取り組むこととなった。医薬品を人に投与する研究なので被験者が必要なのだが、乏しい研究費ではそれは無理。自らが被験者となった。でも、災いは福となす。年齢の高い職員も被験者として協力してくれたため、高齢者に無胃酸の人が多いこと、その胃内では薬物が溶出せず、バイオアベイラビリティが異常に低くなる医薬品があることを発見した（１５年後、無胃酸の原因は年齢でなくピロリ菌感染と関係あることが判明した)。一連の研究で多くの論文を出すことはできたが、研究成果をじっくり吟味する余裕はなかった。その後、内山先生が薬品部長に就任され、ある会議で「in vitro-in vivo 相関性と、溶出試験で生物学的非同等性が防げるかどうかは別問題である。」と発言された。その言葉は、自分達のこれまでの研究成果を再吟味し、溶出試験の役割を見直すきっかけとなった。そして、溶出試験を取り入れた我が国独自の生物学的同等性試験ガイドラインが１９９７年に誕生した。研究をスタートしてからレギュレーションの真の成果に結びつくまで実に２０年である。国家的プロジェクトとも言える後発品の品質再評価はその延長で生まれ、政府のジェネリック医薬品使用促進のキャンペーンにつながった。大学の研究者ならば、研究報告、論文を完成させたらそれでおしまいであるが、国立衛研の場合、“おしまい“以降の方がはるかに重要であることを２０年も経って気づかされた。国際化、社会の変化に伴い、国立衛研の役割も変化してきているが、研究を研究報告で終わらせるのでなく国民に役立つ成果までもっていくことの大切さを遅まきながら学んだ。今、 振り返ってみるとき、“滅私奉公”にはほど遠い公務員生活であったが、自分の知識、研究成果をフルに活かす機会に恵まれたことには感謝している。国立衛研は問題もあったが、やり甲斐のある職場であったことは間違いない。厳しい状況の中での国立衛研のこれまでの歩みを顧みるとき、 “滅私奉公”は国立衛研自体に与えたい言葉である。

生物薬品部の 20 年

新見 伸吾 （生物薬品部）

この寄稿を依頼された時、私はちょうど勤続 20 年で表彰を受けた。生物薬品部出身で私より年配の方は所内でも数人いらっしゃる。そのような先輩方を差し置いて私が寄稿を書くことは分不相応ではあるが、当部において私は一番古いことからお引き受けすることとした。この寄稿は私の目から見たここ 20 年における生物薬品部の流れである。最初に主な人事の流れを振り返ってみたい。部長は山羽先生、田中先生、早川先生、川西先生へと代わった。第 1 室長は佐藤先生、福田先生、森本先生、川崎先生へと代わった。第 2 室長は福田先生、谷本先生、川西先生、新見、石井先生へと代わった。第 3 室は早川先生、山口先生、新見へと代わった。標準品製造室長は木村先生、福岡先生へと代わった。その後、平成 2 年度に診断用医薬品室へと名称が変更され新見へと室長が代わった。平成 10 年には遺伝子治療研究室が新設され、内田先生が室長に就任された。

生物薬品部の業務について振り返ると、部長の交代が、時勢の節目と重なっていたように思われる。山羽部長の時代は研究面もさることながら国家検定が業務の中心であった。例えば、インスリンで年間約 100 件、脳下垂体後葉関係製剤では約 60 件もの国家検定を行なっていた。そのころは、バイオテクロジ-応用医薬品が承認申請される直前で、各種指針の作成を早川先生が日夜奮闘されていたことが印象に残っている。田中部長が就任されたころには、国内初の組換えインスリン製剤が承認され、その検定も行うこととなった。その後インスリンの国家検定及び標準品製造業務は大阪支所に移行され、研究中心の業務となった。それがより顕著になったのは早川部長が就任されてからである。室長も全て変わり、それに伴い体制も大きく変わった。山口室長は免疫系の細胞を用いた研究を精力的に行われた。森本室長は糖鎖関連のプロジェクトを新たに立ち上げられた。川西室長は細胞を用いたリアルタイムのイメージングの研究を行われた。ICH が発足したのもこのころであり、バイオ医薬品に関連したトピックについて早川部長が中心となってその対応に奮闘されていた。その状況は現在も続いている。特別審査の業務も単純タンパク質から改変体、糖鎖含有タンパク質及び抗体医薬へとその対象が変わり、科学の進展に基づいたケースバイケースの対応を求められるようになった。もう一つ特筆すべきことは細胞治療薬及び遺伝子治療薬に対する対応が求められたことである。そのための各種指針の設定及び審査に関する業務も早川部長を中心として行われるようになった。また、これに関連し遺伝子治療薬研究室も発足した。その後平成 14 年、早川部長から川西部長への交代、新設された遺伝子細胞医薬品部へ山口室長、内田室長及び押澤主任研究官が配置転換されるとともに、診断用医薬品室が移行され現在に至っている。最近においては、第２室長に石井明子氏が就任された。第１室は川崎室長が糖鎖及びプロテオームに関する研究を行っている。第３室は新見室長が肝細胞を用いた研究を主に行っている。大所帯であった以前に比べると、物理的なスペースも余裕ができ、小回りのきく体制になりつつある。

今後、生物薬品部においては、独立法人医薬品医療機器総合機構と連携し、より迅速な生物医薬品の審査業務を実施することが求められている。また、研究面においても公募型の研究などにも対応できるような、より質の高い研究を展開することが必要となる。今後先輩諸氏のご助言を仰ぎながら生物薬品部がよりよい方向に進んでいくことを期待したい。

麻薬行政研究に携わって

花尻（木倉）瑠理　（生薬部）

今年で私が入所してちょうど 15 年がたちます。入所した頃はバブル景気もまだまだ健在であり、その年の 4 月には 9 名の新規研究職員が採用され、前にも後にも例がないほどのにぎわいでした。私が配属された部署は薬品部の麻薬室。「麻薬」という言葉は、それまでの日常生活とはかけ離れたもので、当初はなにやら禁断の世界に足を踏み入れてしまったような心持ちが致しました。入所後は麻薬室において、モルヒネの安定供給をめざした国内及び輸入あへん中のモルヒネ含量試験、法規制薬物の分析マニュアルの作成、法規制薬物の標準品製造等の業務を行う他、麻薬類の分析及び薬物動態に関する研究に取り組みました。平成 14 年には組織再編があり、薬品部に所属していた麻薬室は生薬部 3 室として移管されました。組織再編とともに生薬部に異動した後は、麻薬として規制されるべき「麻薬候補」薬物や麻薬成分を含有する植物に関する研究、また違法に医薬品成分が添加されている健康食品の問題にも取り組むようになりました。

一般に麻薬といっても、実に様々な種類があります。医薬品として欠かせないモルヒネ製剤もあれば、覚せい剤、大麻、コカイン、MDMA などの合成麻薬（幻覚剤）等、しばしば新聞を賑わす違法な乱用薬物もあります。15 年ほど前までは、こうした薬物はごく一部を除いて一般の人にはあまり縁がないものでした。しかし、近年、通信販売やインターネットを介した商品販売の普及に伴い、いわゆる「脱法ドラッグ」を麻薬・覚せい剤の代用品として誰でも容易に入手することが可能となってきました。脱法ドラッグは厳しく法規制されている薬物そのものではありませんが、麻薬と構造がきわめて類似し、実際に幻覚作用や興奮作用、多幸感を有するものも存在しており、深刻な社会問題を引き起こしています。こうした薬物のうち、流通状況・薬理作用等から乱用が懸念される化合物は、随時「麻薬」に指定され、厳しく法規制されます。しかし、これらの法律は個々の化合物に対してしか規制しないので、次々と脱法ドラッグ市場に登場する構造類似化合物及び新規化合物に対しては、長期にわたり継続的な研究監視体制が要求されます。脱法ドラッグは、医薬品として正規に合成されたものではないため、科学的な研究はほとんど報告されていません。従って、人体に対する影響は、乱用者が述べたインターネット上の記述や、化学構造等をもとに類推せざるをえないのが現状です。また、これらの薬物は通常の方法では入手できないため、麻薬として法規制するための判断データを蓄積するためには、まず個々に合成して標準品を揃える必要があります。麻薬関連法を制定する厚生労働省に属する国研の研究員として、今後このような課題にも積極的に取り組んでいきたいと考えております。

国研とはどうあるべきか。もちろん人によって考え方は異なり、最先端の科学をリードしていくことこそが国研の役割という考え方もあります。しかし、レギュラトリーサイエンスを担う国立衛研の一員として、今後も科学と人々の健康を結びつけていく仕事を続けていきたいと思います。

新しい時代の診断薬

鈴木 孝昌 （遺伝子細胞医薬部）

1990 年に入所以来、今年でちょうど 15 周年を迎えます。この間 10 年以上を変異遺伝部で過ごし、遺伝毒性の研究に尽力してきましたが、2002 年に遺伝子細胞医薬部が新設されたのに伴い部屋を移動し、新たな業務として診断薬の評価を担当することになりました。急激な環境の変化への適応は苦手な方でもあり、当初研究分野を変えることに戸惑いもありましたが、徐々に新しい分野にも慣れ、時代の変化に伴う当該分野の重要性を認識させられるこの頃です。ここでは、診断薬を取り巻くこれからの動向について考えてみることにしました。

現在診断薬の分野で注目されているのは、DNA マイクロアレイに代表される新しい技術を導入した診断法です。昨年欧州にて P450 遺伝子の多型を診断する DNA チップが初めて認可されました。しかし、期待度の高まりとは裏腹に、臨床応用へ向けてはまだクリアしなければいけない課題は多いと考えています。DNA をターゲットとする SNP や感染菌のサブタイプの判定などの遺伝子型に基づく判定は、定性的であり、結果が直接診断に結びつくため実用への道は近いと思われます。一方、RNA をターゲットとする遺伝子発現解析は、その応用性の広さもあり臨床での検討も進められていますが、データの質、得られたデータからの診断アルゴリズムの妥当性など課題も多く、これらを評価する基準づくりが重要です。さらに、現状のマイクロアレイは網羅性の高さが最大の利点であるものの、診断には必ずしも多くの遺伝子が必要ではなく、現状では解析に時間がかかる点などを考慮すると、実際の臨床応用へは、標的遺伝子を絞り込んだ簡便迅速な新しい手法が要求されると予想されます。その意味では、必ずしも現在のマイクロアレイが最終的な製品とはならず、RT-PCR 等を利用した手法に置き換えられる可能性もあります。さらに非侵襲的な生体試料の利用という観点からは、遺伝子発現の応用範囲は限られており、プロテインチップなどのプロテオミクスを利用したツールやメタボロミクスの利用なども今後は重要となるでしょう。その意味で、現在我々の研究室では、近年著しい進歩を遂げている質量分析機器を利用したプロテオミクスの研究に取り組んでいます。

もう一点これからの診断薬の動向に関して注目しているのが「在宅診断」です。最近「コンビニ人間ドック」なるものが目をひきました。郵送による臨床診断のシステムというのは以前からあるようですが、近年のインターネットの普及もこうした在宅診断に一役買っているようで、検査機関からキットを入手し、尿や微量な血液など自分で採取できる生体試料を送付して、各種の診断を受けることが可能です。病院に行かなくても検査ができることは、一般の人にとってメリットとなるはずです。最近クラミジアや淋病などの性感染症が、若年層の間で増加傾向にあり、不顕性感染の問題からも今後さらに深刻な事態になることも危惧されます。例えば成人式で検査キットを無料で配布し在宅診断を行えば、性感染症の実体の把握とその抑止のための有効な手段と成り得るのではないでしょうか。病院に行かなくても病気の診断ができる時代が到来しており、それを意識した新しい診断法の開発も今後期待したいところです。

当所での思い出

土屋 利江 （療品部）

私が当所に入所したのは、197？年のことです。公務員試験で採用されました。同年には、緒方宏泰氏を含む３名の採用でした。RI 使用経験があり、医化学部（現:代謝生化学部）に配属されました。入所当時の医化学部は、２室８名で構成され、若い研究員として、10 歳年上の峰岸氏がおられ、当時の医化学部では、私が一番の若い研究員でした。最初の上司にあたる室長は、新村先生で、こつこつ独学で研究し、周りには、いつも学生がいて指導される先生でした。入所当時は、研究所の雰囲気になれず、2,3 年で別の職業をと思っていたのをみぬかれてしまいました。僕だったら、もう少し、仕事に熱をいれるといわれました。室長は、音楽がすきで、勤務時間が終了すると、音楽をかけ、楽しく研究をするということを心がけておられたと思います。何やかやと面倒見のよい上司にめぐまれ、いままで、ずーと衛研です。入所して、4,5 年後、現在、テニスコートになっている場所で、運動会が開かれました。赤組の副応援団長に抜擢？され、応援団の準備を楽しくしたのを覚えています。赤の応援団長は、小沼氏、白組の応援団長と副は、丹野氏と河村さんでした。紅白戦で、白組が勝っていたのですが、最後のパン食い競争で、白組の辻楠夫先生を鼻の高さ程度の違いで追い抜き、赤組が劇的な逆転勝利をしました。

運動会で顔みしりになったせいか、厚研連から事務局員にならないかとおさそいがありました。議長の中村晃忠氏からでした。理由は、お？に弱くないヒトということで選ばれました。事務局長は、早川氏（現：副所長）で山本都さんも事務局員でした。このごろから、他部のヒトと夜、議論したものです。その後、結婚し、娘が生まれました。当時は、衛試と保育園と自宅の三角形で動き回り、精神的には充実していましたが、時間的余裕がなく、できるだけ無駄な時間をなくしました。若い女性が子育てで一生懸命なのをみると、その頃のことを思い出します。衛研で出会った先輩に暖かく、育てていただいたと思います。医化学部から、療品部室長へ配置換えがありました。当時の内山所長に、子育ての室長は、君が最初だといわれました。子育てしながらの勤務なので、論文として形にしていくことを心がけました。未熟で生意気な私を導いて頂き、多くの先輩・同僚に大変お世話になりました。

2000 年から伝統ある療品部の部長職にあり、自己との戦いの日々であります。国内・海外への発信の源・療品部たらんと質的量的な充実を願い奮闘の毎日です。関係各位のご理解とご支援をお願い申し上げます。医療機器・細胞組織医療機器がいよいよ花開く時です。

衛研の若手研究員の皆さん、スケールの大きな研究をし、国際的に活躍するヒトとなってください。

女性研究員の皆さん、勇気と自信と大志を抱き、国内外での活躍とともに、我が国と国立衛研の一層の発展と研究の活性化への貢献を期待します。

熟慮し、徹底的して前進すれば、道は開かれる。

国立衛生試験所入所時の思い出

徳永 裕司 （環境衛生化学部）

私が国立衛生試験所に入所したのは1972 年 4 月で、辞令の受理後、直ちに、新人研修のため、代々木のオリンピック記念研修所で１週間泊まり込みの研修に参加した。この研修は、学生気分から社会人へ気持ちの切替に役立った。配属先は生物化学部標準品製造室であり、部長の川村先生、室長の木村さん、室員の太田さん、技術補助員の中村さんの陣容であった。入所時の標準品は、日本薬局方標準品のアスコルビン酸～レセルピンまでの４２品目と国立衛生試験所標準品のエストロン～リゾチームまでの９品目であった。全ての標準品が国立衛生試験所標準品なのですが、厚生省所属の国立機関が配布しているということで日本薬局方に収載されて品目は自動的に日本薬局方標準品となった。標準品製造室の３名は専ら合成医薬品の標準品の試験を担当した。インシュリン、脳下垂体後葉、胎盤性性腺刺激ホルモンは Bioassy 法を用いた試験法であったため、生物化学部の一員であった佐藤さんと福田さんが担当した。また、生物製剤であるインシュリン、脳下垂体後葉は、製品の国家保証として国家検定が実施され、佐藤、福田の両氏は国家検定を行いながら標準品の試験も行っていた。標準品の場合、製薬会社に依頼し、特別に製造した医薬品原体を購入し、試験を実施していた。標準品として十分な純度、定量値を持っていると判定した時、標準品として小分けし、ラベルを貼付して販売していた。標準品の純度試験には、薄層クロマトグラフ法が一般的であり、大学時代に使用経験がなかった私は薄層用のシリカゲルの粉末を水に懸濁させ、ガラスの薄層板上に0.25mm の厚さになるように簡単な器具を用いて塗沫し、105℃で 1 時間乾燥して用いていた。手製の薄層板であったため、シリカゲルの薄膜に大きな穴を開けないようにスポットするのに長期の訓練が必要であった。現在、メルク社から出ている pre-coated な堅牢な薄層板と比べられないような代物であった。合成医薬品の標準品の定量法も比色定量、滴定法が主流であり、精度の良いデータを出すために細心の注意を払いながら試験を行ったことを記憶している。この当時は液体クロマトグラフ装置は開発されておらず、液体クロマトグラフィーの手法を用いて標準品原料の精製を行ったのは 1978 年であった。この方法も内径 1.4 cm、長さ 30 cm のガラス管に DEAE セルロースを 25 cm の高さに充填し、ペリスターポンプを用いて 2 ml/分の流速で 0.1～0.5 M の炭酸アンモニウムの濃度勾配のグラジュエントをかけるものであった。溶離液はフラクションコレクターで分取し、分光光度計で吸光度を測定した。液体クロマトグラフィーの原理を実際の実験装置を組立てながら学ぶことができた。現在、国立医薬品食品衛生研究所には、数多くの分析機器が氾濫しており、それらの各機器はコンピュター化され、測定の原理、計算式が分からなくても、勝手に測定値がはき出されて来る。非常に便利で多くのデータが簡単に手に入るようになったが、基本的な原理を理解せずに使った場合、データの信頼性を検証すべき責任が大きくなったと実感している。

事件対応にも追われる食品部と食品部長

米谷 民雄（食品部）

今年1月6日に勤続20年の表彰を受けた。当時起きた所内の大事件の余波で、昭和 59 年に環境庁国立公害研究所から異動してきて 20 年が経過した。20 年の間に、食品部、環境衛生化学部（併任）、食品添加物部を経験して、再び食品部に戻った。いくぶん学究的な食品添加物部長から、突発的な事件対応が多い食品部長への異動であった。

食品部ではいつの時代も事件対応に追われる。私が入所後すぐに、韓国米を緊急輸入する事態となり、その重金属の分析を担当した。夏休み返上で分析し、8月に結果を報告したところ、すぐに「韓国米の残留農薬と重金属は大丈夫」と新聞に報道され、責任の重さを感じた。

翌昭和 60 年にはジエチレングリコール混入ワイン事件が発生し、所属の第二室が担当したが、事例発覚直後から分析法の問い合わせが相次いだ。1週間で試験法を作成し通知した 10 年選手の方々の手腕に感嘆した。私はといえば、もっぱら開栓役を担当。この経験は以後の私生活で大変役立っている。

翌昭和61年の4月26日にはソ連チェルノブイリ原発事故が発生した。放射性薬品化学教室出身で放射線取扱主任者免状を有していたため担当となった。Cs のγ線測定が主であったが、α線（U、Pu）も担当し、そのために環境衛生化学部に併任となった。

当時の私は、新形態食品や健康食品を担当しており、研究面では食品中金属の化学形に着目し、最近話題となったヒジキ中の As や健康食品中の Ge の化学形を研究していた。昭和63年には死亡者がでた Ge 含有「健康食品」中の Ge を酸化 Ge タイプと判定した。その結果を基に、その年の 10 月には局長通知で、Ge 含有食品の長期摂取につき注意喚起がなされた。

食品添加物部に移った平成元年の秋には、米国でトリプトファン事件が発生した。内山充先生を長とする研究班が編成されたが、現在も引き続き厚生労働科学研究の分担課題として私が担当している。遺伝子組換え技術応用食品の最初の事故例ともされるだけに、本省も研究終了にはできないらしい。

平成14年4月に食品部長として戻ったが、片づけも終わらないうちに、4月 24 日にスウェーデンがポテトチップス等のアクリルアミドについて警告を発したとの報告を受けた。そこで単年度の特別研究班を組織し、緊急事態に対処した。

平成 15 年度からは、残留農薬・動物用医薬品にポジティブリスト制を導入するための、分析法の開発に追われることになった。一挙に約 670 品目の農薬等に暫定基準を設定するため、分析法を食品部長が班長となり 2 年間で作れという。そのため、全国の衛研・検査機関約 40 機関を動員し開発中である。食品部は 1970 年代から食品汚染物モニタリング計画（約 50 機関）や一日摂取量調査（延べ18機関）等を全国の衛研と共同で実施してきており、毎年、地研所長会議等で所長に謝辞を述べていただいているが、新たにお礼を述べていただく項目が増えた。

平成16年秋には、スギヒラタケによるとされる急性脳症事例が多発した。現在、その原因究明のため、化学分析に追われているところである。

大阪支所食品試験部が廃止され、食品部の業務は厖大なものになっている。内容も従来型の汚染物質に加え、遺伝子組換え食品や食物アレルギー物質などもある。それらをこなしながら、事件への対応も要求されているのが食品部と食品部長である。有能な後任食品部長候補の出現を期待してやまない。

食品添加物　昔と今の物語

川崎 洋子（食品添加物部）

そもそも、食品添加物が社会の注目を集めたのは、昭和 30 年、随分昔のことになりますが、赤ちゃんの飲む調製粉乳中に混入していた砒素が原因で起こった中毒事件でした。粉ミルクは火が着いたように泣き叫ぶ赤ちゃんをあやしながら、あわてて作るのが常ですから、さーと溶けてくれると、新米ママとしてはとても助かる訳です。そのために、調製粉乳中に添加されていたリン酸ナトリウムに砒素が含まれていて、大変な事件になってしまった、と聞いております。以来このようなことが再び起こらないように、食品添加物に規格基準が設定され、食品添加物公定書が作成されることになった次第です。昭和 35 年の第一版より、今日の第七版まで、時代の要請に応じ、多くの添加物が設定されました。一方、安全性に疑義が生じたり、使用実態が無くなったとの理由により削除された添加物もありました。

医薬品の場合は特定の人が特定の期間のみ使用しますが、食品は、生後間もない赤ちゃんから、人生を全うされる直前の方まで、漏れなく長期間に渡り、日常的に摂取されるものですから、高い安全性が要求されます。加工食品に用いられる食品添加物も当然、厳しい安全性評価がなされます。

経済の高度成長期に起きた多くの公害問題に端を発し、合成化合物は毒物、添加物は合成化合物と世間様の風は概して、食品添加物に対して冷たく、昭和 47 年からは食品添加物の使用は極力制限する方針で対処されてまいりました。今では、変異原性試験のポジコンとして活路を見出している、かの悪名高き AF-2 もこの頃禁止されたように思います。

その後、「化学的合成品は危険だと思うけど、天然添加物なら大丈夫！なんと言っても長い間使ってきたものだし」の消費者の自然志向からか、天然添加物の使用が急増してまいりました。しかし、当時は化学的合成品の添加物は規格基準が設定され、安全性試験がなされていたのに比べ、天然添加物は“野放しは日本だけ”が新聞紙面に踊っている状況でした。更に、輸入食品は増加し続け、輸入食品中の未知の天然添加物の問題もあり、遂に、天然添加物も規制の対象となり、平成 7 年に既存添加物リストが作成されました。

わが国はおよそ 60%を輸入に頼っている食糧事情ですから、輸入食品なしではとても円滑に食糧を供給することはままなりませんが、ここ数年、輸入食品中の不許可添加物が話題に上っております。「食品の多様化、国際流通化が今後、更に活発化することが予想されるなか、海外で安全性が確認され、且つ汎用されている食品添加物については、その対象範囲を十分に精査する必要があるものの、わが国においても、積極的に必要なデータを揃え、さらに、わが国における食習慣や添加物の使用状況を勘案しつつ評価していくことが、食の安全性確保に繋がることと考える」とか、国際的整合性が図られる時代になりました。

居乍らにして、世界中の美味、珍味が満喫できる国ですが、日本だけでなく、世界中の人々が安全で豊かな食生活が送れるよう、日夜、食品添加物そのものの分析は言うに及ばず、食品中の食品添加物の分析、摂取後の食品添加物とその代謝物の分析等々、より簡便で迅速な精度の高い分析法の確立を目指しつつ、縁の下から支え続ける食品添加物部ではあります。

国立衛研と食品微生物

山本 茂貴（食品衛生管理部）

平成１４（２００２）年４月食品衛生管理部が誕生し、食品関連４部が衛生研究所に集まることとなった。厚生労働省の食品衛生研究は文字通り医薬品食品衛生研究所が一手に担うこととなった。食品衛生管理部と同時に新たに安全情報部も発足し、食品安全情報を収集解析していくこととなり、安全性生物試験研究センターを含めると食品関連部門が大いに充実した。

食品衛生管理部は国立感染症研究所の食品衛生微生物部から１室と国立公衆衛生院（現国立保健医療科学院）の衛生獣医学部から２室を組み合わせて３室構成で発足した。この再編成により国立衛研に厚生労働省の食品部門の研究部がすべて集まることとなった。それまでの国立衛研には食品微生物関連部は衛生微生物部しかなかったが、食品衛生管理部の加入により食品微生物部門が強化された。食品衛生管理部は第１室が乳及び乳製品、食肉及び食肉製品に関する微生物の制御に関する研究を行い、第２室が貝毒を中心とした水産食品衛生を行い、第３室が食中毒菌の検査法開発と食品微生物のリスクアセスメントを行っている。

これまで食中毒は細菌によるものが多かったが、近年ウイルスによる食中毒が増えている。また、病原体による食中毒の概念も拡大され、以前、経口伝染病として扱われていたものも、食品由来のものは食中毒として集計されるようになった。コレラや赤痢はそういったものの代表である。

病原微生物による食品汚染対策は、国内流通食品はもとより海外からの輸入食品の検査が重要である。食品からの細菌やウイルスの検査は、汚染病原体量が少ないため安定した検出法が必要となる。特にウイルスは食品中で増殖せず、*in vitro* の細胞系でも増殖しないものが多いため、遺伝子検出や抗体によるウイルス粒子の検出法が必要である。平成１７（２００５）年１月に世間を騒がせたノロウイルスも食品からの検査法がないウイルスである。細菌については様々な方法が開発されているが、少ない菌数を増菌することが可能である。ただし、冷凍などによる損傷菌の検出法が今後の課題である。

食中毒起因菌の制御にはリスクアセスメントが有効な手段となる。特に、生産段階から加工、流通、消費に至るどの段階で背御することが最も効果があるかを判定する場合には、確率論的リスクアセスメントが有効である。国立衛研は厚生労働省の中でリスクアセスメントを担当してきた研究所である。ただし、内閣府に食品安全委員会が設立され、食品のリスクアセスメントを行うこととなった。管理部門と評価部門が完全に分離されたが、国立衛研はどちらとも直接関わることになっている。忙しさは倍増した。

国立衛研１３０年の歴史の中で、当部はまだ３年でしかないが食品微生物部門の基礎研究と行政施策の科学的根拠の提供を担っていけるよう今後とも努力していきたい。

もっと国民に理解してもらえる研究所へ

大西 貴弘（衛生微生物部）

自分がこの研究所に入所してから早いもので五年が過ぎました。まだまだ先輩の先生方に比べると経験も知識も不足していますが、この短い期間にこの研究所についていくつか考えたことがありますので書かせていただきたいと思います。

自分は趣味の集まりなどで研究者以外の仲間と話しをする機会が多くあります。そういった仲間の中で研究者というのはかなり珍しい存在のようで、事あるごとに専門の研究やこの研究所について、さらに厚労省の行政についてまで様々な質問を受けます。「大西さんの研究ってどんなの？」、「その研究で何がわかるの？」、「それで私たちになにかいい事があるの？」、「本当にそんな事が役に立つの？」、「ただの趣味の研究じゃないの？」などです。このような質問にはなるだけ丁寧に答えるようにしています。しかし大学に入ってからこの研究所に来るまでの間、専門分野の中で長く生活していたため忘れかけていたのですが、多くの国民のみなさんは DNA と遺伝子の違いはおろか細菌とウイルスの違いもわかりません。要するに専門知識がありません（当たり前ですが）。しかも、専門知識が無い分、理論より感情を優先します。理論でどれだけ正しいことを言っても感情的に満足させなければ納得してもらえません。このような人たちを相手にいかに自分の研究が将来みんなの役に立つのかを説明するのはなかなか骨が折れます。しばしばうまく伝わらず「だって、大西さんの研究費は私たちの税金なんでしょう？」の一言にしょげ込むこともあります。

さて、長々と自分の話しを書きましたのは、このようなことは自分一人だけの話しではないような気がしたからです。我々行政の研究所に所属する研究者の研究は最終的に国民のための研究です。そのようなことは当たり前なのですが、我々行政の発する言葉が難しすぎるのか、それとも単なる説明不足なのか、なかなか国民のみなさんはそのようには思ってくれません。むしろ、我々行政の側に属する人間との間に大きな溝を感じているようです。ですから、我々研究者一人一人もその溝を少しでも埋められるように努力しなければならないと思います。「研究者は結果を出せばいいのであって、そんなことまでする必要は無い！！」とおっしゃる方もいるかもしれませんが、前述の自分の友達の言葉を借りるなら「だって、○○さんの研究費は私たちの税金なんでしょう？」ということになると思います。この研究所の発展は国民の理解無しではありえないと思います。どれだけ専門的に高度な研究を行っていても、国民に理解されなければせっかくの価値は半減すると思います。すでに所内の一般公開などが行われていますが、もっともっとこの研究所を多くの人たちに知ってもらう機会を積極的に作っていってもいいのではないでしょうか。

NIHS 130 周年を迎えて：33 年間の想い出

丹野 雅幸（有機化学部）

1972 年に私が入所した時、本所は国立衛生試験所（川城所長）で有機化学部も合成化学研究部（鈴木部長）と呼ばれていた。当時、サッカリンの安全性が問題になっており、その後、残留農薬(BHC)、重金属(Hg、Cd)、キノホルム、PCB、AF2 等次々と検討課題があったため、医薬品、食品、家庭用品の試験検査体制の整備が急がれていた。政府は種々の化学物質によるヒトへの影響を重視し、その結果として安全性生物試験研究センターが設立した。その頃、私が所属した合成化学研究部（当時、鈴木部長以下８名）では、合成研究業務を柱にして他の部との共同研究が行われていた。抗腫瘍活性や発癌に関連する化合物の合成研究が中心であり、ヘテロ環 N-オキシド（例えば 4-NQO）の研究や、白血病に有効な脂肪族 N-ニトロソ尿素誘導体および固形腫瘍に有効とされるトリアゼン類の合成研究が活発であった。対がん 10 カ年計画の厚生省がん特別班で薬品病理部（現病理部）と共同研究が行われ、私もヘテロ環化合物やニトロアレーン類の合成を行い抗腫瘍活性スクリーニングに試料を提供した。当部は薬品病理部と密接な関係にあり、合同で富士山の麓へドライブやボーリング等をしたことが楽しい想い出になっている。その後、神谷部長のもとで引き続き研究業務を行った。1984 年頃になると、下村所長、鈴木所長と代が変わり、行政改革の推進(財政再建と官庁不祥事の続発も推進力に)により歳出抑制の結果定員削減が始まった。さらに、谷村所長の代に当所の移転問題や閣議決定に基づく国立試験研究機関の整理合理化を受け組織の改正が行われ、行政対応、研究支援基礎、生物安全性評価の各部門に分かれた。我々の部も当所の流れの中で、人員も減少し（現在５名）、部名から研究部の文字が消え、有機化学部と改名された。しかし、部の業務の中心は研究であり、生理活性物質の合成とその活性を検討すること、化学物質と生体分子との相互作用を解明することであり、発癌、抗癌、抗菌、抗エイズウイルス、毒性を有する物質を対象として、薬品病理、薬理、食品添加物、衛生微生物、毒性、療品、代謝(旧医化学)、生薬、機能(旧放射) の各部と協力研究をした。また、NMR 等の機器の管理と測定も宮田部長（当時）のもと当部の重要な業務となった。この頃、内山所長のもとで評価科学が初めて提唱された年（1990 年）であったが、当部の研究は多環芳香族化合物、モルヒネ誘導体、活性酸素種、不斉合成、精密合成、化学計算、NO ドナー、抗酸化剤等と多様化してきており、多くの大学や国公立の研究機関と協力研究を行い現在も続いている。その他、日本薬局方や化粧品原料規格の作成、医薬品や医薬品添加物の審査、WHO や JAN の名称委員会への参加にも当部歴代の人達が協力してきたことも付記する。私自身はモルヒネ誘導体、トリアゼン類、ニトロソ尿素誘導体をテーマに研究を行ってきた。なかでも、末吉室長（当時）と行った芳香族 N-ニトロソ尿素誘導体の研究では、固体状態で二酸化炭素を放出しトリアゼンへ分解するが、溶液中では一酸化窒素を放出する新規化合物を見いだし、学位論文や特許申請に繋がったことが感慨深い。特許申請の際お世話になった長尾所長、早川副所長、奥田有機化学部長、業務課の関係者に、また、難聴の私を我慢強く支えて下さった、栗原、福原、袴田の各氏はじめ有機化学部の方々にこの紙面を借りて感謝したい。

薬剤反応性遺伝子解析プロジェクトを担当して

澤田 純一 （機能生化学部）

当所におけるミレニアムプロジェクトの一つとして、薬剤反応性遺伝子解析プロジェクトが平成１２年度（西暦２０００年）から平成１６年度の５年間に亘って行われてきたが、早いもので、今年度が最終年度となり、最終のとりまとめをする時期となった。研究内容に関しては、１３０周年記念講演会の演者、薬理部小澤室長から紹介があるので、私の方からは、その背景や苦労話などを紹介させて頂きたい。

平成１１年の夏頃から、スニップスという聞き慣れない言葉が頻繁に聞かれるようになった。それが一塩基多型(single nucleotide polymorphisms; SNPs)であり、これを薬物応答の個人差の予測に利用するという観点から、ミレニアムプロジェクトに国立衛研が参加するように要請されたのが、事の発端であったかと記憶している。

当初は、厚労省サイドの主導で話が進められ、研究サイドには降って湧いたような話であった。公募型でない指定型の大型プロジェクトも当時にしては、珍しく感じたものである。当時の寺尾所長、薬理部小澤室長、行政サイドのご尽力のお陰もあり、国立がんセンターを始めとする複数のナショナルセンターとの共同研究としてプロジェクトを企画することができ、大型予算を頂いても恥ずかしくないだけの研究内容にすることができた。

ミレニアムプロジェクトに関しても、関係省庁からの縦割りの予算要求との批判があり、内閣府の総合科学技術会議の評価を受けることとなった。医薬品機構の評価委員会と二重に厳しい評価を受けることとなり、その対応に追われることになろうとは予想していなかった。

発足当時は、遺伝子解析に関する研究倫理が議論されていた時代で、厚労省及び三省の遺伝子解析研究に関連する指針の作成と平行して研究倫理審査の申請を順次行ったが、投薬患者試料の採取が軌道に乗り始めたのは第２年度目後半であった。その間は、ヒト試料の代替として、樹立ヒト細胞株を対象に遺伝子解析を行った。すぐに成果を求められことを考えると非常に厳しい状況にあったが、初期に細胞株でシーケンシング等の遺伝子解析や PK 解析の条件検討に十分に時間を費やすことができたのは、今振り返ってみると却ってよかったのかもしれない。

国立衛研には臨床部門がなく、臨床医の先生方との情報交換を行う機会も少ない。５つのナショナルセンターの共同研究者の方々と知り合う機会ができ、各ナショナルセンターの実情もかいま見ることができたことはよい経験となり、また視野を広げることができたのは望外の収穫であった。

臨床研究の成果の発表は、これからが本番で、ご期待に沿えるものを発信すべく、引き続き努力したい。医薬品の副作用の軽減の一助になればと願う次第である。

最後にこの場をお借りして、ご協力頂いた共同研究者の皆様に感謝の意を表したい。

アレルギー研究に携わって 20 年

手島 玲子 （機能生化学部）

私が当所に入所したのは 1979 年のことになります。化学物質等の安全性評価の重要性が叫ばれた時期で、入所時に、免疫毒性研究を行うようにとの意向を、当時の副所長で放射線化学部長を併任されていた鈴木郁夫先生より仰せ付かりました。免疫毒性研究の中で、アレルギーに関する研究にとりかかり、約 20 年がたちました。当所の特徴は、基礎研究をどのように評価科学に応用していくかにありますので、その目的にむかって研究を行ってまいりました。20 年の間に、多くの共同研究者を得ることができ、また、解析手法も大きく様がわりしてきました。現在、食物をはじめとして、生活環境中には、アレルギーの誘発並びにその亢進を引き起こす数多くの物質が存在し、今後、新しい化学物質の開発あるいは利用が進めば、この数は増加してゆくものと思われます。以下、アレルギーに関し、機能評価という観点から行ってきた 2 つの研究項目について紹介し、今後の展望についても述べさせていただきたいと思います。

１．マスト細胞の情報伝達への環境化学物質の影響――アレルギー促進活性を考える時、即時型アレルギー反応の、コンダクター的役割を果たしているマスト細胞の情報伝達系に直接働きかけるかどうかを知ることは、重要な一つのマーカーになります。更に近年、マスト細胞は、単に即時型アレルギー初期におけるヒスタミン等の脱顆粒によるメディエータ遊離のみならず、後期の細胞浸潤を伴う炎症反応にも関与するものであることが報告されてきています。私共の研究の中で得られた成果の主なものとして、(i)後期炎症性シグナルの中で、低分子遊走因子ケモカインについて、環境化学物質によるマスト細胞からの遊離について初めて解析を加え、産生機構を解析したこと、(ii)環境化学物質による細胞内カルシウム応答とマスト細胞活性化の関連を初めて示したこと等があげられます。現在は、環境化学物資によるマスト細胞の遺伝子発現等の網羅的解析をすすめていますが、これら研究から、アレルギー指標のバイオマーカーの探索が飛躍的にすすむのもと考えています。

２．遺伝子組換え食品の安全性評価の一環としての新規産生タンパク質のアレルギー性試験――近年開発の進んでいる遺伝子組換え食品の安全性を考える上で、タンパク性アレルゲンによるアレルギー反応を予知するための方法論の開発が必要となり、以下の研究をてがけました。具体的には、(1) 食物アレルギーの指標となる新規産生タンパク質の人工胃液や腸液による in vitro 分解性試験法の改良、(2)食物アレルギー動物モデルを用いる検査法の開発および改良、 (3)経年的食物アレルギー患者血清の収集と血清保存システムの構築、アレルゲンの抗原決定基の解析であります。(1)、(2)に関しては、国際的 validation 試験にも参画し、一つの方向を示すことができ、(3)に関しては、今後も継続課題として、バイオインフォーマティクス手法も導入し、研究を継続してゆく予定です。

以上、今後とも、基礎研究の評価科学への反映を目標に、アレルギー並びに免疫毒性研究を進めてゆきたいと考えています。

研究所たらんとして

井上 和秀 （代謝生化学部）

私が当所に入所したのは昭和 53 年のこと、時の経過の早さに驚かされます。化学物質等の安全性評価の重要性が叫ばれ、当所に安全性生物試験研究センターが設置された直後に採用されました。それから、約 27 年間、国立医薬品食品衛生研究所には大変お世話になりました。私は平成 17 年 1 月 15 日付をもって厚生労働省を退職し大学教員としての道を今後歩むことになりました。本所には様々な思いがあります。それをこの短い文で表現するのは無理ですし、記念すべき 130 周年記念誌に私的な思い出を載せていいものか、少し躊躇しました。しかし、振り返れば、結局、私と私の家族の人生が本所を中心にできあがっていったのは事実です。後進の方々に、ご自分の人生を出来るだけ有意義に過ごして頂きたいという思いから、私のたどった軌跡が一つにヒントになれば幸いと考え、ここにまとめました。

私は国家公務員試験上級職（当時）をパスし、昭和 53 年に採用され、薬理部に配属されました。当時の薬理部ではウサギを使った発熱性試験という国家検定が主要な業務でした。薬効薬理的な、つまり作用機序をひもとく研究はしにくい雰囲気がありました。所内的にも、薬理部は安全性薬理をやっておけばよいという風潮でした。安全性薬理は非常に重要ですので、それをしっかりやらなくてはなりません。しかし、それだけでは既存の技術を応用させて安全性試験をするという形に陥りやすく、新しい技術を導入するモチベーションに欠けます。サイエンスのフロントラインに立っている自覚こそが新しい知識や技術を貪欲に吸収させると考え、「培養神経系を用いた生活関連物質の神経毒性評価」を旗頭に、基礎科学の充実とその応用という両輪をうまく回転させようとしました。そのきっかけは米国留学でした。当時は、留学は一生に一度、精進して仕事をした方へのご褒美的な感覚で許されておりました。従って、科学技術庁長期在外研究員制度（当時）を使いたいと思ったとき、相談した当時の大先輩は、「ここの職員は無理だ」と一言で終わりでした。でもやってみないと分からないもので、いろんなよい巡り合わせで、河村氏が第１号、私は２号というふうに、長期在外研究員として留学の道が開けました。その後、こつこつと研究実績を上げていきますと、部内でも理解されなかった in vitro の研究が認知され、10 年目には所内では薬理作用メカニズム研究が推奨されるようになりました。つまり、状況が全く逆転したわけです。そして、大学に引けをとらないレベルの研究をこれまで続けることが出来るようになりました。この間、ATP 研究立ち上げ時の中沢氏、その後の小泉氏、そして津田氏など、特筆すべき優れた共同研究者が多数協力してくれました。また、多くの仲間が研究費調達で協力してくれました。事務の方々のサポートはいうまでもありません。なぜそうなったか。それは、私たちの研究が「厚生科学行政」にマッチしたものであったから、世の中の役に立つ研究をしたいという信念を持続させることでそのような輪ができたのだと思います。逆境は自分たちを育てる機会であるとの意識をもって、若者はご努力ください。いつか、必ず、報われます。

医薬品、食品、化学物質の安全性情報の現状と将来

森川　馨、山本美智子、豊福　肇、山本　都、中田琴子 (安全情報部)

安全情報部は、平成 13 年の国内初の BSE 発生、医薬品による副作用被害等を契機として、平成 15 年 4 月 1 日に化学物質の安全情報に関する調査・研究を行ってきた化学物質情報部（昭和 54 年発足）を改組し、医薬品及び食品の安全情報に関する業務が加わり、医薬品、食品、化学物質の安全性確保のための情報の収集、評価、提供を業務とする安全情報部が発足した。安全情報部では、所内情報ネットワークの管理及び図書館の運営も行っている。

医薬品に関しては、FDA などの海外規制機関や学術文献等から安全性情報を収集、解析し、「医薬品安全性情報」を隔週で発行している。2003 年、米国の大規模臨床試験でホルモン補充療法として広く使われているエストロゲンが、乳がん、冠動脈疾患、脳卒中等のリスクを増加することが明らかにされ、また選択的セロトニン再取り込み阻害剤が、小児での自傷行為・自殺念慮のリスクの増加が示唆され、2004 年には、COX 2 阻害剤での心血管系の有害事象が臨床試験の途中で明らかになるなど、現在医薬品の安全性情報は、グローバルなレベルで臨床データに基づいた安全性の確保の時代に入っていると言える。

食品中の微生物に関しては、FAO や WHO など国際機関からの情報や、輸出されることが危惧される食品の微生物汚染情報ならびにリコール情報、新たな規格基準など海外の安全情報を収集、解析している。また、食品中の化学物質に関しては、重金属や PCB などの食品中の汚染物質、および健康食品の安全性が問題となっており、特に健康食品に関しては十分な科学的根拠のないまま使用されているものも多い。食品に関するこれらの安全情報は、「食品安全情報」として隔週で発行している。なお、これら医薬品、食品に関する安全情報は、厚生労働省に情報提供すると共に当所ホームページからも一般公開している。

化学物質に関しては、前化学物質情報部の発足以来、WHO などが化学物質の安全管理のために進めている IPCS（国際化学物質安全性計画）の日本の担当機関として、環境保健クライテリア（EHC）、国際簡潔評価文書（CICAD）、国際化学物質安全性カード（ICSC）などの原案作成を分担すると共に翻訳し、衛研のホームページから提供している。また、化学物質による緊急危害対応支援のため、国内外の健康危機管理に関するポータルサイトを構築し、緊急時の迅速かつ適切な対応及び事故防止のための情報提供をはかっている。

衛研の情報基盤に関しては、平成 3 年に電話回線による電子メールとオンライン文献検索からコンピュータネットワークの利用が始まり、平成 5 年に ISDN によるインターネット接続、平成 6 年には NIHS ホームページを公開した。平成 7 年から省際ネットワーク、平成 15 年には学際情報ネットワークへ移行した。現在は、インターネットの世界的普及に伴いネットワークセキュリティ対策が重要な課題となっている。

情報社会が進展し、大量データの利用が可能な新しい時代に入っている。大量データから、いかに本質的な安全情報を取り出すか、社会のニーズに応えられる新しいサイエンスと方法論が必要とされている。医薬品、食品、化学物質の安全性の確保という大きな社会的責務に答えるべく、新しいサイエンスを切り開いていきたいと念願している。所内外の多くの方々のご協力とご指導をお願いしたい。

１３０周年の節目を迎え医薬品安全対策を考える

齋藤　充生　（医薬安全科学部）

私は、一昨年より、厚生労働省から出向して来ています。国立衛研への出向は、今回が２回目で、平成７年の前々回の審査体制の見直しで、旧医薬品医療機器審査センターが設立された頃にも、２年半ほど、審査官として、国立衛研にお世話になりました。

その後、国研の見直しの一環として、医薬品の安全性を確保するための基盤的な研究を行うべく設立された医薬安全科学部で、再びお世話になることになりました。医薬品の安全対策には、基礎的な研究から、医薬品の適正使用に関する市販後安全対策に関する研究まで、幅広い分野が関連します。当部では、これらに対応すべく、実験系から非実験系までを扱っていますが、私の所属する第一室では、主として、各種安全性情報の解析・評価による非実験系の安全対策研究を行っています。

私の現在の研究テーマは「医薬品相互作用の添付文書等によるリスクコミュニケーションに関する研究」です。最近、食品安全分野では、食の安全性への関心の高まりから、リスクマネジメント、リスクコミュニケーションに基づく政策決定のための体制が作られました。医薬品の場合も、処方、販売に医療従事者が介在するという違いはありますが、適正使用のために、必要な情報が、誤解なく伝わるようにする必要があります。特に、添付文書は、医薬品の使用に当たり、医療従事者が第一に依拠する重要な情報源です。旧審査センターに在職時は、審査に当たり、承認申請時のデータに基づいて、添付文書に適正使用に必要な情報が反映されているかについて、検討していましたが、承認後に広く使用されて始めて判明する事項もあります。市販後に判明した相互作用情報などの安全対策上、重要な情報については、常に最新の知見に基づき、分かりやすく提供される必要があります。

このため、相互作用情報を中心に、現行の添付文書の記載内容について、文献情報や海外の添付文書の記載と比較検討を行うとともに、医療従事者に対して添付文書を介した情報提供のあり方についてアンケート調査を行い、よりよい情報提供方法についての検討を行っています。

また、海外では、非実験系の安全対策研究の一環として、市販後に実施された安全対策の効果について検証を行う研究報告もなされています。現時点で得られる情報は限られていますが、我が国においても、販売中の医薬品に対し、当面の安全性確保のために取った措置が、有効に働いているのか、検証していく必要があると思われます。

昨年は、当所の設立１３０周年であるとともに、医薬品医療機器総合機構の設立など、医薬品の審査・安全対策体制に大きな変化がありました。

非実験系の安全対策研究は、日本ではこれまであまり系統的に研究がなされていない分野であり、レギュラトリーサイエンスの一環として、今後、ますます重要になっていくものと考えられます。

毒性部誕生の経緯と今後の毒性学

菅野　純　（毒性部）

丁度 40 年前の、昭和 39 年(1964)9 月 30 日付の省令第 41 号により厚生省組織規程の一部が改正され、毒性部が新設されました。これは、サリドマイド事件を契機に医薬品の安全性の問題が重要規されるようになり、昭和 40 年開催の第 18 回 WHO 総会において、加盟各国が医薬品の安全性を確保するための国内体制をすみやかに整備するよう勧告が出されるに至った経緯に沿うものです。「サリドマイド」は、当部の誕生理由そのものですが、実は、このサリドマイドを通して、これからの毒性研究の方向性を見通すことが出来ると思われます。

サリドマイドはフォコメリア（あざらし肢症）をヒトに引き起こした医薬品で、ラットやマウスにはその様な作用を引き起こさないことから、ヒトの身代わりとしての実験動物を用いて、ヒトの毒性を予測し被害を未然に防ぐための毒性学において大問題となった物質であります。

この物質が現在、多種の疾患、例えば多発性骨髄腫、ベーチェット病、ハンセン病などの「特効薬」として脚光を浴び、その分子メカニズムの新たな問題を提起しています。

この様なサリドマイドには、自閉症との関係が指摘されております。フォコメリアとは一見関係無さそうですが、発生毒性学的に関連性が示唆されるものです。即ち、自閉症児には、脳幹部の顔面神経核の一部を含む領域の欠損と耳介の形成異常が指摘されるのですが、これは菱脳或いは鰓弓形成の異常、そして、フォコメリアは肢芽形成の異常として捉えられるのです。これらの異常が、母親がサリドマイドを服用した時期に関係しており、丁度、該当器官の形成に関わる複雑なシグナル伝達の特定部分を選択的に撹乱した結果、即ち広義の受容体原性毒性物質として作用した結果として考察されます。これは、サリドマイドが各種疾病に対して「特効薬」として作用するメカニズムをも支持する様に思われます。

文献検索を「thalidomide AND mouse」で実施すれば多数の論文がヒットする事から、種を超えた反応メカニズムが存在することが示されます。現在、毒性部で進めている各種の研究プロジェクト、即ち分子発生毒性（重要遺伝子の同定、遺伝子改変マウスの作成、及びその解析）、内分泌撹乱（受容体原性毒性としての、胎生期・新生児期に於けるシグナル撹乱が引き起こす不可逆的影響）などの毒性に関わる生体メカニズムの諸研究と、それらを包括的に支援するトキシコゲノミクス研究が有機的に結合しつつあります。この融合が、古くて新しいサリドマイド問題の分子メカニズム毒性学に極めて有効であることが考えられます。

この様に誕生した毒性部は、従来にも増して精度が要求される従来型の毒性試験や実験動物管理体制に基礎を置きつつ、サリドマイドに象徴される分子標的性の高いシグナル撹乱性毒性物質による低用量作用、不可逆作用、複合作用等の、従来の毒性学が比較的苦手としてきた毒性分野をも包括的に扱う分子メカニズム毒性学の研究開発体制を将来に向けて展開し、更に頑丈な毒性学を目指すものであります。

安全性評価へのヒト組織・細胞利用の拡大を

大野 泰雄（薬理部）

医薬品開発においては、臨床試験段階で思わぬ副作用が現れたり、有効性が予期したより弱く、開発停止に至ることが多い。この原因には、稀にしか現れないアレルギー反応や悪心やめまい、頭痛、耳鳴りのように動物では観察できない副作用によることもあるが、薬物の体内動態或いは組織の薬物感受性にヒトと実験動物に差があることによることも多いと思われる。このような種差は長年の毒性学研究の積み重ねで、多くが明らかになっているものが多い。例えば、有機溶媒による腎毒性は雄ラット血漿中に α2u ミクログロブリンが特異的に存在することによるとされている。また、オメプラゾールによる carcinoma 発生の種差は胃酸分泌が阻害されることによりガストリン血中濃度が１０倍程度上昇するというように、ガストリン分泌が強く促進されることにより enterochromaffin 様細胞(ECL 細胞)の増殖が刺激されることにより carcinoma が生ずる。これらは薬力学的な反応性の種差による毒性発現の種差である。また、良く知られているように、TCDD の毒性には大きな種差があり、モルモットの LD50 値が約 1μg/kg であるが、ラットでは 20-3000μg/kg、ハムスターでは 1mg/kg 以上とされている。また、TCDD の体内での消失半減期はモルモットでは約 90 日、ラットでは約 24 日であるのに対し、ヒトでは 7-10 年と極めて長い。このような差は代謝速度のみでなく、排泄経路や代謝経路による差にも現れる。新規の医薬品や化学物質開発において、非臨床試験でこのような種差の問題に対応するためには以下のことが考えられる。

１）複数の動物種の利用
２）ヒトに近い動物種を用いて評価
３）トキシコキネティクスの導入
４）遺伝子発現系によるヒト型酵素、受容体の利用
５）ヒト型遺伝子やヒト組織導入動物の利用
６）ヒト組織の利用
７）毒性試験の高感度化と予測性を向上させるためのトキシコゲノミクスやプロテオミクス、メタボロミクスなどの新技術利用
８）作用機序の解明

この中でも、特にヒト組織を用いてヒトと実験動物との間の差を検討することが、ヒト特異的な反応や代謝を調べる上で最も有効、簡便、かつ経済的な方法であり、現在では医薬品開発において、臨床試験前にヒト組織を用いて作用を検討することが当然とされている。このために日本でのヒト組織利用体制を整えることは、効率的な医薬品開発や安全な臨床試験の実施のために重要であり、ヒューマンサイエンス財団ヒト組織バンクの設立は極めて意義のあることである。今後、ヒト組織利用研究の必要性が社会に広く認められ、協力を得られることが強く望まれる。一方、現在、農薬や食品添加物、工業化学物質の多くは動物実験のみで安全性評価されているが、近い将来においてはヒト組織を用いた研究結果も合わせて安全性評価すべきである。このことにより、より科学的な情報を加味した安全性評価が可能となるとともに、国民に安心感をもたらすことが可能であろう。

130 周年記念誌に寄せて

西川 秋佳、広瀬 雅雄 （病理部）

病理部の歴史

病理部の前身は昭和 45 年に新設された薬品病理部であり、初代は小田嶋成和部長でした。過去 30 年を振り返ってみますと、特筆すべきは何と言っても昭和 55 年の小田嶋部長の急逝でありましょう。当時のことを知る者が部内に全くいなくなった今となっては、その様子を詳らかに語ることは難しくなりましたが、「和―小田嶋成和先生を偲ぶ－」（小田嶋成和先生追悼集刊行会、1982）を紐解いてみますと、小田嶋部長が研究と行政支援に日夜繁忙を極められていたことが良くわかります。その追悼集の序に、石館守三元所長が病理部新設の経緯について語っておられますので、以下に抜粋いたします。

「昭和 41 年、私が国立衛生試験所入りをしてみると、毎週のように食品添加物の毒性、がん原性の問題が国の内外で問題になりつつあったし、医薬品の発がん性試験も放任できぬ状況であった。当時の衛試の施設と能力はこの時運に対応が困難なことを知り、生物実験施設の拡充と化学物質の安全性確認のための病理学的施設の必要を痛感し、施設の純増は極めて困難なため一部門を整理して薬品病理部を新設する計画を立て、それが昭和 44 年に実施できた。それも意中に小田嶋君があったからであった。」

その後、昭和 53 年に安全性生物試験研究センターが国立衛生試験所内の新しい一つの機構として設立されたのを機に、病理部として独立するに至りました。小田嶋部長の後、林裕造、高橋道人、広瀬雅雄が部長を引継いできましたが、科学の進歩に伴い化学物質の安全性に対する懸念も年々増大し、病理部の業務とともに病理部に対する期待は年々増加の一途をたどっているのが現状です。

現在の活動

現在当部では、主として食品添加物、環境化学物質、家庭用品、化粧品、医薬品等の化学物質のヒト健康への影響を評価するため、一般毒性、 発がん性のほか神経毒性、免疫毒性等の特殊毒性に関する病理学的試験及び研究を実施しております。具体的には、①化学物質の反復投与毒性及びがん原性試験、②遺伝子改変動物や二段階発がんモデルなど、種々の動物モデルを用いた毒性および発がん性試験、③新たな毒性及びがん原性短期試験法の確立、④毒性およびがん原性評価のためのメカニズム解明、⑤がん予防のための実験病理学的研究などを行っております。近年の成果として、天然添加物であるコウジ酸の甲状腺や肝臓、また、アカネ色素の腎臓や肝臓に対する発がん性を証明し、添加物としての使用が禁止されたなどの実例が挙げられます。さらに、行政支援としては、多くの部員が厚生労働省薬事・食品衛生審議会、食品安全委員会専門調査会などの委員として活躍しており、国連食料農業機関／世界保健機関合同食品添加物専門家委員会(JECFA)などにも毎年出席し、国際レベルでの安全性評価に貢献しております。

将来への展望・期待

遺伝子改変動物、マイクロアレイなどの最新技術を積極的に取り入れ、毒性試験法、特に発がん性試験法の高度化を目指しています。また、実験動物を用いた毒性試験による安全性評価において最も重要な課題の一つが動物種差の克服ですが、ヒトを含めた種々の動植物のゲノム情報が解明されつつある現状から、将来的にはゲノム情報に基づいた種差の克服を期待したいと考えています。また、現状のように試験、研究、教育、行政支援のすべてを数少ない人員で担当していくのは困難であり、新しい研究・評価システムの確立が急務であると思います。

Native of PRAHA in NIHS

Petr Grúz (Division of Genetics and Mutagenesis)

I have joined the oldest health research institute in Japan, the National Institute of Health Sciences in Tokyo (NIHS), on August 2nd, 1993, after graduating from the oldest university in central Europe, the Charles University in Prague, and spending a brief postdoctoral training in the University of Cambridge, England. At first I worked as a Human Science Foundation fellow and later as a STA fellow before I became the NIHS staff scientist on October 1st, 1998. My case can be considered an example of the recent trend in Japanese governmental institutions to increase the number of foreign employees. However, even in the old feudal Japan foreigners such as the Dutch pharmacist Antonius Johannes Cornelius Geerts played important roles in science as can be seen on the memorial stone erected near the main NIHS entrance.

Compared to foreign research institutes e.g. in the eastern Europe EU countries, NIHS has ample research funds, which allow to use the newest state-of-the-art experimental techniques and participate in international scientific meetings. Although the Charles University has a high standard of theoretical education, in NIHS I have the great opportunity to get a real hands-on experience and self-educate in many practical molecular biology and protein biochemistry techniques. The research topics and approaches are determined by section chiefs, although an opportunity exists for staff scientists to go on a long-term sabbatical leave to establish own original research in a foreign laboratory of choice given that one is under the age of 35. There are many postdocs and Japanese university students working side-by-side with staff scientists towards their MS and PhD degrees. For Japanese students the work in NIHS is a great educational experience because they learn many even theoretical skills which are not always taught to them by their domestic university education (e.g. home economics student becomes an expert in DNA polymerase biochemistry). Some challenging new research at the 2nd section of the Division of Genetics and Mutagenesis (DGM2) involves handling of hazardous agents such as class 1 human carcinogens and infectious bacteria. Because of its late establishment, the section doesn't always dispose of adequate space and separation so double caution is needed when these agents are handled by students not trained for such type of work.

During past decade we have witnessed the IT revolution affecting all spheres of life including science. I have the joy to live through this revolution in NIHS while actively participating in the development of the DGM2 computing infrastructure. When I came to NIHS in 1993 the Internet was an unknown term here. At that time e-mail had been already routinely used by scientists in Europe but it was non-existent in DGM2, although a main LAN backbone was already constructed. That rapidly changed when I started building the local network infrastructure in parallel and with the help of people from the Division of Safety Information on Drugs, Food and Chemicals (DCBI), namely Drs. Nakata and Nakano, and support from section chief Dr. Nohmi. I also very much appreciate the help of Dr. Mizusawa from Cell Bank, who as a PC enthusiast taught me a lot about the hardware and introduced me to the "secrets" of the Akihabara district in Tokyo. Unlike the professionals at DCBI using mainly UNIX OS for networking we started with the DOS-based Windows OS patched with different 3rd party utilities enabling it to act as a network server and client. Thus we could shortly use locally not only e-mail but also other early Internet programs like Wais for USENET, FTP, Telnet or surfing the very first Web with NCSA Mosaic and Gopher. The Internet even in its early non-commercial days has been of great help to the research. By 1996 we have established our presence in the cyberspace by opening one of the first homepages in NIHS (see NICI FORUM Vol.1 No.9 19 Aug 1997).

At the dawn of new millennium Internet became open to wide public and the network infrastructures got very complex. Many improvements like online databases and publishing, electronic journals and the birth of bioinformatics came side-by-side with some negative effects like spam-mail, computer viruses and network security concerns. To handle the increasing demand on the informatics fronts DCBI grew bigger and became probably the most important division in NIHS as of nowadays. Also specialized companies, first Hitachi cable and now CTC, were hired to help DCBI in administering and improving the NIHS network infrastructure. As for DGM2 I became the division's "Johoiin" and switched from Windows to the UNIX OS. While administering the DGM2 network and servers I have learned a great deal about the internals of UNIX OS and LAN/WAN technologies. Since the beginning I have preferred the UNIX flavor called Linux because of its free GNU license, worldwide development as well as the highest number of programs and technologies available for it. As a server Linux is not only superior to any existing Windows OS but can easily handle all tasks normally performed by expensive commercial UNIXes such as SUN or CISCO at the fraction of their cost and on a cheap hardware. Thus I think we can see a bright future for computing in NIHS even if resources for maintaining the expensive NIHS-NET infrastructure became scarce in the future.

時はおりしもバブルの時代

山田 雅巳（変異遺伝部）

私が入所したのは1990年春、日本中がバブルで沸き返っていた頃だった。所の業務、所員の職務への影響はともかく、同期が9名もいたことはバブルと無関係ではないだろう。それから15年の間、私を取り巻く環境は大して変化しなかったが、所を取り巻く環境は大きく変化した。まず、大臣の一声で名前が変わった。組織再編に伴って、所轄官庁も厚生省から厚生労働省へと変わり、部が急に増えた。ミレニアム以降の大きなプロジェクト、競争的資金、任期付採用、評価システムなど研究環境も大幅に変化した。所長も5人目を数える。130周年を機に初心に帰って、といっても所の歴史からすれば先っぽの1割程度を振り返るに過ぎないが、入所した頃のことを考えてみたい。

国立衛生試験所といえば、大学以外で研究できる一番いいところ、公務員試験を受けていい成績で合格すれば入れるところというのが、当時の薬学出身者であれば概ね抱く考えだったように思う。確かに所員は薬学出身者が大半を占めている。私は薬学出身だが公務員試験を受けずに博士号を持っているということで採用された。「選考採用」というものがあることをそのときに知った。女性で選考採用というのは非常に少ないことも入って分かった。

ほんの20年ほど前のことであるが、当時は大学院に進学する女性が少なかった。それに加えて、先生方も女性が大学院に進学することが「お嫌なご様子」だった。女性は就職の世話が大変なことに加えて、苦労して押し込んでも長続きしないからというのが理由らしい。就職の世話が大変なのはそもそも採用が少ないからで、世間一般（男性とは限らないだろう）における女性蔑視とそれを正面から非難できない女性側の「実績」という苦い現実があった。

私の進学の場合も先生方は、ご多分に漏れず「いちゃもん」をつけてきたー『院に行っても就職ないデ』。『（なくても）いいです。』と私。いいわけがないのである。しかし、そのときは「今に見ておれ」というよりも、「引き下がるのはいやや」という気持ちが私を前に進ませた。周りにお手本らしき人もいないわけで、全て自分が頼りだった。博士課程は医学研究科に移ったので、就職のお世話は結果的に薬学の先生方の手を離れることになった。医学研究科の博士課程が4年間だったことが最後に幸運な副産物を生む。私の就職活動の時期はバブル最盛期に突入。そして、そこに変異遺伝部の人探しが降ってわいたのだった。採用の話は何かに押されるようにするすると進んだ。要は院に行っても就職があったわけである。しかも国立衛生試験所に。

進学にはいいお顔をされなかった薬学の先生だったが、修士の卒業時には励ましのお言葉を下さったー「お前、変な色気ないから女でもこの世界でやっていける」。えっと思うような表現だが、「色気（魅力）は必要、変なお色気は邪魔」ということなのだろう。私は都合よく「この世界でやっていける」という部分だけを時々思い出してがんばることにしている。博士課程のときの先生が、最近学会でお会いしたときにしみじみ言われたー「君はいい所に収まったよなぁ」。あの時引き下がらなかったのは正解だったということか。結論はまだ出ない。

総合評価研究室の誕生

鎌田 栄一（総合評価研究室）

130 周年記念誌の寄稿を依頼され、総合評価研究室(評価室)について何を書いてよいやら思案していましたが、評価室の誕生から現在までの歴史を紐解くことにしました。

評価室は、当初、毒性部評価研究室として平成２年４月に産声を上げました。当時は中舘正弘室長、私と賃金職員の田中里枝さんの３名で構成されていました。翌年、平成３年４月に省令室となり名称も現在の総合評価研究室となり、室長一名、主任研究官２名、賃金職員１名の構成と成り、化学物質情報部より新たに會田喜崇氏を迎えました。その後、平成７年５月に會田氏が退官したことにより、毒性部より広瀬明彦主任研究官が着任しました。平成 10 年４月には中舘室長が定年退官により毒性部の長谷川隆一氏が新室長と成りました。平成 14 年４月に長谷川室長が医薬安全科学部長に就任し、評価室室長併任となり、同年７月に大阪支所生物試験部の江馬眞氏が新室長に就任しました。

当初の評価研究室の業務としては、化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（化審法）に基づく評価作業及びＯＥＣＤの高生産量化学物質（ＨＰＶ）の評価作業が上げられます。化審法に基づく化学物質としては、既存化学物質と新規化学物質があり、既存化学物質については、厚生省（現厚生労働省）が民間の受託試験機関（ラボ）に毒性試験を委託し、その結果を基に評価を行っており、評価作業の迅速化と支援を目的として「既存化学物質安全性点検支援システム」（既存点検システム）が構築され、２回のバージョンアップを経て現在に至っています。

新規化学物質の場合は、届出業者が行った試験結果を基に評価作業を行っていますが、資料は紙で提出されており、膨大の紙が使用されています。省エネの観点から提出資料の電子化を行い、既存点検システムを利用して、評価室だけでなく所内の担当者が閲覧出来るように成りました。

ＨＰＶの評価作業については、前述の既存点検作業の一貫として行われた試験結果から、ＯＥＣＤに提出する評価文書を作成していましたが、昨今は化学工業会が中心となって、民間が独自に試験を行った物質についても評価文書の作成を行っています。

最近はこれらの業務に加え、水質汚染化学物質の水質基準値作成に対する行政支援を行い、更に、食品の安全性に対する関心の高まりにより食品安全委員会が設置された事を受け、それらの評価作業に協力しています。また、生活環境中で暴露され得るあらゆる化学物質に対する安全性確保のための評価手法の基礎研究や、化学物質による生殖発生毒性や乳児期の毒性発現の解析研究を行っています。

評価室は誕生して今年で１５年になります。この間、種々の業務を職員だけで対処してこられたわけではなく、計１７名の職員以外の研究生や臨時職員の方々のご協力により業務を遂行することができました。評価室の業務遂行にご協力頂きました方々に心からお礼申し上げます。

薬用植物栽培試験場の役割

飯田　修　（筑波薬用植物栽培試験場）

全国に 4 箇所ある薬用植物栽培試験場は、平成 17 年 4 月 1 日から独立行政法人・医薬基盤研究所へと組織が変わることが既に決定しており、国立医薬品食品研究所の一員として記念誌に名を連ねるのが最後となります。大きな節目に寄稿の任を仰せつかり、思わず肩ならぬ原稿を打つ指先に力が入る次第です。本稿は極めて個人的なものとなるかと思いますが、お許し願います。

薬用植物栽培試験場はこの 30 年間に組織も人も大きく変わり、国立衛生試験所の 100 周年を知る職員も今はほんの数名となりました。筑波薬用植物栽培試験は昭和 55 年 2 月に、前身の春日部薬用植物栽培試験場から業務を引き継ぎ開場されました。私は昭和 55 年 6 月に筑波で採用されたため、春日部から筑波への移転のいきさつや苦労を直接的には知りません。筑波試験場の開場当初は、故宮崎幸男初代場長以下西孝三郎、佐竹元吉の両室長、上原政一、栗原孝吾、関根勉の各技官他職員総出で、連日圃場や標本園の造成等、研究基盤作りに明け暮れました。

私にとっての最も大きな出来事は、平成 14 年 3 月末日の旧伊豆薬用植物栽培試験場の閉鎖です。私は筑波試験場を皮切りに北海道、伊豆の両試験場へと異動し、伊豆試験場の閉場に立ち会いました。私の採用に当たり最初の面接地が伊豆試験場で、その伊豆を閉める任を受け、何か因縁を感じました。閉場は職員に物心ともに多くの負担を強いました。旧伊豆試験場に昭和天皇・皇后両陛下をお迎えした時の様子が、「国立衛生試験所百年史」の巻頭二頁に渡りカラー写真で飾られております。それほどの存在感を示した時期もありました。

「組織は 50 周年を迎えるとなくなる」と冗談気味に話す元職員がおられました。振り返って見て、春日部試験場、伊豆試験場、大阪支所しかりで、妙に説得力のある言い回しです。

薬用植物栽培試験場の役割とは何かと原点に立ち返るため、あらためて百年史を開き、諸先輩の寄稿文を拝見しました。木村雄四郎先生は「薬用植物栽培試験部の生い立ち」の中で、薬用植物栽培試験の必要性と「薬用植物ニ関スル調査組織」を詳細に記録して下さいました。近年薬用植物の分野においても、分子生物学手法を用いて直接遺伝子を扱う方向へと、研究がより細分化、専門化してきております。対象植物、研究手法さらには取り巻く環境が変わっても、薬用植物研究の基本的な理念は今でも何ら変わることは無いと思われます。藤田早苗之助先生はケシ栽培に関わる思い出を語られている。そこからは個々人の思いとともに組織一丸となって業務に取り組んでおられた熱い思いが伝わって来ます。

薬用植物栽培試験場の特色の一つは、業務の継続性です。遺伝子資源の保存や品種改良には長期間を要します。保存されている種子や植物は先輩から引き継いだ貴重な財産であり、さらに発展させ後代に引き継いで行かねばなりません。

薬用植物栽培試験場は間もなく新たな組織に変わります。中期目標を策定し、達成すべく具体的な数値を伴う計画のもと、明確な成果が求められています。本記念誌が過去の歴史と諸先輩に学び、更なる飛躍への契機となることを願っております。

衛　生　研　究　所　と　の　え　に　し

中島 一登 （大阪支所庶務課）

小生は、昭和 49 年５月に大阪支所に採用となり、平成 16 年４月に彩都あさぎに勤務先を移し、現在平成 17 年４月の基盤研開所に向け公務に励んでおります。

さて、小生は過去に２度の本所勤務があり、その当時の用賀の印象を書く事により、１３０周年記念誌に投稿させていただきます。

まず、用賀の第一印象は、法円坂と比べ、敷地が広く、その中には、たくさんの棟があり、多くの職種の方が国際色豊かに勤務されているという事を改めて感じたものでした。それから、総務という職種柄、各棟にどの先生がおられるかを瞬時に把握するには、多くの時間と脚力を要したものでした。その後は、総ての用賀ルールを吸収しながらの業務遂行となりました。落ち込んだ時には、２号館がよく小生を癒してくれたものです。それは、２号館が法円坂庁舎の造りに非常に似通っていたからに他なりません。そのような時を過ごし、小生はどんどん用賀に溶け込んでいったのです。

しかしながら、思い出深い法円坂庁舎は今年度中に基礎部分を残し、解体される見通しとなった事は、長年、法円坂で勤務してきた小生にとって過去を切り捨てられる思いで胸は張り裂ける思いで一杯です。

今後、基盤研というすばらしい研究所に法円坂の歴史、精神は引き継がれていくものと信じ、未来に希望の光を見出して行きたいと誓っております。

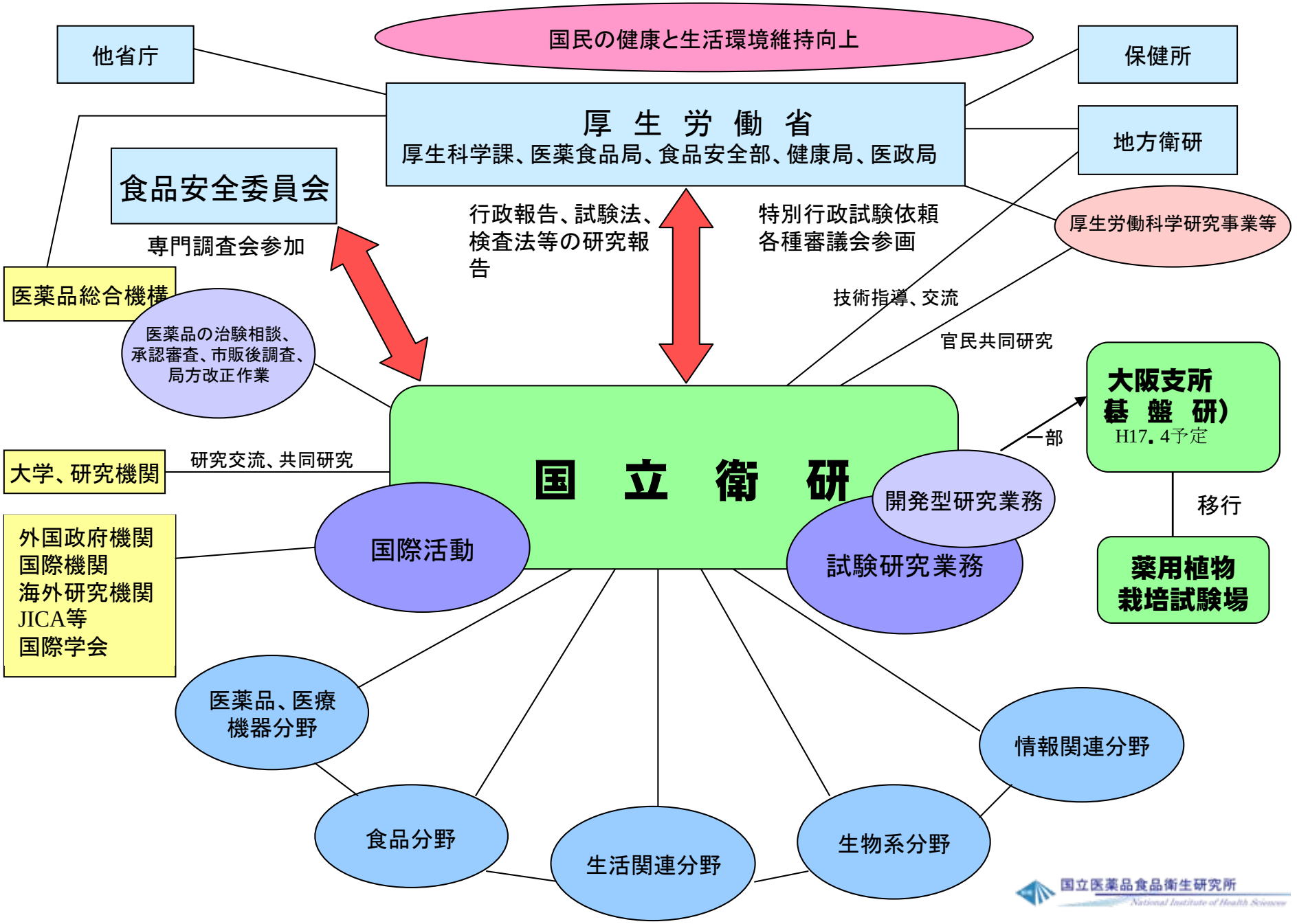
最後に一つ用賀での知られざる事件を記録し、締め括りたいと思います。

あれは、休日の早朝、用賀世帯宿舎の枕元の電話がけたたましく鳴ったところから始まった。それは、守衛さんからの電話であった。寝ぼけ頭の小生には守衛さんが叫んでいる事態を把握するのにしばらくの時間を要するのである。けれど、昨日来の台風により、悪い予感がしていた小生には事件の全体像がきっちりと掌握できたのである。直ぐに適切な指示が出せた事は後日振り返った時に良かったと想う次第である。所内の樹木が台風の強風に因り折れ、正門前と日産自動車との境目の道を封鎖していたのであった。

何分、Ａ氏と委託会社及び守衛さん達の機敏な働きにより、大事には至らずに事なきを得たのであるが、この事件をきっかけに、改めて施設管理体制と連絡網の大切さを痛感したものであった。

当日はそれぞれが雨合羽等を着ていたものの下着、靴中までびっしょりとなり必死で作業した事は、今では、小生の用賀での良き思い出となったのであります。振り返ってみますと、今年度に小生が永年勤続 30 周年を戴いたという事は、本所１００周年記念の年に採用になったという事になります。これも衛生研究所との何かのえにしだとつくづく感じております。

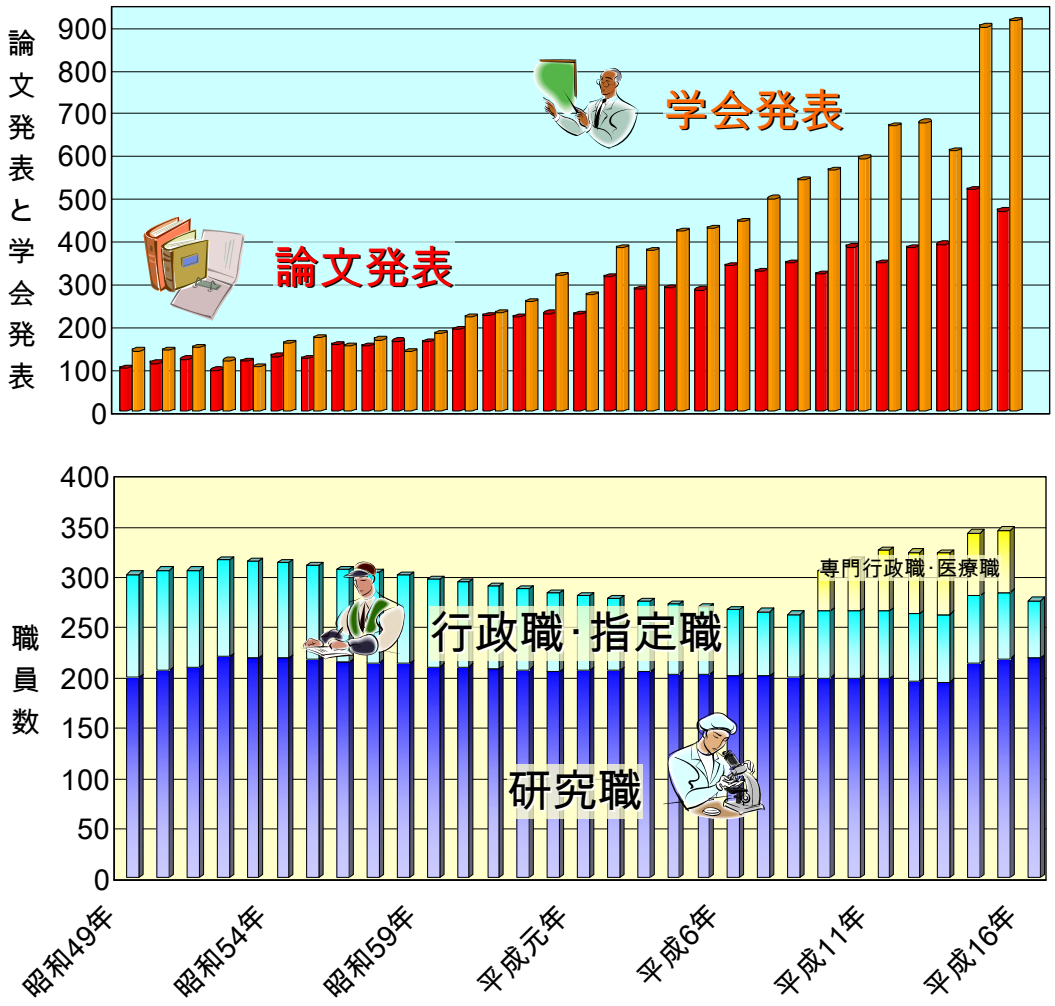
国立医薬品食品衛生研究所
創立 130 周年記念講演会
資料


国民の健康と生活環境維持向上
他省庁
保健所
厚 生 労 働 省
厚生科学課、医薬食品局、食品安全部、健康局、医政局
地方衛研
食品安全委員会
専門調査会参加
行政報告、試験法、検査法等の研究報告
特別行政試験依頼
各種審議会参画
厚生労働科学研究事業等
医薬品総合機構
医薬品の治験相談、承認審査、市販後調査、局方改正作業
技術指導、交流
官民共同研究
大阪支所
基 盤 研）
H17．4予定
一部
国 立 衛 研
研究交流、共同研究
大学、研究機関
開発型研究業務
試験研究業務
移行
薬用植物
栽培試験場
外国政府機関
国際機関
海外研究機関
JICA等
国際学会
国際活動
医薬品、医療機器分野
情報関連分野
食品分野
生活関連分野
生物系分野
国立医薬品食品衛生研究所
National Institute of Health Sciences

国立医薬品食品衛生研究所の役割

最近30年間の組織・活動の
変遷に関する統計・グラフ

研究業績と職員数（最近30年間）



平成 15 年度の論文発表は 467 件、学会発表は 913 件ありました。研究職員ひとり当たり 1 年間に論文発表を 2.2 件、学会発表を 4.2 件行ったことになります。

この 30 年間で、論文発表は 5 倍、学会発表は 6 倍 に増え、活発に研究を行っています。

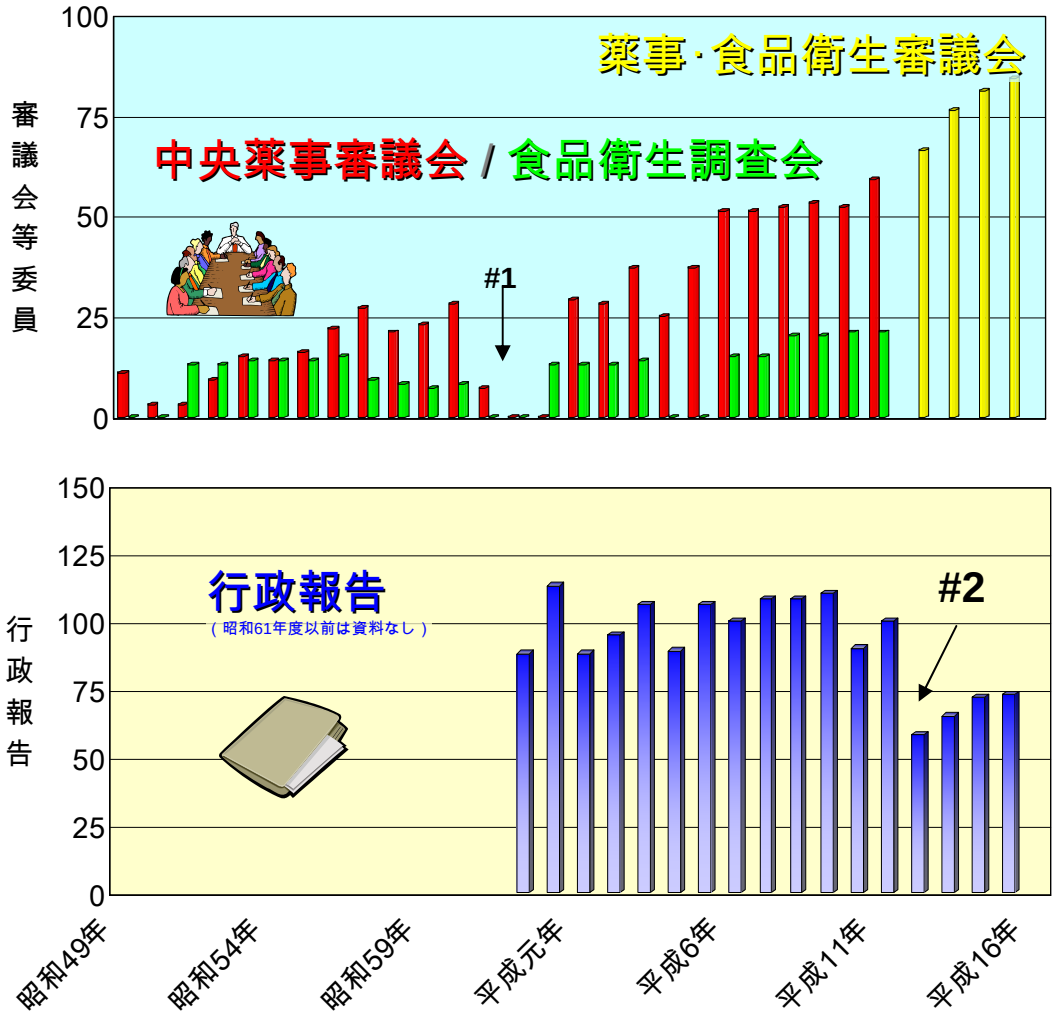
平成 16 年度の研究職は 218 名、行政職(一)は 40 名、行政職(二)は 14 名、指定職は 3 名で、職員の合計は 275 名です。

この 30 年間、研究職員の人数は、組織再編等により一時的に増加した時期はありますが、基本的には漸減傾向をたどっています。また、事務職員の人数は、⅔ に減っています。

- 論文発表の数には、原著論文および総説·解説を含みます。（行政報告は含みません。）
- 平成 9 ~ 15 年度の専門行政職·医療職は、医薬品医療機器審査センターの審査官です。医薬品医療機器審査センターは、平成 16 年 4 月 1 日をもって医薬品副作用被害救済·研究振興調査機構（医薬品機構）および（財）医療機器審査センターと統合し、「独立行政法人　医薬品医療機器総合機構」に移行いたしました。

国立医薬品食品衛生研究所
National Institute of Health Sciences

行政対応業務（最近30年間）



平成 15 年度には、薬事･食品衛生審議会の委員に 5 名、臨時委員等に 79 名が就任しました。

この 30 年間で、薬事および食品衛生の審議会等委員の人数は、大幅に増えています。

複数の委員会を兼ねている人が多く、延委員数ではかなりの数となります。中には、年８０回の会議に出席した委員の例もあります。

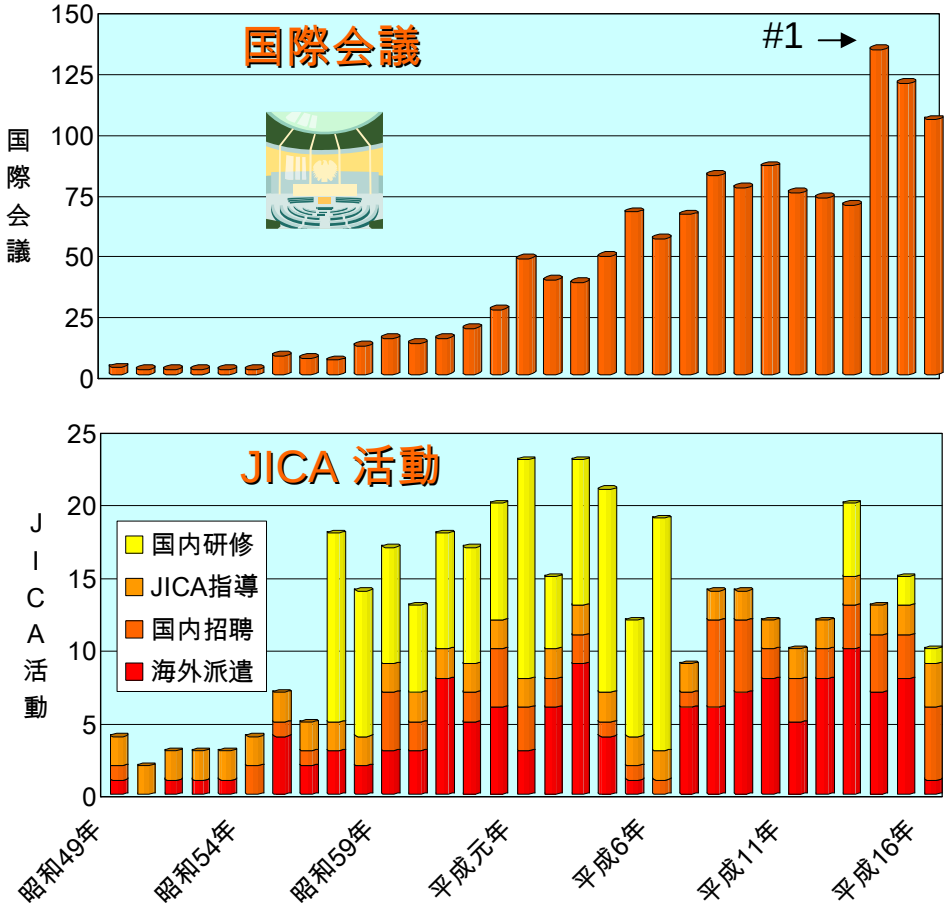
#1この期間はデータが欠落のため未記入

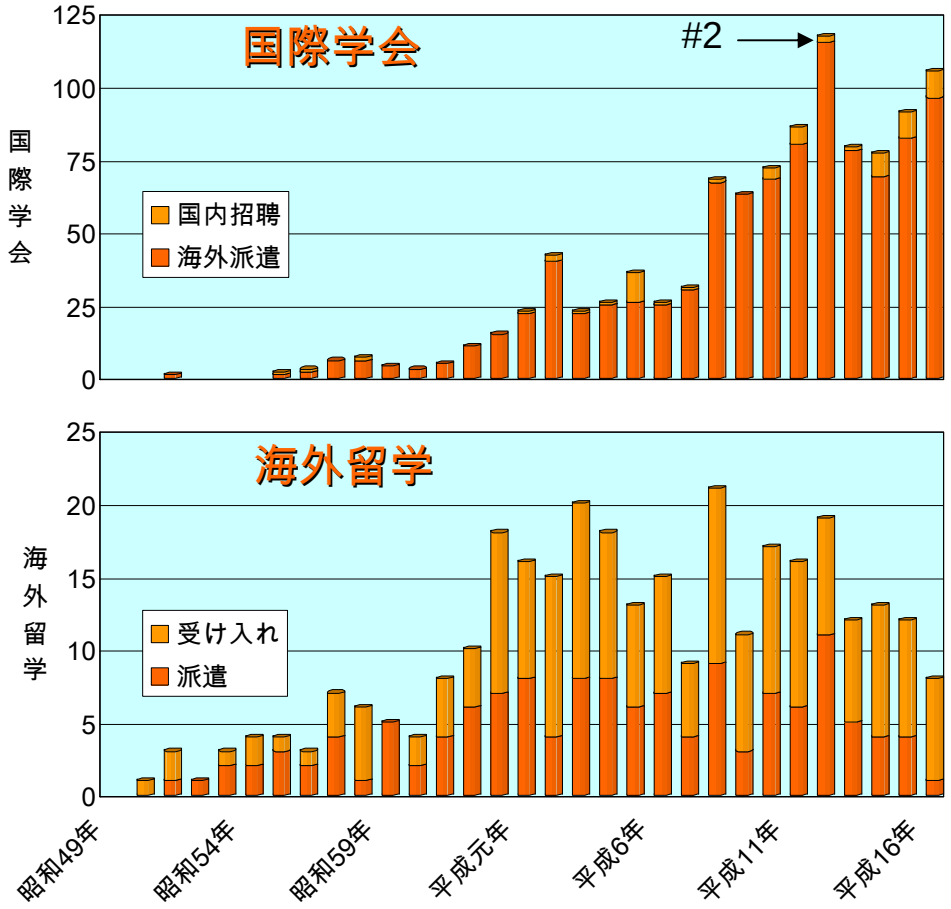
毎年、多くの調査研究を厚生労働省等に報告し、科学的側面から厚生行政を支援しています。特に最近は、行政研究の内容が複雑化･高度化する傾向にあります。

#2この時点で、行政報告が減少したのは、事業が厚生科学研究に移行したことによる。

- 中央薬事審議会および食品衛生調査会は、平成 12 年度から薬事･食品衛生審議会に移行しました。
- 審議会等委員の人数には、臨時委員および専門委員を含みます。
- 行政報告の件数は、昭和 61 年度以前は調査が行われておらず、資料がありません。

国際活動（最近30年間）





平成 15 年度には、ISO 22 件、UJNR 16 件、ICH 14 件など、合計 120 件の国際会議に参加しました。この 30 年間で、国際会議の件数は大幅に増え、国際的に活動しています。

平成 16 年度には、現在までに、国際学会への海外派遣 96 件、国内招聘 9 件がありました。この 30 年間で、国際学会への参加件数は大幅に増え、国際的舞台で研究業績を活発に発表しています。

- 国際会議の件数には、WHO、Codex、OECD、ICH、ISO 等、医薬品･医療機器、食品衛生、化学物質など当所の業務に関係する全ての国際会議を含みます。
- 平成 16 年度の国際会議、JICA 活動、国際学会および海外留学の件数は、平成 16 年 11 月 9 日現在です。

国立医薬品食品衛生研究所
National Institute of Health Sciences

[#1]組織再編による部の増加のため、国際会議参加総数が増加した。 [#2]平成12年は科学技術振興調整費のため国際学会参加が促進された。

組織の変遷（最近30年間）

昭和49年度	昭和54年度	昭和59年度	平成元年度	平成6年度	平成11年度	平成16年度
所長						所長
副所長						副所長
					平14.4.1～　企画調整官	企画調整官
総務部						総務部
合成化学研究部		平元.5.29　組織変更（有機化学部へ）				
薬品部						薬品部
生物化学部		平元.5.29　組織変更（生物薬品部へ）				
			平元.5.29～　生物薬品部			生物薬品部
放射線化学部		平元.5.29　組織変更（機能生化学部へ）				
生薬部						生薬部
					平14.4.1～　遺伝子細胞医薬部	遺伝子細胞医薬部
療品部						療品部
環境衛生化学部						環境衛生化学部
食品部						食品部
食品添加物部						食品添加物部
					平14.4.1～　食品衛生管理部	食品衛生管理部
衛生微生物部						衛生微生物部
			平元.5.29～　有機化学部			有機化学部
			平元.5.29～　機能生化学部			機能生化学部
薬理部　昭53.1.1　組織変更（センター薬理部へ）						
毒性部　昭53.1.1　組織変更（センター毒性部へ）						
医化学部		平元.5.29　組織変更（代謝生化学部へ）				
薬品病理部　昭53.1.1　組織変更（センター病理部へ）						
			平元.5.29～　代謝生化学部			代謝生化学部
附属図書館　昭55.4.5　組織変更（化学物質情報部へ）						
	昭55.4.5～　化学物質情報部				平15.4.1～　安全情報部	安全情報部
					平14.4.1～　医薬安全科学部	医薬安全科学部
	昭53.1.1～　安全性生物試験研究センター（センター長）					安全性生物試験研究センター
	昭53.1.1～　センター毒性部					毒性部
	昭53.1.1～　センター薬理部					薬理部
	昭53.1.1～　センター病理部					病理部
	昭53.4.5～　センター変異原性部		平元.5.29～　センター変異遺伝部			変異遺伝部
			平2.10.1～　センター総合評価研究室			総合評価研究室
大阪支所長						大阪支所長
庶務課						庶務課
薬品部			平元.5.29～　薬品試験部		平16.3.31　廃止	
食品部			平元.5.29～　食品試験部		平16.3.31　廃止	
薬理微生物部			平元.5.29～　生物試験部		平16.3.31　廃止	
					平16.4.1～	基盤研究第一プロジェクトチーム
					平16.4.1～	基盤研究第二プロジェクトチーム
					平16.4.1～	基盤研究第三プロジェクトチーム
北海道薬用植物栽培試験場						北海道薬用植物栽培試験場
春日部薬用植物栽培試　昭55.1.31　廃止						
	昭55.2.1～　筑波薬用植物栽培					筑波薬用植物栽培試験場
伊豆薬用植物栽培試験場					平14.3.31　廃止	
和歌山薬用植物栽培試験場						和歌山薬用植物栽培試験場
種子島薬用植物栽培試験場						種子島薬用植物栽培試験場
				平9.7.1～　医薬品医療機器審査センター（審査センター長）	平16.3.31　廃止	
					平9.7.1～　企画調整部　平16.3.31　廃止	
					平9.7.1～　審査第一部　平16.3.31　廃止	
					平9.7.1～　審査第二部　平16.3.31　廃止	
					平10.4.9～　審査第三部　平16.3.31　廃止	
					平11.4.1～　審査第四部　平16.3.31　廃止	

国立医薬品食品衛生研究所
National Institute of Health Sciences

国立医薬品食品衛生研究所 130 年間の歩み
明治 7 年～平成 16 年

司役場創立当時より明治 42 年まで
（1874~1909）
神田和泉町

大阪支所
(1949~2004)

	年	月	研究所の活動	国内外の動向*
明治	3	12		売薬取締を大学東校の所轄とし、売薬取締規則を布達
	5	7		売薬取締規則の廃止布告
	6	11		内務省設置
	7	3	東京市神田和泉町に司薬場設置（国立衛生試験所の前身）	
		9	京都司薬場開設	劇薬取締令の発布
	8	3	大阪司薬場開設	
	9	8	京都司薬場を廃止し、横浜、長崎に司薬場を新設	
	10	1		売薬規則を布達
		2		毒薬、劇薬取締規則を達
	11	4		アニリン其他鉱属製の絵具染料を以って飲食物に着色スルモノ取締方（食品衛生に関する全国的取締の最初）
		8		薬用阿片売買製造規則を達
		12		飲食物の中毒及び薬物の誤用等による被害者及びその状況を府県は内務省衛生局に報告することとなる
	13	1		薬品取扱規則を達
		2		中央衛生会に薬局方制定を委任
	15	5	司薬場を内務省衛生局試験所と改称	
		10	売薬印紙税規則を達	
	19	3	売薬検査心得制定	
		6	日本薬局方制定（施行２０．７．１）	
	20	5	衛生試験所官制公布、内務大臣直轄となる	
	22	3		薬品営業並薬品取扱規則制定

		3		薬剤師試験規則制定　　毒劇薬品目を指定制定
明治	26	10		地方庁の衛生事務、警察部の所管となる
	29	3		痘苗製造所官制公布、東京大学に痘苗製造所設置 血清薬院官制公布
		4		薬剤師試験委員官制制定
	30	3		阿片法公布
		9		薬品検査証明業者取締方制定
	33	2		飲食物其ノ他ノ物品取締ニ関スル件制定（食品衛生に関する最初の法律）
		3		食品衛生行政の一部を警察官署に委任
		3		日本薬局方調査会官制公布
		4		有害性着色料取締規則制定
		12		飲食物用器具取締規則制定
	34	10		人工甘味質取締規則制定
	36	4		薬剤師開業試験事務を内務省より外務省に移管
		9		食物防腐剤取締規則制定
	45	1		国際阿片条約締結
		5		毒物劇物営業取締規則制定
大正	2	5		獣肉の食用適否の判定基準制定
		6	横浜衛生試験所を東京衛生試験所に合併	
		9		薬剤師試験規則制定
	3	3		売薬法公布
		8		戦時中医薬品の輸出には内務大臣の許可を受くべき件制定

	年	月	研究所の活動	国内外の動向
		10	欧洲戦乱のため医薬品輸入杜絶、衛生試験所に製薬部を設置製薬方法の公表、指導を行なう	
大正	5	6		保健衛生調査会設置
	6		医薬品国内自給策の一環として衛生局に薬用植物栽培試験並びに指導に従事する職員を配置、埼玉県粕壁町に薬用植物試験場設置	
	9	9		国立栄養研究所設置
	11	4	内務省東京衛生試験所に粕壁試験地が移管された	
	14	4		薬剤師法公布
	15	3		薬剤師会令公布
昭和	2	1		食肉輸移入取締規則制定
	3	6		飲食物防腐剤漂白剤取締規則制定
	5	5		麻薬取締規則、有害避妊器具取締規則制定
	6	2		阿片委員会官制制定
	7	7		売薬部外品取締規則制定
	13	1		厚生省設置
		7		医薬制度調査会設置
	15	10		医薬制度調査会、医療制度改善方策を答申
	16	5		医薬品及び衛生材料生産配給統制規則公布
		7		日本医薬品生産統制会社創立

	18	3		薬事関係法規統合され、新たに薬局の許可制、医薬品製造の監督強化
		8		医薬品製造整備要綱発表
昭和	21	7		ズルチン販売許可
	22	4		食品衛生監視員制度確立
		7		中央食品衛生委員会設置
		12		医薬部外品製造許可制となる 「食品衛生法」制定
	23	4	植物部に伊豆分場を新設	
		7		食品添加物等の規格基準制定（食品衛生法施行規則の制定）
		7		薬事関係法規を民主化し、医薬品製造業の登録、薬事監視員制度の採用等定めらる
		7		薬務局新設
		9		第一版国民医薬品集公布
		9		環境衛生監視員設置要綱決定
		10		動物用医薬品等取締規則制定
	24	2		生物学的製剤製造規則を制定
		4		避妊薬の製造を初めて許可
		5		第一回薬剤師国家試験施行
		5		厚生省設置法公布
		6		医薬品広告基準通知
		10		医薬品製造業者に対し覚せい剤製造の全面的中止を勧告
	25	3		全国の医薬品用具及び化粧品の全製造業者に対し、全品目についての一斉検査はじまる

	年	月	研究所の活動	国内外の動向
昭和	26	3		麻薬に関する協定条約及び議定書を改正する議定書
		5		日本世界保健機関に加盟（第四回WHO保健総会において日本のWHO加盟承認さる）
		8	輸出入食品検査のため駐在官を設置し、輸出入食品の検査を開始した	
	27	6		輸入医薬品等の取締のため、横浜、神戸に薬事監視員駐在
		8		薬価調査事務、経済安定本部より移管
	28	3		麻薬輸出の許可制、麻薬取締員制等制定
	28		黄変米事件が起こり，有害カビ毒生産，真菌の検査を行った	
	29	3	ビキニ水爆実験によるマグロ検査を行った	
		6		医薬関係審議会設置法公布
		11	薬用植物園に種子島分場を設置	
	30	8		粉乳ヒ素中毒事件にかんがみ調整粉乳に混和する添加物に対する規制強化
	32	4		熊本県水俣市の郊外、不知火海に面する魚農村部落に脳炎症状に似た奇病多発、原因は同港湾産のある種の有機水銀に汚染された魚介類の多量摂食によると推定
	33	5		化粧品広告適正基準通知
		12		工場排水等の規制に関する法律公布
	34	8		放射性医薬品製造規則公布施行

		10		薬事監視管理官廃止　　監視課復活
	35	3		「第一版食品添加物公定書」制定
		5		採血用器具及び輸血用器具基準を定める件告示
		8		パーマネントウェーブ用剤基準を定める件告示 ホルモン等を含有する化粧品基準を定める件告示
		8		薬事法を改正公布（旧薬事法廃止） 薬剤師法公布
昭和	36	1		インフルエンザ各地に集団発生、厚生省対策強化を指示
		1		中央薬事審議会令公布
		2		腸線縫合糸等の輸出検査の基準等を定める省令公布施行
		2		衛生上の用に供されることが目的とされている綿類（紙綿類を含む）人体に対する作用が緩和な薬用はみがき類及び浴用剤が医薬部外品に指定された
	37	3		「ばい煙の排出の規制等に関する法律案」を閣議決定
		8		クジラベーコンによる食中毒が全面的に広がり、各都道府県衛生主管部局長あてその対策を指示
	38	5		「サリドマイド奇形児」の調査のため専門学者１０人に依頼して研究班を発足
		7		「ばい煙の排出の規則等に関する法律の一部改正法」を公布第一次指定地域として京浜、阪神、北九州市地区を指定排出基準を告
		10		島根県における輸入脱脂粉乳による学校給食の食中毒発生について事故防止のため通達

	年	月	研究所の活動	国内外の動向
昭和	39	12		「ばい煙の排出の規制等に関する法律」に基づき厚生、通産省令でスモッグ警報を出す場合の基準を決定
		3		政府は公害防止対策を統一的に推進するため「公害防止対策連絡協議会」の設置を決定
		4		環境衛生局に「公害課」薬務局に「麻薬参事官」をそれぞれ新設
		7	北海道薬用植物栽培試験場を設置	
		10	「毒性部」新設	
	40	2		アンプル入りかぜ薬によると思われる事故発生に対する対策として製造、販売、出荷停止の措置を要請
		5		厚生省はかぜ薬の事故を防ぐため、新しい配合基準を決めた
		6		新潟市阿賀野川流域で水俣病に似た有機水銀中毒類似症状の患者が発生
		8		横浜港についたアルゼンチンより輸入した馬肉から、パラチフスＢ菌とサルモネラＥ菌群が検出され、汚染されている馬肉の廃棄処分を決定
	41	2		「第二版食品添加物公定書」制定
		7		食品衛生調査会はタール系食用色素のうち七種類について使用禁止するよう厚相に答申した
		10		合成樹脂製器具及び容器包装の、試験方法を含めた規格基準が定められた

	42	2		公害対策推進連絡会議は、公害対策基本法案の要綱をまとめた
		3		医薬品の安全対策として国立病院及び大学附属病院に、医薬品の副作用に関する事例報告（モニタリング制度）を依頼する
		9		原子力委員会の特定総合研究として放射線による食品照射の研究が開始された
昭和	43	6		厚生省、〝イタイイタイ病〟に関する見解を発表した
		10		西日本一帯にカネミ米ぬか油中毒事件が発生した
	44	6		牛乳中のβ－ＢＨＣ汚染問題が起きた
		10		いわゆる〝チクロ騒動〟が起きた
	45	5		原子力発電所の排水による海産生物の汚染が問題となった
		7	「薬品病理部」新設	
		7		厚生省、米のカドミウムの暫定許容基準を設定した
		11		〝かぜ薬〟の承認事務の一部が地方へ委譲された
	46	4		〝第八改正日本薬局方〟が制定された
		7		魚介類によるＰＣＢ汚染問題が起きた
		10		母乳中に含まれるβ－ＢＨＣ汚染が問題となった
		10		中央薬事審議会に〝医薬品再評価特別部会〟を設置
		10		食品中に残留するＰＣＢの暫定基準が制定された
	48	4		食用油中に熱媒体（ＰＣＢ）が混入された事件が発生した
		5		魚介類によるメチール水銀汚染事件が起きた
		7		厚生省〝食品・医薬品および家庭用品の試験検査体制の整備等に関するプロジェクトチーム〟の原案を発表した

	年	月	研究所の活動	国内外の動向
昭和		8		薬務局審議官設置
		9		防腐剤ＡＦ２の発ガン性を発表
		11		中央薬事審議会は医薬品の再評価を行っていたが、抗菌製剤と精神神経用剤について結果をまとめ大臣に答申した
	48			キノホルムによるスモン発症事件が起こった
	49	3		「第三版食品添加物公定書」制定
		4		厚生省設置法の一部改正公布。環境衛生局に水道環境部が新設３課が設けられ、薬務局の７課のうち麻薬課を除く６課が課名変更となった
		5	常陸宮・同妃殿下御台臨の下に創立１００周年記念式典挙行	
		9		厚生省は〝医薬品の製造及び品質管理に関する基準（ＧＭＰ）〟を定めた
		12		水島石油事故が起こった
	50	4		サッカリン毒性評価
		4		輸入かんきつ類から防かび剤検出
	51	4		〝第九改正日本薬局方〟が制定された
	53	1	安全性生物試験研究センターを設置し，毒性部，薬理部，病理部を振替新設した	
		4	安全性生物試験研究センターに新たに変異原性部を設置	
		12		「第四版食品添加物公定書」制定
	54	4	”国立衛生試験所将来計画”を発行	

	55	2	春日部薬用植物栽培試験場を廃止し、筑波薬用植物栽培試験場を筑波に設置	
		4	附属図書館を廃止し、化学物質情報部を設置	
	56	4		〝第十改正日本薬局方〟が制定された
昭和	57	3		厚生省「医薬品の安全性試験の実施に関する基準（ＧＬＰ）」を定める
		5		ＢＨＡ発ガン性確認による規制
		8		オゴノリ中毒死事件が起こった
	59	8	銅製調理器具の緑青の安全性評価	
			〝対がん１０ヶ年総合戦略〟に基づき、細胞バンク事業を開始（６０．１０　変異原性部に細胞開発研究室を新設）	
	60	4	自主点検委員会により当所の〝自主点検報告書〟をまとめた	
		7		市場開放の行動計画（アクション・プログラム）決定に伴い、医薬品の国家検定対象品目の削減が緊急課題となる
昭和	60			健康食品に利尿剤を添加した不正医薬品事件が起こった
	61	4		〝第十一改正日本薬局方〟が制定された
		4	チェルノブイリ原発事故に伴い、輸入食品中の放射能汚染検査等を行う	
		10		厚生省は〝日本薬局方公布１００周年記念式典〟を挙行
		11		「第五版食品添加物公定書」制定
	62	10		政府は〝国立試験研究機関の中長期的在り方の基本〟を決定
	63	7	〝国の行政機関等の移転について〟の閣議決定がなされ、当所は移転の対象機関となる	

	年	月	研究所の活動	国内外の動向
平成	元			米国で健康食品のL-トリプトファン摂取によると考えられる好酸球多筋肉痛症が発生する事件が起こった
				「化学的合成品以外の食品添加物リスト」制定
		5	〝国立試験研究機関の整理合理化の実施について〟（閣議決定）等を受けて、一部の部の名称および所掌事務の変更を行う （振替新設） 生物薬品部、有機化学部、機能生化学部、代謝生化学部、変異遺伝部、支所薬品試験部、支所食品試験部、支所生物試験部	
		8	国の行政機関等移転推進連絡会議において、移転先地が府中市米軍基地跡地に決定	
平成	2	10		薬務局に医療機器開発課設置
		10	安全性生物試験研究センター毒性部の評価研究室が総合評価研究室（省令室）に格上	
	3	4		〝第十二改正日本薬局方〟が制定された
		11		第一回日・米・EU 三極医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議（ICH）の開催
	4	4	〝ファルマドリーム２１計画〟に基づく基礎科学、評価科学および基盤技術に関する研究に積極的参加	
		8		「第六版食品添加物公定書」制定
		10		食品・添加物等の規格基準の一部改正が行われ、３４農薬について残留基準が設定された
	5	7		厚生省７試験研究機関の所管が大臣官房厚生科学課へ一元化
		9		帯状疱疹治療薬ソリブジンとの併用による5-FU系抗悪性腫瘍薬の中毒死が発生する。

		12	平成４年度将来計画委員会報告書及び将来計画委員会（案）をまとめた	
	6	11	創立１２０周年記念として神田和泉町に記念碑建立	
	7	1		厚生科学会議で国立試験研究機関の重点・再構築を提言した〝２１世紀に向けた厚生科学研究の総合的推進について〟が了承された
		3		厚生科学課は〝国立試験研究機関の重点整備・再構築〟（案）を提示
		5		食品衛生法大改正（ＨＡＣＣＰ、ＧＬＰの導入など）
		9		ミネラルウォーターの異物混入事故が起こった
平成	8	4		〝第十三改正日本薬局方〟が制定された
			ダイオキシン・内分泌かく乱化学物質問題に対する研究開始	
		7		腸管出血性大腸菌Ｏ１５７：Ｈ７による大規模食中毒事件が起こった
		11		モロヘイヤによる牛の中毒事件が起こった
	9	7	名称を医薬品食品衛生研究所に変更するとともに、医薬品医療機器審査センター（企画調整部、審査第１、２部の３部）を設置、また厚生省も薬務局が医薬安全局に名称変更し、組織の再編を行った	
		9		乳児用食器から多量のビスフェノールを検出
		12		組換えＤＮＡ技術応用食品等の通知
	10	4	医薬品医療機器審査センターに新たに審査第３部を設置	「医薬品の臨床試験の実施の基準（新 GCP）」を全面施行
	11	4	医薬品医療機器審査センターに新たに審査第４部を設置	

	年	月	研究所の活動	国内外の動向
		4		「第七版食品添加物公定書」制定
		7		ダイオキシン類対策特別措置法公布（１２年１月施行）
	12	4	「ミレニアムプロジェクト」に参加し、薬剤反応性遺伝子解析プロジェクトチームを設置	
	13	1		中央省庁等再編により厚生労働省設置
		3		食薬区分，いわゆる４６通知の見直しが行われた
		4		〝第十四改正日本薬局方〟が制定された
		4		遺伝子組換え食品，アレルギー物質を含む食品の表示が義務化
		9		日本で初めて狂牛病に感染した牛が確認された
平成	13		トキシコゲノミクスに関する研究開始	
	14	3 4	国立試験研究機関の重点整備・再構築の一環として、伊豆薬用植物栽培試験場を廃止するとともに、国立公衆衛生院及び国立感染症研究所から一部の組織を振替新設する。 （組織廃止）伊豆薬用植物栽培試験場 （振替新設）遺伝子細胞医薬部、食品衛生管理部、医薬安全科学部	
		4		加熱加工食品からのアクリルアミド検出
		5		中国産肉まんから指定外添加物（ＴＢＨＱ）を検出
		7		いわゆる健康食品からのN-ニトロソフェンフルラミン等の未承認医薬品成分の検出が相次ぐ

		7		薬事法大改正(公布)
		10		抗悪性腫瘍薬ゲフェニチブによる急性肺障害・間質性肺炎に関する緊急安全性情報が発出された
	15			コウジ酸に発ガン性が確認され、使用禁止になった
		4		改正薬事法部分施行（医療機器及び生物由来製品の安全確保対策に関わる事項）
		4	医薬品及び食品の安全性に関する情報の収集・評価等を行うため、化学物質情報部を安全情報部として振替新設した。	
		5		食品安全基本法の制定
		5		食品衛生法及び健康増進法の改正
		7	内閣府に食品安全委員会が設置され、当所の職員が専門委員に任命される	
		8		アマメシバを含む粉末剤、錠剤等の健康被害が発生
平成	16	3 4	（独）医薬品医療機器総合機構の設立に伴い、医薬品医療機器審査センターを廃止し、同法人へ移管することとした。また、（独）医薬基盤研究所の開設準備のために薬品試験部、食品試験部、生物試験部を廃止し、医薬品等の基盤技術の開発に関する研究等を行うため、基盤研究第一プロジェクトチーム～第三プロジェクトチームを振替新設した。	
		6		外国で実施されたレトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療で白血病様症状が発生したことが ICH 会議で報告、リスクベネフィットバランスが重要であることが指摘された

*国立医薬品の業務と関連の深い事項を中心に記載

緑字：　医薬品関連事項　　赤字：　食品関連事項　　青地：　環境衛生関連事項　　黒字：　その他の事項