

令和元年度国立医薬品食品衛生研究所 業務報告にあたって

所長 合田 幸広
前所長 奥田 晴宏

国立衛研が川崎市殿町のキングスカイフロントに移転し、開所式をしてから約1年後の2019年5月1日、年号が令和となった。令和元年は、国立衛研が日本の新時代の幕開けと共に、新たな地で本格的に研究活動を稼働させた年である。

キングスカイフロントは、川崎市が世界的な成長が見込まれるライフサイエンス・環境分野を中心に、世界最高水準の研究開発から新産業を創出するオープンイノベーション拠点として開発を進めている地区であり、国家戦略特区・国際戦略総合特区・特定都市再生緊急整備地域に指定されている。約40haに及ぶこのエリアには健康・医療・福祉、環境に関連した研究所や企業、大学が集積しつつあり、現在、60以上の機関の進出が決定している。本研究所の他に、実験動物中央研究所、川崎生命科学・環境研究センター、ナノ医療イノベーションセンター、日本アイソトープ協会、神奈川県ライフイノベーションセンター、慶應義塾大学殿町タウンキャンパス、東京工業大中分子IT創薬研究推進体殿町拠点に加えて、ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社、ペプチドリーム株式会社等の生命科学関連の企業が既に進出を済ませている。また、神奈川県立保健福祉大学大学院ヘルスイノベーション研究科も昨年度に開校した。近くは島津製作所、川澄化学工業、サイバーダイン株式会社が進出の予定である。

また、多摩川対岸にある東京都大田区の羽田空港跡地も我が国の国際競争力強化に向けた再開発国家プロジェクトが進行しており、研究開発機関、先端医療研究センター、会議場、イベントホール、研究・研修滞在施設等の建設が予定されている（羽田グローバルウィングズ）。この2つの地区を結ぶ連絡橋（羽田連絡道路）も近く開通の予定で有り、国際空港に隣接している地の利を生かしたこの一帯は、近い将来我が国を代表する国際的最先端研究地区として生まれ変わるであろう。この地区唯一の国立研究機関である国立衛研は、他の研究機関、企業、大学と連携し、革新的医薬品・医療機器、再生医療等の先端医療製品のグローバルビジネスの推進に貢献したいと考える。

一方で、国立衛研の本来の使命は、医薬品・医療機器、食品、化学物質などの品質、安全性及び有効性を科学的に評価し、その成果を厚生行政に反映させ、国民の健康

と生活環境の維持・向上に貢献することである。時代の推移と科学技術の進歩に伴い、保健衛生上における問題点も変遷し、また、多くの新しい医薬品、食品や生活用品も作り出されている。科学技術の進歩によって生み出されたこれらを真に国民の利益にかなうよう調整する役割、言い換えれば、科学技術と人間との調和を保つことが国立衛研のミッションである。このミッションを“レギュラトリーサイエンス（RS）”と言う。このミッション遂行のため、現在、国立衛研は4つの研究の柱、すなわち①先端的医薬品・医療機器・再生医療製品等の開発の支援（健康・医療戦略等への対応）、②食とくらしの安全、化学物質安全研究の拡充、③国として不可欠な試験・検査への対応（健康危機管理への対応）、④情報科学技術を活用した規制の異なる分野の融合研究の推進、を実施していくことを中期計画に挙げている。

上記の柱の内①は、主に国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の予算で実施されるものである。国立衛研は、人材交流もふくめてAMEDと緊密に協力し研究業務を推進しており、RS研究分野で日本の健康医療戦略の推進に積極的に貢献している。また、令和元年度からインハウス研究として「ゲノム編集技術を用いた医療及び食品の安全性確保に関する基盤研究」を開始した。本技術を用いた遺伝子治療・再生医療製品の開発と実用化を推進するため、ゲノム編集に用いる製品（遺伝子治療用製品）の品質や安全性確保に関する研究を行うと共に、ゲノム編集に特化した開発・審査のためのガイドラインの整備を目指している。

②の食品分野では、一昨年度、食品衛生法の大改正が行われたが、国立衛研はその改正趣旨に対応した研究を従前より推進してきた。具体的には、広域食中毒事案への対応、特別の注意を必要とする成分等を含む食品への対応、国際統合的な食品用器具・容器包装の衛生規制の整備等である。令和元年度は、一層充実した対応を行うため、食品部に第5室、食品添加物部に第4室を新たに設置し、それぞれに室長の増員を行った。また、先に述べたゲノム編集技術は新たな農産物の開発のためにその利用が急速に加速している。これら新規食品の安全性の確保のために、新たな解析・評価法の確立と、評価基準の明確化に取り組んでいる。

③では、平成30年に、サルタン系の高血圧症治療薬に強力な発がん性物質であるN-ニトロソジメチルアミン（NDMA）が不純物として含まれることが発覚し、リコールされたことを皮切りに、このNDMAの不純物問題は令和元年には、ラニチジン（H2ブロッカー）やメトホルミン（糖尿病薬）にも拡大し、社会問題となった。この問題に対して、不純物の測定に関しては、薬品系

(薬品部、生薬部)だけでなく、GC-MS分析に強い食品部や合成化学に強い有機化学部も対応し、また不純物の発がん性リスク評価には変異遺伝部、安全性予測評価部が協力した。このような柔軟で迅速な対応は国立衛研の誇る伝統であり、研究者間の良好なコミュニケーションの重要性があらためて認識された。

④では、これまで長年にわたって国立衛研で整備してきた大規模で信頼性の高いヒト健康に係る毒性試験データを統合・拡充したビッグデータベースの構築を目指している。平成30年度からはインハウス研究の一つとして、このデータベースの構築に加え、医薬品・食品・化学物質3分野にまたがるRSに基づく安全性評価の専門的知見並びに高精度の安全性研究の経験と、Artificial Intelligence (AI)、ディープラーニング等の人工知能を統合した安全性予測プラットフォームの開発と実用化のための研究を開始した。このプラットフォームは医薬品、食品、生活化学物質を対象としており、規制が異なる分野の知見を統合することで、毒性評価の迅速化・効率化・高度化を実現し、医薬品等の副作用の未然防止、生活・食品化学物質の信頼性の高い安全性評価基準の設定、さらには我が国の産業競争力強化に貢献できることが期待される。令和元年度は、AIを用いた変異原性予測モデルの実運用のためのインターフェースの構築、反復投与毒性予測モデルの構築とその予測精度の検証、安全性予測判断に有用な文献等テキスト情報検索機能の構築を行った。

これらの研究を実行するためには、定員の確保が重要であるが、毎年、業務改革による合理化減が求められており、令和元年度は6名、令和2年度は4名の減を求められた。一方、前述した食品衛生法の改正対応と、食品の輸出拡大に向けた食品安全対策の強化のため、食品部、食品添加物部に1名ずつ緊急増員が認められた。最終的には令和元年度は8名、令和2年度は4名の増員が認められた。定年退職者の数が少なかったことから、これまで減り続けて平成30年度には198人までになった国立衛研の定員は初めてプラスに転じ、現在は200名となっている。それでも、慢性的な人員不足は解消されず、特に室長一人の室は、20室近くあり、ポストクや派遣研究員の採用でなんとか対応しているのが現状である。

一方、予算面では、全体的にはマイナスシーリングにもかかわらず、平成29年度より補助金の間接経費見合いを獲得でき、共通経費が増えたことから所全体の運営が円滑に進みつつある。また、共通経費の大部分を占める光熱水費、メンテナンス・機械設備管理費等に関しても、殿町の新社屋に移転し2年以上が経過し、ほぼ安定した支出の予想が可能となっている。

令和元年度に国立衛研全体として取り組んだその他の主な事項は次の通りである。

- (1) 研究活動の活発化：大学との連携を深める目的で連携大学院の活用を図っており、現在14大学院と連携協定を締結し、研究教育活動を実施している。
- (2) 医薬品、医療機器、再生医療等製品分野での人材交流：医療イノベーションを推進する上で、RSに関わる人材育成を目的として、アカデミアやナショナルセンターと共同研究を行うとともに、研究員の派遣および受け入れを継続、実施している。またAMED、並びに食品衛生学会のリサーチレジデント制度を利用して、博士研究員を受け入れた。
- (3) 所員研修：国立衛研の全研究員（非常勤職員等を含む）を対象とし、研究倫理および研究費の執行に関するコンプライアンス研修ならびに情報セキュリティ研修を実施し、対象者全員が受講した。また、例年と同様、公務員としての研究倫理、法令遵守等に関する必須事項を身につけるとともに、当所における研究活動を円滑に実行するのに必要な情報を伝えることを目的として、新人職員全員および該当職員を対象に研究教育セミナーを開催した。
- (4) 研究活動の広報：1) 7月30日には国立衛研シンポジウム「医薬品・医療機器分野における品質・安全性評価の最前線」を開催し、5つの部の部長、室長から関連分野の最新のトピックの講演をいただいた。シンポジウムにはキングスカイフロントの研究者を中心として119名の参加があった。2) 一般公開は、8月1日に川崎市の「キングスカイフロント夏の科学イベント2019」と同時開催として、多目的ホール、各階のパントリー、会議室で実施された。テーマは「医薬品や食品等の品質確保、安全性、有効性を求めて」である。夏休み期間中でもあることから、地域の子供を中心として1,214人の参加があった。このような地域住民との交流も国立衛研の重要な活動である。3) キングスカイフロントの各機関との連携を推進し、研究・事業活動の活性化を図るため、一昨年キングスカイフロントネットワーク協議会が組織されたが、本ネットワークを通じ、令和元年度は国立衛研が主催する10回の特別講演会を開催した。

令和元年度の第56回全国衛生化学技術協議会は広島市で開催され(12/6-7)、食品衛生、環境衛生、薬事衛生等のすべての分野で当研究所の職員が大きな活躍をした。

外国出張として、奥田前所長は、イタリア・イスブラで開催された「レギュラトリーサイエンス世界大会」で招待講演を行うと共に、欧州委員会共同研究センターの視察を行った(9/22-28)。また、フランス・ストラス

ブルで開催された「第11回世界薬局方会議」、および「世界薬局方シンポジウム」に出席した（2/16-22）。

令和元年度もAMED、内閣府食品安全委員会（食安委）への出向や、厚生労働省、環境省、農林水産庁、経済産業省、国土交通省、人事院、内閣府、消費者庁、医薬品医療機器総合機構、食安委等の専門委員、WHO、FAO、OECD、ICH、ICPS、ICCR、ISO等の国際会議への参画を通じ、国立衛研の多くの職員が国内外の衛生行政に貢献した。

学術の点でも多くの職員の功績が認められた。学会賞、奨励賞としては、合田は、日本生薬学会・学会賞を、食品部の穂山浩部長は日本食品衛生学会・学会賞を、食品衛生管理部の朝倉宏部長は、日本食品微生物学会・研究奨励賞を、食品部の根本了室長は日本食品衛生学会学術貢献賞を、病理部の石井雄二室長は、日本環境変異原学会・研究奨励賞を、再生・細胞医療製品部の澤田留美室長は、お茶の水女子大学賞・第4回辻村みちよ賞を、食品添加物部の増本直子主任研究官は、日本食品化学学会・奨励賞を受賞した。

また、学会での研究発表や論文に関しても多くの職員が高い評価を受けた。医療機器部の靄島由二部長他は、日本バイオマテリアル学会第41回大会・ハイライト発表賞を、変異遺伝部の杉山圭一部長他は、日本毒性学会・ファイザー賞を、薬理部の諫田泰成部長他は、日本毒性学会・田邊賞、及び第59回日本先天異常学会学術集会・ポスター賞を、食品衛生管理部の朝倉宏部長他は、日本食品衛生学会第115回学術講演会・優秀発表賞を、医薬安全科学部の齊藤公亮室長は、日本薬物動態学会第34回年会・ベストポスター賞を、薬理部の石田誠一室長他は日本動物実験代替法学会・優秀論文賞、及び第26回HAB研究機構学術年会・ポスター賞を、薬理部の佐藤薫室長他は、CBI学会2019年大会・ポスター賞（2演題）を、生活衛生化学部の小林憲弘室長他は、環境科学学会・論文賞を、衛生微生物部の大西貴弘室長他は、日本食品衛生学会食品衛生学雑誌・論文賞を、食品部の中村公亮室長他は、第14回日本食品化学学会・論文賞を、生薬部の丸山卓郎室長他は、第5回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム・優勝発表賞を、生薬部の内山奈穂子室長他は、日本生薬学会第66回年会・ポスター賞を、遺伝子医薬部の鈴木孝昌室長他は、第6回アジア環境変異原学会・ベストプレゼンテーション賞を、生活衛生化学部の田原麻衣子主任研究官は2019年室内環境学会・優秀ポスター賞を、病理部の松下幸平主任研究官他は、第2回医薬品毒性機序研究会・若手優秀発表賞、及び第36回日本毒性病理学会学術集会・年会賞を、遺伝子細胞医薬部の吉田徳幸主任研究官他は、第11回日本RNAi研究会・優秀ポスター賞を、薬品

部の宮崎玉樹主任研究官他は、日本食品化学学会・論文賞を、薬品部の原矢佑樹主任研究官他は、日本ペプチド学会第56回ペプチド討論会・ポスター発表優秀賞、及び第5回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム・優秀発表賞を、食品部の鍋師裕美主任研究官他は、第60巻食品衛生学雑誌・論文賞を、食品部の菊地博之主任研究官他は、第15回日本食品化学学会・論文賞を、食品添加物部の阿部裕主任研究官他は、日本食品化学学会第25回総会学術大会・若手優秀発表賞を、食品添加物部の西崎雄三研究員他は、日本食品衛生学会食品衛生学雑誌・論文賞を、それぞれ受賞した。

また、東日本大震災時の原子力発電所事故に伴う緊急対応として、当研究所では引き続き食品部、生化学部が食品を中心として放射性物質汚染のモニタリングを継続的に実施している。

以上、国立衛研は、創設以来期待され、その義務を果たしてきた医薬品や食品、生活環境物質の品質、有効性、安全性確保のための試験・研究を全力で実施してきたが、引き続き、健康危機発生時の緊急対応や我が国の未来を左右する新医療技術の評価及び評価技術開発研究等も含め、国民の期待を裏切ることないように、所員一体となって真摯に取り組んでいきたい。

尚、令和元年の年末に中国武漢市で新型コロナウイルス感染症（COVID-19）が報告され、令和2年1月中旬に我が国初の輸入症例が見つかった以来、COVID-19は日本中に感染が急速に拡大した。2月26日、首相が感染の拡大の防止のため、大型イベント等の開催自粛を要請したことを受けて、国立衛研では例年3月に実施されている機関評価委員会、所内送別会をとりやめた。

（令和2年度となった4月以降も感染拡大は収まらず、4月7日、首相は7都道府県に対して1ヶ月程度の「緊急事態宣言」を出した。これにより国立衛研の職員の多くは時差出勤、ローテーション勤務、テレワークで対応した。）

総 務 部

部 長 山 口 貴 久
前部長 池 元 伸 孝

1. 組織・定員

平成30年度末定員は、198名であったが、令和元年度においては、①特別の注意を必要とする成分等を含む食品による健康被害防止に係る研究業務の強化に伴う増として1名（主任研究官・研3級）、②ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療用製品の品質・安全性確保に係る研究

業務の強化に伴う増として1名(主任研究官・研3級)、③国際統合的な食品用器具・容器包装の衛生規制の整備に係る研究業務の強化に伴う増として1名(主任研究官・研3級)、④広域食中毒防止のための食品由来病原微生物の分子疫学的解析に係る研究業務の強化に伴う増として1名(主任研究官・研3級)、⑤ゲノム編集と合成生物学を利用したバイオテクノロジー食品の安全性評価の研究強化に伴う増として1名(主任研究官・研3級)、⑥インシリコによる遺伝毒性評価に係わる研究業務の強化に伴う増として1名(主任研究官・研3級)が認められた。

なお、令和元年度見直し時期到来分の、①バイオ後続品の開発、承認審査の促進のための研究業務の強化に伴う定員1名(主任研究官・研3級)については3年後再見直しとして、②ヒトiPS細胞由来分化細胞の創薬応用のための品質評価基準の整備に係る研究業務の強化に伴う定員1名(主任研究官・研3級)については5年後再見直しとしてそれぞれ認められた。

また、令和元年7月26日に農林水産物・食品の輸出拡大に向けた輸出先国の規制への対応を強化するための緊急増として2名(室長・研3級)が認められ、食品部第五室と食品添加物部第四室を新設した。

一方、6名の削減が行われた結果、令和元年度末定員は指定職2名、行政職(一)27名、研究職171名、計200名となった。

2. 人事異動

- (1) 令和2年3月31日付けで奥田晴宏所長が退職し、同日付けで合田幸広副所長が所長に昇任した。
- (2) 令和2年3月31日付けで本間正充安全性生物試験研究センター変異遺伝部長が副所長に昇任となり、同日付けで安全性生物試験研究センター変異遺伝部長の事務取扱となった。
- (3) 令和2年3月31日付けで池元伸孝総務部長が退職し、同日付けで合田幸広所長が同部長の事務取扱となり、同年4月1日付けで山口貴久独立行政法人医薬品医療機器総合機構救済管理役が同部長に就任した。
- (4) 令和2年3月31日付けで内藤幹彦遺伝子医薬部長が定年退職し、同年4月1日付けで井上貴雄遺伝子医薬部第二室長が遺伝子医薬部長に昇任した。
- (5) 令和2年4月1日付けで杉山圭一安全性生物試験研究センター変異遺伝部第二室長が安全性生物試験研究センター変異遺伝部長に昇任した。

3. 予算

令和元年度予算の概要は、別紙のとおりである。

令和元年度の一般会計予算は、競争的研究費の間接経

費見合い経費として2億1千6百万円が認められた。非裁量的経費は人件費の減等により4百万円の減となった。

「医薬品等規制行政に直結する政策研究費」について、1課題が令和元年度新規要求で認められたため、計4課題が実施された。

4. 競争的研究費の機関経理

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

令和元年度は、厚生労働科学研究費補助金531,169千円(170課題)、文部科学省所管の研究費114,061千円(74課題)及び日本医療研究開発機構(AMED)補助金1,426,065千円(145課題)等、総計2,071,295千円(389課題)について、機関経理を行った。

5. 国際協力

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

令和元年度海外派遣研究者は、延べ190名であった。内訳は行政に関する国際会議への出席が延べ40名、その他会議・学会への出席が延べ133名、諸外国の研究活動調査・打合せ等が延べ17名であった。行政に関する国際会議への出席内訳は、OECDが延べ10名、WHOが延べ3名、FAO/WHO合同会議が延べ4名、その他が延べ23名であった。

6. 厚生労働科学研究費補助金の配分機関

当所においては、平成19年3月30日厚生労働省告示第67号で平成19年度より「化学物質リスク研究事業」について配分業務を委任され、令和元年度は12名に対し、計225,097千円を配分した。

7. シンポジウム及び一般公開の開催

シンポジウムについては、当所の研究についてより理解を深めてもらうことを目的に平成23年度より実施しており、令和元年度は7月30日(13:30~17:00)に開催した。

令和元年度は、主題として「医薬品・医療機器分野における品質・安全性評価法の最前線」を掲げ、5名の研究部長及び室長が講演を行い、119名が参加した。

一般公開については、一般市民を対象として毎年1回実施しているものだが、庁舎が立地するキングスカイフ

ロントでは主に小学生を対象に科学の楽しさを身近に体験するイベントとして「夏の科学イベント」を開催しており、令和元年度は8月1日（10：00～16：00）に同日開催とした。

公開内容は、小学生向けの実験系のイベントを移転前より拡大し、各研究部のパネル展示等による研究内容の紹介や、衛研講座として「安全な食べものってなんだろう？～リスクについて知ろう～」や「ペプチドで何ができるだろう？～新たな道を拓く中分子医薬品～」の講演を行い、見学者数は1,214名であった。

令和元年度予算額

事 項	平成30年度	令和元年度	対前年度差
	(A)	(B)	引増△減額 (B)-(A)
	(千円)	(千円)	(千円)
一般会計			
(組織) 厚生労働本省試験研究機関	3,300,180	3,070,297	△ 229,883
うち裁量の経費(施設整備関係経費, 競争的資金間接経費見合いを除く)	937,589	939,017	1,428
(項) 厚生労働本省試験研究所共通費	2,338,828	2,064,186	△ 274,642
うち裁量の経費	151,320	148,476	△ 2,844
国立医薬品食品衛生研究所に必要な経費	2,338,828	2,064,186	△ 274,642
既定定員に伴う経費	1,905,317	1,921,216	15,899
定員削減に伴う経費	0	△ 35,107	△ 35,107
増員要求に伴う経費	0	22,196	22,196
振替定員に伴う経費	0	△ 4,978	△ 4,978
国立医薬品食品衛生研究所運営経費	317,338	47,147	△ 270,191
安全性生物試験研究センター運営費	59,756	58,380	△ 1,376
施設管理事務経費	29,675	28,590	△ 1,085
移転調査検討費	355	355	0
研究情報基盤整備費	26,387	26,387	0
(項) 厚生労働本省試験研究所施設費	0	0	0
厚生労働本省試験研究所施設整備に必要な経費	0	0	0
国立医薬品食品衛生研究所施設整備費	0	0	0
(項) 厚生労働本省試験研究所試験研究費	951,116	995,875	44,759
うち裁量の経費(競争的資金間接経費見合いを除く)	776,033	780,305	4,272
国立医薬品食品衛生研究所の試験研究に必要な経費	951,116	995,875	44,759
国立医薬品食品衛生研究所運営経費	73,016	68,962	△ 4,054
基盤的研究費	123,050	123,050	0
安全性生物試験研究センター運営費	74,392	73,302	△ 1,090
施設管理事務経費	21,835	21,835	0
受託研究費	97,769	97,523	△ 246
総合化学物質安全性研究費	54,474	53,766	△ 708
共同利用型高額研究機器整備費	152,603	144,973	△ 7,630
研究情報基盤整備費	20,171	19,888	△ 283
化学物質による緊急の危害対策を支援する知識情報基盤事業費	3,981	3,782	△ 199
競争的研究事務経費	233,904	274,391	40,487
食品の安全性に関する情報の科学的・体系的収集, 解析, 評価及び提供に係る研究事業費	10,625	10,071	△ 554
医薬品の安全性に関する情報の科学的・体系的収集, 解析, 評価及び提供に係る研究事業費	16,053	15,270	△ 783
医薬品等規制行政に直結する政策研究費	69,243	89,062	19,819
(項) 血清等製造及検定費	10,236	10,236	0
うち裁量の経費(施設整備関係経費を除く)	10,236	10,236	0
医薬品等の国家検定及び検査等に必要な経費	10,236	10,236	0
一般事務経費	1,834	1,834	0
事業費	8,402	8,402	0

* 予算額については兩年度とも当初予算額

薬 品 部

部 長 伊豆津 健 一

概 要

薬品部では、主として化学的に合成された医薬品を対象に、その有効性、安全性、品質確保に必要な研究を行っている。具体的には、第一室では、医薬品の生物薬剤学的評価および医薬品製剤試験に関する試験・研究、第二室では、医薬品の物性と安定性に関する研究、第三室では、医薬品の品質保証および分析法に関する研究、第四室では、高機能製剤の有効性・安全性に係わる品質特性および体内動態評価研究を主に実施している。令和元年度は計画していた試験・研究とともに、国際的な医薬品の微量不純物問題に関連した評価等の業務を行った。

平成31年4月1日付で安藤大介氏が研究員として着任した。平成31年4月1日付で非常勤職員として富田奈緒美氏、栗田麻里氏が採用された。平成31年4月1日に伊豆津健一薬品部長が薬品部第四室長の併任となった。非常勤職員として令和2年3月31日付で菅野仁美氏が任期を終了した。実習生として令和元年10月28日より、天野裕太氏と宮崎新悟氏が第二室に加わった。宮崎玉樹主任研究官他は、日本食品化学学会第14回・論文賞を、原矢佑樹主任研究官他は、日本ペプチド学会第56回ペプチド討論会・ポスター発表優秀賞、及び第5回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム・優秀発表賞を受賞した。

短期の海外出張については次の通りである。吉田寛幸室長は医薬品規制調和国際会議（ICH）参加のためオランダ・アムステルダムに出張した（令和元年6月）。宮崎玉樹主任研究官は、The Adhesion Society 43rd Annual Meeting（米国接着学会年会）参加のため米国チャールストンに出張した（令和2年2月）。坂本知昭室長は分析化学及び応用分光学に関する国際学会（PITTCON2020）での研究発表のため米国・シカゴに出張した（令和2年3月）。小出達夫主任研究官は応用振動分光学に関する国際学会（ICAVS10）に参加するためニュージーランド・オークランドに出張した（令和元年7月）。

業務実績

1. 一斉取締試験

定量試験（132件）：ジエノゲストを含有する錠剤・口腔内崩壊錠17製剤、ユビデカレノン含有する顆粒・錠剤・カプセル13製剤、アルファカルシドールを含有する

錠剤・カプセル剤43製剤、ピリドキサルリン酸エステル水和物を含有する注射剤5製剤、ピレノキシンを含有する点眼剤3製剤、フラビンアデニン時ヌクレオチドを含有する点眼剤・シロップ剤5製剤、フルオロメトロンを含有する点眼剤12製剤、ブロムヘキシン塩酸塩を含有するシロップ剤・注射剤・吸入剤5製剤、メトクロプラミドを含有するシロップ剤・注射剤6製剤、フルコナゾールを含有する注射剤23製剤。

溶出試験（134件）：イルベサルタンを含有する錠剤36製剤、ミグリトールを含有する錠剤・口腔内崩壊錠15製剤、ミチグリニドカルシウムを含有する口腔内崩壊錠12製剤、セルトラリン塩酸塩を含有する錠剤57製剤、ピカルタミドを含有する錠剤2製剤、クエチアピソフマル酸塩を含有する錠剤12製剤。

2. 後発医薬品品質情報に関する検討

ジェネリック医薬品品質情報検討会の事務局を担当するとともに、製剤の品質に関する情報を、学会・論文発表、医薬品医療機器総合機構のおくすり相談窓口の相談事例などから収集して精査した。10成分の降圧剤について地方衛生研究所10機関と共に溶出性の評価を行い、結果について標準製剤との類似性を解析・判定した。クラリスロマイシンドライシロップ小児用製剤（ボトル製剤）の有効成分の偏在、免疫抑制薬の溶出試験および配合坐剤（軟膏）からの絞り出し量について調査した。以上の評価および調査の結果をジェネリック医薬品品質情報検討会に報告した。医療機関における後発医薬品の品質情報の有効利用を目的に、医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）収載品目の拡充を進め、104のデータシートをホームページ上に公開した。これらの結果をジェネリック医薬品品質情報検討会で報告した。

3. 薬機法に基づく登録試験検査機関の外部精度管理

医薬品医療機器法施行規則に規定する厚生労働大臣の登録を受けた試験検査機関のうち、64機関につき、外部精度管理としてISO17025に準拠した医薬品分析の技能試験をプロブコール錠を用いて実施した。なお、PIC/S申請に対応した公的認定試験検査機関32機関についても同様の技能試験を実施した。

4. 国立保健医療科学院特別課程薬事衛生管理コース（GMP研修コース）への協力

坂本室長及び小出主任研究官は、国立保健医療科学院からの委託を受け、当該コースの副主任として、医薬品等製造所のGMP査察に当たっている薬事監視員の研修のためのコースの設計ならびに実際の運営に当たった（令和元年5月13日～6月14日）。伊豆津、山本室長、坂

本室長は上記コース中の講義の講師を務めた。

5. その他

ラニチジン等の制酸剤および糖尿病薬に含まれる発がん性(変異原性)不純物(N-ニトロソジメチルアミン:NDMA)の含有量について検討し、結果を厚労省へ報告した(医薬品安全対策等推進費)。医薬品等の公的認定試験検査機関(OMCL)業務について、教育訓練および認定査察対応を担当した。

薬事・食品衛生審議会の委員および医薬品医療機器総合機構の医薬品承認審査における外部専門家としての検討と協議を行うとともに、日本薬局方、日本薬局方外医薬品規格、殺虫剤指針、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン、医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン等の作成・改訂作業(医薬品食品局医薬品審査管理課、医薬品医療機器総合機構)、GMP専門分野別研修、公的認定試験検査機関への指導助言(医薬品食品局監視指導・麻薬対策課)ならびに日本工業規格(JIS)の改正作業(経済産業省)などに協力した。

研究実績

1. 医薬品の分析法に関する研究

研究班で輸入・備蓄する稀少疾病(抗トキソプラズマ症薬)用の国内未承認医薬品であるスルファジアジン製剤について4ヶ国で製造された市場流通品の主薬含量及び不純物量を調査した(AMED/新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)。テラヘルツ分光法、近赤外分光法、ラマン分光法及びこれらのイメージング法を中心として、主に固形製剤における品質特性と分光学的特徴の関連性を検討した。THz分光法の標準化研究では、錠剤中原薬の非破壊的定量法について良好な吸光度-含有率相関を示す条件を見出した。また、反応釜と測定部の間をチューブで連結するフロースルー合成系を構築し、減衰全反射(ATR)法によるエタノール脱水過程のIn-lineモニタリング手法を開発した。製剤連続生産におけるPAT技術の開発研究では、反射NIR及びラマンプローブを用いた顆粒中主薬含量の定量法を検討し、外乱を持たない検体を用いた高精度検量線の作成アプローチを開発した。分光法による含量均一性試験の妥当性評価のために自動錠剤前処理装置を用いた錠剤の定量法を開発した(AMED/創薬基盤推進研究事業)。製造工程中の医薬品添加物の分子量に相関する主薬成分の分子間相互作用の時間的変化を検出するセンシング条件の開発を行った(文部科学省/革新的イノベーション創出プログラム)。

重要工程パラメータを変化させたときの中間製造物及

び最終製造物の分光スペクトルを取得し、構成成分の振動分光学的解析を行った。また、先端的分析技術を用いた規格試験設定に向けた技術要の抽出を行い、標準品との比較による方法、分子振動情報を用いる方法及び判別分析による方法を用いた規格設定案を取り纏めた。(AMED/医薬品等規制調和・評価研究事業)。

2. 日本薬局方の規格及び試験方法に関する研究

日本薬局方の規格及び試験方法に関する研究として以下の研究を実施した。

①4化合物について定量NMR(qNMR)を用いた測定対象条件及び、測定対象シグナルを決定し、具体的にバリデーション実験を行った。その結果、ヘスペリジン、アミグダリン、硝酸デヒドロコリダリン、(E)-カプサイシンについて、qNMRで値付けした試薬が販売できる条件について決定することができた。また、エフェドリン類についても、昨年度ペリラルデヒドで検討したRMS法の採用について検討した結果、RMS法を採用せず、値付けした原薬を用いて、溶液で販売する方法を検討することとなった(AMED/医薬品等規制調和・評価研究事業)。吸湿性の高いインドシアニングリーン標準品を利用して、qNMRのバリデーション試験を行ったところ、恒温恒湿ボックスを使用し、試料調製時の温度・湿度条件を分析プロトコルに加えることで、非吸湿性化合物の定量NMRの結果と同等の分析結果が得られることが判明した。また、日本薬局方の原案作成要領の改訂原案について標準品委員会qNMRに提出した(AMED/医薬品等規制調和・評価研究事業)。

②イメージ計測から得た各画素におけるNIRスペクトルと分布評価対象化合物の標準的スペクトルとの相関性に基づくイメージ構築において、最適なスペクトル前処理の選定アプローチを示した(医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団/日本薬局方の試験法等に関する研究)。

③テラヘルツ分光法を用いた錠剤中有効成分の標準的定性・定量計測手法の確立に向けて、低波数領域のスペクトルと分析種との化学的相関性に影響を与える因子の抽出を行った。(医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団/日本薬局方の試験法等に関する研究)。

④低波数領域のアセトアミノフェンのラマンスペクトルは、結晶面によってスペクトルが異なることから、粒子径の影響を受けることを明らかとした。(医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団/日本薬局方の試験法等に関する研究)。

⑤欧米の薬局方における錠剤硬度の評価法について調査し、日本薬局方の参考情報の検討原案を作成するとともに、技術解説を共同作成した(AMED/医薬品等規制調和・評価研究事業)。

⑥日本薬局方の注射剤用ガラス容器試験法について、欧米薬局方との

ギャップ解析を行った（医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団／日本薬局方の試験法等に関する研究）。

3. 医薬品の有効性、安全性に関する薬剤学的研究

経口医薬品の製剤間における生物学的同等性の確保とリスク低減に向けた評価法に関する官民共同研究として、マルチベッセル溶出試験法を活用した弱酸性・塩基性医薬品の消化管内移行に伴う溶出と再結晶化の評価法を検討した（AMED／創薬基盤推進研究事業）。

医療用医薬品の生物学的同等性評価手法の開発及びガイドライン案の作成に関して、下記の検討を行った。①ICH-M9について、2018年度末に国内で実施した意見募集の整理と国内の方針の取り纏めを行った。また、低緩衝能の試験液と溶出性について、人工腸液との関連を評価した。②バイオアベイラビリティの評価が難しい製剤の薬剤学的同等性や品質評価法について、諸外国とのギャップ解析を行うとともに、新たな評価方法の策定が望ましい製剤や課題を抽出した。③生物学的同等性試験法ガイドラインについて、PMDA及び大学、業界の専門家と吸収促進製剤の食前後投与等に関するQ&Aを作成した。また日本での医薬品ライフサイクルにおける溶出性を指標とした同等性確保のアプローチを論文化した（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

新規製剤技術評価法として、医薬品ライフサイクルマネジメントにおけるPMCM等計画的な変更管理の導入における、同等性確保の方法について検討した。また凍結乾燥注射剤の添加剤結晶性の決定要因として、凍結相分離現象による分子間相互作用の変化が重要なことを示した（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

合成ペプチド医薬品の製剤特性評価と品質確保に関して、合成ペプチド医薬品の物理化学的評価法を検討し、製剤の規格設定への活用を進めた（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

4. 医薬品の物性と安定性に関する研究

分子運動性に基づく非晶質医薬品製剤の安定性予測法を開発すべく、モデル薬物6種につき、比較的高温における保存安定性データを集積するとともに、熱分析法によりエンタルピー緩和時間を求めた。また、調製法の異なる非晶質試料の物性評価、分子運動性測定への固体NMRの適用可能性等についても考察した（AMED／創薬基盤推進研究事業）。

経皮吸収型製剤の品質特性に関わる因子の解明と評価法の確立を目的として、膏体中に薬物結晶を含む貼付剤の放出挙動と放出中の結晶サイズ変化の関連につき、X線CTを用いた解析を行った。また、誤差を抑え、再現性の良い結果が得られるコールドフロー評価法を開発し

た。加えて、貼付剤のタックの測定に用いる装置の異なるによるタックへの影響について検討を行った（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

低分子医薬品の保存中における安定性研究の位置づけで、チアミン塩化物の結晶転移速度に及ぼす湿度の影響について検討した（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

5. 高機能性製剤の有効性・安全性に関わる品質特性および体内動態評価研究

リポソーム等のナノ薬物送達システム（DDS）製剤の物理化学的特性について評価手法の開発を行った。具体的には、原子間力顕微鏡法（AFM）を用いたリポソームの硬さ（剛性）計測の精度が、相対標準偏差ベースで最大24倍向上するAFM探針形状の評価手法の開発に成功し、本手法が使用するAFM機器や測定モードに依存しない汎用性の高い有用なものであることを示した。さらに本手法を活用することで、同じ熱力学的相状態にあるリポソームの剛性が、脂質の不飽和度によって制御されることを、世界に先駆けて定量的に明らかにした（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

先端的DDS製剤の品質評価法の標準化に関する研究では、AFMを用いたナノDDS製剤のサイズ・形態評価法の標準化に向けて、標準ポリスチレンナノ粒子を対象としたAFM計測を大気中および液中で実施することで、計測上の留意点を考慮した操作手順を開発しながら、使用AFM機器に依存しない複数機関での再現性を示すことで、標準的なサイズ・形態評価手法としてのAFMの有用性を明らかにした。さらに、本計測における操作手順や留意点について、AFMの計測原理や装置に関する記述とともに文書化を達成した。一方、ペプチド利用医薬品のペプチド高次構造を評価可能な特性解析手法としての円二色性（CD）試験法に関して、欧州薬局方に掲載されているCD試験法を参照しながら、装置性能の確認に用いる試薬や溶媒を吸湿性の少ないものや人体に影響の少ないものに変更したり、ペプチド高次構造の解析方法を新たに記載したりするなどして、利便性を改善した標準的なCD試験法案を作成した。さらにこの試験法案に基づき、複数研究機関によるCD測定データの室間再現性を示すことで、本試験法案の有用性を明らかにした（AMED／創薬基盤推進研究事業）。

リポソーム製剤の有効性・安全性に関わる品質特性研究では、AFMを用いることで、「製剤の薬物放出性を制御するリポソーム剛性」が、リポソームの構成に頻用される天然脂質の入手先や抽出・精製方法によって変化することを定量的に明らかにした。また、保存に伴う化学変化によるリポソーム剛性の変化を、AFMによって評

価できることを示した（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

6. 医薬品の品質保証に関する研究

医薬品品質システム（PQS）運用の課題解決のための参考資料の開発研究として、PQSの導入状況等に関するアンケート等を通じて、医薬品製造所がPQSの構築・運用に際して抱える課題を明らかにし、その課題解決のための参考資料の開発を検討した。具体的には、マネジメントレビューの実施やKPIの設定に関する参考資料及び知識管理の考え方に関する資料を作成した。また、国内GMP調査当局にとって参考となる「調査におけるPQSのチェックポイント」を作成し、PQSの調査手法を整理・平準化を行った（厚生労働科学研究費補助金／地球規模保健課題解決推進のための行政施策に関する研究事業）。

ICH Q12の国内実装化に向けて、化学合成医薬品及びバイオ医薬品に関する分科会（化成品分科会及びバイオ分科会）を構成して、現行の日本薬局方各条の記載内容の変更を行う際の科学的論拠に基づき、記載事項と合理化可能な事項の選定アプローチを議論するとともに、合理化記載の素案を作成した（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

7. 国際動向を踏まえた医薬品の品質確保に関する研究

ICH-M9（BCSに基づくバイオウエイバー）において、Q&Aの作成と本体文書の最終化を行い、ステップ4合意に到達した。またトレーニングマテリアルを作成した。さらに国内実装に向け、和訳版の作成を進めた（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

生物薬品部

部長 石井 明子

概要

生物薬品部は、平成元年（1989年）に生物化学部からの改組により発足し、令和元年（2019年）春に創部30周年を迎えた。生物薬品部の過去の活動や貢献を知るうえで、国立医薬品食品衛生研究所年報の業務報告が非常に役に立ったことから、30周年を記念して、所のHPに掲載されている年報の中から生物薬品部の業務報告を抜粋し、令和元年度はじめに「生物薬品部のあゆみ」として生物薬品部HPに掲載した。生体試料由来医薬品からバイオ医薬品に発展してきた我が国の生物薬品に関する歴史の一端を読み取ることができる資料となっている。現

役のメンバーで積み重ねる業務報告が、我が国のバイオ医薬品に関する歴史の新たなページになることを認識し、社会に向けた責務を引き続き果たす必要があると考え、バイオ医薬品の品質・有効性・安全性確保に資するレギュラトリーサイエンス研究に取り組んだ。

令和元年度は、バイオ医薬品に関連する薬事規制に関して、薬機法改正をはじめとするいくつかの大きな動きがあった。令和元年11月には、ICH Q12ガイドラインが国際調和され、グローバル開発される医薬品のライフサイクルマネジメントの効率化に資する考え方や仕組みが整うこととなった。令和元年12月4日に公布された改正薬機法では、先駆け審査指定制度及び条件付き早期承認制度が法制化されたことに加え、国際的な整合性のある品質管理手法の導入のため、欧米で既に運用されバイオ医薬品での活用事例が多い承認後変更管理実施計画書（PACMP）の利用が可能となり、Q12ガイドラインにも記載のある考え方がより上位の枠組みとしても構築されることとなった。PACMPをはじめとする新たなライフサイクルマネジメント手法の円滑な運用に向けては、生物薬品部でもPMDAや企業関係者と連携して、記載例作成などの取り組みを進めた。

新たな製品の承認に関して、令和元年度は、抗体医薬品5品目を含む8品目の新有効成分バイオ医薬品が承認され、新薬の大半を抗体医薬品が占める状況が続いた。バイオ後続品は8品目が承認され、1年間の承認品目数としてはこれまでで最も多くなった。

生物薬品部での令和元年度からの新たな取り組みとして、厚生労働省の後発医薬品等品質確保対策事業において、バイオシミラーの品質確保のための調査と製品の試験が開始された。調査に関しては、ジェネリック医薬品品質情報検討会の事務局に生物薬品部が加わり、検討会参加団体の協力を得て、バイオシミラーに関する文献調査を行い、問題指摘論文の抽出と検討会での議論を行った。また、国内で流通しているバイオシミラー製剤の品質評価のため、2品目を対象に生物活性試験を実施し、規格及び試験方法への適合性を確認した。バイオシミラーは、バイオ医薬品の開発経験がない企業により販売される場合もあることから、安心安全な医薬品として受け入れられるには、このような品質情報の継続的な収集と検証が必要と考えられる。

また、前年度より生物薬品部が事務局を務めて厚労省医薬品審査管理課、PMDA再生医療製品等審査部、及び業界団体関係者と議論を進めていた「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」の改正案がまとまり、令和元年6月に厚労省の意見公募に付され、令和2年3月4日に通知として発出された。

AMED創業基盤推進研究事業におけるバイオ医薬

品の品質評価に関する官民共同研究では、バイオ製薬関連企業24社及び大阪大学と共に、先端的分析技術を用いたタンパク質凝集体評価法の分析性能評価研究などを継続し、秋の班会議では、米国コロラド大学のJohn Carpenter教授、ドイツミュンヘン大学のGerhard Winter教授、Wolfgang Friess教授、及びCoriolis PharmaのTim Menzen博士に参加して頂き、成果発表や話題提供と議論を行った。この内容を、前年度の班会議での議論と共に、日本におけるバイオ医薬品関連の官民共同研究の紹介を含めた原稿としてまとめ、J Pharm Sci誌のSpecial topic commentaryとして投稿し、受理された。

AMED医薬品等規制調和・評価研究事業では、改変型抗体医薬品の品質安全性確保のため、前年度に続き、低分子抗体医薬品の品質及び安定性評価法の開発を進めると共に、pre-existing抗体の評価系を構築した。研究成果の一部は、「低分子抗体医薬品の品質安全性確保における留意事項」として総説にまとめ、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス誌に投稿し、受理された。免疫原性評価に関連して、抗薬物抗体パネル整備を行い、リツキシマブ抗薬物抗体パネルの国際標準品としての策定のため、National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC) との連携による検討を進めた。次世代型中分子ペプチド医薬品の品質及び安全性確保のための規制要件に関して、不純物に関する検討を中心に議論を行った。新たな研究課題として、我が国に流通するバイオ後続品の品質を先行品との比較により評価する取り組みを開始した。AMEDのその他の事業では、バイオ医薬品の連続生産における品質管理手法に関する検討を進め、技術開発に先導的に取り組む海外企業やFDAを訪問して情報収集と議論を行った。

研究課題に関して特筆すべき点は、若手研究員の応募課題が競争的研究費の若手枠に採択され、萌芽的な研究が進んだことである（クライオ電子顕微鏡を用いた抗体IgG-FcγR複合体の構造解析（木吉真人研究員：文科省科研費若手）、抗体薬物複合体の非標的細胞内取込に影響を及ぼす特性の解析（青山道彦研究員：AMED規制調和事業若手育成枠））。

令和元年度に生物薬品部から発表された主な原著論文は、以下の通りである。青山、橋井、原園、多田、木吉、石井らによる論文“Effects of terminal galactose residues in mannose α 1-6 arm of Fc-glycan on the effector functions of therapeutic monoclonal antibodies” (mAbs 2019) では、抗体医薬品のFc部分に結合している糖鎖に関し、非還元末端のGalが α 1-6結合したMan側のGlcNAcに結合している場合に、 α 1-3結合したMan側に結合している場合と比較して、高いエフェクター活性

を示すことを明らかにした。これまで明確になっていなかったG1F糖鎖の異性体間の特性の違いを明らかにした成果である。

多田、青山、石井による論文“Fcγ Receptor Activation by Human Monoclonal Antibody Aggregates” (J Pharm Sci. 2020) では、抗体医薬品凝集体の特性とFcγ受容体活性化の関連について解析を行い、凝集体の粒子サイズなどとFcγ受容体活性化の関連を明らかにした。また、一連の解析を通じて、Fcγ受容体の活性化を介した免疫応答惹起に関する評価において、独自に構築したレポーター細胞を用いた評価系が有用であることを示した。

鈴木、多田、石井による論文“Development of anti-drug monoclonal antibody panels against adalimumab and infliximab” (Biologicals 2020) では、抗TNF α 抗体であるインフリキシマブ及びアダリムマブに対する抗薬物抗体パネルを作製し、抗薬物抗体分析法の評価における有用性を示した。多くのバイオシミラーが開発される一方、抗薬物抗体出現による二次無効が問題となることのあるこれら製品における抗薬物抗体分析法の標準化に資する成果である。

橋井、東阪、石井らによる論文“Generic MS-based method for the bioanalysis of therapeutic monoclonal antibodies in nonclinical studies.” (Bioanalysis 2020) では、LC/MSを用いた生体試料中の抗体医薬品の分析法の標準化を行った結果を報告した。ELISAなどのリガンド結合法を補完する新たな生体試料中薬物濃度分析法として今後の活用が期待される。

原園らによる論文“NIST Interlaboratory Study on Glycosylation Analysis of Monoclonal Antibodies: Comparison of Results from Diverse Analytical Methods.” (Mol Cell Proteomics 2020) では、米国の標準技術研究所により策定されたモノクローナル抗体標準品を試料として、種々の糖鎖分析法での分析結果を比較する国際共同研究に参加した成果が報告された。

これらの研究の他、公的試験検査として、医薬品等GMP対策事業において1品目の評価、後発医薬品品質確保事業において2品目の試験を実施した。また、厚生科学審議会、PMDAにおける審査業務や日局改正などに協力した。

海外出張は以下の通りであった。石井部長：13th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis（米国・ニューオーリンズ：令和元年4月1日～4月5日、口頭発表）、ICH M10 専門家作業部会会議（シンガポール：令和元年11月16日～20日）；柴田室長：ICH Q2 (R2)/Q14 専門家作業部会会議（オランダ・アムステルダム：令和元年6月2日～5日）、USP Bioassay Workshop

(米国・ロックビル：令和元年9月18日～19日)、ICH Q2 (R2)/Q14 専門家作業部会会議 (シンガポール：令和元年11月17日～20日)；多田室長：WHO Expert Committee on Biological Standardization (ECBS) (スイス・ジュネーブ：令和元年10月21日～10月24日)

業務成績

1. 日局各条生物薬品に含まれる不純物の規格及び試験法原案の作成及びその検証に関する研究

日局各条試験法に関する検討の一環として、HPLCを用いたグルカゴンの純度試験及び定量法に関する検討を行い、合成グルカゴンの純度試験には、合成グルカゴンの定量法と同一の試験法を適用可能であることを確認した。

2. 国際協力

鈴木主任研究官は、WHO/NIBSCにより策定が進められている抗VEGF抗体ベバシズマブ国際標準品の国際共同検定に協力した。

ICH関連では、Q2 (R2)/Q14 (分析法バリデーション/分析法開発)において、柴田室長が規制側トピクリーダーを務め、ガイドライン案の作成に貢献した。石井部長は引き続き、ICH M10 (生体試料中薬物濃度分析法バリデーション)のラポーターを務め、国内での意見募集及び専門家作業部会内での議論に貢献した。

3. 都道府県薬事行政等への協力

富山県薬事総合研究開発センターからの研修生を受け入れ、原園主任研究官、橋井室長及び柴田室長がキャピラリー電気泳動による品質評価やバイオアナリシスに関する技術指導を行った。柴田室長は、国立保健医療科学院薬事衛生管理研修コースの副主任を務め、コースの企画運営に協力した。石井部長は同コースの講師として「バイオ医薬品の品質保証」について講義した。

4. 大学との連携

大阪大学大学院薬学研究科及び北海道大学大学院生命科学院と連携し、講義などを通して学生の指導を行った。石井部長は、令和元年6月19日高崎健康福祉大学薬学部において「バイオ医薬品の研究開発とレギュラトリーサイエンス研究」、令和元年7月19日に大阪大学大学院薬学研究科の学生を対象に「バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保」、令和元年10月26日横浜薬科大学薬学部において「バイオリジクスの品質評価」、令和2年2月8日に神奈川県立保健福祉大学において、ヘルステクノロジー I 講義「バイオ医薬品 (抗体医薬/生物薬品)のレギュラトリーサイエンス」について講義した。日向

主任研究官は、令和元年12月18日明治薬科大学薬学部において、「バイオ医薬品の製造と品質管理」について講義した。

5. シンポジウム及び学術集会等の開催

令和元年7月11日に、AMED研究班の主催により、ICH M10生体試料中薬物濃度分析法バリデーションガイドライン意見公募版の説明会を行った。令和元年9月7日に一橋講堂で開催された第9回レギュラトリーサイエンス学会学術大会において、シンポジウム「医薬品製造の新潮流：連続生産の実用化を牽引するレギュラトリーサイエンス」を、令和2年3月に京都国際会議場で開催される予定であった日本薬学会において、シンポジウム「バイオ医薬品の「創」と「療」、これからのバイオ創薬と臨床を考える」を企画した。

6. その他

厚生科学審議会、並びにPMDAにおける新有効成分含有医薬品及びバイオ後続品の承認審査及び一般的名称作成に係る専門協議に参画した。また、日本薬局方の改正作業並びに日本薬局方生物薬品標準品の品質評価に協力した。

研究業績

1. バイオ医薬品の品質評価に関する研究

1) バイオ医薬品の凝集体/不溶性微粒子試験法の開発と標準化 (AMED 創薬基盤推進研究事業)

Flow Imaging (FI) 法について、シリコンオイルとタンパク質凝集体を識別するための解析方法の標準化を目的に、共通のモデルデータを用いて多機関による共同研究を行い、機械学習を使った分類の有用性を示した。サイズ排除クロマトグラフィー、定量的レーザー回折及び共振質量測定法の分析性能を評価するため、モデルタンパク質凝集体試料を使った共同測定を実施した。

2) 標準的な糖鎖試験法の開発 (AMED 創薬基盤推進研究事業)

これまでの3年間の多機関での検討結果を基に、N-結合型糖鎖の糖鎖プロファイル法の手順に関する日局参考情報案の作成を行った (2-AB, 2-AA及びAPTS法)。

3) 宿主細胞由来タンパク質 (HCP) 試験法に関する研究 (AMED 創薬基盤推進研究事業)

①ELISAによるHCP濃度測定において、試料希釈時の攪拌操作ストレスにより測定値が低下することを明らかにした。

②LC/MSを用いたHCPの同定法・定量法における試

料調製条件を検討し、従来の汎用条件では酵素消化が十分に進んでおらず、強い変性反応後に消化する必要があることを明らかにした。

4) バイオ医薬品の力価試験法に関する研究 (AMED 創薬基盤推進研究事業)

力価試験の結果から相対力価を算出する際の留意事項をまとめ、日局バイオアッセイ参考情報案を作成した。

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

FcγRIIIa固定化アフィニティークロマトグラフィーによる抗体医薬品などの分離機構を解明するため、酵素消化により、種々の抗体医薬品のFabとFcを分離した後、FcγRIIIaへの親和性を評価した。

6) 改変型抗体医薬品等の構造解析に関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

非天然型特殊アミノ酸導入トラスツズマブFab (Tra-Fab) 及び抗腫瘍活性を有する低分子化合物などをコンジュゲートしたTra-Fabの高次構造評価を行い、特殊アミノ酸の導入部位、及びコンジュゲート分子の違いにより高次構造の揺らぎに変化が生じることを明らかにした。また、高次構造の揺らぎの変化が凝集体形成に影響を及ぼすことを明らかにした。

7) 改変型抗体の長期安定性の予測法の確立 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

PEG化Fabの熱力学的安定性の測定結果から、分子内の構造が変化し緩く変性した状態を取っていることを明らかにした。また、長期安定性の予測に有用な物性の抽出を行うため、凝集性と第二ビリアル係数を評価した。

8) 改変型抗体医薬品の品質安全性評価に関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

HEK293細胞及びTIG3細胞を用いてTra-Fabの毒性評価を行い、ヒトにおいて想定される血中抗体医薬品の濃度範囲において、細胞傷害活性は認められないことを確認した。また、低分子抗体医薬品の開発に際して、品質安全性確保の観点から留意すべき事項を総説としてまとめた。

9) 液体クロマトグラフィー／質量分析 (LC/MS) を用いた血中抗体後続品の構造特性評価に関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

LC/MSを用いた血中抗体医薬品の糖鎖プロファイル解析手法を確立し、抗体医薬品先行品及び後続品の糖鎖プロファイルの比較データを取得することを目的として、インフリキシマブをモデル抗体医薬品として、ヒト血清試料から、抗体医薬品を回収するための前処理手法を確立した。

10) バイオ後続品の同等性／同質性に用いられる生物活性評価法に関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

抗体医薬品の生物活性評価法に関する分析性能比較、特にFcγRIIIaの遺伝子多型が抗体医薬品の生物活性評価に与える影響を様々な評価法で確認し、品質特性の類似性比較における遺伝子多型の影響と各試験系の有用性を検証した。

11) バイオ後続品の同等性／同質性評価に用いられる品質評価手法に関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

凝集体及び不溶性微粒子の評価に用いられる各種分析手法について、分析原理や測定可能範囲 (粒子径、粒子濃度) など性能に関する情報を整理し、測定条件の最適化を行った。

12) バイオ後続品に関する市販後安全性調査と品質確保に関する研究 (一般試験研究費)

バイオ後続品の品質評価のための試験法を整備した。

2. バイオ医薬品の有効性・安全性評価に関する研究

1) LC/MSを用いた高分子薬物濃度測定法に関する研究 (AMED 創薬基盤推進研究事業)

バイオトランスフォーメーションの解析手法を開発する一環として、Peptide Adsorption-Controlled (PAC)-LC/MSを用いた抗体医薬品の定常領域及びCDRペプチドの同時定量手法を構築した。また、複数機関による分析法バリデーションにより、良好な結果が得られることを確認した。

2) Pre-existing antibodyに着目した改変型抗体医薬品の安全性予測・評価に関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

これまでに構築した検出系を活用して非天然型アミノ酸導入低分子抗体、VHH、BiTEなどの非天然型構造を有する改変型抗体を認識するヒト血漿中のpre-existing antibodyの存在を明らかにした。

3) 抗体医薬品に対する抗薬物抗体 (ADA) パネルの構築 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

ADAの発現・精製を行い、抗アダリムマブ抗体と抗インフリキシマブ抗体 (IgG4型, IgE型, IgM型) 計40種を得た。これらの抗体について、薬物 (アダリムマブ, インフリキシマブ) に対する親和性、各種ADA測定系でのレスポンスなどの特性解析を行った。確立済みの抗リツキシマブ抗体について、次世代バイオ医薬品製造技術研究組合にて製造された試料の結合活性評価を行い、NIBSCに提供すると共に、国際標準品とするクローンの選別について協議を進めた。

4) 免疫原性評価法に関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

①抗薬物抗体分析法の構築における陽性判定基準の設定に影響する統計解析上の要因を明らかにした。

②抗薬物抗体の中和活性やアイソタイプの解析など特性を解析するための測定法の最適化を行った。

5) 補体活性に着目したバイオ医薬品の凝集体特性と安全性との連関 (科学研究費補助金)

PEG化体などの凝集体や凝集体とシリコーンオイルについて、補体活性化の有無を調査した。

6) Fc γ 受容体IIIbを介した、抗体医薬品によるヒト好中球活性化機構の解明 (科学研究費補助金)

前年度同定したタンパク質の一部がFc γ RIIIbを介した細胞活性化の際に活性化することを確認した。また、前年度樹立したFc γ RIIa-Fc γ RIIIb共発現細胞に関し、ヒト好中球を模したレポーター細胞としての有用性を検証した。

7) バイオ後続品による有害事象の調査 (一般試験研究費)

インフリキシマブのバイオ後続品などによるインフュージョン関連反応などの有害事象について調査した。その結果、先行品と有意差のある場合はあったが、複数の国で共通の傾向は認められなかった。

8) バイオ医薬品の国内外における有害事象発現状況の調査 (一般試験研究費)

各種のインターフェロン製剤について併用薬などを考慮し、自殺関連有害事象などについて解析を実施した。その結果、製剤間で有意差のある場合はあったが、日本や米国、フランスなどで共通の傾向は見出されなかった。

3. 日本薬局方等における生物薬品関連試験法の整備と国際調和に関する研究

1) 日本薬局方の国際化に関する調査研究 (医薬品承認審査等推進費)

第十七改正日本薬局方第二追補に記載される生物薬品関連の各条、一般試験法、及び参考情報について、適切な英語表記に関する調査を行った。

2) 日局各条生物薬品に含まれる不純物等の規格及び試験法原案の作成及び検証に関する研究 (医薬品承認審査等推進費)

日局グルカゴン (遺伝子組換え) 各条に設定されている逆相HPLCによる純度試験 (類縁物質及びデアミド体) について、合成グルカゴンの純度試験 (類縁物質) の分析手法としての適用可能性を実証した。

3) バイオ後続品の品質・安全性・有効性評価のための指針改正に関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・

評価研究事業)

「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」及び質疑応答集の改正案を作成し、意見公募を経て、最終案を作成した。

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

AQbDを使って分析法を開発した際のデザインスペースについて、開発・運用・要件の考え方をまとめた。CTDに記載すべき要素について議論し、CTDモック素案を作成した。

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

バイオ医薬品の品質に関する教育資料として、承認申請書及びCTDのモック案を作成した。また、ICH Q12ガイドライン及び改正薬機法の円滑な運用のため、バイオ医薬品の承認後変更管理実施計画書 (PACMP) の記載例作成に着手した。

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

ICH M10ガイドライン案の和訳版を作成し、厚労省における意見公募に供した。また、国内関係者からの意見をまとめ、専門家作業部会に提出した。

7) 分析法バリデーション/分析法開発ガイドラインの国際調和に関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

ICH Q (R2)/Q14ガイドラインの専門家作業部会においてドラフト案の作成を進めた。内容に関するハイレベルな意見聴取を目的に、関係団体内での説明会を実施した。

8) 日本薬局方の試験法開発と規格設定による医薬品の品質確保に関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

生物薬品の生物活性評価などに用いられるフローサイトメトリーに関して、海外薬局方における動向を調査し、米国薬局方、及び、欧州薬局方に記載されている内容について整理した。

9) バイオ医薬品の品質確保の基本的考え方に関する検討 (医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団研究補助金)

ICHガイドライン (Q5シリーズ・Q6B) を対象に、バイオ医薬品の品質確保における主要素や基本となる考え方を抽出し、ICH Qカルテットの考え方を取り込んだバイオ医薬品の品質確保における基本的考え方をまとめた。

10) 純度試験としてのペプチドマップ試験法構築に関する

る研究（医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団研究補助金）

試料調製を行う際に、人為的な修飾の起きにくい条件（pH 6 前後）と還元アルキル化及びトリプシン消化の効率的な条件（pH 7.5-8）には差があることから、各タンパク質ごとに最適な条件を設定する必要があることを確認した。

11) 日本薬局方等の医薬品品質公定試験法拡充のための研究開発（一般試験研究費）

日局参考情報「バイオ医薬品の品質確保の基本的考え方」記載原案を作成した。

12) バイオ医薬品国際標準品の品質評価に関する研究（一般試験研究費）

ベバシマブ国際標準品策定のための国際共同検定に参加し、標準品候補品の生物活性を評価した結果をNIBSC/WHOに報告した。

4. 先端的バイオ医薬品等開発に資する品質・有効性・安全性評価に関する研究

1) 質量分析を用いた糖タンパク質の網羅的な部位特異的糖鎖差異解析手法の開発（AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業）

これまでに検討したLC/MSを用いた部位特異的O-結合型糖鎖差異解析手法の応用可能性の検証を目的として、腎線維化モデル動物由来組織切片などの部位特異的糖鎖差異解析を行い、腎線維化と関係する糖ペプチドを複数見出した。

2) 特殊ペプチドの品質評価手法に関する研究（AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業）

ペプチド医薬品（PD-L1 結合ペプチド）について、含まれる類縁物質の構造を解析すると共に、これらの類縁物質の多くが活性を保持していないことを確認した。また、非臨床毒性試験に供するペプチド試料（PD-L1 結合ペプチドとその酸化体及び立体異性体）について、生物活性の解析などを実施した。

3) 中分子ペプチド医薬品の品質安全性確保に関する研究（AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業）

中分子ペプチド医薬品原薬に含まれる不純物評価・管理の考え方を整理するため、想定される不純物リストを作成し、毒性の観点から注意が必要なものを抽出した。

4) バイオ医薬品の連続生産における品質管理手法に関する研究（AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業）

バイオ医薬品の連続生産における品質評価に関して、海外の企業及び規制当局を訪問して、調査を行った。また、抗体医薬品を対象としたmulti-attribute method (MAM) のための前処理手法を最適化する

と共に、同手法を用いたMAMにより、20種類以上の翻訳後修飾ペプチドのモニタリングが可能であることを実証した。

5) 抗体薬物複合体（ADC）の非標的細胞内取込に影響を及ぼす特性の解析（AMED医薬品等規制調和・評価研究事業）

薬物修飾数・リンカー構造の異なるADCを複数種類作製すると共に、作製したモデルADCを用い、ADCの特性解析系、標的・非標的細胞への移行性評価系を構築した。

6) 抗体医薬品の分子設計に起因するFcRn親和性の変化が動態等に及ぼす影響の解明（科学研究費補助金）

ヒトFcRnトランスジェニックマウスに蛍光共鳴エネルギー移動型の標識を施した各種FcRn親和性改変抗体を投与し、改変抗体種によって、臓器への蓄積量や分解の程度が異なることを明らかにした。また、FcRn親和性改変抗体の血中濃度の推移や抗薬物抗体の産生について検討を開始した。

7) FcγRIIbを介する抗体医薬品の薬理作用・薬物動態制御機構の解明（科学研究費補助金）

ヒト肝類洞内皮由来の複数種類の細胞株について、内在性FcγRIIbの発現量、及び、FcγRIIbの介在する抗体の細胞内輸送評価系としての適用可能性について検討を進めた。

8) クライオ電子顕微鏡を用いた抗体IgG-FcγR複合体の構造解析（科学研究費補助金）

数種類のIgGとFcγRを試料として、タンパク質溶液の分散性を評価する負染色を行った。その結果、リツキシマブとFcγRIの組み合わせにおいて、最も良好な負染色の結果が得られ、像が得られることを明らかにした。

生 薬 部

部 長 袴 塚 高 志

概 要

当部では生薬、生薬・漢方製剤の品質確保と安全性・有効性に関する試験・研究、生薬資源に関する研究、天然有機化合物の構造と生物活性に関する研究並びに、麻薬及び向精神薬等の乱用薬物、無承認無許可医薬品等に関する試験・研究を行っている。また、上記の業務関連物質について、日本薬局方をはじめとする公定医薬品規格の策定に参画するとともに、食薬区分に関する調査・研究並びに、天然薬物の規格並びに違法薬物等の規制に関する諸外国との国際調和に関する研究を行っている。

特に、生薬・漢方製剤関連では、日本薬局方原案検討委員会生薬等委員会等において、第18改正日本薬局方に関する審議に参画し、生薬及び漢方処方エキス等の新規収載及び既収載品目各条、及び関連する一般試験法、参考情報等における原案作成に寄与した。また、「和英対訳 日本薬局方外生薬規格2018 (付・技術情報)」の出版に貢献した。さらに、一般用漢方製剤の安全使用に資するWebサイト「漢方セルフメディケーション」の整備更新を行った。

違法薬物関連では、新たな指定薬物の指定に貢献し、これらの標準分析法を作成し、分析用標品の交付を行うとともに、都道府県の担当者等を対象に指定薬物分析研修会議を開催した。また、令和2年3月に出版された「大麻問題の現状」において執筆・編集を担当した。さらに、違法ドラッグデータ閲覧システムについて、新たに指定された化合物の更新作業を行い、令和2年3月時点で768化合物2212製品の情報を擁する同システムを、引き続き国内外の公的機関を中心にアクセス制限付きで公開した。

生薬及び違法薬物に関する国際対応関連では、当部は「生薬に関する国際調和のための西太平洋地区討論会 (FHH)」の日本事務局としてFHHの活動に寄与するとともに、袴塚・政田は常任委員会 (令和元年11月、韓国・ソウル)、第2分科会 (同年6月、韓国・清州) に参加した。また、「国際標準化機構 (ISO) TC249 (中国伝統医学専門委員会)」において、袴塚は「生薬顆粒製剤の製造工程管理要件」の国際規格化に貢献し、袴塚・内山は全体会議 (同年6月、タイ・バンコク) に参加し、袴塚・内山はWG1会議 (令和元年12月、日本・東京) に参加した。さらに、当部は「東アジア三国薬局方 (生薬) 検討会 (TEAPN)」の日本側拠点であり、同検討会 (令和元年11月、国立衛研) を主催し、袴塚・丸山・内山・政田・徳本が参加した。また、袴塚は「WHO 植物薬に関する国際規制調和会議 (IRCH)」の第11回年会及び運営委員会 (同年12月、ハンガリー・ブタペスト) に参加した。一方、花尻は我が国の違法薬物関連研究者の権威として、APEC食の安全と危険ドラッグの脅威に関する国際ワークショップ (同年6月、台湾・台北) 及び国連麻薬委員会 (令和2年2月、オーストリア・ウィーン) に参加した。

さらに、所掌にはないが、国立衛研のミッションのひとつと考え、無承認無許可医薬品の指導取締りに関連して、「医薬品の成分本質に関するWG」への参画し、科学的な知見に基づく食薬区分の見直しに関する検討を行った。また、食品衛生法改正に関連して、食品に含まれる指定成分等の分析法検討に貢献し、機能性表示食品制度に関連して、届出のあった製品の分析法の検証作業

に寄与した。

令和元年度は人事面の異動は無かった。

なお、内山は、日本生薬学会第66年会においてポスター賞を受賞した。丸山らは、第5回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラムにおいて優秀発表賞を受賞した。

業務成績

1. 平成30年12月に日本薬局方外生薬規格 (局外生規) 2018が発出されたことに対応し、英訳及び技術情報を作成し、「和英対訳 日本薬局方外生薬規格 2018 (付・技術情報)」を出版した。
2. 税務省関税局より厚生労働省を通じて依頼があった「指定薬物と類似の成分を含有すると推測される検体」もしくは「指定薬物である疑いがある物品」114試料について含有成分を分析するとともに、植物試料については遺伝子分析を実施した。
3. 1種のシルデナフィル構造類似化合物及び2種のタダラフィル構造類似化合物の迅速分析法を作成した。
4. あへん (国産あへん5件) 中モルヒネ含量について試験を行った。
5. 鑑識用麻薬標品として、令和元年度に新たに麻薬に指定された9化合物を大量確保し、これら標品について各種定性試験 (NMR, TOFMS, GC-MS, LC-PDA-MS測定) 及び品質試験 (HPLCによる純度測定) を行った。なお、令和元年3月時点で鑑識用標準品として154化合物を管理し、依頼に応じて全国の鑑識機関に交付した。
6. 令和元年度に医薬品医療機器等法下、新たに指定薬物として個別指定された18化合物について、分析用標品を調製し品質試験を行った。なお、令和2年3月時点で指定薬物分析用標品として451化合物2植物を管理し (包括指定化合物の一部を含む)、依頼に応じて全国の分析機関に交付した。
7. 令和元年度に医薬品医療機器等法下、新たに指定薬物として個別指定された18化合物についてGC-MS及びLC-MSによる標準分析法を作成した。また、本標準分析法は、厚生労働省より監視指導・麻薬対策課長通知として全国に配布された。
8. 違法ドラッグデータ閲覧システムについて、引き続き全国の公的分析機関及び海外の公的機関にアクセスを制限して公開した。さらに令和元年度に新たに指定された化合物について順次データベースに追加して更新作業を行なった。令和2年3月時点で違法ドラッグデータ閲覧システムは768化合物2212製品の情報を掲載し、国内外の約350機関が登録している。
9. 麻薬及び乱用薬物に関する情報収集に協力した。特

に、令和元年度に指定薬物及び麻薬として緊急に対応すべき薬物をリスト化し（指定薬物部会5回、依存性薬物検討会1回）、これらの薬物について有害性情報を収集整理した。本報告は、厚生労働省が開催した薬事・食品衛生審議会指定薬物部会において、問題となる薬物を指定薬物に指定するための判断根拠となる科学的データとして提示された。

10. 各都道府県、麻薬取締部鑑定課等58名の担当者を対象として、令和元年度指定薬物分析研修会議を開催した。
11. 税関等の公的分析機関から送付された未同定危険ドラッグ成分を含む危険ドラッグ製品について含有成分分析を実施した。
12. 指定薬物5-fluoro MDMB-PICA及びその構造類似である合成オピオイドについて、定性・定量分析並びに各薬物の解説を記した分析法マニュアルを作成した。
13. 各都道府県より買い上げられた強壮用健康食品128製品（重複10製品）及び瘦身系健康食品11製品について分析を行い、前者の1製品から医薬品成分ブフォネンを検出した。
14. 厚生労働省インターネット買い上げの強壮用健康食品55製品について分析を行った。
15. サイシン及びサイシンを含む漢方処方製剤（小青竜湯）9検体について重金属に関する分析試験を行った。
16. 専ら医薬品に関する情報収集に協力した。
17. 平成31年1月から令和元年12月末までに届出のあった機能性表示食品製品について、届出書類を基に分析方法の検証事業に参画した。
18. 改正食品衛生法の施行に備えて、食品に含まれる指定成分等の指定成分候補品目の分析法を確立した。
19. ラニチジン等の原薬への発がん性物質混入案件に関して、N-ニトロソジメチルアミン（NDMA）等の分析を行った。
20. 薬事・食品衛生審議会の部会、調査会等の委員や独立行政法人医薬品医療機器総合機構専門委員として日本薬局方の改訂作業、指定薬物の指定等に協力した。また、厚生労働省医薬・生活衛生局長等が主催する各種検討会等の委員として、審議に参画した。
21. 厚生労働省の共同利用型大型機器の管理・運営のとりまとめを行った。

研究業績

1. 生薬・生薬製剤・漢方処方及び植物薬の規格、品質評価及び分析方法に関する研究

- 1) 漢方処方の局方収載のための原案作成WG会議を実施し、第18改正日本薬局方収載をめざす漢方処方につ

いて、各種試験法の検討を行うとともに、原案のとりまとめ、修正等を行った。

- 2) 前年度の調査結果を踏まえ、日本薬局方に収載される漢方エキスのうち、抑肝散、防己黄耆湯、防風通聖散、加味帰脾湯及び桃核承気湯の5種67検体、並びに、検討が必要と思われた生薬キクカ17試料を対象に、改めてヒ素、カドミウム、水銀及び鉛の実態調査を行った。
- 3) 日本薬局方ヒ素試験法において、吸収液にピリジン以外の有機溶媒で代替できるか検討した。
- 4) 生薬の国際調和に関する研究として、第17回FHH Standing Committee会議及びSub-Committee IIに参加するとともに、関連する分科会活動を行った。
- 5) 医療用漢方製剤の剤形追加の承認申請における必要要件について検討し、旧剤形と新剤形の生物学的同等性評価の考え方の原案を取りまとめた。
- 6) 東アジア三国薬局方（生薬等）検討会（旧日中薬局方（生薬等）検討会）に参画し、天然薬物の品質管理を主要テーマとして局方作成委員会委員同士の情報共有を行った。
- 7) シンキクの公定書収載のため、*Aspergillus*及び*Rhizopus*糸状菌、それぞれを用いて製造したシンキクのGC/MS分析を行い、精油成分組成の違いを明らかにした。
- 8) スイギュウカクの公定書収載のため、¹H-NMRメタボロームによるスイギュウカク、レイヨウカク、ロクジョウ、トナカイ角の成分比較を行った。
（以上、医療研究開発推進事業補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業）
- 9) 遺伝子情報を利用する生薬の純度試験法の検討として、テンナンショウのピネリア・ペダチセクタに対する純度試験法を作成し、「和英対訳 日本薬局方外生薬規格2018（付・技術情報）」に収載した。
- 10) 局方収載生薬モクツウの基原植物の鑑別結果に基づき、基原植物の改正提案を行うために必要なデータを取得した。
- 11) 局外生規収載生薬ジンギョウについて、基原植物の範囲を拡大するに当たり、指標成分であるゲンチオピクロシドの検出に対して定量的な判定基準を導入した確認試験法案を設定した。
- 12) シンキクの製造に使用されうる青蒿、野蓼、蒼耳子の基原植物を遺伝子情報により同定した。
- 13) 局外生規2021収載候補生薬コツサイホについて、これまでの検討結果に基づき、ナリンギンを指標とした確認試験法案を作成した。
- 14) センコツの確認試験及び純度試験法案の指標成分の構造解析を行い、同定した。

15) エフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス (EFE) をモデルとし、漢方薬の品質評価法の開発を目的とした、関節炎モデルマウスを用いた疼痛試験法、及び、EFEの活性成分の定量法の開発等を行った。

16) 漢方薬に使用される薬用植物の総合情報データベースの構築のため、日本、中国、韓国、ベトナムの市場に流通するバクモンドウ及びショウマの遺伝子情報を解析した。

(以上、医療研究開発推進事業補助金・創薬基盤推進研究事業)

17) 配合生薬製剤製造販売指針の策定を目指し、既承認のトウキセンキュウ製剤の効能効果の読み替えに資する情報を収集整理し、読み替え案を作成するとともに、モデルエキスを対象に配合生薬の確認試験法及び定量法を検討した。

18) チンピエキス、サイコエキスに関して、日本薬局方外生薬規格2021における規格値設定に向けた産官共同の追試験を行なった。

(医療研究開発推進事業補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業及び創薬基盤推進研究事業)

19) ISO TC249 (中国伝統医学標準化専門委員会) における東アジア伝統医学に関する国際標準の作成作業に参画し、生薬顆粒製剤の製造工程管理要件に関する国際標準の発行に向けて活動した。

(医療研究開発推進事業委託費・「統合医療」に係る医療の質向上・科学的根拠収集研究事業)

20) ソウハクヒのLC/MSメタボローム解析を行い、3つの成分型に分類されることを明らかにした。

(医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団研究補助金)

2. 生薬及び生薬資源の開発と利用に関する研究

1) 一般用漢方製剤の安全使用を目的として作成、公開した一般消費者向け情報提供サイト「漢方セルフメディケーション」の更新を行った。

2) 加齢マウス及び若齢マウスにグリチルリチン酸あるいはカンゾウエキスを投与し、血中グリチルリチン酸濃度及び腸内細菌叢によるグリチルリチン酸の加水分解活性について検討した。

3) 一般用漢方製剤の添付文書に記載された使用上の注意の見直しに向けて、相談項及び禁忌項の妥当性を検討し、修正案を作成した。

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

3. 麻薬・依存性薬物及び指定薬物に関する研究

1) 令和元年度に入手した危険ドラッグ製品中から新規

流通危険ドラッグ成分として8化合物を同定した。

2) LSD誘導体が含有される粉末状の危険ドラッグ製品について、¹H-qNMR法での定量を検討した。

3) 令和元年度に入手したシート状危険ドラッグ3製品中薬物から、LSD類縁体の1cP-LSD, MIPLA, 1B-LSDを検出・同定し、分析法について検討した。

4) 通常のGC-MS, LC-MS測定では識別困難な規制薬物シクロプロピルフェンタニル及びクロトニルフェンタニル、未規制薬物メタアクリルフェンタニルの3異性体について、分析用標品がなくても識別可能なGC-CI-QTOF-MSを用いた分析法を開発した。

5) フェンタニル類146化合物を対象として、イオンモビリティ分離Ion Mobility Separation (IMS) を応用したLC-Q-IMS-TOF-MSを用いた尿中薬物のスクリーニング法を確立し、尿中薬物の検出条件や検出限界、再現性等を検討した。さらにヒト尿実試料の分析に適用し、その有用性を実証した。

6) LSD (麻薬) 及びLSD構造類似10化合物 (うち指定薬物4化合物)、並びに、国内で規制されている30種類のフェンタニル構造類似化合物及びそれらの主な代謝物12化合物について、機器分析を用いない、オンサイトでの検出が可能なイムノクロマト法を原理とした簡易スクリーニングキットを用いた検出法を検討した。

7) THCA種, CBDA種の大麻草の茎部分におけるカンナビノイド類のプロファイル分析をLC-Q-TOF-MSで行い、部位特異的な大麻成分を検討した。

8) 国内在来種の大麻草について、各部位におけるカンナビノイドの局在を脱離エレクトロスプレーイオン化法: Desorption Electrospray Ionization mass spectrometry (DESI-MS) イメージング分析によって調べ、THCA種, CBDA種の識別を検討し、その結果を蛍光顕微鏡によるデータと比較した。

9) 危険ドラッグ52製品のDNA塩基配列を用いた基原植物種の調査を行った。その結果、8割以上の製品がジメチルトリプタミン (DMT) 含有植物であった。

10) 沖縄県に定着しているDMT含有植物ソウシジュのトリプタミン類の定量分析を行ったところ、近年流通が増加しているDMT含有植物製品と同程度の成分量を検出した。

11) 国内、海外を含むアサ (大麻) 27集団の母系マーカー4種によるDNAアレルパターンを調査し、系統樹解析を行ったところ、大きく2つの系統群が見られ、嗜好用大麻1銘柄を除く9銘柄は国内栽培種と明確に分離した。

12) シロシピン合成系遺伝子を用いたマジックマッシュルーム識別法の検討としてミナミシビレタケから合成

に關与する脱炭酸酵素、水酸化酵素、リン酸化酵素、メチル化酵素遺伝子のクローニングを行った。

- 13) MDMAあるいは THCの弁別刺激効果に対する各種幻覚剤を用いた般化試験を行なうことにより、幻覚を誘発する薬物における感覚上の類似性を検討した。
- 14) 大麻草のカンナビノイド成分に関する文献調査を行ない、大麻の識別のための分析手法についてまとめた。
- 15) 今後の大麻の研究開発に関する動向を理解するため、大麻の分子生物学的手法を用いた近年の解析手法や分析事例について調査した。
- 16) オランダ以外の欧州における医療向け大麻製品現状をとりまとめた。また、薬局方など、欧州各国の医療向け大麻の品質規格基準について取りまとめた。
(以上、厚生労働科学研究費・医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
- 17) 突然死を誘発する数種の合成カンナビノイドについて、ゼブラフィッシュの行動、死亡率に対する効果を評価するためのアッセイ系を検討した。
(以上、日本学術振興会・科学研究費助成事業)

4. 天然有機化合物及び無承認無許可医薬品等に関する研究

- 1) 依頼のあった新規な植物由来8品目及び化学的等4品目について専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)であるかどうか調査を行った。
- 2) 強壯用健康食品に混入されるED治療薬及びその類縁体の監視業務のため、dithiopropylcarbodenaflの理化学データ及び分析法をまとめた。また、ED治療薬類縁体のLC/MS分析による構造解析に in-source CID法が有用であることを示した。
- 3) 健康食品に使用されるコウトウスギ製品の塩基配列解析を行い、基原植物を*Taxus walliciana* var. *mairei*と同定した。
- 4) 健康食品に使用されるコウトウスギ製品及び同属植物であるイチイについて、毒薬であるパクリタキセル含量を部位別に測定し、両植物の食薬区分上の扱いの改正案を作成した。
- 5) 市販の日局センナ及びハネセンナ葉(非医)を検体として、両者の識別に適した化学成分の探索を目的としてLC-MSデータによる多変量解析を行った。
(以上、厚生労働科学研究費補助金・医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス政策研究事業)

5. 生薬の形態学的試験及び検査に関する研究

- 1) 日本薬局方記載の生薬の性状、内部形態等について検討した。

2) 動物生薬である鹿茸における光学顕微鏡、蛍光顕微鏡、蛍光指紋を用いた鑑別法について検討した。

(以上、一般試験研究費及び厚生労働科学研究費補助金・医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス政策研究事業)

再生・細胞医療製品部

部長 佐藤 陽 治

概要

令和元年度は、わが国で流通する細胞加工製品として前年度末までに製造販売承認のあった6品目(うち2品目が条件及び期限付承認)に加え、新規1品目(ヒト(自己)角膜輪部由来角膜上皮細胞シート)の製造販売承認があった。令和元年度も政府の成長戦略のもとで細胞加工製品の開発が進んだ。当部が安全性・品質の試験法開発などを通じて貢献した製品のうち特筆すべきものとしては、「ヒトiPS細胞由来角膜上皮細胞シートの臨床研究開始と世界初の移植成功」(2019年8月大阪大学発表:AMED再生医療実用化研究事業、厚生労働省革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業)、「ヒトiPS細胞由来心筋細胞シートの医師主導治験開始と世界初の移植成功」(2020年1月大阪大学発表:厚生労働省革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業)が挙げられる。これらの先端的細胞加工製品は、深刻なドナー不足である重度の疾患に対する新たな治療法として期待されている。

このような製品開発動向を見据えつつ、従来の医薬品・医療機器とは極めて性質を異とし既存の規制をそのまま適用することが合理的ではない場合が多い再生医療等製品、中でもヒト細胞加工製品及び動物細胞加工製品の品質と安全性の確保を目指し、当部では厚生労働省、PMDA、AMED、産業界及びアカデミアと連携しながら、細胞加工製品の品質・非臨床安全性評価の考え方に関するコンセンサス形成と具体的試験法の開発に取り組んできた。現在、細胞加工製品の品質・安全性・有効性評価に関しては、各国の規制に拘束力をもつ国際プラットフォーム、すなわち医薬品におけるICHやWHOに相当する組織がまだ存在していない。そうした環境下、当部では細胞加工製品に特有の品質・安全性評価の課題である造腫瘍性及びウイルス安全性等の評価法を中心に研究開発を進めるとともに、これらの性能について業界団体である再生医療イノベーションフォーラム(FIRM)と共同で検証し、得られた科学的エビデンスを非営利国際プラットフォームのHealth and Environmental

Sciences Institute (HESI), International Alliance for Biological Standardization (IABS), International Stem Cell Initiative (ISCI) などに持ち込み、各国の産学官の関係者とともに科学的な議論を展開することで、関連分野の国際コミュニティ形成に貢献してきた。具体的には、HESIの細胞治療製品委員会 (CT-TRACS: Committee for Cell Therapy-Tracking, Circulation and Safety) において細胞加工製品の造腫瘍性評価に関する議論をリードし、グローバルなコンセンサスと試験法標準化の必要性に関するポジションペーパーを発表するとともに、IABSの細胞・遺伝子治療委員会を通じて国内外の産学官ステークホルダーを招聘し、ヒト細胞治療製品の開発・評価における基盤となる科学的要素に関するコンセンサスを目指した国際会議を東京にて開催した。今後もこのような活動を通じ、細胞加工製品の品質・安全性確保のための厚生労働行政が、科学的根拠に基づいて合理的に遂行されることに貢献することを目指している。

なお、2019年11月にICHでQ5Aガイドライン (ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価) の見直しのための専門作業部会 (EWG) が発足したため、バイオ医薬品および再生医療等製品のウイルス安全性を所掌する当部は、日本の規制側トピックリーダーとしてEWGでの議論に参加している。これに関連して、バイオ医薬品等のウイルス安全性に関する国際研究コンソーシアム (AVDTIG: Advanced Virus Detection Technologies Interest Group) においても、次世代シーケンサー (NGS) 等による新規ウイルス試験法の性能評価に関する議論に参加している。

人事面では、令和2年1月1日付で、昭和薬科大学特任助教であった平井孝昌博士が、第四室の연구원として採用された。また、澤田室長は、2019年度お茶の水女子大学賞「第4回辻村みちよ賞」を受賞した。

海外出張は以下の通りであった。佐藤は、4月22日から26日までスペイン・バルセロナ市に渡航し、細胞・遺伝子治療地中海会議での海外動向調査を行った。河野は、5月5日から10日まで米国・ロングビーチ市に渡航し、PDA細胞および遺伝子治療学会およびウイルス安全性フォーラムに出席した。佐藤は、5月28日から6月2日までオーストラリア・メルボルン市に渡航し、国際細胞遺伝子治療学会にて、日本における細胞治療と再生医療に関わる規制について発表した。澤田、黒田、河野、三浦は、6月26日から29日の4日間に米国・ロサンゼルス市で開催された国際幹細胞学会2019に参加した。当学会では、澤田は間葉系幹細胞の骨形成能の予測システムの構築について、黒田はiPS細胞の分化傾向の予測

に関わる分子マーカーについて発表を行った。また、6月30日に同市で開催された多能性幹細胞製造学会2019に佐藤、澤田、河野、黒田、三浦が参加し、佐藤はiPS細胞を用いた細胞治療において、Census/Shibata (C/S) listとの照合の有用性について発表した。三浦は、9月23日から28日まで米国・メリーランド州シルバースプリングに渡航し、加工T細胞療法の安全性評価に関するワークショップに参加後、同州ベルツビルにあるリプロセルUSA施設を訪問した。佐藤および安田は、9月25日から29日まで米国・ワシントンに渡航し、HESI CT-TRACS委員会年次会議に参加した。河野は、11月11日からベルギー・アントワープ市に渡航し、第二回NGS会議の事前ミーティングおよび会議参加に参加した。続けて、フランス・パリ市に移動しウイルス安全性試験を行っているPathoQuest社との打ち合わせを行った。佐藤は、11月16日から21日までシンガポールに渡航し、ICH専門家会議に出席した。佐藤は、12月2日から6日までドイツ・ハノーファー市に渡航し、iPS細胞を用いた細胞治療・実験台から臨床までのシンポジウムに出席し、細胞治療のためのiPS細胞の日本における規制および品質の問題について発表した。

業務成績

1. 革新的医療機器等国際標準獲得促進事業

2017年度から厚生労働省で、革新的な医療機器・再生医療等製品の有効性・安全性に係る試験方法等を策定し、その国際標準化を進め製品の早期実用化とともに、グローバル市場における日本発の製品の普及を推進する事業が始まった。今年度は、再生医療等製品の品質ガイドライン案を作成し、その策定・改訂に向けた活動を行った。また、大阪大学と協力して、IABS主催の国際会議である第5回IABS細胞治療カンファレンス2020「ヒト細胞治療製品の核心的な科学的要素と評価の国際的な協調に向けて」(2020年2月4、5日、於：室町三井ホール&カンファレンス)の開催を支援した。

2. シンポジウム開催

上記の革新的医療機器等国際標準獲得促進事業において開催支援を行った第5回IABS細胞治療カンファレンス(2020年2月4、5日)では、実行委員長およびプログラム委員長も務めた。

また、神奈川県立産業技術総合研究所主催の2019年度教育シンポジウム「再生・細胞医療産業の再起動2：ミニマム・コンセンサス・パッケージー組織工学の今とMCP適用の準備」(2020年7月5日、於：川崎市コンベンションホール)のオーガナイザーを務めるとともに、日本医薬品等ウイルス安全性研究会主催の第20回医薬品

等ウイルス安全性シンポジウム「ウイルス安全性に関する最近のトピック」(2020年2月8日、於：北里大学白金キャンパス大村記念ホール)の世話人を務めた。

なお、3月18日に予定されていた第2回Tonomachi再生・細胞医療実用化国際シンポジウム「大量・安価・高再現性の細胞製造のためのQuality-by-Designアプローチの可能性」(主催：殿町リサーチコンプレックス、於：日本橋三井ホール)のプログラム委員長を務めたが、新型コロナウイルスの蔓延のため開催中止となった。

3. 学会活動

日本再生医療学会の理事として、同学会の国際委員会、選挙管理委員会、臨床研究委員会、ナショナルコンソーシアム運営委員会の委員の活動を行うとともに、同学会データベース委員会副委員長として、再生医療の臨床研究レジストリシステムNRMDの構築と運営を担当した。

4. 各種委員会等への参画

- ①厚生労働省薬事・食品衛生審議会 再生医療等製品・生物由来技術部会委員及び医薬品等安全対策部会委員、医療機器・再生医療等製品安全対策部会委員を務めた。
- ②日本医療研究開発機構「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」研究開発課題評価委員会外部専門家を務めた。
- ③ICH Q5A (R2) (ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価)の規制側トピックリーダーを務めた。
- ④京浜臨海部ライフイノベーション国際戦略総合特区(殿町地区)連携協議会ワーキンググループのメンバーを務めた。
- ⑤農林水産省の「動物用再生医療等製品の安全性試験等開発事業」検討委員会委員を務めた。
- ⑥厚生労働科学特別研究事業「多能性幹細胞等を用いた再生医療等提供計画の議論に係る研究」の委員を務めた。
- ⑦医薬品医療機器総合機構の専門委員を務めた。
- ⑧ISO/TC194及びISO/TC276国内委員を務めた。
- ⑨日本医学連合「ゲノム編集技術の医学応用に関する検討作業部会」の委員を務めた。
- ⑩厚生労働省委託事業「認定再生医療等委員会の質向上事業」の標準化検討班班員を務めた。
- ⑪Committee for Cell Therapy-Tracking, Circulation and Safety, Health and Environmental Sciences Instituteの委員を務めた。
- ⑫Cellular and Gene Therapy Committee, International

Alliance for Biological Standardizationの委員を務めた。

- ⑬Genetics and Epigenetics Study Group, International Stem Cell Initiativeの委員を務めた。
- ⑭厚生労働省・経済産業省「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標検討会/医療機器開発ガイドライン評価検討委員会合同検討会」の委員を務めた。
- ⑮厚生労働行政推進調査事業「GMP, QMS及びGCTPのガイドラインの国際整合化に関する研究」のガイドライン作成班の班員を務めた。
- ⑯厚生労働科学特別研究事業「再生医療等安全性確保法における原料及び細胞加工物の保管に関する管理基準の策定に資する研究」における「原料及び細胞加工物の保管に関する管理基準作成班」の班員を務めた。
- ⑰経済産業省再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業複数課題プログラム中間評価検討会の委員を務めた。

5. 業務外の社会貢献・教育活動

アウトリーチ活動の一環である連携大学院におけるレギュラトリーサイエンスの教育活動については、名古屋市立大学大学院薬学研究科(医薬品質保証学講座)、大阪大学大学院薬学研究科(レギュラトリーサイエンス講座)、九州大学大学院薬学府(創薬産学官連携講座)において実施されている。また、東京大学大学院薬学系研究科非常勤講師、横浜市立大学招聘講師としても、レギュラトリーサイエンスの教育活動を行っている。さらに、昭和薬科大学、慶應義塾大学薬学部、神奈川県立保健福祉大学ヘルスイノベーションスクールにて、大学院生・学部生を対象とした特別講義を行った。

東京医科歯科大学、慶應義塾大学、東北大学、および東海大学の特定認定再生医療等委員会に再生医療の有識者として参加し、再生医療等提供計画の審査を行った。

新聞・テレビ等での記事掲載としては、日経バイオテクOnline「本格化するエクソソーム療法の開発」という特集において、エクソソーム療法の品質管理や安全性についての見解の紹介(2019年12月2日)と詳報(2019年12月5日)が掲載された。また、読売テクノフォーラムセミナー「難病患者を救う再生医療」(2019年12月11日開催)での細胞の品質に関する講演が、読売新聞の紙上で紹介された(2019年12月22日)。

研究業績

1. 細胞・組織加工製品の特性と品質評価に関する研究

- ①再生医療等臨床研究を支援する再生医療ナショナルコンソーシアムの実現：
「再生医療等に用いられるヒト幹細胞等由来細胞加工

物の品質及び安全性等評価に共通の基本となる技術要件・基準指針(案)」の内容・構成・表記についてさらに検討を行い、ブラッシュアップを図った。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

②ヒト多能性幹細胞のゲノム不安定性誘導機構の解明とその統合的品質評価系構築への応用:

ヒトiPS細胞の長期培養中における体細胞変異の蓄積パターンをより詳細に解析するために、様々なDNA変異解析アルゴリズムを用いて、培養期に生じた変異の変動をモニターし、ヒトiPS細胞の継代中における体細胞変異の蓄積パターンを評価した。(科学研究費補助金(日本学術振興会))

③世界に誇る社会システムと技術の革新で新産業を創る Wellbeing Research Campus:

殿町に世界標準の再生細胞医療品質評価基盤を構築することを目指し、産業界の関係者が広く参集するJASIS, BioJapan, 及び, RINK FESTIVAL 2020において当該研究成果技術の有用性を案内するとともに、殿町や地域の産官学のみならず神奈川県や湘南iPARKなども広く議論を重ね、本事業終了後の将来的な構想を具体化させた。(一般試験研究費)

④新しい三次元細胞培養技術を利用した再生医療等製品の造腫瘍性関連試験の開発:

低分子アガロースを用いる新規三次元培養法によるヒト間葉系幹細胞とHeLa細胞(またはHEK293細胞)との共培養実験を実施した。また、がん細胞が形成するコロニーと正常細胞の凝集体を画像で識別するための方法を確立すべく、コロニーを標識するための蛍光試薬の検討、画像解析プログラムの構築を進めた。(科学研究費補助金(日本学術振興会))

⑤ヒト間葉系幹細胞(MSC)の再生医療等製品の原料等としての特性解析法の開発:

MSCに期待されている機能のうち細胞遊走能とサイトカイン産生能に着目し、さらに損傷部位を想定した環境の一つとしての低酸素状態の影響及び足場の影響について、骨髄、脂肪、羊膜由来の複数ロットのMSCを用いて検討した。その結果、遊走能は由来によって差がみられMMP1等の発現レベルとの関連を見出した。サイトカイン産生については、VEGF, IL-6, MCP-1, MMP-1について検討し、低酸素応答性と足場(ゲル)の影響についてMSCの由来やロット差について明らかにした。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

⑥ヒト細胞加工製品中に僅かに混在する悪性形質転換細胞の高感度検出法のアプリケーションの開発:

デジタル軟寒天コロニー形成試験法の性能評価の一環として、各種形質転換細胞株をヒト線維芽細胞やヒト間

葉系幹細胞といった陰性コントロール細胞にスパイクし、性能評価試験を実施した。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

⑦潜在的ハザードとしてのゲノム安定性を定量的に評価するための新しい細胞特性指標の確立:

ゲノム不安定性を惹起する陽性対象細胞株としてDNA修復機構が破綻したヒトiPS細胞を樹立し、NGSを用いたエクソーム解析およびSNPアレイによる構造変異解析を実施した。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

⑧ヒトES/iPS細胞加工製品中に僅かに残存する未分化ES/iPS細胞の高感度検出法のアプリケーションの開発:

不死化神経前駆細胞に対して殺傷効果があるがiPS細胞には効果がなかったアデノウイルス由来選択的細胞傷害性ウイルスベクターがiPS細胞由来神経前駆細胞に対しても殺傷効果があり、残存未分化iPS細胞を濃縮できるか検討した。検討結果は国際学会にて発表した。また、間葉系幹細胞に対しても殺傷効果のあるウイルスベクターの作製を行った。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

⑨幹細胞集団等の特性解析に資するオミックス技術の開発 Feasibility Study:

MSC加工製品の開発を実際に進めている企業8社に対して行ったアンケート調査の回答について、数値的な結果のみならず実際にヒアリングによって得られた現場の「生」の声から問題点等を明確にし、最も必要とされている品質評価の技術と方法について考察して結果を論文として纏め、採択された。(一般試験研究費)

2. 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標に関する研究

①再生医療等製品の評価指標に関する研究:

ヒト(同種)iPS(様)細胞加工製品のうち特に亜急性性期脊髄損傷(外傷性)の治療を目的として適用される再生医療等製品について、基本的な技術要件に加えて品質、有効性及び安全性の評価にあたって留意すべき事項を検討した。2018年度に作成した「臨床試験(治験)」の部分とともに、2019年度は「製品の品質管理」「非臨床試験」などを作成し、評価指標案を完成させた。(医薬品審査等業務費)

3. 細胞・組織加工製品等のウイルス安全性に関する研究

①異種由来再生医療等製品のウイルス安全性評価に関する研究:

NGSを用いたブタ内在性レトロウイルス(PERV)の

サブタイプ間の組換え体PERV-A/Cの検出法の開発を行った。NGSデータ取得後の解析パイプラインを確立させ、学会発表を行った。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

②異種由来移植用細胞（動物細胞加工製品）のウイルス安全性確保：

ブタゲノム中に存在するヒト細胞に感染力のあるPERVを同定した。また、RNA-Seq解析で感染性PERVのリスクを評価できることを明らかにした。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

③細胞加工製品におけるNGSを用いたウイルス安全性実現のための多施設国際共同研究：

ICH-Q5A等のin vitro試験のウイルス検出にNGSを用いるために、まずはVero細胞のRNA-Seq解析を行い、バックグラウンドとなるRNAを同定した。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

4. 幹細胞の品質保持培養のためのメカノバイオマテリアルの開発に関する研究

①間葉系幹細胞の幹細胞性の総合的評価および簡易評価系の確立：

新たなMSCの骨分化能を予測できるマーカー候補遺伝子の探索及びホーミング能や生着後の分化能といった細胞治療有効性について、共同研究者のグループが開発したメカノシグナル振動入力培養基材上でのMSCの培養による効果を由来の違いやロット差の影響を含めて検討した。さらに、これまでに見出したマーカー候補遺伝子の発現レベルによる骨分化能予測の簡易評価系の確立を進めた。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

5. 細胞・組織加工製品における品質評価の国際標準化に関する研究

①細胞加工製品の造腫瘍性評価に関する多施設共同研究：

細胞加工製品の造腫瘍性関連の各種試験法について、標準プロトコールに従って本試験を実施し、施設間差を明らかにした。得られた成果については、チームで取り纏めて、投稿論文の草稿を作成した。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

②革新的医療機器等国際標準獲得推進事業：

国際協調を目的として、再生医療等製品の品質ガイドライン案を作成し、その策定・改訂に向けた活動を行った。大阪大学と協力して、細胞治療に関するIABS国際シンポジウムの開催を支援した。（厚生労働科学研究費補助金）

③細胞加工物の腫瘍形成能を評価する非臨床パッケージ

の在り方の研究：

フィージビリティスタディとして、スパイク試験により作製したモデル細胞からDNAを抽出し、遺伝子の不安定性の指標となるCNV数をDNA arrayを用いて測定することにより、解析法の習得を行った。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

④細胞加工製品の製造工程の変更に伴う同等性／同質性評価のあり方に関する研究：

細胞加工製品のレギュラトリーサイエンスに精通した専門家によって構成されたワーキンググループを組織し、「細胞加工製品の製造工程の変更に伴う同等性／同質性評価のあり方」に関する研究部会を開催し、国内外の関連指針等を参照して抽出された課題に関して検討を行い、解決策を討議した。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

⑤再生医療に資する細胞品質特性指標の探索法の開発：

in vitro培養系における虚血負荷をシミュレートするために、複数ロットの骨髄由来hMSCにおいて酸素グルコース欠乏負荷（oxygen-glucose deprivation: OGD）実験を実施し、虚血ストレスに対するhMSCの応答性を評価した。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

遺伝子医薬部

部長 井上 貴雄
前部長 内藤 幹彦

概要

近年のゲノム解析技術の進展により、疾患ゲノムの解析が進み、遺伝性疾患や難治性疾患が遺伝子レベルで理解されるようになってきた。さらに、ウイルス等を活用した核酸導入技術や修飾核酸技術が大きく進展したことも相俟って、遺伝子治療薬や核酸医薬などセントラルドクマの上流で作用する遺伝子医薬の実用化がこの数年で本格化している。これまでに承認された遺伝子医薬に共通するのは「顕著な治療効果」であり、アンメットメディカルニーズに応える新たなモダリティとして期待が寄せられている。ゲノム解析技術の進展は一方で、個の医療への転換を促しており、2019年度にはがん遺伝子パネル検査が保険適用されるなど、診断薬を活用した医療の最適化が進んでいる。しかし、現時点では遺伝子変異が特定されても対応する薬剤が存在しないケースも多く、今後も遺伝子変異に応じた新たな分子標的薬の開発が求められるところである。

以上のような先進的医療技術の開発は日進月歩であ

り、mRNAワクチン等のmRNA製品やゲノム編集製品、あるいは新しい作用機序を有する蛋白分解医薬やRNA標的医薬など、早期実用化が望まれる医療製品も新たに台頭している。このような有望な技術の恩恵をいち早く医療現場に届けるためには、有効性を高める研究開発と同時に、品質・安全性の確保を念頭においた評価技術の開発が重要である。以上の背景の下、遺伝子医薬部では、遺伝子治療薬（1室）、核酸医薬（2室）、分子標的薬（3室）ならびに診断薬（4室）に関する評価技術の開発を核に、内外の研究機関と連携しながら、先進的医療製品の早期実用化・普及に資するレギュラトリーサイエンス研究を推進している。

人事面では、平成31年4月1日付けで吉田徳幸研究員が主任研究官に昇任した。令和元年12月1日付けで山本武範博士が主任研究官として採用された。また、令和2年3月31日に内藤幹彦部長が定年退官し、4月1日より再任用研究員として有機化学部に異動した。令和2年4月1日に井上貴雄第二室長が部長に昇任した。流動研究員、客員研究員、協力研究員については、以下のとおりである。山下拓真博士：平成31年4月1日より協力研究員（京都大学所属）として当部で研究を開始。令和元年8月1日にAMEDリサーチ・レジデントに採択され、流動研究員として引き続き研究に従事。佐々木澄美博士：流動研究員（AMEDリサーチ・レジデント）として、引き続き当部において研究に従事。降旗千恵客員教授（青山学院大学）ならびに西川可穂子教授（中央大学）：客員研究員として引き続き共同研究に参画。ラジャグル教授（アンナ大学）：客員研究員として当部を訪問し、研究に従事（令和元年10月から3か月間）。奥平桂一郎准教授（徳島大学）：協力研究員として引き続き共同研究に参画。尤馨悦氏（上海交通大学）ならびに渡辺朗氏（徳島大学）：研究生として研究に従事。

令和元年度においては、吉田徳幸主任研究官は、アンチセンス医薬のオフターゲット効果の評価法に関する研究において、第11回日本PNAi研究会優秀ポスター賞を受賞した。また、尤馨悦研究生、鈴木孝昌室長は超低頻度の変異検出法の開発に関する研究において、アジア環境変異原学会第6回大会及び日本環境変異原学会第48回大会合同大会のベストプレゼンテーション賞を受賞した。

海外出張は以下のとおりであった。内藤幹彦前部長は蛋白分解医薬に関する招待講演を行うため、中国上海市に出張した（PROTAC開発の最前線シンポジウム：令和元年5月15日～18日）。また、蛋白分解医薬に関する招待講演ならびに研究成果発表のため、米国ボストン市に出張した（第2回TPDサミット、がん分子標的治療薬国際会議：令和元年10月21日～11月1日）。鈴木孝昌第四室長は次世代シーケンサー（NGS）を用いたコン

パニオン診断の信頼性確保に関する研究成果を発表するため、イギリス・ロンドン市に出張した（第11回次世代シーケンスと臨床診断に関する2019年会議：令和元年11月5～11月10日）。

業務成績

当部職員は、以下の活動を実施した。

厚生労働省薬事・食品衛生審議会臨時委員として、血液事業部会及び血液事業部会安全技術調査会の審議に協力した。

厚生労働省厚生科学審議会専門委員として、遺伝子治療臨床研究に関する審査委員会の審議に協力した。

（独）医薬品医療機器総合機構の専門委員として、遺伝子治療用製品の承認申請に係る専門協議及びカルタヘナ法に基づく第一種使用規程承認申請に関する専門協議に協力した。また、科学委員会ゲノム編集専門部会委員として、ゲノム編集技術を応用した医薬品等のリスク評価の考え方に関する議論に参画した。

ICH Q12（遺伝子治療用製品の非臨床生体内分布の考え方）及びICH Q5A（R2）（ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価）に関する国内WGメンバーとして議論に参画した。

（国研）日本医療研究開発機構課題評価委員として、難治性疾患実用化研究事業及び再生医療実現拠点ネットワークプログラム（技術開発個別課題）事業の課題評価委員会の審議に協力した。

大阪大学第二特定認定再生医療等委員会審査委員として、第一種再生医療等に係る提供計画のうち遺伝子導入細胞を用いる臨床研究の審査に協力した。

日本核酸医薬学会レギュラトリーサイエンス部会の主任幹事（代表）として、核酸医薬レギュラトリーサイエンスシンポジウムを企画・開催した（第12回「核酸医薬品の品質評価に関する考え方－仮想核酸医薬品をモデルとして－」2019年7月、第13回「核酸医薬の原料供給・製造・品質担保に関する課題抽出とその解決に向けた提言」2019年10月）。

（国研）日本医療研究開発機構ゲノム創薬基盤推進研究事業科学技術調査員として、公募の設定および課題の進捗管理に協力した。

（国研）日本医療研究開発機構医療研究開発革新基盤創成事業プログラムオフィサーとして、課題の進捗管理に協力した。

（独）医薬品医療機器総合機構の専門委員として、体外診断薬の承認申請に関わる専門協議への協力を行うとともに、医療機器承認基準等審議委員会の委員として、審議に協力した。

研究業績

1. 遺伝子治療用製品の品質・有効性・安全性に関する研究

- 1) *in vivo*ゲノム編集を利用した遺伝子治療用製品の安全性評価に関する研究：*in vivo*ゲノム編集に用いるAAVベクターの設計、製造を行った。また、安全性評価としてのセルフリー解析（試験管内切断）によるオフターゲット候補部位の予測・評価法について、切断効率等の予備検討を実施した（医療研究開発推進事業費補助金（国研）日本医療研究開発機構）／医薬品等規制調和・評価研究事業）。
- 2) ゲノム編集技術を用いた医療及び食品の安全性確保に関する基盤研究：*ex vivo*ゲノム編集のオフターゲット変異の評価法について、ヒトiPS細胞を用いて全ゲノムシーケンス等を実施し、評価を行う際の留意点や課題を抽出した（一般研究費）。
- 3) 遺伝子治療用製品の設計／製造方法変更に伴う同等性評価に関する調査研究：遺伝子治療用ベクターの設計変更や製法変更における新旧製法の同等性評価を行う上での課題を整理し、同等性評価のガイドライン策定に向けたコンセプトペーパーを作成した（医療研究開発推進事業費補助金（国研）日本医療研究開発機構）／医薬品等規制調和・評価研究事業）。
- 4) 遺伝子・細胞治療用ベクター新規大量製造技術開発－ウイルスベクターの品質・安全性確保のための規制科学による評価：遺伝子治療に用いるアデノ随伴ウイルス（AAV）等のウイルスベクターの品質・安全性確保を目的とし、製造されたAAVベクターのゲノム完全性・不純物等を評価した。また、新たに、ウイルスの粒子数測定系、糖鎖分析系の立ち上げを行った（医療研究開発推進事業費補助金（国研）日本医療研究開発機構）／遺伝子・細胞治療研究開発基盤事業）。
- 5) 次世代バイオ医薬品の高度な生産技術に関する人材育成に資する教育プログラムの作成：遺伝子治療用ウイルスベクター製造のための人材育成に資する教育プログラムとして、遺伝子治療の規制に関する座学用教材案を作成した（医療研究開発推進事業費補助金（国研）日本医療研究開発機構）／遺伝子・細胞治療研究開発基盤事業）。
- 6) 血液製剤のウイルス安全性向上に関する研究：「血漿分画製剤のウイルスに対する安全性確保に関するガイドライン」の改定案を血漿分画製剤メーカーに提示し、意見を聴取した。その結果を基にガイドライン案を作成して血液対策課に提出した（医療研究開発推進事業費補助金（国研）日本医療研究開発機構）／医薬品等規制調和・評価研究事業）。
- 7) 医薬品の安全性及び品質確保のための医薬品規制に

係る国際調和の推進に関する研究：ICHで新たに取り組みが始まったICH-Q12（遺伝子治療製品の非臨床体内分布）案の作成、およびICH-Q5A（R2）（ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価）の改定案作成に向けて議論を開始した（医療研究開発推進事業費補助金（国研）日本医療研究開発機構）／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

- 8) 医薬品一般の名称に関する研究：医薬品の国際一般名（INN）が付与されている医薬品のうち、細胞製品、*ex vivo*遺伝子治療製品（遺伝子導入したヒト細胞加工製品）の命名法とINNが付与されている品目について調査し、概要を公表した（一般試験研究費）。
- 9) 臍帯血を用いた血管内皮前駆細胞の分化誘導に関する研究：*ex vivo*遺伝子治療や再生医療による血管新生誘導治療の品質及び有効性確保のための研究として、ヒト臍帯血由来血管前駆細胞に特異的に発現している分子を調べたところ、複数のケモカインの亢進が認められ、これらと血管誘導との関連性が明らかになった（一般試験研究費）。
- 10) オルガネラ標的創薬を指向したミトコンドリアカルシウム取込みの制御機構の解明：遺伝性心筋症の原因遺伝子であるミトコンドリアのカルシウムイオンチャネルのコア因子であるMCUに対し、ゲノム編集技術による構造機能解析を進め、イオン取り込みの制御に必要なアミノ酸残基を同定し、その制御機能における役割を解明した（科学研究費補助金（文部科学省））。
- 11) 膜輸送体の凝集メカニズムの解明：膜タンパク質の凝集メカニズムを明らかにすることを目的とし、特定の膜輸送体に焦点を当て、凝集に関わるアミノ酸残基を特定した（科学研究費補助金（文部科学省））。
- 12) 自己免疫疾患の発症機序の解明と治療薬開発に関する研究：免疫系臓器を標的とした遺伝子治療を指向し、有効性・安全性の評価に用いる疾患モデルの確立を目的とし、関連する文献の調査等を行った（科学研究費補助金（文部科学省））。

2. 核酸医薬品の品質・有効性・安全性に関する研究

- 1) 核酸医薬品のオフターゲット作用の評価法開発と標準化に関する研究として、ヒト肝キメラマウスを用いた肝毒性評価法の妥当性を検証するため、ヒトで肝毒性を誘発すると考えられるアンチセンスを複数設計した。また、自然免疫活性化についてヒトとマウスの種差を検証し、ヒト細胞を用いた評価系の必要性を示した（医療研究開発推進事業費補助金（国研）日本医療研究開発機構）／創薬基盤推進研究事業）。
- 2) 核酸医薬の安全性確保のための評価技術開発に関す

る研究として、スプライシング制御型アンチセンスのオフターゲット効果の評価について、複数種のエクソンアレイを検証し、オフターゲット評価に適したエクソンアレイを特定した(受託研究/創薬基盤推進研究事業)。

- 3) 膜透過性予測に資するオリゴ核酸の細胞内取り込み機構の分子基盤解明に関する研究として、オリゴ核酸の細胞内取り込みに関与する分子を絞り込むため、新たなRNAiスクリーニングを構築・実施した。同定した候補分子のうち、3種について遺伝子破壊細胞株/過剰発現細胞株を樹立し、その性状解析を行った(医療研究開発推進事業費補助金(国研)日本医療研究開発機構)/次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業)。
- 4) アンチセンス医薬品の品質及び安全性評価に関する研究として、個体におけるオフターゲット効果(遺伝子発現抑制)の程度と毒性発現の関連を検証するため、マウスにモデルアンチセンスを投与し、遺伝子発現変動と毒性発現を解析した。また、核酸医薬品の不純物管理の考え方を取り纏めたコンセプトペーパーを発表した(医療研究開発推進事業費補助金(国研)日本医療研究開発機構)/医薬品等規制調和・評価研究事業)。
- 5) 核酸医薬品の細胞内取り込み/細胞内動態に関する分子基盤の解明に関する研究として、複数のアンチセンスを用いて細胞内取り込みに関与する候補分子の絞り込みを行い、アンチセンスの配列によらず共通に機能すると考えられる候補分子群を特定することに成功した(科学研究費補助金(文部科学省))。
- 6) アンチセンス医薬品の毒性回避を目指した新規自然免疫活性化経路の同定と評価法開発に関する研究として、アンチセンスによる自然免疫活性化の新たな評価系(TLR9に依存しない自然免疫活性化経路の評価系)について、評価に適したヒト細胞の候補を複数特定した(科学研究費補助金(文部科学省))。
- 7) デリバリーと安全性を融合した新世代核酸医薬プラットフォームの構築に関する研究として、オフターゲット効果に起因する毒性発現を低減する手法を開発するため、アンチセンスがオフターゲット効果を引き起こす際のRNAの配列ならびに高次構造の法則性を検証した(医療研究開発推進事業費補助金(国研)日本医療研究開発機構)/先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業)。

3. 分子標的薬の有効性・安全性に関する研究

- 1) プロテインノックダウン法の開発と創薬に関する研究では、新規E3リガーゼのリガンドを探索してキ

メラ型タンパク質分解誘導剤に導入し、プロテインノックダウン技術に利用可能なE3リガーゼを拡大した(一般試験研究費)。

- 2) 新たなユビキチンリガーゼをリクルートするプロテインノックダウン法の開発に関する研究では、芳香族炭化水素受容体(AhR)に対するE3リガンドとしてalpha-naphthoflavone等を利用した、細胞性レチノイン酸結合タンパク質(CRABP)を標的とする新たなプロテインノックダウン化合物をデザイン・合成し、これらの化合物がCRABP-1やCRABP-2を分解する活性があることを明らかにした(科学研究費補助金(文部科学省))。
- 3) 難治性がんの特異的に発現するIAPのユビキチンリガーゼ活性を利用した革新的治療薬の開発に関する研究では、核内エピゲノム制御因を標的とした蛋白質分解化合物SNIPERをデザイン・合成し、その活性を評価した。有望なSNIPERに対して、マウス*in vivo*でその活性を評価した(医療研究開発推進事業費補助金(国研)日本医療研究開発機構)/次世代がん医療創生研究事業)。
- 4) 次世代分子標的薬(低分子薬)の安全性確保のための、オフターゲット作用評価法の開発に関する研究では、蛋白質分解医薬品のオフターゲット効果の種差(ヒト-マウス間)をLC/MSで網羅的に評価し、ヒトとマウス間でオフターゲットがほとんど相関しないことを明らかにした(医療研究開発推進事業費補助金(国研)日本医療研究開発機構)/創薬基盤推進研究事業)。
- 5) 次世代型中分子ペプチド医薬品の品質及び安全性確保のための規制要件に関する研究では、ステーブルペプチドの細胞毒性評価を行い、高濃度では一般毒性が見られることが示唆された。また、アミノ酸が数個欠落したペプチド医薬品(不純物)により新たなオフターゲット毒性が生じる可能性があるかの予備検討を行った(医療研究開発推進事業費補助金(国研)日本医療研究開発機構)/医薬品等規制調和・評価研究事業)。
- 6) ケミカルプロテインノックダウン技術の開発と細胞制御に関する研究では、SNIPERテクノロジーの開発と拡充、及びSNIPER等の化合物を利用したユビキチンコード作動機構の解析を行った(科学研究費補助金(文部科学省))。
- 7) がん特異的融合キナーゼタンパク質の安定化機構の解明とこれを標的とした治療薬開発に関する研究では、脱ユビキチン化によるBCR-ABLタンパク質安定化機構について、責任脱ユビキチン化酵素による安定化機構の詳細を解明し、創薬標的としての可能性を検

討した。また、その他のがん特異的融合タンパク質1種類について、その安定化に関わる責任脱ユビキチン化酵素を同定した(科学研究費補助金(文部科学省))。

8) がん特異的な蛋白質分解医薬品の開発に関する研究では、がん特異的ユビキチンリガーゼに結合するリガンドを導入したキメラ化合物を開発し、その活性を評価した(医療研究開発推進事業費補助金(国研)日本医療研究開発機構)／産学連携医療イノベーション創出プログラム)。

4. 診断用医薬品の品質・有効性に関する研究

1) NGSを用いた次世代体外診断用医薬品等の評価手法の在り方に関する研究として、分析学的妥当性の観点から、研究班における「NGSによるバリエーション解析のリコメンデーション案」の取りまとめに協力し胚細胞変異及び体細胞変異に対する具体的な分析学的妥当性評価指標案を取りまとめた。また、分析学的バリデーションに有効な細胞を用いた標準品として開発した、NCCオンコパネル遺伝子の変異を網羅する16細胞株mixに関して、市販のがん遺伝子パネルを用いた評価を行った。(医療研究開発推進事業費補助金((国研)日本医療研究開発機構)／医薬品等規制調和・評価研究事業)。

2) NGSを用いたターゲット発現解析に関する研究として、病理部と共同でFFPEサンプルからの遺伝子傷害性予測遺伝子の発現解析に関する検討を行ない、凍結組織と同様に解析が可能であることがわかった。この成果に関して、論文発表を行った(一般試験研究費)。

3) 分子標的薬の作用に関するプロテオーム解析の有用性検討として、ヒト細胞株での薬剤処理によるタンパク発現変化に関して、ノンラベル定量法による網羅液タンパク質発現解析条件に関する検討を行った。Progenesisソフトウェアを用いてペプチドレベルでの網羅的定量解析が可能であったが、通常測定ではタンパク同定数に関しては課題が残り、同定を主体とした測定法との組み合わせが有効であることがわかった。(医療研究開発推進事業費補助金((国研)日本医療研究開発機構)／創薬基盤推進研究事業)。

4) 都市河川・湖沼への抗生物質拡散と環境微生物生態系への影響を評価する研究においては、中央大学西川教授との共同研究により、ナノポア型シークエンサー(MinION)を用いた検討を進めた。その結果、単離菌の迅速同定と保有する薬剤耐性関連遺伝子の検出が可能となり、薬剤耐性予測法の構築に着手した。

5) EGFR肺がん特異的翻訳産物の機能解析と新規治療法の開発に関する研究では、肺がんで高頻度に起こるEGFR変異に相関して発現が上昇する遺伝子群の解析

を進め、複数の候補タンパクがエクソソーム表面に局在することや糖鎖修飾パターンが変化していること、また、このうちの1つの候補タンパクの発現を抑制するとEGFR変異肺がん細胞の増殖が明らかに遅くなることを発見した(科学研究費補助金(文部科学省))。

医療機器部

部長 薮 島 由 二

概 要

医療機器は、不具合発生時のヒトに対するリスクの大きさに応じてクラスIからIVに分類されている。その一般的名称は4,000件を超えており、30万件以上の多種多様な品目が存在する。医療機器は、市販前後において継続的な改良・改善が行われると共に、安全性・有効性を確保する上で術者の技量に大きな影響を受ける等、医薬品と異なる特性を有している。令和元年12月に公布された改正薬機法では、医療機器をより安全・迅速・効率的に提供するための開発から市販後までの制度改善策の一つとして、革新的医療機器条件付早期承認制度及び先駆け審査指定制度が法制化された。また、適応拡大又は市販後の性能変化を含む改良・改善プロセスを踏まえた効率的な審査システムの導入等、医療機器の特性を踏まえた承認制度も順次施行される。

革新的医療機器条件付早期承認制度が本格的に始動した場合、安全性評価に係る必要最低限の臨床試験の結果をもって承認を与え、市販後調査により有効性・安全性が更に検証される。当然、予期しない不具合等が発生することも予測されることから、革新的医療機器の評価法は市販前非臨床試験のほか、市販後の不具合原因の解明、製品の改良、適正使用指針の策定にも応用できる実験系として構築する必要がある。また、国産医療機器の海外展開に資する国家戦略の一つとして、産官学連携による新規評価法の開発とその国際標準化を推進する重要性も提唱されている。

これらのニーズを踏まえて、令和元年度も引き続き、産官学連携の下に医療機器・医用材料の安全性規格及び性能試験を含む新規評価法の開発と標準化、革新的医療機器の開発及び審査の迅速化に資するガイドラインの策定、医療機器開発支援ネットワーク及び医療機器よろず相談等を介した情報提供、国際標準化支援活動、並びに安全性評価研究から展開した医療機器・医用材料の試験的製造等に関する研究業務を推進した。中でも、医療機器の国内規制と密接に関連する、医療機器の生物学的安全性評価の基本的考え方と試験法ガイダンスを改訂し、

厚生労働省通知（令和2年1月6日付薬生機審発0106第1号）の発出に繋がったことがトピックスの一つとして挙げられる。当該ガイダンスに記載されている刺激性試験、発熱性物質試験、血液適合性試験等には、医療機器部の研究成果が取り込まれている。また、人工知能等の先端技術を利用した医療機器プログラムの薬事規制のあり方に関する研究、化学分析を利用した安全性評価手法の開発、感作性・刺激性試験動物実験代替法の開発と高度化、バイオ界面の水和構造に着目した医用材料*in silico*スクリーニングの開発等に関する研究を推進したと共に、世界的にも初めての試みとなる、疾患動物を利用した医療機器の安全性・有効性評価手法の基本的考え方の構築に着手した。その他、在宅医療機器に関する評価指標案、難治性創傷治療機器の臨床評価に関する評価指標案の策定、並びに医療機器サイバーセキュリティ対策及び小児用医療機器の開発促進に資する研究等も厚生労働省が推進する重要課題に対応した成果である。

人事面では、平成24年度から非常勤職員として研究補助業務に従事してきた比留間瞳氏が令和元年9月30日付けで退職した。長年に渡りご貢献頂いたことに感謝の意を表したい。また、比留間氏の後任として、令和2年1月1日付けで、宮本優子氏が非常勤職員として着任した。靄島ほか10名が第41回日本バイオマテリアル学会大会（令和元年11月26日：筑波）において発表した「化学分析を併用した医用材料の生物学的安全性評価法の開発：新規DSTコンセプトの提案」はハイライト講演賞に選定された。

海外出張は以下のとおりであった。令和元年10月にアーリントン（米国）で開催されたISO/TC 194暫定ワーキンググループ（WG）会議に宮島、加藤が出席し、医療機器の生物学的評価手法に関する国際標準化文書策定に参画した。宮島は、引き続き、アーリントンで開催されたAAMI Autumn Sterilization Standards Weekに出席し、再使用可能な医療機器の清浄性許容基準値の標準化に係る議論に参加した。令和元年10月に Lund（スウェーデン）で開催されたISO/TC 150総会に中岡、岡本、迫田が出席し、外科用インプラントに関する国際標準化文書策定に参画した。迫田は、令和2年2月にフェニックス（米国）で開催されたORS 2020 Annual Meetingに参加し、人工関節摺動面材料の新規デラミネーション試験法に関する研究発表を行った。

業務成績

1. 国際標準化活動

ISO/TC 106（歯科材料）国内委員会、ISO/TC 150（外科用インプラント）国内委員会、ISO/TC 194（医療機器の生物学的評価）国内委員会、ISO/TC 210（医療機器

の品質管理と関連する一般事項）国内委員会、ISO/TC 261（積層造形）国内委員会、国際電気標準会議（IEC）/TC 62（医用電気機器）国内委員会及び関連SC国内委員会等に参加し、国内における医療機器の標準化作業に関する業務を行った。ISO/TC 194では国内委員会を運営したと共に、ISO/TC 150国内委員会では、日本が幹事国を務めるISO/TC 150/SC 7（再生医療機器）の運営及び業務も行った。なお、ISO/TC 276（再生医療等製品）にも、省庁関係者の一人として参画した。

2. 国内規格・基準

工業団体が作成した5件のJIS原案（制定1，改訂4）、2件の医療機器承認基準原案（改訂2）及び41件の医療機器認証基準原案（制定23，改訂18）について国際規格との整合性評価を行った。（医薬品審査等業務庁費）

ISO/TC 194国内委員会内に設立した国内ガイダンス改訂準備特別作業班において、上述の厚生労働省通知（令和2年1月6日付薬生機審発0106第1号）の発出に至る作業を取りまとめた。また、当該通知の理解を深めるために質疑応答集として別途発出された通知（令和2年1月6日付薬生機審発0106第4号）の原案を作成した日本医療機器産業連合会「ISO 10993-1国内ガイダンス改訂業界対応WG」に参画した。

医療機器部が事務局を務めた次世代医用機器・再生医療等製品評価指標作成事業及び再製造単回使用医療機器（SUD）基準策定事業において作成した評価指標（5件）及びガイドラインが、それぞれ令和元年5月23日付薬生機審発0523第2号通知、令和元年6月17日付事務連絡として発出された。

3. シンポジウム及び学術集会等の開催

令和元年11月11日に「生体由来材料を利用した組織再建技術の最前線」をテーマとした第17回医療機器フォーラムを開催した。ヒト又はウシ、ブタ等の異種動物の組織を脱細胞化、凍結乾燥等の手法により加工した材料は、既存品と比較してより優れた創傷治癒促進効果又は組織再構築等の性能を有するため、革新的医療機器の基盤材料として期待されており、製品化を目指した開発研究が活発に進められている。当該フォーラムでは、新たな生体由来材料を利用した医療機器を巡る現状と課題を産官学の関係者全員で共有した。令和元年9月6、7日に開催された第9回レギュラトリーサイエンス学会学術大会において、「医療機器の生物学的安全性評価に関する国内外動向の最前線」に係るシンポジウムを開催した。また、COVID-19対応のため中止されたが、令和2年3月25-28日開催予定であった日本薬学会第140年会では、「薬剤投与に使用するプラスチック製医療機器の破

損事例と対応策」をテーマとしたシンポジウムを企画した。

上述の厚生労働省通知（令和2年1月6日付薬生機審発0106第1号）の適切な運用を図ることを目的として、業界向け及び登録認証向け説明会をそれぞれ令和2年1月22日（国立衛研）、令和2年1月23日（PMDA）に開催した。

医療機器ホームページ上に「医療機器よろず相談窓口」を開設し、医療機器開発支援ネットワークを介した相談案件を含めて総計20件（面談18、メール回答2）の相談に応じた。令和元年11月12-14日に開催された第57回日本人工臓器学会大会においても、学会及び日本医療研究開発機構と連携して、医療機器開発よろず相談室を開設した。

4. 大学等との連携

大阪大学大学院薬学研究科、早稲田大学理工学術院、神奈川県立保健福祉大学と連携し、講義等を通じて学生の指導を行った。中岡及び植松は、副主任として国立保健医療科学院薬事衛生管理研修の運営に携わった。

研究業績

I. 医療機器の規制環境と国際標準化推進支援体制の整備に関する研究

I-1 国際標準化を支援する体制構築に関する研究：これまで行ってきた国際標準化戦略窓口活動を継続し、医療機器及び再生医療等製品関連の国際標準化動向を調査し取りまとめた。その成果を医療機器部ホームページを介して一般に発信すると共に、産学を対象とした啓発活動の一環として、講演を5回実施した。また、アジア連携体制の構築を進めるため、アジア諸国のキーメンバーとWeb会議等で継続的な意見交換を行った。（医療研究開発推進事業費補助金）

I-2 生物学的安全性試験用新規標準材料の開発と標準化に関する研究：試作品の溶出試験を行い、化学物質の処方をも最適化した。また、陽性対照材料としての基本性能を検証した後、再現性・頑健性評価に係る国内ラウンドロビンテストを開始した。（医療研究開発推進事業費補助金）

I-3 医療機器の化学的特性評価に係る疑似溶媒組成の検証と標準化に関する研究：昨年度から引き続き、モデル材料として選択したDiethylhexyl phthalate (DEHP) 含有ポリ塩化ビニルからの可塑剤溶出挙動をGC-MS/MSを用いて評価することにより、各溶媒による抽出条件毎に最適な代替溶媒組成（エタノール濃度）を決定した。脂溶性であるDEHPを指標とした評価は完了したため、両親媒性化合物を対象とした評

価を開始した。（医療研究開発推進事業費補助金）

I-4 ISO 10993を反映した国内ガイダンス改訂版の周知活動：医療機器規制に大きく影響する規格の一つであるISO 10993シリーズ（生物学的安全性評価）を反映した国内ガイダンス改訂版の周知活動として、業界向け及び登録認証機関向け説明会を開催した。（医療研究開発推進事業費補助金）

I-5 コンタクトレンズ原材料の安全性・同等性評価に関する研究：毒性学的懸念の閾値（TTC）及び皮膚感作性閾値（DST）の概念に基づく安全性評価に利用可能な戦略的分析パッケージの性能検証に係る基本データを収集したと共に、化学分析を併用した生物学的安全性評価の考え方として、ISO/TC 194/WG 15に情報提供した。（医療研究開発推進事業費補助金）

I-6 整形インプラント材料の新規デラミネーション試験法の性能検証と標準化に関する研究：デラミネーション試験の国内ラウンドロビンテストを実施した結果、いずれの機関でも同様の結果が得られることが判明した。ISO/TC 150国際会議で、提案説明を行った。（医療研究開発推進事業費補助金）

I-7 再構築ヒト培養皮膚モデルを利用した刺激性試験動物実験代替法における新規炎症性マーカーの性能検証と標準化に関する研究：種々の濃度の刺激性物質（5種類）を検体として、再構築ヒト培養皮膚（RhE）モデルを使用した*in vitro*皮膚刺激性試験を実施した。また、動物試験における至適濃度を決定するために用量設定試験を行い、3物質に関しては皮膚一次刺激性試験の適用濃度を決定した。（医療研究開発推進事業費補助金）

II. 医療機器の安全性・有効性評価における非臨床試験の高度化に関する研究

II-1 疾患動物を利用した医療機器の安全性・有効性評価の基本的考え方の策定に関する研究：産官学連携の下に検討班を設立し、がん等を自然発症した疾患動物（ペット）を利用した医療機器の安全性・有効性評価に関する基本的考え方の策定へ向けた議論を開始した。（医療研究開発推進事業費補助金）

II-2 感作性試験動物実験代替法の開発に関する研究：医用材料の感作性を反映する評価マーカーの選定及び判断基準の設定について検討する一環として、非極性溶媒に溶解した感作性物質をRhEモデルに曝露した際のIL-18産生挙動を評価した結果、暴露濃度に依存した細胞毒性及びIL-18産生の増加が観察された。（医療研究開発推進事業費補助金）

Ⅲ. 人工知能等の先端技術を利用した医療機器プログラムの薬事規制のあり方に関する研究

Ⅲ-1 人工知能等の先端技術を利用した医療機器プログラムの薬事規制のあり方に関する研究：業界関係者と連携して人工知能技術等を利用した医療機器プログラムにおける薬事上の課題を抽出するための調査を行い、その中の一課題に対する解決策の素案を作成した。当該素案の内容を精査するため、有識者から構成される検討会を2回開催した。また、次世代事業で作成した人工知能技術を利用した医用画像診断支援システムに関する評価指標の英訳版を作成し、一般に公開した。(医療研究開発推進事業費補助金)

Ⅳ. 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標等に関する研究

Ⅳ-1 在宅医療用医療機器の評価指標に関する研究：昨年度の調査研究及び検討結果に基づいて、在宅医療機器に関する評価指標案を作成した。(医薬品審査等業務庁費)

Ⅳ-2 再製造SUD基準策定に関する研究：使用済みの単回使用医療機器(SUD)の再製造時の品質、有効性、安全性の確保を図る一環として、回収方法、分解・組み立て等に関する基本的考え方を取りまとめた。(医薬品審査等業務庁費)

Ⅳ-3 難治性創傷治療機器の臨床評価指標に関する研究：難治性創傷治療を巡る国内外の状況を調査すると共に、当該治療用医療機器の治験において必要となる臨床評価項目に関する評価指標案を作成した。(医薬品審査等業務庁費)

Ⅳ-4 麻酔支援装置の評価指標に関する研究：臨床医及び専門家から構成されるWGを設立し、麻酔科医の不足等、近年のニーズに応える一つの手段として開発が進んでいる麻酔支援装置を対象とした調査研究及び討議を実施し、その臨床評価に必要な留意点を取りまとめた。(医薬品審査等業務庁費)

Ⅳ-5 医療機器のサイバーセキュリティ対策に関する研究：サイバーセキュリティ対策に係る各国の規制状況を調査したと共に、国際医療機器規制当局フォーラム(IMDRF)ガイダンスと国内規制の差分析等を行った。(医薬品審査等業務庁費)

Ⅳ-6 小児用医療機器の開発促進に関する研究：学会及びPMDAと連携の下、小児先天性心疾患に対するステントを使用したインターベンション治療のレジストリを解析し、当該機器の開発促進に役立つ提言を取りまとめた。(医薬品審査等業務庁費)

Ⅴ. 革新的医療機器等の国際標準獲得推進に関する研究

Ⅴ-1 革新的医療機器の先進的非臨床試験法に関する研究：名古屋大学が推進するFEMを用いた整形インプラントの耐久性評価法に関する国際標準化作業を支援した。(医薬品等審査迅速化事業費補助金)

Ⅵ. 医療機器の規格・基準等原案作成及び国際標準化に関する研究

Ⅵ-1 JIS規格及び適合性認証基準等原案作成に関する研究：令和元年度JIS規格及び適合性認証基準等原案作成事業を実施したと共に、各種JIS原案作成委員会及び医療機器承認基準等原案検討委員会に参画することにより、総計48件の規格を作成した(医薬品審査等業務庁費)

Ⅵ-2 AI技術を用いた手術支援システムの基盤を確立するための研究：原案作成委員会及び検討委員会における議論を通じて、スマート治療室(SCOT)に接続する医療機器(医療機器プログラムを含む)の薬事規制の在り方に係る考え方を取りまとめた。(厚生労働科学研究費補助金)

Ⅶ. 医用材料等の生体適合性評価に関する研究

Ⅶ-1 ドナー細胞の免疫反応に着目した安全性評価に関する研究：多指症軟骨組織由来細胞のT細胞の増殖抑制効果を支配する分子を探索した結果、がんの免疫回避に関与するPD-L1の発現が有意に上昇することが確認された。(医療研究開発推進事業費補助金)

Ⅶ-2 組織再生を促進する新規機能性医用材料の創製に関する研究：これまでのアプタマー材料とは異なる、新規RNAアプタマー固定化材料の性能を評価するため、アプタマーのデザインと性能検証を実施した。(一般試験研究費)

Ⅶ-3 バイオ界面の水和構造に着目した医用材料*in silico*スクリーニング法の開発：各温度条件下における水分子同士の動径分布関数を検討することにより、水分子の挙動を分類できることが示唆された。(文部科学省科学研究費補助金)

Ⅶ-4 ソフトコンタクトレンズの新規安全性評価法の開発に関する研究：新規細胞毒性試験の構築については、ゲル重層法を改良し、コロニー形成法と同等の感度が見出された。また、振子式摩擦測定装置を用いた摩擦特性評価により、カラーコンタクトレンズ中の色素位置が摩擦係数に影響を及ぼす可能性があることが確認された。(一般試験研究費)

Ⅷ. 医療機器・医用材料の耐久性・疲労・寿命に関する研究

Ⅷ-1 医用材料の生体内劣化に対する臨床的対策の構築：コレステロールエステルのヘキサソール溶液を用いることにより、脂質劣化を再現できる可能性が見出された。抜去した人工股関節の摺動面における表面軟化は、浸入した脂質を除去しても一部残存することが確認された。（文部科学省科学研究費補助金）

Ⅸ. 医療機器の性能評価に関する研究

Ⅸ-1 フローダイバーターの省資源非臨床評価システムの構築：フローダイバーター留置前後の3D血管画像を構築し、形状変化を確認した結果、血管形状は大きく変化しないことが明らかとなった。また、3次元積層装置を用いた血管モデルの作製条件について検討した。（文部科学省科学研究費補助金）

Ⅸ-2 胸腹部外科手術におけるナビゲーションシステムの開発に関する研究：システムの有効性を評価するため、蓄積したデータの数値解析を行い、統計学的に検討した。（一般試験研究費）

Ⅸ-3 補助循環用血液ポンプ使用時の末梢血管評価のための非臨床評価法の開発：ステレオカメラを用いたアプリケーションにより、小葉境界の交点を特徴点として呼吸に伴う肺表面を計測した結果、一定の周期で繰り返す肺境界網の動きを捉えることができた。（一般試験研究費）

Ⅸ-4 脳血管内手術時の医師の手技及び視線情報のデータベース化：脳動脈瘤の病態モデルを用いたコイル留置術を実施し、手技に熟練した医師と初心者との視線の特徴の違いを明らかにした。（医療研究開発推進事業費補助金・一般試験研究費）

生活衛生化学部

部 長 五十嵐 良 明

概 要

生活衛生化学部は、生活環境中に存在する有害化学物質による国民の健康被害を防止し、安全な生活環境の維持、向上を図るため、室内空気、大気、上水、環境水に含まれる環境汚染物質及び自然派生物質、化粧品・医薬部外品及びそれらの原料、及び家庭用品に含まれる有害物質に関する試験及び検査並びにこれら規格及び基準策定に必要な研究を行っている。

室内空気関連では、平成31年1月17日に室内濃度指針値が改定されたフタル酸ジ-n-ブチル、フタル酸ジ-2-エ

チルヘキシルについて、全国26機関の地方衛生研究所の協力のもと全国実態調査を実施した。さらに、研究開発した室内空气中フタル酸エステル類の標準試験法について、国内・国際規格化を推進した。

化粧品・医薬部外品関連では、昨年度に続き医薬部外品原料規格の一部改正を行い、通知発出に協力した。また、医薬部外品原料規格の大改正の素案を完成させた。研究面では、引き続き、化粧品・医薬部外品中の微量不純物の分析法の開発やタンパク質性成分の安全性確保に資する研究を行った。

水道水関連では、「水質基準に関する省令の規定に基づき厚生労働大臣が定める方法」に、当部が中心となって開発及び妥当性評価を行った塩素酸、亜塩素酸等の陰イオン類の一斉分析方法が、また「水質管理目標設定項目の検査方法」に、ペルフルオロオクタンスルホン酸（PFOS）、パーフルオロオクタン酸（PFOA）及び関連化合物の一斉分析方法が新たに収載され、告示及び通知発出に貢献した。

家庭用品関連では、平成29年度より引き続き厚生労働行政推進調査事業として「有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律（有害物質含有家庭用品規制法）」における有害物質の基準と試験法の改正に向けた研究を、地方衛生研究所と協力して実施している。さらに、令和元年度より同じく厚生労働行政推進調査事業として、有害物質含有家庭用品規制法における有害物質の指定方法のあり方に関する研究を開始した。そのほか、家庭用品中の有害物質の健康被害や使用実態状況等について、厚生労働省担当局に情報提供した。また、皮膚科医より接触皮膚炎症例の原因究明依頼があり対応した。

人事面では、引き続き、西村哲治氏（帝京平成大学薬学部）、鹿庭正昭氏（元国立医薬品食品衛生研究所）、手島玲子氏（岡山理科大学）、神野透人氏（名城大学薬学部）、香川聡子氏（横浜薬科大学）、及び伊佐間和郎氏（帝京平成大学薬学部）を客員研究員として受け入れた。

海外出張は以下のとおりであった。酒井信夫室長は、ISO/TC 146/SC 6国際会議（令和元年10月、ドイツ・ザンクト・アウグスティン）に出席し、我が国の室内空气中フタル酸エステル類の測定法について国際規格化を提案した。小林憲弘室長は、パーフルオロアルキル化合物（PFAS）の環境影響リスク評価会議（令和元年8月、米国・ダーラム）に出席し、PFASの分析方法及び曝露評価に関する情報を収集した。第40回環境毒性化学会北米年会（令和元年11月、カナダ・トロント）に参加し、水質スクリーニング分析法に関する研究報告を行った。リスク研究学会2019年会（令和元年12月、アメリカ・アーリントン郡）に参加し、環境水中のヒト用医薬品の全国モニタリングに関する調査報告を行った。工業用ナ

ノ材料作業部会（令和元年12月、フランス・ブローニュ＝ビヤンクール市）に出席し、ナノマテリアル評価文書の作成状況等に関する情報を共有した。

受賞関連では、田原麻衣子主任研究官が、2019年室内環境学会学術大会において大会長奨励賞（優秀ポスター賞）を、小林憲弘室長らが環境科学会誌に投稿した論文「水道水中のグルホシネート・グリホサート・AMPAのLC/MS/MS一斉分析法の妥当性評価」が2019年度環境科学会論文賞を受賞した。

業務成績

1. 室内空気関係

- 1) 国内で流通する寝具類（マットレス製品）について、JASO M 902に基づく放散試験を実施し、揮発性有機化合物（VOC）放散量を定量的に評価した。（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室）
- 2) 室内空気汚染の全国実態調査を地方衛生研究所（26機関）と共同で行い、一般居住住宅（123軒）におけるフタル酸エステル類の汚染状況を明らかにした。（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室）
- 3) 東京都内3カ所（霞ヶ関、新宿御苑、北の丸公園）の国設自動車排出ガス測定局において、二酸化硫黄、窒素酸化物、オキシダント、一酸化炭素、炭化水素、浮遊粒子状物質及びPM 2.5の常時監視を実施した。（環境省水・大気環境局自動車環境対策課）

2. 化粧品・医薬部外品関係

- 1) 医薬品等一斉監視指導に係わる試験検査として、防腐剤イソプロピルメチルフェノールの配合表示記載及び配合制限量が守られているかどうか調査した。（厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課）
- 2) 医薬部外品原料の規格に関する調査：医薬部外品原料規格の改正に関して、化学構造式や基原生物の学名等について調査を行うとともに検討連絡会議の審議運営に協力した。9月の一部改正に貢献し、更に大幅改正の素案を完成させた。（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課）

3. 水道水関係

- 1) 2020年4月の検査方法改正のために、塩素酸、亜塩素酸等の陰イオン類のLC-MS/MSによる検査法を確立した。また、12機関によるバリデーション試験を実施し、その結果を踏まえて告示法及び通知法を設定した。（厚生労働省医薬・生活衛生局水道課）
- 2) 登録検査機関213機関、水道事業者168機関、衛生研

究所等40機関に対し、臭素酸及びトリクロロエチレンの2項目について統一試料を用いた精度管理調査を実施し、水道水質検査の分析技術の向上と信頼性確保のための改善点について提言を行った。（厚生労働省医薬・生活衛生局水道課）

- 3) PFOS, PFOA及び関連化合物の水道水質検査方法を確立した。また、16機関によるバリデーション試験を実施し、その結果を踏まえて通知法を設定した。妥当性が確認された検査方法を用いて上水・水道原水32試料の実態調査を行った。（厚生労働省医薬・生活衛生局水道課）

4. 家庭用品関係

- 1) 家庭用品に抗菌剤として使用される第四級アンモニウム塩について、毒性情報及び曝露情報を収集した。（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室）
- 2) 家庭用芳香、脱臭、消臭剤等に使用される化学物質について、諸外国における規制状況等を調査した。（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室）
- 3) メガネフレーム及びメガネ先セル中の染料及び紫外線吸収剤の実態調査並びにクロロプレンゴム製の家庭用品中のロジン関連化合物の実態調査及び人工汗への溶出試験を実施した。一定の頻度で皮膚障害の原因物質として報告されている化粧品等に使用される化合物から、家庭用品に使用される可能性のある化合物をリスト化した。（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室）
- 4) 化学的健康被害症例対応システム相談員及び独立行政法人国民生活センター商品テスト分析・評価委員会に協力した。

研究業績

1. 室内空気中化学物質の試験法及び安全性評価に関する研究

- 1) 室内濃度指針値が策定されている化学物質について、代替物質の使用状況等に関する情報を収集した。（一般試験研究費）
- 2) 室内濃度指針値が定められている準揮発性有機化合物（SVOCs）であるフタル酸エステル類について加熱脱離法を確立し、VOCsについては測定マニュアルを改訂した。定常型放散源としてカーテン製品を選定し、室内濃度指針値見直し検討化合物の定量分析を行った。瞬時放散型製品として水性塗料及びワックスを選定し、フタル酸エステル類及び2-エチル-1-ヘキサノールを生成する可能性のある可塑剤類等23種類の

化合物を対象に、製品中の含有量調査を行った。(厚生労働行政推進調査事業費補助金)

2. 化粧品・医薬部外品の試験法及び安全性評価に関する研究

1) 化粧品・医薬部外品の試験法に関する研究

(1) 化粧品成分の分析法に関する調査：メチルイソチアゾリノン及びメチルクロロイソチアゾリノン、イソプロピルメチルフェノール及び、パラベン類6種について、HPLCによる分析法の開発を行った。分析条件及び前処理条件を検討し、採用した試験法の妥当性評価を行い、良好な結果を得た。(医薬品審査等業務庁費)

(2) 医薬部外品及び化粧品に配合される成分によるアレルギー発症の防止に関する研究：欧米の食物タンパク質由来成分のアレルギー性に関わる基準・規格試験法、及びメーカーが公表する原料規格を調査した。一部成分について食物アレルギー簡易検査キットを用いた検査、及びSEC以外の方法での分子量測定を行った。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

(3) 化粧品・医薬部外品中の微量不純物等の試験法及び規格設定に関する研究：ホルムアルデヒドについて各分野の試験法を調査した結果、アセチルアセトン法とDNPH誘導体化HPLC法が一般的であった。ホルムアルデヒドのDNPH誘導体化条件について検討した。ISO/CD 21392のインターラボ試験におけるSb不良の原因は、分解容器へのSbの吸着が試料により起こることを明らかにした。先行研究の分解条件を用いた、市販化粧品中微量金属類の含有実態調査を拡充した。化粧品原料について医薬部外品原料規格2006の重金属試験法と先行研究との比較評価の予備的検討を行った。化粧品中の残留溶媒を分析する方法として、試料をジメチルホルムアミドに溶解又は分散させてヘッドスペースGC法を行う方法により、良好な添加回収率が得られた。更に製品に適用して実態調査を行った。法定色素中の特定芳香族アミン類分析法について、珪藻土カラムによる抽出とポリエチレングリコール共注入法による改良試験法を開発した。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

2) 化粧品・医薬部外品の安全性評価に関する研究

(1) 医薬部外品成分の白斑誘導能の評価体系に関する研究：SH基含有ペプチドを共存させて4-置換フェノールのチロシナーゼによる酸化を行わせたとき、4位の置換基の構造により反応性及び生成物の構造に明らかな違いが見られたが、オルトキノンへの酸

化とSH基との結合という機構は共通していた。(厚生労働行政推進調査事業費補助金)

(2) 医薬品等の原材料等に使用されるアレルギー物質の情報提供のあり方の研究：アレルギー物質を含む可能性がある医薬品添加剤について、製造者からの情報を収集した。医薬品等に含まれる食物アレルギー原因物質に関する諸外国の規制状況及び症例について調査した。特定原材料に由来する化粧品成分について名称と原材料名の関係を調査した。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

3. 水道水質の検査方法及び安全性評価に関する研究

1) 災害・事故における異常検知と影響予測手法の開発：過去に水質汚染事故の原因となった物質情報を整理し、汚染事故が発生した際に迅速に検査を行うことを可能とするため、簡易分析法及びスクリーニング分析条件に関する検討を行った。(独立行政法人環境再生保全機構環境研究総合推進費補助金)

2) 化学物質等の検出状況を踏まえた水道水質管理のための総合研究：2019年の春季～夏季にかけて全国の河川水及び水道原水試料を採取し、GC-MSスクリーニング分析法による測定によって検査対象とした176農薬の存在実態について調査した。(厚生労働科学研究費補助金)

3) ヒト用医薬品の環境影響評価のための環境影響試験の実施と構造活性相関手法を用いた予測システムの開発に関する研究：年間を通じて全国の河川水及び下水処理場放流水試料を採取し、本研究で確立したLC-MS/MS一斉分析法を用いて111医薬品の検出率及び検出濃度について調査した。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

4. 家庭用品に含まれる化学物質の試験法及び安全性に関する研究

1) 家庭用品に含まれる化学物質の分析化学的研究

(1) 家庭用品に使用される化学物質の分析法に関する研究：メガネフレーム等に使用された染料及び紫外線吸収剤計5化合物、並びにクロロプレンゴム製手袋等の家庭用品に含まれるアビエチン酸及びその類縁体計7化合物について、GC-MS/MSによる分析法を開発した。(家庭用品等試験検査費)

(2) 家庭用品規制法における試験法に関する研究：家庭用品規制法にて規制されている家庭用エアゾル製品中の3種類の溶剤(メタノール、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン)の改正試験法について、7機関による妥当性評価試験を実施した。洗浄剤についてイオンクロマトグラフを用いた確認試験

法を開発した。(厚生労働行政推進調査事業費)

- 2) 家庭用品に含まれる化学物質の安全性に関する研究
- (1) 芳香, 脱臭, 消臭剤等に使用される抗菌・防腐剤に関する研究: 家庭用芳香, 脱臭, 消臭剤等に使用されるベンザルコニウムクロリド及びジデシルジメチルアンモニウムクロリドについて, 吸入曝露による健康リスク評価を実施した。(家庭用品等試験検査費)
 - (2) 皮膚障害防止に向けた家庭用品中の化学物質の実態に関する調査: クロロプレン製家庭用品に含まれるロジン関連化合物について, 人工汗への溶出試験を実施し, その実態を調査した。(家庭用品等試験検査費)
 - (3) 家庭用品規制法における基準に関する研究: 家庭用の洗浄剤について, 酸・アルカリに関する諸外国の規制状況を調査した。欧州で規制され我が国では未規制の繊維製品中の発がん性染料について, 実態調査を行った。(厚生労働行政推進調査事業費)
 - (4) 家庭用品規制法における有害物質の指定方法のあり方に関する研究: 欧州及び米国等における家庭用品の定義, 規制有害物質の種類及び規制根拠等について調査した。家庭用品中の化学物質の曝露情報として, 化審法の一般化学物質について生産量及び用途に関する情報源及びその有用性を調査するとともに, 各種曝露シナリオに関する情報を収集した。(厚生労働行政推進調査事業費)
 - (5) 接触皮膚炎の要因物質の探索: 持続陽圧呼吸法用マスク並びに生理用品によると考えられる接触皮膚炎について, 医師より要因物質の探索依頼があり, GC-MS等を用いて当該製品を分析し, 得られた情報を医師に提供した。(一般試験研究費)

5. 生活環境化学物質の安全性評価に関する研究

- (1) 次世代医薬品の効率的実用化推進のための品質評価技術基盤の開発: シスプラチン, テガフル, エトボシドの3種の抗がん剤のオゾン処理による分解速度についてLC-MS/MSにより明らかにするとともに, 分解生成物のピークのMSスペクトルパターンから分解生成物を推定した。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)
- (2) ナノマテリアル曝露による慢性及び遅発毒性評価手法の開発に関する研究: 多層カーボンナノチューブの気管内投与試験で投与する試料の調製及び粒径分布の測定を行った。(厚生労働科学研究費補助金)

食品部

部長 穂山 浩

概要

食品部では食品中の残留物質, 有害物質等の試験検査及びその信頼性確保, 及びそれらの摂取量推定に係わる研究, 並びに生化学的試験研究を通して, 食品の品質, 安全性に関する研究を行っている。第一室では, 食品中の残留農薬, 動物用医薬品, 飼料添加物の分析法に関する調査研究, 第二室では, 放射線照射食品の検知法開発, 食品中の放射性物質調査及び食品中のダイオキシン類等の難分解性有害物質に関する調査研究, 第三室では, 健康食品の安全性に関する研究, 食品中の天然有害物及び異物に関する研究, 第四室では, 食品中の重金属・有害元素に関する研究及び食品中の有害物質の摂取量の推定に必要な研究を行っている。令和元年度に緊急増設された第五室は, 放射性物質等の規制に係わる輸出拡大に向けた食品安全対策に必要な研究を行っている。研究の実施には, 全国の地方衛生研究所や食品衛生登録検査機関から多大な協力を頂いている。平成23年度からは福島第一原発事故による食品の放射性物質汚染に対応する業務を開始し, 令和元年度にも継続して実施した。人事面では, 令和元年7月26日付で, 輸出拡大に向けた食品安全体制の強化のため第五室が緊急増設され, 同日付で中村公亮博士が第五室長に生化学部第二室長から異動となった。令和元年11月1日付で任期付研究員として岡本悠佑博士が採用された。また令和2年4月1日付で任期付研究員として山崎由貴博士が採用された。令和元年12月31日付で今村正隆任期付研究員が退職し, 公益社団法人日本アイソトープ協会に転出した。令和元年6月30日付で非常勤短時間職員の林美和氏が退職した。令和元年7月1日付で浅井麻弓氏を非常勤職員として採用した。派遣職員の採用・退職は以下の通りである。令和2年3月31日付で谷泉美氏が退職した。令和2年4月1日付で北山育子氏を, 令和元年9月1日付で難波樹音氏を, 令和元年10月28日付で笠松淳子氏を採用した。また昨年度に引き続き, 令和2年4月1日付で松山大学薬学部の天倉吉章教授, 立命館大学薬学部の井之上浩一教授, 日本大学薬学部の張替直輝教授を客員研究員として, 慶應義塾大学薬学部の植草義徳助教, 日本大学薬学部の在間一将助教を協力研究員として受け入れた。令和2年3月31日付で東京農業大学応用生物科学部の塩野弘二協力研究員は退所した。

令和元年度に, 穂山は大阪大学大学院薬学研究科の招聘教授, 東京農工大学工学部の客員教授, 千葉大学客員

教授，東京大学農学部の特任講師，立命館大学薬学部の非常勤講師に就任した。また，根本了室長は千葉県立保健医療大学の非常勤講師，田口貴章室長は武蔵野大学薬学研究所の客員准教授，鈴木美成室長は島根大学生物資源学部の非常勤講師に就任した。また，鍋師裕美主任研究官は大阪大学大学院薬学研究科の招聘准教授，徳島大学薬学部の非常勤講師として就任した。

海外出張としては，菊池博之主任研究官は，133rd AOAC Annual Meeting & Expositionにおける研究発表のため米国・デンバーに出張した（令和元年9月8日～13日）。穂山，堤智昭室長及び田口貴章室長は，9th International Symposium on Recent Advances in Food Analysis (RAFA2019)における研究発表のためチェコ共和国・プラハに出張した（令和元年11月4日～9日）。

穂山は，公益社団法人日本食品衛生学会の令和2年度日本食品衛生学会賞を受賞した（令和2年2月理事会決定）。根本了室長は，公益社団法人日本食品衛生学会の令和元年度日本食品衛生学会学術貢献賞を受賞した。菊池博之主任研究官は，日本食品化学学会の第22回日本食品化学学会奨励賞及び第15回日本食品化学学会論文賞を受賞した（令和2年3月理事会決定）。鍋師裕美主任研究官は，食品衛生学雑誌第60巻論文賞を受賞した（令和2年2月理事会決定）。

業務成績

1. 食品中の残留農薬等公示試験法を審議する残留農薬等試験法開発事業評価会議において，デキサメタゾン及びベタメタゾン告示試験法（畜産物）等新規15試験法及びアミトロール試験法（農産物）等継続15試験法について審議され，審議が終了した試験法のうち12試験法が告示又は通知された。
2. 令和元年度に告示又は通知されたアミトロール試験法（農産物）等農薬関連10試験法及びクロルプロマジン告示試験法等動物用医薬品関連2試験法の告示又は通知試験法案を作成した。
3. 令和元年6月21日厚生労働省報道発表資料「食品中の放射性物質の調査結果（平成30年9・10月調査分）」文章作成に協力した。
4. 令和元年12月13日厚生労働省報道発表資料「食品中の放射性物質の調査結果（平成31年2・3月調査分）」文章作成に協力した。
5. 食品衛生法等の一部を改正する法律（平成30年法律第46号）第8条「食品衛生上の危害の発生を防止する見地から特別の注意を必要とする成分又は物であって，厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて指定したもの（「指定成分等」という。）を含む食品」（「指定成分等含有食品」という。）の告示用Good

Manufacturing Practice (GMP) 素案が，薬事食品衛生審議会食品衛生分科会新開発食品調査部会の資料として提出された。

6. 食品等試験検査（食品中の残留農薬等に関する普及啓発資料等作成業務）のため，残留農薬に関する普及啓発用パンフレットの作成ならびに残留農薬データベースの構築を行った。

研究業績

1. 一斉試験法への適用検討（食品等試験検査費）

- 1) LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅰ（農産物）通知試験法への適用性を，新たに基準値が設定された農薬等20化合物を対象に検討した。
- 2) LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅲ（畜産物）通知試験法への適用性を，新たに基準値が設定された農薬等21化合物を対象に検討した。

2. 残留農薬等の個別試験法の開発（食品等試験検査費）

- 1) アセトクロール試験法（農産物）の開発
農薬アセトクロールについて，アセトクロール及び代謝物（EMA，HEMA及び塩基性条件下でEMA及びHEMAに変換される代謝物）を対象として，LC-MS/MSを用いた農産物中の試験法を開発した。
- 2) グルホシネート試験法（農産物）の開発
農薬グルホシネート並びに代謝物*N*-アセチルグルホシネート及び3-メチルホスフィニコプロピオン酸について，LC-MS/MSを用いた農産物中の試験法を開発した。
- 3) グリホサート試験法（農産物）の開発
農薬グリホサートを対象とした試験法開発のため，抽出精製の検討を行った。
- 4) スピロジクロフェン試験法（畜産物）の追加検討
農薬スピロジクロフェンについて，公定試験法として採用するに当たり検討が不足している項目に関して，追加検討を実施した。
- 5) チアムリン試験法（畜産物）の開発
動物用医薬品チアムリンについて，チアムリン及び8-*a*-ヒドロキシムチリン（加水分解により8-*a*-ヒドロキシムチリンに変換される代謝物を含む）を対象として，LC-MS/MSを用いた畜産物中の試験法を開発した。
- 6) フラボフォスフォリボール試験法（畜産物）の開発
動物用医薬品フラボフォスフォリボールについて，主成分であるモエノマイシンAを対象として，LC-MS/MSを用いた畜産物中の試験法を開発した。

3. 食品中の残留農薬試験法開発（食品等試験検査費）

- 1) 農産物中のフルエンズルホン等4品目の個別試験法開発を地方衛生研究所及び食品衛生登録検査機関と協力して実施した。
- 2) 畜水産物中のキンクロラック等4品目の個別試験法開発を地方衛生研究所及び大学と協力して実施した。
- 3) 開発した「LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅱ（農産物）改良法（40化合物，10食品）」の妥当性評価試験を地方衛生研究所と協力して実施した。

4. 食品中の残留動物用医薬品試験法開発（食品等試験検査費）

- 1) 畜水産物を対象としたガミスロマイシン等4品目の個別試験法の開発を地方衛生研究所，大学及び食品衛生登録検査機関と協力して実施した。
- 2) 開発した「GC/MS及びLC/MSによる農薬等の系統試験法（畜水産物）改良法」のGC-MS/MS法（通知案別表1の化合物：20化合物，9食品），LC-MS/MS法（通知案別表2の化合物：20化合物，9食品）及びLC-MS/MS法（通知案別表3の化合物：20化合物，9食品）の3試験法の妥当性評価試験を地方衛生研究所及び食品衛生登録検査機関と協力して実施した。

5. 試験法の英訳（食品等試験検査費）

フィプロニル試験法（畜産物），イオドスルフロメチル試験法，ジチオカルバメート試験法，デキサメタゾン及びベタメタゾン告示試験法，部会配布資料等の英訳版を作成した。

6. ヘリウム供給不足に対応した食品中の残留農薬等の試験法の事前検討（食品等試験検査費）

- 1) 「GC/MSによる農薬等の一斉試験法（農産物）」の分析対象化合物のうち，「LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅰ（農産物）」への適用が未検討な農薬31化合物について，当該試験法への適用検討を行った。
- 2) GC-MS/MSにおけるヘリウムセーバー注入口の使用が，有機塩素系農薬（代謝物含む計10化合物）の測定に与える影響を検討した。

7. 食品中の放射性物質実態調査等（食品等試験検査費）

- 1) 福島第一原子力発電所周辺の17都県を産地とする流通段階の一般食品（計683試料）を買い上げ，放射性セシウム濃度を調査した。また，市販の乳児用食品（25試料）についても放射性セシウム濃度を調査した。
- 2) PCBs分析の前処理の迅速化・省力化を図るため，前処理装置を用いたGC-MS/MS法の肉類，卵類，乳

製品のPCBs暫定的規制値における総PCBs分析の性能評価を行った。

- 3) 総PCBsスクリーニング法の基礎検討として，魚介類3種（50試料）におけるPCBs指標異性体濃度の総PCB濃度に対する割合を明らかにした。

8. 食品中の放射性物質の摂取量等調査（食品等試験検査費）

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

9. 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発のための研究（厚生労働行政推進調査事業費補助金，食品の安全確保推進研究事業）

- 1) 全国8～10機関で調製したトータルダイエツト試料を分析し，ダイオキシン類及びPCBs摂取量の全国平均値を推定した。
- 2) 焼き魚などを使用した弁当試料からのPCBs摂取量を調査した。また，ハロゲン系難燃剤を対象にした系統的分析法を検討した。
- 3) 自動前処理装置を用いた魚中のダイオキシン類分析の基本性能を評価した。

10. 食品中の放射性物質等検査システムの評価手法の開発に関する研究（厚生労働行政推進調査事業費補助金，食品の安全確保推進研究事業）

令和元年度に厚生労働省から公表された食品中の放射性セシウム検査結果について，食品分類ごとの検査率，放射性セシウム検出率，基準値超過率などを非流通品，流通品別に解析し，検出率・基準値超過率の高い品目や検出濃度分布等を明らかにした。

11. 新規誘導体化試薬を用いた魚及び水産加工品中の不揮発性アミン類分析法の開発（（公）日本食品化学研究振興財団研究助成金）

新規誘導体化試薬を用いたLC-MS/MS法を構築し，魚及び水産加工品中の不揮発性アミン類4種の分析性能を評価した。

12. 残留農薬等の毒性試験等の概要作成の検討（食品等試験検査費）

農薬プロモキシニルの毒性試験，植物及び動物代謝試験，農作物残留試験，並びにメソスルフロンメチルの毒性試験について，欧米企業による報告書総説を和訳し，情報を整理し概要を作成し報告した。

13. グリホサート試験法（農産物）の開発及び通知等の英訳（食品等試験検査費）

農薬グリホサート及び代謝物*N*-アセチルグリホサートについて，大豆，とうもろこし，なたねからの抽出精製方法の検討とLC-MS/MSによる分析条件の再検討を実施した。

14. 指定成分等含有食品の製造管理手法等に係る検討（食品等試験検査費）

食品衛生法等の一部を改正する法律（平成30年法律第46号）第8条「食品衛生上の危害の発生を防止する見地から特別の注意を必要とする成分又は物であって，厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて指定したもの（「指定成分等」という。）を含む食品」（「指定成分等含有食品」という。）において指定される成分のうち，ドオウレン及びブラックコホシユの分析法を開発した。

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

届出番号D220～D690の全製品，及びE1～E424の製品のうち機能性関与成分が新規のものについて，届出資料の分析方法が妥当か否か検証した。また，機能性関与成分サーデンペプチド，テクトリゲニン類，アントシアニン類を含む機能性表示食品10製品を購入し届出資料に準じて定量分析を行い，分析方法及び機能性関与成分の表示値の妥当性について検証した。

16. 健康食品の安全性確保に資する情報提供，品質確保，被害情報収集体制構築に関する研究（厚生労働行政推進調査事業費補助金，食品の安全確保推進研究事業）

前年度に作成した「指定成分等含有食品」の告示用GMPの素案を修正し，薬事食品衛生審議会食品衛生分科会新開発食品調査部会の資料として提出された。告示用素案と並行して作成した施行通知素案を，指定成分等含有食品以外のいわゆる健康食品のGMPにも適用することとし，併せて安全性点検ワークフロー等を改訂した。

17. 国立医薬品食品衛生研究所における人体（血液・尿等）試料中の毒物の検査手法の開発と標準化（厚生労働科学研究費補助金，食品の安全確保推進研究事業）

食品テロや毒物混入事件発生に備えて，市販のヒト全血又は人工尿から有機リン系農薬最大47種，カーバメート系農薬17種を検出可能なLC-MS/MS分析方法を確立した。また，比色法による尿中有機リン系農薬検出キットの血液への適用，重金属の水質検査用キットの血液，尿への適用拡大について検討した。

18. ミネラルウォーター類以外の清涼飲料水のヒ素・鉛濃度の実態調査（食品等試験検査費）

市場流通するミネラルウォーター類以外の清涼飲料水製品（224製品）におけるヒ素・鉛濃度の実態を調査した。

19. 自然に食品に含まれる農薬，飼料添加物及び動物用医薬品に関する情報収集および畜水産食品中の天然型ホルモン類含有量実態調査報告書（食品等試験検査費）

農薬取締法，飼料安全法，医薬品医療機器等法に基づき承認された農薬等から，食品，添加物等の規格基準第1のAの8の規定の対象となる可能性のある農薬等に関する情報を調査した。対象となる800以上の農薬等から，天然に存在する17の農薬等を抽出し，その濃度について文献調査を行った。また，市場流通する畜水産食品（67製品）におけるプロゲステロン濃度の実態を調査した。

20. 食品や環境からの農薬等の摂取量の推計と国際標準を導入するための研究（厚生労働科学研究費補助金，食品の安全確保推進研究事業）

- 1) 食品からの推定摂取量がADIの70%を超える農薬及びネオニコチノイド系農薬を中心として，トータルダイエットスタディによる食品を介した農薬等の摂取量評価を行った。
- 2) 大気（屋内及び屋外）中の農薬等の分析法を確立した。
- 3) 喫食量はより統計的妥当性の高いゼロ過剰分布への適用を検討した。
- 4) 不検出を含むデータに対してベイズ推定による評価を行った。
- 5) 検査部位が変更されるみかん，まくわうり，メロン類果実，キウイ，すいか，びわ及びももを対象に，現在一般に使用されているフードプロセッサ等を用いた常温磨砕による試料調製法を用いた場合の試料の均質性に及ぼす影響について検討した。

食品添加物部

部長 佐藤 恭子

概要

食品添加物部では、食品添加物（指定添加物、既存添加物、一般飲食物添加物、天然香料）及び食品用器具・容器包装等の品質と安全性を確保するために、食品添加物の規格基準の設定、食品中の食品添加物等分析法の開発、食品添加物の一日摂取量調査等に関する研究、既存添加物の成分の解明等及び食品用器具・容器包装、玩具、洗浄剤の規格基準の設定、試験法の開発、製品中の残存物質や溶出物の解明及びモニタリング等に関する研究を実施している。

令和元年度は、規格基準の設定に関与した、アルゴン、イソブチルアミン等9品目が新規に指定され、イソマルトデキストラナーゼ等5品目の規格基準が設定又は改正され、イタコン酸等9品目が既存添加物名簿から削除された。また、食品中の食品添加物分析法、類又は誘導体として指定されている18項目の香料（18類香料）に関するリストの一部が通知により改正された。器具・容器包装関連では、平成30年6月の改正食品衛生法の公布に伴うポジティブリスト案の作成、並びに食品用器具及び容器包装に関する食品健康影響評価指針の策定に貢献した。

人事面では、平成31年4月1日付けで片岡洋平主任研究官が食品部より当部第三室に配置換えとなった。令和元年7月1日に第四室が新設され、杉本直樹第二室長が併任となった。令和元年10月1日付けで窪崎敦隆氏が第四室長に就任し、同日付けで杉本直樹第二室長の第四室長併任は解除された。西崎雄三研究員は客員研究員として派遣されたイリノイ大学シカゴ校での1年間にわたる業務を終了し、10月に復職した。5月1日付けで西沢元仁氏が、12月1日付けで丸山若重氏が特任研究員（非常勤職員）として採用された。5月31日付けで特任研究員長野健一氏が、6月30日付けで短時間非常勤職員五十嵐敦子氏が、令和2年3月31日付けで短時間非常勤職員古庄紀子氏が退職した。河村葉子元部長及び山崎壮博士（実践女子大学教授）、伊藤裕才博士（共立女子大学教授）を引き続き、林新茂博士（東京農工大学）を新規に客員研究員として受け入れた。また、大槻崇博士（日本大学専任講師）を協力研究員として引き続き受け入れた。増本直子研究員は、健康食品及びその素材の品質確保に関する研究において、令和元年度日本食品化学学会奨励賞を受賞した。また、西崎雄三研究員らの論文が、食品衛生学雑誌第59巻論文賞を受賞した。阿部裕主任研究官

は、日本食品化学学会第25回総会・学術大会において、若手優秀発表賞（口頭発表部門）を受賞した。

海外出張は以下のとおりである。杉本直樹第二室長は、JECFA第87回会議に出席のためイタリア・ローマ（令和元年6月4日～13日）に、The 5th International qNMR Summitにおける講演のため米国・ロックビル（令和元年10月2日～3日）に出張した。西崎雄三研究員は、The 5th International qNMR Summitにおける講演のため米国・ロックビル（令和元年10月2日～3日）に出張した。阿部裕主任研究官及び片岡洋平主任研究官は、ドイツ・フラウンホーファー研究所の器具・容器包装担当者とのミーティング及び第8回フレゼニウス会議に出席のためドイツ・フライジング及びデュッセルドルフに出張した（令和元年6月10日～16日）。

業務成績

1. 食品添加物の規格基準の設定

- 1) 食品添加物公定書の改正の迅速化のため、平成30年度より発足した第10版食品添加物公定書作成検討会を引き続き開催した。本検討会を3回、作業部会を3回開催し、各検討会における検討結果を厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告した（食品等試験検査費）。
- 2) 第10版食品添加物公定書収載予定品目に関連する試薬等規格作成のための調査を行った（食品等試験検査費）。
- 3) 第10版食品添加物公定書収載予定品目に関連する参照赤外吸収スペクトル取得のための調査を行った（食品等試験検査費）。
- 4) 「食品添加物の成分規格等データベース」を構築し和文版及び英文版を公開した（食品等試験検査費）。
- 5) 第9版食品添加物公定書の英文版を更新した（食品等試験検査費）。
- 6) 食品添加物の成分規格作成の解説を更新した（食品等試験検査費）。
- 7) 食品添加物公定書の英文版作成要領を作成した（食品等試験検査費）。
- 8) 第9版食品添加物公定書の一般試験法の微生物限度試験の適用と試験条件の検討を行った（食品等試験検査費）。
- 9) 添加物等の指定に向けた調査研究として、指定要請された12品目について、規格基準に関わる試験等を実施し、規格基準案及び試験法案を策定した（食品等試験検査費）。
- 10) 食品添加物の規格及び規格試験法に関する研究として、タール色素試験法において、標準品を用いない未反応原料、反応中間体及び副成色素の定量法の検討を

行った。(食品等試験検査費)。

- 11) 18類香料への該当性に関する研究として、新たに該当性の照会がされた香料の内容の検討を行い、また、これまでに該当性の確認がされた18類香料について修正点の検討を行った。(食品等試験検査費)。

2. 食品中の食品添加物分析法の開発

- 1) 食品中の食品添加物分析法設定に関する研究とし、分析法計31項目について、最新の科学的知見に基づき、分析法原案の検討・開発・検証、及び分析法改正原案の作成・検証を行った(食品等試験検査費)。

3. 食品添加物の一日摂取量調査等に関する研究

- 1) 食品添加物一日摂取量調査として、地方衛生研究所8機関の協力により、成人の喫食量に基づいたマーケットバスケット方式による甘味料の一日摂取量調査を実施した(食品等試験検査費)。

4. 既存添加物の成分の解明等

- 1) 成分規格が未設定または改正が必要とされる既存添加物10品目について成分組成を調査すると共にその試験法を検討した(食品等試験検査費)。
2) 既存添加物17品目の試験法案について第3者検証試験を行った(食品等試験検査費)。
3) 香辛料抽出物を含む既存添加物88検体中の残留溶媒、さらに3検体について重金属及び微生物限度について調査した(食品等試験検査費)。
4) 第4次消除手続き時の調査をまとめ、第5次消除手続き以降の基礎データとした(食品等試験検査費)。

5. 食品用器具・容器包装の規格基準の設定

- 1) 合成樹脂製器具・容器包装の製造に係る製造管理及び品質管理に関する調査として、ポジティブリスト収載物質の整理と溶出量予測ソフトを用いた各物質の溶出量及び食事中濃度の算出を行った。(食品等試験検査費)。
2) 器具・容器包装の規格基準改正に向けた検討として、ポジティブリスト制度の導入に伴う、食品衛生法における器具・容器包装の規格基準、並びにガイドライン等の改正案を作成した。また、妥当性確認ガイドラインにおける性能評価規準設定のための共同試験を実施した。(食品等試験検査費)。
3) ポジティブリスト収載物質の試験法開発として、ポジティブリスト収載物質のうち20種について、GC-MS及びLC-MS/MSによる分析データを収集し、データベース化を行った。

6. 指定等手続きの相談業務

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

研究業績

1. 食品添加物に関する研究

- 1) 生産量統計調査を基にした食品添加物摂取量の推定に関わる研究
食品添加物製造・輸入業者を対象に、指定添加物及び既存添加物の生産量等調査を実施した(厚生労働科学研究費補助金)。
2) 香料使用量に関わる調査研究
日米欧で同時期に行った使用量調査の結果を基に日米欧で使用されている天然香料の使用実態の比較考察等を行った(厚生労働科学研究費補助金)。
3) マーケットバスケット方式による香料の摂取量調査の検討
マーケットバスケット試料中に含まれる低揮発性エステル系香料を分析し、20歳以上の成人の喫食量データを基に、摂取量推計を行った(厚生労働科学研究費補助金)。
4) 香料化合物規格の国際整合化に関わる調査研究
香料化合物規格につき、JECFAの香料規格との整合性を検討した(厚生労働科学研究費補助金)。
5) 食品添加物公定書一般試験法の改良に関する調査研究
JECFA規格や米国のFCC等との比較検討により国際整合の点から公定書の一般試験法に追加すべきと考えられた、液体クロマトグラフ-質量分析法について基礎的検討を行った(厚生労働科学研究費補助金)。
6) 残留溶媒試験法の検討
JECFA規格やFCC等について残留溶媒試験を精査し、各条で残留溶媒試験が設定されているものについても調査した(厚生労働科学研究費補助金)。
7) 既存添加物の品質確保のための評価手法に関する研究
既存添加物について、自主規格、公定書規格案を整理し、一部の品目について検証結果に基づき規格案を改正した。香辛料抽出物の基原の調査、酵素の基原解析法の検討、相対モル感度(RMS)を利用した分析法を検討した(厚生労働科学研究費補助金)。
8) 体内移行に着目した食品添加物のリスク評価手法に関する研究
推定暴露量の把握は重要な情報であると考えられることから、加工助剤の残留量を推定する方法を探り、

暴露量の推計方法について検討した(食品健康影響評価技術研究委託)。

2. 器具・容器包装等に関する研究

1) 器具・容器包装等の規格試験法の性能に関する研究
ビスフェノールA溶出試験について、試験室間共同試験を実施し、性能評価を行った。さらに、ビスフェノールA溶出試験法の改良法の検討を行った(厚生労働科学研究費補助金)。

2) 器具・容器包装及び玩具に残存する化学物質に関する研究

溶出試験における食品区分と食品擬似溶媒に関する検討及びヘリウム供給不足に対応したGC-MSを用いた試験における代替キャリアガスの適用性を確認した(厚生労働科学研究費補助金)。

3) 合成樹脂製器具・容器包装のリスク評価における溶出試験法に関する研究

食品用器具・容器包装に関する健康影響評価指針について、コーティング、接着剤、乳・乳製品用製品、電子レンジ用食品の溶出試験法及び食事中濃度の算出方法に関する検討を行った(食品健康影響評価技術研究委託)。

食品衛生管理部

部長 朝倉 宏

概要

当部は食品等の製造工程における微生物及び有害物質の制御、安全性評価、規格基準その他の食品等の衛生管理に関する調査及び研究、並びに食中毒に関連する微生物等の試験及び検査、並びにこれらに必要な研究を行っている。

令和元年度は、調査研究として(1)食中毒菌に関する基礎的研究、(2)食品の微生物学的リスク評価に関する研究、(3)遺伝子組換え微生物の安全性に関する研究、(4)マリントキシンによる食中毒に関する研究、(5)食品媒介性ウイルスに関する研究、(6)食品中のバイオテロに関する研究を進展させた。業務関連では、冷凍食品の微生物規格基準の設定に関する試験調査、衛生指標菌(大腸菌群)の見直し及び試験法の検討、牛レバーの生物学的ハザードの低減手法に係る実用化に向けた検討、マリントキシン検査外部精度管理事業に係る試験検査、健康被害報告が多発したいわゆる健康食品の安全性管理等に係る検討(バイオトキシン試験)、食品媒介ウイルスの分子疫学的データのネットワーク化、リステリア疫

学情報のネットワーク化を行った。

また、保健医療科学院において開催された食肉衛生検査研修、食品衛生危機管理研修、食品衛生監視指導研修において朝倉宏部長、大城直雅第二室長、岡田由美子第三室長、上間匡第四室長が副主任を務めコースの運営に参加した。

人事面では、非常勤職員として山本詩織博士、短時間非常勤職員として宮下多美枝氏、國吉杏子氏の2名を採用した。また、リサーチレジデントとして米満研三博士、客員研究員として五十君静信博士、天野富美夫博士、野田衛博士、協力研究員として梶川揚申博士、高木弘隆氏を受け入れた。その他に大学等から研究生2名、実習生6名を受け入れた。

学術面では、朝倉部長が令和元年度日本食品微生物学会研究奨励賞を受賞した。また、朝倉部長他は、第115回日本食品衛生学会学術講演会において優秀発表賞を受賞した。

海外出張では、朝倉部長と佐々木室長は、令和元年6月9日から14日にかけて、米国アトランタで開催された天然資源の開発利用に関する日米会議(UJNR)有毒微生物専門部会第53回日米合同部会に参加し、米国側研究者との間で食品衛生に関わる意見及び情報交換を行った。大城室長は、令和元年5月30日にポルトガル国・マデイラ島ファンシャルで開催されたEuroCiguaプロジェクト会議に出席し、ヨーロッパにおけるシガテラ食中毒のリスク評価について、プロジェクト推進に対し助言するとともに意見及び情報交換を行った。岡田室長は、令和元年7月8日から12日の間、イタリア国・ミラノで開催された第38回ISO/TC34/SC9(微生物学)及びCEN/TC275/WG6(食品流通における微生物学)総会に出席し、ISO法の改正、バリデーション及び新規試験法について各国の参加者と討議し、情報収集を行った。中山主任研究官は令和元年5月27日から31日、令和元年8月26日から30日、令和元年12月9日から13日、及び令和2年3月9日から13日にかけて、ベトナム国・ホーチミン及びカントーを訪問し、ホーチミン公衆衛生研究所及びカントー大学と共同で畜水産食品における薬剤耐性菌に関する調査研究を行ったほか、令和元年7月7日から12日にかけて、英国グラスゴーで開催された第8回欧州微生物学会に出席し、各国の研究者と食品由来細菌の薬剤耐性化に関する意見交換及び情報収集を行った。

業務成績

1. 冷凍食品の微生物規格基準の設定に関する調査

冷凍流通食品の分類体系を整理した上で、冷凍水産加工食品における衛生指標菌の汚染実態を調査すると共に、同食品の設定の在り方について取り纏めた。

2. 衛生指標菌（大腸菌群）の見直し及び試験法の検討

ミネラルウォーター類以外の清涼飲料水に対する衛生指標菌の設定の在り方について、国際整合の観点を含めて、取り纏めた。

3. 牛レバーの生物学的ハザードの低減手法に係る実用化に向けた検討

国内のと畜場で解体された牛肝臓及び胆嚢内胆汁における糞便汚染指標菌の分布を把握した上で、放射線照射を通じた同菌の低減効果を評価した。

4. マリントキシン検査外部精度管理事業

対EU向け輸出用ホタテガイの検査実施施設3機関4施設に対し、同検査の品質保証について検証を行った。

5. 健康被害報告が多発したいわゆる健康食品の安全性管理等に係る検討（バイオトキシン試験）

健康被害報告が多発したいわゆる健康食品「ケトジェンヌ」について、海産及び淡水産生物毒の検出試験を行った。

6. 食品媒介ウイルスの分子疫学的データのネットワーク化

全国の地方衛生研究所等で食中毒事例等から検出されたA型肝炎ウイルス4株のシークエンスデータを過去の解析株とあわせて系統解析し、食中毒調査支援システム（NESFD）データベースに収載した。

7. リステリア疫学情報のネットワーク化

新たに入手した臨床・食品分離リステリア株の疫学情報をNESFDデータベースに収載した。

研究業績

1. 食中毒菌に関する基礎的研究

1) 国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

レファレンスセンターを通じ、カンピロバクター血清型別法代替法のための標準品を調整し、有用性に関する評価を行った。

2) 感染事象から紐解く、カンピロバクターの病態発現に係る分子基盤の解明（日本学術振興会・科研費）

同一食中毒事例のヒト臨床分離株間でのゲノム変異箇所を抽出すると共に、菌叢解析を行った。

3) ベトナム南部における食中毒原因菌の薬剤耐性化に関する調査研究（日本学術振興会・科研費）

ベトナムに流通する食品及びヒト由来大腸菌、サル

モネラ属菌分離株の薬剤耐性状況を解析した。

4) 食事摂取に起因するヒト薬剤耐性遺伝子保有に関する解析（エディテージ研究費）

基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ（ESBL）産生大腸菌保菌前後に見られる腸内細菌叢及び薬剤耐性遺伝子量の変動を解析した。

5) 食中毒細菌の比較ゲノム解析（一般試験研究費）

サルモネラ属菌等の食中毒関連病原細菌を対象にゲノム解析を行い、疫学情報を集積した。

2. 食品の微生物学的リスク評価に関する研究

1) 食品微生物試験法の国際調和に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

食品衛生管理に必要となる微生物試験法のうち、国際動向を踏まえ、腸内細菌科菌群及びリステリア試験法、並びにブリード法の改訂案を作成した。

2) 国内で多発するカンピロバクター食中毒の定量的リスク分析に関する研究（食品安全委員会委託研究費）

採卵鶏は肉用鶏に比べカンピロバクター保菌数が低い事象を明らかにしたほか、食鳥処理工程を通じたカンピロバクター汚染動態の定量解析、ギラン・バレー症候群との関連性を示すHS:19型株のゲノム特性を解析した。

3) 野生鳥獣由来食肉の安全性の確保とリスク管理のための研究（厚生労働科学研究費補助金）

低温加熱調理による、猪肉中でのE型肝炎ウイルスの低減挙動を評価したほか、猪肉加工施設での微生物汚染低減に係る改善措置の効果を評価した。

4) 小規模事業者等におけるHACCP導入支援に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

加糖餡の水分活性と糖度との関連性を示した。また、生食用食鳥肉加工施設における衛生管理実態を調査し、検証が必要となる工程管理要件を整理した。

5) 食品由来薬剤耐性菌の発生動向及び衛生対策に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

国産の食鳥肉製品におけるESBL産生大腸菌及び腸内細菌科菌群の定量解析を行った。

6) 国際的な動向を踏まえた乳及び乳製品の衛生管理及び試験法確立のための研究（厚生労働科学研究費補助金）

アイスクリーム製造加工工程での重要管理点の抽出ならびに当該製品の衛生状況を微生物試験により調査した。

7) 畜産食品の生物学的ハザードとその低減手法に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

加熱用鶏肉製品におけるカンピロバクター及びサルモネラ属菌の定量解析、並びに高圧殺菌処理による微

生物低減効果を評価した。

- 8) 食品を介する家畜・家禽疾病のリスク管理に関する研究(厚生労働科学研究費補助金)

HACCP外部検証手法を作成し、国内12施設の食鳥処理場における衛生状況について試行的に検討した。

3. 遺伝子組換え微生物の安全性に関する研究

- 1) 遺伝子組換え微生物の安全性に関する研究(一般試験研究費)

生体内での微生物間の薬剤耐性遺伝子伝播性に関して検討を行った。

- 2) 食品中の薬剤耐性遺伝子が顕す薬剤耐性菌拡散への役割に関する研究(一般試験研究費)

食品に含まれる薬剤耐性遺伝子が、薬剤耐性菌の拡散に果たす役割について検討した。

4. マリントキシンによる食中毒に関する研究

- 1) テトロドトキシンのリスク管理のための研究(厚生労働科学研究費補助金)

フグ毒(テトロドトキシン)をマウス毒性試験に供する際の毒素調整法の妥当性について比較解析した。

- 2) マリントキシンのリスク管理に関する研究(一般試験研究費)

マリントキシンによる食品汚染防止策について検討を行った。

- 3) 魚類食中毒シガテラの原因物質シガトキシン類標準品調製の検討(一般試験研究費)

有毒魚の探索とシガトキシン類の標準試料の調製方法について検討した。

5. 食品媒介性ウイルスに関する研究

- 1) ノロウイルスによる健康被害実態及び食品寄与率の推計に関する研究(食品安全委員会委託研究費)

定量的汚染実態調査プロトコルを作成し、試行を行った。

- 2) 網羅的ゲノム解析を用いた食品中のウイルスの解析に関する研究(厚生労働科学研究費補助金)

食品汚染を顕すウイルスの網羅的探知に向けて、次世代シーケンサーを用いた検査法に関する検討を行った。

- 3) 食中毒起因ウイルスの培養系に関する研究(一般試験研究費)

ノロウイルスの細胞培養系に関する検討を行った。

- 4) 海水中のノロウイルス指標微生物の分析法の開発(農林水産省委託研究費)

ノロウイルス汚染指標微生物としてF-RNAフェージ検出法を作成し、生産現場での導入可能性について

検討した。

6. 食品中のバイオテロに関する研究

- 1) 食品防御の対策法と検証に関する研究(一般試験研究費)

ボツリヌス症事例発生に備え、食品検査に関する検討を行った。

- 2) 食品バイオテロ病原体の危害分析に関する研究(一般試験研究費)

食品バイオテロへの利用が想定される病原体の早期探知に向けた遺伝子検査法の活用について検討を行った。

衛生微生物部

部長 工藤 由起子

概要

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

食品微生物および食中毒微生物関連では、主に細菌、真菌、寄生虫等を取扱い、広域食中毒事件における共通原因食品ならびに食中毒菌の究明、寄生虫汚染による食中毒の原因物質および発症機構の究明を行うとともに、これらの検査法の開発および試験法策定に寄与する試験研究を行っている。また、乳酸菌等の機能性成分としての微生物に関する研究を行っている。

食品中の真菌産生毒素関連では、汚染の実態調査に基づく、規格基準策定に必要な科学的根拠を集積するとともに、分析法の策定およびその評価のための妥当性試験等に関する試験研究およびリスク評価に必要な研究を行っている。

医薬品の衛生微生物では、エンドトキシン試験法に用いる組換え試薬使用の妥当性やエンドトキシンの不活化に関する検討を行うとともに、日本薬局方一般試験法収載の無菌試験や微生物限度試験ならびに医薬品品質工程試験法拡充に関する調査・研究を行っている。

環境微生物関連では、主に真菌を対象として、一般住宅や被災住宅の住居における真菌汚染とアレルギー発症の関連性・誘発要因の解明・予防法に関する調査研究やその他室内環境の衛生管理の評価に関する研究を行っている。

人事面では、菊池裕第一室長は令和元年5月31日付けで退職し、千葉県立保健医療大学教授に就任した。ま

た、令和元年8月1日付けで林克彦研究員を採用し、第一室に配属した。

客員研究員として菊池裕千葉県立保健医療大学教授、寺嶋淳岩手大学教授、小西良子麻布大学教授、山口照英日本薬科大学客員教授、高鳥浩介NPO法人カビ相談センター理事長、協力研究員として高橋治男元千葉大学真菌医学研究センター非常勤講師、豊田淑江日本薬科大学助教、河合充生一般財団法人日本食品分析センター多摩研究所 薬事試験部 微生物試験課長、小沼ルミ東京都立産業技術研究センター主任研究員、大波純一独立行政法人科学技術振興機構バイオデータベースセンター研究員、伊澤和輝東京工業大学大学院研究員を迎え、さらに研究生2名、実習生6名とともに、精力的に共同研究を進展させた。大西室長他、食品衛生学雑誌第59巻論文賞を受賞した。

海外出張は、以下のとおりである。工藤由起子部長は、令和元年4月22日から27日の間、米国・アトランタ市で開催されたUJNR有毒微生物専門部会第53回大会日米合同部会に参加し、腸管毒素原性大腸菌の汚染主要食品および本菌主要血清群の解析についての研究発表および情報収集を行った。渡辺麻衣子第三室長は、同部会においてカビ毒産生菌の分布および最新の米国産農作物のカビ毒汚染状況についての研究発表および情報収集を行った。また、大西貴弘第四室長は、令和元年9月23日から26日の間、韓国・釜山市で開催された「韓国-日本粘液胞子虫シンポジウム」に出席し、クダアの精製法に関する講演を行った。

業務成績

1. 医薬品の無菌試験法に関する調査

収去調査等に使用可能な無菌試験法及び機器管理の標準作業手順書を作成した。無菌試験法に使用する機器類の定期的バリデーションを行った。

2. 食中毒細菌の食品汚染に関する調査

食中毒菌汚染実態調査の2009~2018年までのデータについて、検体を食品群に分類して集計を進めた。

3. 食中毒事例の原因食品調査

自治体からの依頼により、病原大腸菌O166 (*astA*陽性)の食中毒事例における原因食品調査に協力した。既存の複数のPCR法のうち一部で偽陽性が起こりやすい方法があるため注意が必要であった。また、腸管出血性大腸菌O145食中毒関連検体について、調査に協力した。

4. 食品中のかび毒に係る汚染実態調査及び暴露評価 (フモニシン, デオキシニバレノール, アセチル化デオキシニバレノール, ニバレノール, オクラトキシンA及び麦角アルカロイドの含有実態調査)

フモニシン類についてはトウモロコシ加工品86検体、DON及びその類縁体についてはベビーフード15検体、OTAについては穀類加工品や香辛料など計195検体、麦角アルカロイドについては、穀類100検体の調査を実施した。今年度から調査を開始した香辛料については、EUで設定されている基準値 (15 µg/kg) を超える17.7 µg/kgのOTAがパプリカ1検体で検出されたことから、今度も調査対象に加え、汚染レベルを調査していく必要があると考えられた。

5. 生鮮魚介類を原因食とする原因物質不明食中毒の原因究明

自治体から9事例の情報・検体の収集を行い、寄生虫の同定及び解析を行った。

6. 機能性表示食品に係る機能性関与成分に関する検証

微生物に関連する機能性表示食品36品目の分析法の検証を行った。さらにこのうち5品目を買い上げ、届け出があった方法で機能性関与成分を定性及び定量可能か検証実験を行った。

7. 小規模な食品事業者における食品防御の推進のための研究

飲食店を含む小規模食品事業者における食品への意図的な毒物混入を防御するための研究として、食品中での生残性も比較的高い *Yersinia* 属菌の強毒株を対象とした検査法を確立するために前年度に開発した特異的遺伝子を標的にしたマルチプレックスPCR法において、一部の検出対象遺伝子の増幅産物の分子量が近く、両者の識別がわかりにくい点があったため、これを解決する計を確立した。

8. 住宅の断熱性能等と室内真菌・ダニ分布に関する研究

国内各地の住宅から採取した室内空気及びハウスダストの真菌叢解析を行い、検出された真菌と住宅性能の関連性について考察した結果、総真菌数と換気量との間にある一定の相関性があることが確認された。

研究業績

1. 医薬品の衛生微生物に関する研究

(1) エンドトキシン国際標準品検定の実施および同試験法候補の調査研究 (厚生労働省移替予算)

国際調和に基づくバルク原料変更後の日本薬局方エンドトキシン標準品6ロットに対して、カプトガニ血球由来のリムルス試薬で定量を行うことでロット間変動を評価し、ロット間に有意差がなく均質であることを示した。

- (2) 医薬品等規制行政に直結する施策研究費日本薬局方等の医薬品品質工程試験法拡充のための研究開発（厚生労働省移替予算）

マイコプラズマの培養条件を検討し、ゲノムコピー数がCFU (Colony forming unit) と比較して2~25倍程度である高品質マイコプラズマ参照品の調製法を確立した。

- (3) エンドトキシン及び制がん剤等化学物質の液相下不活化法並びに滅菌法の開発（日本医療推進事業費）

日本薬局方エンドトキシン標準品を添加し液体試料に対して、短波長紫外線を照射し、20~30分の照射でエンドトキシンが3 Log不活化が可能であることを示した。

- (4) 医薬品製造工程管理における微生物関連試験法の導入と評価に関する調査研究（日本医療推進事業費）

国内製薬企業に医薬品製造工程での微生物迅速試験法の利用状況を調査するアンケートフォームを送付した。

- (5) 医薬品等規制調和・評価研究事業／医薬品の品質確保のための日本薬局方改正に向けた試験法等開発に関する研究（日本医療推進事業費）

欧州薬局方において指標菌として用いられる *Acholeplasma laidawii* 及び未記載の *Mycoplasma arginini* を用いて0.1 µm フィルターに対するフィルターチャレンジ試験を実施した。限定的な結果ではあるが、高負荷では *M. arginini* が通過したことから、滅菌ろ過手法の検討の必要性が示唆された。

- (6) マイコプラズマのメタボローム解析を通じた生理活性分子探索と微生物迅速法の開発（科学研究費補助金（文部科学省））

抗体産生細胞に用いられるCHO DG44に対して日本薬局方参考情報記載のマイコプラズマ否定試験の陽性対象として妥当なマイコプラズマ種を接種し、マイコプラズマ感染モデルを確立した。

- (7) 医薬品品質の高度な管理に向けた日本薬局方等の公定試験法拡充のための研究開発（一般試験研究費）

日本薬局方エンドトキシン標準品を用いて、ウサギを用いる日本薬局方発熱性物質試験法及び単球活性化試験 (MAT)、また、リムルス試薬を用いる日本薬局方エンドトキシン試験法を並行して実施し、検出感度を比較することで、これらの試験法間の陽性及び陰性の判定に差異がないことを示した。

2. 食品微生物に関する研究

- (1) 水産食品中のヒスタミン生成菌に関する研究（一般試験研究費）

ヒスタミン生成量に影響する食品種や保存環境についての実験条件下での検討を行った。市販の魚干物や魚加工品について、ヒスタミン生成量を測定した結果、干物の一部で50 mg/kgを越える検体があった。他の検体については概ね5 mg/kgであったが、さらに多くの部位を試験して偏在性についても考慮する必要があると考えられた。

- (2) 食品添加物公定書の策定に関わる検討（厚生労働省移替予算）

食品添加物公定書（第9版）の微生物限度試験法における大腸菌の培養温度に関してFDAの Bacteriological Analytical Manual法 (BAM法) との違いについて検討し、BAM法における培養温度が公定書で指定されている温度より適していることを示した。

3. 食中毒微生物に関する研究

- (1) 食品中の *Escherichia albertii* の制御法の確立のための研究（厚生労働科学研究費）

E. albertii 特異的リアルタイムPCRを開発を検討し、その特異性が高いことを確認した。また、分離の効率性を高めるために既存の分離培地に特定の糖を加えた培地を試験し、暫定的ではあるが、以前よりさらに優れた検出法を確立した。さらに、食品や環境検体の汚染実態調査を実施し、汚染状況を明らかにした。加えて、今年度新たに *E. albertii* 集団食中毒事例が発生した自治体と協力し、疫学情報を収集した。

- (2) 食品中の *Arcobacter butzleri* の制御法の確立のための研究（厚生労働科学研究費）

市販されている鶏肉、豚肉、牛肉における *Arcobacter* 属菌及び *Campylobacter* 属菌の汚染菌数を測定した。鳥肉、豚肉で *Arcobacter* 属菌の陽性率は100%になった。しかし、豚肉における *Arcobacter* 属菌の菌数は鶏肉における菌数に比べて大変少ないことが明らかになった。また、下痢症患者の便から *A. skirrowii* を検出した。

- (3) 食品での腸管毒素原性大腸菌のリスク管理に関する研究（一般試験研究費）

コロレイトイブスタディの結果の解析を行い、腸管毒素原性大腸菌の毒素遺伝子のスクリーニングとしてのリアルタイムPCR法や選択分離培地での培養による分離について、食品での検出に優れる方法が確認された。

- (4) 肉加工製品におけるサルモネラの汚染実態調査（厚

生労働科学研究費)

国内に流通している鶏肉加工製品において、*Salmonella*属菌の定量法を確立した。確立した定量法を用いて、鶏肉加工製品における*Salmonella*属菌の定量汚染実態調査を開始した。

4. 真菌に関する研究

- (1) エステティックの施術の安全対策及び衛生管理手法の構築のための研究（厚生労働科学研究費，一般試験研究費）

国内各地のエステティックサロンから採取した室内空気、室内及び施術場所付着物の培養及び検出菌の定量・定性的解析を行い、エステティックサロン室内の真菌叢を把握したところ、衛生管理が不十分なサロンの存在が確認された。

- (2) アワノメイガ幼虫によるカビ毒産生糸状菌の体内保持・拡散機構の解明（科学研究費補助金（文部科学省））

2019年度までにトウモロコシ圃場及びトウモロコシに寄生するアワノメイガから分離した*Fusarium*属菌を菌種レベルまで同定し、液体培養したところ、フモニシン産生性があることが確認された。

- (3) 食品におけるマイコトキシン産生菌の分布及び検出法に関する研究（一般試験研究費）

ステリグマトシスチン（STC）産生菌の培養法によらない迅速なPCR検出法を用いて、国内流通玄米及びハトムギにおける*Aspergillus*属菌の汚染実態調査を行った。STC濃度がある程度高い場合有効な検出法であることが確認された。低濃度のSTC汚染検体を用いて、N数を増やしての追加検討が必要であると考えられた。

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

2018年度までに収集した東日本大震災被災地における避難施設及び応急仮設住宅の真菌叢データを解析した。また、真菌とダニの共培養の追加実験を行った。

5. 真菌産生毒素に関する研究

- (1) フモニシンのモディファイド化合物のリスク評価に関する研究（食品健康影響評価技術研究（内閣府））

コーンスナックとコーンフレークなどのトウモロコシ加工品におけるモディファイドフモニシンの混入実態を明らかにした。モディファイドフモニシンを考慮すると、日本人におけるフモニシンのばく露量は既報の値の3～4倍であることがわかった。

- (2) 日本国内流通食品に検出される新興カビ毒の安全性確保に関する研究（厚生労働科学研究費）

タイプAトリコセセン化合物3種の一斉分析法についてコラボラティブスタディを実施し、妥当性を確認した。5食品目計148検体の調査を行った結果、3種のカビ毒の同時汚染はハトムギ加工品、コーンフラワー及び小麦粉（国産）で認められた。ビューベリシンとエンニアチンの分析法についても妥当性を確認した。8食品目208検体の調査を行い、ビューベリシンとエンニアチンは麦類で主に検出された。

6. 寄生虫に関する研究

- (1) すぐに喫食可能な生鮮魚介類におけるアニサキスの汚染実態調査（食品健康影響評価技術研究（内閣府））

汚染実態調査に用いるアニサキスの検出法を確立した。また、*Anisakis simplex sensu stricto*、*A. pegreffii*及び*A. berlandi*を同定可能なマルチプレックスPCR法を確立した。

- (2) 新規寄生虫に対する検査法の開発（一般試験研究費）

*Kudoa scomberi*に対する検査法を確立し、ソーダガツオにおける汚染実態調査を行った。

- (3) 寄生虫性食中毒の発症機構の解明（一般試験研究費）

昨年度クローニングしたプロテアーゼ遺伝子に加えて、2種類のプロテアーゼ候補遺伝子を見出した。

- (4) 食品における寄生虫汚染実態調査（一般試験研究費）

シカ肉とイノシシ肉における*Sarcocystis*属寄生虫の汚染実態調査を行った。シカ肉には複数種の*Sarcocystis*属寄生虫が寄生していることが明らかになった。イノシシ肉には*S. miescheriana*が単独で寄生していることが明らかになった。

有機化学部

部長 出水庸介

概要

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

当部は、厚生労働省管轄の研究所の中で唯一の有機化学を研究分野としている部である。有機合成化学、計算機化学、メディシナルケミストリー、ケミカルバイオロジー、機器分析化学を基盤として、基礎的研究分野から

レギュラトリーサイエンスに関する諸研究を推進すると共に所内の他部門への研究支援、共同研究を積極的に推進している。薬品部とは医薬品の品質確保のための日本薬局方改正に向けた試験方法等開発に関する研究を行っている。遺伝子医薬部とはプロテインノックダウン法の開発に関する共同研究を行っている。生薬部、薬理部とは危険ドラッグ等の乱用薬物に関する分析情報の収集および危害影響予測に関する共同研究を行っている。食品添加物部とは既存添加物の品質確保のための評価手法に関する研究を行っている。安全性予測評価部とは合成樹脂製器具・容器包装のポジティブリスト制度化に係る溶出化学物質の毒性情報調査に関する研究を行っている。医薬安全科学部とは日本薬局方および、日本医薬品一般名称データベースの開発を行っている。

人事面では、平成31年4月に正田卓司第一室長が復職、令和元年10月に三澤隆史主任研究官が第二室長に配置換えとなった。

令和元年度の研究業務として1) 有用生理活性物質の合成及び化学反応性に関する研究、2) 有害物質の構造決定及び毒性評価に関する有機化学的研究、3) 薬物と生体分子の相互作用の解析に関する研究、4) 医薬品の品質確保に関する研究などを行った。

研究員の受け入れに関しては、栗原正明博士（国際医療福祉大学薬学部教授）、西尾俊幸博士（日本大学生物資源科学部教授）、福原潔博士（昭和大学薬学部教授）、山口潤一郎博士（早稲田大学理工学部教授）、牛島健太郎博士（山陽小野田市立山口東京理科大学教授）、大庭誠博士（京都府立医科大学教授）に客員研究員として参画いただいた。協力研究員として袴田航博士（日本大学生物資源科学部准教授）、谷口陽祐博士（九州大学薬学部准教授）と共同研究を行った。

厚生労働省の共同利用型大型機器の管理に関しては、高分解能核磁気共鳴装置（ノーマルプローブ付600MHzNMR）、質量分析装置（LC-ITTOF-MS）及びリガク単結晶X線結晶構造解析装置の管理・運営を行った。

海外出張は、以下のとおりである。出水庸介部長は、令和元年6月2日から8日の間、オランダ・アムステルダムで開催された医薬品規制調和国際会議（ICH）に参加し、M7「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性（変異原性）不純物の評価及び管理」補遺作成について討議を行った。また、26th American Peptide Symposiumにおける研究発表のため、令和元年6月21日から29日の間、米国・カリフォルニアに出張した。三澤隆史第二室長は、令和元年7月14日から18日の間、21th European symposium on Organic chemistryにおける研究発表のため、オーストリア・ウィーンに出

張した。辻巖一郎主任研究官は、令和元年9月17日から19日の間、17th Discovery on Target（DOT2019）における研究発表のため、米国・ボストンに出張した。

業務成績

当部職員は、以下の活動を実施した。

厚生労働省薬事食品衛生審議会薬事分科会委員および、医薬品医療機器総合機構（PMDA）専門委員（医薬品名称委員会、化学薬品委員会）として、日本薬局方の改正作業に協力した。

厚生労働省薬事食品衛生審議会指定薬物部会委員および、依存性薬物検討会委員として審議に協力した。

PMDA専門協議において医薬品一般名称（JAN）の作成に協力した。

ICH-M7専門家会議日本規制側副トピックリーダーとしてICH-M7会議に出席した。

危険ドラッグ等の乱用薬物の規制に関して、フェンタニル類縁体、LSD類縁体等の標品を合成し関係機関に供給した。

ラニチジン等への発がん性不純物（ニトロソアミン類）混入問題で顕在化した微量不純物の迅速分析法の開発を行った。

研究業績

1. 有用生理活性物質の合成及び化学反応性に関する研究

- 1) 特殊な立体構造を形成する中分子ペプチドの設計・合成を行った。また、その一部を用いて広いスペクトルを持つ抗菌ペプチドの開発を行った。（文科科研費）
- 2) 既存添加物の規格試験設定をおこなうために、化学合成による既存添加物の定量用標品および内部標準物質の供給に関する研究を行った。（厚労科研費）

2. 有害物質の構造決定及び毒性評価に関する有機化学的研究

- 1) 新規流通危険ドラッグ成分の生物活性予測法について、その適用の妥当性について検討した。（厚労科研費）
- 2) CB1受容体と合成リガンドのドッキングシミュレーションを行った。（厚労科研費）

3. 薬物と生体分子の相互作用の解析に関する研究

- 1) キナーゼ阻害薬のオフターゲット作用の評価法開発を行うために分子プローブの合成を行った。（AMED-HS研究事業）
- 2) 細胞内タンパク質を標的とした阻害ペプチドの開発を行った。（文科科研費）

- 3) 長鎖アルキル基を導入したERリガンドのERサブタイプ選択性を検討した。(文科科研費)
- 4) 環状ジヌクレオチド誘導体の効率的な合成を行い、そのバイオフィルム形成阻害活性を評価した。(文科科研費)

4. 医薬品の品質確保に関する研究

- 1) 中分子ペプチド医薬品の開発効率化に資する品質評価法の開発を行った。(AMED研究事業)
- 2) 日局データベースの記載事項・内容の拡充を行った。
- 3) 薬局方各条における有害試薬の可及的排除に関する研究を行った。(AMED)

以上の研究は、横尾英知博士研究員、土屋圭輔、池田健太郎、後藤千尋、佐藤友海、永沼美弥子、柳瀬雄太、津田萌菜、根本可南子、馬庭愛加、照井龍晟、平野元春の研究生、実習生および、所内関連各部の協力を得て行った。

研究の成果は、下記学会等で発表した。

出水部長は、有機合成化学協会九州山口支部講演会、第40回ICH即時報告会、MOEフォーラム2019、CMC+AndTech FORUM、2019年度衛研シンポジウムで招待講演を行った。さらに、長崎大学、横浜市立大学にて特別講義を行った。

正田第一室長は、日本薬学会第140年会にて発表を行った。

三澤第二室長は、日本ケミカルバイオロジー学会第14回年会、第35回日本DDS学会、ヨーロッパ有機化学シンポジウム 2019、第13回バイオ関連化学シンポジウム、第63回日本薬学会関東支部大会、第37回メディスナルケミストリーシンポジウム、第56回ペプチド討論会、日本薬学会第140回年会において発表を行った。

辻主任研究官は、日本法中毒学会第38年会、第45回反応と合成の進歩シンポジウム、第56回全国衛生化学技術協議会年会、第63回日本薬学会関東支部大会、日本食品衛生学会第114回年会および日本薬学会第140回年会において発表を行った。

また論文及び総説・解説等は、*Pharmaceuticals*, *ACS Chem. Biol.*, *ChemMedChem*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, *Anal. Sci.*, *Sci. Rep.*, *Org. Process Res. Dev.*, *Chem. Commun.*, *MedChemComm*, *Yakugaku-Zasshi*, *Biol. Pharm. Bull.*, *ChemElectroChem*, 薬事日報誌等に発表した。

生化学部

部長 近藤一成

概要

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

令和元年度は、主に以下の5つの課題、(1)食物アレルギーに関わる免疫系細胞の機能や脂質代謝機能に及ぼす影響に関する生化学的研究、(2)食物中アレルギー物質の表示に関する研究、(3)遺伝子組換え食品の検査法・安全性に関する分析化学的および生化学的研究、遺伝子組換え食品と添加物の主要国における法制度に関する調査研究、(4)ゲノム編集食品の安全性確保に関する基盤研究および体制整備、(5)自然毒のリスク低減のための生化学分析に関する研究、(6)放射線安全管理及び放射性医薬品の品質等に関する研究、について研究業務を実施した。

人事面では、中村公亮第二室長が輸出拡大に向けた食品安全体制の強化のために緊急増設された食品部第五室に令和元年7月26日付で異動となった。吉場聡子主任研究官(東大・薬より)が令和2年1月1日付けで第二室に着任した。遺伝子医薬部の柴田識人主任研究官が令和2年3月1日付で第二室長に昇任した。

独立行政法人農研機構食品研究部門の佐藤里絵研究員、および沖縄科学技術大学院大学の早川英介研究員を協力研究員として受け入れた。外国出張は、近藤一成部長は自然毒の分析に関する研究成果発表のため食品分析の進歩に関する国際シンポジウムRAFA2019に出張した(チェコ、プラハ、令和元年11月4日から9日)。蜂須賀暁子室長は食品中放射性物質の検査法に関して説明および議論のため出張した(中国、令和元年5月27日から29日)。安達玲子室長はアレルゲン表示のための特定原材料リアルタイムPCR法の妥当性試験に関する研究発表のためだい133回AOAC年会へ出張した(米国、デンバー、令和元年9月8日から13日)。最上知子主任研究官はカーボンナノチューブの毒性発現機構に関する研究発表のため欧州毒性学会に出張した。また、コレステロール代謝機構に関する研究発表のためHDLワークショップへ出張した(スペイン、バレンシア、令和元年9月23日から29日)。

放射線管理業務関連では、川崎新庁舎での放射線管理業務や教育訓練を実施するとともに法改正に伴い予防規程の変更届を令和元年8月に原子力規制庁へ提出した。また、令和元年9月施行の特定放射性同位元素に係る防護措置のため、防護管理規程の作成および教育訓練を実施した。令和2年1月には原子力規制庁による防護措置に関する立入り検査に対応した。

また、曾我，中村，近藤らの論文が，第14回日本食品化学学会論文賞を受賞した。

業務成績

1. 新開発食品関係

- 1) 遺伝子組換え食品検査法の各試験検査機関における技能確認のため，多機関による遺伝子組換えサケ(AquAdvantage)の検査法を対象として外部精度管理試験を実施した(食品等試験検査費)。
- 2) 安全性未承認遺伝子組換え食品監視対策のため，遺伝子組換えコムギを対象とした検知試験法の評価及びスクリーニング法の開発，モバイルリアルタイムPCR装置の利用に関する検討，遺伝子組換えサケ検知法のリアルタイムPCR反応陽性対照試験の特異性評価，ならびに安全性未審査の遺伝子組換え酵母とリングについての情報収集を行った。また，主要な国及び地域における遺伝子組換え食品及び添加物の規制に関する法律，規制に関わる審査制度等の調査を実施したゲノム編集食品等の届出制度のための体制整備を行った(食品等試験検査費)。
- 3) 新しい遺伝子組換えとうもろこし検査法の検討，遺伝子組換えダイズ検知法の検出限界についての検討，ダイズ内在性配列(Le1)の増幅不良の原因を特定するための追加試験，ならびにリアルタイムPCR新機種による内標比の測定を行った。また，次年度に向けた検査法の確立と標準化に必要な研究試験の計画案を作成した(消費者政策調査費)。

2. 食物アレルギー関係

医師および患者向けの食物アレルギー関連資料(加工食品のアレルゲン含有量早見表，食物アレルギーひやりはっと事例集)の改訂を行った(消費者政策調査費)。

3. 放射線管理業務及び関連分野に関する研究

- 1) 令和元年度放射線業務従事者13名(他一時立入者登録15名)，取扱等業務従事者12名，1MeV以下の電子線等取扱等業務従事者25名の登録があった。放射線管理業務としては食品中放射性セシウム，ストロンチウム等の分析等所内の業務対応可能な施設の構築及び維持のほか，所内の放射線使用に関する教育指導も含め

た全般に対応した。また，昨年度に引き続き放射線障害防止法改正に伴う諸対応を行った。

- 2) 食品等試験検査(食品中の放射性物質の摂取量等調査)のため，トータルダイエットスタディ調査を食品部と行った(食品等試験検査費)。

4. その他

- 1) 国立保健医療科学院食品衛生危機管理コース(令和元年年10月)において「ゲノム編集技術を利用した食品等とその取扱い」について講義を行った。
- 2) ISO/TC34/SC16総会ポストワークショップにおいて国内における遺伝子食品検査法に関する講演を行った。
- 3) 薬事・食品衛生審議会の放射性医薬品基準改正検討委員会及び薬事分科会動物用医薬品等部会動物用医薬品残留問題調査会，内閣府食品安全委員会遺伝子組換え専門調査会，アレルゲンを含む食品に関するワーキンググループ及び菌末を原材料として使用する調製粉乳に関するワーキンググループ，内閣府消費者委員会食品表示部に協力を行った。

研究業績

1. 食物アレルギーの関わる免疫系細胞の機能および脂質の代謝機能に及ぼす影響に関する生化学的研究

- 1) 「医薬部外品及び化粧品に配合される成分によるアレルギー発症の防止に関する研究」として，医薬部外品・化粧品等に使用されるタンパク質性成分のアレルゲン性に関して，化粧品等に汎用される溶剤類が経皮感作に与える影響等について動物モデル実験系を用いて検討した。また，諸外国における規制状況等に関する情報収集を実施した。(医療研究開発推進事業費補助金)。
- 2) 「食品用途となるナノマテリアルの暴露による毒性評価に関する研究」として，アレルゲンタンパク質による経皮感作・経口惹起のマウスモデル実験系を確立し，酸化チタンナノマテリアルが食物アレルゲンによる経皮感作・経口惹起に影響を与える可能性を示した。(厚生労働科学研究費補助金)。
- 3) 「新たなバイオテクノロジーを用いて得られた食品の安全性確保とリスクコミュニケーションのための研究」として，アレルゲン性予測に必要とされる既存アレルゲンとの構造相同性の評価に利用する目的で，アレルゲンデータベース(ADFS)のアレルゲンデータの整備，エピトープ情報の追加を行った。またAIを活用したアレルゲン性予測手法開発のためのデータセット構築を行った(厚生労働科学研究費補助金)。
- 4) 「マスト細胞を介するアレルギー反応を制御する食

品由来機能性分子の探索」として、得られた候補IgEシグナル伝達制御分子について解析を行い、マスト細胞の脱顆粒制御機構の解明を試みた。(科学研究費補助金)。

- 5) 「ナノマテリアルの慢性毒性評価研究」において、各種カーボンナノチューブによるインフラマソーム活性化の薬物による制御を解析した(厚生労働科学研究費補助金)。また内因性結晶性異物によるインフラマソーム活性化における貪食受容体の役割を解析した(科学研究費補助金)。
- 6) 「美白成分の安全性評価法の策定に関する研究」において、細胞モデルでのロドデノール類似の各種白斑誘導性物質の代謝活性化を解析した(厚生労働科学研究費補助金)。

2. 遺伝子組換え食品の検査法・安全性に関する研究

- 1) 「新たなバイオテクノロジーを用いて得られた食品の安全性確保とリスクコミュニケーションのための研究」で、人工ヌクレアーゼの特異性を調べる*in vitro*アッセイツールの改良、新規代謝物の同定、推定手法の開発、機械学習を用いた新たなアレルゲン性予測手法の開発、遺伝子組換え並びに新育種技術により開発された動植物の開発状況、および主要国の規制制度調査を実施した。さらに、いくつかの食物アレルゲンを分解性試験で分解させて得られた断片や残存物が食物アレルギー患者に由来するIgEと結合するかを調べた(厚生労働科学研究費補助金)。
- 2) 「分別生産流通管理されていない海外産non-IPハンドリング大豆粒の遺伝子組換え簡易検知法の開発」で、国内に流通している不分別大豆中のGM大豆の実態調査を行った((公財)飯島藤十郎記念食品科学振興財団)。
- 3) 「ゲノム編集が遺伝情報へ及ぼす影響の動的モニタリングを可能とするための基盤研究」で、新型プローブを使ったヒストンエピゲノム修飾変化を網羅的に検出する方法の改良を行った(科学研究費補助金)。
- 4) 「腸オルガノイド作製の基盤となるトランスクリプトーム/プロテオームの解析」で、マウスiPS細胞を用いた内胚葉または腸のオルガノイドの分化誘導法について文献調査と検討を行った(科学研究費補助金)。

3. 自然毒のリスク低減に関する研究

- 1) 「植物性自然毒による食中毒対策の基盤整備のための研究」において、高等植物の中毒被害低減と中毒発生時の原因種特定のための簡易および確定遺伝子検査法、中毒年次推計、分析法開発を行うのに必要な遺伝子配列情報をまとめたデータベースを生化学部内に

構築した。また、野外でも可能なLAMP法を用いた検査法の検討も行った(厚生労働科学研究費補助金)。

4. 食物中アレルギー物質に関する研究

- 1) 「各種食物アレルゲンの解析並びにアレルゲンを含む食品の検査法の応用及び改良等」として、各種食物アレルゲン(鳥卵、魚介類、甲殻類、果実・野菜類等)に関する交差反応性等の特性解析を行った。また現行のアレルゲンを含む食品の検査法について、確認検査法改良に関する検討を行った。(消費者政策調査費)。

5. 放射線安全管理及び関連分野に関する研究

- 1) 「食品中の放射性物質等検査システムの評価手法の開発に関する研究」において、より効率的な検査法に資するため非破壊式放射能測定装置の性能評価を福島県の協力も得て行った。また、食品への汚染が懸念される天然放射性核種の調査、並びに緊急時に測定対象となる核種及びその分析法の調査を行った(厚生労働科学研究費補助金)。
- 2) 「抗体等放射性医薬品の品質リスク評価・製造品質管理に関する研究」として、評価に用いるモデル抗体の放射線による安定性の検討及び放射性医薬品の品質規格における問題点の抽出を行い、その対処法について検討した(医療研究開発推進事業費補助金)。
- 3) 「安全・安心・スマートな長寿社会実現のための高度な量子アプリケーション技術の創出」の短寿命治療用RI製剤の臨床応用に向けての基盤整備研究において、問題点の整理及び検討を行った(JST産学共創プラットフォーム共同研究推進プログラムOPERA)。

安全情報部

部長 畝山 智香子

概要

安全情報部では、食品の安全性に関する情報の収集、加工、解析、評価、蓄積及び提供並びにこれらに必要な情報の調査及び研究を行っている。国際協力のためのNational GEMS Centreとして活動しCodexにおける国際規格策定やその国内規制への反映の多様な側面での支援を行った。またこれまでに引き続き、食品の安全性に関する海外の最新情報、緊急情報及び学術情報を調査し、「食品安全情報」として定期的に発行するとともにwebサイトにおいて提供した。食品中微生物分野では日本でのHACCP制度の導入支援のため国内外の調査事業に協力し、新型コロナウイルス(COVID-19)に関する

食品安全関連情報ページを作成した。食品中化学物質分野では食品中汚染物質、植物性自然毒による食中毒やいわゆる健康食品の原材料成分に関する調査等を継続して行っている。

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

海外出張としては、窪田邦宏室長が、国際食品保全学会2019年次学術集会IAFP2019（米国・ルイビル、令和元年7月20日～7月26日）に参加し、発表を行うとともに海外の食中毒関連情報の収集を行った。またフランスにおける小規模食品取扱い事業者の食品衛生監視指導実態の調査（フランス・パリ及びリヨン、令和元年11月3日～11月10日）を行った。欧州疾病被害実態会議EU Burden meeting 2019に参加し食中毒被害実態推定に関する情報収集を行うとともに、デンマークのアイスクリーム製造現場における衛生管理実態の調査を行った（デンマーク・コペンハーゲン及びティステズ、令和2年2月16日～2月23日）。渡邊敬浩室長が、厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課からの依頼でCodex残留農薬部会第51回会合（中国・澳門、平成31年4月8日～13日）、食品監視安全課からの依頼でCodex分析・サンプリング法部会第40回会合（ハンガリー・ブダペスト、平成31年5月27日～31日）にそれぞれ出席し、政府代表団の一員として討議に加わりとともに科学的助言を提供した。また、ASEAN Council of Japan Alumniからの依頼で15th ASJA-ASCOJA-JAOL INTERNATIONAL SYMPOSIUM（ラオス・ビエンチャン、令和元年10月3日～6日）に出席し基調講演を行った。

業務業績

図書・情報サービス

1) 雑誌類の管理と相互貸借

雑誌は、78タイトル（和雑誌：14、洋雑誌：64）を購入した。また、図書は、約100冊を受け入れ、単行本は約10,000冊、製本雑誌は約31,000冊となった。

文献の相互貸借事業に関しては、外部から69件の依頼を受け、外部へ105件を依頼した。

2) 図書情報検索サービス

電子ジャーナル及び有料Web情報検索ツール4件を前年に引き続き導入した。

3) 国立医薬品食品衛生研究所報告編集業務

国立医薬品食品衛生研究所報告（令和元年、第137号）の作成と配布に関し、当所の国立衛研報告編集委員会に協力した。

研究業績

1. 乳及び乳製品の試験法に関する検討

濃縮乳、無糖練乳、全粉乳及び加糖練乳における乳脂肪の分析法の特性を明らかにし、国際的な規定に合致した分析法に改良するとともに、試験室間共同実験の計画・実施を通じて、国際的な要求水準を満たす内容で妥当性を確認した（食品等試験検査費、医薬・生活衛生局食品基準審査課）。

2. 食品に残留する農薬等の検査データの集計と解析

平成30年度に全国の自治体等で実施された検査の結果を、約300万件のデータとして集計・解析した（食品等試験検査費、医薬・生活衛生局食品基準審査課）。

3. 食品に残留する農薬管理における方法論の国際的整合に関する研究

1) FAO/WHO合同残留農薬専門家会議（JMPR）が発行した評価書から2,4-Dを選定し、農薬の最大残留基準値（MRL）案導出過程を解析し、評価書を翻訳するとともに解説を加え、実際にMRLを導出する政府職員の能力養成のための資料を開発した。

2) 2015年～2018年間にJMPRが報告した一般課題が特定された背景と議論の動向を調査し、生涯よりも短期間の暴露量推定など、我が国のMRL設定ガイド更新のための基礎資料を作成した。

3) 薬事・食品衛生審議会 食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会において示された「食品中の農薬の残留基準値設定の基本原則について（案）」の策定を支援した。加えて、厚生労働省による「MRL設定のためのデータ要件ガイド」の策定支援を目的に、作物残留試験に関するOECDテストガイダンスの主要点を抽出し提言した（厚生労働行政推進調査事業費補助金）。

4. 国際食品規格策定プロセスを踏まえた食品衛生規制の国際化戦略に関する研究

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

2) Codex委員会と食品衛生法に基づく我が国との間で、食品衛生に関する方針や対策を比較し、違いが生じる原因を意思決定過程等の情報解析を通じて考察した。

3) 研究班全体の活動を統括した。また、厚生労働省職員を対象とした研修の企画を支援し講師を務めた。そ

の他、「食品分析の国際動向を知る」をテーマとしたシンポジウムを開催し盛況を得た（厚生労働行政推進調査事業費補助金）。

5. 輸出先国のリスク管理に対応した残留農薬データ等の補完のための研究

政府方針である農林水産物・食品の輸出拡大に貢献するための輸出先国の規制等への対応を検討する研究として、国際標準のMRL設定及びインポートトレランス申請に必要な分析法の構築と評価、加工試験の実施また、世界的な公開データの活用について検討した（厚生労働科学研究費補助金 厚生労働科学特別研究事業）。

6. 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究の分担研究

規制機関による汚染物質等の評価状況とPFOA類の関連情報をまとめた（厚生労働行政推進調査事業費補助金）。

7. 食品衛生検査を実施する試験所における品質保証システムに関する研究の分担研究

厚生労働省が示す業務管理要領の改定検討の一環として、微生物を対象とし国際的な要求水準を満たす内部品質管理に関するガイドライン案を開発した（厚生労働科学研究費補助金）。

8. 食品の安全性に関する情報の科学的・体系的収集、解析、評価に関する研究

食品の安全性に関わる国際機関（WHO、FAO、Codex委員会、IARC等）や各国担当機関（EUのDGSANCO及びEFSA、米国FDA、USDA、CDC、英国FSA、カナダCFIA等）の最新情報、規制情報、評価情報等、及び主要な学術雑誌を調査し、重要な情報を要約した「食品安全情報」（隔週刊）を26報発行した。「食品安全情報」はwebで一般公開している。また、国内外で新たに生じた食品安全上の問題や健康への影響が懸念される課題等について、網羅的に情報を収集し、検討した（例：スペインでローストポークの喫食により発生したリステリア感染アウトブレイク、米国及びカナダでロメインレタスの喫食により発生した大腸菌O157:H7感染アウトブレイク、米国で生鮮ブラックベリーの喫食により発生したA型肝炎感染アウトブレイク、米国で固ゆで卵の喫食により発生したリステリア感染アウトブレイク、米国でエノキダケの喫食により発生したリステリア感染アウトブレイク等）。食品添加物及び農薬・動物用医薬品データベース及びwebサイトで提供している食品関連情報について、情報の追加・更新を行った。また各

種アウトブレイクや関心の高い事項に関する食品関連情報webサイトの更新を適宜行った。（一般試験研究費）

9. 国内で多発するカンピロバクター食中毒の定量的リスク分析に関する研究（カンピロバクター症をはじめとする食品媒介感染症被害実態の推定）

急性下痢症疾患による被害実態推定のモデル研究として、M県の臨床検査機関における積極的サーベイランス及び全国を対象とした民間検査機関からのデータを電話住民調査データと組み合わせた被害実態推定を行った（食品健康影響評価技術研究）。

10. 小規模事業者等におけるHACCP導入支援に関する研究

小規模事業者等に対するHACCP導入支援に関して、フランスにおける衛生監視指導実態を視察し、EUにおける各種制度の運用状況、HACCPに係る運用状況の調査、分析等を行い、国内の小規模食品製造施設等における衛生指導方法等を検討した（厚生労働科学研究費補助金）。

11. 国際的な動向を踏まえた乳及び乳製品の衛生管理及び試験法確立のための研究（乳及び乳製品に関する国際動向に関する研究）

諸外国における乳製品による健康被害実態、食品汚染実態、定められた微生物規格基準とそのサンプリングプラン、試験法の運用実態等に関する情報収集を行った。EUでの製造工程での衛生管理実態について、デンマークのアイスクリーム工場等を視察し、情報を収集した（厚生労働科学研究費補助金）。

12. 食中毒関連情報調査

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

13. 輸出国における食品の病原微生物等による汚染状況等調査

諸外国（特にアジア及び経済連携協定が締結された国）における病原微生物による食品の汚染状況を調査した。EUのRASFF（Rapid Alert System for Food and Feed：食品及び飼料に関する早期警告システム）、米国のFDA（食品医薬品局）及びUSDA FSIS（農務省食品

安全検査局), 及びカナダCFIA(食品検査庁)のそれぞれのデータベースの検索・解析を行った。最近5年間の汚染状況の傾向を解析した。さらに病原微生物の発症菌数等の情報の調査を行った。食品安全委員会の各リスクプロファイル, 米国食品医薬品局(US FDA)発行「Bad Bug Book, Foodborne Pathogenic Microorganisms and Natural Toxins」, オランダ国立公衆衛生環境研究所(RIVM)発行「Disease burden of food-related pathogens in the Netherland」, Eurosurveillance誌掲載の欧州の各病原体の重篤度に関連するデータ, 米国食品由来疾患アウトブレイクサーベイランスシステム(FDOSS)データ, 食品安全情報(微生物)の直近3年間(2017年1月~2019年12月)で紹介した食中毒アウトブレイク等のデータを解析した(食品等試験検査費, 医薬・生活衛生局食品監視安全課)。

14. 輸出国における農薬等の使用状況等調査

諸外国の残留農薬・動物用医薬品モニタリング計画を調査し, 検査対象項目, 検出・違反頻度の多い品目・生産国・農薬/動薬等をまとめ, 我が国と比較した。また, 我が国と諸外国で設定されたADI・ARfDの一覧を作成した(食品等試験検査費, 医薬・生活衛生局食品監視安全課)。

15. 食品中の汚染物質に関する調査

アフラトキシン, 鉛, 無機ヒ素の関連情報を網羅的に調査・整理し, 各々リスクプロファイルを作成した(食品等試験検査費, 医薬・生活衛生局食品基準審査課)。

16. 指定成分等含有食品の製造管理手法等に係る検討

一般的に「健康食品」と呼ばれる製品に使用される原材料/成分について, 諸外国でのリスク評価や規制状況等を調査・整理した(食品等試験検査費, 医薬・生活衛生局食品基準審査課)。

17. 植物性自然毒による食中毒対策の基盤整備のための研究

国・地方自治体による植物性自然毒に関する消費者向け情報の提供状況を調査・整理した。また食中毒発生時の迅速な原因特定につなげるためのネットワーク等の方策について検討した(厚生労働科学研究費補助金)。

18. 食品中の放射性物質等検査システムの評価手法の開発に関する研究

先行する研究課題で食品中放射性物質の検査結果とその意味についての周知が不足していることが示唆され, 適切なリスク管理を可能にする情報提供のありかたにつ

いて検討した(厚生労働科学研究費補助金)。

医薬安全科学部

部長 齋藤嘉朗

概要

当部は, 医薬品及び再生医療等製品の安全性に関する情報の解析及び評価, 医薬品及び再生医療等製品による副作用の発現の予測及び防止その他の医薬品及び再生医療等製品の安全性の確保に関する研究を所掌する。医薬品等の臨床試験, 市販後における安全対策・適正使用に関し, 1~数年後の行政施策立案に必要な研究を行うと共に, ヒトでの知見を非臨床等にフィードバックすることを目標に業務を遂行している。

現在, 当部では, 医薬品の開発効率化及び適正使用推進に資することを目的に, 1) 医療情報データベース等を用いるジェネリック医薬品やバイオ後続品の使用実態調査及び各種医薬品による副作用発現要因の解明等の薬剤疫学研究, 2) アジア地域における臨床試験の活性化のための医薬品の有効性・安全性に関する民族差研究, 3) 医薬品の有効性・安全性バイオマーカーの探索, 検証及び評価に関するオミックス・分析化学(バイオアナリシス)的研究, 4) 特異体質性重篤副作用の発症機構の解明や発症予測系の確立に関する免疫生化学的研究を主として行っている。重症副作用に関するバイオマーカー探索・検証研究では, AMED研究として行った官民共同研究が終了し, 特に間質性肺炎に関して, 有望なバイオマーカーを見だし, 特許出願を行った。また, ゲノム研究に関しては, サルファ剤による重症薬疹発症に関連するHLA型について, 多施設共同の解析を行い, 論文化を行った。さらに核酸医薬品やバイオマーカーの生体試料中濃度分析法やマイクロサンプリング法など, 評価法の確立・標準化に関する官民共同研究も順調に成果を挙げ, 学会・論文発表している。

また特筆すべき点として, 齋藤公亮室長が, 日本薬物動態学会第34回年会において, 「Identification of liver damage biomarkers using comprehensive hydrophobic metabolomic analysis」というタイトルでベストポスター賞を受賞した。

人事面では, 薬剤疫学研究に多大な業績を挙げた今任拓也・主任研究官が, 令和元年12月31日付けで退職し, 国立がん研究センターへ異動した。新天地でのいっそうの活躍を祈念する。

海外出張は以下の通りである。齋藤嘉朗部長はバイオアナリシス関係の国際学会での発表のため米国に(平成

31年4月)、またICH出席のためシンガポール(令和元年11月)に出張した。佐井君江室長は医薬品辞書の国際規格策定に関する会議(ISO/TC215 W6)へ出席のため、スウェーデン(平成31年4月)及び韓国(令和元年11月)へ出張した。齋藤嘉朗部長、荒川憲昭主任研究官は、重篤副作用に関する症例の集積・遺伝子解析に関する調査のため、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課の太田氏とニュージーランドに出張した(令和元年6月)。孫雨晨研究員は、核酸医薬品の新規定量法について国際会議で発表するため、ドイツ(同年10月)に出張した。

業務成績

1. 日本薬局方及び日本医薬品一般的名称データベースの開発

医薬品名称委員会及び医薬品名称専門協議と連携し、有機化学部と共同で日本薬局方及び日本医薬品一般的名称データベースの開発を行った。

2. 医薬品使用実態調査・安全対策推進事業

後発医薬品の安全対策に関する施策立案の必要性やその内容を検討するため、抗腫瘍薬製剤を対象に、ナショナルデータベースや医療情報データベースを用いて、後発品の使用実態と共に副作用リスクについて、評価を行った。

3. 遺伝子多型探索調査事業

重篤副作用の症例集積ネットワークや研究方法の改善等を目的として、ニュージーランド・オタゴ大学におけるゲノム薬理学研究の研究体制、診断基準、試料収集方法及び解析手法の調査を行った。また、同大学ファーマコビジランスセンターで行われている、製造販売後の副作用自発報告症例の収集について調査した。さらに薬物性肝障害について、10症例(累計304症例)の集積を行うと共に一部ゲノム解析を行った。遺伝子マーカーの調査に関しては、インフリキシマブや生薬・カシュウ等の報告を追加した。

4. 医薬品の安全性情報に関する業務

WHO、米国FDA、EU EMA、英国MHRA、Health Canada、豪州TGA、ニュージーランドMEDSAFEなどの海外公的機関から発信される医薬品の安全性に関わる最新情報、規制情報、評価情報等を収集、評価し、「医薬品安全性情報」として隔週で行政、PMDAなどの関連部署に配信した。また研究所のWebサイトを通じて一般にも情報提供を行った。

研究業績

1. 医薬品の国内外の安全性情報の解析及び評価に関する研究

1) 個別症例安全性報告の国際標準規格の円滑な国内導入に向けた課題の調査・整理等に関する研究(日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業)

個別症例安全性報告等に活用する医薬品識別情報国際規格の円滑な国内導入の実現に向けて、各国の実装準備状況、国際的な共同活動や課題について調査した。また、国内標準の検討に向け、既存の各種医薬品識別コードの特性調査及び相互活用における課題を整理した。

2) 医薬品等の市販後安全対策のための医療情報データベースの利活用方法に関する薬剤疫学研究(一般試験研究費)

共同研究機関及び研究用医療情報データベースを用いて、構築した薬剤性低カルシウム血症の検索式を適用し、デノスマブによる低カルシウム血症に対する行政施策の臨床現場における影響について解析した。また、東アジア連携施設との共同による、レセプトデータベースを用いた重症薬疹発症頻度の民族差の有無、及び遺伝的要因及び他のリスク要因との関連を解析した。

3) 東アジア地域で国際共同治験を計画する際の留意事項に関する研究(日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業)

過去2年間で評価していない主として分子標的薬を対象に、東アジア諸国の医薬品添付文書等に記載された臨床試験での有効性・安全性のデータを比較し、民族差の可能性をもたらす要因の検討を行った。開発企業の協力による東アジア国際共同治験データを用いた解析を実施し、有効性の民族差の有無・要因について考察した。

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

専門家による班会議を開催し、バイオマーカー分析法に関する留意点文書(概念文書)案の素案を作成した。またICH M10(生体試料中薬物濃度分析法バリデーション)ガイドライン案に関し、パブリックコメントの募集、説明会の開催、コメントの取りまとめ及び案の改訂に貢献した。さらにICH M12(薬物相互作用)の国内研究班会議を構築し、活動を支援する科学的検討を行った。

5) リアルワールドデータを用いたバイオシミラーの臨

床的同等性評価と影響因子の分析(日本学術振興会・科研費)

TNF α 阻害薬を対象として、バイオシミラーとその先行品との臨床的同等性を評価するため、副作用報告データベースによる副作用プロファイルの比較解析を行った。

- 6) 人工知能を活用した副作用症例報告の評価支援の基盤整備と試行的評価(厚生労働科学研究費補助金・政策科学総合研究事業)

PMDAにおいて収集されている副作用症例報告のテキストデータから、スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死融解症(SJS/TEN)の副作用判定に重要と考えられる因子を、機械学習を用いて抽出し、得られた素性テーブルを基に機械学習を用いた副作用評価を実施した。その結果、約80%の精度を得ることができた。

- 7) 次世代型中分子ペプチド医薬品の品質及び安全性確保のための規制要件に関する研究(日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業)

次世代型(非天然型)中分子ペプチドの非臨床安全性評価に関するWet研究で得られた知見や国内・海外の規制情報・承認情報を整理すると共に、専門家からなる班会議を組織し、留意点に関する議論を行い、規制要件案の素案を作成した。

- 8) 医薬品の安全性に関する情報の科学的・体系的収集、解析、評価に関する研究(一般試験研究費)

医薬品の安全性に関する海外公的機関の最新の勧告や規制情報等について、エビデンスを調査・検討した上で情報提供した(26号発行、総ページ数310ページ)。

- 9) 次世代シーケンサーを用いた次世代体外診断用医薬品等の評価手法の在り方に関する研究(日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業)

国内での次世代シーケンサーの臨床応用に関して規制科学的な評価手法を確立するため、海外の次世代シーケンサーによる遺伝学的検査に関するガイドライン及びバリエーションデータベースの調査を行い、国内の実情に合う評価指標を抽出・選択した。

- 10) 厚生労働分野のオープンサイエンス推進に向けたデータポリシー策定に資する研究(厚生労働科学研究費補助金・厚生労働科学特別研究事業)

厚生労働省が所管する研究機関で策定すべきデータポリシーに関して、アンケート調査を行って機関共通及び個別に取り組むべき事項を整理し、一貫性及び整合性のあるデータポリシーの要件を明らかにした。

- 11) バイオ後続品開発の合理化及び普及に向けた研究(日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業)

バイオシミラーに関し、米国、韓国、タイ等について、バイオ後続品のガイドライン調査を行った。さらにインスリングルルギンについて、バイオシミラーと先行品に関し、各国の副作用プロファイルを比較した。またリウマチ、炎症性腸疾患、血液、腫瘍領域の医師を対象に、バイオ後続品の選択・採用、患者への説明等に必要な情報等に関するアンケート調査を実施した。

2. 医薬品の安全性等に関するゲノム薬剤疫学・バイオマーカー研究

- 1) 複数の免疫学的重篤副作用に関する遺伝学的要因及び感染症要因の同定と安全対策への応用に関する研究(日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業)

重篤な副作用であり、医薬品の適正使用にとって大きな問題となっている横紋筋融解症、薬物性間質性肺疾患、重症薬疹の3種に関して、厚生労働省医薬品食品局安全対策課、医薬品医療機器総合機構、及び日本製薬団体連合会の協力の下、全国から副作用患者資試料(ゲノムDNA及び臨床情報)の集積を行った。これまでに横紋筋融解症では累計251症例(確定例203例)、薬物性間質性肺疾患では累計231症例(確定例171例)、重症薬疹では累計335症例(疑い例を含む確定例)に達した。サルファ剤によるSJS/TENの発症と関連するHLA-A*11:01に関し、論文を発表した。また、低分子医薬品による間質性肺炎発症と関連するHLA型を見いだした。SJS/TENの発症初期機構として、HLA分子への被疑薬の直接的結合性に関する解析を引き続き行った。さらに、前年度に感染症との関連が認められた重症薬疹及び薬物性肝障害について、日本のデータベース解析で見いだした関連を対象に、米国の副作用自発報告データベースを用いて検証を行った。

- 2) 官民共同による重篤副作用バイオマーカー開発(日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業)

薬物性肝障害、間質性肺炎、重症薬疹に関し、発症患者等の血液・尿・臨床情報を収集すると共に、主として重症薬疹に関し、新規を含めバイオマーカー候補の検証を行った。また薬物性肝障害、間質性肺炎に関するバイオマーカー候補の検証を、分析法の構築を含め、さらに進めた。5年間で、副作用で変動するバイオマーカー候補を、薬物性肝障害10種、間質性肺炎9種、重症薬疹12種、それぞれ見いだした。

3) 精神・神経疾患治療薬及びがん治療薬におけるファーマコゲノミクス研究（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業）

引き続き、がん分子標的治療薬を始めとする医薬品投与患者の投与前血漿を用いて、内在性代謝物（約1000種の分子）を対象にした網羅的メタボローム解析（LC-MS/MS法）を行った。

4) 小児・周産期領域における難治性疾患の統合オミックス解析拠点形成研究（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・難治性疾患実用化研究事業）

引き続き、小児・周産期領域難治性疾患の疎水性メタボローム解析を行った。

5) 卵巣明細胞腺がんの血液凝固異常・抗がん剤耐性に着目したトランスレーショナルリサーチ（日本学術振興会・科研費）

引き続き、集積した患者データに基づいて、新規卵巣癌バイオマーカーTFPI2の血中レベルと患者年齢、臨床病期や病理検査結果との関係性について調査を進め、TFPI2の臨床的有用性を評価した。

6) バイオ医薬品等の品質管理・安全性評価とガイドライン策定に関する研究（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業）

抗体医薬品が投与されたリウマチ患者及び炎症性腸疾患患者の血液試料を収集し、HLA解析等の遺伝子解析を行った。また免疫原性評価ガイドライン案等に盛り込むべき内容を検討した。さらにバイオ後続品の指針の改訂に貢献した。

7) ヒト脳由来のエクソソームを利用した認知症の病態解析又は創薬ターゲットの開発（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・長寿・障害総合研究事業）

ヒト血中エクソソームの疎水性メタボローム解析における標準作業手順を確立し、それに則って血液検体を用いたエクソソームの疎水性メタボローム解析を実施した。

8) 抗がん剤の薬物応答予測法の開発と診断への応用（一般試験研究費）

イマチニブ等に関し、遺伝子多型・ハプロタイプ情報を用いて、薬物動態パラメータ及び有効性・副作用情報との相関解析を行い、論文化を開始した。

9) エクソソーム脂質に着目した薬剤性肝障害に対する新規バイオマーカーの網羅的探索研究（日本学術振興会・科研費）

肝毒性を誘発する薬物を投与したラットの血漿を用

いたりピドミクス解析により、肝障害時に特徴的な発現変動を示す血漿エクソソーム中の脂質分子を複数種同定した。

3. 医薬品の副作用機序の解明と予測等に関する研究

1) 分子軌道法を用いた副作用機序の解析（一般試験研究費）

引き続き、フラグメント分子軌道法及び非経験的分子軌道法を用いて、医薬品と副作用関連分子との相互作用を予想する方法を精緻化した。

2) マイクロサンプリングに関する生体試料中薬物濃度分析（バイオアナリシス）手法の標準化（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・創薬基盤推進研究事業）

マイクロサンプリング基盤技術（低分子医薬品）に関し、採血部位によるトキシコキネティクスへの影響を評価した。また、毒性物質2種について、毒性指標へのマイクロサンプリング影響を評価した。核酸医薬品（アンチセンス医薬品）及び低分子バイオマーカーに関し、昨年度構築した測定手法の多施設分析法バリデーションを実施し、施設間再現性等に関する結果を取りまとめた。

3) アレルゲンの力価評価に関する研究（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・創薬基盤推進研究事業）

スギ花粉抗原で免疫したマウスプール血清を用いて、スギ花粉の安定性試験（ベンチトップ、短期保存、凍結融解、長期保存）を実施した。また、スギ花粉患者の標準プール血清を調製し、EXILE法による評価法開発を行った。

4) 新規卵巣がん診断マーカーTFPI2の基礎的性状解析（日本学術振興会・科研費）

妊婦胎盤及び卵巣がんが産生するTFPI2の糖ペプチドの質量分析データを比較し、呈示される糖鎖構造の違いを明らかにした。

4. システム開発と分析法の解析・評価手法に関する情報工学的研究

AIを活用した安全性予測プラットフォームの構築（一般試験研究費）

医薬品・食品・生活化学物質のヒト安全性予測の高度化に関する調査研究を行い、変異原性予測モデルの運用環境の構築及びその運用性に関する実証評価については、出力画面の変更による利便性改良及びディープラーニングの回数増強による高精度化等を行った。反復投与毒性予測モデルの構築及びその予測精度の検証については、モデル設計が完了し、構築及び検証を実施している。

安全性予測判断に有用な文献等テキスト情報検索機能のパイロット構築及びその検索精度の検証については、サンプルデータを用いてアルゴリズムの検証を実施し、予想精度や検索精度の評価を行っている。

5. 全所的な研究情報ネットワークの開発に関する研究

所内基盤ネットワークシステムの維持管理

国立医薬品食品衛生研究所ネットワークシステム(NIHS-NET)の維持管理を引き続き行うと共に、ネットワークセキュリティ監査を実施し、セキュリティ強化のための対策を行った。また、国立衛研ホームページにおける試験研究業務の成果発信に関するホームページ改定作業を継続して行った。さらに、所外との接続回線を高速化し、所外への情報発信能力を向上させた。

安全性生物試験研究センター

センター長 平 林 容 子

概要

安全性生物試験研究センター(安全センター)は、生物資源(実験動物、細胞等)を用いた業務関連物質(農薬を含む種々の化学物質、食品成分・食品添加物、医薬品・医薬部外品、など)及び医療機器等の安全性に関する研究や試験、並びに、科学的根拠に基づく毒性予測手法を含む総合的な安全性評価(リスクアセスメント)と、それら全般に亘る試験手法の開発・改良やリスク管理に関する諸処の業務に従事している。

現在、安全センターは5部20室及び実験動物施設と日本動物実験代替法評価センター(JaCVAM)で構成されている。実験動物施設は、公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団による外部認証をうけており、移転前に比べてより精緻な動物実験が可能となったことから、動物実験における福祉の向上にも配慮した、より高度で迅速な安全性評価法の開発を進めている。また、JaCVAMでは、安全センター各部、所内、並びに国内外の関係機関と協働して、2005年に設置されて以来これまでに、10を超える日本発のOECD試験法ガイドラインの成立に寄与するとともに、多くの代替法の評価結果を行政に提案するなど、従来の標準的な動物試験に代わる*in vitro*試験法の開発並びにその国際標準化を推進している。

令和2年5月末現在、センター長1、部長5、室長14(欠員6)、主任研究官15、研究員1、客員研究員19、協力・流動研究員8、研究生・実習生7および技術・事務補助員45、短時間勤務職員等13、総勢129名が在籍して

いる。昨年からの異動として、令和元年には、9月1日付けで松本真理子安全性予測評価部主任研究官が、11月1日付けで毒性部齊藤洋克任期付研究員が、それぞれ着任した。一方、10月1日付けで安彦行人毒性部主任研究官が内閣府(食品安全委員会)に異動となった。令和2年には、2月1日付けで古濱彩子変異遺伝部主任研究官が着任した。更に、3月31日付けで本間正充変異遺伝部長が副所長に就任し、石田誠一薬理部室長が辞職、高木篤也動物管理室長と宇佐美誠薬理部室長が停年退官となった。変異遺伝部長の後任には、4月1日付けで杉山圭一変異遺伝部室長が就任した。また同日、高木篤也室長は毒性部再任用職員として着任し、動物管理室長の後任には高橋祐次毒性部室長が異動となった。なお、曹永晩病理部室長は通勤途中の不慮の事故により10月6日に逝去されました。謹んでご冥福をお祈りします。以上により、当センターの正職員は2名の減員となった。特に欠員となっている室長の補充をはじめ、毒性部動物管理室の省令室化、さらなる増員が課題であり、引き続きこれらの実現が期待される。

訪問・研究交流等としては、南米トキシコロジー連盟(ALATOX)会長のJose Marucci氏の協力により、国立医薬品食品衛生研究所要覧のスペイン語版が完成し、公開された他、国際毒性学会において、ALATOX代表として参加していたMelissa Schulthess B.氏及びLaura Borgel Aguilera氏との研究交流を行った。Health and Environmental Sciences Institute (HESI) Executive DirectorのSyril Pettit氏の来訪を受け、安全センター各部との研究交流を行った(9月17日)。GSR2019(Global Summit on Regulatory Science)には小川病理部長が参加し発表した(9月24~26日、伊・イスラ市)。今後も、米国National Center for Toxicological Research (NCTR)と安全センターとの連携強化の一環として、継続して参加を検討することとした。厚生労働省 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課 化学物質安全対策室(化対室)に配属になった新人を主な対象とした毒性評価に関する研修を安全センター各部の協力の下に行っており、令和元年度も化対室から2名、PMDAから2名の参加があった(5月27日)。また、宇宙航空研究開発機構(JAXA)が仲介する宇宙空間に打ち上げて実験される物質の安全性に関する文書評価(助言)については、平成22年度より安全センターの非公式所掌業務として受け入れており、引き続き協力している。

海外出張・国際会議への出席については、今期も厚生労働省・文部科学省等の関連予算により、種々の国際機関での行政関連会議あるいは各種学術関連集會等に対して、安全センター各職員による積極的な参加がなされた。それらについては各部の報告に記載される

のでここでは省略する。なお、平林容子センター長は、OECD Working Group of the National Coordinators of the Test Guidelines Programme (WNT) -31 (4月9～12日、仏・ブローニュ市)、OECD Working Party on Hazard Assessment (WPHA) 及びOECD Extended Advisory Group on Molecular Screening and Toxicogenomics (EAGMST) (6月17～21日、仏・ブローニュ市)、第15回国際毒性学会 (7月15～18日、米・ホノルル市)、欧州毒性学会 (9月8～11日、フィンランド・ヘルシンキ市)、欧州機構の統合研究センター (伊・イスプラ市) で開催された実験動物代替法国際協調ワークショップ (Workshop of the International Cooperation on Alternative Test Methods (ICATM), 10月22日) 及び同会議 (ICATM meeting, 10月23日)、OECDの皮膚及び眼刺激と光毒性試験に関する専門家会合 (10月24～25日、仏・ブラッセル市)、DIA/FDA Oligonucleotide-based therapeutics Conference (10月28～30日、米・ベセスダ市) に出席し、それぞれ、研究成果に関する発表、JaCVAMの活動報告、等を行ったほか、化学物質の安全性評価や、医薬品の安全性および品質確保のための医薬品規制に係る国際調和の推進に資する情報の収集や意見交換に努めた。

業務成績

1. 食品添加物の安全性評価については、平成29年度より食品添加物安全性評価検討会の事務局を安全センターが担当することになった。これをうけて安全センター内でワーキンググループを構成し、評価に必要な情報の収集や評価書案の作成を行っている。本年度の検討会では指定添加物 (香料) 8品目及び既存添加物66品目の審議を行った。指定添加物のうち、イソオイゲニルメチルエーテルについては、現在の用途である食品の着香の目的で使用する場合、直ちに国民の健康に影響をおよぼすとは考えにくい、遺伝毒性の評価には、*in vivo*試験の実施や、その機序の解明のためのさらなる追加の知見が必要と考えられたため、その旨、答申した。また、既存添加物としては、平成8年度に「基原・製法・本質からみて、現段階において安全性の検討を早急に行う必要はないもの」と分類された150品目 (現109品目) のうち、昨年度に再評価した、海外での評価結果が得られた38品目を除き、66品目についての再評価を行った。
2. 薬事・食品衛生審議会の毒物劇物部会／化学物質安全対策部会 (座長代理) ／化学物質調査会 (座長)、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会、化学物質のリスク評価検討会、有害性評価小検討会、発がん性評価ワーキンググループ (座長)、医薬品医療

機器総合機構 (PMDA) の専門委員 (毒性)、内閣府食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部 (座長代理)、等の審議に協力した。

3. 種々の国際機関 (WHO (世界保健機関)、FAO (国際連合食糧農業機関)、JECFA (FAO/WHO合同食品添加物専門家会議)、JMPR (FAO/WHO合同残留農薬専門家会議)、OECD (経済協力開発機構)、IARC (国際がん研究機関)、IPCS (国際化学物質安全性計画)、ICH (医薬品規制調和国際会議)、ICCR (化粧品規制協力国際会議)、代替試験法に関わるICATM/ECVAM/ICCVAM、等) での各々の行政関連国際活動に対応し、リスクアセスメントや評価指針の作成などに係る業務が行われている。

研究業績

1. 医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための規制の国際調和の推進に係わる調査研究：医薬品規制に関する国際調和は益々重要となってきた。本年度は、関係する部署との密な情報共有により選定した16の分担研究課題を、安全センター内各部を始め、所内外の産・官・学の連携により実施している。「バイオ／核酸医薬品の安全性に関する研究」では、成果の一端として、核酸医薬品の非臨床安全性評価に関するガイドライン (薬生薬審発0330第1号、令和2年3月30日) の発出に寄与した。その他、「がん原性試験に関する研究」(協力者：西川秋佳／小川久美子)「幼若動物試験に関する研究」(協力者：高橋祐次)「局方における規格及び試験法の国際化に関する研究」(協力者：袴塚高志)「遺伝毒性不純物に関する研究」(協力者：本間正充)「医薬品の品質確保のための分析法の開発及びバリデーションに関する研究」(協力者：檜山行雄／柴田寛子)「バイオウエイバーに関する研究」(協力者：吉田寛幸)「金属および溶媒等の不純物に関する研究」(協力者：広瀬明彦)「薬物濃度分析法に関する研究」(協力者：石井明子／斎藤嘉朗)「バイオマーカー及び薬物間相互作用試験に関する研究」(協力者：斎藤嘉朗)「バイオ医薬品のウイルス安全性評価に関する研究」(協力者：佐藤陽治)「発生毒性試験に関する研究」(分担：PMDA 真木一茂)「ワクチン及び免疫治療薬等の安全性に関する研究」(分担：PMDA 松本峰男)「非臨床電子データ (SEND) の活用に関する研究」(分担：PMDA 笛木 修)「非臨床における心室再分極遅延 (QT間隔延長) 評価に関する研究」(分担：PMDA 角田 聡)「医薬品情報の国際規格化に関する研究」(分担：医療データ活用基盤機構 岡田美保子) を行っている。[日本医療研究開発推進事業費補助金 (医薬品等規制調和・評価研究事業)]

2. 新規バイオマーカーとして、血液中の核酸やエクソソームなどに着目した安全性評価手法の開発研究：毒性部を主体に、四塩化炭素をモデル物質として、マーカー分子の抽出を行ったほか、若齢期に単回全身照射をうけたマウスの長期に遺残する造血前駆細胞機能不全を反映すると考えられる候補核酸が抽出され、解析を進めている。[厚生労働科学研究費補助金・日本医療研究開発推進事業費補助金（創薬基盤推進研究事業）・科学研究費助成事業]

毒性部

部長 北嶋 聡

概要

安全性生物試験研究センター毒性部においては、化学物質、食品、医薬品等の業務関連物質の生体影響とその毒性（有害性）評価に関連する試験・基盤研究・応用研究及び実験動物の飼育管理とこれらに必要な研究を行っている。また、国際的なガイドライン作成など、行政対応業務も行っている。

特に化学物質リスク評価の基盤整備として、これまでのトキシコゲノミクス研究の成果を受け継ぎ拡充しつつ、毒性分子メカニズムに依拠した毒性予測評価システムの構築と、その迅速化、高精度化を進めている。また、細胞外小胞（エクソソーム）に着目した新規毒性試験法の開発や、CRISPR-Casシステムを用いるゲノム編集技術の安全性に係る基礎研究に着手し、先端生命科学技術を取り入れた分子毒性学的研究を進めた。化学物質及び食品などによる健康リスク評価として、ナノマテリアルなど新規化学物質に対する毒性試験法の開発、シックハウス（室内空気汚染）対策に関する研究、食品添加物の毒性試験や安全性評価に係る資料整備、毒・劇物指定調査のための毒性試験、化学物質審査規制法（化審法）に係る化学物質の安全性評価、農薬の各種毒性試験に関する文献収集等を行った。更に、受容体原性毒性など、恒常性維持に関わる高次機能の障害性に関する研究や、生殖発生毒性に関する基盤的研究の他、レギュラトリーサイエンスの一環として、医薬品規制に係る国際調和の推進を踏まえた医薬品等の安全性に関する研究、などを推進した。

人事面では、令和元年6月1日付で非常勤職員（研究助手）として五十嵐智女氏が着任し、11月1日付で齊藤洋克氏が任期付研究員として着任した。令和元年10月1日付で安彦行人 主任研究官が出向し、内閣府食品安全委員会事務局評価第一課 課長補佐に就任した。また、

客員研究員として落谷孝広氏（東京医科大学教授）、種村健太郎氏（東北大学大学院農学系研究科教授）、協力研究員として成瀬美衣氏（国立がん研究センター研究所研究員）を昨年度に引き続き受け入れている。

業務関連での海外出張では、北嶋 聡部長は第15回国際毒性学会（ICTXV 2019, 2019年7月15日～7月20日、ホノルル・米国）の出席と発表を行った。

栗形麻樹子第二室長は第10回発生毒性に関するベルリンワークショップ（2020年2月17日～2月22日、ベルリン・ドイツ）の出席と発表、高橋祐次第三室長はICHアムステルダム対面会議出席（2019年6月2日～6月8日、アムステルダム・オランダ）、第15回国際毒性学会（ICTXV 2019, 2019年7月15日～7月20日、ホノルル・米国）の出席と発表を行った。

小野竜一第五室長は第15回国際毒性学会（ICTXV 2019, 2019年7月15日～7月20日、ホノルル・米国）の出席と発表、ゴードン会議（Gordon Research Conference, 2019年8月11日～8月16日、アンドーバー・米国）の出席と発表、第55回欧州毒性学会（EUROTOX2019, 2019年9月8日～9月11日、ヘルシンキ・フィンランド）の出席と発表、第1回アジア環太平洋細胞外小胞学会学術集会（APSEV, 2019年11月24日～11月25日、チェジュ・韓国）への招聘と発表、欧州食品安全機関会議（EFSA meeting, 2019年11月27日～11月28日、パルマ・イタリア）の出席、キーストーン学会（Keystone Symposia Conference, 2020年2月8日～2月15日、バンフ・カナダ）の出席と発表を行った。

試験業務

1. 既存化学物質の毒性試験

毒性プロファイルを精査する為の遺伝子発現変動解析を実施し、もって健康被害の未然防止の観点から「タール色素」の安全性確保を図ることを目的として、今年度は、「だいだい色205号」（オレンジII）について、マウスに単回経口投与した際の肝における遺伝子発現変動を網羅的に解析した結果、特定の核内受容体を強く活性化する事が示唆された（医薬・生活衛生局 医薬品審査管理課）。

2. 食品及び食品添加物の毒性試験

食品添加物に関して、2品目（L-ヒドロキシプロリン、ナリンジナーゼ）の90日間反復投与毒性試験を継続実施あるいは開始した。（食品安全部基準審査課）。

平成30年度より、人の健康を損なうおそれがないと認められるフグの部位を対象とした基準値の妥当性について検証するために、フグ毒として知られる「テトロドトキシンのリスク管理のための研究」（厚生労働科学研究

費補助金)を進めている。今年度は、市販の生化学用のテトロドトキシン (TTX)、中央水産研究所由来の正確に定量したTTX調整液及びフグ粗毒原液を用いて、それぞれTTX濃度を一致させるよう調整した上で、マウスユニット (MU) を求め、それぞれの毒力比較を検討した。

3. 医薬品及び医用材料の安全性に関する試験

1) 毒・劇物指定調査のための毒性試験

アルキル基が12のみからなるドデシルベンゼンセシルホン酸の毒劇物指定のための情報を得るため、*in vitro*眼刺激性試験及び急性経口投与毒性試験を計画した。令和元年度は検体の合成を実施した。

調査業務

1. 化学物質及び食品などによる健康リスク評価

1) 内分泌かく乱化学物質

内分泌かく乱化学物質検討会拡張試験スキームに則り、*in vitro*および*in silico*スクリーニング情報をもとに選択した化学物質約100物質について、順次、子宮肥大試験及びハーシュバーガー試験を実施し、ホルモン活性陽性の物質のリストを毎年更新している。令和元年度は2品目 (Alpha-naphtholbenzein, 4-(trans-4-Propylcyclohexyl) phenol) について子宮肥大試験を実施した。

2) 化学物質の安全性評価

化学物質審査規制法 (化審法) に基づき産業用途などに用いられている化学物質のうち、これまで我が国で製造、輸入が行われたことがない新規化学物質、または生産量が多いにもかかわらずこれまでに十分な安全性評価が行われていない既存化学物質について、ラットにおける28日間試験、反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験及び簡易生殖試験の結果における毒性の有無と無影響量をもとに、優先評価化学物質に相当するかの如何について評価するための調査を行った。また、新規化学物質の審査資料とする試験成績及び有害性の調査のための試験成績の信頼性を確認するため、試験実施施設の化審法GLP査察、労働安全衛生法 (安衛法) GLP査察を行った。

3) 食品添加物の安全性評価に関する調査研究

食品添加物のうち指定された時期の古いもの等、安全性の再確認をする必要があるものについて、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験が順次実施されている。これらの試験成績と文献情報等を活用し、3品目 (スカトール、 γ -テルピネン、ブチル 2-ナフチル エーテル) について安全性評価に係る資料整備を行った。また、「平成8年度既存天然添加物の安全性評価に関する調査研究」において、基原、製法等から安全性の検討を早急に行う必要

がないとされた109品目のうち33品目について、安全性評価に係る資料整備を行った。

4) 内分泌かく乱化学物質に係る情報収集

平成13年度以降に内分泌かく乱作用を調べることを目的にスクリーニング試験等が実施された化学物質について試験成績を整理して取り纏めている。このリスト化により、今後、さらなる高次試験 (確定試験) を実施する際に利用可能な「化学物質優先リスト」に資する資料となる。対象は、当該研究の試験に供した化学物質について、*in vivo*スクリーニング試験 (子宮肥大試験 [OECD TG440]、ハーシュバーガー試験 [OECD TG441]) 成績について調査し、各試験成績を整理した。初年度である今年度は、72物質について試験報告書及び文献を調査したところ、65物質の子宮肥大試験 (経口64件、皮下63件)、8物質のハーシュバーガー試験 (経口8件、皮下8件) の試験成績が得られた。

研究業務

1. 毒性試験法の開発に関する実験的研究

1) 化学物質リスク評価の基盤整備としてのトキシコゲノミクスに関する研究

日本におけるポストゲノム毒性学のセンター的役割を担うべく、基礎的研究から応用研究開発まで幅広い活動を行っている。

毒性分子メカニズムに依拠した毒性予測評価システムの構築を目標に実施した15年間の先行トキシコゲノミクス研究に引き続き、平成30年度から、その迅速化、高度化、特に反復毒性の予測精度の向上を進めることを目的とした「新型毒性試験法とシステムバイオロジーとの融合による有害性予測体系の構築」(厚生労働行政推進調査事業費補助金)を進めている。令和元年度はクロルピリホス及び5-アザシチジンをとりあげ、反復曝露毒性の分子毒性機序の解明と、その応用による毒性予測評価システムの拡充を進めている。また、化学物質の反復曝露による基線反応成立へのエピジェネティクス変動を捉え、その分子機序の解明を行う目的でこの網羅的解析具体的には、クロマチン免疫沈降 (ChIP) アッセイと次世代シーケンサを組み合わせた、クロマチン免疫沈降シーケンス (ChIP-Seq) 法を利用して、クロフィブレードを14日間反復投与した際のマウス肝サンプルにおけるヒストン修飾の解析を進めた。ChIPアッセイの際の抗体は以下の4種、すなわち抗H3K4me3、抗H3K27Ac、抗H3K27me3、及び抗H3K9me3抗体を用いた。併せてこれまでの成果を基に、既存化学物質の毒性評価・予測の試行を行った。

2) ナノマテリアルの安全性評価手法に関する開発研究

- (1) 「ナノマテリアル曝露による慢性影響の効率的評価手法開発に関する研究」では、独自開発したTaquann直噴全身吸入装置 (Ver3.0) を用いて、先行試験である2年間のラット吸入曝露発がん性試験の比較を目的として2年間の吸入曝露実験を進めている。目開き53 μm の金属製フィルターを用いたTaquann処理MWNT-7を検体とし、対照群、低濃度群 (目標濃度3 mg/m^3)、高濃度群 (目標濃度6 mg/m^3) の3群構成でマウスに4週毎に6時間/日の間欠全身曝露を行い6ヵ月並びに12ヵ月の定期解剖を実施した。
- (2) 「ナノマテリアルの吸入曝露によるヒト健康影響の評価手法に関する研究－生体内マクロファージの機能に着目した有害性カテゴリー評価基盤の構築－」では、マクロファージの*in vivo*生体内反応に着目したナノマテリアルの生体影響を評価するため、多層カーボンナノチューブの一つであるMWCNT-NについてTaquann法処理検体を用いた全身曝露吸入実験 (2h/日, 1回/週×5週間, 合計10時間) を実施し、病理組織評価、免疫機能評価を行った。(厚生労働科学研究費補助金)
- 3) シックハウス (室内空気汚染) 対策に関する研究
平成29年度より、「シックハウス (室内空気汚染) 対策に関する研究－「シックハウス (室内空気汚染) 問題に関する検討会」が新たに指摘した室内汚染化学物質の、ヒト曝露濃度におけるハザード評価研究－」(厚生労働科学研究費補助金) を開始した。令和元年度は、第20回「シックハウス (室内空気汚染) 問題に関する検討会」が掲げた物質の中で高濃度・高頻度で検出された3物質のうち、2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタジオールジイソブチレート (TPD) について曝露、海馬において神経活動の指標となるImmediate early gene (IEG) の発現の抑制が、指針値 (案) レベルの濃度から、先行研究で曝露したSH化学物質と比較し、有意に弱く観測され、この物質についても海馬神経活動の抑制を示唆する所見が得られた。
これにより、TPDがSHの誘因となるか否かの質的情報、及び、濃度指針値の適切な設定に利用可能な量的情報を提供できたものと考えている。
- 4) 毒性試験における一般状態観察の高度化研究
(1) 「バイタルサインの統合的評価をエンドポイントとした新規急性経口投与毒性試験方法の開発－統計学による半数致死量から診断学による概略の致死量への転換－」ではReductionとRefinementによりヒトの安全性確保に主眼を置いた新規急性経口投与毒性試験方法の開発を行っている (厚生労働科学研究費補助金)。
- (2) 本研究では、覚醒下非拘束ラットからバイタルサインを計測可能な機器を開発し、化学物質投与による連続・定量化された毒性情報を取得する。本年度は、ラット用のパルスオキシメーターを開発し、心拍数・血中酸素濃度 (SpO₂)・呼吸数の計測に成功した。
- 5) 血中のエクソソームRNAおよびcell free DNAを毒性指標とした新規安全性評価法の開発
化学物質や医薬品のマウスへの投与により生じる毒性を、血中の毒性特異的なエクソソーム RNAおよびcfDNAを毒性指標として単離し、実際に毒性バイオマーカーとして利用可能なのかを評価し、新規毒性評価方法を確立するものである。化学物質や医薬品をマウスに投与し、血液を採取し、その血清成分を遠心分離することでエクソソーム RNAおよびcfDNAを抽出する。これらを次世代シーケンスおよびサンガーシーケンスにより、配列決定し、溶媒投与群と化学物質または医薬品投与群を比較することで、新規のバイオマーカー候補となるエクソソーム中のsmall RNAやDNAメチル化領域の同定を行った。
- 2. 恒常性維持機構に関わる内分泌系・免疫系・神経系に関する研究**
- 1) シグナル毒性として考察可能な有害作用の検出系の確立に関する研究
(1) 平成30年度より、家庭用品に含まれる化学物質について、妊婦 (胎児) や小児をシグナル異常に脆弱な集団と位置づけ、生活環境レベルでの低用量曝露による遅発性の中枢神経系への影響を検討する目的で、「家庭用品化学物質が周産期の中枢神経系に及ぼす遅発性毒性の評価系作出に資する研究」(厚生労働科学研究費補助金) を開始した。平成31年度は、モデル化学物質としてビスフェノールA (BPA) とゴム老化防止剤であるBBMTBP (4,4'-ブチリデンビス (6-tert-ブチル-m-クレゾール)) 及びMBMTBP (2,2'-メチレンビス (6-tert-ブチル-p-クレゾール)) を選択し、胎生期ないし幼若期のマウスに低用量長期飲水投与することによって成熟後に顕在化する中枢神経系への影響について解析中である。
- (2) CRISPR-Casシステムを代表とするゲノム編集は、ゲノムの任意部分を改変することを可能としたが、目的部位以外の位置で意図せず遺伝子変異が起こるオフターゲット効果を持つ。マウス受精卵にゲノム編集を実施した際、およそ10%のマウスの遺伝子改変目的部位に内在性レトロウイルスやゲノム編集のベクターDNA断片などの非意図配列が挿入さ

れることを2015年に報告しており、“非意図配列の挿入”という新たなオフターゲット効果が起こることを明らかにした。

- (3) Notchシグナルは神経前駆細胞の自己複製を制御する一方で、その隣接細胞では逆方向にDeltaシグナルが伝達され神経分化を促進する。本研究では、シグナル伝達能を飛躍的に高めるタンパク質のクラスター化技術を用い、Notch-Deltaシグナルを双方向に活性化することで、ヒトiPSC由来神経前駆細胞の自己複製を促し中脳ドーパミン作動性神経細胞への分化率を改善する。本年度は、Notch1タンパク質をヒアルロン酸ヘクラスター化させ、Deltaシグナル活性化能の向上を試みた。(科学研究費助成事業スタート支援)
- (4) 双方向のNotch-Deltaシグナルにより神経幹細胞の増殖及び神経新生を*in vivo*で制御する技術の開発を試みた。令和元年度は、神経幹細胞への感染率を高めたアデノ随伴ウイルスr3.45を用い、ラット海馬神経幹細胞においてGFP遺伝子並びにDeltaシグナルの発現に成功した。(武田科学振興財団研究助成金)
- (5) ヒトiPS細胞を用い、化学物質による発生に重要なシグナル伝達に対するかく乱作用を検出することで、生殖発生毒性試験の代替法としての有用性を検証する。本年度は、血清応答因子の転写活性レポーターを組み込んだヒトiPS細胞を樹立した。

3. 胎児、新生児、子供の健康に関する研究

1) 胎児・発生障害に関する基礎的研究

- (1) Shhシグナルの制御因子Rab23を原因遺伝子とし、脊椎骨の異常を示す*Open brain 1 (opb1)* 変異体マウスを用いて、脊椎骨の形成過程を解析した。*opb1* ホモ胚において、椎間板の形成異常と神経弓の異常な分離・結合パターンが観察された。また軟骨及び椎間板マーカー遺伝子、Shhシグナル標的遺伝子の発現パターンの観察から、*opb1* ホモ胚の椎間板/椎体の分化異常は、Shhシグナル活性化領域および椎間板原基の異常な形状に起因すると考えられた。また横浜市立大学・内山秀穂教授と共同で、アフリカツメガエル*Xenopus*における体節から脊椎骨形成機構の研究を開始した。マウスなどの羊膜類で体節後半部に発現する*Uncx4.1*と、前半部に発現する*Tbx18*のホモログをクローニングし、*Xenopus* 胚での発現パターンを観察したところ、*Tbx18*は筋節に、*Uncx4.1*は硬節に分布していることを見いだした。また*Xenopus* 幼生の骨格標本を作成し脊椎骨の形成過程を観察したところ、ほとんどの脊椎動物

と異なり、*Xenopus*では脊索の背側にのみ椎体が形成されることを見いだした。

- (2) マウス体軸の領域決定因子に関する基礎的研究として、CRISPR-Casシステムによる発生工学的手法を用いて過剰肋骨の発現機序を解析した。肋骨を多数有するヘビ(過剰肋骨モデル)は、肋骨形成を統御するMyogenic factor 5 (*Myf5*) のHox結合領域の塩基配列がげっ歯類と比較して一塩基異なる。そこでヘビ型*Myf5*Hox結合領域をげっ歯類に導入した遺伝子改変動物を作製した。その結果、15匹のマウス出生児を得て、シーケンス解析をしながら、ヘテロ動物(N1世代)を作成した。
- 2) 化学物質曝露の多世代・継世代影響に関する研究
生殖系列に着目し、その毒性変化を高感度に捉える評価系構築、ならびに、世代間影響の原因となる生殖系列の毒性マーカー探索に資する研究を展開する。本研究では、これまでにデータを集積してきたナノ粒子胎仔期曝露をモデルに、雄性生殖系列を介した世代間影響を評価することを目的としている。従来試験に使用されるナノ粒子は、投与時に凝集体となった状態で曝露されるものが多く、ナノトキシコロジーの毒性評価における課題が残されている。そこで本年度は、毒性試験に資する長期間安定したナノ粒子の高分散技術を独自に開発することを目的とした。実際に、数日経過しても粒子径分布がほとんど変わらないナノ粒子懸濁液の調整を行う新たな方法を開発した。次年度は、本ナノ粒子を動物の曝露試験に適用し、二世世代生殖毒性試験を実施していく。

(科学研究費補助金(日本学術振興会)若手研究)

3) 催奇形性物質に係る雄性生殖を介した新規発生毒性評価法の開発

サリドマイド被害の重篤性に鑑み、より安全側に立脚して服用中の避妊を男性にも求めている。本来、エビデンスに基づいた安全性確保を担保すべきであるが、そのために必要な催奇形性物質に係る雄性生殖を介した新規発生毒性評価法が確立していない。本研究では種差や薬物動態を考慮しつつサリドマイドを含むこれ以外の物質への一般化を含めた評価法の確立に向けて、ヒトへの外挿可能性を踏まえたプロトコルを作成することを目的とする。今年度はヒトおよび実験動物の毒性情報を収集し、それに基づき、ウサギを用いた動物実験計画を立案した。

(厚生労働行政推進調査事業費補助金(厚生労働科学特別研究事業))

4. 発がん性研究や幹細胞系を含む分裂細胞系関連の研究

1) 生体異物相互作用の場としてのいわゆる造血幹細胞ニッチを介した造血幹細胞動態制御と加齢影響に関する研究

低酸素状態で維持される造血幹・前駆細胞の静止期 [dormancy] の維持機構や、細胞周期内における自己複製性増殖の調節機構に対する、生体異物相互作用の場としての所謂ニッチの役割に着目して、造血幹・前駆細胞の細胞周期静止機構の成立並びにこれにかかる新生児期の造血動態変化の分子機構や、ストレス蓄積過程としての加齢・老化に伴う細胞周期静止期分画の変化、といった項目を中心に逐次検討を進めている。

5. 医薬品規制に係る国際調和の推進を踏まえた医薬品等の安全性に関する研究

1) 幼若動物試験に関する研究

小児医薬品開発における安全性の確保と効率化のため、ICH S11「小児医薬品開発をサポートする非臨床試験」のガイドライン案の作成に携わり国際調和を推進している。2018年度に公開したS11のステップ2文書に関して寄せられた500を超えるパブリックコメントに関してアムステルダム会合で議論した。本会議での議論をベースに電話会議、メールでガイドライン案を最終化し2020年3月にステップ3に到達した。

2) バイオ／核酸医薬品の安全性に関する研究

バイオテクノロジー応用医薬品について、ICH S6 (R1) ガイドラインのさらなる改訂の必要性にかかる新規薬剤の開発や経験の蓄積など、実例に基づく情報の収集を進めている。また、オリゴヌクレオチド製剤 (核酸医薬品) の非臨床安全性評価については、このものに特化したガイドラインが国内外共に制定されていない実情に照らし、指針原案の作成を進めている。

薬 理 部

部 長 諫 田 泰 成

概 要

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

人事面では、令和2年3月末を持って石田誠一第三室長が退職した。同日に宇佐見誠第四室長が定年退官となった。関野祐子東京大学薬学部特任教授、小澤正吾岩手医科大学教授を昨年度より引き続き客員研究員として迎え入れた。

諫田泰成部長は人事院国家公務員採用I種試験 (薬学) 試験専門委員、日本薬学会代議員、日本薬理学会代議員、日本動物実験代替法学会理事、第8回DIAカーディアックセイフティ・ワークショップ運営委員、国際安全性薬理学会 (SPS) プログラム委員、11th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences 2020 (WC11) プログラム委員、JaCVAM運営委員、JaCVAM発達神経毒性試験資料編纂委員、Scientific Reports編集委員、The Journal of Toxicological Sciences編集委員、Fundamental Toxicological Sciences編集委員を拝命した。佐藤薫第一室長は薬事・食品衛生審議会において、化粧品・医薬部外品部会委員、医薬品等安全対策部会委員、安全対策調査会委員 (医薬品等安全対策部会)、毒物劇物調査会委員、化学物質調査会委員を、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) において、JAN 専門協議会委員、新薬3部専門委員を、日本医療研究開発機構 (AMED) において再生医療実用化研究事業評価委員を、JaCVAM発達神経毒性試験資料編纂委員を、日本神経化学会評議員、日本薬理学会代議員、広報委員を拝命した。石田第三室長は薬事・食品衛生審議会専門委員の任期が1月をもって終了した。また、日本実験動物代替法評議委員、CBI学会評議委員、第47回日本毒性学会学術年会企画委員を拝命した。

国際協力については、諫田部長は包括的インビトロ催不整脈アッセイ (CiPA) 運営委員、HESI・Cardiac Safety運営委員、OECD in vitro developmental neurotoxicity (DNT) 専門委員、OECD PBK modelling 専門委員、佐藤第一室長はOECD AOP外部評価委員、OECD in vitro DNT専門委員、山崎大樹第二室長はHESI・Framework for Intelligent Non-Animal Alternative Methodsの運営委員、石田第三室長はOECD PBK modelling専門委員に任命された。入江智彦主任研究官はOECD内分泌かく乱化学物質試験及び評価専門委員に任命された。

国際学会等には、諫田部長がSPS 19th annual meeting (バルセロナ、スペイン) で臨床・非臨床の橋渡しのセッションをオーガナイズして講演するとともに、IUTOX 15th International Congress of Toxicology (ハワイ、米国)、INA-17神経毒性学会 (デュッセルドルフ、ドイツ)、Cardiac Safety Research Consortium ワークショップ (ワシントンD.C., 米国) に参加して

成果発表・情報収集した。佐藤第一室長はSPS 19th annual meeting, Glia2019 (ポルト, ポルトガル), SfN2019 (シカゴ, 米国)に参加した。山崎第二室長はBiophysics meeting 64th annual meeting (サンディエゴ, 米国)において成果発表を行った。石田第三室長はEuroTox2019 (ヘルシンキ, フィンランド)において発表した。入江主任研究官はARO 39th Midwinter Meetingにおいて成果発表をおこなった (サンノゼ, 米国)。

諫田部長は、第1回がん治療関連心血管疾患ワークショップ、第93回日本薬理学会シンポジウムをオーガナイズして講演した。また諫田部長は第46回日本毒性学会シンポジウム、日本動物実験代替法学会第32回大会シンポジウム、第50回生理研国際シンポジウム、幹細胞を用いた化学物質リスク情報共有化コンソーシアム、第38回生体と金属・化学物質に関する研究会、Nanion・東京女子医科大学イオンチャネルフォーラム2019、徳島大学などで講演した。佐藤第一室長は、第93回日本薬理学会年会企画シンポジウムをオーガナイズして講演した。CBI学会2019年大会シンポジウム、第19回日本再生医療学会シンポジウム、日本薬学会第140回年会シンポジウムで講演した。New York Medical Collegeにて講義を行った。山崎第二室長はCBI学会2019年大会シンポジウムで講演を行った。国立遺伝学研究所および名古屋市立大学薬学部にて講演を行った。石田第三室長は、CBI学会2019年大会、第46回日本毒性学会学術年会、第9回レギュラトリーサイエンス学会学術大会、日本動物実験代替法学会第32回大会でシンポジウムを企画した。また、第9回レギュラトリーサイエンス学会学術大会、安全性評価研究会第28回夏の教育フォーラム、生体機能と創薬シンポジウム2019、第46回日本毒性学会学術年会で講演した。また、日本薬科大学にて講義を行った。入江主任研究官は第93回日本薬理学会年会のシンポジウムで講演した (誌上開催)。

なお、諫田部長および山崎第二室長は第25回日本毒性学会田邊賞を、諫田部長はThe 59th Annual Meeting of The Japanese Teratology Society・The 13th World Congress of International Cleft Lip and Palate Foundation CLEFT 2019においてポスター賞を、佐藤第一室長はCBI学会2019年大会にてポスター賞を2件、石田第三室長はCBI学会2019年大会にてポスター賞および第26回HAB研究機構学術年会にてベストポスター賞を受賞した。

研究業績

1. 有効性・安全性評価のための科学技術開発に関する研究

- 1) AMED補助研究費 (創薬基盤推進研究事業)「三次元培養基材を用いた胆汁排泄機構を備えた肝障害評価系の構築・検証と統合系評価」において、実験動物中央研究所よりヒト肝キメラマウス由来肝細胞を受け入れ、微小胆管を観察するための条件を検討し、各種三次元培養基材上での細胞培養の比較検討を開始した。
- 2) AMED補助研究費 (再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発補助事業)「薬物動態・安全性試験用 organ (s)-on-a-chipに搭載可能な臓器細胞/組織の基準作成」において、2018年度に引き続き、Organ (s)-on-a-chipに用いる細胞並びに細胞を実装したOrgan (s)-on-a-chipのパフォーマンススタンダードの作成と検証を行った。肝細胞に関して、共通化した細胞培養法とパフォーマンススタンダード評価法のプロトコルを用いて施設間での培養手技の比較検討を行った。小腸細胞に関してプロジェクト内で標準に用いる細胞の比較検討を実施した。腎臓、血液脳関門に関して、製薬企業ユーザーと意見交換を実施し、細胞培養法とパフォーマンススタンダード評価項目の検討を行った。
- 3) AMED補助研究費 (再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発補助事業)「中枢神経系の薬物動態・安全性試験を可能にする血液脳関門チューブネットワークデバイスの開発」において、パラメーター測定プロトコルを、血液脳関門チューブネットワークデバイスに最適化した。ヒトiPS細胞由来血液脳関門構成細胞についてのデータ収集を行った。
- 4) AMED補助研究費 (再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発補助事業)「高純度な国産ヒトES/iPS細胞由来肝細胞の安定的かつ安価な製造法の開発」において、大阪大学にて実施した薬物代謝酵素の活性測定試験および薬物誘導試験の支援を実施した。
- 5) 文部科学省科学研究費補助金 (基盤研究B)「成熟したiPS由来心筋細胞の樹立と創薬・医療への応用」において、ヒトiPS細胞由来心筋細胞の成熟化プロトコルを検証した。

2. 医薬品等の中枢機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究

- 1) 厚生労働科学研究費補助金 (化学物質リスク研究事業)「化学物質のインビトロ神経毒性評価法の開発」に関する研究において、神経毒性が懸念される化学物質を使用し、ヒトiPS細胞の神経分化能や動物、インシリコによるデータを取得し、評価法の開発とその予測性の検証をしている。またHESI NeuTox MEAサ

ブチームの国際バリデーション試験に参加して、多点電極 (MEA) システムのデータが多施設間でバラついていたことが懸念され、引き続きMEAデータ解析法を改善する必要があることを明らかにした。

- 2) 厚生労働科学研究費補助金 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)「危険ドラッグ等の乱用薬物に関する分析情報の収集及び危害影響予測に関する研究」において、ラット海馬初代培養神経細胞を使って開発したNMDA型グルタミン酸受容体阻害作用を持つ危険ドラッグスクリーニング法によって得られたデータが2化合物の指定薬物としての指定の根拠となった。
- 3) 文部科学省科学研究費補助金 (基盤研究C)「リアノジン受容体による、新規な神経細胞自発発火パターン調節機構の統合的解明」において、耳鳴に関連する脳部位で、内在性カンナビノイドによるシナプス短期可塑性にはリアノジン受容体が関与しないという結果を得た。
- 4) 文部科学省科学研究費 (基盤研究C)「ミクログリアによる血液脳関門バリア機能成熟機構の解明」において、血液脳関門のバリア機能成熟が*in vivo*でどの時期に起こっているのか、ほぼ同定にいたった。
- 5) 文部科学省科学研究費 (基盤研究 B)「DNAメチル化制御の破綻に着目した脳発達リスク評価法の開発研究」において、ラット離乳児海馬スライス培養の環境整備を行った。また、海馬歯状回のメチル化解析手技について調査・準備を行った。
- 6)「グルタミン酸トランスポーターに対する新規調節機構の解明」(試一般)において、不飽和脂肪酸のグルタミン酸トランスポーター機能促進作用メカニズムとしてエレベーター運動への影響が示唆された。
- 7)「危険ドラッグ等の乱用薬物に関する分析情報の収集及び危害影響予測のための研究」において、iPSニューロンで危険ドラッグを評価するMEAのプロトコルの開発を進めて、作用機序別に評価を行った。またGABA受容体関連の未規制薬物がGABA (B) 受容体に作動薬と作用し、外向きK電流を活性化させる事で神経細胞の興奮性を押さえる事を*in vitro*薬理試験で明らかにした。
- 8) 文部科学省科学研究費補助金 (基盤研究C)「超解像イメージングと電気生理で解明する、神経でのCa依存性Kチャンネル新規調節機構」において、耳鳴に関連する脳部位で、小コンダクタンスCa依存性Kチャンネルの活性化はリアノジン受容体に依存せずに電位依存性Caチャンネルの活性化によってのみ調節される事を見いだした。

3. ヒトiPS細胞由来分化細胞を用いた薬理学的研究

- 1) 成熟したiPS由来心筋細胞の樹立と創薬・医療への応用に関する研究において、iPS心筋細胞シートを用いて抗がん剤の長期暴露による心毒性が動きベクトル法により評価できることを明らかにし多施設間での評価に向けてプロトコルを整備した。
- 2) AMED補助研究費 (再生医療実用化補助事業)「ヒトiPS細胞由来肝細胞を用いた医薬品の肝毒性を予測・評価する*in vitro*試験法の開発研究」において、市販iPS細胞由来肝細胞を用い、長期培養条件、蛍光基質を用いた胆汁排泄を観察する系、肝細胞への脂肪蓄積を観察するためのOil-red Oによる染色法を検討し、評価法のプロトコルを策定した。2018年度までに開発したヒトiPS細胞由来肝細胞を用いた胆汁排泄阻害試験の評価を研究班に参加する東京工業大学、名古屋市立大学、大阪大学、成育医療研究センターと共同で実施した。
- 3) AMED補助研究費 (再生医療実用化補助事業)「医薬品のヒトにおける痙攣誘発リスクを予測するヒトiPS細胞由来神経細胞を用いた*in vitro*安全性薬理評価法開発に関する研究」において、多点電極アレイデータ解析プログラムについて、企業コンソーシアムとの共同研究により精度・再現性を確認した。

4. 安全性試験法の公定化に関する研究

- 1) AMED補助研究費 (医薬品等規制調和・評価研究事業)「ヒトiPS分化細胞技術を活用した医薬品の次世代毒性・安全性評価試験系の開発と国際標準化に関する研究」において、Japan iPS Cardiac Safety Assessment (JiCSA) の検証試験、CiPAの国際検証試験データをもとに、ICHガイドラインS7B改訂に向けてbest practiceを作製した。また、抗がん剤による収縮評価系を確立した。抗がん剤の心毒性評価方法に関して米国FDA、HESI心毒性チームと共同研究に関して議論し、多施設で検証すべきテーマの選定を行った。
- 2) 医薬品の安全性および品質確保のための医薬品規制に係る国際調和の推進に関する研究として、CiPAに関してイオンチャンネルデータを用いたインシリコモデルの可能性、ヒトiPS細胞由来心筋細胞の未成熟性Late Na電流などに関して引き続き議論した。
- 3) OECDの*in vitro* DNTの電話会議に参加し、ガイダンス案の議論を行った。また、OECDのbiotransformation assaysの対面会議、電話会議に参加し、ドラフトの修正作業を行った。厚生労働科学研究費 (化学物質リスク研究事業)「インシリコ予測技術の高度化・実用化に基づく化学物質のヒト健康リス

クの評価ストラテジーの開発」において、化学物質の体内動態に関するデータを収集・統合しデータベース化を進めた。取得した代謝関連パラメーターと化学構造から推計した組織/血液間分配係数を用いて体内動態を推定する既存体内動態予測モデルの検証を進めた。OECDのPBK検討グループに参加し、ガイダンス作成を進めた。OECD内分泌かく乱化学物質試験に関するテレビ会議への参加及びテストガイドライン改訂版へのコメントを行った。

5. 医薬品等の細胞機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究

- 1) リボゾームに結合したmRNA断片を次世代シーケンスにより網羅的に解析するリボソームフットプリント法によりヒト乳癌幹細胞における翻訳制御に関わる分子を同定し、さらに下流で自己複製に関わる因子を同定した（文部科学省科研費基盤研究（B））。
- 2) 医薬品による副作用発現に関する研究として、副作用発現を評価するための心臓特異的Tric-b欠損マウスを作製し、評価系の検討を進めると共にタモキシフェンの投与時期によるTRIC-Bタンパク質の発現低下について検討を行った。（文部科学省科研費基盤研究（C））。

6. その他 共同研究など

国内外の研究者と多数の共同研究を行っており、以下に列挙する。

米国FDA, CiPA, HESI Cardiac Safetyチーム, 日本安全性薬理研究会, ヒトiPS細胞応用安全性評価コンソーシアム (CSAHi), 清水達也 東京女子医科大学先端生命医科学研究所所長, 吉田善紀 京都大学iPS細胞研究所准教授, 吉永貴志 エーザイ株式会社部長, 澤田光平 東大薬学部客員教授, 黒川洵子 静岡県立大学教授, 芦原貴司 滋賀医大教授, 森島圭祐 大阪大学教授, 独立行政法人国立がん研究センター研究所 上園保仁分野長, 細田洋司 国立循環器病研究センター室長, 杉山篤 東邦大学教授, 内藤篤彦 東邦大学教授, 西田基宏 自然科学研究機構生理学研究所教授, 亀井謙一郎 京大iCeMS准教授, HESI NeuTox MEAサブチーム, 齋藤潤 京都大学iPS細胞研究所准教授, 渋谷淳 東京農工大学農学研究科教授, 吉成浩一 静岡県立大学教授, 古武弥一郎 広島大学大学院医歯薬学総合研究科教授, 吉田祥子 豊橋技術科学大学講師, 袴塚高志 部長, 花尻（木倉）瑠理室長, 鈴木郁郎 東北工業大学准教授, 宮本憲優 エーザイ株式会社主幹研究員, 池谷裕二 東京大学薬学部薬学系研究科教授, 松崎典弥 大阪大学大学院工学系研究科准教授, 大和田智彦 東京大学大学院薬学系研究科教

授, 竹澤俊明 農業・食品産業技術総合研究機構主席研究員, 伊藤晃成 千葉大学教授, 梅澤明弘 成育医療研究センター研究所再生医療センターセンター長, 糸昭苑 東京工業大学教授, 松永民秀 名古屋市立大学教授, 水口裕之 大阪大学教授, 高山和雄 大阪大学助教, 伊藤弓弦 産業技術総合研究所研究グループ長, 楠原洋之 東京大学薬学部薬学系研究科教授, 松下琢 崇城大学教授, 末水洋志 実験動物中央研究所部長, 山田隆志 室長, 本間正充 部長, 杉山圭一 室長, 森田健 室長, 広瀬明彦 部長, 伊藤哲史 金沢医科大学准教授, ジェームズ E. ゴールドマン コロンビア大学神経病理学教授, 山村寿男 名古屋市立大学教授, 木村暁 国立遺伝学研究所教授, 市村敦彦 京都大学助教, Jianjie Ma オハイオ州立大学教授。

7. 業績数

論文発表：18件

学会発表：96件

その他：7件

病 理 部

部 長 小 川 久 美 子

概 要

病理部では、実験動物を用いた病理組織学的解析および臓器や細胞の局在を考慮した分子生物学的解析による化学物質の安全性評価ならびに毒性発現機序の解明に関する研究を実施している。令和元年度は、特に環境中の化学物質の各種毒性・発がん性とその機序に基づく安全性評価に寄与する新手法・生体指標に関する研究、各種トランスジェニック動物を用いたリスクアセスメントに資する研究およびナノマテリアル特異的な毒性発現機序に関する研究等を中心に業務を遂行した。

人事面では、令和元年6月30日付で廣瀬雅雄元部長が客員研究員を辞し、西川秋佳前センター長、渋谷淳元第二室長（東京農工大学教授）、能美健彦元変異遺伝部部長、三森国敏元第三室長（東京農工大学名誉教授）、小野寺博志元主任研究官および梅村隆志前第一室長には引き続き客員研究員としてご指導を仰ぐこととなった。令和元年10月6日付で曹永晩第三室長が逝去により退職し、小川久美子部長が第三室長を兼任することとなった。日本環境変異原学会第48回大会において、石井雄二第一室長が令和元年度研究奨励賞を受賞した。また、第2回医薬品毒性機序研究会および第36回日本毒性病理学会学術集会において、松下幸平主任研究官らの演題が若

手優秀発表賞および年会長賞（優秀賞）にそれぞれ選出された。

短期海外出張として、小川久美子部長はフランス・パリで開催された第31回OECD試験法ガイドラインプログラム・ナショナルコーディネーター作業部会（平成31年4月9日～12日）に出席し、毒性試験の新規ガイドラインおよび改正に関する議論に参加した。

高須伸二主任研究官はイタリア・ローマで開催された第87回FAO/WHO合同食品添加物専門家会合（JECFA）（令和元年6月4日～13日）に出席し、食品添加物の一日許容摂取量（ADI）の設定、食品香料などの安全性評価に関する議論に参加した。

また、曹永晩第三室長、石井雄二第一室長および松下幸平主任研究官は米国・ホノルルで開催された第15回国際毒性学会（令和元年7月15日～18日）に、高須伸二主任研究官はフィンランド・ヘルシンキで開催された第55回欧州毒性学会（令和元年9月8日～11日）に、小川久美子部長はイタリア・ストレーザで開催された規制科学国際会議2019（令和元年9月24日～26日）に参加し、それぞれ発表および情報収集を行った。

小川久美子部長、石井雄二第一室長、豊田武士第二室長および高須伸二主任研究官が参加予定であった第59回米国毒性学会（米国・アナハイム：令和2年3月15日～19日）は、新型コロナウイルス感染拡大の影響で現地開催が中止となったため、要旨集およびWeb発表を通じて情報収集を行った。

研究業績

1. 化学物質の臓器傷害性に関する研究

1) 持続性肝再生過程のON/OFF制御に寄与するNrf2/Notchシグナル経路に関する研究

In situ hybridization法および免疫組織化学染色法を用いた肝再生性結節および肝腫瘍におけるNotch関連因子発現の検討を開始した（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

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

急性腎障害（AKI）から慢性腎臓病（CKD）への進展における再生尿細管の線維化促進メカニズムを解明するため、腎虚血再灌流処置によるAKI to CKDモデルラットの腎臓において、再生機構の破綻した尿細管をレーザーマイクロダイセクションにより採取し、マイクロアレイにより網羅的遺伝子発現解析を実施した（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

2. 食品添加物、農薬、医薬品の安全性に関する研究

1) 食品添加物の安全性に関する研究

粉末モミガラの子ラットにおける90日間反復経口投与試験を実施し、最終報告書を提出した。無毒性量は雌雄ともに5%（雄：2.32 g/kg体重/日、雌：3.30 g/kg体重/日）と判断した（食品等試験検査費）。ヘム鉄の子ラットにおける90日間反復経口投与試験を実施し、最終報告書を提出した。無毒性量は雌雄ともに5%（雄：2.89 g/kg体重/日および雌：3.84 g/kg体重/日）と判断した（食品等試験検査費）。モウソウチク乾留物の子ラットにおける90日間反復経口投与毒性試験を実施し、最終報告書を提出した。無毒性量は雌雄ともに1000 mg/kg体重/日と判断した（食品等試験検査費）。ミルラの毒性評価を行うための用量設定予備試験を実施した。得られた結果から、本試験での投与用量を決定した（食品等試験検査費）。

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

Pol ζ KI *gpt delta*マウスと*gpt delta*マウスに直接的なDNA損傷を引き起こす腎発がん物質rubiadinを28日間混餌投与し、腎臓における*gpt* assayおよびSpi⁻ assayを実施した結果、突然変異頻度は投与群で有意に上昇したものの、遺伝子型間の差は認められなかった（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

3) 医薬品の安全性および品質確保のための医薬品規制に係る国際調和の推進に関する研究

がん原性評価文書（CAD）およびがん原性試験報告概要の国内審査会議における評価を継続した。その内容について、米国、EU、カナダおよびスイスの規制当局ならびに各国の企業代表と電話会議および対面会合において協議し、S1ガイドライン改定の根拠となる前向き評価の結果を解析した。2018年11月の対面会合に関するStatus Report 2019を作成し、医薬品規制調和国際会議のホームページに公開した（医療研究開発推進事業費補助金）。

4) 体内移行に着目した食品添加物のリスク評価手法に関する研究

低用量暴露が想定される加工助剤について、毒性学的懸念の閾値の考え方を一部導入した改定案および留意点を検討した（食品健康影響評価技術研究委託費）。

5) ヒト/イヌ間の組織相同性評価に関する研究

イヌ組織の病理組織学的特性について、開発業務受託機関から供与を受け検討を行うとともに、間質成分を主体とした組織組成の種差について文献に基づく検討を行った（医療研究開発推進事業費補助金）。

3. 化学物質の安全性評価に関する研究

1) 食品用途となるナノマテリアルの曝露による毒性評価に関する研究

polyvinylpyrrolidone保護ナノ銀を用いた単回腹腔内投与による急性毒性では、直径10, 60, 100 nmのAgNPは顕著な毒性は示さないものの、直径5 nmのAgNPでは体温低下をはじめとする明らかな急性毒性が認められた(厚生労働科学研究費補助金)。10, 60および100 nmのナノ銀を腹腔内投与したマウスの肝臓におけるPCRアレイを実施したところ、毒性が認められる10 nm投与群においては、他群と比較して低酸素応答および炎症関連遺伝子の発現が顕著に認められ、ナノ銀の急性毒性のサイズによる相異にはこれらの因子の関連が示唆された(厚生労働科学研究費補助金)。10, 60および100 nmのナノ銀を単回腹腔内投与したマウスの肝臓における銀粒子および銀イオンの分布をLAicpMSを用いたイメージング解析を実施したところ、10 nmナノ銀投与群では10-40 nmの銀粒子が、特に小葉周辺域により多く認められた。80 nmを越える銀粒子はいずれの群でも見られなかった。銀イオンは、いずれの投与群においても検出されたが、10 nm投与群でより多く認められた(厚生労働科学研究費補助金)。

2) 室内環境中の化学物質リストに基づく優先取組物質の検索とリスク評価に関する研究

リン系難燃剤である(5-ethyl-2-methyl-2-oxido-1,3,2-dioxaphosphorinan-5-yl) methyl methyl methylphosphonate (PMMMP)について、マウスにおける骨髄小核誘発性を検討した(厚生労働科学研究費補助金)。

3) 芳香族アミンの膀胱に対する傷害性および発がん性における構造特性の影響に関する研究

o-toluidine類似構造物質6種をラットに4週間反復経口投与し、膀胱傷害性および発がん性の有無を病理組織学的・免疫組織化学的手法により検索した。その結果、3,3'-dimethoxybenzidineが膀胱粘膜傷害および γ -H2 AX形成の増加を引き起こすことが明らかとなり、膀胱発がん性を有する可能性が示された(厚生労働科学研究費補助金)。前年度の解析で膀胱傷害性が明らかとなった4物質(4-chloro-*o*-toluidine等)について、ラット膀胱粘膜における細胞周期・DNA損傷・Hedgehogシグナリング経路関連遺伝子の発現動態解析を実施した。その結果、細胞周期・DNA損傷関連遺伝子の発現パターンは、病理組織学的所見の違いと類似した傾向を示すことが明らかとなった(厚生労働科学研究費補助金)。

4) 損傷乗り越えDNA合成を介したacrylamide誘発突然変異の分子機構の解析に関する研究

食品の加熱調理により生成する発がん性物質であるアクリルアミドにより引き起こされる突然変異の誘発

に関わる分子機構を明らかにするため、アクリルアミドの活性代謝物であるグリシドアミドのDNA付加体(GA7FdG)がDNA合成を直接阻害するかどうか精製DNAポリメラーゼを用いた酵素生化学的な損傷乗り越え複製アッセイにより解析した。ヒトDNAポリメラーゼは鋳型鎖上のGA7FdGにより強く阻害されたものの、損傷に対して1塩基の重合が部分的に見られたことから、ミスペア末端からの伸長活性を持つPol ζ (ゼータ)による伸長が見られるか調べたところ、Pol ζ はGA7FdGからの伸長活性を示さなかった。そこで代替的な伸長活性を持つことが報告されているPol θ (シータ)の寄与を調べるため、ヒトPol θ 欠損細胞をゲノム編集により作出した(科学研究費補助金(日本学術振興会))。

5) レポーター遺伝子導入動物を用いたクロロプロパノール類の発がん機序に関する研究

食品汚染物質である1,3-Dichloro-2-propanol(1,3-DCP)の肝発がん機序における遺伝毒性の関与を検討するため、*gpt* deltaラットを用いた肝臓の中期発がん性試験を実施した。*gpt* assayの結果、1,3-DCP投与群で*gpt*変異体頻度の上昇がみられたことから、1,3-DCPの肝発がん機序には遺伝毒性機序が関与していることが示唆された(厚生労働科学研究費補助金)。*gpt* deltaラットに発がん用量の1,3-DCPを13週間投与した肝臓の病理組織学的検索を実施した結果、1,3-DCP投与群において小葉中心性の肝細胞肥大が認められた(厚生労働科学研究費補助金)。

6) 大腸炎モデルにおけるナノ銀の生体影響に関する研究

マウスを用いたdextran sulfate sodium(DSS)の飲水投与による大腸炎モデルを最適化するため、投与試験を行った(科学研究費補助金(日本学術振興会))。

7) 微小な高分子粒子の安全性に関する研究

粒径の異なるマイクロサイズとナノサイズのプラスチック粒子が生体へ及ぼす影響の違いを明らかにするため、マイクロポリスチレン粒子ないしナノポリスチレン粒子を様々な投与量で雌雄F344ラットへ単回強制経口投与した結果、ナノポリスチレン粒子の1000 mg/kg体重投与群では雌雄ともに体重増加抑制の傾向が認められた(科学研究費補助金(日本学術振興会))。また、腸炎により腸管粘膜バリアが破綻している条件下で高分子粒子を経口暴露した際に体内への取り込みが亢進するかどうかを検討するため、dextran sulfate sodium(DSS)誘発ラット腸炎モデルを用いた反復経口投与試験の予備試験として、F344ラットを用いたDSSのロットチェック試験を実施した結果、雄性F344ラットに安定的に腸炎を誘発できる製造

ロットを見出した(厚生労働科学研究費補助金)。

4. 有害性評価の生体指標に関する研究

1) 酸化ストレスの発がん過程に及ぼす影響に関する研究

*Nrf2*ホモ欠損マウスにおけるPBO誘発結節性再生性肝細胞過形成に関し、部位特異的な遺伝子発現解析のサンプリングを継続した(一般試験研究費)。

2) 化学物質の有害性評価の迅速化・高度化・標準化に関する研究

化学物質の有害性評価にあたって、膀胱に対する発がん性早期検出指標としての γ -H2AXの有効性を検証するため、非発がん物質5種をラットに4週間反復経口投与した。その結果、いずれの物質も γ -H2AX形成の増加を誘導しなかった。これまでに蓄積されたデータと併せ、 γ -H2AX免疫染色は化学物質の膀胱発がん性を、高い感度および特異度で検出できることが明らかとなった(厚生労働科学研究費補助金)。膀胱発がん物質早期検出手法としての γ -H2AX免疫染色について、28日間反復経口投与毒性試験に対する既存のOECDガイドラインにオプションとして追加する改定案を提出した。OECDからのレビュー結果に対する回答を提出するとともに、ワーキンググループにおける発表を行った(厚生労働科学研究費補助金)。膀胱粘膜における γ -H2AX形成の用量依存性を確認するため、ラットに遺伝毒性および非遺伝毒性膀胱発がん物質として、それぞれ*N*-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl) nitrosamine (BBN) およびmelamineを複数用量で2日間または4週間経口投与した。その結果、 γ -H2AX形成およびKi67発現は明瞭な用量相関性を示すことが明らかとなった(厚生労働科学研究費補助金)。膀胱の組織・がん幹細胞マーカーであるALDH1A1、CD44およびKRT14について、化学物質投与ラット膀胱粘膜における発現解析を実施した。その結果、これら3種のマーカーは膀胱発がん物質早期検出法において、 γ -H2AXを補完するマーカーとして有用であることが明らかとなった(厚生労働科学研究費補助金)。膀胱発がん過程における γ -H2AXおよび膀胱幹細胞マーカーの役割を検討するため、BBN誘発ラット膀胱発がんモデルを用いた長期動物実験を実施し、経時的に膀胱を採材した。その結果、 γ -H2AX形成および膀胱幹細胞マーカー発現は、増殖性病変のみならず周囲の正常様粘膜にも持続的に認められ、発がん機序に密接に関連する因子であることが示唆された(厚生労働科学研究費補助金)。

3) 医薬品の非臨床試験における γ -H2AXの免疫組織化学染色を用いた*in vivo*遺伝毒性早期検出法に関する研

究

肝臓における γ -H2AX形成を指標とした肝発がん性評価の有用性を検討するため、異なる遺伝毒性機序を示す肝発がん物質5物質を4週間反復投与したラット肝臓標本を用いて、 γ -H2AX陽性細胞率およびKi67陽性細胞率の定量解析を実施した(医療研究開発推進事業費補助金)。腎臓における γ -H2AX形成の用量相関性を検討するため、ラットに腎発がん物質を3段階の用量で4週間経口投与した。腎臓を採材し、病理組織学的評価ならびに尿細管上皮細胞における γ -H2AX形成の定量解析を実施した。その結果、tris (2,3-dibromopropyl) phosphate投与群における γ -H2AX形成は、明瞭な用量相関性を示すことが明らかとなった(医療研究開発推進事業費補助金)。

4) ラット前がん病変の生物学的特徴に基づいた新たな肝発がんバイオマーカーの探索に関する研究

網羅的遺伝子発現解析で変動の見られた因子について、種々の肝発がん物質で誘発した前がん病変での発現を免疫組織化学的に検討した(一般試験研究費)。Furan誘発肝前がん病変におけるSOX9の発現を免疫組織化学的に検討した結果、一部の大型の肝前がん病変においてSOX9の発現がみられることを明らかにした(一般試験研究費)。

5) OECDプログラムにおいてTGとDAを開発するためのAOPに関する研究

ラット肝中期発がん性試験およびラットにおける非遺伝毒性発がん性のAOPに関するSPSFを提案し、OECD加盟各国からコメントが得られた。これらに対応したSPSFの改訂版を提出し、今後、TG化あるいはガイダンスドキュメント作成およびAOPの作成を進める予定である。また、非遺伝毒性発がん性のIATA作成について、専門家会議に出席し、非遺伝毒性発がん性に係る試験・検査のパラメータを優先順位別に4つのカテゴリーに分け、候補となる13のブロックの試験・検査法について分担してレビューすることに合意した(厚生労働科学研究費補助金)。腎臓の代償性機構の分子メカニズムを明らかにするため、片側腎摘出モデルラットの腎臓においてmRNAおよびmiRNAの網羅的発現解析を実施した。その結果、腎臓の代償性反応にはFOXO1を介した細胞増殖が寄与しており、その下流因子の発現調節にmiRNAが関与していることが示唆された(厚生労働科学研究費補助金)。

6) 薬剤性急性腎障害から慢性腎臓病への進展を早期に予測する新規評価分子の探索に関する研究

薬剤性急性腎障害(AKI)から慢性腎臓病(CKD)への進展を予測する評価分子を探索するため、シスプラチンを用いたAKI to CKDモデルラットの作製方法

を確立した（医療研究開発推進事業費補助金）。

5. 動物発がんモデルの確立に関する研究

1) 香料等の遺伝毒性・発がん性短・中期包括的試験法の開発と、その標準的安全性評価法の確立に関する研究

雄性6週齢のF344系*gpt delta*ラットにacetamideを0.625, 1.25または2.5%の濃度で13週間混餌投与し、一般毒性評価および肝臓における遺伝毒性評価を実施した。その結果、1.25%以上で肝毒性あるいは造血器毒性が認められ、本試験における無毒量は0.625%と考えられた。一方、肝臓における遺伝毒性は陰性であった（厚生労働科学研究費補助金）。3-Acetyl-2,5-dimethylfuranの*in vivo*での遺伝毒性・発がん性評価を実施するための用量設定試験を終了した。その結果、本試験の最高用量を300 mg/kgと設定して本試験を計画した（厚生労働科学研究費補助金）。Isoeugenolの Maus 肝発がん過程における遺伝毒性機序の関与の有無を明らかにするため、雌雄B6C3F1 *gpt delta*マウスにisoeugenolを150, 300または600 mg/kg体重/日の用量で13週間強制経口投与し、血清生化学検査と肝臓の病理標本を作製した。その結果、肝重量の増加が認められたものの、肝毒性に関連する血清パラメータおよび病理組織学的変化は認められなかった（厚生労働科学研究費補助金）。

変異遺伝部

部 長 杉 山 圭 一
前部長 本 間 正 充

概 要

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

人事面では、昨年に引き続き平成31年4月1日付けで防衛大学の山田雅巳博士を客員研究員として受け入れた。また、独立行政法人製品評価技術基盤機構の森田健博士を平成31年4月1日付けで新規に客員研究員として

受け入れた。同じく平成31年4月1日付けで東京医療保健大学の清水雅富博士と、千葉大学の佐々彰博士を引き続き協力研究員として受け入れた。令和元年10月1日付けで独立法人医薬品医療機器総合機構の福地準一博士と平林啓司博士を引き続き協力研究員として受け入れた。令和2年2月1日付けで古濱彩子博士を第一室の主任研究官として採用した。令和2年3月31日に本間正充部長が副所長に配置換えされ、令和2年4月1日に第二室長の杉山圭一が部長に昇任した。

受賞関連では、令和元年6月27日に杉山に対し2019年度日本毒性学会ファイザー賞が授与された。

短期海外出張としては、本間前部長は令和元年5月19日から23日にかけてフランス・レンヌで開催された第47回欧州環境変異原学会年会に出席した。同年会では本間前部長は、変異遺伝部が主導で実施しているAmes/QSAR（定量的構造活性相関）国際チャレンジプログラムの研究成果をポスター発表した。同行した杉山は新規エピソードジェネティック変異原検出系の応用に関するポスター発表を、増村第三室長は生殖細胞突然変異と次世代影響に関する口頭発表を行った。本間前部長は、同学会に引き続き英国・リーズのラーサ社において同社も参画しているAmes/QSAR国際チャレンジプログラムの研究成果について講演を行うと共に、Ames/QSAR予測性の向上のための今後の共同研究の進め方についても議論した。本間前部長は、6月1日から7日までオランダ・アムステルダムに出張し、ICH医薬品規制調和国际会議に出席し、M7（R2）ガイドライン策定のラポーターを務めた。また6月16日から23日にかけて本間前部長は客員教授を務める中国・成都市の四川大学華西医学院において、また同国・遵義市で開催された中国環境変異原学会学術大会において講演を行った。7月17日から18日にかけてフランス・パリで開催されたOECD小型Ames試験専門家会議に本間前部長は杉山と共に出席し議論に参加した。杉山は、同会議の前後16日と19日に行われたサイドミーティングにも参加した。増村第三室長は9月18日から25日まで米国・ワシントンDCに出張し、第50回米国環境変異ゲノミクス学会に出席しアクリルアミドが個体に誘発するDNA損傷と突然変異に関するポスター発表を行った。本間前部長は令和2年2月16日から22日に、ブルガリア・ブルガスのブルガス大学において遺伝毒性の*in silico*予測法への薬物代謝モデルの適用に関し研究打ち合わせを行った。

研究概要としては、第一室では主として(1)遺伝毒性メカニズムの研究、(2)遺伝毒性評価試験系の開発に関する研究を行った。(1)遺伝毒性メカニズムの研究としては、ヒトリンパ芽球細胞TK6とそれを親株とするDNA修復欠損株を用いる小核試験を実施した。非発癌性物質にも

関わらずAmes試験陽性を示すナフチルエチレンジアミン等、計4剤の化学物質の小核誘発性を明らかにし、どの修復酵素が小核誘発機構に関与しているかを明らかにした。DNAの損傷除去を決める塩基配列特異性の作用機序解明に向けた量子化学計算を行うために、生物化学的な分担研究を行った。典型的な酸化DNA損傷である8-オキソグアニンが、DNA中に1分子、あるいは2分子あるときの生物学的遺伝毒性やDNA修復酵素の損傷認識に関する文献情報の検索および収集を実施した。昨年度に引き続き、DNAに誤って取り込まれたリボヌクレオチド(リボグアノシン (rG) 及び8-オキソリボグアノシン (8-oxo-rG))の除去修復を担う新たな分子機構を明らかにした。ヌクレオチド除去修復(NER)は特に8-oxo-rGを切断する活性を示したことから、NERはDNA中のリボヌクレオチドに対して修復能を有することが示唆された。また、ヒストンH3K36のメチル化酵素のひとつとして知られるNSD2の機能について、DNA二本鎖切断(DSB)修復への関与を解析した。TK座に制限酵素I-Sce I切断配列が挿入されたTK6細胞においてNSD2欠損株を樹立し、TK座で誘導したDSBにおいて生じる突然変異スペクトラムを解析した。その結果、NSD2欠損株では特に、I-Sce I切断配列が完全な状態に残っているにも関わらずTK座が変異したクローンの数が有意に増加した。このことからNSD2は、TK座で誘導されたDSBが修復される際にゲノム上の突然変異を抑制するための何らかの分子機構に関与すると考えられる。(2)新しい遺伝毒性評価試験系の研究としては、乗り越えDNA合成に関与するPOLH、NERに関与するXPA、ならびに塩基除去修復に関与するXRCC1の3つの遺伝子を破壊した三重欠損TK6細胞をすでに作製し、TK変異試験を実施した。陽性対照物質であるメチルメタンサルホン酸(MMS)に対する感受性とTK変異頻度を調べた結果、POLH/XPA/XRCC1三重欠損細胞のMMSに対する感受性は、XPA/XRCC1二重欠損細胞のそれと大きな違いが無いことから、MMS暴露に対してPOLHの関与が薄いことが分かった。また、TK6細胞はO⁶-メチルグアニン-DNAメチルトランスフェラーゼ遺伝子(MGMT)がサイレンシングされているため、ゲノム編集によってこの遺伝子をノックイン(KI)させたTK6細胞を構築し、そのMGMT-KI細胞の有用性を検討した。MGMT-KI細胞を用いてMMSに対する相対細胞生存率試験、およびTK変異試験を実施し、親株のTK6細胞のそれらと比較した。MGMT-KI細胞は、TK6細胞よりもMMS暴露に対して高い抵抗性を示すことが確認された。遺伝子改変細胞を用いるTK変異試験や小核試験等の有用性は今後も検討すべきと考えられる。さらに、実際のAmes試験とQSAR予測の結果

が異なる3物質(フランを含む化合物)について、上位試験であるヒト培養細胞を用いるTK変異試験を実施することによって、*in silico*のQSARと細菌を用いるAmes試験の両結果と比較した。その結果、TK変異試験は、QSARのCase Ultraの結果と最も一致することが分かった。

第二室では、前年度に引き続き主要な研究課題として(1)酵母をプラットフォームとしたエピジェネティック変異原スクリーニング試験法の開発と、(2)Ames試験を用いた過酸化脂質による突然変異誘発機構を掲げ研究を遂行した。(1)酵母をプラットフォームとしたエピジェネティック変異原試験法「FLO assay」は当部で新規に開発されたアッセイ系であり、ヒトDNAメチル化酵素遺伝子形質転換酵母(ヒトDNMT酵母)において顕在化した表現型である細胞凝集反応がエピジェネティック変異原に応答すること技術基盤とし、凝集反応に関与すると推測される遺伝子FLO1のプロモーター領域を用いたレポーター活性を指標に同変異原の検出が可能である特徴も有する。この凝集反応とFLO1レポーター活性を指標に環境中に存在する発がん性が危惧される環境化学物質のかび毒シトリニンからエピジェネティック変異原性の検出を試みた。その結果、同化学物質は凝集性を抑制しDNAメチル化を阻害する可能性を見出した。以上の結果は、構造類縁体でありヒトへの毒性として類似性が認められるオクラトキシンAと同様のエピジェネティック作用をシトリニンが有している可能性を示すものであり、FLO assayの妥当性を高めたものと考えられる。(2)過酸化脂質由来アルデヒドは、DNA結合し突然変異を引き起こす可能性がある。今回、同アルデヒドの一種であるクロトンアルデヒドに注目してその変異原性について検討を行った。Ames改変株で変異スペクトラムを解析し、さらに各種DNAポリメラーゼ欠損株もしくは過剰発現株を用いてその変異原性を調べた。その結果、DNAポリメラーゼVはクロトンアルデヒドの変異原性に関与しており、一方同ポリメラーゼIVは逆に抑制作用を示すことが明らかとなった。以上の結果は、過酸化脂質由来アルデヒドであるクロトンアルデヒドの変異原性は、発現しているDNAポリメラーゼの種類に依存する可能性があることを示唆している。なお、Ames試験株等の遺伝毒性試験関連株の頒布業務は、川崎新庁舎移転後も継続している。特に、本邦での使用実績が少ないものの、近年国際的に有用性が指摘されたAmes試験株については、希望する機関に対し分与の時期及びその方法に特段の配慮を行いその要望に応えた。

第三室では主として(1)雄性生殖細胞のDNA損傷と次世代個体のゲノム変異誘発に関する研究、(2)アクリルアミドの*in vivo*遺伝毒性に関する研究、(3)*gpt delta*ラット

新規ラインの評価に関する研究, (4)アリストロキア酸の遺伝毒性PODの評価に関する研究, (5)*Pig-a*試験に関するバリデーション研究, (6)ナノマテリアル曝露による*in vivo*遺伝毒性評価系の確立に関する研究, (7)DNAトポロジーおよび転写と関連するDNA損傷修復機構の分子生物学的解析に関する研究を行った。(1)エチルニトロソ尿素 (ENU) を投与した雄*gpt delta*マウスの精子における点突然変異体頻度と、エキソーム解析によって測定した次世代個体ゲノムの*de novo*突然変異頻度を比較し、両者がほぼ等しい値になることを示した。さらにエキソーム解析では測定が困難であった陰性対照群および低用量群について全ゲノム解析を実施し、同手法を応用することで次世代突然変異を検出できることを示した。(2)アクリルアミド (AA) の体細胞および生殖細胞における遺伝毒性評価のため、雄*gpt delta*マウスを用いて28日間飲水投与と実験を実施した。投与終了3日後に採取した組織 (肝臓, 肺, 精巣) におけるDNA付加体 (N7-GA-Gua) 量は、AA用量依存的に直線的な増加を示した一方で、*gpt* 突然変異体頻度は高用量域で頭打ちになる傾向が見られた。(3)トランスジーンをホモに持つ*gpt delta*ラット新規ラインの評価を行い、パッケージング効率を従来の*gpt delta*ラットと比較するとともに、変異原性試験の評価を進めた。(4)アリストロキア酸の遺伝毒性PODの評価のため、*gpt delta*マウスを用いたTGR試験、*Pig-a*試験、肝臓小核試験を実施した。(5)新規遺伝毒性試験である*Pig-a*試験はその有益性から、現在米国を中心にOECDガイドライン化に向けた取り組みが進められており、米国をリード国としたStandard Protocol Submission Form (SPSF) がOECDに提出され、承認された。これらの動向に対する日本国内の取り組みが評価され、本SPSFには日本からの貢献と協力が明記されている。*Pig-a*試験のOECDガイドライン化達成に向け、今年度は昨年度に引き続き、現在米国に協力する形でDetailed Review Paper改定稿の作成と過去のデータを再検証する後ろ向き解析に取り組んでいる。(6)ナノマテリアルの曝露経路として肺が重要であるため、その遺伝毒性評価系としてマウスでの*in vivo-in vitro*法を用いた肺小核試験法の技術基盤を整備した。先行試験および他の*in vivo*遺伝毒性試験法等で推奨されている採材時期を参照し、陽性対照の最終投与3時間後、24時間後または5日後に肺組織を採材して*in vivo-in vitro*法を用いた小核試験法を実施し、肺小核試験法における最適採材タイミングを検証した。その結果、*in vivo-in vitro*法を用いた小核試験法では最終投与24時間後での採材においてのみ明瞭な陽性となることを明らかにした。(7)転写介在型突然変異誘発機構を解析するための新規試験系を設計し、λファージを用いるDNAコンストラクトを作成し

た。同コンストラクトをCHO細胞に安定導入し、転写誘導時における変異体頻度の解析を行った。

上記の研究以外に、部長を中心として昨年同様に以下の研究も実施した。(1)香料等の遺伝毒性・発がん性短・中期包括的試験法の開発と、その標準的安全性評価法の確立に関する研究;食品香料の効率的且つ信頼性の高い安全性評価の確立のため*in silico*, *in vitro*, *in vivo*試験からなる階層的評価系の構築に資する解析等を実施した。(2)*in silico*予測技術の高度化・実用化に基づく化学物質のヒト健康リスクの評価ストラテジーの開発;これまでのAmes/QSAR国際チャレンジプロジェクト利用したAmes試験データベースに詳細な試験情報を加えると共に、試験結果の再評価を行い、データベースの有用性と信頼性を確保した。(3)医薬品の品質、安全性確保のための国際調和に係わる研究;医薬品中に含まれる変異原性不純物の国際ガイドライン (ICH-M7) に関して、同ガイドラインドキュメントの一部改定、不純物の評価・管理に関するQ&Aの策定等を討議した。

研究業績

1. 医薬品の品質、有効性および安全性確保のための規制の国際調和の推進に係わる研究

医薬品中に検出される7種類の特定の変異原性不純物について、定量的発がん性情報 (TD50値) を基に許容値を算出した。また、ICH-M7ガイドラインの実施において、各局の対応の整合性を確保するためにQ&Aの策定を開始した。更に、不純物の変異原性の判定においてQSAR手法を利用した場合、複数のQSAR結果の最終的なエキスパート判定法を確立するための国際ワークショップを行った (医療研究開発推進事業費補助金・創薬基盤推進研究事業)。

2. ナノマテリアル曝露による*in vivo*遺伝毒性評価系の確立に関する研究

ナノ物質の*in vivo*遺伝毒性を評価するために、マウス*in vivo-in vitro*法を用いた肺小核試験法の技術基盤を整備した。同試験法での採材タイミングは最終投与後24時間であることを示した (厚生労働科学研究費・化学物質リスク研究事業)。

3. Ames/QSAR予測性の向上と運用可能なAmes変異原性予測のスキームの確立に関する研究

これまでのAmes/QSAR国際チャレンジプロジェクトに利用した12,140化合物のAmes試験データベースに詳細な試験情報を加えると共に、試験結果の再評価を行い、データベースの有用性と信頼性を確保した。このデータベースをベンチマークデータセットとしてQSAR

ツールの開発・改良に利用する (厚生労働科学研究費補助金・化学物質リスク研究事業)。

4. QSARとAmes試験による香料の遺伝毒性評価に関する研究

これまでの一連の研究から、2つのQSARツール (DEREK Nexus, CASE Ultra) は90%の精度で香料化合物のAmes変異原性を予測できること、一方で予測が外れたもしくは予測が困難な化合物群として、フラン類、チオエーテル類、チオール類が挙げられることが判明した。これら類に属する物質それぞれ1化合物についてAmes試験を実施し、QSAR予測のケミカルスペースの拡大を図った。さらに香料のAmes試験データベースを精査・整備した (厚生労働科学研究費・食品の安全確保推進研究事業)。

5. 食品香料についての遺伝毒性評価予測システムの研究

香料化学物質の遺伝毒性についてQSAR (*in silico*), Ames試験, TK6試験 (*in vitro*), トランスジェニックマウス遺伝子突然変異試験 (*in vivo*) で試験解析を行った。QSARについては、香料の変異原性予測に有用なローカルQSARモデルの開発に資するAmes試験データベースを構築した (厚生労働科学研究費・食品の安全性確保推進研究事業)。

6. ヒトゲノム編集細胞を使った化学物質の薬理作用・有害性を解析するシステムの構築

ヒトリンパ芽球細胞株TK6とそのDNA修復欠損株を用いて、ナフチルエチレンジアミン等、計4剤に対する小核試験を実施した (文部科学省科学研究費)。

7. 突然変異生成におけるDNA構造位相と転写・修復・クロマチン構造変換の共役

転写介在型突然変異生成機構を解析するため、転写を自在に制御する新規突然変異解析系の設計を行い、ファージを用いるDNAコンストラクトを作成した。同コンストラクトを安定に導入した細胞株を樹立し、転写介在型突然変異生成の基礎データの作成を開始した (文部科学省科学研究費)。

8. OECDプログラムにおいてTG (Test Guideline) とDA (Defined Approach) を開発するためのAOP (Adverse Outcome Pathway) に関する研究

独自開発したエピジェネティック変異原検出系を用いて、発がん性危惧されるかび毒トリニンが同毒性を有している可能性を認めた (厚生労働科学研究費・化学物

質リスク研究事業)。

9. 包括的エピジェネティック変異原検出系の次世代化とその応用

酵母凝集反応をバイオマーカーとするエピジェネティック変異原検出系の次世代化を目的に、同反応に関わる凝集遺伝子のプロモーター変異体を作成し、同プロモーター改変にあたり必要な基礎データの集積を進めた (文部科学省科学研究費)。

10. 過酸化脂質による突然変異誘発機構及び同検出系の構築に関する基礎的研究

過酸化脂質による各種DNAポリメラーゼ改変Ames株の突然変異誘発性を検討した (一般試験研究費)。

11. AOPと定量的評価を取り入れた遺伝毒性発がんリスク評価法の精緻化

DNA付加体と遺伝子突然変異の量的相関を明らかにするため、*gpt delta*マウスを用いたアクリルアミド飲水投与実験を実施し、DNA付加体量および遺伝子突然変異頻度の測定を行った。また、トランスジーンをホモに持つ*gpt delta*ラット新規ラインの評価を行った (厚生労働科学研究費・食品の安全性確保推進研究事業)。

12. 国際動向に立脚した農薬代謝物の新たなリスク評価手法に関する研究

農薬代謝物の安全性評価手法として、EFSAのガイダンスの調査を行い、食品安全委員会における評価との違いを解析した。遺伝毒性の評価に用いる既存ツールの農薬代謝物の評価への適用性に関して、FESAにおけるグループ化および類推の促進のための農薬の遺伝毒性の予測および農薬の遺伝毒性に関する類似性分析における既存のQSARモデルの適用可能性評価について調査を行った。海外評価機関における農薬代謝物の評価事例の調査と我が国における評価との比較を行った。さらに、QSARモデルのAmes変異原性の予測性向上のため、2019年度は6化合物についてAmes試験を実施した (食品健康影響評価技術研究委託費)。

13. 雄性生殖細胞のDNA損傷と次世代個体のゲノム変異誘発に関する研究

ENU投与雄*gpt delta*マウスの次世代個体の全ゲノム解析によって*de novo*突然変異頻度を算出した。雄性生殖細胞のDNA損傷 (DNA付加体形成) が次世代個体ゲノムの突然変異にどのように関与しているかを明らかにするため、アクリルアミドを投与した雄*gpt delta*マウスと無処理雌を交配して次世代個体サンプルを取得した (文

部科学省科学研究費)。

14. 食品添加物安全性再評価・変異原性試験

指定添加物について*in vivo*小核試験3試験、マウスを用いたトランスジェニック動物遺伝子突然変異試験2試験(うち1試験は前年度からの継続)を実施した(食品等試験検査費)。

15. 器具・容器包装関連物質に関する遺伝毒性評価

合成樹脂製器具・容器包装のポジティブリスト制度への移行を念頭に置いて、各関連化学物質の毒性情報を基に、遺伝毒性の専門家判断を引き続き行った。また、化学構造式を確認できた物質については、QSARによりAmes変異原性試験を推定し、専門家による遺伝毒性判定の際に参考とした。既存の毒性情報が得られなかったものの化学構造式を確認できた物質については、QSARによる判定結果に基づく専門家判断を行った。したがって、本研究は変異原性評価に*in silico*手法が適用可能か否か検証を行う目的も内包している(食品等試験検査費)。

16. アリストロキア酸の遺伝毒性PODの評価に関する研究

アリストロキア酸が誘発する*in vivo*遺伝毒性データをマルチエンドポイントで取得するため、*gpt delta*マウスを用いたトランスジェニック動物遺伝子突然変異試験、*Pig-a*試験、肝臓小核試験を実施した(一般試験研究費)。

17. DNAの損傷除去を決める塩基配列特異性の作用機序解明に向けた量子化学的挑戦

典型的な酸化DNA損傷である8-オキシグアニンが、DNA中に1分子、あるいは2分子あるときの生物学的遺伝毒性やDNA修復酵素の損傷認識に関する文献情報を収集した(文部科学省科学研究費)。

安全性予測評価部

部長 広瀬明彦

概要

安全性予測評価部は、毒性評価手法の開発研究や厚生労働省・OECD等の化学物質評価に関する行政支援を主な研究業務とする第一室、新規の動物実験代替法のバリデーションやOECDテストガイドライン化を推進し、日本動物実験代替法評価センター(JaCVAM)の事務局機能を執り行っている第二室、化学物質安全に関して国

際化学物質安全性計画(IPCS)が作成している国際化学物質安全性カード(ICSC)や毒劇物関連物質の毒性情報調査を執り行っている第三室、インシリコ評価技術を用いた化学物質のリスク評価手法開発研究を行っている第四室から構成されている。人事面では、9月1日付けで松本真理子が主任研究官として採用された。

国際会議関連の出張に関しては、レギュラトリーサイエンス関連会議報告(10件、延べ13名)に詳しく記載するが、それ以外の学会発表等(発表題名は「学会発表」に記載)による出張としては、広瀬部長が、リスクアナリシス学会2019年会(アーリントン・米国、12月)で研究発表を行った。小島第二室長が、動物実験代替法を用いた化粧品リスク評価と行政的受け入れに関するワークショップ(上海・中国、4月)、国際シンポジウム「化学リスク評価の進歩」(ソウル・韓国、5月)、第11回国際界面活性剤学会(ミュンヘン・ドイツ、6月)、第46回日本毒性学会学術年会(徳島、6月)、第15回国際毒性学会(ハワイ・米国、7月)、化粧品解析工学に関する会議(嘉義・台湾、7月)、第26回日本免疫毒性学会学術年会(北九州、9月)、欧州動物実験代替法学会2019(リンツ・オーストリア、10月)、第8回米国細胞と計算機毒性学会年会(ゲイザースバーグ・米国)、第2回TISTRとJAIMA合同会議(バンコク・タイ、11月)、日本動物実験代替法学会第32回大会(つくば、11月)で研究発表を行った。山田第四室長が、NAMを用いたリードアクロスに関するEU-ToxRiskワークショップ(エスポー・フィンランド、5月)、第15回国際毒性学会(ハワイ・米国、7月)、第47回構造活性相関シンポジウム(熊本、12月)で研究発表を行った。足利主任研究官が、第26回日本免疫毒性学会学術年会(北九州、9月)、日本動物実験代替法学会第32回大会(つくば、11月)で研究発表を行った。田邊主任研究官が、国際幹細胞研究学会2019年会(ロサンゼルス・米国、6月)、第78回日本癌学会学術総会(京都、9月)、第2回医薬品毒性機序研究会(川崎、2月)で研究発表を行った。松本主任研究官が、欧州毒性学会2019年会(ヘルシンキ・フィンランド、9月)で研究発表を行った。その他、第46回日本毒性学会学術年会(徳島、6月)では、広瀬部長、小島室長、山田室長、大野主任研究官、松本主任研究官、磯研究助手、五十嵐研究助手が研究発表を行った。尚、Covid-19禍の影響により3月に予定されていた以下の学会(開催予定都市：発表者)は、誌上での発表となった。第57回米国毒性学会(アナハイム、米国：広瀬明彦、山田隆志、井上薫、足利太可雄)、第19回日本再生医療学会(横浜：田邊思帆里)、第93回日本薬理学会(横浜：田邊思帆里)、日本薬学会第140年会(京都：田邊思帆里、大野彰子)。

研究面では、インシリコ予測技術の高度化・実用化に基づく化学物質のヒト健康リスクの評価戦略の開発、OECDプログラムにおいてTG (Test Guideline) とDA (Defined Approach) を開発するためのAOP (Adverse Outcome Pathway) に関する研究、血液中の核酸バイオマーカーを用いた有害性評価手法開発に関する研究、化学物質リスク評価における定量的構造活性相関 (QSAR) とカテゴリーアプローチに関する研究、環境化学物質や水道水汚染物質等の毒性評価に関する研究、ナノマテリアルの健康影響評価法に関する研究、新規の安全性評価試験法の開発研究、新規試験法の国際ガイドライン化のための研究、医薬品製剤に含まれる不純物等のリスク評価に関する研究、インビボ毒性試験成績のデータベース化に関する研究、構造活性相関手法に基づいた医薬品の環境影響評価手法の開発に関する研究等について前年度より引き続き行っている。

行政支援業務としては、国内では食品安全委員会専門委員、医薬品医療機器総合機構専門委員、水質基準逐次改正検討会、化学物質安全性評価委員会、毒物劇物調査会、家庭用品専門家会議、GHS分類検討委員会、国連危険物対応部会委員等、国際的にはOECDやWHO、ICH、ICCR、ICATM等の各種専門委員会等に参画している。

以上の研究活動及び委員会活動をとおして、工業製品及び生活環境化学物質や医薬品、食品関連物質等の安全性評価を支援することにより、各種化学物質の安全性確保のための厚生労働行政に協力している。

研究業績

1. 化学物質リスク評価における*in silico*技術を用いた毒性評価及び予測手法の開発研究や関連する毒性データベースの開発に関する研究

本研究では、化学物質のリスク評価を実施する上で必要とされる毒性予測評価手法研究において、QSAR予測やカテゴリーアプローチ手法の開発やTTC (Threshold of Toxicological Concern) アプローチの適用性などの研究を行っている。令和元年度は、関連する下記4つの研究を行った。

(1) 化学物質のヒト健康リスク評価におけるQSAR及びカテゴリーアプローチの実用化に関する研究

反復投与毒性についてカテゴリーアプローチモデルの適用範囲の拡大・高度化を図るため、神経毒性を対象に化学構造と毒性機序に基づいて毒性物質をグループ化し、その領域を定義して、神経毒性をカテゴリーアプローチにより予測・評価するための基盤を構築した。さらに生殖発生毒性のデータベースを構築し、関連するキーイベント候補を抽出して、そのうちひとつについてAOPを開発することに成功した。体内動態

予測システムの基盤整備では、PBPK (physiologically based pharmacokinetics) に関する文献を収集してカテゴリーごとに分配係数と代謝パラメータのデータベース化を進めた。[厚生労働行政推進調査事業費補助金]。

(2) 食品に非意図的に混入する微量化学物質のリスク評価への*in silico*評価手法の適用に関する研究

食品の器具・容器包装物質の反復投与毒性データベースを構築した。次いで、カテゴリーアプローチの活用による反復投与毒性の予測事例を作成して適用可能性があるケミカルグループを提案した。QSARモデル、TTCと合わせて、器具容器包装関連物質のリスク評価への*in silico*有害性予測評価手法の適用について、手法と利活用に当たっての留意点や適用可能範囲をまとめた。[食品健康影響評価技術研究委託費]

(3) ヒト用医薬品の環境影響評価のための環境影響試験の実施と構造活性相関手法を用いた予測システムの開発に関する研究

医薬品の環境影響に関わる試験データを収集したデータベースを更新した。藻類の毒性QSARモデルの適用性と予測性能を評価すると共に、カテゴリーアプローチの利用が適切と考えられるグループを同定した。以上の結果をもとに、藻類の慢性毒性値をスクリーニングレベルで予測するためのワークフローを構築した。[医療研究開発推進事業費補助金]

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

平成30年度より、衛研内で蓄積している医薬品・食品・生活化学物質等の毒性に関連するデータベースを活用して、人工知能技術 (AI) を用いて化学物質によるヒト安全性予測評価システムの開発に向けた基礎的検討を行っている。令和元年度は肝毒性を対象に、国衛研の高精度の既存データを用いた一次AI予測モデルとしてパイロットモデルの構築を行った。さらに、今後開発研究に資するためにビッグデータベースと安全性予測プラットフォームの基本方針を策定した。[一般試験研究費]

2. 水道水質に係わる毒性情報評価に関する研究

本研究は、「化学物質等の検出状況を踏まえた水道水質管理のための総合研究」のリスク評価に関する分担研究として、飲料水中の化学物質の基準値設定及び改定に資するための最新知見の収集・整理と得られた知見の基準値設定等への適用の妥当性について検証することを目的としている。令和元年度は、水道基準項目の無機化学物質について、短期間曝露を対象とした亜急性参照値を

設定した。[厚生労働科学研究費補助金]

3. ナノマテリアルの安全性確認における健康影響試験法に関する研究

ナノマテリアルは、その新機能や優れた特性により開発が進められているが、ナノマテリアルの生体影響に関する情報は依然不足している。本研究では、このナノマテリアルの安全性確認に必要な健康影響試験法に関する調査、開発検討を行っている。平成30年度より開始した「ナノマテリアル曝露による慢性影響の効率的評価手法開発に関する研究」の研究課題では、本研究班の取り組みを行うと共に、気管内投与における2年間の間歇曝露実験のうち6か月終了時点で、既報の結果と同様に、肉芽腫性炎症やII型上皮の過形成が引き起こされたことを確認した。また、曝露後の肺負荷量は予測より多めの傾向が認められた。[厚生労働行政推進調査事業費補助金]

「食品用途となるナノマテリアルの曝露による毒性評価に関する研究」の研究班における曝露評価に関する国際動向調査の分担課題では、欧州食品安全機関（EFSA）が主催している第9回EFSA科学ネットワーク会議の調査を行った。さらにフランス食品環境労働衛生安全庁（ANSES）による二酸化チタンの安全性に関する再度勧告とそれに対する欧州食品安全機関によるステートメントに関する調査を実施した。[厚生労働科学研究費補助金]

また、「生体影響予測を基盤としたナノマテリアルの統合的健康影響評価方法の提案」研究班における分担研究として、令和元年度は二酸化ケイ素ナノ粒子についてOECD関連資料のdossierを中心とした物理化学的性状データと有害性データに関する情報を収集・整理し、さらに物理化学的性状データと有害性データとの関連性について解析を実施した。[厚生労働科学研究費補助金]

さらに、「脳CPT1をターゲットとする薬物輸送：肥満及びがん克服に向けた新規ナノ医療ベースアプローチ」に関するナノ医療イノベーションセンターによる国際共同研究に参画し、「医薬品開発における毒性学的研究」を分担研究として、抗がん剤を含めた医薬品等の副作用等の効率的な評価・予測に資するため、上皮間葉転換（EMT）に関連する遺伝子発現分子ネットワークを解析した。[医療研究開発推進事業費補助金]

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

(1) 安全性試験公定化にかかる検証・評価のための研究開発

JaCVAM（日本動物実験代替法評価センター）評価会議が認めた以下の3つの試験法を行政機関に提案

した。

1) 急性経口毒性を予測するための*in vitro*細胞毒性試験、2) 2018年改定OECD TG438 ニワトリ眼球を用いた眼刺激性試験（ICE法：Isolated Chicken Eye Test）、3) 皮膚感作性試験代替法ARE-Nrf2 luciferase LuSens test method（LuSens test method）。[一般試験研究費]

(2) OECDプログラムにおいてTGとDAを開発するためのAOPに関する研究

AOP情報をもとに開発された皮膚感作性試験代替法ADRA（Amino acid Derivative Reactivity Assay）、光安全性試験スクリーニングROS（Reactive Oxygen Species）アッセイ及びLabCyte EPI-MODEL24を用いる腐食性試験代替法のTGがOECDにて採択された。[厚生労働科学研究費補助金]

(3) 医薬品等の動物試験代替法の開発及び国際標準化等に関する研究

本研究において作成した培養角膜モデルを用いた眼刺激性試験代替法による医薬部外品・化粧品ガイダンスが厚労省から発出された。ICCRワークショップにおいて、皮膚刺激性試験代替法による事例研究を発表した。LbL 3D-Skin SITのバリデーショ報告書を作成し、第三者評価に進めた。[医療研究開発推進事業費補助金]

(4) ヒトiPS分化細胞技術を活用した医薬品の次世代毒性・安全性評価試験系の開発と国際標準化に関する研究

ヒトiPS分化細胞を用いた*in vitro*試験法の国際標準化に向け、海外動向の情報収集に務めた。[医療研究開発推進事業費補助金]

(5) 化学物質の動物個体レベルの免疫毒性データ集積とそれに基づくMulti-ImmunoTox assay（MITA）による予測性試験法の確立と国際標準化

化学物質のIL-2転写活性抑制試験のバリデーショ報告書を完成し、第三者評価に進んだ。化学物質のIL-1β転写活性抑制試験の再現性を国際バリデーショ研究にて実施し、実験を終了した。[厚生労働科学研究費補助金]

5. 医薬品中の不純物のリスク評価・管理に関する研究

「医薬品の安全性及び品質確保のための医薬品規制に係る国際調和の推進に関する研究」において、医薬品中に混在する可能性のある不純物に関する毒性評価手法や基準値の設定等に関する研究として、金属不純物及び残留溶媒等に関する研究を行っている。令和元年度は、ICH Q3Dガイドラインの継続専門家作業部会において経皮曝露のPDE設定におけるAppendix作成について

は、STEP1に向けてほぼ最終案となった。ICH Q3Cガイドラインの継続EWG (Expert Working Group) において、追加3溶媒のPDE設定のSTEP2の合意に達した。[医療研究開発推進事業費補助金]

6. 家庭用品規制法における有害物質の指定方法のあり方に関する研究

家庭用品による健康被害の要因として想定される毒性指標を検討した。家庭用品に使用される幾つかの物質を例として、化審法のスクリーニング評価における情報収集法を用いて、化審法の評価対象外である感作性や刺激性についても、情報があれば入手できることを確認した。[厚生労働科学研究費補助金]

7. 既存化学物質の反復投与毒性及び生殖発生毒性に関する研究

既存化学物質の1,4-ジクロロブタンの人健康影響に関する毒性試験について論文投稿を行った。[一般試験研究費]

8. ベンチマークドース手法の健康影響評価における適用条件の検討

令和元年度は、前年度のシミュレーションデータの検証結果の中から、モデル平均化と他の選択基準の比較取り纏めを行った。検討した選択基準を基に、食品安全委員会のリスク評価において使用される動物実験データに対応したBMD (ベンチマークドース) 法の適用に関して、最適な数理モデルの選択ガイダンス案を作成した。[食品健康影響評価技術研究委託費]

9. 血液中の核酸バイオマーカーを用いた有害性評価手法開発に関する研究

平成30年度より、「血液中のエクソソームに含まれる核酸バイオマーカー用いた化学物質の高感度な有害性評価に資する研究 [厚生労働科学研究費補助金]」の分担研究及び、「cfDNA 及びエクソソーム RNAをバイオマーカーとした医薬品の次世代毒性評価法の開発 [医療研究開発推進事業費補助金]」に参画した。令和元年度は、ベンゾトリアゾール類5種類の、肝臓におけるトキシコゲノミクスデータの解析の結果、それぞれの化学物質によってPpara-Cyp4やNrf2/Keap1シグナルの活性化が見られるものと見られないものが存在することを見出した。また、医薬品による臓器障害等毒性評価法の開発に資するため、肝臓特異的遺伝子発現を示す遺伝子群の制御領域を解析することで、肝臓特異的DNAメチル化領域の単離に成功した。

業務成績

1. 化審法の審査に関する支援業務

(1) 既存化学物質安全性点検支援

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

(2) 新規化学物質の評価に関する支援

化審法新規化学物質データベースに申請データ及び構造データを入力し、試験結果を基にした評価作業のサポートを行った。新規化学物質の審査の補助とするため、令和元年度は、170物質の新規化学物質の審査に必要な調査及び資料作成を行った。

(3) 一般化学物質に係る評価 (スクリーニング評価) 資料の整理、分析

化審法におけるスクリーニング評価において、曝露クラス4までの物質のうち、令和元年度は、119物質について評価に必要な情報収集を行った。

(4) 優先評価化学物質に係る評価資料 (リスク評価の有害性評価書) の整理、分析

化審法のリスク評価Iとして、前年度収集した44物質の毒性情報を再確認し、その情報に基づき有害性評価値を導出した。また、75物質についての毒性情報 (優先順位1-B) の収集を調査事業により実施した。また、リスク評価IIにおいて、有害性評価書作成が必要とされた物質について、3物質の有害性評価書案の作成を行った。

(5) 監視化学物質に係る評価資料の収集、整理等

製造・輸入数量の多い監視化学物質 (2016年度実績) の中から3物質 (水素化テルフェニル、ジベンジルトルエン、N,N-ジシクロヘキシル-1,3-ベンゾチアゾール-2-スルフェンアミド) に関して、評価文書情報・各種文献等を検索し、人健康に係る毒性情報の収集と整理等を行った。

(6) ECHAリスク評価委員会の報告書に係る情報整理・分析

平成30年3月にECHAリスク評価委員会により報告されたアクリロニトリルの人健康影響に関する内容を整理・分析し、化審法リスク評価における評価結果との相違点、特に閾値の有無の判断に関する相違点を整理すると共に、RAC報告書に含まれる人健康影響に関する新たな知見等の有無を整理した。また、化審法リスク評価における有害性評価書の作成以降に出版された文献の収集・整理・分析を行った。

2. 既存化学物質のリスク評価の高度化に資する最新毒性情報収集

既存点検化学物質の試験報告書のうち10物質についての概要を英文化し、IUCLID形式のロバストサマリを作成した。フタル酸エステル類代替可塑剤の遺伝子発現情報を収集し、解析した。また、日本政府としてOECDのIATA (Integrated Approaches to Testing and Assessment) ケーススタディプロジェクトにエチレングリコールメチルエーテルの精巢毒性カテゴリー評価文書が6月のWPHA (Working Party on Hazard Assessment) にて採択され、9月にOECDの同プロジェクトのHPより公開された。

3. 国際協力を伴う情報基盤の化学物質安全性に関する支援業務

- 1) WHOのIPCS (国際化学物質安全性計画) に参画し、ICSCについて2件の英語原案作成及び44件を翻訳、公開した。
- 2) OECD TGについて令和元年度は15件を翻訳、公開した。

4. 毒物劇物の指定に係る情報収集及び評価

厚生労働省の依頼を受け、毒劇物指定に係る資料として、2-エチルヘキサノイル=クロリド、N-ジブチルブタン-1-アミン、N-ジメチルシクロヘキサンアミン、3-スルファニルプロパン酸、プロパ-2-イン-1-オール、プロパ-2-エン-1-イル=2、ペンタンジアル、メチル=カルボノクロリダートについて、物性、急性毒性、刺激性及び既存規制分類に関する情報を収集・評価し、評価原案を作成した。

5. 化学物質に関する知識情報基盤の整備

化学物質による緊急危害対策への対応として、引き続きwebサイトで提供している毒物劇物取締法データベースのデータの追加・更新を行った。また、令和元年度は米国急性曝露ガイドラインレベル (AEGL) を3件翻訳、公開した。

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

令和元年度は前年度までに実施した欧米のポジティブリスト掲載物質に関する毒性調査において、毒性情報が未収集の物質を対象として、遺伝毒性または反復投与毒性に関する情報の収集整理を行った。また、国内の既存化学物質リストを整備するために、QSARにより対象物質の変異原性を予測すると共に、欧米のリスト掲載物質及び日本独自物質について遺伝毒性の専門家判断を行っ

た。さらに、食品用器具・容器包装に関する有識者による委員会を設置し、その意見を踏まえてPL収載ルールや同等性判断基準案を作成するための課題や提言等を取りまとめた。

7. 光安全性試験の代替に関する調査

光安全性に関して、令和元年に改訂されたTG432および採択されたTG495の内容を盛り込んだ総説を作成した。また、これらの情報と3次元表皮モデルを用いた光毒性試験法の結果を加味したIATAの開発提案をOECDに行った。