

川西徹：先端的医薬品の開発に向けたレギュラトリーサイエンス研究.

日本薬理学雑誌 2016;148:272-7

医薬品におけるレギュラトリーサイエンスとは何かについて概説するとともに、先端的医薬品開発を促進するためのレギュラトリーサイエンス研究について考察した.

Keywords: cutting-edge pharmaceuticals, regulatory science, AMED

川西徹：レギュラトリーサイエンスの実践 (医薬品開発).

薬学雑誌 2016;137:427-30

医薬品開発の各段階に必要なレギュラトリーサイエンスについて述べた.

Keywords: regulatory science, pharmaceuticals, drug development

合田幸広：エフェドリンアルカロイド除去麻黄エキスの創薬に向けた取り組み～天然物医薬品の開発におけるプレイクスルーを目指して～.

薬学雑誌 2016;137:161-2

日本薬学会第135年会シンポジウムで行った、エフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス (EFE) の医薬品化へのとりくみについて概説した. EFEの医薬品化は、天然物のエキスをAPIとして使用する医薬品を承認申請するモデルケースにも十分なり得ると考え、日本の天然物医薬品の承認申請GLの整備のためにも重要であるものとする.

Keywords: エフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス, EFE, 天然物医薬品開発

太田美里^{*1}, 安食菜穂子^{*2}, 吉光見稚代^{*3}, 田中愛^{*4}, 飯島優香^{*4}, 川原信夫^{*2}, 合田幸広, 垣内信子^{*5}, 御影雅幸^{*6}: 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 (2).

漢方の臨床 2016;63:911-9

医療現場では煎剤の服用に際し、利便性や安定性の向上を目的として、漢方薬抽出自動包装機が運用されている. 前報では、本装置で調製した煎剤の長期保存に伴う色彩、味および指標成分の分析による化学的品質評価研究について報告したが、大黃甘草湯と葛根湯では適切な保存条件が異なった. そこで、今回新たに桂枝湯および補中益気湯を用いて同様に化学的品質評価を行ったところ、配合される生薬の組み合わせにより適切な保存条件が異なることが明らかになった. 加えて、補中益気湯で

は冷凍保存により味が変化することが明らかになった. 一方、煎剤の保存に伴う微生物学的品質の保証も必要であるが、これまで十分な検討はされてこなかった. そこで本装置で調製した葛根湯を用い一定期間保存後の微生物学的評価を行ったのでレビューとして報告する. その結果、4週間は好気性細菌が増加せず、真菌、大腸菌及びサルモネラが検出されなかったことから、本装置で調製した葛根湯は微生物学的に安定であることが確認された.

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} 医薬基盤・健康・栄養研究所 薬用植物資源研究センター

^{*3} 重慶理工大学薬学與生物工程学院

^{*4} 金沢大学薬学部

^{*5} 九州保健福祉大学薬学部

^{*6} 東京農業大学農学部バイオセラピー学科

Izutsu K, Koide T, Takata N^{*1}, Ikeda Y^{*2}, Ono M^{*3}, Inoue M^{*4}, Fukami T^{*4}, Yonemochi E^{*5}: Characterization and Quality Control of Pharmaceutical Cocrystals.

Chem Pharm Bull. 2016;64:1421-30

Recent active research and new regulatory guidance on pharmaceutical cocrystals have increased the rate of their development as promising approaches to improve handling, storage stability, and bioavailability of poorly soluble active pharmaceutical ingredients (APIs). However, their complex structure and the limited amount of available information related to their performance may require development strategies that differ from those of single-component crystals to ensure their clinical safety and efficacy. This article highlights current methods of characterizing pharmaceutical cocrystals and approaches to controlling their quality. Different cocrystal regulatory approaches between regions are also discussed. The physical characterization of cocrystals should include elucidating the structure of their objective crystal form as well as their possible variations (e.g., polymorphs, hydrates). Some solids may also contain crystals of individual components. Multiple processes to prepare pharmaceutical cocrystals (e.g., crystallization from solutions, grinding) vary in their applicable ingredients, scalability, and characteristics

of resulting solids. The choice of the manufacturing method affects the quality control of particular cocrystals and their formulations. In vitro evaluation of the properties that govern clinical performance is attracting increasing attention in the development of pharmaceutical cocrystals. Understanding and mitigating possible factors perturbing the dissolution and/or dissolved states, including solution-mediated phase transformation (SMPT) and precipitation from supersaturated solutions, are important to ensure the bioavailability of orally administrated lower-solubility APIs. The effect of polymer excipients on the performance of APIs emphasizes the relevance of formulation design for appropriate use.

Keywords: cocrystal, formulation, quality

*¹ Chugai Pharmaceutical Co.

*² Takeda Pharmaceutical Co.

*³ Daiichi-Sankyo Co.

*⁴ Meiji Pharmaceutical Univ.

*⁵ Hoshi Univ.

Shibata H, Yoshida H, Izutsu K, Yomota C, Goda Y, Okuda H: Scientific and regulatory approaches to confirm quality and improve patient perceptions of generic drug products in Japan.

AAPS Open. 2016;2:6

The rapidly growing medical expense going with aging population in Japan requires the use of generic products derived from off-patent active pharmaceutical ingredients (APIs) formulations to reduce the financial burden for the national health insurance system, while at the same time avoiding undermining the quality of medical care. This article provides an overview of the regulatory approaches available to confirm the quality of generic products and gain their greater acceptance by patients. Among several approaches taken by the Ministry of Health, Labor, and Welfare (MHLW), designing systems to supply higher quality products, and providing scientific information to patients and healthcare professionals are key elements to promote the voluntary choice of the generic product. The revision of bioequivalence guidelines and the enhancement of good manufacturing practice (GMP) requirements facilitate the rational development and manufacturing control of generic formulations. A program termed Quality Reevaluation of Ethical Drugs

was carried out from 1997 to 2012 using dissolution tests to avoid any significant bioinequivalence between originators and generic oral formulations. The evaluation of product quality and the assessment of the literature information by the Expert Committee on Quality of Generic Drug Products have provided a unique science-based and patient-focused approach for the distribution of reliable generic products. Some current and future issues regarding complex generic drugs are also discussed.

Keywords: generic drugs, quality, Expert Committee on Quality of Generic Drug Products

伊豆津健一, 浅原初木^{*1}, 梅村雄太^{*2}, 加藤三典^{*3}, 小山靖人^{*4}, 佐々木淳子^{*5}, 和田雅昭^{*4}: 早期承認に向けた先駆け審査指定制度等におけるCMCやGMPの課題と提言.

Pharm Tech Japan. 2016;32:150-67

日本PDA製薬学会開発QA委員会の活動として, 国内の先駆け審査指定制度や米国のBreakthrough Therapy審査制度に対応した, 短期間の医薬品開発における品質確保の手段とストラテジー構築について検討した.

Keywords: 承認審査, CMC, 開発

*¹ グラクソ・スミスクライン

*² 富山化学工業

*³ 東和薬品

*⁴ 塩野義製薬

*⁵ 大日本住友製薬

宮崎玉樹, 合田幸広: 最近のトピックス・経皮吸収型製剤の製剤物性評価法.

薬剤学 2016;76:162-6

経皮吸収型製剤に関する製剤試験法として, 「粘着力試験法<6.12>」と「皮膚に適用する製剤の放出試験法<6.13>」の新たな2つの試験法が第17改正日本薬局方で追加された. 本トピックスでは, 過去の日局の動向も含めながら, 新規収載される2つの試験法に焦点を当て, 経皮吸収型製剤の製剤物性評価法について紹介した.

Keywords: transdermal patch, adhesive test, drug release test

坂本知昭, 閑林直人^{*1}, 赤尾賢一^{*2}, 福田晋一郎^{*1}:

医薬品開発, 品質・製造工程管理における分光測定赤外分光法 その1 透過測定.

Pharm Tech Japan. 2016;32(10):55-8

製剤開発, 品質管理, 製造工程管理で用いられる分光

法のなかで、赤外分光法などの分子振動分光法を中心に、適切な分光測定ならびにスペクトル判定を行うための技術的要素について解説する。本誌では、確認試験などの品質試験でよく用いられる赤外分光法について、錠剤法による透過測定における技術的ポイント、前処理ならびにスペクトル測定において起こり得るトラブルと解決策について紹介した。

Keywords: infrared spectroscopy, transmission measurement, tablet method

*¹ JASCO Engineering

*² JASCO

坂本知昭, 伊藤雅隆^{*1}, 菊地恵理^{*1}, 寺田勝英^{*2}, 香取典子, 合田幸広: 医薬品の定性分析へのテラヘルツ/遠赤外分光法の導入・標準化に関する研究.

Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science. 2016;47(9):662-70

テラヘルツ/遠赤外分光法の原理として一般的に用いられる, テラヘルツ時間領域分光法 (Terahertz Time Domain Spectrometry: THz-TDS) 及びテラヘルツ連続波分光法 (Terahertz Continuous Wave: THz-CW Spectroscopy) を用い, 日本薬局方収載医薬品を中心に定性的測定を行った. 希釈剤濃度, 水蒸気, 試料サイズなどをスペクトルに影響を与える因子として選定し, 最適なスペクトルが得られる条件を検討した. その結果, 破砕片を希釈剤であるポリエチレンに埋没させてディスクを製することにより, 透過測定することが可能であり, 破砕片のサイズは75~150 μm が最適であることがわかった.

Keywords: terahertz spectroscopy, far-infrared spectroscopy, qualitative analysis

*¹ 東邦大学

*² 高崎健康福祉大学

坂本知昭, 閑林直人^{*1}, 赤尾賢一^{*2}, 福田晋一郎^{*1}: 医薬品開発, 品質・製造工程管理における分光測定第2回, 赤外分光法 その2 透過測定 (ペースト法他). *Pharm Tech Japan*. 2016;32(12):45-8

赤外分光法を用いた透過測定のためのペースト法について, 主に解説した. ペースト法は, 流動パラフィンに練り込んだ粉末試料をハロゲン化アルカリの板に塗布して挟み込み測定する方法であり, 吸湿し易い試料などの透過測定に適している. しかしながら, 流動パラフィンの吸収が重なるため, 炭化水素基の同定は困難となる欠点をもつ. 本号では, ペースト法による透過測定におけ

る技術的ポイント, 前処理ならびにスペクトル測定において起こり得るトラブルと解決策について, また, その他の透過測定法として, 薄膜法, 液膜法, 気体試料 (ガス) 測定法について紹介した.

Keywords: infrared spectroscopy, transmission measurement, paste method

*¹ JASCO Engineering

*² JASCO

坂本知昭, 閑林直人^{*1}, 福田晋一郎^{*1}, 赤尾賢一^{*2}: 医薬品開発, 品質・製造工程管理における分光測定第3回, 赤外分光法 その3 反射測定 (減衰全反射測定 (ATR) 法).

Pharm Tech Japan. 2016;32(13):63-6

赤外分光法による反射測定について, 減衰全反射測定法 (ATR法), 拡散反射法, 正反射法及び高感度反射法などがある. 最近の医薬品の品質管理における動向として, プリズム上にわずかな量の試料を載せるだけで, 試料の前処理なしに測定できるATR法が錠剤法の代替法として採用されることが多くなっている. ATR法を中心に, 反射測定における技術的ポイント及びスペクトル測定において起こり得るトラブルと解決策について紹介した.

Keywords: infrared spectroscopy, transmission measurement, attenuated total reflection method

*¹ JASCO Engineering

*² JASCO

坂本知昭, 閑林直人^{*1}, 福田晋一郎^{*1}, 赤尾賢一^{*2}: 医薬品開発, 品質・製造工程管理における分光測定第4回, 赤外分光法 その4 反射測定 (減衰全反射測定 (ATR) 法).

Pharm Tech Japan. 2016;32(14):33-6

最近の医薬品の品質管理における動向として, プリズム上にわずかな量の試料を載せるだけで, 透過法のような試料の希釈などの前処理を行うことなく, 簡便に測定できるATR法が第一選択的, またはKBr錠剤法などの代替法 (通例, KBr錠剤法などと並列的に設定されることが多い) として, 規格及び試験方法における確認試験として設定されることが増えてきた. KBr錠剤法からATR法への変更管理において, どのようなバリデーションを行えばよいか悩むという声も聞く. 最近の傾向として, よく見られるKBr錠剤法からATR法への試験法の変更におけるバリデーション (妥当性確認), またATR法を規格試験法として設定する場合のバリデーションの

アプローチについて紹介した。

Keywords: infrared spectroscopy, transmission measurement, attenuated total reflection method

*¹ JASCO Engineering

*² JASCO

閑林直人*¹, 坂本知昭, 福田晋一郎*¹, 赤尾賢一*²:
医薬品開発, 品質・製造工程管理における分光測定
第5回, 赤外分光法 その5 透過測定 (KBr・KClプレート
法)。

Pharm Tech Japan. 2017;33(1):43-7

医薬品の確認試験や製剤の赤外吸収スペクトル測定に
おいて, 固体試料 (特に粉末) は代表的な試料形態のひ
とつであり, その前処理のポイントとしては, 試料を細
かく粉碎するなどの調製, 吸湿やコンタミネーションへ
の配慮などスペクトルの質 (及び同定など得られる結果)
に影響を及ぼす要素が存在する。局方には準拠していな
いが, 吸湿やコンタミネーションなどの影響を極力少な
くできるKBr (KCl) プレート法について紹介すると共
に, 本手法を通して粉末試料の前処理の留意点を解説し
た。

Keywords: infrared spectroscopy, transmission measurement, plate method

*¹ JASCO Engineering

*² JASCO

坂本知昭, 赤尾賢一*¹, 副島武夫*¹, 福田晋一郎*²,
合田幸広: 医薬品開発, 品質・製造工程管理における
分光測定 第6回, ラマン分光法 その1。

Pharm Tech Japan. 2017;33(2):127-31

ラマン分光法は, 試料を非破壊で測定できる手軽さ
あるものの, 分光学的に適切なラマンスペクトルを得る
ためには, 散乱光測定に特徴的な留意点があり, この
ため十分なラマン分光法に関する知識と経験を基にし
た“技術”が必要である。そういった点からは, 中赤外分
光法や近赤外分光法などの“吸収スペクトル”測定法の方
が, 前処理などの煩雑な操作が必要ではあるものの, 比
較的容易に分光測定を行うことが可能である。ラマン分
光法を手軽に用いることが出来る分析ツールとして活用
するために, ラマン分光法の基礎並びに適切な測定のため
の留意点を解説した。

Keywords: Raman spectroscopy, analytical technique, fundamental information

*¹ JASCO

*² JASCO Engineering

坂本知昭, 赤尾賢一*¹, 副島武夫*¹, 福田晋一郎*²,
合田幸広: 医薬品開発, 品質・製造工程管理における
分光測定 第7回, ラマン分光法 その2。

Pharm Tech Japan. 2017;33(3):99-102

ラマン分光法は, 試料を非破壊で測定でき, 手軽に分
子振動スペクトルが得られるが, 適切なスペクトルを得
るためには, 測定条件の工夫が必要な場合がある。例え
ば, 照射するレーザー光の強度に起因する試料のダメージ
ならびに蛍光の影響などが挙げられる。蛍光は物質がも
つ特徴的な物性の1つであり, レーザなどの光により励
起された励起光のエネルギーが基底状態に戻るときに蛍
光を発する。このため, ラマン分光法では, 蛍光の影響
でラマンスペクトルが明瞭に得られないことがあるラマ
ン分光法の定性・定量的分析において問題となることが
多い蛍光の影響と軽減方法について留意点を解説した。

Keywords: Raman spectroscopy, fluorescence, analytical technique

*¹ JASCO

*² JASCO Engineering

小出達夫: ラマン分光法と製剤のケミカルイメージ
ング・マッピング。

ファルマシア 2016;52:412-6

現在の医薬品の品質保証は, 製品試験だけで保証する
のではなく, 目的の品質の製品が製造されるように設計
を行い, 製造を適切にコントロールして, 一定の品質の
製品が製造できることを前提に, 製品試験によって保証
すべきとされている。製剤開発の段階において目的とな
る品質を満たすように製剤設計を行うには, 医薬品製品
の特性を深く理解し, 科学的な根拠に基づいて製剤開発
を行う必要があるが, 実状では最終的に製剤開発に成功
すれば製品の特性を深く追及していないことが多い。こ
の問題は製剤設計のために必要な分析評価技術が不十分
であることが原因の一つであり, そのため品質を左右す
る重要因子を適切に把握できる優れた分析評価技術が求
められている。近年, そのための分析評価技術として製
剤のケミカルイメージング・マッピング手法が注目され
ている。そこで本稿ではラマン分光法及びそのイメージ
ング・マッピング法の製剤への適用について, 特に最近
注目されている低波数領域のラマン分光法を中心に紹介
するとともに, イメージング・マッピングの解析を行う
にあたり注意すべき点について解説した。

Keywords: Raman spectroscopy, imaging, low-frequency

小出達夫：安定性のモニタリング，品質予測（減数試験，有効期間・リテスト期間）。

GMPeople. 2016;2:18-22

日本が医薬品査察協定及び医薬品査察協同スキーム（PIC/S）へ加盟する際に，PIC/Sと日本の医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準（GMP）ガイドラインの整合性を持たせる必要があった。そこでPIC/Sと日本のGMPガイドラインとの大きなずれとして懸念された6つの項目について，厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知として平成25年8月30日付けで出された薬食監麻発0830第1号「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の取り扱いについて」において対応されたが，そのうちのひとつが安定性のモニタリングであった。本稿では安定性モニタリングに関連した品質予測（減数試験，有効期限・リテスト期間）について記述した。

Keywords: PIC/S, stability, retest

小出達夫，島村りえ*，井上元基*，深水啓朗*：平成27年度「日本薬局方の試験法等に関する研究」研究報告，測定試料数が多い場合に適用される製剤均一性試験の規格に関する研究。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2016;48:195-9

The purpose of this study was to investigate the criteria for uniformity of dosage units using large sample sizes. Acetaminophen, as active pharmaceutical ingredient and lactose monohydrate, as excipient were mixed in the mortars for 15 seconds, 1 minute and 30 minutes, respectively. The content ratio of acetaminophen : lactose was 20 : 80. The mixed powders were compressed into experimental tablets using 300 mg of mixture and 20 MPa pressure by hand. The 100 tablets of every mixing condition were measured using transmission Raman spectroscopy. Quantification was performed by Partial Least Squares (PLS) multivariate analysis with Standard Normal Variate (SNV) using the Raman spectra. The quantitative results of acetaminophen in the tablets with different mixing time were not significant difference in average, though standard deviation was lower depended on the mixing time. When these samples were used for simulating test of uniformity of dosage units, the results of acceptance were concordant with the criteria proposed by several pharmaceutical organizations. However it is assumed that the inconsistent results are obtained in some case.

Therefore we need to achieve harmonization of criteria for uniformity of dosage units using large sample sizes. Keywords: large sample size, transmission Raman spectroscopy, uniformity

* Meiji Pharmaceutical University

加藤くみ子，石原比呂之*¹，友田寛*²，松田嘉弘*³，永井尚美*³，花田博幸*⁴，久田茂*⁵，小野寺博志*³，西山伸宏*⁶，原島秀吉*⁷，松村保広*⁸，片岡一則*^{9,10}，合田幸広，奥田晴宏，川西徹：リボソーム製剤の特性と評価。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2016;47:333-41

リボソーム製剤の品質特性，製造工程管理，非臨床評価にあたっての留意点及び評価項目について解説した。特に，リボソーム製剤のcomparability（同等性・同質性）評価の考え方や免疫毒性評価等について解析した。

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

*¹ エーザイ株式会社

*² 協和発酵キリン株式会社

*³ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

*⁴ ナノキャリア株式会社

*⁵ あすか製薬株式会社開発研究センター

*⁶ 東京工業大学科学技術創成研究院

*⁷ 北海道大学大学院薬学研究院

*⁸ 国立がん研究センター東病院

*⁹ 東京大学政策ビジョン研究センター

*¹⁰ 公益財団法人川崎産業振興財団ナノ医療イノベーションセンター

Ishii-Watabe A, Murakami S*¹, Okumura T*², Matsuda H*³, Kajihara D*⁴, Hirose A: The Japanese Perspective on the Quality Risk Management of Biologics Manufactured Using Single-Use Systems. *Eur Pharm Rev*. 2016;21:8-12

Single-use systems (SUS) are one of the most promising new technologies that have improved the efficiency of biologics manufacturing processes. To ensure the quality of the biologics manufactured using SUS, appropriate risk assessment regarding impact on the quality and stable supply of biologics is necessary. Based on this risk assessment, risk control strategies including the selection of appropriate single-use components and the qualification of SUS

is important. Recently, a Japanese research group published a white paper entitled “Approaches to Quality Risk Management When Using Single-Use Systems in the Manufacture of Biologics[1].” In this review, which includes a summary of the white paper, new technologies of the SUS, end-user and supplier relationships, as well as toxicological considerations regarding extractables/leachables are discussed.

Keywords : biologics, quality risk management, single-use systems

*¹ (株) 日立製作所

*² 武田薬品工業 (株)

*³ 藤森工業 (株)

*⁴ GEヘルスケアジャパン (株)

石井明子：バイオシミラー開発に関する国際的動向と品質安全性確保の課題。

ジェネリック研究 2016;20:56-63

From 2006, in which biosimilar of somatropin was first approved in Europe, more than 30 products of biosimilars to 8 kinds of biopharmaceuticals have been approved to date. In 2016, 7 biosimilars were approved among Japan, the U.S. and Europe. This approved product number was higher than before. Approval of biosimilars of therapeutic monoclonal antibodies and Fc-fusion protein is one of the characteristics of recent trends. Unlike generic medicine, evaluation of efficacy and safety in clinical studies as well as comparison their quality is necessary for development of biosimilars. The principal reason for this requirement is the presence of heterogeneity in active pharmaceutical ingredient of biopharmaceuticals. Due to this, comparison of quality attributes and pharmacokinetics is not sufficient to ensure the efficacy and safety of the product. Recently, higher medical expense has become a concern; therefore, development and use of biosimilars are desired to implement the easier access to biopharmaceuticals by reducing cost for all patients who need them.

Keywords : biosimilar, quality, safety

Richards S^{*1}, Amaravadi L^{*1}, Pillutla R^{*2}, Birnboeck H^{*3}, Torri A^{*4}, Cowan KJ^{*5}, Papadimitriou A^{*6}, Garofolo F^{*7}, Satterwhite C^{*8}, Piccoli S^{*2}, Wu B^{*9}, Krinos-Fiorotti C^{*10}, Allinson J^{*11}, Berisha F^{*12}, Cocco L^{*13}, Croft S^{*14}, Fraser S^{*15}, Galliccia F^{*16},

Gorovits B^{*15}, Gupta S^{*17}, Gupta V^{*5}, Haidar S^{*18}, Hottenstein C^{*19}, Ishii-Watabe A, Jani D^{*15}, Kadavil J^{*18}, Kamerud J^{*20}, Kramer D^{*21}, Litwin V^{*22}, Lima Santos GM^{*23}, Nelson R^{*24}, Ni Y, Pedras-Vasconcelos J^{*19}, Qiu Y^{*25}, Rhyne P^{*26}, Safavi A^{*10}, Saito Y, Savoie N^{*27}, Scheibner K^{*19}, Schick E^{*3}, Siguenza PY^{*5}, Smeraglia J^{*28}, Staack RF^{*6}, Subramanyam M^{*29}, Sumner G^{*4}, Thway T^{*30}, Uhlinger D^{*9}, Ullmann M^{*31}, Vitaliti A^{*32}, Welink J^{*33}, Whiting CC^{*34}, Xue L^{*17}, Zeng R^{*35}: 2016 White Paper on recent issues in bioanalysis: focus on biomarker assay validation (BAV) : (Part 3 - LBA, biomarkers and immunogenicity).

Bioanalysis. 2016;8:2475-96

This 2016 White Paper encompasses recommendations emerging from the extensive discussions held during the 10th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis, and is aimed to provide the bioanalytical community with key information and practical solutions on topics and issues addressed, in an effort to enable advances in scientific excellence, improved quality and better regulatory compliance. This part (Part 3) discusses the recommendations for large molecule bioanalysis using LBA, biomarkers and immunogenicity.

Keywords : bioanalysis, biomarker, immunogenicity

*¹ Sanofi

*² Bristol-Myers Squibb

*³ Roche Pharma Research and Early Development

*⁴ Regeneron Pharmaceuticals

*⁵ Genentech

*⁶ Roche Pharma Research and Early Development

*⁷ Angelini Pharma

*⁸ Charles River

*⁹ Janssen R&D

*¹⁰ Bioagilytix Labs

*¹¹ LGC

*¹² Daiichi Sankyo

*¹³ Health Canada

*¹⁴ WHO

*¹⁵ Pfizer

*¹⁶ Italy AIFA

*¹⁷ Allergan

*¹⁸ US FDA

*¹⁹ GlaxoSmithKline

*²⁰ Eurofins Bioanalytical Services

*²¹ Sanofi
*²² Covance
*²³ Brazil Anvisa
*²⁴ Novimmune
*²⁵ Shire, Lexington
*²⁶ Q2 Solutions
*²⁷ CFABS
*²⁸ UCB Biopharma
*²⁹ Biogen
*³⁰ Amgen
*³¹ EMD Serono
*³² Novartis Pharma
*³³ Dutch MEB
*³⁴ Aduro Biotech
*³⁵ OncoMed Pharmaceuticals

Song A^{*1}, Lee A^{*2}, Garofolo F^{*3}, Kaur S^{*1}, Duggan J^{*4}, Evans C^{*5}, Palandra J^{*6}, Donato LD^{*7}, Xu K^{*1}, Bauer R^{*8}, Bustard M^{*9}, Chen L^{*4}, Cocea L^{*9}, Croft S^{*10}, Galliccia F^{*11}, Haidar S^{*12}, Hughes N^{*13}, Ishii-Watabe A, Islam R^{*14}, Jones B^{*15}, Kadavil J^{*12}, Krantz C^{*16}, Lima Santos GM^{*17}, Olah T^{*18}, Pedras-Vasconcelos J^{*12}, Staelens L^{*19}, Saito Y, Savoie N^{*20}, Scheibner K^{*12}, Spitz S^{*21}, Tampal N^{*12}, Thomas E^{*22}, Vinter S^{*23}, Wakelin-Smith J^{*23}, Welink J^{*24}, Zeng J^{*18}, Zhou S^{*25}
: 2016 White Paper on recent issues in bioanalysis: focus on biomarker assay validation (BAV) : (Part 2 - Hybrid LBA/LCMS and input from regulatory agencies).

Bioanalysis. 2016;8:2457-74

This 2016 White Paper encompasses recommendations emerging from the extensive discussions held during the 10th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis, and is aimed to provide the bioanalytical community with key information and practical solutions on topics and issues addressed, in an effort to enable advances in scientific excellence, improved quality and better regulatory compliance. This part (Part 2) discusses the recommendations for Hybrid LBA/LCMS and regulatory inputs from major global health authorities.

Keywords : bioanalysis, Hybrid LBA/LCMS

*¹ Genentech
*² Merck & Co., Inc.
*³ Angelini Pharma
*⁴ Boehringer-Ingelheim

*⁵ GlaxoSmithKline
*⁶ Pfizer
*⁷ Caprion Biosciences
*⁸ Austria AGES
*⁹ Health Canada
*¹⁰ WHO
*¹¹ Italy AIFA
*¹² US FDA
*¹³ Bioanalytical Laboratory Services a Division of LifeLabs LP
*¹⁴ Celerion
*¹⁵ Q2 Solutions
*¹⁶ Novartis
*¹⁷ Brazil ANVISA
*¹⁸ Bristol-Myers Squibb
*¹⁹ UCB Biopharma
*²⁰ CFABS
*²¹ Formerly MedImmune
*²² Covance
*²³ UK MHRA
*²⁴ Dutch MEB
*²⁵ Roche Pharma Research and Early Development

原園景：バイオ医薬品の品質特性解析における質量分析.

J Mass Spectrom Soc Jpn. 2016;64:93-6

バイオ医薬品とは、遺伝子組換えや細胞培養などのバイオテクノロジーを利用して製造されたタンパク質性の医薬品である。1985年に遺伝子組換え医薬品としてインスリンが承認されて以降、インターフェロン類、エリスロポエチン類、ホルモン類、サイトカイン類、血液凝固因子類、酵素類、モノクローナル抗体類、融合タンパク質、ワクチンなど多くのバイオ医薬品が承認され販売されている。バイオ医薬品の特徴として、有効成分の分子量が大きく構造が複雑であり、翻訳後修飾などの違いに基づく多数の構造の異なる分子の混合物となることが挙げられる。これらの不均一性の変動は、有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性があることから、一定の範囲内となるよう方策を立てる必要がある。品質特性解析は、適切な許容範囲の設定及び品質管理戦略構築のために必要となる。質量分析が汎用される主な項目であるアミノ酸配列（一次構造）及び翻訳後修飾の解析における質量分析について概略を述べる。

Keywords：バイオ医薬品，質量分析，特性解析

原園景，小林哲，石井明子：下垂体性性腺刺激ホルモン製剤の品質特性に関する研究について。

Mebio. 2016;33:9-99

ヒト下垂体性腺刺激ホルモン (human menopausal gonadotrophin ; hMG) 製剤は, 閉経後の婦人の尿からウイルスを除去又は不活化する工程を経て精製されたもので, 卵胞刺激ホルモン (FSH) 活性と黄体形成ホルモン (LH) 活性を含む生物薬品である. hMGは主に不妊治療において, 無月経, 希発月経又は他の周期不順などにおける排卵誘発のための卵胞刺激, 並びに生殖補助技術 (体外受精・胚移植や卵細胞質内精子注入法など) における複数卵胞刺激に用いられてきた. FSHは胞状卵胞の発育を促進し, LHはFSHと協調的に作用する. 妊娠率の改善に微量のLH活性が重要であることが言われている. hMGのFSH活性はFSHにより, LH活性はLH及びhCGにより担われている. hMG製剤は生物由来原料より精製し製造されることから, その品質特性は原材料及び製造方法に影響を受け, 製品間で違いが生じうが, その違いに関する情報は乏しい. そこで, 現在市販されているhMG製剤の特徴について, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス報告した内容を解説する.

Keywords : 下垂体性腺刺激ホルモン製剤, FSH, LH

原園景 : (研修会プロシーディング) 第十七改正日本薬局方において新たに設けられる生物試験法 (糖鎖試験法等) の一般試験法及び参考情報について.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2017;48:120-36

第十七改正日本薬局方において新たに設けられる生物薬品関連試験法 (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) について解説する.

Keywords : 糖鎖試験法, 日本薬局方, バイオ医薬品

木島研一^{*1}, 飯嶋正也^{*2}, 卯月左江子^{*3}, 大下昌利^{*4}, 小川伸哉^{*5}, 小田昌宏^{*6}, 北野誠^{*7}, 左海順^{*8}, 佐藤謙一^{*9}, 菅原敬信^{*10}, 鈴木義紀^{*11}, 塚本洋子^{*12}, 殿守俊介^{*13}, 水沼恒英^{*14}, 村井活史^{*4}, 山浦一郎^{*3}, 吉成河法吏^{*15}, 新見伸吾 : 国内外における再生医療等製品の承認の現状～審査報告書から見た再生医療等製品に求められる品質, 有効性, 安全性の確保～.

Pharm Tech Japan. 2016;32:768-89

再生医療等製品における最近のトピックスとして, Pcess Validation/Verificationの考え方 (日本), およびPotency Assayの考え方 (欧米) についてまとめ, 7例の承認された再生医療等製品の審査報告書を調査し, 承認審査において必要と考えられる要件をまとめた.

Keywords : 再生医療等製品, 審査報告書, verification

^{*1} 協和発酵キリン (株)

^{*2} 北里第一三共ワクチン (株)

^{*3} 大鵬薬品 (株)

^{*4} (一社) 日本血液製剤機構

^{*5} 東洋紡 (株)

^{*6} 日本ボール (株)

^{*7} シグマアルドリッチジャパン合同会社

^{*8} 大日本住友製薬 (株)

^{*9} テルモ (株)

^{*10} (一財) 化学及血清療法研究所

^{*11} (株) スリーエス・ジャパン

^{*12} 旭硝子 (株)

^{*13} 日本チャールス・リバー (株)

^{*14} 日本製薬 (株)

^{*15} (医) 聖友会

新見伸吾:抗体医薬品のバイオ後続品/バイオシミラーの承認に必要な参照品との比較データ —インフリキシマブのバイオ後続品/バイオシミラーであるCT-P13のケーススタディー 【前編】.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2016;47:824-41

CT-P13の承認申請で使用された品質, 生物活性, PK, 有効性, 安全性における先行品との比較試験の例, 及び比較データに基づいた類似性, 同等性/同質性の妥当性評価について要約した.

Keywords : バイオ後続品, CT-P13, 審査報告書

新見伸吾:抗体医薬品のバイオ後続品/バイオシミラーの承認に必要な参照品との比較データ —インフリキシマブのバイオ後続品/バイオシミラーであるCT-P13のケーススタディー 【後編】.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2017;48:19-23

CT-P13の承認申請で使用された品質, 生物活性, PK, 有効性, 安全性における先行品との比較試験の例, 及び比較データに基づいた類似性, 同等性/同質性の妥当性評価についてコメント及び解説を行った.

Keywords : バイオ後続品, CT-P13, 審査報告書

Masada S: Authentication of the botanical origin of Western herbal products using Cimicifuga and Vitex products as examples.

J Nat Med. 2016;70:361-75

This review describes studies on Cimicifuga and Vitex products developed in Europe and Japan, focusing on establishing analytical methods to evaluate

the origins of material plants and finished products. These methods include a polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) method and a multiplex amplification refractory mutation system (ARMS) method. I also describe a genome-based authentication method and an LC/MS-based authentication for black cohosh products, and the identification of two characteristic diterpenes of agnus castus fruit and a shrub chaste tree fruit-specific triterpene derivative.

Keywords: herbal product, quality control, LC/MS

内山奈穂子, 花尻 (木倉) 瑠理: 危険ドラッグと合成カンナビノイド.

ファルマシア 2016;52:855-9

2011年頃から, 危険ドラッグが関与したと考えられる健康被害や自動車事故等の他害事件の報告が急増し, 大きな社会問題となった. 2016年4月時点で, 医薬品医療機器等法下, 指定薬物として規制されている物質数は2343であるが, その中でカンナビノイド受容体に対し作用を有する合成物質群 (合成カンナビノイド) の数は最も多く, 全体の約40%を占める (包括指定を除く). 本稿では, 危険ドラッグとしての合成カンナビノイドの種類, 流通実態, 法規制, さらに薬理作用及び健康被害事例について解説した.

Keywords: 合成カンナビノイド, 危険ドラッグ, 指定薬物

花尻 (木倉) 瑠理: 危険ドラッグ流通実態調査における質量分析の役割.

J Mass Spectrom Soc Jpn. 2016;4:139-42

国立医薬品食品衛生研究所では危険ドラッグ製品の流通実態変化を把握することを目的とし, 2002年度より危険ドラッグ製品の含有成分調査を実施している. 2015年度までに国立衛研が調査した危険ドラッグ製品は約5000製品にもおよぶ. また, 危険ドラッグが関与したと考えられる救急搬送もしくは死亡事例における生体試料中薬物分析も実施しており, 血清, 尿及び毛髪中薬物及び代謝物の定量分析結果データを蓄積している. 本稿では, 危険ドラッグについて, この10年間の流通の変化を解説すると共に, 危険ドラッグ製品分析及び生体試料中危険ドラッグ分析における質量分析の役割について, 国立衛研の取り組みを中心に紹介した.

Keywords: new psychoactive substances, law enforcement, designated substances

花尻 (木倉) 瑠理: 危険ドラッグの法規制と流通実態

変化.

朝日メディカル 2016;45:32-3

日本において, 危険ドラッグの流通が顕在化したのは1990年代後半頃からである. 危険ドラッグの国内流通拡大を防止するために, 2006年に旧薬事法 (現在の医薬品医療機器等法) が改正され, 新しく指定薬物制度が導入された. 指定薬物制度制定後, 路上やインターネット等における危険ドラッグ販売数は一時期減少した. しかし, 2009年頃から, カンナビノイド受容体に強い活性を示す物質群 (合成カンナビノイド類) を乾燥植物細片に混合した「脱法ハーブ」製品や, 「アロマリキッド」 (液体), 「パウダー」 (粉末) 等の興奮性アミン類 (合成カチノン類) 含有製品等, 新しいタイプの製品の流通が増加した. 2012年頃からは, これら製品が起因した健康被害や自動車事故等の他害事件の報告が急増し, 様々な規制及び取締りが行われてきた. 本稿では, 危険ドラッグについて, 薬物の分類, 製品の特徴, また2013年以降の法規制と流通実態の変化について解説した.

Keywords: new psychoactive substances, designated substances, prevalence of drugs of abuse

花尻 (木倉) 瑠理: 危険ドラッグの流通実態の変化.

犯罪学雑誌 2016;82:1-5

危険ドラッグは, 麻薬や覚せい剤等と類似の有害性を有することが疑われる化合物であり, 乱用目的で製造, 販売されるものを示す. これら化合物を含む製品の流通は, 平成10年前後より顕在化し, 固形, 粉末, 液体, カプセル等, 様々な形態で販売された. 平成18年に, 薬事法が改正され, 指定薬物制度が導入された後は, 一時期, 販売数が減少した. しかし, 平成23年頃から, 大麻様の強い薬理作用を示す化合物群を乾燥植物細片に混合した「脱法ハーブ」や, 「アロマリキッド」 (液体) 等として販売される興奮性化合物含有製品による健康被害が急増し, 深刻な社会問題となった. これらは, 含有成分が指定薬物に指定されると, 速やかに構造類似化合物に置換して販売されるために, 流通と規制との「いたちごっこ」が続いた. この状況を打破すべく, 平成25年には旧薬事法下で初めて, 類似の構造を有する化合物を一括して規制する「包括規制」が導入され, また平成26年4からは指定薬物の所持・使用にも罰則が科せられた. さらに, 平成26年6月に池袋でおきた自動車暴走事件以降, 国をあげて危険ドラッグの規制及び取締り強化が実施された. その結果, 危険ドラッグ製品販売店舗数は激減し, 平成27年7月には店舗数 (インターネット販売を除く) はゼロとなった. 本稿では, そもそも危険ドラッグとは何か, 過去10年間の法規制と流通実態変化について解説するとともに, 危険ドラッグはなぜ危険なのか, 危険ド

ラッグ特有の問題点について論じた。

Keywords: new psychoactive substances, law enforcement, designated substances

内田恵理子, 古田美玲, 山口照英*: 再生医療・細胞治療製品のマイコプラズマ検査。

BIO INDUSTRY. 2016;33:4-14

再生医療・細胞治療製品では、感染症に対する安全性確保のため最終製品の出荷試験のひとつとしてマイコプラズマ否定試験の実施が求められており、日本薬局方(日局)参考情報の試験法が広く利用されている。2016年3月に改正された日局マイコプラズマ否定試験の核酸増幅法(NAT)を中心に、再生医療製品のマイコプラズマ検査の方法を概説した。

Keywords: mycoplasma, Japanese Pharmacopoeia, NAT

* 金沢工業大学

吉田徳幸, 井上貴雄: 核酸医薬の国内外の規制動向。

Pharm Stage. 2016;16:11-8

核酸医薬品は開発が大きく進展しているが、開発の指針となるガイドラインは国内外で存在していない。従って、現行の核酸医薬開発においては、既存のICHガイドラインのうち適切な部分を参照しながら、当局が個別に対応しているのが現状である。このような状況を踏まえ、現在の国内外における核酸医薬品の規制の現状と動向を整理し、概説した。

Keywords: 核酸医薬品, 規制動向, レギュラトリーサイエンス

鈴木孝昌: コンパニオン診断薬開発の現状と課題に関するアンケート調査の概要。

臨床病理レビュー「コンパニオン診断の進展 2016-2017 - 個別化医療の新展開に向けて」2016;157: 51-6

コンパニオン診断薬の開発に対する国内企業(製薬, 診断薬, 検査機関, 医療機器メーカー)の取り組みに関する現状を調査し、課題を把握するために、Webベースのアンケート調査を行った結果について概説した。

Keywords: コンパニオン診断薬, 開発動向, レギュラトリーサイエンス

Tsukumo Y, Sonenberg N^{*2}, Alain T^{*1}: Transcriptional induction of 4E-BP3 prolongs translation repression.

Cell Cycle. 2016;15:3325-26

Our recent studies show that the induction of 4E-BP3

is mediated by the MiTF (Microphthalmia-associated transcription factor) family transcription factor TFE3, which is activated upon mTORC1 inhibition. We found that the EIF4EBP3 promoter contains cis-elements for TFE3 in the immediate upstream region of the transcription start site and the mutated cis-elements impair the promoter activation in response to mTORC1 inhibition. Furthermore, knockdown of TFE3 was shown to suppress the induction of 4E-BP3 mRNA as well as other target genes. To address whether 4E-BP3 acts as an effector downstream of mTORC1, we generated human 4E-BP3 knockout cancer cells using CRISPR-Cas9. Ablation of 4E-BP3 rendered cancer cells more resistant to mTOR inhibitors, as prolonged translation repression of eIF4E-target mRNAs was impaired. Thus, when compared to 4E-BP1 or 4E-BP2, which contribute to limit eIF4E activity in the immediate to early phases of mTORC1 inhibition, succeeding transcriptional induction was shown to render 4E-BP3 an effective translation repressor when mTORC1 remains inhibited for long periods. Such multi-phase regulations of 4E-BPs may be required for rigorous control of target mRNA translation and of the protein synthesis machinery during conditions of poor nutrient bioavailability and of prolonged mTORC1 inhibition.

Keywords: 4E-BP, mTORC1, rapamycin

^{*1} オタワ大学 東オンタリオ小児病院

^{*2} マギル大学 グッドマンキャンサーセンター

龍島由二: エンドトキシン規格値と検査法。

BIO INDUSTRY. 2016;33:3-10

エンドトキシン汚染に係る品質管理法は古くから検討されてきたが、比較的単純な組成をもつ注射用医薬品と異なり、医療機器や再生医療等製品においては未だ解決されていない課題が残されている。レギュラトリーサイエンスの観点から取り組むべき課題としては、LPSの回収法・不活化法の確立、科学的根拠に基づいたLPS規格値の設定、ヒト細胞を利用したin vitro発熱性試験法の有用性評価等が挙げられる。

Keywords: エンドトキシン, 規格値, 検査法

迫田秀行: 人工関節のトライボロジー。

日本接着学会誌 2016;52:191-7

人工関節は、主に変形性関節症や関節リウマチの進行により関節に痛みが出たり、関節の動きが悪くなったり

した場合に、悪くなった関節の表面を置換するための医療機器である。年々、症例数が増加しているが、その機能、耐久性のいずれにおいても、生体関節には及ばない。例えば、人工関節の可動域は生体関節のそれより狭く、摩耗など耐久性にも課題がある。そのため、様々な研究開発が行われている。人工関節の進歩は早く、毎年のように新しい技術、新しい製品が導入されている。

Keywords: artificial joint, tribology, ultra-high molecular weight polyethylene

森本泰夫*, 小林憲弘: 国際がん研究機関 (IARC) におけるカーボンナノチューブを含む幾つかの繊維状物質の発がん性評価。

日本衛生学雑誌 2016;7:252-9

We reported the evaluations of the carcinogenicity of fluoro-edinite, silicon carbide, and carbon nanotubes performed by IARC working group in October 2014. For carbon nanotubes (CNTs), multi-walled carbon nanotube (MWCNT)-7 was classified as Group 2B, and MWCNTs without MWCNT-7 and single-walled carbon nanotubes (SWCNTs) were classified as not classifiable in terms of their carcinogenicity to humans. There is sufficient evidence of carcinogenicity for MWCNT-7 in experimental animals, limited evidence for other MWCNTs, and inadequate evidence for SWCNTs. The mechanistic evidence for CNTs was not strong. Fluoro-edinite was classified as carcinogenic to humans (Group 1) on the basis of sufficient evidence of carcinogenicity to humans and experimental animals. Silicon carbide was classified into silicon carbide fibers and whiskers. Silicon carbide fibers were evaluated as possibly carcinogenic to humans (Group 2B) on the basis of limited evidence of carcinogenicity to humans. Silicon carbide whiskers were evaluated as probably carcinogenic to humans (Group 2A) on the basis of sufficient evidence of carcinogenicity to experimental animals and the similarity of their physicochemical properties to those of asbestos in terms of the mechanism of carcinogenicity. We report the process of progression in meeting and discuss how to determine the evidence and the evaluation of the carcinogenicity of the three materials.

Keywords: carbon nanotube, fluoro-edinite, silicon carbide

河上強志: 有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律の改正について。

ファルマシア 2016;52:956-7

有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律が改正され、新たに「アゾ化合物」が有害物質として指定された。また、トリフェニル錫化合物及びトリブチル錫化合物に係る基準（試験法）が一部改正され、平成28年4月1日より施行された。それらの改正の経緯及びその内容を概説した。

Keywords: 家庭用品規制法, アゾ化合物, トリフェニル及びトリブチル錫化合物

Kuempel ED^{*1}, Jaurand MC^{*2}, Möller P^{*3}, Morimoto Y^{*4}, Kobayashi N, Pinkerton KE^{*5}, Sargent L^{*6}, Vermulen RCH^{*7}, Fubini B^{*8}, Kane A^{*9}: Evaluating the mechanistic evidence and key data gaps in assessing the potential carcinogenicity of carbon nanotubes and nanofibers in humans.

Crit Rev Toxicol. 2017;47:1-58

In an evaluation of carbon nanotubes (CNTs) for the IARC Monograph 111, the Mechanisms Subgroup was tasked with assessing the strength of evidence on the potential carcinogenicity of CNTs in humans. The mechanistic evidence was considered to be not strong enough to alter the evaluations based on the animal data. In this paper, we provide an extended, in-depth examination of the in vivo and in vitro experimental studies according to current hypotheses on the carcinogenicity of inhaled particles and fibers. We cite additional studies of CNTs that were not available at the time of the IARC meeting in October 2014, and extend our evaluation to include carbon nanofibers (CNFs). Finally, we identify key data gaps and suggest research needs to reduce uncertainty. The focus of this review is on the cancer risk to workers exposed to airborne CNT or CNF during the production and use of these materials. The findings of this review, in general, affirm those of the original evaluation on the inadequate or limited evidence of carcinogenicity for most types of CNTs and CNFs at this time, and possible carcinogenicity of one type of CNT (MWCNT-7). The key evidence gaps to be filled by research include: investigation of possible associations between in vitro and early-stage in vivo events that may be predictive of lung cancer or mesothelioma, and systematic analysis of dose-response relationships across materials, including

* 産業医科大学

evaluation of the influence of physico-chemical properties and experimental factors on the observation of nonmalignant and malignant endpoints.

Keywords: cancer mechanisms, carbon nanofiber, carbon nanotubes

*¹ National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, Ohio, USA

*² Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Unité Mixte de Recherche : UMR 1162, Paris, France

*³ Department of Public Health, University of Copenhagen, Denmark

*⁴ Department of Occupational Pneumology, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu City, Japan

*⁵ Center for Health and the Environment, University of California, Davis, California, USA

*⁶ National Institute for Occupational Safety and Health, Morgantown, West Virginia, USA

*⁷ Institute for Risk Assessment Sciences, Utrecht University, The Netherlands

*⁸ "G.Scansetti" Interdepartmental Center, Università degli Studi di Torino, Torino, Italy

*⁹ Department of Pathology and Laboratory Medicine, Brown University, Providence, RI, USA

志田 (齊藤) 静夏: 液体クロマトグラフィー質量分析法による食品中残留農薬試験法の確立に関する研究.

食品衛生学雑誌 2017;58:J11-2

食品に残留する農薬等 (農薬, 動物用医薬品及び 飼料添加物) に関するポジティブリスト制度の導入に伴い, 現在約800品目の農薬等に基準値が設定されている. 食品の安全性確保のためには, 膨大な数の残留農薬等进行分析・監視する必要がある. 効率的且つ精確に定量可能な分析法の確立が望まれている. 本稿では, 農産物及び畜水産物中のピンドン試験法, 畜水産物中のクマリン系殺鼠剤試験法, LC-TOF-MSを用いた残留農薬一斉分析法, 野菜・果実中の酸性農薬一斉分析法, 超臨界流体抽出及びLC-MS/MSを用いた残留農薬一斉分析法の開発について概説した.

Keywords: 残留農薬, LC-MS/MS, LC-TOF-MS

堤智昭, 松田りえ子: 食品からのダイオキシン類の摂取量推定~厚生労働科学研究による調査結果 (平成25~27年度) の紹介~.

食品衛生研究 2017;67(3):25-39

マーケットバスケット方式によるトータルダイエツト調査を実施した結果, 平成25~27年度の国民平均のダイオキシン類 (DXNs) 一日摂取量は0.58~0.69 pg TEQ/kg/日と推定された. この値は日本のDXNsの耐容一日摂取量の15~17%程度であった. 平成11年度のトータルダイエツト調査結果と比較するとDXNs摂取量は1/3程度まで低下していた. また, モンテカルロシミュレーションによる魚介類からのDXNs摂取量を推定した結果, 平均値は全年齢層 (1歳以上) が1.3 pg TEQ/kg/日, 幼児1 (1-3歳) が1.9 pg TEQ/kg/日, 幼児2 (4-6歳) が1.5 pg TEQ/kg/日, 学童 (7-12歳) が1.4 pg TEQ/kg/日, 中学・高校生 (13-18歳) が0.92 pg TEQ/kg/日, 成人 (19-64歳) が0.89 pg TEQ/kg/日, 高齢者 (65歳以上) が1.2 pg TEQ/kg/日であった. 平均値は幼児1が最も大きく, 年齢の上昇と共に低下して中学・高校生および成人で最も小さくなり, 高齢者でやや増加した. また, 摂取量の90%tile値及び95%tile値についても平均値と同様に, 幼児1が最も大きく, 年齢の上昇と共に低下して中学・高校生および成人で最も小さくなり, 高齢者でやや増加した.

Keywords: ダイオキシン類摂取量, トータルダイエツト調査, モンテカルロシミュレーション

穂山浩, 佐藤恭子: 小児における食品添加物の摂取量の推定.

イルシー 2016;128:4-14

Daily intakes of food additives such as colors, preservatives, sweeteners and food manufacturing agents for children (1-6 years) in Japan were estimated using market basket method in 2009 and 2014. A list of daily consumption of processed foods was prepared based on National Health and Nutrition Survey (2001-2003) and the special survey for daily intakes of foods (2011). The food additives with the highest daily intake was orthophosphoric acid (9.4 mg/kg bw/day in 2009 and 11 mg/kg bw/day in 2014, expressed as phosphorus), followed by condensed phosphoric acid (0.76 mg/kg bw/day in 2009 and 1.0 mg/kg bw/day, expressed as phosphorus), and propylene glycol (0.47 mg/kg bw/day in 2009 and 0.73 mg/kg bw/day in 2014).

Acceptable daily intake (ADI) and maximum tolerable daily intake (MTDI) set by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) or Food Safety Commission of Japan were compared with the estimated daily intake of food additives in children. The ratio of the estimated daily intake to ADI

for the colors, preservatives, sweeteners and propylene glycol were 0-1.9% (propylene glycol) in 2009 and 0-2.9% (propylene glycol) in 2014, respectively. The ratio to the estimated daily intake to MTDI for phosphorus compounds was 15% in 2009 and 18% in 2014, respectively.

Keywords: daily intake, food additive, acceptable daily intake

穂山浩: ifia JAPAN 2016 食の安全・科学フォーラム 第15回 セミナー & 国際シンポジウム.

イルシー 2016;128:36-45

食品流通においてグローバル化の波が急速に進んでおり, 食品安全対策に関して国際化が求められている. 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を留意する必要がある. また各事業者別の詳細な危害管理と対策を考え, 各事業者毎にあったHACCPを検討し, 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“食品の輸出拡大と市場活性化のためのHACCP (HACCP in response to Food Globalization)”をテーマとし, ILSI Japan, IFTジャパンセクション, 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, HACCP普及推進のとりくみと, それぞれの危害管理と対策について国際シンポジウムを開催した. 約125名もの参加があり, 第一線の関係者から最新の動向の紹介とこれから取り組むべき課題第1についての講演と, それに続く総合討論が行われた.

Keywords: HACCP, シンポジウム, 危機管理

穂山浩: 第9版食品添加物公定書の概要と分析法の変更点.

食品と開発 2016;51:11-4

食品添加物公定書は食品添加物の規格基準や試験法を収載した厚生労働省の刊行物である. 昭和35年に第1版が制定以来, 4~8年を目途に新規の規格基準を追加し, 科学技術の進歩にあわせて改定するように定められた. 第9版改訂は平成22年7月に第1回公定書作成検討会の開催後, 12回の検討会, 16回の作業部会, 21回の個別課題の打ち合わせにより検討し, 平成26年1月10日に最終的な審議を終え, 検討会で作成した第9版公定書改定案を平成26年3月26日の厚生労働省薬事・食品衛生審議会食

品衛生分科会添加物部会で報告した. その後, 平成27年12月25日の同添加物部会において厚生労働省において修正が加えられた最終案を再度報告された. 今後, 安全性に関わる問題について食品安全委員会に諮問される予定である. また, 表示に関する問題が生じた場合には消費者委員会にも諮問されることになる. それらの答申を受け, WTO通報やパブリックコメントの募集が行われ, 最後に薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会で決議され, 官報告示となる.

Keywords: 食品添加物公定書, 食品添加物, 規格基準

穂山浩: 専門教育を学ぶ上でのレギュラトリーサイエンス.

薬学雑誌 2017;137:447-52

In the field of pharmaceutical sciences, the object of the regulatory science (RS) includes pharmaceuticals, foods, and living environments. For pharmaceuticals, considering of the balance of efficacy and safety is the point of public acceptance and the balance gives more importance to efficacy to cure a disease. For foods, however, the safety is the most important for the public acceptance because the foods should be essentially safe. To ensure the food safety, first of all, the hazard which is an agent in foods or condition of foods with the potential to cause an adverse health effect should be identified and characterized. The risk to affect the public health is scientifically characterized. The process is called risk assessment. Secondly, risk management should be conducted to reduce the risk if the risk has a potential to affect public health in a risk assessment. Furthermore, risk communication, which is the interactive exchange of information and opinions concerning the risk and the risk management among risk assessors, risk managers, consumers and other interested parties, should be conducted. The food safety is ensured based on the risk analysis which consists of these three components, the risk assessment, the risk management and the risk communication. The RS in the field of food safety is the science to support the risk analysis, such as the scientific research and development of test methods to evaluate quality, efficacy, and safety of foods. The RS is also applied for the field of the living environments because the safety of the environmental chemical substances is ensured based on the risk analysis as that of foods.

Keywords: regulatory science, food, risk analysis

朝倉宏：食鳥肉におけるカンピロバクター汚染のリスク管理に関する研究.

食と健康 2016;60:18-24

食鳥肉に起因するカンピロバクター食中毒が多発する現況を踏まえ、生産から消費に至るフードチェーンにおけるカンピロバクターの汚染実態ならびに想定される汚染低減対策について解説した.

Keywords：カンピロバクター，食鳥肉，リスク管理

朝倉宏：食品の微生物学的安全性に関わる現況と課題. 食品衛生研究 2016;66:5

食品有害微生物による現況と現在の課題例について提言をおこなった.

Keywords：食品有害微生物，食品衛生管理

朝倉宏，田口眞澄^{*1}，杉山広^{*2}，廣井豊子^{*3}，窪田邦宏，春日文子^{*4}：非動物性の加工食品等における病原微生物の汚染実態に関する研究.

食品衛生研究 2017;67:7-23

浅漬けによるO157食中毒をはじめとして，非動物性の加工食品等による食品媒介感染症が多発する現状を鑑み，浅漬けの製造工程における衛生管理や市販製品の実態，微生物の食品内挙動等について概説した.

Keywords：浅漬け，ボツリヌス，国際動向

^{*1} 大阪府立公衆衛生研究所

^{*2} 国立感染症研究所

^{*3} 帯広畜産大学

^{*4} 国立環境研究所

本田己喜子^{*1}，中牟田啓子^{*1}，多々納文^{*1}，山本信太郎^{*1}，田中衛^{*1}，鳥尾倫子^{*2}，大山紀子^{*2}，古賀友紀^{*2}，中島健太郎^{*2}，西尾義則^{*2}，神野俊介^{*2}，酒井康成^{*2}，朝倉宏，岩城正昭^{*3}，加藤はる^{*3}，柴山圭吾^{*3}：急性白血病治療中に発症した5歳の成人腸管定着ボツリヌス症例.

病原微生物検出情報 2016;38:20-1

福岡において発生したボツリヌス症について，臨床・食品検体に関する試験検査を行い，2例目となる成人腸管定着型のボツリヌス症と確定診断した.

Keywords：ボツリヌス症，成人腸管定着型

^{*1} 福岡市

^{*2} 九州大学病院

^{*3} 国立感染症研究所

朝倉宏，岡田由美子，五十君静信^{*}：食品・医薬品・

環境分野等の微生物試験法および微生物汚染の制御に関する最近の話題「食品衛生検査指針 微生物編 2015」収載試験法.

日本防菌防黴学雑誌 2017;45:225-9

2015年に改訂された食品衛生検査指針微生物編2015に収載された微生物試験法のうち，大きな変更のあった項目について概説した.

Keywords：食品微生物試験法，検査指針

^{*} 東京農業大学

大城直雅：フグ食の安全性確保—日本沿岸フグ類の分類と毒性の見直し 3. 沖縄地区のフグの毒性.

日本水産学会誌 2016;82:168

平成27年度日本水産学会秋季大会において開催されたミニシンポジウム「フグ食の安全性確保—日本沿岸フグ類の分類と毒性の見直し—」のプロシーディングとして沖縄近海産フグの毒性とわが国におけるフグによる食中毒の概要について解説した.

Keywords：フグ，食中毒，テトロドトキシン

大城直雅：マリントキシンの検査法—下痢性貝毒（オカダ酸群）—.

月刊フードケミカル 2016;(8):91-6

下痢性貝毒（オカダ酸群）の検査法について通知法策定の経緯と概要を解説した. またELISAやPP2Aアッセイなどの簡易検査法についても解説した.

Keywords：OA群，LC-MS/MS，簡易検査法

大城直雅：下痢性貝毒（OA群）の新規制値と検査法. 食品衛生学雑誌 2016;57:J144-7

第109回日本食品衛生学会学術講演会 教育講演のプロシーディングとして平成28年3月6日発出の下痢性貝毒（オカダ酸群）の検査法について策定の経緯と検査の概要を解説した.

Keywords：OA群，LC-MS/MS，CRM

岡田由美子：食品製造工程における衛生管理と食品汚染細菌の標準試験法.

化学療法領域 2016;32:32-3

日本国内の食品製造現場における衛生管理について従来の「最終製品の微生物汚染検査による衛生管理」に代わり国際的なスタンダードとなっている「製造工程における管理」が導入されはじめた. 現在では様々な食品製造現場でその転換が推進され義務化の時も近づいている. また食品中の微生物を検出する試験法についても国際ハーモナイゼーションの観点から新しい公定法の策定

が進んできている。日本国内の食品衛生管理手法の変化について解説した。

Keywords : HACCP食品汚染細菌標準試験法

野田衛：食品取扱者を介して二次汚染！ノロウイルス対策。

食と健康 2016;718:8-19

近年増加傾向にある食品取扱者を介してのノロウイルス食中毒の特徴、予防法等について、平成28年7月1日に改正された大量調理施設衛生管理マニュアルの説明を加えて概説した。

Keywords : ノロウイルス, 予防法, 大量調理施設衛生管理マニュアル

Saito H^{*1}, Toho M^{*2}, Tanaka T^{*3}, Noda M:
Development of a practical method to detect
noroviruses contamination in composite meals.

World Biomedical Frontiers. 2016;<http://biomedfrontiers.org/inf-2016-3-5/>

We describe a novel practical method suitable for routine examination that can be applied for the detection of noroviruses in oily, fatty, or emulsive food. Commercially available human gamma globulin and *Staphylococcus aureus* fixed with formalin as a source of protein A were used to collect norovirus particles in food samples in the protocol. The detection limits of NoV RNA were 10-35 copies/g food for spiked NoVs in potato salad and stir-fried noodles. The method could be applied for the detection of other foodborne viruses, including sapovirus, hepatitis A virus, and adenovirus.

Keywords: norovirus, detection, food sample

^{*1} Akita Prefectural Research Center for Public Health and Environment

^{*2} Fukui Prefectural Institute of Public Health and Environment Science

^{*3} Sakai City Institute of Public Health

野田衛：二枚貝を介したノロウイルス食中毒の現状と対策。

食品衛生学雑誌 2017;58:12-25

従来から「カキにあたる」として知られていたカキを介するノロウイルス食中毒事例は近年増加傾向がみられる。生食用カキの安全性については細菌学的規格基準が定められているが、ウイルスに関しては基準がなく、安全性が確保されているとはいいがたい。近年、生食用カキのウイルス学的安全性確保に関する調査研究や生産現場

での対策について進展がみられつつある。本総説では、カキを介したノロウイルスによる健康被害の実態やその対策の現状を中心に取りまとめた。また、ヒトノロウイルスはこれまで細胞培養ができなかったが、近年ヒトノロウイルスの培養に関する論文がいくつか報告されているので、併せて紹介した。

Keywords : ノロウイルス, 二枚貝, 培養法

野田衛：食品中の病原ウイルスの検出法。

食品衛生学雑誌 2016;57:J152-5

平成25年度から平成27年度にかけて厚生労働科学研究費補助金・食品の安全性確保推進研究事業「食品中の病原ウイルスの検出法に関する研究」において実施した研究の一部について紹介した。

Keywords : ノロウイルス, 検査法, 食品媒介ウイルス

上間匡：食品からのウイルス検出の課題。

クリーンテクノロジー 2016;26(10):58-63

現状の食品からの病原ウイルスの検出法の概要とその問題点について紹介した。

Keywords : ノロウイルス, 検査法, 食品媒介ウイルス

内海宏之^{*1}, 齊藤恵子^{*1}, 吉松章彦^{*1}, 上間匡, 渡辺健一^{*2}, 伊藤皓子^{*3}, 中地佐知江^{*4}, 渡邊亜紀^{*5}, 加藤絵美^{*6}, 岡本愛^{*7}:米国国務省インターナショナル・ビジター・リーダーシップ・プログラム参加報告－その1：ワシントンDC.

食品衛生研究 2016;66(10):13-27

2016年6月に米国国務省の招待プログラムにおいて、日本国内の食品関連業へのHACCP制度化へ向け、先行する米国内のHACCP制度の現状・導入支援・監視指導・今後の取り組みについて、連邦政府機関や地方自治体のほか民間企業等の視察・意見交換に参加し、その報告を行った。

Keywords : HACCP, 食品衛生, 制度化

^{*1} 厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部監視安全課

^{*2} 北海道保健福祉部健康安全局生活衛生課

^{*3} 東京都福祉保健局健康安全部食品監視課

^{*4} さいたま市保健福祉局食品・医薬安全課

^{*5} (一財)食品産業センター((株)日清製粉グループ本社)

^{*6} (一社)全国消費者団体連絡会(NPO法人親子消費者教育サポートセンター)

^{*7} (公社)日本食品衛生協会公益事業部事業課

内海宏之^{*1}, 齊藤恵子^{*1}, 吉松章彦^{*1}, 上間匡, 渡辺

健一^{*2}, 伊藤皓子^{*3}, 中地佐知江^{*4}, 渡邊亜紀^{*5}, 加藤絵美^{*6}, 岡本愛^{*7}: 米国国務省インターナショナル・ビジター・リーダーシップ・プログラム参加報告－その2: ボルチモア.

食品衛生研究 2016;66(11):47-56

2016年6月に米国国務省の招待プログラムにおいて, 日本国内の食品関連業へのHACCP制度化へ向け, 先行する米国内のHACCP制度の現状・導入支援・監視指導・今後の取り組みについて, 連邦政府機関や地方自治体のほか民間企業等の視察・意見交換に参加し, その報告を行った.

Keywords: HACCP, 食品衛生, 制度化

^{*1} 厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部監視安全課

^{*2} 北海道保健福祉部健康安全局生活衛生課

^{*3} 東京都福祉保健局健康安全部食品監視課

^{*4} さいたま市保健福祉局食品・医薬安全課

^{*5} (一財)食品産業センター((株)日清製粉グループ本社)

^{*6} (一社)全国消費者団体連絡会(NPO法人親子消費者教育サポートセンター)

^{*7} (公社)日本食品衛生協会公益事業部事業課

内海宏之^{*1}, 齊藤恵子^{*1}, 吉松章彦^{*1}, 上間匡, 渡辺健一^{*2}, 伊藤皓子^{*3}, 中地佐知江^{*4}, 渡邊亜紀^{*5}, 加藤絵美^{*6}, 岡本愛^{*7}: 米国国務省インターナショナル・ビジター・リーダーシップ・プログラム参加報告－その3: シアトル.

食品衛生研究 2016;66(12):17-29

2016年6月に米国国務省の招待プログラムにおいて, 日本国内の食品関連業へのHACCP制度化へ向け, 先行する米国内のHACCP制度の現状・導入支援・監視指導・今後の取り組みについて, 連邦政府機関や地方自治体のほか民間企業等の視察・意見交換に参加し, その報告を行った.

Keywords: HACCP, 食品衛生, 制度化

^{*1} 厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部監視安全課

^{*2} 北海道保健福祉部健康安全局生活衛生課

^{*3} 東京都福祉保健局健康安全部食品監視課

^{*4} さいたま市保健福祉局食品・医薬安全課

^{*5} (一財)食品産業センター((株)日清製粉グループ本社)

^{*6} (一社)全国消費者団体連絡会(NPO法人親子消費者教育サポートセンター)

^{*7} (公社)日本食品衛生協会公益事業部事業課

上間匡: ノロウイルスの検査法(第111回日本食品衛

生学会学術講演会シンポジウム).

食品衛生学雑誌 2016;57(6):J189-93

現状の食品からの病原ウイルスの検出法の概要とその課題さらに新しい検査技術について紹介した.

Keywords: ノロウイルス, 検査法, 課題

上間匡: 食品からのウイルス検出法の現状と課題.

食品微生物学雑誌 2016;33(3):121-6

現状の食品からの病原ウイルスの検出法の概要とその課題について概説し, 現行検査法の改良法の開発について紹介した.

Keywords: ノロウイルス, 改良検査法, 課題

大西貴弘: *Kudoa septempunctata*による食中毒とその発症機序.

化学療法領域 2016;32(9):117-25

新しい食中毒であるクドア食中毒について, 発見の経緯から最新の研究成果について解説した.

Keywords: *Kudoa*, parasite, food-borne disease

大西貴弘: クドア属粘液胞子虫による食中毒.

日本寄生虫学会 生態学・疫学談話会ニュース 2016; 29:6-8

クドア食中毒の分子疫学的検査法について解説した.

Keywords: *Kudoa*, parasite, food-borne disease

大西貴弘: *Kudoa septempunctata*検査法の改正について.

食品衛生研究 2016;66(8):19-24

2016年にこれまでの*K. septempunctata*検査法が改訂され新しい通知法が発出された. この新しい通知法に関して変更点を中心に解説を行った.

Keywords: *Kudoa*, parasite, food-borne disease

大西貴弘: *Sarcocystis fayeri*検査法の改正について.

食品衛生研究 2016;66(8):25-9

2016年にこれまでの*S. fayer*検査法が改訂され新しい通知法が発出された. この新しい通知法に関して変更点を中心に解説を行った.

Keywords: *Kudoa*, parasite, food-borne disease

蜂須賀暁子: 放射能分析における計数の統計的不確かさについて.

食品衛生学雑誌 2016;57(2):J25-9

福島第一原子力発電所の事故を受けて, 食品中の放射能基準値が食品衛生法で設定されたことから, 多数の食品中の放射能分析が実施されている. 放射能分析では,

測定試料中の放射性物質が放出する放射線を放射線検出器により測定するが、分析法の精度管理、妥当性評価において重要である測定値の不確かさは、一般の機器分析とは異なる性質の要因を含む。そこで、測定の不確かさが関与し、分析の評価において重要なパラメータである検出限界及び定量限界について、放射線測定と一般機器測定の相違点、混同されやすい点を中心に解説した。

Keywords: 放射能分析, 放射線測定, 不確かさ

畠山智香子, 登田美桜: トランス脂肪酸を巡る国内外の対応について。

食品衛生学雑誌 2016;57(6):179-86

世界各國の食品中トランス脂肪酸の規制状況について解説した。

Keywords: trans fatty acid, regulation

登田美桜, 畠山智香子: 食品安全の国際的課題～汚染物質に関するFAO/WHOコーデックス委員会の取り組み。

オレオサイエンス 2016;16(12):563-9

食品中の汚染物質に関するコーデックス食品汚染物質部会(CCCF)の取り組みと、その科学的根拠となっているFAO/WHO合同食品添加物専門家委員会(JECFA)によるリスク評価について紹介した。さらに、かび毒、アクリルアミド、無機ヒ素及び鉛など、CCCFにおいて近年議論されている食品安全に関する課題を取り上げ、概説した。

Keywords: Codex committee, contaminant, JECFA

柳澤真央*, 井河和仁*, 登田美桜: FAO/WHO合同食品規格計画 第10回食品汚染物質部会。

食品衛生研究 2016;66(9):27-43

第10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。

Keywords: Codex committee, contaminant, food

* 厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課

Yang E^{*1}, Welink J^{*2}, Cape S^{*3}, Woolf E^{*4}, Sydor J^{*5}, James C^{*6}, Goykhman D^{*4}, Arnold M^{*7}, Addock N^{*8}, Bauer R^{*9}, Buonarati M^{*10}, Ciccimaro E^{*11}, Dodda R^{*5}, Evans C^{*1}, Garofolo F^{*12}, Hughes N^{*13}, Islam R^{*14}, Nehls C^{*15}, Wilson A^{*16}, Briscoe C^{*17}, Bustard M^{*18}, Coppola L^{*19}, Croft S^{*20}, Drexler D^{*11}, Ferrari L^{*21}, Fraier D^{*21}, Jenkins R^{*15}, Kadavil J^{*22}, King L^{*23}, Li W^{*24}, Lima Santos GM^{*25}, Musuku A^{*26}, Ramanathan

R^{*27}, Saito Y, Savoie N^{*28}, Summerfield S^{*1}, Sun R^{*29}, Tampal N^{*22}, Vinter S^{*30}, Wakelin-Smith J^{*30}, Yue Q^{*24}: 2016 White Paper on recent issues in bioanalysis: focus on biomarker assay validation (BAV) (Part 1 - small molecules, peptides and small molecule biomarkers by LCMS).

Bioanalysis. 2016;8:2363-78

The 2016 10th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (10th WRIB) took place in Orlando, Florida with participation of close to 700 professionals from pharmaceutical/biopharmaceutical companies, biotechnology companies, contract research organizations, and regulatory agencies worldwide. WRIB was once again a 5-day, weeklong event - A Full Immersion Week of Bioanalysis including Biomarkers and Immunogenicity. As usual, it was specifically designed to facilitate sharing, reviewing, discussing and agreeing on approaches to address the most current issues of interest including both small and large molecule analysis involving LCMS, hybrid LBA/LCMS, and LBA approaches, with the focus on biomarkers and immunogenicity. This 2016 White Paper encompasses recommendations emerging from the extensive discussions held during the workshop, and is aimed to provide the bioanalytical community with key information and practical solutions on topics and issues addressed, in an effort to enable advances in scientific excellence, improved quality and better regulatory compliance. This white paper is published in 3 parts due to length. This part (Part 1) discusses the recommendations for small molecules, peptides and small molecule biomarkers by LCMS. Part 2 (Hybrid LBA/LCMS and regulatory inputs from major global health authorities) and Part 3 (large molecule bioanalysis using LBA, biomarkers and immunogenicity) will be published in the Bioanalysis journal, issue 23.

Keywords: assay, biomarker, validation

* ¹ GlaxoSmithKline

* ² Dutch MEB

* ³ Covance

* ⁴ Merck Research Labs

* ⁵ AbbVie Inc.

* ⁶ Amgen

* ⁷ Bioanalytical Solution Integration LLC

* ⁸ LGC

- *⁹ Austria AGES
- *¹⁰ Intertek
- *¹¹ Bristol-Myers Squibb
- *¹² Angelini Pharma
- *¹³ Bioanalytical Laboratory Services
- *¹⁴ Celerion
- *¹⁵ PPD
- *¹⁶ AstraZeneca
- *¹⁷ PRA Health Sciences
- *¹⁸ Health Canada
- *¹⁹ Apotex
- *²⁰ WHO
- *²¹ Hoffmann-La Roche
- *²² US FDA
- *²³ UCB
- *²⁴ Novartis,
- *²⁵ Brazil Anvisa
- *²⁶ Pharmascience
- *²⁷ Pfizer
- *²⁸ CFABS
- *²⁹ BASi
- *³⁰ UK MHRA

Ali-Ali E*, Nakamura R, Falcone FH*: Use of humanized RS-ATL8 reporter system for detection of allergen-specific IgE sensitization in human food allergy.

Food Allergy, Methods and Protocols, Part II. 2017; pp.147-61

Allergen-specific Immunoglobulin E (IgE) determination lies at the heart of diagnosis of sensitization to food and other allergens. In the past few years, reporter systems capable of detecting the presence of allergen-specific IgE have been developed by several labs. These rely on humanized rat basophil leukemia cell lines stably transfected with reporter genes such as firefly luciferase. In this chapter, we describe protocols for the use of the RS-ATL8 cell line (IgE cross-linking-induced luciferase expression; EXiLE) in 96-well and 384-well formats. We also describe optional treatment steps for enveloped virus and complement inactivation.

Keywords: RS-ATL8, humanized RBL, EXiLE

* University of Nottingham, United Kingdom

斎藤嘉朗, 宇山佳明^{*1}, 佐井君江, 頭金正博^{*2}: 国際

共同治験の現状と東アジア治験の推進のための民族差研究.

レギュラトリーサイエンス学会誌 2017;7:61-9

近年、本邦における医薬品開発時の臨床試験は、国内治験、ブリッジングから国際共同治験へと、その戦略は移りつつある。そのため、複数の国内のガイドラインが整備されてきたが、2014年よりICHトピック (E17「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則」) に採用され、2016年にパブリックコメント募集のためガイドライン案として公表された。一方、国際共同治験の大半を占める日米欧を中心とした多地域国際共同治験に加え、遺伝的・文化的に類似している東アジア諸国を対象にした国際共同治験も一定程度実施されている。しかし、医薬品の薬物動態や応答性における民族差は、東アジア諸国間においても、存在する可能性が指摘されている。そこで、日中韓薬事関係局長級会合の活動のひとつとして、日本が主導する形で民族差に関する科学的検討が継続的になされている。日中韓および白人を対象に3種の医薬品に関して行った臨床薬物動態試験では、遺伝子多型による層別化と当該医薬品の薬物動態に重要な外的要因を均一化したプロトコールにより、みかけの民族差は認められなくなることが明らかとなった。また50種以上の機能変化を有する遺伝子多型に関し、アレル頻度の民族差を調査したところ、東アジア民族間で、薬物代謝酵素およびトランスポーターについては概して大きな頻度差は認められないものの、副作用に関連するHLA型では民族差が認められた。これまでの、そして今後の研究成果が、東アジア国際共同治験の推進による、東アジアの人々の医薬品アクセス向上に資することを期待する。

Keyword: 遺伝子多型, 国際共同治験, 東アジア

*¹ Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

*² Nagoya City University

佐井君江: 医療情報データベースを用いた行政施策の評価.

医薬ジャーナル 2016;52:75-9

市販後医薬品の安全対策を効果的に推進する上では、規制当局側で講じられた安全対策が実際に臨床現場で反映され、効果を発揮しているかを的確に把握・評価し、その後の対策に反映させていくことが重要となる。医療情報データベースを用いることにより、実臨床の医療行為や副作用動向を時系列的にモニターでき、安全対策の効果を的確に評価することが可能となる。著者らは、共同研究病院施設との連携により、これまでに発出された緊急安全性情報や添付文書改訂等の事例をもとに、医療

情報データベースを用いて、行政施策の医療現場における反映・効果の評価手法について検討を行ってきた。本稿では、2つの評価事例について紹介し、その実行性や課題について考察する。

Keywords：医療情報データベース，行政施策，安全対策

高橋祐次：高分散型小型全身曝露吸入システムによるマウス吸入毒性-ヒトの現実的な曝露シナリオに基づいたナノマテリアルの吸入毒性評価の迅速化と効率化に向けて。

医学のあゆみ 2016;259(3):234-40

ナノマテリアルがヒトの体に侵入する経路には、経口、経皮、及び経気道吸入が挙げられる。難分解性の粒子であることが多いナノマテリアルは、経口的に摂取しても消化管での吸収は限定的であることが想定される。経皮的にも、粒子である以上、扁平上皮のバリアを超えて体内に侵入することは殆ど無いと想定される。しかし、吸入すれば、粒子の直径によっては、盲端である肺胞まで到達し、そこに沈着することが、今までの吸入事故事例、例えば、各種塵肺症、アスベストによる肺腺癌や中皮腫の誘発などから、容易に想定される。そこで、我々は「吸入」がナノマテリアルの毒性評価において最も重要な侵入経路であると考え、小規模全身吸入曝露装置の開発を進めてきた。その際、検体の分散の問題を解決する必要があった。そこで、MWCNTの凝集体を除去した上で、気相への分散性を高める検体調製方法（Taquann法）及び、カートリッジ直噴式ダスト発生装置を独自開発した。本法で吸入曝露したマウスの肺では単線維が肺胞内にまで到達し、細気管支から肺胞レベルの病変を誘発した。一部は胸腔に達し、壁側胸膜面に中皮腫発癌を示唆する顕微鏡的病変を誘発することを確認した。Taquann法とカートリッジ直噴式ダスト発生装置の組み合わせは汎用性が高く、少量の検体で実験が可能であるため、ナノマテリアルの吸入毒性評価の迅速化・効率化に貢献することが期待される。

Keywords：ナノマテリアル，分散方法，全身ばく露吸入

Pamies D^{*1}, Bal-Price A^{*2}, Simeonov A^{*3}, Tagle D^{*3}, Allen D^{*4}, Gerhold D^{*3}, Yin D^{*5}, Pistollato F^{*2}, Inutsuka T^{*6}, Sullivan K^{*7}, Stacey G^{*8}, Salem H^{*9}, Leist M^{*10}, Daneshian M^{*10}, Vemuri MC^{*11}, McFarland R^{*12}, Coecke S^{*2}, Fitzpatrick SC^{*12}, Lakshmipathy U^{*11}, Mack A^{*13}, Wang WB^{*13}, Yamazaki D, Sekino Y, Kanda Y, Smirnova L^{*1}, Hartung T^{*1,10}; Good Cell Culture Practice for stem

cells and stem-cell-derived models.

ALTEX. 2017;34:95-132

The first guidance on Good Cell Culture Practice (GCCP) dates back to 2005. This document expands this to include aspects of quality assurance for in vitro cell culture focusing on the increasingly diverse cell types and culture formats used in research, product development, testing and manufacture of biotechnology products and cell-based medicines. It provides a set of basic principles of best practice that can be used in training new personnel, reviewing and improving local procedures, and helping to assure standard practices and conditions for the comparison of data between laboratories and experimentation performed at different times. This includes recommendations for the documentation and reporting of culture conditions. It is intended as guidance to facilitate the generation of reliable data from cell culture systems, and is not intended to conflict with local or higher level legislation or regulatory requirements. It may not be possible to meet all recommendations in this guidance for practical, legal or other reasons. However, when it is necessary to divert from the principles of GCCP, the risk of decreasing the quality of work and the safety of laboratory staff should be addressed and any conclusions or alternative approaches justified. This workshop report is considered a first step toward a revised GCCP 2.0.

Keywords: Good Cell Culture Practices, *in vitro* methods, alternatives to animals

*¹ Center for Alternative to Animal Testing, Johns Hopkins University

*² European Commission, Joint Research Centre

*³ National Center for Advancing Translational Sciences - National Institutes of Health

*⁴ Contractor supporting the NTP Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods (NICEATM)

*⁵ ATCC Cell Systems American Type Culture Collection

*⁶ Pharmacological Evaluation Institute of Japan (PEIJ)

*⁷ Physicians Committee for Responsible Medicine

*⁸ National Institute for Biological Standardization and Control

*⁹ US Army Edgewood Chemical Biological Center

*¹⁰ Center for Alternatives to Animal Testing-Europe,

University of Konstanz

*¹¹ Thermo Fisher Scientific

*¹² Center for Food Safety and Applied Nutrition/FDA

*¹³ Cellular Dynamics International

佐藤薫：簡易ステレオロジーイメージングによって発見された生後初期脳室下帯に集積する神経新生促進型ミクログリア。

日本薬理学雑誌 2016;148:81-5

ミクログリアは脳のマクロファージ様細胞として免疫機能を担当していることが古くから知られていたが、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。胎生期ミクログリアはほとんどが突起を持たない丸い amoeboid 型のミクログリアであるが、生後初期に amoeboid 型のまま爆発的に増加し最大数に達し、発達がすすむにつれ amoeboid 型のミクログリアは減少し成体においてほとんどが静止型となる。脳室下帯 (subventricular zone: SVZ) は一生を通じて神経新生やグリア新生が起こる領域であるが、生後初期は特に新生細胞の種類が激しく入れ替わる時期である。主要な投射神経は胎生期に、アストロサイトは胎生期から生後初期まで、オリゴデンドロサイトは胎生後期から生後初期にかけて、介在神経は胎生後期から成体に至るまで新生が続いている。そこで我々はステレオロジーイメージングを大幅に簡便化し、生後初期 から生後 30 日齢 (Postnatal day 30: P30) まで SVZ 周辺のミクログリアを観察したところ、生後初期に活性化型のミクログリアが SVZ の特に中心部に集積していることを発見した。さらに、このミクログリアが IL-1 β , IL-6, TNF α , IFN γ の相補的な作用を介して神経新生、オリゴデンドロサイト新生を促進していることを明らかにした。この簡易ステレオロジーイメージング法は特定細胞の経時的脳内分布の概略をつかむためには非常に有用なツールと言える。そこで、簡易ステレオロジーイメージング法プロトコルを紹介し、生後初期 SVZ に集積したミクログリアの分布と役割について考察を加える。

Keywords: ミクログリア, 脳室下帯, 神経新生

諫田泰成, 山崎大樹, 関野祐子: ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた新規安全性薬理試験法の検証:ICH S7Bガイドラインの改訂を目指して。

レギュラトリーサイエンス学会誌 2016;6:367-74

ヒトiPS細胞の技術開発により、今まで入手が困難だったヒト細胞を*in vitro*試験系に利用できることから、これまで実験動物等を用いていた医薬品候補物質の探索、有効性、安全性の評価等への応用に急速に関心が高まっている。さらに、政府の「健康・医療戦略」(2013年6月

14日閣議決定)にも、「新薬開発の効率性の向上を図るため、iPS細胞を用いた医薬品の安全性評価システムを開発する」と掲げられ、iPS細胞技術の出口戦略が期待されている。われわれはヒトiPS細胞由来心筋細胞の応用可能性を明らかにするため、多点電極アレイ (MEA) システムを用いて催不整脈作用を検出するプロトコルを整備してきた。MEAプロトコルと予備検討結果をもとにして、国立衛研が主体となり公的研究費に基づいて産官学の専門家によりJiCSA (Japan iPS Cardiac Safety Assessment) コンソーシアムを結成した。われわれは、日本安全性薬理研究会、日本製薬工業協会等と協力してプロトコルを開発し標準化した。多施設間で再現性を検証することにより、頑健な実験プロトコルを整備してきた。さらに、催不整脈性リスクを評価するため、多施設間で催不整脈性リスクの異なる60化合物を用いて大規模検証実験を実施し、予測性を検証している。一方、米国ではFDAを中心とする国際的なコンソーシアムCiPA (Comprehensive *in vitro* Proarrhythmia Assay) が結成され、マルチイオンチャンネルにフォーカスした統合的な催不整脈性リスク評価法を検証している。われわれは、CiPAのMyocyte Work Streamと実験プロトコルや評価指標、選択的なイオンチャンネル阻害剤等の予備検討結果を共有した。日米EU医薬品規制調和国際会議 (ICH) S7Bガイドライン改訂を視野に入れた国際バリデーション試験が2016年から実施されることとなった。本稿では、ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた安全性薬理試験法の開発、および国際標準化に向けた取り組みを概説する。これにより今後、ヒトiPS細胞を用いた心臓安全性評価の早期実現が期待される。

Keywords: human iPS cell, cardiac safety, drug-induced QT prolongation

諫田泰成: 子供の発達に対する化学物質の安全性評価 - 新たな試験法の開発を目指して -。

環境衛生薬学トピックス 2016;47

近年、自閉症スペクトラムや注意欠陥多動性障害 (ADHD) など発達障害が急速に増加し、大きな社会問題となっています。子供の神経系は大人と比べて化学物質に対する感受性が高いことから、発達障害増加の原因の一つとして、胎児期 (出生前) から発達期 (出生後) において有害な化学物質に曝露されていた可能性が考えられています。この時期の化学物質曝露によって引き起こされる神経系に対する有害作用は発達神経毒性と呼ばれており、有機スズ化合物や鉛などの重金属、農薬、PCBなどの環境汚染物質が関与すると考えられています。しかしながら、子供における血中濃度とIQの相関が指摘されている化学物質が報告されているものの、発

達神経毒性試験法はまだ改良する余地が残されており、どの化学物質をどの程度の量で曝露すると発達神経毒性が現れるのかなどは分かっていません。私たちの日常生活では多くの化学物質が使用されています。子供の健康を守るために発達神経毒性試験法の確立が強く望まれています。

Keywords：発達神経毒性，試験法，ヒトiPS細胞

諫田泰成，芦原貴司^{*1}，黒川洵子^{*2}：ヒトiPS細胞から成熟した心筋細胞の開発と安全性評価への応用。

日本薬理学雑誌 2016;147:334-8

ヒトiPS細胞を用いた創薬応用はここ数年急速に展開しており，創薬プロセスの早い段階で医薬品候補化合物の安全性や有効性を確実にスクリーニングできれば創薬の効率化や向上，安全性の確保などまさに創薬プロセスの変革が実現できる。我々はヒトiPS細胞の創薬応用の可能性についてヒトiPS細胞由来心筋細胞に関する検証を行い，細胞間のばらつきや成熟度などの問題点を明らかにしてきた。さらに，それらを克服する手法として，細胞シート標本の利用や成熟化のアプローチを見出すとともに，コンピュータシミュレーションのアプローチも検証するなど，ヒトiPS細胞の実用化の加速を目指して多角的に取り組んでいる。本稿では，ヒトiPS細胞由来心筋細胞の品質特性に関する知見を基にして，ヒトiPS細胞由来心筋細胞による新しい安全性評価法の確立に向けた現状と整備すべき課題について議論したい。これにより今後，ヒトiPS細胞を用いた心臓安全性評価の早期実現が期待される。

Keywords：ヒトiPS細胞，成熟化，心臓安全性評価

^{*1} 滋賀医科大学 循環器内科・不整脈センター

^{*2} 東京医科歯科大学 難治疾患研究所

諫田泰成，山崎大樹，関野祐子：ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた新たな薬理試験法の開発。

日本薬理学雑誌 2017;3:110-4

ヒトiPS細胞の技術開発は，今まで入手が困難だったヒト細胞が創薬プロセスの探索段階から非臨床試験に至るまで活用できることとなり，急速にヒトiPS細胞の利用が加速している。医薬品の安全性評価に関しては，ヒトiPS細胞由来心筋細胞を使った不整脈性リスク予測が最も進んでおり，「健康・医療戦略」にiPS細胞技術を応用した医薬品心毒性評価法の国際標準化への提言が盛り込まれた。我々は日本安全性薬理研究会，製薬協関連コンソーシアムの協力のもとJapan iPS Cardiac Safety Assessment (JiCSA) を結成し，ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた薬理試験のプロトコルを確立した。さらに，

研究施設間での実験結果の再現性を世界に先駆けて明らかにし，安全性薬理試験の国際標準化を推進している。本稿では，ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた安全性薬理試験の開発や国際バリデーション試験の状況について述べるとともに，動きベクトル解析など次世代の薬理試験についても概説する。

Keywords：ヒトiPS細胞，QT延長，TdP

Ide Y^{*}，Yamazaki D，Kanda Y，Sekino Y：Development of imaging apparatus and experimental protocol for evaluating action potential of human iPSC-derived cardiomyocytes.

Bull Natl Ins Health Sci. 2016;134:9-16

Human-iPS derived cardiomyocytes (hiPS-CMs) are widely expected to be used in nonclinical studies. We have standardized a testing method using hiPS-CMs and field potential (FP) recording with a multi-electrode array (MEA) system. We have successfully demonstrated its reproducibility and robustness by applying a multi-site prevalidation study using E-4031 which specifically blocks the human ether-a-go-go-related gene (hERG) channel. We organized a multi-disciplinary consortium, Japan iPS Cardiac Safety Assessment (JiCSA), to evaluate the usage of hiPS-CMs for predicting the proarrhythmic risks using 60 compounds. JiCSA has achieved significant scientific progress for using hiPS-CMs in safety pharmacology. In the US, a Comprehensive in vitro Proarrhythmia Assay (CiPA) paradigm has been proposed to improve cardiac safety for regulatory approval. It aims to replace the preclinical hERG assay and the clinical QT study required in the ICH S7B and E14 guidelines with more translationally relevant assessments of proarrhythmic risk. JiCSA is now collaborating with the CiPA myocyte team for an international validation study, and collecting MEA data using blinded compounds.

An additional approach using voltage sensitive dye (VSD)-imaging of membrane potential changes has been chosen for international validation. Hence, we have customized a VSD-imaging protocol for the cumulative application of drugs in which stable responses over 90 min should be observed. First, we developed equipment for a simultaneously recording FP and VSD-imaging. We then selected a fluorescent VSD, Di-8-ANEPPS, to stain hiPS-CMs sheets because it is the least toxic among the dyes that we tested.

When we started VSD-imaging experiments, we observed slight changes in FPD and the inter-spike interval of the MEA recordings. We found that the changes came from an increase in the temperature of the culture medium. To avoid the temperature increase, we determined the intensity and duration of the illumination (539 nm) needed to excite the VSD and inserted a copper plate with a 5-mm diameter hole between a recording probe and a heating plate. In addition, we made a cap for the recording probe with a ribbon heater to prevent evaporation of the culture medium in the MEA probe during the assay. Our recording condition for the VSD-imaging and the improvement of the equipment itself would be very useful in performing long-term VSD-imaging for cumulative applications of drugs. We will evaluate the drug effects using simultaneous recording system of VSD-imaging and FP recordings.

Keywords: voltage-sensitive dye imaging, human iPS cell, cardiac safety assessment

* Pharmacological Evaluation Institute of Japan (PEIJ)

本間正充：ゲノム上に起きたDNA損傷の運命をターゲットミュータジェネシスにより追跡する。

日本がん疫学・分子疫学研究会 *News Letter* 2016;114: 11-2

生活環境中の化学物質がヒトのがんに本当に関与しているかを証明することは容易ではない。DNAアダクトミクスとTATAM解析を組み合わせてることによって、特定の化学物質がヒトのゲノム中にどのようなDNA付加体を形成し、その個々のDNA付加体が、どのような突然変異を、どの程度引き起こすか？という情報を我々に与えてくれる。このような分子レベルで可視化された変異メカニズムの情報の蓄積から、*in silico*で化学物質の変異原性の定量的予測を行うことが我々の最終目的である。

Keywords: DNA付加体, TATAM法, *in silico*解析

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(1): J12-5

本稿では、DNAに直接損傷をあたえる遺伝毒性物質には理論的に閾値が設定できない科学的根拠を示すと共に、遺伝毒性と発がん性のデータを定量的に解析し、閾値の有無によらない、定量的発がんリスク評価法を提案する。

Keywords: 遺伝毒性, 発がん性, ベンチマークドーズ

法

Nohmi T, Masumura K, Toyoda-Hokaiwado N: Transgenic rat models for mutagenesis and carcinogenesis.

Genes Environ. 2017;39:11

Rats are a standard experimental animal for cancer bioassay and toxicological research for chemicals. Although the genetic analyses were behind mice, rats have been more frequently used for toxicological research than mice. This is partly because they live longer than mice and induce a wider variety of tumors, which are morphologically similar to those in humans. The body mass is larger than mice, which enables to take samples from organs for studies on pharmacokinetics or toxicokinetics. In addition, there are a number of chemicals that exhibit marked species differences in the carcinogenicity. These compounds are carcinogenic in rats but not in mice. Such examples are aflatoxin B1 and tamoxifen, both are carcinogenic to humans. Therefore, negative mutagenic/carcinogenic responses in mice do not guarantee that the chemical is not mutagenic/carcinogenic to rats or perhaps to humans. To facilitate research on *in vivo* mutagenesis and carcinogenesis, several transgenic rat models have been established. In general, the transgenic rats for mutagenesis are treated with chemicals longer than transgenic mice for more exact examination of the relationship between mutagenesis and carcinogenesis. Transgenic rat models for carcinogenesis are engineered mostly to understand mechanisms underlying chemical carcinogenesis. Here, we review papers dealing with the transgenic rat models for mutagenesis and carcinogenesis, and discuss the future perspective.

Keywords: transgenic rodent gene mutation assays, *gpt* delta rat, *in vivo* mutation

Tanabe S, Aoyagi K^{*1}, Yokozaki H^{*2}, Sasaki H^{*1}: Regulation of CTNNB1 signaling in gastric cancer and stem cells.

World J Gastrointest Oncol. 2016;8:592-8

Recent research has shown that the alteration of combinations in gene expression contributes to cellular phenotypic changes. Previously, it has been demonstrated that the combination of cadherin 1 and cadherin 2 expression can identify the diffuse-type and

intestinal-type gastric cancers. Although the diffuse-type gastric cancer has been resistant to treatment, the precise mechanism and phenotypic involvement has not been revealed. It may be possible that stem cells transform into gastric cancer cells, possibly through the involvement of molecule alteration and signaling mechanism. In this review article, we focus on the role of catenin beta 1 (CTNNB1 or β -catenin) and describe the regulation of CTNNB1 signaling in gastric cancer and stem cells.

Keywords: CTNNB1 signaling, gastric cancer, stem cell

*¹ National Cancer Research Institute

*² Kobe University Graduate School of Medicine

小島肇: VICHセッション5所感.

JVPA Digest. 2016;55:19

2015年10月に東京で開催されたVICH (Veterinary International Conference on Harmonization) 5会議で関連セッション (Section5: Contribution to Animal Welfare in Tests for Veterinary Medical Products) が持たれ, Dr. Nicholas JarretがVICHにおける3Rs宣言について, Dr. Marlies Halderが動物を用いたバッチ安全性試験の中止に関する検討について, そして小島がアカデミアおよび評価センターの立場からのメッセージとして国際動向について発表した.

Keywords: VICH, animal welfare, veterinary medical

小島肇: 日本で開発または評価されたOECDテストガイドライン.

生物化学的測定研究会年報 2016;20

OECDの環境, 健康, 安全プログラムについて説明した後, 昨今成立したテストガイドライン (TG) および日本が関与しているプロジェクトの動向を紹介し, 最後に昨今のOECDプログラムの問題点などの現状をまとめた.

Keywords: OECD, テストガイドライン, TG

小島肇: 医薬品, 医薬部外品, 化粧品の安全性評価に用いることができる代替法.

薬剤学 2016;76(4):243-6

医薬品や化粧品開発に動物実験代替法(以下, 代替法)の利用が進んでいる昨今, 開発が進んでいる構造活性相関 (*in silico*) や“動物を用いない代替法 (*in vitro* 試験法)”の利用による行政的な安全性評価が必要となっている. 医薬品, 医薬部外品, 化粧品開発に用いることができる代替法の現状と課題についてまとめた.

Keywords: 動物実験代替法, 医薬品, 医薬部外品

小島肇: 皮膚毒性評価に関する最近の話題, 評価方法. 第17回日本毒性学会生涯教育講習会テキスト 2016;89-108

皮膚毒性評価に関する最近の話題, 評価方法として以下の項目について概説を記した.

・昨今の化粧品・医薬部外品のトラブル

1) 小麦加水分解物の動向

2) ロドデノールの動向

3) 毛染めによる皮膚障害

・動物実験の3Rsと厚労省の動向

・代替法利用の現状

Keywords: 化粧品トラブル, 動物実験代替法, アレルギー

小島肇: 医薬品に係わる新添加物の安全性評価.

月刊ファームステージ 2016;16(6):1

医薬品に用いる新添加物の安全性評価において, 有用な医薬品の短期間・低コストでの許認可を促すためにも, 添加物の安全性評価においては, 動物実験の3Rsを念頭に *in vitro* 試験法を用いたり, 動物実験代替法, すなわち動物数の削減を念頭においた許認可が進むべきである.

Keywords: 医薬品, 添加物, 動物実験代替法

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27年度報告書.

AATEX-JaCVAM. 2016;5(1):45-56

2015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3つの試験法を行政機関に提案した. それらは, 皮膚感作性試験代替法角化細胞株レポーターアッセイの新規試験法, 光安全性評価法ROSアッセイの新規試験法および眼刺激性試験代替法STE法の新規試験法の提案書である.

一方, JaCVAMは経済協力開発機構 (OECD) の試験ガイドライン (TG) およびガイダンスとして, OECD Test No. 491: Short Time Exposure In Vitro Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage, OECD Test No. 455: Performance-Based Test Guideline for Stably Transfected Transactivation In Vitro Assays to Detect Estrogen Receptor Agonists and Antagonists および OECD Series on Testing & Assessment No. 231: Guidance Document on the In Vitro Bhas 42 Cell Transformation Assayの成立に寄

与した。この他、OECDの作業計画では、日本は以下の3試験を提案している。1) 皮膚感作性試験代替法h-CLAT (Human Cell Line Activation Test), 2) 皮膚感作性試験代替法IL-8 Luc アッセイおよび3) ヒトアンド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、発生毒性スクリーニングHand1-Luc EST, 皮膚感作性試験IL-8 Luc アッセイ, 眼刺激性試験代替法SIRC-CVS, Vitrigel-EITおよびLabCyte Cornea-model24- EITが該当する。

Keywords: JaCVAM, OECD, テストガイドライン

小島肇：皮膚細胞を用いた最新の*in vitro*安全性評価研究。

Cosmetic Stage. 2016;12:1-4

経済協力開発機構 (OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development) 等の公的な機関において試験法ガイドライン (TG: Test Guideline) として承認された皮膚細胞を用いた試験法として、細胞株を用いる試験、三次元培養皮膚を用いる試験法および摘出皮膚を用いる試験の概要を記した。

Keywords: OECD, 三次元培養皮膚, 摘出皮膚

大内淳子*, 山田隆志：化粧品安全性評価のためのコンピュータ予測モデルの活用。

Cosmetic Stage. 2016;10:1-8

化粧品の安全性評価は、動物愛護やEUでの化粧品に関する全ての動物実験の禁止、EUの化学物質規制 (REACH) における動物実験代替法の活用推進等を背景に、近年*in vitro*試験による安全性評価法の開発及びその活用が活発化している。また、コンピュータで安全性を予測する種々の*in silico*モデルの開発・改良が加速化しており、さらに*in vitro*試験と*in silico*モデルを組み合わせた評価手法の活用検討が進められている。本稿では、化粧品安全性評価のための遺伝毒性、皮膚感作性、反復投与毒性を対象としたインシリコモデルの開発状況と改良へ向けた取り組みを紹介した。

Keywords: cosmetics, safety assessment, *in silico* model

* 花王株式会社