

川西 徹：細胞障害メカニズムを視る，測る，解析する
ファルマシア **42**, 812-816 (2006)

細胞障害メカニズムにおいて重要な役割を果たしているアポトーシスに関連する生体内反応をモニターするためのバイオフォトニクスプローブを作成し，障害メカニズムの解析を行った。

Keywords : Fluorescent probe, caspase, cellular injury

四方田千佳子：経口固形製剤の品質をめぐる諸問題
医薬品研究, **38**, 195-213 (2007)

経口固形製剤の品質に関して，後発医薬品の品質再評価のあり方や，溶出試験規格の設定方法，経口固形製剤の開封後の保管状態での安定性の問題等について概説した。

四方田千佳子：溶出試験とその関連機器
製剤と機械, **325**, 6-7 (2006)

溶出試験器の関連機器として，溶出試験液の脱気装置を取り上げ，その脱気方法の違いや，分注機能の有無等の特徴について概説した。

伊豆津健一：アモルファス固体の特性を活用した医薬品とその評価

冷凍, **81**, 36-39 (2006)

有機物質のガラス状態とガラス転移に関する特集の一章として，ガラス状態を活用したタンパク質やリポソーム医薬品の安定化と難溶性医薬品の溶解促進について，基礎的機構と応用例を概説するとともに，品質向上に向けた特性評価法を紹介した。

伊豆津健一 四方田千佳子 檜山行雄 青柳伸男：
近赤外分光法を用いた凍結乾燥医薬品の評価

低温生物工学会誌, **52**, 21-24 (2006)

凍結乾燥医薬品の品質管理に重要な結晶性および残存水分量など物性評価法として，近赤外域の拡散反射を用いた非破壊測定について他の分析法と比較しつつ解説するとともに，製剤設計と工程管理における活用について紹介した。

Yoshioka, S., Aso, Y. : **Correlations between Molecular Mobility and Chemical Stability during Storage of Amorphous Pharmaceuticals**

J. Pharm. Sci., **96**, 960-981 (2007)

The purpose of this article is to review literature describing the effect of molecular mobility on chemical stability

during storage of amorphous pharmaceuticals, and to seek a better understanding of the relative significance of molecular mobility and other factors for chemical reactivity. The following summary has been obtained; the chemical stability of amorphous pharmaceuticals is affected by global mobility and/or local mobility, depending on the length scale of molecular mobility responsible for the chemical reactivity. In some cases, when activation energy for degradation processes is high and when other factors such as the specific effects of water and/or excipients contribute the degradation rate, stability seems to be largely independent of molecular mobility.

Key words : chemical stability, solid-state stability, glass transition, molecular mobility.

吉岡澄江, 阿曾幸男, 川西 徹：水分吸着等温線の解析による局方収載添加剤の吸湿性に関する研究

医薬品研究, **38**, 228-234, (2007)

日本薬局方各条の性状の項に記載する「吸湿性」について，その試験法および判断基準を高分子添加剤に焦点をあてて考察し，真空水分吸脱着測定装置を用いる方法の有用性を示した。

Key words : Japanese Pharmacopoeia, Excipient

橋本尚美^{*1}, 村田明弘^{*2}, 神谷明良^{*3}, 浮田辰三^{*4}, 大原寿樹^{*2}, 小出達夫, 櫻木 明^{*4}, 夏山 晋^{*5}, 細谷武士^{*6}, 橋本葭人^{*7}, 檜山行雄：PAT3 製造プロセスにおけるPAT

PHARM TECH JAPAN, **22** (9), 1671-1673 (2006)

製造プロセスに対するPAT (Process Analytical Technology) の適用について議論を行った。従来のプロセスバリデーションにPATを組み込むことにより継続的な品質向上，プロセスの理解が進み，より優れた工程管理が可能となるが，システムに関しては更なる検討が必要であると考えられる。

Keywords : process analytical technology, process control, process validation

^{*1} 日揮 (株)

^{*2} 横河電気 (株)

^{*3} ファイザー (株)

^{*4} 田辺製薬 (株)

^{*5} (株) パウレック

^{*6} アステラス製薬 (株)

^{*7} 千代田化工建設 (株)

藤原尚登^{*1}, 谷野忠嗣^{*2}, 谷 正樹^{*3}, 長門琢也^{*4}, 中本敬三^{*5}, 藤巻康人, 山根賢治^{*6}, 橋本葎人^{*7}, 檜山行雄:
製剤開発段階でのPATの応用

PHARMA TECH JAPAN, **22**, 1661-1665 (2006)

造粒工程の変動が溶出特性を変動させることが知られている。エテンザミドをモデル薬剤に選び、製造工程条件を変え溶出率の異なる顆粒をいくつか作成し、どの製造条件が溶出特性に影響を与えるかを検討した。近赤外分光法を用い、顆粒の溶出性とスペクトルの相関を多変量解析を用いて検討した。この結果、溶出の遅れと、水分に起因する近赤外のスペクトルとの間に大きな相関が見られた。造粒が進むにつれ水分の存在状態が変わることと解釈される。この観察結果をもとに物理化学的モデルを立て、溶出の遅れを考察した。

Key words : Process analytical technology, Dissolution rate, Granule manufacturing process, Near infrared spectroscopy

^{*1} 田辺製薬 (株)

^{*2} 塩野義製薬 (株)

^{*3} アステラス製薬 (株)

^{*4} (株) パウレック

^{*5} エーザイ (株)

^{*6} 大鵬薬品工業 (株)

^{*7} 千代田化工建設 (株)

松永浩和^{*1}, 三浦 剛^{*2}, 坂本知昭, 畑田幸栄^{*3}, 鈴木康志^{*4}, 駒井 彰^{*5}, 橋本葎人^{*6}, 檜山行雄: **PATのための分析法の可能性**

PHARMA TECH JAPAN, **22**, 1667-1669 (2006)

研究開発段階あるいは製品の製造段階で工程モニタリング用の分析ツールとして代表的に用いられている近赤外分光法 (NIR法) を取り上げ、真度に優れるHPLC法と比較し、PATモニタリングのための分析手法としてどのように分析条件や測定法をどのように設定すればよいか検討した。またリアルタイムリリースの観点から、工程モニタリングに用いられる評価法が求められる「試験精度」について取り上げ、要件を満たすための「試験デザイン」についても考察した。

Keywords : PAT, HPLC, NIR, Analytical Method

^{*1} 武田薬品工業株式会社

^{*2} ブルカーオプティクス株式会社

^{*3} 株式会社住化分析センター

^{*4} 株式会社島津製作所

^{*5} ブルカー AXS株式会社

^{*6} 千代田化工建設株式会社

小出達夫, 檜山行雄: **近赤外イメージングシステムを用いた医薬品評価技術に関する基礎的検討**

PHARM TECH JAPAN, **22** (11), 2043-2049 (2006)

近赤外分光法を利用した顕微イメージングシステムは、不均一固体である固形剤の状態を分子レベルで解析・視覚化するため、これまで原因不明であった設計や工程の不具合を解明できる可能性があり、新しい医薬品設計、品質管理手法として注目されている。そこで近赤外イメージングシステムの医薬品評価への応用について検討を行った。その結果、医薬品の解析にはPLSやPCAなどの多変量解析が有用であり、錠剤の化学的な特徴を視覚的に把握することが可能であった。今後、近赤外イメージングシステムのデータを使うことによって新しい医薬品品質管理が可能となると考えられる。

Keywords : near-infrared imaging, evaluation method, chemometric

檜山行雄: **ICH Q9品質リスクマネジメント - 議論経過の解説**

PDA Journal of GMP and Validation in Japan, **8**, 39-46 (2006)

ICH 品質リスクマネジメントガイドライン (Q9) の2003年以来、発効に至る議論の経過を解説するとともに、ガイドラインの目的・構成を概説した。Q9自身からは要件は創出されないが、他のICH品質関連ガイドラインの実行において、又行政方針の策定の基礎となる重要な役割をはたすことが期待される。

Key words : ICH guideline, Risk management

檜山行雄: **医薬品の品質のためのガイドラインICH Q8及びQ9について**

ファルマシア, **43** (4), 337-342 (2007)

医薬品規制国際調和会議 (ICH: International Congress of Harmonization) により、最近発効された製剤開発ガイドライン (Q8), 品質リスクマネジメント (Q9) の概略・意義を解説する。Q8の構成は目的、適用範囲、製剤成分、製剤、製造工程の開発経緯、容器及び施栓系、微生物学的観点から見た特徴、溶解液や使用時の容器/用具との適合性、用語で合計8ページと簡潔にまとめられている。又、『QbD (Quality by Design)』、『デザインスペース』という新しい概念が導入されている。Q9の構成は序文、適用範囲、原則、一般的なプロセス、リスクマネジメントの手法、医薬品業界及び規制当局における活動への統合、定義、参照文献である。リスクの定義として『危害の発生の確率とそれが発生したときの重大性の組み合わせ』を採用し、危害の定義を『健康への被害。製品品質の不良又は安定供給の欠如による被害を含む。』とし製品の供給欠如も含めている。2つのガイドラインは、企業へ対しては「科学」と「リスクマネジメント」に根ざし

た努力を促し、それに呼応し、行政の係わりを弾力的に行える体制を構築していくことを推奨している。

Keyword : ICH guideline, Pharmaceutical development, Risk management

三宅正一^{*1}, 稲津邦平^{*2}, 伊井義則^{*3}, 竹谷浩一^{*4}, 西畑利明^{*4}, 檜山行雄 : **GMP適合調査のシステム査察に基づくチェックリストの解説**

PHARMA TECH JAPAN, 23, 773-785 (2007)

厚生労働科学研究(行政の監査方針及び監査手法の研究)班:以下「研究班」と称する.)では,平成15~17年度の3年間,改正薬事法に基づくGMP適合性調査に関する研究を行い,平成17年度の成果として,システム査察制度の実施基準とGMP査察での査察項目をサブシステムごとに設定したチェックリストを提案した。

システム査察の実施基準提案の目的は次の二つに大別できる。

第一の目的:製造する医薬品の品質保証を徹底することを目的とした管理監督サブシステム(品質システム)の製造所への導入と運用を促すこと。

第二の目的:チェックリストの活用によるGMP適合性調査を効率化すること。チェックリストの提案に際しては,GMP適合性調査に関して企業と規制管轄当局が共通の認識を有することを持つこと。

このGMP適合性確認査察のチェックリストならびにその基盤となるサブシステムの概要について解説する。

Keyword : GMP inspection, System based inspection

*1 (株) ベネシス

*2 ファーマサービスイコマ

*3 小野薬品工業 (株)

*4 参天製薬 (株)

寶田哲仁^{*1}, 檜山行雄, 松村行榮^{*2}, 大内 正^{*3}, 岡崎公哉^{*4}, 紺田哲哉^{*5}, 佐々木秀樹^{*6}, 山原 弘^{*7}, 渡辺務^{*8}, 北澤義夫^{*9} : **ICH Q9ブリーフィング・パック解説**

PHARMA TECH JAPAN, 23, 805-842 (2007)

ICH Q9ガイドラインは,医薬品の品質分野において,従来,断片的かつ個別に,別の管理により適用されていたリスクマネジメントに基づくアプローチを共通理解と共通言語により系統的に示したことは大変意義がある。しかしながら,ガイドライン本文のみでは理解不足になることが懸念された。そこで,ステップ 4に到達した 2005年 11月のシカゴ会議において,規制当局や製薬企業の方々に品質リスクマネジメントガイドラインを理解していただくことを目的として,研修用スライド(ICH Q9 Briefing Pack)を作成することが決定された。

ICH Q9 EWGメンバーを中心とした非公式グループで検討し,2006年 8月に ICH公式ウェブサイトに掲載した。日本では,ICH Q9ブリーフィング・パック翻訳チーム及び校閲チームを結成して,平成19年 1月末に Briefing Packを全訳し,医薬品医療機器総合機構の公式ホームページに掲載した。そして,この度,このスライドの解説書を発行する運びとなった。

Keyword : ICH guideline, Risk management

*1 持田製薬工場 (株)

*2 エーザイ (株)

*3 アステラス製薬 (株)

*4 ファイザー (株)

*5 丸石製薬 (株)

*6 日本新薬 (株)

*7 田辺製薬 (株)

*8 サノフィ・アベンティス (株)

*9 日本製薬工業協会

杉山雄一^{*1}, 馬屋原宏^{*2}, 池田敏彦^{*3}, 矢野恒夫^{*4}, 伊藤勝彦^{*5}, 須原哲也^{*6}, 栗原千絵子^{*7}, 海野 隆^{*8}, 佐神文郎^{*9}, 大塚峯三^{*10}, 加藤基浩^{*11}, 辻 彰^{*12}, 三浦慎一^{*13}, 井上登美夫^{*14}, 川上浩司^{*15}, 残華淳彦^{*16}, 檜山行雄, 鈴木和年^{*6}, 谷内一彦^{*17}, 戸塚善三郎^{*18}, 西村伸太郎^{*19}, 渡辺恭良^{*4}, 景山 茂^{*20}, 熊谷雄治^{*21}, 藤原博明^{*22}, 渡邊祐司^{*23} : **マイクロドーズ臨床試験の実験基盤・第3報—早期探索的臨床試験の実施に関するガイダンス (案)**

臨床評価, 34, 571-594 (2007)

本ガイダンス (案) は,ヒト用医薬品の早期探索的臨床試験の実施に関するガイダンスである。

薬事法に規定される「治験」において,臨床開発の各段階で採用すべき臨床試験デザインとその目的については,日米欧三極における共通理解に基づき,「臨床試験の一般指針」に示されてきた。しかし今日,欧米規制当局では,同指針に示す「第I相試験」よりも前の,前臨床開発の過程で,従来の第I相試験以降の開発を進めるべき候補化合物を選択することを目的に,ヒト被験者を対象として早期の探索的な臨床試験を行う際の考え方が示されている。このような臨床試験を,本指針では「早期探索的臨床試験」と定義する。

「早期探索的臨床試験」は,以下の二つのタイプに大別できる。

- ・薬理作用も副作用も発現しないと考えられる極微量の候補化合物をヒトに投与する「マイクロドーズ臨床試験」(早期探索的臨床試験のI型)
- ・薬理作用は発現するが,毒性は発現しないレベルまで投与量を増大させるが,従来型の第I相試験よりは低用

量で実施される臨床試験（早期探索的臨床試験のⅡ型）いずれの試験も、忍容性まで評価する従来型の第Ⅰ相試験と異なり、被験者に毒性が発現する可能性が極めて少ない投与量、及び投与回数によって、候補化合物の薬物動態学的または薬力学的評価を行い、次の開発段階に進める候補化合物を選択することを目的とする。

Keyword : Microdose clinical studies, Exploratory clinical studies

*1 東京大学大学院

*2 (株) 国際医薬品臨床開発研究所

*3 有限責任中間法人医薬品支援機構

*4 (独) 理化学研究所

*5 (財) 先端医療振興財団

*6 (財) 放射線医学総合研究所

*7 コントローラー委員会

*8 元日本オルガノン (株)

*9 エーザイ (株)

*10 日本薬物動態学会

*11 中外製薬 (株)

*12 金沢大学大学院

*13 第一三共 (株)

*14 横浜市立大学

*15 京都大学大学院

*16 武田薬品工業 (株)

*17 東北大学大学院

*18 JCLバイオアセイ

*19 アステラス製薬 (株)

*20 東京慈恵会医科大学

*21 北里大学東病院

*22 富士クリニカルサポート

*23 浜松医科大学

Yamaguchi, T. and Uchida, E. : **Regulatory aspects of oncolytic virus products**

Current Cancer Drug Targets, **7**, 203-208 (2007)

Many types of oncolytic viruses, wild-type virus, attenuated viruses and genetically-modified viruses, have been developed as an innovative cancer therapy. The strategies, nature, and technologies of oncolytic virus products are different from the conventional gene therapy products or cancer therapy products. From the regulatory aspects to ensure the safety, efficacy and quality of oncolytic viruses, there are several major points during the development, manufacturing, characterization non-clinical study and clinical study of oncolytic viruses. The major issues include 1) virus design (wild-type, attenuated, and genetically engineered strains) , 2) poof of concept in development of oncolytic virus

products, 3) selectivity of oncolytic virus replication and targeting to cancer cells, 4) relevant animal models in non-clinical studies, 5) clinical safety, 6) evaluation of virus shedding. Until now, the accumulation of the information about oncolytic viruses is not enough, it may require the unique approach to ensure the safety and the development of new technology to characterize oncolytic viruses.

Keywords : gene therapy, cancer therapy, replicating virus

山口照英 : **Gene Therapy Discussion Groupの動向について**

医薬品研究, **38**, 50-59 (2007)

遺伝子治療薬は、まだ製品が世の中に出ておらず、ICHにおいても他のEWGと異なる取り組みをしている。本稿では、これまで遺伝子治療専門家会議で行われてきた活動について概説すると共に、横浜会場で取り上げた3つのテーマについて概説した。一点目は、各極の遺伝子治療に関する最近の進展について、横浜会議で報告した。議論したことがあげられる。二点目は、この遺伝子治療専門家会議で議論を続けている見解案 (Considerations) について、横浜会議ではこの「遺伝子治療用医薬品の生殖細胞系列の意図しない伝達リスクを最小にするための方策」見解案のDraft3の議論を行った。三点目は、遺伝子治療の専門家会議で今後取り上げるべき課題について、横浜会議で今後の課題について議論し、ステアリングコミッティにいくつかの課題を提案し、了承を得た。

Keywords : Gene Therapy, ICH, germ line integration

山口照英, 土屋利江 : **細胞組織利用医薬品・医療機器の安全性とその有用性評価**

Yakugaku Zasshi, **127**, 839-840 (2007)

近年急速に開発の進む細胞組織利用医薬品・医療機器の安全性や有用性評価に関する誌上シンポジウムを行った。細胞組織利用医薬品・医療機器の開発を取り巻く環境や規制動向などについて概説した。

Keywords : cell therapy, regenerative medicine, tissue engineering

山口照英 : **ICH遺伝子治療専門家会議シカゴミーティングと今後の展望**

ファルマシア, **42**, 357-360 (2006)

ICH (日米EU医薬品規制調和国際会議) は、医薬品の承認申請に関わる規制を調和し、申請に必要な様々なデータ等の作成における不必要な重複を避け、医薬品開発のグローバルな促進とよりよい医薬品を一刻も早く患者の元に届けることを目的として活動を行っている。2005年11月7~11日にかけてシカゴ市で開催されたICH

ミーティングでは、有効性、安全性、品質、及び境界領域の17課題に関し討議が行われた。本稿では、遺伝子治療専門家会議がICH公開ワークショップとして開催した「腫瘍溶解性ウイルスワークショップ」の成果と、「遺伝子治療薬の生殖細胞系列への伝達リスクの最小化に関するICH見解(案)」作成のための議論を中心にその活動について紹介した。

Keywords : Gene Therapy, ICH, oncolytic virus

山口照英：医薬品各条の改正点-生物薬品
薬局, 57, 89-95 (2006)

生物薬品委員会の医薬品各条関係では、たん白質性/ペプチド性および高分子多糖性の新規収載品目の審議および既収載品目についての改正作業を行ってきた。第十四改正日本薬局方(十四局)第一追補, 第二追補を経て, 第十五改正日本薬局方(十五局)に至るまで, 新規収載品目は8品目, 改正は9品目であった。これらのうち, 第十四改正日本薬局方第一追補(十四局第一追補では塩化リゾチームとして収載)が新規収載された。第十四改正日本薬局方第二追補(十四局第二追補)では, オキシトシン, セラペプターゼの新規収載が行われるとともに, オキシトシン注射液, カリジノゲナーゼ, バソプレシン注射液, ヘパリンナトリウム, ヘパリンナトリウム注射液, 血清性性腺刺激ホルモン, 注射用血清性性腺刺激ホルモン(十四局第二追補では胎盤性性腺刺激ホルモンとして収載), 注射用絨毛性性腺刺激ホルモン(十四局第二追補では注射用胎盤性性腺刺激ホルモンとして収載)の改正が行われた。

Keywords : pharmacopeia, biologicals, protein/peptide products

新見伸吾, 原島 瑞, 日向昌司, 野間誠司^{*1}, 川西 徹, 早川堯夫^{*2}：血管新生療法の現状と展望
医薬品研究, 37, 641-670 (2006)

これまで試みられた血管新生療法として, タンパク質製剤を用いた療法, 遺伝子治療, 細胞治療を取り上げ, その現状及び今後の課題とともに, 血管新生療法の戦略を立てる場合に基本となる血管成長の生物学的なプロセスに関する最近の知見について概説した。

Keywords : 遺伝子治療, 細胞治療, VEGF

^{*1} 財団法人ヒューマンサイエンス振興財団

^{*2} 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

新見伸吾：Follow-on Biologics ワークショップ (Follow-on たん白質製剤の類似性の評価における科学的な問題点) の報告
医薬品研究, 37, 526-540 (2006)

2005年12月12-14日 米国ブルックリンブリッジのニューヨークマリオットで開催されたfollow-on biologic製品の類似性に関する科学的な問題を中心としたワークショップの内容について, タンパク質製品の特性解析を行うための具体的な分析法およびタンパク質の構造と機能に関する科学的な問題を中心に報告した。

Keywords : 類似性, 翻訳後修飾, 高次構造

Kawasaki, N., Itoh, S. and Kawanishi, T. : LC/MS strategies in the characterization of glycoproteins. *Encyclopedia of mass spectrometry*, 8, 923-930 (2006)

LC/MSを用いた糖タンパク質の糖鎖解析法について, ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンを解析した例を用いて概説した。

Keywords : LC/MS/MS, 糖タンパク質, ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン

川崎ナナ, 内田恵理子, 宮田直樹*：薬の名前 ステムを知られば薬がわかる 第7回
Pharm. Tech. Japan, 23, 81-87 (2007)

免疫機能を調節する生物薬品のステムである「-mab」及び「-cept」について, 該当するINN及びJAN収載品目を例に取り上げながら概説した。

Keywords : ステム, INN, JAN

* 名古屋市立大学大学院

川崎ナナ, 内田恵理子, 宮田直樹*：薬の名前 ステムを知られば薬がわかる 第9回
Pharm. Tech. Japan, 23, 101-109 (2007)

視床下部及び下垂体関連ホルモンを示すステムである「som-」, 「(-) follitropin」, 「(-) lutropin」, 「-gonadotropin」, 「-actide」, 「-tocin」, 「-pressin」, 「-relin」, 及び「-relix」について, 該当するINN及びJAN収載品目を例に取り上げながら概説した。

Keywords : ステム, INN, JAN

* 名古屋市立大学大学院

川崎ナナ, 伊藤さつき, 原園 景, 橋井則貴, 山口照英：液体クロマトグラフィー/質量分析法を用いた糖タンパク質構造解析

実験医学増刊号, 25, 221-230 (2007)

LC/MSを用いた糖タンパク質構造特性解析例として, 電気泳動で単離した糖タンパク質の構造解析例, 単離が難しい糖タンパク質を混合物のまま解析した例, さらにグライコミクスに応用した例を紹介した。

Keywords : LC/MS/MS, 糖タンパク質, グライコミクス

合田幸広：第十五改正日本薬局方 生薬総則・医薬品各条（生薬）について

医薬品研究, **37**, 801-813 (2006)

第14改正日本薬局方と比較して、第15改正日本薬局方における、生薬分野での通則、生薬総則、製剤総則、生薬試験法等での改正点、各条における品目の追加と改正点等につき概説した。

Keywords : Japanese Pharmacopoeia, crude drugs, herbal medicines

合田幸広：健康食品の表示と実態

ファルマシア, **42**, 905-907 (2006)

健康食品は、基本的に天然物であり、天然物の品質確保の第一歩は、基原の正しい原材料を使用することである。含量規格や不純物規格に合っている、原材料の基原が間違っただけのものを使用していれば、品質が確保されたとはいえない。また、そうであれば、虚偽の表示が行われたことになる。本項では、このような観点から行ってきた研究成果のうち、プエラリア含有と表示のある健康食品から原材料の基原植物である *Pueraria mirifica* (*P. candollei* var. *mirifica*) 由来の遺伝子分析、同製品からのプエラリアに特徴的な二次代謝産物の分析、コンドロイチン硫酸含有と表示のある健康食品からの、硫酸化N-アセチルガラクトサミンの分析について紹介し、健康食品の表示の問題点について述べた。

Keywords : *Pueraria mirifica*, chondroitin sulfate, health foods

合田幸広：和漢を巡る話題

家庭薬研究, **25**, 3-28 (2006)

著者らにより平成15年度から平成18年度まで行われた厚生労働科学研究の研究班「一般用漢方処方の見直しに資するための有用性評価 (EBM確保) 手法及び安全性確保等に関する研究」の主要な研究テーマ、一般用漢方処方210処方の見直しを図るための調査研究及び一般用漢方処方の使用実態調査研究 (Actual Use Research : AUR) の成果について紹介した。

Keywords : AUR, Kampo formulations, OTC

Goda, Y. : **The origin of natural products and their quality**

Food & Food Ingredients Journal of Japan, **212**, 343-344 (2007)

The origin of the ingredients in natural products is the most important factor ensuring quality, and thus safety and efficacy. In fact, the Japanese Pharmacopoeia states that the origin of crude drugs is the standard for judging propri-

ety. In addition, the safety guideline for voluntary inspections on the ingredients used for the capsulated or pellet food, announced by the director of the department of food safety in the Ministry of Health, Labor and Welfare, also describes that “how to guarantee the origin” has priority of rank to ensuring safety. However, even if the plant origin and the plant part is the same, a variation of constituents exists, as far as it is natural. And, this fact can be said to be the bottleneck to the quality assurance of natural products. In order to ensure the quality of natural products, we first consider how to guarantee the origin. But it is not enough. This special issue of the FFI journal is edited under this concept. I strongly hope that this issue contributes to readers’ understanding of the importance of the quality assurance of natural products and the role of the origin for the quality assurance.

Keywords : origin, quality, natural products

Maruyama, T. : **Authentication and chemical analysis in the regulation of natural products**

Food & Food Ingredients Journal of Japan, **212**, 374-379 (2007)

The original species and the chemical constituents of commercial products sold as a crude drug (*Eleutherococcus senticosus Rhizome*), a dietary supplement (kwao keur) and a natural food color (alkanet color) were investigated by DNA sequencing and chemical analyses. In the *Eleutherococcus senticosus Rhizome* (Shigoka in Japanese), one-third of the commercial products originated from the incorrect species. The counterfeits did not contain eleutheroside B and isofraxidin which are recognized as the pharmacologically active substances in this crude drug. Of kwao keur products purported to be made from the root of *Pueraria candollei* var. *mirifica*, half were derived from the incorrect materials, and no specific components of this plant were detected in the counterfeits. In the alkanet color, the major pigments of the color were found not to be alkanetin and its esters but rather their enantiomers, shikonin and shikonin esters. In addition, DNA sequence analysis revealed that the origin was not *Anchusa officinalis*, which is the source plant described in “the list of existing food additives” in Japan.

内山奈穂子：フラボノイドが眠りを誘う？

ファルマシア **43**, 251-252 (2007)

中枢抑制性神経伝達物質であるγ-アミノ酪酸 タイプ A (GABA_A) 受容体のリガンドとなることが最近明らか

となったアピゲニンをはじめとするフラボン誘導体は、このGABA_A 受容体への結合を介して、マウスに対して鎮静、抗不安などの中枢抑制作用を示すと考えられている。一方、フラボノイド配糖体は、睡眠誘発や鎮静などの中枢抑制作用を示すが、その作用はGABA_A 受容体への結合を介さないという点で、フラボン誘導体とは異なっていることが報告されたので、本稿において紹介した。

Keywords : flavonoid, GABAA, Sedation

内田恵理子, 川崎ナナ, 宮田直樹* : **薬の名前 ステムを知らば薬がわかる 第5回**

Pharm. Tech. Japan, **22**, 91-99 (2006)

生物薬品の国際一般名 (INN) 命名の基本的ルール及びサイトカイン類に属するコロニー刺激因子類のステム「-stim」、インターロイキン類のステム「-kin」、インターフェロン類「interferon」、エリスロポエチン類のステム「-poetin」を紹介した。

Keywords : INN, JAN, biologicals

* 名古屋市立大学大学院薬学研究所

田邊思帆里 : **細胞治療薬の展望**

生物工学会誌 (バイオメディア), **85**, 133 (2007)

生命科学の進歩により、生体内に細胞自体を注入して組織を修復し、病気を治療する再生医療、すなわち「細胞治療」の概念が誕生した。一般に細胞治療薬とは、ヒトの組織から単離後、培養もしくは加工して得られた治療用細胞集団を指す。細胞治療薬は、自己または他者由来の細胞を用いて生体内の失われた機能を再生し、病気を治療する薬である。細胞治療薬は成分が“細胞”という複雑な生命体であるため、その特性や品質を正確に捉えることが非常に困難である。その普及にあたっては、適切な評価系を用いた安全性・有効性評価、品質管理、培養保存法の確立、副作用対策などが必要となってくる。20世紀の急速な分子細胞生物学の進歩により可能となった、細胞治療薬という新しい概念の薬が安全かつ適切に用いられ、グローバルな治療を望むことができるように、今後更なる発展を期待したい。

Keywords : cellular therapeutics, stem cells, regenerative medicine

鹿庭正昭 : **ゴム製品にかぶれる場合の対応**

皮膚病診療, **28 (増刊)**, 142-147 (2006)

ゴム製品にかぶれる場合、「原因物質と代替品探し」が重要である。そのために、患者の問診、患者での皮膚テストが実施されるとともに、製品表示のチェック、メーカーへの問い合わせ等を通じて、原因製品に使用された

化学物質情報を入手すること、さらに原因製品・原因化学物質の関連性を確定するために化学分析を行うことが必要である。ゴム手袋等を例に挙げながら、概説した。

Keywords : rubber allergy, causative product chemical relationship, information delivery system

澤田留美, 伊藤友実, 土屋利江 : **細胞組織利用医療機器に用いられる幹細胞の品質及び安全性評価について**
YAKUGAKU ZASSHI, **127 (5)**, 851-856 (2007)

Several recent studies demonstrated the potential of bioengineering using somatic stem cells in regenerative medicine. Adult human mesenchymal stem cells (hMSCs) derived from bone marrow have the pluripotency to differentiate into cells of mesodermal origin, e.g., bone, cartilage, adipose, and muscle cells; they, therefore, have many potential clinical applications. On the other hand, stem cells possess a self-renewal capability similar to cancer cells. For safety evaluation of tissue engineered medical devices using normal hMSCs, in this study, we investigated the expression levels of several genes that affect cell proliferation in hMSCs during in vitro culture. We focused on the relationship between the hMSC proliferation and their transforming growth factor beta (TGF β) signaling during in vitro culture. The proliferation rate of hMSCs gradually decreased and cellular senescence was observed for about 3 months. The mRNA expressions of TGF β 1, TGF β 2, and TGF β receptor type I (TGF β RI) in hMSCs increased with the length of cell culture. The mRNA expressions of Smad3 increased, but those of c-myc and nucleostemin decreased with the length hMSCs were in in vitro culture. In addition, the expression profiles of the genes which regulate cellular proliferation in hMSCs were significantly different from those of cancer cells. In conclusion, hMSCs derived from bone marrow seldom underwent spontaneous transformation during 1-2 months in vitro culture for use in clinical applications. In hMSCs as well as in epithelial cells, growth might be controlled by the TGF β family signaling.

Keywords : human mesenchymal stem cells, tissue engineered medical devices, TGF β

Shintani, H. : **Selective analysis of toxic compounds in body fluids**

Research Trends in Chromatography, **1**, 1-22 (2006)

Selective analysis of compound of interest in complicated matrix such as body fluids is extremely difficult, but indispensable. For that purpose there exists several sorts of pretreatment methods, i.e. solid phase extraction (SPE) us-

ing column or membrane, dialysis, filtration, ultrafiltration, super fluid critical extraction (SFE) or adsorption using charcoal or other appropriate adsorbent. There have been reported several pretreatment methods for acidic, basic and neutral compounds in biological fluids. According to the recent advancement of analytical column fabrication technology, several new columns based on innovated technology are now commercially available.

Key words : solid phase extraction, liquid-liquid extraction, toxic compounds

Shintani, H. : **Importance of considering injured microorganisms in sterilization validation**

Biocontrol Sci., **11**, 91-106 (2006)

Microbial injury is an inability to grow under conditions suitable for the uninjured microorganisms. This inability of injured microorganisms is explained as more complex or different nutritional requirement or as increased sensitivities to environmental conditions such as incubation conditions or to chemical agents. The extent and severity of sublethal injury, the mechanisms of injury, and the mechanisms and degree of recovery vary with the sterilization procedures, the species, the strains, the condition of the microorganism, and the methods of repair. The sites of injury include damage to enzymes, membrane disruption, and/or damage to DNA or RNA. Information on the sublethal injury and recovery of microorganisms is very important in evaluating the sterilization/disinfection procedures.

Keywords : injured microorganisms, repair, sterilization

新谷英晴, 数馬昂始* : **滅菌保証達成に於ける問題点と解決法—第10**

防菌防黴, **34**, 285-300 (2006)

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)

新谷英晴 : **損傷菌ならびに貧栄養菌の特性およびこれらの菌の修復・培養条件について (1)**

防菌防黴, **34**, 427-428 (2006)

連載講座で種々の滅菌操作 (高圧蒸気, 放射線, 化学薬剤滅菌・殺菌) 後の損傷菌についてその損傷メカニズムならびに損傷回復メカニズムなどについて解説した。

Keywords : injured microorganisms, oligotrophic microorganisms, recovery

新谷英晴 : **微生物の簡易迅速検出法ならびに同定法の現状と進歩 (15) 簡易迅速検出法と従来法との相関- 公定法への動向-**

防菌防黴, **34**, 485-486 (2006)

連載講座でATP法やインピーダンス法など培養に抛らない菌の検出同定法について解説した。その中でここでは迅速検出法と従来法との相関の重要性について記した。

Keywords : rapid detection method, culture method, relationship

新谷英晴 : **微生物の簡易迅速検出法ならびに同定法の現状と進歩 (16) 簡易迅速検出法の最近の動向**

防菌防黴, **34**, 487-494 (2006)

連載講座でATP法やインピーダンス法など培養に抛らない菌の検出同定法について解説した。その中でここでは迅速検出法の最近の動向について記した。

Keywords : rapid detection method, culture method, current trend

新谷英晴 : **微生物の簡易迅速検出法ならびに同定法の現状と進歩 (17) 簡易迅速検出法の将来**

防菌防黴, **34**, 495-496 (2006)

連載講座でATP法やインピーダンス法など培養に抛らない菌の検出同定法について解説した。その中でここでは迅速検出法の今後の展望について記した。

Keywords : rapid detection method, culture method, future prospective

新谷英晴 : **滅菌バリデーション実施に於ける留意点① バイオバーデン測定とパラメトリックリリース並びにドシメトリックリリース**

防菌防黴, **34**, 561-567 (2006)

本解説では従来医療用品の滅菌バリデーション実施に際するバイオバーデン測定とパラメトリックリリース並びにドシメトリックリリースの留意点について解説, 記載した。

Keywords : sterilization validation, parametric release, dosimetric release

新谷英晴 : **滅菌バリデーション実施に於ける留意点② 高圧蒸気滅菌**

防菌防黴, **34**, 637-643 (2006)

本解説では従来医療用品の滅菌バリデーション実施に際し, 高圧蒸気滅菌について解説, 記載した。

Keywords : sterilization validation, autoclave, biological indicator

新谷英晴, 山口 透*: 損傷菌ならびに貧栄養菌の特性およびこれらの菌の修復・培養条件について⑤

放射線に抛る損傷ならびにその耐性

防菌防黴, 34, 645-652 (2006)

放射線滅菌処理後の損傷菌についてその損傷メカニズムならびに損傷回復メカニズムなどについて解説した。

Keywords: injured microorganisms, oligotrophic microorganisms, radiation sterilization

*日本電子照射サービス

新谷英晴: 滅菌バリデーション実施に於ける留意点③
エチレンオキサイドガス (EOG) 滅菌

防菌防黴, 34, 721-729 (2006)

本解説では従来医療用品の滅菌バリデーション実施に際し, エチレンオキサイドガス (EOG) 滅菌について解説, 記載した。

Keywords: sterilization validation, ethylene oxide, biological indicator

新谷英晴: 損傷菌ならびに貧栄養菌の特性およびこれらの菌の修復・培養条件について⑥化学薬剤に対する微生物の損傷と回復

防菌防黴, 34, 731-740 (2006)

滅菌・殺菌に用いられる化学薬剤で微生物を処理後, なおかつ生育している損傷菌についてその損傷メカニズムならびに損傷回復メカニズムなどについて解説した。

Keywords: injured microorganisms, oligotrophic microorganisms, chemical disinfection

新谷英晴: 滅菌バリデーション実施に於ける留意点④
ガンマ線滅菌

防菌防黴, 34, 795-800 (2006)

本解説では従来医療用品の滅菌バリデーション実施に際し, ガンマ線滅菌について解説, 記載した。

Keywords: sterilization validation, gamma-ray, irradiation

新谷英晴: 滅菌バリデーション実施に於ける留意点④
乾熱滅菌

防菌防黴, 35, 31-34 (2007)

本解説では従来医療用品の滅菌バリデーション実施に際し, 乾熱滅菌について解説, 記載した。

Keywords: sterilization validation, dry heating

新谷英晴: クリーンルームで使用される滅菌剤の現状と将来

防菌防黴, 35, 81-93 (2007)

本解説では現在主に使用されているホルムアルデヒド

の残留限度を0.08ppm以下にすることはかなり厳しい現状に鑑み, クリーンルームの滅菌剤としてホルムアルデヒドの燻蒸に替わる滅菌方法, 例えば過酸化水素, オゾン, 過酢酸などが模索され, 一部は実用化されているので紹介した。

Keywords: sterilants, disinfectants, clean room

新谷英晴: 損傷菌ならびに貧栄養菌の特性およびこれらの菌の修復・培養条件について⑬損傷を受けた貧栄養菌の修復・培養

防菌防黴, 35, 297-304 (2007)

水中などの貧栄養条件で生息することを好む貧栄養菌で, かつ化学薬剤や熱などで損傷を受けた菌の損傷回復メカニズムなどについて解説した。通常貧栄養菌の場合は貧栄養条件で培養すれば良いが, 損傷を受けた場合にはまずは富栄養培地で損傷を回復させてから環境に馴化した貧栄養条件に戻すことが良いことが分かった。

Keywords: injured microorganisms, oligotrophic microorganisms, recovery

土屋利江: 細胞組織医療機器開発総論
薬学雑誌, 127, 847-850 (2007)

Biodegradable polymers are often used as scaffolds for tissue engineering and these polymers are in class IV under the revised Pharmaceutical Affairs Law. From the point of view of safety and efficacy, recent problems in the development of tissue-engineered products using biodegradable polymers are summarized in this report.

Key Words: regenerative medicine, cell/tissue-engineered medical products, biodegradable materials

山越葉子*, 中澤憲一, 土屋利江: 原子間力顕微鏡 (AMF) による蛋白質のイメージング
日本臨床, 65, 270-277 (2007)

Atomic force microscopy (AFM) has been used for imaging of non-conductive surface using a cantilever with a sharp probe to mediate the atomic force interaction between the probe and substrate. The application of AFM for the imaging of protein including transmembrane protein has been studied and revealed their single molecular structure on a nanometer scale. Especially for the transmembrane protein that lack of 3D structural information obtained by X-ray crystallography, AFM imaging has significant advantages. Since the imaging is capable in the aqueous solution, the obtained images are expected to provide information that reflects structures found in the living cells. Additionally, the force curve measurement for intra- or inter-molecular

non-covalent interaction such as protein folding or ligand-receptor interaction will be explained.

Key words : atomic force microscopy, protein imaging, recombinant P2X2 receptor

* カリフォルニア大学サンタバーバラ校

土屋利江, 俵木登美子* : **日本の医療機器の研究開発と制度の動向**

バイオテクノロジージャーナル, **3-4**, 198-203 (2007)

日本の技術力を礎に, 新たな医療機器の研究開発が進められているが, そのシステムには様々な課題も指摘されている。開発の推進と審査の迅速化を目指し, 平成17年度に厚生労働省と経済産業省の共同で「次世代医療機器評価指標検討会/医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」が設置された。評価指標の策定によって, 医療機器の開発は今後どのように進むのか? 再生医療をはじめとする新たな技術はどこまで実用化しているのか? 対談を通して, 日本の医療機器の動向を伺った。

* 厚生労働省

島崎 大^{*1}, 西村哲治, 国包章一^{*1} : **水道水源等の医薬品による汚染とその制御**

かんきょう, **32 (1)**, 26-27 (2007)

環境省地球環境保全等試験研究費の研究課題「水道水源等における生理活性物質の測定と制御に関する研究」で, 排水などを通じて水道水源に流出し, また残留する可能性のある医薬品が水道水に及ぼす影響について, ①優先して監視すべき医薬品の選定, ②水道原水や排水等の医薬品による汚染実態調査, ③浄水処理による制御方法に関して平成16年度から平成18年度にかけて実施した研究成果について概説した。

^{*1} 国立保健医療科学院

Agusa, T.^{*1}, Kubota, R., Kunito, T. ^{*2}, Minh, T.B. ^{*1}, Trang, R.T.K^{*3}, Chamnan, C. ^{*4}, Iwata, H. ^{*1}, Viet, P.H. ^{*3}, Tana, T.S. ^{*5}, and Tanabe, S. ^{*1} : **Arsenic pollution in groundwater of Vietnam and Cambodia : A review**

Biomed Res Trace Elements, **18 (1)**, 35-47 (2007)

Recently, As pollution was reported in groundwater from the Red River delta of Northern Vietnam and the Mekong delta of Southern Vietnam and Cambodia. Although the health of about 10 million people is at risk from drinking tube well water, little information is available on the health effects of As exposure in the residents of these regions. Also, the countrywide survey on regional distribution of As pollution has not been conducted in these countries.

At present, as far as we know, symptoms of chronic As exposure have not yet been reported, probably due to the relative short-term usage of the tube wells in the regions. However, oxidative DNA damage was observed in residents of Cambodia and so further continuous usage of the tube well might cause severe damage to the health of the residents. In this article, we review literature concerning As pollution of groundwater and its health effects on residents in Vietnam and Cambodia. The mechanisms of As release to the groundwater in also discussed.

^{*1} Center for Marine Environmental Studies, Ehime University

^{*2} Faculty of Science, Shinshu University

^{*3} Center for Environmental Technology and Sustainable Development, Hanoi University of Science

^{*4} Inland Fisheries Research and Development Institute, Cambodia

^{*5} Social and Cultural Observation Unit, Office of the Council of Ministers, Cambodia

久保田領志, 藤原純子^{*1}, 阿草哲郎^{*2}, 國頭 恭^{*3}, 田辺信介^{*2} : **海棲動物におけるヒ素の化学形態と蓄積特性**
環境科学会誌, **20 (2)**, 133-153 (2007)

海棲哺乳類, 海鳥類, ウミガメ類で認められたヒ素化合物の分布と蓄積特性を中心に, 関連する海洋生態系のヒ素研究を含めた最近の展開について概説した。

^{*1} 島根大学医学部

^{*2} 愛媛大学沿岸環境科学研究センター

^{*3} 信州大学理学部

米谷民雄 : **食品からの化学物質摂取量の現状と今後の課題**

化学物質と環境, **77**, 4-6 (2006)

食品中の化学物質による安全性を確保するために, 厚生労働省では食品由来の各種化学物質の摂取量調査を実施している。本稿では, 残留農薬, ダイオキシン類, 重金属を対象に実施されている摂取量調査について, その内容と調査結果を紹介した。残留農薬に関しては, 国立衛研食品部が地方衛生研究所9機関の協力を得て実施している「食品中汚染物質の一日摂取量調査」と, 厚生労働省が直接に地方衛生研究所や食品衛生登録検査機関協会に委託して実施している「食品中の残留農薬の一日摂取量調査」がある。前者は登録が失効した残留性が高い農薬, すなわち環境汚染物質と考えられる農薬を対象としたものであり, 後者は現在使用されている農薬等の摂取量をADIと比較することにより, 安全性を確保するための調査である。ダイオキシン類については, 国立衛研

食品部が地方衛生研究所の協力のもと、(財)日本食品分析センターと共同で摂取量調査を実施してきている。金属については、「食品中汚染物質の一日摂取量調査」のなかで摂取量調査を実施している。水銀とヒ素は、総水銀、総ヒ素として分析されてきた。しかし、無機水銀とメチル水銀、無機ヒ素と有機ヒ素では毒性が全く異なるため、金属の化学形別分析が重要である。そこで、無機ヒ素の分別定量法についても若干ふれた。以上の調査は、マーケットバスケット方式によるトータルダイエツト調査であるため、あくまでも国や地域における摂取量の平均値が得られるのみであり、高暴露群においてどれ位の摂取量になるかは不明である。今後は、モンテカルロ法などを採用して、高暴露群の摂取量を把握しておくことが必要である。そこで、当部においてもモンテカルロ法による摂取量推定や、化学形別分析法の開発を行っている。化学物質の摂取量をより詳細に把握することにより、リスク管理をより正しく実施することができるようになると思われる。

Keywords : total diet survey, pesticide, metal, dioxin

米谷民雄：食品安全に対する国立医薬品食品衛生研究所食品部の取り組み

イルシー, **87**, 5-12 (2006)

国立医薬品食品衛生研究所食品部は、端的に言えば、わが国において、食品中の化学物質(食品添加物関連以外)に関する事件や問題が発生し、急ぎ分析法を設定したり摂取量を推定したりする必要がでてきた時に、その業務の依頼がまっ先に来る部署である。最近の大きな事例では、平成14年4月に発表されたポテトチップス等に含まれるアクリルアミドについての分析法開発や摂取量推定の業務、平成16年秋に発生したスギヒラタケによると考えられた急性脳症の原因物質の究明などがあり、近いところではアガリクスやBt10トウモロコシ(未承認遺伝子組換え食品)の問題などがある。それにもまして当部にとって大事件となっているのは、農薬等のポジティブリスト制度のための分析法の開発である。本稿では、厚生労働省の直轄研究機関である国立医薬品食品衛生研究所の食品部が、食品安全のためにどのような業務を遂行しているかについて述べた。当部では、食品中の有害化学物質や成分について、各種の公定試験法を設定し、摂取量の調査を実施してきている。そこで、どのような試験法を設定してきたか、また、どのような摂取量調査を行ってきたかについて、個々の項目別に解説した。項目としては、食品中の残留農薬、動物用医薬品、ダイオキシン類、有害金属、遺伝子組換え食品、食物アレルギー物質、さらに、アガリクス製品などのいわゆる健康食品中の有毒物質や急性脳症との関連が疑われているスギヒ

ラタケの成分などである。摂取量調査については、1977年から継続している食品汚染物一日摂取量調査と1971年から実施している食品汚染物モニタリング調査について述べた。後者ではこれまでに約400万件のデータが集積されている。以上の業務は、全国の地方衛生研究所、食品衛生登録検査機関、厚生労働省検疫所などの協力を得て、実施してきたものである。

Keywords : food safety, official test-method, total diet survey, chemical substance

米谷民雄：農薬等のポジティブリスト制度のための試験法の開発と公示

食品工業, 2007年2月28日号, 26-32 (2007)

厚生労働省は平成15年に食品衛生法を改正し、3年以内に食品中に残留する農薬等(農薬、飼料添加物及び動物用医薬品)に対してポジティブリスト制度を導入することにした。この改正は平成15年5月30日に公布され、平成18年5月29日から、農薬等のポジティブリスト制度が施行された。6ヶ月間の周知期間をおくため、平成17年11月29日には暫定基準等が告示された。平成17年11月29日に告示された時点では、対象となる農薬等の数は、既存の残留基準がそのまま継続するもの41、新たに暫定基準を設定するもの758の、合計799品目であった。本稿では、今回の農薬等のポジティブリスト制度のための試験法の開発状況と公示方法について解説した。試験法としては、農薬等が非常に多いため、一斉試験法を中心にすえ、一斉試験法が適用できないものについては、個別試験法やグループ試験法を作成している。一斉試験法については、平成17年11月29日付けで、農薬分析用4法と動物用医薬品分析用2法が通知され、どの農薬等に適用できるかについては、実験データと共に通知の別表として提示された。個別試験法については、その後、順次通知されている。一方、暫定基準等が告示された際に全食品あるいは一部の食品で不検出基準とされた農薬等については、同じ日に試験法が官報に告示された。その他、「不検出」の告示試験法の追加・修正として、マラカイトグリーン試験法の追加と修正、はちみつやローヤルゼリーに対するクロラムフェニコールの試験法の修正、ニトロフラン類試験法の修正についても述べた。

Keywords : Positive List System for Agricultural Chemicals in Foods, official analytical method, pesticide, veterinary drug

宮原 誠：照射食品検知を巡る最近の動向2006

放射線と産業, **111**, 31-35 (2006)

照射食品については2006年にその推進について機運が高まった年であった。これを背景に放射線照射食品の検

知法を巡る原子力委員会、食品安全委員会の考え方、食品衛生法上の考え方、照射食品流通調査を行った東京都の取り組みと現在の検知法の問題点、厚生労働科学研究の現状について解説した。1) 2003年と2004年に食品安全委員会は照射食品に関するレポートを2つまとめた。2) 2005年原子力委員会は照射食品専門部会を立ち上げ、香辛料の照射を求める報告書をまとめた。3) 2000年厚生労働省は全日本スパイス協会の照射香辛料認可要請を受け取ったが、特段の対応を行わないという行政判断を当時行ったと思われる。4) 東京都は照射食品検知法を開発し、2002~2004年にこれら検知法を用いて市場における照射食品の先行調査を行った。健康食品を中心に放射線照射を推定される食品もあった。しかし、それらについて、証拠書類等による遡及調査では照射の事実はつかめなかった。5) 現在の検知法の実効性を保つためには低エネルギー電子線 (1MeV以下) を用いた食品照射に法的な対策が必要であろう。現在の検知法は1MeV以下の電子線照射とコバルト60による照射を区別できない。6) 厚生労働科学研究によるTL法の検討が進んでいる。TL試験法は多くの放射線技術を巧みに利用して、初めて実行可能である。

Keywords : induced radioactivity, food irradiation, electron beam

宮原 誠 : 誘導放射能の確認とその安全性

食品照射, 41, 32-48 (2006)

いかなる放射線源であっても、放射線を食品などの物質に照射すると原理的に放射化が起きる。食品の放射化は体内被曝に関連する問題なので、照射食品の安全上極めて重要である。1950~1960年代にNatick研究所が行った研究について、電子線照射による放射化を中心に総説した。

食品を比較的高エネルギーである24 MeVの電子線で照射するとわずかな放射能を帯びることが最初に報告された。また3MeV程度の低エネルギーの電子線照射でも放射化が観測された。重水素のような存在比率の小さな元素でも、その閾値以上のエネルギーを持つ電子線 (2.5MeV程度) を大きい電流値で照射されると、観測可能な放射化物質を与えた。体内の被曝線に関連して、食品中の94核種全体に対する光核反応の閾値は10.5MeVであること、10MeV電子線で32kGy照射直後は10-3Bq/kgであること、10MeV電子線照射により生成した放射性核種の体内での実効半減期は約10日である。IAEAの放射化軽減勧告に基づき、放射化しにくい環境と条件は絶対に必要でさらにエネルギーと電流値の制限が必要である。

Keywords : food irradiation, detection methods for irradi-

ated foods, monitoring

穂山 浩, 佐伯宏樹, 渡辺一彦, 宇理須厚雄 : 食物アレルギー (ピーナッツ, 魚卵)

臨床免疫・アレルギー科, 46, 588-595 (2006)

食物を摂取した際に生じるアレルギー (食物アレルギー) に関しては、乳児および小児の際に発症し、小児の間で寛解するのが一般的であったが、近年では成人においても寛解せず、継続して症状を有する患者数が増加している傾向が明らかとなっている。食物アレルギーを誘発する物質 (アレルゲン) は、I型アレルギーをほとんどが食品中に含まれるタンパク質である。食物アレルギーの症状は、重篤な場合には舐める程度でも引き起こされることから、表示による情報提供の必要性が高まり、平成14年4月よりアレルギー誘発物質を含む食品の表示が本格的に義務付けられている。平成17年度の厚生労働省科学研究報告書の平成17年の全国モニタリング調査した食品別頻度の結果によると、前回の調査と比較すると、第1位に卵 (鶏卵)、第2位に牛乳・乳製品、第3位に小麦となっており、上位3大アレルゲンに関しては変わりが無いが、第4位にイクラ、第5位にピーナッツになっており、イクラとピーナッツの食物アレルギーの全体からの割合が増加傾向にあることを示唆している。本稿では、近年注目されているピーナッツ、魚卵の主要アレルゲンについて紹介する。

Keywords : peanut, fish roe, allergen

穂山 浩 : 食物アレルギーの抗原解析およびその低減化に関する研究

食物アレルギー研究会誌, 6, 87, (2006)

食肉 : 鶏肉の主要アレルゲンとしてchicken serum albuminを見出した。魚類 : ①マサバリコンビナントパルブアルブミン (PA) は天然PAと同等のアレルゲン性を有すること、血合筋のアレルゲン性は普通筋より弱いことを見出した。②ニジマスコラーゲン α 2鎖の主要IgE結合エピトープの絞込みに成功した。甲殻類 : ①甲殻類及び軟体動物のアレルゲンは、トロポミオシン (TM) であることが判明した。②甲殻類TM特異的抗体の作製に成功した。③甲殻類アレルギー患者の一部はアルギニンキナーゼの他に20 kDaの新規アレルゲンを認識した。貝類・軟体動物 : メイラード反応が海産無脊椎動物TMのアレルゲン性に及ぼす影響が、生物種によって著しく異なる事が示された。豆乳 : 花粉症と関連するクラス2食物アレルギーに属し、果物アレルギーとも交差し得ることが明らかになった。大豆 : 油脂や乳化剤の存在下で、腸管からのアレルゲン吸収が著しく増加し、反対に食物繊維存在下で抑制されることが明らかとなった。ピー

ナッツ:主要アレルゲンAra h1の立体構造解明を目的に、リコンビナント体を大腸菌で作製し、結晶を得た。そば:加熱処理によりアレルゲン性が変化し、ペプシン消化性が低下することが判明した。

Keywords: 食物アレルゲン, トロポミオシン, パルプアルブミン, Ara h1

Toida, T.^{*1}, Sakai, S., Akiyama, H. and Linhardt, R. J.^{*2}:
Immunological Activity of Chondroitin Sulfate.

Advances in Pharmacology, **53**, 403-415 (2006)

The use of chondroitin sulfate (CS) for the symptomatic treatment of osteoarthritis (OA) has become very popular; however, it has also been the subject of controversy for several reasons. First, the nutraceutical industry is less regulated than the pharmaceutical industry and thus, the nutraceutical CS often suffers from poor quality control. Second, the bioavailability of orally administered CS is not generally accepted. Third, the mechanism of the effect of CS for treatment of OA remains unclear. There is abundant in vitro and in vivo evidence from animal and human clinical studies demonstrating the efficacy and safety of CS. This chapter focuses on the immunological activity of structurally regulated CSs. The mechanism of this immunological activity appears to be through CS binding to receptors related to cytokine production in lymphocytes such as splenocytes.

Keywords: chondroitin sulfate, immunological activity, splenocytes

^{*1} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University

^{*2} Rensselaer Polytechnic Institute

棚元憲一: **第十五改正日本薬局方 -生物試験法-**
医薬品研究, **37**, 846-857 (2006)

第十五改正日本薬局方 (JP XV) が平成18年4月1日に公布された。生物試験法委員会が扱う、主に微生物関連の試験法の改正に係わる一般試験法3 (発熱性物質試験法, 無菌試験法, エンドトキシン試験法) 及び参考情報 (保存効力試験法, 遺伝子解析による微生物の迅速同定法) について、国際調和を機軸に概説した。

Keywords: The Japanese Pharmacopoeia, International harmonization, Microbiological tests

山崎 壮: **食品添加物における重金属およびヒ素規格の国際整合**

月刊フードケミカル, **23** (5), 28-31 (2007)

JECEFA (FAO/WHO合同食品添加物専門家会議, FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives) では、

2000年から2004年までの5年間で、重金属とヒ素の規格設定を見直し、重金属規格を廃止して個別金属 (主に鉛) ごとの規格とし、低レベルの限度値が示された。しかし、国内ではその国際整合対策が遅れている。第9版公定書では国際規格への対応が不可避である。この問題は単に食品添加物個別品目の重金属規格から鉛等個別金属規格への変更、あるいは規格値の低減にとどまらず、規格試験法自体の改正にも関連するものである。食品添加物における重金属等規格の国際整合性を図る背景と国際整合化に向けた今後の検討課題を概説した。

Keywords: food additives, heavy metals, international harmonization

河村葉子: **器具・容器包装およびおもちゃの改正試験法について**

食品衛生研究, **56** (7), 11-16 (2006)

平成18年3月31日厚生労働省告示第201号により「食品, 添加物等の規格基準 第3 器具及び容器包装」及び「第4 おもちゃ」の規格基準が改正され、それらの試験法が大幅に変更された。そこで、改正された試験法のうち、金属関連, 合成樹脂関連 (ジブチルスズ化合物, クレゾールリン酸エステル, 塩化ビニル及び塩化ビニリデン, 揮発性物質), その他 (ヒ素, フェノール, エピクロロヒドリン) について解説した。

keywords: revised test methods, food contact articles, baby toys

河村葉子: **食品用器具・容器包装の規格基準改正**
日本包装学会誌, **15**, 321-326 (2006)

「食品, 添加物等の規格基準 第3器具及び容器包装」の器具・容器包装の規格基準についてその概要を解説するとともに、平成18年3月31日厚生労働省告示第201号により改正された規格基準とその試験法を紹介した。

keywords: food contact articles, specifications and standards, revision

六鹿元雄: **食品からのセミカルバジドの検出**
ファルマシア, **43**, 159-160 (2007)

セミカルバジドはニトロフラン系合成抗菌剤のニトロフラゼンの代謝物として知られており、その不正使用の指標として用いられている。近年、セミカルバジドが瓶詰食品から検出されたが、これは金属蓋に装着されているシーリング材に添加された発泡剤のアゾジカルボンアミドが分解して生成されたものであった。本稿ではセミカルバジドを分析する際の問題点について紹介した。

keywords: cap sealing, semicarbazide, azodicarbonamide

山本茂貴：ビブリオ・バルニフィカスによる重篤な感染症について（解説）

獣医学雑誌, **10**, 29-30 (2006)

ビブリオ・バルニフィカスによる感染症は、肝臓に肝硬変等の基礎疾患のある人が海産魚介類を食すると皮膚の血疱が発現し、菌血症になり、2日程度で死亡することもある重篤な感染症である。

keywords: *Vibrio vulnificus*, bacteremia, hepatic disorder, sea food

山本茂貴：食中毒と微生物-食生活の安全性と衛生管理- 第2章 食品衛生 8. 食品衛生確保のための微生物学的リスクアナリシス

臨床病理レビュー 特集 第136号別冊, 100-104 (2007)

食品の微生物学的アナリシスについて解説し、アセスメントの実際の適用事例についてレビューした。

keywords: Microbiological risk analysis, risk management, risk assessment, risk communication, food poisoning

五十君静信：プロバイオティクスの安全性評価

臨床と微生物, **33**, 141-146 (2006)

通常、ヒトや動物の腸管内には非常に多くの微生物が生息し、菌叢を形成しており、それらのバランスが腸内環境さらには生体の健康維持に影響を与えていると考えられている。プロバイオティクスとして用いられる細菌は、*Lactobacillus*属などの乳酸菌や*Bifidobacterium*属のビフィズス菌などで、これらは発酵食品として古くからヒトに安全に食されてきた経験を持つ菌であったり、ヒトや動物の腸管内に生息し腸内菌叢を構成していたりする。従って、プロバイオティクスは、健康なヒトにとっては、病巣形成などには関与せず、通常安全な菌であると考えられている。一方、近年プロバイオティクスとされる細菌が、病巣から単独で分離され、その安全性に関する議論がされるようになってきた。ここでは、これらの病巣から分離されるプロバイオティクスの現状を述べ、プロバイオティクスの安全性をどのように考えていったらよいかをまとめてみる。プロバイオティクスの安全性を考えるには、当該菌が生菌として生体に病巣を形成し健康に影響を与えるかに加え、当該菌の代謝産物が生体に対し有害な作用を示し、健康に影響を及ぼすかどうかを考える必要がある。

Keyword: probiotics, safety, lactic acid bacteria

野田 衛：集団感染症・食中毒 ノロウイルスはなぜ多発したのか？

食と健康 4月号, **604**, 6-17 (2007)

平成18年冬、高齢者施設、学校、病院、飲食店、ホテルなど多くの施設で、ノロウイルスによる集団感染症や食中毒が発生した。同期の流行には過去の流行とは異なる疫学的特徴を幾つか指摘することができる。それらの特徴や最近のノロウイルスの研究結果を基に、ノロウイルスが大流行し、多くの集団発生を引き起こした要因について考察し、解説した。

Keywords: food poisoning, gastroenteritis outbreaks, norovirus

鈴木穂高、春日文子：カキ摂食によるノロウイルス食中毒のリスク評価の試み

食品衛生研究, **56**, 25-33 (2006)

かき、およびノロウイルスに関連した既存のリスクアセスメント例と、かき摂食によるノロウイルス食中毒のリスクアセスメントの試みについて、紹介・解説した。

keywords: *Norovirus*, oyster, risk assessment

春日文子：食品安全の考え方、ガイドライン

臨床と微生物, **33**, 219-222 (2006)

人の感染症に関わる読者に対し、微生物学的な食品衛生に関する国内外の考え方や法体系、リスク分析等について解説した。

Keywords: food safety, microbiology, Codex

春日文子、筒井俊之^{*1}：食品衛生と動物衛生のリスクアセスメント

遺伝別冊「食の安全科学」, **19**, 204-208 (2006)

食品衛生分野と動物衛生分野におけるリスクアセスメントの構成とアプローチの違いについて解説した。

Keywords: microbiological risk assessment, food safety, animal health

^{*1} 動物衛生研究所

春日文子、砂川富正^{*1}：サルモネラ感染症、腸管出血性大腸菌感染症、カンピロバクター感染症

臨床と微生物, **33**, 707-711 (2006)

小児集団生活施設における感染症対策のための情報として、表題の感染症に関する発生状況、症状と予後、治療法、感染経路、そして予防対策についてまとめた。

Keywords: *Salmonella*, EHEC, *Campylobacter*

^{*1} 国立感染症研究所

春日文子：微生物学的リスクアセスメント - 2004-2006年における国内外の動向

ソフト・ドリンク技術資料, **150**, 3-12 (2006)

微生物学的リスクアセスメントに関わる最近の国内外

の動向について解説した。

Keywords : microbiological risk assessment, ALOP, FSO

小沼 操*, 五十君静信 : 異物認識の多様性と微生物感染緒言

獣医畜産新報, **59**, 553-554 (2006)

動物が進化の過程で獲得した微生物感染に対抗する手段として免疫系がある。このうち自然免疫系は従来、獲得免疫が成立するまでの一時しのぎ的なものと考えられてきた。しかし、10年ほど前、ショウジョウバエの真菌排除に重要なTollが発見され、それに類似したToll-like receptor (TLR) が各種哺乳動物にも見出され、その機能が明らかになるに従って自然免疫に対する考えが一変した。すなわちTLRは真菌、細菌、原虫、ウイルスなどの侵入に際してこれら微生物由来の物質を見分け、マクロファージや樹状細胞などの自然免疫系の細胞を活性化させる受容体として働いている。当初、自然免疫の異物認識は特異性を持たないと考えられていたが、TLRの機能解析が進むにつれ、自然免疫が異物を特異的に認識するばかりでなく、自己・非自己をも見分けることができることが示された。その上、TLRを介する病原体の感知が自然免疫に続く獲得免疫の誘導に必須であることが明らかになったことにより、生体防御としての自然免疫系の重要性がクローズアップされるようになった。自然免疫系は、脊椎動物に固有なものではなく、無脊椎動物や植物の生体防御においても機能していることが知られている。

Keyword : toll-like receptor, innate immunity, infection

* 北海道大学獣医学部

鈴木穂高, 吉池由美子*, 杉山 恵*, 長谷川専*, 五十君静信, 豊福 肇, 山本茂貴, 春日子子 : 入門講座 小麦玄麦, 小麦粉, および小麦粉を原料とする生地, 生麺の微生物汚染に関する文献調査

食品衛生学雑誌, **48**, J178-J189 (2007)

平成17年8月23日、厚生労働大臣より食品安全委員会に「小麦粉を主たる原材料とし、摂食前に加熱工程が必要な冷凍パン生地様食品についてはE. coli陰性の成分規格を適用しないことに係る食品健康影響評価について」の諮問が行われた。本稿は、この諮問に当たり、厚生労働省として提出した資料「平成17年度 冷凍食品の規格に関する調査 -総括報告ならびにリスクプロファイル-」の一部「冷凍パン生地を中心とする冷凍食品および原料の麦類の汚染実態に関する文献情報の調査」から、小麦玄麦, 小麦粉, および小麦粉を原料とする生地, 生麺の大腸菌・大腸菌群による汚染に関する部分に追加・修正したものである。

keywords : wheat flour, E. coli, coliform bacteria

*1 三菱総合研究所

五十君静信 : これからのプロバイオティクス : 遺伝子組換え微生物の利用と安全性

アレルギーの臨床, **26**, 855-860 (2006)

微生物への遺伝子組換え技術の応用は、基礎研究レベルで盛んに行われている。このような組換え技術により、乳酸菌はこれまでに知られていた有用な機能の強化や新たな機能の獲得といった方向性を持って育種されてゆくとと思われる。既に、プロバイオティクスとしての効果を高める、ワクチンの抗原運搬体として感染症の制御に役立つなどといった基礎研究が進められ、実験動物では成果が得られている。機能や効果が高いことが予想されるため、その組換え体の実用化に当たっては、安全性の議論が重要である。

Keyword : probiotics, safety evaluation, recombinant

梶川揚申, 五十君静信 : 乳酸菌を抗原運搬体とするワクチン開発

化学と生物, **44**, 652-654 (2006)

近年、粘膜ワクチンの必要性が求められており、経口投与や吸引などの注射によらないワクチンの研究・開発が進められている。従来の注射型ワクチンが全身性の免疫を誘導するのに対し、粘膜を通して投与するワクチンでは、粘膜局所の免疫を誘導しさらに全身性の免疫をも誘導することで二重の感染防御が期待できる。経口型の粘膜ワクチンでは、消化管という過酷な条件に耐え、確実に免疫応答を惹起する必要がある。ワクチン開発はなかなか進まなかった。抗原運搬体として、乳酸菌を用いる遺伝子組換えによるワクチン開発が進められており、その可能性について解説する。

Keyword : lactic acid bacteria, vaccine, recombinant

山崎 学*, 五十君静信, 山本茂貴 : カンピロバクターの酸素ストレスに対する応答性

日本食品微生物学会雑誌, **23**, 114-117 (2006)

カンピロバクター属菌は増殖に酸素を要求するものの、大気条件下では生育できない微好気性細菌である。発育は酸素濃度が3~15%の条件にて行われ、嫌気的にも好氣的にも認められない(なかには嫌気条件を好む菌種も存在する)。好気条件下では本菌は酸素によるストレス(以下 酸素ストレス)を受ける。酸素ストレスの主体は菌自身の代謝の過程で生じた活性酸素と考えられるが、本菌の活性酸素に対する感受性は著しく高い。この性状から、家畜、家禽、野鳥などの腸管に分布している本菌は、水平伝播の際に酸素ストレスに曝されること

になり、一般的に食品や環境中での生残率は低いと考えられている。それにも関わらず、欧米諸国や我が国における細菌性食中毒の中で、カンピロバクターは主要な原因菌の一つである。このことは、本菌はストレス下でもヒトの腸管に到達するまで生残することを示す。本稿では、酸素ストレス下のカンピロバクターの生残について、これに及ぼすストレス前の菌の生息環境の影響を調べた筆者の研究成果を中心に紹介する。

Keyword : *Campylobacter*, aerobic stress, survival

* 微生物化学研究会

丸山 務*, 五十君静信 : シンポジウム *Listeria monocytogenes* の研究動向 司会の言葉

日本食品微生物学会雑誌, 23, 182 (2006)

反芻動物の感染症として知られていた *Listeria monocytogenes* が、ヒトに感染を起し髄膜炎、敗血症、流産といった重篤な症状を示し致死率も高いことが知られている。1980年代になると食品を原因とする本菌の集団感染事例が海外で多数報告された。これに伴い食品における本菌の汚染実態が明らかとされ多くの食品に本菌の汚染が見られることが示された。本菌のヒトへの感染経路として食品の重要性が確認され、食品衛生上特に重要な細菌と考えられるようになった。国際機関ではこれを受けて、リスク評価を行い食品における本菌の制御に関する議論が進められている。一方、わが国においては本菌の汚染が食品に広く見られることは知られていたが、食品を介したヒトのリステリア症の報告はなく、食品媒介感染症という認識はあまり高くない。厚生労働科学研究班により国内のリステリア症の実態と本菌による食品を介した集団事例が示され、国内の食品における本菌の汚染実態が網羅的にまとめられたことにより、食品からの本菌の感染をどのように防ぐかといった議論が行われている。今回のシンポジウムでは、4名の研究者に最近の *L. monocytogenes* の研究動向につき報告をお願いした。

Keyword : *Listeria monocytogenes*, introduction, current studies

* 日本食品衛生協会

五十君静信 : 国内のリステリア症の現状とその制御に向けて

日本食品微生物学会雑誌, 23, 190-193 (2006)

リステリアは、どこにでもいる菌すなわち環境に広く分布し、食品などからもしばしば分離される菌であり、我々は本菌に日常的にさらされている。実際、健康成人や健康な動物の糞便からは数%の割合で本菌が分離されてくる。一方、本菌を原因とするリステリア症は、一般に稀な感染症であると考えられていたが、国内の発症状

況はあまりよくわかっていなかった。本症が食品衛生上特に注目されるようになったのは、1980年代からで、欧米諸国で野菜サラダ、乳製品、食肉加工品などの食品を介したヒトへの集団感染が相次いで報告されたことによる。このような集団感染では、重症化すると髄膜炎、敗血症などを発症し、致死率は20%~30%と高い。厚生科学研究“食品由来のリステリア菌の健康被害に関する研究”が行われ、わが国におけるリステリア症の実態が明らかにされた。この研究班の研究成果を基に、国内におけるリステリア症の動向と食品を介した集団事例を紹介し、リステリア症の制御について考えてみる。

Keyword : regulation, *Listeria monocytogenes*, food contamination

室井正志, 棚元憲一 : Lipid IVa のアゴニスト/アンタゴニスト活性発現を制御する分子としての MD-2 の役割 エンドトキシン研究, 9, 152-158 (2006)

Lipid IVa の動物種特異的作用に中心的役割を果たす MD-2 分子の構造的な要求性について解析した結果について解説した。

Keywords : Toll-like receptor, lipopolysaccharide, MD-2

宮原美知子 : 損傷菌並びに貧栄養菌の特性およびこれらの菌の修復・培養条件について④ 冷凍保存食品中の病原細菌の検出

防菌防黴誌, 34, (9), 569-575 (2006)

冷凍保存食品中の病原細菌の検出方法について検討を行った結果およびいろいろな方面からの報告をまとめた。冷凍食品の安全性を高めるためにも確かな検査結果が保証される検査法が必要である。

Keywords : enrichment, frozen and injured pathogenic bacteria, detection method

工藤由起子 : 食生活の安全性と衛生管理食品の衛生評価における指標細菌

食中毒と食品微生物, 臨床病理レビュー特集, 136, 59-64 (2006)

食品の微生物学的な評価において、指標細菌は品質とともに安全性を測るという重要な役割を担っている。食品衛生法では、食品の種類によって定められている食品の成分規格の中に指標細菌を設定し、その有無や菌量による基準を示している。また、製造基準や衛生規範にも設定されている。ここではそれらに示されている指標細菌を中心に解説した。

Keywords : 指標細菌, 成分規格, 生菌数, 大腸菌, 大腸菌群

工藤由起子, 高鳥浩介: 食品における腸管出血性大腸菌O157およびO26の検査法

食品衛生研究, **57**, 21-27 (2007)

近年はO157に加え, 毎年血清型O26およびO111による患者も多く報告されている。血清型O157については世界的にも患者が多く検査法の開発が進み多岐にわたり優れた方法が示されているが, O26やO111などについては適切な方法が開発されておらず, 食品検査, 食中毒調査などにおいて適切な行政措置をとることが難しい。このため, 食品検査や食中毒調査において感度と特異性に優れた検査方法を開発することが必要とされている。そこで, 平成18年に, O157に次いで患者数の多いO26にも対応できる検査方法を検討した。近年, 食品からの病原微生物の検出に特異性, 検出感度, 迅速性等に優れた遺伝子検出法が用いられていることから, 腸管出血性大腸菌の分離においても遺伝子検出法を含む効率的な手法を策定した。平成18年11月2日に「腸管出血性大腸菌O157及びO26の検査法について」(食安監発第1102004号)が厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課長から通知された。

Keywords: 腸管出血性大腸菌, 検査法

杉山圭一, 小西良子: 食品のマイコトキシンに関する欧米の規制と日本の規制

フードケミカル, **4**, 73-78 (2007)

カビを含む真菌の二次代謝産物であるカビ毒, いわゆるマイコトキシンの規制は, 「食の安心・安全」が大きくクローズアップされている今日, その適切な運用がこれまで以上に求められている。特に, 輸入食品の占める割合が食料全体の5割を超えるわが国では, マイコトキシンによる食品汚染は国民の健康に直結する問題であることから, その規制については科学的エビデンスに基づいた適正な設定, 運用が実施されている。しかしながら, 新たに得られるマイコトキシンに関する知見, さらに地球規模の気象変動にも影響される汚染状況の変化を規制にフィードバックしていく必要があるのも事実である。本稿では, わが国を含め各国のマイコトキシンの規制を最近の事例もまじえ概説し, 今後のマイコトキシンの規制の展望および課題について考察した。

Keywords: food, mycotoxin, regulation

小西良子: 本邦におけるオクラトキシン汚染の実態とその汚染カビ overview

Mycotoxins, **57** (1), 31-36 (2007)

平成14年3月に31年ぶりにアフラトキシンB1の分析法が改正されたことを皮切りに, 小麦玄麦中のデオキシニバレノールに対する暫定基準値の設定, リンゴジュース

のバツリンに対する基準値設定と, わが国のカビ毒規制の取り組みも除々にではあるが国際的気水準に近づこうとしている。

国内での汚染の多いカビ毒に対して, 早急な対策を取ることには言うに及ばないが, 輸入食品への依存率の高いわが国にとって, 諸外国, とくに国際的機関であるコーデックス委員会食品添加物・汚染物質部会 (CCFAC) の動向に常に迅速に対処することは特に重要なことである。

今年のCCFACでオクラトキシンAの基準値に関して「5 μ g/kgと20 μ g/kgのどちらが妥当か」を論争中であり, 2007年6月に開かれる食品汚染物専門家会議 (JECFA) により再度毒性評価の結果が答申されたのち基準値設定に着手することになっている。そのため, 国際的動向に速やかに対応するため, オクラトキシンAの毒性, わが国での汚染実態および基準値が設定された場合の分析法の問題などを明らかにすることが大切であると考える。

keywords: ochratoxin A, toxicity, analytical method

小西良子, 窪崎敦隆: 実験動物を用いての毒性評価 Mycotoxins, **56** (2), 105-115 (2006)

食品中に汚染するマイコトキシンは, 大量に摂取した場合にあらわれる急性毒性よりも長期暴露による慢性的な健康被害が懸念されている。このような自然毒は食品汚染を完全に防御することが不可能であることから, 各国で健康被害が懸念される食品を対象に基準値を設定している。しかし, 各国での基準値の違いによる貿易摩擦を防止するために, 国際的にもコーデックス規格を設けている。これらの基準値案は, FAO/WHOにおいての科学者の国際的集まりであるJECFAなどによって, 問題となっているマイコトキシンを対象に毒性評価が行われている。本稿では, いままでJECFAで評価されたマイコトキシンを中心に実験動物を用いた毒性評価を紹介するものである。

Keywords: toxicity, PMTDI, regulation

小西良子: カビ毒の毒性と作用機序および最近の知見 FFI ジャーナル, **211** (12), 1004-1009 (2006)

かびの二次代謝物質でヒトや動物に健康被害を及ぼす物質, いわゆるカビ毒の定義に当てはまる化合物は自然界に多く存在するが, 食品や飼料への汚染が危惧される化合物は非常に限られている。その中で, 特に食品衛生上問題となるカビ毒のなかで, 国際的に問題になりかつ毒性機序がある程度解明されている5種類, アフラトキシンB₁, オクラトキシンA, トリコセセン系カビ毒, フモニシン, セアラレノンに関して毒性および作用機序を最近の知見を織り込みながら紹介した。

keywords: mycotoxin, toxicity, mechanism

小西良子：カビ毒の制御と今後の動向

FFI ジャーナル, **211** (12), 1058-1062 (2006)

かびの増殖とカビ毒の産生は、自然環境に左右されるものであり、農作物への汚染を完全になくすことはできない。しかし、我々は人類の英知を持って、その被害を最小限にとどめる手段を次々と生み出し、実行している。

本稿では、現在行われつつあるカビ毒に対する制御に向けての取り組みと、今後の我が国でのカビ毒対策の動向を紹介する。

keywords : mycotoxin, regulation, control

小西良子, 熊谷進^{*1}：食の安全とカビ毒

遺伝, 別冊19, 163-171 (2006)

カビ毒とは、かびが産生するに二次代謝産物のうち、ヒトや動物に健康被害を及ぼす化合物を言う。ほとんどのカビ毒（マイコトキシン）は低分子であり、熱に強く、食品加工過程においての減衰は期待できない。そのため食品衛生上、カビ毒の摂取をいかに抑えるかが大きな問題となっている。食品を汚染する主なカビ毒の産生菌、その汚染食品および毒性について、アフラトキシン、トリコテセン系マイコトキシン、オクラトキシンAおよびフモニシンに焦点を当て解説する。

Keywords : mycotoxin, aflatoxin, ochratoxin A

^{*1} 東京大学大学院

奥田晴宏：Quality (Q8, QOSを中心に) に関するトピックの動向に関して

医薬品研究, **38**, 41-49 (2007)

平成18年6月ICH横浜会合で品質関連トピックの動向を解説した。本会合ではQ8ガイドライン「製剤開発」の補遺 (Q8 (R)) およびQOS (品質概要) が取り扱われた。本ガイドラインは最新の科学とリスクマネージメントの概念を製剤開発プロセスに取り入れることを推奨している。補遺では経口固形製剤、注射剤、経口液剤に関してその実例を示すことを目的としている。取りまとめた製剤開発結果のCTD上の記載場所としてのQOSが提案されたことから、各極のQOSの取り扱いと審査上の取り扱いを含め今後の方向性に関して検討を行った。

Keywords : ICH, quality, Pharmaceutical development

奥田晴宏：ICH/Q8ガイドラインについて

医薬品研究, **38**, 171-184 (2007)

ICHQ8ガイドライン Pharmaceutical developmentが平成18年9月1日薬食審査発0901001「製剤開発に関するガイドライン」として通知された。本ガイドラインは新薬承認申請時にCTD様式で提出する文書の一つである「製剤開発」に推奨される記載内容を定めたものであるが、一

方、製剤開発プロセスに最新の科学とリスクマネージメントの概念を取り入れることを推奨する側面も併せ持つガイドラインである。本ガイドラインの主要な概念の一つであるデザインスペースに関しては、我が国では承認申請を行う場合には承認申請書に記載することとして取り扱われる。

Keywords : ICH, quality, Pharmaceutical development

Saito, Y., Maekawa, K., Ozawa, S. and Sawada, J. : **Genetic polymorphisms and haplotypes of major drug metabolizing enzymes in East Asians and their comparison with other ethnic populations** *Curr. Pharmacogenomics*, **5**, 49-78 (2007)

Remarkable ethnic differences in drug response are well known, and many of these can be attributed to differences in genetic backgrounds. Accumulating evidence has shown that genetic polymorphisms can cause the alteration or even loss of activity in drug metabolizing enzymes, transporters and receptors. Thus, genetic polymorphisms may be important in understanding these ethnic differences in drug response. Furthermore, haplotypes, linked combinations of genetic polymorphisms on a chromosome, have the advantage of providing more useful information on phenotype-genotype links than individual polymorphisms. In the past 6 years, mostly as a Japanese national project, we resequenced the exons and enhancer/promoter regions of more than 30 drug metabolizing enzymes, transporters and receptors using genomic DNA from 100 to 500 Japanese subjects, analyzed linkage-disequilibrium (LD), and estimated haplotype structures. Regarding *CYP2C9* and *2C19*, we found linkages between *CYP2C19*2* or **3* and *CYP2C9*1*, and between *CYP2C9*3* and *CYP2C19*1* haplotypes. Haplotype structures of *CYP2D6* are complicated by gene duplication or recombination. In contrast, the haplotype structure of *CYP3A4* was simple, but close linkages were observed with other *CYP3As*. As for *UGT1As*, the 8 first exons encoding active isoforms and common exons 2-5 were divided into 5 blocks by LD analysis, and intra- and inter-block haplotypes were estimated. Several linkages of haplotypes with functional importance were revealed, such as *UGT1A7*3* - *UGT1A6*2* - *UGT1A1*28* or **6*. In this review, we summarize polymorphisms and haplotype structures of these clinically important drug metabolizing enzymes in East Asians, mainly from our Japanese data, and compare them with those of other ethnicities.

Keywords : genetic polymorphism, drug metabolizing en-

zymes, East Asians

安達玲子 : **In vitro**実験ツールとしてのsiRNA
ファルマシア, **42**, 1229-1231 (2006)

タンパク質の特異的な発現阻害実験手法として近年急速に普及したsiRNAについて, その使用方法・利点・注意点, 及び市販されている様々なsiRNA関連製品について概説した.

Keywords : siRNA, protein expression, knockdown

山本美智子, 竹村玲子, 森川 馨 : **COX-2阻害剤の心血管系に対する安全性情報について**
医学のあゆみ, **218**, 317-332 (2006)

COX-2阻害剤は, 従来の非ステロイド系抗炎症剤(NSAIDs)に比べ, COX-1の阻害レベルを抑え胃腸障害を少なくし, COX-2をより選択的に阻害し, 炎症を抑えるようにデザインされた. しかし, 近年, その安全性に関し問題点がいくつか出てきている. 主なCOX-2阻害剤に関しこれまでに行われた臨床試験・研究と, それに対する各国規制機関の対応を概説し, 心血管系の安全性について考察した.

Keywords : COX-2 inhibitors, NSAIDs, cardiovascular adverse events

豊福 肇, 窪田邦宏, 森川 馨 : **米国におけるほうれん草由来*Escherichia coli* serotype O157 : H7アウトブレイク**

食品衛生研究, **57**, 7-14 (2007)

2006年9-10月にアメリカで*Escherichia coli* serotype O157 : H7に汚染されたほうれん草による患者200人を超えるアウトブレイクが発生した. その発生の経緯, 行政機関の対応, 及び調査報告等についてまとめた.

Keywords : *Escherichia coli* serotype O157 : H7, spinach, outbreak

山本 都, 森川 馨 : **化学災害と毒性情報の収集**
YAKUGAKU ZASSHI, **126**, 1255-1270 (2006)

化学物質に係わる緊急時の対処に関しては, 原因となる物質の物性や毒性等の情報に加え, 暴露源や暴露状況, 危害発生前と発後, 非意図的なものと意図的なものなど状況に応じた情報が必要となる. これらに関する各国の重要な情報源やこれまでに起こった主な化学災害事例と原因物質などについて解説した.

Keywords : chemical incident, chemical agent, chemical disaster

Takeshi Morita, Makoto Hayashi and Kaoru Morikawa :

Globally Harmonized System on hazard classification and labeling of chemicals and Other Existing Classification Systems for Germ Cell Mutagens

Genes and Environment, **28**, 141-152 (2006)

生殖細胞変異原性を示す化学物質の分類について, GHSならびに既存の分類システムを比較し, 解説した.

Keywords : GHS, germ cell mutagen, hazard identification

豊福 肇 : **特集 乳児用調製粉乳の調製, 調製後の保管および取扱いによる*Enterobacter sakazakii*の相対リスクの比較--FAO/WHO合同Expert Meetingにおけるアプローチ**

食品衛生研究, **56**, 9-21 (2006)

FAO/WHOのリスク評価が行った, 乳児用調製粉乳の異なる調製, 調製後の保管および取扱い方法による*Enterobacter sakazakii*の相対リスクの変化について解説した.

Keywords : *Enterobacter sakazakii*, powdered infant formula, relative risk

豊福 肇 : ***Enterobacter sakazakii* : 国際的な取り組み**
獣疫学雑誌, **10** (2), 103-104 (2006)

乳児用調製粉乳を介する乳児の*Enterobacter sakazakii*による健康被害を減らすため, コーデックス委員会及びFAO/WHOが行った国際的な取組みについて紹介した.

Keywords : *Enterobacter sakazakii*, powdered infant formula, Codex

豊福 肇 : **Codex Information, FAO/WHO合同食品規格計画 第28回魚類・水産製品部会概要報告**

食品衛生研究, **57**, 39-44 (2007)

標記部会が2006年9月中国の北京で開催された. 各議題の結論及び主な論点を解説した.

Keywords : Codex, marine biotoxin, Smoke, bivalve molluscs

窪田邦宏 ; 春日文子 : **国際食品保全学会 (International Association for Food Protection) 2006年学術大会 IAFP2006に参加して**

獣疫学学会雑誌, **10** (2), 93-94, (2006)

IAFPは食品衛生に関する様々なトピックスを扱う国際学会であり, *Journal of Food Protection*を発行していることでも有名である. 食品汚染有害物質や微生物の検出法や基礎知見, 最近ではリスクアセスメントに関連する話題, また実用的な食品製造加工に関する新たな技術などが, 学会誌や年次学会で発表されている. 北米が中心で

あるが世界各国に会員を持つ大きな学会である。2006年8月13~16日、カナダ、アルバータ州カルガリー市で開催されたIAFP (International Association for Food Protection) 第93回年次学会の概要を紹介した。

Keywords : 食品安全, 食品衛生, リスクアセスメント, 実被害推定, Food Protection

山本美智子, 折井孝男* : 薬剤師による臨床研究の進め方 臨床研究の実際-エビデンスとなる文献の収集方法 月間薬事, **48**, 111-121 (2006)

薬剤師が臨床研究を行う場合, 関連する文献等の収集が必要である。その際の, エビデンスに基づいた収集のステップ, 及び収集する場合の留意点を概説した。エビデンスを得るための情報源, エビデンスレベルの考え方, また各研究デザインの特徴などもあわせて解説した。

Keywords : evidence, EBM, PECO (patient, exposure, comparison, outcome), PubMed, clinical trial

* NTT東日本関東病院

竹内尚子^{*1}, 岩木和夫^{*2}, 林 譲, 矢島毅彦^{*3} : 薬剤師が看る国民の健康状態~ヘルスヴィジランス~ 第1回 薬局の医薬品調剤量データの社会的重要性 薬局, **57**, 3145-3150 (2006)

薬局における薬剤販売量から地域住民の健康状態を知る方法を解説するシリーズ (「薬局」) の第1回目連載である。

Keywords : 薬局, 販売量, ヘルスヴィジランス, インフルエンザ

^{*1} かもめ薬局北里健康館

^{*2} 奥羽大学薬学部

^{*3} 東邦大学薬学部

林 譲, 矢島毅彦* : 薬の販売量から推定するインフルエンザ感染の経路と速度 ファルマシア, **42**, 1246-1251 (2006)

薬局における薬剤販売量からインフルエンザの感染経路と伝播速度を求める方法を解説した。

Keywords : 薬局, 販売量, ヘルスヴィジランス, インフルエンザ

* 東邦大学薬学部

田中秀和^{*1}, 林 譲, 矢島毅彦^{*2} : 薬局の持っている情報はどのように利用できるか? 第1回 薬局情報の特徴, 表示と解釈 レシピ, **6**, 73-76 (2007)

薬局における薬剤販売量から地域住民の健康状態を知る方法を解説するシリーズ (「レシピ」) の第1回目連載

である。

Keywords : 薬局, 販売量, ヘルスヴィジランス, インフルエンザ

^{*1} 株式会社ピノキオ薬局

^{*2} 東邦大学薬学部

岩木和夫^{*1}, 竹内尚子^{*2}, 林 譲, 矢島毅彦^{*3} : 薬剤師が看る国民の健康状態~ヘルスヴィジランス~ 第2回 東京近辺におけるインフルエンザの感染経路と伝播速度 薬局, **58**, 113-116 (2007)

薬局における薬剤販売量から地域住民の健康状態を知る方法を解説するシリーズ (「薬局」) の第2回目連載である。

Keywords : 薬局, 販売量, ヘルスヴィジランス, インフルエンザ

^{*1} 奥羽大学薬学部

^{*2} かもめ薬局北里健康館

^{*3} 東邦大学薬学部

林 譲, 竹内尚子^{*1}, 岩木和夫^{*2}, 矢島毅彦^{*3} : 薬剤師が看る国民の健康状態~ヘルスヴィジランス~ 第3回 これでわかる相関係数と相互相関係数 薬局, **58**, 493-498 (2007)

薬局における薬剤販売量から地域住民の健康状態を知る方法を解説するシリーズ (「薬局」) の第3回目連載である。

Keywords : 薬局, 販売量, ヘルスヴィジランス, インフルエンザ

^{*1} かもめ薬局北里健康館

^{*2} 奥羽大学薬学部

^{*3} 東邦大学薬学部

中野達也, 望月祐志^{*1}, 甘利真司^{*2}, 福澤 薫^{*3} : 量子化学計算 (FMO法)

東京大学情報基盤センター・スーパーコンピューティングニュース, **8 Special Issue 1**, 63-74 (2006)

フラグメント分子軌道 (FMO) 法の基礎と応用について, 解説を行った。

^{*1} 立教大学

^{*2} 東京大学

^{*3} みずほ情報総研株式会社

齋藤充生, 平田睦子, 浦野勉, 三宅真二, 長谷川隆一 : スタチン系薬剤の他剤との臨床および非臨床薬物動態学的相互作用の比較。

医療薬学, **33**, 291-300 (2007)

8種類のスタチン系薬剤 (atorvastatin, simvastatin, lovastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin, pitavastatin, cerivastatin (市場撤退済み)) とイトラコナゾール, エリスロマイシン, HIVプロテアーゼ阻害剤, ジゴキシシン, シクロスポリン等の医薬品, グレープフルーツジュース等の食品との薬物動態学的相互作用について文献調査を行い, 解析した. 臨床上の相互作用について, 肝臓または腸管におけるチトクロームP450による代謝やMDR-1, OATP2などのトランスポーターに関する非臨床の知見をもとに分析した. 今後, 相互作用の可能性について予測できるためには, 血中蛋白結合率, 初回通過効果, 脂溶性/水溶性, アシッド体とラクトン体との変換などの因子についての研究が必要であると考えられる.

Key words : clinical pharmacokinetic interaction, statins, CYP3A4

長谷川隆一: **有害事象に関与する薬物動態相互作用**
ファームステージ, **6**, 43-48 (2006)

薬剤の併用投与により, 一方の薬剤の血中濃度が増加したことが原因で有害事象が生じた, または生じた可能性があると考えられる最近の事例の併用薬として, ソリブジンと5FU, テルフェナジンまたはアステミゾールとアゾール系抗菌剤, マクロライド系抗生物質またはグレープフルーツジュース, セリバスタチン-ゲムフィブロジル, スタチン類とシクロスポリン, 一部のスタチン類とCYP3A4阻害剤, カルシウム拮抗剤とCYP3A4阻害剤などを紹介し, その推測される機構について解説した. なお, 主な有害事象は5FUによる中毒死, QT延長に関連した心毒性による心停止や突然死, 横紋筋融解症および死亡, 過度の低血圧による紅潮, 立ちくらみや起立性低血圧などであった.

Key words : 薬物動態相互作用, 横紋筋融解症, 低血圧症

長谷川隆一, 齋藤充生: **海外で発売中止となった医薬品の国内状況.**

日本薬理学雑誌, **129**, 227 (2007)

フェニルプロパノールアミン, フェナセチン及びセリバスタチンは海外で発売中止となり, 日本でも発売が中止された薬剤である. 一方, 最近3年間に海外で発売中止となり, 日本でも販売されていた薬剤にチオリダジンとペモリンがあった. チオリダジンはQT延長を含む心毒性のため日本でもすでに発売中止となっていたが, ペモリンは現状で副作用の報告がないこと, ナルコレプシーの治療薬が極めて限られていることを根拠として, 肝毒性に一層の注意を喚起しつつ使用の継続が認められていた. その他, コキシブ類, ゲフィチニブ, サリドマ

イドの日本での現状を海外と比較して情報提供した.

Key words : 医薬品, 発売中止, 国内状況

井上 達: **新しい視点からみたトキシコロジー -発生・成長・老化-**

The Journal of Toxicological Sciences, **31** (5), 69-73 (2006)

トキシコロジーは, 実験動物を用いた反応結果を基礎に, 物質のヒトでの安全性マージンを予測する実用化学と, これを支える生体異物応答の原理研究からなる. 明治以来100年余の間に, 近代トキシコロジーは多くの人々の犠牲をも汲み入れて, 次第に試験法も整備され, 安全性の論理にも統一的な概念が整ってきた. 科学の発展と, 時代を反映した社会的ニーズが新たに求められている. 本稿では, これをヒトのライフ・サイクルの面から考察した.

Key words : toxicology, gerontology, safety bioassay

井上 達: **研修会プロシーディング「Safety Brainstorming Discussion」**

医薬品研究, **38** (2), 60-68 (2007)

(財)日本公定書協会主催の第14回ICH即時報告会(平成18年7月26日)における講演内容をまとめた.

Key words : international conference of harmonization (ICH), non-clinical safety guideline, regulatory science

井上 達: **新しい視点からみたトキシコロジー -発生・成長・老化**

In: トキシコロジーの到達点と新しい展望-多様性科学としてのトキシコロジー-. 堀井郁夫, Ed. 名古屋, 第33回日本トキシコロジー学会学術年会: 15-48, 2007.

菅野 純, 北嶋 聡, 相崎健一, 五十嵐勝秀, 中津則之, 高木篤也, 小川幸男, 児玉幸夫: **Percellome Project による毒性トランスクリプトミクスの新しい試み**
細胞工学, **26**, 71-77 (2007)

身の回りの物質の毒性(有害性)を予測し, その被害を未然に防ぐのが毒性学の役割である. この精度向上を目指したトキシコゲノミクス研究を実施する際に, マイクロアレイ等から細胞1個当たりのmRNAコピー数を得るPercellome法を開発した. 90化合物のマウス肝初期応答データを採取し終え, 新たな対象(反復投与, 胎児毒性, 吸入毒性, 多臓器連携)を加えたPercellome Projectを展開している.

Key words : toxicogenomics, molecular toxicology, percellome method

菅野 純：毒性の高精細解析に向けてのトキシコゲノミクス

医学のあゆみ, **218**, 1035-1036 (2006)

毒性学は生体と化学物質との相互作用を研究する分野であり、目的は「ヒトの安全」である。日常遭遇する化学物質（医薬品や食品を含む）が摂取された際の安全性を担保するため（毒性評価）に、実験動物の毒性所見をヒトに外挿することが行われてきた。これに加え、現在の分子毒性学は、生体反応メカニズムに踏み込み、受容体、転写因子等との選択的結合によるシグナル伝達障害など標的特異性の高いものや、エピジェネティックな遅発影響などを対象とするようになり、基礎分子生物学と直結する時代に入っている。分子毒性学の実用化のために、相互にトランスクリプトームデータを直接比較できるPercellome法の特徴を生かしたコンソーシアムの構築を目指し、共同研究を含めた様々生体反応研究を進めている。

Key words : toxicogenomics, gene expression cascade, standardization

平林容子, 井上 達：老化と生体異物基礎老化研究, **30**, 9-15 (2006)

環境化学物質の生体異物応答と老化との関連を考察した。

Key words : Gompertzian law of mortality, radiation-induced leukemia, benzene-induced leukemia

大野泰雄, 池田敏彦^{*1}, 杉山雄一^{*2}：我が国における医薬品開発に関する提言, 探索的早期臨床試験とPK/PD試験の推進, -日本薬物動態学会・薬物動態試験推進委員会-, 緒言

Drug Metab. Disp., **21**, 9 (2006)

日本薬物動態学会の薬物動態試験推進委員会として、医薬品開発を促進するための方策について検討した。その結果、欧米で行われている毒性及び薬効の現れない用量（100 μg以下かつ薬効発現用量の1/100より少ない）でのマイクロドーズ臨床試験により臨床用量でのヒト薬物動態を推定することが可能であり、医薬品開発初期における医薬品候補物質の動態特性評価が有用であり、その後の医薬品開発を促進することになることから、わが国でもそれを早急に取り入れる必要があると提言した。

Keywords : マイクロドーズ臨床試験, 探索的臨床試験

*1 : 三共 (株)

*2 : 東京大学薬学部

杉山雄一^{*1}, 栗原千絵子^{*2}, 馬屋原宏^{*3}, 須原哲也^{*4}, 池田敏彦^{*5}, 伊藤勝彦^{*6}, 矢野恒夫^{*7}, 三浦慎一^{*5}, 西

村伸太郎^{*8}, 大塚峯二^{*9}, 小野俊介^{*1}, 大野泰雄：マイクロドーズ臨床試験の実施基盤 -指針作成への提言- 臨床評価, **33**, 649-677 (2006)

マイクロドーズ臨床試験を医薬品開発に導入することとなった、背景とそれに対する国内の動向、その安全性、ヒト薬物動態の予測性について検討し、その有用性及安全性について合意された。また、それをわが国で実施するに際して問題となる規制上の問題について、議論した。これらの結果、わが国においてもマイクロドーズ臨床試験に関する指針作成と規制の整備の必要性を提言した。

*1 東京大学薬学部

*2 臨床評価刊行会

*3 国際医薬品臨床開発研究所

*4 (独) 放射線医学総合研究所

*5 三共 (株)

*6 (財) 先端医療振興財団

*7 (独) 科学技術振興機構

*8 アステラス製薬 (株)

*9 日本薬物動態学会

小島 肇：動物実験代替に関する最近の動向化粧品技術者会誌, **40**, 263-268 (2006)

動物実験における3Rs（削減、苦痛の軽減、置換）の推進のため、EUおよび米国は、1990年代初頭、それぞれ代替法のバリデーションおよび評価を進めるため、European Center for the validation of alternative methods (EC-VAM)やInteragency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM) を設立した。これらセンターは、試験法の行政的受入れを目的に、代替法の信頼性及び適性をバリデーションや評価により確認することを目的としている。

日本でも2005年に国立医薬品食品衛生研究所内にJapanese Center for the validation of alternative methods (JaCVAM) が設立された。しかし、JaCVAMだけでことをなす、資金や人員もなく、日本動物実験代替法学会や日本化粧品工業連合会などの団体の援助が必要である。

JaCVAMが多くの支援者を得ながら、日本における化粧品の安全性評価のための代替法研究のまとめ役として機能する日も近いと考えている。

小島 肇：JaCVAMの設立と使命

日皮協ジャーナル, **57**, 129-134 (2007)

2005年11月、国立医薬品食品衛生研究所内にJapanese Center for the validation of alternative methods (JaCVAM) が設立された。JaCVAMの使命は、動物実験の3Rs (Reduction, Refinement, Replacement) の推進、すなわち動物実験の削減、苦痛やストレスの軽減、in vitro試験法の確立と

いう置き換えを推進しながら、新規の安全性試験の行政的受入を目指すことである。この使命達成のため、試験法の信頼性と適応性を施設内、施設間バリデーションおよび第三者による評価を実施している。

しかし、JaCVAMだけでことをなす、資金や人員もなく、日本動物実験代替法学会や日本化粧品工業連合会、日本皮膚産業協会などの学会・企業団体の援助が必要である。

JaCVAMが多くの支援者を得ながら、日本における化粧品の安全性を評価するための代替法研究および国際協調の中心機関として機能する日も近いと考えている。

Key words : 3Rs, Validation, Alternative

大野泰雄：日本薬理学会の奨める動物実験 — 苦痛の評価と軽減— 「はじめに」および日本薬理学会の新動物実験指針

日本薬理学雑誌, 129, 5-9 (2007)

動物実験に対する社会の関心の高まりに伴い、平成17年6月に「動物の愛護及び管理に関する法律」が改正され、動物実験における3Rの原則を組み込まれた。また、文部科学省等の関連指針が改訂された。これらを考慮し、日本薬理学会は倫理的な動物実験を推進するために動物実験指針を作成した。本稿ではこれを紹介した。

Key words : 動物実験, 指針, 日本薬理学会

山越葉子*, 中澤憲一, 土屋利江：原子間力顕微鏡 (AFM) によるタンパク質のイメージング

日本臨床, 65, 270-277 (2007)

原子間力顕微鏡 (AFM) によるタンパク質のイメージング法について解説した。AFMの原理および方法を説明し、水中において動的な解析を行うことができるこのイメージング法を利用した、構造観察、アンフォールディングおよび分子間相互作用の測定などの例を紹介した。また、イオンチャネル型ATP受容体を用いた研究で、このタンパク質がチャネル孔を有することを初めて直接的に観察した我々のデータを示した。

* University of California

Ohkubo S., Nakahata, N.* : **The role of lipid rafts in trimeric G protein-mediated signal transduction.**

Yakugaku Zasshi, 127, 27-40 (2007)

Lipid rafts and caveolae are microdomains in the cell membranes, which contain cholesterol, glycolipids, and sphingomyelin. While caveolae are relatively stable because caveolin, an integral protein, supports the structure, lipid rafts are considered to be unstable, being dynamically produced and degraded. Recent studies have reported that

lipid rafts contain many signaling molecules, such as glycosylphosphatidylinositol-anchored proteins, acylated proteins, G protein-coupled receptors (GPCR), trimeric and small G proteins and their effectors, suggesting that the lipid rafts have an important role in receptor-mediated signal transduction. Therefore, the drugs which modify the composition of lipid rafts might influence the efficacy of cellular signal transduction. In this review, we demonstrate the role of lipid rafts in GPCR-G protein signaling and also present the recent our results that the wasp toxin mastoparan modifies the G_{q/11}-mediated phospholipase C activation through the interaction with gangliosides in the lipid rafts.

Keywords : lipid rafts, cholesterol, trimeric G-protein

* 東北大学・薬

Grosse, Y.*, Baan, R. *, Straif, K. *, Secretan, B. *, El Ghissassi, F. *, Coglianò, V. *; **WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group (Shibutani, M., contributed as a member of Monograph Working Group) . Carcinogenicity of nitrate, nitrite, and cyanobacterial peptide toxins.**

Lancet Oncology, 7, 628-629 (2006)

The Working Group concluded that there is “limited evidence of carcinogenicity” for nitrite in food based on the association with stomach cancer. For nitrate in food and nitrate or nitrite in drinking water, the studies provide “inadequate evidence of carcinogenicity”. On the other hand, “ingested nitrate or nitrite under conditions that result in endogenous nitrosation is probably carcinogenic to humans (group 2A)”. The Working Group refrained from doing a separate overall assessment for nitrate or nitrite, because nitrite is produced endogenously from nitrate and the conditions leading to endogenous formation of N-nitroso compounds are often present in a healthy human stomach. After review of the evidence, the Working Group concluded that microcystin-LR is “possibly carcinogenic to humans” (group 2B). For nodularins, fewer studies were available; accordingly, the Working Group regarded nodularins as “not classifiable as to their carcinogenicity” (group 3).

Keywords : nitrite, microcystin-LR, nodularins

* International Agency for Research on Cancer.

Morita, T., M. Hayashi and K. Morikawa : **Globally harmonized system on hazard classification and labeling of chemicals and other existing classification systems for germ cell mutagens.**

Genes and Environment, **28**, 141-152 (2006)

The Globally Harmonized System (GHS) on hazard classification and labeling of chemicals will be implemented globally by 2008. The GHS includes (a) harmonized criteria for classifying chemicals and chemical mixtures according to their health, environmental and physical hazards, and (b) harmonized hazard communication elements, including requirements for labeling and safety data sheets. Germ cell mutagenicity is included in the GHS health hazard classes in addition to carcinogenicity. This means increased significance for then results of genetic toxicology testing for the classification of chemicals. GHS requires the classification of chemicals if they are germ cell mutagens (categories 1A, 1B and 2) or not. Several classification systems for germ cell mutagens have been proposed in the EU, Germany, US, Canada, in advance of the adoption of the GHS. In this paper, these classification systems including GHS are introduced and summarized to provide the basis of the hazard classification of germ cell mutagens. Though the objectives, target audiences and criteria of these classification systems are different, the GHS will become standard for hazard classification. Hazard classification is a significant first step in risk communication. Further development of risk evaluation criteria and communication on germ cell mutagens is expected.

Keywords; GHS, hazard classification, germ cell mutagenicity

Kirkland, D.J. ^{*1}, Hayashi, M., Jacobson-Kram, D. ^{*2}, Kasper, P. ^{*3}, MacGregor, J.T. ^{*4}, Müller, L. ^{*5} and Uno, Y. ^{*6} : **The International Workshops on Genotoxicity Testing (IWGT) : History and achievements.**

Mutat. Res., **627**, 1-4 (2007)

Three workshops have been organised previously under the auspices of the International Workshops on Genotoxicity Testing (IWGT) . Recognising the success of these earlier workshops, the International Association of Environmental Mutagen Societies (IAEMS) formalized these workshops in 2002 under the IAEMS umbrella and agreed that they would be held on a continuing basis in conjunction with the International Conferences on Environmental Mutagens (ICEM) that are held every 4 years. In this way, an ongoing process of international discussion and harmonisation of testing methods and testing approaches has been established that can take advantage of the international experts who attend these meetings. These ongoing workshops will help

to ensure that different recommendations for methodology in these new assays do not arise in different parts of the world, and thus avoid situations that could lead to : Unnecessary duplication of testing to satisfy local requirements, variations in the test performance, potential differences in test outcome, and unjustified differences in the use of test data for description, assessment and management of risk.

Keywords; genotoxicity testing, IWGT workshops, history

^{*1} Covance Laboratories Ltd.

^{*2} Office of New Drugs, Center for Drugs Evaluation and Research, US FDA

^{*3} BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger Allee3

^{*4} Toxicology Consulting Services

^{*5} Safety & Technical Sciences

^{*6} Mitsubishi Pharma Co., Toxicology Laboratory

Tweats, D.J.^{*1}, Blakey, D.^{*2}, Heflich, R.H.^{*3}, Jacobs, A.^{*4}, Jacobsen, S.D.^{*5}, Morita, T.^{*6}, Nohmi, T., O' donovan, M.R.^{*7}, Sasaki, Y.F.^{*8}, Sofuni, T.^{*9} and Tice, R.^{*10} : **Report of the IWGT working group on strategy/interpretation for regulatory in vivo tests II. Identification of in vivo-only positive compounds in the bone marrow micronucleus test**

Mutat. Res., **627**, 92-105 (2007)

A survey conducted as part of an International Workshop on Genotoxicity Testing (IWGT) has identified a number of compounds that appear to be more readily detected *in vivo* than *in vitro*. The reasons for this property vary from compound to compound and include metabolic differences. It is noted that many of the compounds identified in this study interfere with cell cycle kinetics and this can result in either aneugenicity or chromosome breakage. A decision tree is outlined as a guide for the evaluation of compounds that appear to be genotoxic agents *in vivo* but not *in vitro*. The regulatory implications of these findings are discussed. Keywords : IWGT, Genotoxicity tests, *In vitro* versus *in vivo* metabolism

^{*1} University of Wales, UK

^{*2} Health Canada, Canada

^{*3} National Center for Toxicological Research, U.S.A.

^{*4} Center for Drug Evaluation and Research, U.S.A.

^{*5} Novo Nordisk Park, Denmark

^{*6} 安全情報部

^{*7} AstraZeneca, UK

^{*8} 八戸高専

^{*9} 元変異遺伝部

^{*10} National Institute of Environmental Health Sciences,

USA

Tweats, D.J.^{*1}, Blakey, D.^{*2}, Heflich, R.H.^{*3}, Jacobs, A.^{*4}, Jacobsen, S.D.^{*5}, Morita, T.^{*6}, Nohmi, T., O' donovan, M.R.^{*7}, Sasaki, Y.F.^{*8}, Sofuni, T.^{*9} and Tice, R.^{*10} : **Report of the IWGT working group on strategies and interpretation of regulatory in vivo tests I. Increases in micronucleated bone marrow cells in rodents that do not indicate genotoxic hazards**

Mutat. Res., **627**, 78-91 (2007)

In vivo genotoxicity tests play a pivotal role in genotoxicity testing batteries. They are used both to determine if potential genotoxicity observed in vitro is realized *in vivo* and to detect any genotoxic carcinogens that are poorly detected *in vitro*. This paper reviews relevant data from the literature and also previously unpublished data obtained from a questionnaire devised by the IWGT working group. Regulatory implications of these findings are discussed and flow diagrams have been provided to aid in interpretation and decision-making when such changes in physiology are suspected.

Keywords : IWGT, Genotoxicity tests, Regulatory implications

^{*1} University of Wales, UK

^{*2} Health Canada, Canada

^{*3} National Center for Toxicological Research, U.S.A.

^{*4} Center for Drug Evaluation and Research, U.S.A.

^{*5} Novo Nordisk Park, Denmark

^{*6} 安全情報部

^{*7} AstraZeneca, UK

^{*8} 八戸高専

^{*9} 元変異遺伝部

^{*10} National Institute of Environmental Health Sciences, USA

高橋美加, 松本真理子, 川原和三^{*1}, 菅野誠一郎^{*2}, 菅谷芳雄^{*3}, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 江馬 眞 : **OECD化学物質対策の動向 (第8報) 第16回OECD高生産量化学物質初期評価会議 (2003年パリ)**

化学生物総合管理, **2**, 147-162 (2006)

第16回OECD高生産量化学物質初期評価会議が2003年5月にパリで開催された。日本が提出した計9物質の初期評価文書については全ての評価結果の合意が得られた。本稿では本会議で合意の得られた9物質の初期評価文書について紹介した。

Keyword : OECD, HPV, SIDS Initial Assessment Meeting

^{*1} (財) 化学物質評価研究機構安全性評価技術研究所

^{*2} (独) 産業医学総合研究所作業環境計測研究部

^{*3} (独) 国立環境研究所化学物質環境リスク研究センター

高橋美加, 松本真理子, 川原和三^{*1}, 菅野誠一郎^{*2}, 菅谷芳雄^{*3}, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 江馬 眞 : **OECD化学物質対策の動向 (第9報) 第17回OECD高生産量化学物質初期評価会議 (2003年アローナ)**

化学生物総合管理, **2**, 163-175 (2006)

第17回OECD高生産量化学物質初期評価会議 (SIAM17) が2003年11月にイタリア・アローナで開催された。日本が提出した6物質の初期評価文書については全ての評価結果の合意が得られた。本稿では本会議で合意の得られたこれらの物質の初期評価文書について紹介した。

Keyword : OECD, HPV, SIDS Initial Assessment Meeting

^{*1} (財) 化学物質評価研究機構安全性評価技術研究所

^{*2} (独) 産業医学総合研究所作業環境計測研究部

^{*3} (独) 国立環境研究所化学物質環境リスク研究センター

高橋美加, 松本真理子, 川原和三^{*1}, 菅野誠一郎^{*2}, 菅谷芳雄^{*3}, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 江馬 眞 : **OECD化学物質対策の動向 (第11報) 第19回OECD高生産量化学物質初期評価会議 (2004年ベルリン)**

国立医薬品食品衛生研究所報告, **124**, 62-68 (2006)

第19回OECD高生産量化学物質初期評価会議 (SIAM 19) が2004年10月にドイツ・ベルリンで開催された。日本が提出した4物質及び1カテゴリーの初期評価文書については全ての評価結果に合意が得られた。本稿では本会議で合意の得られたこれらの物質及びカテゴリーの初期評価文書について紹介した。

Keyword : OECD, HPV, SIDS Initial Assessment Meeting

^{*1} (財) 化学物質評価研究機構安全性評価技術研究所

^{*2} (独) 産業医学総合研究所作業環境計測研究部

^{*3} (独) 国立環境研究所化学物質環境リスク研究センター

高橋美加, 松本真理子, 川原和三^{*1}, 菅野誠一郎^{*2}, 菅谷芳雄^{*3}, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 江馬 眞 : **OECD化学物質対策の動向 (第10報) 第18回OECD高生産量化学物質初期評価会議 (2004年パリ)**

化学生物総合管理, **2**, 286-301 (2007)

第18回OECD高生産量化学物質初期評価会議 (SIAM18) が2004年4月にフランス・パリで開催された。日本が提出した4物質及び2物質カテゴリーの初期評価文書については全ての評価結果の合意が得られた。本稿では本会議で合意の得られたこれらの化学物質及び物質カテゴリーの初期評価文書について紹介した。

Keyword : OECD, HPV, SIDS Initial Assessment Meeting

*1 (財) 化学物質評価研究機構安全性評価技術研究所

*2 (独) 産業医学総合研究所作業環境計測研究部

*3 (独) 国立環境研究所環境リスク研究センター

松本真理子, 高橋美加, 平田睦子, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 長谷川隆一, 江馬 眞: **OECD高生産量化学物質点検プログラム: 第18回初期評価会議までの概要**
化学生物総合管理, **2**, 104-135 (2006)

1990年に経済協力開発機構 (OECD) において高生産量既存化学物質のリスク削減を検討することが決定され, 1992年より物理化学的性質, 暴露情報, 環境影響およびヒトの健康影響に関する既存化学物質の初期評価を行なっている. 第19回および第20回SIAMの討議内容についてはすでに報告したが, 本稿では第18回SIAMまでのOECD高生産量化学物質点検プログラムの進捗状況を報告する. 第1回から18回SIAMまでには, 加盟国全体として445物質の初期評価について合意されており, この間に日本政府は99物質の評価文書を提出し合意を得た. このうち, ICCAの支援の基で第11回から18回SIAMまでに42物質の評価文書を提出し合意されている.

Keywords: OECD, HPV programme, SIDS Initial Assessment Meeting

松本真理子, 川原和三^{*1}, 菅谷芳雄^{*2}, 江馬 眞: **OECD高生産量化学物質点検プログラム: 第21回初期評価会議概要**

化学生物総合管理, **2**, 135-146 (2006)

第21回のOECD高生産量化学物質初期評価会議は, 2005年10月18日-21日にワシントンDCで開催された. この会議では再審議物質1物質を含む計41物質の初期評価文書について審議され, 36物質の初期評価結果および評価結果に基づく措置に関する勧告が合意された. 日

本政府は2物質, Morpholine 4-ethyl (CAS: 100-74-3), 2-Propen-1-ol (CAS: 107-18-6) の初期評価文書を提出し, 何れも合意された. 本稿では, 第21回初期評価会議の討議内容の概要を報告する.

Keywords: OECD, HPV, SIDS Initial Assessment Meeting

*1 (財) 化学物質評価研究機構

*2 (独) 国立環境研究所化学物質環境リスク研究センター

松本真理子, 日下部哲也^{*1}, 川原和三^{*2}, 菅谷芳雄^{*3}, 江馬 眞: **OECD高生産量化学物質点検プログラム: 第22回初期評価会議概要**

化学生物総合管理, **2**, 302-312 (2007)

第22回のOECD高生産量化学物質初期評価会議は, 2006年4月18日-21日にパリで開催された. この会議では再審議物質1物質を含む計92物質の初期評価文書について審議され, 90物質の初期評価結果および評価結果に基づく措置に関する勧告が合意された. 日本政府は4物質, Tetramethylammonium hydroxide (CAS: 75-59-2), Dicyclohexylamine (CAS: 101-83-7), Methacrylic acid monoester with propane-1,2-diol (CAS: 27813-02-1), Bis (2-ethylhexyl) azelate (CAS: 103-24-2) の初期評価文書を提出した. そのうち, Dicyclohexylamineの初期評価文書については暫定的に合意され, 残りの3文書には合意が得られた. 本稿では, 第22回初期評価会議の討議内容の概要を報告する.

Keywords: OECD, HPV, SIDS Initial Assessment Meeting, Risk Assessment

*1 厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室

*2 (財) 化学物質評価研究機構安全性評価技術研究所

*3 (独) 国立環境研究所環境リスク研究センター