

大野泰雄：マイクロドーズ臨床試験指針と早期探索的臨床試験への期待

臨床薬理, **40**, 89S-90S (2009)

医薬品開発のなるべく早期にヒト試験を行い、最適化合物を選択し、第一相から第三相の臨床試験段階での成功率を上げることを目的とする早期探索的臨床試験とその一部であるマイクロドーズ臨床試験の内容と意義、それに行うために必要な非臨床試験データとその根拠について解説した。また、ICHでの「医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン」の改訂にむけての検討状況について解説した。

Keywords: マイクロドーズ臨床試験, 探索的臨床試験

大野泰雄：動物実験と動物実験代替法

科学新聞 (2009.3.27)

生命科学研究に欠かせない動物実験が社会の同意を得るためには科学的・法的・倫理的に適切な研究を行わなくてはならないことを強調した上で、動物実験の実施に関する法規制とそれを適切に運用するための指針や第三者認証制度を紹介した。また、動物実験における3Rの原則を進めるためには、動物実験代替法の開発と評価における国際協力について述べた。

Keywords: 動物実験代替法

大野泰雄：マイクロドーズ臨床試験に必要な非臨床試験データ

臨床薬理, **41**, 9-16 (2010)

Microdose clinical study was introduced to Japan in June 2008 for the purpose of promoting new drug development. However, the upper dose of the study is below $100\mu\text{g}$ and the application of findings to drug development is limited. On the other hand, the ICH-M3 guidance "Non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals" was revised in June 2009, which introduces other approaches to exploratory clinical studies. The guidances describes five approaches (two microdose approaches, one sub-therapeutic single dose approach, and two approaches up to therapeutic dose range repeated-dose approaches). Because the highest doses of these studies are limited to within the anticipated non-toxic dose ranges, requirement of toxicity tests is decreased compared to the classic phase 1 study. The rationales for the reduction of toxicity tests are explained.

Keywords: マイクロドーズ臨床試験, 非臨床試験, 探索的臨床試験

川西 徹：バイオ後続品とは—開発状況と規制について—

医薬ジャーナル, **45**, 75-79 (2009)

バイオ後続品について、欧米の規制状況および開発状況についてまとめるとともに、評価のあり方についてまとめた。

Keywords: follow-on biologics, comparability, drug evaluation

川西 徹：バイオ後続品の評価

ファルマシア, **45**, 553-558 (2009)

バイオ後続品の評価について、低分子化学合成医薬品後発品の評価と比較しながら、そのあり方について論じた。

Keywords: follow-on biologics, comparability, drug evaluation

川西 徹：バイオ後発品 —国内指針発出と今後の課題—

PHARMASTAGE, **9**, 1-3 (2009)

2009年3月に発出されたバイオ後続品ガイドラインに盛り込まれたバイオ後続品評価の基本原則について解説するとともに、ガイドライン後の残された課題について述べた。

Keywords: follow-on biologics, comparability, drug evaluation

四方田千佳子：溶出試験—医薬品製剤の品質保証ツール—

ファルマシア, **45**, 1201-1206 (2009)

溶出試験について、その始まりと、医薬品製剤の品質管理における役割について解説した。

Keywords: dissolution test, quality control, drug products

四方田千佳子：ジェネリック医薬品を語るための知識—最近の動向から—

ファーマテックジャパン, **26**, 371-378 (2010)

ジェネリック医薬品を巡る最近の動向と、ジェネリック医薬品品質情報検討会での検討結果について概説した。

Keywords: dissolution test, quality control, drug products

伊豆津健一：タンパク質の凍結乾燥

蛋白質科学会アーカイブ, **2**, e053 (2009)

機能や構造研究に用いる比較的少量のタンパク質を対象として、凍結乾燥機の操作法と失活や凝集を防ぐための溶液条件の選択について解説した。

Keywords: freeze-drying, stabilization, protein

檜山行雄：品質に関するトピックに動向：Q-IWG：品質実施作業部会

医薬品研究, 40, 848-852 (2009)

2009年6月Q-IWG横浜会議までの作業部会の目的、運営方針及び成果の概要を記述した。作業部会により発行されたQ&Aを例示しながら説明を行った。日米欧それぞれにおけるQ8-Q10の導入状況、特にEnhanced approachを用いた申請・承認実績について質問が出され、アメリカのPilot program、欧州のPAT team及び日本の厚生労働科学研究班の活動が紹介された。各極ではすでにEnhanced approachに基づく品目の承認があることが認識された。

Keywords: Enhanced approach

Ando, T.*, Hiyama, Y., Matsuda, Y.*, Nakanishi, T.*, Okuda, H.: **Inside of ICH JAPAN**

Pharmaceutical Technology, 33, 72-72 (2009)

The Q-IWG was established to promote globally consistent implementation of the three guidelines and maximize benefits from the interaction between the guidelines. The IWG published 40 Q&As on the topics of Quality by Design, Pharmaceutical Quality System, GMP inspection practices, Knowledge Management and Software solutions. Workshops sponsored by Q-IWG are planned to take place in the three regions in 2010 in order to enhance harmonized implementation training to industry and regulators.

MHLW hopes that Q11 would be a useful tool to encourage communication. MHLW expects that communication could be not only enhanced between industry and regulatory authority by clearly stating rationale of their manufacturing process and control strategy in their NDA dossier according to Q11, but also facilitated among companies by using Q11 during outsourcing activity.

Keywords: Q-IWG, Q11

* (独) 医薬品医療機器総合機構

坂本知昭, 藤巻康人*, 川西 徹, 檜山行雄：近赤外分光法を用いた医薬品の規格・基準の設定に関する研究 (その2) 拡散反射NIR分光分析による医薬品の

定性的な品質確認に対するアプローチ

医薬品研究, 40, 387-401 (2009)

レボフロキサシン (LVFX), オフロキサシン (OFLX), シプロフロキサシン塩酸塩 (CPFX.HCl) 及びその錠剤を用いて、拡散反射近赤外分光 (NIRS) 法の市場流通医薬品の品質確保を目的とした定性的評価に関するアプローチについて検討した。ラセミ化合物のOFLX, その光学異性体であるLVFXの拡散反射NIR分析では、明確なスペクトルパターンの違いが認められ、簡便な識別が可能であった。また試薬として安価に購入可能であるため不正医薬品の流通が懸念されるLVFX.HClを用いた識別性の評価を試みた。塩による影響で両者間に明らかなスペクトルパターンの相違が認められた。以上の結果から、LVFX.HClを用いた不正医薬品が流通した場合においても非破壊で迅速に検出できる可能性が示唆された。CPFX.HCl錠について、同薬効製剤間や異種製剤との異質性の推定をクラスター解析により行い、異質性の程度による医薬品の品質確認に対するアプローチを検討した。これらの研究結果から、製剤のNIRスペクトル情報を用いた流通医薬品間の異質性の程度を評価することにより、不正医薬品等の著しく品質の異なる製剤のスクリーニングなど、それぞれの製剤がもつ品質情報の1つを得ることができる可能性が示唆された。

Keywords: NIR, Diffusion reflectance, Quinolone antibiotics

* (地独) 東京都立産業技術研究センター

坂本知昭, 川西 徹, 檜山行雄：顕微分光イメージング技術を用いた経皮的薬物伝送システム (TDDS) 製剤の品質管理手法の開発

PDA Journal of GMP and Validation in Japan, 11, 1-9 (2009)

Quality evaluation methods for Transdermal Drug Delivery System (TDDS) pharmaceutical with crystal reservoir system using microscopic Raman, near infrared and terahertz spectroscopy and imaging technique, were developed. The crystal reservoir system that contains an active substance as crystalline form is one of useful release-rate controlling systems for active substances which have high skin-penetration such as tulobuterol (TBR). The conversion of TBR from crystalline form to non-crystalline form in a matrix has important role for a release-rate control. Therefore, crystallization of TBR in a matrix is one of the critical quality factors of this type of TDDS tapes. However, confirmation and/or detection of crystalline TBR in a

matrix would be difficult because visual test methods such as a microscopy could not apply through an opaque liner and a supporting board. In this case, non-destructive and high penetrate-able spectroscopic imaging methods would be useful for analyzing it. The authors examined applicability of microscopic spectroscopic imaging methods using laser Raman, near-infrared and terahertz electro-magnetic waves as quality analytical tools for confirmation of crystalline TBR in the model tapes and the commercial tapes.

Keywords: Crystal reservoir system, TDDS, Raman

小出達夫：QbDによる医薬品開発と承認申請

Pharm Tech Japan, **25**(7), 1503-1504 (2009)

日米EU医薬品規制調和国際会議 (ICH) の医薬品品質に関するガイドラインのひとつ、製剤開発に関するガイドライン (Q8) では、より体系的なアプローチ、いわゆる Quality by design (QbD) を製剤開発時に採用することを推奨しており、そのためQbDに基づく医薬品開発及び承認申請が増加することが予想される。そこで厚生労働科学研究において、QOSや申請書の記載方法等について議論を行い、申請書及びP2 Mockの作成を行った。その内容及び研究班での議論について紹介した。

Keywords: ICH Q8, Quality by design, Pharmaceutical Development

加藤くみ子：高機能性DDS製剤の品質特性評価研究

PharmStage, **9**(9), 1-2 (2009)

ドラッグデリバリーシステム (DDS) 技術の進展は、昨今のナノテクノロジー技術の発展と相まって高機能性製剤の開発原動力となっている。キャリアに有効成分である薬物を結合あるいは内包させたナノメートルサイズの注射DDS製剤については、体内動態に及ぼす製剤の物理化学的特性に関する情報や投与後の生体側の応答に関する情報を蓄積していくことが、高機能性DDS製剤の品質特性評価研究の一つのアプローチになると考えられる。

Keywords: nanomedicines, drug delivery system, quality attribute

Sakai-Kato, K.: **Development of high-performance analytical methods using biomolecules encapsulated in silicate nanomaterials**

Chromatography, **31**, 17-22 (2010)

医薬品開発において生体物質を利用した評価システムの開発が有効であると考えられる。生体物質を分析シス

テムに組み込むために、シリカナノ粒子を原料とした高含水ゲルに生体物質を包含させる技術を開発した。この手法をキャピラリー電気泳動法やマイクロチップ電気泳動法に応用し高性能な分析システムを構築することに成功した。

Keywords: silicate nanoparticle, bioimmobilization

Sakai-Kato, K., Ishikura, K.: **Integration of biomolecules into analytical systems by means of silica sol-gel technology**

Analytical Sciences, **25**, 969-984 (2009)

生体物質は優れた生化学的反応や分子認識能を有するため、これらを分析システムに利用することは非常に有用である。本総説では、ゾル-ゲル反応を利用し、生体物質の固定化をフロースルー系の分析システムに応用した方法論について解説した。

Keywords: sol-gel, bioimmobilization

川崎ナナ：バイオ医薬品の開発と品質評価の課題

Pharmstage, **9**, 1-4 (2009)

最近のバイオ医薬品開発の傾向を紹介するとともに、品質評価における課題について概説した。

Keywords: バイオ医薬品, 品質評価

川崎ナナ：バイオ後続品の品質・安全性、有効性確保の指針について

医薬ジャーナル, **45**(12), 75-80 (2009)

2009年3月4日、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」(薬食審査発第0304007号)及び関連通知が発出された。本指針は、適用範囲、開発一般原則、製法・品質特性解析(製法開発、特性解析、製剤設計、安定性試験)、品質特性に関する同等性/同質性の評価試験、規格及び試験方法、非臨床試験(毒性試験、薬理試験)、臨床試験(臨床薬物動態(PK)試験、薬力学(PD)試験及びPK/PD試験、臨床の有効性の比較、臨床的安全性の確認)、及び製造販売後調査からなる。本稿では、適用範囲から非臨床試験までの要点について概説した。

Keywords: バイオ後続品, 品質, 安全性

川崎ナナ：糖鎖関連医薬品の開発と分析化学

ぶんせき, **421**(1), 17-22 (2010)

抗体医薬品、ムコ多糖症治療薬、関節リウマチ治療用生物学的製剤、及びヘパリンなどの様々な糖タンパク質や多糖類が、医薬品として世界中で利用されている。糖タンパク質及び多糖類の糖鎖の構造は、溶解性、安定性、生物活性、体内動態、及び安全性に大きく影響する

こと、また、製造細胞・起源や製造方法によって変動することから、品質、有効性及び安全性を確保するためには、糖鎖構造を解析するための技術、及び品質管理のための糖鎖分析法の開発は不可欠である。本稿では、糖タンパク質及び多糖類医薬品の開発における糖鎖解析の重要性を、最近話題になった糖鎖関連医薬品を例に取り上げながら解説した。

Keywords: 糖鎖関連医薬品, 糖鎖解析, 品質

新見伸吾, 原島 瑞*, 日向昌司, 山口照英: **治療用タンパク質の免疫原性 その1**

医薬品研究, **40**, 703-715 (2009)

治療用タンパク質において免疫原性を引き起こす主な原因は、ヒトとは異なるアミノ酸配列, 不純物, グリコシレーションの欠如, 患者の遺伝的特性, 不適切な製剤設計, 保存, ハンドリング, 密閉容器, 高い頻度の投与, 長期間にわたる投与, 皮下投与であることを明らかにした。

Keywords: 免疫原性, グリコシレーション, 不純物, 治療用タンパク質

* 日本大学総合研究所

新見伸吾, 原島 瑞*, 日向昌司, 山口照英: **RNA interferenceを用いた医薬品開発の現状と展望**

医薬品研究, **40**, 789-809 (2009)

基礎的なRNA interference研究の飛躍的な進展を応用したトランスレーショナル研究がすさまじい速さで起こり、既に数種類で臨床研究が進行中である。一方、RNA interferenceが新しい治療法となるには、幾つかの克服すべき障害と懸念がある。毒性に関連したものとしては、RNA interferenceに関連した飽和、競合、免疫反応の惹起があげられる。また、有効性に関しては、臨床適応症、用いる投与ルート、標的とする細胞に着目したデリバリーのアプローチがあげられる。

Keywords: RNA interference, 医薬品開発, short interfering RNA, short hairpin RNA, micro RNA

* 日本大学総合研究所

新見伸吾, 原島 瑞*, 日向昌司, 山口照英: **治療用タンパク質の免疫原性 その2**

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, **41**, 390-400 (2010)

免疫原性に関与するタンパク質治療薬のT細胞エpiteープの予測方法として、T細胞エpiteープの*in silico*予測方法、HLA結合アッセイ、T細胞を用いた*in vitro*の

アッセイが有用となる可能性を示した。また、HLAトランスジェニックマウスがタンパク質治療薬の免疫原性の評価において有用となる可能性も示した。

Keywords: 免疫原性, *in silico*予測方法, HLA結合アッセイ, T細胞を用いたアッセイ, HLAトランスジェニックマウス

* 日本大学総合研究所

Niimi, S., Harashima, M.*, Hyuga, M.: **Current Status of Therapeutic Angiogenesis with Protein, Gene and Cell Therapy**

Current Drug Therapy, **4**, 221-233 (2009)

Therapeutic angiogenesis, stimulated growth of new vasculature to compensate for tissue ischemia, has been studied in a number of clinical trials in patients with various ischemic vascular diseases. These clinical trials include growth factor protein and gene therapy, as well as cell therapy. However, almost randomized clinical trials using vascular endothelial growth factor and fibroblast growth factor families, delivered as either recombinant protein or gene therapy, have failed to demonstrate improvement in patients with coronary artery or peripheral artery disease until now. However, randomized clinical trials using bone marrow-derived cells demonstrated modest but some significant benefit in patients with myocardial infarction. This report reviews the current status of randomized clinical trials and some non-randomized clinical trials using these therapies, plus related potential problems.

Keywords: VEGF, FGF, bone marrow-derived cell, peripheral arterial disease, myocardial infarction

* University Research Center, Nihon University

山口照英: **バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保の観点**

Pharm. Tech. Japan, **25**, 1243-1250 (2009)

バイオ後続品開発において、品質・安全性・有効性を確保するためのポイントなる点について概説した。

Keywords: バイオ後続品, 品質, 安全性

山口照英: **バイオ後続品 ～今、なぜ・何が問題なのか～**

医薬ジャーナル, **45**(12), 71-74 (2009)

バイオ後続品開発にあたっての問題点について最近の動向を述べた。

Keywords: バイオ後続品, 品質, 安全性

山口照英: バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針案について

医薬情報ジャベック・ジャーナル, **14**, 69-93 (2009)

バイオ後続品開発において, 今後, 重要となるいくつかの点について, 品質・安全性・有効性を含めて解説した。

Keywords: バイオ後続品, 品質, 安全性

合田幸広: 漢方薬・生薬の品質保証

臨床検査, **53**, 873-877 (2009)

日本では, 生薬・漢方薬は医薬品として明確に扱われているため, 薬事法の規制下で品質保証が行われている。本稿では, 生薬・漢方薬の品質保証について, 日本薬局方関連の話題を中心に概説した。また, 実態調査の結果をもとに, 生薬の残留農薬の安全性について考察した。

Keywords: 生薬, 漢方処方エキス, 日本薬局方

合田幸広: 57th International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Researchに参加して

ファルマシア, **46**, 375 (2010)

天然物医薬品の製造と品質管理や標準化が, ヨーロッパ医薬天然物学会とも言える上記学会の中で一つの学問領域として十分に認識されており, 関連課題に関する多数の学会発表とともにワークショップが開催されていることを, 上記学会の参加報告として, 日本の天然物化学, 生薬関係の学会の現状と比較しながら紹介した。

Keywords: 天然物医薬品, 品質管理, 標準化

合田幸広, 袴塚高志: 一般用漢方製剤の承認基準について

医薬品情報学, **11**, 210-216 (2010)

平成20年9月30日発出の厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「一般用漢方製剤承認基準の制定について」(薬食審査発第0930001号)は, 昭和40年代末に公表された一般用漢方処方210処方の承認審査内規を全面的に改正したものであるが, その見直しの経緯と新しい承認基準に取り込まれた内容について解説した。

Keywords: Kampo, traditional medicine

Chung, MH.: Similarities and differences of tokishakuyakusan and estrogen

J. Trad. Med., **26**, 195-200 (2009)

Tokishakuyakusan (TS) is one of the prescriptions

used for the treatment of female hormonal imbalances in China and Japan. However, its effectiveness and safety are not yet fully understood. This paper reports new observations on the targets of TS, the differences between estrogen and TS, and the potential risks of TS treatment both *in vitro* and *in vivo*. Steroidogenic acute regulatory protein (StAR) and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) were targeted by TS in uterus and pituitary of ovariectomized (OVX) rats. TS had estrogenic activity, but a yeast two-hybrid assay showed that TS did not bind to estrogen receptor α (ER α) and ER β , whereas 17 β -estradiol (E2) did. However, administration of TS to OVX and hypophysectomized (HPX) rats promoted the expression of PACAP mRNA, whereas E2 did not. In addition, histological observations showed that administration of TS promoted development of ovary in HPX rat more effectively than administration of E2+progesterone. Finally, expression of ER α and the progesterone receptor (PR), which is used as a clinical gynecological cancer marker, was tested in the uterus of OVX rats. Administration of TS did not increase expression of ER α and PR, whereas E2 did. These results indicate that TS targets the expression of StAR and PACAP through different pathways than E2, and it is effective and safe for the treatment of menopausal syndrome in women.

Keywords: tokishakuyakusan, estrogen, menopausal syndrome

鄭 美和: 植物エストロゲンの組み合わせはエストロゲン受容体 β を介して脳を保護する

ファルマシア, **45**, 713-714 (2009)

一般的に女性は50歳前後で閉経を迎え, 生殖活動にピリオドをうつ。この閉経時には体内で女性ホルモンのバランスが劇的に変化し, 様々な疾患を引き起こす。そこでこの症状を少しでも和らげるために, 女性ホルモンの1種であるエストロゲンを主とするホルモン補充療法 (HT) を行う。更年期障害時のHTは, 認知症や神経変性疾患に対する現在の治療法と比較してより良い予防効果をもつと考えられている。しかしながら, HTを受けた女性に脳卒中という深刻なリスクが残ってしまう。このように, HTは効果とリスクの両面が常に背中合わせで課題の多い治療法である。Zhaoらはいくつかの植物エストロゲンを単独で用いた場合, エストロゲンと比較して弱いながらも神経保護の反応がみられたことを報告している。さらに最近Zhaoらは, ゲニステイン (Gen),

ダイゼイン (Dai), Daiの代謝物であるイクオール (Equ) を組み合わせることで, それぞれ単独で使用するよりも高い効果を示すことを報告したので紹介した.

Keywords: hormone replacement therapy, phytoestrogen, combination

花尻 (木倉) 瑠理: **Direct Analysis in Real Time (DART)-MSを用いた前処理不要の迅速分析法**

FFI Journal, **215**, 137-143 (2010)

Direct Analysis in Real Time (DART) is a new ionization technique that was developed and first reported in 2005 for the ambient ionization of samples in either the solid, liquid or gaseous state. Any sample directly exposed to the DART gas stream will rapidly generate ions that are carried by the gas stream into the sampling orifice of the mass spectrometer (MS) atmospheric pressure interface. The most important advantages of this technique are a rapid analysis time (a few seconds) and a reduction in sample preparation. The DART maximizes its ability in combination with a high resolution MS because it is possible to instantaneously estimate elemental compositions of samples through exact mass measurement. DART can be applied to a wide range of applications; for example, reaction monitoring, the direct analysis of a TLC plate, the search for constituents in the raw materials of plants or in plant tissue culture, the investigation into various products of foods and pharmaceuticals, biological analyses, and forensic sciences. Although it is difficult to estimate the matrix effects caused by other ingredients, the DART-MS will be useful as a simple and rapid screening for the targeted compounds in various samples because it provides the molecular information of these compounds without time-consuming extraction and pre-treatment steps.

Keywords: Direct Analysis in Real Time (DART), mass spectrometry (MS), rapid screening

内田恵理子, 山口照英: **医薬品のウイルス安全性確保: 核酸増幅検査 (NAT) によるC型肝炎ウイルス検出の評価とNATによる高感度検出のためのウイルス濃縮法の開発**

YAKUGAKU ZASSHI, **130**(2), 163-169 (2010)

医薬品のウイルス安全性確保の観点から, NATによるC型肝炎ウイルス (HCV) の検出を評価するためのNATガイドラインとNATの評価に必要な標準品やパネル血漿の作製状況を紹介しますと共に, NATの高感度化

のためのウイルス濃縮法の開発とHCVの高感度検出への応用に関する著者らの研究を紹介した.

Keywords: hepatitis C virus (HCV), viral safety, nucleic acid amplification test (NAT)

山口照英, 内田恵理子: **核酸医薬品の開発動向とその品質・安全性確保**

Pharmstage, **9**(2), 1-5 (2009)

アンチセンス核酸医薬品, siRNA医薬品, リボザイム医薬品, デコイ核酸医薬品, アプタマーなどの各種核酸医薬品の特徴と開発動向及び今後の課題について概説した.

Keywords: 核酸医薬品, 品質・安全性確保

佐藤陽治, 石田誠一, 鈴木和博, 簾内桃子: **ヒト幹細胞からの肝細胞分化誘導とその創薬非臨床試験への応用**

実験医学 (増刊), **28**, 334-338 (2010)

今日の医薬品開発では, ヒトでの肝毒性および薬物体内動態・薬物相互作用を予測するための非臨床試験において, ヒト肝細胞・肝組織を用いた毒性試験および薬物動態・薬理試験を行うことが非常に重要だと認識されている. しかし, ヒト肝細胞・肝組織の入手の難しさ, 個体差及びロット差の問題など, 大きな問題点が依然として存在する. 本総説では, これらの問題点について解説するとともに, その克服を目指し, ヒト多能性幹細胞から肝細胞を効率的に誘導して肝毒性・代謝研究に応用する試みについて述べる.

Keywords: stem cells, hepatocytes, non-clinical study

西田基宏*, 佐藤陽治, 仲矢道雄*, 黒瀬等*: **Gタンパク質共役型受容体-TRPCチャネルタンパク複合体形成による心肥大シグナル制御**

日本薬理学雑誌, **134**, 131-136 (2009)

高血圧による圧負荷や虚血などのストレスによって誘発される心筋細胞の肥大化 (心肥大) には, 細胞内Ca²⁺濃度上昇によるCa²⁺シグナリング経路の活性化が重要な役割を果たしている. この過程には, カテコラミンやアンジオテンシン (Ang), エンドセリン (ET) などの神経体液性因子の関与が示唆されており, これらは全てG_qタンパク質と共役する受容体を介して心肥大を誘導する. しかし, G_qタンパク質によるCa²⁺シグナリング活性化のメカニズムについてはよく分かっていなかった. 我々は, ラット新生児の初代培養心筋細胞を用いて, ジアシルグリセロール (DAG) で活性化されるtransient receptor potential canonical (TRPC) チャネル (TRPC3とTRPC6のヘテロ4量体チャネル) がAng II刺激によ

るCa²⁺シグナリングの活性化および心肥大形成を仲介することを初めて明らかにした。また、全てのG_qタンパク質共役型受容体刺激が心肥大を引き起こすわけではなく、TRPC3/TRPC6チャンネルとタンパク複合体を形成するG_qタンパク質共役型受容体だけが心肥大を起こすこともわかってきた。さらに、TRPC3/TRPC6チャンネルを阻害する化合物が個体レベルの心肥大や心機能障害を抑制することも明らかにされてきた。これらの結果は、TRPC3/TRPC6チャンネルが心不全治療薬の新たな標的分子となることを示唆している。

Keywords: cardiac hypertrophy, TRP channel, G-protein coupled receptors

* 九州大学薬学部

佐藤陽治：ヒト細胞・組織加工医薬品などの安全性確保

医学のあゆみ, **229**, 893-896 (2009)

再生医療や細胞治療のツールとして使用することを目的に、細胞または組織を加工した製品を「細胞・組織加工医薬品/医療機器」(細胞組織製品)という。わが国では先ごろ、初の細胞組織製品として重症熱傷治療用培養皮膚製品が薬事法上の承認を受け、また世界に先駆けて本邦で開発されたヒト人工多能性幹細胞(iPS細胞)も再生医療・細胞治療への応用に熱い期待が集まっており、国内外で細胞組織製品の熾烈な開発競争が繰り広げられている。しかし、細胞組織製品の本格的な実用化・産業化に至るためには、その安全性評価方法の理解・確立が必須である。本稿では、ヒト細胞組織製品の安全性の評価・確保について、最近の厚生労働省の関連指針を軸に概説する。

Keywords: cell therapy, regenerative medicine, safety

Tanabe, S., Sato, Y., Suzuki, K.: **Characteristics of stem cells based on expression profile of molecular markers**

Res. Adv. in Biochemistry, **1**, 1-8 (2009)

In recent years, the information of stem cells has been accumulated as the research progressed. It is important to understand their characteristics for proper application of stem cells in cellular therapy. The common feature of stem cells can be described as their capacity for self-renewal and differentiation. Stem cells do, however, have different features that characterize each species of stem cells, such as mesenchymal stem cells, hematopoietic stem cells, neural stem cells, embryonic stem cells and induced pluripotent stem cells. More-

over, cancer stem cells have recently been shown to play an important role in cancer, which suggests the possibility of targeting cancer stem cells for its treatment. This review describes the characteristics of stem cells to provide a better understanding of the unique features of these cells represented by the term of 'stemness'.

Keywords: stem cell, molecular marker, stemness

田邊思帆里：がん幹細胞

日本薬理学雑誌, **135**, 87-88 (2010)

近年、がんにおけるがん幹細胞(Cancer stem cell; CSC)の重要性がクローズアップされている。がん幹細胞の起源は完全には解明されていないが、正常幹細胞もしくは正常細胞から、遺伝子変異の蓄積等の何らかの要因でがん幹細胞が派生するものと考えられている。未だなお混沌とした様相を呈しているがん幹細胞の本質に関して、概念的側面から細胞の分子のかつ遺伝子的同定に至るまで、その全体像が解明されることが望まれる。

Keywords: stem cell, cancer, molecular marker

鹿庭正昭：家庭用品による健康被害の発生防止のために

化学物質と環境, **100**, 69 (2010)

家庭用品による健康被害の発生防止のためには、健康被害事例の原因究明を進めるとともに、化学物質等安全データシート(MSDS)、製品表示等を通じて、メーカーだけでなく、消費者、特に、妊娠している女性(胎児)、乳幼児(子供)、高齢者、アトピー等のアレルギー患者、化学物質過敏症患者等、皮膚・呼吸器等を通じて化学物質の影響を受けやすい「ハイリスクグループ」にも、得られた健康被害情報をより具体的で、わかりやすく情報伝達できるようにすることが重要であることを概説した。

Keywords: household products, health damages, preventive measures

土屋利江*, 佐藤道夫, 石川 格, 靄島由二, 植松美幸, 中岡竜介, 迫田秀行, 澤田留美, 加藤玲子：次世代医療機器事業報告・再生医療品の発ガン性評価

日本再生歯科医学会誌, **6**(2), 127-130 (2009)

次世代医療機器評価指標事業は、平成17年度末から5年間の予定でスタートし、今年、4年目にあたると。これまでの3年間の活動によって、「高機能人工心臓」と「遺伝子判定用DNAチップ」の評価指標は、厚生労働省医薬食品局医療機器審査管理室 室長通知として正式に発出された。今年度は、5つの評価指標の公表にとりま

い、各分野の関連企業は、製品化事業・申請準備に拍車がかかると期待される。

Keywords: 次世代医療機器, 評価指標, 製品化

* 大阪大学医学部

竹澤俊明^{*1}, 福田真野^{*1, 2}, Winnette Mcintosh-Ambrose^{*1, 3}, 高知愛^{*4}, Jennifer Elisseff^{*3}, 芳賀早苗^{*5}, 尾崎倫孝^{*5}, 加藤聖子^{*6}, 王碧昭^{*2}, 内野正, 西田輝夫^{*4}: コラーゲンビトリゲル薄膜の特徴を活用した新しい細胞培養システムの開発

薬学雑誌, **130**, 565-574 (2010)

細胞培養担体ツールとして利用した3次元培養モデル(眼刺激性・透過性試験モデル, 皮膚感作性試験モデル, 腎糸球体血漿濾過モデル及び子宮内膜治療法モデル)の構築とその利便性, 及びDDS担体ツールとして活用した肝障害の治療効果について紹介し, コラーゲンビトリゲル薄膜の有用性を解説した。

Keywords: collagen, vitrigel, three-dimensional culture

^{*1} 農業生物資源研究所

^{*2} 筑波大学大学院

^{*3} Johns Hopkins University

^{*4} 山口大学大学院

^{*5} 北海道大学大学院

^{*6} 九州大学生体防御医学研究所

西村哲治: 水道法に基づく水質基準改正についての解説

食品衛生学雑誌, **50**, 374-375 (2009)

平成21年に改正された, 基準項目の「有機物(全有機炭素(TOC)の量)」の基準値の変更, 「1,1-ジクロロエチレン」の廃止, 「シス-1,2-ジクロロエチレン及びトランス-1,2-ジクロロエチレン」の対象項目の変更, 水質管理目標設定項目の「アルミニウム及びその化合物」及び「1,1-ジクロロエチレン」の追加, 「ジクロロアセトトリル」, 「抱水クロラール」および農薬類の「EPN」[クロロピリホス]の目標値の変更, 要検討項目の「過塩素酸」, 「パーフルオロオクタンスルホン酸(PFOS)」[パーフルオロオクタン酸(PFOA)]および「N-ニトロソジメチルアミン(NDMA)」追加について解説した。

Keywords: 飲料水, 水質基準, 逐次改正

西村哲治: 2009年の水道法に基づく水質基準改正について

ファルマシア, **46**(3), 276-279 (2010)

平成21年に改正された, 基準項目の「有機物(全有機

炭素(TOC)の量)」の基準値の変更, 「1,1-ジクロロエチレン」の廃止, 「シス-1,2-ジクロロエチレン及びトランス-1,2-ジクロロエチレン」の対象項目の変更, 水質管理目標設定項目の「アルミニウム及びその化合物」及び「1,1-ジクロロエチレン」の追加, 「ジクロロアセトトリル」, 「抱水クロラール」および農薬類の「EPN」[クロロピリホス]の目標値の変更, 要検討項目の「過塩素酸」, 「パーフルオロオクタンスルホン酸(PFOS)」[パーフルオロオクタン酸(PFOA)]および「N-ニトロソジメチルアミン(NDMA)」の追加について, 背景や根拠等について概略した。

Keywords: 飲料水, 水質基準, 逐次改正

渡邊敬浩: わが国の妥当性評価ガイドラインとCodexでの分析法評価

フードケミカル, **6**, 59-63 (2009)

分析の信頼性保証の一環として行われる, 分析法の妥当性を評価することの重要性, またこれに関連する我が国で発行されているガイドライン及びコーデックスにおける取り組みについて概説した。

Keywords: quality assurance, methods validation, codex

河村葉子: 食品用器具・容器包装の安全性と試験法

ぶんせき, **3**, 126-130 (2010)

食品と接触して使用される器具・容器包装が有害な化学物質を含有していると, それらは容易に食品に移行し人を暴露する可能性があることから, 食品衛生において重要な問題となる。器具・容器包装の試験における試験対象物質, 各種試験方法, 材質試験と溶出試験の概要などをまとめた。さらに, 器具・容器包装から食品への化学物質の移行例として, ポリエチレン, ポリスチレン, ポリ塩化ビニル, エポキシ樹脂, 陶磁器・ガラスなどについて解説した。

Keywords: food contact articles, test method, migration

伊藤裕才, 堀江正一*, 佐藤恭子: 食品中の食品添加物ナイシンの分析法について

食品衛生研究, **56**, 15-25 (2009)

食品添加物「ナイシン」は, 厚生労働省令第22号(平成21年3月2日付)により食品衛生法施行規則の一部改正が行われ, 人の健康を損なうおそれのない場合として厚生労働大臣が定める添加物と指定された。それに伴い, 成分規格および使用基準が改正され, 「食品中の食品添加物の分析法」にナイシンの分析法が加えられた。ナイシンの分析法には, これまでの食品中の食品添加物分析法と異なり, 定性, 定量に液体クロマトグラフ・質量分析計(LC/MS)が用いられ, スクリーニング試験

法として微生物学的定量法が設定されている。これらの分析法の概略を紹介するとともに、操作上の留意点、および食品中のナイシン分析例について紹介した。

Keywords: nisin, nisin A, LC/MS

* 埼玉県衛生研究所

石川洋哉^{*1}, 松本 清^{*2}, 受田浩之^{*3}, 島村智子^{*3}, 松藤寛^{*4}, 山崎 壮: **食品の抗酸化能評価法**

FFIジャーナル, **215**, 5-16 (2010)

様々な *in vitro* 抗酸化活性測定法が利用されているが、各抗酸化剤の評価に適した方法の選択が重要な問題である。また、公定法への採用をめざした室間再現性のある標準操作法の確立も求められている。そこで、この総説では、代表的な抗酸化能評価法の原理から実際における問題点などの概要を述べるとともに、著者らが研究している様々な抗酸化剤に対する各測定法の適合性検証結果、異なる抗酸化活性測定法で得られた測定値間の関連性の検討結果、及び抗酸化物質の相乗・相殺効果の検討結果を紹介した。

Keywords: antioxidant, antioxidative activity, review

*¹ 福岡女子大学

*² 九州大学大学院

*³ 高知大学

*⁴ 日本大学

五十君静信: **遺伝子組換え乳酸菌を用いた経口粘膜ワクチン開発の試み**

日本臨床腸内微生物学会誌, **11**, 34-40 (2009)

これまでのワクチン研究から、病原体の感染経路からワクチンを投与することは非常に高いワクチン効果が期待されると考えられている。この考えからすると、腸管感染症のワクチンは、経口投与型粘膜のワクチンにより、最も有効な免疫効果が得られると考えられる。経口ワクチンでは、ワクチン投与により粘膜局所に誘導される分泌型IgAの働きによって、感染初期の病原体の体内への侵入阻止に機能する。経口ワクチンでは、全身性免疫の誘導も可能であり、これにより初期の粘膜からの侵入阻止を逃れて体内に侵入してしまった病原体の排除にも機能する。この論文では、これまで我々の行ってきた遺伝子組換え乳酸菌を抗原運搬体とする経口ワクチンの開発研究の結果を中心に紹介しながら、このワクチンの現状についてまとめてみる。

Keywords: vaccine, *Lactobacillus*, recombinant

五十君静信: **ブドウ球菌食中毒**

化学療法の領域, **25**(8), 1721-1727 (2009)

ブドウ球菌食中毒は代表的な毒素型食中毒で、黄色ブドウ球菌の増殖に伴って食品中に産生されたSEを摂取する事により発症する。1970年代までは、我が国における最も主要な細菌性食中毒であったブドウ球菌食中毒は、その後年次的にその発生数が減少し、1990年代後半には、事件数・患者数とも全細菌性食中毒に占める割合がわずか数%と大変低く安定した。この減少は、食品取り扱い時の手袋着用の徹底と調理後の温度管理が良好に機能した結果と考えられている。一方、2000年に大阪を中心に発生した乳製品を原因とする大規模なブドウ球菌食中毒事件の発生は、社会的影響は甚大で、本食中毒が依然として食品衛生上重要であることを示した。

Keywords: *Staphylococcus*, food poisoning, enterotoxin

五十君静信: **食品微生物試験法の国際的手法とのハーモニゼーション**

ソフト・ドリンク技術資料, **158**, 183-190 (2009)

食品における微生物制御に関する議論は、国際的にも国内においても熱心に進められている。海外では、FAO/WHOやCodex委員会が連携し、食品の病原微生物のリスク評価が進んでおり、科学的根拠に基づいた規格基準作りが行われている。国内においても内閣府食品安全委員会において、食品における微生物の危害が科学的に分析され、病原微生物に対するリスク評価が行われている。科学的な根拠を基に、微生物の規制や制御を行ってゆく方向性は定まってきた。リスク評価の結果を受けて食品における微生物のリスクマネージメントを行うためには、科学的根拠に基づいた微生物試験を行わなくてはならない。一方、微生物の試験では遺伝子を対象とした試験や免疫学的手法による迅速試験法が開発され、新しい技術の開発もめざましい。この様な状況を受けて、現在、食品における微生物試験、すなわち、食中毒起因細菌や汚染指標菌の食品における試験法に関する関心は高まっている。そこで、これまでの国内の食品における微生物試験法の現状を解析し、食品検査における試験法の満たすべき要件をまとめた。今後の食品における微生物試験のあり方を考えると、特に公定法における国際的なハーモニゼーションは重要と思われる。

Keywords: bacteria, detection method, risk management

五十君静信: **大腸菌O157:H7による食中毒原因解明方法と分離菌株の性質 緒言**

獣医畜産新報, **62**(10), 799-800 (2009)

O157:H7をはじめとする腸管出血性大腸菌による感染症は、全数掌握性の感染症となつてから、わが国で年間約3000~4000件の報告があり、初夏~初秋に患者が多

く発生している。一方、食中毒統計として報告される事件数は年間10~30件、患者数は平均すると年間約100~200人程度であり、食中毒よりもむしろ人から人、あるいは動物から人と言った感染症や、あるいは感染ルートがはっきりしない場合が多い。食中毒としての腸管出血性大腸菌の制御、菌の性質、原因究明などに関する現状についてまとめた。

Keywords: EHEC, control, infection

五十君静信：乳児用調製粉乳中のエンテロバクター・サカザキの細菌学的特徴とその制御

月刊フードケミカル, 11, 73-76 (2009)

codex委員会の乳児用調製粉乳の微生物基準改定の科学的根拠を提供する目的で、“乳児用調製粉乳中の*Enterobacter sakazakii*に関するFAO/WHO合同専門家会議”が、ジュネーブのWHO本部において2004年2月と2006年5月に開催された。これらの会議において、エンテロバクター・サカザキの性質、疫学、乳児用調製粉乳からの感染リスクに関する科学的な考察がされ、本菌の乳児用調製粉乳汚染は乳児の感染及び疾患の原因となると結論された。これを受け、厚生労働科学研究班では、国内における乳児用調製粉乳の*E. sakazakii*の汚染実態、感染事例の調査、本菌制御に関する検討、菌の性質に関する研究を行った。この稿では、これらの情報をもとにエンテロバクター・サカザキに関する現状についてまとめた。

Keywords: Powdered Infant Formula, *Enterobacter sakazakii*, control

春日文子、長谷川 専^{*1}、松下知己^{*1}、山本昭夫^{*2}、岩堀淳一郎^{*3}、筒井俊之^{*4}、山本健久^{*4}、早山陽子^{*4}、澤田美樹子^{*5}、本山恵子^{*5}、小坂 健^{*6}、花岡頼子：鶏肉によるカンピロバクター感染のリスク評価

食品衛生研究, 59, 15-20 (2009)

食品安全委員会の鶏肉によるカンピロバクター感染のリスク評価の原案を提供したリスク評価モデルについて概説した。

Keywords: *Campylobacter*, poultry meat, microbiological risk assessment

*1 (株)三菱総合研究所

*2 兵庫県立健康環境科学研究センター

*3 高知大学医学部

*4 (独)農業・食品産業技術総合研究機構・動物衛生研究所

*5 (株)日立東日本ソリューションズ

*6 東北大学大学院歯学研究科

春日文子：食品分野におけるカンピロバクターのリスク評価とコントロール

バムサ会誌, 21, 2-5 (2009)

確率論的カンピロバクターのリスク評価とその結果としての管理対策の効果について解説した。

Keywords: microbiological risk assessment, *Campylobacter*, poultry meat

春日文子、花岡頼子、長谷川 専^{*1}、松下知己^{*1}、山本昭夫^{*2}、岩堀淳一郎^{*3}、筒井俊之^{*4}、早山陽子^{*4}、山本健久^{*4}、澤田美樹子^{*5}、本山恵子^{*5}、小坂 健^{*6}：鶏肉によるカンピロバクター感染のリスク評価

病原微生物検出情報, 2010, 5-7 (2010)

食品安全委員会によるリスク評価に先行して行なわれた研究班によるリスク評価モデルについて解説した。

Keywords: *Campylobacter*, probabilistic modeling, microbiological risk assessment

*1 (株)三菱総合研究所

*2 兵庫県立健康環境科学研究センター

*3 高知大学医学部

*4 (独)農業・食品産業技術総合研究機構・動物衛生研究所

*5 (株)日立東日本ソリューションズ

*6 東北大学大学院歯学研究科

春日文子、渡邊治雄^{*}：鶏肉中のカンピロバクター・ジュジュニ／コリの食品健康影響評価

獣医公衆衛生研究, 12, 5-8 (2010)

食品安全委員会によるリスク評価ならびにそれに先行して行なわれた研究班によるリスク評価モデルについて解説した。

Keywords: Food Safety Commission, *Campylobacter*, microbiological risk assessment

* 国立感染症研究所

野田 衛：ウイルス生き残り戦略、変異とは
食品衛生学雑誌, 50, 376 (2009)

宿主への感染はウイルスが子孫を残すための必須条件であることから、ウイルスは宿主の免疫等から逃れるため頻繁に変異を起こす。変異を起こす代表的なインフルエンザウイルスを中心に変異のメカニズムについて概説した。

Keywords: virus, mutation, mechanism

野田 衛：電解水による衛生管理

食と健康, **636**, 6-12 (2009)

近年, 食品取扱の現場における衛生管理の手段として電解水の利用が注目されている. 電解水に関する基本的な知識や具体的な使用方法・使用場所など, 電解水の効果的な使い方や注意点などについてに概説した.

Keywords: electrolyzed water, hygienic management, food hygiene

小西良子: 医食住にかかわるカビ毒

モダンメディア, **55**(4), 108-119 (2009)

かびの種類によっては, 種々のストレス下でカビ毒を産生する場合がある. カビ毒とは, ヒトや動物に対して健康影響被害を及ぼす二次代謝物であり, いわゆる有害物質の一つである. その正体を正しく知ることは, 防衛策を施すために必須なことである.

食品中のカビ毒, 住居や古いビルの壁紙などに増殖するかびが産生するカビ毒, 環境中のかびが体内に入り引き起こされる感染症など医学, 食品衛生学, 環境衛生学の立場からかびの出す毒素がどのような化学物質であるか, どのような毒性を有するののかの情報を提供する.

Keywords: 食品中のカビ毒, 住居, 感染症

小西良子, 鎌田洋一: 食中毒の検査 食中毒の検査法
臨床検査, **53**(6), 695-700 (2009)

食中毒の検査法として, 細菌性食中毒および自然毒(カビ毒)の検査法に焦点をあて, 紹介した. 細菌性食中毒の検査法では, 病原微生物の同定および毒素の分離について概説する. カビ毒の検査法では, 法的拘束力を持つ通知方から品質管理で良く用いられる簡易迅速法までをまとめた. また, 近年問題となっている検査法のバリデーションに対するわれわれの取り組みも紹介する.

Keywords: 細菌性食中毒, カビ毒, 検査法

小西良子: カビ毒のリスク評価と製造現場でのカビ対策
総アフラトキシンのリスク評価と基準値設定への動き

食品工業, **52**(14), 20-38 (2009)

カビ毒の紹介および我が国で最近基準値が策定された総アフラトキシンのについて, 平成21年3月に食品安全委員会よりだされた「かび毒評価書 総アフラトキシ素 (アフラトキシ素 B1, B2, G1 及び G2)」を基にそのリスク評価の解説と基準値策定への動きについて述べる.

Keywords: 総アフラトキシ素, 基準値設定, 評価書

天野憲一^{*1}, 齊藤志保子^{*2}, 八柳 潤^{*2}, 三沢尚明^{*3},
大西貴弘: *Campylobacter jejuni* LPSと疾患とのかわり

エンドトキシン研究, **11**, 23-25 (2009)

*Campylobacter jejuni*の病原性におけるLPSの役割について実際の症例を交えながら解説した.

Keywords: LPS, Endotoxin, *Campylobacter jejuni*

^{*1} 秋田大学バイオサイエンス教育・研究センター

^{*2} 秋田県健康環境センター

^{*3} 宮崎大学

大西貴弘: グリコシル化によるエンドトキシン認識分子の活性調節

エンドトキシン研究, **12**, 39-43 (2009)

エンドトキシン認識分子であるTLR4, MD-2の機能がグリコシル化によってどのように制御されているか解説した.

Keywords: LPS, Endotoxin, TLR4, MD-2

大西貴弘, 室井正志, 棚元憲一: MyD88非依存性経路におけるTLR4二量体形成の役割

エンドトキシン研究, **12**, 72-74 (2009)

エンドトキシンの細胞内情報伝達経路であるMyD88依存性経路と非依存性経路の活性化機構の違いについて解説した.

Keywords: LPS, Endotoxin, MyD88

工藤由起子: 清涼飲料水における微生物を原因とする苦情

食品衛生研究, **59**(7), 7-13 (2009)

清涼飲料水に関する微生物学的な問題点を整理し, 安全な製品が製造され, 消費者が適切に消費するための要点について検討した. その結果, 果汁飲料と茶系飲料での汚染事例が多いこと, 開封前の事例では流通時での容器の破損による微生物汚染が製造時の事故よりも原因として多いこと, 開封後では消費者の消費方法が原因となることが示唆された. また, 流通も製造者の責任の範囲にあることが関係者に認識される必要性が示された.

Keywords: beverage, microbe, complaint

小西良子, 杉山圭一: マイコトキシン被害の現状とその対策について

獣医公衆衛生研究, **12**(2), 9-11 (2010)

わが国におけるマイコトキシンの被害状況について, 毒性を踏まえ概説したうえで, 今後の対策について解説した.

Keywords: mycotoxin, toxicity, pollution, prevention

奥田晴宏, 宮田直樹*: ステムを知れば薬がわかる

第35回

PHARM. TECH. JAPAN, 25, 1351-1358 (2009)

ステロイドホルモンを示すステムとして, 「(-)estr-」, 「(-)gest(-)」, 「-teststerone/-sterone/-ster-」, 「(-)cort (-)」, 「-andr-」ならびに抗アンドロゲン薬のステムとして「(-)terone」を紹介した.

Keywords: INN, JAN, stem

* 名古屋市立大学大学院

奥田晴宏, 宮田直樹*: ステムを知れば薬がわかる
第37回

PHARM. TECH. JAPAN, 25, 1867-1875 (2009)

プレドニゾン/プレドニブロン誘導体を示すステムとして「(-)pred-」, 「-metasone, -methasone」, 「-betasol」を, ステロイド誘導体医薬品を示すステムとして「-olone」を, 局所適用のアセタール基をもつステロイド類を示すステムとして「-onide」を紹介した.

Keywords: INN, JAN, stem

* 名古屋市立大学大学院

奥田晴宏, 宮田直樹*: ステムを知れば薬がわかる
第40回

PHARM. TECH. JAPAN, 25, 2479-2485 (2009)

抗寄生虫薬 (抗原虫薬あるいは駆虫薬) を示すステムとして, 「-nifur-」, 「-ectin」, 「-oxanide」, 「-bendazole」, 「-antel」, 「-nidazole」および「arte」を紹介した.

Keywords: INN, JAN, stem

* 名古屋市立大学大学院

奥田晴宏, 宮田直樹*: ステムを知れば薬がわかる
第43回

PHARM. TECH. JAPAN, 26, 253-259 (2010)

miconazole (ミコナゾール) 系抗真菌薬を示すステム「-conazole」は, リン化合物医薬品を示すステム「-fos/-vos」, 「(-)fos-」/「-fosfamide」/「-fosine」, 診断薬を示すステム「gado-」および「-fenin」紹介した.

Keywords: INN, JAN, stem

* 名古屋市立大学大学院

奥田晴宏: 品質に関するトピックの動向 Q8(R1): 製剤開発 (補遺)

医薬品研究, 40, 660-666 (2009)

平成20年11月ブラッセル会合でステップ4合意に達し

たQ8(R1)を解説した. Q8(R1)は, すでに合意したQ8ガイドライン「製剤開発」にその補遺を追加したものである. この補遺の完成によりQ8のimplementationが進むことが期待される.

Keywords: 製剤開発, ICH, デザインスペース

福原 潔: フェノール性抗酸化物質をシーズとした高機能性分子の開発

ビタミン, 84, 22-25 (2010)

代表的な天然抗酸化剤であるカテキンとレスベラトロールについて, 抗酸化活性の増強および毒性の軽減に有効な構造修飾について検討を行った. 平面型カテキンは天然カテキンから1ステップの化学修飾によって合成でき, 分子全体の立体構造を平面に固定化することによって抗酸化活性を大幅に増強させること, また, 主な毒性と考えられるプロオキシダント効果を天然カテキンと比べて軽減させることに成功した. 平面型カテキンは強力な抗ウイルス作用および癌細胞の増殖抑制効果も示すことから医療への利用が期待される. レスベラトロールは強力な抗酸化作用とともに細胞寿命の延伸作用を示すことからアンチエイジング物質として話題になっている. しかしながらレスベラトロールはin vitroにおいて遺伝毒性を示し, 抗酸化活性と毒性が同じ4'位の水酸基構造に由来している. 高機能化, 安全性向上を目的とした誘導化は非常に難しい課題であったが, 水酸基のオルト位にメチル基を導入することによって抗酸化能を飛躍的に増強させること, および遺伝毒性をほぼ完全に消失させることに成功した.

Keywords: カテキン, レスベラトロール, 抗酸化剤

最上 (西巻) 知子: 多価不飽和脂肪酸の化学と代謝治療学, 43, 815-818 (2009)

アラキドン酸やドコサヘキサエン酸などの多価不飽和脂肪酸の構造, 生合成, エイコサノイドへの代謝, β -酸化について解説した.

Keywords: polyunsaturated fatty acids, metabolism

穂山 浩, 安達玲子, 手島玲子: 食物アレルギーについて

都薬雑誌, 3, 140-143 (2009)

食物アレルギーの症状の中で重篤な場合はアナフィラキシーが起こる. アナフィラキシーとは食物, 薬物, ハチ毒などが原因で起こる即時型アレルギー反応の一つの総称をいい, 皮膚, 呼吸器, 消化器など多臓器に症状が現れる. 時に血圧低下, 意識障害などのショック症状を引き起こす. このような生命を脅かす危険な状態をアナフィラキシーショックと呼ばれている.

非常にまれな疾患であるが、ある特定の食物と運動の組み合わせで蕁麻疹から始まり、ショック症状にいたる場合があり、食物依存性運動誘発性アナフィラキシー (food-dependent exercise-induced anaphylaxis: FDEIA) という、原因抗原として頻度の多いものは小麦・甲殻類などがある。本稿では、食物アレルゲン、交差反応性、診断方法、食物アレルギー表示、食物アレルギーの治療・予防について紹介した。

Keywords: Food Allergen, Detection Method, ELISA

近藤一成：アポトーシスの分析法

ぶんせき, **423**, 139-144 (2010)

近年、プログラムされた細胞死であるアポトーシス、ネクローシスをはじめ様々な細胞死が報告され、分析法も様々である。アポトーシス分析法について、現在のアポトーシスの定義から現在の標準的な分析法である細胞核染色からアポトーシス誘導因子などの細胞免疫染色による局在変化の顕微鏡による観察と超高分解能の共焦点顕微鏡STEDなどの最新の進歩について記述した。

Keywords: apoptosis, cell death assay

安達玲子, 酒井信夫, 穂山 浩, 手島玲子：特定原材料えび・かにの表示と検査法について

食品衛生研究, **59**, 7-14 (2009)

わが国のアレルギー物質を含む表示制度は平成13年にスタートした。その際、原因物質別の発症数及び重篤度に関する調査結果を基に、卵、牛乳、小麦、そば、落花生の5品目が特定原材料に指定され、全ての流通段階での表示が義務付けられた。また、20品目が特定原材料に準ずるものに指定され、表示が推奨された。平成20年度にはえびとかにが新たに特定原材料に追加されるという大きな改正が行われた。わが国のアレルギー物質を含む食品の検査制度、えび・かにが特定原材料となった経緯、新たに開発されたえび・かにの検査法、及びこの検査法を含む形で改正された検査法通知の主な改正点について概説した。

Keywords: food allergy, labeling, detection methods

安達玲子, 酒井信夫, 穂山 浩, 手島玲子：アレルギー物質を含む食品の表示と検査法—えび, かにの表示義務化—

食品衛生学雑誌, **50**, J225-J230 (2009)

わが国のアレルギー物質を含む表示制度は平成13年にスタートした。その際、原因物質別の発症数及び重篤度に関する調査結果を基に、卵、牛乳、小麦、そば、落花生の5品目が特定原材料に指定され、全ての流通段階での表示が義務付けられた。また、20品目が特定原材料に

準ずるものに指定され、表示が推奨された。平成20年度にはえびとかにが新たに特定原材料に追加されるという大きな改正が行われた。わが国のアレルギー物質を含む食品の検査制度、えび・かにが特定原材料となった経緯、新たに開発されたえび・かにの検査法、及びこの検査法を含む形で改正された検査法通知の主な改正点について概説した。

Keywords: food allergy, labeling, detection methods, shrimp, crab

天沼喜美子, 森川 馨：2008年の「医薬品安全性情報」から—免疫抑制薬使用に伴う感染症のリスクについて—

The Japanese Journal of Antibiotics, **62**, 460-470 (2009)

2008年の「医薬品安全性情報」から、免疫抑制薬エファリツマブ、ナタリツマブ、リツキシマブ、ミコフェノール酸等に関連する進行性多巣性白質脳症（ウイルス感染症）のリスク、TNF- α 阻害薬に関連する真菌感染症について解説した。

Keywords: drug safety, immunosuppressant, infectious disease

天沼喜美子, 森川 馨：海外の医薬品安全性情報の入手と活用

月刊薬事, **52**, 55-61 (2010)

海外の医薬品安全性情報を収集し当研究所ホームページを通して隔週で情報提供している「医薬品安全性情報」について紹介し、米国FDAの安全性情報のサイト、有害事象報告システム、患者向け医薬品ガイド、英国MHRAの安全性情報サイトなどについて、具体例を交えて解説した。

Keywords: Overseas drug safety information

窪田邦宏, 天沼 宏, 森川 馨：2008—2009年に米国およびカナダで発生したピーナッツバターおよびその含有製品による *Salmonella* Typhimurium アウトブレイク

食品衛生研究, **59**, 7-15 (2009)

2008年11月から2009年4月にかけて、全米46州およびカナダで700人以上が発症する大規模な *Salmonella* Typhimurium アウトブレイクが発生した。多数の会社が原材料として当該企業から汚染の可能性のあるピーナッツ加工品を購入しており、それを元に製造された製品の回収は多岐にわたっていた。本アウトブレイクの経緯、疫学調査、米国における対応および日本への影響等を紹介した。

Keywords: *Salmonella* Typhimurium, peanut butter and peanut butter-containing products, food safety

登田美桜, 畝山智香子, 山本 都, 森川 馨: **中国における乳及び乳製品のメラミン汚染**

食品衛生学雑誌, **50**, J231-235 (2009)

2008年9月, 中国においてメラミンに汚染された乳児用粉ミルクを摂取した乳児で腎臓障害の大規模アウトブレイクが報告された。中国で発生した乳及び乳製品におけるメラミン汚染の問題に関して, 汚染発生の経緯や世界各国の対応状況などを紹介した。

Keywords: melamine, milk and milk products, food safety

森田 健: **GHS分類のための健康有害性評価基準: 毒性情報の種類とデータの質の評価**

化学経済, **56**, 62-67 (2009)

GHSは化学品の持つ危険有害性の通知手段(ハザードコミュニケーションツール)であり, その第一歩は, 危険有害性の的確な評価に基づく化学物質のGHS基準による分類である。しかしながら, とくに健康有害性(毒性)においては「的確な評価」は容易ではない。健康有害性情報にはどのような種類のものがあり, そのデータの質や妥当性の評価はどのように行うのか, ならびにGHSで多く引用しているOECDテストガイドラインとはどのようなものかなどについて, ECHA(欧州化学品庁)によるREACH導入ガイダンス文書などをもとに概説した。

Keywords: GHS, OECD test guideline, GLP

森田 健: **GHS分類のための健康有害性評価基準: 毒性データ評価の要点 (Part 1)**

化学経済, **56**, 69-75 (2009)

GHS分類に利用する急性毒性試験, 刺激性試験(皮膚, 眼および気道), 感作性試験(皮膚あるいは呼吸器), 生殖細胞変異原性試験および発がん性試験の各種データ評価における要点を概説し, 関連OECDテストガイドラインを紹介した。

Keywords: GHS, data evaluation, OECD test guideline

森田 健: **GHS分類のための健康有害性評価基準: 毒性データ評価の要点 (Part 2)**

化学経済, **56**, 88-93 (2009)

GHS分類に利用する生殖毒性試験, 特定標的臓器毒性試験(反復暴露)および吸引性呼吸器有害性の各種データ評価における要点を概説し, 関連OECDテストガイドラインを紹介した。さらに, GHS分類実施における留

意点をまとめた。

Keywords: GHS, data evaluation, OECD test guideline

斎藤嘉朗, 澤田純一: **ファーマコゲノミクス**

日本臨床, **67**, 1175-1179 (2009)

医薬品の薬効の有無や有害事象(副作用)の発現には個人差や人種差が認められ, 時として生命に関わる問題となる場合もある。これらの薬物応答性の変化をもたらす原因としては, 併用薬, 飲食, 生活習慣等の環境的要因の他に, 遺伝的な要因がある。ゲノム配列上には, 約1,000塩基に1ヵ所以上の塩基置換があり, 挿入・欠失等を含めて遺伝子多型と呼ばれる。このようなゲノム配列上の個人差とも言える遺伝子多型の中には, 遺伝子発現やタンパク質機能に影響を及ぼすものがあり, 薬物応答性の個人による違いが現れる原因となりうる。ゲノム薬理学(ファーマコゲノミクス; PGx)は, これらの因果関係を明らかにする研究領域であり, 急速に数多くの知見が蓄積しつつある。既に, 医薬品への応答に影響を及ぼす遺伝子多型が多数報告されており, 一部の遺伝子多型マーカーの中には, 本邦においても体外診断薬として承認されたものもある。ここ2-3年の最近の進展を中心に, 医薬品応答性予測へのゲノム薬理的アプローチの例を紹介した。

Keywords: pharmacogenomics, drug response, adverse reaction

斎藤嘉朗, 奥田晴宏, 澤田純一: **ファーマコゲノミクス解析**

ファルマシア, **46**, 403-408 (2010)

医薬品の奏効性及び副作用発現(薬物応答性)には個人差や人種差が認められる。これらを規定する要因には, 患者の性別, 年齢, 体格等の背景因子, 飲食物や喫煙等の環境的要因の他に, 遺伝的要因がある。ゲノム上に, 約1,000塩基に1ヵ所の頻度で存在する塩基置換・挿入・欠損等は, 遺伝子多型と呼ばれる。遺伝子多型は, 時として遺伝子発現や蛋白質機能に影響を及ぼすことが知られており, 薬物応答性の個人差や人種差の原因となりうる。これらの因果関係を明らかにする研究分野は, ゲノム薬理学(ファーマコゲノミクス, PGx)と呼ばれている。当国立医薬品食品衛生研究所では, 平成12年度のミレニアムゲノムプロジェクト開始以来の約10年間, 主として厚生労働省傘下のナショナルセンター等と共同で, 臨床上重要な合計15種の医薬品または医薬品群に関してPGx解析を行ってきた。本稿では先ずその代表的な例を紹介した。また, 今後のPGx研究の参考となればと考え, 筆者らの経験を踏まえた, PGx研究における留意点および得られた結果の臨床応用に関する問題点等

を書き留めた。

Keywords: pharmacogenomics, drug response, adverse reaction

斎藤嘉朗, 杉山永見子, 長谷川隆一: **一塩基多型 (SNP) 解析**

ぶんせき, 5月号, 239-245 (2010)

遺伝子多型は, ゲノム配列上に約1,000塩基に1カ所の頻度で存在する塩基の置換, 欠失, 挿入 (以下, 塩基置換等) であり, 特に1塩基の置換をsingle nucleotide polymorphism (SNP) と呼ぶ. このような塩基置換等は個人毎に相違があり, 転写活性の変化やアミノ酸置換等により, タンパク質の発現レベルや機能の個人差をもたらさう. 近年, 疾病や医薬品の低有効性・副作用発現の原因となりうる遺伝子多型の情報が蓄積されてきており, 遺伝子多型診断に基づいて, 診断や患者個別化薬物治療を行うことが可能となりつつある. さらに家畜等の表現系判定にも用いられている.

また, 子孫に伝わりうる生殖細胞系列の塩基置換等の他に, がん組織等の疾患組織に限局した塩基置換等 (体細胞変異) がある. これらは疾病の原因や薬剤耐性に関連していることが, 近年明らかとなっており, 特にがんの分野では注目を集めている.

これら遺伝子多型や体細胞変異を診断するための方法には, 現在までに多くの手法が開発されており, 診断の目的, 遺伝子多型の性質及び周辺配列, 試験対象となる試料, コスト, スループット, 精度等の点から目的にかなった方法を選択することが可能となっている. 特に2006年後半から2009年までに論文発表または臨床応用 (実用化) された遺伝子多型解析法に絞って紹介した.

Keywords: single nucleotide polymorphism, method, detection

鹿庭なほ子, 長谷川隆一: **重篤副作用を予防するために一重篤副作用発症と関連する遺伝子マーカーの探索研究**

日本病院薬剤師会雑誌, 45, 1181-1185 (2009)

薬物による重篤な副作用のひとつに, 皮膚障害を主症状とするスティーブンス・ジョンソン症候群 (Stevens-Johnson syndrome) (SJS) 及び中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis) (TEN) がある. 近年, 特定の薬物が誘因となって発症するSJS/TENには, 特定のHLAタイプが強く関与していることが明らかになってきた. 本稿では, 病院で働く薬剤師を対象に, SJS/TENの発症と関連する遺伝子マーカーに関する最近の研究, 並びに, 国立医薬品食品衛生研究所 (国立衛研)・医薬安全科学部が, SJS/TEN発症に関連するバイオマーカーの

探索的研究を行うために構築した症例集積システムについて紹介するとともに, 症例集積に対する協力を要請した.

Keywords: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, HLA-B locus

Tohkin, M., Ishiguro, A., Kaniwa, N., Saito Y., Kurose, K., Hasegawa, R.: **Prediction of Severe Adverse Drug Reactions from Pharmacogenetic Biomarkers**

Drug Metab. Pharmacokinet., 25, 122-133 (2010)

Severe adverse drug reactions (ADRs) are a major issue for drug therapy because they can cause serious disorders and be life-threatening. Many severe ADRs appear to be idiosyncratic and unpredictable. Genetic factors may underlie susceptibility to severe ADRs and identification of predisposing genotypes may improve drug therapy through prescreening carriers for specific genetic biomarkers. In this review, we clarify the current status of ADRs in Japan from open ADR data sources. Then, we introduce recent progress in pharmacogenetic biomarkers for severe cutaneous ADRs, liver injury, and statin-induced myopathy. Key challenges for discovery of predictable risk alleles for these severe ADRs are also discussed.

Keywords: drug-induced liver injury, drug-induced myopathy, Stevens-Johnson syndrome

井上 達: **内分泌攪乱化学物質の低用量作用と毒性学のあたらしい課題**

科学 *Science Journal KAGAKU*, 79, 1022-1028 (2009)

内分泌攪乱化学物質がヒトや野生生物の生殖に影響を与えるという危惧が新聞などで取り上げられてから10年余を過ぎた. ほ乳瓶のビスフェノールAや玩具のフタル酸エステル類が話題になったが, ひと頃のような大きな話題にはならなかった. 内分泌攪乱研究の背景を振り返り, 毒性学における問題点を整理した.

Keywords: 低用量影響, 内分泌機能の概念の拡張, 生体調節障害の毒性学

井上 達: **内分泌攪乱化学物質の低用量問題とストカスティックな生体反応**

環境技術, 39(5), 7-12 (2010)

低用量問題は, 独立した3つの要素からなる複合問題であった. すなわち, 第1は, 毒性学が危害兆候を高容量作用から推定する方法で成り立ってきたこと, 従って低用量影響についてはデータが少ないこと, 第2は, これが生体のホメオステシスに関わる調節機構の障害と

いうこれまでの毒性学で、未開拓の問題であったこと、そして、第3に、それがストカスティック（確率論的）な生体反応を対象とした文字通りの低用量科学としての毒性学の問題であったこと、の3点に基づいていた。いずれも未経験の新しい事柄であったため解明に時間を要したが、いまその本態が明らかになろうとしている。

Keywords: 決定論的生体反応, 毒性遺伝子シグナル, 電算毒性学

菅野 純：イントロダクション：毒性学としての薬剤性障害

病理と臨床, 27(8), 712-716 (2009)

毒性学が動物の診断学（症候学）に頼った評価法を実施している限り、物質Aと物質Bの複合暴露実験の結果は（A+B）の結果として分析することが出来ず、新たな物質Cの影響として捕えざるを得ない。このことが、複合影響研究の足かせになって来たのである。すなわち、組み合わせの数だけ逐次、試験を実施することになると、その数は膨大ですべてを到底検討できないからである。A+BをCではなく、AとBの特徴からA+Bとして分析可能にするためには、分子レベルでの生体反応を網羅的に記載・解析する必要がある。我々は毒性学の近代化を目指して、Percellome（パーセローム）トキシコゲノミクスなる網羅的遺伝子解析プロジェクトを進めている。薬剤障害の臨床情報と、そこでの病理診断、病院解析の情報は、当然ながら基礎的な研究を進める毒性学にとって、この上ない貴重なデータである。毒性学が病院や医学部の中にあるべき時代が到来している。

Keywords: 毒性学, Percellomeトキシコゲノミクス, 複合影響

菅野 純：ナノマテリアルの毒性予測—発がん性を中心に—

ファルマシア, 45(3), 251-256 (2009)

ナノマテリアルの毒性研究は始まったばかりのため、暴露後の短期間における影響に関するものに限定されることが多く、評価に時間のかかる影響の知見は乏しい。その中で、多層カーボンナノチューブ（MWCNT）に含まれるアスベスト様の形状の粒子については、既存の知識から容易に予想される中皮腫誘発性の検討を行った。これは、ナノテクノロジー製品の大量生産・消費の開始以前の段階、即ち国民への暴露が起っていない現段階において、逐次、開発側へ毒性情報を伝達することで産業活性化と安全確保の両立を図ることが重要であると考えた結果である。1980~90年代の間違った毒性評価により、アスベスト禍が拡大してしまっているが、ハイテクの旗手たるナノマテリアルはこの轍を踏んではなら

ない。

Keywords: 多層カーボンナノチューブ, 中皮腫, ナノマテリアル

小島 肇：動物実験データなしで新規医薬部外品の申請はどこまで可能か？

BIO INDUSTRY, 26, 42-49 (2009)

医薬部外品の許認可申請に求められる安全性試験法において、動物実験データなしで、例えば、類似物質による過去のデータベース、構造活性相関、動物実験代替法（以下、代替法と記す）によって新規医薬部外品の申請および認可が行われるかをシミュレーションした。代替法として認められた公的な方法はまだ少なく、国内で医薬部外品の安全性評価における代替法の使い方についての検証が進んでいる現状において、代替法で申請された結果がどれほど認可されるかは断言できない。

Keywords: 医薬部外品, 動物実験代替法, 安全性評価

小島 肇：REACHにおける環境影響試験

フレグランスジャーナル, 2009-8, 46-51 (2009)

REACHで必要とされている環境影響評価試験法として、以下の試験法が挙げられる。

- 1) 水生生物への影響試験
- 2) 活性汚泥呼吸阻害
- 3) 環境中運命および挙動
- 4) 陸生生物への影響

REACHにおいて、1 tを越える新規物質の場合、無脊椎動物を用いる急性毒性試験および水生生物を用いた生長阻害試験が必要となる。10 tを越えると魚類を用いた急性毒性試験が必要となる。ただし、対象物質の溶解性が重要な指標であり、これが低い場合、急性毒性試験よりは長期の毒性試験が必要となる。この場合および100 t以上となると、無脊椎動物および魚類を用いた長期毒性試験が必要となる。REACHに関する試験法では、生態系の機能に着目して生物群を選定し、その中で取り扱いが容易でかつ感受性が比較的高いものを供試生物種として示しており、その生物種を用いた試験がOECDテストガイドラインで推奨されている。

Keywords: REACH, 化学物質, 環境影響

小島 肇, 新井晶子*, 北條麻紀：再構築培養表皮モデルを用いた遺伝毒性の評価

コスメトロジー研究報告, 17, 57-62 (2009)

3次元培養表皮を用いたコメットアッセイの試験法開発を目的とした。3次元培養表皮モデルとしては、ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング（J-TEC）株式会社が製造販売している3次元培養表皮モデルLabCyte

EPI-MODEL12または24を実験に用いた。酵素処理条件、最適な溶媒濃度を検討した後、著名な遺伝毒性物質であるマイトマイシンC (MMC)、メチルメタンスルフォネート (MMS) および4ニトロキノリンNオキシド (4-NQO) を用いてこれら物質の細胞毒性を調べ、その結果をもとにコメットアッセイを実施した。

その結果、最適な酵素処理条件および溶媒濃度を決定でき、3次元培養表皮モデルを用いたコメットアッセイの試験法開発という目的を達成できた。得られた結果からMMCおよび4-NQOはコメット出現頻度を増加させるが、MMSはその強い細胞毒性からコメットを明確に引き起こさないと判断された。

Keywords: コメットアッセイ, 遺伝毒性, 培養表皮モデル

* (財)食品薬品安全センター秦野研究所

小島 肇：現在の動物実験代替法の状況について
LABIO21, **38**, 17-20 (2009)

昨今、動物実験に関する国際スタンスを説明した後、昨今の国内外における動物実験代替法に関する国際動向を概説した。

Keywords: 動物実験代替法, 安全性試験, 動物実験

小島 肇：医薬部外品の製造販売承認申請における安全性試験の資料に関するあり方検討会報告

日皮協ジャーナル, **32**, 82-91 (2010)

医薬部外品の製造販売承認申請における安全性試験の資料に関するあり方検討会を設立し、皮膚科専門医や業界団体の意見を加えた行政的な評価システムを構築した。この下部組織として、試験法毎に皮膚刺激性、感作性、皮膚透過性・経皮吸収性、眼刺激性、光関連毒性および遺伝毒性の6分科会を設け、動物実験代替法(以下、代替法と記す)を積極的に導入しながら、安全性評価の質の維持を基本に協議した。

その結果、動物福祉や動物実験の3Rs (Reduction, Refinement and Replacement) は尊重しなければならないが、医薬部外品の安全性レベルを維持することがより重要である。単純に、動物実験を実施しない、代替法のみという選択肢はありえない。代替法はOECD (経済協力開発機構) テストガイドラインや公的な機関でバリデーション研究や第三者評価が実施されたものしか認めない。代替法を利用する際には、その適用範囲や限界を理解した上で実施されるべきであるなどの結論を得た。

Keywords: 医薬部外品, 安全性評価, 動物実験代替法

小島 肇：メーカー担当者が知っておくべき最近の動

物実験代替法の話

コスメティックステージ, **4**, 56-61 (2010)

JaCVAM (Japanese Center for the Validation of Alternative Methods) の一員として国際的な交流機会が多い仕事柄、動物実験の3Rs (Reduction, Refinement, Replacement) のうち、Replacementにあたる動物実験代替法 (以後、代替法と記す) に関する国内外の情報を入手しやすい立場にいる。そこで、2009年の代替法に関する国内外の動向のうち、化粧品メーカー担当者に知っておいて頂きたい内容を簡単にまとめた。

Keywords: 医薬部外品, 化粧品, 動物実験代替法

西川秋佳：行政より見た現状と将来 (Administrative view of the present and future)

FFIジャーナル, **214**, 235-237 (2009)

In spite of remarkable advances in cancer research, recent data indicate that cancer mortality has been consistently increasing in Japan, accounting for approximately one thirds of total mortality. This situation drives further progress for cancer prevention. It is well documented that food as well as smoking is a principal causative factor for cancer development. On the other hand, it is also reported that a number of foods and their constituents exert chemopreventive effects against carcinogenesis in experimental animals. In this context, administrative system for approving chemopreventive foods or their constituents should be consolidated based on scientific evidence.

Keywords: 食品, がんリスク, がん化学予防

Eastmond, D.A.*¹, Hartwig, A.*², Anderson, D.*³, Anwar, W.A.*⁴, Cimino, M.C.*⁵, Dobrev, I.*⁶, Douglas, G.R.*⁷, Nohmi, T., Phillips, D.H.*⁸ and Vickers, C.*⁹:
Mutagenicity testing for chemical risk assessment
Mutagenesis, **24**, 341-349 (2009)

Since the publication of the International Programme on Chemical Safety (IPCS) Harmonized Scheme for Mutagenicity Testing, there have been a number of publications addressing test strategies for mutagenicity. Safety assessments of substances with regard to genotoxicity are generally based on a combination of tests to assess effects on three major end-points of genetic damage associated with human disease: gene mutation, clastogenicity, and aneuploidy. It is now clear from the results of international collaborative studies and the large databases that are currently available for the assays evaluated that no single assay can

detect all genotoxic substances. The World Health Organization therefore decided to update the IPCS Harmonized Scheme for Mutagenicity Testing as part of the IPCS project on the Harmonization of Approaches to the Assessment of Risk from Exposure to Chemicals. The approach presented in this paper focuses on the identification of mutagens and genotoxic carcinogens. Selection of appropriate *in vitro* and *in vivo* tests as well as a strategy for germ cell testing are described.

Keywords: mutagenicity testing, genotoxicology, risk evaluation, hazard identification

*¹ University of California, Riverside, USA

*² Technische Universität Berlin, Germany

*³ University of Bradford, Bradford UK

*⁴ Ain Shams University, Egypt

*⁵ Environmental Protection Agency, USA

*⁶ Fraunhofer Institute for Toxicology and Experimental Medicine, Germany

*⁷ Health Canada, Canada

*⁸ Institute of Cancer Research, UK

*⁹ World Health Organization, Switzerland

Masumura, K.: **Spontaneous and induced *gpt* and *Spi*⁻ mutant frequencies in *gpt* delta transgenic rodents**

Genes and Environ., **31**, 105-118 (2009)

Transgenic rodent mutation assays are useful models for investigating the genotoxicity of chemicals *in vivo*. Transgenic *gpt* delta mice contain multiple copies of chromosomally integrated lambda EG10 phage shuttle vector, which contains reporter genes that allow detection of mutations. This system can identify both point mutations by the *gpt* assay (6-thioguanine selection) and certain types of deletions using the *Spi*⁻ assay. Transgenic *gpt* delta rats, which have the same lambda EG10 DNA copies as *gpt* delta mice, have also been developed. More than 20 chemicals and irradiations have been analyzed with these systems, and this review summarizes the MFs and treatment conditions. The data demonstrate that these transgenic rodent models are useful for detection and analysis of point mutations and deletions *in vivo*.

Keywords: *gpt* delta transgenic rodent, mutant frequency, *gpt* assay, *Spi*⁻ assay

広瀬明彦：化学物質の健康影響に関する基準値等の設定方法と最近の国際動向

日本保健物理学会, **44**, 296-305 (2009)

The frame work of chemical risk assessment consists of the four key steps: hazard identification, dose-response assessment, exposure assessment, and risk characterization. After the hazard identification step, generally, a threshold approach or a non-threshold approach is selected as a procedure of dose-response assessment, in accordance of genotoxic characterization. Traditionally, default uncertainty factors had been used for TDI (tolerable daily intake) derivation in the threshold approach, and specific mathematical models had been used for low-dose extrapolation, such as VSD (virtual safety dose) derivation, in the non-threshold approach. In order to derive more scientifically rational TDIs or to increase transparency, use of chemical specific adjusting factors (CSAFs) and/or a benchmark dose approach method have been recommended recently by WHO/IPCS for the guidance value derivation. The procedures and current trends of guidance value setting, such as TDIs or VSDs, for human health effects by chemical exposure was summarized in this article.

Keywords: chemical risk assessment, TDI, VSD

Hirata-Koizumi, M., Matsuyama, T.*, Imai, T., Hirose, A., Kamata, E. and Ema, M.: **Disappearance of gender-related difference in the toxicity of benzotriazole ultraviolet absorber in juvenile rats**

Cong. Anom., **49**, 247-252 (2009)

2-(2'-Hydroxy-3',5'-di-tert-butylphenyl)benzotriazole (HDBB) is an ultraviolet absorber used in plastic resin products, such as building materials and automobile components. In oral repeated dose toxicity studies using 5- or 6-week-old rats, this chemical induced hepatic histopathological changes, such as hypertrophy accompanied with eosinophilic granular changes and focal necrosis of hepatocytes, and male rats showed nearly 25 times higher susceptibility to the toxic effects than females. Castration at approximately 4 weeks of age markedly reduced the sex-related variation in HDBB toxicity, but some difference, less than five times, remained between male and female castrated rats. Following oral HDBB administration to male and female juvenile rats from postnatal days 4–21, such gender-related difference in toxic susceptibility was not detected; therefore, it is speculated that the determinants

of susceptibility to HDBB toxicity are differentiated between sexes after weaning. In young rats given HDBB, there was no gender-related difference in plasma HDBB concentration, and no metabolites were detected in the plasma of either sex. HDBB induced lauric acid 12-hydroxylase activity in the liver and this change was more pronounced in males than in females. These findings indicate that HDBB could show hepatic peroxisome proliferation activity, and the difference in the susceptibility of male and female rats to this effect might lead to marked gender-related differences in toxicity.

Keywords: benzotriazole ultraviolet absorber, gender-related difference, hepatotoxicity

* SNBL USA Ltd.

高橋美加, 松本真理子, 宮地繁樹^{*1}, 菅野誠一郎^{*2}, 菅谷芳雄^{*3}, 平田睦子, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 江馬眞: OECD化学物質対策の動向 (第15報) — 第25回, 第26回OECD高生産量化学物質初期評価会議 (2007年ヘルシンキ, 2008年パリ)

化学生物総合管理, 5, 193-200 (2009)

第25回OECD高生産量化学物質初期評価会議 (SIAM 25) が2007年10月にフィンランド・ヘルシンキで開催され, 日本が提出した1物質 (1,3-ジ-*o*-トリルグアニジン: CAS番号97-39-2) の初期評価プロファイル (SIAP) について合意が得られた。また, SIAM 26が2008年4月にフランス・パリで開催され, 日本が提出した2物質 (p-トルイル酸: CAS番号99-94-5, 亜硫酸ナトリウム: CAS番号7757-83-7) のSIAPについて合意が得られた。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する。

Keywords: OECD, HPV programme, SIDS initial assessment meeting

^{*1} (財)化学物質評価研究機構

^{*2} (独)労働安全衛生総合研究所

^{*3} (独)国立環境研究所

松本真理子, 宮地繁樹^{*1}, 菅谷芳雄^{*2}, 広瀬明彦: OECD高生産量化学物質点検プログラム: 第28回初期評価会議概要

化学生物総合管理, 5, 201-209 (2009)

第28回のOECD高生産量化学物質初期評価会議が, 2009年4月15-17日にフランスのパリで開催された。この会議では計29物質 (CAS番号で31) の初期評価文書

について審議され, 28物質 (CAS番号で29) の初期リスク評価結果が合意された。日本は, 政府が原案を作成した2-(1-Methylethoxy) ethanol (CAS: 109-59-1) およびFluorescent-271 (CAS: 41267-43-0), また, 国際化学工業協会協議会 (ICCA) が原案作成した2-*tert*-Butyl-6-(5-chloro-2H-benzotriazol-2-yl)-4-methylphenol (CAS: 3896-11-5) の計3物質の初期評価文書を提出し, 合意された。本稿では, 第28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安全性評価技術研究所

^{*2} (独)国立環境研究所環境リスク研究センター

Uehara, T.^{*1}, Ono, A., Maruyama, T.^{*1}, Kato, I.^{*1}, Yamada, H.^{*2}, Ohno, Y. and Urushidani, T.^{*3}: **The Japanese toxicogenomics project: application of toxicogenomics**

Mol. Nutr. Food Res., 54, 218-227 (2010)

Biotechnology advances have provided novel methods for the risk assessment of chemicals. The application of microarray technologies to toxicology, known as toxicogenomics, is becoming an accepted approach for identifying chemicals with potential safety problems. Gene expression profiling is expected to identify the mechanisms that underlie the potential toxicity of chemicals. This technology has also been applied to identify biomarkers of toxicity to predict potential hazardous chemicals. Ultimately, toxicogenomics is expected to aid in risk assessment. The following discussion explores potential applications and features of the Japanese Toxicogenomics Project.

Keyword: toxicogenomics, risk assessment, biological Markers

^{*1} Shionogi & Co., Ltd.

^{*2} National Institute of Biomedical Innovation

^{*3} Doshisha Women's College of Liberal Arts