

川西徹：次世代バイオ医薬品創薬.

医薬ジャーナル 2014;50(S-1):247-52.

バイオ医薬品の歴史, 開発動向, 今後の展望と課題についてまとめた.

Keywords: recombinant technology, antibody, biosimilar

川西徹：バイオ医薬品の薬理あれこれ.

日薬理誌 2014;144:1-2.

医薬品の中で重要度を増しているバイオ医薬品について薬理学教育で取り上げるように提言した.

Keywords: pharmacology, biotechnology-derived drug, antibody drug

川西徹：国立医薬品食品衛生研究所における先端医療の実現にむけたレギュラトリーサイエンス研究.

Drug Delivery System 2014;29:108-17.

国の健康・医療戦略において国立医薬品食品衛生研究所で実施している革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品の実用化にむけたレギュラトリーサイエンス研究を紹介した.

Keywords: R&D promotion, medical products, regulatory science

川西徹：局方原案審議委員会（製法問題検討小委員会）における議論を中心として.

PHARM TECH JAPAN 2015;31:831-8.

日本薬局方の今日の課題に対する日局原案審議委員会, 特に製法問題検討小委員会の対応方針についてまとめるとともに, 日局17での具体的対応を解説した.

Keywords: pharmacopoeia, internationalization, quality control

川西徹：ナノDDS製剤等の先端的製剤のレギュラトリーサイエンス研究を考える.

PHARM TECH JAPAN 2015;31:509-14.

健康・医療戦略におけるレギュラトリーサイエンスの役割を述べるとともに, ナノDDS製剤のレギュラトリーサイエンス研究を紹介するとともに今後の課題を示した.

Keywords: regulatory science, innovation, nanomedicine

奥田晴宏：国内で流通している医薬品におけるサプライチェーンの国際化と品質保証.

薬剤学 2014;74(5):341-4.

Globalizationの進展に伴い, 医薬品原材料の供給・流通体制も国際化し, より複雑になりつつあることから,

我が国の医薬品のサプライチェーンの状況とその状況に対応して医薬品品質を保証するために必要な方策を解説した.

Keywords: サプライチェーン, 品質保証

奥田晴宏, 檜山行雄：化学薬品の局方収載の現状と課題.

レギュラトリー学会誌 2014;4(2):139-47.

The purpose of monographs is to publish the specifications as official standards so as to assure quality of drugs marketed in Japan. Monographs of chemical drugs are prepared by JP expert committee based on the innovator's specification (test procedures and acceptance criteria) and supporting data. Although generic drugs are approved after confirmation of equivalency between generic and innovators drugs, test methods described in draft monographs are occasionally not applicable to generic drugs. Feasibility of draft monographs is confirmed by public comment procedures, and specification and testing methods are modified if needed. The preparation process of monographs on chemical drugs, that is to say, is a process in which specifications specific to innovators' drugs are universalized so as to be applicable to all of the drugs marketed in Japan. Test procedures requiring adverse reagents as well as special reagents and apparatuses are modified through the process. Recent ICH guidelines Q8-Q11 encourage pharmaceutical companies to develop new drugs on a QbD basis, emphasizing scientific approach of pharmaceutical development and establishment of quality control strategy, where control of starting materials, reagents and intermediates as well as in-process control are recommended. Requests for publication of drugs developed by the new approach are predicted within several years. It is probably not only difficult but also inappropriate to adopt the conventional JP approach to the critical quality attributes assured by methods other than final product testing. In order to resolve the problem derived from discrepancy between the role of JP and the QbD approach, the following two issues should be addressed; 1) to recognize the importance on complementary relationship between the role of review process on generic drugs and that of JP and to strengthen the relation, 2) to construct additional frameworks being able to incorporate new concepts

such as real time release testing and process analytical technology in JP.

Keywords : Official Monographs, Pharmacopeia

Tanabe S, Aoyagi K^{*1}, Yokozaki H^{*2}, Sasaki H^{*1}: Gastric-related markers and their significance in cancer.

J Med Genomics Biomark. 2014;1:002.

A variety of genes and signaling pathways contribute to the development of Gastric Cancer (GC). Several genes mark the gastric cell phenotype in the epithelial and mesenchymal states, and the alterations in gene expression are linked to the cell phenotype transition. Epithelial to Mesenchymal Transition (EMT) is the one of the essential cell type transitions in cancer and stem cells. In this review article, the genes related to GC and EMT was examined and the regulation of the Regulator of G Protein Signaling (RGS) genes in cancer was profiled. The regulation of stem cell markers in cancer signaling is also discussed.

Keywords: Cancer, EMT, Stem cell

^{*1} National Cancer Center Research Institute

^{*2} Kobe University Graduate School of Medicine

田邊思帆里：摂取量推計の概念と方法論に関する国際的動向について。

食品衛生学雑誌 2015;56:J-1-10.

近年の食品加工技術の進展に伴い、現代的な日常生活において冷凍食品を含む加工食品は欠かせないものになりつつある。食品への化学物質混入事件の社会的影響の甚大さを鑑みると、食品添加物や残留農薬等の化学物質の安全性を適切に検証してリスクアセスメントを実施する上で、食品中に含まれる化学物質の摂取量推計の重要性が増大していることについては論を待たない。摂取量推計の概念と方法論について、各国規制当局のガイドラインを含めて世界的な動向をまとめて紹介した。

Keywords: Intake estimation, Risk assessment, Chemicals

合田幸広, 木内文之^{*}：生薬の局方収載の現状と課題。
レギュラトリーサイエンス学会誌 2014;4:155-60.

第16改正日本薬局方第二追補及び第17改正日本薬局方は、それぞれ2014年、2016年に発刊される。本総説は、日本薬局方第17局に向けて、日本薬局方原案調査委員会における生薬等委員会の継続的な検討内容、特に定量NMRを利用した試薬の規格化、漢方処方エキスの収載、

生薬基原の明確化、不純物規格、薄層クロマトグラフィーによる確認試験への取り組みについて紹介した。
Keywords：定量NMR, 漢方処方エキス, 薄層クロマトグラフィー

^{*} 慶應大学薬学部

合田幸広：「健康食品」の品質に関する問題。

日本食品安全協会会報 2014;9:55-62.

錠剤・カプセル型の健康食品では、これまでの分析で、間違った基原の原材料が使用されているものが約3割、崩壊試験で医薬品規格を満たさないが約5割あったという実例を示し、その原因を考察するとともに、今後、このような健康食品がとるべき品質保証体制について提言した。

Keywords：健康食品, 基原, 崩壊試験

合田幸広：食品の新たな機能性表示制度が業界に与える影響。

Drug Magazine 2015;58:20-4.

平成27年度から健康食品に、新たな機能性表示が認められるが、それに先だち、本制度を概説し、本制度の成否の鍵は、エビデンスとのブリッジング、情報の公開、品質保証であることを解説した。

Keywords：機能性表示食品制度, 品質保証, 情報公開

合田幸広：健康食品の新たな機能性表示と課題。

消費者法ニュース 2015;102:193-6.

平成27年度から健康食品に、新たな機能性表示が認められるが、それに先だち、平成25年12月「食品の新たな機能性表示制度に関する検討会」が消費者庁で発足し、8回の検討会での議論の結果、新制度の枠組みが決まった。本稿では、検討会に提出した、健康食品の品質に関する意見書の背景となった実験結果について記載するとともに、新たな制度で守られるべき課題について紹介した。

Keywords：機能性表示食品, 検討会意見書, 品質保証

合田幸広：機能性表示制度で求める品質保証。

Food Style 21 2014;18:8-9.

新しい機能性表示制度の下で求められる品質保証制度はどのようにあるべきか、これまでの実験結果を紹介しながら解説した。

Keywords：機能性表示食品, 検討会意見書, 品質保証

Walters RH^{*1}, Bhatnagar B^{*1}, Tchessalov S^{*1}, Izutsu K, Tsumoto K^{*2}, Ohtake S^{*1}: Next generation drying

technologies for pharmaceutical applications.

J Pharm Sci. 2014;103:2673-95.

Drying is a commonly used technique for improving the product stability of biotherapeutics. Typically, drying is accomplished through freeze-drying, as evidenced by the availability of several lyophilized products on the market. There are, however, a number of drawbacks to lyophilization, including the lengthy process time required for drying, low energy efficiency, high cost of purchasing and maintaining the equipment, and sensitivity of the product to freezing and various other processing-related stresses. These limitations have led to the search for next-generation drying methods that can be applied to biotherapeutics. Several alternative drying methods are reviewed herein, with particular emphasis on methods that are commonly employed outside of the biopharmaceutical industry including spray drying, convective drying, vacuum drying, microwave drying, and combinations thereof. Although some of the technologies have already been implemented for processing biotherapeutics, others are still at an early stage of feasibility assessment. An overview of each method is presented, detailing the comparison to lyophilization, examining the advantages and disadvantages of each technology, and evaluating the potential of each to be utilized for drying biotherapeutic products.

Keywords: formulation, hybrid drying, spray drying

*¹ Pfizer, USA

*² Institute of Medical Science, The University of Tokyo

宮田和正*¹, 石井邦明*², 伊豆津健一, 梅村雄太*³, 大林靖明*⁴, 北山正和*⁵, 小見山和也*⁶, 田中広徳*⁷, 和田雅昭*⁸: 開発過程における医薬品品質システムの展開, ③開発段階における品質リスクマネジメント. *PHARM TECH JAPAN* 2014;30:903-9.

日本PDA製薬学会開発QA委員会の活動として, 医薬品の開発における品質リスクマネジメントについて, スケールアップ等の過程で起こる課題を抽出し, 実生産までの段階をふまえた対応を検討した.

Keywords: 品質確保, リスクマネジメント, スケールアップ

*¹ (一財)化学及血清療法研究所

*² 大正製薬

*³ 富山化学工業

*⁴ 田辺三菱製薬

*⁵ アッヴィ

*⁶ 日本たばこ産業

*⁷ MSD

*⁸ 塩野義製薬

大竹聡敏*¹, 伊豆津健一, 津本浩平*²: 次世代乾燥技術と創薬への応用(3).

PHARM TECH JAPAN 2015;31:103-13.

DDS製剤やバイオ医薬品の乾燥に用いられる新技術について紹介するとともに, 工程中のストレスや製品品質との関係を考察した.

Keywords: 乾燥, 品質確保, 工程管理

*¹ ファイザー

*² 東京大学大学院工学系研究科

柴田寛子, 吉田寛幸, 伊豆津健一: 複雑なジェネリック医薬品 (NBCD/CGD) の同等性確保に向けた評価と国際的な動向について.

PHARM TECH JAPAN 2015;31:879-85.

機能が複雑な製剤や, バイオアベイラビリティを指標とした生物学的同等性の評価では, 先発医薬品との治療学的な同等性や有効性・安全性を確保するのが難しい製剤などをNon-Biological Complex Drugs (NBCD) や Complex Generic Drugs (CGD) といった名称でグループとして扱い, 評価法や承認要件などのシステムを整備する動きが活発化している. NBCD/CGDについて欧米における背景や動向を概説した.

Keywords: ジェネリック医薬品, 品質確保, 生物学的同等性

吉田寛幸: 経肺吸収製剤の評価法に係る規制の現状について.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2014;45:891-7.

ここ数年の欧米において, 吸入剤の品質確保と開発促進を目的として, 吸入剤に適した試験法の設定や製剤間の治療学的同等性評価法の整備が急速に進んでいる. 国内においても, 迅速な製剤開発と高品質な医薬品供給のため, 薬局方の試験法やガイドライン整備が求められている. 本総説では, 吸入剤の評価法に係る規制に関して, 現在国内で議論が進められている規格試験法について, また欧米における後発品の治療学的同等性確保の考え方について概説した.

Keywords: ジェネリック医薬品, 吸入剤, 生物学的同等性

香取典子：日本のPIC/S加盟と薬事行政へのインパクト。
薬剤学 2014;74:414-21.

我が国におけるPIC/S加盟に伴う、GMP査察の品質システムの再構築は、今まで新薬申請のみが適用範囲だったグローバルな品質保証概念を、GMP査察が適用されるすべての医薬品、医薬部外品の製造企業へも適用することになる。今後GMP調査の実効性を向上させ、医薬品の品質確保の一翼を継続的に担うために、査察当局についても、システム自体の稼働状況を常に評価し、改善していくことが求められる。

Keywords: PIC/S, OMCL, international harmonization of GMP

坂本知昭, 村山広大^{*1}, 藤巻康人^{*2}, 小金井誠司^{*2}, 北川雅博^{*3}, 小宮山誠^{*1}, 香取典子, 合田幸広：高速・高感度分散形近赤外分光器を用いた錠剤中主薬成分の定量と工程内導入への適用性。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2014;45:361-7.

A high-speed and high-sensitive NIR spectrometer with a high density diode array device was applied to develop quantitative analytical approach of acetaminophen in tablets. The model tablets which contain acetaminophen from 8 w/w % to 12 w/w % were prepared and the second derivative absorption of C-H second overtone derived from acetaminophen was used to make a calibration curve. The correlation coefficient of a univariate analysis of acetaminophen, precision and a relative mean square error of precision (RMSEP) was 0.99, 2.76 % and 0.099 %, respectively. On the other hand, the correlation coefficient of the calibration curve obtained by HPLC was 0.98. No significant difference of linearity between NIR and HPLC analyses was observed. Moreover, the analytical parameters which are proposed in the Pharmacopoeias and ICH Q2 were also evaluated by using a standard NIR absorbance which is all transmittance light through a tablet. According to a multivariate analysis, predicted wavenumber range of acetaminophen for a calibration model was extracted from 9355 cm⁻¹ to 8718 cm⁻¹, and the correlation coefficient and RMSEP of this calibration curve were 0.99 and 0.088 %, respectively. These results suggest that both quantitative analytical approaches using univariate analysis and multivariate prediction will be useful to estimate a quantity of acetaminophen in a tablet. In this study, we achieved rapid transmittance-quantitative analysis of API in tablet within one second using a new developed NIR

spectrometer with high signal-noise ratio and spectral reproducibility in a high-order overtone region. This great advantage will expand applicability of NIR spectroscopy as a powerful non-destructive PAT tool which can analyze a large number of tablets in a short-time.

Keywords: NIR, Quantitative analysis, PAT

^{*1} 横河電機(株)イノベーション本部

^{*2} 東京都立産業技術研究センター

^{*3} エーザイ(株)

坂本知昭：OMCL認定及びPIC/S加盟に向けた国立衛研の取り組み。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2014;45:638-44.

国立医薬品食品衛生研究所が厚労省よりOMCLとして認定を受けるために行った取り組みのほか、PIC/Sオンサイト査察に向けた準備ならびに平成25年9月に実施されたPIC/Sオンサイト査察について紹介する。

Keywords: PIC/S, OMCL

小出達夫, 香取典子：ラマン分光法の医薬品品質試験への適用に関する研究。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2014;45:355-60.

ラマン分光法を用いて一般的に使われる主薬や医薬品添加物の測定を行ったところ、結晶多形の判別には有効な手法と考えられた。しかし糖類をベースとした医薬品添加物の中には、スペクトル強度が弱く、蛍光を発生するものがあり、ラマンによる分析には向かない化合物もあった。ステアリン酸マグネシウム等の分析では、目視でも多変量解析を用いても判別分析が可能であったが、一部対照とした近赤外分光法による解析と違いがあったため、今後スペクトルの相違と物性、品質との関連について検討が必要と考えられた。

Keywords: Raman spectroscopy, Discrimination analysis, Polymorphism

加藤くみ子：ナノメディシンに関するレギュラトリーサイエンスの動向。

BIO Clinica. 2014;29:1170-4.

ナノメディシンのレギュラトリーサイエンスについて国際的、及び国内における取り組みについて紹介した。

Keywords: DDS, ナノメディシン, 国際的な専門家会議

原島秀吉^{*1}, 秋田英万^{*1}, 加藤くみ子, 石井武彦^{*2},

松村保広^{*3}, 片岡一則^{*2,4}: ナノテクノロジーを基盤とした医薬品のレギュラトリーサイエンス研究への取り組み.

Drug Delivery System 2014;29:217-25.

アカデミアにおけるナノテクノロジーを基盤とした医薬品の研究開発, 本研究分野のレギュラトリーサイエンス研究の取り組みを紹介した.

Keywords: ブロック共重合体ミセル医薬品, リポソーム, レギュラトリーサイエンス

^{*1} 北海道大学大学院薬学研究院

^{*2} 東京大学大学院工学系研究科

^{*3} 国立がん研究センター東病院

^{*4} 東京大学大学院医学系研究科

加藤くみ子: ブロック共重合体ミセル医薬品の開発に関する厚生労働省/欧州医薬品庁の共同リフレクションペーパー: 作成の経緯と概要.

Pharm Tech Japan 2014;30:1011-5.

欧州医薬品庁との共同文書作成についてその経緯と概要について紹介した.

Keywords: リポソーム製剤, 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

川崎ナナ: バイオ後続品の品質評価の現状と課題 特集1バイオシミラーの今後のあるべき姿~ジェネリック医薬品も視野に~.

医薬ジャーナル 2014;50(5):91-6.

バイオ医薬品とバイオ後続品の品質上の特徴を整理しながら, バイオ後続品の品質上求められる類似性を考察した.

Keywords: バイオ後続品, 品質評価

川崎ナナ: 生物薬品の局方収載の現状と課題 (Current Status and Issues of Biologicals in Japanese Pharmacopeia).

レギュラトリーサイエンス学会誌 2014;4(2):149-54.

医薬品各条における生物薬品の収載状況, 最新の学問・技術の導入状況, 国際調和, 及び部分改正状況について, また, QbDで製造・管理された医薬品, 及び抗体医薬品の収載に対する対応について解説した.

Keywords: 生物薬品, バイオ医薬品, 日本薬局方

原園景, 栗林亮祐*, 高久明美, 橋井則貴, 川崎ナナ: 平成23年度日本薬局方の試験法等に関する研究 研究報告「ペプチドマップ法の国際調和に関する研究」.
医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2014;45

(10):848-58.

Peptide mapping is an analytical technique used for protein identification and characterization. It can provide the information on the primary structure and modifications by analyzing a set of peptides resulting from selective cleavage of the protein. The harmonized text of peptide mapping was described as general information in Supplement II to the Japanese Pharmacopoeia 14 edition in 2005. Due to advances in analytical technology, revision is in progress with USP as coordinating Pharmacopoeia. In this study, intended use, system suitability and acceptance criteria were discussed. It is important to define the objective of peptide map in an overall quality control strategy.

Keywords: Peptide mapping, international harmonization, system suitability

* 医薬品医療機器総合機構

川崎ナナ, 原園景, 石井明子, 橋井則貴: 平成24年度日本薬局方の試験法等に関する研究 研究報告「抗体医薬品の医薬品各条における試験方法の設定に関する研究」.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2014;45(10):868-73.

抗体医薬品開発及び使用状況等を踏まえて, 日局各条で記載すべき抗体医薬品の品質試験項目等を考察した.

Keywords: 日本薬局方, 抗体医薬品, 規格及び試験方法

Dufield D^{*1}, Neubert H^{*1}, Garofolo F^{*2}, Kirkovsky L^{*1}, Stevenson L^{*3}, Dumont I^{*2}, Kaur S^{*4}, Xu K^{*4}, Alley SC^{*5}, Szapacs M^{*6}, Arnold M^{*7}, Bansal S^{*8}, Haidar S^{*9}, Welink J^{*10}, Le Blaye O^{*11}, Wakelin-Smith J^{*12}, Whale E^{*12}, Ishii-Watabe A, Bustard M^{*13}, Katori N, Amaravadi L^{*3}, Aubry AF^{*7}, Beaver C^{*14}, Bergeron A^{*2}, Cai XY^{*15}, Cojocaru L^{*16}, DeSilva B^{*7}, Duggan J^{*17}, Fluhler E^{*1}, Gorovits B^{*1}, Gupta S^{*18}, Hayes R^{*19}, Ho S^{*20}, Ingelse B^{*15}, King L^{*1}, Lévesque A^{*14}, Lowes S^{*21}, Ma M^{*22}, Musuku A^{*23}, Myler H^{*7}, Olah T^{*7}, Patel S^{*24}, Rose M^{*22}, Schultz G^{*21}, Smeraglia J^{*25}, Swanson S^{*22}, Torri A^{*26}, Vazvaei F^{*8}, Wilson A^{*27}, Woolf E^{*15}, Xue L^{*1}, Yang TY^{*24}. 2014 White Paper on recent issues in bioanalysis: a full immersion in bioanalysis (Part 2 - hybrid LBA/LCMS, ELN & regulatory agencies' input).
Bioanalysis 2014;6(23):3237-49.

The 2014 8th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (8th WRIB), a 5-day full immersion in the evolving field of bioanalysis, took place in Universal City, California, USA. Close to 500 professionals from pharmaceutical and biopharmaceutical companies, contract research organizations and regulatory agencies worldwide convened to share, review, discuss and agree on approaches to address current issues of interest in bioanalysis. The topics covered included both small and large molecules, and involved LCMS, hybrid LBA/LCMS, LBA approaches and immunogenicity. From the prolific discussions held during the workshop, specific recommendations are presented in this 2014 White Paper. As with the previous years' editions, this paper acts as a practical tool to help the bioanalytical community continue advances in scientific excellence, improved quality and better regulatory compliance. This publication (Part 2) covers the recommendations for Hybrid LBA/LCMS, Electronic Laboratory Notebook and Regulatory Agencies' Input. Keywords: bioanalysis, validation, hybrid LBA/LCMS

-
- *¹ Pfizer
 - *² Algorithme Pharma
 - *³ Biogen Idec
 - *⁴ Genentech
 - *⁵ Seattle Genetics
 - *⁶ GlaxoSmithKline
 - *⁷ Bristol-Myers Squibb
 - *⁸ Roche
 - *⁹ FDA
 - *¹⁰ Dutch MEB
 - *¹¹ France ANSM
 - *¹² MHRA
 - *¹³ Health Canada
 - *¹⁴ inVentiv Health Clinical
 - *¹⁵ Merck
 - *¹⁶ Tandem Labs
 - *¹⁷ Boehringer-Ingelheim
 - *¹⁸ Allergan
 - *¹⁹ MPI Research
 - *²⁰ Sanofi
 - *²¹ Quintiles
 - *²² Amgen
 - *²³ Pharmascience
 - *²⁴ Janssen
 - *²⁵ UCB Pharma

*²⁶ Regeneron Pharmaceuticals

*²⁷ AstraZeneca

Stevenson L^{*1}, Amaravadi L^{*1}, Myler H^{*2}, Salazar-Fontana L^{*3}, Gorovits B^{*4}, Kirshner S^{*3}, Xue L^{*4}, Garofolo F^{*5}, Alley SC^{*6}, Thway T^{*7}, Joyce A^{*4}, Bansal S^{*8}, Beaver C^{*9}, Bergeron A^{*5}, Cai XY^{*10}, Cojocaru L^{*11}, DeSilva B^{*2}, Dumont I^{*5}, Fluhler E^{*4}, Fraser S^{*4}, Gouty D^{*12}, Gupta S^{*13}, Haidar S^{*3}, Hayes R^{*14}, Ingelse B^{*10}, Ishii-Watabe A, Kaur S^{*15}, King L^{*4}, Laterza O^{*10}, Leung S^{*4}, Lévesque A^{*9}, Ma M^{*7}, Petit-Frere C^{*8}, Pillutla R^{*2}, Rose M^{*7}, Schultz G^{*16}, Smeraglia J^{*17}, Swanson S^{*7}, Torri A^{*18}, Vazvaei F^{*8}, Wakelin-Smith J^{*19}, Wilson A^{*20}, Woolf E^{*10}, Yang TY^{*21}: 2014 White Paper on recent issues in bioanalysis: a full immersion in bioanalysis (Part 3 - LBA and immunogenicity).

Bioanalysis 2014;6(24):3355-68.

The 2014 8th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (8th WRIB), a 5-day full immersion in the evolving field of bioanalysis, took place in Universal City, California, USA. Close to 500 professionals from pharmaceutical and biopharmaceutical companies, contract research organizations and regulatory agencies worldwide convened to share, review, discuss and agree on approaches to address current issues of interest in bioanalysis. The topics covered included both small and large molecules, and involved LCMS, hybrid LBA/LCMS, LBA approaches and immunogenicity. From the prolific discussions held during the workshop, specific recommendations are presented in this 2014 White Paper. As with the previous years' editions, this paper acts as a practical tool to help the bioanalytical community continue advances in scientific excellence, improved quality and better regulatory compliance. This publication (Part 3) covers the recommendations for Large molecules bioanalysis using LBA and Immunogenicity.

Keywords: bioanalysis, ligand binding assay, immunogenicity

-
- *¹ Biogen Idec
 - *² Bristol-Myers Squibb
 - *³ FDA
 - *⁴ Pfizer
 - *⁵ Algorithme Pharma
 - *⁶ Seattle Genetics

- *⁷ Amgen
- *⁸ Roche
- *⁹ inVentiv Health Clinical
- *¹⁰ Merck
- *¹¹ Tandem Labs
- *¹² Intertek
- *¹³ Allergan
- *¹⁴ MPI Research
- *¹⁵ Genentech
- *¹⁶ Quintiles
- *¹⁷ UCB Pharma
- *¹⁸ Regeneron Pharmaceuticals
- *¹⁹ MHRA
- *²⁰ AstraZeneca
- *²¹ Janssen

原園景, 石井明子, 川崎ナナ: 日本薬局方収載に向けて 糖鎖試験法の解説.

Pharm Tech Japan 2015;31(1):81-92.

糖タンパク質に結合している糖鎖の構造は、複雑で多様性が高く、不均一性を示す。糖鎖の役割について多くの研究がなされ、生物活性や抗原性などバイオ医薬品の有効性及び安全性に影響を及ぼしうることが明らかにされてきた。バイオ医薬品の糖鎖プロファイルは、細胞株、培養条件の違いなど様々な要因により変動する。そこで、特性解析にて徹底的に糖鎖修飾の分析を行い、薬理試験、薬物動態試験の結果と合わせたリスク評価に基づき、適切な品質確保のための方策を設定する。この方策には、適切な工程パラメータの設定、工程内管理試験などの工程管理及び／または規格及び試験方法が含まれる。また、糖鎖分析は、製法変更やバイオ後続品の開発においても同等性／同質性評価の一環として重要である。糖鎖は非常に親水性が高く、物理的性質が類似していること、異性体が存在すること、また、検出に有用な官能基がないことから、糖鎖分析は難しかったが、近年の分析技術の進歩及び糖鎖生物学の進展により、有用な糖鎖分析方法並びに糖鎖分析の方針及びその管理手法の考え方がまとまってきた。現在、第十七改正日本薬局方に向けて、一般試験法、糖鎖試験法及び参考情報、単糖分析及びオリゴ糖分析／糖鎖プロファイル法の収載が検討されているので、ここで、糖鎖試験法について解説をする。

Keywords: 日本薬局方, 糖鎖試験法, 糖タンパク質

花尻(木倉)瑠理: 海外の脱法ドラッグ事情と日本における流通実態.

警察学論集 2014;67:129-48.

国立衛研における脱法ドラッグ流通調査結果をもと

に、日本における脱法ドラッグの流通実態について論じると共に、日本、英国を中心とした欧州、米国、豪州等における脱法ドラッグ問題に対する各国の取り組み状況を解説した。また、国立衛研における脱法ドラッグデータベースの構築・公開、さらに、脱法ドラッグに関する国立衛研と国連UNODCやEUのEMCDDA等海外諸機関との協力体制について解説した。

Keywords: New psychoactive substances, law enforcement, designated substances

花尻(木倉)瑠理: 危険ドラッグの規制と流通実態について.

薬剤学 2015;75:121-7.

近年、麻薬や覚せい剤、大麻などの代用として、危険ドラッグと呼ばれる様々な化学物質や植物が法律の規制枠を逃れて販売、乱用されている。(従来、いわゆる「脱法ドラッグ」、「違法ドラッグ」と呼ばれていたが、平成26年7月に、警察庁及び厚生労働省が、危険性の高い薬物であることが理解できるような「脱法ドラッグ」に代わる用語を公募した結果、「危険ドラッグ」が選定された。本稿では、以下、「危険ドラッグ」を使用する。)危険ドラッグとは、一般に、麻薬及び向精神薬取締法上の「麻薬」または「向精神薬」等として規制されていないが、それらと類似の有害性を有することが疑われる物質であり、もっぱら人の乱用に供することを目的として製造、販売等されるものを示す。平成23年度頃から急速に危険ドラッグの流通及び健康被害が拡大し、それに対応して様々な規制及び取締りが行われてきた。本稿では、指定薬物指定による規制と危険ドラッグ流通実態の変化について論じると共に、これら化合物の海外における規制状況と情報共有化についても簡単に解説した。

Keywords: New psychoactive substances, designated substances, drug monitoring

井上貴雄: 核酸医薬品開発の動向.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2014;45:288-98.

アンチセンス, siRNA, アプタマーに代表される核酸医薬品について、基本的性質と開発動向について概説した。

Keywords: 核酸医薬品, 修飾型核酸

井上貴雄: 核酸医薬品開発の現状.

PHARM STAGE 2014;14:1-3.

これまでに承認されている核酸医薬品、および現在開発段階にある核酸医薬品について概説した。

Keywords: 核酸医薬品, アンチセンス

村岡ひとみ, 佐藤陽治: 再生医療・細胞治療の規制動向とレギュラトリーサイエンス.

日本DDS学会誌 2014;29:207-16.

平成25年に定められた新たな再生医療等の規制について概説するとともに, 再生医療等の実用化における科学的課題について, レギュラトリーサイエンスの点から解説した.

Keywords: 再生医療, 規制, レギュラトリーサイエンス

中島啓行*, 佐藤陽治: 薬事法改正と再生医療等安全性確保法を踏まえた再生医療/細胞治療の開発.

PHARM STAGE 2014;14:1-5.

迅速かつ安全な再生医療の実現に向けた新しい法的枠組みと, それを踏まえた再生医療/細胞治療(再生医療等)の開発について概説した.

Keywords: 再生医療促進法, 医薬品医療機器等法, 再生医療等安全性確保法

* (公財)先端医療振興財団

佐藤陽治: ヒト多能性幹細胞加工製品に残存する未分化多能性幹細胞の高感度検出法の開発.

再生医療 2014;13:432-6.

ヒト多能性幹細胞由来移植細胞の品質・安全性を確保する上で重要な, 未分化細胞の残存の評価方法に関し, ヒトiPS細胞由来網膜色素上皮細胞での例を中心に我々のこれまでの経験を紹介した.

Keywords: iPS細胞, 再生医療, 造腫瘍性

三浦巧, 佐藤陽治: 再生医療・細胞治療に使用する細胞加工物の品質・安全性評価の原則と造腫瘍性の考え方.

谷本学校毒性質問箱 2014;16:1-10.

ヒト細胞加工物の規制の原則とされる「リスクベースアプローチ」の考え方について概説するとともに, 造腫瘍性評価の現状と課題について概説した.

Keywords: 細胞加工物, 品質・安全性評価, 造腫瘍性

澤田留美: 再生医療等製品とバイオマテリアル, そして評価指標.

バイオマテリアル-生体材料- 2015;33:7-8.

平成26年11月に施行された改正薬事法において新たに定義された「再生医療等製品」とバイオマテリアルの関係について述べるとともに, 様々な再生医療等製品の承認審査における品質や安全性評価等に関わる7つの評価指標について紹介した.

Keywords: 再生医療等製品, バイオマテリアル, 評価

指標

奥平桂一郎: トランスポーター ABCA1と相互作用タンパク質によるHDL産生制御機構.

膜 2014;39:74-9.

ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) mediates the active transfer of excess cholesterol from cells to extracellular apolipoproteins, primarily apolipoprotein A-I (apoA-I) to form nascent HDL particles. The physiological importance of this process is demonstrated in patients or in animal models, which is characterized by a near absence of HDL caused by loss-of-function mutations in ABCA1. The activity of ABCA1 is highly regulated both at the transcriptional level and at the post-translational level. We have shown that a complex network of protein-protein interactions mediates the post-translational regulation of ABCA1. Here we describe our studies addressing the functional significance of PDZ proteins interacting with ABCA1 on the activity of cholesterol efflux and ABCA1 regulation.

Keywords: ABCA1, HDL, β 1-syntrophin

内田恵理子, 古田美玲, 菊池裕, 窪崎敦隆, 遊佐精一, 宮原美知子, 佐々木裕子^{*1}, 小原有弘^{*2}, 大谷梓^{*2}, 松山晃文^{*3}, 大倉華雪^{*3}, 山口照英: 日本薬局方参考情報収載マイコプラズマ否定試験のPCR法改正のための共同研究.

日本マイコプラズマ学会雑誌 2014;41:43-4.

日本薬局方収載マイコプラズマ否定試験のPCR法改正のための共同研究を実施し, 改正案作成に向けた提言をまとめたこと, この提言を基にマイコプラズマ否定試験の17局改正案が作成され公表されたことを紹介した.

Keywords: マイコプラズマ, 日本薬局方, NAT

*¹ 国立感染症研究所

*² 医薬基盤研究所

*³ 医薬基盤研究所 (旧所属: 先端医療振興財団)

新見伸吾: バイオ医薬品の凝集体の免疫原性予測方法と免疫原性.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2014;45(6):471-7.

凝集体が免疫原性に及ぼす影響について, 抗原提示細胞及びT細胞を用いたアッセイ, トランスジェニックモデル動物等を用いた最近の知見及び臨床における免疫原性と凝集体の関連を示唆する知見について概説した.

Keywords: バイオ医薬品, 凝集体, 免疫原性

岡野清*¹, 川俣治*², 左海順*³, 菅原敬信*⁴, 殿守俊介*⁵, 新見伸吾, 藤元江里*⁶: ウイルス迷入の安全性評価.

Pharm Tech Japan 2014;30:57-63.

バイオ医薬品においてウイルス迷入が判明した場合の安全性の評価手法について, 経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチンへのPorcine circovirusの迷入事例における製造業者及び規制当局の対応等の調査を通して検討した.

Keywords: バイオ医薬品, ウイルス迷入, 安全性評価

*¹ (株)東レリサーチセンター

*² (株)SRL

*³ 大日本住友製薬 (株)

*⁴ (一財)化学及血清療法研究所

*⁵ 日本チャールズリバー (株)

*⁶ エルエスジー (株)

中岡竜介, 靄島由二, 新見伸吾: 医療機器・材料の国際標準化動向.

バイオマテリアル-生体材料- 2015;33:56-63.

近年, グローバル化に伴う経済活動の国際的な障壁低下が進んでいるため, 様々な分野において国際標準と整合性の取れない製品は世界市場に受け入れられなくなってきている. 各国において規制対象である医療機器においてもその傾向は見られており, 企業のみならず規制当局も国際標準を作成するISO, IECの活動を無視することは出来なくなっている. ここでは, 筆者らが関わっている医療機器・材料に関連した国際標準化の現状を述べるとともに, 重要と考えられる国際標準を紹介した.

Keywords: 医療機器, 国際標準化, 規制

伊佐間和郎: ナノマテリアルのin vitro安全性評価のための基礎研究-金属酸化物ナノ粒子に対する細胞応答-.

薬学雑誌 2014;134:731-5.

Although nanomaterials are already being used for various applications in the industry, the safety of nanomaterials has not yet been sufficiently elucidated. An in vitro cellular toxicological study using well-characterized nanomaterials is conducted for the evaluation of the biological effects of nanomaterials. In this study, the effects of copper oxide nanoparticles on the global gene expression of human lung epithelial A549 cells were analyzed, and the molecular responses

of A549 cells to the toxicity of the copper oxide (CuO) nanoparticles were inferred. Furthermore, the cytotoxic effects of silicon dioxide (SiO₂) nanoparticles and titanium dioxide (TiO₂) nanoparticles coexisting with some metal salts in Chinese hamster lung fibroblast V79 cells were also examined, and SiO₂ nanoparticles increased the cytotoxicity of some of the coexisting metal salts as a result. Finally, the importance of in vitro studies in the safety evaluation of nanomaterials was discussed.

Keywords: cytotoxicity, metal oxide nanoparticle, molecular response

河上強志, 伊佐間和郎, 五十嵐良明: イソチアゾリノン系防腐剤による接触皮膚炎-家庭用品に起因する症例を中心として.

J Environ Dermatol Cutan Allergol. 2014;8:147-61.

イソチアゾリノン系防腐剤は皮膚感作性を有し, 多くの接触皮膚炎症例の原因物質として報告されている. 本稿では, 国内外の家庭用品中のイソチアゾリノン系防腐剤による職業性および非職業性接触皮膚炎の症例をまとめ, その傾向等について考察した. 2-Methyl-4-isothiazolin-3-one (MI)および5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one (CMI)では, 化粧品や塗料, 接着剤およびトイレタリー製品など多種多様な家庭用品による接触皮膚炎の症例が報告されていた. 2-n-octyl-4-isothiazolin-3-one (OIT)では, 塗料, 冷却ジェルおよび冷感タオル等による接触皮膚炎の症例が報告されていた. これらの接触皮膚炎の症例では, 製品からの経皮曝露で生じるものと, 空気中に放散したことにより曝露され生じるもの (airborne contact dermatitis) との2種類が存在した. Airborne contact dermatitisを生じた患者では, 皮膚症状のみならず, 目の充血, 鼻炎, 咳等の諸症状を併発する症例もあった. 今後, わが国でイソチアゾリノン系防腐剤を含む家庭用品の使用が増加すると, 接触皮膚炎の発症が増加する可能性がある.

Keywords: イソチアゾリノン系防腐剤, 接触皮膚炎, 家庭用品

鍋師裕美: 食品中の放射性セシウムに関する研究.

食品衛生学雑誌 2014;55(5):J-149-55.

平成23年3月の東京電力福島第一原子力発電所事故により, 放射性物質による食品汚染が発生する事態となった. これを受けて, 事故直後に暫定規制値が定められ, 食品衛生法第6条に対応した措置が講じられた. 平成24年4月1日にはより一層の安全・安心の観点から新基準値が施行され, 現在は食品衛生法第11条に基づく検査が実

施されている。そのため基準値超過した食品が流通することは稀と考えられるが、食品中の放射性物質検査の効果や基準値未満の濃度の放射性物質に対する不安を持つ消費者も多く、実際の放射性物質摂取量にも大きな関心が寄せられている。この現状を踏まえると、生産段階における食品の放射性物質検査の効果を検証することや、食品をより安全に摂取するために消費者側が実行可能な方法に関する情報を提供すること、さらに食事試料由来の内部被ばく線量に関する情報を提供することが、国民の食に対する安心獲得のために重要であると考えられる。そこで、我々は、流通食品中の出荷前検査効果の検証や調理による食品中の放射性セシウム除去に関する検討、食事試料による放射性セシウムの年間預託実効線量の推定を実施している。本総説ではその成果の概要を報告する。

Keywords: 放射性セシウム, 流通食品検査, 預託実効線量推定

手島玲子: 経皮感作のメカニズムと食物惹起のクロストーク。

日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会雑誌 2014;8(4):249-54.

本総説では、まず加水分解コムギ (Hydrolyzed wheat protein, HWP) を含む医薬部外品 (茶のしずく石鹸) 使用者による食物依存性運動誘発性アレルギー等の全身性アレルギーの発症の事例をふまえて、加水分解コムギによる経皮感作のメカニズム、小麦の製造工程の違いによって生じる物性の変化、またアレルギー反応の惹起性について概説した。次いで、他の食物タンパク質成分の経皮感作並びに同じ食物タンパク質成分を食した時の惹起反応とのクロストークについても動物実験と疫学的報告の両面から概説を行った。

Keywords: hydrolyzed wheat protein, epicutaneous sensitization, food allergy

松田りえ子: 「食品衛生検査指針 理化学編」の発刊と概要。

食品衛生研究 2015;65(3):7-11.

「食品衛生検査指針 理化学編」に全面的な改訂を行った後、2015年版が発行されたので、その内容及び主要な改正点を概説した。

Keywords: 食品検査, 理化学分析法

穂山浩, 杉本直樹: コチニール色素・カルミン摂取が起因する食物アレルギーについて。

ファルマシア 2014;50:522-7.

平成24年5月11日に消費者庁から「コチニール色素に

関する注意喚起」として、コチニール色素が添加された食品を摂取したとき、急性アレルギー (アナフィラキシー) を引き起こした症例研究情報の提供が報告された。アナフィラキシーを発症した場合、蕁麻疹、血管性の浮腫、呼吸困難などが同時に起こり重篤な症状となる場合もあるため注意を必要とされる。コチニール色素は、赤色の着色を目的として食品添加物だけでなく、医薬品添加物、医薬部外品や化粧品など様々な用途で使用されている。本稿では、レギュラトリーサイエンスの観点から我が国と諸外国の規格を元に、コチニール色素、また、そのアルミニウム結合物 (レーキ) であるカルミンがどのような色素であるか、また、最近の知見を交えながら、アレルギーの実態及び原因解明について解説した。

Keywords: コチニール, カルミン, アレルギー

穂山浩, 海老澤元宏*: 低分子化合物の食物アレルギー。日本小児アレルギー学会誌 2014;28:25-30.

コチニール色素とはサボテンに寄生するカイガラムシ科エンジムシの雌の乾燥虫体を、水あるいはエタノールで抽出して得られる天然の赤色色素である。また、コチニール色素の主色素成分であるカルミン酸のアルミニウム結合物やアルミニウム・カルシウム結合物等による不溶化したものをカルミンという。コチニール色素・カルミンが使われている食品による症例が報告されている。エリスリトールは、ブドウ糖を原料とし酵母によって発酵させる事により作られる四炭酸の糖アルコールである。全国調査から甘味料等による即時型アレルギーと確定したケースがこれまで15例あることが報告され、そのうち8例がエリスリトールであった。上記低分子化合物のアレルギーに関して最近の知見を含めて概説する。

Keywords: エリスリトール, コチニール色素, 食物アレルギー

* 国立病院機構相模原病院

穂山浩, 大月典子: 食物アレルギーの特徴。

日本医師会雑誌 2014;143:519-23.

食物アレルギーを起こす食品の頻度順は、2011年の全国調査をまとめた厚生労働省科学研究報告によると、卵 (鶏卵) (39%), 牛乳・乳製品 (22%), 小麦 (12%), 落花生 (5%), いくら (4%), えび (3%), そば (2%), キウイフルーツ (1%) となっている。上位3品目は三大アレルギー原因食品 (卵, 牛乳, 小麦) と呼ばれ、全体の60%以上をしめている。この現象は過去10年以上変わらない。現在、これらの上位品目を含む7品目 (卵, 牛乳, 小麦, そば, 落花生, えび, かに) については省令で特定原材料と定められ、アレルギー危害回避の目的で、全

での流通段階での表示が義務付けられている。また、特定原材料に準ずる20品目（あわび、いか、いくら、オレンジ、カシューナッツ、牛肉、くるみ、ごま、さけ、さば、大豆、キウイフルーツ、鶏肉、バナナ、豚肉、まつたけ、もも、やまいも、りんご、ゼラチン）（カシューナッツとごまに関しては2013年9月に追加された。）については当該食品を原材料として含む旨を可能な限り表示するよう努めることとしている。

食物アレルギーを誘発する物質（アレルゲン）は、ほとんどが食物中に含まれる糖タンパク質である。アレルギー患者の50%以上がアレルゲンに対して特異的なIgE抗体を有している。本稿では、特定原材料や表示推奨品目における主要なアレルゲンとその特徴について紹介する。

Keywords: 食物アレルゲン, アナフィラキシー, 特定原材料

穂山浩: ifa JAPAN 2014 食の安全・科学フォーラム 第13回セミナー & 国際シンポジウム,

ILSI JAPAN 2014;119:25-33.

食品流通においてもグローバル化の波が急速に進んでおり、現内閣の日本再興戦略の3本目の矢として成長戦略が進められている。農林水産物・食品輸出額を、現在の4,500億円から2020年までに1兆円にする目標が設定されている。このような海外への経済成長を推し進めるときには、食の安全性の確保に最も留意すべきであり、国際的な規格基準、あるいは各国の規格基準について知識を深めることが重要であると考えられる。

日本食品微生物学会, 日本食品衛生学会, 日本食品化学学会が合同で主催者となり, その年の食品安全にまつわる話題に関して専門家の先生方をお招きして意見交換することを目的として, 合同シンポジウムを毎年開催している。今年は“Global Harmonization of Food & Food Additives”をテーマとし, ILSI Japan, 日本食品添加物協会, 駐日欧州連合代表部, 日本香料工業会, 日本食品衛生協会, 食品化学新聞社と共催し, 食品及び食品添加物の国際整合性の動向について国際シンポジウムを開催した。約160名もの参加があり, 第一線の国際的研究者から, 最新の動向の紹介とこれから取り組むべき課題についての講演と, それに続く質疑応答が行われた。

Keywords: 食品, 食品添加物, 国際整合性

児玉浩子^{*1}, 海老澤元宏^{*2}, 穂山浩, 高松伸枝^{*3}, 弓倉整^{*4}: 小児から成人までの食物アレルギーの現状と問題点。

日本医師会雑誌 2014;143:489-502.

近年, 食物アレルギーが社会的にも大きな問題になっ

ている。特に2012年12月に東京都調布市の小学校で食物アレルギーの児童がアナフィラキシーショックで亡くなったという事件以降, 保護者の方の不安は大きくなっているためにも, 食物アレルギーへの対応整備が喫緊の課題と思われる。実地医家, 学校医・園医の先生方に食物アレルギーについて知っておくべきこと, 診療のポイント, 患者・保護者の方への対応などについて座談会を行った。

Keywords: 食物アレルギー, 学校医, アナフィラキシーショック

^{*1} 平成帝京大学

^{*2} 相模原病院臨床研究センター

^{*3} 別府大学

^{*4} 弓倉医院

原田晋^{*1}, 穂山浩, 杉本直樹, 山川有子^{*2}: コチニールによるアナフィラキシー,

皮膚臨床 2014;56:1896-902.

フランス製菓子赤色マカロン摂取後にアナフィラキシー症状を発症した49歳, 33歳女性症例を経験した。2症例共にプリックテストでフランス製赤色マカロン自体およびコチニール色素で陽性反応を認め, コチニール色素によるアレルギーと診断した。コチニール色素誘発アレルギーに関しては, 1) コチニールの主成分であるカルミン酸自体が原因抗原である, 2) コチニール中に含まれる虫体遺残不純蛋白が原因抗原である, との2つの説が存在しているが, 自験例では2例共にimmunoblotで後者の原因抗原であると考えられている高分子量領域に陽性バンドを検出し, 不純蛋白を原因抗原と考えた。さらに, 2症例共に過去に外国製口紅使用後に局所の痒みが生じた既往があり, コチニールの経粘膜感作をきたした可能性を疑った。

Keywords: コチニール, カルミン, アレルギー

^{*1} はらだ皮膚科クリニック

^{*2} 山川皮ふ科

久保田浩樹, 佐藤恭子, 穂山浩: 食品の殺菌処理により生成する副生成物について,

FFIジャーナル 2014;219:248-56.

塩素系殺菌料は野菜, 果物及び, その他の生鮮食品の殺菌料として使われており, 微生物学的危害防止に重要な役割を果たしている。また, 塩素は水道水の消毒にも広く使われており, 水中に含まれる有機化合物と反応し, トリハロメタン (THM) を生成することが知られている。トリハロメタンは一般に, クロロホルム, プロモジクロ

ロメタン, ジブロモクロロメタン及びブロモホルムから構成される化合物である。水道水ではトリハロメタンによるヒトへの健康影響を考慮し, 世界各国において規制がとられている。食品や飲料においても塩素殺菌処理により副次的化合物が生成する懸念があり, THMやその他の消毒副生成物について調査が必要となっている。そこで, 国内で認可されている塩素系殺菌料について紹介した後, 塩素系殺菌料により生成する消毒副生成物に関するリスクアナリシスの現状について解説した。さらに, JECFAによる, 塩素殺菌処理による食品のリスクベネフィット解析の評価について解説した。

Keywords: 塩素系殺菌料, 副生成物, リスクアナリシス

大槻崇: qHNMRの食品添加物分析への応用。
化学と生物 2014;52:622-6.

qHNMRは, その測定原理から, 1つの認証標準物質を利用することで様々な測定対象化合物の国家標準へとつながる定量値を得ることができ, 定量値の信頼性の向上に大きく貢献できる。著者はqHNMRの食品添加物分析への応用として, 加工食品中のソルビン酸分析における本法の有用性を紹介した。

Keywords: qHNMR, ソルビン酸, 加工食品

河村葉子: FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会 (JECFA)。

ILSI JAPAN 2014;119:3-9.

FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会 (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, JECFA) は, FAO (国連食糧農業機関) とWHO (世界保健機関) が合同で運営する科学的な専門家委員会である。食品添加物, 残留動物薬などの安全性評価や食品汚染物のリスク評価を行うとともに, 食品添加物の規格や試験法, 残留動物薬の最大残留基準値 (MRL) 案の策定なども行う。コーデックス委員会とは独立した組織であり, 委員は個人の資格で参加する。これまでに2500品目以上の食品添加物 (香料物質を含む), 約40品目の汚染物や天然毒, 約90品目の残留動物薬について評価を行った。また, リスク評価の最新の考え方と毒性や関連科学の進歩を採り入れながら, 食品中の化学物質の安全性及びリスク評価法を発展させてきた。一般の食品添加物, 香料物質, 乳児用添加物の安全性評価, 添加物規格, 並びに食品汚染物のリスク評価の概要を紹介する。JECFAの情報はすべてFAOまたはWHOのホームページに掲載されている。

Keywords: JECFA, food additives, Codex

五十君静信, 寺嶋淳, 朝倉宏, 渡辺麻衣子, 長嶋等*¹,

鈴木敏之*², 長谷川朗生*³: UJNR有毒微生物専門部会第48回日米合同部会。

食品衛生研究 2014;64:7-24.

平成26年1月に東京と静岡で開催されたUJNR有毒微生物専門部会第48回日米合同部会の報告を行った。厚生労働省で行われたビジネスミーティング, 国立医薬品食品衛生研究所で開催された科学者会議の内容と, 静岡市を中心に行われたスタディツアーについての概要をまとめ報告した。

Keywords: 有毒微生物, 日米会議, 研究者交流

*¹ (独) 農業・食品産業技術総合研究機構 食品総合研究所

*² 水産総合研究センター 中央水産研

*³ 厚生労働省 医薬食品局

五十君静信: コーデックスのガイドラインに基づく生食用食肉の微生物規準。

月刊フードケミカル 2014;7:26-32.

2011年10月に施行された生食用牛肉の微生物基準は, 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微生物基準に関するガイドラインに取り上げられた数的指標 (Metrics) の考え方に基づいて検討された国内で初めての微生物基準である。今後の食品における微生物基準は, 同様な方向性で策定されることになるとと思われる。生食用牛肉の微生物基準の特徴は, 科学的根拠のあるリスク評価により導き出された病原微生物の制御すべき菌数を確定させることにより, ハザードの制御目標を数値として明確としていること, そしてその値は対象微生物について公衆衛生上適切と思われる制御目標との関連性を持っていることなどについて解説した。

Keywords: コーデックス, 微生物基準, 生食用食肉

上間匡, 野田衛: 食事・食品管理の具体的手法-患者・スタッフ・委託業者への啓発。

感染対策ICTジャーナル 2014;9:320-7.

病院スタッフ等医療関係者へ対するノロウイルス予防対策について解説した。

Keywords: ノロウイルス, 医療関係者, 予防

野田衛: ノロウイルス対策-予防と汚染時の対処法-。
月刊「食と健康」 2014;10:8-19.

食品取扱者に対する, ノロウイルス流行時期直前の予防方法について解説した。

Keywords: ノロウイルス, 食品取扱者, 予防

野田衛：ノロウイルス食中毒対策－調理従事者からの食品汚染はなぜ起こるのか？－.

月刊「食と健康」2014;4:8-20.

調理従事者からのノロウイルス汚染について事例解説を交えた解説と予防対策について論じた。

Keywords：ノロウイルス，調理従事者，予防

Terajima J, Iyoda S*, Ohnishi M*, Watanabe H*: Shiga Toxin (Verotoxin) -Producing *Escherichia coli* in Japan.

Microbiol Spectrum. 2015;2:EHEC-0011-2013.

Serogroup O157 predominates over other EHEC serogroups but isolation frequency of non-O157 EHEC has gone up slightly over the last few years. Non-O157 EHEC has recently caused outbreaks among which consumption of raw beef dish was the source for the infection and some fatal cases were included. Laboratory surveillance comprised of prefectural, municipal public health institutes and National Institutes of Infectious Diseases has contributed to finding not only multi-prefectural outbreaks but also sporadic cases that could have been missed to recognize it as an outbreak without aid of molecular subtyping of EHEC isolates. In this short overview, recent information on the surveillance of EHEC infections in Japan will be presented.

Keywords: EHEC, HUS, O157

* Department of Bacteriology, National Institute of Infectious Diseases

工藤由起子：腸炎ビブリオ食中毒はなぜ激減したのか。感染と消毒 2014;21:34-7.

日本での腸炎ビブリオ食中毒減少は、科学的根拠にもとづく行政の食中毒防止対策による魚介類の衛生的取り扱いの改善が大きく貢献したためであることが、多機関の長期間にわたる細菌学的・疫学的調査研究によって示された。しかし、現在も病原性腸炎ビブリオに汚染された魚介類が日本で流通していることも明らかになり、今後も継続して食品業界や行政などが衛生管理に努めることが腸炎ビブリオ食中毒の減少の維持に必要とされている。ここでは、研究結果を含めて解説した。

Keywords：腸炎ビブリオ食中毒，食中毒防止対策，減少

Hara-Kudo Y, Kumagai S*: Impact of seafood regulations for *Vibrio parahaemolyticus* infection and verification by analyses of seafood contamination and

infection.

Epidemiology and Infection 2014;142:2237-47.

Consumption of seafood contaminated with *Vibrio parahaemolyticus* causes foodborne infections, which are on the rise owing to increased consumption of raw seafood in Asia, Europe, North America, and other regions. *V. parahaemolyticus* infections have been common in Japan since the 1960s. Following an epidemic since 1997, the Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare instituted regulations for seafood in 1999, which appear to be reducing *V. parahaemolyticus* infections. In this review, we describe the scientific findings for these regulations. Analyses of the *V. parahaemolyticus* serotypes and isolate characteristics in samples from infected patients and contaminated seafood are discussed. In addition, based on the results of a survey, we show that new food safety regulations have led to improvements in food hygiene at many seafood retail shops, food service facilities, and restaurants. This example from Japan could be of immense help to control foodborne infections in other countries.

Keywords: *Vibrio parahaemolyticus*, seafood, regulation

* Food Safety Commission

工藤由起子：食品の腸管出血性大腸菌検査法の改正 主要6血清群に対応した検査法。

食品衛生研究 2015;65:13-20.

近年、O157に加えてO157以外の腸管出血性大腸菌の血清群について食品での検査法が諸外国で確立され、検査が実施されている。米国ではO26, O45, O103, O111, O121, O145およびO157の7血清群、欧州連合（EU）ではO26, O103, O111, O145およびO157の5血清群を対象としている。日本においては、平成9年に血清群O157を対象として始まり平成18年にはO26, 平成21年以降には輸入食品での汚染や国内の食中毒事例に対応してO103, O104, O111の検査法が通知された。平成24年にはO26, O111およびO157の3血清群の統一検査法が通知され、必要に応じて徐々に検査法が整えられていった。この度、より多くの血清群に対応するために、日本での主要6血清群（O26, O103, O111, O121, O145 およびO157）の食品での検査法が厚生労働省から通知（平成26年11月20日食安監発1120第1号）された。ここでは、この通知法の要点を解説した。

Keywords：腸管出血性大腸菌，主要6血清群，食品での検査法

渡辺麻衣子：カビ検査法 [1] カビ分離法。

日本防菌防黴学会誌 2014;42:489-93.

特定の対象について、カビによる汚染の防止および対策を講じるためには、検査対象試料を培養して汚染カビを定量的に評価する、または分離培養から単一菌のみからなるコロニーを分離して純培養株を得て、同定や性質検査といった定性的な評価を行わなくてはならない。カビ分離法として、湿室培養法、粒培養法、平板塗抹培養法、希釈平板法、拭き取り法、スタンプ法を挙げ、適用する場合と手順について解説する。さらに、分離培養に適した寒天培地、および分離培養の後に得られる純培養株の保存法についても紹介する。

Keywords：カビ汚染定量的評価、カビ汚染定性的評価、カビ保存法

五十君静信，寺嶋淳，朝倉宏，渡辺麻衣子，長嶋等^{*1}，鈴木敏之^{*2}，長谷川朗生^{*3}：UJNR有毒微生物専門部会第48回日米合同部会。

食品衛生研究 2014;64:7-24.

平成26年に行われたUJNR有毒微生物専門部会第48回日米合同部会について、日米合同会議、科学会議およびスタディーツアーの内容の紹介を記述した。科学会議は、ウイルスおよび魚介毒セッション、細菌セッション、メソッドバリデーションセッション、カビ毒セッションにわかれ、議論が行われた。

Keyword：UJNR有毒微生物専門部会

*¹ (独) 農業・食品産業技術総合研究機構 食品総合研究所

*² 水産総合研究センター 中央水産研

*³ 厚生労働省 医薬食品局

大西貴弘：講座 微生物制御に関わる基礎的な背景と最新の話題 新しい寄生虫食中毒とその制御にかかわる最新の話題。

日本防菌防黴学会誌 2014;42:625-30.

*Kudoa septempunctata*はミクソゾア門に属する粘液胞子の一種であり、ヒラメの筋肉に寄生する。近年、*K. septempunctata*が寄生するヒラメの生食を原因とする食中毒が多発している。この食中毒は潜伏期が2時間から非常に短く、一過性の下痢や嘔吐が特徴である。*K. septempunctata*が寄生するヒラメを生食すると、腸管で胞子から胞子原形質が放出される。胞子原形質は腸管上皮細胞層に侵入することによって、下痢を引き起こすと考えられている。冷凍処理することにより*K. septempunctata*は容易に失活するが、ヒラメの商品価値が低下するため、実際には使用できない。また、冷凍以

外に効果的な失活方法は開発されていない。そのため、現時点では養殖場における防除に*K. septempunctata*対策の重点が置かれている。今後、流通や加工段階における*K. septempunctata*失活方法が実用化されることが望まれる。

Keywords: Kudoa, Parasite, Food-borne disease

Sugita-konishi Y^{*1}, Sato H^{*2}, Ohnishi T: Novel foodborne disease associated with consumption of raw fish, olive flounder (*Paralichthys olivaceus*).

Food safety 2014;4:141-150.

An unidentified foodborne disease associated with the consumption of raw fresh fish was noticed from 1999 in the West of Japan. In 2010, a novel multivalvulid parasite, *Kudoa septempunctata* (Myxozoa: Myxosporea) was discovered as being the causative agent of this disease and the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (MHLW) named this disease "Kudoa food poisoning". *Kudoa septempunctata* is a myxosporean with 6-7 polar capsules and shell valves in a spore. The life-cycle of *K. septempunctata* has not been elucidated yet. However, it probably involves an alternative invertebrate host such as polychaetes without direct transmission between fish. An epidemiological study elucidated that the main symptoms of "Kudoa food poisoning" are transient vomiting, diarrhea, abdominal pain and vomiting due to gastrointestinal mucosal disruption, most of which could be recovered within 24 h. The threshold for the onset of symptoms is estimated at about 7.2×10^7 *K. septempunctata* spores per person based on an epidemiological calculation of a large-scale outbreak that occurred at Ehime prefecture. In a toxicological study, oral administration of 1×10^7 spore/g live *K. septempunctata* induced the acute accumulation of fluid in the gut of suckling mice and vomiting in house musk shrews (*Suncus murinus*). *K. septempunctata* decreased transepithelial resistance in a cultured human intestinal cell monolayer, resulting in a rapid increase of permeability. These pathogenic actions of viable *Kudoa* spores elicit symptoms in human patients. Regarding analytical methods, PCR amplification of species-specific genes and microscopic observation of characteristic spores are the best methods of choice for characterizing this parasite. To prevent the disease, heating at 95 °C for 10 min or freezing at -80 °C overnight is effective while a recent study demonstrated that liquid freezing

is a more practical method. Fundamentally, the biological study of *K. septempunctata* including its life-cycle, alternative and invertebrate hosts is necessary for eradicating them. Realistically, monitoring of domestic flounder in farm and imported one in the quarantine should be useful.

From the available literature, *K. septempunctata* appears to be a unique parasitic agent that induces foodborne diseases by invading the human intestinal mucosa but does not persist long enough in the tissue for further growth, eliciting a temporal increase in mucosal permeability. Further investigations are needed to elucidate the interactions between this myxosporean parasite and human tissue.

Keywords: Kudoa, Parasite, Food-borne disease

*¹ 麻布大学

*² 山口大学

飯島義雄*¹, 坂本裕美子*², 綿引正則*³, 大西貴弘, 五十君静信: 事例に学ぶ細菌学.

日本細菌学雑誌 2014;69:349-55.

感染症や食中毒研究の原点は、様々な事例の解析にある。事例を学ぶことで、発症メカニズムの解明や予防対策の確立などが期待できる。ここでは、最近世間を騒がせた1) 北海道での白菜浅漬による腸管出血性大腸菌 (*enterohemorrhagic Escherichia coli*, EHEC) O157食中毒事例, 2) 富山県を中心に発生したユッケによる EHEC O111/O157食中毒事例, 3) 西日本で多発したヒラメの喫食に伴う寄生虫性食中毒, 4) 鳥取県での真空パック食品によるポツリヌス食中毒事例およびこれらの事例から得られた知見を紹介する。

Keywords: Kudoa, EHEC, Food-borne disease

*¹ 神戸市環境保健研究所

*² 札幌市衛生研究所

*³ 富山県衛生研究所

出水庸介, 三澤隆史, 栗原正明: 短鎖ペプチドのヘリカル構造制御と機能化.

有機合成化学協会誌 2014;72:1336-47.

Helices in proteins play an important role in a variety of fields such as biology, medicinal chemistry, and organic chemistry. Therefore, stabilized helical peptides have been developed in recent years. As tools for peptide-helix stabilization, non-proteinogenic amino acids such as α,α -disubstituted α -amino acids, cyclic

β -amino acids, and cross-linked side chains are often utilized. Herein we report secondary structural control of short peptides using L-amino acids, D-amino acids, α , α -disubstituted α -amino acids, and cross-linked side chains. Furthermore, we applied the stabilized short helical peptides to the catalytic enantioselective epoxidation of α , β -unsaturated ketones, to the inhibitors of vitamin D receptor (VDR)-coactivator interaction, and to the efficient cell-penetrating molecules. Keywords: non-proteinogenic amino acid, peptide, functionalization

近藤一成, 中村公亮: 次世代遺伝子組換え技術を用いた作物の現状と問題点.

食品衛生学雑誌 2014;55:231-6.

本総説では、進歩著しい次世代組換え技術とそれを用いた作物について、2014年10月までに公開された各国の報告書や最新の科学論文をもとに整理し、技術の紹介、技術面や安全性の観点からの考慮すべき点、各国の規制状況、開発状況、検知の可能性についてまとめ、今後の動向について考察した。

Keywords: ゲノム編集, 組換え技術, 安全性

安達玲子: アレルギー物質を含む食品 (特定原材料) の検査方法にかかわる最近の動向.

月刊フードケミカル 2015;357:62-5.

平成26年3月に発出されたアレルギー物質を含む食品の改正通知検査法に関して、標準品規格の改正、追加された改良法評価ガイドライン、およびこのガイドラインに則った改良ELISAキットの性能評価結果について解説した。

Keywords: 特定原材料, ELISA法, 改良法

酒井信夫, 中村里香, 中村亮介, 安達玲子, 手島玲子: [解説] 加水分解コムギの経皮感作によるアレルギー化学と生物 2014;52:431-7.

本総説では、国立医薬品食品衛生研究所において継続的に行われている加水分解コムギの抗原解析及び安全性評価に関する研究として、①グルテンの加水分解によるネオエピトープの形成、②加水分解コムギを含まないコムギ製品の経口摂取によるアレルギー発症原因、③マウスを用いた経皮感作モデル実験系の構築、④加水分解コムギのプロファイル分析について、加水分解コムギが提示する感作性・惹起能について双方向の観点から概説した。

Keywords: 加水分解コムギ, 経皮感作, 脱アミド

酒井信夫, 安達玲子, 中村亮介, 菊地博之, 渡邊敬浩, 佐々木和実*¹, 西嶋桂子*¹, 安宅花子*¹, 福富友馬*², 最上(西巻)知子, 手島玲子: 抗原性を有する加水分解コムギの分子プロファイリング.

臨床免疫・アレルギー科 2014;62:492-5.

加水分解コムギは, 医薬部外品原料規格2006には「加水分解コムギ末」として記載され, 「本品は, コムギ *Triticum aestivum* Linné (Gramineae) の種子を加水分解して得られる水溶性成分の乾燥粉末である. 本品を定量するとき, 窒素 (N: 14.01) 8.0~18.0%を含む.」と定義され, 性状, 確認試験, 純度試験, 乾燥減量, 強熱残分, 定量法が規定されている. 加水分解コムギによるアレルギーの原因物質であるグルパール19Sは, 製造業者による品質管理上, 医薬部外品原料規格の各基準に適合していたが, 現在は市場に流通していない. 著者らは, 医薬部外品原料の安全性確保を目的とし, 分解条件の異なる酸加水分解コムギを調製し, それらの分子プロファイル及び経皮感受性を, 同じく酸加水分解処理により調製されたことの報告されているグルパール19Sと比較したので概説する.

Keywords: 加水分解コムギ, 分子プロファイル, 経皮感受性試験

*¹ 製品評価技術基盤機構

*² 国立病院機構相模原病院臨床研究センター

登田美桜: FAO/WHO合同食品規格計画 第8回汚染物質部会.

食品衛生研究 2014;64(10):17-33.

第8回コーデックス食品汚染物質部会における議論について, 議題ごとに概要及び決定事項を解説した. また, 我が国の食品安全行政にとって特に重要と考えられる議題については, 今後の課題についてまとめた.

Keywords: Codex committee, contaminants, food

畝山智香子, 登田美桜: 10年間の食品安全情報で収集した「いわゆる健康食品」についての海外情報の傾向について.

日本食品安全協会会報 2014;9(3):32-5.

これまで「食品安全情報」で取り上げてきた海外の食品安全機関によるいわゆる健康食品についての警告情報をまとめ, 解説した.

Keywords: いわゆる健康食品, 危害情報

畝山智香子: 農薬や放射性物質等の食品中化学物質のリスクについて.

小児科臨床 2014;67(12):2503-9.

食品安全リスク分析について, 小さい子どもの保護者の関心が高い項目について小児科向けに解説した.

Keywords: 食品, 化学物質, リスク

畝山智香子: 食品中化学物質のリスクについて.

香料 2014;262:33-9.

食品安全リスク分析について, 特に香料グループ評価の考え方について解説した.

Keywords: 食品, 化学物質, リスク

春日文子: 環境省専門家会議中間取りまとめを踏まえた新たな施策の要望.

科学 2015;85(2):115-7.

東京電力福島第一原子力発電所事故に伴う住民の健康管理のあり方に関する専門家会議による中間取りまとめを踏まえて出された施策の方向性に関連して, 同専門家会議の委員でもあった立場から, 住民の健康管理に関して希望する点をまとめた.

Keywords: 原子力発電所事故, 環境省, 健康管理

前川京子, 佐井君江: 薬物相互作用に影響を及ぼす遺伝子多型とその人種差.

ファルマシア 2014;50:669-73.

医薬品開発においては, 副作用発現や有効性の変動要因となり得る薬物相互作用の有無について, 適正に試験し評価することが求められている. 近年, 薬物代謝酵素のみならずトランスポーターに関する研究の進展に伴い, 被験薬の薬物動態に対する, これらの分子の影響を定量的に評価するための検討方法を提示した薬物相互作用ガイドラインの改訂が欧州, 米国及び本邦の規制当局で進められている. 一方, 薬物動態関連分子の中には, 活性変化をもたらす遺伝子多型が存在し, 患者の遺伝的要因が薬物相互作用を増強する事例も報告されている. さらに, 一部の遺伝子多型には, その頻度に大きな人種差・民族差が認められる. よって, 今後, 加速化していく医薬品の国際共同開発においても, 特に遺伝子多型の人種差を考慮した適正な薬物相互作用の評価が重要となると考えられる. 本稿では, 人種差が注目されている薬物動態関連分子の遺伝子多型を取り上げ, これらの薬物相互作用への影響について事例を含めて概説する.

Keywords: 薬物相互作用, 遺伝子多型, 人種差

前川京子, 斎藤嘉朗: 薬物性肝障害の遺伝的素因.

医学のあゆみ(別冊) - 内科領域の薬剤性障害 肝・肺を中心に 2014;11:11-8.

薬物性肝障害はまれな副作用であり, その多くが患者の特異体質によって発症すると考えられているため, 発

症の予防は困難であるとされてきた。しかし、その障害が重篤であり、肝移植や死亡例が認められること、医薬品の開発段階での中止や、市場からの撤退の主要な原因であることから、近年、欧米を中心に、多施設における発症患者検体の収集、さらにリスク因子の同定のためのコンソーシアムが結成された。その結果、ヒト白血球抗原の特定のタイプや薬物動態関連遺伝子の一塩基多型が関連性の高いリスク因子として、薬剤別に同定されている。一方で、同定されたゲノムバイオマーカーによる診断では、感度、特異度、陰性的中率は比較的高いものの、発症率が低いこともあり陽性的中率は低く、臨床応用には至っていない。本稿では、薬物性肝障害の遺伝的素因に関して、論文報告を中心に紹介しながら、発症機序に関する考察も加えていく。

Keywords: 薬物性肝障害, ゲノムバイオマーカー, ヒト白血球抗原

前川京子, 田島陽子, 斎藤嘉朗: 拡張型心筋症の脂質メタボローム解析.

医学のあゆみ-メタボローム解析の進歩- 2014;4:323-8.

拡張型心筋症 (Dilated cardiomyopathy, DCM) は、難治性疾患に指定され、心臓移植しか根本的治療法がないことから、その進行を止める薬物療法の開発が望まれる。本稿では、DCMの動物モデルであるJ2N-kハムスターの心筋組織の脂質メタボローム解析に関して著者らの研究成果を概説するとともに、最近の論文報告を紹介する。J2N-kの左心室心筋組織では、健常対照であるJ2N-nに比して、DCM発症前に細胞膜機能の変化を示唆する特定の脂肪酸側鎖を有するグリセロリン脂質の相違を認め、発症後では、グリセロリン脂質の変化に加え、 β 酸化の低下を示唆する多くのトリアシルグリセロール分子種の顕著な減少や心臓保護作用等を有する複数のアラキドン酸のシクロオキシゲナーゼ代謝物の増加を認めた。ヒト血液の解析でも特徴的な変化が報告されており、DCMのメタボローム解析により得られた知見は、DCMの診断、発症機序の解明及び新たな創薬標的の同定に有用と考えられる。

Keywords: 拡張型心筋症, リピドミクス, エイコサノイド

Wan D*, Wang X*, Nakamura R, Alcocer MJC*, Falcone FH*: Use of humanized rat basophil leukemia (RBL) reporter systems for detection of Allergen-Specific IgE sensitization in human serum. Basophils and mast cells: methods and protocols. *Methods in Molecular Biology* 2014;1192:177-84.

Determination of allergen-specific IgE levels in

human blood samples is an important diagnostic technology for assessment of allergic sensitization. The presence of specific IgE in human serum samples can be measured by sensitizing humanized rat basophil leukemia (RBL) cell lines with diluted serum and measuring cellular activation after challenge with the suspected allergens. This has been traditionally performed by measuring the levels of β -hexosaminidase released upon RBL degranulation. Here, we describe the use of two recently developed humanized RBL reporter cell lines which offer higher sensitivity and are amenable to high-throughput-scale experiments.

Keywords: Reporter system, IgE, RS-ATL8

* University of Nottingham, United Kingdom

斎藤嘉朗, 前川京子, 大野泰雄: 薬物相互作用に関する新ガイドライン案.

レギュラトリーサイエンス学会誌 2014;4:249-55.

医薬品開発における薬物相互作用の評価は、臨床試験における副作用の低減と市販後の適正使用確保のために重要である。本邦の現指針は、発出後、既に10年以上が経過し、薬物相互作用に関する多くの科学的知見や臨床経験が蓄積した。また欧米も新しいガイドライン又はガイダンス案を発表している。そこで本邦でも平成24年12月より、産学官の専門家で構成される研究班により、新ガイドライン案の検討が開始され、パブリックコメントを経て、平成26年5月に最終案をまとめ、厚生労働省に報告し公表された。新指針案では、最新の情報に基づき、また欧米の指針との調和についても配慮しつつ、全面的に改定し、詳細な記述を加えた。以下は新たに記載された内容であり、特記される。1) トランスポーターに関する記載追加、2) 決定樹による必要試験の明確化、3) 薬物動態モデルによる評価とシミュレーションに関する記載追加、4) シトクロムP450の主要分子種における阻害薬・誘導薬の強度分類と相互作用を受けやすい基質薬に関する記載、5) 生物製品との相互作用に関する記述の追記、6) 添付文書への反映に関する方法の記載。本稿では、上記の内容を中心に、新指針案について概説する。

Keywords: drug interaction, draft guideline, labeling recommendation

前田和哉^{*1}, 樋坂章博^{*2}, 斎藤嘉朗, 永井尚美^{*3}, 久米俊行^{*4}: 医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン (最終案) について.

薬剤学 2014;74:406-13.

医薬品が併用された場合、薬物動態学的な相互作用に

より血中・組織中等の濃度が上昇し副作用発現に至る場合や、逆にその濃度低下により薬効の低下に至る場合がある。このような薬物相互作用に関し、医薬品開発時の検討方針を定めた行政指針が、平成13年6月4日に、厚生労働省医薬局審査管理課長通知「薬物相互作用の検討方法について（医薬審発第813号）」として発出された。策定当時としては、最新の知見を取り入れた国際的にも先進的な指針であったが、既に10年以上が経過し、新たな科学的知見が多く蓄積したことにより、効率的な医薬品開発や薬物相互作用を踏まえた適正使用を推進する上で不十分となってきた。一方、米国食品医薬品庁や欧州医薬品庁では新ガイダンス案／ガイドラインを発表した。これらは、薬物動態を制御するトランスポーターに関する試験、生理学的薬物速度論モデル等に基づく薬物動態のシミュレーションによる予測、定量的指標に基づく決定樹による必要な試験内容の判断など、最新の知見を反映した詳しいものとなっている。これらの状況を鑑み、本邦でも早急に新しい指針策定のための検討を行う必要があると考えられた。そこで、平成24年12月より、幹事会及びワーキンググループが組織され、改定作業を行い、パブリックコメントを経て、平成26年7月8日に審査管理課より「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）」が事務連絡として公表された。本稿では、その内容を概説した。

Keywords: drug interaction, draft guideline, labeling recommendation

*¹ 東京大学

*² 千葉大学

*³ 医薬品医療機器総合機構

*⁴ 田辺三菱製薬

佐井君江：国際的な医薬品規制情報交換のための「医薬品辞書のためのデータ項目及び基準」に関する国際規格（ISO-IDMP）について。

医療情報学 2014;34:81-8.

医薬品の安全対策強化・推進の上では、国内外からの詳細な医薬品情報の入手が不可欠である。しかし、現在の各国の自発報告制度で用いられている医薬品情報は、国ごとに独自の名称、コード等が利用されており、これが国際間の円滑な医薬品情報交換を困難なものとしている。そのため、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）において医薬品情報の統一化が提起され、「医薬品辞書に関するデータ項目と基準」と呼ばれるトピックとして、5つの医薬品辞書の要件が検討されてきたが、その後は国際標準化機構（ISO）でこれらの情報伝達モデルの国際規格（ISO-IDMP）が策定された（2012年11月）。本

稿では、ISO-IDMP国際規格について、その成立から実装に向けた取り組みも含め概説し、本邦にて今後考慮すべき課題を考察する。

Keywords: International standard, Medicinal dictionary, ISO-IDMP

関野祐子：霧島会議の開催趣旨について。

心電図 2014;34(3):273-5.

霧島会議は、FDAが2013年7月23日のワークショップ“Rechanneling the Current Cardiac Risk Paradigm”で提案した「ICH E-14の廃止」（2015年7月目標）と「S7Bの改訂」（2016年7月目標）について、日本の臨床試験と非臨床試験に関わる大学、製薬企業、医薬品開発業務受託機関（CRO）の研究者と、レギュラトリー側からは医薬品医療機器総合機構（PMDA）、厚生労働省、国立医薬品食品衛生研究所の関係者が一堂に会して情報共有し意見交換する場として企画された。霧島会議の開催趣旨をオープニングのセッションでお話したので、本稿で紹介させていただく。

霧島会議は、単にFDAの打ち出した提案を国内に周知するために企画されたのではない。日本において、これらのガイドラインの策定かかわった人々と、現在その実施にかかわっている人々に声がけを行い、テーマごとに設置したワーキンググループ（WG）を作り、数回にわたるプレミーティングを重ねた。

Keywords: ICHガイドライン, 臨床試験, 非臨床試験

関野祐子：心血管系安全性薬理試験：日本の今後の方向性。

心電図 2014;34(3):319-23.

医薬品の開発において、非臨床試験によるヒト特異的有害反応の予測性の限界は、それが動物実験であるところにある。これまで、医薬品の非臨床試験に何らかの形でヒト由来細胞を用いることは、実験動物を用いた試験結果をヒトに外挿する際の種差の問題点を解決するために重要と考えられており、ヒト組織初代培養細胞、腫瘍細胞、不死化細胞を用いたin vitro試験法が開発されてきた歴史がある。最近の遺伝子工学の進歩から、ヒト型受容体やチャネルを発現させた細胞を用いることも可能となった。しかし、初代培養細胞などは入手が困難であり、また株化した細胞では本来の組織細胞の特性に変化が生じることもある。また、発現系では、様々なファクターの相互作用は検出できない。これらの標本には様々な限界がある。このような背景のなか、山中博士らがヒト皮膚細胞から人工多機能幹細胞（iPS細胞）の樹立に成功したことは、再生医療分野ばかりではなく、医薬品関連分野にも旋風を巻き起こした。分化誘導した

種々の組織細胞を医薬品開発に応用することに、非常に大きな期待がよせられている。

我々は、平成22年度から23年度にかけて、厚生労働科学研究費補助金の支援を受けて「ヒト由来幹細胞の安全性薬理試験への応用可能性のための調査研究」をおこなった。その結果明らかになったことは、ヒトiPS細胞分化細胞を使った研究が多岐にわたり過ぎてまったく方向性が見えなくなっていることであった。元となるiPS細胞がどのように作成されたかなどは、企業秘密で明かされることもなく、分化誘導法も統一されておらず、分化後の培養条件も定かではない。さらに薬理実験方法や使用する薬物などにも違いがあるために、実験間での結果の比較が困難であり、本当に毒性試験や薬理試験に応用できるだけの細胞の特性を有しているのか判断することができなかった。評価手法の標準化の遅れが、iPS細胞を用いた医薬品評価法開発の大きな障害となっていると考えられた。

そこで、まず分化細胞を評価する実験手法を統一化することに着手した。細胞を用いた薬理実験法が標準化されることで、異なる条件で得られる標本を用いた際の実験結果を比較することができるようになる。

では、再現性の良いデータを得るための実験プロトコルを標準化するためにはどうするか。同一の分化誘導バッチの細胞標本を使って、同一化合物に対しての薬物応答性を同一実験プロトコルにより調べることで、多施設間でデータの再現性が確認できるよう、規制当局側から評価法の標準化に関する方向性を示す必要があると考えた。我々は平成24年度から、「ヒトiPS分化細胞を利用した医薬品のヒト特異的有害反応評価系の開発・標準化」に関する研究を開始している。その研究班の成果の中で、特に心筋細胞を使った薬理試験法の開発について、概説する。

なお、本稿に述べる所見は、データに基づいた考察であり、かつ執筆者個人の見解である。本研究は、新規薬理試験法を多施設間でバリデーションするために、製薬関連企業数社の協力を得ているが、論文には所属を明記しており、さらに申告すべき利益相反はない。

Keywords: ヒトiPS細胞, 非臨床試験, 評価法の標準化

諫田泰成: ヒトiPS細胞を用いた成熟心筋細胞の開発.
心電図 2014;34:306-9.

ヒトiPS細胞由来心筋細胞の電気生理学的な評価を行い、未熟な特性を有することを述べた。未熟な特性が心臓安全性評価に与える影響は不明であることから、遺伝子導入による成熟化技術について紹介した。

Keywords: ヒトiPS細胞, 品質評価, 成熟化

澤田光平*¹, 松尾純子*^{2,3}, 長田智治*⁴, 吉田善紀*⁵, 白尾智明*⁶, 佐藤薫, 諫田泰成, 関野祐子: 霧島会議 Stem Cell Safety Pharmacology Working Groupまとめ-ヒトES/iPS細胞由来心筋細胞を用いた催不整脈作用検出とその課題-.

心電図 2014;34:302-5.

霧島会議Working Groupの議論に基づき、ES/iPS細胞由来心筋細胞を用いた催不整脈作用を検出する方法として、多点電極による方法の有用性とテクニカルな課題、将来的な展望などについて概説した。

Keywords: ヒトiPS細胞, 催不整脈作用

*¹ エーザイ(株)

*² (株)新日本科学

*³ 東邦大学

*⁴ (株)LSIメディエンス

*⁵ 京都大学

*⁶ 群馬大学

諫田泰成: 癌幹細胞の受容体を標的とした創薬の可能性.

日本薬理学雑誌 2014;144:17-21.

癌形成や転移の源となる癌幹細胞について概説した。また現在使用されている単離法や同定法を述べた。さらに、癌幹細胞の制御機構が明らかになっていないことから、受容体を標的とした制御の可能性についても具体例とともに紹介して、今後の創薬に向けた展望を述べた。

Keywords: 癌幹細胞, 受容体, 創薬応用

小島肇: 化粧品・医薬部外品の安全性評価のための動物実験代替法開発の現状と課題.

フレグランスジャーナル 2014;42(9):12-9.

EUでは2013年3月より、化粧品成分の動物実験禁止が施行され、この問題は世界中に波及しつつある。このような状況下における化粧品・医薬部外品の安全性評価のための*in vitro*試験開発の現状と課題をまとめた。

Keywords: *in vitro*試験, OECDテストガイドライン, ガイダンス

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25年度報告書.

AATEX-JaCVA M. 2014;3(2):115-23.

JaCVAMが主導で進めてきたOECD Test Guideline No. 439, *In Vitro* Skin Irritationに関する改訂に貢献した。JaCVAM評価会議にて以下に示す5つの試験法を評価した。

1) 皮膚刺激性試験代替法LabCyte EPI-MODEL24

- 2) *In vitro*皮膚透過試験
 3) ヒトエストロゲン受容体結合による活性化・拮抗作用物質を検出するBG1Luc ER TA 法
 4) 改訂OECD TG No.405:ウサギを用いる眼刺激性試験法
 5) 改訂OECD TG No.437牛摘出角膜の混濁および透過性試験法 (BCOP法: Bovine Corneal Opacity and Permeability Test)

Keywords: OECDテストガイドライン, JaCVAM, 試験法提案書

中澤憲一, 篠田和俊^{*1}, 小島肇, 吉村功^{*2}, 西岡吾朗^{*3}, 石井健^{*4}: *in vitro*発熱性物質試験の評価報告書. *AATEX-JaCVAM*. 2014;3(2):71-96.

製剤の発熱性物質 (パイロジェン) の検査法である発熱性物質試験に関して提案されている新規試験法について, その妥当性を検討した. この新規試験法は, 従来の発熱性物質試験に代わるとされる*in vitro*発熱性物質試験法であり, 採取したヒト末梢血単核細胞 (PBMC: peripheral blood mononucleated cell) から分泌されるサイトカイン (インターロイキン, IL: Interleukin) の量を指標とする. この試験法に対し, 各委員が考察を加え, その正当性を総合的に評価した.

Keywords: インターロイキン, パイロジェン, ヒト末梢血単核細胞

*¹ 医薬品医療機器総合機構

*² 東京理科大学

*³ 扶桑薬品工業

*⁴ 大阪大学

吉村功^{*1}, 山本直樹^{*2}, 小坂忠司^{*3}, 竹内小苗^{*4}, 細井一弘^{*5}, 加藤雅一^{*6}, 篠内桃子, 増田光輝: 眼刺激性試験代替法フルオレセイン漏出試験法 (Fluorescein Leakage test; FL 試験法) の評価報告書.

AATEX-JaCVAM. 2014;3(2):63-70.

日本の施設で確認した実験データがないので外国文献上のデータを信用して評価すると, Fluorescein Leakage (FL) 試験法の偽陽性率は, 水溶性で眼腐食性・強度眼刺激性の化合物に限定したとき, 7% (Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals :GHSと Regulation on Classification, Labelling and Packaging of substances and mixtures: CLP) で7/103) から9% (US Environmental Protection Agency:EPA) である. FL試験法はこの性能で十分と思われる目的に対して, トップダウン方式の最初の段階で用いることが許される試験法である.

Keywords: フルオレセイン, *in vitro*試験, 眼刺激性

*¹ 東京理科大学

*² 藤田保健衛生大学

*³ 残留農薬研究所

*⁴ P&Gイノベーション(同)

*⁵ 参天製薬(株)

*⁶ (株)J-TEC

Toyoda T, Yamamoto M^{*1}, Takasu S, Ogawa K, Tatematsu M^{*2}, Tsukamoto T^{*3}: Molecular mechanism of gastric carcinogenesis in *Helicobacter pylori*-infected rodent models. *Diseases* 2014;2:168-86.

Since the discovery of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), many efforts have been made to establish animal models for investigation of the pathological features and molecular mechanisms of gastric carcinogenesis. Among the animal models, Mongolian gerbils and mice are particularly useful for analysis of *H. pylori*-associated inflammatory reactions and gastric cancer development. Inhibitors of oxidative stress, cyclooxygenase-2 (COX-2) and nuclear factor-κB exert preventive effects on chronic gastritis and development of adenocarcinomas in *H. pylori*-infected gerbils. Genetically-modified mouse models including transgenic and knockout mice have also revealed the importance of p53, COX-2/prostaglandin, Wnt/β-catenin, proinflammatory cytokines, gastrin and type III mucin in the molecular mechanisms of gastric carcinogenesis. Microarray technology is available for comprehensive gene analysis in the gastric mucosa of mouse models, and epigenetics such as DNA methylation could be an alternative approach to correlate the observations in animal models with the etiology in humans.

Keywords: gastric cancer, *Helicobacter pylori*, carcinogenesis

*¹ Nippon Veterinary and Life Science University

*² Japan Bioassay Research Center

*³ Fujita Health University School of Medicine

Dixon D^{*1}, Alison R^{*2}, Bach U^{*3}, Colman K^{*4}, Foley GL^{*5}, Harleman JH^{*6}, Haworth R^{*7}, Herbert R^{*1}, Heuser A^{*8}, Long G^{*9}, Mirsky M^{*10}, Regan K^{*11}, Van Esch E^{*12}, Westwood FR^{*13}, Vidal J^{*7}, Yoshida M: Nonproliferative and proliferative lesions of the rat

and mouse female reproductive system.

J Toxicol Pathol. 2014;27(Suppl):1-107.

The INHAND (International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria for Lesions in Rats and Mice) Project (www.toxpath.org/inhand.asp) is a joint initiative of the Societies of Toxicological Pathology from Europe (ESTP), Great Britain (BSTP), Japan (JSTP) and North America (STP) to develop an internationally accepted nomenclature for proliferative and nonproliferative lesions in laboratory animals. The purpose of this publication is to provide a standardized nomenclature for classifying microscopic lesions observed in the female reproductive tract of laboratory rats and mice, with color photomicrographs illustrating examples of some lesions. The standardized nomenclature presented in this document is also available electronically on the internet (<http://www.goreni.org/>). Sources of material included histopathology databases from government, academia, and industrial laboratories throughout the world. Content includes spontaneous and aging lesions as well as lesions induced by exposure to test materials. There is also a section on normal cyclical changes observed in the ovary, uterus, cervix and vagina to compare normal physiological changes with pathological lesions. A widely accepted and utilized international harmonization of nomenclature for female reproductive tract lesions in laboratory animals will decrease confusion among regulatory and scientific research organizations in different countries and provide a common language to increase and enrich international exchanges of information among toxicologists and pathologists.

Keywords: diagnostic pathology, female reproductive, nomenclature

*¹ National Institute of Environmental Health Sciences

*² Roger Alison

*³ Bayer Pharma AG

*⁴ Novartis Institute for Biomedical Research

*⁵ AbbVie

*⁶ Fresenius Kabi Deutschland GmbH

*⁷ GlaxoSmithKline

*⁸ Roche Pharma Research and Early Development

*⁹ Experimental Pathology Laboratories

*¹⁰ Pfizer Worldwide Research and Development

*¹¹ Regan Path/Tox Services

*¹² InSight Pathology BV

*¹³ AstraZeneca

豊田武士, 小川久美子, 塚本徹哉^{*1}, 立松正衛^{*2}: 除菌後胃癌の発生機序.

G.I. Research 2014;22:487-93.

Helicobacter pylori (*H. pylori*) 感染は, スナネズミの胃粘膜に腸上皮化生および胃型・腸型の異所性増殖性腺管を誘発するが, いずれも除菌後には消滅し胃癌は発生しない. *H. pylori*非感染動物(スナネズミ・マウス・ラット)に対して化学発がん物質で誘導した胃癌はすべて胃型であり, 腸上皮化生の発生は伴わない. *H. pylori*感染スナネズミにおける化学発癌では胃型胃癌に加え, 腸上皮化生と腸型胃癌が形成される. すなわち, 胃粘膜の腸型化(腸上皮化生ならびに腸型胃癌)は*H. pylori*感染が主要因である. *H. pylori*は胃発がんに対する強力なプロモーション作用を有し, 除菌治療は胃癌抑制効果を示す. 除菌後の胃粘膜は*H. pylori*による発がん促進作用を失い, 新たな腸型化が起きない状況となる. スナネズミの除菌後胃癌には腸型の形質が混じることから, 除菌後胃癌は新生胃癌ではなく, 除菌前に存在していた潜在癌が顕在化したものと考えるのが妥当である.

Keywords: *Helicobacter pylori*, 幹細胞, 胃癌

*¹ 藤田保健衛生大学

*² 日本バイオアッセイ研究センター

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}, 長谷川隆一, 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24報) - 第3回OECD化学物質共同評価会議(2012年ルツェルン). *化学生物総合管理* 2014;10:25-36.

第3回OECD化学物質共同評価会議(CoCAM-3)が2012年10月にスイスのルツェルンで開催され, 日本が担当した2物質(4-イソプロピルアニリン: CAS番号99-88-7, 3a,4,7,7a-テトラヒドロインデン: CAS番号3048-65-5)および1物質カテゴリー(ジメチルアニリン)の初期評価プロファイル(SIAP), 2物質の選択的初期評価プロファイル(ITAP)(デイスパースイエロー42: CAS番号5124-25-4, 2-エチルヘキシルビニルエーテル: CAS番号103-44-6)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物質および1物質カテゴリーの初期評価文書について紹介する.

Keywords: OECD, SIDS初期評価会議, 化学物質共同評価会議

*¹ (一財)化学物質評価研究機構安全性評価技術研究所

*² (独)労働安全衛生総合研究所

*³ (独)国立環境研究所環境リスク研究センター

松本真理子, 宮地繁樹^{*1}, 菅谷芳雄^{*2}, 広瀬明彦:
OECD化学物質共同評価プログラム: 第5回化学物質
共同評価会議概要.

化学生物総合管理 2014;10:37-45.

第5回OECD化学物質共同評価会議が, 2013年10月15-17
日に米国のワシントンDCで開催された. この会議では計
24物質(初期評価: 21物質; 選択的初期評価: 3物質)に
ついて審議され, 物質カテゴリー: C6 Aliphatic
Hydrocarbon Solvents (計9物質)を除く15物質に合意が
得られた. 日本は, 政府作成の4,4'-methylenebis
(2-chloroaniline) (CAS:101-144)の初期評価文書, また
diethylbiphenyl (CAS:28575-17-9), 3,3-bis
(p-dimethylaminophenyl)-6-dimethylaminophthalide
(CAS:1552-42-7), 4-amino-1-naphthalenesulfonic acid,
sodium salt (CAS:130-13-2)の計3物質の選択的初期評価
文書を提出し合意された. その他の議題として, 証拠の
重みを用いた評価手法についてや, 化学物質分類方法に
ついて討議された. 本稿では, 第5回化学物質共同評価
会議の討議の概要を報告する.

Keywords: 経済協力開発機構, 化学物質共同評価会議,
有害性評価

*¹ (一財)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

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}, 長谷川隆一, 小林克己, 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
25報) - 第4, 5回OECD化学物質共同評価会議 (2013
年パリ, ワシントンDC).

化学生物総合管理 2014;10:46-57.

第4回OECD化学物質共同評価会議 (CoCAM-4) が
2013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) (4,4'-スルホニ
ルジフェノール: CAS番号 (以下同様) 80-09-1, ラウリ
ン酸メチル: 111-82-0) および2物質の選択的初期評価プ
ロファイル (ITAP) (7-アミノ-4-ヒドロキシ-2-ナフタレ
ンスルホン酸: 87-02-5, 2,6-ジ-tert-ブチル-4-エチルフェ
ノール: 4130-42-1) について合意が得られた. また,
CoCAM-5が2013年10月に米国のワシントンDCで開催さ
れ, 日本が担当した2物質のSIAP (4,4'-メチレンビス (2-
クロロアニリン): 101-144, 2-プロペン-1-オール: 107-
18-6) および3物質のITAP (4-アミノ-1-ナフタレンスル
ホン酸ナトリウム: 130-13-2, 3,3-ビス (p-ジメチルアミ

ノフェニル)-6-ジメチルアミノフタリド: 1552-42-7, ジ
エチルビフェニル: 28575-17-9) について合意が得られた.
本稿ではこれらの初期評価文書について紹介する.

Keywords: OECD, SIDS初期評価会議, 化学物質共同
評価会議

*¹ (一財)化学物質評価研究機構安全性評価技術研究所

*² (独)労働安全衛生総合研究所

*³ (独)国立環境研究所環境リスク研究センター

小野敦: 効能の高い化粧品原料の安全性リスク評価に
対する考え方.

Cosmetic stage 2014;9:21-6.

化粧品には, 基礎化粧品 (化粧水など) やメイクアッ
プ化粧品 (口紅, ファンデーションなど) など顔につけ
るものから, ボディ用化粧品に至るまで多岐に渡る製品
が含まれる. 近年, 消費者のアンチエイジングへの関心
から, 美白やエイジングケアなどの機能を有する有効成
分の開発が活発化している. 一方, 化粧品によるアレルギー
反応, 接触性皮膚炎, 色素沈着, 色素脱失などの事
例は絶えない. 本稿では, 効能の高い新規の化粧品有効
成分の安全性評価に対する考え方について概説した. 効
能の高い新規有効成分は, 医薬部外品として安全性評価
が実施されると想定されることから, 本稿の記載は, 主
に医薬部外品を対象とするものであるが, 医薬部外品以
外の化粧品であっても安全性リスク評価の基本原則は同
じである.

Keywords: 化粧品, 安全性, リスク評価