

大野泰雄：食品中の残留農薬の残留基準の設定と今後の課題。

*FFI Journal* 2012;217:360-1.

ポジティブリスト制の施行に伴い、食品中に残留する可能性のある農薬および動物薬758品目について暫定基準が設定され、その後、食品安全委員会による個別の安全性評価の結果に基づき残留基準 (MRL) の設定がおこなわれ、平成24年7月末までに、217品目について、MRLの本基準が定められ、基準値の設定の必要が無いとして12品目の基準値が削除された。本稿では、どのような手順でMRLが定められているかについて、また、現在の課題について概説した。

Keywords: 農薬, 残留基準, ポジティブリスト制

大野泰雄, 小林眞一\*：ヒト初回投与臨床試験の安全性を確保するためのガイダンスについて。

*レギュラトリーサイエンス学会誌* 2012;2:259-68.

医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するための「ガイダンス」は2012年4月2日に厚生労働省医薬食品局審査管理課長より通知された。本指針の目的はヒト初回投与臨床試験 (FIH) における被験者の安全性を確保するための一般的な考えと手順を示すことにより革新的薬品の開発を促進することである。これは低分子医薬品とバイオ医薬品の両方をカバーしているが、遺伝子治療や細胞/組織治療のためのものは対象としていない。指針ではFIHの前に考慮しなくてはならない一般的な原則とリスク因子およびリスクを縮小するための方策について記述している。被験者の安全性を確保することは、第一に考えなくてはいけないことであり、また、注意深く、かつケースバイケースの対応が推奨されている。被験薬の作用機構と標的分子の特性に関する理解はFIHのリスクを縮小するために最も重要であり、これをもって類薬の経験を生かすことが可能となる。動物モデルの妥当性もそれらの知見を持って初めて検討が可能となる。FIHは多くの非臨床試験からの多くの情報により支えられるが、これは、試験に用いられる被験物質の品質の一貫性が医薬品開発の過程で保たれていることが前提である。そこで、指針では不純物の制御も含めた被験物質の品質に関する項を設けている。指針には、FIHのための被験者の選択、初回投与量の計算法、次の段階への用量漸増法、および臨床試験停止ルールについての考えが含まれている。また、FIH実施機関や従事者についての必要事項についても言及している。FIHは適切な臨床施設において、必要な専門的スキルと経験を有し、訓練された研究者とスタッフにより行われなくてはならないとされた。

Keywords: ヒト初回投与試験, ガイダンス, リスク削減

\* 昭和大学医学部

川西徹：抗体医薬の現状 (総論)。

*臨床と微生物* 2012;39:15-22.

抗体医薬品の開発動向および開発の課題についてまとめた。

Keywords: biotechnology-derived product, anticancer drug, anti-rheumatoid drug

川西徹：第十七改正日本薬局方に向けて；局方原案審議委員会の審議方針について。

*医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* 2012;43:625-36.

第17改正日本薬局方の改正にむけた原案作成審議委員会がとりまとめた方針について解説した。

Keywords: test method, monograph, harmonization

大木俊光\*, 川西徹：日局16製剤総則の改正点について。

*薬剤学* 2012;72:239-44.

第16改正日本薬局方で大きな改正を行った製剤総則の改正点について解説した。

Keywords: dosage form, definition, quality

\* (独) 医薬品医療機器総合機構

Yamaguchi T<sup>\*1</sup>, Tanabe S, Fukui N<sup>\*2</sup>: Mild heat stress changes cell differentiation and function.

*Recent Res Devel Physiol.* 2012;5:97-104.

Organisms have adapted to changes in their environmental temperature. We focus on temperature, especially the effects of changes in temperature on cellular differentiation and function. This review deals with cellular responses to mild heat stress (MHS) in mammalian cells. We conducted a thorough survey of the literature regarding the effects of MHS on cells and describe possible mechanisms involved in these MHS effects.

Keywords: Mild heat stress, Cell differentiation, Cell function

<sup>\*1</sup> National Hospital Organization Sagamihara Hospital

<sup>\*2</sup> Graduate School of Arts and Sciences, The Univer-

sity of Tokyo

四方田千佳子：品質に関するトピックスの動向，  
ICHQ3D: 金属不純物，セビア会議後。

*医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* 2012;43:  
1041-7.

セビア会合では，プレステップ2文書を作成し，その後，ICH関係者に公開してコメントを求め，ステップ2文書へ反映させることを目指した。文書は基本的にQ3Cの考え方を基に作成され，金属として天然由来の鉛，カドミニウム，ヒ素，水銀などや，触媒や試薬として工程で使われる白金，バナジウムなどが取り上げられ，個々の暴露限度値が決められた。

Keywords: ICH, 金属不純物, 規制の国際調和

伊豆津健一：タンパク質医薬品の凍結乾燥。

*薬剤学* 2012;72:353-8.

タンパク質の凍結乾燥製剤について処方設計や工程制御法を解説するとともに，品質の頑健性確保や工程効率の向上に向けた新技術の動向について紹介した。

Keywords: freeze-drying, PAT, QbD

香取典子：生体試料中薬物濃度測定規制の最近の動向。

*Pharm Stage* 2012;12:1-2.

我が国におけるPKおよびTKに関わる分析法バリデーションについてのこれまでの経緯と，日本版Bioanalytical Method Validation (BMV) ガイドラインの作成について述べた。

Keywords: regulated bioanalysis, guideline on Bioanalytical Method Validation (BMV), Japan Bioanalysis Forum (JBF)

香取典子：薬局方の試験規格をPAT, RTRTへ適用する場合の諸問題 - PATにおける製剤均一性試験法の判定基準について。

*Pharm Tech Japan* 2013;29:7-10.

QbD/リアルタイムリリースを代表とする，PATの適用において障壁となりうる，Large-N等の公的試験規格適用の際の諸問題と共に，今後我が国でのPAT実施の際に重要になると思われる課題について述べた。

Keywords: Real Time Release Testing (RTRT), Process Analytical Technology (PAT), Uniformity of Dosage Units (UDU)

小出達夫：飛行時間型二次イオン質量分析法 (TOF-SIMS) を用いた医薬品の分析。

*薬剤学* 2013;73:19-23.

近年の製剤開発では，製剤開発に関するガイドライン (ICH Q8) において，より体系的なアプローチ，いわゆる Quality by design (QbD) を採用することが推奨されている。QbDアプローチでは製品及びその工程を理解して，品質を左右する重要品質特性を把握することにより，頑健な製剤設計及び製造プロセスを構築することが必須である。そのため重要品質特性を適切に把握できる分析評価技術が求められている。ケミカルマッピング/イメージング技術は不均一固体である固形製剤の状態を化学的に解析・視覚化するため，HPLCなどの一般的な評価分析手法では分析することができなかった重要因子を把握することができ，原因不明の製剤設計や製造工程の不具合の解明に繋がることから，製品及びその製造プロセス理解の手段として有効な解析ツールのひとつとして注目されている。そこで本稿では，飛行時間型二次イオン質量分析法 (TOF-SIMS: Time of Flight Secondary Ion Mass Spectrometry) を用いたケミカルマッピング技術の医薬品分析への応用について概説した。

Keywords: TOF-SIMS, chemical mapping, pharmaceutical development

加藤くみ子：ナノテクノロジーの医薬品への応用。

*Pharm Stage* 2013;12:1.

DDS製剤の主要技術となりつつあるナノテクノロジーを利用したDDS製剤 (ナノDDS製剤) を中心に，厚生労働省，FDA，EMAにおける規制文書について概説した。

Keywords: ナノテクノロジー，ブロック共重合体ミセル医薬品，リフレクションペーパー

遊佐敬介，新見伸吾，橋井則貴：バイオ医薬品の外来性感染物質について。

*Pharm Tech Japan* 2012;28:941-6.

バイオ医薬品の品質・安全性確保において，外来性感染性物質の管理は重要な要件のひとつである。ここでは組み換えDNA技術や細胞培養技術を用いて生産される医薬品のウイルス安全性がどのようにして確保されているのかを中心にまとめた。

Keywords: adventitious virus, virus safety, prion

石井明子，多田稔，川崎ナナ：バイオ医薬品の生産用基材。

*Pharm Tech Japan* 2012;28:1291-300.

バイオ医薬品製造に用いられる主要な基材について，それぞれの特色およびセルバンクの評価と管理の要件を概説した。

Keywords: バイオ医薬品, 生産用基材

石井明子, 多田稔, 川崎ナナ: バイオ医薬品の製造工程管理.

*Pharm Tech Japan* 2012;28:1463-74.

バイオ医薬品の品質確保の視点から, バイオ医薬品の製造工程の概略と管理手法について概説した.

Keywords: バイオ医薬品, 製造工程管理

原園景, 橋井則貴, 多田稔: バイオ医薬品の規格及び試験方法.

*Pharm Tech Japan* 2012;28:1835-44.

規格及び試験方法は, 品質管理のための方策の一部であり, 品質は, 原材料の管理, 適切な製造工程の設定および管理などとあわせて全体として確保される. バイオ医薬品で設定される規格及び試験方法について概説した.

Keywords: バイオ医薬品, 規格及び試験方法

新見伸吾, 日向昌司, 石井明子: バイオ医薬品の免疫原性について.

*Pharm Tech Japan* 2012;28:2065-74.

バイオ医薬品に対する抗体産生の誘導機構, 免疫原性のリスク因子, 免疫原性が有効性及び安全性に及ぼす影響について概説した.

Keywords: 免疫原性, バイオ医薬品, 抗体産生

遊佐敬介, 前田洋助\*: ヒト感染が疑われたレトロウイルスの起源とウイルス安全性.

*Pharm Tech Japan* 2012;28:2075-9.

ヒトに感染し, 膀胱がんや慢性疲労症候群などの疾患を引き起こすと一時考えられていたレトロウイルス XMRVが, これらの疾患とはまったく関係がないことがはっきりした. その経過とそこで得られた教訓について述べた.

Keywords: XMRV, retrovirus, chronic fatigue syndrome

\* 熊本大学大学院

新見伸吾, 石井明子, 川崎ナナ: バイオ医薬品の安定性の評価.

*Pharm Tech Japan* 2012;28:2297-302.

バイオ医薬品の安定性評価の要件について, ICH Q5C 生物薬品 (バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来製品) に基づき, 抗体医薬品を適宜例にとりながら概説した.

Keywords: ICH Q5C, バイオ医薬品, 安定性

川崎ナナ, 石井明子: 抗体医薬品のバイオ後続品の将来展望.

*臨床と微生物* 2012;39:459-65.

わが国におけるバイオ後続品に対する規制要件と承認状況, 並びに抗体医薬品バイオ後続品の展望を概説した.

Keywords: 抗体医薬品, バイオ後続品, 品質評価

川崎ナナ, 石井明子: バイオ後続品.

*日本病院薬剤師誌* 2012;48:1079-86.

バイオ後続品について, 新有効成分含有医薬品, ジェネリック/後発医薬品との違いを踏まえて規制要件を整理した. また, バイオ後続品の名称, 薬価, 並びに, 現在上市・申請されている製品について概説した.

Keywords: バイオ後続品, 後発医薬品, 品質評価

川崎ナナ, 石井明子, 奥田晴宏: バイオ医薬品のクオリティ・バイ・デザイン.

*Pharm Tech Japan* 2012;28:2491-501

バイオ医薬品開発及び製造におけるリスクマネジメントプロセスの流れを再確認し, クオリティ・バイ・デザインの考え方を活用した品質管理戦略構築の具体的手法について解説した. さらに, 解説をもとに, これからのバイオ医薬品の品質・安全性評価のポイントと品質管理のあり方を考察した.

Keywords: バイオ医薬品, リスクマネジメント, クオリティ・バイ・デザイン

川崎ナナ, 武田伸一<sup>\*1</sup>, 渡部一人<sup>\*2</sup>, 津田重城<sup>\*3</sup>: わが国における今後のバイオ医薬品の開発について.

*医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* 2012;43:884-96.

バイオ医薬品開発の課題と展望について, 品質管理, 非臨床試験, 及び臨床試験の面から概説した.

Keywords: バイオ医薬品, 開発動向

\*1 (独) 国立精神・神経医療研究センター

\*2 中外製薬 (株)

\*3 (一財) 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団

橋井則貴, 原園景, 栗林亮佑, 川崎ナナ: 液体クロマトグラフィー/質量分析による糖タンパク質医薬品の糖鎖解析.

*Pharm Tech Japan* 2012;28:2897-905.

バイオ医薬品開発や品質管理における糖鎖解析の重要性について述べるとともに、糖タンパク質医薬品の糖鎖プロファイリング、部位特異的糖鎖解析及びグライコフォーム解析における液体クロマトグラフィー／質量分析法の有用性について実施例を用いて概説した。

Keywords: 糖タンパク質医薬品, 液体クロマトグラフィー／質量分析

石井明子, 原園景, 川崎ナナ: バイオ後続品／バイオシミラーに関する国内外の規制動向と品質評価。

*Pharm Tech Japan* 2013;29:23-42.

日本, 欧州, 米国を中心に, 国内外のバイオ後続品／バイオシミラーに関するガイドラインの策定状況とその内容を概説すると共に, バイオ後続品の一般的名称, 開発動向, 並びに品質評価の要件について解説した。

Keywords: バイオ後続品, 国際動向, 品質評価

新見伸吾: バイオ医薬品の免疫原性予測方法。

*医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* 2013;44:26-35.

バイオ医薬品の免疫原性予測方法のなかで主にT細胞エピトープの測定法を取り上げ, 免疫原性予測方法を用いた解析例及び免疫原性予測方法の使用と評価について概説した。

Keywords: バイオ医薬品, 免疫原性予測方法, T細胞エピトープの測定法

新見伸吾: バイオ医薬品の免疫原性が薬物動態, 有効性, 安全性に及ぼす影響とその軽減戦略。

*医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* 2013;44:114-22.

免疫原性が薬物動態及び有効性に及ぼす作用, 免疫原性が安全性に及ぼす作用及び免疫原性の軽減戦略などについて概説した。

Keywords: バイオ医薬品, 免疫原性, 抗体産生

合田幸広: 天然物の品質保証 シャタバリには, アスパラガミン類アルカロイドは含まれていないという事実から考えること。

*Foods & Food Ingredients Journal of Japan* 2012;217:380-1.

我々が行った表題の研究成果をベースとして, 生薬学から発達した天然物化学においても, そのルーツが品質保証学であったことを忘れないようにすることが重要であり, 薬学そのものにおいても, 医薬品や食品, 生活関連物質の品質保証学としての要素をルーツにもった学問であって, 創薬と, 薬局や病院の薬剤師養成だけが, 薬

学の本質ではないと主張した。

Keywords: 天然物の品質保証, シャタバリ, 生薬の基原と品質

合田幸広: 定量NMRと日本薬局方試薬への定量NMRの応用。

*Pharm Tech Japan* 2012;28:2795-9.

日本薬局方第一追補では, 参考情報として, 「核磁気共鳴 (NMR) 法を利用した定量技術と日本薬局方試薬への応用」が収載された。本稿では, 定量NMRの基本的原理と, SIトレーサビリティについて概説したのち, 日本薬局方試薬への応用の現状と今後の予定について記載した。

Keywords: 定量NMR, SIトレーサビリティ, 日本薬局方試薬

丸山卓郎: 遺伝子及び成分化学的知見に基づく生薬, 晋耆 (シンギ) の包括的品質評価法の開発。  
*薬学研究の進歩* 2013;29:83-6.

Hedysari Radix (HR) is a crude drug derived from the root of *Hedysarum polybotrys*. This drug is used for several Kampo formulae as a substitute for Astragal Radix (AR), especially in cases in which an allergic reaction is induced by the use of AR. In this study, DNA authentication of the source plant of commercial HR and evaluation of its quality using NMR metabolome analysis were performed. In addition, an identification test using TLC analysis was investigated for the adoption of HR into Japanese Pharmacopoeia (JP). From the results of DNA sequencing analysis of the internal transcribed spacer (ITS) region of rDNA, the *matK* region of chloroplast DNA, and the 2<sup>nd</sup> intron of the LEAFY region of nuclear DNA, the commercial HR was found to be derived from the correct botanical source, *Hedysarum polybotrys*. NMR metabolome analysis of aqueous extract of HR revealed that the samples used in this study can be mainly classified into two groups. This classification corresponds to the year of procurement of the samples. Namely, the samples obtained in 2001 or earlier form one group, whereas those from 2007 or later form another. On the basis of loading plots in principal component analysis (PCA), amino acids including proline and arginine were deduced as candidates for the components responsible for this classification. In the investigation of the identification test, comparison of the chemical compositions of many HR and AR samples in TLC identified two

candidates as marker compounds. These compounds were identified as medicarpin (1) and 9-O-methylcoumestrol (2) on the basis of NMR and MS data. Of these two, medicarpin was rejected as a candidate because wide variation in its content was observed between and within HR samples. Therefore, 2 was selected as a marker compound in the TLC identification test.

Keywords: Herisarii Radix, DNA sequence analysis, NMR metabolome analysis

袴塚高志：ISO/TC249における課題。  
漢方と最新治療 2013;22:45-8.

国際標準化機構を舞台に進められている中国伝統医学の国際規格策定活動について、日中韓の伝統医学がそれぞれに独自の国際市場性を持つ中で、中国伝統医学の国際標準化だけが進むことには問題があり、日本薬局方や漢方業界への影響について考察した。一方、中国伝統医学製品のユーザー国である欧米、アフリカ諸国にとって、低品質の中国伝統医学製品の流通、用語の混乱による貿易障壁や健康被害を抑えるためには、中国伝統医学の国際標準化がむしろ望まれていることについて解説した。

Keywords: 国際標準化機構, 中国伝統医学, 漢方医学

Chung MH: Tokishakuyakusan as a treatment for women's diseases.

*J Trad Med.* 2012;29:89-92.

Tokishakuyakusan has been used since ancient times in China and Japan in obstetrics and gynecology. In Japan, the Ministry of Health, Labour and Welfare has approved herbal medicines including tokishakuyakusan. Tokishakuyakusan was composed 6 types of crude drugs; Angelicae Radix, Paeoniae Radix, Atractylodis Rhizoma, Alismatis Rhizoma, Hoelen, Cnidii Rhizoma. Recently, women as well as men have become clear that sex hormone level decreases with age 20. Furthermore, the decreases in sex hormones are known to cause various general malaises, for example, menopausal syndrome, dysmenorrhea, luteal insufficiency, amenorrhea and chill for women, and decline in testicular function, weakness, insomnia, decreased libido and erectile dysfunction for men. Since tokishakuyakusan has been used as a treatment for general malaises, the female or male animal models were examined the effectiveness of tokishakuyakusan for climacteric age of women and men.

Keywords: tokishakuyakusan, climacteric age, steroidogenic acute regulatory protein

Kikura-Hanajiri R, Uchiyama N, Kawamura M, Ogata J, Goda Y: Prevalence of new designer drugs and their legal status in Japan.

*Yakugaku Zasshi* 2013;133:31-40.

In recent years, many analogs of narcotics have been widely distributed as easily available psychotropic substances and have become a serious problem in Japan. To counter the spread of these non-controlled substances, the Pharmaceutical Affairs Law in Japan was amended in 2006 to establish a new category; Designated Substances in order to more strictly control these substances. In April 2007, 31 compounds and 1 plant were first controlled as Designated Substances. Before 2007, the major compounds distributed in the Japanese illegal drug market were tryptamines, phenethylamines and piperazines. Alkyl nitrites, such as isobutyl nitrite and isopentyl nitrite, were also widely distributed. After they were listed as Narcotics or Designated Substances in 2007, these compounds, especially the tryptamines, quickly disappeared from the market. In their place, cathinone derivatives have been widely distributed, as well as different phenethylamines and piperazines. Additionally, in recent years, new herbal products containing synthetic cannabinoids have appeared globally. As at July 2012, 78 substances (including 1 plant; *Salvia divinorum*) were listed in the category of Designated Substances. They were 13 tryptamines, 17 phenethylamines, 11 cathinones, 4 piperazines, 23 synthetic cannabinoids, 6 alkyl nitrites, 3 other compounds and 1 plant. In this review, we show our survey of the spread of new designer drugs in Japan, focusing especially on synthetic cannabinoids and cathinone derivatives. Also, the prevalence and legal status of these substances in other countries will be presented.

Keywords: designer drugs, designated substances, legal status

内田恵理子：講座こうすればできる 日本薬局方微生物試験7 日局生物薬品のウイルス安全性確保の基本要件。

*防菌防黴* 2012;40:435-44.

日本薬局方に参考情報として収載されている「日局生物薬品のウイルス安全性確保の基本要件」の内容を概説

するとともに、生物薬品のウイルス安全性確保に用いられるウイルス試験について紹介した。

Keywords: 日本薬局方, 生物薬品, ウイルス安全性

内田恵理子: 遺伝子治療の現状と課題について。

*Risk Management Times* 2012;28:1-4.

遺伝子治療に関する国内外の最新動向, 遺伝子治療によるリスクへの対応, 日本の遺伝子治療の規制と実用化への課題・展望について解説した。

Keywords: 遺伝子治療, ウイルスベクター, リスク

内田恵理子: 遺伝子治療臨床試験の現状。

*PHARM STAGE* 2012;136:1-3.

希少疾患・難病の治療法として臨床開発が進められている遺伝子治療について, 海外での臨床試験の現状と遺伝子治療の成功例を紹介するとともに, 日本における遺伝子治療臨床試験と規制の現状を解説した。

Keywords: 遺伝子治療, 臨床試験, 指針

Kuroda T, Yasuda S, Sato Y: Tumorigenicity studies for human pluripotent stem cell-derived products.

*Biol Pharm Bull.* 2013;36:189-92.

Human pluripotent stem cells (hPSCs), i.e. human embryonic stem cells and human induced pluripotent stem cells, are able to self-renew and differentiate into multiple cell types. Because of these abilities, numerous attempts have been made to utilize hPSCs in regenerative medicine/cell therapy. hPSCs are, however, also tumorigenic, that is, they can give rise to the progressive growth of tumor nodules in immunologically unresponsive animals. Therefore, assessing and managing the tumorigenicity of all final products is essential in order to prevent ectopic tissue formation, tumor development, and/or malignant transformation elicited by residual pluripotent stem cells after implantation. No detailed guideline for the tumorigenicity testing of hPSC-derived products has yet been issued for regenerative medicine/cell therapy, despite the urgent necessity. Here, we describe the current situations and issues related to the tumorigenicity testing of hPSC-derived products and we review the advantages and disadvantages of several types of tumorigenicity-associated tests. We also refer to important considerations in the execution and design of specific studies to monitor the tumorigenicity of hPSC-derived products.

Keywords: Pluripotent stem cell, Tumorigenicity test, Regenerative medicine

安田智: 再生医療における細胞・組織加工製品の品質・安全性の評価。

*PHARM STAGE* 2012;12:1-2.

再生医療に用いられる細胞・組織加工製品の安全性評価における問題点と, その品質マネジメントの原則であるリスク・ベース・アプローチについて概要を説明した。

Keywords: 再生医療, 細胞・組織加工製品, リスク・ベース・アプローチ

草川森士, 佐藤陽治: 再生医療における細胞・組織加工製品の治験とレギュレーション。

*実験医学増刊* 2012;30:1702-7.

わが国では, 再生医療に利用される細胞・組織加工製品の実用化には主に, 治験を経て薬事承認を受けるルートと, 「ヒト幹細胞を用いる臨床研究」を経て先進医療・高度医療等に向かうルートがあるが, 国民のアクセシビリティと産業化という面からは前者を採用することが必要になる。細胞・組織加工製品の治験に関しては, 患者数の少ない難病を対象とすることが多い点や, 挑戦的な研究開発である点などから医師主導治験の環境整備が期待される。本総説ではこれらとともに, 治験開始にあたっての細胞・組織加工製品の品質・安全性確保や治験の実施における規制等について概説した。

Keywords: 再生医療, 細胞・組織加工製品, 医師主導治験

河上強志, 伊佐間和郎, 松岡厚子, 西村哲治\*: 防カビ剤として用いられたフマル酸ジメチルによる接触皮膚炎。

*日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会雑誌* 2012;6:339-50.

Dimethyl fumarate (DMF) has been used as anti-mold agent. Many cases of contact dermatitis from leather furniture and footwear containing DMF have been reported in European countries. The European Commission banned the distribution and purchase of DMF-containing consumer products in EU countries on May 1, 2009 (EU Directive 2009/251/EC: below 0.1 mg/kg). Patch testing revealed a positive reaction at 0.0001% DMF aqueous solution. In some cases, the dermatitis was severe, and hospitalization and oral administration of steroids became necessary. Cross-reactions between DMF with other fumaric and maleic acid diesters, and an acrylate were also reported. The number of contraventions of DMF reported in EU countries decreased after the ban on DMF. In Japan, no

cases of contact dermatitis due to DMF have been reported; however, a survey of household products in Japan revealed the presence of DMF in several footwear products. Therefore, it is necessary to continue to pay attention to contact dermatitis due to DMF.

Keywords: Dimethyl fumarate, anti-mold agent, contact dermatitis

\* 帝京平成大学薬学部

小野寺博志<sup>\*1</sup>, 岡本裕子<sup>\*2</sup>, 五十嵐良明: 腐食性試験代替法の第三者評価報告書 評価対象: 3次元培養ヒト皮膚モデル (Vitrolife-skin<sup>TM</sup>) を用いた腐食性試験. *AATEX-JaCVAM* 2012;J1:30-44.

ウサギを用いる皮膚腐食性試験の代替として提案された3次元培養ヒト皮膚モデル(以下, 皮膚モデルと記す) Vitrolife-Skin<sup>TM</sup>を用いる試験法の有用性を評価した. 3次元培養ヒト皮膚モデルEpiDerm<sup>TM</sup>を用いた皮膚腐食性試験法は既に欧米でバリデーションが終了し, OECDガイドラインになっている. Vitrolife-Skin<sup>TM</sup>は我が国で開発されたEpiDerm<sup>TM</sup>と類似の皮膚モデルであり, 線維芽細胞を含むコラーゲンからなる真皮層の上に角質層を持つ表皮層が重層化された構造を有している. 今回EpiDerm<sup>TM</sup>とVitrolife-Skin<sup>TM</sup>を同時に被験物質の数を最小限にして検討するCatch up validationによって評価した. Vitrolife-Skin<sup>TM</sup>を用いた試験及び結果の判定法はEpiDerm<sup>TM</sup>とほぼ同様で, 被験物質で処理した後, 染色し, 吸光度を計測することによって細胞生存率を求め, 腐食性の程度を判定する. 被験物質(12種)は既にin vivoで腐食性の評価がされている物質で, 試験実施施設(6施設)には名称を隠しコード化して供与された. 試験は事前に講習を受けた実施者がSOPに従い実施された. 試験は2回繰り返し, 判定結果が異なる場合は3回目の試験を実施し, 多数決での判定を結果とした. 測定値はいずれの物質も近似値を得ることができ, 施設内の再現性は高いものと判断された. EpiDerm<sup>TM</sup>においては12物質中1物質で1施設が異なる判定結果を示したが, Vitrolife-Skin<sup>TM</sup>では全ての施設で判定結果は同じであった. また, 判定に苦慮した物質はEpiDerm<sup>TM</sup>モデルとVitrolife-Skin<sup>TM</sup>モデルで同一物質であり, 施設間での再現性は極めて高かった. 以上の結果より, Vitrolife-Skin<sup>TM</sup>を用いた皮膚腐食性の評価は, 特異性, 感度, 再現性の点においてEpiDerm<sup>TM</sup>と同等あるいはそれ以上の識別能力を有すると判断した. 一方, モデルの支持組織であるコラーゲンに影響を及ぼす強アルカリ性物質等は判定に支障があること, 今後, 大量生産の際の製造方法の変更, それに伴う品質管理や同等性等確認の方法が

課題として挙げられた. しかしながら, Vitrolife-Skin<sup>TM</sup>はEpiDerm<sup>TM</sup>同様, 動物を用いないこと, 短時間で結果が得られること, コスト面ではEpiDerm<sup>TM</sup>と比べ安価であること, また日本で製造販売されるため安定した供給が可能である利点が挙げられた. 以上, Vitrolife-Skin<sup>TM</sup>を用いる皮膚腐食性試験は動物実験代替法として有用であると評価した.

Keywords: corrosion, human skin model, alternative

\*<sup>1</sup> (独) 医薬品医療機器総合機構

\*<sup>2</sup> (株) コーサー/日本化粧品工業連合会

松村年郎\*, 細田洋平\*, 森田孝節\*, 櫻川昭雄\*, 神野透人: 室内環境汚染物質としてのホルムアルデヒド(その3) -ホルムアルデヒドの測定法(2) -.

*室内環境* 2012;15:39-48.

ホルムアルデヒドの標準的な測定法であるアクティブ法及びその応用でもある自動計測器について, 現在までに報告されている主な方法について紹介した.

Keywords: ホルムアルデヒド測定法, アクティブ法, 自動計測器

\* 日本大学理工学部

松村年郎\*, 神野透人, 清水美希\*, 森田孝節\*, 櫻川昭雄\*: 室内環境汚染物質としてのホルムアルデヒド(その4) -室内環境内におけるホルムアルデヒドの挙動(ホルムアルデヒド濃度レベル及び分布).

*室内環境* 2012;15:163-72.

室内ホルムアルデヒド濃度の挙動と題して国内外の濃度レベル, 濃度分布, 日内及び季節変動, 室内濃度に及ぼす各種要因及び個人曝露濃度などに関して報告した.

Keywords: 室内ホルムアルデヒド濃度, 変動, 個人曝露濃度

\* 日本大学理工学部

香川(田中)聡子: 女性労働基準規則の改正について. *ファルマシア* 2012;48:1197-8.

母性保護のために, 生殖機能などに有害な化学物質が発散する場所での女性労働者の就業を禁止する「女性労働基準規則の一部を改正する省令」が平成24年4月10日に公布された. 改正の趣旨及び改正の内容について紹介した.

Keywords: 女性労働基準規則, 改正, 有害物を発散する場所における業務

秋山卓美：ヒルガオ科植物中のLSD様化合物の謎が明らかに！

ファルマシア 2012;48:792.

麦角アルカロイドが一部のヒルガオ科植物にも存在し、その生合成が長年の謎であったが、子囊菌の共生によるものであることが近年明らかにされた。その過程で新たな子囊菌の同定がなされたことについて解説した。

Keywords: 麦角アルカロイド, ヒルガオ科, 子囊菌

小林憲弘：ナノマテリアルの曝露による次世代への影響について考える。

ファルマシア 2012;48:1191.

近年の科学技術の進歩により、ナノマテリアルを様々な工業用品、消費者製品、医療機器・医薬品等に应用する研究が進められており、そのマーケットシェアも次第に拡大しつつあることから、安全性に関するデータの集積と評価が求められている。通常の化学物質の場合は、その化学組成に基づいて規制と管理が行われているが、ナノマテリアルの場合は、化学組成よりもむしろ、サイズや形状等の物理化学的特性と、生体影響との関係に着目した評価が行われている。例えば、低溶解性-低毒性粒子がナノスケールになると生体影響がより大きくなることが報告されている。また、CNT等の繊維状ナノマテリアルについては、繊維の長さや毒性との関係について多くの議論がなされており、より長いCNTの方が排泄しにくく体内残留性が高いため、慢性毒性が発現しやすいことが報告されている。これらの報告に加えて、近年、ナノマテリアルの曝露による次世代への影響を示唆する報告がみられるようになった。

Keywords: ナノマテリアル, 生体影響, 催奇形性

小林憲弘：環境中鉛による一般人の健康リスク。

保健の科学 2013;55:17-22.

環境中に存在する鉛による一般人の健康リスクについて論じた。鉛の健康リスクやそのリスク削減について議論する上で、リスクに関する現状を把握するだけでなく、主たる曝露経路や、代替策の有効性について、定量的に評価しておくことが重要である。本稿が、鉛のリスク問題に関心を持つ方々に対して、少しでも有用な情報を提供できれば幸いである。

Keywords: 鉛, 有害性評価, 曝露評価

河上強志：フラーレンが植物による土壌中の疎水性化合物の吸収を促進させる？

ファルマシア 2013;49:252.

フラーレン曝露が疎水性化合物の植物吸収に与える影響に関する論文を中心に、ナノマテリアルの農業分野で

の応用可能性について述べた。

Keywords: Fullerene, Agriculture, Hydrophobic chemicals

松田りえ子, 渡邊敬浩：食品からの有害物質摂取量推定とその意義。

ファルマシア 2013;49:17-21.

食品中には多くの有害物質が存在しており、これらの摂取による健康リスクを管理する目的で、種々の施策が国によって実施されている。リスク管理施策の1つとして、食品中の残留上限を示す基準値の設定がある。あるいは、その有害物質の使用を禁止する、発生源が明らかかな場合は低減措置を講ずるといったことも、リスク管理施策として実行される。これらの施策の実施の必要性を決定するためには、その有害物質による健康へのリスクを評価する必要がある。評価に用いる科学的エビデンスとなるデータを提供するのが、食品からの有害物質摂取量推定である。本稿では、食品からの有害物質摂取量推定の手法、国立医薬品食品衛生研究所食品部で摂取量を推定した有害物質の例を中心として紹介すると共に、有害物質摂取量推定の意義を解説する。

Keywords: food contaminants, estimation of daily intake, risk evaluation

松田りえ子：食品からの有害物質摂取量推定。

食品衛生研究 2013;63:9-19.

食品からの有害物質の摂取量推定の目的、方法、実例、評価法、問題点と課題について解説した。実例として、1977年から現在まで継続して行われているマーケットバスケット方式による有害化学物質摂取量推定、平成23年3月の東京電力福島第一原子力発電所事故に実施した食品中の放射性セシウムによる年当たり予測実効線量推定、モンテカルロシミュレーションによる魚介類からのダイオキシン類摂取量推定を紹介した。

Keywords: 有害物質摂取量推定, マーケットバスケット方式, モンテカルロシミュレーション

穂山浩：食品添加物公定書の課題と将来の展望。

FFIジャーナル 2012;217:351-3

食品添加物公定書（公定書）は食品添加物の規格基準や試験法を収載した厚生労働省の刊行物である。昭和30年に起こったヒ素ミルク事件が、食品添加物として使用されたリン酸水素二ナトリウムに混入していたヒ素によることが判明し、厚生省（当時）は食品添加物の安全性確保のため、規格基準の整備と公定書の刊行を食品衛生法で定めた。当初は食品衛生調査会に公定書部会が設置され、昭和35年に第1版が制定された。また、4～8年

を目途に新規の規格基準を追加し、科学技術の進歩にあわせて改定するように定められた。これまでに第8版まで改定され、掲載品目は当初の198品目から507品目へと大きく増加した。現在、第9版公定書の改定作業がすすめられている。食品添加物公定書の課題と将来の展望について解説した。

Keywords: 食品添加物, 公定書, 規格

穂山浩, 大月典子: カロテノイド摂取と食物アレルギー発症の予防。

*Functional Food* 2013;6:191-7.

カロテノイドは強い抗酸化作用を有するため、活性酸素を抑制し、アレルギー疾患を抑制することが示されている。カロテノイドの中で緑黄色野菜に多いβ-カロテン摂取は、オポアルブミン経口感作を抑制し、肥満細胞からのケミカルメディエーターを介した即時型アレルギーの発症と、Th2細胞優位な食物アレルギー状態への移行を抑制した。コホート研究においてもβ-カロテンとの関連については、妊婦および乳児の血中β-カロテン濃度が高いほど、出生後の乳児のアレルギー症状の発症リスクが低いことが示されている。本稿では、β-カロテンを中心にカロテノイドのアレルギー予防に関する有効性について紹介する。

Keywords: β-カロテン, プロビタミンA活性, レチノール

杉本直樹, 田原麻衣子, 末松孝子\*<sup>1</sup>, 三浦亨\*<sup>2</sup>: NMRによる有機化合物の絶対定量の可能性。

*食品衛生学雑誌* 2012;53:228-33

信頼性の高い含量値または純度値を求めることができる強力なツールとして、定量NMR (quantitative NMR (qNMR)) が注目を集め始めている。本法は、これまでの定量分析法とは原理的に異なった概念に基づき、加えて、幅広く分析化学の分野に容易に応用可能であり、本法を利用することによって、上述した問題を根本的に解決出来ると期待されている。本稿では、食品分析に関連する市販標準品や試薬の絶対純度測定へのqNMRの応用例を紹介した。

Keywords: qNMR, 絶対定量, 国際単位系

\*<sup>1</sup> (株) JEOL RESONANCE

\*<sup>2</sup> 和光純薬工業 (株)

伊藤裕才: フラボノイドの分離と検出。

*ぶんせき* 2013;1:18-24

フラボノイド (flavonoid) はその豊富な種類と分布、生物学的な役割および生理学的な有効性の観点から、多

大な注目を集め続けている。フラボノイドはすでに一般に浸透した単語であり、学際的なレビューも多数存在するが、本講義では、食品中に含まれる一般的なフラボノイド類を対象に、汎用的な分離および検出法について紹介した。後半には重合したフラボノイド (プロアントシアニジン) の分析法についても紹介した。

Keywords: フラボノイド, LC/MS, プロアントシアニジン

河村葉子, 六鹿元雄: 食品用器具および容器包装の法規制-安全に使用するために-。

*食と健康* 2012;11:52-7.

食品と接触して使用される器具および容器包装について、その食品衛生法での定義や規格基準ならびに平成24年4月に発出された再生プラスチック材料や再生紙の使用に関する指針について紹介した。

Keywords: 器具, 容器包装, 再生材料

五十君静信, 朝倉宏, 岡田由美子, 百瀬愛佳: カンピロバクター食中毒制御を目指す基礎研究. Basic researches for the control of *Campylobacter* food poisoning.

*日本臨床* 2012;70:1298-303.

我が国における細菌性食中毒は、近年事件数、患者数ともに徐々にではあるが減少傾向にある。その中で、カンピロバクター食中毒は、その事件数、患者数が緩やかに増加する傾向にあり、現在、腸管出血性大腸菌と並び、注目されている細菌性食中毒の原因菌である。我が国においても海外の先進国においても今後重点的に制御が求められている食中毒起因菌といえる。カンピロバクターは、乾燥や酸素ストレスなどの環境抵抗性は弱く、食品中で増殖しないなどの特徴をもっている。これまでの食品衛生上の常識からいえば、食品中で増殖しない細菌は制御が比較的容易であろうと考えられがちである。カンピロバクターが他の食中毒起因細菌と何が異なるかを整理し、本菌制御に効果的な対策を検討していく必要がある。

Keywords: *Campylobacter*, control, food-borne disease

五十君静信: 指標菌の考え方と国際整合性。

*月刊フードケミカル* 2012;325:19-22.

わが国でもコーデックスが示したガイドラインに従い、リスク評価の結果を受け数的指標を導入した食品の規格基準を策定することになった。数的指標を考慮した。国内で初めての生食肉の規格基準が2011年に示された。食品の微生物制御に最も有効な方法は、工程管理の

徹底により微生物を食品から排除するという考え方である。通常の食品の検査では病原微生物が検出されることは稀であり、汚染レベルも非常に低いため、工程管理における食品の微生物の状況を判断するには指標菌を利用する方が実用的かつ効率的である。工程管理による微生物コントロールに重要な“指標菌”についてまとめた。

Keywords: indicator organisms, food hygiene, International harmonization

五十君静信：病原微生物のリスクプロファイルから数的指標を導入した規格基準策定まで。

*食品と科学* 2012;54:59-64.

生食用牛肉の規格基準は、コーデックス委員会において2007年に策定されたリスク管理のための数的指標 (Metrics) の考え方にしたがって検討された規格基準である。この基準設定までの大まかな流れを示すと、生食用食肉における病原微生物のリスクプロファイル作成し、当該病原体と食品のリスク評価を行い、それらの情報を基に数的指標を導入した微生物の規格基準の策定を行うことになる。

Keywords: codex, metrics, Microbiological Criterion

五十君静信：標準試験法の検討と生食用食肉の規格基準への採用。

*月刊フードケミカル* 2012;332:61-4.

2011年10月1日施行された生食用牛肉の規格基準は、コーデックス委員会において2007年に策定されたリスク管理のための数的指標 (Metrics) を導入し検討された初めての規格基準である。コーデックスの求めるリスク管理のための数的指標のガイドラインに関しては他の総説を参考にさせていただきたい。数的指標を導入するためには、摂食時安全目標値 (Food safety Objective; FSO)、達成目標値 (Performance Objective; PO)、達成基準 (Performance Criterion; PC) を設定し、それらが達成されているかの検証を行う微生物学的基準 (Microbiological Criterion; MC) を示す必要がある。微生物学的基準には、サンプリングプランや妥当性確認された試験法の採用が求められており、今回の生食用食肉の加工基準には、このような経緯からサンプリングプランや食品の国際基準の試験法として採用されているISO法に準拠した腸内細菌科菌群試験法が採用されている。今回の生食用食肉の規格基準で突如、腸内細菌科菌群試験法が登場したのは、このような背景があるためである。そこで腸内細菌科菌群試験法が採用された背景について解説した。

Keywords: metrics, Microbiological Criterion, Enterobacteriaceae

大城直雅：マリントキシンによる食中毒。

*臨床とウイルス* 2013;41:94-100.

海産生物が産生する毒性物質 (自然毒) は、海産毒 (marine toxin) または海産生物毒 (marine biotoxin) と称され、わが国で発生する動物性自然毒による食中毒のほとんどを占める。海産生物毒による食中毒は、発生件数は少ないものの、重篤化し死に至る割合が高いことから、食品衛生上の重要な課題である。海産生物毒は一部の例外を除いて、食中毒の原因生物が産生するのではなく、渦鞭毛藻などの微細藻類やラン藻、細菌などが産生し、食物連鎖を介して伝播・蓄積される。そのため、生物の毒化は、地理的、時期的要因に左右され、さらには個体差が大きいのが特徴である。本稿では、わが国で問題となっている海産生物毒による食中毒を中心に、その概要について紹介した。

Keywords: 海産毒, 海産生物毒, 自然毒食中毒

野田衛：ウイルスによる食中毒。

*チャイルドヘルス* 2012;15:26-30.

ウイルス性食中毒の原因として重要なノロウイルス、サポウイルス等の胃腸炎起因ウイルス、A型肝炎ウイルス、E型肝炎ウイルスについて、その発生状況、特徴、原因食品、予防法について概説した。

Keyword: Norovirus, Hepatitis A virus, Hepatitis E virus

野田衛：A型肝炎。

*臨床とウイルス* 2013;41:61-8.

A型肝炎はA型肝炎ウイルス (HAV) による急性肝炎であり、先進諸国ではしばしば食品を介して集団発生を引き起こすことから、食品媒介感染症として重要視されている。我が国においては、患者発生の減少による感受性者の増加に伴い、食品等を介しての集団感染が顕在化するとともに患者の高齢化に伴う劇症化が懸念されている。近年の我が国のA型肝炎報告数は年間150例~350例でその多くが食品媒介性と推定されているが、感染源・感染経路は特定されていない。食中毒統計に基づくA型肝炎食中毒は2000年~2011年に計10事件が報告されている。その多くは寿司店の発生で調理従事者から二次汚染を受けた食品が原因とされている。輸入魚介類が原因食品と特定された事例もある。2010年春季にA型肝炎が多発した。医療機関、自治体や国の行政機関や研究機関の連携・協力により、積極的な疫学調査と分子疫学的解析が行われた結果、これまで我が国のA型肝炎事例では検出されていないタイプのHAVの汚染を受けた二枚貝による広域的集団発生事例が含まれていた可能性が示唆された。A型肝炎食中毒の予防対策としては、調理従

事者からの汚染防止, 汚染国からの輸入生鮮魚介類の加熱調理と適切な取扱い, 海外渡航時の食事の注意, ワクチン接種等が重要であり, 散発事例の疫学データと分子疫学的データの蓄積が求められる。

Keyword: Hepatitis A virus, foodborne infection

小西良子: 新しい寄生虫性食中毒 ヒラメのクドア食中毒と馬肉のサルコシステイス食中毒。

ファルマシア 2013;49:27-31.

ヒラメに寄生する粘液胞子虫の*Kudoa septempunctata*による食中毒と, 馬肉中のサルコシステイス フェイヤーによる食中毒について, その発見から, 現在までにわかっている作用メカニズムを解説した。

Keywords: 食中毒, クドア, サルコシステイス

小西良子: 特集) クドアとサルコシステイス, 病原微生物検出情報 2012;33:147-8.

*Kudoa septempunctata*食中毒に関する主な症状, 疫学, 検査法等を総論的に解説した。

Keywords: 食中毒, 寄生虫, クドア

小西良子: 公衆衛生からみたマイコトキシン, 臨床獣医 2012;30:23-6.

飼料中に汚染するマイコトキシンに関して, 汚染実態および産業動物の疾病と結びつけながら, 規制を含めて解説した。

Keywords: マイコトキシン, 健康被害, 規制

小西良子, 吉成知也, 大西貴弘, 梅村隆史: 我が国におけるカビ毒のリスク評価。

食品衛生研究 2012;68:15.

わが国に流通する食品中のカビ毒に関して, その汚染実態と曝露評価の結果を解説した。

Keywords: カビ毒, 曝露評価, 毒性評価

小西良子: 新しい寄生虫*Kudoa septempunctata*による食中毒。

*Nippon Suisan Gakkaishi*. 2012;78:828-31.

ヒラメに寄生する新種の寄生虫*Kudoa septempunctata*を原因として起こる食中毒に関して解説した。

Keywords: 食中毒, 寄生虫, クドア

小西良子: 医食住のマイコトキシン 4 マイコトキシンの健康被害 4-1) 発がん性。

日本防菌防黴学会誌 2012;404:1521-7.

発ガン性のあるカビ毒を対象にその毒性, 規制, 検査法に関して総論的に解説した。

Keywords: 発がん性, カビ毒, リスクアセスメント

Yusa S, Oliveira-Martins JB\*, Sugita-Konishi Y, Kikuchi Y: Cellular Prion Protein: From Physiology to Pathology.

*Viruses* 2012;4:3109-31.

The human cellular prion protein (PrP<sup>C</sup>) is a glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchored membrane glycoprotein with two N-glycosylation sites at residues 181 and 197. This protein migrates in several bands by Western blot analysis (WB). Interestingly, PNGase F treatment of human brain homogenates prior to the WB, which is known to remove the N-glycosylations, unexpectedly gives rise to two dominant bands, which are now known as C-terminal (C1) and N-terminal (N1) fragments. This resembles the  $\beta$ -amyloid precursor protein (APP) in Alzheimer disease (AD), which can be physiologically processed by  $\alpha$ -,  $\beta$ -, and  $\gamma$ -secretases. The processing of APP has been extensively studied, while the identity of the cellular proteases involved in the proteolysis of PrP<sup>C</sup> and their possible role in prion biology has remained limited and controversial. Nevertheless, there is a strong correlation between the neurotoxicity caused by prion proteins and the blockade of their normal proteolysis. For example, expression of non-cleavable PrP<sup>C</sup> mutants in transgenic mice generates neurotoxicity, even in the absence of infectious prions, suggesting that PrP<sup>C</sup> proteolysis is physiologically and pathologically important. As many mouse models of prion diseases have recently been developed and the knowledge about the proteases responsible for the PrP<sup>C</sup> proteolysis is accumulating, we examine the historical experimental evidence and highlight recent studies that shed new light on this issue.

Keywords: Neurodegenerative disease, Prion, Proteolytic cleavage

\* Roche Diagnostics Deutsch and GmbH, Mannheim, Germany

工藤由起子: 腸管出血性大腸菌食中毒の最近の話題, 乳酸菌ニュース, 春季号 2012;5-10.

腸管出血性大腸菌は1990年代前半から新興感染症原因菌として世界で注目されてきたが, 既に定着し日本でも珍しくない食中毒細菌となっている。少ない菌数でも感染を引き起こすこと, 重症者・死亡者の発生の割合も高

いことから、食品の汚染状況の把握や対策が常に必要とされている。食品の流通・消費方法の複雑化や腸管出血性大腸菌の主要な血清型の変化など本菌食中毒発生状況は変化している。今後も、生産段階での腸管出血性大腸菌汚染の除去や消費段階での十分な加熱など、各段階で行える食中毒防止への対応の徹底が期待される。

Keywords: 腸管出血性大腸菌, 汚染状況, 血清型

鎌田洋一：中途半端な加熱は禁物!! 芽胞菌による食中毒を防ぐ。

食と健康 2012;56:8-17.

細菌芽胞の性状や作られ方、芽胞の強力な抵抗性などについて示した。芽胞を作る細菌による食中毒を引き起こさないための条件を挙げると以下ようになる。芽胞汚染の危険性がある食材を用いる場合には、十分な加熱・殺菌処理を行う。中途半端な加熱が芽胞を一斉に増殖させ危害を増幅する。食品の加熱後はなるべく早く冷却し、菌が増殖する温度を速やかに通過させる。加熱が有効だということを盲目的に信じないようまた、速やかに喫食するよう提言した。

Keywords: 細菌芽胞, 加熱, 活性化

渡辺麻衣子：講座・医食住のマイコトキシン 2 マイコトキシンの基礎 1-2) 環境分野のマイコトキシン。  
防菌防黴学会誌 2012;40:381-8.

近年、室内環境の空気およびハウスダストからの、マイコトキシン産生性のカビまたはマイコトキシンの検出の報告が急増している。室内空気環境のカビが関与するヒトへの健康被害の要因として、カビの胞子や菌糸といった構成成分だけでなく、マイコトキシン自体の暴露に対するリスクについて検討することの意義は大きい。そこで、本稿では、室内環境を汚染するマイコトキシン産生菌およびマイコトキシンについて述べ、それらがヒトへどのような健康危害を引き起こす可能性があるのかについて解説した。

Keywords: Mycotoxin intoxication, Indoor environment, Mold contamination

大西貴弘：食中毒原因物質としての“クドア”に関する最新の知見。

モダンメディア 2012;58:205-9.

昨年6月の厚生労働省の通知により、ヒラメに寄生する粘液胞子虫の*Kudoa septempunctata*が食中毒の病因物質として取り扱われることとなった。しかし、この*K. septempunctata*が病因物質として同定される以前から、食後数時間程度で一過性の下痢や嘔吐を呈し、軽症で終わる有症事例が地方自治体の方々から報告されてお

り、原因食品の1つにヒラメが推測されていた。しかしながら、患者の喫食残品からは既存の食中毒細菌やウイルス、化学物質などが検出されず、検出されたとしても患者の症状とは合致しないことから、原因の特定に至らず、自治体の方々に対応に苦慮されているということであった。そういった中で、我々はこの有症事例は*K. septempunctata*が高濃度に寄生しているヒラメを生食することにより発症することを明らかにした。本稿では、*K. septempunctata*に関するこれまでの知見、および最近の研究から明らかになってきた*K. septempunctata*に関する最新の知見について紹介した。

Keywords: 食中毒, 寄生虫, *Kudoa*

大西貴弘：粘液胞子虫とその毒性、および検査法。

日本食品微生物学会雑誌 2012;29:61-4.

*Kudoa septempunctata*食中毒に関する新しい知見および検査法に関して解説した。

Keywords: 食中毒, 寄生虫, *Kudoa*

大西貴弘, 菊池裕, 古沢博子, 鎌田洋一, 小西良子：ヒラメの生食を原因とする日本における新しい食中毒。

食品衛生研究 2012;62:12-3.

*Kudoa septempunctata*による食中毒の背景、発症機構、疫学的研究について解説した。

Keywords: 食中毒, 寄生虫, *Kudoa*

吉成知也, 小西良子：医食住のマイコトキシン7 マイコトキシンの分析法(1) 食品分野 7-1) 総アフラトキシン I (多機能カラム)。

日本防菌防黴学会誌 2012;40:573-8.

本邦において、発癌性カビ毒であるアフラトキシンについては、国際動向及び国内流通品中の含有実態を踏まえ、平成23年10月1日よりその指標が総AF (AFB<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, G<sub>1</sub>及びG<sub>2</sub>の総和)に変更された。それに先立ち平成23年8月に発出された通知「総アフラトキシンの試験法について」において、総アフラトキシン分析のための試料の調製法として二種の方法が記載されている。本講座においては、その一つである多機能カラムを用いた調製法について、実際に試料を分析した実例等について述べる。

Keywords: 総アフラトキシン, 多機能カラム, 高速液体クロマトグラフィー

奥平桂一郎：HDL産生におけるABCトランスポーター A1の活性制御機構。

生化学 2012;84:285-90.

動脈硬化性疾患の発症リスクは血中HDLの濃度と逆相関し、HDLの量は肝臓や全身の細胞に発現したHDL産生責任タンパク質ABCA1の活性によって決定される。近年HDL上昇薬実現を目的としたABCA1の活性制御機構についての知見が蓄積され、その複雑で多岐にわたるメカニズムの全貌が明らかにされつつある。本総説では、筆者らが同定したABCA1の分解を阻害してHDL産生を促進するABCA1相互作用タンパク質について、さらに当該分野の最近のトピックであるmiRNAによるABCA1の転写後調節機構について概説した。

Keywords: HDL, ABCA1, 動脈硬化

手島玲子：食物アレルギーの消化と抗原性。  
臨床免疫・アレルギー科 2012;57:556-61.

消化器症状等の重篤なアレルギー症状を起こしやすいクラス1の食物アレルギーは、消化液による消化に抵抗性であるという共通の性質を有する。それらアレルギーに関する最近までの知見の紹介と、それら物質の食品素材中の含有量の測定、それら物質に対する抗体測定によるアレルギーの診断 (Component-resolved diagnosis) の動向について解説した。

Keywords: 食物アレルギー, 消化性, アレルギー診断

手島玲子：加水分解小麦によるアレルギーについて。  
ファルマシア 2013;49:116-20.

2009年秋の日本アレルギー学会での初めての症例報告発表以来、多くの症例が報告された (旧) 茶のしずく石鹼小麦アレルギーの事例について、1) 化粧品等に含まれる加水分解小麦によるアレルギー発症事例の歴史的経過、2) 現在の患者数に関する状況の把握、3) 再発防止に向けた研究の現状について紹介した。

Keywords: 加水分解小麦, 石鹼, 即時型アレルギー

蜂須賀暁子：放射線を使った実験に関する規則と法律。  
ぶんせき 2012;4:182-6.

放射性同位体の使用等を規制している「放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律 (障害防止法)」を中心に、放射線管理の概要を説明した。

Keywords: 放射線, 放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律

蜂須賀暁子：食品中の放射能測定法。  
放射線 2012;38:129-36.

福島原子力発電所の事故により、国内食品について放射能規制が行われるに至った。本稿では、始めに2011年以降の我が国における食品中の放射能規制及びその測定

法を解説し、次いで過去の食品放射能汚染並びに環境モニタリングでの食品中放射能測定について概要を述べ、最後に2011年度の食品からの放射能摂取量について考察した。

Keywords: 放射性物質, 環境モニタリング, 摂取量

蜂須賀暁子：食品中の放射性物質に関する研究。  
食品衛生研究 2012;62:15-21.

福島原子力発電所の事故により、国内食品について放射能規制が行われるに至ったが、検査法の基本となる緊急時マニュアルは、多くの食品を効率的に検査するための方法とはなっていなかった。そこで、食品中の放射性物質のモニタリングを効率的に行うための、スクリーニング法が満たすべき性能について検討した。その結果、バックグラウンドレベルと機器の計数効率から求められる測定下限と、スクリーニングレベルの設定により担保することが適切と結論され、平成23年7月に検査法に反映された。この検査法も用いて、平成23年度の流通食品約1400検体中の放射性ヨウ素、放射性セシウムの濃度を測定した結果、基準値を超過したものは5検体 (0.4%) であり、モニタリング体制が良好に行われていることを検証した。さらに、平成23年秋に東京都、宮城県、福島県でトータルダイエット試料を作製し、放射性ヨウ素、セシウム及びカリウム濃度を測定し、年間預託実効線量を推定した。その結果、放射性ヨウ素濃度は検出限界以下に低下しており、放射性セシウムの年間預託実効線量 (mSv/year) は東京都が0.0021、宮城県が0.017、福島県が0.019であった。また、放射性カリウム年間預託実効線量は、0.17~0.20mSv/yearであり、地域間で大きな差は見られなかった。

Keywords: 放射性セシウム, スクリーニング法, 預託実効線量

中村亮介, 手島玲子：特集 アレルギー疾患における特異抗体の意義II. アレルギー特異IgE抗体の新しい測定方法4. EXiLE法。  
アレルギー・免疫 2013;20:63-73.

血清中抗原特異的IgEの存在は該当アレルギーへの感作の事実を示すが、必ずしも症状の発現とは相関しない。我々は、ヒト高親和性IgE受容体遺伝子および転写因子NF-AT依存的ルシフェラーゼレポーター遺伝子を導入したラットの培養マスト細胞株RS-ATL8細胞を用い、ヒトIgEの架橋が惹起するマスト細胞活性化をルシフェラーゼアッセイにより簡便かつ高感度に検出する手法、「EXiLE法」を最近開発した。この手法は、保存血清を用いた後方視的研究にも用いることができる。

Keywords: EXiLE, ルシフェラーゼアッセイ, 脱顆粒

佐藤里絵, 中村里香, 手島玲子: ソバに含まれるIgE結合タンパク質の解析.

*FFI Journal* 2013;218:36-42.

Buckwheat (*Fagopyrum esculentum* Moench) is a common pseudocereal used to make noodles, pancakes, soups and gruels around the world. Buckwheat is reported to cause immediate-type hypersensitivity reactions including anaphylaxis, which is mediated by specific immunoglobulin E (IgE) antibodies. Several IgE-binding proteins in buckwheat have been reported as possible buckwheat allergens. This review describes the immunological characterization and identification of an IgE-binding epitope of Fag e 2, which is one of the major allergens in buckwheat and seems to be a responsible protein for the immediate-type hypersensitivity reactions to buckwheat, and also describes the comprehensive IgE-binding profile of proteins (allergome) in buckwheat seeds using immunoproteomic techniques.

Keywords: buckwheat, allergen, proteomics

太田有子, 天沼喜美子, 青木良子, 森川馨\*: 米国での医薬品迅速承認制度の現状と課題 - midodrine, gemtuzumab ozogamicin, bevacizumabを例に -.

*医学のあゆみ* 2012;242:612-20.

米国において、代替エンドポイントに基づく医薬品の承認制度である“迅速承認制度”は、重篤疾患における新薬の速やかな入手を可能にする一方で、制度開始から約20年経過した2010年には、迅速承認により市販されていた医薬品がFDAによりはじめて承認取り消しとなる事例が生じた。このような事態の背景には、臨床的ベネフィットを確認するための試験に関する問題点や、試験を実施しても臨床的ベネフィットが確認されないなどの代替エンドポイントに関する問題点があることが指摘されている。

Keywords: 迅速承認, 代替エンドポイント

\* 帝京大学薬学部

窪田邦宏, 砂川富正\*: 食中毒から子どもを守る - 食中毒とは何か ~総論~.

*チャイルドヘルス* 2012;15(4):4-8.

食中毒被害の実態とその予防に対する取り組みについて解説した。

Keywords: Foodborne illness, Prevention, Five Key

\* 国立感染症研究所

窪田邦宏, 天沼宏, 春日文子: 米国で2011年に発生した生鮮果物関連の大規模食中毒アウトブレイク.

*食品衛生研究* 2012;62(6):7-16.

米国で2011年に発生した生鮮果物 (カンタロープメロン, パパイヤ) 関連の大規模食中毒アウトブレイクに関して解説した。

Keywords: Fresh produce, *Salmonella*, *Listeria*

窪田邦宏: 食中毒の被害実態の推定.

*理科資料 (実教出版)* 2012;72:12-4.

現在のサーベイランスでは検出されない散発事例等も含めた食中毒被害実態推定の手法に関して解説した。

Keywords: Foodborne illness, Active Surveillance, FoodNet

窪田邦宏, 天沼宏, 春日文子: 2012年に米国で発生した生の冷凍マグロ中落ち削ぎ落とし製品によるサルモネラ (*Salmonella Bareilly*, *Salmonella Nchanga*) 感染アウトブレイク.

*食品衛生研究* 2012;62(11):7-13.

米国で2012年に発生したインド産の生の冷凍マグロ中落ち削ぎ落とし製品によるサルモネラ感染アウトブレイクに関して解説した。

Keywords: Raw, Tuna, *Salmonella*

畝山智香子: 食品安全リスク分析の視点から農薬を含む食品中化学物質のリスクを考える.

*日本農薬学会誌* 2013;38:21-3.

食品に含まれる化学物質のリスク評価について、残留農薬や食品添加物、汚染物質、栄養成分、などの種別別に解説した。リスク分析による科学的評価をもとにリスクの大きさによるリスク管理の優先順位付けという考え方を紹介した。

Keywords: risk analysis, food safety, chemicals

黒瀬光一, 斎藤嘉朗: ゲノム情報に基づいた副作用予測.

*日本臨床 (医薬品副作用学 (第2版) - 薬剤の安全使用アップデート -)* 2012;1026:18-24.

医薬品の有害事象 (副作用) の発現には個人差が認められ、時として生命に関わる問題となる。ゲノム配列上には、遺伝子多型 (塩基の置換・挿入・欠失) があり、コピー数多型も知られる。このような塩基配列の変化の中には、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、副作用発現に個人差が現れる原因となりうる。本総説では、発生頻度が非常に低く、またメカニズムが不明であることから解析が困難とされてきた、いわ

ゆる特異体質性重篤副作用のゲノム薬理的解析に焦点を絞り、これまでの知見をまとめて紹介した。

Keywords: HLA, pharmacogenomics, severe adverse reaction

斎藤嘉朗, 須藤チエ: スティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS) および中毒性表皮壊死症 (TEN) の発生状況と原因薬剤。

*日本医事新報* 2012;4613:60-1.

薬疹は副作用の中で比較的頻度が高いとされる。薬疹の中でも、スティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS) 及び中毒性表皮壊死症 (TEN) は重篤である。SJSとTENは、多くの医薬品が原因となり、皮膚・粘膜部の発疹・びらん、発熱等を主症状とし、表皮の水疱・びらん・剥離面積が全身の10%未満の場合をSJS、10%以上の場合をTENと分類される場合が多い。発症率は人口100万人あたり4人程度と低いものの、致死率も比較的高く、失明等の重い後遺症が残ることがある。本総説では、スティーブンス・ジョンソン症候群と中毒性表皮壊死症の年間発症報告数および主要被疑薬について解説した。

Keywords: Reported drug, Stevens-Johnson syndrome, Toxic epidermal necrolysis

斎藤嘉朗, 前川京子, 鹿庭なほ子: 日本人を対象にしたゲノム・メタボローム解析によるバイオマーカー探索。

*Pharmstage* 2012;12:1-4.

バイオマーカーは医薬品の開発効率の改善や、安全性の向上等に役立つことが期待されている。このため米国では、バイオマーカーを利用した臨床試験が、この10年間で実に約30倍に増加している。さらに、本邦でも市販後に添付文書の改訂が行われ、バイオマーカーに関する記載が追加される例が増加しており、特にゲノムバイオマーカーに関しては、順調に増えている。内閣府・総合科学技術会議の平成24年度科学技術重要施策アクションプランには、「科学的根拠に基づいたバイオマーカーを開発、利用することで、客観的、確度の高い診断と予測、治療の実現を目指すことが可能となる。そのため、「先制医療（早期医療介入）の実現による発症率の低下」を課題として選択した」と記載されている。バイオマーカーを早期の臨床指標として用いる取組、また医薬品の安全対策に用いる取組は、今後も加速する。本総説では、日本人を対象にした医薬品の薬効・副作用を予測するためのゲノム・メタボローム解析によるバイオマーカー探索に関し、筆者らの成果を中心に述べた。

Keywords: Biomarker, Pharmacogenomics, Metabolo-

mics

斎藤嘉朗, 前川京子, 田島陽子, 児玉進, 黒瀬光一: 市販後安全性確保に係るバイオマーカーと診断。

*レギュラトリーサイエンス学会誌* 2013;3:43-55.

発生頻度や患者背景の多様性の点から、市販後に明らかになる副作用は比較的多く、特に重篤な副作用は医薬品の適正使用の観点から問題となっている。バイオマーカーは副作用の予測および早期診断に有用と期待され、ゲノムを中心に解析が進んでいる。例えば、カルバマゼピン、アロプリノール等による重症薬疹に関しては、その発症と強く関連するヒトリンパ球抗原 (HLA) 型が、日本人を含む多くの人種で見いだされている。また薬物性肝障害に関しても、予測ゲノムバイオマーカーが明らかになってきている。一方で、環境的要因を反映しうるタンパク質および体内代謝物マーカーについても期待が寄せられており、少数であるが報告例もある。本総説では、著者らが行っている研究を含め、これらの最新の知見を、民族差を含めて紹介した。バイオマーカー研究がさらに進み、医薬品のより安全な使用に应用されることを期待したい。一方で、これらを実臨床に应用するためには、前向き研究により診断の有用性を示すことが極めて重要であり、その進展が期待される。

Keywords: Biomarker, Pharmacogenomics, Metabolomics

平林容子: ICH-S6(R1)ガイドラインの改訂の要点と今後の課題。

*レギュラトリーサイエンス学会誌* 2012;2:175-84.

日・米・EU三極医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議 (ICH) のバイオテクノロジー応用医薬品の非臨床試験における安全性評価に関するガイドラインの補遺がICH S6(R1)の第二部として公開されたことを受けて、その要点を概括し、更に医薬品非臨床評価に関する今後の課題についても概説した。

Keywords: ICH-S6(R1) guideline, biopharmaceuticals, safety evaluation studies

最上 (重本) 由香里, 佐藤薫: ミクログリアの最近の話題～次々と明らかになるミクログリアの生理的新機能～。

*日薬理誌* 2012;140:216-20.

正常な脳内で静止型として存在するミクログリアは、病態時に活性型となり細胞特性を激変させ、病変部に集積、増殖し、損傷した神経細胞を貪食して排除する一方、生理活性物質を産生放出して神経細胞の修復を行っている。これまでミクログリア研究は、この病態時の活

性型ミクログリアが主な研究対象として進められてきた。しかし、近年の研究により、脳内マクロファージと見なされてきたミクログリアがモノサイトやマクロファージとは起源の異なる細胞であり、中枢神経系独自の性質を有する細胞である可能性が高まってきた。そして、正常脳の静止型ミクログリアが活性型の準備段階ではなく、脳内環境の監視、神経回路網再構成、神経活動の制御など、中枢神経系の生理機能維持に積極的に関与していることが明らかになってきた。我々は特に、神経発達におけるミクログリアの重要性に関する新知見を得ている。このように、ミクログリアの多彩な生理的機能が日々明らかとなっている。

Keywords: ミクログリア, 神経幹細胞

Kanda Y: Cigarette smoke and breast cancer stem cells.

*Journal of Women's Health Care.* 2012;1:e104.

Growing evidence suggests that nicotine in cigarette smoke plays a key role in breast cancer. We found that nAChR regulates breast CSCs via Notch signaling. Our finding provides important insights into the relationship between cigarette smoking and breast cancer. The development of agents that disrupt the nAChR signaling pathway may provide a new therapeutic approach for the treatment of breast cancer.

Keywords: Nicotine, Cancer stem cells, Notch

諫田泰成：ヒト幹細胞を用いた医薬品の安全性評価。

ファルマシア 2012;48:862-7.

医薬品は治験段階や上市後であっても予想外の副作用の発生により開発中止や市場撤退を余儀なくされるケースは少なくない。これまで医薬品候補化合物のスクリーニングは動物の培養細胞やヒト株化細胞などを用いて行われてきたが、ヒト組織との差異が大きく評価系として十分でなかった。そこで、ヒト幹細胞から作製した組織や細胞の使用により、ヒトにおける作用がin vitroで予測できるのではないかと大きな期待が寄せられている。特にここ数年、ヒト幹細胞由来分化細胞の研究開発が飛躍的に進み、心筋細胞、神経細胞、肝細胞などが国内外で販売されるようになった。幹細胞による安全性評価に向けた動きが非常に活発になってきているが、問題点も少なくない。本稿では、薬理部第二室が取り組んでいるヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた医薬品の安全性評価の現状と課題について概説した。

Keywords: ヒトiPS細胞, 心筋分化, 創薬応用

諫田泰成：ヒトiPS細胞から心筋細胞への分化誘導法。

*日本薬理学会誌* 2013;141:32-3.

ヒトiPS細胞は再生医療や創薬への応用が期待されている。再生医療に関してはヒトiPS細胞由来分化細胞の安全性の確保が重要であり、造腫瘍性の評価など克服すべき課題も多い。一方、創薬応用は、分化細胞をin vitroで利用するため安全面のハードルが低く、創薬プロセスの早い段階で医薬品候補化合物の安全性や有効性を確実にスクリーニングできれば創薬の効率化や向上につながる事が期待される。

薬理部第二室では創薬応用に向けた検証を行い、最適なヒトiPS細胞株の選択、分化誘導法、分化細胞の特性や均質性、定量的な薬理反応の評価法などの様々な観点から規格化が必要であることを明らかにしている。これらの問題点の多くは再生医療応用と異なっており、創薬応用独自の戦略が必要である。

Keywords: ヒトiPS細胞, 心筋分化, 創薬応用

石田誠一：レギュラトリーサイエンスとしての肝細胞研究。

*Drug Metab Pharmacokinet.* 2012;27:ニュースレター19.

国立医薬品食品衛生研究所薬理部第三室で取り組んでいるiPS細胞などの幹細胞から分化誘導した肝実質細胞を創薬プロセスに如何に取り込むかの研究について、薬物動態学とレギュラトリーサイエンスの視点からまとめ、紹介した。

Keywords: iPS cell, hepatocyte, regulatory science

石田誠一：ヒト分化誘導肝細胞の創薬応用を巡る最近の話題。

*日薬理誌* 2012;140:184.

iPS細胞の開発により、創薬の現場で長らく希求されてきた、初代培養肝細胞を代替する細胞の実現性が見えてきた。医薬品開発の非臨床研究段階において肝細胞が関与する毒性薬理試験と薬物動態試験において、iPS細胞等の幹細胞から分化誘導された肝細胞を利用する際の問題点について、国立医薬品食品衛生研究所薬理部が取り組む研究班での成果を交えて紹介した。

Keywords: iPS cell, hepatocyte, nonclinical test

簾内桃子, 竹内早苗<sup>\*1</sup>, 増田光輝, 山本直樹<sup>\*2</sup>, 小坂忠司<sup>\*3</sup>, 宮岡悦良<sup>\*4</sup>: 眼刺激性試験代替法の第三者評価報告書 評価対象: 眼に対する腐食性および強刺激性評価のためのウシ摘出角膜の混濁および透過性試験。

*AATEX-JaCVAM* 2012;J1:1-15.

ウサギを用いた眼刺激性試験 (Draize法) の代替法と

して開発されたウシ摘出角膜の混濁および透過性試験 (BCOP: Bovine Corneal Opacity and Permeability Test) 法についてICCVAMにおけるバリデーション試験の情報 (BRD: Background Review Document) をもとに第三者評価を実施した。本試験法では十分な種類と数の被験物質が用いられた。偽陽性率および偽陰性率が高いアルコール、ケトン、固体を除くと本試験法の一致度、偽陽性率、偽陰性率は良好な値を示すことから、本試験法の限界を考慮したうえで、腐食性および強刺激性物質を評価する目的のために化学物質による眼刺激性評価の段階的評価の1つとして、BCOP法を用いることに問題はないと判断された。

Keywords: BCOP, eye irritation, alternative

\*1 P&Gイノベーション合同会社

\*2 藤田保健衛生大学

\*3 (一財) 残留農薬研究所

\*4 東京理科大学

篠内桃子, 小坂忠司<sup>\*1</sup>, 山本直樹<sup>\*2</sup>, 増田光輝, 竹内早苗<sup>\*3</sup>, 宮岡悦良<sup>\*4</sup>: 眼刺激性試験代替法の第三者評価報告書評価対象: 眼に対する腐食性および強刺激性評価のためのニワトリ摘出眼球を用いた眼刺激性試験法。

*AATEX-JaCVAM* 2012;J1:16-29.

ウサギ眼刺激性試験 (Draize法) の代替法として開発されたニワトリ摘出眼球を用いた眼刺激性試験 (ICE: Isolated Chicken Eye Test) 法についてICCVAMにおけるバリデーション試験の情報 (BRD; Background Review Document) をもとに第三者評価を実施した。本試験法では十分な種類と数の被験物質が用いられた。被験物質の内特定の区分, アルコール, 固体, 界面活性剤を除くと本試験法の一致度, 偽陽性率は良好な値を示し, また, 偽陰性率も改善されたことから, 本試験法の限界を考慮したうえで, 腐食性および強刺激性物質を評価する目的のために化学物質による眼刺激性評価の段階的評価の1つとして, ICE法を用いることに問題はないと判断された。

Keywords: ICE, eye irritation, alternative

\*1 (一財) 残留農薬研究所

\*2 藤田保健衛生大学

\*3 P&Gイノベーション合同会社

\*4 東京理科大学

Kojima H: The Japanese Center for the Validation of Alternative Methods (JaCVAM): Recent ICATM

Contributions and Future Plans.

*ALTEX Proceeding* 2012;1:337-8.

In November 2005, the Japanese Center for the Validation of Alternative Methods (JaCVAM) was established at the National Center for Biological Safety and Research affiliated with the National Institute of Health Sciences (NIHS) in Japan. JaCVAM's mission is: 1) to ensure that new or revised tests are validated, peer reviewed, and officially accepted by the regulatory agencies; and 2) to harmonize international alternatives to animal testing through participation in the International Cooperation on Alternative Test Methods (ICATM). Here, JaCVAM is making steady progress in validation and peer reviewed studies under the ICATM framework.

Keywords: validation, peer review, alternative

Onoue S<sup>\*1</sup>, Hosoi K<sup>\*2</sup>, Wakuri S<sup>\*3</sup>, Iwase Y<sup>\*4</sup>, Yamamoto T<sup>\*4</sup>, Matsuoka N<sup>\*4</sup>, Nakamura K<sup>\*5</sup>, Toda T<sup>\*6</sup>, Takagi H<sup>\*7</sup>, Osaki Ni<sup>\*7</sup>, Matsumoto Y<sup>\*8</sup>, Kawakami S<sup>\*9</sup>, Seto Y<sup>\*1</sup>, Kato M<sup>\*1</sup>, Yamada S<sup>\*1</sup>, Ohno Y, Kojima H: Establishment and intra-/inter-laboratory validation of a standard protocol of reactive oxygen species assay for chemical photosafety evaluation.

*J Appl Toxicol.* 2012;DOI:10.1002/jat.2776.

A reactive oxygen species (ROS) assay was previously developed for photosafety evaluation of pharmaceuticals, and the present multi-center study aimed to establish and validate a standard protocol for ROS assay. In three participating laboratories, two standards and 42 coded chemicals, including 23 phototoxins and 19 nonphototoxic drugs/chemicals, were assessed by the ROS assay according to the standardized protocol. Most phototoxins tended to generate singlet oxygen and/or superoxide under UV-vis exposure, but non-phototoxic chemicals were less photoreactive. In the ROS assay on quinine (200 mM), a typical phototoxic drug, the intra- and inter-day precisions (coefficient of variation; CV) were found to be 1.5-7.4% and 1.7-9.3%, respectively. The inter-laboratory CV for quinine averaged 15.4% for singlet oxygen and 17.0% for superoxide. The ROS assay on 42 coded chemicals (200 mM) provided no false negative predictions upon previously defined criteria as compared with the in vitro/in vivo phototoxicity, although several false positives appeared. Outcomes from the validation study were indicative of satisfactory transferability, intra- and inter-

laboratory variability, and predictive capacity of the ROS assay.

Keywords: phototoxicity, reactive oxygen species, validation

\*<sup>1</sup> University of Shizuoka

\*<sup>2</sup> Santen Pharmaceutical Co. Ltd

\*<sup>3</sup> Hatano Research Institute, Food and Drug Safety-Center

\*<sup>4</sup> Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

\*<sup>5</sup> Product Development Regulatory Affairs Department

\*<sup>6</sup> Shionogi & Co. Ltd

\*<sup>7</sup> Taisho Pharmaceutical Co. Ltd

\*<sup>8</sup> ASKA Pharmaceutical Co. Ltd

\*<sup>9</sup> Asahi Kasei Pharma Corporation

Seto Y<sup>\*1,6</sup>, Hosoi K<sup>\*2,3</sup>, Takagi H<sup>\*2,4</sup>, Nakamura K<sup>\*2,5</sup>, Kojima H, Yamada S<sup>\*1</sup>, Onoue S<sup>\*1</sup>: Exploratory and regulatory assessments on photosafety of new drug entities.

*Curr Drug Saf.* 2012;7:140-8.

Drug-induced phototoxicity is elicited after exposure of the skin and/or eyes to topically or systemically administered pharmaceutical substances, followed by exposure to sunlight. This undesirable side effect is one of the impediments in drug discovery and development, and substantial efforts have been made to avoid drug-induced phototoxic reactions. To evaluate the phototoxic potential of compounds, effective methodologies have been developed over the past few years, and screening strategies have also been proposed for predicting in vivo phototoxic reactions. European and American regulatory agencies have published guidelines for predicting and avoiding drug-induced phototoxicity in an early phase of drug discovery. The guidelines have indicated the requirements for assessing the photosafety of chemicals on the basis of their photochemical behaviors and have recommended some phototoxic assessment tools for aiding new drug development. A number of phototoxic screening systems have also been proposed on the basis of the pathogenesis of drug-induced phototoxicity, and some of them have already been applied to the phototoxic evaluation of new drug entities in drug discovery and development. The present review aims to summarize the current status of research tools, screening strategy and

regulations for evaluating the photosafety of new drug candidates and to introduce our thoughts on the phototoxic risk assessments of compounds.

Keywords: Hazard identification, phototoxicity, photosafety evaluation

\*<sup>1</sup> University of Shizuoka

\*<sup>2</sup> Japan Pharmaceutical Manufacturers

\*<sup>3</sup> Santen Pharmaceutical Co., Ltd.

\*<sup>4</sup> Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.

\*<sup>5</sup> Shionogi & Co., Ltd.

\*<sup>6</sup> Kaken Pharmaceutical Co. Ltd.

Stokes W<sup>\*1</sup>, McFarland R<sup>\*2</sup>, Kulpa-Eddy J<sup>\*3</sup>, Gatewood D<sup>\*4</sup>, Levis R<sup>\*2</sup>, Halder M<sup>\*5</sup>, Pulle G<sup>\*6</sup>, Kojima H, Casey W<sup>\*1</sup>, Gaydamaka A<sup>\*7</sup>, Miller T<sup>\*8</sup>, Brown K<sup>\*9</sup>, Lewis C<sup>\*4</sup>, Chapsal JM<sup>\*10</sup>, Bruckner L<sup>\*11</sup>, Gairola S<sup>\*12</sup>, Kamphuis E<sup>\*13</sup>, Rupprecht CE<sup>\*14</sup>, Wunderli P<sup>\*15</sup>, McElhinney L<sup>\*16</sup>, De Mattia F<sup>\*17</sup>, Gamoh K<sup>\*18</sup>, Hill R<sup>\*4</sup>, Reed D<sup>\*19</sup>, Doelling V<sup>\*20</sup>, Johnson N<sup>\*20</sup>, Allen D<sup>\*20</sup>, Rinckel L<sup>\*20</sup>, Jones B<sup>\*20</sup>: Report on the international workshop on alternative methods for human and veterinary rabies vaccine testing: state of the science and planning the way forward.

*Biologicals* 2012;40:369-81.

Potency testing of most human and veterinary rabies vaccines requires vaccination of mice followed by a challenge test using an intracerebral injection of live rabies virus. NICEATM, ICCVAM, and their international partners organized a workshop to review the availability and validation status of alternative methods that might reduce, refine, or replace the use of animals for rabies vaccine potency testing, and to identify research and development efforts to further advance alternative methods. Workshop participants agreed that general anesthesia should be used for intracerebral virus injections and that humane endpoints should be used routinely as the basis for euthanizing animals when conducting the mouse rabies challenge test. Workshop participants recommended as a near-term priority replacement of the mouse challenge with a test validated to ensure potency, such as the mouse antibody serum neutralization test for adjuvanted veterinary rabies vaccines for which an international collaborative study was recently completed. The workshop recommended that an in vitro antigen quantification test should be a high priority for prod-

uct-specific validation of human and non-adjuvanted veterinary rabies vaccines. Finally, workshop participants recommended greater international cooperation to expedite development, validation, regulatory acceptance, and implementation of alternative test methods for rabies vaccine potency testing.

Keywords: Rabies vaccines, Potency, Implementation

\*<sup>1</sup> National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods, Division of the National Toxicology Program, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health

\*<sup>2</sup> United States Food and Drug Administration

\*<sup>3</sup> United States Department of Agriculture

\*<sup>4</sup> United States Department of Agriculture

\*<sup>5</sup> The European Union Reference Laboratory for Alternatives to Animal Testing

\*<sup>6</sup> Health Canada

\*<sup>7</sup> Animal Health Institute

\*<sup>8</sup> Benchmark Biolabs

\*<sup>9</sup> Pair O' Docs Consultants

\*<sup>10</sup> Sanofi Pasteur

\*<sup>11</sup> Institut für Viruskrankheiten und Immunophy-laxe

\*<sup>12</sup> Serum Institute of India Ltd.

\*<sup>13</sup> Paul-Ehrlich-Institut

\*<sup>14</sup> Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases

\*<sup>15</sup> NED Biosystems

\*<sup>16</sup> Animal Health and Veterinary Laboratories Agency

\*<sup>17</sup> MSD Animal Health

\*<sup>18</sup> Ministry of Agriculture

\*<sup>19</sup> D E Reed and Associates

\*<sup>20</sup> Integrated Laboratory Systems Inc.

柘植英哉<sup>\*1</sup>, 大内正<sup>\*1</sup>, 森充生<sup>\*1</sup>, 下田耕三<sup>\*1</sup>, 大庭澄明<sup>\*1</sup>, 青木光夫<sup>\*2</sup>, 林美則<sup>\*2</sup>, 五島隆志<sup>\*2</sup>, 山影康次<sup>\*3</sup>, 渡辺美香<sup>\*3</sup>, 田中憲穂<sup>\*3</sup>, 小島肇, 四方田千佳子: 平成21年度「日本薬局方の試験法に関する研究」研究報告, 輸液用ゴム栓試験法の見直し(第4報) - 細胞毒性試験法の検討 -.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2012;43: 473-82.

細胞毒性試験に供する資料溶液の調整方法を検討する目的として, 注射用ゴム栓9種について2種類の抽出方

法(生食抽出法及び培地抽出法)を用いて検討を行った。その結果, 生食抽出液(最高濃度:100%)ではいずれのゴム栓抽出液もコロニー形成阻害作用を示さず, 陽性対照材料Bにおいても細胞毒性は認められなかった。一方, 培地抽出液では, No.7ゴム栓では50%の培地抽出液において細胞毒性が認められ, また, 陽性対照材料A及びBのいずれにおいても期待通りの細胞毒性が観察された。培地抽出液では試験系への100%転嫁できること, 抽出効率がよいことのいずれか, 又は両社に起因し, 期待通りの結果が得られたものと考えられた。

以上の結果より, プラスティック製医薬品容器試験法の細胞毒性試験に適用されている培地抽出液による抽出法は検出濃度域が広く, ゴム栓試験においてもより適した試料溶液の調整方法であることが示唆された。

Keywords: 日本薬局方, 輸液用ゴム栓, 細胞毒性試験

\*<sup>1</sup> (社) 東京医薬品工業協会

\*<sup>2</sup> 大阪医薬品協会

\*<sup>3</sup> (財) 食品薬品安全センター秦野研究所

小島肇, 西川秋佳: 日本動物実験代替法評価センター (JaCVAM) 平成23年度報告書.

AA<sub>TE</sub>X-JaCVAM 2012;1:88-103.

In November 2005, the Japanese Center for the Validation of Alternative Methods (JaCVAM) was established at the Biological Safety and Research Center affiliated with the National Institute of Health Sciences (NIHS) in Japan. The JaCVAM's mission is to facilitate the 3Rs (Reduction, Refinement and Replacement) with regard to animal testing, with special priority in Japan given to reduction and replacement. Specifically, the key objectives of JaCVAM are:

1) To ensure that new or revised tests are validated through comparison with domestically developed or internationally certified standard tests, peer reviewed, and officially accepted by the regulatory agencies.

2) To work towards harmonization of international alternatives to animal testing.

Each validation center has signed a Memorandum of Cooperation with the International Cooperation on Alternative Test Methods (ICATM). **Countries and regions** participating in ICATM include JaCVAM; the European Union Reference Laboratory for Alternative Methods to Animal Testing (ECVAM); the United States NTP Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods/Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative

Methods (NICEATM/ICCVAM); Health Canada; and, as of March 2011, the Korean Center for the Validation of Alternative Methods (KoCVAM). Under the ICATM framework, JaCVAM expects to experience more efficient test validation and review, as well as more rapid national and international acceptance of scientifically valid methods.

In the six years that JaCVAM has been active, seven methods have been accepted by the JaCVAM regulatory acceptance board, including: 1) the bovine corneal opacity and permeability (BCOP) test for identifying ocular corrosives and severe irritants; 2) the isolated chicken eye (ICE) test for identifying ocular corrosives and severe irritants, 3) the local lymph node assay (LLNA) : DA, a non-radioactive modification to the LLNA, which quantifies adenosine triphosphate (ATP) content via bio-luminescence as an indicator of lymphocyte proliferation; 4) the LLNA:BrdU-enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), a non-radioactive modification to the LLNA test method, which utilizes non-radiolabelled 5-bromo-2-deoxyuridine (BrdU) in an ELISA-based test system to measure lymphocyte proliferation; 5) the Reconstructed Human Epidermis Test Method, EPISKIN for in vitro skin irritation testing; 6) the Human Skin Model Test, Vitro-life-Skin, EpiDerm for in vitro skin corrosion testing; and 7) an in vitro cytotoxicity test for estimating starting doses for acute oral systemic toxicity tests.

In February 4, 2011, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan was notified that data obtained with alternative testing methods approved by the JaCVAM Steering Committee could be used for the submission of quasi-drug applications or for petitions to include ingredients in the Standards for Cosmetics. Therefore, JaCVAM decided to accelerate new in vitro testing methods to take advantage of this opportunity to strongly impact testing throughout Japan. Accordingly, JaCVAM is currently coordinating the validation studies and peer review of several tests. Most of the tests are for the safety assessment of cosmetic ingredients and/or products. The methods currently undergoing national or international peer review include the Bhas cell transformation assay and the short time exposure (STE) assay for eye irritation testing. Additionally, JaCVAM is participating, along with several other international collaborators, in ongoing validation studies, which include the human cell line activation

test (h-CLAT), in vivo/in vitro Comet assays, the stably transfected transactivation assay (STTA) antagonist test for screening of endocrine disruptors, and an a reactive oxygen species (ROS) assay for phototoxicity.

Furthermore, we started the validation study on the IL-8 Luc assay for the skin sensitization and SIRC-CVS for the eye irritation under the ICATM framework this year.

Keywords: 動物実験代替法, バリデーション

小島肇夫：技術講座 安全性評価試験(6), 動物実験代替法を巡る動向2011-12年-2-

*COSME TECH JAPAN* 2012;2(4):59-63.

動物実験代替法を巡る2011年の動向をまとめた。

Keywords: 代替法, 化粧品

小島肇夫：技術講座 安全性評価試験(7), 構造活性相関。

*COSME TECH JAPAN* 2012;2(5):51-4.

化粧品の安全性評価における構造活性相関の利用について紹介した。

Keywords: 安全性, 構造活性相関, 化粧品

小島肇夫：技術講座 安全性評価試験(8), AOPとITS。

*COSME TECH JAPAN* 2012;2(6):60-3.

昨今、毒性学のトピックスになっているAOP(有害性事象経路)と(ITS試験法の組合せ手法)について解説した。

Keywords: 安全性, 代替法, 化粧品

小島肇夫：技術講座 安全性評価試験(9), 代替法を巡る新しい動向。

*COSME TECH JAPAN* 2012;2(7):55-8.

厚生労働省から事務連絡された代替法のガイダンスを解説した。

Keywords: 代替法, 化粧品

小島肇夫：技術講座 安全性評価試験(10), パッチテスト。

*COSME TECH JAPAN* 2012;2(8):50-3.

化粧品・医薬部外品の安全性評価のための非臨床試験の中から、パッチテストについて紹介した。

Keywords: 安全性, パッチテスト, 化粧品

小島肇夫：技術講座 安全性評価試験(11), 光毒性試

験.

*COSME TECH JAPAN* 2012;2(9):43-8.

化粧品・医薬部外品の安全性評価のための非臨床試験の中から、光毒性試験について紹介した。

Keywords: 安全性, 光毒性, 化粧品

小島肇夫: 技術講座 安全性評価試験(12), 皮膚感作性試験-1-

*COSME TECH JAPAN* 2012;2(10):48-51.

化粧品・医薬部外品の安全性評価のための非臨床試験の中から、感作性試験(LLNA (局所リンパ節試験))について紹介した。

Keywords: 安全性, 皮膚感作性, 化粧品

小島肇夫: 技術講座 安全性評価試験(13), 皮膚感作性試験-2-

*COSME TECH JAPAN* 2012;2(11):44-8.

化粧品・医薬部外品の安全性評価のための非臨床試験の中から、感作性試験(モルモットを用いる試験)について紹介した。

Keywords: 安全性, 皮膚感作性, 化粧品

小島肇夫: 技術講座 安全性評価試験(14), 光皮膚感作性試験.

*COSME TECH JAPAN* 2012;2(12):39-42.

化粧品・医薬部外品の安全性評価のための非臨床試験の中から、光感作性試験について紹介した。

Keywords: 安全性, 光感作性, 化粧品

小島肇夫: 技術講座 安全性評価試験(15), 単回投与毒性試験.

*COSME TECH JAPAN* 2013;3(1):68-72.

化粧品・医薬部外品の安全性評価のための非臨床試験の中から、単回投与毒性試験について紹介した。

Keywords: 安全性, 単回投与, 化粧品

小島肇夫: 技術講座 安全性評価試験(16), 動物実験代替法を巡る動向2012年.

*COSME TECH JAPAN* 2013;3(2):51-7.

動物実験代替法を巡る2012年の動向をまとめた。

Keywords: 代替法, 化粧品

小島肇夫: 技術講座 安全性評価試験(17), 経皮投与毒性試験-単回・反復-

*COSME TECH JAPAN* 2012;3(3):52-5.

化粧品・医薬部外品の安全性評価のための非臨床試験の中から、経皮単回および反復投与毒性試験について紹

介した。

Keywords: 経皮投与毒性, 化粧品

Fujii M\*, Nakanishi H\*, Toyoda T, Tanaka I\*, Kondo Y\*, Osada H\*, Sekido Y\*: Convergent signaling in the regulation of connective tissue growth factor in malignant mesothelioma: TGF- $\beta$  signaling and defects in the Hippo signaling cascade.

*Cell Cycle* 2012;11:3373-9.

Malignant mesothelioma (MM) is a neoplasm that arises from serosal surfaces of the pleural, peritoneal and pericardial cavities with worldwide incidence, much of which is caused by asbestos exposure. Patients suffer from pain and dyspnea due to direct invasion of the chest wall, lungs and vertebral or intercostal nerves by masses of thick fibrotic tumors. Although there has been recent progress in the clinical treatment, current therapeutic approaches do not provide satisfactory results. Therefore, development of a molecularly targeted therapy for MM is urgently required. Our recent studies suggest that normal mesothelial and MM cell growth is promoted by TGF- $\beta$ , and that TGF- $\beta$  signaling together with intrinsic disturbances in neurofibromatosis type 2 (NF2) and Hippo signaling cascades in MM cells converges upon further expression of connective tissue growth factor (CTGF). The formation of a YAP-TEAD4-Smad3-p300 complex on the specific CTGF promoter site with an adjacent TEAD and Smad binding motif is a critical and synergistic event caused by the dysregulation of these two distinct cascades. Furthermore, we demonstrated the functional importance of CTGF through the mouse studies and human histological analyses, which may elucidate the clinical features of MM with severe fibrosis in the thoracic cavity.

Keywords: malignant mesothelioma, Hippo pathway, connective tissue growth factor

\* Aichi Cancer Center Research Institute

中村考志<sup>\*1</sup>, 糸井昭太郎<sup>\*1</sup>, 藤井雅弓<sup>\*1</sup>, 中村貴子<sup>\*1</sup>, 城田浩治<sup>\*2</sup>, 末留昇<sup>\*2</sup>, 曹永晩, 小川久美子, 西川秋佳, 松尾友明<sup>\*3</sup>, 岡本繁久<sup>\*3</sup>, 朴恩榮<sup>\*1</sup>, 佐藤健司<sup>\*1</sup>: 京野菜の食品機能性における普及種に対する優位性とそれを活かした需要の創出.

*調理食品と技術* 2012;18:43-51.

一般に、京野菜などの伝統野菜は普及種野菜に比べ風

味が強いが、それには含有される微量成分であるファイトケミカルの量と質の変化が関与している。辛み成分である 4-methylthio-3-butenyl isothiocyanate (MTBITC) 等のイソチオシアネートは、動物試験において抗変異原作用や発がん抑制作用が示唆されており、今後、伝統野菜の優位性についてさらに検討が望まれる。

Keywords: 伝統野菜, ファイトケミカル, MTBITC

\*<sup>1</sup> 京都府立大学

\*<sup>2</sup> 京都府農林水産技術センター

\*<sup>3</sup> 鹿児島大学

高橋美和：医食住のマイコトキシン 6 マイコトキシンの健康被害 4-3) その他の毒性。

*防菌防黴* 2012;40:529-34.

マイコトキシンの毒性は急性毒性と慢性毒性に大別されるが、近年では微量のマイコトキシンを長期間摂取することにより生じる健康被害、すなわち慢性毒性に対する懸念が増大している。慢性毒性の中で特に問題視される発がん性の他にも、マイコトキシンは消化管、腎臓、肝臓、造血・免疫系、生殖・内分泌系臓器などに対して様々な毒性を示すことが知られ、食品や飼料の汚染によるヒトや家畜の健康障害や、農作物の破棄に伴う経済的損失は世界的な問題となっている。本稿では、マイコトキシンの各臓器に対する毒性作用について代表的な事例を紹介する。

Keywords: mycotoxin, chronic toxicity, organ toxicity

Nohmi T, Honma M, Yamada M, Masumura K, Yasui M, Horibata K, Fukushima S\*: 2nd International Symposium on Genotoxic and Carcinogenic Thresholds.

*Genes and Environment*. 2012;34:141-5.

Genotoxic compounds are assumed to have no thresholds for their action while genotoxic carcinogens are regulated based on a paradigm that they have no thresholds for the cancer risk. Recently, however, the paradigm has been challenged by research on analyzes of carcinogenicity and genotoxicity of chemicals at low doses. In addition, organisms including humans possess various self-defense mechanisms, which may suppress genotoxicity of chemicals at low doses and reduce the mutation frequency and cancer risk to spontaneous levels. The self defense mechanisms may constitute "apparent" or "practical" thresholds for genotoxic carcinogens. To discuss the low dose effects of genotoxic and carcinogenic compounds and the implication in

regulatory toxicology, the second international symposium on genotoxic and carcinogenic thresholds was held on November 23, 2011 in Tokyo. In this symposium, six and four invited experts of genotoxicity and chemical carcinogenicity discussed genotoxicity and carcinogenicity of chemicals at low doses and the regulatory policies. This is summary of the presentations.

Keywords: threshold, genotoxicity, carcinogenicity

\* 日本バイオアッセイ研究センター

Nohmi T, Yamada M, Masumura K: *In vivo* approaches to identify mutations and *in vitro* research to reveal underlying mechanisms of genotoxic thresholds.

*Genes and Environment*. 2012;34:146-52.

In regulatory toxicology, it is assumed that genotoxic carcinogens, which induce cancer through genotoxic mechanisms, have no threshold for their action. However, humans possess a number of defense mechanisms against DNA damaging agents, which may reduce the genotoxic and cancer risk at low doses to the spontaneous levels. The defense mechanisms may constitute practical thresholds for genotoxic carcinogens. In fact, accumulating evidence with rodent carcinogenicity and genotoxicity assays suggest that some genotoxic compounds clearly exhibit threshold-like dose responses *in vivo*. Here, we discuss two issues regarding the practical thresholds for genotoxic carcinogens. The first issue is how to define "genotoxicity" of chemicals. The second issue is possible mechanisms underlying the practical thresholds. Finally, we discuss issues associated with low dose exposure to genotoxic carcinogens, i.e., risk assessment of exposure to multiple genotoxic chemicals.

Keywords: genotoxic thresholds, DNA repair, translesion DNA synthesis

杉山圭一：免疫毒性からみたマイコトキシン。

*防菌防黴* 2012;40:459-66.

カビ毒（マイコトキシン）の毒性について、免疫系機能に対する毒性、即ち免疫毒性の観点からマイコトキシンの健康被害に焦点をあて、最近の知見も踏まえ概説した。グローバルレベルでは発がん性のみならず、免疫毒性を介して誘発されるマイコトキシンによる健康被害も甚大と言わざるを得ない状況にある。一方、わが国では新興・再興感染症が保健衛生上新たな脅威の一つとして

近年同対策の必要性が高まっている。本稿ではマイコトキシンが新興・再興感染症におよぼす影響についても考察した。

Keywords: mycotoxin, immunotoxicity

杉山圭一：ペプチドによるエンドトキシン毒性の制御。

*食品加工技術* 2012;32:27-35.

各々の菌が産生し特有の生物活性を示すエキソトキシン(外毒素)と異なり、エンドトキシン(内毒素)は、ほぼ全てのグラム陰性細菌が有する外膜を構成する物質Lipopolisaccharide (LPS)の別称である。LPSは極微量で発熱を惹起することから、発熱性物質(パイロジェン)として医薬品におけるエンドトキシン管理は厳密に行われている。近年、LPS受容体がショウジョウバエの真菌からの感染防御に関与するToll受容体のホモログであるToll-like receptor 4 (TLR4)であることが報告され、LPSシグナル伝達機構の理解が急速に進んだ。エンドトキシンの検出法の改善と同活性の抑制法に関する研究は、エンドトキシンの毒性制御を達成するうえで、いずれを欠いてもその目的を達成することは困難であることは容易に推察できる。すなわち、両アプローチによる相乗効果によって、エンドトキシンによる様々な疾患に対する合理的かつ効果的な抑制ならびに治療薬の開発が促進される。本稿では、新規なエンドトキシンの検出系の開発に利用可能なエンドトキシン結合性ペプチドについて概説したうえで、最近特許化もされたTLR4結合性ペプチド「STM28」を、新規敗血症治療薬のリードコンパウンドとしての位置づけから紹介した。

Keywords: endotoxin, peptide, STM28

松本真理子, 宮地繁樹<sup>\*1</sup>, 菅谷芳雄<sup>\*2</sup>, 広瀬明彦: OECD高生産量化学物質点検プログラム: 第31回初期評価会議概要。

*化学生物総合管理* 2012;8:28-36.

第31回のOECD高生産量化学物質初期評価会議が、2010年10月20-22日に英国のオックスフォードで開催された。この会議では計36物質(初期評価: 30物質; 選択的初期評価: 6物質)について審議され、29物質の初期リスク評価結果(初期評価: 23物質; 選択的初期評価: 6物質)に合意が得られた。日本は、政府が原案を作成したpicric acid (CAS: 88-89-1) および1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene (CAS: 6362-80-7) の計2物質の初期評価文書と monosodium 4-amino-5-hydroxynaphthalene-27-disulphonate (CAS: 5460-09-3) および 1,3,5-tris(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl)isocyanuric acid (CAS: 27676-62-6) の計2物質

の選択的初期評価文書を提出し、合意された。本稿では、第31回初期評価会議の討議内容の概要を報告する。

Keywords: 経済協力開発機構, 高生産量化学物質, SIDS初期評価会議

<sup>\*1</sup> (一財) 化学物質評価研究機構安全性評価技術研究所

<sup>\*2</sup> (独) 国立環境研究所環境リスク研究センター

松本真理子, 宮地繁樹<sup>\*1</sup>, 菅谷芳雄<sup>\*2</sup>, 広瀬明彦: OECD高生産量化学物質点検プログラム: 第32回初期評価会議概要。

*化学生物総合管理* 2012;8:37-46.

第32回のOECD高生産量化学物質初期評価会議が、2011年4月19-21日にフランスのパリで開催された。この会議では計25物質(初期評価: 20物質; 選択的初期評価: 5物質)について審議され、すべての物質に合意が得られた。日本は政府が作成したo-hydroxybenzaldehyde (CAS: 90-02-8) およびbenzene (trifluoromethyl)- (CAS: 98-08-8) の計2物質の初期評価文書と、2-naphthylisobutylether (CAS: 2173-57-1) および2,2',3,3'-tetrachloro-4,4'-diaminodiphenylmethane (CAS: 42240-73-3) の計2物質の選択的初期評価文書を提出し、合意された。本稿では、第32回初期評価会議の討議内容の概要を報告する。

Keywords: 経済協力開発機構, 高生産量化学物質, SIDS初期評価会議

<sup>\*1</sup> (一財) 化学物質評価研究機構安全性評価技術研究所

<sup>\*2</sup> (独) 国立環境研究所環境リスク研究センター

高橋美加, 松本真理子, 宮地繁樹<sup>\*1</sup>, 菅野誠一郎<sup>\*2</sup>, 菅谷芳雄<sup>\*3</sup>, 平田睦子, 小野敦, 鎌田栄一, 広瀬明彦: OECD化学物質対策の動向(第19報) - 第30回OECD高生産量化学物質初期評価会議(2010年パリ)。  
*化学生物総合管理* 2012;8:47-53.

第30回OECD高生産量化学物質初期評価会議(SIAM 30)が2010年4月にフランス・パリで開催され、日本が担当した2物質のSIAP(4-アミノフェノール: CAS番号123-30-8, n-ウンデカン: CAS番号1120-21-4) および3物質のITAP(トリチルクロリド: CAS番号76-83-5, アセナフテン: CAS番号83-32-9, 2-エチルアントラキノン: CAS番号84-51-5)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5物質の初期評価文書について紹介する。

Keywords: OECD, HPVプログラム, SIDS初期評価会議

\*<sup>1</sup> (一財) 化学物質評価研究機構安全性評価技術研究所

\*<sup>2</sup> (独) 労働安全衛生総合研究所

\*<sup>3</sup> (独) 国立環境研究所環境リスク研究センター

高橋美加, 松本真理子, 宮地繁樹\*<sup>1</sup>, 菅野誠一郎\*<sup>2</sup>, 菅谷芳雄\*<sup>3</sup>, 平田睦子, 中嶋徳弥, 小野敦, 鎌田栄一, 広瀬明彦: OECD化学物質対策の動向 (第20報) - 第31回OECD高生産量化学物質初期評価会議 (2010年オックスフォード).

*化学生物総合管理* 2012;8:54-60.

第31回OECD高生産量化学物質初期評価会議 (SIAM 31) が2010年10月に英国・オックスフォードで開催され, 日本が担当した2物質のSIAP (2,4,6-トリニトロフェノール (別名: ピクリン酸): CAS番号88-89-1, 2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテン: CAS番号6362-80-7) および2物質のITAP (4-アミノ-5-ヒドロキシ-2,7-ナフタレンジスルホン酸モノナトリウム塩: CAS番号5460-09-3, 1,3,5-トリス (3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンジル) イソシアヌル酸: CAS番号27676-62-6) 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4物質の初期評価文書について紹介する.

Keywords: OECD, HPVプログラム, SIDS初期評価会議

\*<sup>1</sup> (一財) 化学物質評価研究機構安全性評価技術研究所

\*<sup>2</sup> (独) 労働安全衛生総合研究所

\*<sup>3</sup> (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, 小野敦, 広瀬明彦: OECD高生産量化学物質点検プログラムからOECD化学物質共同評価プログラムへ.

*化学生物総合管理* 2012;8:173-233.

経済協力開発機構 (OECD) では, 1991年に高生産量既存化学物質 (HPV) の点検が理事会決定され, 1992年より物理化学的性質, 曝露情報, 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が行われた. 本HPV点検プログラムでは, 1993年にフランスのパリで初めての初期評価会議 (SIAM: SIDS (Screening Information Data Set) Initial Assessment Meeting) が開催されてから, 2011年4月までに32回の会議が行われた. 本プログラムは, "Learning by Doing: 実践的な学習" の考え方に基づいて常に改善されてきたが, 2011年に大きな転換期を迎えた. すなわち, より多くの化学物質を効率よく評価すること, 市場のすべての化学物質を対象にすること, 各国の行っている評価作業との重複を避けることを目的とし, その名称も化学物質共同評価プログラム (CCAP: Cooperative Chemicals Assessment

Programme) へと改変された. 本稿では, 第32回までのSIAMの概要およびCCAPとその化学物質共同評価会議 (CoCAM: Cooperative Chemicals Assessment Meeting) について紹介する.

Keywords: 経済協力開発機構, HPV点検プログラム, 化学物質共同評価プログラム

高橋美加, 松本真理子, 宮地繁樹\*<sup>1</sup>, 菅野誠一郎\*<sup>2</sup>, 菅谷芳雄\*<sup>3</sup>, 平田睦子, 中嶋徳弥, 小野敦, 鎌田栄一, 広瀬明彦: OECD化学物質対策の動向 (第21報) - 第32回OECD高生産量化学物質初期評価会議 (2011年パリ).

*化学生物総合管理* 2012;8:166-72.

第32回OECD高生産量化学物質初期評価会議 (SIAM 32) が2011年4月にフランスのパリで開催され, 日本が担当した2物質の初期評価プロファイル (SIAP) (2-ヒドロキシベンズアルデヒド: CAS番号90-02-8, (トリフルオロメチル) ベンゼン: CAS番号98-08-8) および2物質の選択的初期評価プロファイル (ITAP) (2-ナフチルイソブチルエーテル: CAS番号2173-57-1, 2,2',3,3'-テトラクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン: CAS番号42240-73-3) 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4物質の初期評価文書について紹介する.

Keywords: OECD, HPVプログラム, SIDS初期評価会議

\*<sup>1</sup> (一財) 化学物質評価研究機構安全性評価技術研究所

\*<sup>2</sup> (独) 労働安全衛生総合研究所

\*<sup>3</sup> (独) 国立環境研究所環境リスク研究センター