

合田幸広：絶対定量法としての定量NMRと日本薬局方。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2017;48:615-619.

絶対定量法としての定量NMRの特徴を紹介した後、生薬分野においてqNMRを日本薬局方に導入した経緯と経過について述べ、次に、qNMRを利用して定量用標準物質を準備する際見えてきた問題点を解説した。ついで、化学薬品へのqNMRの利用への期待と、経済的な利点について概説した。

Keywords：qNMR，絶対定量法，日本薬局方

合田幸広：第十七改正日本薬局方（日局17）における生薬関係の改正内容について。*医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* 2017;48:670-682.

第十七改正日本薬局方における生薬関連の改正内容について、具体的な図表を示しながら概説した。

Keywords：第十七改正日本薬局方，生薬試験法，生薬等各条

合田幸広：薬用植物の規制と食薬区分
アグリバイオ 2018;28:28-32

日本で広く薬用植物を適切に利用するには、薬用植物の規制として最も重要と考えられる、「食薬区分」を良く理解して必要がある。特に、強い生理活性成分を含む薬用植物の場合、成分本質だけで一義的に医薬品と判断される「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト」に記載されるかどうか、事前に厚労省の判断を受けておくことが重要となる。

Keywords：食薬区分，薬用植物，専ら医薬品

合田幸広：機能性表示食品（届出企業）に求められる品質保証の考え方。*薬理と治療*，2017;45:1751-53.

品質保証の基本は「エビデンスを取得したものと同等の品質を持つ製品が、継続的に販売できるか」ということである。それができなければエビデンスは何の意味もなくなる。また、「同等」には原材料だけではなく、錠剤・カプセルなど製剤上の同等性も含まれている。機能性表示食品のガイドラインでは、機能性関与成分について、「直接的又は間接的な定量確認及び定性確認が可能な成分」と規定されており、量だけでなく定性的に同じかどうかでも大事な部分である。本稿では、品質保証にあたって最低限必要な、基原、含量、崩壊性の三つについて基本的な考えを述べた。

Keywords：品質保証，機能性表示食品，同等性

栢植英哉*，伊豆津健一：無菌医薬品包装の欠陥を通

過できる微粒子の大きさ。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2017;48:562-70

医薬品の製造課程において、気相中の粒子状物質（PM）が包装中の細孔を通して侵入する可能性について理論式を用いて評価した。直径0.2-20 μmの粒子は短時間での細孔側面へ衝突・保持され、GMP環境下において微生物などの粒子が微少な包装欠陥を通して内部に侵入する可能性は極めて低いことが示された。

Keywords：無菌製剤，包装完全性，微生物

* 医薬品医療機器総合機構

伊豆津健一：製剤機能の評価に適した溶出試験法の開発。

ファームステージ 2017;17:1

経口固形製剤の開発における溶出性評価の活用動向について紹介した。

Keywords：溶出試験，フロースルー，消化管

伊豆津健一，阿部康弘，吉田寛幸：ジェネリック医薬品品質情報検討会の活動と今後の課題。

臨床医薬 2017;33:412-7

医療関係者に向けて後発医薬品の品質確保における行政と医薬品審査、公的試験機関の役割を概説するとともに、ジェネリック医薬品品質検討会による文献情報の精査と製剤評価による、製品品質向上へのフィードバックについて紹介した。

Keywords：ジェネリック医薬品，一斉試験，溶出性

阿部康弘，吉田寛幸，伊豆津健一：国立医薬品食品衛生研究所における後発医薬品の品質確保の取組。

ファルマシア 2017;53:782-6

後発医薬品の品質確保に向けて、国立医薬品食品衛生研究所が厚生労働省及び医薬品医療機器総合機構との協力により進めてきた各種の取り組みについて、品質試験、ジェネリック医薬品品質情報検討会および公的指針などの作成への協力に分けて解説した。

Keywords：後発医薬品，ジェネリック医薬品品質情報検討会，一斉試験

伊豆津健一：共結晶（コクリスタル）医薬品への製剤試験法適用に関する検討（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）

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2017;48:63-9

共結晶（コクリスタル）医薬品の適切な臨床応用の促進を目的に、品質や工程の特徴をまとめるとともに、凍

結乾燥による共結晶の形成と分解について熱測定により評価した。欧米のガイドライン間にあった共結晶医薬品の薬事上における位置の差は縮小しつつあり、国内における指針の早期整備と品質管理手法の開発が望まれる。

Keywords: 共結晶, 熱測定, ガイドライン

吉田寛幸, 竹内洋文*:「吸入剤の送達量均一性試験法」について (第十七改正日本薬局方第一追補 新規収載一般試験法 6.14)

日本薬局方フォーラム, 2017;26:350-4

第十七改正日本薬局方第一追補に新規収載された, 「6.14吸入剤の送達量均一性試験法」について, 試験の目的と収載に至る経緯, 適用対象と方法の選択, および試料採取調製及び測定上の注意事項について概説した。

Keywords: 吸入剤, 日本薬局方, 送達量均一性試験法

* 岐阜薬科大学

吉田寛幸, 竹内洋文*:「吸入剤の空気力学的粒度測定法」について (第十七改正日本薬局方第一追補 新規収載一般試験法 6.15)

日本薬局方フォーラム, 2017;26:536-541.

第十七改正日本薬局方第一追補に新規収載された, 「6.15吸入剤の空気力学的粒度測定法」について, 試験の目的と収載に至る経緯, 適用対象と方法の選択, および試料採取調製及び測定上の注意事項について概説した。

Keywords: 吸入剤, 日本薬局方, 空気力学的粒度測定法

* 岐阜薬科大学

吉田寛幸, 竹内洋文*:「ガラスインピンジャーによる吸入剤の空気力学的粒度測定法」について (第十七改正日本薬局方第一追補 新規収載 参考情報)

日本薬局方フォーラム, 2017;26:542.

第十七改正日本薬局方第一追補に新規収載された, 「6.15吸入剤の空気力学的粒度測定法」について, 試験の目的と収載に至る経緯, および測定装置について概説した。

Keywords: 吸入剤, 日本薬局方, ガラスインピンジャー

* 岐阜薬科大学

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8回, ラマン分光法 その3.

PharmTech Japan, 2017;33:901-5

ラマン分光法を用いて定性分析を行う際にラマン散乱スペクトルの質に影響を与えるレーザ出力, 露光時間, 積算回数 (平均化回数) などの条件設定の最適化に関する留意点について解説した。

Keywords: ラマン分光法, 定性分析, 測定条件

^{*1} JASCO

^{*2} JASCO Engineering

副島武夫^{*1}, 坂本知昭, 合田幸広, 福田晋一郎^{*2}, 赤尾賢一^{*1}, 医薬品開発, 品質・製造工程管理における分光測定 第9回, ラマン分光法 その4.

PharmTech Japan, 2017;33:1335-8

ラマン分光法を用いた定量的分析に関する留意点, ならびに単回帰分析及び多変量解析を利用した定量分析事例について解説した。

Keywords: ラマン分光法, 定量分析, スペクトル解析

^{*1} JASCO

^{*2} JASCO Engineering

坂本知昭, 藤巻康人^{*1}, 赤尾賢一^{*2}, 副島武夫^{*2}, 福田晋一郎^{*3}, 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10回, ラマン分光法 応用例その1.

PharmTech Japan, 2017;33:1543-7

ラマン分光イメージング法の解説及びラマン分光法を用いた医薬品の品質特性解析に用いた研究成果の例として, 著者らが行った顆粒物表面における主薬等成分の分散性解析を行った研究成果について紹介した。

Keywords: ラマン分光法, 顆粒物, 成分分布

^{*1} 東京都立産業技術研究センター

^{*2} JASCO

^{*3} JASCO Engineering

閑林直人^{*1}, 副島武夫^{*2}, 坂本知昭, 合田幸広, 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11回, ラマン分光法 応用例その2: *PharmTech Japan*, 2017;33:1959-62

ラマン分光法において, 目的に応じて試料に手を加える作業である「前処理」を行う事も有効手段であることを解説した。はじめに前処理を行わない標準的な測定事例を示し, 次に試料表面の断面を切りだす手法について述べ, 更に切りだした断面の分光イメージング測定事例について紹介した。

Keywords : ラマン分光法, イメージング, 前処理

*¹ JASCO Engineering

*² JASCO

副島武夫*¹, 坂本知昭, 合田幸広, 福田晋一郎*², 赤尾賢一*¹: 医薬品開発, 品質・製造工程管理における分光測定 第12回, ラマン分光法 応用例その3.

Pharm Tech Japan, 2017;33:2127-30

錠剤の様な不均一系に対して, 顕微ラマンイメージングを用いて定量分析を行った事例を紹介した. 次に, 前方散乱型配置を用いたマクロ的な測定により錠剤中に含まれる原薬の定量分析を行った応用事例について紹介した.

Keywords : ラマン分光イメージング, 定量分析, 前方散乱

*¹ JASCO

*² JASCO Engineering

坂本知昭, 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13回, ラマン分光法 応用例その4

Pharm Tech Japan, 2017;33:2419-23

顕微レーザラマン分光イメージング/マッピング法を用いて, 結晶化することにより放出速度の制御を行う経皮吸収型薬物送達システム (TDDS) 製剤のひとつであるツロブテロール (TBR) テープ中のTBR結晶の分布解析例について紹介した.

Keywords : 顕微ラマン分光イメージング, TDDS, 結晶解析

副島武夫*¹, 坂本知昭, 合田幸広, 福田晋一郎*², 赤尾賢一*¹: 医薬品開発, 品質・製造工程管理における分光測定 第14回, ラマン分光法 応用例その5

Pharm Tech Japan, 2017;33:2783-6

ラマン分光法の振動分光学的解析による医薬品の異同識別のための留意点について解説し, 応用事例を紹介した.

Keywords : ラマン分光法, 振動分光, 異動識別

*¹ JASCO

*² JASCO Engineering

坂本知昭, 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15回, 近赤外分光法 その1

Pharm Tech Japan, 2017;33:3153-6

近赤外 (NIR) 分光法の基礎, 光学系, ならびに粉末試料の測定の際に試料粒子の不均一性が測定データ間におけるNIR吸光度値の信頼性に与える影響について解説した.

Keywords : NIR, 粉末, 粒子径

坂本知昭, 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16回, 近赤外分光法 その2.

Pharm Tech Japan, 2018;34:105-8

定量的な近赤外スペクトル解析を行う際のスペクトル前処理とスペクトルの測定精度 (吸光度のばらつき) との関連性について, 粒度 (粒径) などの乗算的散乱因子や加算的散乱因子によるスペクトルへの影響をキャンセルすることで光路長の変化前の検量線を使用して定量的予測を可能とするベースライン補正について解説した.

Keywords : NIR, スペクトル前処理, 測定精度

坂本知昭, 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17回, 近赤外分光法 その3.

Pharm Tech Japan, 2018;34:327-31

近赤外領域で検知できる分子振動の特性と, 分子科学的解析への応用について解説し, NIR領域で観察される分子振動が周囲の分子環境の違いによって受ける影響について, 液体と固体, 光学活性化合物とラセミ化合物, そして塩酸塩とフリー化合物を例に挙げて紹介した.

Keywords : 近赤外分光法, NIR, 粉末試料の測定

坂本知昭, 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18回, 顕微近赤外分光法及び近赤外分光イメージング その1.

Pharm Tech Japan, 2018;34:527-31

分子振動の特性や試料の物性に基づくNIR吸収の変化を活用した顕微NIR分光法の活用例として, NIRケミカルイメージングによる全身作用型経皮吸収 (TDDS) 製剤中の結晶型主薬成分の分布解析例について紹介した.

Keywords : NIRイメージング, TDDS, 結晶

深水啓朗*¹, 谷田智嗣*², 小出達夫, 我藤勝彦*³, 小野誠*⁴, 岩尾康範*⁵, 東顕二郎*⁶, 池田幸弘*⁷, 米持悦生*⁸: 共結晶を含む医薬品のレギュレーションに関する考察と一提言 - 共結晶体は原薬か製剤中間体か. *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* 2017;48:850-5

医薬品原薬の新たな形態として注目されている共結晶 (cocrystal) について, その申請上における取り扱いに関する多くの研究者の考え方について概説した.

Keywords : 共結晶, ガイドライン, 医薬品開発

- *¹ 明治薬科大学
 *² 中外製薬 (株)
 *³ アステラス製薬 (株)
 *⁴ 第一三共 (株)
 *⁵ 静岡県立大学薬学部
 *⁶ 千葉大学大学院薬学研究院
 *⁷ 武田薬品工業 (株)
 *⁸ 星薬科大学

加藤くみ子：多様化・高性能化するHPLC用カラムに関する国内情勢の調査と日局への対応に関する研究.
医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2018;49:188-92
 高速液体クロマトグラフィー (HPLC) は最も汎用される医薬品品質特性解析手法, 更に品質管理手法の一つである. 近年, 様々な構造, 分離様式を有するHPLC用カラムが開発され, 医薬品への応用研究に用いられている. そこで, 多様化・高性能化するHPLC用カラムに関する国内外の開発・利用状況や局方収載等の情勢調査を行うとともに, 日本薬局方への対応に関する課題について考察した.

Keywords : HPLC, モノリス型カラム, 表面多孔性カラム

原矢佑樹：ナノメディシンに関する規制の動向.
ファルマシア 2018;54:46-50
 ナノテクノロジーが応用された医薬品としてのナノメディシンに関する規制の動向について, 欧米の例を参照しながら概説した.

Keywords : ナノテクノロジー, ナノメディシン, 規制

加藤くみ子：革新的DDS医薬品の品質・安全性評価.
細胞 2017;49:589-92
 革新的DDS医薬品の品質評価と安全性に関わるガイドラインについて解説した. また, 体内動態に特徴を有する革新的DDS製剤の品質・安全性を評価するためのin vitro試験法に関する著者らの研究を概説した.

Keywords : ナノ医薬品, 体内動態, in vitro 評価

加藤くみ子, 合田幸広：複雑な後発医薬品の開発と評価.
ファルマシア 2017;53:793-5
 欧米の動向を踏まえ, バイオ後続品と同様な評価アプローチが導入されているリボソーム製剤を中心に, 製剤学的に複雑な医薬品の特徴とその後発医薬品開発時の評価について概説した.

Keywords : 複雑な医薬品, NBCD, 同等性/同質性

加藤くみ子, 奥田晴宏：ナノ医薬品技術の現状とレギュラトリーサイエンス研究の課題.

レギュラトリーサイエンス学会誌 2017;7:105-11

我が国で開発中のナノ医薬品, 及び承認されたナノ医薬品について現状を概説するとともに, 今後のレギュラトリーサイエンス研究の課題を評価手法の標準化の観点から考察した.

Keywords : ナノ医薬品, 標準化, GRSR16

Kiyoshi M, Tsumoto K^{*1,2,3}, Ishii-Watabe A, Caaveiro JMM^{*4}: Glycosylation of IgG-Fc: a molecular perspective.

Int Immunol. 2017;29(7):311-317.

Antibodies of the IgG class carry a pair of oligosaccharides (N-glycans) in the Fc region. The importance of the N-glycan is clearly demonstrated by its profound effect in the physicochemical and biological properties of antibodies. The term 'glycoengineering' has been coined to describe contemporary strategies to improve the performance of therapeutic monoclonal antibodies on the basis of modifications in the structure and composition of the N-glycan. These methodologies have resulted in the approval and commercialization of a new generation of antibodies with improved therapeutic efficacy. So far, these advances have been driven by herculean efforts in a process of trial-and-error. The collective work of researchers in this field is progressively revealing the molecular basis of N-glycans for the function of antibodies. This knowledge will ultimately be conducive to the application of rational approaches for the successful manipulation of antibodies using glycoengineering strategies. Herein, we review advances in our understanding of the role of the N-glycan in the structural and dynamic integrity, and biological activity, of antibodies. Since the N-glycan has a multifaceted effect in antibodies, in this review we have emphasized the importance of integrating various techniques that address this problem from multiple points of view. In particular, the combination of X-ray crystallography with nuclear magnetic resonance, molecular dynamics simulations and biophysical approaches based on thermodynamic principles, has emerged as a powerful combination that is deepened our understanding of this unique system with critical implications for human well-being.

Keywords: glycoengineering, glycoprotein, protein

dynamics

^{*1} School of Engineering, The University of Tokyo

^{*2} Institute of Medical Sciences, The University of Tokyo

^{*3} Center for Drug Design Research, National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

^{*4} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University.

石井明子, 津本浩平* : 抗体医薬品を極める – 新規抗体創薬と品質安全性評価のための基盤技術 –.

薬学雑誌 2017;137:815-6.

日本薬学会第136年会において企画したシンポジウム「抗体医薬品を極める – 新規抗体創薬と品質安全性評価のための基盤技術 –」を収録した誌上シンポジウムの序文として, 新規抗体医薬品開発の現状と, それに貢献する国内の研究に関する最新動向について述べた.

Keywords: 抗体医薬品, 創薬, 基盤技術

* 東京大学 大学院工学研究科

多田 稔, 石井明子 : Fcγ受容体発現レポーター細胞を用いた抗体医薬品の品質評価.

薬学雑誌 2017;137:837-43.

Fcγ receptors (FcγRs), which bind to the Fc regions of antibodies, play an important role in antibody effector functions. In humans, there are four types of activating FcγRs: FcγRI, FcγRIIa, FcγRIIIa, and FcγRIIIb. These are expressed on various effector cells such as natural killer (NK) cells, neutrophils and macrophages. FcγRIIIa expressed on NK cells is known to play a pivotal role in antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) by therapeutic monoclonal antibodies (mAbs). To assess the ADCC activity of mAbs, the killing of target cells is often measured using human peripheral mononuclear blood cells (hPBMCs) or isolated primary NK cells as effector cells. These assays can directly assess the cytotoxicity induced by mAbs, but require fresh blood from donors, and are insufficiently reproducible due to differences in effector cell activity among donors. We developed a cell-based assay using reporter cell lines expressing human FcγR and a nuclear factor of activated T cells (NFAT)-driven luciferase reporter gene (Jurkat/FcγR/NFAT-Luc), which can estimate the activation

of various FcγRs by antigen-bound mAbs in vitro, with high reproducibility. The usefulness of this assay was confirmed by comparing mAbs activity with different abilities to activate FcγRs, including Fc-engineered anti-CD20 mAbs and anti-EGFR mAbs with different IgG subclasses. We also confirmed the application of this assay for the characterization of mAbs product-related substances. Our FcγR reporter assay is a promising new tool for the characterization of therapeutic mAbs in various stages of mAbs development.

Keywords: Fcγ receptor, characterization, monoclonal antibody

新見伸吾, 白神 誠* : 薬学におけるレギュラトリーサイエンス教育の提言.

薬学雑誌 2017;137:421.

「薬学におけるレギュラトリーサイエンス教育の実践」と題するシンポジウムを日本薬学会第136年会で企画した経緯及び目的について, 日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会が文部科学省の委託を受けて実施した「レギュラトリーサイエンスに係る教材や教育方法の開発に関する調査研究」の内容及び課題を踏まえ概説した.

Keywords : レギュラトリーサイエンス, 薬学, 教育

* 日本大学薬学部

新見伸吾 : レギュラトリーサイエンスの実践 (医療機器開発).

薬学雑誌 2017;137:431-7.

Prototypes of medical devices are made in accordance with the needs of clinical practice, and for systems required during the initial process of medical device development for new surgical practices. Verification of whether these prototypes produce the intended performance specifications is conducted using basic tests such as mechanical and animal tests. The prototypes are then improved and modified until satisfactory results are obtained. After a prototype passes through a clinical trial process similar to that for new drugs, application for approval is made. In the approval application process, medical devices are divided into new, improved, and generic types. Reviewers judge the validity of intended use, indications, operation procedures, and precautions, and in addition evaluate the balance between risk and benefit in terms of efficacy and safety. Other characteristics of medical devices are the need for the

user to attain proficiency in usage techniques to ensure efficacy and safety, and the existence of a variety of medical devices for which assessment strategies differ, including differences in impact on the body in cases in which a physical burden to the body or failure of a medical device develops. Regulatory science of medical devices involves prediction, judgment, and evaluation of efficacy, safety, and quality, from which data result which can become indices in the development stages from design to application for approval. A reduction in the number of animals used for testing, improvement in efficiency, reduction of the necessity for clinical trials, etc. are expected through rational setting of evaluation items.

Keywords: medical device, regulatory science, efficacy and safety

石井明子：複合領域に関するトピックの動向 M10：生体試料中薬物濃度分析法バリデーション。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2017;8:555-9.

ICH即時報告会の講演記録として、ICHガイドライン M10 (Bioanalytical Method Validation) のトピック採択の背景、コンセプトペーパーとビジネスプランの概略、及び、2016年11月に大阪で開催された第1回対面会議の内容について、報告した。

Keywords: ICH M10ガイドライン, バイオアナリシス, バリデーション

新見伸吾：非臨床におけるバイオ医薬品の免疫原性評価。

谷本学校 毒性質問答. 2017;19:88-98.

ヒトと動物モデルにおける免疫原性の比較, ICH S6 (R1) ガイドライン, FDAのガイダンスにおける動物試験の有用性に関する提言, バイオアナリシスワークショップにおける非臨床の免疫原性評価に関する提言, 免疫原性が非臨床におけるPKおよび安全性評価に及ぼす影響とその対処等について概説した。

Keywords: 非臨床, バイオ医薬品, 免疫原性

Ishii-Watabe A, Shibata H, Harazono A, Hyuga M, Kiyoshi M, Saitoh S^{*1}, Iwura T^{*2}, Torisu T^{*3}, Goda Y, Uchiyama S^{*4}: Recent topics of research in the characterization and quality control of biopharmaceuticals in Japan.

J Pharm Sci. 2017;106:3431-3437.

The research and development of next-generation innovative medicines is a prominent interest of both

the government and industries in Japan. On June 29, 2017, a kickoff meeting of a new research group focused on the quality issues of biopharmaceuticals was held in Tokyo with Prof. John Carpenter as an invited guest. The group's research focuses mainly on the evaluation and control of protein aggregates/subvisible particles in drug products, but the research topics also include glycan analysis, host-cell protein evaluation, bioassay validation, and analytical quality by design. The purpose of the group's activities is to resolve the critical and fundamental quality issues important to pharmaceutical companies through the collaboration of industries, academia, and regulatory agencies. In this commentary, our current plan to address these issues and the discussion at the kickoff meeting are described.

Keywords: biopharmaceuticals, quality control strategy, collaborative study

^{*1} Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd.

^{*2} Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.

^{*3} Takeda Pharmaceutical Company Ltd.

^{*4} Osaka University

Gupta S^{*1}, Richards S^{*2}, Amaravadi L^{*2}, Piccoli S^{*3}, Desilva B^{*4}, Pillutla R^{*4}, Stevenson L^{*5}, Mehta D^{*5}, Carrasco-Triguero M^{*6}, Neely R^{*4}, Partridge M^{*7}, Staack RF^{*8}, Zhao X^{*9}, Gorovits B^{*10}, Kolaitis G^{*4}, Sumner G^{*7}, Stubenrauch KG^{*8}, Zou L^{*11}, Amur S^{*12}, Beaver C^{*13}, Berger I^{*14}, Berisha F^{*15}, Birnboeck H^{*16}, Bower J^{*17}, Cho SJ^{*12}, Cludts I^{*18}, Cocea L^{*19}, Donato LD^{*20}, Fischer S^{*6}, Fraser S^{*21}, Garofolo F^{*22}, Haidar S^{*12}, Haulenbeek J^{*4}, Hottenstein C^{*23}, Hu J^{*1}, Ishii-Watabe A, Islam R^{*24}, Jani D^{*10}, Kadavil J^{*12}, Kamerud J^{*25}, Kramer D^{*26}, Kurki P^{*27}, MacMannis S^{*21}, McNally J^{*28}, Mullan A^{*29}, Papadimitriou A^{*8}, Pedras-Vasconcelos J^{*12}, Ray S^{*30}, Safavi A^{*31}, Saito Y, Savoie N^{*32}, Fjording MS^{*33}, Scheibner K^{*12}, Smeraglia J^{*34}, Song A^{*6}, Stouffer B^{*35}, Tampil N^{*12}, der Strate BV^{*36}, Verch T^{*37}, Welink J^{*38}, Xu Y^{*39}, Yang TY^{*40}, Yengi L^{*41}, Zeng J^{*4}, Zhang Y^{*4}, Zhang Y^{*21}, Zoog S^{*42}: 2017 White Paper on recent issues in bioanalysis: a global perspective on immunogenicity guidelines & biomarker assay performance (Part 3 - LBA: immunogenicity, biomarkers and PK assays).

Bioanalysis. 2017;9(24):1967-1996.

The 2017 11th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis took place in Los Angeles/Universal City, California, on 3-7 April 2017 with participation of close to 750 professionals from pharmaceutical/biopharmaceutical companies, biotechnology companies, contract research organizations and regulatory agencies worldwide. WRIB was once again a 5-day, week-long event - a full immersion week of bioanalysis, 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 LC-MS, hybrid ligand-binding assay (LBA)/LC-MS and LBA approaches. This 2017 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. Due to its length, the 2017 edition of this comprehensive White Paper has been divided into three parts for editorial reasons. This publication (Part 3) covers the recommendations for large-molecule bioanalysis, biomarkers and immunogenicity using LBA. Part 1 (LC-MS for small molecules, peptides and small molecule biomarkers) and Part 2 (hybrid LBA/LC-MS for biotherapeutics and regulatory agencies' inputs) are published in volume 9 of Bioanalysis, issues 22 and 23 (2017), respectively.

Keywords: bioanalysis, ligand binding assay, immunogenicity

-
- *1 Amgen
 - *2 Sanofi, Framingham
 - *3 Neoteric
 - *4 Bristol-Myers Squibb
 - *5 Biogen
 - *6 Genentech
 - *7 Regeneron Pharmaceuticals
 - *8 Roche Pharma Research & Early Development, Munich
 - *9 Merck, Rahway
 - *10 Pfizer, Andover
 - *11 Teva Pharmaceuticals
 - *12 US FDA

- *13 InVentiv Health
- *14 Austria AGES
- *15 Daiichi Sankyo
- *16 Roche Pharma Research & Early Development, Basel
- *17 Covance
- *18 UK MHRA-NIBSC
- *19 Health Canada
- *20 Caprion Biosciences
- *21 Pfizer, Groton
- *22 Angelini Pharma
- *23 GlaxoSmithKline
- *24 Celerion
- *25 Eurofins Bioanalytical Services
- *26 Sanofi, Frankfurt am Main
- *27 Finland Fimea
- *28 EMD Serono
- *29 MedImmune
- *30 Vertex Pharmaceuticals
- *31 Bioagilytix Labs
- *32 CFABS
- *33 Novo Nordisk
- *34 UCB Biopharma
- *35 PPD
- *36 PRA Health Sciences
- *37 Merck, West Point
- *38 Dutch MEB
- *39 Alnylam Pharmaceuticals
- *40 Janssen R&D
- *41 Bluebirdbio
- *42 BioMarin Pharmaceutical

Neubert H^{*1}, Song A^{*2}, Lee A^{*3}, Wei C^{*4}, Duggan J^{*5}, Xu K^{*2}, Woolf E^{*6}, Evans C^{*7}, Palandra J^{*1}, Laterza O^{*3}, Amur S^{*8}, Berger I^{*9}, Bustard M^{*10}, Cancilla M^{*6}, Chen SC^{*2}, Cho SJ^{*8}, Ciccimaro E^{*11}, Cludts I^{*12}, Cocea L^{*10}, D'Arienzo C^{*11}, Danan-Leon L^{*13}, Donato LD^{*14}, Garofolo F^{*15}, Haidar S^{*8}, Ishii-Watabe A, Jiang H^{*11}, Kadavil J^{*8}, Kassim S^{*8}, Kurki P^{*16}, Blaye OL^{*17}, Liu K^{*18}, Mathews R^{*2}, Lima Santos GM^{*19}, Niwa M^{*20}, Pedras-Vasconcelos J^{*8}, Qian M^{*21}, Rago B^{*22}, Saad O^{*2}, Saito Y, Savoie N^{*23}, Su D^{*2}, Szapacs M^{*7}, Tampal N^{*8}, Vinter S^{*24}, Wang J^{*11}, Welink J^{*25}, Whale E^{*24}, Wilson A^{*26}, Xue YJ^{*27} : 2017 White Paper: rise of hybrid LBA/LCMS immunogenicity assays (Part 2: hybrid LBA/LCMS biotherapeutics, biomarkers & immunogenicity

assays and regulatory agencies' inputs).

Bioanalysis. 2017 Dec;9(23):1895-1912.

The 2017 11th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (11th WRIB) took place in Los Angeles/Universal City, California on 3-7 April 2017 with participation of close to 750 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, 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 ligand binding assay (LBA)/LCMS and LBA approaches. This 2017 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. Due to its length, the 2017 edition of this comprehensive White Paper has been divided into three parts for editorial reasons. This publication (Part 2) covers the recommendations for biotherapeutics, biomarkers and immunogenicity assays using hybrid LBA/LCMS and regulatory agencies' inputs. Part 1 (LCMS for small molecules, peptides and small molecule biomarkers) and Part 3 (LBA: immunogenicity, biomarkers and pharmacokinetic assays) are published in Volume 9 of *Bioanalysis*, issues 22 and 24 (2017), respectively.

Keywords: bioanalysis, hybrid LBA/LCMS, immunogenicity assay

*1 Pfizer, Andover

*2 Genentech

*3 Merck, Kenilworth

*4 Vertex Pharmaceuticals

*5 JXD Bioanalytics

*6 Merck, West Point

*7 GlaxoSmithKline

*8 US FDA

*9 Austria AGES

*10 Health Canada

*11 Bristol-Myers Squibb

*12 UK MHRA-NIBSC

*13 AbbVie Stemcentrx

*14 Caprion BioSciences

*15 Angelini Pharma

*16 Finland Fimea

*17 France ANSM

*18 Regulus

*19 Brazil Anvisa

*20 Nippon Kayaku

*21 Takeda Pharmaceuticals

*22 Pfizer, Groton

*23 CFABS

*24 UK MHRA

*25 EMA

*26 AstraZeneca

*27 Celgene

Welink J^{*1}, Yang E^{*2}, Hughes N^{*3}, Rago B^{*4}, Woolf E^{*5}, Sydor J^{*6}, Coppola L^{*7}, Ackermann B^{*8}, Li W^{*9}, Alley SC^{*10}, Arnold M^{*11}, Berger I^{*12}, Briscoe C^{*13}, Buonarati M^{*14}, Bustard M^{*15}, Cancilla M^{*5}, Cho SJ^{*16}, Duggan J^{*17}, Fraier D^{*18}, Garofolo F^{*19}, Green R^{*20}, Haidar S^{*16}, Hittle L^{*21}, Ishii-Watabe A, Islam R^{*22}, Jenkins R^{*23}, Jones B^{*24}, Kadavil J^{*16}, Kassim S^{*16}, Kavetska O^{*4}, Blaye OL^{*25}, Lee A^{*21}, Liu H^{*26}, Mehl J^{*27}, Lima Santos GM^{*28}, Musuku A^{*29}, Ramanathan R^{*4}, Saito Y, Savoie N^{*30}, Summerfield S^{*31}, Surapaneni S^{*32}, Szapacs M^{*2}, Tampal N^{*16}, Verhaeghe T^{*33}, Vinter S^{*34}, Whale E^{*34}: 2017 White Paper on recent issues in bioanalysis: aren't BMV guidance/guidelines 'Scientific'? (Part 1 - LCMS: small molecules, peptides and small molecule biomarkers).

Bioanalysis. 2017 Nov;9(22):1807-1825.

The 2017 11th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (11th WRIB) took place in Los Angeles/Universal City, California from 3 April 2017 to 7 April 2017 with participation of close to 750 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, 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 ligand-binding assay (LBA) approaches. This 2017 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. Due to its length, the 2017 edition of this comprehensive White Paper has been divided into three parts for editorial reasons. This publication (Part 1) covers the recommendations for Small Molecules, Peptides and Small Molecule Biomarkers using LCMS. Part 2 (Biotherapeutics, Biomarkers and Immunogenicity Assays using Hybrid LBA/LCMS and Regulatory Agencies' Inputs) and Part 3 (LBA: Immunogenicity, Biomarkers and PK Assays) are published in volume 9 of *Bioanalysis*, issues 23 and 24 (2017), respectively.

Keywords: bioanalysis, LCMS, small molecule

- *1 EU EMA
- *2 GlaxoSmithKline
- *3 Biopharma Services
- *4 Pfizer
- *5 Merck Research Labs
- *6 AbbVie Inc.
- *7 Apotex
- *8 Eli Lilly & Company
- *9 Novartis
- *10 Seattle Genetics
- *11 Covance
- *12 Austria AGES
- *13 PRA Health Sciences
- *14 Intertek
- *15 Health Canada
- *16 US FDA
- *17 IXD Bioanalytics
- *18 F.Hoffmann-La Roche Ltd.
- *19 Angelini Pharma
- *20 LGC
- *21 Merck
- *22 Celerion
- *23 PPD
- *24 Q2 Solutions
- *25 France ANSM

- *26 Catabasis
- *27 Bristol-Myers Squibb
- *28 Brazil Anvisa
- *29 Pharmascience
- *30 CFABS
- *31 GlaxoSmithKline
- *32 Celgene
- *33 Janssen R & D
- *34 UK MHRA

原園景, 橋井則貴, 木吉真人, 石井明子:【バイオ医薬品の分析のコツ 品質評価のための基礎と応用 (第5回)】糖タンパク質の構造を知る.

ファームテックジャパン 2017;33:115-124.

タンパク質の翻訳後修飾の一つである糖鎖修飾に関して, バイオ医薬品にみられる糖鎖構造, 有効性・安全性との関係, 糖タンパク質の構造解析法などについて解説する.

Keywords: バイオ医薬品, 糖鎖, 特性解析

石井明子, 橋井則貴, 松本真理子, 香取典子, 新井進^{*1,2}, 栗津洋寿^{*3}, 磯野哲也^{*4}, 井上友美^{*5}, 永座明^{*6,7}, 大山幸仁^{*8}, 奥村 剛宏^{*9}, 梶原大介^{*10}, 田熊晋也^{*4}, 丹下浩一^{*11}, 塚原正義^{*8}, 筒井麻衣子^{*12}, 寺島伊予^{*13}, 中川泰志郎^{*8}, 服部秀志^{*14}, 林慎介^{*15}, 原芳明^{*16}, 松田博行^{*2,17}, 村上聖^{*18}, 矢野高広^{*19}, 巖倉正寛^{*2}, 大政健史^{*2,20}, 川崎ナナ^{*21}, 広瀬明彦: シングルユースシステムを用いて製造されるバイオ医薬品の品質確保に関する提言.

PDA Journal of GMP and alidation in Japan, 2017, 19 (2) 15-29.

The use of single-use systems has been getting more popular in biologics manufacturing. Utilization of this novel technology enables the efficient manufacturing, including prevention of cross contamination, flexibility to manufacture multiple products, and elimination of the need for cleaning and steam sterilization including those validations. In order to ensure the quality and stable supply of biologics, appropriate risk management considering the characteristics of the system is necessary. However, there is no regulatory document describing the examples or recommendations on it. In 2015, we published the White paper of "Approaches to Quality Risk Management When Using Single-Use Systems in the Manufacture of Biologics" in AAPS PharmSciTech, which was a fruit of discussion in the research group

consisting of Japanese pharmaceutical manufacturers, single-use suppliers, academia and regulatory agencies. This review introduces the contents of the White paper with some revision reflecting the comments on it as well as the discussion in our research group after publishing the paper. The basic concept is consistent with ICH guideline on quality risk management. Here we describe the points to consider in risk assessment as well as in risk control when single-use systems are used in biologics manufacturing.

Keywords: バイオ医薬品製造, シングルユース, リスクマネジメント

- *1 住友ベークライト (株)
- *2 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合
- *3 日本ポール (株)
- *4 中外製薬工業 (株)
- *5 MSD (株)
- *6 積水成型工業 (株)
- *7 再生医療イノベーションフォーラム
- *8 協和発酵キリン (株)
- *9 武田薬品工業 (株)
- *10 GEヘルスケア・ジャパン (株)
- *11 第一三共ケミカルファーマ (株)
- *12 大日本住友製薬 (株)
- *13 メルク (株)
- *14 大日本印刷 (株)
- *15 アステラス製薬 (株)
- *16 ザルトリウス・ステディム・ジャパン (株)
- *17 藤森工業 (株)
- *18 (株) 日立製作所
- *19 第一三共 (株)
- *20 大阪大学
- *21 横浜市立大学

橋井 則貴, 鶴藤 雅裕^{*1}, 大津 善明^{*2}, 加藤 望^{*3}, 合田 竜弥^{*4}, 後藤 理恵子^{*5}, 清水 久夫^{*6}, 高村 不二子^{*2}, 星野 雅輝^{*7}, 間瀬 雅成^{*3}, 山口 建^{*8}, 石井 明子, 香取 典子: 液体クロマトグラフィー/質量分析を利用した抗体医薬品の血中薬物濃度測定.

CHROMATOGRAPHY 2018;39:7-19.

Liquid chromatography/mass spectrometry (LC/MS) method is becoming an important approach for therapeutic antibody assays as an alternative to the ligand-binding assay (LBA) method. The LC/MS method has some advantages over the LBA method, such as a wider dynamic range and short developing

time. However, the development of the LC/MS method is often challenging because of complicated sample preparation processes involving affinity purification, denaturation, reduction and methylation, enzymatic digestion, and peptide purification. In addition, it is difficult to select a sensitive and specific surrogate peptide that allows the determination of the lower limit of quantitation of the analytical target. Another issue remains in the bioanalytical method validation (BMV) of the LC/MS method for large molecules. The BMV guideline on the LC/MS method for small molecules and that on the LBA method are helpful while developing a bioanalytical method for large molecules using LC/MS; however, these guidelines lack inherent characteristics related to bioanalysis of large molecules by the LC/MS method. In this review, we describe points to be considered regarding selection of surrogate peptides and optimization of the sample preparation processes in the LC/MS method for therapeutic antibody assays. Furthermore, we propose criteria for BMV of the LC/MS method. We expect that this review will aid in the development of sensitive, specific, and robust bioanalytical LC/MS methods for therapeutic antibodies.

Keywords: liquid chromatography/mass spectrometry, therapeutic antibody, sample preparation

- *1 (株) 新日本科学
- *2 アステラス製薬 (株)
- *3 田辺三菱製薬 (株)
- *4 第一三共 (株)
- *5 シミックファーマサイエンス (株)
- *6 武田薬品工業 (株)
- *7 (株) LSI メディエンス
- *8 (株) 住化分析センター

木吉真人, 柴田寛子, 石井明子: バイオシミラーの品質評価とライフサイクルマネジメント.

レギュラトリーサイエンス学会誌 2018;8(1): 27-33.

バイオシミラーには, 高騰する医療費の抑制へ貢献が期待され, 直近の政府施策にもバイオシミラー承認品目数の増加が謳われている. バイオシミラーの目標製品品質プロファイル (QTPP) は, 先行品と同じであり, 先行品との同等性/同質性評価や, バイオシミラーの品質管理戦略構築においては, 有効性・安全性の確保を目的とした品質リスクアセスメントに基づく重要品質特性 (CQA) の特定とその管理範囲の設定が重要となる. バ

イオシミラーでは、新薬と比較して臨床試験の実施範囲が限定的であることから、承認までに蓄積される知識は限られたものとなる可能性があるが、承認後には新薬と同様に、独自のライフサイクルマネジメントが必要である。市販後も適切に品質管理が行われるためには、バイオシミラーの開発過程で、有効性・安全性と品質特性の関連、さらには、品質特性と製造工程パラメータの関連に関する知見を十分に蓄積しておくことが望まれる。本項では、バイオシミラーの規制および品質評価・管理に関する最近の動向を紹介する。

Keywords: biosimilar, quality, risk management

森本和滋, 小林哲, 柴田寛子, 石井明子: 我が国発の3種の新規抗体医薬品のFDAとEMAでの承認タイミング及び効能の相違。

臨床評価 2018;45(4):685-700.

To investigate an approval timing and a changing process of labels of three new innovative antibody medicines originated in Japan, tocilizumab, mogamulizumab, and nivolumab, were compared with those of FDA and EMA Approval date and label of each medicines were obtained from each database of the PMDA, FDA and EMA. Tocilizumab was approved as improvement of various symptoms associated with Castleman's disease on April 11, 2005 and rheumatoid arthritis on April 16, 2008 in MHLW/PMDA. It was approved as the rheumatoid on January 16, 2009 in EMA and on August 1, 2010 in FDA. Mogamulizumab was approved as relapsed or refractory CCR4-positive adult T-cell leukemia lymphoma (ATLL) on March 30, 2012 in Japan, but not FDA and EMA. Nivolumab was approved as treatment of unresectable malignant melanoma on July 4, 2014 in Japan, on December 22, 2014 in FDA, and on June 19, 2015 in EMA. The history of development and early clinical trial of each medicine were also studied and discussed.

Keywords: tocilizumab, mogamulizumab, nivolumab

新見伸吾: バイオテクノロジー応用医薬品製造工程上流の原材料による外来性ウイルス汚染リスクの低減【前編】。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2018;49:31-41.

ウイルス安全性に関する、FDAが公表したガイダンス及びEMAが公表したガイドラインそして最近の知見等を含めて、未加工/未精製バルクにおけるウイルス試験、原材料のウイルス不活化あるいは除去、品質リスクマネージメントの観点から、バイオ医薬品製造工程上流

において外来性ウイルス汚染リスクの軽減への具体的な取り組みについて概説した。

Keywords: バイオテクノロジー応用医薬品, 原材料, 外来性ウイルス汚染リスク

新見伸吾: バイオテクノロジー応用医薬品製造工程上流の原材料による外来性ウイルス汚染リスクの低減【後編】。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2018;49:112-122.

バイオ医薬品の製造において外来性ウイルスの汚染によりバルクハーベストが汚染された事例及び汚染が疑われた事例について、経緯、対処及び得られた教訓を含めて概説すると共に、これらの事例を踏まえてウイルス汚染リスクの軽減のために取り組む必要のある点について考察した。

Keywords: バイオテクノロジー応用医薬品, バルクハーベスト, 外来性ウイルス汚染

新見伸吾: バイオ医薬品および核酸医薬品の免疫原性開発中止のケーススタディ。

ファームテックジャパン 2018;34:105-113.

バイオ医薬品および核酸医薬品において、免疫原性が原因による有効性の低下あるいは安全性上の懸念から臨床試験の後期の段階で開発が中止された例について私見を交えて概説した。さらに、開発中止例から得られた貴重な教訓を、新しいバイオ医薬品および核酸医薬品の開発に今後どのように役立てたらよいかについて考察した。

Keywords: バイオ医薬品, 免疫原性, 開発中止

Ishii-Watabe A, Shibata H, Nishimura K, Hosogi J^{*1}, Aoyama M^{*2}, Nishimiya K^{*3}, Saito Y: Immunogenicity of therapeutic protein products: current considerations for anti-drug antibody assay in Japan.

Bioanalysis. 2018;10(2):95-105.

Immunogenicity assessment is an important issue for ensuring the safety and efficacy of therapeutic protein products. Although the reliability of the anti-drug antibody (ADA) assay is one of the key points, there are some difficulties in assessing its validity because the analytes are polyclonal antibodies with variable and unknown characteristics. To elucidate the points to consider for the ADA assay, a Japanese research group was established that discusses the issues raised on the immunogenicity assessment. In this review,

we first introduce the current situation regarding the development and immunogenicity assessment of therapeutic protein products in Japan. We then present our current view and recommendations on the ADA assay by considering its unique features.

Keywords: immunogenicity assessment, anti-drug antibody assay, validation

*¹ Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.

*² Eisai Co., Ltd.

*³ Chugai Pharmaceutical Co., Ltd

袴塚高志: Marketing Approval of Ethical Kampo Medicines (医療用漢方製剤の承認申請について).

YAKUGAKU ZASSHI, 2017;137:163-165

Kampo medicine is a traditional medicine that originated in Japan. Currently, 148 ethical Kampo formulations (Kampo prescription drugs) are registered in the National Health Insurance price list. Kampo medical care can be given within the national insurance system, which shows that it is a part of conventional medicine in Japan. Japan has a unified drug approval system that does not distinguish between Western and Kampo medicines, and both types of medicines are subjected to the same regulations. The application for the market approval of ethical Kampo medicines is based on the general notification for drugs, namely, "Handling of ethical combination drugs" in "Precautions necessary when applying for drug marketing approval" (Yakushokushinsa Notification No. 1121-12 of November 21, 2014). Furthermore, the application for the market approval of ethical Kampo medicines should follow the Kampo-specific notification of "Handling of Ethical Kampo Medicines" (Yakushin Notification No. 804 of June 25, 1980). Data from comparative studies with standard decoctions must be submitted with approval applications according to Yakushin 2 Notification No. 120 of May 31, 1985. The safety, efficacy, and quality of Kampo medicines are comprehensively assured by Japanese Pharmacopoeia, GMP, GACP, marketing approval certificate, approval standard, and pharmacovigilance. I believe that the basic framework for the market approval of ethical Kampo medicines has been established as described above. The key factor for the practical application of superior manufacturing technology and research

achievement and the promotion of drug development is the specific guideline for the approval of drugs of herbal origin.

Keywords: Kampo medicine, ethical Kampo formulations, market approval

袴塚高志: 生薬・漢方製剤の安全使用と新しい展開.
月刊基金, 2017;54:2-4

風邪の引きはじめに葛根湯, と言われて, 別段違和感を覚えない人が多いのではないだろうか. 最近の調査では, 医師の8割以上が通常の医療の中で医療用漢方製剤を使用していることが分かっており, また, 我が国の保健衛生上重要な医薬品の品質規範書である日本薬局方には, その原料である生薬と共に, 多くの漢方処方エキスが収載されている. さらに, 薬局・薬店やネットで販売されている一般用漢方製剤では, ナイシトールやココアポのように漢方処方名とはあまり縁のないネーミングながら良く売れているものもある. このように, 漢方薬は我々日本人の生活の中に深く浸透している. 漢方薬は, 日本の伝統医学(漢方医学)に基づき, 天然物(主に植物)の生薬を組み合わせで処方される医薬品であるが, 現代医学の主流である合成化学医薬品とは性質が大きく異なっている. 本稿では, 天然物医薬品である漢方薬の特徴について化学薬品との違いに触れつつ解説し, 漢方薬の安全性と新しい医療用漢方製剤の開発についても言及したい.

Keywords: 漢方製剤, 安全性, 承認申請ガイドライン

花尻(木倉)瑠理: 危険ドラッグの法規制と流通実態変化.

日本薬理学雑誌 2017;15:129-134

2014年後半以降, 危険ドラッグに対する規制及び取締り強化が実施され, 2015年7月には販売店舗数がついにゼロになった. しかし, 危険ドラッグのインターネット販売やデリバリー販売が消滅したわけではない. また, 危険ドラッグから逃れられない中毒患者が存在していることも推測され, 今後どのような方向に事態が推移するか予断を許さない状況下にある. 実際, 2015年以降, 従来市場に流通していた危険ドラッグとは異なる化合物群が指定薬物に指定されている. 2016年2月には, 初めてガス成分(一酸化二窒素)が指定薬物に指定された. また2007年に指定薬物として規制されたサルビア・ディビノラム(活性成分サルビノリンAを含有する)に続いて, 2016年3月にはミトラガイナ・スペシオサ(活性成分ミトラギニン及び/もしくは7-ヒドロキシミトラギニンを含有する)が植物として指定薬物の規制対象となった. さらにこの3年間で, メチルフェニデート, モダ

フィニル及びフェンメトラジンなど、日本において第一種向精神薬として規制されている薬物の構造類似化合物が相次いで指定薬物として規制された。欧米では、医療用麻薬フェンタニルの構造類似化合物等、オピオイド受容体に強い作用を及ぼす危険ドラッグの流通が問題となっており、死亡事例も報告されている。2006年に薬事法（現医薬品医療機器等法）が改正され指定薬物制度が導入された直後も、当時流通していた危険ドラッグは一時期表面上市場から消えた。しかし、2012年前後から、“脱法ハーブ”や、“アロマリキッド”等として販売された危険ドラッグ製品による健康被害が急増し、深刻な社会問題となった。乱用薬物は、形を変えつつも、流行と規制・取り締まりを繰り返している。今後も、根気強く、継続的に新規危険ドラッグの出現を監視し、科学的データを蓄積していく必要がある。

Keywords: new psychoactive substance, designated substance, law enforcement

佐藤陽治：細胞加工製品・特定細胞加工物の造腫瘍性、再生医療。2017;16(3):234

細胞加工製品・特定細胞加工物の造腫瘍性についての考え方について国立医薬品食品衛生研究所で開発した試験法とともに解説した。

Keywords：造腫瘍性試験，非臨床安全性試験，品質試験

五十嵐友香，佐藤陽治：RMAT指定制度：細胞加工製品の上市を加速するための米国の新しい取り組み、再生医療。2017;16(4):358-364

幹細胞学・再生医療関連技術の産業化に向け、各国の規制当局は最新の技術を安全かついち早く国民に還元することを目的とし、細胞加工製品の特殊な性質を踏まえた規制を整備しつつある。米国では2016年末に医療上のアンメット・ニーズへの対応を主軸とした法律「21世紀の医療のための法律」(21st Century Cure Act)が成立した。同法により、重篤または生命を脅かす疾病や症状の処置等を目的とするなど一定の条件を満たした細胞加工製品に対し、迅速承認を可能とする制度(RMAT指定制度)が設けられた。本稿では、米国において再生医療及び細胞加工製品の实用化推進に寄与すると期待されているRMAT指定制度とその課題を、近年のわが国における再生医療等関連の法規制の整備と比較しながら紹介する。

Keywords：21st Century Cures Act, RMAT, 条件及び期限付承認

内田恵理子：遺伝子治療をめぐる我が国の規制動向。

日本臨床 2017;75:795-800。

我が国の遺伝子治療の開発機運は、欧米での遺伝子治療用製品の認可を端緒とする開発の活発化や再生医療等安全性確保法の施行と薬事法改正による新たな開発スキームが整いつつあることなどにより、この数年で大きく変化しつつある。また、遺伝子治療の2つの指針の大幅な改正が進み、カルタヘナ法の運用の見直しも行われるなど、遺伝子治療の開発・実用化促進のための規制基盤が整備されつつある。本稿ではこれら遺伝子治療の規制の動向について概説した。

Keywords: gene therapy, regulation, guideline

内田恵理子：遺伝子治療用製品の臨床開発に向けた有効性・安全性評価。

PharmStage 2017;17:1-3。

日本で遺伝子治療用製品の治験を実施する場合、現在は「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針」に従い品質、安全性の審査が行われているが、2017年9月に本指針改正案が厚生労働省から公表され、パブコメが実施された。本稿ではこの改正案に基づき、遺伝子治療用製品の非臨床有効性・安全性評価の概要を紹介した。

Keywords: gene therapy, guideline, preclinical assessment

吉田徳幸，井上貴雄：眼領域における核酸医薬品の開発動向。

眼薬理 2017;31:5-11。

アンチセンス，siRNA，アプタマーに代表される核酸医薬品は、抗体医薬品に続く次世代医薬品として注目を集めている。これまで核酸医薬品は、生体内における易分解性等の問題が指摘されていたが、修飾核酸技術やキャリア開発の進展により、安定でかつ有効性の高い候補品が次々と開発されている。本稿では、現在開発の進展が著しい核酸医薬品について、眼領域の疾患を適応とする核酸医薬品に焦点を絞り、基本的性質と開発動向を整理した。

Keywords：アンチセンス，siRNA，アプタマー

築茂由則，鈴木孝昌，内藤幹彦：コンパニオン診断薬の現状と今後の課題

レギュラトリーサイエンス学会誌 (RSMP) 2017;7:71-8

近年のゲノムデータの蓄積により、遺伝情報を利用した個別化医療は現実のものとなりつつある。特にがん化学療法の分野では、肺がんにおけるEGFRに代表されるように、遺伝子変異の有無を判別して治療薬を選択する時代に入っている。わが国では2013年に、分子標的治療

薬の効果を判定するための体外診断薬“コンパニオン診断薬”が新たに定義され、既に複数の品目が承認されている。そのため、主にかん分子標的治療薬との関連からコンパニオン診断薬の現状と課題について整理し概説した。

Keywords: Companion diagnostics (CoDx), molecular targeted drugs, cancer

内田恵理子：ゲノム編集技術を利用した遺伝子治療の規制。

ファルマシア 2018;54:128-32.

ゲノム編集は、従来の遺伝子治療では実現できない疾患遺伝子の修復といった究極の治療を提供できる可能性が期待され、海外では既に臨床開発が始まっている。しかし目的外の類似配列をゲノム編集してしまうオフターゲット変異などの特有の安全性の課題があり、またその解析手法も新たに確立する必要がある。ゲノム編集には従来の遺伝子治療の規制には当てはまらない場合もあり、日本で臨床開発が始まる前にゲノム編集技術に対応した規制の整備が求められ、遺伝子治療の指針の見直しが進められている。本稿では、これらゲノム編集技術の臨床応用と規制の現状について概説した。

Keywords: gene therapy, genome editing, guideline

Yamaguchi T*, Uchida E: Oncolytic virus: Regulatory aspects from quality control to clinical studies.

Current Cancer Drug Targets 2018;18:202-8.

Oncolytic virus, which include both naturally occurring wild-type viruses/attenuated viruses and genetically modified viruses, have recently been developed for use in innovative cancer therapies. Genetically modified oncolytic viruses possess the unique ability to replicate conditionally as a unique gene therapy product. Since oncolytic viruses exhibit prolonged persistence in patients, viral shedding and transmission to the third parties should be major concerns for clinical trials along with the clinical safety and efficacy. Accordingly, studies are now underway to establish the safety and efficacy of oncolytic viruses.

Keywords: oncolytic virus, gene therapy, regulation

* Nihon Pharmaceutical University

木下潔^{*1,2}, 真木一茂^{*3}, 荒戸照世^{*4}, 太田哲也^{*1,5}, 小野寺博志^{*3}, 佐藤秀昭^{*6}, 中澤隆弘^{*7}, 平林容子, 笛木修^{*3}, 三井田宏明^{*1,8}, 吉田徳幸, 渡部一人^{*1,9},

小比賀聡^{*10}, 井上貴雄：核酸医薬品の安全性評価に関する考え方—仮想核酸医薬品をモデルにして—第1回：オンターゲット毒性の評価。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 2018;2:105-111.

近年の核酸医薬品の開発は目覚ましいが、非臨床安全性評価に特化したガイドラインは整備されていないため、開発者は核酸医薬品の特性を考慮しながら「ケースバイケース」の基本理念に従って非臨床安全性評価を進めている。そこで、「ケースバイケース」をより深く理解するため、第8回核酸医薬RSシンポジウムにおいて「核酸医薬品の安全性評価に関する考え方—仮想核酸医薬品をモデルとして—」を題材として議論が行われた。本稿では、本議題の1つである「オンターゲット毒性評価の省略」についての議論内容を整理した。

Keywords: 核酸医薬品, 非臨床安全性, オンターゲット毒性

*1 日本製薬工業協会

*2 MSD (株)

*3 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

*4 北海道大学病院

*5 田辺三菱 (株)

*6 (株) ジーンデザイン

*7 アンジェス (株)

*8 第一三共 (株)

*9 中外製薬 (株)

*10 大阪大学大学院薬学研究科

木下潔^{*1,2}, 真木一茂^{*3}, 荒戸照世^{*4}, 太田哲也^{*1,5}, 小野寺博志^{*3}, 佐藤秀昭^{*6}, 中澤隆弘^{*7}, 平林容子, 笛木修^{*3}, 三井田宏明^{*1,8}, 吉田徳幸, 渡部一人^{*1,9}, 小比賀聡^{*10}, 井上貴雄：核酸医薬品の安全性評価に関する考え方—仮想核酸医薬品をモデルにして—第2回：局所投与剤の毒性評価。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 2018;3:157-163.

近年の核酸医薬品の開発は目覚ましいが、非臨床安全性評価に特化したガイドラインは整備されていないため、開発者は核酸医薬品の特性を考慮しながら「ケースバイケース」の基本理念に従って非臨床安全性評価を進めている。そこで、「ケースバイケース」をより深く理解するため、第8回核酸医薬RSシンポジウムにおいて「核酸医薬品の安全性評価に関する考え方—仮想核酸医薬品をモデルとして—」を題材として議論が行われた。本稿では、本議題の1つである「局所投与剤の毒性評価」についての議論内容を整理した。

Keywords : 核酸医薬品, 非臨床安全性, 局所投与剤

*¹ 日本製薬工業協会

*² MSD (株)

*³ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

*⁴ 北海道大学病院

*⁵ 田辺三菱 (株)

*⁶ (株) ジーンデザイン

*⁷ アンジェス (株)

*⁸ 第一三共 (株)

*⁹ 中外製薬 (株)

*¹⁰ 大阪大学大学院薬学研究科

金澤由基子*, 加藤玲子, 宮島敦子, 靛島由二: 医療機器の皮膚感作性試験及び刺激性試験の攻略法
バイオマテリアル - 生体材料 - 2017;35:216-221.

医療機器の生物学的安全性評価において, 感作性及び刺激性試験は, 生体と直接あるいは間接的に接触するほとんどすべての医療機器に必須の評価項目である. それぞれの評価項目には複数の試験法があるため, 試験の原理, 感度, 選択性, 定量性, 再現性や, 対象となる医療機器の適用部位, 期間などを勘案して, 適切な試験を選定することが重要である. 本稿では, 国内外のガイダンスに基づいた代表的な感作性試験法と刺激性試験法について概説する.

Keywords : 感作性, 刺激性, 動物実験代替法

* 食品薬品安全センター

迫田秀行, 岡本吉弘, 靛島由二: 特集: 見落としはないですか? バイオマテリアルの安全性 力学的安全性.
バイオマテリアル - 生体材料 - 2017;35:230-235.

患者に適用した医療機器の変形や破損を回避する上で, 力学的安全性は非臨床試験における重要な評価項目の一つである. 不具合が疑われる症例報告では, 製品の力学的特性に起因すると考えられる事例が多い. 本項では, 材質, 形状, 使用目的及び方法などが異なる医療機器の力学的安全性評価の現状と今後の課題について, 実例を挙げながら概説する.

Keywords : 医療機器, 耐久性, 強度, 摩耗, *In vitro* 試験

植松美幸, 中岡竜介, 靛島由二: 手術ロボット・ナビゲーションシステムに関する評価指標の解説.

ロボット, 236:7-12, 2017年5月.

手術ロボット・ナビゲーションシステムに関連する評価指標である「軟組織に適用するコンピュータ支援手

術装置に関する評価指標」(平成22年5月28日付け薬食機発0528第1号)5)のほか, 関連するその他の各種ガイドラインについて解説した. また, 手術ロボットとして初の薬事承認事例であるda Vinciの審査報告書を参照し, 評価指標で示された考え方の補強を行った.

Keywords : 手術ロボット, 手術ナビゲーション, ガイドライン, 評価指標

日本化粧品学会みらい検討委員会: 皮膚の光老化とその予防に関するコンセンサスステートメント (医師・研究者向け)

日本化粧品学会誌 2017;41:240-243

光老化啓発プロジェクトの一環として, 光老化の定義, 紫外線の皮膚に対する作用, 光防御の手法などについて医師, 研究者向けに解説した.

Keywords : 光老化, 皮膚, 紫外線, サンスクリーン

日本化粧品学会みらい検討委員会: 紫外線によるシミ・シワ (光老化: ひかりろうか) を防ぐために知っておくべきこと - 太陽の恵みをたっぷり享受し, 紫外線の害に泣かないために -

日本化粧品学会誌 2017;41:244-245

一般向けに, 光老化について解説し, 紫外線に関する知識, 紫外線防御手法について簡潔にまとめた.

Keywords : 光老化, 紫外線, サンスクリーン

酒井信夫: 室内空気汚染物質の指針値と測定法

ぶんせき, 2018;1:28-29

室内濃度指針値策定化学物質の測定法と指針値改定・新規設定等の進捗状況に係る話題を提供した.

Keywords: 室内濃度指針値, 測定法, シックハウス (室内空気汚染) 問題に関する検討会

穂山浩: 食物アレルギー表示における特定原材料等の検知法の開発に関する研究.

アグリバイオ 2017;1:93-95.

我が国では食物アレルギーの患者数が増加している. 食物アレルギーの症状は重篤なこともあることから, 表示による情報提供の必要性が高まり, 卵, 牛乳等の特定原材料5品目の表示が義務付けられ, 大豆等の特定原材料に準ずる20品目の表示が推奨された. 我々は, 表示の検証及び監視の目的で, 酵素免疫測定法 (ELISA法), PCR法, イムノクロマト法を用いた食品中の特定原材料等の検知法を開発した.

Keywords : 食物アレルギー, 特定原材料, ELISA

穂山浩: アレルギー食品表示の課題.

小児科診療 2017;70:1869-1874.

食物アレルギーに関しては、乳児および小児の際に発症し、小児の間で寛解するのが一般的であったが、近年では成人においても寛解せず、継続して症状を有し、患者数が増加している傾向が明らかとなっている。食物アレルギーの症状は、重篤な場合には舐める程度でも引き起こされることから、表示による情報提供の必要性が高まり、2002年4月よりアレルギー誘発物質を含む食品の表示が本格的に義務付けられている。2009年9月に消費者庁が発足し、アレルギー表示に関する業務は消費者庁へ移管され、2013年には新たに策定された食品表示法の下で制度が受け継がれ、2015年に食品表示基準が制定された。現在では、我が国の発症数と発症の重篤度から判断して、府令で定める7品目(卵、牛乳、小麦、そば、落花生、えび、かに)については特定原材料と呼び、アレルギー回避の目的で、全ての流通段階での表示を義務付け、通知で定める特定原材料に準ずる20品目(いか、いくら、大豆等)については表示を推奨した。本稿では、現在の我が国の食物アレルギー表示制度と課題について概説した。

Keywords: 食物アレルギー, 特定原材料, アレルゲン

Akiyama H: The role of carotenoid intake in food allergy prevention.

CAB Reviews 2017;12:1-7.

Carotenoids are reported to play an important role in various physiological processes. Carotenoids quench reactive oxygen species and play a role in the prevention of development of chronic diseases and certain types of allergic diseases. The intake of β -carotene, which is one of the carotenoids, can improve allergic symptoms through inhibition of antigen-specific IgE antibody production, degranulation and the release of chemical mediators from mast cells or basophils. The retinoic acid derived from β -carotene is known to play an important role in inducing oral tolerance in gut-associated lymphoid tissue. The intake of β -carotene inhibits oral sensitization and the onset of IgE-dependent immediate type allergy. The intake of carotenoids has been reported to be important in the prevention of allergic symptoms, including allergic sensitization, asthma and eczema.

Keywords: β -carotene, Provitamin A activity, Retinoic acid

佐藤恭子: 第9版食品添加物公定書における一般試験法の変更について。

月刊フードケミカル 2017;10:61-64.

第9版公定書作成にあたっては、FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会のCombined Compendium of Food Additive Specifications, 日本薬局方などの規格との整合性をさらに図り、第8版食品添加物公定書の問題点等を見直すこととされ、これに基づいて、多くの一般試験法が改正された。そのうち、鉛試験法、ヒ素試験法、微生物限度試験法、タール色素試験法、タール色素レーキ試験法の変更及びタール色素製剤試験法の設定について解説した。

Keywords: 第9版食品添加物公定書, 鉛試験法, 微生物限度試験法

河村葉子, 多田敦子: FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会における食品添加物規格。

FFIジャーナル 2018;223:3-7.

The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) is an international expert scientific committee that is administered jointly by the Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) and the World Health Organization (WHO). The committee evaluates the safety of food additives and residues of veterinary drugs in animal products, and the risk of food contaminants, moreover it establishes specifications and analytical methods for food additives. JECFA is not a component of the Codex Alimentarius Commission (CAC) and the specialists invited are independent scientists who serve in their individual capacities. JECFA has evaluated more than 2,500 food additives including flavours and has established their specifications. The outline of the specifications for food additives and the process of their establishment are introduced. All information for JECFA is placed on the home pages of FAO and/or WHO. It is not difficult to propose the establishment of new specifications or the revision of specifications. JECFA open to everybody in the world.

Keywords: the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), the Codex Alimentarius Commission (CAC), specifications

加藤はる*, 朝倉宏, 百瀬愛佳: ボツリヌス症ってどんな病気?

健康教室 2017;10:76-79

ボツリヌス症の概説及び当該菌の食品汚染に関する情報を幼児教育者向けの資料として、取り纏めた。

Keywords: ボツリヌス症, ボツリヌス食中毒

* 国立感染症研究所

朝倉宏：ボツリヌス食中毒に係わる現状と課題。

食品衛生研究 2018;2:7-13.

食品におけるボツリヌス菌の汚染実態並びに食品を介した当該菌の健康危害性の大きさ及び病原性等を取り上げ、食品衛生管理及び食中毒発生時における緊急対応の重要性を概説した。

Keywords：ボツリヌス食中毒，食品汚染，毒素産生

高井伸二^{*1}，前田健^{*2}，安藤匡子^{*3}，壁谷英則^{*4}，岡林佐知^{*5}，杉山広^{*6}，朝倉宏：野生鳥獣由来食肉の安全性確保に関する研究 (2015-2017)。

日本鹿研究 2017;8:27-32

野生鳥獣由来食肉の安全性確保に関しては、狩猟、解体処理、加工調理工程等を通じた総合的な衛生管理の確保が重要な課題となることを示した。

Keywords：ジビエ，食品衛生管理，E型肝炎ウイルス，腸管出血性大腸菌

^{*1} 北里大学

^{*2} 山口大学

^{*3} 鹿児島大学

^{*4} 日本大学

^{*5} 予防衛生協会

^{*6} 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。

防菌防黴学会雑誌 2017;45:225-230

食品衛生検査指針微生物編2015に収録された試験法のうち、大きな変更のあったものについて概説した。

Keywords：サルモネラ，リステリア，黄色ブドウ球菌

* 東京農業大学

大城直雅：貝毒の機器分析法における現状及び今後の見通し。

JSM Mycotoxins 2018;68:49-53

海産生物毒（マリンバイオトキシン）による食中毒は、件数は少ないながらも毎年発生し、死亡者も出ている。一方、毒化したプランクトン捕食性二枚貝による食中毒の報告は極めて少ない。本稿では、貝毒を中心とした海産生物毒による食中毒と対策（規制）の概要について国

内外の状況について概説し、検査法と課題について紹介したうえで、「食品の分析と検査」について議論した。

Keywords：海産生物毒，貝毒，機器分析，標準物質，マウス毒性試験

岡田由美子：Cronobacter属菌について。

日本食品微生物学会雑誌 2017;34:65-75

Cronobacter属菌は、近年分類が変更されたもので、従来Enterobacter sakazakii菌種とされていたものが複数の種に分類され、独立した属となった。新分類以降に明らかとなった知見を中心に、分類、環境抵抗性、性状、病原性、疫学、試験法等について解説した。

keywords：Cronobacter，新分類，病原性，乳児用調製粉乳，ISO法

野田衛：刻み海苔を介したノロウイルス食中毒事件が教えてくれたこと。

国立医薬品食品衛生研究所報告 2017;135:6-12

2017年1月から2月の間にノロウイルス（NoV）が汚染した刻み海苔による食中毒事件が6か所で発生し、全体の患者数は2,000名を超えた。海苔の刻み作業が行われた施設の海苔裁断機、トイレ環境および各事例の患者糞便からNoV GII.17が検出され、そのN/S領域の塩基配列は全て一致した。原因となった刻み海苔は2016年12月下旬に裁断後乾燥状態で梱包され、1～2ヵ月間保存されたのち、磯あえや親子丼、炊き込みご飯、きんぴらご飯のトッピング等として供され、食中毒発生に至った。この疫学的事実、乾燥状態で刻み海苔に付着したNoVが2ヶ月間その感染力を保持していたことを示している。本事例について、特にNoV食中毒の予防の観点から考察を加えた。

keywords: norovirus, GII.17, Kizami-nori, chopped seaweed, diffuse outbreak

野田衛：本邦初の刻み海苔を介した分散型広域ノロウイルス食中毒事件の全体像。

食品衛生研究 2017;67:7-14

2017年1月から2月に和歌山県御坊市、東京都立川市、東京都小平市等の学校等で発生した刻み海苔が関連する食中毒事件について、各関連自治体が公表した内容やマスコミ等の情報を参考に、原因究明や行政対応等の経緯を中心にその全体像について記述するとともに本事例の特徴について取りまとめた。

Keywords：ノロウイルス，刻み海苔，分散型広域食中毒

上間 匡，野田 衛：ノロウイルスによる食中毒。

公衆衛生 2017;81(6):476-481

日本で発生するノロウイルスによる食中毒発生状況や診断法、行政上の取り扱いのほか、集団事例についてまとめた。

Keywords: ノロウイルス, 食中毒, 発生状況

工藤由起子: 腸管出血性大腸菌による食中毒発生と食肉汚染状況について。

感染と消毒 2017;24(1):72-76

腸管出血性大腸菌は、1996年以降、日本での重要な食中毒原因菌とされており、死者が発生するなど腸管出血性大腸菌食中毒が社会的イベントとして扱われるたびに基準などが設けられ食中毒防止対策が繰り返してとられてきた。その効果もみられているが、腸管出血性大腸菌食中毒の発生が大きく減少しているとはいえない状況である。このため、今後もきめ細やかな対策が必要とされており、特に、牛肉および牛肉の加工食品の製造、流通、飲食店や家庭での調理喫食の各段階で適切な対応が積み重ねられることが重要である。

Keywords: 腸管出血性大腸菌, 食中毒, 食肉

Terajima J, Izumiya H*, Hara-Kudo Y, Ohnishi M*: Shiga toxin (verotoxin)-producing *E. coli* and foodborne disease: A Review.

Food Safety 2017;5(2):35-53

Shiga toxin (verotoxin)-producing *Escherichia coli* (STEC) is an important cause of foodborne disease. Since outcomes of the infections with STEC have a broad range of manifestation from asymptomatic infection or mild intestinal discomfort, to bloody diarrhea, hemolytic uremic syndrome (HUS), end-stage renal disease (ESRD), and death, the disease is a serious burden in public health and classified as a notifiable infectious disease in many countries. Cattle and other ruminants are considered to be the major reservoirs of STEC though isolation of STEC from other animals have been reported. Hence, the source of contamination extends to a wide range of foods, not only beef products but also fresh produce, water, and environment contaminated by excretes from the animals, mainly cattle. A low-infectious dose of STEC makes the disease relatively contagious, and causes outbreaks with unknown contamination sources and, therefore, as a preventive measure against STEC infection, it is important to obtain characteristics of prevailing STEC isolates in the region through robust surveillance. This article reviews STEC

infection as foodborne disease and further discusses key characteristics of STEC including pathogenesis, clinical manifestation, prevention and control of STEC infection. We also present the recent situation of the disease in Japan based on the surveillance of STEC infection.

Keywords: Shiga toxin-producing *E. coli*, foodborne disease, Japan

* 国立感染症研究所

工藤由起子, 寺嶋 淳: 冷凍メンチカツの加熱調理による腸管出血性大腸菌の殺菌条件の検討。

食品衛生研究 2017;67(9):7-13

冷凍メンチカツおよびその調理方法について加熱での殺菌の成績は知られていないため、今回、当該食中毒事例での調理条件を鑑みて試験を実施した。高温の油や少量の油での短時間調理では、メンチカツ表面の様子はよく揚がっているようでも、中心温度が十分に上昇しておらず、菌数の減少の割合は小さかった。また、中心温度が約90℃に至る調理条件では、十分に菌数が減少することが明らかになり、家庭での食中毒細菌の殺菌を達成する確実な加熱調理方法の目安になる条件が示された。

Keywords: 腸管出血性大腸菌, 冷凍メンチカツ, 加熱

寺嶋淳, 工藤由起子, 朝倉宏: 腸管出血性大腸菌に係る食品の衛生管理基準の変遷。

国立医薬品食品衛生研究所報告 2017;135:13-18

腸管出血性大腸菌の感染原因として、加熱不十分な牛肉や牛生レバーの喫食も多く、平成24年に生食用の牛肝臓の提供禁止、平成27年に生食用の豚食肉の提供禁止が通知されるに至った。食肉以外にも野菜を含め多様な食品の汚染が報告されており、今後は食材の生産段階からの包括的な衛生管理が必要になってくると考えられる。一方、食品における腸管出血性大腸菌の検査法に関しては、180を超える腸管出血性大腸菌のO血清群のうち、O157など上位10血清群が腸管出血性大腸菌感染症の9割以上を占めている現状を反映し、平成9年に腸管出血性大腸菌O157の食品における試験法にはじまり、続いて分離頻度の高い血清群の試験法が策定されてきた。従来の分離培養法を最適化しつつ遺伝子診断による迅速化を進めた検査法が通知されている。

Keywords: enterohemorrhagic *Escherichia coli*, food hygiene, food standard

大西貴弘: 魚の生食による健康被害と粘液胞子虫との関係

衛生の友 2017;62:2-2

魚の生食に伴う粘液胞子虫による健康被害について最近の知見を解説した。

Keywords: *Kudoa*, 粘液胞子虫, 食中毒

大西貴弘: 厚生労働科学研究「食品中の食中毒菌等の遺伝特性および制御に関する研究」の成果の概要

食品衛生研究 2017;67:43-50

厚生労働科学研究「食品中の食中毒菌等の遺伝特性および制御に関する研究」の3年間の研究成果の概要を解説した。

吉成知也: カビ毒汚染事例と規制—日本に流通する食品におけるカビ毒の汚染実態—

日本食品微生物学会雑誌 2017;34(2):107-10

リスク評価の実施や規制の必要性を判断するための科学的根拠を得るために行われてきた日本に流通する食品中のカビ毒の汚染実態調査の結果について解説した。

曾我慶介, 亀井俊之, 近藤一成, 最上(西巻)知子, 蜂須賀暁子: 食品中自由水のトリチウム汚染に対する実用的な簡便検査法の検討。

Isotope News. 2017;751:72-74

食品中自由水に含まれるトリチウムを分析する手法に関して, 利便性と検出感度を指標とした液体シンチレーション法の最適化と, 自由水単離法としてトルエン共沸蒸留の検討結果を紹介した。

Keywords: トリチウム, 簡便検査法, 放射能汚染食品

安達玲子, 五十嵐良明: 医薬部外品・化粧品配合成分の安全性確保のための方策 —加水分解コムギの特性を反映した医薬部外品原料規格の改正—。

アレルギーの臨床. 2017;37:836-840.

薬用洗顔石鹸に含有されていた加水分解コムギタンパク質(グルパール19S)によるコムギアレルギー発症事例を受け, 筆者らは, 種々の条件下で調製したコムギグルテン加水分解物の特性と経皮感作性との相関について検討を重ねた。グルパール19S以外の各種加水分解コムギタンパク質(HWP)についても合わせて検討した。その結果, HWPの分子量が抗原性発現において非常に大きな要因となっていることが明らかとなった。これらの結果に基づいて, 医薬部外品原料規格「加水分解コムギたん白液」及び「加水分解コムギ末」の中に, 分子量分布に関する新たな規定が追加された。

Keywords: 加水分解コムギタンパク質, 医薬部外品原料規格, 分子量分布

畝山智香子: 安全な食べものってなんだろう—食品のリスクを考える—。

環境と健康 2017;30(3):188-96.

「生活のなかのリスク」特集の一環として食品由来リスクについての考え方を解説した。

Keywords: リスクアナリシス, リスクコミュニケーション

畝山智香子: 食品安全のためのリスクコミュニケーション。

食品衛生研究 2018;68(1):9-17.

消費者庁, 内閣府食品安全委員会, 厚生労働省及び農林水産省の4府省庁の共催する「食品に関するリスクコミュニケーション「食品の安全を守る取組～農場から食卓まで～」における基調講演の内容を紹介した。

Keywords: リスクアナリシス, リスクコミュニケーション, MOE

畝山智香子: リスクアナリシスで考える食の安全。

バイオサイエンスとインダストリー 2018;76(1):69-73.

「食の安全」に関して特にバイオ関係食品業界の人向けに最新の科学的手法について解説した。

Keywords: リスクアナリシス, リスクコミュニケーション

畝山智香子: 安全な食品とは何か?—リスクのものとさしで考える—。

調理食品と技術 2017;23(4):1-7.

食品中化学物質の安全性の考え方と安全性確保について食品加工関係者向けに解説した。

Keywords: リスクアナリシス, リスクコミュニケーション, MOE

畝山智香子: 食品安全を確保するためのリスクコミュニケーション。

FFIジャーナル 2018;223(1):36-43.

「食品安全に係るリスクアナリシスの現況と課題」特集号の一環としてリスクコミュニケーションに関して放射線のリスクコミュニケーションの事例を紹介しながら解説した。

Keywords: リスクアナリシス, リスクコミュニケーション

青木良子: 欧州のPV規制の最新情報EMAの活動報告より。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2017;48:221-6
2012年より施行されたEUファーマコビジランス

(PV) 法のもと、ここ5年ほどで急速に体制が整えられてきた欧州のPV規制について、トピックを引用しつつ紹介した。

Keywords: EudraVigilance, 安全性シグナル検出, referral procedure

窪田邦宏, 田村 克, 天沼 宏: 食中毒被害実態推定研究の推定手法.

日本獣医師会雑誌 2017;70(8):529-34.

食中毒統計に報告されない散発事例も含めた、食中毒被害実態推定研究の推定手法について解説した。

Keywords: foodborne, active surveillance, microbial

窪田邦宏, 田村 克, 天沼 宏: 食品由来感染症のアクティブサーベイランスの試み.

公衆衛生 2018;82(1):50-7.

アクティブサーベイランスを利用した、食中毒統計に報告されない散発事例も含めた食中毒被害実態推定研究について解説した。

Keywords: foodborne, active surveillance, microbial

登田美桜: ジャガイモによる健康リスク.

日本調理科学会誌 2017;50:164-6.

ジャガイモ (馬鈴薯; *Solanum tuberosum* L.) は身近な野菜であるが、栽培や保管、調理を適切にしないと私達の健康にリスクとなる可能性もある。本稿では、ジャガイモを原因とする食中毒やアクリルアミド暴露による健康リスク、そしてジャガイモを小学校の教材に使うことの有用性について概説した。

Keywords: 食品安全, ジャガイモ, 健康リスク

登田美桜: カフェインと上手につき合おう.

現代化学 2017;558:20-1.

カフェイン過剰摂取による死亡事例が報道されたことをきっかけに、ここ数年、カフェインの話題がメディアを賑わしている。カフェインの何が問題なのか? 上手につき合うにはどうするのが良いのか? について概説した。

Keywords: 食品安全, カフェイン, 健康リスク

宮城悦子*, ルイズ横田奈朋*, 最上多恵*, 荒川憲昭: 卵巣明細胞癌の血液凝固異常・抗がん剤耐性に着目したトランスレーショナルリサーチ.

BIO Clinica 2017;6(4):112-114

卵巣明細胞癌また化学療法に抵抗性を示し、深部静脈血栓症の合併が多い難治性の上皮性卵巣がんである。近年若年女性の月経困難症や不妊症の原因として知られる

卵巣子宮内膜症性嚢胞からの癌化が着目されており、その治療成績改善は喫緊の課題である。これまでわれわれは、プロテオミクスの技術を用いた研究からAnnexin A4が卵巣明細胞癌の抗がん剤耐性や悪性進展に関与している可能性、癌細胞自身が血液凝固因子を産生し血栓症を促進している可能性を見出し報告してきた。さらに、胎盤で多量に産生されるセリンプロテアーゼインヒビター蛋白の一つであるTissue Factor Pathway Inhibitor-2 (TFPI2)が、新たな卵巣明細胞癌の特異的バイオマーカー候補となり、現在トランスレーショナルリサーチを進めている。

Keywords: 深部静脈血栓症, annexin A4 (ANXA4), tissue factor pathway inhibitor-2 (TFPI2)

* 横浜市立大

中村亮介: アレルギー試験法と標準化免疫療法用アレルギーン.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2017;48:525-532

最近、我が国において、舌下免疫療法というアレルギーの根治的治療が期待できる画期的な治療法の新薬が承認され、急速に広がっている。アレルギーの診断・治療においても、また、新規アレルギー治療薬の開発・評価においても、アレルギー試験法は重要な意味を持っている。そこで本稿では、まず、臨床検査や非臨床の研究室レベルで実際にどういったアレルギー試験が行なわれているかについて述べ、さらに、舌下免疫療法に用いられているアレルギーンはどのような方法により標準化されたかについて、各手法のメリットとデメリット、及びメカニズムの面から概説する。合わせて、筆者らが近年開発したアレルギー試験法である「EXiLE法」に関し、その特長や舌下免疫療法への貢献の可能性について考察する。

Keywords: アレルギー, 標準化アレルギーン, EXiLE

岡本 (内田) 好海, Yu Ruoxing*, 仁科博史*: ES細胞分化系を用いた簡便・高解像度な初期胚発生に対する医薬品リスク評価

ファルマシア 2017;53:1182-1186

医療の進歩や高齢出産の増加により、何らかの合併症の治療を続けながら、妊娠・出産する女性が増えている。しかしながら、母親が服用した薬物が、胎児の発生のどのような時期に、どのような影響を与えるのか、その詳細な分子機構は、ほとんど分かっていない。本稿では、着床前後の哺乳動物の胚発生を模倣したマウスES細胞分化系を用いた、薬物の初期胚発生に対する影響を評価するアッセイ系について紹介する。

Keywords : 発生毒性評価系, ES細胞, スクリーニング

* 東京医科歯科大

Okamoto-Uchida Y, Hirayama J*: The Zebrafish As An Attractive Animal Model For The Study Of Circadian Clocks. *Circadian Clock: Regulations, Genetic and External Factors (Nova Scientific Publishers, Book)* 2018;103-127

The zebrafish probably constitutes the best animal system to study the complexity of the circadian clock machinery and the influence that light has on it. The possibilities of producing transgenic fishes, to establish light-responsive cultured cells, and to directly explore light phototransduction on single clock cells are all remarkable features of this circadian system. This article describes some of the most useful methodologies to analyze the behavioral, cellular, and molecular aspects of the zebrafish circadian clock system.

Keywords: circadian rhythm, zebrafish, light

* Tokyo Medical and Dental University

高橋祐次: LD₅₀は時代遅れの指標?

Intensivist, 2017;9(3):530-34

中毒の医療に関するガイドラインでは半数致死量(LD₅₀)に科学的意義がないとしているにもかかわらず、未だ多くの臨床医は毒性の指標として考えている。LD₅₀は主にげっ歯類を用いた急性毒性試験によって求められる値である。LD₅₀は化学物質の分類とラベリングには有効な手段であるが、人への外挿性を考慮した安全性の指標ではない。安全の指標であるADI, ARfDとLD₅₀は大きく異なる。人の中毒では、不幸にして中毒を起こした人の症例報告を参照にすべきであろう。医薬品では概略の致死量、それ以外ではARfDが判断の一助になるかもしれない。新規化学物質であって人の情報が得られない場合、LD₅₀は毒性強度の参考とはなるが治療方針に利用することは適切ではない。LD₅₀は人に比較すると毒物に対して耐性が高いげっ歯類が半数死亡する高用量であって、それよりも脆弱と考えられる人の推定致死量ではないからである。本コラムでは、LD₅₀の取扱いについて解説した。

Keywords : LD₅₀, 中毒, 救急医療

高橋祐次, 小児用医薬品開発のための非臨床安全性試験 - 幼若動物を用いた非臨床安全性試験の必要性とICH S11 ガイドラインの現状 -, PHARMSTAGE,

2017;17(3):1-3

子どもは成長・発達段階にあり、臓器・組織の機能のみならず、認知、情緒も出生時から成人に至るまで日々変化を続けている。したがって、子どもは“均質の集団”としてとらえるべきではない。子どもの生理機能の特徴として、消化管、腎臓、肝臓の機能及び血液脳関門が未発達であり、水分の多い身体組成や大きな体表面積を有し、受容体の発現と機能が成人と異なることが知られている。このため、医薬品の吸収、分布、代謝及び排泄は成人とは異なり、結果として医薬品の作用が成人とは異なる事も稀ではない。また、成長・発達段階にある子どもは、外から与えられた生体影響を打ち消す“恒常性維持機構”の働きも成人と同一ではない。ゆえに、小児は医薬品に対して高感受性集団であると考えられる。小児医薬品開発における留意点と、現在、ICHにおいてガイドライン作成を進めている「S11:小児用医薬品開発のための非臨床安全性試験」について解説した。

Keywords : 小児医薬品, 成長・発達段階, ICH S11

高橋祐次, 安全性に関するトピックの動向 S11: 小児用医薬品開発のための非臨床安全性試験, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 2017;48(8):549-551

小児医薬品の開発において、非臨床安全性評価を実施するにはICH-M3 (R2)と各極の幼若動物を用いた安全性試験ガイドラインが参照できるが、幼若動物を用いた試験の実施の判断基準が不明確であり、また、各極が推奨する試験デザインが異なるといった背景がある。これらを解決するために幼若動物試験の実施を考慮すべき条件、及び幼若動物試験デザインの考え方についての規制調和のためS11が制定された。ICH大阪会議での議論を踏まえ、S11のテクニカルドキュメントの改定作業の状況について解説した。

Keywords : 小児医薬品, ICH S11, 大阪会議

佐藤 薫「神経系非臨床試験のヒト予測性向上への挑戦—人工知能 (AI) 及びヒト神経細胞マテリアルの可能性」YAKUGAKU ZASSHI (in press)

本企画は、2017年3月の日本薬学会第137年会で開催されたシンポジウム「神経系非臨床試験のヒト予測性向上への挑戦—人工知能 (artificial intelligence: AI) 及びヒト神経細胞マテリアルの可能性」で発表した3グループによる研究レビューである。動物実験で有望とされた新薬が、ヒトにおいて臨床的有意差を得るのは容易ではない。さらに、新薬開発において、神経系の副作用が臨床試験以降の開発後期によりやく明らかとなることも少なくない。これらの臨床試験の潜在的リスクを低減し開発コストの莫大な損失を避けるために非臨床試験のヒ

ト予測性向上が望まれる。神経科学研究の最前線では、AI が人手による地道なデータ解析や統計処理による問題を克服し、データマイニングの世界を席卷しようとしている。また、ヒト ES 細胞やヒト iPS 細胞からの神経細胞分化が成功し、ヒト神経細胞を初期非臨床段階で使用できる可能性が高まってきた。世界的に AI や ヒト ES/iPS 細胞から分化誘導した神経細胞に関する成果が精力的に報告され、関心が高まっている今こそ、議論の時に当たると考えた。池谷らは AI による画像認識を用いて海馬スライス標本における局所場電位を画像化し解析することで、薬物の痙攣誘発作用を予測する評価系を構築した。この評価系は前臨床段階において、動物試験の代わりに化合物の痙攣誘発作用を客観的に精度よく予測できる手法の一つとなることが期待される。山根らは、未分化なヒトES細胞の生のデータを元に構築した遺伝子ネットワークを機械学習の入力データとして用いることで、化合物による毒性の晩発影響を高精度に予測することに成功した。宮本らはヒト iPS 細胞由来神経細胞を用いた安全性薬理評価系確立に取り組んでおり、医薬品開発におけるヒト iPS 細胞由来分化細胞実用の現状についても解説する。いずれの研究グループも、これらの研究分野に創薬の視点からいち早く取り組んだ研究グループであり、最新の成果を紹介いただくことができた。ここで紹介した日本発の技術の結集により、ヒト予測性向上を実現した非臨床試験を日本から発信する日は遠くないと確信している。

Keywords: norovirus, AI, hiPSC, safety pharmacology

重本 (最上) 由香里, 佐藤薫: ミクログリアの中枢神経系発達調節機能とその創薬・治療への応用可能性。

日本薬理学雑誌 2017;150:268-274

ミクログリアは、神経や脳血管が形成される胎生初期から中枢神経系に定在する免疫担当細胞である。中枢神経系の発達過程において、ミクログリアは、貪食によってアポトーシス細胞の除去、神経細胞の余分なシナプスの刈り込みを行う。また、生理活性物質を産生することによって神経幹細胞の成長を促進し、神経細胞やグリア細胞へ分化させること、脳血管の網目構造形成を促す等、様々な役割を担っている。当研究室では、ラットの生後初期の神経細胞やグリア細胞の分化成熟および脳血管のBlood Brain Barrier (BBB) 形成において、脳内のサイトカインやケモカインの濃度が重要であり、その濃度調節をミクログリアが担っているといった知見を得ている。こうした中枢神経系の発達過程におけるミクログリアの役割を明らかにすることは、中枢神経系の発達障害を予防すること、さらにはミクログリアの関与が報告されている神経変性疾患、多発性硬化症、脳梗塞、ウイ

ルス感染、脳腫瘍、精神疾患において、損傷した中枢神経系組織の修復や正常化に役立つ可能性があり、新たな創薬ターゲットとしても有用である。

Keywords: microglia, blood brain barrier, cytokine

諫田泰成, 中村和昭^{*1}, 山崎大樹, 片岡健^{*2}, 青井貴之^{*3}, 中川誠人^{*4}, 藤井万紀子^{*5}, 阿久津英憲^{*1}, 末盛博文^{*6}, 浅香勲^{*4}, 中村幸夫^{*7}, 小島肇, 関野祐子^{*8}, 古江-楠田美保^{*9}: 「細胞培養における基本原則」の提案。

組織培養研究. 2017;36:13-19.

近年、細胞培養に関連する技術の急速な開発に伴い、創薬研究、再生医療への応用など、細胞培養が貢献する分野が拡大している。欧米では細胞培養の再現性、信頼性、適格性を確保するうえで、細胞培養の基本概念を研究者・実験者間で共有することの重大性が認識され、Good Cell Culture Practice (GCCP) を作成することにより、細胞培養技術を一定の水準に維持する努力がなされている。我が国の研究者・実験者においても、細胞培養における基本概念を共有すべきと考え、「細胞培養における基本原則」案を作成した。本基本原則案は、培養細胞の脆弱性、入手先の信頼性と使用方法の妥当性、汚染防止、適切な管理と記録、作業者の安全と環境への配慮、の5条項から構成されている。この基本原則の概念が細胞培養を行うすべての研究者・実験者により共有され、日本の細胞培養技術が上進し、細胞培養技術を用いた研究の信頼性が向上することを期待する。

Keywords: 細胞培養, Good Cell Culture Practice

^{*1} (国研) 成育医療研究センター

^{*2} 岡山理科大学理学部

^{*3} 神戸大学大学院科学技術イノベーション研究科

^{*4} 京都大学iPS細胞研究所

^{*5} 広島大学大学院医歯薬保健学研究科

^{*6} 京都大学ウイルス・再生医科学研究所

^{*7} 理化学研究所

^{*8} 東京大学大学院薬学系研究科

^{*9} (国研) 医薬基盤健康栄養研究所

山崎大樹, 諫田泰成, 関野祐子^{*}: 多点電極システムを用いた細胞外電位記録法-ヒトiPS心筋細胞および齧歯類神経細胞における医薬品・化学物質の作用解析。

ぶんせき. 2017;7:290-295.

多点電極システムは心筋細胞や神経細胞の電気的活動を簡便に細胞外電位記録するために開発され、これまで様々な研究分野において応用されてきている。近年、本

システムを使って医薬品の心臓安全性評価法や化学物質リスク評価法が開発され、これら評価法の標準化について国際的な議論が開始されている。本稿では、多点電極システムの概要、実験への応用例や今後の展開などについて概説する。

Keywords: 多電極システム, ヒトiPS細胞, 齧歯類の神経細胞

* 東京大学大学院薬学系研究科

石田誠一: 医薬品のヒト体内動態評価のためのin vitro培養細胞の現状。

医学のあゆみ. 2018;264:603-8

医薬品の開発において、ヒトでの体内動態を的確に評価できることが求められており、in vitro, in vivo, in silicoなど様々な実験系を用いた動態評価系が開発されてきている。本稿では、ヒトにおける医薬品の体内動態評価に欠かせない肝臓と小腸の細胞の開発状況について概観したのち、in vitroで生体内を模倣する培養技術の進展について紹介した。様々な細胞培養技術の開発と相まって、モデル動物による薬物動態評価に代わるヒト細胞を基盤としたin vitro動態評価系の構築への期待が高まっている。さらに、Microphysiological systemとの組み合わせは、臓器間のin vitro動態予測への可能性を開きつつある。

Keywords: 体内動態, in vitro培養細胞, Microphysiological system

Ishida S: Organs-on-a-chip: Current applications and consideration points for in vitro ADME-Tox studies.

Drug Metab Pharmacokinet. 2018;33:49-54

Assay systems using in vitro cultured cells are increasingly applied for evaluation of the efficacy, safety, and toxicity of drug candidates. In vitro cell-based assays have two main applications in the drug discovery process: searching for a compound that is effective against the target disease (seed investigation) and confirmation of safety during use of the identified compounds (safety assessment). Currently available in vitro cell-based assays have been designed to evaluate the efficacy and toxicity in single organs, but the in vivo pharmacokinetics and pharmacodynamics of the administered drug candidates have not been considered. Thus, an evaluation system that interconnects cell culture units, one of which has appropriate drug metabolism activities and the other assesses the efficacy and toxicity of compounds, is

needed. Accordingly, the in vitro ADME-Tox culture system known as organs-on-a-chip has been proposed. In this review, after introducing the organs-on-a-chip system, the evaluation of enterohepatic circulation and the gut-liver axis relationship will be presented as an example of the application of the organs-on-a-chip system for ADME studies based on inter-organ network.

Keywords: cell-based assay, organs-on-a-chip, safety assessment

石田誠一: 創薬プロセスに応用されるインビトロ細胞アッセイ法。

生物工学会誌. 2017;95:451-4

創薬プロセスにおけるインビトロ細胞アッセイの利用には、大きく二つの場面がある。対象疾患に効果のある化合物を探索する場合(薬効探索)と開発していく化合物のヒトへの安全性を担保する場合(安全性評価)である。薬になるかならないかの判断にインビトロ細胞アッセイを用いるのが薬効探索であり、薬効だけ追及しようとする手綱を締めて毒にならない投与法を定めるのが安全性評価、といえよう。単純な用量-作用/毒性曲線だけでは想定できない事例が多く報告されるようになってきている。このような事例は、患者に危険をもたらすのはもちろんであるが、医薬品開発を断念することにもつながることであり、創薬プロセスのリスクとなっている。インビトロ細胞アッセイの安全性評価応用研究を中心に創薬への応用の可能性と問題点について見解をまとめた。

Keywords: 体内動態, インビトロ細胞アッセイ法, Microphysiological system

Tsukamoto T^{*1}, Nakagawa M^{*1}, Kiriya Y^{*1}, Toyoda T, Cao X^{*2}: Prevention of gastric cancer: Eradication of *Helicobacter pylori* and beyond. *Int J Mol Sci*. 2017;18:1699.

Although its prevalence is declining, gastric cancer remains a significant public health issue. The bacterium *Helicobacter pylori* is known to colonize the human stomach and induce chronic atrophic gastritis, intestinal metaplasia, and gastric cancer. Results using a Mongolian gerbil model revealed that *H. pylori* infection increased the incidence of carcinogen-induced adenocarcinoma, whereas curative treatment of *H. pylori* significantly lowered cancer incidence. Furthermore, some epidemiological studies have shown that eradication of *H. pylori* reduces the development

of metachronous cancer in humans. However, other reports have warned that human cases of atrophic metaplastic gastritis are already at risk for gastric cancer development, even after eradication of these bacteria. In this article, we discuss the effectiveness of *H. pylori* eradication and the morphological changes that occur in gastric dysplasia/cancer lesions. We further assess the control of gastric cancer using various chemopreventive agents.

Keywords: *Helicobacter pylori*, gastric cancer, eradication

*¹ Fujita Health University

*² Jilin University

小川久美子：国際がん研究機関（IARC）におけるハザード分析。

FFI Journal 2018;223:27-35.

In 2015, the International Agency for Research on Cancer (IARC) celebrated its 50-year anniversary. In the memorial book of “International Agency for Research on Cancer: The first 50 years”, the history and policies of this unique organization, that is both independent and included within the WHO, are described. This agency engaged in a “fight for life” in several series of publications including WHO/IARC Classification of Tumors, IARC Scientific Publications and IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Among these, the IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans has become an international standard for evaluation of cancer hazard identification. This activity was started in 1972 under the leadership of Dr. Lorenzo Tomatis. Since then, 113 monographs have been published as of October 2017. In the monographs, the description of a hazard is followed by a measure of uniformity and a grading of the evidence of carcinogenicity. Since 1988 the short general Preamble that introduces each Monograph has been expanded to explain procedures and “Group 1, 2A, 2B, 3 and 4” classifications of carcinogenic risk to humans. In 2006, the Preamble was revised, making it clear that the Monograph focuses on the identification of “Cancer Hazard” that is capable of causing cancer under some circumstances, while a cancer “risk” is an estimate of the carcinogenic effects expected from exposure to a cancer hazard. The Monographs identify cancer

hazards even when risks are very low at current exposure levels, because new uses or unforeseen exposures could produce risks that are significantly high. At its inception, the scope of the program was limited to chemicals. Since its reshaping in 1987-1988, the scope was widened to cover physical, chemical, and biological agents as well as mixtures of compounds (like tobacco smoke) and circumstances not specifiable more precisely (like some occupations). In this article, the general procedure for the preparation of Monographs and recent trends are presented.

Keywords: IARC, hazard identification, carcinogenicity

Masumura K, Masuda S*: Research on environmental mutagenesis from young scientists – the open symposium of the Japanese Environmental Mutagen Society (JEMS) in 2017.

Genes Environ. 2017;39:26.

The open symposium of the Japanese Environmental Mutagen Society (JEMS) titled, “Research on Environmental Mutagenesis from Young Scientists,” was held at Kokusai Kenkyu Koryu Kaikan, the Foundation for Promotion of Cancer Research, in Tokyo on June 10, 2017. The aim of this symposium was to provide an opportunity to present the research activities of young scientists in the important field of environmental mutagenesis and genetic toxicology and inform JEMS activities to the participants. The organizers reported the symposium summary.

Keywords: Japanese Environmental Mutagen Society, meeting report, environmental mutagenesis

* University of Shizuoka

本間正充：食品中に含まれる化学物質のリスクアセスメントと遺伝毒性評価

Food and food ingredients journal of Japan 2018;223:8-16

Because a genotoxicity test is usually a qualitative method to identify the genotoxic hazard of chemical substances, the result is considered “positive” or “negative.” On the other hand, toxic chemical health risk assessments generally use a dose-response model, which includes a threshold below which no health effects are detected. This allows us to establish an Acceptable Daily Intake (ADI). However, this becomes challenging when a chemical has been

found to be carcinogenic and is then detected to have genotoxicity. Unlike other toxicities, genotoxicity is considered to have no threshold. Therefore, no ADI can be set because the theory states that the health risk does not become zero unless intake becomes zero. This is the specificity of risk assessments for genotoxic carcinogens. There is another method of risk assessment/management that is based on the following concept: “even if a substance has genotoxicity, it can be considered virtually safe as long as the exposure dose is sufficiently low to result in extremely low carcinogenicity with an acceptable level of risk.” This dose is called the virtually safe dose (VSD), and it adopts an acceptable risk level of 10⁻⁵–10⁻⁶. Based on carcinogen databases, it is possible to conclude that the majority of chemicals would cause little virtual health hazard even if they are mutagenic carcinogens as long as their daily intake is below 1.5 ug/person. Such a comprehensive threshold is called the “threshold of toxicological concern (TTC).” In this paper, I discuss about the use of VSD and TTC for the risk assessment and management of chemicals contained in foods (eg., food additives, eluted from plastic containers, flavors, residual pesticides). More than 40 years ago in Japan, 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)-acrylamide (AF-2) were widely used as a food preservative for tofu, ham, sausage, fish paste etc. Later, the discovery of the potent genotoxicity (mutagenicity) of AF-2 initiated extraordinary heated discussion, and finally the use of AF-2 was banned in 1974. I re-assess the carcinogenic risk of AF-2 based on the current risk assessment method.

Keywords: genotoxicity, mutagenicity, threshold, risk assessment

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: Networking the signaling pathways in stem cells and cancer.

J Clin Epigenet. 2017;3:28

The cellular phenotypes are regulated with the signaling pathways consist of molecular interactions. Network of several signaling pathways activates the stem cells and cancer to transit the cellular phenotypes. The molecules in the signaling pathway are epigenetically regulated upon the stimulation, which leads to dynamic changes in cell types such as differentiation of stem cells or malignancy of cancer cells. Considering that the disease status is involved in signaling pathway alteration, the investigation in epigenetic changes to find the targets of therapeutics are clinically of importance.

Keywords: cancer, stem cell, network

Tanabe S: Molecular markers and networks for cancer and stem cells.

J Embryol Stem Cell Res. 2017;1:1

Stem cell differentiation and self-renewal are regulated by several factors, including molecules that each cell expresses both inside and on its surface.

Cancer stem cells (CSCs) exist in some populations of cancer cells, however, the origin and characteristics of CSCs remain incompletely understood; thus, a deeper analysis of the essence of CSCs is required. Since the CSCs exhibit the properties to initiate tumor and be resistant to anti-cancer drugs, inquiries into the molecular mechanisms in CSCs may lead to the discovery of novel therapeutic targets for cancer. Epithelial-mesenchymal transition (EMT), in which cells transit from epithelial-like into mesenchymal-like cell features, is an important phenotype of CSCs and cancer metastasis. In this review article, the molecules and signaling pathways involved in CSCs, with a focus on molecules so-called CD antigens, of which combinations represent cancer types and CSCs, are summarized and described for further investigation of CSCs as well as the stem cell properties of cancer. Considering that CSCs and stem cells may have similar properties, and cancer and stem cells exhibit similar signaling pathway activation in self-renewing, the phenotypes of CSCs including EMT may confer tumorigenic properties to the stem cells. From overviewing the literatures, it is suggested that CSCs are defined with combinations of several markers, and investigation of EMT network is important.

Keywords: cancer stem cell, EMT, stem cell

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

フレグランスジャーナル 2017;7:12-16.

化粧品・医薬部外品における安全性評価のための実験動物を用いない動物実験代替法 (*in silico*および*in vitro*試験法)の開発, 評価および行政的な受け入れに関する国内外の現状と課題をまとめた.

Keywords: 化粧品, 安全性評価, 動物実験代替法

小島 肇: 医薬品食品領域での動物愛護管理法の現在と未来.

NPO動物実験関係者連絡協議会 第5回シンポジウム 報告書「動物愛護管理法」の過去・現在・未来 2017;15-20.

動物実験の3Rsに関する国際動向と昨今の国内動向を鑑みながら, 医薬品および医薬部外品の安全性評価に対する厚生労働省や日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH), 経済協力開発機構(OECD)など国際機関の対応状況をまとめた.

Keywords: 動物実験の3Rs, 医薬品, 医薬部外品

小島 肇: 動物実験代替法開発の現状と今後の課題. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2017;48(9):600-607.

動物福祉の観点から, 動物実験を削減する機運が高まっている. ただし, 動物実験を用いないで安全性評価を行う場合, 試験法毎に異なる特徴や適用限界を把握して再現性や予測性の高い“動物を用いない動物実験代替法”である構造活性相関 (*in silico*やRead Across), *in vitro*試験法を選択せねばならない. しかし, それらの試験法は単独での安全性評価に耐えられる状況にはないことを考慮の上で使用しなくてはならない.

Keywords: 動物実験代替法, 構造活性相関, *in vitro*試験法

井上治久^{*1}, 小島 肇, 澤田光平^{*2}, 谷憲三郎^{*3}, 山本恵司^{*4}, 高賢一郎^{*5}: 再生医療技術を用いた創薬支援ツールの意義と展望.

再生医療 2017;16(3):9-16.

近年, 再生医療技術の進歩により, 移植に用いる細胞培養に限らず, これを用いた創薬への期待が高まっています. とりわけiPS細胞を用いた疾患モデルには, これまで実施できなかった創薬モデルへの利用が期待されている. そこで「再生医療技術を用いた創薬支援ツールの意義と展望」をテーマに, iPS細胞等を用いた*in vitro*試験モデルの現状や, これらを普及させていくための方策について議論した.

Keywords: 再生医療技術, 創薬, iPS細胞

^{*1} 京都大学iPS細胞研究所

^{*2} エーザイ(株)

^{*3} 東京大学医科学研究所

^{*4} 武田薬品工業(株)

^{*5} (株) ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング

小島 肇: 化学物質の安全性評価に利用されるインビトロアッセイ (*in vitro*試験) 法.

生物工学会誌 2017;95:455-460.

化学物質の安全性評価に利用されるインビトロアッセイ (*in vitro*試験) として, 経済協力開発機構(OECD)で公定化された試験法の概要を紹介し, その特徴と限界をまとめた.

Keywords: OECD, *in vitro*試験, 化学物質

小島 肇, 西川秋佳: 日本動物実験代替法評価センター平成28年度報告.

AATEX-JaCVAM 2017;6(1):51-55.

2016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以下の3つの試験法を行政機関に提案した.

- 1) ER STTA法 (*in vitro*ヒトエストロゲン受容体転写活性化試験法)
- 2) 再構築ヒト角膜様上皮モデル法 (Reconstructed Human Cornea-like Epithelium Test Method: RhCE法)
- 3) 皮膚感作性試験 human Cell Line Activation Test (h-CLAT)

一方, JaCVAMは経済協力開発機構 (OECD) の試験ガイドライン (TG) として, 日本で開発された以下の試験法の成立に寄与した.

- 1) Test No. 442E: In Vitro Skin Sensitisation, Human Cell Line Activation Test (h-CLAT)

2) Test No. 458: Stably Transfected Human Androgen Receptor Transcriptional Activation Assay for Detection of Androgenic Agonist and Antagonist Activity of Chemicals

Keywords : JaCVAM, OECD, 動物実験代替法

小島 肇: 動物を用いない代替法の新しい胎動.
日本薬理学雑誌 2018;151(2):52-55.

これまでに公定化された局所毒性試験を中心とする動物実験代替法試験法の有用性と限界を明確にした上で, まだ未開発の全身毒性試験の代替への開発に取り組む国内外の状況をまとめた.

Keywords : 動物実験代替法, 全身毒性, 局所毒性