

統合失調症の生物学的マーカーの開発に関する研究	平成17(2005)	平成17(2005)	こころの健康科学研究	伊豫 雅臣	本研究により、血清中および脳脊髄液中D型セリン濃度/総セリン濃度比、および脳脊髄液中グルタミン/グルタミン酸濃度比は統合失調症の病態生理に關与した生物学的マーカーである可能性があると、血清中ミッドカイン濃度の低下は統合失調症の病態生理に關与している可能性があると、MRSと認知機能検査を組み合わせることで、統合失調症に特徴的な変化を見出せる可能性のあることが示唆された。	統合失調症の診断は症候学的に行わなければならないが、本研究により、血清中D型セリン濃度やミッドカイン濃度、また脳脊髄液中グルタミン、グルタミン酸濃度を測定したり、MRSにより後部帯状回を測定することにより、より客観的な診断が可能となると思われ、臨床的に極めて意義深い。	なし	なし	D型セリンに関して新聞に取り上げられた。	0	7	0	0	3	2	0	0	0
SLEなど難治性自己免疫疾患に対する自家、同種造血幹細胞移植の安全性及び有効性の検討に関する研究	平成15(2003)	平成17(2005)	難治性疾患克服研究	谷口 修一	難治性自己免疫疾患に対する自己造血幹細胞移植の安全性と有効性を評価した。特に全身硬化症の肺病変や皮膚病変に対する有効性が明らかとなり、生命予後を大きく改善することが示された。しかし、自己造血幹細胞移植の毒性は無視できず、現在の所、国内では死亡例は出ていないものの、海外では5-10%の移植関連死亡が問題となっている。加えて、病的Tリンパ球除去の目的に行われるCD34純化の費用また自家移植自体が保険診療では施行困難な点がこの治療の一般化を困難としている。	造血器疾患において自己免疫的機序がその発症機序である再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植の安全性を向上させる目的にて、レシピエント、ドナー双方の免疫を抑制するヒト化モノクローナル抗体であるalemtuzumabの承認申請を目的とした医師主導型臨床試験を行った。プロトコールの立案から医薬品統合機構での事前相談を終えて、2004年12月から症例登録を開始した。順調に症例登録が進んでいるが、現在では、本研究の平成18年度の継続ができなかったため、一時的に症例登録を中断している。	特になし	同種移植領域での新規薬剤の開発は、症例数が限られ、多数の併用薬を必要とし、原疾患および治療内容から有害事象が多発する理由から、企業治験の実施は困難な領域であった。その結果、欧米では普通に使用されているものの本邦では使用できない薬剤が多数存在しており、alemtuzumabもその一つである。我々が行っている医師主導臨床試験は、特に国内未承認薬の導入という点では前例のないものであり、特に企業治験が困難な移植領域にて行っている点も含めて国民医療福祉への貢献は絶大である。	国内未承認薬の承認申請を目的とした初めての医師主導型臨床試験である。新薬の開発治験における公的資金である厚生科研究費の使用の是非、また治験薬提供者の治験への協力体制(どこまでの協力が得られるのか)、得られた結果の帰属、世界中から集まる有害事象報告への対応など、様々な問題があったが、一つ一つ解決し、治験開始にこぎつけた。特に未承認薬が多く存在する移植領域での新規薬剤の医師主導の開発治験であり、今後行われる後発の医師主導または企業治験の指標となる。	0	119	5	0	61	55	0	0	0
特発性拡張型心筋症の原因解明に関する臨床研究	平成15(2003)	平成17(2005)	難治性疾患克服研究	小室 一成	ヒト拡張型心筋症において、特異的に発現の変化している遺伝子を同定した。心不全防御因子として、心筋特異的転写因子、抗酸化分子制御因子、上皮細胞増殖因子ファミリー、神経増殖因子、血管新生関連因子、カベオリン関連遺伝子などを、また心不全増悪因子として酸化酵素12-lipoxygenase、オートファジー関連遺伝子を同定した。いくつかの遺伝子についてはマウスモデルを用いて解析し、心不全の病態生理に關与していることを明らかとした。	本研究にて確立されたマウスモデルのうち、抑制型EGFRのマウスモデルやautophagic cell death誘導マウスモデルは、特発性拡張型心筋症にきわめて類似した病態を示すことから、治療薬の開発にも重要なモデルとなりうる。本研究で行われたようなマウスモデルの確立・解析をさらに進めることにより拡張型心筋症ばかりでなく、心不全発症の分子機序が明らかになる可能性があり、新たな治療法の開発につながる事が多いに期待される。	本研究にて直接ガイドラインの開発に關与した成果はない。しかし、いくつかの遺伝子についてはマウスモデルを用いて解析され、心不全の病態生理に關与していることが明らかとなったので、今後これらの遺伝子をターゲットにした治療の開発が望まれる。また、確立された心不全マウスモデルは、心不全治療の創薬にも有用である。	本研究成果が行政施策に直接反映されることはなかったが、今後同定された遺伝子をターゲットにした心不全治療の開発が進めば、新たなガイドライン作成にも貢献できるものと考えられる。また、確立された創薬研究により、新たなガイドラインの作成に關与しうる。	本研究により得られた成果は、多くの国際学会や国内の学会にて発表された。また、成果の一部はすでに欧米の科学雑誌において受理され、掲載されている。今後も本研究で行われたようなマウスモデルの確立・解析をさらに進めることにより、新たな心不全治療の開発が期待され、大きなインパクトを与えうると考えられる。	0	84	258	14	92	48	0	0	0

<p>日本発の新しい抗パーキンソン作用薬ゾニサミドの臨床研究</p>	<p>平成15(2003)</p>	<p>平成17(2005)</p>	<p>難治性疾患克服研究</p>	<p>村田 美穂</p>	<p>わが国で開発し、新たに臨床的に抗パーキンソン作用を発見したゾニサミド(ZNS)の作用機序はドパミン合成亢進を主体とし、L-dopaの効果を増強・延長することと共に、液量球神経活動の正常化作用も持つことを明らかにした。また、ZNSがin vivo, in vitroにてドパミン、MPP+毒性に対する神経保護作用を示すこと、小脳外細胞内過剰ドパミンを安定なメラニンへの強力な変換作用、グルタチオン代謝抑制作用をもち、これによりL-dopa誘発キノン体毒性に対する強い保護作用を示すことを明らかにした。</p>	<p>主任研究者が発見したZNSの抗パーキンソン作用について評価し、UPDRS III及びwearing-offに対する効果を明らかにした。また、これらの効果が長期的に持続し、1年後によりよい傾向にあることを示した。L-dopa誘発キノン体毒性に対する強い保護作用を明らかにしたことで、L-dopa毒性を恐れずに初期から少量のL-dopa+ZNSにて経済的かつ安全に高い効果を得られる可能性を示した。</p>	<p>ZNSが進行期のパーキンソン病患者のwearing-off、効果減弱状態を改善するエビデンスを示したことから、今後、ガイドラインをかきかえることができると考えている。また、初期からの少量のL-dopa+ZNSの効果、安全性、経済的優位性を今後示していく必要がある。</p>	<p>ねたきり状態が歩行可能となるほどの著効例もめずらしくはなく、これらについては、明らかな医療行政上も高い効果を得たと見える。</p>	<p>2005年5月2日日本経済新聞現在開発中の期待できるパーキンソン病治療薬として、ゾニサミドの研究状況が取り上げられた。</p>	<p>12</p>	<p>18</p>	<p>104</p>	<p>141</p>	<p>234</p>	<p>60</p>	<p>0</p>	<p>0</p>	<p>30</p>
<p>炎症性腸疾患の画期的治療法に関する臨床研究</p>	<p>平成15(2003)</p>	<p>平成17(2005)</p>	<p>難治性疾患克服研究</p>	<p>渡辺 守</p>	<p>実質2.5年の研究期間および「全く新しい概念で炎症性腸疾患の画期的治療法を開発し実際の臨床応用まで」を目指した研究目的を考えれば、本研究の目的に沿った研究計画達成度は高い。炎症性腸疾患の病因解析の新たな知見から治療ターゲットとしての可能性を示しただけでなく、腸管再生・分化の新たなシステムの解明は再生医療への可能性も示し学術的にも高く評価され、実際インパクトの高い海外学術雑誌に多数(インパクトファクター7以上の論文43編)掲載されたことより学術的、国際的評価も高いと考えられる。</p>	<p>これまでの免疫学的治療に大きくシフトしていた炎症性腸疾患治療に対し、上皮再生・分化・修復治療の重要性を世界に向けて発信した点で国際的にも意義深い。治験が1件、倫理審査委員会の承認を経て臨床応用を開始したプロジェクトが4件、倫理審査委員会申請中など臨床前段階まで達成できたプロジェクトも現時点でも5件、計10件の臨床応用を開発することができ、基礎研究が実際に炎症性腸疾患治療と直結しており社会的意義が高いと考えられる。特に日本で開発された技術、薬剤を利用して世界に発信する試みが多く、国際的意義も高い。</p>	<p>研究班の性質上、ガイドライン等の開発は行っていない。</p>	<p>臨床応用が進んでいるプロジェクトがほとんどであり、既存の炎症性腸疾患治療を凌駕し、日本オリジナルかつ患者QOLの改善にも有効な臨床研究に還元し得る可能性が高い。行政的観点からも、既存の安価な薬剤を新しいコンセプトで適応拡大した治療法は多く、また新規治療法により手術、入院を減らすなど、将来的に医療経済に貢献すると考えられる。</p>	<p>インパクトの高い論文発表(Nature 1, Nature Med 2, Nature Rev Immunol 1, Immunity 1, Gastroenterology 7, J Immunol 9, Moll Cell Biol 1, J Biol Chem 1, J Clin Invest 1, J Exp Med 3など)ができたのみならず、新聞、雑誌等に取り上げられた課題も多く、また公開シンポジウムも主任研究者2回を含めて多数行った。</p>	<p>9</p>	<p>185</p>	<p>140</p>	<p>26</p>	<p>174</p>	<p>104</p>	<p>4</p>	<p>0</p>	<p>25</p>
<p>難治性自己免疫性肝疾患の画期的治療法の開発に関する臨床研究</p>	<p>平成15(2003)</p>	<p>平成17(2005)</p>	<p>難治性疾患克服研究</p>	<p>石橋 大海</p>	<p>治療のターゲットとなる候補分子を同定し、PPARγリガンドが治療薬となる可能性を示した。ヒトiNKT細胞サブセットのバランス制御による人為的Th1/Th2応答制御の可能性、自己反応性T細胞、抗原の経口投与とT細胞の移入による抗原特異的肝炎の治療など、免疫制御の基礎的研究により画期的治療法開発の基礎データが得られた。肝再生療法、細胞移植の手掛かりをつかみ、末期肝硬変への組織エヒトHGFの臨床応用について、薬物動態、安全性および薬理試験を終えた。治療法開発のための動物モデルを4種開発中である。</p>	<p>現在使用されている薬物(ウルソ、UDCA)と新規の候補薬物であるベザフィブラートの有効性を確認した。また、ベザフィブラートの有効性を判定する方法であるin vivo imagingシステムを開発し、有効性を規定する遺伝因子を同定した。さらに遺伝子発現プロファイルの解析で、診断率の向上とともに治療法開発に重要な分子(群)を同定した。肝移植まで進行する予後不良群を判別するためのマーカーを同定し測定系を確立した。</p>	<p>なし</p>	<p>国立病院機構肝疾患ネットワーク参加施設におけるPBCおよび自己免疫肝炎症例のデータベース構築を完成し、集積した症例データを利用して患者の治療経過の解析、患者QOLの調査を行うことができた。その結果、自己免疫肝炎の肝硬変への進展を阻止するためには充分量の副腎皮質ステロイド薬を使用する必要があることをエビデンスとして示した。また、PBC患者のQOLは通常慢性肝炎程度の患者並みに低下しているが、慢性肝炎の患者が治療で改善するのに比べ治療でのQOLの改善がみられないことを明らかにした。</p>	<p>薬剤の開発に関して、「肝臓における脂肪酸のβ酸化能をin vivoで半定量化できる分子imaging systemの開発」に関して2つ、「経口的な抗原投与により肝臓において免疫調節性リンパ球を誘導する方法の開発」に関して2つ、「新たな胆管細胞分離法」に関して1つの、計3件、5つの特許を出願中である。石川文彦研究協力者の研究成果が「ヒトの免疫マウス、九大チーム作製 薬剤開発に期待」として平成18年3月20日の朝日新聞朝刊の1面に掲載された。</p>	<p>2</p>	<p>69</p>	<p>55</p>	<p>22</p>	<p>110</p>	<p>27</p>	<p>5</p>	<p>0</p>	<p>1</p>

若年黄斑変性カニクイザルの病理学的および分子生物学的解析	平成15(2003)	平成17(2005)	難治性疾患克服研究	岩田 岳	加齢黄斑変性が発症する黄斑部は量長類(ヒト、サル)で発達しており、一般的に実験で使われるマウスやラットには存在しない。我々は加齢黄斑変性の初期に観察されるドルーゼンを発症するカニクイザルを発見し、ドルーゼンの組成や自己抗体の発見によって、発症機序の骨格が明らかとなった。	現在行われている加齢黄斑変性の治療は、疾患末期に生じる血管新生を抑制することに重点がおかれている。しかしながら、血管新生が進行している網膜において、これを抑制するだけでは、視力の回復が見込めないことが多い。血管新生の前の段階である、ドルーゼンの蓄積を観察される量長類モデルを使った研究成果は今後の臨床応用が期待できる。	特になし。	今回の実験によって加齢黄斑変性の初期において、網膜下において補体の活性化が生じていることが明らかとなった。補体抑制剤は市販されておらず、その開発が求められる。補体の抑制はリウマチや臓器移植、一部の腎炎などにも効果があると考えられ、加齢黄斑変性の予防薬の開発は他の疾患への応用も期待される。	我々の疾患モデル動物はアメリカの眼学会でも紹介され、ベンチャー企業からの共同研究の依頼が多数寄せられた。2006年3月24日に感覚器センターにおいて開かれた第1回感覚器シンポジウムにおいて、特別講演としてこの研究内容が岩田岳によって発表された。我々はこの研究によって加齢黄斑変性の分野において国際的な貢献ができると考えている。	0	3	0	65	3	3	1	0	1	
アレルギーによる室内環境汚染の実態を評価する方法、および汚染の制御方法の開発に関する研究	平成16(2004)	平成17(2005)	創薬等ヒューマンサイエンス総合研究	安枝 浩	新たに開発した「テープ法」、「鼻サンプラー」による試料のサンプリングと、高感度蛍光ELISAによる試料中の微量アレルゲン定量法を組み合わせたアレルゲン測定システムは、患者個人の曝露の実態を的確に捉えることができ、アレルゲン曝露に対する具体的対応策の実施に活用できる。	新たに開発した「テープ法」、「鼻サンプラー」による試料のサンプリングと、高感度蛍光ELISAによる試料中の微量アレルゲン定量法を組み合わせたアレルゲン測定システムは、患者個人の曝露の実態を的確に捉えることができ、アレルゲン曝露に対する具体的対応策の実施に活用できる。	特記事項なし	特記事項なし	本研究で得られたアレルゲン汚染・曝露の実態に関する基礎データは、メーカーにおける各種アレルギー対策商品の開発に活用されている。	2	0	9	0	26	0	0	0	0	
呼吸器及び腸管粘膜免疫をターゲットとする新しいワクチンデリバリーの開発	平成16(2004)	平成17(2005)	創薬等ヒューマンサイエンス総合研究	竹森 利忠	呼吸器、腸管免疫のデリバリーシステム(DS)開発のため、腸管性シームレスミニカプセル(SC)インフルエンザ組み替えウイルス、肺炎サルモネラ菌、乳酸菌についての効果を検討した。いずれも免疫活性誘導能を示したが、弱く、しかしSCについては2次ターゲット機能の賦与で効果が上昇し、腸管デリバリーには2次、3次のターゲットの重要性が示唆された。	腸管性シームレスミニカプセル(SC)を利用し、腸管粘膜免疫をターゲットとするデリバリーの基本構造を確定した。このデリバリーにより、モデル抗原に対するIgM抗体産生とともにIgA抗体の産生も認められた事から、この基本技術に基づいて粘膜免疫組織への優れたターゲットの技術改善に臨床的な有用な製品の作出が可能となる道筋をつけた。	なし	既知のワクチンにおいてその有効性の改善が必要なものが多い。病原体による感染は粘膜を介する事が多く、この観点から粘膜免疫を直接賦活するワクチンの開発の必要性がある。本研究はこの問題に新たな方法を導いてアプローチし、最終的な確立はまだ遠いものの、いくつかのアプローチを提示し、今後の実用化に向けた情報を提供した。	免疫担当Bリンパ球と腸管上皮に発現するBILLカドヘリン分子運送子がB1細胞の動態とサルモネラ菌の腸管細胞侵入に関与することが示唆された。	0	4	6	0	6	2	0	0	0	0
EBMIに基づく医薬品の安全性・有効性を確立するための大規模臨床データに関する学術情報の解析、評価に関する研究	平成16(2004)	平成17(2005)	創薬等ヒューマンサイエンス総合研究	森川 馨	海外で得られている大規模無作為比較試験、コホート研究等の臨床データ及び海外規制機関情報をもとに、これらの臨床データをどのように医学的にまた統計的に解析・評価し、日本の医薬品の安全性・有効性に役立てていくか検討した。データ評価及び解析法に関しては、大規模臨床試験データの安全性評価、メタアナリシスにおける間接比較、交絡調整法としての共分散分析と一般化加法モデル、及び市販後安全性調査結果の検討、また、疾患領域毎に管理疾患、精神神経疾患、癌などについてEBMIに基づいて安全性・有効性の評価を行った。	医薬品の評価・解析法の検討と共に、疾患領域毎に1)循環器：心房細動の初期治療、女性冠動脈疾患、心不全薬療法、ACE阻害剤とβ遮断薬、安定性狭心症治療、静脈血栓症、肥満2型糖尿病、2)精神神経疾患：抗うつ薬、認知症、不眠症、3)癌：癌性貧血治療、癌の諸症状、癌疼痛、4)呼吸器：慢性喘息、就業年齢アレルギー性鼻炎、COPD、5)内分泌：更年期関連症状、早産管理、6)眼疾患：白内障、緑内障治療、加齢黄斑変性、7)慢性C型肝炎治療等についてEBMIに基づいて安全性・有効性に関する評価を行った。	具体的なガイドラインの作成には至っていない。	本研究で得られた重要な海外での医薬品安全情報の解析結果は、主任研究者の所属する国立医薬品食品衛生研究所・安全情報部で行っている業務に役立てると共に、週報として厚生労働省に報告する事項に参考にした。なお、週報は、国立医薬品食品衛生研究所のホームページにおいても医薬品安全性情報として提供している。	研究成果を論文でまとめると共に日本薬学会等(24題)で発表した。また、HS研究成果普及啓発事業として各年度ごとに研究報告会を行ない冊子としてまとめた。EBMIに基づく医薬品の安全性・有効性を確立するための海外の大規模臨床データの解析、評価に関する研究。平成16年度創薬等HS総合研究事業(2005)、EBMIに基づく医薬品の安全性・有効性を確立するための海外の大規模臨床データの解析、評価に関する研究。平成17年度創薬等HS総合研究事業(2006)。研究成果は、薬事日報、日刊薬業等に報道された。	7	1	0	0	24	0	0	0	0	2

創薬研究基盤としての新規発生物学技術の開発に関する研究	平成16(2004)	平成17(2005)	創薬等 ヒューマン サイエンス 総合研究	松田 潤一郎	創薬研究の共通基盤としての各種の新規発生物学技術の開発を目指し、レンチウイルスベクターによる遺伝子改変動物作出技術、核移植クローン技術、マウス卵子の体外発育法、生殖幹細胞樹立、ウサギ生殖幹細胞・ES細胞樹立の樹立、ラットのES細胞など有用幹細胞株の樹立法などに関して多くの成果が得られた。	本研究は、遺伝子改変動物の作製のための新規発生物学技術の開発を進めることで、疾患モデル動物が迅速に作製されることが目的である。従って、直接臨床研究を行うものではないが、臨床応用を目指した動物実験のために有用な疾患モデル動物が迅速に、また多数開発されるための基盤技術を提供する点で成果が得られた。	直接は該当なし。但し、本研究で行った実験動物を用いたウイルスベクターによる遺伝子導入法の開発やクローン動物作製、ES細胞を含む各種幹細胞に関する研究は、ヒトにおける遺伝子治療や再生医療のガイドライン策定のための貴重な基礎データとなることで、今後、大いに役立つものと期待される。	本研究で成果の得られた各種発生物学の技術開発は、画期的な医薬品開発など、我が国の創薬研究のための共通基盤となるものである。これらの技術開発により、疾患関連遺伝子を遺伝子操作して疾患モデル動物を作成し、新規医薬品の薬効や安全性の評価系として開発することが期待される。本研究により創薬研究が飛躍的に進展し、国民の健康、福祉の一層の向上に寄与することが期待され、行政的にも大きく貢献するものである。										0	21	3	2	13	6	0	0	0				
医薬品適正使用のためのヒト薬物動態評価法の開発と応用	平成16(2004)	平成17(2005)	創薬等 ヒューマン サイエンス 総合研究	頭金 正博	糖尿病患者およびがん患者での臨床薬物動態試験を実施し、被験者の背景因子と薬物動態における個人差との関係を検討した。また、薬物代謝酵素の遺伝子多型に関する文献情報を網羅的に調べたところ、多数の遺伝子多型情報が公表されているにもかかわらず、薬物動態との関連を明示する情報は限られていることがわかった。	薬物代謝酵素CYP2C9遺伝子の多型であるCYP2C9*3を保有している糖尿病患者では、抗糖尿病薬グリメピリドの血糖低下作用が、野生型CYP2C9遺伝子を保有している患者に比べて増強される傾向にあることがわかった。	「医薬品の臨床試験におけるファーマコゲノミクスの利用指針」に関連している。	薬物代謝酵素遺伝子の多型解析が医薬品適正使用にとって有用であることを示した。	学会発表後に研究対象薬剤を臨床使用している臨床医、薬剤師から適正使用についての問い合わせを受けた。											0	3	0	0	4	2	0	0	0		
プロテインチップ、DNAマイクロアレイ等の新しい技術を用いた診断法の有用性とその評価手法に関する研究	平成16(2004)	平成17(2005)	創薬等 ヒューマン サイエンス 総合研究	鈴木 孝昌	CGH、SNPアレイに関しては、染色体の安定性の解析への応用が有効であることが示された。それぞれの特徴を明らかにするとともに、これまで検出不可能であった組み換え型の染色体変化にも検出することができた。ウイルスの遺伝子型判定のためのアレイに関しては、電流検出型という独自の技術による迅速な検出法を用い、臨床応用の段階へ進んでいる。抗体アレイに関しては、技術的に克服すべき課題を明らかにし、その改良を進める事ができた。	ファーマコジェノミクスデータの臨床利用が推奨されているが、その際に必要とされる遺伝子型の判定などにおいて、今後マイクロアレイ等を用いた診断手法の応用が期待される。その際に、そうした新しい技術の有用性を評価するための基準づくりが望まれているが、本検討での実際のアレイデータの検討を通じて、有益な基礎情報を得る事ができた。また、ヒト/ビロームウイルスの遺伝子型判定法に関しては、臨床サンプルを用いた解析を行い、実際の臨床応用が進められている。	本研究はその成果をマイクロアレイ等を用いた新しい診断手法の臨床応用に関するガイドラインに直接反映させることを最終的な目標としている。今後、本検討において明らかとなった課題や問題点について、それらを担保するために必要な評価基準を作成する予定である。	今後、マイクロアレイを使った診断法の評価基準を作成するにあたり、重要な基礎データを得ることができた。既に欧米ではP450の多型を検出するためのGeneChipの臨床応用への承認がされており、本邦においても同様な申請が近くなされる状況になっている。こうした行政的ニーズに対応するためにも、今回の官民共同の検討成果は有益であると考えられる。	主任研究者等はCGH、SNPアレイを用いた染色体解析法に関して、昨年度の日本環境変異原学会にて研究発表を行い、ベストプレゼンテーション賞を受賞した。													0	0	0	5	5	2	1	0	0
インフルエンザ治療型単価抗体の開発に関する研究	平成16(2004)	平成17(2005)	創薬等 ヒューマン サイエンス 総合研究	浅沼 秀樹	抗インフルエンザscFvおよびFabをファージディスプレイ法により作製した。scFvにすることで抗原との結合力が著しく低下したが、FabではmAbよりも結合力の低下が認められたが、scFvのそれよりも高いことが示唆された。また本分子の有効性を評価するための動物実験系の確立のため、いくつかのヒトインフルエンザ株のマウスへの馴化とそれを用いた交叉反応性について検討し有効な結果が得られた。	本分子の最終目標はインフルエンザの変異株の流行に迅速に対応できる薬剤の開発である。その初期段階としての分子の作製には成功した。しかしFabの有効性は確認されたが、scFvの有効性は確認されなかった。そのためFabについては今後の動物実験による有効性が確認され次第、臨床応用を検討する。一方scFvについては分子の特性等の詳細な検討が必要である。	特になし	現在トリインフルエンザのヒトへの致死性感染が確認され、インフルエンザの変異株に対する早急な対応が望まれている。このような行政的な対策に本分子の開発は合致しているが、臨床応用までには動物実験での有効性等、多くの問題点の解決が必要である。	特になし													0	0	0	0	2	0	0	0	0

ヒト組織提供医療機関としてのバンクシステム効率化と研究資源高度化に関する研究	平成16(2004)	平成17(2005)	創薬等 ヒューマン サイエンス 総合研究	小林 真一	<p>担癌患者由来の肝組織では非癌部分もp53蛋白が多く発現しており、担癌患者より得られた肝組織での研究は癌関連蛋白の発現に注意する必要がある。肝初代培養細胞については薬物代謝酵素活性を維持した長期培養を行い、薬物代謝酵素CYP3A4活性の低下を克服し、CYP3A4活性を5日間保持した細胞を得ることが出来た。また神経・筋疾患の患者から提供された筋芽細胞は総数で708検体、凍結筋検体増加数は8300検体保存された。</p>	<p>手術により抽出した日本人の組織の一部を適切にかつ十分量研究者にヒト試料として提供するため保存・管理し、ヒューマンサイエンスヒト組織公共バンク(HSRRB)へ提供するための合理的システムを構築し、また臨床試験コーディネーター(CRC)を導入したインフォームドコンセント(IC)のあり方、病理医も含めた組織の採取効率化を検討して全国の各医療機関でも構築が可能な組織や細胞の質を確保したヒト組織提供機関としてのモデルシステムの基盤の整備に着手することができた。</p>	特になし	特になし	<p>平成16年第25回日本学会議薬理学研連「臨床薬理シンポジウム」で「ヒト組織の研究利用体制の構築と研究応用」というメインテーマで熊井が「ヒト組織提供機関の現状」を発表した。また、第4回HSRRB技術講習会で分担研究者の西野が「ヒト生検筋組織の研究資源化とその利用」を講演した。平成17年第78回日本薬理学会で「ヒト組織の研究応用と基盤整備」というシンポジウムを企画・実施し、分担研究者全員がそれぞれ各自のテーマを発表した。</p>	2	11	3	0	9	3	0	0	8
テラーメイド医療に向けた不整脈誘起性薬剤の先端的スクリーニング系の開発に関する研究	平成16(2004)	平成17(2005)	創薬等 ヒューマン サイエンス 総合研究	西田 基宏	<p>薬剤が不整脈を引き起こすかどうかを調べることはきわめて重要になっている。本研究では、薬物-チャネルタンパク相互作用を蛍光的に定量評価するという先端的な手法を用い、薬剤反応性の個人差にも適用可能な不整脈を誘起する薬剤のスクリーニング系を確立させようとする最初の試みである。蛍光タンパクをHERGチャネルに付加させてもチャネルそのものの電気的特性が変わらないことを示した事は、本システムの今後の発展に大きく貢献するものと期待される。</p>	<p>本研究により得られる成果は、動物を使わないスクリーニングの代替法としてのみならず、薬剤による副作用を軽減するという患者への直接的な効果、新規薬剤を開発する際のスクリーニングコストを下げる効果、あるいは副作用により生じる個人の社会活動の喪失からくる社会的生産性の低下を防ぐ効果など考えられる。</p>	該当なし	該当なし	該当なし	0	0	0	0	0	0	0	0	0
労働者を取り巻く環境の変化を踏まえた今後の労働衛生管理体制のあり方に関する研究	平成16(2004)	平成17(2005)	労働安全 衛生総合 研究	矢野 栄二	<p>現在、我國の労働衛生においては、社会・産業構造に対応して多様な雇用・就業形態が生じた状況下での労働衛生管理が必要とされる。そのため定年雇用制を前提にした従来の健康管理体制では、現場の多くの労働者の健康管理が困難になっている。本研究では、こうした現状と問題点を提示したが、この種の研究や実状調査は極めて不足している。本研究を契機に、こうした問題に対する関心が高まるとともに、これに続く多くの研究が行われ、問題の分析と把握の深化が期待される。</p>	<p>個々の職場レベルで、労働者の健康管理が困難な状況に対する産業保健活動のあり方として、従来の健康管理だけでなく、総括管理の重要性が指摘された。この点は今後現場の産業医やそのほかの産業保健専門職への教育啓蒙に生かしていくことができよう。また、雇用・就業の多様化は従来の法令遵守型ではなく、事業所の実情に応じた自主的な活動、継続的な活動を重視する、労働安全衛生マネジメントシステムが有効であり、その推進が望まれることが指摘された。この点も個々の職場産業保健の活動現場で直ちに生かしていけることである。</p>	<p>本研究で調査に用いた評価シートを発展させ、各事業所が派遣、請負、パート等の雇用の多様化の現状を把握し、その責任関係を明確化するとともに、改善策の立案を助けるための評価シートを開発し、ホームページ上に公開した。このシートが広範に用いられることにより、各事業所が現状を把握するとともに、改善の方策を立てることが期待される。</p>	<p>法律面から雇用制度を分析した結果、多様な雇用関係や就業状態の実態に即し、労働者の健康管理が困難な状況下において労働者の健康保持のために、現在の名目的雇用契約関係を重視した職場健康管理体制は有効性の高い制度に改変される必要があることが示された。これに促った法的制度的整備が進むことが期待される。</p>	<p>今回の研究成果を踏まえ、多様な雇用形態に即した産業保健活動の問題点とその対応策について、18年5月の産業衛生学会総会シンポジウムで提言を行う予定である。こうした成果の活用や提供は異なる雇用・就業形態間での統一の動きに安全衛生管理面での対応を示すことになり、それにより労働衛生管理体制内容を充実させることは、非正規や正規の雇用に関わらず、多くの労働者とその家族を含めた国民全体の保健・医療・福祉の向上に貢献することが期待される。</p>	0	9	4	0	4	0	0	0	0

職場における腰痛防止のための作業姿勢負担評価チェックリストの開発	平成16(2004)	平成17(2005)	労働安全衛生総合研究	神代 雅晴	本研究において作成された作業姿勢負担評価チェックリストは、実際の職場における腰痛発生状況・重症度およびその要因が1対1の関係を有するサンプルを基に定量的評価を目的として作成されたものである。既存の多くのチェックリストのように個々の要因のリスク評価結果を集めたものではないため、各要因の関連性が定量的に評価できる。本チェックリストの使用により、特定の要因が突出しているわけではなく、いくつかの要因が関係して発生している腰痛などの対策を立案することが可能となる。	本研究は産業保健領域における研究であり、臨床的観点からの成果に関しては現在のところ不明である。	本研究によって得られた成果は、作業姿勢負担評価チェックリストのみならず、そのプロセスにある。そのプロセスには、腰痛発症要因の分析から実際の職場における測定結果等が含まれている。基本的には、作業姿勢負担評価チェックリストそのものが、腰痛防止のための作業管理ガイドラインとして利用できる。加えて、本研究の成果を更に利用すれば、職種毎の腰痛防止のための作業管理ガイドラインを作成することも可能であろう。	現在のところ、直接行政施策に反映されてはいないが、我々は様々な事業所において本チェックリストを使用した改善活動の実施を計画している。本チェックリストを活用した腰痛防止のための職場改善技法が多くの職場に普及することにより、職場毎で自発的な腰痛防止対策を継続的に実施することが期待できる。	本研究における腰痛防止に対する考え方について、労働科学研究所が発行する商用紙「労働の科学」からの依頼により寄稿し、既に掲載されている。	0	0	0	0	2	1	0	0	1
GHSの分類技術とラベル理解度に関する調査研究	平成16(2004)	平成17(2005)	労働安全衛生総合研究	城内 博	平成17年度までに行われた本調査研究の成果は、国内的にもJIS制定やパンフレット作成及びセミナー開催など、民間レベルあるいは行政レベルにおいておおいに貢献できたと考えられる。さらに国際的にはこれらの成果は関連のGHS実施に関する活動に貢献できるものである。	(臨床とは関わりのない調査研究である)	GHSの普及啓発のためのパンフレット及びガイドラインの作成に貢献した。JIS-MSDSおよびJIS-GHSに基づく化学物質等の表示、の制定に貢献した。	化学物質関連の委員会等でGHS説明あるいはその実施課題等について説明した。労働安全衛生法の改正(特に表示関連事項)に寄与した。	業界誌等からの依頼によりGHSやその課題、さらにGHSに関する調査研究の紹介等を行った。	0	0	6	0	7	0	0	1	30
200V配線推進に伴う感電災害・電気火災等の予防に関する研究	平成16(2004)	平成17(2005)	労働安全衛生総合研究	富田 一	接地システム・等電位ボンディングシステムについては、IEC-TC64(電気設備と感電保護)の規格の審議動向等をもとに整理、分析してまとめた。接地抵抗については形状係数という概念を導入し、あらゆる形状の接地極を推定する手法を見出した。人体インピーダンスは電圧依存性があり、結果として、人体を流れる電流は、単純に昇圧比に比例した値よりも大きくなり、通電箇所によっては有害な影響が出る電流の領域に達する可能性がある。	感電災害発生現場においては、取り扱う機器等に漏電、絶縁不良がみられたケースは全体の17%と比較的少ない割合であった。これらの課題は交流アーク溶接機の溶接棒ホルダーの損傷、電動工具等の漏電が主のものであった。災害発生現場において、実際の作業時において更なる感電リスク低減策を検討した結果、絶縁用保護具の着用や絶縁用防具の装着、交流アーク溶接機用電撃防止装置の使用などの基本的な対策が必要なが分かった。	IEC-TC64(電気設備と感電保護)の規格の審議動向、ピーゲルマイヤー博士(オーストリア)の研究結果をもとに整理、分析してまとめた。この成果は(社)電気設備学会の委員会の審議結果に反映した。	接地極付コンセント普及の研究成果は、内線規程に反映された。	アース付コンセントに関する高橋健彦教授の記事が平成17年10月9日の毎日新聞にとりあげられた。	3	0	0	0	8	0	0	0	0
熱媒体の人体影響とその治療法に関する研究	平成15(2003)	平成17(2005)	食品の安心・安全確保推進研究	古江 増隆	油症認定者の血中ダイオキシン類濃度の微量定量を成功させ検査項目に加えることを実現させた。そのことにより、油症認定者のさまざまな臨床症状や検査異常とダイオキシン類との関連を明らかにすることが初めて可能となった。汚染されたカネミ油を摂取した1968年当時の血中濃度を推定できるようになり、PCBやダイオキシン類の人体からの排泄機構の全容を解明できる道筋ができた。	油症認定者の血中ダイオキシン類濃度の微量定量によって診断基準の改訂が可能となり、16・17年度に新たに25名の認定者を見出した。ダイオキシン類を含めた検査結果のデータベースを充実させた。油症相談員制度の充実によって、認定者の協力を得ながら健康状態の正確な把握が可能となりつつある。ダイオキシン類の人体への長期的影響を明らかにする道筋をできた。また、漢方薬による臨床試験を開始した。	血中ダイオキシン類(血中2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF)濃度)を追加することによって診断基準を改訂した。油症そのものの全容を解明する道筋が拓けたばかりでなく、新たな認定者を発掘できる可能性が大きくなった。	大量のダイオキシン類を摂取した認定者のフォローは、ダイオキシン類の長期的な人体影響を明らかにする上で、極めて重要な課題である。血中ダイオキシン類濃度の微量定量が検診に加わったことは、その課題を明らかにする上で極めて重要な進歩であった。またダイオキシン類による症状や体内濃度を低下させる薬剤の開発の道筋が拓けた。また油症ニュースを発刊し、認定者への情報提供を開始した。	血中ダイオキシン類(血中2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF)濃度)を追加した診断基準の改訂、漢方薬による臨床試験の開始などは大きく新聞報道された。油症に関する著書(邦文、英文)、最近の取り組み(英文)、油症検診の手引き(邦文)はすべてホームページに掲載し、世界に向けて公開している。	9	31	14	1	4	4	0	0	0

高齢化社会への対応や生活習慣病の予防を指向した食品素材の安全性・有効性データベース作成	平成15(2003)	平成17(2005)	食品の安心・安全確保推進研究	梅垣 敬三	人気のある健康食品素材として324素材を選び、その科学的根拠のある安全性・有効性情報をデータベース化し、web(http://hinet.nih.go.jp/)で情報提供した。有効性についてはヒトでの信頼できる情報の有無を明確にし、また安全性を重視した。信頼できる健康食品素材の情報提供サイトとしてwebのアクセスも多く、社会的に大きな反響があった。	健康食品の利用は、健康被害の発生だけでなく、科学的根拠のある治療の障害にもなっている。科学的に評価した健康食品情報を広く提供することにより、医薬品を用いた治療の重要性の認識を高めることができる。また健康食品と医薬品との相互作用に関する情報提供は臨床において参考資料となる。	保健機能食品といわゆる健康食品の違いは、その科学的な根拠の有無から明確にできる。作成した素材情報データベースは、保健機能食品のガイドラインの作成等の重要な参考資料になる。	作成したデータベースは、健康食品に関する参考資料として厚生労働省のホームページならびに保健機能食品等の普及のパンフレットなど、多方面で引用されている。食品に関するリスクコミュニケーションにおける資料にも利用されている。	健康食品に対する社会的関心は高く、作成したデータベースはテレビ、新聞、雑誌で頻りに取り上げられ、行政機関や団体等のホームページにもリンクされている。Webで公開している情報のアクセス数は毎日5000件を維持できている。	0	4	4	0	21	4	0	1	56	
既存添加物の発がん性等に関する研究	平成15(2003)	平成17(2005)	食品の安心・安全確保推進研究	神谷 研二	既存食品添加物ホコッシュ抽出物、ルチン酵素分解物、およびジャマイカカッサのヒトでの生涯摂取を想定した安全性を検討する為にラットを用いて慢性毒性と発がん性を評価した。その結果、血液生化学検査で軽度の変化が散見されたが毒性学的意義は無いものと考えられた。既存食品添加物は、我が国独特のものが多く、その科学的安全性に関しては世界的にもデータが無い。本研究成果は、これら既存食品添加物の国際基準での安全性を評価したもので、世界最初の科学的データである。我が国のみならず世界の食品の安全性確保に貢献する。	既存食品添加物は、経過措置として、その使用が認められているものである。国会附帯決議で、既存添加物の速やかな安全性の見直しを行い、有害である場合には、使用禁止等必要な措置を講じることとされている。本研究では、既存食品添加物ホコッシュ抽出物、ルチン酵素分解物、およびジャマイカカッサの安全性評価を実施した。その結果、国際的基準で毒性学的意義は少ないことが確認できた。この結果を厚生労働行政に反映することで、我が国独特のものが多く既存添加物の安全性確保が可能となる。	現時点でガイドラインの作製は無いが、本研究の成果やその他の既存食品添加物の安全性評価、さらには今後実施予定の安全性評価の成果を累積し、既存食品添加物の安全性について科学的根拠に基づいたガイドラインが今後作製される可能性がある。	既存食品添加物は、経過措置として、その使用が認められているものである。国会附帯決議で、既存添加物の速やかな安全性の見直しを行い、有害である場合には、使用禁止等必要な措置を講じることとされている。本研究の成果やその他の既存食品添加物の安全性評価を取り入れて、既存食品添加物の安全性について科学的根拠に基づいた安全性評価を実施する。この結果を厚生労働行政に反映することで、我が国独特のものが多く既存添加物の安全性が確保できる。	高齢化社会が実現し、国民は豊かで健康な生活と共に安全・安心な社会の実現を求めるようになった。中でも、狂牛病問題に見られる様に食品の安全性に関する懸念は非常に高くなっている。本研究は、既存食品添加物の安全性評価をする事で、国民の食品への不安を解消し、豊かな食生活を保証するものである。国民への普及・啓発活動の一貫として平成17年度は、2月14日(千葉会場)、21日(岡山会場)に食品の安心・安全確保推進研究シンポジウム「食品と健康」が開催された。	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食品を介する家畜・家禽疾病のヒトへのリスク評価及びリスク管理に関する研究	平成15(2003)	平成17(2005)	食品の安心・安全確保推進研究	山田 章雄	畜産物を介した感染症についてのリスクを評価するための科学的基礎となるデータを論文島から注すつづることができた。	該当しない	なし	と畜場法施行規則及び食鳥処理法施行規則改正に際しての食品安全委員会における議論に資料として使用された。	特になし	2	2	0	0	0	0	0	0	0	
アクリルアミドの生成抑制及び毒性抑制に関する研究	平成15(2003)	平成17(2005)	食品の安心・安全確保推進研究	今井 俊夫	生成抑制に関する成果については、Bioscience, biotechnology, and biochemistry誌などに公表されるとともに、アクリルアミド含量の比較的高いとされるジャガイモ製品において、実際の低減化技術の開発に活用されている。毒性抑制に関しては、食品中に含まれる抗酸化、CYP2E1阻害あるいは第II相酵素誘導物質が有用である可能性が示され、Archives of toxicology誌などに掲載された。	アクリルアミド含量の比較的高いとされるジャガイモ製品において、研究開始前に比較し、アクリルアミド含量が低減化していることが報告された。	該当なし。	コーデックス食品添加物汚染物質部会(2004年3月、2005年4月)で検討された食品中のアクリルアミドに関する文書の改定に参画。	食品に関するリスクコミュニケーション(アクリルアミドに関する意見交換会)農林水産省消費・安全局主催(平成16年12月)にて、厚生労働省としての取組みを発表。アクリルアミド研究技術共有化に関するシンポジウム(食品中のアクリルアミドの生成抑制及び毒性抑制に関する研究について)日本スナック・シリアルフーズ協会主催(平成17年10月)にて、本研究における研究成果を発表。	0	5	1	0	8	5	0	2	2	
担子菌類中の有害物質の評価に関する研究	平成15(2003)	平成17(2005)	食品の安心・安全確保推進研究	橋山 浩	一部のアガリクス含有健康食品中から、有害物質と考えられているアガリチンが初めて比較的高い値で検出された。	アガリチンのマウスへの経口投与による体内動態研究で、血中濃度は投与後20分で最大となり、その後急速に消失し、血中への移行と消失は早いことが示唆された。	平成18年2月16日内閣府食品安全委員会第131回大会及び平成18年4月18日内閣府食品安全委員会第1回新開発食品専門調査会ワーキンググループにおいてアガリクス(カワハラタケ)を含む粉末剤型の加工食品に係るリスクプロファイル資料として参考にされた。	厚生労働省は、特定のアガリクス健康食品につき、内閣府食品安全委員会に食品健康影響評価を依頼した。その際のリスクプロファイル資料中に本研究成果が使用された。	厚生労働省は、特定のアガリクス健康食品につき、内閣府食品安全委員会に食品健康影響評価を依頼した。その際のリスクプロファイル資料中に本研究成果が使用された。	0	5	0	0	6	3	0	1	0	

<p>既存添加物等における遺伝毒性評価のための戦略構築に関する研究</p>	<p>平成15(2003)</p>	<p>平成17(2005)</p>	<p>食品の安心・安全確保推進研究</p>	<p>林 真</p>	<p>これまで、遺伝毒性には閾値が無いものとの考えの基に食品関連物質始め、多くの化学物質の安全性評価が行われてきた。ただし、暴露量の概念が入っていないため、厳しすぎる評価が行われた可能性がある。今回のプロジェクトで、DNAの修復機構に基づく生物学的な閾値を評価に組み入れる妥当性が評価され、今後の厚生労働行政に果たす役割は大きいものと考えられる。また、シンポジウム等を繰り返し開催することにより、問題点を一般大衆に対してアピールすることができた。</p>	<p>食品添加物等、食品関連物質の安全性評価に関し、現実的側面からより正当な評価が可能となった、と考える。今後は、食品関連物質のみならず、さらに幅広い生活関連物質に適用し、より正当な評価が可能になるものと考えられる。</p>	<p>最近、遺伝毒性の閾値に関する議論が頻繁にされるようになっており、今回の研究で得られた情報は将来の議論に役立つものと考えられる。医薬品に関しては、ICHの場において遺伝毒性(S2)の見直しを検討され始めている。また、OECDの試験ガイドラインの再検討についても問題提起されており、そのような議論の場において今回の研究は重要な位置を占めるものと考えられる。</p>	<p>現時点においては、直接行政に反映されていないが、食品安全委員会の食品安全モニター会議において、我々の考え方を紹介した。今後、我々の考え方が広く受け入れられるよう、努力を継続する。</p>	<p>国際シンポジウム「食品関連物質等のリスクアセスメント戦略-遺伝毒性に閾値はあるのか」2004年2月14日 国際研究交流会館国際シンポジウム「環境因子、特に遺伝毒性発がん物質の閾値：安全と安心の接点を目指して」2006年3月15-16日 神戸国際会議場その他、日本環境実業原学会、トキシコロジー学会等で遺伝毒性の閾値に関するシンポジウムを開催</p>	<p>2</p>	<p>17</p>	<p>1</p>	<p>0</p>	<p>18</p>	<p>12</p>	<p>0</p>	<p>0</p>	<p>4</p>
<p>食品中の残留農薬、汚染物質の摂取量等に関する研究</p>	<p>平成15(2003)</p>	<p>平成17(2005)</p>	<p>食品の安心・安全確保推進研究</p>	<p>加藤 保博</p>	<p>カドミウム暴露と健康影響に関する研究の成果は学会で高く評価され、分担研究者堀口には平成17年に日本産業衛生学会の奨励賞が授与された。研究成果は、Codex Committee on Food Additives and Contaminants (CCFAC)で、各食品のカドミウムの最大許容濃度を定めるために重要な評価資料となると考えられる。物理化学特性のかなり異なる各種農薬で、米、小麦、大豆の一次および二次加工に伴う残留農薬の量的変化と暴露量への影響を明らかにでき、学会発表でも関心を惹いた。</p>	<p>暫定週間耐用量付近のカドミウムによる長期経口暴露は腎障害にほとんど影響しないことが明らかにされた。</p>	<p>カドミウムの研究成果は、次のJECFAおよび食品安全委員会での参考とされた。平成16年6月第63回JECFA ジュネーブ(カドミウム評価)、平成17年2月第64回JECFA ローマ(カドミウムの曝露評価)、平成17年12月2日食品安全委員会汚染物質専門調査会、平成18年3月14日食品安全委員会汚染物質専門調査会。提案した畜水産品からの残留農薬の推定暴露量評価法は、暴露量評価に関する国内ガイドラインの開発に貢献すると期待される。</p>	<p>本研究で提案された畜水産品からの推定暴露量評価法、ならびに加工による残留農薬の移行率データは、残留基準設定に利用されてゆくものと期待される。また、カドミウム研究の成果は、食品中のカドミウムの規格を定めるのに不可欠であり、国際的な最大許容濃度基準ならびに国内基準を設定するための重要な評価資料となると考えられる。</p>	<p>精米、製粉によって、米、小麦中の残留農薬量のかかりの部分が非可食部に除去され、食用部分に残るのは一部であることが特性の異なる農薬で明確になったことは、消費者に安心感を与える。食品中のカドミウムの許容基準はCCFACで定められる。これまでのJECFAの評価により米0.4mg/kg、大豆は許容濃度を定めないという方向でまわりつつあり、この基準であれば、日本国内の食品衛生上の努力で管理は可能なレベルとなった。</p>	<p>4</p>	<p>4</p>	<p>0</p>	<p>0</p>	<p>4</p>	<p>3</p>	<p>0</p>	<p>0</p>	<p>1</p>
<p>バイオテクノロジー応用食品の安全性確保に関する研究</p>	<p>平成15(2003)</p>	<p>平成17(2005)</p>	<p>食品の安心・安全確保推進研究</p>	<p>長尾 拓</p>	<p>遺伝子組換え作物の安全性研究の中では、後代交配種におけるポストゲノム解析で、大豆のメタボローム解析がFT-ICRMSを用いることで可能となったこと、及び、エビトープ情報を加味したアレルギーデータベースの立ち上げを行なったことが、学術的な大きな成果である。また、検知技術の開発研究では、新たにスタック品種の混入率の検査のための一粒毎の定性検査法を開発したことが、学術的に大きな成果と考えられる。</p>	<p>特になし</p>	<p>特になし</p>	<p>安全性審査未了の2系統の組換え食品(Bt10, Bt rice)の定性検査法を開発し、公定検査法として公開した。また、当所で開発したアレルギーデータベース(ADFS)が、食品安全委員会の遺伝子組換え食品等専門調査会(H17.4.25)の審査において、既存のアレルギーとの相同性を調べるためのデータベースの一つとして活用された。</p>	<p>平成16年1月27日、2月13日に、日本食品衛生協会主催のシンポジウム「食品の安全性をめぐって」において、「組換えDNA食品の安全性」の題目で、本研究の研究成果について、一般向けの講演がなされた。</p>	<p>7</p>	<p>35</p>	<p>15</p>	<p>0</p>	<p>66</p>	<p>11</p>	<p>0</p>	<p>2</p>	<p>2</p>

<p>ファーマコゲノミクスの合理的使用のための医薬品開発と医薬品行政のあり方に関する研究</p>	平成15(2003)	平成17(2005)	<p>医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究</p>	<p>津谷 喜一郎</p>	<p>従来、医薬品の開発、実際の使用におけるファーマコジェネティクスの影響の大きさが注目されてきたが、倫理的、法制的、社会的側面(ELS)のあり方が明らかでなかった。「遺伝子情報は他の医学情報とは異なり特別に取扱うべき」という「遺伝子例外主義」が強調されてきた。本研究はCIOMS(国際科学協議会)の活動への参加を通して、世界レベルの議論に貢献し日本にフィードバックし、学問水準を世界的レベルに引き上げた。</p>	<p>PGxは、薬物治療を個別化することにより、安全性を高め、また有効な人に選択的に投与するものである。本研究は、臨床に結びつくものではないが、その社会的インフラを構築するものであり、この研究が進むことにより、全般的な安全性・有効性、さらには経済性が高まるものである。</p>	<p>本研究班は、2002年2月にロンドンで設立されたCIOMS Working Group on Pharmacogenetics に日本として対応することを目的の一つとしてスタートした。本研究班メンバーも参加し世界各地での会議により、「Pharmacogenetics - Towards improving treatment with medicines」が、2005年2月にジュネーブで発行された。</p>	<p>ICHは、日本の薬事行政にインパクトを持つものであるが、従来、ややもするとICH topicが、CIOMSなどですでに議論されているが、日本がその経緯を知らないままに選択され不利益をこうむることがあった。本研究は、ごく初期から日本が関与し、議論を通じ世界の動きを日本に伝えたもので、2005年からICH topic選択へ向けての作業が始まったときもスムーズな進行がなされた。</p>	<p>直接開催したものは、2005年2月21日に東京大学で開催された「フォーラム：PGx治療の問題と解決法」だが、1st Annual DIA Japan Workshop for Pharmacogenomics (September 2004)、Session on Pharmacogenomics : DIA Congress on the Development and Utilization of Pharmaceuticals(Sep 2005)など、多くの会議の企画・組織に関わった。</p>	0	10	10	5	9	3	4	1	1	
<p>混合ワクチンの品質確保に関する研究</p>	平成15(2003)	平成17(2005)	<p>医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究</p>	<p>宮村 達男</p>	<p>DTaP-IPV-JPIに保存剤として用いられる可能性のある2-POEは無菌試験に影響を与える可能性は少なかった。sIPVの力価試験用参照品のD抗原量を、I型、II型、III型それぞれ3:100:100(Du/dose)とすることでWHO標準ワクチンと同等の力価が得られた。sIPVはDPTを混合することでDPT中に含まれるアルミニウムアジュバントの影響を受け、その力価が上昇することが示された。</p>	<p>ポリオウイルス1型、2型の抗体陽性率は高く維持されていたが、1型の抗体保有率が低かった年代は引き続き追加接種の勧奨をする必要がある。DTaPとDTaP-sIPVの間に局所反応性の差は認められず、sIPVの局所反応への影響は少ないと考えられた。</p>	<p>沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ混合ワクチン生物学的製剤基準(案)を作成した。</p>	<p>なし</p>	<p>なし</p>	<p>3</p>	7	7	0	0	0	0	0	0	
<p>無菌医薬品製造に関する国際規格の国内導入に関する研究</p>	平成15(2003)	平成17(2005)	<p>医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究</p>	<p>瀬元 憲一</p>	<p>「無菌操作法による無菌医薬品の製造指針案」を作成した。「医薬品GMP解説事例集」に収録され、国内企業に広く利用されることになる。さらに英訳版作成し国内外への配布を行った。日本の無菌医薬品製造レベルの高さを示すものであり、無菌医薬品の国際流通にも好影響をもたらすものである。新技術を用いた微生物迅速検出法を日局に取り入れるためのプロトコール作成と検証を行った。世界に先駆けて日局に収載予定であり、従来の古典的微生物試験法の本質的な改革につながる試験法である。</p>	<p>本研究の成果は直接臨床に結びつくものではないが、微生物学的に、より安全な品質の医薬品供給を行うことにより、国民の安全に寄与するものである。</p>	<p>本研究で作成したガイドライン「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」は「医薬品GMP解説事例集」(厚生労働省医薬食品局監査指導・麻薬対策課)に収録され、本年7月1日より施行の予定である。</p>	<p>微生物迅速検出法として作成した蛍光活性染色法とマイクロローニー法は日本薬局方生物試験法委員会での審議を経て、「微生物の迅速検出法」として日局に収載予定である。また日局指定標準菌株について行った各種性状検討は同様に「日局指定菌株の特性と維持管理」として日局に収載を目指す。</p>	<p>平成15、16年度の本研究成果は、それぞれ平成16年11月18日に「無菌操作法による無菌医薬品の製造指針の紹介」、及び平成17年11月7日に、「製薬現場における微生物管理手法：最近の話題」として、江戸川区総合市民ホールにおいてシンポジウムを開催した。いずれも参加希望者が会場枠をはるかに超える状況であり、普及・啓発に大きく役立った。</p>	15	44	0	0	22	9	0	0	0	2
<p>プラスチック製医療用具の適正使用に関する研究</p>	平成16(2004)	平成17(2005)	<p>医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究</p>	<p>中澤 裕之</p>	<p>医療機器に施される滅菌方法の違いにより、DEHPやその分解物であるMEHPやPAの溶出量が顯著に異なることが分かった。この成果は、国内外から反響があり、特に米国食品医薬品局(FDA)において強い関心が得られ、現在、共同研究が進行している。また、三方活栓の破損を引き起こす原因(薬剤との接触時間や、締め付ける力)が、明らかとなった。</p>	<p>医療機器から溶出する可塑剤及びその分解物の一斉分析法を構築したことより、今後、本分析法を利用した、暴露量評価を行うことが可能となった。また、三方活栓破損の要因が明らかとなったことより、使用する際の注意点が挙げられる。これらは、医療機器の安全性確保や適正使用に大きく寄与するものと思われる。</p>	<p>ポリ塩化ビニル製医療機器から溶出する可塑剤DEHP及びその分解物の一斉分析法を構築した。これまではDEHP量のみを把握して、暴露量評価を行っていたが、DEHPよりも毒性の高いMEHPも生成していることが明らかとなったことより、本分析法を利用した溶出量の把握が可能となる。</p>	<p>三方活栓は、ポリカーボネート樹脂の分子量が小さいほど割れやすくなるということが明らかとなった。このことより、医療機器メーカーに樹脂の分子量を大きくすることを要求・提案することで、三方活栓の破損頻度が低くなると思われる。</p>	<p>滅菌処理によるDEHPの分解物生成が明らかとなったことより、MEHPの詳細な毒性評価を必要とすることが明らかとなり、今後、医療機器の安全性を評価する上での方向性を示すことができた。</p>	0	5	0	0	10	2	0	0	0	1

専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)の有効性及び安全性等の評価に関する研究	平成15(2003)	平成17(2005)	医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究	高老 塚 豊	「専ら医薬品」331品目について、418ページからなる「専ら医薬品の有効性、安全性等の評価に関する調査報告」を完成させた。本報告は、今後開催されると考えられる所謂46通知改正のためのワーキンググループの基礎資料となる。また、原著論文4報が既に印刷されており、このうち味覚障害による研究(Natural Medicine, 59, 164-170(2005))は、日本生薬学会の論文賞の受賞が決定している。さらに、本研究で同定したヒドロキシホモシルデナフィルは、新規な未承認医薬品成分である。	本研究は、臨床研究ではなく、専ら医薬品、違法ドラッグ等の監視・指導行政に貢献するために行われている。	ガイドラインの開発は行っていないが、本研究の成果は、今後開催されると考えられる所謂46通知改正のためのワーキンググループの基礎資料となる。また、平成16年3月31日に通知された、医薬品の範囲に関する基準の一部改正は、本研究の成果に基づく。	本研究班の成果に基づき、都道府県から提議照会のあった化合物について、専ら医薬品の判断を回答した他、各種ED治療薬及びヒドロキシホモシルデナフィル等の分析法の通知など、監視指導薬策課から平成15-17年度の間で26件の通知、事務連絡が行われている。また、韓国をはじめ、海外にも情報提供が行われている。	本研究成果は、健康食品関係の業界新聞で取り上げられている。また、Pueraria mirifica含有を標榜した健康食品には、専ら医薬品成分は含まれていなかったが、DNA分析並びに成分分析の結果から、17製品中9製品は、他の植物(ムラサキウマゴヤシ、ハス、クズイモ等)由来であることが明らかとなり、本内容は、日本生薬学会のレギュラトリーサイエンス部会主催のシンポジウムで公表されるとともに、薬学会の機関誌ファルマシアに掲載が予定されている。また、研究成果は、健康食品関係の業界新聞で取り上げられている。	2	2	1	0	19	3	0	26	9
リスク要因に基づいた医薬品・医療機器の製造工程に対する監査手法の開発・検証に関する研究	平成15(2003)	平成17(2005)	医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究	青柳 伸男	GMP/QMS査察ガイドラインは、リスクマネジメントの考えをベースに査察の効率性、公平性に配慮し、作成されたもので、査察手法を合理化、体系化したことにより大きな価値があると思われる。また、経口製剤の製法変更の生物学的同等性の確認法として、溶出試験を取り入れたことは諸外国にみられないことで、変更管理の簡易化、信頼性向上に寄与する。	GMP/QMS査察ガイドラインの確立により、高い品質の医薬品、医療機器の製造、供給が可能となり、安定した臨床効果に寄与すると考えられる。また、経口製剤の製法変更の際の生物学的同等性確認法を構築したことにより、製法変更の際のバイオアベイラビリティの恒常性が確保でき、有効性、安全性の変化を防ぐことができる。	医薬品のGMP査察ガイドライン案(医薬品のGMPシステム査察制度と調査用チェックリスト作成)経口固形製剤(徐放性製剤)の製法変更に対する生物学的同等性試験ガイドライン案(GMP事例集、含量均一性試験等のスキップ試験実施手順医療機器のGMS調査ガイドライン(案))	医薬品・医療機器のGMP/QMS査察手法を構築したことにより、改正薬事法に対応できる査察が可能となり、GMP/QMS査察の普遍化、適正化および効率化を図ることが出来ると考える。平成17年11月30日付、薬食監麻発第1130005号「GMP/QMS調査要領について」に当研究班の提案したシステム査察が採用された。また、レギュレーションの国際調和が進捗する中、それらの査察ガイドラインは、我が国のレギュレーションの透明化、査察の国際調和に寄与すると考えられる。	なし	0	0	0	0	5	0	0	2	0
がん疼痛治療におけるオピオイド鎮痛薬の適正使用に関する研究	平成15(2003)	平成17(2005)	医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究	平賀 一陽	正常動物のモルヒネの脳室内投与により誘発される鎮痛作用は、非選択的COX阻害薬であるインドメタシン及びCOX-2阻害薬の高阻害薬であるエトコキシブの脳室内前処置により有意に増強された。炎症性疼痛モデルの背髄では、COX-2のmRNA量が増加。坐骨神経結末で引き起こされる神経障害性疼痛はCOX-2阻害薬を繰り返し脳室内投与しても抑制されない。モルヒネ代謝産物のM6Gはマウスの回腸の縦走筋と輪状筋でオピオイド受容体を介し収縮作用を示し、小腸輸送能ではモルヒネの3倍以上強い抑制を生じた。	全国のがんセンター・成人病施設、大学病院、がん診療施設などに入院中のがん患者の有病率、除痛率、及び医師の診療態度に関するアンケート調査を行い、がん疼痛治療が推進されていない原因となる問題点を抽出した。除痛率の目標としては平成16年度に調査した緩和病棟入院中の患者の除痛率60%を目指すべきである。文献的検討を行い、がん疼痛治療のガイドラインの改訂を行った。	医師が回答したアンケートに記載された内容から、がん疼痛治療のガイドラインの臨床的検証(コク)を作成した。コクから文献検索、構造化抄録作成を行い、その構造化抄録をもとにオピオイド治療のガイドライン(案)を作成した。作成したオピオイド治療のガイドラインが日本緩和医療学会で認可され、オピオイド鎮痛薬の適正使用が推進されると、がん疼痛が緩和され、がん患者が緩和病棟、一般病棟、在宅医療を自由に選択できる可能性が多くなる。	薬剤管理指導業務が開始され、緩和ケアチームの活動が院内で開始された前後でレスキュードーズ係数を比較した結果、後では有意により適正な係数(P<0.01)に近づいていたことが判明した。緩和ケアチームの役割が肯定された。地域医師会の医師科では症状マネジメントに自信をあまり持っていない医師の割合は6割と多く、医師たちの希望は「患者・家族向けのパンフレットの作成」、「調剤薬局からオピオイド鎮痛薬の配達ができるようにする」の2つであった。	広島県内の保険薬局に対するアンケート調査の結果では、①麻薬管理上の問題点としては、経営面に影響のある余剰在庫に関する記載が多かった。②処方箋上だけの情報に限らず、医師間でやりとりされるような患者情報も必要であるとの意見も多かった。③在宅緩和ケアは必要なことであるという認識も高く、在宅緩和ケアを担う医療チームの一員として協力していきたいという声も多かった。④患者の自宅に薬剤を持参し服薬指導も行いたい、マンパワーの面から現実には困難なことが多いとの指摘もあった。	20	23	16	17	16	0	0	0	0

<p>癌免疫細胞療法における凍結血漿の使用に関する調査研究</p>	<p>平成16(2004)</p>	<p>平成17(2005)</p>	<p>医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究</p>	<p>岡 正朝</p>	<p>研究班8施設でFFPを現在使用している施設は無く、FFPの必要性が強く示唆された。細胞培養における血清成分の必要性について検討したところ、タンパク成分含有メディアムでは血清の添加を必要としなかった。タンパク非含有メディアムにおいても、合成アルブミンなどを使用することにより、十分な免疫細胞誘導が可能であった。従って、GMP gradeの細胞誘導を行うにあたり、何らかの血清成分は必要であるが、FFP以外のもので代用できることが確認された。</p>	<p>細胞療法においてFFPを使用しなくても免疫細胞療法が行うことが確認された。これは、FFPを使用することによる問題点、すなわち、未知の感染症や免疫反応等の問題、献血者に対する倫理性、投与患者に対する安全性の面が解決されたといえる。FFPの使用無く、免疫細胞療法がさらに発展することにより、癌患者のQOL改善や難治性癌の克服が可能となり、臨床的に意義があるといえる。</p>	<p>免疫細胞療法は、各施設独自の研究により行われているのが現状である。本研究を発展させることで、免疫細胞誘導のガイドラインを制定すれば、日本の細胞療法が統一され、さらに有効な細胞免疫療法の確立が可能になると思われる。日本バイオセラピー学会では免疫療法のガイドライン作りが検討されており、本研究成果も参考に取り組み予定である。</p>	<p>調査した民間65施設で細胞療法の内容が確認できたのは40施設であった。そのうち、アンケート調査に回答したものは5施設と極めて少なかった。民間細胞療法施設に対するアンケート調査は回収率が極めて悪く(8%)アンケートに答えない民間施設の詳細を把握するためには、我々の調査では限界があり、行政主導の調査が必要であると考えられた。</p>	<p>第18回日本バイオセラピー学会において、「エビデンスに基づいたバイオセラピーを特別企画として取り上げ、細胞免疫療法の現状と進むべき道について報告と討論がなされ、約400名の参加者に本研究の内容についても公開された。</p>	<p>18</p>	<p>26</p>	<p>2</p>	<p>0</p>	<p>33</p>	<p>0</p>	<p>0</p>	<p>0</p>	<p>1</p>
<p>ヒト胚性幹細胞を利用した分化誘導培養による人工血液の開発に関する研究</p>	<p>平成16(2004)</p>	<p>平成17(2005)</p>	<p>医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究</p>	<p>辻 浩一郎</p>	<p>これまでヒト胎児における造血の発生・発達を解析するシステムが確立されていなかったため、その解明はほとんど進んでおらず、同じ哺乳類であるマウスの結果から類推されるのみであったが、マウスとヒトの胎生期造血は多くの点で異なっていることが指摘されていた。本研究成果として開発されたヒト胚性幹細胞から血液細胞への分化誘導系は、ヒト胎生期造血を詳細に解析するための有効なツールとなると考えられ、ヒト発生学、胎児学の発展に資するものと期待される。</p>	<p>本研究成果として開発された培養法によりヒト胚性幹細胞から分化誘導された血液細胞は、成人血液と同じ二次造血を起源としており、成熟血液細胞への分化も可能であった。また、分化誘導系に未分化なままのヒト胚性幹細胞が残存する可能性も低いことが確認されたため、今後本分化誘導法により産生された血液細胞の輸血用血液細胞としての機能が検証され、異種動物の血清、細胞に依存しない培養法を確立することにより、安全な輸血用血液の安定的供給に資するものと期待される。</p>	<p>本研究成果は、ガイドライン等の開発には関連していない。</p>	<p>本研究成果は、現在の行政施策には反映されていないが、将来的に輸血行政に資することが期待される。</p>	<p>平成18年2月11日に開催された厚生労働省科学研究(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)平成17年度研究成果発表会(公開)「人工血液をつくる(6)」において、本研究成果を発表した。また、平成18年4月4日には、本研究成果について、読売新聞社の取材を受け、近日に新聞掲載の予定である。</p>	<p>2</p>	<p>7</p>	<p>13</p>	<p>1</p>	<p>10</p>	<p>5</p>	<p>1</p>	<p>0</p>	<p>2</p>
<p>救急治療薬としてのヒト抗体調製に関する研究</p>	<p>平成15(2003)</p>	<p>平成17(2005)</p>	<p>医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究</p>	<p>黒澤 良和</p>	<p>インフルエンザウイルス及びハブ毒に対して、治療に役立つ抗体の単離を目標に研究を進めた。ハブ毒出血因子HR11に対して強い中和活性を示すヒトモノクローン抗体の単離に成功し、HR2に対しては中和効果を示すには複数の抗体に関与が必要であることが示された。インフルエンザウイルスに対して3名の小児科医の協力を得て、体の中の中和抗体レパートリーの全体像の解析が進められている。1968年—2005年のH3N2型12株を抗原として用いた。antigen-driftの影響を受けないクローン単離に成功した。</p>	<p>現在ウマ抗血清が治療に用いられている各種毒素に対して、モノクローン抗体を治療薬として開発するニーズがある。ハブ毒もその一つであり、出血因子HR1、HR2に対して中和効果を示すヒト抗体取得はその目標達成に合致する。インフルエンザウイルスは、抗原性が変化するantigenic driftのために治療用抗体開発は試みてこれなかった。1968年—2005年に至る全てのH3N2型ウイルスを中和できる抗体が見つかり、治療薬となり得るかもしれない。この研究戦略はH5N1型新型コロナウイルス対策に応用できる。</p>	<p>現在、創薬の対象として抗体の位置が非常に高まっており、本研究はその社会的要請に応える位置を占めている。</p>	<p>本研究は献血に頼った輸血の現状を補完するために血液代替物として人工赤血球、人工血小板、人工抗体作製を目標としている。人工抗体の場合は、治療薬としての側面が強く、本プロジェクトの展開により主として感染症に対して抗体治療薬を開発するメドがたつた。</p>	<p>ここで得られた成果に基づき平成18年2月24-25日に「ヒト抗体を用いたインフルエンザの制御は可ここで得られた成果に基づき平成18年2月24-25日に「ヒト抗体を用いたインフルエンザの制御は可能か」と題した国際ワークショップを開催した。その中で3題の発表をした。300名を超える聴衆が集まり非常に熱気溢れる講演会であった。</p>	<p>0</p>	<p>2</p>	<p>2</p>	<p>0</p>	<p>4</p>	<p>2</p>	<p>4</p>	<p>0</p>	<p>2</p>