

文部科学省 平成26年度 大学における医療人養成推進等委託事業

レギュラトリーサイエンスに係る教材や教育方法の 開発に関する調査研究

教材案

平成27（2015）年3月

公益社団法人 日本薬学会

目 次

はじめに

第1部 導入教育としてのレギュラトリーサイエンス

総論	1
レギュラトリーサイエンスの目的と定義	1
医薬品	2
医療機器	4
食品	6
環境化学物質（大気、水、土壌、家庭用品）	8
薬剤師とレギュラトリーサイエンス	9
医薬品	11
医療機器	27
食品	29
化学物質	43

第2部 アドバンスド教育としてのレギュラトリーサイエンス

1 ケース・スタディ	56
2 ケース・メソッド	58
3 その他	61

レギュラトリーサイエンスに係る教材や教育方法の開発に関する調査研究委員会 …62

はじめに

本資料は、日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会が文部科学省の委託を受けて作成したレギュラトリーサイエンス教育のための教材案です。日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会は、日本薬学会にある10の部会の一つで、平成15年にレギュラトリーサイエンスの普及・啓発を目的に設立され、毎年「医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム」、「食品安全フォーラム」及び「医薬品評価フォーラム」を主宰するとともに、医療機器やバイオロジクスなど関連する分野のフォーラムを共催しています。

レギュラトリーサイエンスは、昭和62年に当時国立衛生試験所の副所長であった内山充先生が提唱されたもので、「予測・評価・判断の科学」であり、分野や方法論を意味するものではなく、概念、思想であると説明されています。そして、あらゆる職務上の研究や議論、考察の中で、考え方の基本としてこの「予測・評価・判断の科学」を、常に念頭に明確に持つことがレギュラトリーサイエンスであると強調しておられます。

レギュラトリーサイエンスは、平成27年から導入される6年制薬学教育モデル・コアカリキュラム平成25年度改訂版において、B薬学と社会の下に「レギュラトリーサイエンスの必要性和意義について説明できる。」として新たに導入されました。文部科学省は、レギュラトリーサイエンスに関する教育がわずか一つのSB0に過ぎないにもかかわらず、「大学における医療人養成推進等委託事業」の1課題として「レギュラトリーサイエンスに係る教材や教育方法の開発に関する調査研究」を立ち上げ、平成25年度に募集を行いました。この背景には、レギュラトリーサイエンスが普及していくにつれて、様々な解釈がなされている一方で、大学においてレギュラトリーサイエンス教育が十分には行われていないという認識があったものと思われます。日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会では、この委託事業の目的が我々の活動目的に合致することからこれに応募し、採択されました。

改定版モデル・コアカリキュラムでは、レギュラトリーサイエンスに関する教育はBに分類され、低学年から高学年まで全学年にわたって教育されるべき内容と位置づけられています。我々は、低学年でレギュラトリーサイエンスの考え方を理解し、その後の専門教育ではレギュラトリーサイエンスの考え方を基本に置いて学び、さらに高学年では参加型教育によりレギュラトリーサイエンスの考え方を実践できるようにすることがよいのではないかと考えました。そこで、本資料では、第1部を導入教育としてのレギュラトリーサイエンス、第2部をアドバンス教育としてのレギュラトリーサイエンスという構成になっています。導入教育としてのレギュラトリーサイエンスでは、総論としてレギュラトリーサイエンスの目的と定義を記述し、それがあらゆる分野に通用するものであることを示すために各論で医薬品、医療機器、食品、化学物質そして薬剤師の業務それぞれにおけるレギュラトリーサイエンスを説明し、さらにより一層の理解を助けるために具体的な事例を示しています。また、アドバンス教育としてのレギュラトリー

ーサイエンスでは、参加型学習として、ケーススタディ、ケースメソッドを提案しています。

本教材案には改良すべき点が多々あると思います。また、さらに多くの事例やシナリオを追加していくことでレギュラトリーサイエンスに関する教育をより充実させていくことになると思います。文部科学省の委託事業は今年度で終了しますが、日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会では、引き続きより良い教材を提供するための検討を続けていく所存です。皆様からの忌憚のないご意見をお待ちしております。

平成27年3月

日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会部会長

日本大学薬学部教授 白神 誠

第1部

導入教育としてのレギュラトリーサイエンス

総論

レギュラトリーサイエンスの目的と定義

科学技術の発展は人類社会に大きな恩恵をもたらしてきた一方で、科学技術が発展することによって、人類はこれまでに直面したことの無い新たなリスク^{*1}に直面することになった。例えば、新薬の開発は、不治の病とされてきた疾患に対して劇的な効果をあげ、医療に多大な貢献をしてきた。一方、新薬は、人類が経験したことの無い副作用をもたらす例もあった。従って、人類が科学技術の発展の恩恵を最大限に受けるためには、科学技術の発展の恩恵が最大限となり、生じるリスクを最小限にするように、科学技術の発展の成果を客観的に調整する必要がある。レギュラトリーサイエンスは、科学技術の最新の成果を人と社会に役立てることを目的として、生じる可能性のあるリスクを研究データ等の客観的な科学的根拠に基づいて的確な予測をし、またそのリスクを客観的に評価し判断することによって、リスクを最小化するための様々な対応策を行うことで、科学技術の最新の成果を人と社会にとって、もっとも望ましい姿に調整する科学と定義することができる。例えば、全ての医薬品は、副作用を発症するリスクをもっている。従って、医薬品を人と社会に役立てるためには、品質、有効性、安全性について科学的根拠を用いて、客観的でかつ的確な予測、評価、判断を行うことが必要になる。このような、ベネフィット^{*2}とのバランスを勘案しつつ、リスクを低減する一連の概念あるいは科学的考え方をレギュラトリーサイエンスと呼んでいる。レギュラトリーサイエンスは、様々な分野において活用することができるが、薬学あるいは薬剤師が関わることの多い主な分野としては、「医薬品の品質、有効性、安全性の評価」や「医療機器の品質、有効性、安全性の評価」、「食品の安全性評価」、「環境化学物質の安全性評価」があげられる。次項では、それぞれの分野でのレギュラトリーサイエンスの関与について説明をする。

*1 リスク：将来に損失や危害が起こる可能性のこと。リスクは必ず起きるとは限らない。リスクが高い、低いとか、大きい、小さいとかいうことはあるが、リスクがゼロ、絶対安全ということはない。

*2 ベネフィット：有用性・有効性のこと

医薬品

新薬開発の初期段階では、動物実験や *in vitro* 試験等の非臨床試験から開発候補物質のヒトでの有効性（＝ベネフィット）と安全性（＝リスク）を予測する。この時、開発候補物質の実験動物とヒトに対する応答性の類似点あるいは相違点を科学的に明らかにする必要がある。ヒトを対象にした臨床試験では、有効性と安全性を詳細に評価し、どのような点で既存の医薬品や治療法を上回る有用性があるのか、判断することが重要である。あわせて、候補物質を医薬品として使用するためには、物としての医薬品（品質）の特性を明らかにするとともに、製造方法を確立し、品質の一貫性を確保する上で必要な品質管理法を確立する必要がある。以上のような視点で新薬として審査、承認され、市販された後においては、病態や併用薬等が異なる多様な患者において、臨床試験から予測された有効性や安全性が発揮されているか検証を行うとともに、開発段階では予期できなかった副作用が生じていないか注意深く調査し、予期しなかった重篤な副作用が発生した場合には、その原因となる理由を明らかにし、対処方法を早急に立てることが必要になる。さらに、これらの開発プロセスでの安全性評価を検証し、安全性の予測と評価プロセスにフィードバックさせレベルアップさせていく必要がある。また、開発段階や市販後調査によって明らかにされた品質、有効性、安全性に関する情報を、医療現場に迅速かつ正確に伝え、医療現場ではそれらの情報等を元に適切に医薬品安全管理を行い、医薬品／疾患／患者個人に応じて服薬指導することが重要になる。このようにして臨床上の有効性、安全性が確認され広く認められた新薬に対しては、一定の独占的販売期間後にジェネリック医薬品やバイオ後続品が開発され、また比較的作用が緩和な医薬品については処方箋を必要としない一般用医薬品としても開発される（図1参照）。医薬品のレギュラトリーサイエンスは、このような主に医薬品開発および育薬／ライフサイクルマネジメント^{*3}において必要とされる、医薬品の品質、有効性、安全性の的確な予測、評価、判断を支える科学である。

医薬品のレギュラトリーサイエンスは分析化学、生化学、薬理学、毒性学、遺伝学、生物統計学、疫学、臨床医学等の基礎科学や応用科学に基づく科学であり、さらに意志決定科学（Decision Science）^{*4}のような社会科学やリスク管理^{*5}に関する手法を活用した総合科学である。

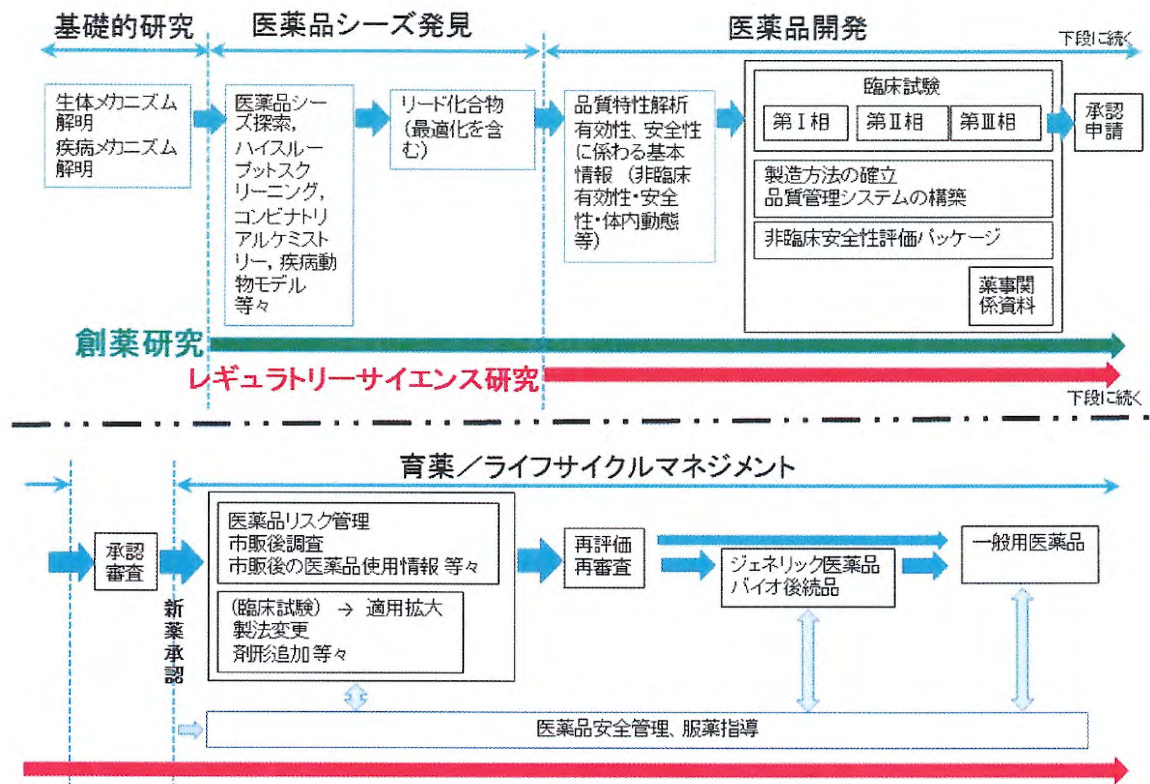


図1 医薬品のレギュラトリーサイエンス

- *3 主に医薬品開発および育薬/ライフサイクルマネジメント：“医薬品シーズ発見”の段階でも、マイクロドーズ試験のようにレギュラトリーサイエンスの対象となる場合はある。
- *4 意志決定科学 (Decision Science)：正しい目標の認識や必要な情報の収集、目標達成のための方策案の考案と比較、最善の方策の選択と実行計画の立案、計画の実施の監督を通じて、目標を達成するために最善の方策を求める科学
- *5 リスク管理：リスクを低減するための措置をとること

医療機器

医療機器開発の初期段階では、必要とされているシステムについて、臨床現場のニーズや新しい手術手技の開発に合わせて試作品を作成する。試作機について機械試験及び動物試験等の基礎的試験により目的とする性能を発揮するかどうか検証を行う。十分な結果が得られるまで試作機の改善・改良を行い、臨床試験でも同様のプロセスを経て承認申請を行う。医療機器における臨床試験（フィージビリティ試験⁶、ピポタル試験⁷）の症例数は医薬品と比較して一般に少なく、上市後の実臨床では疾患の程度が異なる多様な患者の治療に使用されるため、上市後の実臨床で安全性・有効性に関する新たな情報が得られる場合も少なくない。そのため、市販後安全対策の義務が製造販売業者に課せられる。医療機器は承認申請において、新医療機器、改良医療機器及び後発医療機器に区分される。承認審査においては、有効性・安全性のリスクベネフィットのバランスの評価に加え、使用目的又は効能、効果、操作方法、使用上の注意の妥当性が判断される。その他の医療機器の特徴としては、有効性及び安全性の確保には使用者による利用技術の習熟が必要であり、身体に及ぼす物理的負担及び影響の大きさ並びに不具合が生じた場合における身体に対する危害の大きさの違いも含めて安全性・有効性の評価方法が異なる様々な種類が存在することが挙げられる。特に新しいコンセプト及び最先端の技術を用いた革新的医療機器においては、その機能の適切でかつ合理的な評価手法、安全性評価指標が未知であり、開発早期における評価手法の構築が大きな課題となる。医療機器レギュラトリーサイエンスは、これら医療機器の特性等を踏まえて、開発段階における設計から承認申請に至るまでのプロセスにおいて指標となる有効性、安全性及び品質を予測・判断・評価するための科学的手法である。レギュラトリーサイエンスに基づく革新的医療機器の品質、有効性及び安全性に関する評価項目等の設定により、開発から承認に至る期間の短縮や、動物実験における使用数の削減や動物実験から動物代替法への転換、治験の効率化及び削減等が期待される。

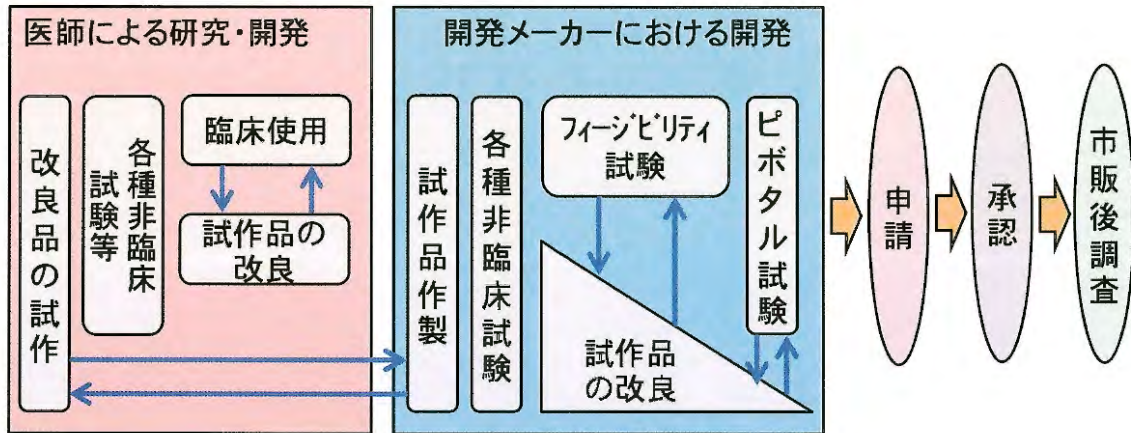


図2 医療機器の開発

- *6 フィージビリティ試験: 試作品段階も含め医療機器の設計コンセプトを証明するため、仮説の確立、製品の改良、臨床試験の症例数の設定のためなどに行う試験
- *7 ピボタル試験: 医療機器の有効性及び安全性について承認申請に必要なデータを取得するための試験

食品

病気を治療するという有効性を重要視し、有効性と安全性のバランスの観点から社会への受入の可否を判断する医薬品と違い、食品の社会への受入の可否の判断は栄養摂取やエネルギー補給という有用性（＝ベネフィット）の面よりも、そもそも食べて安全であることが極めて重要視される。そのため、食品の安全性を確保するためには、食品の安全を脅かす可能性のある危害要因（ハザード）^{*8}、即ち食中毒の原因となる病原菌やウイルス、あるいは自然毒、残留農薬、残留動物医薬品、食品添加物、その他の環境中の化学物質、さらには放射性物質や食品中のアレルゲン等を特定するとともに、ヒトの健康や環境衛生に与える危険性（リスク）の程度を評価し（リスク評価^{*9}）、次にこのリスク評価結果等を元にこれらリスクを低減するための措置をとること（リスク管理^{*6}）が行われる。またリスク管理した結果については、それが有効に機能しているかどうかをモニターし、もし有効でない場合には、必要に応じてリスク評価とリスク管理の見直しが行われる。さらに、このすべての過程においては、リスクについて利害関係者（生産者、消費者、行政等）間での情報・意見交換（リスクコミュニケーション^{*10}）が重要である。このようなリスク評価、リスク管理、リスクコミュニケーションの三つの要素からなる食品の安全性の確保の方策は、現在リスクアナリシス^{*11}と称されている。リスクアナリシスは、国民や集団がハザードにさらされる可能性がある場合に、その状況を調整する過程であり、可能な範囲で事故を未然に防ぎ、リスクを最小にするための手段である。

食品安全分野におけるレギュラトリーサイエンスは、上記食品に関するリスクアナリシスにおいて必要とされる、食品リスクの的確な予測、評価、判断を支える科学であり、さらに言い換えれば食品のリスクアナリシスを支える科学といえる（図3参照）。食品安全に関しては国民の健康を守ることが最重要であることは言うまでもない。しかし農業や食品産業が崩壊してしまったら、国民の生存に必須である食品の確保ができなくなるので、食品を生産、流通させるルールづくりが重要になってくる。食品安全分野におけるレギュラトリーサイエンスは、食品安全のリスクアナリシスを通じて、食品分野の科学・技術の人間生活への適用のためのルールづくりの役割をはたしている。

食品安全分野のレギュラトリーサイエンスにおいては、自然科学、人文・社会科学を含む総合的な科学のアプローチが求められる場合が多い。リスク評価にあたってはハザードの性状を解析したり、それらのハザードの食品への汚染や混入を分析したり、ハザードの代謝や毒性を調べたりするなどの自然科学のデータの解析を行う。また統計学的手法を用いて危害物質の暴露量、摂取量を推計する必要がある。リスク管理においては、生体影響による社会的損失推定、リスク管理における規制の費用－効果などの経済的分析を必要とする。またリスク管理で規制する場合は社会的、文化的、倫理的な面を科学的に考慮することも必要とする。さらにリスクコミュニケーションにおいては、消費者、

生産者、行政の三者における危害の認識や危害の可能性を受け入れる姿勢などの心理学における検討を必要とする。これらはそれぞれの立場におけるレギュラトリーサイエンス研究の一例であるが、関連する幅広い領域の科学による支援を必要とするため、関連諸科学の総合的なアプローチが求められる。

*Food safety risk analysis: a guide for national food safety authorities, FAO food and nutrition paper, 87, WHO (2006)

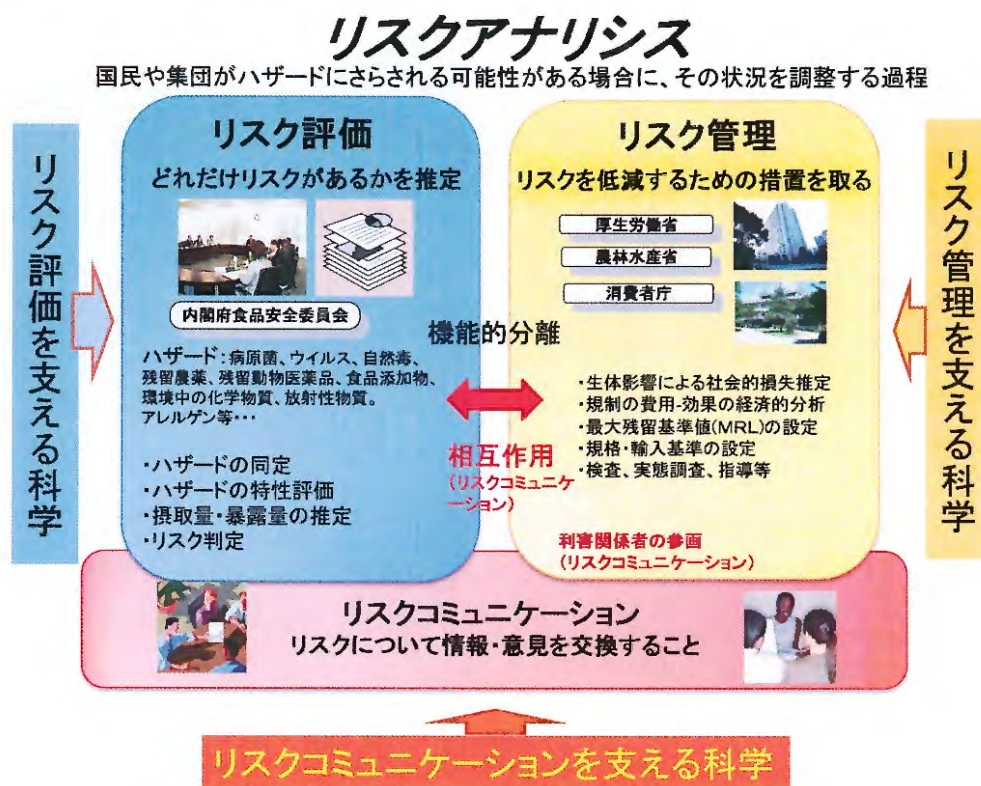


図3 リスクアナリシスを支えるレギュラトリーサイエンス

- *8 危害要因 (ハザード): 健康に悪影響をもたらす可能性を持つ食品・中の生物学的、化学的、または物理学的な物質・要因、または食品の状態をいう。生産、製造中に使用されるもの、生産、製造、貯蔵、流通中に機械、器具、接触物体や環境から汚染する物質などをいう。例えば、病原菌、ウイルス、自然毒、残留農薬、残留動物医薬品、食品添加物、環境中の化学物質、放射性物質、アレルゲンなどをいう。
- *9 リスク評価: どれだけリスクがあるかを推定すること。
- *10 リスクコミュニケーション: リスクについて情報・意見を交換すること。
- *11 リスクアナリシス: 国民や集団がハザードにさらされる可能性がある場合に、その状況を調整する過程のこと。可能な範囲で事故を未然に防ぎ、リスクを最小にするための手段のこと。事故が起きてしまったら、危機になる。危機を起こさないようにする手段がリスクアナリシスである。リスクアナリシスはリスク評価、リスク管理、リスクコミュニケーションの三つの要素からなる。

環境化学物質（大気、水、土壌、家庭用品）

我々は生活する上で様々な化学物質あるいはそれらを用いた日用品を使用し、多くの恩恵を受けている。一方、大気、水、土壌、家庭用品等を介してそれらに含まれる化学物質を非意図的に体内に取り込んでいる。生活環境中には様々な化学物質（環境化学物質）が存在するが、その中にはヒトに健康被害を起こす可能性のあるものも含まれる。これら環境化学物質に対する安全性の確保は、食品中の化学物質と同様のリスクアナリシス^{*11}によってなされる。したがって環境化学物質のレギュラトリーサイエンスも、そのリスクアナリシス^{*11}を支える科学であり（図3参照）、環境化学物質のリスクの的確な予測、評価および判断により、そのリスクを最小限に調整するための科学といえる。

環境化学物質のヒトへの有害性は中毒のように大量に毒性の強い物質に曝露されたものから、微量ではあるが長期間体内に取り込んで生じる疾病など多岐にわたる。そのため、安全な生活環境を保つためには、環境中に存在するあるいは使用する化学物質の有害性の確認をし（ハザード^{*8}の同定と特性評価）、その物質にヒトはどの程度曝露されるか、例えば、環境や日用品中の濃度や曝露される時間、曝露される状況（皮膚に接触するのか、呼吸器から吸入するのか、口から摂取し体内に取り込むのか）、どれだけの曝露量があるのか等を明らかにし（曝露評価^{*12}）、どの程度摂取あるいは曝露されたときヒトにおいて健康被害が生じるのかを明らかにする（リスク評価^{*9}）ことが重要である。また、環境化学物質の多くは、生活環境に含まれていたり日用品を使用したりすることにより、非意図的に吸入摂取あるいは経皮曝露せざるを得ないこともある。そうした状況下で健康影響の可能性がある場合、リスク評価の結果等の科学的情報を基に、関連規制官庁（経済産業省、環境省、厚生労働省等）と化学物質製造者や化学製品製造者等とリスクコミュニケーション^{*10}をとり、リスク^{*1}を最小限にするよう規制作成等のリスク管理^{*6}が施される。

*12曝露評価: どれだけの曝露量があるのか等を明らかにすること。

薬剤師とレギュラトリーサイエンス

人々は生きていくうえで様々な場面で判断を求められる。数学の問題を解くように答えがはっきりしていることはほとんどない。不確実な状況の中で、得られるデータから結果を予測して判断していかなければならない。

薬剤師が行わなければならない判断は、時には人の命にかかわることである。そして多くはデータが十分でないからと言って判断を先延ばしできる状況にはない。得られるデータから結果を予測して最良と思われる判断をくだしていく姿勢がレギュラトリーサイエンスである。レギュラトリーサイエンスは、判断をするに当たって、患者あるいは国民に対するリスクとベネフィットのバランスを最大限考慮することにあるといえる。まさにレギュレーション＝調和の科学なのである。

例えば、調剤薬局で働く薬剤師の主要な業務である調剤、服薬指導、薬歴管理は、レギュラトリーサイエンスの考え方により遂行されている。調剤薬局では、まず医師からの処方箋に不備がないかをチェックする。同時に患者のお薬手帳を見て、重複投与や薬物相互作用の恐れについてもチェックし、疑わしい点があれば、医師に対し疑義照会する。薬の準備ができたなら患者さんに服薬の仕方等の説明（服薬指導）を行う。すなわち、薬剤師はこれら一連の業務を通じて、科学の成果物である医薬品の適正使用に資する（科学技術の成果を人と社会との調和の上で最も望ましい姿に調整する）ことになる。

医薬品

項目：開発・承認審査における医薬品・医療機器の評価（ベネフィット・リスク評価）

背景：医薬品・医療機器の評価は、開発段階では企業、承認審査段階では、規制当局（科学的な承認審査は医薬品医療機器総合機構〔PMDA〕が行い、承認は厚生労働省が行う）が行う。開発企業によって行われた医薬品・医療機器の品質・有効性・安全性に関するデータ作成のための評価試験（品質特性試験、非臨床試験、臨床試験）とその評価結果については、最新の科学的な知識に基づき、市販後に多くの患者さんが使用したときの有効性・安全性を予測して評価される。最終的に医療現場で使用できるかどうか（承認の可否）は、品質、有効性、安全性の評価結果に加え、他に治療薬がないかなどの多様な要素のバランス（ベネフィット・リスクのバランス）により判断される。

課題：承認申請段階での臨床症例数は限られているため、市販後多くの患者さんに投与された時には、予測することができなかった（未知）副作用が発現することがある。

1. 特に、対象患者が少ない希少疾病用医薬品の場合、治験において有効性・安全性を十分説明できるだけの症例を集めることが困難である（リスクが不明確である）ため、未知の副作用が発現するリスクが高くなる。
2. 一方、細胞毒性の強い抗がん剤の場合、ベネフィットとリスクの差が小さいことが多い。このような場合でも他に治療薬が無く、有効性が明確であれば、リスクを軽減させるための方策を考え治療薬として用いることが必要である。

論点：1. 希少疾病用医薬品の場合、治験において有効性・安全性を十分説明できるだけの症例を集めることが困難であるが、有効性が期待でき他に治療薬がない場合は、患者のために安全性に配慮して承認すべきと考えられる。この場合、「製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施する」などの承認条件を付与することが必要と考えられる。

2. 細胞毒性の強い抗がん剤の場合、有効性・安全性の指標となるバイオマーカー等を調べることによりベネフィットを高め、リスクを低減することが可能となると考えられる。これにより臨床開発の成功率を高めるとともに、リスクの高い患者及びリスクはあるが投与が有用な患者の選択が可能になる。いずれにしても開発から市販後までに遭遇する未知のリスクの早期発見、迅速な対処により、患者さんが受ける被害を最小限にすることが重要である。

対応：1. 希少疾病用医薬品の場合は、「製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施する」などの承認条件を付与す

ることにより承認されている。例えば、ムコ多糖症VI型の治療薬であるガルスルファーゼの場合、ムコ多糖症の日本での発生頻度は、4万～5万人に1人と推定されているが、ムコ多糖症VI型の患者数は、その1%程度との報告があり、患者数の非常に少ない希少疾病である。本薬の有効性は、海外臨床試験における12分間歩行テストや尿中グリコサミノグリカン濃度の試験成績等から示唆されている。一方、安全性についても、海外臨床試験成績等から大きな問題はないと考えられたが、日本人での検討症例が3例と少ないため、評価が困難と考えられた。しかし、日本におけるムコ多糖症VI型患者は極めて少数で、生命を脅かす疾患であるため、本薬を速やかに承認して保険適用することが望まれていた。そのため、本薬は、「製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施する」ことを条件に承認されている。

2. イリノテカン塩酸塩水和物（CPT-11：カンプト点滴静注及びトポテシン点滴静注）の場合、イリノテカン塩酸塩水和物は、肺がん等に使用される抗がん剤であるが、骨髄機能の抑制作用を有することから、好中球減少等の重大な副作用を引き起こすことが知られている。イリノテカンは、カルボキシエステラーゼにより活性代謝産物（SN-38）に変換され効果を発揮する。このSN-38はUTG1A1（代謝酵素）によりグルクロン酸抱合体（SN-38G）となって、主に胆汁中に排泄されることが知られている。UTG1A1には遺伝子多型が存在し、UTG1A1*28を持つ患者では、持たない患者よりSN-38（活性代謝産物）の代謝が遅延するため、好中球減少等の重篤な副作用が発現しやすくなる。そのため、イリノテカン塩酸塩水和物については、より安全に治療に用いるため、診断薬を用いた遺伝子多型の検査により高リスク群（UTG1A1*28を持つ患者）を特定することになっている。

検証：1. 市販後、ガルスルファーゼの有効性・安全性について特に大きな問題は生じていない。

2. イリノテカン塩酸塩水和物については、診断薬を用いた遺伝子多型の検査により高リスク群が特定され、より安全に治療に使用できるようになっている。

項目：心不全治療における標準的治療の変遷

背景：心不全とは、心臓の構造的・機能的異常により、息切れ、疲労感、浮腫などの臨床症状を示す症候群で、繰り返す入院、QOLの低下、生命予後の短縮をきたす。心不全は世界的な問題であり、患者数は2,000万人以上ともいわれる。主な原因は冠動脈疾患、高血圧症、心臓弁膜症、心筋症等で、患者の30～40%は診断後1年以内に、60～70%は5年以内に、心不全の増悪や突然の不整脈で死亡する。¹⁾

急性心不全の治療目標は、(1) 血行動態を安定化させる、(2) 増悪要因を排除する、(3) 進行と再発を抑制することで、多くの場合入院が必要で、薬物療法や機械的・外科的な治療介入を実施する。

一方、慢性心不全は、(A) 心不全のリスクが高い患者、(B) 心疾患を有するが心不全症状を認めない患者、(C) 器質性心疾患があり心不全症状のある患者、(D) 治療抵抗性の心不全患者という連続した4つのステージに分けられ、病期に応じて治療する。

課題：先進国における主要な死因は、感染症から循環器疾患や悪性腫瘍へと大きくシフトしてきた。その中で、急性期医療については、例えば心筋梗塞の院内死亡率が血行動態管理や再灌流療法等により劇的に改善したが、慢性期医療についても、危険因子の管理や治療的介入による生活の質向上や生命予後改善が期待されている。^{2)、3)}

心不全については、これまでに心保護作用を有する薬剤による生命予後改善が報告されてきた。しかしながら、強心作用を有する薬剤や抗不整脈作用を有する薬剤では、短期的には心機能改善や不整脈減少を認めても長期的には全生存率が悪化する事例が一部で報告されており、医療現場における限られた情報を基にした経験的判断だけでは不十分である可能性が示唆されている。

従って、レギュラトリーサイエンスという観点から産官学のステークホルダーが連携し、適切にデザインされた臨床試験や疫学研究によりバイオマーカーの妥当性を検討したり治療のリスク／ベネフィットを評価したりすることで、心不全の診断基準や標準的治療法等について、コンセンサスを形成する事が重要な課題となっている。^{4)、5)、6)}

論点：心不全治療における標準的治療は時代とともに変化しつつある。^{7)、8)}

近代的な心不全治療は、1986年に血管拡張薬がプラセボや α 遮断薬と比較して死亡率を低減するという臨床試験結果とともに幕を開けた。その後、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬が重度の心不全、次いで軽度の心不全でも再発入院や死亡率を減少させることが示され、現在では心不全治療の根幹に据えられている。アンジオテンシン受容体阻害薬(ARB)も同様の効果が期待されたが、ACE阻害薬に対する優越性は検証されていない。

β 遮断薬は、心機能を抑制する為に当初は心不全に対し禁忌とされていたが、注意深

い投与計画により生命予後を劇的に改善することから、標準治療の一部を担うようになった。更に、1999年にはspironolactone、2011年にはeplerenoneによりACE阻害薬に対する上乘せ効果が示され、新たなクラスの薬剤が選択肢として認められるようになった。現在、多くの治療ターゲットに対し研究開発が続いている。

逆に、PDE阻害作用を有するmilrinoneは死亡率を28%悪化させた。更に、同じクラスの強心薬の多くでも臨床試験結果は残念なものであった。また、ジギタリス等、古くから使用されてきた強心配糖体も、期待された程の臨床試験成績が得られなかった。基礎研究の結果から期待された遺伝子組み換えBNP (nesiritide) も、臨床試験では十分な効果が示されなかった。

一方、医療機器の進歩は著しく、性能評価に加えて一部では臨床評価も実施されるようになった。例えば、左室補助人工心臓 (LVAD) は移植までのブリッジ (BTT) に加えて Destination Therapy (DT) として、埋込型除細動器 (ICD) や両心室ペーシング (CRT) は特殊な心不全を対象として、それぞれ臨床試験による評価が公表されている。

対応：欧米では早くから心不全の診断・治療ガイドライン整備が進められ、説明責任と透明性の向上を目的としたコンセンサスづくりも盛んである。

わが国でも各学会が連携してガイドライン整備が始まったが、国内での質の高い臨床試験実施や国際共同治験への参加が多いとは言えず、公知申請による承認など海外データへの依存度が高いのが現状である。⁹⁾

検証：欧米における疫学研究の結果では、例えば人口10万人あたりの心疾患による死亡率が減少に転じるなど、心疾患に対する予防・診断・治療の進歩が数値としてわかりやすく説明されている。^{2)、3)}

一方、わが国では個々の医薬品や医療機器による心機能の改善等、部分的な指標による評価がまだまだ主流であるが、今後レギュラトリーサイエンスの進歩により罹患率や死亡率等の全体的な指標による評価の充実が期待されている。

参考文献：

- 1) 福井次矢、黒川清 (監訳) ハリソン内科学. 第4版. (原書18版). メディカル・サイエンス・インターナショナル. (2013年)
- 2) Braunwald E. Cardiovascular Medicine at the Turn of the Millennium: Triumphs, Concerns, and Opportunities. N Engl J Med. 337; 1360-1369, 1997.
- 3) Nabel EG, Braunwald E. A Tale of Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction. N Engl J Med. 366; 54-63, 2012.
- 4) Pani L, Pecorelli S, et al. Steps forward in regulatory pathways for acute and chronic heart failure. European J Heart Failure. 17; 3-8, 2015

- 5) Hamburg MA, Sharfstein JM. The FDA as a Public Health Agency. N Engl J Med. 360; 2493-2495, 2009.
- 6) U. S. Food and Drug Administration (FDA). Advancing Regulatory Science at FDA – A Strategic Plan. (<http://www.fda.gov/downloads/scienceresearch/specialtopics/regulatoryscience/ucm268225.pdf>, Accessed December 1, 2014)
- 7) Sacks CA, Jarcho JA, Curfman GD. Paradigm Shifts in Heart-Failure Therapy – A Timeline. N Engl J Med. 371; 989-991, 2014.
- 8) Tamargo J and Lopez-Sendon J. Novel therapeutic targets for the treatment of heart failure. Nat Rev Drug Discov. 10; 536-555, 2011.
- 9) 医薬品医療機器審査センター. カルベジロール審査報告書. (衛研発第2937号、平成14年6月20日) (http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P200200033/40001400_20500AMZ_00009_A100_1.pdf, Accessed December 1, 2014)

表1 心不全治療における各ステークホルダーとその視点 (文献4より改変引用)

【患者】

より長く生きたい、苦痛を減らしたい、病気を治したい、自己負担を軽減したい。

【医師】(医療提供)

安全かつ有効で、使いやすく、評価しやすく、患者の苦痛を軽減する治療が欲しい。

全体的利益のために個々の患者に制限を加える役回りは演じたくない。

【企業】(研究開発)

治療法の確立に向けた明確で予測可能な方法論が欲しい。

承認および保険償還について、そのプロセスを簡素化してほしい。

【規制当局】(承認審査)

安全かつ有効な治療法、特に明らかな有効性と合理的なリスク／ベネフィット比を、大幅な遅滞なく評価したい。

【医療保険】(支払側)

どの程度のメリットがどの程度のコストで得られるのか、ステークホルダーと議論したい。

項目：サプライチェーンの複雑化・国際化への対応

背景：医薬品が先端的工業製品とは異なる特徴の一つは、長いライフサイクルを有し、長期間継続的に生産され続けることである。承認後長く販売される医薬品や新薬の特許が切れた後生産が開始されるジェネリック医薬品では、保険薬価が抑制されることもあり、生産コスト削減が新薬に比して強く求められることとなる。そのため、より安価な原材料の調達のため、サプライチェーンが海外に延長・複雑化している実情がある。例えば、平成24年度厚生労働省委託事業「ジェネリック医薬品の信頼性向上のための評価基準等に関する調査検討事業」報告書によると、後発医薬品の生産では、国内で全て製造する原薬を使用するものは全体の4割弱にすぎず、輸入原薬をそのまま使用するものが購入金額ベースで全体の半分近く占めること、調達先は世界中に及んでいるが、アジア諸国が主要な購入先となり、韓国、中国およびインドを合わせたシェアは購入金額ベースで約5割を占めること、さらに粗製品又は最終品を輸入し国内精製または加工して用いる場合では、金額は輸入原薬をそのまま使用する場合の20%弱ではあるものの、インド、韓国、中国のシェアが購入金額ベースで合わせて80%を占めることなどの現状が明らかにされている。

課題：この延長したサプライチェーンによる不良医薬品の発生のリスクは世界中で問題となっている。医薬品添加物が原因ではあったものの、2006年パナマではグリセリンと偽って輸入されたジエチレングリコールによる咳止めシロップ剤による死亡事故が生じている。(2007-2008年には米国でヘパリン製剤を投与された患者にアレルギーや死亡事故が生じており、意図的に混入された過硫酸化コンドロイチン硫酸によることが明らかとなった。この問題は別途取り扱う。)日本も複雑化するサプライチェーンに基づくリスクに対応するため、①医薬品や添加物の規格及び試験方法の見直し、②GMP監視体制の強化、の2つの観点から対応を迫られることとなった。

論点：化学合成医薬品において、品質管理の対象となる不純物は、①有機不純物、②無機不純物、③残留溶媒に分類される。有機不純物は、製造工程に由来する不純物及び原薬の保存中に生成する分解生成物であり、出発原料、副生成物、中間体、分解生成物、試薬、配位子及び触媒などが相当する。無機不純物も、製造工程に起因するものが管理の対象となっている。

ジエチレングリコールはグリセリンの分解物でもなく、また製造工程に由来する不純物にも該当しない。このように偽って表示され、販売される(あるいは混入される)物質を通常の「不純物」として管理することが、適当なのか、他の方策で管理すべきかが、議論された。局方はいくまでも分解物やプロセスから混入しうる不純物を対象として管理するべきであるとの意見もあったが、国民の保健衛生を緊急に守る必要から、ジエチ

レングリコールをグリセリンの不純物として、日本薬局方・グリセリン各条に純度試験を設定し、混入リスクに対応することとなった。薬局方は大臣告示であり、局方に収載されている医薬品は、局方に示された基準から逸脱した製品は販売を禁止することが出来るからである。ただし、適切な品質システムを備えている業者がきちんとしたGMP管理の下で製造したグリセリンに対しても本来存在しないはずのジエチレングリコールに対する試験が課せられるという事態が生じた。

一方、上記のような混入物質に対して、欧州薬局方は「potential adulteration」として、潜在的に存在し得る、あるいはその時点で混入があった物質を指定し、管理要件を示し、当該医薬品関係者が混入物質を検出することを可能にする措置を取っている。欧州薬局方は、①混入物質から医薬品を防御するには製造の各段階において関連する企業が適切な品質システムを有していることが重要であることを指摘するとともに、②混入物質は原材料、製造工程、中間体、又は最終製品の試験によって管理されるが、その試験頻度等は、サプライチェーンや国の規制を考慮し、品質リスクに基づき決定されるものとして、一律な管理方法を求めるものではないとする一方、③不正混入物質の管理は、生産業者のみならずサプライチェーンに関与する業者（中間体製造業者、バルク製造業者、最終製品製造業者など）に対しても、必要な事項としている。

我が国も「意図的混入有害物質」に関する原則を日本薬局方通則に追加し、このような混入物質をリスクに応じて、サプライチェーン全体を通して管理する政策の必要性が議論されているところである。

このような意図的な（悪意をもった）有害物質の混入から医薬品を防御するには、一国内で医薬品の生産管理体制の監視を強化するだけでなく、各国がGMP情報を共有することが重要であることなどから、国際的なGMPの組織としてPIC/S（Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme）が活動している。PIC/Sは、当初欧州を中心に組織されたが、現在は米国も加盟国に加わり、世界的なGMPの協調組織となっている。我が国も、平成26年7月に45番目の規制当局として加盟を果たし、GMP当局の国際的コミュニティーのメンバーとなった。PIC/Sは、医薬品の製造管理および品質管理に関する査察手法の共有化、レベルアップ、査察情報の共有化を意図するものであり、意図的混入有害物質の監視強化にも有効であることが期待される。

対応：サプライチェーンの複雑化、国際化に起因する医薬品品質リスクに対して、①局方による規格及び試験方法の設定と局方基準に合致しない医薬品の排除、②PIC/S加盟によるGMP査察情報の国際的共有の2点の対策が取られている。さらに局方は「意図的混入有害物質」の概念を通則に取り入れ、混入物質を排除するため、リスクに基づく柔軟な対応とサプライチェーン全体的な対応の強化を図ろうとしている。

項目：N-ニトロソフェンフルラミンの食薬区分

背景：食品衛生法では、食品とは薬事法に規定する医薬品（及び医薬部外品）以外の全ての飲食物であると規定している。従って、飲食物は、食品衛生法か薬事法のどちらかで規制され、それぞれ食品と医薬品に分類される。この法的な規制の境界線を「食薬区分」と言う。食薬区分は、区分の四要素と言われる成分本質（原材料）、表示（効能効果）、形状（剤形）、用法用量で判断される。このうち、成分本質だけで一義的に医薬品と判断されるものは、局長通知の別添である「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト」（医薬品の範囲に関する基準の一部改正について、平成25年7月10日 薬食発第0710第2号）に記載されている。現在、全332成分、うち植物由来236成分（センナ葉、マオウなど）、動物由来21成分（蛇毒、センソなど）、その他75成分（アスピリン、バルデナフィルなど）が同リストに記載され、別に成分本質だけでは一義的には医薬品と判断しない、いわゆる「非医リスト」も例示されている。これらのリストに記載されていない成分本質は、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に、判断を求めることができ、これらの判断は定期的に公表されることになっている。成分本質だけで一義的に薬事法で医薬品となるもの（専ら医薬品）であるかどうかの判断は、以下の公開された考え方に基づいてなされる。

(1) 専ら医薬品としての使用実態のある物

解熱鎮痛消炎剤、ホルモン、抗生物質、消化酵素等専ら医薬品として使用される物

(2) (1)以外の動植物由来物（抽出物を含む。）、化学的合成品等であって、次のいずれかに該当する物。ただし、一般に食品として飲食に供されている物を除く。

- ① 毒性の強いアルカロイド、毒性タンパク等、その他毒劇薬指定成分（別紙参照）に相当する成分を含む物（ただし、食品衛生法で規制される食品等に起因して中毒を起こす植物性自然毒、動物性自然毒等を除く）
- ② 麻薬、向精神薬及び覚せい剤様作用がある物（当該成分及びその構造類似物（当該成分と同様の作用が合理的に予測される物に限る）並びにこれらの原料植物）
- ③ 処方せん医薬品に相当する成分を含む物であって、保健衛生上の観点から医薬品として規制する必要性がある物

食薬区分において、専ら医薬品成分本質（原材料）を含む飲食物は、基本的に医薬品として判断される。ここで、気をつけなくてはならないのは、実際に医薬品として使用されていない成分本質であったとしても、上記の条件に合えば、専ら医薬品成分と判断されリストに記載されることである。一方、いわゆる健康食品では、これまで医薬品として使用されていない様々な化合物（合成物）も添加される事例が多い。このような化合物を、薬事法で取り締まる専ら医薬品成分として、指定するかどうかRSに基づく判断

が必要となる。

課題：平成14年、中国から輸入された痩身を標榜する複数の健康食品（未承認医薬品）により、全国で800名以上の健康被害が発生し、大きな社会問題となった。本健康被害事例の多くは肝機能障害（約61％）であり、次いで甲状腺障害（14％）であるが、障害事例のうち特に肝機能障害は重篤であり、4名の死亡者が出ている。健康被害の多くは、肝機能障害と、甲状腺障害であるが、中でも肝臓障害は重篤である。健康障害が報告された未承認医薬品の中には、これまでも甲状腺末が含まれていることが報告された製品（「紆之素胶囊」）があり、含有する甲状腺末により、甲状腺障害が生じた可能性が示唆されるが、肝機能障害を生じる成分については、これまで全く報告がない。従って、肝機能障害の原因物質解明が国立医薬品食品衛生研究所の研究グループにより行われた。

研究は、1. 健康被害を引き起こした各種未承認医薬品のプロファイル分析、2. 未承認医薬品含有成分の単離と構造決定、3. 未承認医薬品中の含有成分の定量、4. 未承認医薬品の分析法の確立、5. 未承認医薬品含有成分の調製法の検討と大量調製といった化学的研究と、6. 未承認医薬品含有成分の毒性試験といった毒性的研究からなるが、初動段階では、1. 2. が実施された。その結果、もっとも肝臓障害が目立った「御芝堂減肥胶囊」カプセル含有物から、未知ピークが検出され、本化合物は、N-ニトロソフェンフルラミン（NFF）であることが、明らかとなった。ここでは、このNFFを含む問題製品をどのようにとりしめるかが課題となる。

論点：論文検索の結果NFFの毒性及び薬理活性に関して、実証的な研究情報が全くないことが明らかになった。従って、この段階では本物質は、肝機能障害の原因物質であるか不明であるだけでなく、食品衛生法で規制する有害成分であるか判断する材料がない（常識的に科学で考えれば、有害物質であろうと推定されるが）と考えられた。一方、薬事法で無承認無許可医薬品の販売として取り締まれるかどうかを考えると、NFFが、専ら医薬品成分であるかどうか重要となる。NFFは、新規化合物であるため(1)には当てはまらず、(2)についての知見も全く無い。また、急性毒性を調べても、(2)の①には、あてはまらない。また、構造から、②は考えにくい。ただし、本物質の類縁化合物であるフェンフルラミンは、諸外国で処方せん薬として使用実態がある。従って、N-ニトロソフェンフルラミンは、処方せん医薬品に相当する成分と考えることが可能である。

対応：本物質の含有健康食品で、本物質が原因物質であるかどうか不明であるが、健康被害がでていることを考え合わせて、保健衛生上の観点から、医薬品成分として規制する必要がある物と判断され報道発表された。さらに、同日から、地方衛生研究所に対し、分析法について情報提供を行い、取り締まりの徹底に協力した。

検証：このような考え方の裏には、健康食品を取り締まる食品衛生法より、薬事法の方が切れ味が良い法律であるという考え方がある。食品衛生法では、あきらかな毒物であれば、取り締まることができるが、そうでなければ、簡単に取り締まることができない。一方で、専ら医薬品成分と指定することが出来れば、薬事法違反で取り締まることが出来、国民の安全を積極的に守ることができる。この事件が終結して以降、NFFが健康食品で検出されることはなくなった。一方で、原因物質が特定出来ないと食品衛生法で取り締まれないことに疑問が持たれ、食品安全基本法の成立に対応して、食品安全委員会の意見を聞くことで、必ずしも食品と健康被害との間の高度の因果関係が認められず、その結果、食品衛生法の規定に該当しない場合であっても、危害発生の未然防止や拡大防止のため、食品衛生法で、流通禁止措置を行えるようになった。

項目：生薬（製剤）のリスク区分

背景：登録販売者制度の確立にともない、一般用医薬品について、保健衛生上のリスクに応じて、リスク区分を行う事になった。一般用医薬品に使用される「成分」（ここで用いている成分という言葉は、局方の各条のタイトルと同じで、生薬でも1成分と考える）は非常に多いが、様々な成分を含む医薬品製剤についてリスク区分を行う。

課題：生薬は、成分組成及び含量の変動する多成分系（ここで用いている成分という言葉は、化合物レベル）である。従って、それぞれの生薬と生薬及びエキスを含む製剤について、安全性に基づくリスク区分を行うには、現在ある様々な知見に基づき総合的判断を行わざるを得ない。データ不足でペンディングとして、判断をしないで放置するよりは、現在ある科学的知見に基づき判断（リスク管理）した方が、国民の利益になるとするのが、RSに基づいた考えである。ここでは、著名な生薬であるオウバク含有製剤につき、一般用医薬品として、どのような考えでリスク区分を行うかを課題とした。

論点：古来より伝統薬に多く使用されている生薬であるオウバクの場合、主な有効成分は、berberine等のイソキノリンアルカロイドである。これらの成分は4級塩であり、腸内殺菌作用は強いものの吸収されにくく、アルカロイドとしては比較的安全な成分と考えられる。また、文献調査により、オウバク水エキスのTDL0（Toxic Dose Low、最小毒性量）は、経口、マウスで3,360mg/kgと報告されている。一方、実測値では、オウバク水エキスの収率は、原生薬の12.14%（5社の生薬からの平均値）であるので、原生薬に換算するとTDL0は、28g/kgとなる。従って、安全係数100（現段階で存在している毒性学的な数値より安全性に関するおおまかな目安を得るために、経口のデータが有る場合に、TDL0では安全係数100を使用した）として、体重50kgのヒトに換算すると、投与量14g以下であればある程度の安全性が確保されと考えられた。

次に、実際の医薬品として使用されている製剤について、安全性情報（副作用情報）が調査された。通常、生薬が最も使用されるのは、漢方処方エキスであるが、オウバクは、広く漢方処方で使われているものの、ほとんど全ての処方で、使用最大1日量が1.5～2g程度である。従って、生薬製剤（漢方の考え方によらない製剤）での事例をしらべると、オウバクは10g（単味製剤）から使用されており、最も販売量の多い製剤で1日量が3gであった。オウバクの場合、オウバクの使用量（10g）の多い単味製剤も含めてオウバクが主薬と考えられる配合量0.75g以上の全ての製剤で、副作用報告がない。この点を根拠として、オウバクの場合、アルカロイドを含むものの、比較的安全性が確保された生薬と判断し、使用量の最も多い生薬製剤での3gを目安として含有量3g以下のものを3類に分類すべきと考えられた。

なお、berberineのTDL0値は、文献によればラット、経口投与で3,939～19,695mg/kg

と報告されており、安全係数100でヒト50kgに換算すると、最小値で投与量2,000mg程度となる。一方、オウバクの場合、日本薬局方ではberberine含量を1.2%以上と規格化しており、香港生薬標準では、実測値に基づいて通常2.5%程度含有すると報告している。従って、オウバク3gを摂取すると1日のberberine摂取量は75mgとなり、上記の換算値2,000mgと比較して十分に小さい値となる。

対応：オウバク含有製剤において、オウバクに関して、一定の含有量（3g）以下であれば第3類医薬品（医薬品購入者から直接希望がない限りは、商品説明に際して法的制限を受けない医薬品）とし（他の1、2類「成分」がふくまれないことが前提）、それ以上（>3g）のものは2類医薬品（販売時の情報提供が努力義務）とされた。なお、リスク分類は、基本的に医薬品に含まれる「成分」で分類されており、対象製品の中に含まれる「成分」のなかで、最もリスクの高い成分に合わせて分類される。

検証：本件の検証は、非常に難しい。これからの副作用情報の集まり方で判断される。本件は、典型的な天然物におけるRS事例である。天然物では、化学物質のように、そのものを直接対象とした実験結果がない場合が多い。この場合でも、オウバクその物のデータはなく、水エキスによる安全性データであった（これがあることすら、稀）。しかし、安全性データが収集されたオウバクがどのような成分構成であったかは不明である。従って、様々なデータを組み合わせて、リスク分類のための判断を行われている。天然物の場合、このように経験的な判断（この場合、副作用報告や、イソキノリンアルカロイドが有効成分であるとの判断）と、実験的な値（TDLO値や、エキス量や含量の分析値）を組み合わせ、RSに基づいた規制を実施することが重要である。

項目：ヘパリン異物混入問題と日本薬局方改正

背景：医薬品の開発、製造及び品質管理は、大きく3つの過程から成り立っている。有効性・安全性に重大な影響を及ぼす品質特性を明らかにする過程（リスクアセスメント）、その品質特性が目標とする基準／許容範囲等に納まるよう管理方法を講じる過程（リスク管理）、及びその方法を運用・共用化し、継続的に改善する過程（リスクマネジメント計画の継続的改善）である。管理方法として、原材料管理、工程内管理、並びに最終製品の規格及び試験方法などがあり、そのいずれを採用するかは、医薬品を開発する企業がリスクアセスメント結果に基づき決定する。安全性上のリスクが大きいと思われる品質特性に対しては、予め規制がリスク管理方法を示しており、日本薬局方の試験方法もその一つである。リスク管理方法は、リスク要因の変化を考慮しながら継続的に改善していく必要があり、日本薬局方も例外ではない。5年に一度の改正に加え、リスク対応として緊急的に改正されることもある。

課題：ヘパリンナトリウムは、健康な食肉獣、主にブタの腸から得られる硫酸化グリコサミノグリカンのナトリウム塩で、アンチトロンピンと結合することによって、第IIa因子及び第Xa因子を阻害し、血液凝固阻止作用を示す。世界各国で血液透析その他の体外循環装置使用時の抗凝固剤として広く用いられてきた。

2007年秋以降、主に米国において、ヘパリンナトリウムを投与された患者に死亡例を含む深刻な有害事象が頻発した。翌年3月、FDAは、問題となったヘパリンナトリウムにはヘパリン様物質が混入されていることを発表し、同時に、¹H-NMRとキャピラリー電気泳動法を用いたヘパリン様物質スクリーニング法を公開した。各国で、この方法による分析が実施された結果、ヘパリン様物質が混入した原薬は、少なくとも世界12カ国に広がっていることが判明した。後にこのヘパリン様物質は、高度に硫酸化された非天然型コンドロチン硫酸エステル（over-sulfated chondroitin sulfate ; OSCS）であり、血液凝固阻止作用とアレルギー誘発作用をもつことが明らかにされた。死亡例を伴う有害事象は、意図的に混入された非天然型の類似物質が原因であることが示唆された。

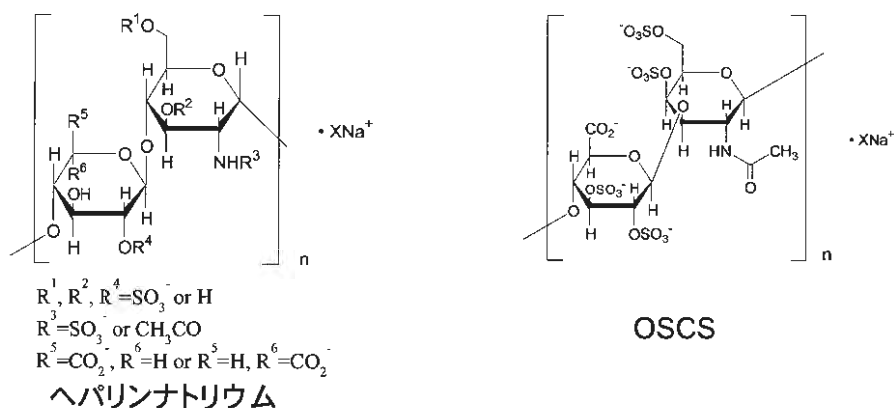


図1 ヘパリンナトリウム及び過硫酸化コンドロイチン硫酸（OSCS）

論点：米国での有害事象を受けて、国内複数のメーカーは、原薬製造所が同一であること、副作用の原因等が明らかになっていないことを理由に、予防的安全性確保措置として、ヘパリンナトリウム関連製品の自主回収を行った（リスク回避）。一方、関連学会、日本病院薬剤師会、及び日本看護協会は、ヘパリンナトリウム関連製品は現在の医療には欠かせない製剤であることから、安全性確保に加え安定供給を強く要望した。2008年4月22日、厚生労働省において安全対策調査会が開催され、1）ヘパリン製剤有害事象はOSCSが原因物質ではないかと強く疑われていること、2）ロット毎に適切な検査によってOSCSが含まれていないことを確認すること、3）厚生労働省は欧米の規制当局と連携しつつ、国立医薬品食品衛生研究所（国衛研）の協力も得て、OSCSの試験検査方法について製造販売業者に対し、適切な指導を行うこと、などの結論が出された。OSCSが検出されないことを確認し、製品を供給するというリスク最小化策がとられたわけである。

対応：このとき日本薬局方をはじめとする各国薬局方医薬品各条ヘパリンナトリウムの試験方法は生物活性試験が中心であり、OSCSの検出には対応できなかった。また当時、意図的混入物に対する試験方法は整備されないのが一般的であり、OSCSのような非天然型多糖類に対する試験方法設定の必要性が議論された。国衛研は、多糖類の分析に詳しい大学、ヘパリン製造販売業者、国内外の規制当局、及び薬局方等と協力し、¹H-NMRを用いたOSCS純度試験方法を整備した。この試験方法は日本薬局方一部改正を経て日本薬局方医薬品各条にも収載された。これによりOSCSが検出されないことが保証されたヘパリンナトリウム製剤の供給が可能となり、ヘパリン関連製品の供給不足と安全性への不安は解消された。

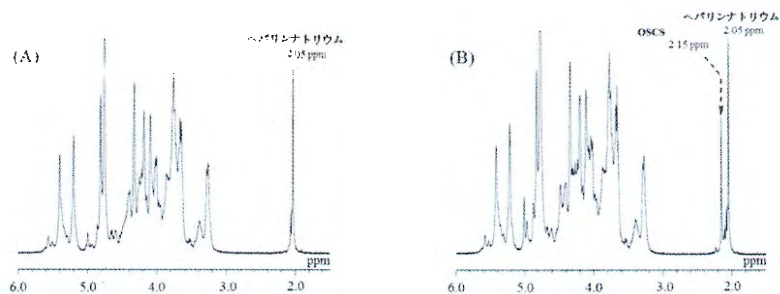


図2 日本薬局方医薬品各条ヘパリンナトリウムにおける純度試験OSCS ($^1\text{H-NMR}$ による) の例
 (A) 日本薬局方適合ヘパリンナトリウム、(B) OSCS混入ヘパリンナトリウム

検証：この問題は、少なくとも40年以上に渡って利用されてきた試験方法（生物活性試験）の盲点をつく形で生じた例であり、各薬局方は、高度な分析技術を取り入れながら試験方法を継続的に改善していくことの重要性を再認識することとなった（リスクマネジメントの継続的改善）。また、医薬品製造のグローバル化に対応するためには、意図的混入物に対しても試験方法を設定することが必要であるとする契機となった。

医療機器

項目：次世代医療機器評価指標作成事業

背景：平成17年度から、数年後に実用化が期待される新しい医療機器（次世代医療機器）を医療現場へ迅速に導入することを目指した事業として、次世代医療機器評価指標作成事業／医療機器開発ガイドライン策定事業が経済産業省と厚生労働省の連携のもとに開始された。

組織構成：本事業において、厚生労働省側では国立医薬品食品衛生研究所医療機器部を事務局とした審査ワーキンググループ（WG）が設立されており、国内の医学系及び工学系の有識者をメンバーとして、評価指標案の作成が進められている。

内容：評価指標案はパブリックコメントを経た後医療機器審査管理課室長通知として発出される。本WGでは医療機器の薬事申請において要求される非臨床試験及び臨床試験（治験）等の評価項目について検討し、要求される安全性及び有効性評価項目等を取りまとめている。

成果：現在までに22件の評価指標が発出されており、企業における医療機器開発の効率化、(独)医薬品医療機器総合機構が実施している治験相談、薬事相談及び承認審査等に有効に活用されている。

項目：革新的医療機器開発加速させる規制環境整備に関する研究

背景：近年、材料／細胞界面特性を支配する主要因子である水和状態、イオン及びタンパク質吸着挙動は、身体と接触する医療機器及び医用材料の血液適合性や骨親和性のほか、力学的特性にも関与することが明らかになりつつある。

内容：特に優れた血液適合性が要求される医療機器の例として循環器系医療機器が挙げられ、長期間にわたって血液凝固や血栓等を起こさないことが必要となる。そこで本研究では、主に血液適合性に着目して、生体適合性に優れた高分子医用材料等を対象として、上記支配因子の他、材料上で培養した細胞の挙動を分子レベルで詳細に検討を行っている。予定本検討結果を基にした医用材料が示す生物学的特性との相関の総合的な検証により、各因子を指標とした医用材料の血液適合性をin vitro材料で評価する簡易スクリーニング系の開発を行う予定である。

成果：本研究により開発された簡易スクリーニング系は、身体と接触する新規医療機器及び医用材料の血液適合性に基づいた安全性及び有効性の評価法への応用、製品開発における材料選択の支援への寄与が期待される。

食品

項目：我が国の食品添加物の指定

背景：食品添加物の指定は、図1のようにリスク管理機関の厚生労働省に事業者から提出され、リスク評価機関の内閣府食品安全委員会で安全性評価が行われ、1日許容摂取量（ADI）が決められる。そのADIを基に厚生労働省の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会・添加物部会において、規格や基準が決められ指定される。

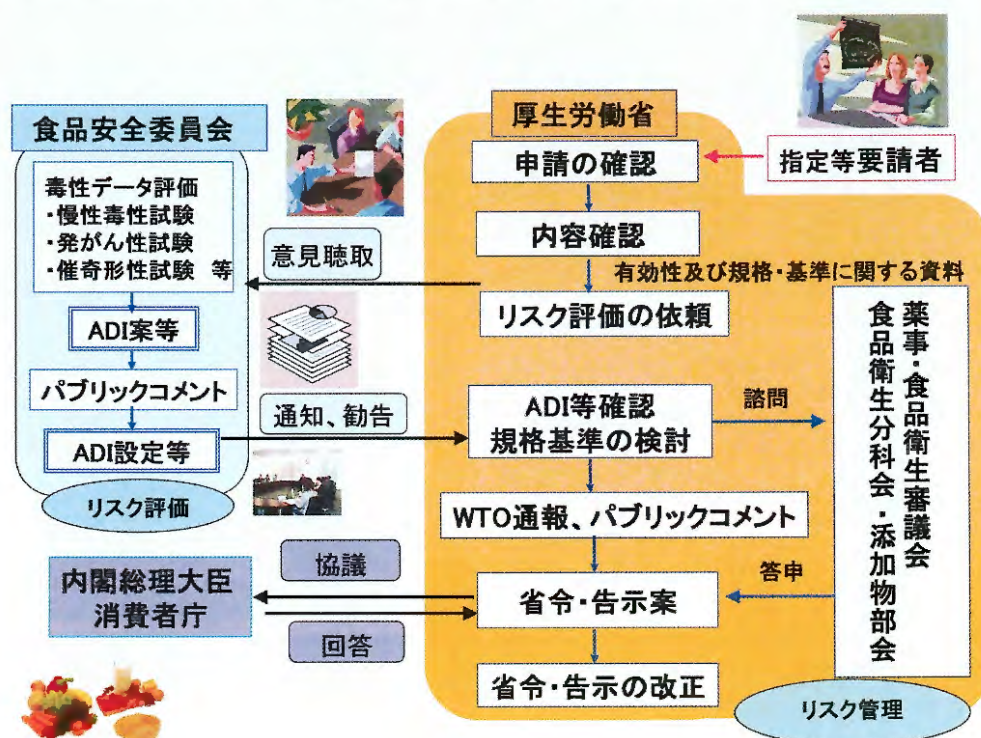


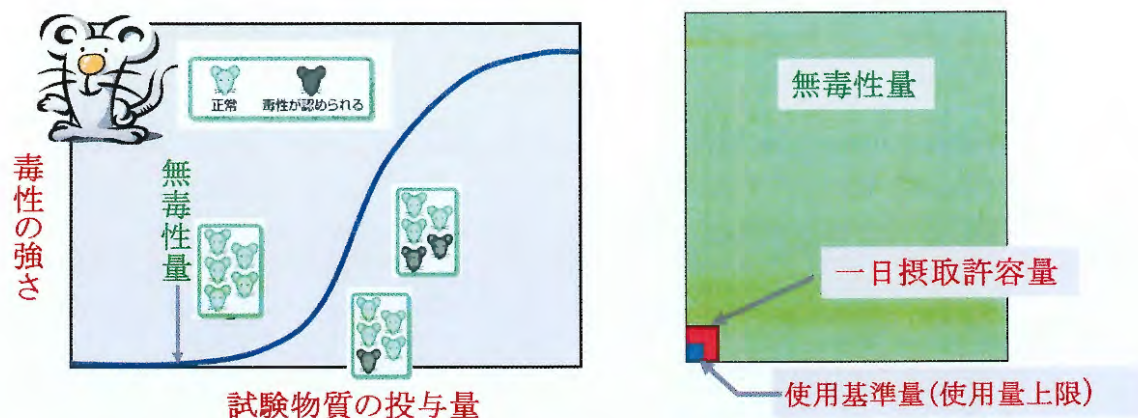
図1 食品添加物の指定の流れ

課題：例としてアドバンテームという甘味料の指定の流れを示す。

論点：リスク評価機関である食品安全委員会専門調査会（専門調査会）では、アドバンテームの体内動態及び一般薬理に係る知見を検討した結果、安全性に懸念を生じさせるようなものはないと判断した。専門調査会としては、アドバンテーム及びその分解物について遺伝毒性の懸念はないと判断した。

専門調査会としては、アドバンテームについての急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性及びアレルギー性の試験成績を検討した結果、ウサギを用いた出生前発生毒性試験においてアドバンテーム1,000mg/kg体重/日以上投与群で母動物に認められた消化器障害及びそれに伴う一般状態の悪化を投与に起因する変化と考え、その下の用量

である500mg/kg体重/日をアドバンテームの毒性に係る最小の無毒性量（NOAEL）と考えた（図2）。また、発がん性は認められないと判断した。



- * 無毒性量（No-Observed Adverse Effect Level, NOAEL）：動物実験で有害な作用を示さない量
- * 一日摂取許容量（Acceptable Daily Intake, ADI）：人が生涯にわたって毎日摂取し続けても、健康に影響をおよぼさない量
- * $ADI = \text{動物実験から得られた無毒性量 (NOAEL)} \div \text{安全係数}$
- 安全係数 = 動物とヒトの違い（種差）× ヒトの個人差（個体差）
（一般にそれぞれ10として安全係数を100とする）

図2 一日摂取許容量の求め方

専門調査会としては、入手したヒトに係る知見から、アドバンテームについて、安全性上の懸念をもたらすような証拠は得られていないと判断した。アドバンテームはフェニルアラニン化合物であるが、吸収率が最大で20%である上に、主な血中、尿中及び糞中代謝物は体内においてフェニルアラニンが生じる量は非常に低く、アドバンテームの摂取によってフェニルアラニン摂取量が増加することによるリスクは無視できると判断した。

専門調査会としては、認められた毒性所見及び我が国において使用が認められた場合の添加物「アドバンテーム」の推定摂取量（3.57mg/人/日（0.0714mg/kg体重/日））を勘案すると、添加物「アドバンテーム」のADIを特定することが必要と判断した。食安委専門調査会としては、ウサギを用いた出生前発生毒性試験のNOAEL500mg/kg体重/日を根拠とし、安全係数100で除した5.0mg/kg体重/日を添加物「アドバンテーム」のADIとした（図2）。

対応：厚生労働省の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会・添加物部会の審議において、アドバンテームを食品衛生法第10条の規定に基づく添加物として指定することは、食品安全委員会による摂取量推計が同委員会の設定したADIを下回っていることから差し支えないとして考え、使用基準は設定しないこととすることが適当であると判断した。

項目：食品中のアクリルアミドについて

背景：近年、食品の製造、加工及び調理の過程で人体に有害な製造副生成物が生成されることが明らかになっている。2002年に食品からの摂取が明らかになった^{*1}製造副生成物の一つであるアクリルアミドは、120℃を超える高温調理中に食品中のアスパラギンと還元糖（グルコースやフルクトース等）のメイラード反応（アミノカルボニル反応）により生成される。

*1：スウェーデン国立食品局とストックホルム大学の共同研究（Rosen J et al., *Analyst*, 127, 880 (2002), Tareke E et al., *J. Agric. Food Chem.* 50, 4998 (2002)）

課題：アクリルアミドは、動物実験により神経毒性、遺伝毒性、生殖・発生毒性が報告されており、IARC（WHO国際がん研究機構）によりGroup 2 Aに分類されているヒトに対して発がん性の疑いがある化合物であり、ヒトの健康リスクへの影響が考えられる。アクリルアミドは無色の物質であるが、食品の焦げ色の強さとアクリルアミド含量は相関する場合が多い。アスパラギンのみを加熱した場合にはアクリルアミドの生成はほとんど見られず、アクリルアミドが生成するためには、アスパラギンが還元糖などカルボニル化合物と反応して一旦シッフ塩基を形成した後、脱炭酸を経る経路をたどるとされている。このため、炭水化物をあまり含まない肉や魚は、高温加熱にしてもアクリルアミドの生成量は多くない。なお、多様な成分が共存する食品中では、加熱によりアスパラギンや還元糖は様々な物質と反応し、アクリルアミドの生成はこれらの反応と競合して起こるため、食品の組成や加熱条件の違いによりアクリルアミドの生成量も大きく異なってくる。このことが、同じ種類の食品でのブランドやロット間でアクリルアミド含有量のバラツキが大きいことの原因となっている。食品中のアクリルアミドのリスク評価としては、2005年にCodex関連の国際専門家会議（JECFA）で、欧米を中心とした24ヵ国の食品中のアクリルアミド含有量に関するデータと、17ヵ国における各食品の摂取量をあわせて、一般人の平均アクリルアミド摂取量と摂取量の多い人の値が算出され、健康上のリスクを減らすために食品中のアクリルアミドを減らす努力が必要と結論づけられている。

論点：アクリルアミドは、食品の製造・加工等の工程で意図せずに生成してしまうことから、リスク管理の検討に当たっては、その生成量の実態を把握することが必要と考えられる。我が国においては、詳細なアクリルアミドの摂取量調査データはないが、農林水産省等において、アクリルアミドの含有量が多いと報告されている加工食品や、日本人の摂取量が多い加工食品（フライドポテト、ポテトチップス、コーヒー、ビスケット、ほうじ茶等）を対象として、食品中のアクリルアミドの含有実態やその傾向を把握するための実態調査が行われている。

対応：アクリルアミドは、様々な食品の製造・加工の工程で意図せずに生成してしまうこと、また家庭での調理によっても生じるため、基準値を定めての規制によって摂取量の低減を行うことが難しく、ALARA (As Low as Reasonably Achievable) の原則に基づいたリスク管理が行われている。また、ALARAの原則のため、食品製造時におけるアクリルアミド生成の低減化についてもさらなる研究が行われている。具体的には、2009年のCodexという国際委員会では、アクリルアミドの摂取源として寄与の大きいジャガイモ加工品と穀物（コムギ、オオムギ等）加工品に関して、アクリルアミドの生成低減のために加工・調理の現場において守るべき実施規範が採択された。その中には、消費者へのアドバイスもかかれており、国や地方公共団体は、消費者が家庭で調理を行う場合においても、高温調理の際に加熱のしすぎによって褐色の焦げ色につかないよう、しかし加熱不足にならない程度に、ジャガイモやトーストを調理することを勧めるようにすること、高温調理に使用するジャガイモは低温貯蔵を避けることを勧めることが書かれている。これに対応して、農林水産省も、同様な内容を盛り込んだ食品中のアクリルアミドを低減するための指針を2013年に発表している。

項目：食物と放射性物質

背景：放射性物質の発出する放射線にはいろいろな種類があり、その性質も異なる。「放射性物質が検出されたことが直ちに「危険」と考える前に、それによる被ばく線量が、自然放射線や人工放射線により受ける被ばく線量に比べてどの程度であるかなどを考える必要がある。平成23年3月11日の東日本大震災に伴う福島原発の事故においては、放射性ヨウ素 (^{131}I) と放射性セシウム (^{137}Cs 、 ^{134}Cs) が、食品の汚染に関係する主な放射性核種であるが、 ^{131}I の半減期は8日と短いため、事故後2月程度でほぼ検出されなくなっており、 γ 線を放出する放射性セシウムによる汚染に主に留意すればよい状況となっている。

課題：食品中の放射性物質のリスク評価として、食品安全委員会の緊急的とりまとめとして、震災直後の食品中の放射性物質の暫定規制値は、放射性ヨウ素に対しては甲状腺等価線量で年間50mSv（ミリシーベルト）、放射性セシウム、ウラン、プルトニウム、超ウラン核種に対してはそれぞれ実効線量で年間5mSvと設定された。その後、食品安全委員会で、国内外の文献を検証対象として、特に放射性物質の発がん性のリスクや胎児への影響等、ウラン等の暴露状況を踏まえた上での継続したリスク評価が行われた。その結果は、放射線による健康への影響がみいだされるのは、通常的一般生活において受ける放射線量を除いた生涯における追加の累積線量として、おおよそ100mSv以上と判断したというものであった。この評価書を10月に受けて、リスク管理機関である厚生労働省で、平成24年4月をめどに、食品の許容できる線量（介入線量）を年間1mSvに引き下げるとする、新しい規制値設定のための基本的考え方が示された。なお、この年間1mSvという食品由来の介入線量は、Codex委員会という国際機関が指標とする値と同じ値であった。次にこの被曝線量を超えないように各食品に許容しうる放射性物質の残存量（基準値）を設ける作業が行われた。

具体的な基準値としては、食品の区分を、摂取量が多い「飲料水」、乳幼児など子供により配慮した「乳幼児食品」や「牛乳」、肉や魚、穀類、野菜など全てを含む「一般食品」に分けて、それぞれ10Bq/kg、50Bq/kg、100Bq/kgと決められた。この基準値は、流通する食品の50%および飲料水・乳児用食品・牛乳の100%に基準値の上限濃度の放射性セシウムが含まれていたとしても、小児を含むどの年代の男女においても、1年間に摂取する食品からの被曝線量は1mSvを下回る計算となり、大きく安全を見積もって設定されている。この大きく安全側においた日本の食品中の放射性物質の基準値は、他の国と比較しても非常に厳しい規制値となっている。例えば、介入線量が同じ年間1mSvであるCodex委員会やヨーロッパ共同体（EU）では、どちらも汚染食品10%と見込んでいることから、規制値は飲料水や牛乳・乳製品が1,000Bq/kg、野菜や穀類、肉類ではそれぞれ1,000および1,250Bq/kgになっている。

論点：放射性セシウムによる食品の汚染は、事故後3年がたち、汚染の程度は大きく下がってきており、ごく一部、キノコなどの食品で、まだ基準値より高いものがみられる程度である。また、震災後、個別食品の検査に加えて、一日に食する食品をトータルとしてとらえ、全体としてどの程度の汚染があるのかのマーケットバスケット方式によるトータルダイエット（TD）調査も、年に2回の頻度で厚生労働省でも行われている。平成25年3月の調査において、すべての地域において平成24年4月に制定された現行基準値の設定根拠となった年間上限線量1 mSv/yearの1/100以下と十分低くなっていることが確認されている。

対応：⁴⁰Kなど自然放射性物質の摂取による日本人の年間実効線量が³0.4mSv程度とされており、原発事故による影響は限りなく低いものと考えられる。なお、今後も、長期にわたり、キノコ等放射性セシウムの含量の高いことが予想される個別食品並びにTD方式によるモニタリングの実施をあわせて行うことが重要であると思われる。

項目：食品中の残留農薬

背景：我が国では、平成18年5月に、すべての農薬と食品の組み合わせを対象とした農薬等（動物用医薬品及び飼料添加物を含む）のポジティブリスト制がスタートし、残留農薬に網羅的に規制の網がかけられた。改正食品衛生法には、最大残留基準（MRL、ppm）の定められた約800種の農薬等（暫定基準値設定農薬等も含む）がMRLを超えて残留する食品の流通の禁止、残留基準が定められていない農薬等について一律基準（0.01ppm）を超えて農薬等が残留する食品の流通禁止、ヒトの健康を損なうおそれのないと告示された物質（対象外物質65種）のポジティブリスト制度からの除外が規程されている。

課題：ADIの決められていない農薬の安全性の確保は、リスク分析の考え方にに基づき、まずリスク評価機関である食品安全委員会が食品健康影響評価（リスク評価）を実施してADI（一日許容摂取量、mg/kg体重/day）を設定するところから始まる。なお、ADIは、現時点で最高の科学水準にてらして、ヒトが食品中に含まれる農薬を一生にわたって毎日摂取しても危険がないと推定される一日当たりの摂取量と定義され、評価する時までには得られたさまざまな動物実験による毒性学的資料に基づいて安全係数を考慮して設定される。次いで、このADIに基づいて厚生労働省が、通常の一日の食事による暴露（各食品からの一日摂取量の積算）が、ADIの80%を超えないように各食品のMRLを設定する（リスク管理）。農薬のMRLは、対象農産物の内部または表面に残存が許容された最大濃度と規定され、MRLを超えて農薬を含有する農産物は国内流通及び輸入が禁止される。また、食品安全委員会がADIを設定できないと判断した場合は、MRLは検出限界のレベルで不検出（No detection：ND）として設定される。なお、MRLの設定の際には、国際規制と整合させるため、重大な問題がない限りできるだけCodexの基準（FAO/WHO合同国際食品規格委員会が設定する基準）を受け入れている。なお、今後のMRLの設定に関し、食品ごとに摂取量を積み上げてADIの80%以下になるように設定するという慢性曝露評価ばかりでなく、個別の食品ごとに短期摂取量を推定しARfD（急性参照用量：ヒトがある物質を24時間又はそれより短時間経口摂取した場合に健康に悪影響を示さないと推定される一日当たりの摂取量）を超えない値を設定するという急性曝露評価の導入が考えられている。

論点：農薬のMRLが設定されると分析法が必要となる。ポジティブリスト制の導入で、多くの農薬に対応した試験法の開発が進められてきている。なお、すべての農薬に個別試験法が求められるのではなく、一斉試験法での分析が難しい場合に個別試験法の開発が求められる。

対応：上記のように、基準値の設定された農薬等に関しては、分析法が示されるのが一般的となっており、個別試験法に加えて一斉試験法も示されてきている。なお、動物医

薬品のようにいくつかの食品（動物臓器やはちみつ等）において、分析のむずかしい例も報告されており、情報の交換や経験の蓄積が重要と思われる。さらに、一斉試験法への新しい機器分析試験の導入、また、構造の近いものを同時に検出するグループ試験法の開発も進められている。

項目：食物アレルギー表示の閾値の設定

背景：食物アレルギーを起こす食品の頻度順は、全国調査をまとめた厚生労働省科学研究報告によると、卵（鶏卵）（40%）、牛乳・乳製品（18%）、小麦（9%）、いくら（5%）、落花生（4%）、えび（3%）、そば（3%）、キウイフルーツ（2%）となっている。上位3品目は三大アレルギー原因食品（卵、牛乳、小麦）と呼ばれ、全体の60%以上をしめている。特定原材料等の表示制度は2001年度から開始された。2014年現在では上位品目を含む7品目（卵、牛乳、小麦、そば、落花生、えび、かに）については省令で特定原材料と定められ、アレルギー危害回避の目的で、全ての流通段階での表示が義務付けられた。また、特定原材料に準ずる20品目（あわび、いか、いくら、オレンジ、カシューナッツ、牛肉、くるみ、ごま、さけ、さば、大豆、キウイフルーツ、鶏肉、バナナ、豚肉、まつたけ、もも、やまいも、りんご、ゼラチン）については表示が推奨されている。

課題：2001年の特定原材料の表示義務化が決まった際に、行政、医療従事者、研究者、産業界代表、患者代表から構成されるアレルギー表示検討会が設立された。アレルギー表示検討会では、表示を必要とする特定原材料の混入レベルをどうするかが重要な問題であった。特定原材料表示のための混入レベルの“ゼロ”規制は、食品の製造工場内で設備を共有しているのが一般的であることや、製造ラインを洗浄したとしても、どの程度まで洗浄すればよいかという問題点が発生し、事実上不可能であると考えられた。そのため、アレルギー表示検討会の医療従事者により、アレルギー発症のリスクの見地から考えて、表示を必要とする“閾値”が検討された。

論点：アレルギー表示検討会の最終報告において、アレルギー症状を誘発する抗原量に関して、総タンパク量として一般的にはmg/mL濃度レベルでは確実に誘発するというが、 $\mu\text{g/mL}$ 濃度レベルではアレルギーの誘発には個人差があり、ng/mL濃度レベルではほぼ誘発しないであろうと判断された。これらのことから、特定原材料等の総タンパク質量として数 $\mu\text{g/g}$ 含有レベル又は数 $\mu\text{g/mL}$ 濃度レベル以上含有する食品には表示が必要であり、同様に数 $\mu\text{g/g}$ 含有レベル又は数 $\mu\text{g/mL}$ 濃度レベルに満たない場合は、必ずしも表示は必要としないとされた。以上の結果より、表示の必要性を判断する上で、数 $\mu\text{g/g}$ 含有レベル又は数 $\mu\text{g/mL}$ 濃度レベル以下まで検出可能な検出法が不可欠とされた。これがいわゆる“微量の定義”である。この報告を受け、検知法を開発する特定原材料検出法検討会では、表示をする必要があるかを判断するためには、上記のレベルまで特定原材料タンパク質を十分に“定量”できる検出法を確立することが必要であると考えられた。

しかしながら、生産者の管理側からの視点では、特定原材料検出法の検出感度が重要になってくる。特定原材料タンパク質や遺伝子を測定する手法としては、酵素免疫測定

法 (ELISA法)、PCR法、動物抗体を用いたイムノクロマト法 (ラテラルフロー法)、ウェスタンブロット法等が主な手法となっている。最も迅速に測定する手段としては、ELISA法かラテラルフロー法であると考えられた。検討の結果、ELISA法の検出限界が100ng/g～500ng/gであったが (図1)、この周辺の値で表示の閾値を定めるのは、分析機関間での判定結果のばらつきが大きく、閾値として設定するのは非常に困難を有する。そのため、検出限界の50倍～100倍の値であれば、各機関が再現性よく検出できると判断された (図1)。また他のウェスタンブロット法、PCR法、テラルフロー法の検出限界が、タンパク質レベルで約 5 $\mu\text{g/g}$ 食品重量と判断された。

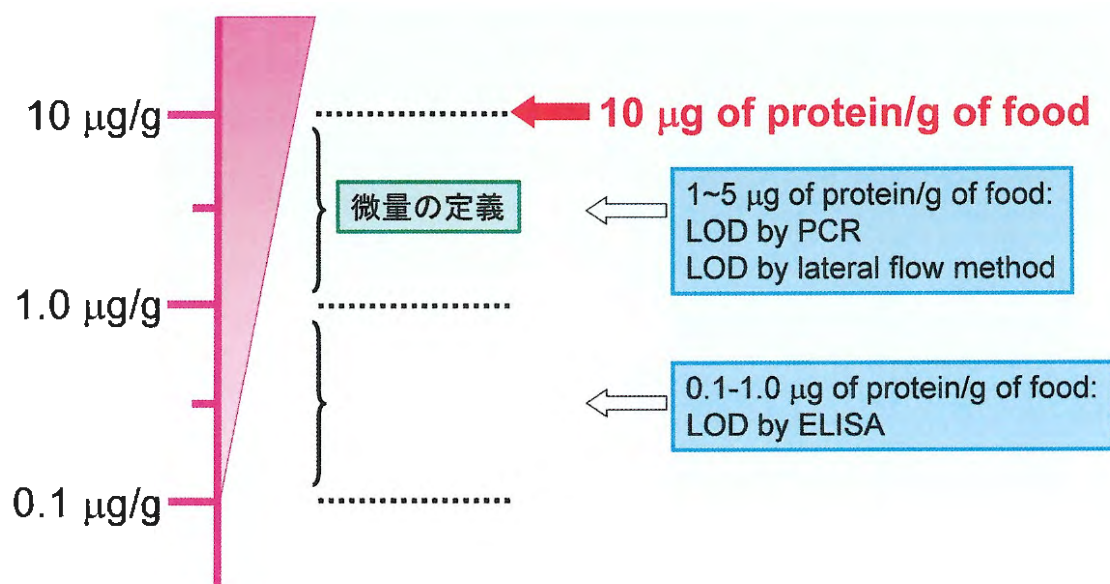


図1 日本のアレルギー表示の閾値の考え方

対応：特定原材料検出法検討会による科学的検証結果と、表示検討会で決めた“微量の定義”とを鑑みて、行政による表示監視のための、特定原材料検出法 (ELISA法) による測定結果により判断される表示の閾値を10 $\mu\text{g/g}$ 又は10 $\mu\text{g/mL}$ とした。

検証：アレルギー表示の閾値を国で規制している国は日本とスイスのみである。我が国では2001年のアレルギー表示制度開始から13年間を経過したが、アレルギー表示の閾値を示したことにより、地方自治体において検知法による表示の監視体制も整えることができた。アレルギー表示開始当初は、製品回収等が多発し混乱はあったが、徐々に産業界における管理体制が整備され、食品表示制度も定着してきた。現在まで表示ミスによる重篤なアレルギー発生事故は報告されていない。またアレルゲン解析および検知法に関する研究は目覚ましい進歩を遂げてきた。日本のアレルギー表示制度は、国際的に高く評価されている。

項目：遺伝子組換え食品の表示閾値の設定

背景：遺伝子組換え作物とは、バイオテクノロジー技術を応用した農産物の一種であり、ある生物の遺伝子を人為的な方法によって別の生物に入れる遺伝子組換え技術によって作られた農産物をいう。現在、種子植物に限って商品化されている。英語では「Genetically Modified Organisms：GMO」と呼ばれており、遺伝子組換え作物（GM作物）及びそれを用いた加工食品を、総称して遺伝子組換え食品（GM食品）という。

2001年から日本では食品衛生法により、GM食品の安全性審査が義務付けられている、安全性審査が終了したGM食品に関しては、「遺伝子組換え食品」あるいは「不分別遺伝子組換え食品」の表示が義務付けられた。GM食品の表示義務化において、分別流通管理制度により、アメリカの農場から日本のサイロ（米・小麦・とうもろこし・大豆等の農産物、家畜の飼料を蔵置・収蔵する倉庫、容器等のこと）まで、非遺伝子組換え作物を分別して輸入をすることを開始した。

課題：経路においてサイロやタンカーにおいて混入は避けられないことから（写真）、非意図的混入の目安としての値を設定する必要性が生じた。この目安値が「遺伝子組換え不分別」か「非遺伝子組換え作物」の表示の閾値になった。



論点：そのため、国立医薬品食品衛生研究所において、分別流通管理制度により適切に輸入したトウモロコシ50検体の非意図的混入の測定をしたところ、混入の最大値が4.6%の値であった。この結果、分別流通管理制度が適切に行われていれば、5%は超えることはないと考えられた。

対応：日本では輸入に際して分別生産流通管理により、非GM食品を確保しているが、非意図的な混入があることを考慮し、食品衛生法の届出義務における分別GM食品混入の目安は重量割合（粒割合）で5%以下と考えている。非意図的混入の目安値を5%として、5%以内であれば、「遺伝子組換え不分別」の表示は不要であり、「非遺伝子組換え作物」

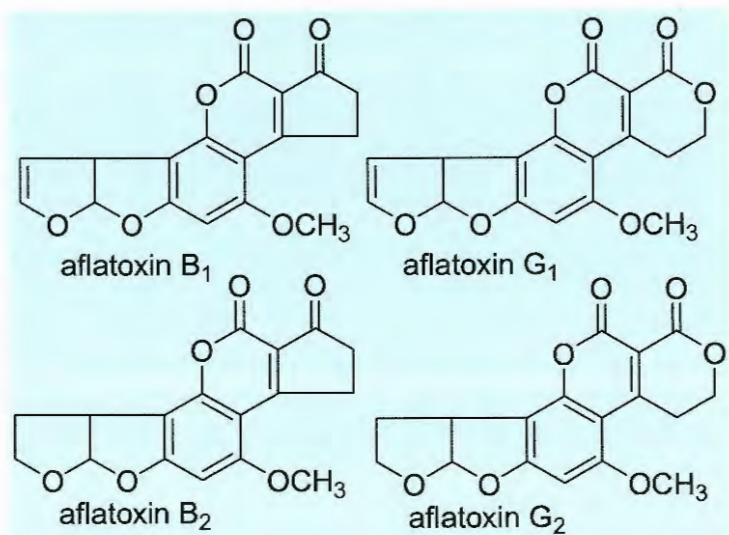
として表示しても構わない（任意表示）とした経緯がある。我が国では輸入に際して分別生産流通管理により、非GM食品を確保しているが、非意図的な混入があることを考慮し、食品衛生法の届出義務における分別GM食品混入の目安は重量割合（粒割合）で5%以下と考えている。

検証：表示制度開始当初（2001年）は、非意図的混入の目安値を5%に関してヨーロッパの0.9%、韓国の3%に比べて、日本は高いのではないかとの議論があった。ヨーロッパ及び韓国は行政的に決めた値だが、日本は上記のように科学的なデータに基づき決定した値である。そのため、いままで大豆・トウモロコシの輸入検査では大きな混乱が起こってはいない。

項目：アフラトキシンの基準値設定

背景：菌類の一種であるかびは、周囲から栄養分を取り込んで生育していく中で、さまざまな物質を作り出す。食品や医薬品の製造に役立つものも多いが、一部のかびは有害な化学物質（天然毒素）を産生する。これは「かび毒」とよばれ、例として、アフラトキシン類、パツリン、デオキシニバレノール、ニバレノール、オクラトキシンなどがある。一般に、かび毒は熱に強く、加工・調理をしても毒性がほとんど低減しないため、農産物の生産、乾燥、貯蔵などの段階で、かびの増殖やかび毒の発生を防止することが重要と考えられている。そのため、特に毒性が高く、汚染度も高いとされるアフラトキシンB 1（AFB1）をはじめ、アフラトキシンB 2（AFB2）、アフラトキシンG 1（AFG1）、アフラトキシンG 2（AFG2）の4種類を対象に内閣府食品安全委員会でリスク評価を行った。なお「総アフラトキシン」とは、これら4種類を合わせたものをいう。

課題：2011年まで、日本の食品衛生法ではAFB1は「検出されてはいけない（検出限界10 μ g/kg）」と規制されているが、世界的にはコーデックス委員会で総アフラトキシンの最大基準値が設定されるなど、他のアフラトキシン類についても規制する動きがあった。さらに日本では「落花生でAFB1、AFB2、AFG1、AFG2の複合汚染が増加している」「流通する落花生でAFB1よりAFG1の汚染濃度が高い場合がある」「日本は木の実の輸入国である」などの



実情もあることから、現在の規制に加えて、今後、落花生および木の実（アーモンド、ヘーゼルナッツ、ピスタチオ）について、コーデックス規格と同様に総アフラトキシンの規格基準の設定を検討することが厚生労働省において決定された。この結論を受けて、内閣府食品安全委員会において食品中の総アフラトキシンを対象にリスク評価がなされた。

論点：アフラトキシン類には10種類以上があることが知られているが、その中でもAFB1は、ほとんどの動物種の肝臓に悪影響を与えることがわかっており、肝細胞癌との関連が明らかにされている。このAFB1は現在、食品衛生法の規制の対象となっているが、人の疫学調査からは、特にB型肝炎に感染している人では、AFB1の摂取により、肝細胞癌

が発生するリスクが高くなるとされている。また、動物実験では、遺伝毒性、受精率や妊娠率などの異常、催奇形性、免疫毒性なども認められている。

2004～2006年度の3年間、通年で行った汚染実態調査では、例外的に高い2例を除いた平均汚染濃度は2 µg/kg (ppb) を超えていない。また、2007年の市販ナッツ類の汚染調査では一部から総アフラトキシンが検出されたが、検出濃度は極めて低いレベルであった。日本人のAFB1の摂取量については、上記の汚染実態調査に2005年度の食品の摂取頻度や摂取割合に関する調査による落花生など11品目の食品の摂取量を組み合わせて、確率論的な手法で4つの規制シナリオによって試算した結果、ほぼ最大値の99.9パーセントイル（※1）で、現状の規制（AFB1のみ10 µg/kg）の場合では2.06ng/kg体重/日、最も厳しい基準値（AFB1が4 µg/kgおよび総アフラトキシンが8 µg/kg）を設定した場合で1.88ng/kg体重/日であった。また、いずれのケースでも1 ng/kg体重/日を越える割合は0.2%程度であった。

※1 パーセントイル値：計測値を小さい順に並べた時に、計測値の個数が任意のパーセントの位置にある測定値。たとえば1,000個の測定値における99.9パーセントイルは、小さい方から999番目の測定値となる。

AFB1の肝発がんリスクは、JECFAが提唱した人の疫学調査および動物実験の結果から算出された予測計算式によると、1 ng/kg体重/日を一生摂取した場合、B型肝炎ウイルス抗原（※2）の陽性者で0.3人/10万人/年、健常者で0.01人/10万人/年とされている。

※2 B型肝炎の外殻を構成するタンパク。血液検査でこれが発見された場合、肝臓の中でB型肝炎ウイルスが増殖しており、また、血液の中にウイルスが存在することを意味する。

以上の結果から、以前よりAFB1について「検出されてはならない（検出限界10 µg/kg）」と規制していたことから、落花生や木の実に、総アフラトキシンの規格基準を設定したとしても、AFB1の推定摂取量はほとんどかわらず、発がんリスクにおよぼす影響はほとんどないものと推察される。しかし、アフラトキシンは遺伝毒性発がん物質であり、食品からの摂取は可能な限り低いレベルにすることが重要と判断された。また、輸入落花生でアフラトキシンのGグループの汚染率が近年高くなっている実情を考慮して、内閣府食品安全委員会としては「落花生および木の実について適切に総アフラトキシンの基準値を設定する必要がある」という評価結果に至った。

対応：内閣府食品安全委員会のリスク評価を受けて、厚生労働省薬事・食品衛生審議会において総アフラトキシンの規格基準の設定について、実行可能性や国際的な整合性を考慮して検討が行われた。その結果、アフラトキシン管理のための規制値は、食品衛生法第6条において総アフラトキシンとして全食品を対象に設定された（管理水準10 µg/kg）。この規制値はコーデックス規格で直接消費用の木の実に設定されている値と同じである。

化学物質

項目：水道水源における水質事故への対応

背景：我が国の水道水源の多くは河川水等に依存している。それらの水質は、川や湖の水、地下水など水源によって異なり、浄水場では水質に応じた浄水処理を行っている。浄水処理方法は大きく①急速ろ過、②緩速ろ過、③膜ろ過、④消毒のみの4つに分けられる。水道水は、水道法第4条に基づいて厚生労働省令によって定められた水質基準に適合するものでなければならず、水道事業者等に検査の義務が課されている。水質基準で検査する項目は、人の健康の保護の観点から設定された項目と、生活利用上障害が生ずるおそれの有無の観点から設定された項目がある。水質基準以外にも、水質管理上留意すべき項目を水質管理目標設定項目、毒性評価が定まらない物質や、水道水中での検出実態が明らかでない項目を要検討項目と位置づけ、必要な情報・知見の収集に努めている。

課題：河川上流に大量の化学物質を使用または処理する施設がある場合には、それらから排出された有害物質等の流入によって水質汚染が生じ、浄水処理を行っても水道水質基準値を超える場合、浄水場は取水を停止、給水が停止されるため消費者に多大な影響が出る。平成24年5月には、利根川水系の浄水場で水道水質基準を超過する濃度のホルムアルデヒドが検出され、首都圏の7浄水場で取水停止、千葉県で36万戸、87万人が断水被害するという水質事故が発生した。ホルムアルデヒドは、水道原水中のアミン類等の有機物質（ホルムアルデヒド前駆物質）が浄水過程で塩素あるいはオゾン等の消毒剤と反応することにより生成することが知られている。本水質汚染事故では河川水にホルムアルデヒドが検出されなかったことから、河川水に流入した何らかのホルムアルデヒドの前駆物質が浄水過程でホルムアルデヒドを生成したと考えられた。国立医薬品食品衛生研究所による分析の結果、河川水にはヘキサメチレンテトラミンが含まれていることが明らかになった。試料中のヘキサメチレンテトラミンが分解して生成する理論上のホルムアルデヒド生成量は、実際に検出されたホルムアルデヒド量とよく相関することも示された。以上のことから、利根川水系の浄水場における水質汚染事故は、河川に流入したヘキサメチレンテトラミンが浄水過程でホルムアルデヒドを生成したことが原因であると結論された。

これを受けて平成25年3月、「水道水源における水質事故への対応の強化について」（健水発0328第1号厚生労働省健康局水道課長通知）により、水質事故発生時に備えた体制整備、水源のリスク把握、水源の監視体制の強化、高度浄水処理施設等の整備等により、水質事故への対応能力の向上を図るよう指示された。

論点：水道水は飲用のみならず、炊事、洗濯、風呂、水洗便所等に使用されるものであり、利用者の利便性の確保に加え、都市機能や公衆衛生の維持に不可欠なものである。水道法では、水道事業者は、当該水道によって水の供給を受ける者の給水装置の構造及び材質が、政令で定める基準に適合していないときは、供給規程の定めるところにより、その者の給水契約の申込を拒み、又はその者が給水装置をその基準に適合させるまでの間その者に対する給水を停止することができる。としている。これに基づき平成24年5月の水質事故では、ホルムアルデヒド濃度が水質基準を超過したため給水停止とされたが、ホルムアルデヒドの水質基準は長期的な影響を考慮し、かつ十分な安全係数をかけて設定されているもので、早急に健康影響が出るわけではない。そのため突発的な水質事故等により水質異常が生じた場合の対応については、断水による影響も考慮し、摂取制限等の対応を行いつつ給水を継続することについて選択肢として適切に判断できるような考え方もある。この考え方について水道関係団体や水道利用者に対するヒアリングがされているが、否定的な意見も多い。

対応：このような事故の再発防止のためには、ヘキサメチルテトラミンと同様に浄水処理で水道基準項目の物質を生成する化学物質の流入を防止する対策が重要である。通常の水質処理では対応が困難な化学物質を明らかにし、これらの物質を水道水源で排出する可能性のある事業者に対し、化学物質の情報を提供しリスクの周知をする。水道に危害を及ぼすおそれがある物質について、該当する項目の抽出、物性等の情報の収集整理が行われている。今回の事故で高度浄水処理施設が整備された浄水場ではヘキサメチレンテトラミンが分解しホルムアルデヒドの基準値超過は起こらなかった。これを受けて、いくつかの浄水場では高度浄水処理施設の整備が進んでいる。

項目：亜硝酸態窒素に係る水質基準の改定における考え方

背景：水道の水質基準については、水道法第4条に基づく省令により、項目とその基準値が定められている。水道水質基準では、亜硝酸態窒素および硝酸態窒素の合計量が10mg/L以下と定められてきた。亜硝酸態窒素は自然界に広く存在する有機態窒素が水中や土壌中の好気性細菌によって分解されたものである。硝酸態窒素も種々の窒素化合物から生成、自然界では亜硝酸態窒素よりも高濃度で存在し、水の富栄養化の原因とされる。硝酸態窒素の一部は体内の微生物によって亜硝酸態窒素となり、消化器官内でアミンと反応して発がん性が疑われるニトロソアミンを生成する。亜硝酸態窒素については、最近きわめて低い濃度で幼児にメトヘモグロビン血症を起こす影響があることがわかり、硝酸態窒素との合計量とは別に単独で評価値を定めることが適切とされた。平成24年食品安全委員会による食品健康影響評価の結果、「亜硝酸性窒素の耐容一日摂取量を15 µg/kg体重/日とする。」と通知された。

課題：亜硝酸態窒素単独の安全性評価は、平成15年度の亜硝酸態窒素の水質基準値見直しにおいては、参考となるWHO飲料水ガイドラインの値がヒトへの影響およびヒトの感受性についての不確実性があるため暫定値とされていたことから、国内の評価値も暫定値とし、水道管理目標設定項目とされていた。平成24年の食品安全委員会による食品健康影響評価では、亜硝酸態窒素の発がん性を定量的に評価するにはさらに知見が必要であるとし、非発がん毒性は、Tilら（1988）によるWistarラットの亜急性毒性試験（13週間飲水投与試験）における副腎皮質球状帯の肥大を生じさせた濃度から評価された。亜硝酸態窒素の無作用量（NOAEL）は1.47mg/kg体重/日で、許容摂取量（TDI）は15 µg/kg体重/日（安全係数=100）と計算された。これまでの方法でこの評価結果を水道水質基準に反映させた。体重50kgのヒトが1日2L摂取すると仮定し、水道水の寄与率を10%として計算すると、水道水質に係る評価値は0.04mg/Lと算定された。

この評価値に照らして亜硝酸態窒素に係る最近の検出状況を評価すると、浄水（給水栓水）における評価値超過は、平成19年度に2地点、平成20年度に1地点あり、水質管理目標設定項目から水質基準項目への分類要件、浄水において評価値の1/10を超えて検出され、又は検出されるおそれの高い項目、に該当することが判明した。本評価結果より、亜硝酸態窒素については単独での水道水質基準項目として基準値を0.04mg/Lに強化することになった。

論点：水道水については水質基準項目及び水質管理目標設定項目等の規制により水質と安全性が確保されている。化学物質の使用状況等に応じて水道水から検出される濃度や頻度は変化するものであり、先の亜硝酸態窒素のようにリスク評価結果の変更のほか、水質検査結果に基づいて、その時点で比較的高濃度かつ高頻度で検出される物質を基準

項目や水質管理目標設定項目とする、もしくは規制値を変更するよう定期的な見直しが行われるべきである。第8回厚生労働省審議会生活環境水道部会（平成22年2月2日）では、水質基準項目及び水質管理目標設定項目の分類に関する考え方が示された。新しい評価値を基に全国の浄水の検出状況を見ると、亜硝酸態窒素は水質基準項目に該当した。水質基準項目や水質管理目標設定項目の分類見直しには定期的な水質検査の結果が必要であり、正確な結果を示す検査法の開発や精度管理が重要である。検査法だけでなく検査機関の技術も影響するものであり、検査体制の確認として水道水検査法に関する妥当性評価ガイドラインが通知され、検査機関での妥当性評価が実施されている。

対応：亜硝酸態窒素の検査法に関しては基準値の強化により低濃度まで定量できる感度と精度が求められるようになったが、現行のイオンクロマトグラフによる硝酸態窒素と同時分析法で問題ないことが確認された。亜硝酸態窒素の新基準値をもとに平成24年の調査結果をみると、基準値を超える地点はないが基準値の対10%値を超える地点は2%程度と基準値を達成できない浄水場が多数存在してしまうような問題はなく、リスク管理としても妥当な基準値設定であった。

項目：乳幼児が誤飲する可能性のある合成樹脂製品および金属アクセサリー中の有害金属

背景：合成樹脂製品には、安定剤及び着色剤として有害な重金属化合物が使用されることがあり、これらの製品を誤飲した場合の健康被害が懸念される。ISO 8124-3: Safety of toys- Part 3: Migration of certain elementsでは、6歳以下の幼児用玩具からの鉛やカドミウムなどの有害元素の溶出限度量を規制し、玩具材料別に試料の作成方法や溶出方法を定めている。わが国では食品衛生法に基づく「食品、添加物等の規格基準」の「おもちゃ又はその原材料の規格」で乳幼児玩具等の鉛等の規格が設定されており、飲み込むおそれがある金属製アクセサリーからの鉛の溶出量は90 µg/g以下でなければならないとしている。米国消費者製品安全委員会（CPSC）は鉛を含有するアクセサリーを誤飲した子供に健康被害が生じた事例を受け、鉛の含有量および溶出試験方法を規定している。

課題：ISO 8124-3では、有害元素としてアンチモン、ヒ素、バリウム、カドミウム、クロム、鉛、水銀及びセレンの8元素をあげている。幼児用玩具に該当しなくとも乳幼児が誤飲する可能性のある合成樹脂製家庭用品や金属アクセサリーについては、これらの有害元素に係る規制はない。乳幼児が誤飲する可能性のある合成樹脂製家庭用品について、ISO 8124-3に従い、有害8元素の溶出試験が行われた。135製品中、ISO規格限度値（アンチモン60mg/kg、ヒ素25mg/kg、バリウム1000mg/kg、カドミウム75mg/kg、クロム60mg/kg、鉛90mg/kg、水銀60mg/kg及びセレン500mg/kg）を超えた製品は、鉛に関して2製品（アクリル樹脂製）あった。また、ポリ塩化ビニル製の1製品はクロム及び鉛の2元素の、3製品は鉛の溶出量が限度値の1/10を超えていた。これらの製品はおもちゃ等の範疇ではないが幼児が誤飲する可能性が高く、安全性に問題があると考えられた。

金属製アクセサリー類等の鉛溶出量を規定するISO規格とCPSC指針は、溶出試験方法及び規格・規制値が異なるため、両者を単純に比較することはできない。そこで、玩具に該当しない金属製品について、それぞれの規格及び指針に基づく溶出試験が実施された。ISO法における鉛溶出量は、CPSC法における鉛溶出量より少なくCPSC法に比べて鉛の溶出力が弱いことが明らかになった。検討した試料はISO規格及びCPSC指針の対象外であったが、ISO規格及びCPSC指針に準じて判定すると、16試料中7試料がISO規格に不適、14試料がCPSC指針に不適であった。

論点：ISO規格とCPSC指針はどちらも小児の誤飲による健康被害の防止を目的とし、製品を飲み込んで胃内に一定時間存在することを模擬した条件としている。0.07mol/L塩酸を用いて37℃で溶出する点は同じであるが、その液量や時間など浸漬条件が異なる。また規制値も異なるため、用いた規格試験法で適否が分かれる。成人の1日当たりの胃液の分泌量が1500～2500mLとされており、これから子供の胃液量を考えて溶出試験に用いる

液量を決定する必要がある。ISO規格は、EU指令に基づき1日当たりの鉛の許容摂取量を0.7 μ gを用い、玩具材料の1日平均摂取量を8mgと仮定して溶出限度値を90mg/kgとしている。一方CPSCは、子供の知能発育状況と血中鉛濃度との関係から、長期にわたって1日当たり15 μ gを超えることのないように、短期には175 μ gを超える摂取をしないように勧告している。このことがISO規格とCPSC指針の差になっている。

対応：金属製アクセサリ等の金属製品を小児が誤飲したときの健康被害を防止するためには、小児の胃液との接触状況を鑑みた鉛等有害金属の溶出性を模擬する試験法の標準化と規制が望まれる。

項目：PCBを含有する有機顔料を使用する化粧品等のリスク評価

背景：平成23年1月に染料・有機顔料製造者生態学毒性学協会（ETAD）から、ある種の有機顔料の製造工程において非意図的にポリ塩化ビフェニル（PCB）が生成されうるとの報告が公表された。これを受けた製造輸入事業者の調査により、国際条約（残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約（POPs条約））において流通させるべきではないとされている濃度0.005%（50ppm）を超えてPCBを含有する有機顔料があることがわかった。緊急的に基準値を超える有機顔料の回収を行い、製造・輸入及び出荷を停止し、廃棄までの間、適切に保管するようにされた。

課題：本有機顔料が製品に使用された場合には、顔料段階のPCB濃度が低減されるものの、最大濃度1,500ppmのPCBを含有する有機顔料が24社300超の品目の化粧品等の原料として使用されていたことがわかった。既にこれらの製品は市場に出され、消費者が使用している実態であり、それらを使用したときのリスク評価が行われた。リスク評価の方法は、各製品について使用方法に応じた曝露シナリオを想定し、下記のようにPCBの推定一日最大曝露量（ $\mu\text{g}/\text{日}$ ）が求められた。

推定一日最大PCB曝露量 = （製品中PCB濃度 × 一日最大使用量 × 体内移行率） × 使用頻度「経路ごとに積算」

化粧品の曝露経路の多くは経皮曝露であるが、一部の製品種（口紅、スプレー等）は経口及び吸入曝露も考慮された。一日最大使用量は製品を参照、不明な場合は聞き取り及び文献調査から得られた。使用量のうち体内に取り込まれる量については欧州消費者安全科学委員会（SCCS）の報告書より求め、生物学的利用率は1として体内移行率を計算された。使用頻度についても文献調査によった。毎日使用する場合を1、そうでない場合は週当たりの使用回数を7で割って1日当たりに換算された。

算定された推定一日最大曝露量を2つの摂取指標値、①暫定一日摂取許容量（体重あたり5 μg （体重50kgとして250 μg ）：昭和47年に食品中に残留するPCBについて暫定的に設定。②WHO評価書の一日常容摂取量（体重当たり0.02 μg （体重50kgとして1 μg ））と比較して安全域の大きさが求められた。その結果、暫定一日摂取許容量に対する各社各種製品すべてのPCB推定一日最大曝露量の安全域は23～120万倍であった。WHO評価書の一日常容摂取量に対する安全域は、ヘア用カラスプレー及びファンデーションを除き、1～4,800倍と、健康リスクは十分に低かった。

論点：安全域が1を下回った製品についても、今回のリスク評価では皮膚からの吸収率を100%とするなど最大限の安全サイドに立ったシナリオを想定したものであり、WHO評

価書の日一耐容摂取量は過度に厳しく見積もられていることから、これらの使用による健康リスクは十分に低いと考えられる。

対応：有機顔料中に副生成するPCBの実態調査は経済産業省主導で行われている。この実態調査の過程で、PCB濃度結果は分析方法によって大きく異なる値が得られる場合があることが判明した。これを受けて適切な分析方法の開発がされ、化成品工業協会や関係省庁と連携し、分析法の検証とこれを用いた再分析がされた。また、顔料だけでなくそれを用いた製品や環境試料への分析、PCB以外にも懸念される化学物質があるか調査が進められている。

平成24年7月には、厚生労働省、経済産業省、環境賞合同の有機顔料中に副生成するPCBの工業技術的・経済的に低減可能なレベルに関する検討会が設置され、それぞれの省から委託を受けた、化学・材料、工学プロセス、毒性、環境および社会経済分析などの分野専門家により、有機顔料に非意図的に副生成するPCBについて、工業技術的・経済的に提言可能なレベル（BATレベル）の中間評価結果が取りまとめられた。

項目：アトピー性皮膚炎への効果をうたう化粧品のステロイド配合に関する検査

背景：化粧品の規制緩和により品目ごとの製造承認制度は廃止され、製造販売事業者は企業の判断と責任で種々の成分を自由に化粧品に配合できるようになっている。一方、旧薬事法化粧品基準では健康影響が危惧される成分を、配合禁止成分および配合制限成分として規定している。化粧品に医薬品を配合することは禁止されており、化粧品の全成分を表示することが義務付けられている。近年アトピー性皮膚炎の患者が増えていると言われているが、ネットを中心に販売されている保湿クリームには、こうした患者をターゲットとするように宣伝しているものがある。これら製品に対する消費者の使用意見の中には化粧品では考えられないような即効性や効果についての記載があり、医薬品のステロイドの配合が疑われる。

国は毎年、医薬品、医薬部外品及び化粧品（医薬品等）の製造業者及び製造販売業者等に対する医薬品等の一斉監視指導を実施している。国内市場に販売されている医薬品等の安全性と品質確保を目的に、各都道府県の対象業者が出荷し得る状態で保管されている検体を収去し検査が行われている。

課題：旧薬事法によると、化粧品とは、人の身体を清潔にし、美化し、魅力を増し、容貌を変え、又は皮膚若しくは毛髪を健やかに保つために、身体に塗擦、散布その他これらに類似する方法で使用されることが目的とされている物で、人体に対する作用が緩和なもの、とされている。近年化粧品の範疇を超える効果をうかがわせる製品が増加している状況にあり、アトピー性皮膚炎への効果を標榜する化粧品について、ステロイドの配合の有無が検査された。その結果、収去した化粧用クリームのうち1品にステロイドであるプロピオン酸クロバタゾールの配合がHPLC及びTLCを用いた検査で確認され、厚生労働省に報告された。化粧品基準に違反していることが判明した製品については、医薬品医療機器総合機構のホームページに医薬品等の回収に関する情報として製品名、製造業者、回収理由、危惧される具体的な健康被害等が公表され、本化粧品については回収が実施された。

論点：このようなステロイド配合クリームの違反事例は、過去にもいくつかの試験研究所での検査で報告されている。ステロイドとして、プロピオン酸クロバタゾールの他、吉草酸ベタメタゾン等も確認されている。そうした化粧品は製造業者が意図的に機能を高めるため意図的にステロイドを配合した例もあるが、国外製造している製品に違反成分が配合されて製造されていることを知らずに輸入販売した例もある。

化粧品基準で規定されている成分は多くあるが、市販化粧品の外部機関による品質検査は常態的には行われていない。一斉監視指導はそうした検査の1つであるが定められた成分のみであり、国民の化粧品による健康被害を防止する行政施策として十分とはい

えない。

対応：医薬品医療機器総合機構による医薬品等の回収に関する情報には、外部機関による検査で判明した製品だけでなく、企業自身による製品検査の結果、対処が必要とされた製品についても掲載されている。化粧品に関しては製造業者による品質管理と安全性が確保されるものであり、製造販売業者はその責任を有することを自覚する必要がある。企業には健康被害を生じる可能性がある製品について報告義務がある。近年ある種の医薬部外品成分が原因と考えられる健康被害事故が発生した。被害を受けた患者数は多数にのぼり、この拡大の原因は本成分の副作用の情報提供の遅れも1つではないかとされている。こうした事故の再発防止のためには、成分の承認審査のあり方を見直すことも必要であるが、製造販売後の調査や副作用報告制度の強化等が有益とする報告が、大学、研究機関、業界、行政関係者および臨床医から構成された研究班から提出されている。

項目：大型家具からの揮発性有機化合物の放散

背景：シックハウス症候群などの健康被害の増加に伴って、室内空気中の化学物質に対して関心が高まっている。これまでにホルムアルデヒド、トルエン及びキシレン等13物質について室内濃度指針値が策定され、建材に関しては、建築基準法の改正によって放散化学物質の低減化策が講じられている。一方、多種多様な化学物質が使用されている家庭用品は、室内空気の汚染源としての可能性が指摘されているが、それらの製品から放散される化学物質の室内空気への負荷については情報が限られている。

課題：ダイニングテーブル、タンス及びソファ計9製品を対象として、大形チャンバー法による放散試験が実施され、アルデヒド類及び揮発性有機化合物の放散量が評価された。ホルムアルデヒドに関しては、気中濃度増分予測値が室内濃度指針値（ $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）を超えた製品が存在したが、アセトアルデヒドについてはいずれの製品群でも指針値（ $48 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）を超えるものは存在しなかった。総揮発性有機化合物（TVOC）については5製品で気中濃度増分予測値が $400 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）を超過し、それ以外の製品についても予測値は全て暫定目標値の50%を超えていた。この他、比較的放散速度の高い化合物として可塑剤TX1B、酢酸ブチル、溶剤として用いられるシクロヘキサン等が検出された。

論点：TVOCの放散が最も高く認められた製品は「ホルムアルデヒド対策」に加えて「有機溶剤対策」、「VOC対策」と表示されており、品質表示の適切性が疑問視された。検出されたグリコールエーテル類は塗料や印刷インキ等の溶剤、界面活性剤、化粧品原料等として多用されているが、動物実験において多量摂取による生殖毒性や中枢神経系に対する影響も報告されており、室内環境中での暴露実態の把握が重要である。

対応：大形チャンバー法による放散試験は特殊な施設が必要で、かつ多数の検体を試験するには長時間かかる。そこで、小形チャンバー法による放散試験も実施し、小形チャンバー法で実際の大型家具からの放散化学物質及び放散速度を予測出来るか否か評価した。その結果、小形チャンバー法による放散速度の予測値は大形チャンバーによる測定値より小さかった。小形チャンバー法は、シックハウス対策のために建材等からの化学物質の放散量を測定する方法として規格化された方法である。したがって小形チャンバー法は、平面箇所での測定しかできず、複数の素材及び接着・施工剤から構成される家庭用品については、化学物質の放散源部分を想定し複数の箇所を測定する必要がある、費用対効果の観点からも制限が多い。今後、大型家具をはじめとする様々な家庭用品からの放散化学物質並びにその放散速度を評価するための簡便かつ迅速な方法を確立する必要がある。

第2部

アドバンスト教育としてのレギュラトリーサイエンス

レギュラトリーサイエンスに関する参加型アドバンスド教育として、ケース・スタディ学習法あるいはケース・メソッド学手法を提案する。いずれの場合も、学生のグループに対してある課題に対して一定の情報が与えられ、その課題に対してどう対処すべきかを話し合う。学生は、意見を述べるにあたって、そう考えた根拠を示すことが求められる。そのために与えられた情報に加えて自ら情報を収集することも求められる。なお、ここでは、すでに一定の結論が得られている課題を取上げる場合をケース・スタディ、結論が得られていない課題を取上げる場合をケース・メソッドとして整理した。また、これらとは別に現行の医薬品開発体制の限界を調査し議論する課題をも例示した。

教員は、ファシリテーターとして活発な意見が交わされるよう誘導し、学生が意見を述べた場合にはその根拠を示すよう促す。もし、根拠があいまいな場合にはさらに情報を収集するよう指導する。また、与えられた情報に対する質問に答える必要はなく、一つの結論に誘導することのないようにしなければならない。

なお、第1部で取り上げた事例を、ケース・スタディの課題として取り上げることも有用であろう。

1 ケース・スタディ

課題1 サリドマイドの安全対策

背景

・サリドマイドは有名な薬害事件として医薬品としての承認がなくなった後に、再度2008年に、多発性骨髄腫を適応として承認されている。その際に、医師、薬剤師を限定するとともに患者も登録し、処方量や服用量を厳密に管理する体制がとられている（TERMS：Thalidomide Education and Risk Management System <http://www.fujimoto-pharm.co.jp/jp/iyakuhin/thalido/>）。

・その管理方法について、使用患者からの要望と、サリドマイド被害者からの要望を勘案しながら何回かの改訂が行われている。

・これらの改訂過程を教材にして、妊娠時期に誤って服用するリスクを如何にして排除するか、その体制を医療現場、患者の状況、薬剤師の役割などを基に議論することにより、レギュラトリーサイエンスの「調整」に薬剤師としてどう関与するか実体験する。

課題2 一般用医薬品のインターネット販売

背景

・一般用医薬品のインターネット販売に反対するグループは、2013年1月11日の最高裁判決を踏まえて、1月23日付で、厚生労働大臣に対し、以下の「インターネット販売に関する意見書」を提出した。

【意見の趣旨】 薬事法を改正して明文の規定を設けて、「対面販売の原則」を明記したうえで、一般用医薬品のインターネット販売を原則として禁止するべきである。

【意見の理由】 インターネット販売の規制は、高齢者や障害者、離島居住者などの利便性を損なうとの指摘があるが、これらの方々こそ専門家の関与の元で安全に医薬品を使用することが求められる。

サリドマイドもスモンも一般用医薬品によって起きた薬害であり、現在も、ステイブンス・ジョンソン症候群など一般用医薬品による重篤な被害が発生している。医薬品の副作用被害は、ひとたび発生すれば、被害者の人生を全く異なるものとしてしまうことさえある。「安全性」があってこそその「利便性」なのである。

・2013年2月1日、厚生労働省の担当課は「一般用医薬品のインターネット販売等の新たなルールに関する検討会」の開催について、以下のように述べている。

一般用医薬品のインターネット販売を行う事業者が、第一類・第二類医薬品の郵便等販売（インターネット販売）を行う権利の確認等を求めた裁判について、今般、厚生労働省令で一律に第一類・第二類医薬品の郵便等販売を禁止していることは、薬事法の委任の範囲内と認めることはできないとする旨の最高裁判所の判決が下されました。

このため、従来の規制に代わる一般用医薬品のインターネット販売等についての新たなルール等を検討するための標記検討会を別紙の構成員の参集を求めて開催いたします。

課題3 臨床研究における被験者保護の法令による規制

背景

- ・〇〇大学病院が、厚生労働省への届け出無しでヒト幹細胞を使用した臨床研究を実施したことが2012年1月19日に発覚した。厚生労働省の担当課によると、08年から2011年にかけて同病院で合計17例のヒト脂肪幹細胞を使用した臨床研究が実施された。対象疾患は、皮膚潰瘍や脂肪萎縮症などであった。

- ・厚生労働省が定めた「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」（平成22年厚生労働省告示第380号）では、臨床研究の実施前に厚生労働省に実施計画書などを提出し、厚生労働大臣の意見を聞かなければならないとしている。〇〇大学病院はこの届け出を行っていなかった。厚生労働省の担当課によると、指針に違反しても、法律ではないため罰則を科すなどの強制力は無いという。

- ・2012年1月20日厚生労働省の担当課からの通知

昨今、複数の機関において、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に定めた手続きを経ずにヒト幹細胞を用いた臨床研究が実施されていたことが判明しました。つきましては、患者の安全性の確保と再生医療の適正な実用化のために、必ず同指針を遵守するよう、貴職管内の医療機関、研究機関等に対して、再度同指針の周知及び遵守の要請をお願い致します。

（課題2及び3については、就実大学薬学部西村多美子教授にご提供いただきました。）

2 ケース・メソッド

課題1 インフルエンザワクチンの小児への定期接種化

背景

- ・わが国では、毎年〇万人がインフルエンザにり患し、〇人が死亡している。
 - ・感染症に対する最も有効で、効率的な手段はワクチンの予防接種といわれている。
 - ・有効な抗ウイルス薬が開発されてきているとはいえ、インフルエンザにり患したために仕事を休まなければならないなど、生活への影響は大きい。
 - ・高齢者においては、インフルエンザにり患した場合肺炎を併発したり、持っている基礎疾患を悪化させることが知られているため、定期接種が行われ、費用の一部負担が行われている。
 - ・小児に対するインフルエンザワクチンの効果は、臨床試験の結果から約〇%と報告されている。言い換えれば、インフルエンザワクチンを接種したとしてもインフルエンザにり患するものが〇%いるということである。
 - ・一方、インフルエンザワクチンを接種しなかったとしても全員がインフルエンザにり患するわけではない。感染率は約〇%との報告がある。
 - ・インフルエンザワクチンは約〇%で副反応が知られている。その多くは、接種部位の皮膚の発赤など、軽微なものであるが、まれに重篤な副作用を起こし、死亡に至ることもある。ワクチンを接種するのは健康な子供であることを考えると、親のショックは計り知れない。
 - ・予防接種による死亡に対しては、4300万円の死亡手当が予防接種法に基づき支給される。
 - ・予防接種はある一定の接種率がないと感染予防としては十分ではないと言われている。
- そのためかつては、予防接種を受けないものに対する罰則を設け接種率を確保した時代もあったが、現在は努力義務となっている。

課題2 ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンの定期接種再開

背景

- ・ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチン接種は、広範な疼痛または運動障害などにより厚生労働省（厚労省）から接種勧奨の一時中止勧告が出され、現在も継続している。
 - ・HPVワクチンの製造販売企業のコメント（平成26年1月）
- 1月20日の平成25年度第7回厚生労働省厚生科学審議会予防接種・ワクチン分副反応検討部会、平成25年度第8回厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会では、

前回の審議を踏まえ、HPVワクチン接種後に広範な疼痛または運動障害を来した症例中心に論点整理がなされました。検討部会はその結果を受けて報告書まとめることとなり、積極的な接種勧奨の再開是非については、引き続き検討（継続審議）することされました。当社は、日本の女性が世界各国と同様のHPVワクチン接種環境を一刻も早く享受できるよう、同ワクチン接種の積極的勧奨速やかな再開を期待しております。

・予防接種の積極的勧奨の再開に反対するグループは、平成26年2月24日に以下の意見書を厚労省に提出した。

我々は2014年1月20日に行われた厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会が、HPVワクチン（子宮頸がんワクチン）の接種後に起きている全身の痛みや運動障害などの症例について、いずれも“心身の反応”であるという方向で結論をまとめようとしていることについて、恣意的で非科学的であるとして、本日（2014年2月24日）意見書を厚生労働大臣、および検討部会に対して提出しました。

従来から我々が主張しているとおり、このHPVワクチンには、実際に接種によって子宮がんの発生を防いだという医学的エビデンスはなく、さまざまな副作用リスクと比較衡量するための「接種による利益」が明確ではありませんので、定期接種として全国の対象年齢の少女全員に接種を勧奨するだけの根拠が不足しています。予防接種法の趣旨から考えても、定期接種は中止すべきだと考えます。

・平成26年7月4日 「厚生労働省厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会」における発言（一部）

○本年3月12日にWHO（世界保健機関）のワクチンの安全性に関する専門委員会からHPVワクチンの安全性に関する声明が出されている。HPVワクチンは接種時の疼痛が強いことが知られている。その結果、疼痛に関する訴えが頻繁に見られており、場合によっては、その他の非特異的訴えを引き起こす可能性もあるとされている。

○有効性と安全性の比較考量では、有効性がまさると断言する。

○生物学的実証や疫学的実証がなく信頼性に乏しい意見や報告に基づき、HPVワクチンの危険性が主張されていることを憂慮している。

○不十分なエビデンスに基づくワクチンの危険性に関する主張は、安全で効果的なワクチンの使用を中止することにつながるなど、真に有害なものとなり得る。

・これに対して「子宮頸がん征圧をめざす専門家会議」などは、平成26年7月25日に以下の子宮頸がん予防HPVワクチン接種再開の要望書を厚労省に提出した。

わが国では、子宮頸がんは20～30歳代の若い女性において、その罹患数、死亡数ともに増加傾向にあります。したがって、その発症を予防するため（一次予防）のHPVワクチ

ン接種と早期診断・治療のための子宮頸がん検診（二次予防）の二本柱がとても大切です。オーストラリア、英国、北欧諸国、米国などでは、HPVワクチン接種開始から、約6～7年を経て、HPVの感染率だけでなく子宮頸がんの前がん状態である高度異形成が減少するという効果が現実のものとなりました。そのような中で、わが国の現状はきわめて例外的であり、このままでは十数年後には日本だけが子宮頸がん罹患率の高い国となることが懸に基づき、HPVワクチンの接種勧奨が一刻も早く再開されることを強く希望するものです。

・厚労省は、子宮頸がん予防HPVワクチンの接種についての相談に応じるために、平成26年11月1日にHPVワクチン相談窓口を開設した。

課題3 こんにゃく入りゼリーの販売中止

背景

- ・2008年に高齢者や子供が、こんにゃく入りゼリーを喉に詰まらせて死亡した事故が明らかになった。
- ・一方でおもちやパンを喉に詰まらせて死亡した事故は毎年多く起こっている。
- ・厚労省の調査において、2006年1年間で消防調査および救命救急センターにおけるもちで死亡した件数は168例、パンで死亡した件数は90例、ご飯で死亡した件数は89例であるのに対し、こんにゃく入りゼリーで死亡した事例は2例であった。

（課題2については、就実大学薬学部西村多美子教授にご提供いただきました。）

3 その他

課題1 医薬品開発の限界

医薬品を使用するにあたって副作用は最大のリスクである。このため、非臨床試験、臨床試験によって発生する可能性のある副作用を予測しながら開発が進められている。レギュラトリーサイエンスの評価方法とその成果を検証することを目的に、添付文書に記載されている重篤な副作用がどの段階で予測されていたか調査する。この調査により、予測可能な副作用、予測困難な副作用を分類し、その相違の原因や背景、予測困難を予測可能にする新たな評価手法の検討などを行う。

レギュラトリーサイエンスに係る教材や教育方法の開発に関する調査研究委員会

- 白神 誠 日本大学薬学部薬事管理学研究室 教授
- 穠山 浩 国立医薬品食品衛生研究所 食品添加物部長
- 五十嵐 良明 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部長
- 稲垣 治 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 委員長／
アステラス製薬株式会社 開発本部
- 内海 英雄 九州大学 先端融合医療レドックスナビ研究拠点
- 大野 泰雄 公益財団法人 木原記念横浜生命科学振興財団
- 奥田 晴宏 国立医薬品食品衛生研究所 副所長
- 小野 俊介 東京大学大学院薬学系研究科医薬品評価科学講座 准教授
- 笠原 忠 国際医療福祉大学大学院・教授／
慶應義塾大学 名誉教授
- 川崎 ナナ 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部長
- 川西 徹 国立医薬品食品衛生研究所 所長
- 黒川 達夫 慶應義塾大学薬学部 医薬品開発規制科学講座 教授
- 合田 幸広 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部長
- 小林 利彦 東京大学薬学系研究科薬学部本部薬友会 会長
- 斎藤 嘉朗 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部長
- 佐瀬 一洋 順天堂大学大学院医学研究科 教授
- 佐藤 陽治 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部長
- 杉山 雄一 独立行政法人理化学研究所 社会知創成事業
イノベーション推進センター 杉山特別研究室 特別招聘研究員
- 関野 祐子 国立医薬品食品衛生研究所 薬理部長
- 高橋 希人 欧州製薬団体連合会 技術委員会委員長／
グラクソ・スミスクライン株式会社 専務取締役 開発本部長
- 津谷 喜一郎 東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学 教授
- 手島 玲子 国立医薬品食品衛生研究所 食品部長
- 頭金 正博 名古屋市立大学大学院薬学研究科 医薬品安全性評価学分野 教授
- 富永 俊義 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 上席審議役（国際担当）
- 豊島 聰 財団法人日本薬剤師研修センター 理事長／
武蔵野大学 薬学部・大学院薬科学研究科 薬学研究所 特任教授
- 中澤 裕之 星薬科大学 名誉教授
- 長野 哲雄 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 理事
- 成川 衛 北里大学大学院薬学研究科 医薬開発学 准教授
- 新見 伸吾 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部長

西島 正弘 昭和薬科大学 学長
袴塚 高志 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部長
平川 忠 ILSI JAPAN 国際生命科学研究機構 事務局次長
平山 佳伸 立命館大学 薬学部 教授
古澤 康秀 明治薬科大学社会薬学 教授
北條 泰輔 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 理事・技監
最上 知子 国立医薬品食品衛生研究所 生化学部長
望月 正隆 東京理科大学薬学部 教授
山田 雅信 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 審議役
矢守 隆夫 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構審査センター センター長
(○：委員長)

発行 平成27年3月

公益社団法人日本薬学会
レギュラトリーサイエンスに係る教材や教育方法の開発に関する
調査研究委員会