

小嶋茂雄：ICH Q6Aの課題とその進捗

PDA Journal of GMP and Validation in Japan, **3**, 1-7 (2001)

平成11年10月のワシントンでのICH会議において、化学合成医薬品の規格および試験方法のガイドライン(Q6A)が最終合意に達したが、このガイドラインに含まれる定期的試験/スキップ試験、工程内試験の利用、パラメトリックリリースなどの医薬品の品質保証に関する新しい考え方を我が国においてどのように実施していくかが課題となっている。本稿は、これらの考え方を巡る最近の動きについて、厚生科学研究として行われている feasibility study の進捗状況を中心に解説した。

小嶋茂雄：特集 第十四改正日本薬局方の改正点/医薬品各条の改正点/新収載医薬品(抗生物質医薬品、生物薬品および生薬を除く)

薬局, **52**, 1588-1596(2001)

平成13年4月1日に第十四改正日本薬局方(日局14)が公布された。本稿では、日局14に新収載の化学薬品各条について、審議方針ならびに各項目の記載の特徴を解説した。

小嶋茂雄：ICH/PDGにおける薬局方試験法調和の動向

医薬品研究, **32**, 627-638(2001)

日米欧3薬局方で組織されるPDG(薬局方検討会議)では、1990年以来、医薬品添加物や一般試験法などについて調和の作業を進めているが、この11年間の努力は必ずしも十分な成果を挙げてきているとは言い難い。この薬局方の国際調和は、ICH-Q6A専門家会議における5つの薬局方試験法の判定基準の合意がエポックとなって、新たな展開の段階に進みつつある。そこで、本稿では、PDGにおける薬局方試験法の調和の動向を、1) Q6A以前の模索状態、2) ICH-Q6A専門家会議における5つの薬局方試験法の判定基準の3極間での合意、3) Q6A後の新たな展開の兆しの3つの時期に分けて解説した。

小嶋茂雄：第十四改正日本薬局方について/医薬品各条(新収載品目)について

医薬品研究, **32**, 664-674(2001)

平成13年4月1日に公布された第十四改正日本薬局方に新収載の化学薬品各条について、審議方針ならびに各項目の記載の特徴を説明した。

小嶋茂雄, 島田弘康, 橋本正晴, 苗代一郎, 中島芳文, 門田利人, 三宅幸雄, 森田健, 若田明裕, 竹内正紀,

酒井喜代志, 鈴木専二, 松澤利明, 奥田秀毅, 井上達, 林真, 長谷川隆一, 奥田晴宏, 高田幸一: 原薬及び製剤中の不純物の安全性確認に関するQ&A

医薬品研究, **33**, 17-27(2002)

ICHの原薬及び製剤の不純物ガイドライン(Q3A&B)における不純物の安全性確認に関する記載が必ずしも具体的でないため、その解釈及び運用方法を巡って一定の混乱が生じていたことから、製薬協ではプロジェクトチームを編成して不純物の安全性確認に関するQ&Aの原案を作成した。このQ&Aを官民共通のものとするべく、国立衛研の品質及び安全性の専門家と製薬協との間で意見のすり合わせが続けられた結果、平成13年9月に最終案が作成された。そこで、このQ&A最終案の内容とその作成の経過について広く紹介するべく本稿を作成した。

小嶋茂雄：分析法バリデーション、特に室内再現精度の評価について—新薬承認申請資料における記載から—

ファームテクジャパン, **18**, 695-704(2002)

ICHの分析法バリデーションのテキスト(Q2A&B)が、我が国で施行となってから4年が過ぎようとしており、新薬の承認申請資料には分析法のバリデーションについて記載されるようになってきた。しかしながら、その記載の内容にはまだまだ不十分なものが多く、中でも分析法バリデーションの要である精度の評価が未だに併行精度の評価にウエイトを置いたものから脱却できずに、室内再現精度をベースとしたものに切り替わっていないことは問題である。本稿では、この室内再現精度の評価を中心に、新薬の承認申請資料に分析法バリデーションに関してどのような記載があり、これに対してどのような指摘がなされたかについて、いくつかの例を挙げて解説した。

青柳伸男：薬局方製剤試験の国際調和の動向

医薬品研究, **32** (11), 699-708 (2001)

薬局方製剤試験の国際調和の課題である溶出試験、崩壊試験、含量均一性試験、質量偏差試験、不溶性微粒子試験、注射剤の排出可能容量試験について、これまでの進捗状況と抱える問題点を紹介した。また、含量均一性試験、質量偏差試験は現在の日局の試験法が最適な標準試験法として認知され、採用される方向にあるが、それを例にとり、医薬品の品質向上を目指し、国際調和を良い方向に進展させるには、基礎となる科学的データが重要な役割を果たすことを示した。

Keywords: International harmonization, pharmacopoeia, dissolution test, content uniformity

吉岡澄江, 麻生伸一郎*1: 品質に関わるトピックの動向-Q1Eを中心として-

医薬品研究, 33, 28-46 (2002)

新有効成分含有医薬品のICH安定性試験ガイドラインについて, データ評価に関するガイドライン (Q1E) のステップ2に向けた国際調和の議論の解説を行った. 特に, 長期保存試験および加速試験の成績に基づいてデータ評価を進めるフローチャートの詳細を紹介し, 共分散分析法などの統計解析法について解説した.

Keywords: Stability, Guideline, Pharmaceutical

*1 ノバルティスファーマ

Hayakawa, T.: Specifications For Biotechnological Substances

Proceedings of the Fifth International Conference on Harmonization San Diego 2000, Ed. By M. Cone, Regulatory Affairs Journals LTD, pp. 121-128 (2001)

The specific area and main concept described in ICH Q6B 'Specifications' document are overviewed. These include: Scope, principles for consideration in setting specifications, characterization, reference standard or in-house reference material, heterogeneity and quality control, biological activity, immunochemical properties, purity, impurities, contaminants, process controls, justification of the specification, drug substance specification, potency assay of drug substance, and drug product specification. The impact of the document on the new topics e.g., the comparability of the protein products and quality control of transgenic animal-derived protein products is also discussed.

Keywords: specifications, biotechnological substances, ICH Q6B

Hayakawa, T.: Biotech Process Evaluation

Proceedings of the Fifth International Conference on Harmonization San Diego 2000, Ed. By M. Cone, Regulatory Affairs Journals LTD, pp. 73-77 (2001)

Some aspects of process evaluation regarding biotechnology products are described. These include: Differences between two terms 'process evaluation' and 'process validation', two categories of 'process evaluation study', definition of biotech process evaluation study, outline of biotech process evaluation study (clearance study), objective and experimental approach of biotech process evaluation study, justification of study, facility and scale, judgment, interpretation, limitation, re-evaluation, and impact of biotech process evaluation study.

Keywords: biotech process evaluation, clearance study, biotechnology products

Hayakawa, T.: Perspective on assessing comparability of biotechnology products—a view from Japan—

Dev Biol Stand., Basel, Karger, 109, 27-40 (2002)

Some aspects of the assessment of comparability of biotechnology products are described. These include: 1) Need for comparability assessment, 2) approaches for assessing the comparability of products, 3) heterogeneity and control of biotechnology products, 4) minimum qualification for further comparability assessment in the case of the candidate product whose "Desired product" is defined as the protein which has the expected structure, which is expected from the DNA sequence, which is expected from the DNA sequence and anticipated post-translational modifications, respectively, 5) crucial elements for determining the necessity and extent of further comparability assessments as well as for establishing the entire comparability to the pre-existing product, 6) possible major changes in the manufacturing process, 7) appropriate process evaluation and/or validation programs and criteria according to the nature and extent of changes in the manufacturing process, 8) factors which affect the extent and nature of preclinical and clinical comparability studies, 9) types of documents to be submitted along with applications, 10) product derived from manufacturing variation during product development within a single manufacturer, and 11) towards the future.

Keywords: comparability, biotechnology products, Japanese perspective

早川堯夫: 第十四改正日本薬局方について; 医薬品各条 (生物薬品) について

医薬品研究, 32(9), 597-603 (2001)

第十四改正日本薬局方のうち, 1) 生物薬品委員会関連の各条新規収載品目, 改正品目及び一般試験法, 2) 生物薬品の局方収載における各条審議のポイントと基本方針, 3) 収載品目別の概説と審議経緯の要点などについて解説した.

Keywords: Japanese pharmacopoeia, biologicals

早川堯夫: 薄層クロマトグラフ法

日本薬局方技術情報 (JPTI) 2001, JPTI編集委員会編, pp.185-187 (2001), じほう, 東京

日本薬局方一般試験法として収載されている「薄層クロマトグラフ法」に関する技術情報として, 1) 適用, 2)

確認試験で用いる際の留意事項, 3) 純度試験で用いる際の留意事項, 4) 光の影響, 5) 溶媒, 6) 試験法及び規格の設定根拠などについて解説した。

Keywords: Japanese pharmacopoeia, general method, thin layer chromatography

早川堯夫：バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品の製造に用いる細胞基材に対するマイコプラズマ否定試験

日本薬局方技術情報 (JPTI) 2001, JPTI編集委員会編, pp.278-284 (2001) じほう, 東京

日本薬局方の参考情報として記載されている「バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品の製造に用いる細胞基材に対するマイコプラズマ否定試験」に関する技術情報として以下の事項について解説した。1) 目的, 2) 試験法の収載に至る経過, 3) 適用対象, 4) 日局収載マイコプラズマ否定試験法の概要, 5) 培養法 (寒天及び液体培地法), 6) 指標細胞を用いたDNA染色法, 7) ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) 法, 8) 生物薬品 (バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品) を生産するための細胞基材についてのマイコプラズマ否定試験法の国際調和。

Keywords: Japanese pharmacopoeia, biotechnology/biological products, mycoplasma testing

早川堯夫：バイオテクノロジーを応用した医薬品の品質および安全性確保の評価科学

PDA Journal of GMP and Validation in Japan, 3, 57-64 (2001)

バイオテクノロジーを応用した医薬品の品質および安全性確保の評価科学に関連して, 1) バイオテクノロジーによる各種の医薬品生産, 2) 組換え医薬品および細胞培養医薬品の品質・安全性確保にかかわるICHガイドライン, 3) 組換え医薬品および細胞培養医薬品の品質, 安全性等確保に必要な一般的留意事項, 4) 製品の品質の恒常性を図る方策の一環としての製造方法の妥当性の検証および恒常性の維持, 5) 細菌, 真菌, マイコプラズマの混入否定, 6) ウイルス面からみた組換え医薬品及び細胞培養医薬品の安全性確保, 7) 目的物質の構造解析, 特性解析, 品質評価, 8) 有害因子や不純物混入の可能性に関する検討, 9) プロセス評価/検証, プロセス・コントロール, 工程内管理試験, 10) 規格及び試験方法 (ロット毎の品質試験), 11) 組換え医薬品や細胞培養医薬品の安定性試験, 12) 今後の課題などについて詳述した。

Keywords: biotechnology products, quality control, safety issues

早川堯夫：バイオ医薬品の規格及び試験方法, 安定性試験

PHARMSTAGE, 1(3), 9-17 (2001)

バイオ医薬品の規格及び試験方法, 安定性試験に関連して, 1) バイオ医薬品における品質, 有効性, 安全性の相互関係, 2) バイオ医薬品の品質管理の意義とそのあり方, 3) バイオ医薬品の製法及び物性面での特徴, 4) バイオ医薬品における構造・組成, 諸性質の解析の重要性, 5) 製造過程の評価/検証とその恒常性維持の重要性, 6) 規格及び試験方法の位置づけと一般的留意事項, 7) 規格及び試験方法に必要な項目と設定上の留意点, 8) タンパク質性バイオ医薬品の安定性試験などについて解説した。

Keywords: biotechnology products, specification, stability testing

Mizuguchi, H., Kay, M. A. *, Hayakawa, T. : Approaches for generating recombinant adenovirus vectors
Adv. Drug. Deli. Rev., 52, 165-176 (2001)

Various methods have been developed to facilitate the generation of recombinant adenovirus vectors, and three commercially available methods have been most widely used: homologous recombination method in E1-complement cell lines, homologous recombination method in bacteria, and an in vitro ligation method based on simple routine plasmid construction. These methods can insert foreign genes not only into the E1 deletion region, but also into the E3 deletion region, thereby permitting the construction of a binary transgene expression system in which heterologous genes can be inserted into both the E1 and E3 regions. By modifying the latter two methods; fiber-mutant adenovirus vectors can be also constructed in order to modify vector tropism. In this paper, we review recent advances in the construction of first generation adenovirus vectors and fiber-modified adenovirus vectors.

Keywords: adenovirus vector, gene therapy

* Stanford University

水口裕之：遺伝子治療と DDS

Drug Delivery System, 17, 60-61 (2002)

遺伝子治療特にベクター開発研究と DDS (Drug Delivery System) 研究の関連性等について概説した。

Keywords: adenovirus vector, gene therapy, drug delivery system

水口裕之, 早川堯夫：プラスミド構築に基づいた組換えアデノウイルスベクター作製技術

BIO INDUSTRY, 18, 5-14 (2001)

アデノウイルスベクターは既存の遺伝子導入ベクターの中では最も遺伝子導入効率に優れていることから、遺伝子治療用ベクターとしてだけでなく、ポストゲノムの各遺伝子の機能解析を目的とする研究の遂行にとって必要不可欠な道具となりつつある。本稿では、アデノウイルスベクターを簡便かつ迅速、高効率に作製できる技術、ならびに従来のアデノウイルスベクターに標的細胞親和性の制御能を付与したファイバーミュータントアデノウイルスベクターについて解説した。

Keywords: adenovirus vector, gene therapy

早川堯夫, 山口照英, 押澤正: **日局生物薬品の品質・安全性確保に関する研究 —ウイルス安全性確保の基本要件—**

医薬品研究, **33**, 210-230 (2002)

生物薬品のウイルス安全性を確保するための基本方針, 原材料・医薬品製造基材における留意事項, 製造及びウイルス試験に係わる留意事項, ウイルスクリアランス試験などについて詳細に解説した。本稿の目的は, 日局の参考情報の作成に資することにある。

Keywords: biologicals, virus safety, viral clearance study

早川堯夫, 石井 (渡部) 明子: **生物薬品の開発の現状とトランスレーショナルリサーチへの条件**

医学のあゆみ, **200**, 539-543 (2001)

トランスレーショナルリサーチ (探索的臨床研究) は, 基礎研究の成果を効率的にかつ合理的に医療上の応用に結びつけていくための重要な段階かつ方策の一つであり, その究極の目的は有用な医薬品の開発である。本稿では, 生物薬品 (ペプチド・タンパク質性医薬品, 遺伝子治療薬, 核酸医薬品, 細胞治療薬等) の開発の背景と現状, トランスレーショナルリサーチへの科学的必要条件, 規制環境, 将来展望などについて論述した。

Keywords: biotechnology products, translational research

早川堯夫, 山口照英, 押澤正, 石井 (渡部) 明子: **核酸増幅法によるウイルスゲノム等検出に関するフィージビリティスタディー**

医薬品研究, **33**, 275-284 (2002)

PCRをはじめとする核酸増幅法 (NAT法) は, 目的遺伝子の一部を試験管内で増幅することにより高感度に検出する手法として開発され, バイオテクノロジー技術の大きな柱となっている。また, 生物薬品の品質確保のための各種試験としても, ウイルスなどの感染性微生物の高感度検出などにNAT法が広く利用されている。本稿では, NAT法やその周辺手法の調査研究を行い, NAT法を生物薬品に適用する際の基本的事項について

論述した。

Keywords: NAT, virus safety, biologicals

合田 幸広: **ハーブ類は, 特定保健用食品になりうるか**

食品衛生研究 **52-2, 5** (2002)

食薬区分の見直しにともない, 保健機能食品制度があらたに制定された。同制度の中で, ハーブ類は, 比較的作用の穏和なものから強いものまで, また, 副作用の強いものまで広範囲に存在するため, 当面, 個別評価型の特定保健用食品で対応することが示された。この点に関し, ハーブ類を今後, 特定保健用食品として認可する場合, どのような取り込み方があるかどうか提言を行った。

Keywords: herb, food for specified health uses, natural medicine

土屋利江, 中岡竜介, 朴 正雄, 市川 明*: **細胞によるバイオマテリアルの評価法**

月刊バイオインダストリー, **18**, 81-93 (2001)

バイオマテリアルと接着した細胞の長期間安全性評価をする上で, コネキシン機能の果たす役割を明らかにし, その有用性が明らかになれば, 長期間の安全性評価を迅速に判断できる。その結果, 新医療用具に使用する材料の開発, 選別の段階で役立つばかりでなく, 試験法が簡便なため, 低コストで評価可能である。開発費のコストダウンと, 安全性と有効性の高い医療用具の市場化を促進することを目的として本研究に着手した。

Keywords: connexin, biomaterials, gap-junction

*京都工芸繊維大学

龍島由二, 松島 肇*: **TSE疾患と感染性廃棄物医療廃棄物研究**, **14(2)**, 65-75 (2002)

新課題医療廃棄物の一つであるTSE廃棄物の適正処理に資することを目的として, WHOガイダンス, 並びに関連文献・資料の調査を行い, TSE病原体の体内分布と感染リスク, TSE病原体の不活化法およびTSE廃棄物の取扱いなど, 医療廃棄物処理に関連する最新の知見を取りまとめた。

Keywords: TSE agent, guidance, inactivation

*浜松医科大学

矢上 健: **アレルギーに関する研究の推進を治療学**, **35**, 479 (2001)

国民病と言われ始めたアレルギー性疾患を克服するためには, 人間側の研究のみならず, 原因となるアレルゲン物質に関する研究を推進する必要があると提言した。

Keywords: allergy, allergen, cross-reactivity

Yagami, T.: Defense-related proteins as families of cross-reactive plant allergens

Recent Res. Devel. Allergy & Clin. Immunol., 1, 41-64 (2000)

Higher plants produce a series of defense-related proteins to protect themselves against various stresses. Because of their stress-alleviating activities, the defense-related proteins are attracting much attention among plant breeders. However, recent studies revealed that some defense-related proteins constitute families of cross-reactive plant allergens. Their conserved structures must be responsible for the potential of cross-reactivity. In this article, the biological characteristics of the defense-related proteins, including the so-called pathogenesis-related proteins, are concisely described. Their pertinence to plant-derived food allergies is then explained in reference to the latex-fruit syndrome and the pollen-food allergy syndrome (the oral allergy syndrome: OAS). A new pairing concept of complete food allergens and incomplete food allergens (non-sensitizing elicitors) becomes important with relation to the safety of novel plants that were artificially modified to constantly express defense-related proteins. The possible contribution of such protective proteins to the growing number of immediate-type plant allergies is also discussed.

Keywords: defense-related protein, allergen, cross-reactivity

新谷英晴：滅菌バリデーションならびに再現ある滅菌保証達成のために(3)－汚染菌／環境浮遊菌生育培地の選択ならびに培地性能の改良－3. 生物指標菌生育培地の性能の改良－*B. subtilis*ならびに*B. stearothermophilus*を中心として－

防菌防黴, 29, 345-351 (2001)

SCD培地のロット間ならびに／あるいはメーカー間の差により滅菌保証を達成するためのD値が異なることが報告されている。違いの現象については既に報告があるが、培地組成のどの成分が生物指標(BI)のD値の差に起因しているのか明らかにされていない。それが明らかにされなければ再現性のある滅菌保証は成功して達成されないことになる。著者はSCD液体培地(SCDB)ならびにSCD寒天固形培地(SCDA)の組成を個々に検討した。その結果D値の差を生じさせるのはSCD培地組成中のカルシウム(Ca)イオン量であることを同定した。SCDAでのD値はSCDBより顕著に高く、それはSCD培地中のCa量の差によることを確定した。

Keywords: sterility assurance, biological indicator, culture medium

新谷英晴, 数馬昂始*: 日本に於ける滅菌保証達成に於ける問題点と解決法－第6報－

防菌防黴, 29, 637-650 (2001)

使用者が滅菌保証を行う実際に行う際の問題点について質疑－応答の形式で解説した。

Keywords: validation study, routine control, sterility assurance

* K2 インターナショナル(株)

Shintani, H.: Confirmation of the sterility of medical devices and changes in the characteristics of polymers upon sterilization

Biocontrol Sci., 6, 63-68 (2001)

医療用高分子として良く使用される種々の高分子素材に対して放射線滅菌, 化学剤滅菌, 高圧蒸気滅菌後の分解産物の定性, 定量ならびに安全性を比較して総説した。

Keywords: gamma-ray sterilization, autoclave sterilization, chemical sterilization

新谷英晴：医療用ポリウレタンに対する各種滅菌法の安全性評価

防菌防黴, 29, 707-713 (2001)

医療用高分子として良く使用されるポリウレタンに対して放射線滅菌, 化学剤滅菌, 高圧蒸気滅菌後の分解産物の定性, 定量ならびに安全性の観点から比較して解説した。

Keywords: gamma-ray sterilization, autoclave sterilization, chemical sterilization

新谷英晴：医療機関と損傷菌, 貧栄養菌, 静止菌, 院内感染菌

防菌防黴, 30, 95-103 (2002)

医療機関でのこれらの菌が医療機関の環境ならびに人的な面に与える影響について解説した。

Keywords: health care facility, injured microorganisms, nosocomial infection

黒須志のぶ*, 新谷英晴：滅菌バリデーションならびに再現ある滅菌保証達成のために(9)－汚染菌／環境浮遊菌生育培地の選択ならびに培地性能の改良－3-11) プラントでのバイオバーデン菌検出の経験から

防菌防黴, 30, 41-52 (2002)

製薬プラントでのバイオバーデン菌検出の実例について事例報告を行った。

Keyword: validation, plant, bioburden

*ミノファーゲン製薬(株)

新谷英晴：バリデーション，パラメトリックリリース
ならびにドシメトリックリリース

防菌防黴, 30, 153-164 (2002)

バリデーション，ルーチンコントロール，パラメトリックリリース，ならびにドシメトリックリリースについて具体例を示しながら総説した。

Keyword: validation, parametric release, dosimetric release

Shintani, H.: Effects of ionizing radiation sterilization treatment on medical use plastic materials

Biocontrol Sci., 7, 1-8 (2002)

Irradiation of medical-use polymers causes chemical and physical changes in plastic polymer materials. The effects of ionizing radiation on these materials have been studied; the respective literature is reviewed to provide the basis for a safety evaluation of plastics exposed with irradiation sterilization. Permeability of plastic films is generally not affected; deterioration of mechanical properties, that may occur with certain polymers, can usually be controlled with adequate stabilizers; and changes in infrared and UV/VIS spectra are observed in irradiation doses. Gaseous radiolysis products include hydrogen, methane, CO₂, CO, hydrocarbons, and for chlorine-containing polymers, hydrogen chloride. A range of volatile products, mainly hydrocarbons, alcohol, aldehyde, ketone, and carboxylic acids, has been characterized for low density polyethylene and polypropylene, other important materials, e.g., polystyrene and poly (vinyl chloride), are less well-investigated. Radiation-induced changes are shown to depend on the chemical structure of the polymer, on the composition (additives) and processing history of the plastic, and on the irradiation conditions.

Keyword: radiation sterilization, medical polymer, degradation

西村哲治, 内海英雄*：未知有害化学物質にどう対応するか—バイオアッセイによる有害負荷量の把握に向けて—

水環境学会誌, 24, 16-20 (2001)

水環境中に存在する未知の有害化学物質を把握し評価するための手法として，バイオアッセイの有効性と限界について述べた。環境有害負荷量の把握には，機器による分析と，有害応答を指標としたバイオアッセイの併用

の重要性を示した。バイオアッセイレイシステムの構築と環境化学物質の管理体系を提案し，将来に向けた展望を示した。

Keywords: bioassay, water, pollutants

*九州大学

松田りえ子：FUMI理論による機器分析の測定精度の予測

日本農薬学会誌, 26, 424-427(2001)

最近，分析値について，その信頼性を保証するために精度を明らかにすることが求められている。精度を求めるためには，同一の試料についてくり返し分析を行い，得られた結果の標準偏差 (SD) または相対標準偏差 (RSD) を計算するのが，一般的方法である。しかしながら，くり返し測定によって信頼性のある標準偏差を求めるためには，3回あるいは6回の測定では不十分である。くり返し測定では，回数が増えるに従って信頼性は向上する一方，コスト・時間が増大する。従って，くり返し測定に変わる迅速かつ簡便な，精度推定方法が必要である。FUMI理論は，機器測定に由来する分析値のばらつき，あるいは精度を予測するために開発された理論である。FUMI理論は多くの分析機器による測定に応用可能であるが，クロマトグラフィに関する研究が最も進んでいるので，これを例にして簡単に解説した。

Keyword: FUMI theory, precision

松田りえ子：食品中のダイオキシン類分析手法の精度管理

月刊フードケミカル 7, 84-87(2001)

食品中のダイオキシン類分析における，信頼性の確保にあたり，留意すべき点を「食品中のダイオキシン類およびコプラナーPCBの測定方法暫定ガイドライン」の内容を中心として解説する。

Keyword: quality assurance, dioxins

残留動物用医薬品試験法検討委員会 (豊田正武, 村山三徳)：畜水産食品に残留する動物用医薬品の試験法 (その8) —イベルメクチン, エプリノメクチンおよびモキシデクチン, セフチオフル, チルミコシン, レバミゾールの試験法—

食品衛生研究, 52(1), 43-57 (2002)

平成13年度食品衛生法の改正に伴い，新たに規格基準の設定された食品中の残留動物用医薬品，イベルメクチン, エプリノメクチンおよびモキシデクチン, セフチオフル, チルミコシン, レバミゾールの試験法について，試験法設定の経緯，試験実施にあたっての注意点などについて解説した。

Keyword: eprinomectin, ceftiofur, tilmicosin

穂山浩, 豊田正武: 遺伝子組換えばれいしょの検査法の概要

食品衛生研究, **52(3)**, 13-20(2002)

平成13年3月に厚生労働省医薬局食品保健部が通知した組換えDNA技術応用食品の検査法の遺伝子組換えばれいしょの検査法に関して解説した。

Keyword: genetically modified potato, recombinant DNA, NewLeaf Plus potato

Makoto Miyahara: Current Identification Methods for Irradiated Foods A Report of 12th IMRP at Avignon

Food irradiation, 2001, **36**, 42-48

The XII th International Meeting on Radiation Processing was held at Avignon March 25 to 30th, 2001. Many methods for identification of irradiated foods were presented in the meeting. The 5 standard methods issued by the British Standard Institutes (BSI) were effective since 1997. Most papers were related to the 5 standards. The papers reported 8 extended applications to foods that are not validated by BSI manuals. Comet assay is a new candidate for the standard. Six applications of comet assay and related assay for 17 foods are presented. Viscosity method for grains and nuts, impedance method for potato, and infrared method for milk products were also reported in the conference.

Keywords: International Meeting on Radiation Processing, irradiated food, detection

宮原 誠: 世界における放射線殺菌技術の展開と現状 防菌防黴, **30**, 233-248 (2002)

照射食品の国際的な現状を2001年時点まとめたものである。アメリカにおける照射食品の許可状況, 生産工場の実情, ヨーロッパでの許可状況と消費者の受け入れ状況とコーデックスを舞台に繰り広げられている検知法の評価, EU内での食品加工業者の照射食品に対する考えなどを解説した。さらに照射食品の検知法について詳しく総説し重要な検知法が整備されてきていること, 今後さらに検討が必要な検知法についても解説した。

Keywords: CODEX, food irradiation, detection methods

米谷民雄: 食品添加物の規格基準—食品添加物の化学的安全性確保—

食品衛生研究 **51(6)** 34-38 (2001)

筆者の厚生科学研究における3部門の研究, すなわち, 天然添加物の規格基準設定のための研究, 食品中の食品添加物分析法に関する研究, 摂取量推定法の研究につき, その概要を紹介した。

Keywords: food additives, standards and specifications, natural additives

米谷民雄, 秋山卓美, 佐藤恭子: 酵素反応により機能を付与された天然添加物

食衛誌, **42**, 343-353 (2001)

酵素反応を用いて新たな有用な機能(特長)を付与された天然添加物品目について, 酵素の使われ方, 生成物の化学構造, 品目の特徴などを, 著者らの研究成果を含めた89報の論文を引用してまとめた。

Keywords: natural food additives, enzymatic reaction

山崎 壮: プリオン病を知るための情報ガイド

食衛誌, **43**, J185-J190 (2002)

プリオン病, 特にウシ海綿状脳症(BSE)に関する正しい知識や情報をもって現在の事態を理解してもらうことを目的に, プリオン病に関する基本事項の解説と国内外の有用な情報源の紹介をした。

Keywords: prion disease, BSE, review

棚元憲一: 生物試験法の主な改正点

薬局, **52**, 29-34 (2001)

第十四改正日本薬局方に於いて, 国際調和を受けて「エンドトキシン試験法」が大きく改正された。国際調和の試験法で最初の完全調和であることから, その改正内容について従来法との比較をしつつ, 解説を行った。さらに生物試験法関連の一般試験法で改正が行われた「無菌試験法」, 「プラスチック製医薬品容器試験法」の改正点についても言及した。

Keywords: Japanese Pharmacopoeia, Bacterial endotoxin test, Microbiological tests

棚元憲一: エンドトキシンの生物活性を支配する要因

エンドトキシン研究, **4**, 89-95 (2001)

エンドトキシンの活性は, 由来する菌種によるLPS分子の活性中心リピドAの化学構造の多様性, エンドトキシン分子自体がヘテロであり, アゴニスト, アンタゴニスト構造体が混在していること, 感染下に於いては菌体として作用するためLPS以外の菌体成分との相互作用が起こること, サルモネラリピドAに代表されるような種特異性の問題, さらに血清(LBP分子)の存在等によって大きく左右されることを示し, エンドトキシンの活性発現は様々な要因によって支配されていることを示した。さらにそれらの発現の多様性について分子レベルでの解析を行った。

Keywords: Endotoxin, LPS, Structure/activity relationship

棚元憲一: 第十四局日本薬局方について—一般試験法

(生物試験法) について

医薬品研究, 32, 725-733 (2001)

第十四局に新規に導入された生物試験法関連の一般試験法について、解説を行った。特に一般試験法の「抗生物質の微生物学的力価試験法」、「生薬の微生物限度試験法」について、日局への導入の背景、試験法の特徴について説明した。一方「エンドトキシン試験法」、「非無菌医薬品の微生物学的品質特性」は国際調和による改正であるが、前者は既に調和された最初の試験法としてその調和点を、後者については調和過程のものとして、現在の調和の問題点を述べた。

Keywords: Japanese Pharmacopoeia, International harmonization, Microbiological tests

小沼博隆：病院給食と食中毒

感染と消毒, 8, 47-48 (2001)

病院等の給食施設、設備、工程ならびに搬入原材料の微生物汚染実態を解説するとともに、調理施設由来の院内感染の可能性についても解説した。

Keywords: Vegetable, HACCP, MRSA

Sakai, A., Iwase, Y.*^{1,2}, Nakamura, Y.*³, Sasaki, K.*⁴, Tanaka, N.*⁴ and Umeda, M.*⁴: Use of a cell transformation assay with established cell lines, and a metabolic cooperation assay with V79 cells for the detection of tumor promoters: a review

ATLA, 30, 33-59 (2002)

Extensive studies on the safety evaluation of chemicals have indicated that a considerable number of non-genotoxic chemicals are carcinogenic. Tumor promoters are likely to be among these non-genotoxic carcinogens, and their detection is considered to be an important approach to the prevention of cancer. In this review, the results are summarized for *in vitro* transformation assays involving established cell lines, and for an assay for inhibition of gap junctional intercellular communication for the detection of tumor promoters, which involves V79 cells. These *in vitro* assays for tumor promoters are recommended as useful tools for the detection of non-genotoxic carcinogens.

Key words: tumor promoters, transformation assays, metabolic cooperation assay

*¹ 三菱東京製薬(株),*² 千葉大学*³ 静岡県立大学*⁴ 財食品薬品安全センター

工藤由起子：凍結食品における腸管出血性大腸菌

O157の損傷とその検出

防菌防黴 30, 111-115 (2002)

冷凍食品や冷凍保存検査から病原微生物を検出しなければならない機会は最近増加しているが、以前から凍結による菌の死滅や損傷による検出上の問題が指摘されている。しかし、死滅や損傷を起こす菌の比率および損傷菌を含む検体からの菌の検出方法に関し、実際の食品を用いた検討は少なく凍結損傷菌に関する研究が一層必要とされている。本稿では腸管出血性大腸菌 O157 の食品中での凍結損傷と損傷菌の検出方法について行った研究を紹介した。

Keywords: *Escherichia coli* O157, freeze, injury

高鳥浩介, 相原真紀, 村松芳多子*：食品の真菌試験と培地評価

NISSUI TECHNOMEDIA, 4: 15-21 (2001)

食品の真菌試験で規格基準として規定されている方法はない。しかし食品にみる真菌は、細菌同様に重視されるものであり、再現性、簡易性を考慮してさまざまな方法が試みられてきている。培養法として重視されることは、定量にあり、そのための培養条件の一つとして培地選択がある。その培地をどのように応用するかで試験成績に大きく影響をおよぼすとされ、その培地を試験に取り入れる時の考え方とその評価をまとめた。

Keywords: fungi, media, foods

*千葉県立栄養短期大学

高鳥浩介：真菌アレルギー 住環境にみる真菌とその生態

真菌誌, 42: 113-117 (2001)

真菌がアレルゲンとして重視されるようになってきたものの、そのアレルゲンの本体は依然と解明されていないのが現状である。そこで、真菌の生活環境での分布を含め、真菌の生態を知ることを目的として、生物学観点からまとめた。まず、生活環境での生息性と真菌の活性または不活性の関係を解析した。さらに、真菌の持つ生物学的特性を1) 発芽能、2) 菌体外酵素プロテアーゼ、3) 真菌の活性不活性をアレルゲンとしての観点で考察し、真菌アレルゲンの健康被害を防御するための方策についてまとめた。

Keywords: fungal allergen, biological activities, dwelling environments

高鳥浩介, 相原真紀, 太田利子*：環境微生物概論・測定と評価 環境の真菌

空気清浄, 39(3): 178-181 (2001)

生活環境として、住宅、事務所、学校、病院などがありそうした環境にみる微生物をどの程度理解しているか

はっきりしていない。また環境微生物の健康におよぼす影響やその指針および指標がほとんど示されていない。近年生活環境にみる微生物の存在は無視できない状況にあり、速やかな健康被害のための基準づくりを進めていく必要がある。そこで、生活環境にみる真菌の測定器準づくりに取りかかるための基礎データをまとめた。

Keywords: fungi, environment, ecology

*相模女子大学

澤田純一, 小澤正吾: 国立医薬品食品衛生研究所におけるミレニアム・プロジェクト—薬剤反応性遺伝子解析プロジェクト

ファルマシア, 38, 150-152 (2002)

厚生労働省のミレニアム・ゲノム・プロジェクトである「遺伝子解析による疾病対策・創薬推進事業」は、「疾患遺伝子プロジェクト」と呼ばれるが、全体の目標は痴呆等神経疾患, がん, 糖尿病・高脂血症等代謝性疾患, 高血圧等循環器疾患, 気管支喘息等免疫・アレルギー性疾患の遺伝子の解明に基づくオーダーメイド医療を実現し, 画期的な新薬の開発に着手することである。このミレニアム・プロジェクトの一環として国立医薬品食品衛生研究所が分担しているプロジェクトは、「薬剤反応性遺伝子解析による疾病対策・創薬推進事業」である。当所プロジェクトにおいては, 国立高度専門医療センター等と共同して, 投薬患者試料を対象に薬剤反応性遺伝子の多型解析並びに薬物動態解析を行い, 薬物応答の変化と相関する遺伝子多型を明らかにする。本稿では, 当所プロジェクトの概要を紹介した。

Keywords: Pharmacogenetics, Single nucleotide polymorphisms, Tailor-made drug therapy

小澤正吾, 澤田純一: オーダーメイド投薬と薬物代謝酵素の一塩基多型 (SNPs)

医薬品研究, 33, 1-7 (2002)

N-acetyl transferase, dihydropyrimidine dehydrogenase, cytochrome P-450等の薬物代謝酵素を例に, 遺伝子多型, 特に一塩基多型を中心に解説し, これらの遺伝子多型を利用するオーダーメイド投薬の可能性に関して概説した。

Keywords: Cytochrome P-450 enzymes, Single nucleotide polymorphisms, Tailor-made drug therapy

佐藤陽治: ホスホランバンは新規心不全治療ターゲットになるのか?

ファルマシア, 37, 1052-1053 (2001)

心不全においては心室の各单位心筋の収縮性が低下し, 全体の心機能も低下している。病態心筋では β アドレナリン受容体の脱感作と筋小胞体の Ca^{2+} 制御異常が高

頻度で観察され, これらが筋収縮異常および心不全の進行に密接に関わっていると考えられている。心筋小胞体 Ca^{2+} 制御異常に関連して, 細胞内 Ca^{2+} 制御を直接改善するような新しい治療法の開発が心不全治療の上でどのようなポテンシャルを持っているかについては今まで不明のままであった。筋小胞体 Ca^{2+} -ATPaseによる細胞質 Ca^{2+} の取り込みを阻害する心筋特異的タンパク質ホスホランバン (PLB) の機能を制限する戦略が病態の進行に有益かどうかを検討する目的で最近, PLB欠損マウスと心筋病態モデルマウスとの交配実験が行われており, 拡張型心筋症および肥大型心筋症モデルにおいてPLB欠損が心筋病態の発症を長期的に予防することが明らかとなった。これらの知見はPLB機能の阻害あるいは心筋小胞体 Ca^{2+} 取り込み機能改善によって病態心筋の機能的障害およびリモデリング過程を予防もしくは克服しうることを示唆している。PLB機能の阻害法としては阻害薬開発による薬理的手法およびアンチセンスやドミナントネガティブ体の導入による遺伝子治療的な手法が考えられる。これらの手法を駆使して各種心筋病態の発症後にPLB機能を阻害し, 予後の改善を確認することが今後最も重要な課題となるであろう。

Keywords: 筋小胞体, ホスホランバン, 心不全

関澤 純: 「環境ホルモン物質」についてあらためて考えてみよう

施設と園芸 114, 64-67 (2001)

国民の間で広く関心を呼んだ内分泌かく乱化学物質について, 最近の知見をもとに問題点を整理し検討した。すなわち, (1)影響と分析結果を定量的かつ試験条件の限界を明確にして検討する, (2)化学と生物の知見を総合し背景メカニズムを基に検討する, (3)人におけるリスクの可能性を探る, (4)生物学の基本と毒性学の接点において新たに提起された問題は何か, (5)予測の科学と方法としてのリスク評価における不確実性の検討の重要性, (6)リスクコミュニケーションのあり方の6点に整理して論じた。

関澤 純: 化学物質による健康のリスク評価

ケミカルエンジニアリング, 47(2), (2002)

健康影響評価の考え方について, 影響評価の枠組み, 有害性の判定とその中における人における知見・動物試験・in vitro試験の意義, 用量-反応評価における問題点としては種差と個体差の検討・閾値の有無による評価手法の選択, リスクの総合判定における問題点と不確実性評価について述べ, 今後の課題として, (1)内分泌かく乱化学物質に関連して生物学の基本と毒性学の接点において新たに提起された問題, (2)子供・高齢者・妊婦・障害者への配慮, (3)ゲノム科学が提供する新しい局面を論

じた。

Nakata, K.: Endocrine disruptors and environmental impact in Japan

Cadernos de Saude Publica/ Reports in Public Health **18**, 531-548, 2002

内分泌かく乱物質 (EDs) について国内で行われているプロジェクトの概略について記述した。EDsに関するデータベースやWWWサイトについて紹介し、国立衛研で開発した内分泌かく乱物質構造データベース、内分泌かく乱物質結合親和性データベース、受容体データベースについて例示して説明した。またWHO, ILO, UNEPなどの国際機関と国立衛研との共同プロジェクトである化学物質についての地球規模情報ネットワーク (GINC) について記した。EPAのEDsに関する報告 (EDSTAC) やOECDのEDs情報のWWW化による効果とともに、国際会議における情報交換などでEDs問題解決の方向づけを期待する。

頭金正博: LXRとFXRによる脂質代謝制御

Molecular Medicine, **39**, 294-300 (2002)

オキシステロールレセプターのLXRと胆汁酸レセプターのFXRはコレステロール異化代謝反応である胆汁酸合成における律速酵素のCYP7A1を正と負にそれぞれ制御している。これらの核内受容体の生理的な代謝制御機構の解明や特異的なリガンドの開発はコレステロールや胆汁酸代謝が関与した疾患の新たな治療薬の開発につながることを解説した。

井上 達: 提言「食品化学物質の新しい安全性指標 "トキシコゲノミクス"」

食品衛生研究, **51**, 5(2001).

食品衛生面での食品化学物質の安全性に関わる予測のための新たな安全指標として、トキシコゲノミクスが導入される可能性についての展望を述べた。

Keywords: toxicogenomics

五十嵐 勝秀, 井上 達: 「トキシコゲノミクス国際フォーラム2001」の開催とその将来展望

MEDICHEM NEWS, **12**, 18-20(2002)

筆者らが事務局を担当し、林裕造実験動物中央研究所 学術顧問を会長とする組織委員会が世話人会成为り、当研究所、日本トキシコロジー学会、環境省、経済産業省の後援団体によって開催された「トキシコゲノミクス国際フォーラム2001」の開催および、フォーラムの概要について紹介した。その際、本フォーラムに設けた4つのセッション、1. "Reverse Toxicology"とは何か?、2. テクニカルセミナー、3. 実験的応用と実践、4. リスク

アセスメントへの展望、について各講演のポイントを概説した。

Keywords: Toxicogenomics international forum 2001, Reverse Toxicology

井上 達, 五十嵐勝秀, 関澤 純: 内分泌攪乱物質最前線 ヒト健康影響はどこまで明らかになったか 「内分泌攪乱物質の作用機序から見たヒトへの健康障害」

日本医師会雑誌, **127**, 197-201(2002)

内分泌攪乱物質の作用機序からみたヒトへの健康障害の可能性について、現状における情報に基づいて認識を整理した。

Keywords: hormone-like effect, receptor-mediated toxicity, biological effect

Applied Genomics; A Tool in Toxicology

EDV/JM/RD **9**, 18-30(2002)

2002年2月にパリで開催された、障害、リスクアセスメントにおけるゲノミクスの適用に関するジョイントミーティングに於いて筆者が講演した際の内容である。トキシコロジーの定義を筆者の言葉で再確認した後、新たなテクノロジーであるトキシコゲノミクスの定義付けを行った。筆者らが詳細に解析を進めているベンゼン毒性を例に取り、網羅的遺伝子発現解析の実データを示し、そこにp53ノックアウトマウスを併用することで、ベンゼン毒性メカニズムを遺伝子発現という視点から解析することが可能であることを示した。その例を一般化し、網羅的遺伝子発現解析と遺伝子改変動物を併用することにより、毒性を遺伝子発現変動パターンから予知する「リバーストキシコロジー」が現実のものとなることを指摘し、そのリスクアセスメントへの展望を示した。

Keyword: Toxicogenomics, Benzen toxicity, reverse toxicology

菅野 純: 内分泌攪乱物質とトキシコゲノミクス

医学のあゆみ, **201**, 143-146(2002)

ヒトやマウスなどの全ゲノム解読が進み、それら遺伝子の発現状況が一挙に把握できるマイクロアレーなどの技術が我々の手中にある時代に突入した。そして「全遺伝子発現プロファイリング」が、体内の分子レベルの出来事を解明する一手段となる可能性がある。このプロファイリングの特徴は、形質発現を必ずしも必要としないことにある。従来は、ある所見を引き起こした原因と考えられる遺伝子発現を追いかける方法を採用してきたが、ここでは、全遺伝子をモニターするため、明瞭な形質発現がみられなくても、プロファイリングができるという特徴がある。形質発現に依存しないアプローチをリバー

ストキシコロジー, これに対して従来の形質発現に開始点をおく方法をフォワードトキシコロジーということが出来る。将来的な予測毒性学はこの両者によって形成されるバランスのよいインフォーマティクスにその基礎を置くことになろう。この手法は, 内分泌かく乱化学物質問題の生体側の標的の一つである恒常性維持機構の解析に威力を発揮すると考えられる。その理由は, フィードバック機構によって形質発現が抑制されていても, 体内で起こっている分子レベルの現象が正確に把握できると考えられるからである。

Keywords : toxicogenomics, reverse toxicology, foreword toxicology

大野泰雄: 薬物相互作用ガイダンス (案) について, イントロダクション (ガイダンス最終案の紹介と国際比較)

薬物動態, 16, 199-205 (2001)

薬物相互作用に関するガイダンスの最終案について紹介するとともに, EUと米国におけるガイドラインとの比較を行った。大きな相違は我が国では生理学的薬物動態学の進歩を踏まえ, *in vitro* の試験から *in vivo* を予測することについて詳細に述べたこと, また, 動物実験データが有用となる状況について述べたこと, および消化管吸収や組織分布におけるトランスポーターの重要性について触れたことにある。

Keywords : ガイドライン, 薬物相互作用, 国際比較

大野泰雄: 「医薬品の臨床薬物動態試験について」の厚生労働省通知

ファルマシア, 37, 1056-1057 (2001)

平成13年6月1日付けで通知された表題の通知で示された医薬品の臨床薬物動態試験における基本的な考えかたを要約し, 紹介した。特に, 経口投与薬剤の正確な吸収率を測定するために必要な静脈内投与試験, ヒトでのマスバランス試験, 最終製剤での臨床薬物動態試験が新たに必要となることを示した。また, 多数の患者を対象とすることにより1人1人の患者からは少量の血液採取のみで良い *population pharmacokinetics* 試験が紹介された。なお, 本通知が参考資料として通知されたものであり, 薬物の特性に応じて柔軟に利用されるべきことを強調した。

Keywords : 臨床薬物動態試験, ガイドライン

大野泰雄: 「薬物相互作用の検討方法について」の厚生労働省通知

ファルマシア, 37, 1135-1136 (2001)

平成13年6月4日付けで通知された表題の通知で示された医薬品の薬物相互作用の検討方法についての基本的

な考えかたを要約し, 紹介した。特に, ヒト肝組織を用いた *in vitro* の代謝阻害試験やヒト培養肝細胞を用いた酵素誘導試験などを行い, 無駄な臨床試験を実施しないことが要望されている。一方, *in vitro* 試験で相互作用の可能性を否定できなかった薬物については臨床で相互作用の可能性を検討することが重要であり, その有無を判断する基準が示された。

大野泰雄: 厚生労働省通知「医薬品の薬物相互作用の検討方法について」の概要

Pharm Stage, 1, 1-6 (2001)

医薬品の薬物相互作用の検討方法についての厚生労働省の通知に示された基本的な考えかたについて詳細に紹介した。また, それらの背景について解説を加えた。

Keywords: ガイドライン, 薬物相互作用

大野泰雄: 医薬品の臨床薬物動態試験および薬物相互作用の検討方法についての厚生労働省通知の解説

臨床評価, 29, 153-165 (2001)

薬物動態に関する我が国のガイドラインとしては平成3年に示された「薬物動態試験ガイドライン」が最初であったが, その後の分子生物学の進歩や「反復投与組織分布試験を行うべき状況」および「毒性試験における全身曝露の評価」, いわゆるトキシコキネティクスについてのICHでの合意を踏まえて, 平成10年に非臨床薬物動態試験ガイドラインが通知された。その後, 平成13年6月に「医薬品の臨床薬物動態試験について」および「薬物相互作用の検討方法について」の両ガイドラインが通知されたことから, これらを総合的に紹介するとともに, 医薬品開発における薬物動態試験の重要性について述べた。

Keywords: 薬物動態試験, ガイドライン, 薬物相互作用

中澤憲一: ATP受容体の構造と機能

生体の科学, 52, 152-157 (2001)

ATPの受容体はP2XとP2Yに大別されるがこの2種類の受容体は全く構造が異なる。P2X受容体は独特な構造を有するイオン・チャネル形成型受容体であり, その構造については主としてアミノ酸置換等による人為的変異導入による構造-機能相関の研究が進められているが, 三次元構造について決定的な情報はない。一方, P2Y受容体はGタンパク質結合受容体であり, 類縁受容体を基にかなり確かと思われる3次元構造が推定されている。しかし, 類縁受容体の構造-機能の研究結果が進んでいることもあって, P2Y受容体そのものに人為的変異を導入した研究はATP結合領域を除くとほとんど行われていない。

Keywords: P2X receptor, P2Y receptor, structure-function

relationship

小澤正吾：ヒト組織アリルアミンN-アセチルトランスフェラーゼ (NAT) の遺伝多型と薬物療法

医薬ジャーナル, 37, 2925-2930 (2001)

ヒト組織に存在するアリルアミンN-アセチルトランスフェラーゼ (NAT) をコードする2種の遺伝子 (NAT1, NAT2) それぞれに遺伝子多型が存在する。異型対立遺伝子がコードする酵素は、酵素活性が大きく低下する場合が多く、薬物療法上問題が起こりうるので注意が必要である。

Keywords: arylamine N-acetyltransferase, genetic polymorphism, drug therapy

小澤正吾：薬物代謝酵素の遺伝子多型と疾病感受性・薬物反応性の個体差

Molecular Medicine, 38, 1146-1150 (2001).

薬物代謝能の個体差は結果的に薬効や副作用と関連する。チトクロムP450 (CYP) 2D6や2C19をはじめとして非常に多数のCYPについて異型対立遺伝子が見出された。これら遺伝子多型と疾病感受性・薬物反応性との関連を明確にすることが、現在最も重要な課題である。

Keywords: cytochrome P450, disease susceptibility, individual difference in drug efficacy

小澤正吾：創薬基盤技術の開発に関するシンポジウム ミレニアムプロジェクト 薬剤反応性解析

大阪医薬品協会 会報, 634(11), 10-17 (2001)

国立医薬品食品衛生研究所で進められている厚生労働省ミレニアムプロジェクト・薬剤反応性プロジェクトの内容及び到達目標について解説した。

Keywords: Ministry of Health, Labour and Welfare, research project for pharmacogenetics, individual difference in drug efficacy

小澤正吾：遺伝子多型と抗癌剤の選択

臨床検査, 46, 63-67 (2002)

種々の癌種に用いられる抗癌剤の代謝動態に関わるタンパクをコードする遺伝子の多型と抗癌剤の反応性との関連について概説し、遺伝子多型に基づいて薬剤を選択する可能性について考察した。

Keywords: genetic polymorphism, drug metabolism and pharmacokinetics, anti-tumor drugs

小澤正吾：ゲノム薬理と薬物相互作用

臨床病理, 50, 146-150, 2002.

薬物相互作用は薬物の代謝の過程で起こることが多いと考えられてきた。近年、薬物のトランスポータのレベ

ルでの相互作用の例も明らかにされている。薬物相互作用のターゲットとなる酵素分子種をコードする遺伝子に多型が存在し、その結果酵素分子種が平均的なレベルに比べ量的、質的な差異を生じていると、薬物相互作用の程度の違いにつながると思われ、遺伝子多型を考慮する、あるいは別の言い方をすればゲノム薬理的な考え方を導入する必要が出てくる。

Keywords: drug interaction, drug metabolism and pharmacokinetics, genetic polymorphism

西川秋佳：動物実験データの解釈—イソチオシアナート類を例として—

日本がん予防研究会 News Letter 30 : 2-3, 2001.

Ohmori, H. ^{*1}, Friedberg, E.C. ^{*2}, Fuchs, R.P.P. ^{*3}, Goodman, M.F. ^{*4}, Hanaoka, F. ^{*5} ^{*6}, Hinkle, D. ^{*7}, Kunkel, T.A. ^{*8}, Lawrence, C.W. ^{*9}, Livneh, Z. ^{*10}, Nohmi, T., Prakash, L. ^{*11}, Prakash, S. ^{*11}, Todo, T. ^{*12}, Walker, G.C. ^{*13}, Wang, Z. ^{*14}, Woodgate, R. ^{*15}: The Y-family of DNA polymerases

Mol. Cell, 8, 7-8 (2001)

Based on phylogenetic relationships, DNA polymerases can be broadly classified into five families. The A-family is typified by *Escherichia coli* DNA polymerase I (pol I), the B-family by *E. coli* pol II, the C-family by the *E. coli* pol III alpha-catalytic subunit; the D-family by archeal polymerases; and the X-family by eukaryotic pol beta. Recently, a large number of new DNA polymerases have been identified, which although sharing significant amino acid sequence identity and similarity amongst themselves, exhibit little homology to any of the five previously identified polymerases families. This new family of polymerases has been described in the literature as the UmuC/DinB/Rev1/Rad30 superfamily. We formally propose that henceforth that these DNA polymerases be referred to as the "Y-family" of DNA polymerases.

Keywords: DNA polymerase, Y-family, phylogenetic tree

^{*1} Kyoto University

^{*2} University of Texas Southwestern Medical Center, U.S.A.

^{*3} CNRS, ESBS, France

^{*4} University of Southern California, U.S.A.

^{*5} Osaka University and CREST

^{*6} RIKEN

^{*7} Department of Biology, University of Rochester, U.S.A.

^{*8} NIEHS, U.S.A.

^{*9} School of Medicine and Dentistry, University of Rochester,

U.S.A.

*¹⁰ Weizmann Institute of Science, Israel

*¹¹ University of Texas Medical Branch, U.S.A.

*¹² Radiation Biology Center, Kyoto University

*¹³ MIT, U.S.A.

*¹⁴ University of Kentucky, U.S.A.

*¹⁵ National Institute of Child Health and Human Development, U.S.A.

水沢 博, 増井 徹, 田辺秀之: ヒト培養細胞: 科学と倫理のジレンマ

科学, 71, 1601-1608 (2001)

クロスカルチャーコンタミネーションとは, ある培養細胞が別の細胞といつの間に入れ替わってしまう現象で, ごく僅かに混入した増殖力の高い細胞が幾代かの継代を経て本来の細胞を駆逐してしまうために発生するものと考えられている。培養細胞は生命科学研究の要になる研究材料であるが, いつの間にか別の細胞に化けていたとしたらどうなるか。このあまりにもプリミティブな疑問について, これまで十分検討されずに来たが, 最近ようやく検討することが可能になってきた。1967年 Gartlerらは多数のヒト培養細胞についてHeLa細胞の混入の疑いがあると初めて指摘した。これ以後クロスカルチャーコンタミネーションに対して注意が払われるようにはなったが, ヒトに由来する多種類の培養細胞を確実に識別できる実験方法が確立されていなかったためにHeLa以外の細胞については十分な調査が行われなまま放置されてきた。ところが, 1985年にJeffreysらによって報告されたDNAフィンガープリント法は犯罪捜査に関連して法医学分野で強い関心が持たれ様々な改良が試みられ, その結果 Multiplex STR-PCR法が確立されるに至った。国立医薬品食品衛生研究所細胞バンク(JCRB)では, 初期のDNAフィンガープリント法の改良を行ってきたが, 最終的にSTR-PCR法の導入を決め, 細胞バンクに寄託された全てのヒト培養細胞についてクロスカルチャーコンタミネーションの有無を確認するシステムを確立した。その結果, 調査の済んだ約300種のヒト培養細胞のうち16種の細胞にクロスコンタミネーションが発生していることを明らかにした。しかしながら, これらのデータはヒトの個別識別を行うデータでありその識別能力の高さから, 今後数多くのヒト細胞が細胞バンクに寄託される時代になるとプライバシーの保護という観点から極めて重大な問題を引き起こす可能性があるのでは無いかということが懸念されるのである。本論文では, この方法が培養細胞のクロスコンタミネーションを防止するために極めて有力な実験方法であることを示すと同時に, プライバシーの問題について検討を加えた上で細胞バンクとしての利用限界を提案した。

Keywords: STR-PCR method, cross-culture contamination, privacy of human genetic identity

水沢 博: 厚生労働省研究資源バンク

ファルマシア, 38, グラビア (2002)

厚生労働省研究資源バンクは, 国立医薬品食品衛生研究所と国立感染症研究所において培養細胞ならびに遺伝子材料を収集して, ヒューマンサイエンス研究資源バンクを経由して分譲している。現在の分譲数は年間2000サンプルほどであるが, 徐々に上昇する気配がある。これらの研究材料は, 創薬研究に必須であることから, 研究資源バンクがどのようなものであるかについて興味を持たれている。そのため, ファルマシアに細胞バンクの現状を最新の情報をもとにビジュアルに伝えるために作成したのがこのグラビアである。ここではJCRB細胞バンク, JCRB遺伝子バンク, HS研究資源バンクの様子を紹介すると共に, 現在計画されている創薬基盤技術開発研究所建設予定地の様子もあわせて紹介した。

Keywords: JCRB Cell Bank, JCRB Gene Bank, HSRRB (Human Science Research Resources Bank)

Masui, T.: An outgrowth culture system of normal human epithelium: an in vitro model to study the coordination of cellular migration and proliferation

Methods in Molecular Biology, 188, 213-226 (2002)

In order to understand the coordination of cellular growth and proliferation, we established an outgrowth culture system of normal human cervical epithelial cells. The method is easy and reproducible with different donors and among explants generated from tissue from a donor. Therefore, the method would give us essential clues to understand the coordination mechanisms of cellular migration and proliferation.

Keywords: outgrowth, normal human epithelium, culture method

増井 徹: ヒト組織・細胞取扱いについての倫理

医学のあゆみ, 197, 1061-1067 (2001)

ヒトゲノムプロジェクト等の進展に伴って, ヒト組織・細胞は重要な医学生物学の研究資源として位置付けられ, その需要が急増している。と同時に, 人に由来するということから, 試料取扱いに関して倫理問題が発生することが意識されるようになってきた。このような背景のもとに, この1年半ほどの間, 政府は多くのヒト試料取扱いに関する倫理指針を策定してきた。私は厚生労働省細胞バンクの一員として, ヒト由来研究試料の公的研究資源化における倫理問題の検討をしてきた。本稿においては組織・細胞と言われる「人間の断片」について,

それを研究に利用する場合の倫理的問題点を「科学的」という言葉をキーワードにして検討する。平成13年1月のゲノム・遺伝子解析研究指針の説明会で厚生労働省から指摘があったように、本来はヒト組織・細胞を取り扱うガイドラインがあって、その一部としてゲノム・遺伝子解析研究指針があるべきだということを考えると、今後このヒト組織・細胞取扱いの倫理問題検討が重要な役割を持つと考えている。

Keywords: human tissue/cells, science and ethics, biomedical research

増井 徹：ヒト由来資料の研究・開発利用と倫理

ファルマシア, 38, 39-43 (2002)

最近のゲノム解析研究, 再生医療, 生殖工学, 組織工学等の研究分野では人体の一部, 例えば組織・細胞, 生殖細胞, ヒト胚, 遺伝物質が不可欠な研究資源である。人体の一部を提供していただき, 研究に利用する場合に, 倫理問題といわれるものを避けてとおることができないことも常識となりつつある。この研究の現在の状況を解析・解説してみたいと思う。「人体実験は道徳的に必要であり, 必然的に非道徳である。」J. ベルナル, にあるように, 結局両刃の剣となる科学の進歩を, ここでは, ゲノム研究と再生医療研究の重なりとして理解したいと考える。

Keywords: ethics, genomic research, regenerative medicine

増井 徹：資源となる人体

現代思想 特集 先端医療—資源化する人体, 30, 194-210 (2002)

先端医療と関わりの深いヒトゲノム解析, ゲノム創薬, テーラーメイド医療, ヒト胚性幹細胞, 再生医療, 生殖工学などの研究分野では人体の一部を研究資源として利用することが不可欠である。これらの分野の厳しい国際競争に対応するために政府は人体の一部を研究・開発利用の際の倫理的対応を含む指針等を示して, 一定の効果を挙げていると考えられている。しかし, 「資源となる人体」の現状は大方の予想を越えるペースで進んでいる。この状況を作り出した科学的進歩と人・ヒトに対する見方の変化を検討する。

Keywords: human tissue/cells, research resources, ethics

増井 徹, 林 真, 田辺秀之, 水澤 博：ヒト資料の研究利用に関する政府等ガイドラインの現状

国立医薬品食品衛生研究所報告, 119, 40-46 (2001)

Demand on the use of human materials and personal disease information for research and development comes on the stage of action. International competition in

biomedical and pharmaceutical research pushed the government and related societies about to release guidelines on the issue to ensure the protection of direct and indirect research participants. To work on human materials and information now requires ethical and scientific review by the research ethical committee and the guidelines set the stage of reviewing process. We should be aware of the overall view of situation around and of the guidelines before planning the experiments and analyses on human materials and personal information. In this review we summarized the related guidelines and put comments on them to help researchers to understand the situation.

Keywords: human materials, guidelines, biomedical and pharmaceutical research

長谷川隆一, 小泉睦子, 広瀬明彦, 菅原尚司*, 黒川雄二** : OECD化学物質対策の動向 (第4報)

J Toxicol Sci, 26, app. 35-41 (2001).

OECDの高生産量化学物質プログラムでの安全性評価方法は“Learning by Doing”の考え方に基づいて変革して来た。特に, 国際化学工業協会協議会 (ICCA) が積極的にこの初期評価作業に加わることとなったため, 初期評価がリスク評価から有害性評価へと変わった。本稿では最新の初期評価文書の内容, 評価方法, ICCAの一員としての日本化学産業界の自主的協力体制について解説した。また, 第10回および11回の初期評価会議で結論および勧告の合意された化学物質名ならびに日本が担当し合意された初期評価文書 (Ethane, 1,1,2-trichloro- (79-00-5), p-t-Butyl phenol (98-54-4), Diacetone alcohol (123-42-2), Glycidyl methacrylate (106-91-2), 1,4-Butanediol (110-63-4), m-Toluidine (108-44-1), N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (4979-32-2), Citral (5392-40-5), 3-Methyl-1,5-pentandiol (4457-71-0), 1-Methoxy-2-propanol acetate (108-65-6), 6,6'-Di-tert-butyl-4,4'-dimethyl-2,2'-methylene- (119-47-1), 3,4-Dichloro-1-butene (760-23-6)) について, その健康影響部分の内容を紹介した。

Keywords: OECD, SIDS, SIAM, ICCA

* (財)日本化学工業協会

** 佐々木研究所

岡田敏史, 谷本 剛, 小嶋茂雄：不純物プロファイル PHARMSTAGE, 1, 39-45 (2002)

ICH/Q7Aの原薬GMPガイドラインが合意され, 原則としてすべての原薬について不純物プロファイルを確立し, それに基づいた製造工程管理が求められようとしている。新薬のみならず, 既存の原薬を含めたすべての原

薬が対象となることから、影響する範囲は極めて大きく、その国内的運用にあたって慎重を期す必要がある。この国内運用にあたってどのような対応が可能なのか検討するため厚生科学研究班「医薬品製剤原料の品質確保に関する研究」(平成11～13年度、主任研究者：岡田敏史)が組織され、具体的な検討が行われた。本稿は、この厚生科学研究班での研究成果を概括し、不純物プロファイルに基づく製造工程管理を実施するにあたっての考え方及び具体的方策をまとめたものである。

Keywords: ICH/GMP Guideline, impurity profile, process control

谷本 剛：第十四改正日本薬局方について—医薬品各条(抗生物質医薬品)について—

医薬品研究, 32(10), 675-685 (2001)

第十四改正日本薬局方における抗生物質医薬品の収載に関して、次の事項について解説した。

1. 日本抗生物質医薬品基準の廃止後の受け皿について
2. 日本抗生物質医薬品基準収載原薬の日局への移行について
3. 日本抗生物質医薬品基準の日局移行における問題点
4. 抗生物質医薬品のフル規格による日局収載の基本方針
5. 抗生物質医薬品のミニマム規格による日局収載の基本方針
6. 日局抗生物質標準品について

Keyword: The Japanese Pharmacopoeia, general tests, The Minimum Requirements for Antibiotic Products of Japan, antibiotics

谷本 剛：第十五改正日本薬局方原案作成要領について

月刊薬事, 44(6), 1131-1143 (2002)

日本薬局方作成基本方針が平成13年11月に薬事・食品衛生審議会から厚生労働大臣に答申された。この基本方針を踏まえ、薬局方作成のための円滑な審議や薬局方全体の表記の整備を計る目的で、第十五改正日本薬局方原案作成要領(原案作成要領)がまとめられた。原案作成要領は第一部及び第二部から構成されている。第一部は第十五改正日本薬局方原案の作成に関する細則であり、薬局方の医薬品各条を改正するにあたり、必要とされる具体的な原案の作成方針及び記載方法を定めたものである。第二部は医薬品各条原案の提出資料とその作成方法に関するものであり、規定の様式による医薬品各条原案の作成及び提出ができるように注意事項等を定めたものである。本稿では、第一部に関して、日局15での医薬品各条の作成の要点及び従来からの原案作成方針や記載方法と大きく異なる点について解説した。

Keywords: The Japanese Pharmacopoeia

石綿 肇：日本人の食品添加物の摂取量：調査方法と推定摂取量

JAFAN, 21, 141-153 (2001)

食品添加物の摂取量調査は先進国で行われているが、わが国では特に進んでいる。各国で行われている調査方法の利点と欠点、調査結果についての考察を行った。わが国をはじめいくつかの国で硝酸塩の摂取量がADIを超えており、JECFAによる硝酸塩の摂取についての考え方を併せて紹介した。

Keywords: food additive, daily intake, ADI

石綿 肇：新規指定及び使用基準改正要請のあった食品添加物とその用途

食衛誌, 42, J337-J339 (2001)

最近新規指定の要請のあった食品添加物、電解水(次亜塩素酸水)、L-アスコルビン酸2-グルコシド、ピオチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、リン酸三マグネシウム、並びに使用基準改正の要請のあったステアロイル乳酸カルシウム、グルコン酸亜鉛、グルコン酸銅、酸化マグネシウム、炭酸マグネシウムについて性質や用途について解説した。

Keywords: new food additive, applying for designation, reversion of standard

柴田敏郎, 成家哲也*¹, 鈴木邦輝*¹, 三浦忠一*², 本間尚治郎*²：「第3回薬用植物に関するワークショップ-北方先住民族の有用植物とその利用法について-その2」記録集

北国研究集録, 6, 1-38 (2002)

北方先住民族の有用植物とその利用法について講演会と野外植物観察会を開催し、その時の講演内容、活動記録及び観察した植物のリストについて記載した。

Keywords: Aboriginal people, useful plants

*¹ 名寄市北国博物館

*² なよろ野の花の会

熊谷健夫, 柴田敏郎, 畠山好雄, 草野源次郎*, 芝野真喜雄*：甘草生産のための栽培および育種に関する研究

薬用植物研究, 2001年1号, 31-37 (2001)

甘草は医薬品あるいは食品添加物として需要の多い生薬であるが、中国政府から、甘草について乱獲や自由な販売は禁止する通知(2000.6.14)が出され、国内生産が急務とされる。甘草の基原植物に属する *Glycyrrhiza glabra*, *G. uralensis* を供試し、生育、収量および成分の系統間比較、生育・グリチルリチン含量に及ぼす無機成

分の影響, 生育・グリチルリチン含量に及ぼす土壌の種類の影響について報告した。

Kew words: *Glycyrrhiza glabra*, *Glycyrrhiza uralensis*,

glycyrrhizin

*大阪薬科大学