

国立医薬品食品衛生研究所課題評価報告書

1. 研究課題評価の対象

今回の研究課題評価は、機関ごとに特別な予算措置がなされた研究課題（受託研究課題を除く。）を対象に、19課題の中間評価及び7課題の事後評価を実施した。

なお、具体的な研究課題評価の評定事項は、「国立医薬品食品衛生研究所研究評価マニュアル」に基づき、以下の事項を対象とした。

- (1) 中間評価にあっては
 - ・専門的、学術的観点からの達成度（成果）、妥当性、継続能力
 - ・行政的観点からの貢献度
- (2) 事後評価にあっては
 - ・専門的、学術的観点からの達成度（成果）、発展性
 - ・学術的・国際的・社会的意義
 - ・行政的観点からの貢献度

2. 研究課題評価の方法

評価は、課題評価委員7名で構成される国立医薬品食品衛生研究所所内研究開発課題評価委員会において、次のより実施された。

- (1) 各委員に研究課題評価資料（研究中間報告書、研究終了報告書）を配付（平成22年3月11日）。
- (2) 委員会を平成22年3月25日（木）に国立医薬品食品衛生研究所において開催。
- (3) 研究課題評価の具体的な進め方は、検討の結果、担当者からの説明に対する質疑応答、全体討論、委員のみによる審議。
- (4) 委員会当日配布した課題評価票に各委員の評価結果を記載し、後日提出されたものを報告書としてまとめ国立医薬品食品衛生研究所長に提出。

3. 研究課題評価の基準

- (1) 中間評価及び事後評価
個別の研究課題に関する評価は以下のとおりである。
なお、研究課題ごとに総合評点（5＝特にすぐれている、4＝優れている、3＝良好、2＝やや劣っている、1＝劣っている）を付けた。

4. 研究課題評価の結果

- (1) 中間評価

課題名 1 製剤技術の進歩に対応した品質評価法の確立に関する研究

〔研究要旨〕医薬品製剤の品質評価のために用いる分析技術の高度化、あるいは機能性製剤の評価法の開発、高度化を目的として実施した。平成18年から平成20年の三年間では、以下の4つの研究を実施した：（1）近赤外分光分析法を医薬品の品質試験に用いた場合の問題点等について検討するとともに、汎用される医薬品について試験法を適用し、日本薬局方参考情報記載案作成のための参考データとした；（2）超高速液体クロマトグラフィー(UPLC)を医薬品の迅速品質試験法へ適用し、従来の方法に比べて遙かに短時間に分析が可能であることを確認した；（3）IRや¹³C-固体高分解能NMRなどを用いて、医薬品製剤中の水の有効成分の安定性に及ぼす影響、および有効成分と添加剤の相互作用に及ぼす影響を検討した；（4）近赤外分光法(NIR)を用いた拡散反射測定により、タンパク質等の安定性について非破壊型分析を試みるとともに、脂肪乳剤、リポソーム製剤等の脂質分散系注射剤について、動的光散乱法と単一粒子光学検知法によって、長期保存した際の粒子サイズ変動の評価を行った。

〔総合評点〕 4. 2

課題名 2 生物薬品の品質・有効性・安全性確保のための基盤研究

〔研究要旨〕生物薬品等の品質・安全性評価技術、並びに規格及び試験法に関する研究の一環として、質量分析法を用いたタンパク質性医薬品の確認試験法の開発。2) LC/MS を用いた糖鎖抗原や細胞糖鎖のプロファイリング法の開に加え 3) バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保の要件等を明らかにした。

〔総合評点〕 4. 1

課題名 3 生薬及び生薬資源の品質確保と評価方法に関する研究

〔研究要旨〕医薬品である生薬及び生薬資源の品質確保を目的として、主に日本薬局方の生薬試験法、生薬各条における各種規格の検討を行った。その結果第15改正日本薬局方第一追補、第二追補原案が作成された。また、本研究成果は、日本漢方生薬製剤協会の自主規格等にも反映された。

〔総合評点〕 4. 2

課題名 4 食品の安全性に係わる危害物質の生物学的手法を用いた測定法に関する基礎的研究

〔研究要旨〕細胞生物学的手法としては、一つは、ヒト培養未成熟樹状細胞を用いた食品中の健康危害物質の測定法の確立に関する研究を行った。健康食品によく使用されている多糖類でヒアルロン酸、フコイダン等を培養ヒト樹状細胞の培養液に添加し、産生されるサイトカインの分析することにより、樹状細胞への影響を評価した。二つ目は培養神経細胞を用いたアポトーシス活性成分を検索する手法を確立した。それら手法を用いて各産地から採取したスギヒラタケ抽出物を *in vitro* スクリーニングした。免疫化学的手法として、ラテラルフロー法による組換え大豆の測定を行いでは、組換え大豆の混入率が高い場合、偽陰性判定になることが確認された。

〔総合評点〕 3. 8

課題名 5 食品添加物及び器具・容器包装等の安全性確保のための基礎的研究

〔研究要旨〕平成19年3月に第8版食品添加物公定書が刊行されたが、それにともない、第8版食品添加物公定書の原稿が確定した平成18年度から第8版食品添加物公定書英文版の原稿作成作業を進め、さらに、平成19年度から日本食品添加物協会も含めた作業チームが発足した。主な作業としては、1) 欧米の食品添加物および医薬品の品質規格公定書を調査して、用語、英語表現、品目名・別名などを英文版作成要領としてまとめる。2) 第7版英文版を参考に第8版英文版原稿を作成する。3) 英文版作成要領を参考にして修正作業を行う。4) 基原生物種の英語名称、試薬・化学物質の英語名称、試験器具の英語名称などの確認と修正を行う。5) 英文校閲を依頼し、校閲結果を参考にして原稿を修正する。6) 原稿の最終確認を行う。7) ゲラ校正（第1稿～第3稿）を行う。などであった。英文版は平成21年5月に刊行された。

〔総合評点〕 3. 9

課題名 6 食品・医薬品中における微生物及びその産物による汚染制御に関する研究

〔研究要旨〕食品においては微生物及びその産物として食中毒細菌を、医薬品ではエンドトキシ

ンを研究対象とした。代表的な3種の食中毒細菌を対象に市販食品中の一斉検出法を確立した。また、冷凍食品およびシリアルなどの食品中における食中毒菌の消長を検討した。医薬品中のエンドトキシン研究では、活性発現のメカニズム、検出法および除去・不活化を検討した。これらの結果から食品・医薬品中における微生物及びその産物に対する効果的な制御対策法および検査法を提案した。

〔総合評点〕 3. 5

課題名 7 医用材料の生体適合性に関する基礎的研究

〔研究要旨〕ポリ塩化ビニル（PVC）製医療機器の使用に伴うフタル酸ジ-2-エチルヘキシル（DEHP）暴露の低減を目的として、DEHPを溶出しない表面加工法について検討し、PVC製品の特性を保持したまま、より安全性の高い製品開発技術を確立した。

〔総合評点〕 3. 2

課題名 8 生活関連物質等の有効性・安全性に関する有機化学的基盤研究

〔研究要旨〕医薬品並びに食品中に存在する低分子化学物質等の生活関連物質に関して、有効性・安全性を明らかにするための有機化学的基盤を確立することを目的とし、下記の観点から研究を実施している。

1. 活性酸素種の発生あるいは除去に関与する化学物質の有効性あるいは安全性評価に関する基盤的研究
2. 新生タンパク質の品質管理に係わる化学物質の有効性と安全性評価に係わる基盤的研究
3. 構造ベース医薬品設計による医薬品候補化合物の有効性及び安全性評価に関する基盤的研究

これらの研究結果は生活習慣病治療薬あるいは抗ガン薬、核内レセプター変異疾患治療薬の有効性と安全性の評価を実施する上での基礎的知見を与えるものとなった。

〔総合評点〕 4

課題名 9 毒性試験用実験動物の開発と維持に関する試験研究

〔研究要旨〕本研究の目的は、既存の各種マウスやラットなどの実験動物、他系統の交配・交雑による新規系統ならびに様々な遺伝子改変動物に関し、1)飼育環境均一化のための系統維持と効率的な交配・繁殖及び2)作製技術の向上、を通じた技術基盤の整備を検討し、精度の高い安全性生物試験を短期且つ比較的少数の動物で行うことのできるようシステム開発を進めることである。各系統の繁殖／系統維持はもちろんのこと、受精卵凍結技術の導入など具体的な技術導入を継続的に行っている。こうした技術導入は、特に遺伝子改変マウスの作製に向けた短期化・効率化や、解析に向けた基盤整備に寄与することができたものと考えられ、精度の高い安全性生物試験を短期且つ比較的少数の動物で行うことのできるようなシステム開発を進める一助となるものと考えられる。

〔総合評点〕 3. 7

課題名 10 環境化学物質の発がん性評価の高度化に関する病理学的研究

〔研究要旨〕ラット大腸中期発がん（DMH-DSS）モデルにおいて出現する分化異常を呈するベータカテニン陽性の小腸上皮類似細胞は、大腸がんの前がん病変であると考えられた。またこのモデルを用いた結果、スルファサラジンは大腸発がん促進作用を有し、その機序に炎症の増強の関与が示唆された。

〔総合評点〕 3. 6

課題名 11 新しい変異原性試験の評価に関する研究

〔研究要旨〕本プロジェクトでは実験動物個体における遺伝子突然変異を検出する手法として、新しいレポーター遺伝子を組み込み、より幅広い種類の突然変異を多臓器で検出できる試験系の開発を行った。また、それらを用いた試験結果をどのように評価し、解釈するかについて検討した。

〔総合評点〕 4

課題名 12 安全性試験法開発等研究

〔研究要旨〕OECD 試験法ガイドラインの改良及び開発計画に積極的に参加し、安全性評価をより確実なものとするための研究を行うことを目的とする。これまでに、急性毒性試験改良案、感作性試験法改良案及び生殖毒性試験法改良案及び新しく要求されている免疫毒性試験法、神経毒性試験法、精巣毒性試験法の開発、循環器系毒性試験法の開発、発癌性試験法の改良及びトキシコキネティックス試験法に関する研究、多世代生殖試験における内分泌攪乱作用の検出法に関する研究並びにげっ歯類に特異的な肝腫瘍検出のための試験法開発を行ってきた。近年は内分泌かく乱化学物質のような受容体原性による毒性発現、特に胎児期・新生児期の高感受性期に対する影響を評価するためのオミックス技術や遺伝子改変動物を用いた評価手法の開発を中心に展開してきた。今後も、関連分野での新規評価手法の確立等において国際貢献を目指して、高感受性（世代）群への影響を検出する手法や遺伝子改変動物を用いた新規遺伝毒性試験法の開発に関する研究を中心に研究を進めてゆく。

〔総合評点〕 4. 2

課題名 13 生活環境暴露評価基盤研究に関する研究

〔研究要旨〕暴露量評価のシステムを構築する上で、多様な暴露媒体の中でとりわけ情報が欠如している室内環境中での化学物質暴露に関する情報を収集する目的で、地方衛生研究所等との共同研究を通して生活環境中の窒素酸化物、オゾン、消毒副生成物及びバイオサイド類について暴露評価を実施した。なお、本研究では暴露量を適切に評価するためのサンプリング法並びに分析法を確立するとともに、暴露量を予測する手法に関しても検討を行った。

〔総合評点〕 4

課題名 14 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の研究

〔研究要旨〕化学物質に関わる緊急危害発生時の対応や危害防止対策を情報面から支援することを目的とし、緊急時の対応に携わる関係者が必要な情報を迅速に入手し有効に活用できる情報基盤を構築・維持する。具体的には、緊急の危害対応や被害の拡大防止に有用な情報整備を

目的とし、化学災害の原因となる蓋然性の高い物質や化学剤その他の有毒化学物質についての情報調査、毒劇物データベースの作成、薬毒物迅速検査法 web システムの作成、国際機関や各国担当機関の緊急危害対応に関する最新情報の調査を実施しており、さらに、これらの情報を関係者が必要な時に容易に利用できる手段として、ユーザーが web サイトから健康危機管理関連情報を一元的に利用できるポータルサイトを構築した。また、危機管理に係わる関連分野の関係者と、緊急時対応における課題について、分野横断的な意見交換を行った。

〔総合評点〕 4

課題名 15 食品の安全性に関する情報の科学的・体系的収集、解析、評価に係る研究

〔研究要旨〕食品中の微生物（細菌、ウイルスなど）及び化学物質（残留農薬・動物用医薬品、食品添加物、重金属やカビ毒等の汚染物質など）の安全性に関する情報について、国際機関や各国の政府機関・評価機関等の最新情報やアラート情報、国内外の主要な学術雑誌等を定期的にチェックし、科学的観点から重要な情報を抽出して要約し「食品安全情報」として隔週、発行した。さらに、国内外で食品の安全性に関わる緊急の問題が発生した場合には、関連情報を詳細に調査し速報として発行している。これらは食品の安全確保に関わる行政機関、評価機関その他の関係機関の担当者に直接配信すると共に、ホームページを通じて一般に提供している。また、食品添加物関連情報データベースや食中毒報告詳報検索システムを作成した。

〔総合評点〕 4

課題名 16 医薬品の安全性に関する情報の科学的・体系的収集、解析、評価に係る研究

〔研究要旨〕医薬品の安全性確保のための対策の一環として、海外の医薬品の安全性に関する情報の収集体制の必要性が指摘されている。本研究では、海外規制機関や海外学術雑誌の医薬品の安全性に係る情報を体系的に収集し、科学的根拠にもとづき重要な情報を抽出して我国での医薬品の安全性確保のために提供することを目的としている。平成15年4月より「医薬品安全性情報」の定期的発行を開始して以来、現在（平成21年10月中旬）まで発行を継続しており（これまでの発行総数186号）、隔週、メーリングリストを用いて厚生労働省担当部局および医薬品医療機器総合機構等に配信すると共に、ホームページ上での情報提供を行っている。発行開始以来扱った安全性情報はすべてデータベースに蓄積し、系統的に利用して情報発信に役立てている。また、インフルエンザアウトブレイクのような医薬品が関連する緊急事態の発生にあたっては、早急な情報収集と重要な情報の配信を行っている。

〔総合評点〕 4. 1

課題名 17 ゲノムバイオ時代の新世代医薬品の品質・安全性確保総合戦略

〔研究要旨〕ゲノムバイオ時代の新世代医薬品の品質・安全性確保や有用な医薬品開発に資する総合戦略に関する研究として、1) トランスジェニック植物を用いて製造されたバイオ医薬品に関する研究、2) 製法が変更されたバイオ医薬品の品質・安全性に関する研究、3) 細胞組織加工医薬品のウイルス安全性確保のための評価技術開発、4) 新しい診断用バイオマーカーの探索法の開発、及び5) 核内受容体レセプターに対するリガンドに関する研究等を行った。

〔総合評点〕 4. 3

課題名 18 安心安全次世代医療機器事業費

〔研究要旨〕人工関節など製品からの試験試料の作製が可能な、小さな試験片(4 x 8 x 24 mm)による疲労特性試験法を開発した。人工関節の摺動面材料である超高分子量ポリエチレン(UHMWPE)の新材料で、近年実用化された高密度架橋ポリエチレン(HXLPE)を試作し、それらの疲労特性について、開発した疲労特性試験法により評価を行った。その結果、加工条件によっては不具合を生じかねない程度の疲労特性の低下がみられることがわかった。また、この材料の安定性について分析を行い、同様に加工条件によっては安定性に問題が生じる可能性を見いだした。

〔総合評点〕 3. 3

課題名 19 情報を基盤とする化学物質安全性国際協力事業に関する研究

〔研究要旨〕国際協力として、WHOの関与する国際化学物質安全性計画(IPCS)に参画し、国際化学物質安全性カード(ICSC)の英語原案を作成している。そのICSCの日本語版作成に加え、IPCS文書である国際化学物質簡潔評価文書(CICAD)、さらにIPCS関連のみならず欧州連合や米国等から発行されている優れた化学物質評価文書(EUのリスク評価書やUS NTPのヒト生殖リスク評価モノグラフ等)を翻訳し、ホームページ(HP)を通じて一般に公開している。さらに、米国医学図書館(NLM)が進めているWebベースの情報提供プロジェクトであるWord Library of Toxicology(WLT)に参画し、本邦の有用情報ソースを発信している。

〔総合評点〕 3. 7

(2) 事後評価

課題名 1 発生・分化・育成を規定する因子と医薬品等の影響評価に関する研究

〔研究要旨〕発生・分化・成育を制御する医薬品や有用物質、あるいは望ましくない作用を有する化学物質等を取り上げ、その作用機序を分子レベルで明らかにすると共に、それぞれの医薬品や化学物質のターゲット分子の解明を目指した。特に、発生・分化・成育に影響する医薬品や化学物質の作用機序について分子レベルで解明した。

〔総合評点〕 3. 8

課題名 2 乱用薬物基礎研究

〔研究要旨〕国公立試験研究機関として唯一のサル薬物自己投与試験法による薬物精神依存性の試験研究を実施できる研究施設として、以下の3つの目的に沿って事業を行った。第1は市販鎮咳去痰剤などのような新たな乱用が見られた場合に対応するためのサル薬物自己投与試験系の維持と改善である。第2は新たな乱用の兆候などが見られたときに、物質の有する乱用性(依存性)をサル薬物自己投与試験による検討。そして、第3は乱用薬物に関する基礎的研究である。

〔総合評点〕 3. 9

課題名 3 天然食品添加物の規格基準策定に関する研究費

〔研究要旨〕平成15年度から19年度の5か年計画で以下の事項について研究を行った。

- 1) 既存添加物489品目(研究開始時)のうち2/3が成分規格未設定であり、成分規格の整備が必要であった。そこで、既存添加物のうち含有成分が未解明な品目を中心に、含有成分の解明と成分分析法の開発を行った。また、業界自主規格の試験法に問題がある場合には

改良試験法を開発した。クチナシ黄色素、褐色系天然着色料、エステル系ワックス、グルコサミン含有糖類、フラボノイドを対象に研究した。成果は学術論文に発表した。

- 2) 第 8 版食品添加物公定書収載候補となった既存添加物品目の定義・本質記載の確認と修正、基原生物種の学名調査、化合物の化学構造式と化学名の整備を行った。成果は第 8 版食品添加物公定書に反映された。
- 3) 国が国際流通を踏まえて新規指定をめざす食品用香料化合物を対象に、海外の成分規格調査と香料化合物の化学情報調査を行った。成果は成分規格案作成に利用され、研究期間内に 15 品目の香料化合物が新規指定された。

〔総合評点〕 3. 6

課題名 4 国際的動向を見据えた先端的安全性試験法の開発と評価に関する研究

〔研究要旨〕日本において開発された動物実験代替法（以下、代替法と記す）のバリデーションおよび第三者評価の実施のため、JaCVAM（(Japanese Center for Validation of Alternative Methods：日本動物実験代替法検証センター）という組織を設立した。本組織から、これまでの 2 つの代替法に関する試験法の受け入れを行政に提案した。また、国際機関との協調により、日本発の内分泌かく乱試験スクリーニング法を OECD ガイドラインとして成立させた。さらに、新たな試験法についての行政への提案や OECD ガイドライン化を進めている。

〔総合評点〕 4. 5

課題名 5 いわゆる健康食品による健康被害防止のための研究

〔研究要旨〕市場に流通するいわゆる健康食品ならびに違法ドラッグ製品について、網羅的かつ継続的情報収集や製品の買い上げを遂行し、含有成分のプロファイリング及び成分同定を行うと共に、評価手法の標準化を検討した。また、食用キノコ中の有害物質についても生物化学的手法により分析した。

〔総合評点〕 4. 3

課題名 6 毒性オミクスによる化学物質安全性確保の国際的動向に対応した緊急整備

〔研究要旨〕毒性学は、医薬品、食品、食品添加物及び生活関連化学物質等の身の回りの化学物質に人体が暴露されると、どのような有害作用がどの位の量によって引き起こされるかを評価することを通して、化学物質影響から国民の安全を確保してきている。これに、毒性オミクス手法*を取り入れる事で、従前にも増して、より正確かつ迅速な評価が可能となる事が国際的にも認識され、この手法の実用化が緊急の研究対象と成っている（*毒性オミクス（ToxicOmics）とは、毒性ゲノミクス（ToxicoGenomics）や毒性プロテオミクス（ToxicoProteomics）などの最先端技術を用いた毒性評価手法の総称としての合成語である）。当所では各種化学物質の毒性評価に必要な研究を実施しているが、その延長線上の重要課題としてこの毒性オミクスを位置づけ、この新しい手法の実用化に向けた検討を進めてきた。本研究では、毒性部が開発した高精度な「Percellome 法」マイクロアレイ技術などを基に毒性オミクス技術の実用化に向けた新たな研究プロトコルの作成及び、今までの研究成果を独占あるいは死蔵せずデータや解析結果等の有用な各種情報を広く公開して積極的に活用するための IT システムの開発、維持と改良といった事業を実施し、従来法との融合を推進した。具体的には、競争的研究資金等により実施した肝（経口単回暴露）、肺（短期吸入暴露）に関する毒性ゲノミクスを基盤に、

- ①脳などを含む多臓器に関する毒性ゲノミクスのための基盤整備研究
- ②毒性の分子機序解明のために必要な新型反復曝露毒性ゲノミクスのための基盤整備研究
- ③分子レベルでの毒性評価に必須となる公開 IT システムの開発研究

④動物実験で得た毒性評価情報を人へ外挿するのに必要な毒性オミクス技術の調査研究を行った。

〔総合評点〕 4. 2

課題名 7 ナノマテリアルの健康影響評価手法の開発に関する研究

〔研究要旨〕新用途への展開が期待されている産業用ナノマテリアルの有害性評価手法の確立のため、厚生労働科学研究費補助金化学物質リスク研究事業の成果を基にして、基礎的な実験データを収集する目的で、①フラーレン、酸化チタンの単回気管内投与後の体内動態解析試験を行った。その結果、両化合物共に投与量に依存して肺に貯留し、時間経過とともに減少する傾向が見られたが、その他の臓器では検出限界以下であった。また、②フラーレン腹腔内投与による腎障害の誘発は、野生型マウスについても引き起こされることを確認した。これらのことから、フラーレンの気管内反復投与による体内への吸収性の検討や、腹腔投与以外の慢性暴露研究による検証と腎障害のメカニズム解析を行う必要性が示唆された。

〔総合評点〕 3. 4

以 上

平成 2 2 年 8 月 3 0 日

国立医薬品食品衛生研究所長 殿

国立医薬品食品衛生研究所
所内研究開発課題評価委員会
委員長 大野 泰雄