

川西徹：薬学とレギュラトリーサイエンス。
 ファルマシア 2015;51:1.
 薬学教育におけるレギュラトリーサイエンスについて論じた。
 Keywords: Pharmaceutical Science, Regulatory Science, Curriculum

川西徹：レギュラトリーサイエンスの教材について。
 研修センターニュース 2015;255:1.
 日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会で作成した薬学部におけるレギュラトリーサイエンス教育教材案を紹介した。
 Keywords: Pharmacist, Regulatory Science, Curriculum

川西徹：日本薬局方フリートーク。
 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2015;46:297-301.
 日本薬局方の課題について、過去、現在、将来について私見をまとめた。
 Keywords: Japanese Pharmacopoeia, Internationalization, Quality Control

奥田晴宏：第十七改正日本薬局方における化学薬品各条作成の取り組み。
 Pharm Tech Japan 2015;31:1589-95.
 第十七改正日本薬局方のうち特に化学合成医薬品が苦情の概要を紹介するとともに、国際調和規格であるモンテルカストナトリウムの日本薬局方への取り組みに関して解説した。
 Keywords: 日本薬局方, 品質保証

合田幸広：健康食品の新たな機能性表示と健康食品の品質。
 薬剤学 2015;75:170-6.
 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、検討会での議論の結果、新制度の枠組みが決まった。筆者は、この検討会に委員として参加し、そこで、現在の健康食品の品質に関する意見書を提出した。本稿では、検討会発足までの経緯と意見書、検討会の意見書の背景となった現在の健康食品の品質を示す実験結果について記載するとともに、新たな制度における品質保証の概略について紹介した。
 Keywords: 機能性表示食品, 健康食品, 品質保証

合田幸広：健康食品の新しい機能性表示と品質に関する課題。

食品衛生学雑誌 2015;56:J135-8.

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。筆者は、この検討会に委員として参加し、そこで現在の健康食品の品質に関する意見書を提出した。本講演では、検討会の意見書の背景となった健康食品の品質を示す実験結果と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, 健康食品, 品質保証

太田美里^{*1}, 安食菜穂子^{*2}, 川原信夫^{*2}, 合田幸広, 垣内信子^{*3}, 御影雅幸^{*4}: 漢方薬抽出自動包装機を用いた煎剤の品質に関する最近の研究。
 漢方の臨床 2016;63:215-21.

日本では生薬を煎じる作業を患者に任せることが多く、正しく煎じられていない可能性がある。一方、近年、漢方煎剤約1ヶ月分を一度に煎じて、1服分ずつアルミパック包装できる漢方薬抽出自動包装機が開発され、実用化が進められている。本装置の利用により一定品質の煎剤を提供することが可能であり、また煎じる手間が省けることからコンプライアンスの上昇が期待できる。しかし、長期保存による品質変化については十分な検討がされていない。そこで筆者らはこれまでに煎剤の適切な保存条件と品質保証期間の検討を目的として、一定期間保存後の煎剤の色彩、味及び含有成分量の測定を行ったのでレビューとして報告した。
 Keywords: 漢方薬抽出自動包装機, 煎剤, 品質保証

*1 名古屋市立大学大学院薬学研究科

*2 (国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所薬用植物資源研究センター

*3 九州保健福祉大学薬学部

*4 東京農業大学農学部バイオセラピー学科

合田幸広：機能性表示食品の品質保証の確認は？重要となる分析法の公開。
 IBヘルステア 2016;29:6.

現行の機能性表示食品の最大の課題は品質保証の弱さである。各製品の機能性関与成分の分析法が公開されないと、品質管理が適正に行われているのか、第三者が追試できないという問題点を指摘した。
 Keywords: 機能性表示食品, 品質保証, 分析法

伊豆津健一, 合田幸広：ジェネリック医薬品品質情報検討会の活動と公的機関での品質評価。
 日本薬剤師会雑誌 2015;67:985-8.

ジェネリック医薬品品質情報検討会について、品質確保に向けた各種の取組みにおける位置付けとともに、論文・学会報告等に関する科学的検討と製剤評価の活動を紹介した。また早期の課題把握と対策に向けて、医療と産官の協力がより重要となることを記した。

Keywords: 後発医薬品, 品質, 適正使用

伊豆津健一: 医薬品の乾燥と水。

冷凍 2015;90:589-94.

医薬品製剤における水の役割について、投与形態としての溶液とともに、固形製剤の製造や保存、投与後の溶解などの各段階における関与と管理方法を概説した。

Keywords: 安定性, 結晶水, 溶解

坂本知昭, 香取典子, 合田幸広: GMP活動における原料受入試験の効率化に向けたハンディー型ラマン分光器の活用と技術的留意点について (その1)。

Pharm Tech Japan 2015;31:1923-6.

わが国のPIC/S (Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme: 医薬品査察協定及び医薬品査察共同スキーム) 加盟に対応して、国際基準のGMPに準拠した製造及び品質管理体制の構築が求められている。その結果、原料の受け入れ時などの同ロット分別包装における全数検査の推奨や、原料・資材等の参考品保管など、GMP活動における品質試験検査業務の拡充が迫られている。本稿では、原料の受け入れ試験と分析法について概説した後、ラマン分光器を用いて医薬品試料を測定する際の技術的留意点とデータの信頼性を確保するための考え方などについて、留意点を述べた。

Keywords: Raman spectroscopy, Raw material identification test, GMP

坂本知昭, 香取典子, 合田幸広: GMP活動における原料受入試験の効率化に向けたハンディー型ラマン分光器の活用と技術的留意点について (その2)。

Pharm Tech Japan 2015;31:2117-21.

ラマン分光法はその原理から試料を前処理なしに分析することが可能であり、主に結晶多形の識別に活用している製薬企業も少なくない。最近ではレーザー機器の小型化によりハンディー型のラマン分光器も登場し、原料の受け入れ試験などに活用する製薬企業も増えている。しかしながら、「ハンディー型ラマン分光器を導入したものの、分析法のバリデーションの具体的な評価方法がよくわからない。」「またデータの信頼性の確保のためにどのような点に注意したらよいかかわからない。」という質問を受けることもあり、「特にソフトウェアによる適

否判定について正確さを裏付けるデータが欲しいのだが、納得できる情報が提示されない。」といった声も聞こえてくる。本稿では、ラマン分光器を用いて測定する際の技術的留意点とデータの信頼性を確保するための考え方などについて、留意点を述べた。

Keywords: Raman spectroscopy, Analytical validation, GMP

坂本知昭: 医薬品製造・流通のグローバル化と市場流通医薬品の品質確保。

Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science 2015;46:773-9.

医薬品製造におけるグローバル化の拡大により、原料、中間体も含めた医薬品等の流通に関する品質保証のあり方も対応が求められている。医薬品製造を国内外の複数のサイトで行う場合、原料、中間体等をサイト間で輸送する機会が多くなり、輸送時における品質劣化等のリスクが増加する可能性がある。一方、インターネットを通じた国内未承認薬を含む個人輸入の医薬品などの販売網に偽造医薬品が含まれることがあり、服用者の健康被害や正規品を製造・販売する製薬企業における経済的損失が生じることが懸念されている。製薬企業は流通阻止や発見のための対策を行っているが、外装から製剤外観に至るまで巧妙に作られている偽造医薬品もあり、一見して識別が容易でないケースもある。筆者は原料の受入試験も含めた工程管理及び流通医薬品の品質管理に向けた分析技術の導入研究を行っており、本稿では、医薬品製造及び物流のグローバル化に伴って変化が予想される品質管理のあり方とそれに伴って導入・活用が期待される分光法及び分光ケミカルイメージング法について紹介した。

Keywords: Quality control, Chemical imaging, Counterfeit drug

小出達夫, 香取典子, 合田幸広: 平成25年度「日本薬局方の試験法等に関する研究」研究報告, ラマン分光法の医薬品確認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 2015;46:342-7.

The purpose of this study was to investigate the performance of Raman spectroscopy and to establish pharmaceutical quality evaluation methods using Raman Spectroscopy. Distributed "Magnesium stearate" has a wide variety of physical properties, for example, pseudopolymorphism, relative content of stearate and palmitate, and particle size. These properties influence on manufacturing processes of products including

“Magnesium stearate” as an additive and their quality, therefore it is necessary to control quality of “magnesium stearate” itself. Ten kinds of “magnesium stearate” obtained different vendors were measured by the raman spectrometry including low frequency. We investigated relationship between their raman spectra and pseudopolymorphism. As the results, they were categorized as four types of pseudopolymorphism, namely, mono-, di-, tri-hydrate and their mixture. Conventional range of raman spectrum was not able to distinguish mixture of pseudopolymorphism completely. Whereas, low frequency range of raman spectrum was able to distinguish them. These data suggested that raman spectroscopy, especially low frequency raman was effective method for discriminating pseudopolymorphism of magnesium stearate.

Keywords: Magnesium stearate, Low frequency Raman, Pseudopolymorphism

小出達夫：近赤外ケミカルイメージングを用いた造粒顆粒の分析.

Pharm Tech Japan 2015;31:1499-503.

Granulation is one of the critical processes in the pharmaceutical manufacturing. Understanding of the granulation process is required for establishment of reliable manufacturing process. The purpose of this study was to evaluate the high shear granulation process using near-infrared (NIR) chemical imaging technique. We compared granules and tablets made under appropriate- and over-granulation conditions with high shear granulation using NIR chemical imaging system. We found that segregation of ingredients occurred in the tablets and granules under over-granulation conditions. This interesting phenomenon provided significant information regarding the mechanism of high shear granulation.

Keywords: Near-Infrared, Chemical imaging, High shear granulation

小出達夫, 岡留悠祐*, 井上元基*, 深水啓朗*, 香取典子, 合田幸広：平成26年度「日本薬局方の試験法等に関する研究」研究報告, ラマン分光法の定量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 2016;47:144-9.

The purpose of this study was to investigate the performance of quantification for Raman spectroscopy.

Acetaminophen, as active pharmaceutical ingredient and lactose monohydrate, as excipient were mixed by a blender. The content ratio of acetaminophen : lactose was 20 : 80. The mixed powder was compressed into experimental tablets using 300 mg of mixture and 20 MPa pressure by hand. Raman Spectra of the tablets were measured using backscattering, transmission and PhAT probe modes. Calibration curve was created by using peak ratio of acetaminophen and lactose because of canceling of influence of fluorescence and path length of light. The quantitative results by transmission mode were obtained the highest correlation to those by normal UV method in the three kinds of measurement mode and showed enough accuracy and precision as a pharmaceutical quantification in process analytical technology (PAT). These data suggested that Raman spectroscopy, especially transmission mode was effective method for quantification of content uniformity of solid dosage forms.

Keywords: Raman spectroscopy, Transmission, Quantification

*¹Meiji Pharmaceutical University

Imazato-Hirano M^{*1}, Taniguchi Y^{*2}, Kakehi M^{*3}, Kuze Y^{*3}, Nakamura T^{*4}, Minamide Y^{*5}, Miya K^{*6}, Hosogi J^{*7}, Katashima M^{*8,9}, Maekawa K^{*9,10}, Okuda H, Niimi S, Kawasaki N, Ishii-Watabe A, Katori N: Japanese bioanalytical method validation guideline: the world's first regulatory guideline dedicated to ligand binding assays.

Bioanalysis 2015;7:1151-6.

After almost one and a half years of thorough discussion, ‘The Guideline on Bioanalytical Method (Ligand Binding Assay) Validation in Pharmaceutical Development’ was issued on 1 April 2014 from the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) of Japan. This Guideline, hereinafter referred to as the ‘MHLW LBA Guideline,’ is the world's first regulatory guideline solely dedicated to ligand-binding assays (LBA) and became effective on 1 April 2015. To develop the MHLW LBA Guideline, its supplemental Q&A Document [2] and their English translation [3], the authors have worked in the Study Group of MHLW and its affiliated LBA Working Group, representing the regulatory agency and industries. This manuscript provides an overview of the developing process of the

MHLW LBA Guideline and the highlights of key issues.
Keywords: Bioanalysis, Ligand-binding assay, guideline

- *¹ ノバルティスファーマ (株)
*² (株) 東レリサーチセンター
*³ 武田薬品工業 (株)
*⁴ (株) 新日本科学
*⁵ (株) 島津テクノリサーチ
*⁶ 中外製薬 (株)
*⁷ 協和発酵キリン (株)
*⁸ アステラス製薬 (株)
*⁹ 日本製薬工業協会
*¹⁰ 久光製薬 (株)

石井明子, 多田稔, 鈴木琢雄, 川崎ナナ: 次世代抗体医薬品の非臨床試験.

薬学雑誌 2015;135:857-66.

近年, アミノ酸置換等により, 抗原やFc受容体との結合性等を改変した様々な次世代抗体医薬品の開発が進展している. 本稿では, 抗体の免疫エフェクター作用を担うFc γ 受容体, 及び, 抗体の細胞内輸送を担うFcRnについて, ヒトと動物の種差の観点からこれまでの知見を整理した. また, Fc受容体に焦点をあてて, 次世代抗体医薬品の非臨床薬理作用, 薬物動態評価において考慮すべき事項を考察した.

Keywords: 次世代抗体医薬品, Fc受容体, 非臨床試験

角田慎一*¹², 石井明子: 次世代バイオ医薬開発に向けた創薬イノベーション.

薬学雑誌 2015;135:841-2.

アンメットニーズを満たす新規バイオ医薬品として期待される医薬品候補分子の中から, 高機能化サイトカイン変異体, 二重特異性抗体を中心に, 最近の開発研究を紹介すると共に, 次世代バイオ医薬品開発における規制上の課題をまとめた.

Keywords: 次世代バイオ医薬品, 高機能化, 開発

*¹ (国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所

*² 大阪大学大学院

石井明子, 川崎ナナ*: バイオ医薬品の現状と展望.
ファルマシア 2015;51:403-7.

バイオテクノロジー応用医薬品 (バイオ医薬品) とは, 遺伝子組換え技術や細胞培養技術等のバイオテクノロジーを応用して製造される医薬品であり, 組換えタンパク質医薬品, 及び, 細胞培養医薬品を指す. 本稿では, バイオ医薬品に関する総論として, 代表的なバイオ医薬

品, 一般的名称, 及び, 開発動向と展望について概説した.
Keywords: バイオ医薬品, 一般的名称, 開発動向

* 横浜市立大学

橋井則貴, 石井明子: ペプチド医薬品に関する規制.
Pharm Stage 2015;10:13-8.

50アミノ酸残基以下の遺伝子組換え及び合成ペプチドを中心に, 本邦における承認品目, ガイドライン, 特性解析, 並びに, 規格及び試験方法について概説した.

Keywords: 遺伝子組換えペプチド医薬品, 合成ペプチド医薬品, 品質評価

鈴木琢雄, 石井明子, 西村和子, 日向昌司, 橋井則貴, 中川ゆかり*¹, 森岡知子*¹, 田邊利史*², 藤田奈穂*², 余田光*³, 嶋村英雄*³, 倉田康憲*³, 福田純也*⁴, 小山定利*⁴, 川崎ナナ: 日本薬局方各条へパリン定量法の改良に関わる研究.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2015;46:797-806

第十六改正日局第二追補に収載されたへパリン定量法は, 多機関共同研究により空間再現性を含めた分析法バリデーションが実施され, 信頼性が確認されたものであったが, 平成25年度から平成26年度にかけて実施された第十六改正日局第二追補定量法を用いたへパリンナトリウム標準品値付けのための共同検定において, 測定される吸光度が低く, 良好な直線性が得られないため試験成立条件を満たさないケースが頻発する, という問題が生じた.

本問題は, 試験に用いる第IIa因子 (トロンビン) やアンチトロンビンの特性が原因であると考えられた. 市販されているトロンビン試薬及びアンチトロンビン試薬は, 日局へパリン試験への適合性を考慮した品質管理が行われているわけではなく, 今後もその特性が変動する可能性が考えられるため, (1) 緊急の対策として, 第十六改正日局第二追補定量法に使用できるトロンビン試薬及びアンチトロンビン試薬の選定, ならびに (2) 試薬の特性の変動に対応可能な日局へパリン定量法として, トロンビン及びアンチトロンビンの濃度を限定しない試験法の設定が必要と考えられた.

本稿では, 上記対応のための検討結果について報告した.

Keywords: 日局へパリン定量法, 試薬選定, 吸光度条件

*¹ (一財) 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団

*² エイワイファーマ (株)

*³ 扶桑薬品工業 (株)

*⁴ 持田製薬工場 (株)

袴塚高志：これからの薬局方 第6回 第17改正日本薬局方における生薬関連事項の改正.

Pharm Tech Japan 2015;12:87-94.

日本薬局方 (日局) における生薬関連事項の特徴について、多成分系としての生薬、生薬の多様性、日局原案作成プロセスの化学薬品等との相違、の観点から解説した後、第17改正における改正点について説明した。最後に、国際調和への対応、使いやすい局方への改善などの今後のありかたについて記述した。

Keywords: 第17改正日本薬局方, 生薬等, 国際調和

花尻 (木倉) 瑠理: 「危険ドラッグ」とは、その検出事例の変遷.

医薬ジャーナル 2016;52:57-60.

この3年間で危険ドラッグを取り巻く状況は著しく変化した。危険ドラッグ製品は、含有成分が指定薬物に指定されると、速やかに構造類似物質に置換して販売されるため、流通と規制との「いたちごっこ」が続いていた。特に平成24年頃から、危険ドラッグが起因した健康被害や自動車事故が急増し、深刻な社会問題となった。一方、平成26年6月末に起きた危険ドラッグが起因した自動車暴走事件を契機に、国をあげて危険ドラッグに対する規制と取締りを強化した結果、平成27年には危険ドラッグ製品の流通は激減した。本稿では、そもそも危険ドラッグとは何か、また、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簡単に解説する。

Keywords: New psychoactive substances, law enforcement, designated substances

花尻 (木倉) 瑠理: 危険ドラッグの流通実態の把握と流通予測.

公衆衛生 2015;79:255-8.

厚生労働省は、危険ドラッグの流通と規制の「いたちごっこ」的状况を打破すべく、平成24年度及び25年度に2種類の構造を対象として医薬品医療機器等法 (平成26年11月25日より薬事法が改称) 下で初めて包括指定を導入した。また、麻薬取締官及び麻薬取締員に医薬品医療機器等法上の指定薬物に対する取締権限の付与等を内容とする法改正を、平成26年度には指定薬物の単純所持・使用等を罰則付きで禁止すること等を内容とする法改正を実施した。さらに、平成26年度後半以降には、指定薬物のスピード指定を行った。一方、平成26年8月末より断続的に、指定薬物の販売の可能性のある店舗に対し検

査命令を実施し、さらに、平成26年末には危険ドラッグに係わる医薬品医療機器等法を改正し、「指定薬物と同等以上に精神毒性を有する蓋然性が高い物である疑いがある物品」についても検査命令及び販売等停止命令を行うことを可能とした。このように、平成24年度以降、危険ドラッグをめぐる状況は刻々と変わっている。本稿では、国立医薬品食品衛生研究所 (国立衛研) が実施している危険ドラッグ流通実態調査の結果をもとに、指定薬物制度による規制と危険ドラッグ流通実態の変化について解説した。

Keywords: New psychoactive substances, drug monitoring, designated substances

島賢一郎^{*1}、佐藤陽治、鈴木邦彦^{*2,3}、宮田俊男^{*4}、森尾友宏^{*5}、横川拓哉^{*2,6}: (座談会) 新制度は再生医療に何をもたらすか.

再生医療 2015;14:9-16.

2014年11月に、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」(略称: 医薬品医療機器等法, 薬機法) 及び「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」(略称: 再生医療等安全性確保法, 再生医療新法) が試行された。これを受け、新制度が今後の再生医療等の研究開発、市場形成にどのような影響を及ぼすかについて、行政、アカデミア、産業界の専門家とともに議論した。

Keywords: 医薬品医療機器等法, 薬機法, 再生医療等安全性確保法

*¹ (株) ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング

*² 日本再生医療イノベーションフォーラム

*³ (株) メディネット

*⁴ 日本医療政策機構

*⁵ 東京医科歯科大学

*⁶ 富士フイルム (株)

三浦巧: ゼノフリー.

再生医療 2015;14:52-3.

再生医療分野で近年広く使用されている用語「ゼノフリー (xeno-free)」(「xenogenic component free」の短縮形) について解説した。

Keywords: ゼノフリー (xeno-free), ES細胞, iPS細胞

遊佐敬介, 前田洋助*, 苑宇哲: バイオ医薬品製造用CHO細胞に汚染事例を引き起こしたベシウイルス2117について.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2015;46:556-9.

CHO細胞によるバイオ医薬品の製造時に起きたベシウイルス2117の汚染事例についてウイルス安全性の観点から解説した。

Keywords : CHO細胞, ベシウイルス, ウイルス安全性

* 熊本大学

村岡ひとみ, 佐藤陽治: 再生医療の実用化・産業化に向けた新しい法規制。

腎と透析 2015;79:872-6.

薬機法及び再生医療等安全性確保法の施行により, 加速度的に進む事が予測される再生医療に関し, 実用化・産業化に関わる法規制の現状について概説した。

Keywords : 再生医療, 薬事トラック, 医事トラック

Hayakawa T^{*1}, Aoi T^{*2}, Bravery C^{*3}, Hoogendoorn K^{*4}, Knezevic I^{*5}, Koga J^{*6}, Maeda D^{*7}, Matsuyama A^{*8}, McBlane J^{*9}, Morio T^{*10}, Petricciani J^{*11}, Rao M^{*12}, Ridgway A^{*13}, Sato D^{*7}, Sato Y, Stacey G^{*14}, Sakamoto N^{*7}, Trouvin JH^{*15}, Umezawa A^{*16}, Yamato M^{*17}, Yano K^{*17}, Yokote H^{*18}, Yoshimatsu K^{*6}, Zorzi-Morre P^{*19}: Report of the international conference on regulatory endeavors towards the sound development of human cell therapy products. *Biologicals* 2015;43:283-97.

The regulation of human cell therapy products is a key factor in their development and use to treat human diseases. In that regard, there is a recognized need for a global effort to develop a set of common principles that may serve to facilitate a convergence of regulatory approaches to ensure the smooth and efficient evaluation of products. This conference, with experts from regulatory agencies, industry, and academia, contributed to the process of developing such a document. Elements that could form a minimum consensus package of requirements for evaluating human cell therapy products were the overall focus of the conference. The important regulatory considerations that are unique to human cell therapy products were highlighted. Sessions addressed specific points that are different from those of traditional biological/biotechnological protein products. Panel discussions complemented the presentations. The conference concluded that most of the current regulatory framework is appropriate for cell therapy, but there are some areas where the application of the requirements for traditional biologicals is inappropriate.

In addition, it was agreed that there is a need for international consensus on core regulatory elements, and that one of the major international organizations should take the lead in formulating such a consensus document.

Keywords: Stem cells, Therapy, Transplantation

*¹ Kindai University

*² Kobe University

*³ Advanced Biologicals, UK

*⁴ Novartis Pharmaceuticals, Switzerland

*⁵ World Health Organization (WHO)

*⁶ Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA)

*⁷ Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

*⁸ National Institute of Biomedical Innovation (NIBIO)

*⁹ Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), UK

*¹⁰ Tokyo Medical and Dental University

*¹¹ International Alliance for Biological Standardization (IABS)

*¹² New York Stem Cell Foundation, USA

*¹³ Health Canada, Canada

*¹⁴ National Institute of Biological Standards and Control (NIBSC), UK

*¹⁵ University Paris Descartes, France

*¹⁶ National Institute for Child Health and Development (NICHD)

*¹⁷ Tokyo Women's Medical University

*¹⁸ Chemo-Sero Therapeutic Institute

*¹⁹ Pharma Biotechnology, France

Yasuda S, Sato Y: Tumorigenicity assessment of human cell-processed therapeutic products. *Biologicals* 2015;43:416-21.

Human pluripotent stem cells (hPSCs) are expected to be sources of various cell types used for cell therapy, although hPSCs are intrinsically tumorigenic and form teratomas in immunodeficient animals after transplant. Despite the urgent need, no detailed guideline for the assessment of tumorigenicity of human cell-processed therapeutic products (hCTPs) has been issued. Here we describe our consideration on tumorigenicity and related tests of hCTPs. The purposes of those tests for hPSC-based products are classified into three categories: 1) quality control of raw materials; 2)

quality control of intermediate/final products; and 3) safety assessment of final products. Appropriate types of tests need to be selected, taking the purpose(s) into consideration. In contrast, human somatic (and somatic stem) cells are believed to have little tumorigenicity. Therefore, GMP-compliant quality control is essential to avoid contamination of somatic cell-derived products with tumorigenic cells. Compared with in vivo tumorigenicity tests, in vitro cell proliferation assays may be more useful and reasonable for detecting immortalized cells that have a growth advantage in somatic cell-based products. The results obtained from tumorigenicity and related tests for hCTPs should meet the criteria for decisions on product development, manufacturing processes, and clinical applications.
Keywords: tumorigenicity tests, pluripotent stem cells, somatic stem cells

早川堯夫*, 佐藤陽治: わが国の再生医療実用化促進の規制整備と世界での位置づけ.
再生医療 2015;14:225-41.

日本における再生医療関連の法令および指針等の整備の状況および海外の再生医療の規制動向に関して解説した。
Keywords: 再生医療, 薬機法, 再生医療等安全性確保法

* 近畿大学薬学総合研究所

佐藤陽治: 再生医療等に使用される細胞加工物の品質・安全性評価—リスクベースアプローチの考え方—.
バイオインダストリー 2016;33:54-64.

細胞加工物の品質・安全性評価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解説した。
Keywords: 再生医療等製品, EMA, リスクベースアプローチ

佐藤陽治: 生物由来原料基準.
再生医療 2016;15:89-90.

平成26年の薬事法の薬機法への改正・改称にともなって実施された生物由来原料基準の改正について解説した。
Keywords: 再生医療等製品, 生物由来原料, BSE

添田麻由実*, 佐藤陽治: 再生医療に関するわが国の法規制と海外の規制について.
医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2016;47:

86-92

わが国の再生医療関連の法令・指針の整備状況および海外の規制の動向について解説した。
Keywords: 再生医療, 薬機法, 再生医療等安全性確保法

* (国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所

佐藤陽治: 再生医療等製品の製品化に大切なこと・・・品質の確保をどうするか—改正薬事法施行に向けた, ガイダンス等の整備状況と解説.
臨床医薬 2016;32:89-95.

薬機法施行に伴い発出される再生医療等製品の品質の確保に関するガイダンス等の整備状況と内容について解説した。
Keywords: 再生医療等製品, 薬機法, 生物由来原料基準

山口照英*, 内田恵理子: 遺伝子治療の開発に関する我が国の規制と海外動向.
Pharma Medica 2015;33(4):51-9.

「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」の改正内容を中心に, 日本と海外における遺伝子治療関連規制の動向について概説した。
Keywords: 遺伝子治療, 規制, レギュラトリーサイエンス

* 日本薬科大学

内田恵理子: 遺伝子治療に関する我が国の規制動向.
Bio Industry 2015;32(8):13-20.

我が国における遺伝子治療の規制の最新動向と, 遺伝子治療用製品の開発・実用化促進のための指針の改正に向けた取組について紹介した。
Keywords: 遺伝子治療, 規制, レギュラトリーサイエンス

内田恵理子: 生物薬品委員会の検討課題—マイコプラズマ否定試験の改正によるNATの積極的活用—.
医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2015;46:698-708.

日本薬局方参考情報マイコプラズマ否定試験のPCR法改正のために実施した共同研究の内容を説明するとともに, 17局での主な改正点及びマイコプラズマ否定試験として核酸増幅法 (NAT) を実施する場合の注意点等について解説した。
Keywords: マイコプラズマ, 日本薬局方, NAT

内田恵理子：微生物試験法Q&A 現場の困った！に答える誌上セミナー第27回。

Pharm Tech Japan 2016;32:93-4.

日本薬局方参考情報マイコプラズマ否定試験の17局改正案として公表された核酸増幅法 (NAT) の実施に関する質問に対して回答した。

Keywords: マイコプラズマ, 日本薬局方, NAT

内田恵理子：遺伝子治療用製品等の開発における国内規制動向。

Pharm Stage 2016;15(11):9-15.

遺伝子治療に係る国内規制の現状を紹介するとともに、2015年に改正された「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」の改正点及び遺伝子治療用製品指針の改正に向けた取組について紹介した。

Keywords: 遺伝子治療, 規制, レギュラトリーサイエンス

内田恵理子：遺伝子治療製品開発における海外規制動向。

Pharm Stage 2016;15(11):16-22.

欧米の規制当局が発出している遺伝子治療用製品関連ガイダンスの発出の動向と、最近発出されたガイダンスの内容について紹介した。

Keywords: 遺伝子治療, 規制, レギュラトリーサイエンス

Ohoka N, Shibata N, Hattori T, Naito M: Protein Knockdown Technology: Application of Ubiquitin Ligase to Cancer Therapy.

Curr Cancer Drug Targets. 2016;16:136-46.

Selective degradation of pathogenic proteins by small molecules in cells is a novel approach for development of therapeutic agents against various diseases, including cancer. We and others have developed a protein knockdown technology with a series of hybrid small compounds, called SNIPERs (Specific and Nongenetic IAP-dependent Protein ERasers); and peptidic chimeric molecules, called PROTACs (proteolysis-targeting chimeric molecules), which induce selective degradation of target proteins via the ubiquitin-proteasome pathway. These compounds include two different ligands connected by a linker; one is a ligand for a ubiquitin ligase and the other is a ligand for the target protein, which are expected to crosslink these proteins in cells. Theoretically, any cytosolic protein can be targeted for degradation by this technology.

To date, several SNIPERs and PROTACs against various oncogenic proteins have been developed, which specifically induce polyubiquitylation and proteasomal degradation of the oncogenic proteins, resulting in cell death, growth arrest, or impaired migration of cancer cells. Thus, this protein knockdown technology has a great potential for cancer therapy.

Keywords: Ubiquitin, Proteasome, IAP

Okuhira K*, Demizu Y, Hattori T, Ohoka N, Shibata N, Kurihara M, Naito M: Molecular Design, Synthesis, and Evaluation of SNIPER(ER) That Induces Proteasomal Degradation of ER α .

Methods Mol Biol. 2016;1366:549-60.

Manipulation of protein stability using small molecules has a great potential for both basic research and clinical therapy. Based on our protein knockdown technology, we recently developed a novel small molecule SNIPER(ER) that targets the estrogen receptor alpha (ER α) for degradation via the ubiquitin-proteasome system. This chapter describes the design and synthesis of SNIPER(ER) compounds, and methods for the evaluation of their activity in cellular system.

Keywords: Estrogen receptor, Protein knockdown, SNIPER

* 徳島大学大学院医歯薬学研究部

追田秀行：人工関節 ～医工連携が進むカスタムメイド可動部位～。

電子情報通信学会誌 2015;98:279-83.

人工関節置換術は、痛みにより歩行が困難になった患者が歩行できるようになるなど、生活の質の向上に大きく貢献している。安定した治療成績が得られるため、毎年症例数が増加しており、国内では年間約20万例が実施されている。しかし、人工関節の寿命は10年から20年と言われ、不具合により再手術が必要になる場合もあるため、長寿命化が求められている。更に、関節の可動域の拡大といった、機能向上の要求も増大しており、材料開発、ナビゲーションの利用、カスタムメイド化など、様々な方面からの研究開発が行われている。

Keywords: 人工関節, 超高分子量ポリエチレン, ナビゲーション

岡本吉弘：効率的に薬事申請を進めていくための具体的事項と対処法。

日本歯科医学会誌 2016;35:66-7.

医療機器（主にクラスIII及びIV）の製造販売をしようとする者は、品目ごとにその製造販売についての厚生労働大臣の承認を受けなければならないこととなっている。製品の目標設定、評価項目、評価方法の妥当性については、申請の前にPMDAの対面助言にて確認することが推奨される。特に新しい製品など、今までの製品と異なるリスクが考えられる場合は、既存の評価基準では評価が不十分な可能性があることを認識する必要がある。相談制度を積極的に活用することにより、審査における論点等を申請前に明確化、共有することができるため、製品化までの期間が短縮されると考える。

Keywords: 医療機器, 薬事, 審査

佐藤謙一^{*1}, 荒木辰也^{*2}, 飯島正也^{*3}, 伊藤隆夫^{*4}, 井上雅晴^{*5}, 大下昌利^{*6}, 小田昌宏^{*7}, 北野誠^{*8}, 左海順^{*9}, 菅原敬信^{*2}, 鈴木義紀^{*10}, 瀧田雄治^{*11}, 塚本洋子^{*12}, 殿守俊介^{*13}, 松野哲厳^{*14}, 丸山裕一^{*15}, 水沼恒英^{*16}, 村井活史^{*6}, 吉成河法吏^{*17}, 新見伸吾: 再生医療の最近の話題と規制動向。

Pharm Tech Japan 2015;31:1290-301.

わが国における再生医療の歴史を振り返りつつ、近年の再生医療の技術進歩やそれを取り巻く規制が変化した背景、再生医療の実用化を促進する制度的枠組み、法令・ガイドラインの現状などを整理した。さらには、再生医療等製品の特徴に基づいた品質管理や、安全性を確保する上での要点や評価指標を、関連するガイドラインや最新の規制に即してまとめた。

Keywords: 再生医療, 実用化, 規制動向

^{*1} テルモ (株)

^{*2} (一財) 化学及血清療法研究所

^{*3} 北里第一三共ワクチン (株)

^{*4} メルク (株)

^{*5} 旭化成メディカル (株)

^{*6} (一社) 日本血液製剤機構

^{*7} 日本ポール (株)

^{*8} シグマアルドリッチジャパン合同会社

^{*9} 大日本住友製薬 (株)

^{*10} 積水メディカル (株)

^{*11} 東洋紡 (株)

^{*12} 旭硝子 (株)

^{*13} 日本チャールス・リバー (株)

^{*14} 旭化成ファーマ (株)

^{*15} デンカ生研 (株)

^{*16} 日本製薬 (株)

^{*17} (医) 聖友会

酒井信夫: 食物アレルギー分析のネクストジェネレーション: LC-MSによる多重検出。

ファルマシア 2015;51:461.

食物アレルギー分析法の長所および短所を解説し、LC-MSを用いた多重検出に関する最新の論文をトピックスとして紹介した。

Keywords: food allergen, LC-MS, multiple detection method

五十嵐良明, 河上強志, 秋山卓美: 化粧品及び家庭用品に含まれる接触皮膚炎原因物質の分析-イソチアゾリノン系防腐剤を例に-。

アレルギーの臨床 2015;35(5):27-31.

近年メチルクロロイソチアゾリノン, メチルイソチアゾリノン等のイソチアゾリノン系防腐剤に対するアレルギー症例が増加している。国内でも冷感グッズに添加され、接触皮膚炎の原因物質であることが確認された。イソチアゾリノン系防腐剤は幅広い分野及び製品に使用され、接触する機会が増えている。本稿では、化粧品をはじめ種々の家庭用品に含まれたイソチアゾリノン系防腐剤に対するアレルギー性接触皮膚炎の発生現況や含有実態について、我々の分析結果を含めて述べた。

Keywords: isothiazolinone, preservatives, cosmetics

五十嵐良明: 手袋の安全性確保対策の現状と動向。

日本ラテックスアレルギー研究会会誌 2015;19(2):44-50.

手袋の原材料及び製品製造過程に添加された化学物質が残存し、医療従事者をはじめとして手袋の使用頻度の高い人に手あれやアレルギーなどの皮膚障害を引き起こすことが問題となっている。ラテックスアレルギーに対する手袋の安全性対策として、現状の諸外国の規格基準と本邦とのそれと比較して述べるとともに、手袋中の化学物質によるアレルギー事例の動向を紹介した。

Keywords: latex allergy, rubber, glove

小林憲弘: 水道水質検査とその検査方法。

水環境学会誌 2016;39(A)(2):64-6.

水道事業者等の水質検査機関は、新たな標準検査方法が設定されるたびに、それらの方法を導入していく必要がある。その一方で、多くの検査機関においては、新たな検査方法が導入されてもそれに応じて検査人員を増やすことは困難であるため、検査精度を確保した上で、検査をより効率的に行うための取り組みが求められる。こうした流れによって、水道水質検査およびその検査方法のあり方は、ここ数年の間に大きく変わってきた。本稿では、水道水質検査とその検査方法に関する近年の動向

について解説するとともに、将来の展望を予測する。

Keywords: drinking water, testing method

河上強志, 波多野弥生^{*1}, 古田光子^{*2}, 伊佐間和郎, 五十嵐良明, 鹿庭正昭^{*3}: 家庭用防水スプレー製品等による健康被害とその安全対策.

中毒研究 2016;29:45-9.

「防水スプレー製品等安全性確保マニュアル作成の手引き」改定に際して、防水スプレー製品等による健康被害事例に関する文献収集を実施し、その傾向を解析した内容を報告した。また、海外における当該製品の安全性確保に関する取り組み状況や、国内の業界団体の取り組みについても紹介した。

Keywords: water-proof spray, lung injury, risk management

^{*1} (公財) 日本中毒情報センター

^{*2} 厚生労働省

^{*3} 元: 日本生活協同組合連合会

渡邊敬浩, 片岡洋平: ミネラルウォーター類の分析法と有害物質等分析法の妥当性確認ガイドラインの通知について.

食品衛生研究 2015;65(4):11-20.

食安発1222第1号により、ミネラルウォーター類（殺菌・除菌無）とミネラルウォーター類（殺菌・除菌有）とを区別した上で、それぞれに規格項目が設定され基準値（上限濃度）が定められた。この規格基準値への適合判定を目的とした検査において使用可能な分析法の一例が「清涼飲料水等の規格基準の一部改正に係る試験法について」（食安発1222第4号）により示され、それら分析法の性能規程が「食品中の有害物質等に関する分析法の妥当性確認ガイドラインについて」（食安発第1222第7号）により定められた。本稿では、「清涼飲料水等の規格基準の一部改正に係る試験法について」及び、「食品中の有害物質等に関する分析法の妥当性確認ガイドラインについて」について概説する。

Keywords: ミネラルウォーター類, 検査, 分析法の妥当性確認

塚越芳樹*, 渡邊敬浩: 食品検査で実施されるサンプリングの国際的な状況とそれにおけるロットサイズとサンプルサイズの関係.

日本食品科学工学会誌 2015;62:165-70.

Sampling plans for food testing adopted in official documents published by countries and international organizations are reviewed. The aim of this review

was to summarize the information contained in various documents and to identify the risk level for producers and consumers in the international food trade. Sampling policies described in several official documents, such as the directives of the European Commission and the Code of Federal Regulations of the United States, are introduced. The relation between lot size and sample size during bulk sampling was summarized and fitted to several functions, which showed that sample size is roughly proportional to the square root of the lot size.

Keywords: Food testing, sampling plan

* (国研) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

穂山浩, 原田晋*: コチニール色素やカルミンによるアレルギーについて.

アレルギーの臨床 2015;35:441-4.

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由来の天然の赤色色素である。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。コチニール色素及び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。我が国においてコチニール色素は食品添加物として使用許可されているが、カルミンについては食品添加物としての使用は許可されていない。コチニール色素及びカルミンのアレルギーの実態及び原因について解説する。

Keywords: コチニール色素, カルミン, 食物アレルギー

* はらだ皮膚科クリニック

松田りえ子: 流通食品中の放射性セシウム濃度調査.

ILSI Japan 2015;122:9-15.

平成23年3月の震災に伴う津波により、東京電力福島第一原子力発電所で事故が発生し、環境に放射性物質が放出された。この結果、発電所周辺だけでなく、近接する地域で生産された食品からも放射性物質が検出される事態となり、食品中の放射性物質に関わる国民の懸念が高まった。国立医薬品食品研究所食品部では、2011年7月から、放射性セシウム汚染が予想される地域産食品の流通段階での買い上げ調査を開始し、2014年度まで毎年1,000を超える試料を調査し、2015年にいたっている。2011年度に放射性セシウム濃度が100 Bq/kgを超えた試料の率は1.5%あったが、2012年には0.3%、2013年には

0.4%であり、流通する食品の基準値超過率は1%以下となった。放射性セシウム濃度が100 Bq/kgを超える割合が一貫して高いのは、きのこ類と淡水魚であった。福島県産品で基準値超過した試料は、2011年に1試料、2012年に2試料で、2013年度には基準値超過試料数は0となった。原発事故現場から近く、放射性物質による汚染は深刻であるにも拘らず、基準値を超える食品の流通がここまで抑えられているのは、県の方々の努力により流通前の検査が有効に機能していることがうかがえる。

Keywords: 放射性セシウム, 流通食品

穂山浩: ifa JAPAN 2015食の安全・化学フォーラム
第14回セミナー&国際シンポジウム.

ILSI Japan 2015;122:46-52.

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、我が国において厚生労働省及び農林水産省ともにHACCP規格を推進する動きが加速している。我が国のHACCP規格の導入は米国や欧州よりも遅れており、そのため食の安全性の確保のためには留意する必要がある。またマイコトキシン等の食品の規格基準の動き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「国際化に対応した食の安全対策: Food Safety Management in response to Food Globalization」をテーマとし、ILSI Japan、日本マイコトキシン学会、日本食品衛生協会、食品産業センター、食品化学新聞社と共催し、カビ毒規格の国際整合性、HACCP推進の動向、コーデックスの食品規格の動向について国際シンポジウムを開催した。約124名もの参加があり、著名な国際的研究者から、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, HACCP, 国際整合性

渡邊敬浩, 堤智昭: 食品に含まれる有害物質 トランス脂肪酸と多環芳香族炭化水素類.

公衆衛生 2015;79:777-82.

食品に本来含まれている化学物質が、加熱といった加工によって変化し有害物質となることが知られている。この事実は「焼き魚の焦げた部分は食べないように」といった食生活の知恵に古くから反映されてきている。現在では、食品に由来し加工を原因として生成する有害物質には複数が知られており、それらを総称して製造副生成物と呼んでいる。本稿では、複数が知られる製造副生成物中、トランス脂肪酸と多環芳香族炭化水素類につい

て概説した。

Keywords: 食品製造副生成物, トランス脂肪酸, 多環芳香族炭化水素濃度

鍋師裕美: 調理加工による食品中の放射性セシウム量の低減効果について.

ILSI Japan 2016;125:4-12.

2011年3月に発生した東京電力福島第一原子力発電所事故以降、食品中の放射性物質に関する問題は食品安全上の重大な関心事項のひとつである。現在では、出荷前検査の成果などにより、一部の天然食品を除けば、食品中の放射性物質濃度が基準値（放射性セシウム濃度として100 Bq/kg）を上回することはほとんどない。しかし、わずかな放射性物質の含有に対しても不安感を持つ消費者も存在することから、生産段階以降の加工や調理の段階で実施できる食品中の放射性物質の低減に関する情報の収集は、食品に対する安心の観点から重要である。国立医薬品食品衛生研究所食品部では、2011年から様々な食品を用いて、調理加工による食品からの放射性セシウム除去に関する検討を実施し、データを蓄積してきた。その結果、放射性セシウムの除去率が50%以上となった調理法は、ゆでる、煮る、あく抜き、調味液浸漬、水戻し、調味液浸漬後乾燥であり、最大で90%の除去率を示した。一方、焼く、揚げる、甘露煮、乾燥するなどの調理法における放射性セシウムの除去率は、およそ10%以下であった。一連の研究から、焼く、揚げるのような高温短時間での加熱調理では、放射性セシウムの除去効果は低く、ゆでる、煮る、液体（水や調味液）に浸漬するなどの食品に対して比較的少量の液体と接するような調理では、放射性セシウムの除去効果が高いことが明らかとなった。また、ゆで汁や煮汁などの食品と接する液体の量やpHなどが放射性セシウムの除去に重要な役割を果たす可能性が示唆された。今回紹介した調理法は、一般的な方法であるため、簡単に実施可能な食品中の放射性セシウム低減法として活用できると考えられた。

Keywords: radioactive cesium, removal effect, cooking

穂山浩, 佐藤恭子, 山崎壮: 食品香料の摂取量推計法.
食品衛生研究 2015;65(10):21-6.

食品添加物の安全性評価を行う上で、食事から推計される一日摂取量が、毒性影響の出ない値であることを確認することが重要である。そのため、各食品の摂取量と食品への添加量から一日摂取量が推定される。しかし、食品香料の場合は、多種類が微量ずつ混合された香料製剤が食品に添加されることが一般的であり、添加量が食品事業者によって異なること等から、それらの摂取量を正確に予測することは非常に困難を要する。このよ

うな状況の中、国際的に種々の摂取量推計法が採用されている。JECFA（食品添加物・汚染物質に関するFAO/WHO合同専門家会議）ではMSDI（Maximized Survey-Derived Intake）法やSPET（Single Portion Exposure Technique）法を使用しているが、我が国の内閣府食品安全委員会では、国際汎用香料の評価にMSDI法のみを採用した。本項ではJECFAやEFSA（欧州食品安全庁）、米国のGRAS評価（FEMA GRAS＝米国香料協会専門家による、香料としての使用が一般的に安全とする評価）など国際的評価機関に採用されている食品香料の摂取量推計法の特徴を概説する。

Keywords：食品香料，一日摂取量，安全性評価

建部千絵，大槻崇，佐藤恭子：食品添加物の分析法。
ぶんせき 2016;1:19-24.

食品中の食品添加物分析法は、食品添加物の使用基準への適合性の確認や一日摂取量調査、あるいは食品への使用が禁止されている物質（不許可添加物）の取り締まりなどのために開発されている。2012年から2014年までに発表された論文を中心に、食品中の食品添加物および不許可添加物の分析法の進歩について紹介した。

Keywords：食品添加物，不許可添加物，食品中の食品添加物分析法

大城直雅：下痢性貝毒（オカダ酸群）検査法。
食品衛生研究 2015;82:29-36.

平成27年3月6日付で「麻痺性貝毒等により毒化した貝類の取扱いについて」（昭和55年7月1日付け環乳第29号）が改正され、下痢性貝毒をオカダ酸（OA）群に限定し、可食部1 kgにつき0.16 mgOA当量という規制値が設定された。それに伴い、改正された下痢性貝毒の検査法設定の経緯と検査法の詳細および留意点について解説した。

Keywords：下痢性貝毒，オカダ酸，機器分析

入谷展弘^{*1}，山元誠司^{*1,2}，改田厚^{*1}，阿部仁一郎^{*1}，
上林大起^{*1,2}，久保英幸^{*1}，野田衛：2014/2015シーズンに流行したノロウイルスGII.17について。
食品衛生研究 2015;65:7-15.

大阪市で2014/15シーズンに流行したノロウイルスGII.17の国内および諸外国での流行状況、遺伝学的性状、予防法等について概説した。

Keywords：ノロウイルス，GII.17，2014/2015シーズン

^{*1}大阪市立環境科学研究所

^{*2}大阪府立公衆衛生研究所

野田衛：汚染リスクを知って予防しよう！ウイルス性

食中毒。

食と健康 2015;706:8-18.

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、A型肝炎ウイルス及びE型肝炎ウイルスの食中毒・感染症発生状況、ウイルス学的特徴、予防法等について概説した。

Keywords：ノロウイルス，サポウイルス，肝炎ウイルス

野田衛：ノロウイルス食中毒の予防対策。

日本栄養士会雑誌 2015;58:16-21.

ノロウイルスは冬季の散発性感染性胃腸炎、胃腸炎集団感染および食中毒の主要な原因ウイルスである。食中毒事件において、ノロウイルスによるものは事例数では1位か2位、患者数では最も多く、全食中毒患者数の約半数を占めている。さらに、1事例当たりの患者数が多く、ひとたび食中毒が発生した場合、患者の被害だけでなく、業者自体の経済的・社会的損失も大きい。本稿ではノロウイルスの特徴、近年の食中毒の特徴、予防法について取りまとめた。

Keywords：ノロウイルス，食中毒，予防法

工藤由起子：日本での腸炎ビブリオ食中毒の急激な減少とその要因について。

食品機械装置 2015;52(12):50-5.

日本での主な食中毒であった腸炎ビブリオ食中毒は、1999年以降、急激に減少している。この減少は、魚介類での腸炎ビブリオ汚染が減少したためではなく、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生産から消費までの各段階での食品衛生上の改善が大きく貢献したためであることが、国、地方自治体、検査機関、大学など多機関の長期間にわたる細菌学的または疫学的調査研究によって示された。しかし、現在も血清型O3:K6のパンデミック株や他の血清型の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。食品業界や行政などの日々の努力のもとに、腸炎ビブリオ食中毒の減少が維持されているが、今後も継続して衛生管理に努めることが求められている。

Keywords：腸炎ビブリオ食中毒，食中毒防止対策，減少

五十君静信，寺嶋淳，渡辺麻衣子，長嶋等^{*1}，上垣隆一^{*2}，鈴木俊之^{*3}，長谷川朗生^{*4}：UJNR有毒微生物専門部会第49回日米合同部会。

食品衛生研究 2015;65(9):7-28.

マイコトキシンセッションでは、「国内のとあるワインおよびワイナリーにおけるフモニシンB1とその産生

菌の汚染状況」および「米国の穀物に適用するUSDA（米国農務省）-GIPSAのマイコトキシン試験プログラム：有機溶媒を用いない迅速検査法，プログラムの改良，および試験的統計」についての研究発表が行われた。前者は，国内のとあるワイナリーで製造された複数のワインからフモニシンB1，B2およびB3が検出されたとの報告を受け，2011年から2013年にかけてフモニシン類が検出されたワインを生産したワイナリーにおいて実施された，ブドウ果実，搾汁，畑土壌，畑の空気中などから*Fusarium*属菌の分布調査の結果を示した。その結果，国産ワインのフモニシン類汚染の原因菌は，外国産ワインで多数報告されている原因菌*Aspergillus niger*ではなく，*Fusarium*属菌であることが強く示唆された。後者では，GIPSAにおける米国産および輸入の穀物，オイルシード，穀物加工品等についてのマイコトキシン検査の公定法を定める機関としての役割が紹介された。2016年にはGIPSAは迅速試験法の性能のクライテリアを更新する予定であり，それによってアフラトキシン類，デオキシニバレノールおよびフモニシン類の測定の正確さをより広い濃度範囲において担保することが必要となる。さらに，現在，マイコトキシン迅速検査法の製造元は，検査法が使用認可されるのと同時に商品を市場展開できるように，GIPSAの様式に従った使用説明書を認可と同時に供給するよう求められている。これらの検査法プログラムは，最近の検査結果の統計処理に基づき，改良がなされるであろう。

Keywords：フモニシン，アフラトキシン，マイコトキシン検査公定法

*1 (国研) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

*2 (国研) 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所

*3 (国研) 水産研究・教育機構中央水産研究所

*4 厚生労働省医薬食品局食品安全部

渡辺麻衣子：東日本大震災被災地仮設住宅におけるカビ発生被害とその対策。

都市有害生物管理 2015;5(1):25-36.

東日本大震災における仮設住宅では，今後も長期的な避難生活が継続される見通しがある。仮設住宅のカビ発生問題は，仮設住宅が未だ多い岩手県・宮城県・福島県に共通した話題である。今後被害の拡大をできるだけ食い止めるために，具体的には，これら4県のより広い範囲で，カビ発生現状の把握と軽減・予防対策の実施に加え，住民の間での健康被害の現状把握を行い，被害の防止に努めることが急務である。したがって，仮設住宅の

カビと健康被害の問題について，関連省庁や地方行政機関の間で活発に情報交換を行い，効果的な対策を講じる必要性が高い。震災発生数年の間は，情報交換や連携が十分でなく，対策がほとんど取られていなかった。しかし，平成26・27年に石巻市が予算を計上したカビ発生に伴う仮設住宅の修繕を始めとして，徐々に動きが広まりつつある。平成26年10月に厚生労働省から，応急仮設住宅生活における真菌対策と健康への影響について，各地方行政機関の担当部署に注意を促す事務連絡が通知された。また平成27年1月に宮城県から各市町の担当部署へ向けて，内閣府から災害救助費（国費）の対象となる補修及び経費の範囲として「重篤な結露，カビ等により，生活の安全上不具合が生じている部分の修繕等」が認められた，との通知がなされた。今後のさらなる対策の実行に期待したい。さらに，今後の災害時に多数建設されるであろう仮設住宅の改善のためにも，本震災に関する情報を蓄積していくことは大変重要であり，震災発生からすでに4年が経過した現状においても，震災関連研究は，盛んに行われるべき研究分野であると言える。

Keywords: カビ汚染，仮設住宅，健康被害

大西貴弘：新しい感染症はどのように見つかるか。

チャイルドヘルス 2016;19:45-6.

原因不明食中毒として知られたクドアの事例について，2011年6月に感染症がどのように見つかったかを中心に解説を行った。

Keywords: *Kudoa*, Parasite, Food-borne disease

出水庸介：ペプチド二次構造制御に基づく創薬研究。

薬事日報 2016;第11673号:3.

タンパク質の二次構造の中でヘリックス構造はDNAや他のタンパク質を認識する上で重要な役割を果たしている。これらの機能をペプチド単位で発現させるためには，タンパク質中と同じ安定なヘリックス構造を形成できるペプチド分子を設計することが重要である。近年，様々な手法によって安定化されたヘリカルペプチドを用いた創薬研究が世界中で活発に行われている。その中でも，非天然アミノ酸である α,α -ジ置換アミノ酸や環状 β -アミノ酸，共有結合型のアミノ酸側鎖架橋（ステープル）がヘリカル構造の安定化ツールとして汎用されている。著者らのグループでも， α,α -ジ置換アミノ酸やステープルペプチドを利用した短鎖ペプチドのヘリカル構造制御に基づく創薬研究をおこなっており，本稿では「核内受容体を標的とした転写活性化阻害ペプチドの開発」について紹介する。

Keywords：ペプチド，核内受容体転写活性化阻害，タンパク質間相互作用

栗原正明：危険ドラッグ規制の戦略.

日本薬理学会雑誌 2015;146:315-20.

危険ドラッグや違法薬物を速やかに規制する場合、動物実験や生物学的試験には多くの時間を要するため、インシリコによる活性予測が必要となる。薬物が作用する標的タンパク質が不明であるか、判明しているが三次元構造が明らかでない場合は、リガンド側の構造情報のみで活性予測を行う。その場合 QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship: 定量的構造活性相関) 法が一般的である。QSAR法とは化合物の構造と生物学的 (薬学的あるいは毒性学的) な活性とを定量的に数学的な関係であらわしたものである。すでに危険ドラッグの規制において、その根拠となる活性データの取得に QSAR法による活性予測を用いてきた。ここ数年危険ドラッグにおいて、ある構造の危険ドラッグを規制すると少し構造の違った危険ドラッグが流通するといういわゆる「いたちごっこ」の状態が続いている。その対策として平成25年に包括規制を導入した。包括規制はある範囲の化合物群 (数百化合物) を一度に指定することである。それにより、今後流通すると予測される活性を有する化合物群を事前に規制することができる。この包括規制においては、指定する化合物の中には、まだ合成されていない化合物も当然含まれるので、その活性を求めることはインシリコで行うしかない。今後ますます、インシリコによる活性予測の重要性が高まるだろう。

Keywords: 危険ドラッグ, 計算機化学, 定量的構造活性相関 (QSAR)

蜂須賀暁子, 植草義徳, 鍋師裕美, 堤智昭, 手島玲子, 松田りえ子: トータルダイエット試料による食品からの放射性セシウム及びカリウムの摂取量推定.

Isotope News 2015;732:95-7.

平成23年から25年にかけて当所にて行われたトータルダイエット試料による放射性セシウム及びカリウムの摂取量調査結果を紹介した。

Keywords: トータルダイエット試料, 放射性セシウム, 摂取量推定

蜂須賀暁子: 食品中の放射性物質の安全性.

月刊 地域保険 2015;46:20-31.

福島第一原子力発電所事故により発生した食品中放射性物質の汚染について、放射線の基本から、食品による内部被ばくの評価、現行基準値、摂取量調査の結果とその解釈等について解説し、関連情報の入手サイトを紹介した。

Keywords: 放射線, 食品, 摂取量調査

窪田邦宏, 天沼宏, 春日文子: 食品の安全性に関する海外の最近の話題—微生物学的食品安全の立場から.

公衆衛生 2015;79:738-42.

海外における最近の各種微生物汚染に起因する食中毒アウトブレイク事例を、経緯や原因調査とともに各国の対応について紹介した。

Keywords: Foodborne, Outbreak, Microbial

窪田邦宏, 天沼宏, 春日文子: 海外における最近のリストERIA食中毒アウトブレイク.

食品衛生研究 2015;65(12):23-33.

欧米における最近のリストERIA食中毒アウトブレイク事例を、経緯や原因調査とともに各国の対応について紹介した。

Keywords: Listeria, Foodborne, Outbreak

登田美桜, 上田悠介*: FAO/WHO合同食品規格計画第9回食品汚染物質部会.

食品衛生研究 2015;65(7):29-43.

第9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

* 厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課

畝山智香子, 登田美桜: 世界各国のトランス脂肪酸のリスク評価について.

食品衛生研究 2015;65(11):15-25.

食事由来の人工トランス脂肪酸の各国のリスクとその規制等の対応の違いについて解説した。

Keywords: trans fat, risk, management

Falcone FH*, Alcocer MJC*, Okamoto-Uchida Y, Nakamura R: Use of humanized rat basophilic leukemia reporter cell lines as a diagnostic tool for detection of allergen-specific IgE in allergic patients: Time for a reappraisal?.

Curr Allergy Asthma Rep. 2015;15:67.

The interaction between allergens and specific IgE is at the heart of the allergic response and as such lies at the center of techniques used for diagnosis of allergic sensitization. Here, we review the perceived limitations of diagnostic applications of humanized rat basophilic leukemia (RBL) systems. Furthermore, we illustrate how the introduction of reporter genes

into humanized RBL cells is able to overcome most of these limitations, and has the potential to become a new powerful tool to complement the armamentarium of allergists. A demonstration of the usefulness of humanized RBL reporter systems for elucidation of complex IgE sensitization patterns against wheat proteins and a section on the use of fluorescence-based reporter systems in combination with allergen arrays close the review.

Keywords: RS-ATL8, NFAT-DsRed, IgE

* University of Nottingham, United Kingdom

岡本 (内田) 好海, 児玉進, 中村亮介, 斎藤嘉朗: 臨床における重症薬疹とゲノムマーカー.

谷本学校—毒性質問答 2015;17:18-23.

医薬品の副作用は、大きく2種類に分類できる。タイプAの副作用は、薬理作用と関連のある容量依存性の反応で、動物実験でも再現可能な事例が多く、予測やコントロールが容易である。糖尿病薬による低血糖など、医薬品の高濃度曝露に基づくものが多く、用量の調節で回避可能である。一方、タイプBの副作用は、本来の薬理作用と関連せず、動物実験で再現できないものが多く、アナフィラキシーなど特異体質性で発症予測が難しい副作用である。発症機構が不明なため、長らく一定の割合で発症しても致し方ないと考えられてきた。しかし、ゲノム薬理学の発展により、その一部ではあるが、発症と関連するゲノムマーカーが同定され、さらにその機序も明らかになるなど、発症回避が可能な事例も出てきた。本稿では、ゲノムマーカーとの関連性について最も研究が進んでいる重症薬疹に関し、最近の知見を中心に述べる。

Keywords: 重症薬疹, ゲノムマーカー, ヒト白血球抗原

斎藤嘉朗, 児玉進, 杉山永見子, 中村亮介: 重篤副作用に関する予測ゲノムマーカー.

薬学雑誌 2015;135:589-95.

Severe adverse drug reactions are an important issue to be considered during proper drug usage in postmarketing period. Most severe adverse reactions are idiosyncratic and unrelated to their pharmacological actions via primary targets. Although these reactions were not predictable, recent developments in the field of genomics have revealed closely associated markers responsible for some severe adverse reactions, including Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic

epidermal necrolysis (TEN). This review demonstrates genomic biomarkers for SJS/TEN and drug-induced liver injury (DILI) that were found mainly in Japanese patients and reveal ethnic differences. We and other groups have found the following associations of SJS/TEN with susceptible drugs: 1) HLA-B*58:01 for allopurinol-related cases; 2) HLA-B*15:11 and HLA-A*31:01 for carbamazepine-related cases; 3) HLA-B*51:01 for phenobarbital-related cases; 4) HLA-A*02:07 for zonisamide-related cases; 5) CYP2C9*3 for phenytoin-related cases; and 6) HLA-A*02:06 for cold medicine-related cases. The allele frequencies of these related HLA types vary among Asian populations. In addition, direct (noncovalent) binding of carbamazepine or an allopurinol metabolite, oxypurinol, to the associated HLA-type proteins was suggested. Associated genomic biomarkers are also summarized for DILI in Japanese and Caucasian populations. The application of these genomic biomarkers to prevent the onset of a reaction has been utilized in a few countries. However, in Japan, the package inserts only contain precautions that cite the research findings. To overcome this limitation, the following points should be addressed: 1) factors responsible for the development of SJS/TEN should be identified in addition to the above-mentioned HLA alleles; and 2) an inexpensive genotyping strategy and assay methods should be developed to provide a pharmacoeconomical viewpoint. Further research on severe adverse reactions is warranted.

Keywords: 重症薬疹, ゲノムマーカー, ヒト白血球抗原

頭金正博*, 斎藤嘉朗: バイオマーカーの適格性評価を支えるレギュラトリーサイエンス (オーバービュー).

薬学雑誌 2015;135:649-53.

New drug development (NDD) for intractable diseases such as cancer and Alzheimer's disease has been challenging in recent years because it is difficult to evaluate the therapeutic efficacy of new drugs and the response of individual patients. Thus biomarkers might be a useful tool to facilitate NDD because they can be used to evaluate accurately drug responses. Biomarkers include proteins, metabolites, and genetic targets; imaging data and can also be used in pre-clinical studies, clinical trials, and post-marketing surveillance. In pre-clinical studies, biomarkers are used

as an index of the pharmacological and toxicological effects of a new drug, which may help to predict the clinical response. In clinical studies, biomarkers are widely used as an index of clinical efficacy and safety for dose-adjustment and for patient selection. In post-clinical studies, biomarkers may facilitate the evaluation of drug responses, as well as aid improvements in drug efficacy. Several points should be considered for biomarker-guided NDD. First, the clinical study design is very important and must be suitable to permit the use of the relevant biomarkers. The analytical methods should be carefully evaluated, and evidence should be provided regarding the physiological significance and relevance of the biomarker with regard to its intended use. Regulatory sciences are required to resolve these issues and bridge the gap between basic science and clinical studies that involve biomarkers.

Keywords: レギュラトリーサイエンス, バイオマーカー, 医薬品開発

* 名古屋市立大学

佐藤薫: ミクログリアの発生と分化.
Clinical Neuroscience 2015;32:1338-41.

脳の免疫機能担当細胞として長らく知られてきたミクログリアは脳細胞の5%を占める。モノサイトやマクロファージに類似点が多いため、脳内炎症レベルの決定細胞として長らく炎症を伴う病態研究の対象となってきた。また、ミクログリアをマクロファージやモノサイトと決定的に区別できる細胞表面抗原がまだ見つかっていないため、その起源についてもモノサイトやマクロファージと共通であると長らく考えられてきた。しかし、2010-12年にかけて、ミクログリアが系統的に発生過程の早い時期にマクロファージと分かれていることが明らかにされた。本総説ではミクログリアの発生と脳神経系発達過程におけるミクログリアの新しい機能について概説した。

Keywords: ミクログリア, 発生, 脳室下帯

Sato K: Effects of microglia on neurogenesis.
Glia 2015;63:1394-405.

This review summarizes and organizes the literature concerning the effects of microglia on neurogenesis, particularly focusing on the subgranular zone (SGZ) of the hippocampus and subventricular zone (SVZ), in which the neurogenic potential is progressively restricted during the life of the organism. A

comparison of microglial roles in neurogenesis in these two regions indicates that microglia regulate neurogenesis in a temporally and spatially specific manner. Microglia may also sense signals from the surrounding environment and have regulatory effects on neurogenesis. We speculate microglia function as a hub for the information obtained from the inner and outer brain regions for regulating neurogenesis.

Keywords: cytokine, microglia, neurogenesis

諫田泰成: 癌幹細胞の創薬応用.
技術情報協会 2016;354-9.

多くの癌は幹細胞の性質を有する癌幹細胞を起源として形成されることが明らかになってきた。癌幹細胞は、自己複製能と多分化能を有しており、高い腫瘍形成能を示す。薬剤耐性能により抗癌剤治療で生き残った癌幹細胞が再発や転移に関わると考えられることから、癌を根治するためには癌幹細胞を標的とした薬剤が期待される。しかしながら、現在のところ、癌幹細胞の増殖制御機構が十分に解明されていないため、いまだ治療薬の開発には至っていない。そこで本総説では、臨床検体や細胞株から癌幹細胞を単離する方法として、スフィア形成法、細胞表面マーカー、SP (Side population) 細胞、ALDH (アルデヒド脱水素酵素) 法を概説する。さらに、我々は最近、細胞株より調製した癌幹細胞モデルを用いて網羅的遺伝子解析を行った結果、脂質受容体による新たな癌幹細胞の増殖制御機構を見出した。癌幹細胞を標的とする創薬につながる可能性が考えられ、あわせてご紹介したい。

Keywords: 癌幹細胞, 増殖制御, 受容体

平田尚也, 諫田泰成: 癌幹細胞の解析モデルと創薬への応用.
CBI学会誌 2015;3:10-4.

近年、多くの癌は幹細胞の性質を持った癌幹細胞を起源に形成されることが解明されつつある。癌幹細胞は、様々な細胞系統へと分化する多分化能と自己と同等の性質を有する細胞を複製する自己複製能を兼ね備え、高い腫瘍形成能を有する。癌幹細胞の薬剤耐性能により、抗癌剤治療で生き残った癌幹細胞が再発や転移に関わるモデルが提唱されている。従って、癌を根治するためには癌幹細胞を標的とした薬剤が求められるが、癌幹細胞の増殖機構など十分に解明されていないため、治療薬の開発には至っていない。本論文では、現在、用いられている癌幹細胞の同定・分離法であるスフィア形成法、細胞表面マーカー、幹細胞の薬剤排出能を利用した方法 (SP細胞)、癌幹細胞のアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) の

酵素活性を利用した方法を概説する。さらに、我々は最近癌幹細胞の網羅的遺伝子解析によって、脂質受容体による新たな癌幹細胞の増殖制御機構を見出した。癌幹細胞を標的とする創薬への展望と課題を紹介する。

Keywords: 癌幹細胞, 脂質受容体, 創薬応用

芦原貴司^{*1}, 黒川洵子^{*2}, 諫田泰成, 原口亮^{*3}, 稲田慎^{*3}, 中沢一雄^{*3}, 堀江稔^{*1}: ヒトiPS細胞由来心筋細胞シートの不整脈研究への応用可能性: in silico 不整脈学の観点から。

生体医工学 2015;53:100-5.

Background: Recently, myocardial sheets consisting of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes (hiPSC-CM) have been used to clarify the mechanisms of inherited arrhythmias and to evaluate the efficacy of antiarrhythmic drugs. However, whether the electrophysiological properties of the hiPSC-CM are the same as those of the original human cardiomyocytes (hCM) remains unclear. Indeed, hiPSC-CM has automaticity, longer action potential duration (APD), smaller action potential amplitude (APA), and positively shifted diastolic potential (DP). Methods: To clarify this issue, we constructed in silico models of hCM and hiPSC-CM sheets based on the experimental data, and performed simulations of spiral wave (SW) reentry. Then we analyzed the SW behaviors in the in silico myocardial sheets, and also evaluated the effects of IKr blockade. Results: The in silico model of hiPSC-CM had spontaneous activations 0.5-1 Hz, longer APD, smaller APA, and DP positively shifted by ~15 mV. Conduction velocity (CV) in the hiPSC-CM sheet was ~5 cm/s, which was only ~1/10 of the CV in the hCM sheet. Mean cycle length (mCL) of excitations during SW reentry in the hiPSC-CM sheet was ~0.9 Hz, whereas that in the hCM sheet was ~5 Hz and identical to that of human VF. Both CV and mCL during SW reentry in the model of hiPSC-CM sheet were highly consistent with previous experimental data. The mCL of SW reentry in hCM sheet was markedly prolonged by IKr blockade, whereas that in hiPSC-CM sheet was shortened. Conclusion: The SW behavior and the antiarrhythmic drug efficacy in the in silico models of hCM and hiPSC-CM sheets are different. Our findings suggest that such in silico analytical approach might fill the gap between hCM and hiPSC-CM when we apply the hiPSC-CM sheet to clinical practice.

Keywords: in silico, myocardial sheet, spiral wave

reentry

^{*1} 滋賀医科大学

^{*2} 東京医科歯科大学

^{*3} 国立循環器病研究センター

山田茂, 諫田泰成: 幹細胞と発達神経毒性。

日本薬理学雑誌 2015;146:171-3.

近年、子供の発達障害の増加が社会問題となっており、胎生期および発達期における化学物質の曝露の影響が懸念されている。たとえば、メチル水銀の胎生期曝露により生まれた子供に精神遅滞・運動機能障害が報告されている。また、鉛、ポリ臭化ジフェニルエーテル、ポリ塩化ビフェニル、ペルフルオロオクタン酸などの血中濃度と注意欠陥や多動性との相関やバルプロ酸による自閉症、多環芳香族炭化水素による知能指数低下、有機スズ化合物であるトリブチルスズ (tributyltin: TBT) による催奇形性などの報告がある。発達中の神経系は成体と比較して様々な化学物質に対して感受性が高いと考えられることから、化学物質への曝露から子供を守るためにはより予測性の高い評価系の構築が強く望まれる。本稿では、現在の発達神経毒性ガイドラインを概説するとともに、幹細胞の応用可能性についてあわせて紹介したい。

Keywords: 幹細胞, 発達神経毒性, 代替法

石田誠一: iPS細胞等から分化誘導された肝細胞とその薬物安全性評価への応用。

バイオマテリアル-生体材料 2015;33:212-7.

創薬過程の第I相臨床試験におけるヒトへの最初の投与 (first-in-human) や市販後における安全性の担保にとって、医薬品候補化合物の安全性を早期に的確に評価することは重要であり、成功確率の向上にもつながる。肝薬物動態並びに薬物性肝障害の評価に有用なツールとしてiPS細胞由来の肝細胞やその他分化誘導肝細胞に期待が寄せられている。それら細胞の開発状況を概説するとともに、新規培養基材等を用い細胞の成熟化を高め、再現性のある評価系を安定して提供するための産官学の取り組みを紹介した。

Keywords: iPS細胞由来肝細胞, 薬物性肝障害評価, 非臨床試験

小川久美子: 食品添加物のリスク評価とリスク管理。

Foods & Food Ingredients Journal of Japan 2015;220:204-11.

In the Food Sanitation Act in Japan, food additives are defined as the substances that are used in or on the food during the process of manufacturing food,

or the substances that are used for the purpose of processing or preserving food, that are applied by the method of addition, blending, invasion and so on. Although a number of substances that were mostly natural origin have been consumed for this purpose since ancient age, we have also experienced several poisoning cases from foods. Historically, there were several turning points of regulation for the food additives in Japan. As the one of the biggest change, all of a new substance regardless of whether it is a natural product had become to be requested the application in 1995. Thus, the data for kinetics, toxicity tests and the evidence of human epidemiology have been required in the application. In 2003, to deal with the Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE) problem, the Food Safety Commission was organized under the Cabinet Office as the center of a risk assessment organization, independently from the risk management organizations including Health, Labour and Welfare Ministry and Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries. We have been depending on the imported food for about 60% as a base of the calorie. The systems and regulations concerning the food safety including the scope of the food additive are not necessarily the same among the country, therefore, harmonization and contribution for the international reputation of these substances are required.

Keywords: food additives, safety assessment, toxicity study

豊田武士, 塚本徹哉^{*1}, 小川久美子, 立松正衛^{*2}: 食塩と胃癌-H. pylori感染との関連も含めて.

臨床消化器内科 2015;30:1395-400.

食塩の過剰摂取は胃癌のリスク要因であることが, 疫学的に明らかにされている. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染スナネズミを用いた検討で, 食塩は用量依存性に胃癌を促進すること, 食塩単独での促進作用は*H. pylori*と比較して弱く, *H. pylori*のco-promoterとしての機能が重要であることが示された. 食塩は*H. pylori*抵抗性のIII型粘液を減少させるなど, 胃粘液環境を攪乱し,*H. pylori*感染を促進する可能性が示唆された. 実際に, 食塩と*H. pylori*感染の複合によって, 炎症関連酵素の発現増強, および胃粘膜遺伝子発現動態の変化が生じることが確かめられた. *H. pylori*感染者における減塩が, 胃癌予防の観点から重要であると考えられた.

Keywords: *Helicobacter pylori*, 食塩, 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

吉田緑, 梅村隆志, 小島弘幸^{*1}, 井上薫, 高橋美和, 浦丸直人^{*2}, 北村繁幸^{*2}, 安部賀央里^{*3}, 頭金正博^{*3}, 小澤正吾^{*4}, 吉成浩一^{*5}: 化学物質のリスク評価における肝肥大の取扱いの基本的考え方.

食品衛生学雑誌 2015;56:42-8.

化学物質で一般的に誘発される肝肥大が生体の適応反応か, 毒性(悪影響)かを判断するための科学的な考え方を提示した. 外的因子に対して肝細胞の恒常性が維持されている範囲内の肝肥大(肝細胞肥大および肝重量増加)は, 適応性変化であり毒性影響ではない. 同時に生体の恒常性保持機能の限界を越し, 破綻を来した場合の肝細胞肥大は毒性と判断すべきである. 具体的には以下の変化を伴う肝肥大は毒性影響の可能性を考える起点になる:(1)肝細胞の壊死と関連する指標や炎症性変化,(2)胆道系の変化,(3)脂質代謝系の変化,(4)色素沈着,(5)タイプや部位の異なる肝細胞肥大の誘発.

Keywords: 肝肥大, 薬物代謝酵素, 一日許容摂取量

^{*1} 北海道立衛生研究所

^{*2} 日本薬科大学

^{*3} 名古屋市立大学

^{*4} 岩手医科大学

^{*5} 静岡県立大学

井上薫, 高橋美和, 梅村隆志, 吉田緑: 食品安全委員会により公開されている農薬評価書において用いられた肝臓の病理組織学的所見名の分類とシソーラス構築: 毒性病理用語・診断基準国際統一化.

食品衛生学雑誌 2015;56:96-107.

リスク評価にかかわる申請者および評価者が病理所見名から同一の病理組織学的理解を得られるよう, 食品安全委員会により公開された農薬評価書から, ラット, マウスおよびイヌを用いた90日間亜急性毒性試験およびラットとマウスの発がん性試験において認められた肝臓の病理組織学的所見名について抽出・分類し, 最終的に毒性病理用語・診断基準国際統一化International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic (INHAND) Criteriaに基づいてシソーラスを構築した.

Keywords: 農薬評価書, 肝臓, シソーラス構築

Uno Y^{*1}, Kojima H, Omori T^{*2}, Corvi R^{*3}, Honma M, Schechtman LM^{*4}, Tice RR^{*5}, Burlinson B^{*6}, Escobar PA^{*7}, Kraynak AR^{*8}, Nakagawa Y^{*9}, Nakajima M^{*10}, Pant K^{*11}, Asano N^{*12}, Lovell D^{*13}, Morita T, Ohno

Y, Hayashi M^{*14}: JaCVAM-organized international validation study of the *in vivo* rodent alkaline comet assay for the detection of genotoxic carcinogens: I. Summary of pre-validation study results.

Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 2015;786-788:3-13.

The *in vivo* rodent alkaline comet assay (comet assay) is used internationally to investigate the *in vivo* genotoxic potential of test chemicals. This assay, however, has not previously been formally validated. The Japanese Center for the Validation of Alternative Methods (JaCVAM), with the cooperation of the U.S. NTP Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods (NICEATM)/the Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM), the European Centre for the Validation of Alternative Methods (ECVAM), and the Japanese Environmental Mutagen Society/Mammalian Mutagenesis Study Group (JEMS/MMS), organized an international validation study to evaluate the reliability and relevance of the assay for identifying genotoxic carcinogens, using liver and stomach as target organs. The ultimate goal of this validation effort was to establish an Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) test guideline. The purpose of the pre-validation studies (i.e., Phase 1 through 3), conducted in four or five laboratories with extensive comet assay experience, was to optimize the protocol to be used during the definitive validation study.

Keywords: Comet assay, Genotoxicity, JaCVAM

Uno Y^{*1}, Kojima H, Omori T^{*2}, Corvi R^{*3}, Honma M, Schechtman LM^{*4}, Tice RR^{*5}, Beevers C^{*6}, Boeck MD^{*7}, Burlinson B^{*8}, Hobbs CA^{*9}, Kitamoto S^{*10}, Kraynak AR^{*11}, McNamee J^{*12}, Nakagawa Y^{*13}, Pant K^{*14}, Plappert-Helbig U^{*15}, Priestley C^{*16}, Takasawa H^{*17}, Wada K^{*18}, Wirnitzer U^{*19}, Asano N^{*20}, Escobar PA^{*21}, Lovell D^{*22}, Morita T, Nakajima M^{*23}, Ohno Y, Hayashi M^{*24}: JaCVAM-organized international validation study of the *in vivo* rodent alkaline comet assay for detection of genotoxic carcinogens: II. Summary of definitive validation study results.

Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 2015;786-788:45-76.

The *in vivo* rodent alkaline comet assay (comet assay) is used internationally to investigate the *in vivo* genotoxic potential of test chemicals. This assay, however, has not previously been formally validated. The Japanese Center for the Validation of Alternative Methods (JaCVAM), with the cooperation of the U.S. NTP Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods (NICEATM)/the Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM), the European Centre for the Validation of Alternative Methods (ECVAM), and the Japanese Environmental Mutagen Society/Mammalian Mutagenesis Study Group (JEMS/MMS), organized an international validation study to evaluate the reliability and relevance of the assay for identifying genotoxic carcinogens, using liver and stomach as target organs. The ultimate goal of this exercise was to establish an Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) test guideline. The study protocol was optimized in the pre-validation studies, and then the definitive (4th phase) validation study was conducted in two steps. In the 1st step, assay reproducibility was confirmed among laboratories using four coded reference chemicals and the positive control ethyl methanesulfonate. In the 2nd step, the predictive capability was investigated using 40 coded chemicals with known genotoxic and carcinogenic activity (i.e., genotoxic carcinogens, genotoxic non-carcinogens, non-genotoxic carcinogens, and non-genotoxic non-carcinogens). Based on the results obtained, the *in vivo* comet assay is concluded to be highly capable of identifying genotoxic chemicals and therefore can serve as a reliable predictor of rodent carcinogenicity.

*1 Mitsubishi Tanabe Pharma Co.

*2 Kobe University Hospital

*3 Joint Research Centre of the European Commission

*4 Innovative Toxicology Consulting, LLC

*5 National Institute of Environmental Health Sciences

*6 Huntingdon Life Sciences

*7 Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc.

*8 Merck Research Laboratories

*9 Hatano Research Institute, Food Drug Safety Center

*10 University of Shizuoka

*11 BioReliance

*12 Kinki University

*13 St. George's, University of London

*14 Biosafety Research Center, Foods, Drugs and Pesticides

Keywords: Comet assay, Genotoxicity, Validation study

- *¹ Mitsubishi Tanabe Pharma Co.
- *² Kobe University Hospital
- *³ Joint Research Centre of the European Commission
- *⁴ Innovative Toxicology Consulting, LLC
- *⁵ National Institute of Environmental Health Sciences
- *⁶ Covance Laboratories Ltd.
- *⁷ Janssen Research & Development
- *⁸ Huntingdon Life Sciences
- *⁹ Integrated Laboratory Systems, Inc.
- *¹⁰ Sumitomo Chemical Co. Ltd.
- *¹¹ Merck Research Laboratories
- *¹² Health Canada
- *¹³ Hatano Research Institute, Food Drug Safety Center
- *¹⁴ BioReliance
- *¹⁵ Novartis
- *¹⁶ AstraZeneca R&D
- *¹⁷ LSI Medience,
- *¹⁸ The Institute of Environmental Toxicology
- *¹⁹ Bayer HealthCare AG
- *²⁰ Kinki University
- *²¹ Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc.
- *²² St. George's, University of London
- *²³ University of Shizuoka
- *²⁴ Biosafety Research Center, Foods, Drugs and Pesticides

Morita T, Uno Y^{*1}, Honma M, Kojima H, Hayashi M^{*2}, Tice RR^{*3}, Corvi R^{*4}, Schechtman L^{*5}: The JaCVAM international validation study on the *in vivo* comet assay: Selection of test chemicals.

Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 2015;786-788:14-44.

The Japanese Center for the Validation of Alternative Methods (JaCVAM) sponsored an international prevalidation and validation study of the *in vivo* rat alkaline pH comet assay. The main objective of the study was to assess the sensitivity and specificity of the assay for correctly identifying genotoxic carcinogens, as compared with the traditional rat liver unscheduled DNA synthesis assay. Based on existing carcinogenicity and genotoxicity data and chemical class information, 90 chemicals were identified as primary candidates for use in the validation study. From these 90 chemicals, 46 secondary candidates and then 40 final chemicals were selected based

on a sufficiency of carcinogenic and genotoxic data, differences in chemical class or genotoxic or carcinogenic mode of action (MOA), availability, price, and ease of handling. These 40 chemicals included 19 genotoxic carcinogens, 6 genotoxic non-carcinogens, 7 non-genotoxic carcinogens and 8 non-genotoxic non-carcinogens. "Genotoxicity" was defined as positive in the Ames mutagenicity test or in one of the standard *in vivo* genotoxicity tests (primarily the erythrocyte micronucleus assay). These chemicals covered various chemicals classes, MOAs, and genotoxicity profiles and were considered to be suitable for the purpose of the validation study. General principles of chemical selection for validation studies are discussed.

Keywords: Chemical selection, *In vivo* comet assay, JaCVAM

- *¹ Mitsubishi Tanabe Pharma Co.
- *² BioSafety Research Center
- *³ National Institute of Environmental Health Sciences
- *⁴ European Commission Joint Research Centre
- *⁵ Innovative Toxicology Consulting, LLC

Hamada S^{*1}, Ohyama W^{*2}, Takashima R^{*1}, Shimada K^{*3}, Matsumoto K^{*4}, Kawakami S^{*5}, Uno F^{*6}, Sui H^{*7}, Shimada Y^{*8}, Imamura T^{*9}, Matsumura S^{*10}, Sanada H^{*11}, Inoue K^{*12}, Muto S^{*13}, Ogawa I^{*14}, Hayashi A^{*15}, Takayanagi T^{*16}, Ogiwara Y^{*17}, Maeda A^{*18}, Okada E^{*2}, Terashima Y^{*19}, Takasawa H^{*1}, Narumi K^{*2}, Wako Y^{*1}, Kawasaki K^{*1}, Sano M^{*6}, Ohashi N^{*6}, Morita T, Kojima H, Honma M, Hayashi M^{*6}: Evaluation of the repeated-dose liver and gastrointestinal tract micronucleus assays with 22 chemicals using young adult rats: summary of the collaborative study by the Collaborative Study Group for the Micronucleus Test (CSGMT)/The Japanese Environmental Mutagen Society (JEMS) – Mammalian Mutagenicity Study Group (MMS).

Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 2015;780-781:2-17.

The repeated-dose liver micronucleus (RDLMN) assay using young adult rats has the potential to detect hepatocarcinogens. We conducted a collaborative study to assess the performance of this assay and to evaluate the possibility of integrating it into general toxicological studies. Twenty-four testing laboratories belonging to the Mammalian Mutagenicity Study

Group, a subgroup of the Japanese Environmental Mutagen Society, participated in this trial. Twenty-two model chemicals, including some hepatocarcinogens, were tested in 14- and/or 28-day RDLMN assays. As a result, 14 out of the 16 hepatocarcinogens were positive, including 9 genotoxic hepatocarcinogens, which were reported negative in the bone marrow/peripheral blood micronucleus (MN) assay by a single treatment. These outcomes show the high sensitivity of the RDLMN assay to hepatocarcinogens. Regarding the specificity, 4 out of the 6 non-liver targeted genotoxic carcinogens gave negative responses. This shows the high organ specificity of the RDLMN assay. In addition to the RDLMN assay, we simultaneously conducted gastrointestinal tract MN assays using 6 of the above carcinogens as an optional trial of the collaborative study. The MN assay using the glandular stomach, which is the first contact site of the test chemical when administered by oral gavage, was able to detect chromosomal aberrations with 3 test chemicals including a stomach-targeted carcinogen. The treatment regime was the 14- and/or 28-day repeated-dose, and the regime is sufficiently promising to incorporate these methods into repeated-dose toxicological studies. The outcomes of our collaborative study indicated that the new techniques to detect chromosomal aberrations *in vivo* in several tissues worked successfully.

Keywords: Gastrointestinal tract, Hepatocarcinogen, Micronucleus

*¹ LSI Medience Corporation

*² Yakult Honsha Co., Ltd.

*³ Astellas Pharma Inc.

*⁴ Astellas Research Technologies Co., Ltd.

*⁵ Asahi Kasei Pharma Corporation

*⁶ Public Interest Incorporated Foundation, Biosafety Research Center

*⁷ Food and Drug Safety Center

*⁸ Hokko Chemical Industry Co., Ltd.

*⁹ Ina Research Inc.

*¹⁰ Kao Corporation

*¹¹ Kaken Pharmaceutical Co., Ltd.

*¹² Maruho Co., Ltd.

*¹³ Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

*¹⁴ Nissan Chemical Industries, Ltd.

*¹⁵ Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

*¹⁶ Suntory Business Expert Limited

*¹⁷ Taisho Pharmaceutical, Co., Ltd.

*¹⁸ Toray Industries Inc.

*¹⁹ Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.

Martus HJ^{*1}, Hayashi M^{*2}, Honma M, Kasper P^{*3}, Gollapudi B^{*4}, Mueller L^{*5}, Schoeny R^{*6}, Uno Y^{*7}, Kirkland DJ^{*8}: Summary of major conclusions from the 6th International Workshop on Genotoxicity Testing (IWGT), Foz do Iguacu, Brazil.

Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 2015;783: 1-5.

The International Workshops on Genotoxicity Testing (IWGT) are convened approximately every four years and bring together experts in the field of genetic toxicology testing to develop consensus recommendations on genetic toxicology testing methods and testing strategies. The topics discussed at the 6th IWGT covered subjects specific to individual test systems and others of a more strategic nature. Topics were selected by the IWGT Steering Committee based on a process of gathering priority topics from within the scientific community of genetic toxicologists. As in previous workshops, groups of invited experts representing academic institutions, industry and regulatory authorities from around the world were convened for each working group, led by a Chair, Co-chair and Rapporteur. Nomination of expert participants was made on the basis of expertise in their field, with the expectation that a substantial contribution to the overall goal of the subgroup could be made by the nominee. Five working groups were convened, and their detailed recommendations are given in the individual reports in this Special Issue.

Keywords: Conclusions, Genotoxicity, IWGT workshop 2014

*¹ Novartis Institutes for BioMedical Research

*² Public Interest Incorporated Foundation BioSafety Research Center

*³ Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM)

*⁴ Exponent, Inc.

*⁵ Pharmaceutical Sciences, Roche Innovation Center

*⁶ U.S. Environmental Protection Agency

*⁷ Mitsubishi Tanabe Pharma Co.

*⁸ Kirkland Consulting

Yauk CL^{*1}, Aardema MJ^{*2}, Benthem VJ^{*3}, Bishop JB^{*4}, Dearfield KL^{*5}, DeMarini DM^{*6}, Dubrova YE^{*7}, Honma M, Lupski JR^{*8}, Marchetti F^{*1}, Meistrich ML^{*9}, Pacchierotti F^{*10}, Stewart J^{*11}, Waters MD^{*12}, Douglas GR^{*1}: Approaches for Identifying Germ Cell Mutagens: Report of the 2013 IWGT Workshop on Germ Cell Assays.

Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 2015;783:36-54.

This workshop reviewed the current science to inform and recommend the best evidence-based approaches on the use of germ cell genotoxicity tests. The workshop questions and key outcomes were as follows. (1) Do genotoxicity and mutagenicity assays in somatic cells predict germ cell effects? Limited data suggest that somatic cell tests detect most germ cell mutagens, but there are strong concerns that dictate caution in drawing conclusions. (2) Should germ cell tests be done, and when? If there is evidence that a chemical or its metabolite(s) will not reach target germ cells or gonadal tissue, it is not necessary to conduct germ cell tests, notwithstanding somatic outcomes. However, it was recommended that negative somatic cell mutagens with clear evidence for gonadal exposure and evidence of toxicity in germ cells could be considered for germ cell mutagenicity testing. For somatic mutagens that are known to reach the gonadal compartments and expose germ cells, the chemical could be assumed to be a germ cell mutagen without further testing. Nevertheless, germ cell mutagenicity testing would be needed for quantitative risk assessment. (3) What new assays should be implemented and how? There is an immediate need for research on the application of whole genome sequencing in heritable mutation analysis in humans and animals, and integration of germ cell assays with somatic cell genotoxicity tests. Focus should be on environmental exposures that can cause de novo mutations, particularly newly recognized types of genomic changes. Mutational events, which may occur by exposure of germ cells during embryonic development, should also be investigated. Finally, where there are indications of germ cell toxicity in repeat dose or reproductive toxicology tests, consideration should be given to leveraging those studies to inform of possible germ cell genotoxicity.

Keywords: Copy number variants, Germ cell mutation,

Reproductive health

^{*1} Health Canada

^{*2} Marilyn Aardema Consulting

^{*3} National Institute for Public Health and the Environment

^{*4} National Institute of Environmental Health Sciences

^{*5} USDA, Food Safety and Inspection Service

^{*6} University of North Carolina at Chapel Hill

^{*7} University of Leicester

^{*8} Baylor College of Medicine

^{*9} University of Texas M.D. Anderson Cancer Center

^{*10} Italian National Agency for New Technologies, Energy and Sustainable Economic Development

^{*11} AstraZeneca Pharmaceuticals

^{*12} Integrated Laboratory Systems, Incorporation

Zeiger E^{*1}, Gollapudi B^{*2}, Aardema MJ^{*3}, Auerbach S^{*4}, Boverhof D^{*2}, Custer L^{*5}, Dedon P^{*6}, Honma M, Ishida S, Kasinski AL^{*7}, Kim JH^{*8}, Manjanatha MG^{*9}, Marlowe J^{*10}, Pfuhler S^{*11}, Pogribny I^{*9}, Slikker W^{*9}, Stankowski LF Jr^{*12}, Tanir JY^{*8}, Tice R^{*4}, van Benthem J^{*13}, White P^{*14}, Witt KL^{*4}, Thybaud V^{*15}: Opportunities to integrate new approaches in genetic toxicology: an ILSI-HESI workshop report.

Environ Mol Mutagen. 2015;56:277-85.

Genetic toxicity tests currently used to identify and characterize potential human mutagens and carcinogens rely on measurements of primary DNA damage, gene mutation, and chromosome damage *in vitro* and in rodents. The International Life Sciences Institute Health and Environmental Sciences Institute (ILSI-HESI) Committee on the Relevance and Follow-up of Positive Results in *In Vitro* Genetic Toxicity Testing held an April 2012 Workshop in Washington, DC, to consider the impact of new understanding of biology and new technologies on the identification and characterization of genotoxic substances, and to identify new approaches to inform more accurate human risk assessment for genetic and carcinogenic effects. Workshop organizers and speakers were from industry, academe, and government. The Workshop focused on biological effects and technologies that would potentially yield the most useful information for evaluating human risk of genetic damage. Also addressed was the impact that improved understanding of biology and

availability of new techniques might have on genetic toxicology practices. Workshop topics included (1) alternative experimental models to improve genetic toxicity testing, (2) Biomarkers of epigenetic changes and their applicability to genetic toxicology, and (3) new technologies and approaches. The ability of these new tests and technologies to be developed into tests to identify and characterize genotoxic agents; to serve as a bridge between *in vitro* and *in vivo* rodent, or preferably human, data; or to be used to provide dose response information for quantitative risk assessment was also addressed. A summary of the workshop and links to the scientific presentations are provided.

Keywords: epigenetics, genetic toxicity, genomics

-
- *¹ Errol Zeiger Consulting
 - *² The Dow Chemical Co.
 - *³ BioReliance Corporation
 - *⁴ National Institute of Environmental Health Sciences
 - *⁵ Bristol-Myers Squibb Co.
 - *⁶ Massachusetts Institute of Technology
 - *⁷ Yale University
 - *⁸ ILSI Health and Environmental Sciences Institute
 - *⁹ National Center for Toxicological Research, US Food and Drug Administration
 - *¹⁰ Novartis
 - *¹¹ The Procter and Gamble Co.
 - *¹² BioReliance Corporation
 - *¹³ National Institute for Public Health and the Environment (RIVM)
 - *¹⁴ Environmental Health Sciences and Research Division, Health Canada
 - *¹⁵ Sanofi, Vitry-Alfortville Research Center

Gollapudi BB^{*1}, Lynch AM^{*2}, Heflich RH^{*3}, Dertinger SD^{*4}, Dobrovolsky VN^{*3}, Froetschl R^{*5}, Horibata K, Kenyon MO^{*6}, Kimoto T^{*7}, Lovell DP^{*8}, Stankowski LF Jr^{*9}, White PA^{*10}, Witt KL^{*11}, Tanir JY^{*12}: The *in vivo* *Pig-a* assay: A report of the International Workshop On Genotoxicity Testing (IWGT) Workgroup.

Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 2015;783: 23-35.

The *in vivo* *Pig-a* assay uses flow cytometry to measure phenotypic variants for antibody binding to cell surface glycosylphosphatidylinositol (GPI)-anchored proteins. There is good evidence suggesting that the

absence of antibody binding is the result of a mutation in the endogenous X-linked *Pig-a* gene, which forms the rationale for the assay. Although the assay has been performed with several types of hematopoietic cells and in a variety of mammalian species, including humans, currently it is optimized only for measuring CD59-deficient (presumed *Pig-a* mutant) erythrocytes in the peripheral blood of rats. An expert workgroup formed by the International Workshop on Genotoxicity Testing considered the state of assay development and the potential of the assay for regulatory use. Consensus was reached on what is known about the *Pig-a* assay and how it should be conducted, and recommendations were made on additional data and refinements that would help to further enhance the assay for use in hazard identification and risk assessment.

Keywords: Flow cytometry, Glycosylphosphatidylinositol, Mutation

-
- *¹ E(x)ponent
 - *² GlaxoSmithKline
 - *³ US Food and Drug Administration, National Center for Toxicological Research
 - *⁴ Litron Laboratories
 - *⁵ Federal Institute for Drugs and Medical Devices
 - *⁶ Pfizer Global Research and Development
 - *⁷ Teijin Pharma
 - *⁸ St. George's, University of London
 - *⁹ BioReliance
 - *¹⁰ Environmental Health Science and Research Bureau
 - *¹¹ National Institutes of Health, National Institute of Environmental Health Sciences, Division of the National Toxicology Program
 - *¹² Health and Environmental Sciences Institute

本間正充：食品添加物等の遺伝毒性リスク評価法。
食品衛生学雑誌 2016;57:J12-5

食品の安全性に対して、多くの国民が関心を寄せている今日、食品添加物や残留農薬等の食品中に含まれる微量の化学物質の安全性が問題となっている。多くの化学物質の毒性は、健康リスクを評価する場合、理論的、実証的研究から、これ以下であれば健康影響が見られないレベル、すなわち閾値がある用量反応モデルが用いられてきた。これにより一日摂取許容量（Acceptable Daily Intake；ADI）を定めることができる。しかしながら、その化学物質の発がん性が問題となり、さらに遺伝毒性が認められるとやっかいである。他の毒性と異なり遺伝

毒性には閾値がないとされているため、摂取量をゼロにしない限り、健康リスクもゼロのならないとの論理からADIを設定することができない。ここに遺伝毒性発がん物質のリスク管理の問題点がある。我々は日常的に、食物を通して多くの発がん物質を摂取しており、また、太陽からの紫外線、自然環境からの放射線も先史からの発がん因子である。さらに、現代社会で生活する限り、工業製品等からの微量の発がん可能性物質の暴露を避けることはできない。現在必要なのは、食品に含まれる化学物質の危険性とそのリスクを国民に対して合理的、且つ高い透明性をもって説明可能な、評価方法と管理方法を確認することである。このための重要な研究は、リスクをもたらすハザードのメカニズムの解明と、定量化であると考えられる (Hazard Characterization)。

Keywords: 遺伝毒性, 閾値, 一日摂取許容量

森田健: LD₅₀値による毒性評価手法の変遷。

中毒研究 2015;28:388-91.

LD50値による毒性評価手法の変遷を概説し、“LD50値”に対する認識について基礎と臨床の相互理解を図った。

Keywords: LD₅₀値, 急性毒性値, GHS

松本真理子, 清水将史^{*1}, 宮地繁樹^{*2}, 菅谷芳雄^{*3}, 広瀬明彦: OECD化学物質共同評価プログラム: 第6回化学物質共同評価会議概要。

化学生物総合管理 2015;10:37-45.

第6回OECD化学物質共同評価会議が、2014年9月30日-10月3日にフランスのパリで開催された。この会議では計136物質(初期評価:132物質;選択的初期評価:4物質)について審議され、titanium dioxide (CAS:13463-67-6)を除く全ての物質に合意が得られた。日本は、政府作成の物質カテゴリー: Methyl- and Ethylcyclohexane (CAS:108-87-2, 1678-91-7) および経済産業諮問委員会原案作成のtrimethylsilanol (CAS: 1066-40-6)の初期評価文書、また1,2-dichloro-4-(chloromethyl)benzene (CAS:102-47-6), 1-naphthol-4-sulfonic acid sodium salt (CAS:6099-57-6), Disperse Red 206 (CAS: 6630-87-5)の計3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6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

高橋美加, 松本真理子, 宮地繁樹^{*1}, 菅谷芳雄^{*2}, 長谷川隆一, 小林克己, 平田睦子, 小野敦, 広瀬明彦: OECD化学物質対策の動向(第26報) - 第6回OECD化学物質共同評価会議(2014年パリ)。

化学生物総合管理 2015;11:28-36.

第6回OECD化学物質共同評価会議(CoCAM-6)が2014年10月にフランスのパリで開催され、日本が担当した1物質(トリメチルシラノール: CAS番号(以下同様)1066-40-6), および1物質カテゴリー(メチル/エチルシクロヘキサン)の初期評価プロファイル(SIAP), 3物質(3,4-ジクロロベンジルクロライド: 102-47-6, 1-ナフトール-4-スルホン酸ナトリウム: 6099-57-6, ディスパーズレッド206: 26630-87-5)の選択的初期評価プロファイル(ITAP)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, 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)国立環境研究所環境リスク研究センター

小島肇: 化粧品原料に対する安全性規制の世界動向。
Cosmetic Stage 2015;9(4):1-9.

我が国や世界各国の化粧品の制度や安全性試験法を紹介した後、EUの化粧品規制と動物実験禁止の国際的な波及効果の影響を考察し、動物実験代替法の利用・普及状況と問題点についてまとめた。

Keywords: 化粧品規制, 安全性評価, 動物実験代替法

小島肇: 化粧品等の接触皮膚炎を起こす物質を評価するための動物実験代替法について。

アレルギーの臨床 2015;35(5):436-40.

EUにおける欧州化学品規則(REACH: Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals)や動物実験により安全性が評価された成分を含んだ化粧品の輸入および販売が禁止により、化粧品等の接触皮膚炎を起こす物質(皮膚感作性物質)を評価する動物実験代替法の開発が強く求められている。

経済協力開発機構(OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development)では、皮膚感作性に関する有害性発現機序AOP(Adverse Outcome Pathway)を開発し、その主要因を明確にするとともに、試験法ガイドライン(TG: Test Guideline)の開発を促している。その中で、2015年2月5日にペプチドとの結合反応を利用したDirect Peptide Reactivity Assay(DPRA)およびケラチノサイト細胞系の標的遺伝子を用いたARE-Nrf2 Luciferase Test MethodがTG442Cおよび442Dとして承認された。ただし、これらのTG単独で皮膚感作性を判

^{*1}(独)製品評価技術基盤機構化学物質管理センター

^{*2}(一財)化学物質評価研究機構安全性評価技術研究所

^{*3}(独)国立環境研究所環境リスク研究センター

定することは難しい。その他の情報源と組み合わせて評価する試験法と評価のための統合アプローチ (IATA: Integrated Approaches to Testing and Assessment) の開発もOECDで進んでいる。

Keywords: 皮膚感作性, 動物実験代替法, 化粧品

Kojima H, Kasamatsu T*: Regulatory science - JEMS symposium in 2014.

Genes and Environment 2015;37:12.

The Public Symposium of the Japanese Environmental Mutagen Society (JEMS), entitled "Regulatory Science", was held at the Shiba-Kyoritsu campus of Keio University, Tokyo, on May 24, 2014. The concept of regulatory science was first proposed by Dr. Mitsuru Uchiyama in 1987 as the science that reconciles the fruits of science and technology with the most desirable form for harmony between people and society, by making accurate predictions, assessments, and judgments, based on evidence. However, a quarter-century later, the perception (or attitude) of the masses towards this word appears to be diverse. The main aim of this symposium was to provide the concerned population, including the members of JEMS, with an opportunity to rediscover the role played by JEMS in regulatory science and to discuss the meaning and implications of regulatory science, as well as its development in Japan. The morning session comprised six lectures, including one special lecture, which introduced the regulatory science-related activities of the organizations closely relevant to JEMS. The afternoon session included five lectures on the issues of regulatory science, pertinent to the Food Safety Commission of Japan(FSCJ), which were followed by a panel discussion. This symposium highlighted the important contributions of JEMS toward development of regulatory science in Japan, in conjunction with the many challenges to be addressed. We believe that this symposium provided great scope for eliciting interest in regulatory science, in many members of the audience. It would be helpful if all members of the audience, as well as the readers of this article, would attempt to clarify the challenges presented in this symposium.

Keywords: Regulatory science, Risk assessment, Risk management

小島肇: 昨今の皮膚毒性評価法の動向。

谷本学校毒性質問箱 2015;17:8-14.

化粧品・医薬部外品における昨今の皮膚毒性評価法の動向をまとめた。これまでに皮膚トラブルで回収となった原料成分の事例報告やEUの動物実験禁止に伴う動物実験代替法の利用についてまとめた。

Keywords: 化粧品・医薬部外品, 皮膚トラブル, 動物実験代替法

小島肇: 動物実験代替法の変遷と最新動向。

日本化粧品学会誌 創立40周年記念 2015;39:72-5.

2004年に始まり、2013年3月に施行されたEUによる動物実験の禁止に関する化粧品規制は、世界的な規模で拡大しつつある。国際市場を考慮せざるをえない日本企業においてもこの問題は避けては通れず、日本でも多くの企業が動物実験の禁止を宣言している。しかし、化粧品のポジティブリスト収載成分や医薬部外品の許認可においては、動物実験を実施せねばならないことに変わりがない。本書では医薬部外品の許認可における動物実験代替法の利用を念頭に昨今の動向をまとめた。

Keywords: 動物実験代替法, 化粧品, 医薬部外品

小島肇: 日本動物実験代替法評価センター (JaCVAM) の紹介並びに我が国における動物実験代替法の現状。

LABIO 21 2015;62:42-4.

日本における動物実験代替法の現状を説明するにあたり、日本動物実験代替法評価センター (JaCVAM Japanese Center for the Validation of Alternative Methods) の活動として、昨今の試験法ガイドラインまたはハリデーシヨンの過程にある動物実験代替法の動向をまとめた。これらは局所毒性や遺伝毒性が中心であり、これら以外に、現在開発中の試験法の中には、反復投与毒性や発生毒性などの代替を目指したものもある。今後、より複雑な毒性試験に有益な代替法が開発されることを期待している。

Keywords: JaCVAM, 動物実験代替法, 試験法ガイドライン

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26年度報告。

AAATEX-JaCVAM 2015;4(1):30-8.

2014年, JaCVAM (日本動物実験代替法評価センター) はその評価会議が認めた2つの試験法を行政機関に提案した。それらは、限刺激性試験代替法 ニワトリ摘出眼球試験 (ICE法) およびIn Chemico皮膚感作性試験ペプチド結合試験である。

さらに, JaCVAMは経済協力開発機構のOECD試験ガ

* Kao Corporation

イドライン (TG) である遺伝毒性試験 in vivo コメットアッセイのTG 489の成立に寄与した。OECD の作業計画では、日本は以下の5 試験を提案している。1) Bhas 42 形質転換試験2) 限刺激性試験代替法 短時間曝露 (STE: Short Time Exposure) 法, 3) 皮膚感作性試験代替法h-CLAT (Human Cell Line Activation Test), 4) ヒトエストロ, ゲン受容体- α の転写活性化アッセイアンタゴニスト (ER-STTR) 法および5) ヒトアンドロジェン受容体結合による活性化・拮抗作用物質を検出する試験 AR-EcoScreenである。さらに、JaCVAMでは国際協調を通して、複数の試験法のバリデーションや第三者評価を進めている。それらには、AR-Ecoscreen, 発生毒性スクリーニングHand1-Luc EST, in vitro 皮膚感作性試験代替法IL-8 Luc アッセイ, 限刺激性試験代替法SIRC-CVS, および眼刺激性試験代替法Vitrigel-EITである。

Keywords : JaCVAM, JaCVAM試験法提案書, 試験法ガイドライン

Yamazoe Y*, Yamada T, Mitsumori K*: Embryo- and testicular-toxicities of methoxyacetate and the related: a review on possible roles of one-carbon transfer and histone modification.

Food Safety 2015;3:92-107.

Methoxyacetate (MAA), formed by the metabolisms of ethylene glycol monomethyl ether (2-methoxyethanol), di-(2-methoxyethyl) phthalate and 1,6-dimethoxyhexane, is known to be a teratogenic and testicular toxicant in experimental animals. MAA is known to inhibit histone deacetylase and is associated with lactate-carrying monocarboxylate transporter expressed in Sertoli and fetal cells. In cells of rapid division, nucleosomal histone exchanges occur through the methyl and acetyl modifications and rates of nucleic acid syntheses are elevated with consumption of cellular energy. These phenomena are considered to associate with MAA-mediated teratogenicity and phase-selective spermatocyte disorders, and also suggest a mutual adverse-outcome pathway in which MAA-mediated histone deacetylase inhibition is involved through p21 activation as the early events. In addition, a possible functional relationship of one-carbon transferring folate/S-adenosyl methionine cycle with testicular metabolisms of sarcosine and creatine is envisioned. Thus, the mechanisms underlying the MAA toxicities will be discussed in relation to the current understanding of the involvement of the

epigenetic phenomena and cell-specific metabolisms.

Keywords: methoxyacetic acid, monocarboxylate transporter, creatine and sarcosine

* Food Safety Commission of Japan

Tanabe S: Overview of gene regulation in stem cell network to identify therapeutic targets utilizing genome databases.

Insights Stem Cells. 2015;1:1.

Recent major progress in bioinformatics has enabled the collection and accumulation of so-called big data in medical fields and cell biology. It is important to analyze and interpret these abundant data for appropriate application in therapeutics and the treatment of diseases. Several databases have been introduced worldwide, and the utility of these databases is discussed with literatures. The databases are useful for analyzing genome mutations, gene expression, epigenetic regulation, gene ontology, stem cell phenotype alteration, risk prediction, species differences, and so on. Gene network analysis using these databases may identify targets for therapeutics and treatment relating stem cells. Molecular network regulation is critical for understanding disease and treatment mechanisms.

Keywords: Bioinformatics, Gene regulation, Stem cell

Tanabe S: Signaling involved in stem cell reprogramming and differentiation.

World J Stem Cells. 2015;7:992-8.

Stem cell differentiation is regulated by multiple signaling events. Recent technical advances have revealed that differentiated cells can be reprogrammed into stem cells. The signals involved in stem cell programming are of major interest in stem cell research. The signaling mechanisms involved in regulating stem cell reprogramming and differentiation are the subject of intense study in the field of life sciences. In this review, the molecular interactions and signaling pathways related to stem cell differentiation are discussed.

Keywords: Gene, Stem cell, Reprogramming

Tanabe S, Komatsu M^{*1}, Aoyagi K^{*1}, Yokozaki H^{*2}, Sasaki H^{*1}: Implications of epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer.

Transl Gastrointest Cancer. 2015;4:258-64.

Gastric cancer phenotypes have been associated with various gene alterations. To identify the phenotypes and basis of gastric cancer, precise information about genetic mutations and molecular associations is needed. Cadherin 1, type 1, E-cadherin (epithelial)(CDH1), one of the most commonly mutated genes, is closely involved in phenotypic transitions in gastric cancer. In this review article, we intensively discuss gene alterations and molecular networks in gastric cancer focusing on both CDH1 and gastric cancer phenotypic diversity [including cancer stem cells (CSCs)] associated with the epithelial-mesenchymal transition (EMT).

Keywords: Cancer stem cell (CSC), epithelial-mesenchymal transition (EMT), Stem cell

*¹National Cancer Research Institute

*²Kobe University Graduate School of Medicine

Tanabe S: Origin of cells and network information.

World J Stem Cells. 2015;7:535-40.

All cells are derived from one cell, and the origin of different cell types is a subject of curiosity. Cells construct life through appropriately timed networks at each stage of development. Communication among cells and intracellular signaling are essential for cell differentiation and for life processes. Cellular molecular networks establish cell diversity and life. The investigation of the regulation of each gene in the genome within the cellular network is therefore of interest. Stem cells produce various cells that are suitable for specific purposes. The dynamics of the information in the cellular network changes as the status of cells is altered. The components of each cell are subject to investigation.

Keywords: Epithelial-mesenchymal transition, Gene, Stem cell