

奥田晴宏：第十七改正日本薬局方．第一追補・第二追補 解説 (第8回) (最終回) 今後の課題と動向～国際調和に焦点を当てて～.

PHARM TECH JAPAN 2019;35-1:63-66

局方に記載された事項は、それぞれの国あるいは地域で使用される医薬品 (原薬および製剤) や医薬品添加物の最も重要な品質要求事項である。WHOの報告によると、世界各国には65の局方委員会 (事務局) が存在し、51の局方が知られている。円滑な医薬品流通や原材料のサプライチェーンの維持のために各国の局方の調和が強く期待されており、現在では主にPharmacopoeial Discussion Group (PDG, 日米欧三局方検討会議) と International Meeting of World Pharmacopoeias (世界薬局方会議) で取り組まれている。本総説ではこの2つ局方調和活動を紹介し、課題を議論する。

Keywords: 薬局方, 国際調和

奥田晴宏: ICH Q11ガイドライン「原薬の開発と製造 (化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)」に関する質疑応答集(Q&A)に関する解説.

PHARM TECH JAPAN 2019;35-4:19-28

ICHQ11「原薬の開発と製造 (化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品) ガイドライン」は、原薬の製造工程を開発し、理解するための方法論について解説するとともに、コモン・テクニカル・ドキュメント (CTD) のモジュール3の章3.2.S.2.2~3.2.S.2.6 (ICH M4Q) に提供すべき記載内容に関する指針を示したガイドラインである。質疑応答集 (Q&A) は、CTDに製造方法を記載する起点となる原薬出発物質の選択の妥当性に関する説明をより明確にするために作成された。本総説ではその作成の背景を含めて解説を行った。

Keywords: ICH, 原薬出発物質

合田幸広: 医薬品を対象とした定量NMRとマスバランス法の比較.

製剤機械技術学会誌 2018;27:415-9.

定量NMR (qNMR) は有機化合物の新しい絶対定量法として注目されている。本稿では、医薬品分野におけるqNMRの利用の現状と課題について紹介する。さらに、これまでこの分野で利用されてきたマスバランス法とqNMRを用い、局方収載医薬品について、実際に各種試験を実施した結果、絶対定量法である点、経済性、分析時間において、qNMRがより優位であったことを紹介する。このようにqNMRは医薬品分析において様々な利

点があることから、今後、承認審査の現場においても積極的に受け入れるべき手法であり、少なくとも、日本薬局方標準品の定量には、低コストでハイスループットな定量法として積極的に利用していくべきものと考えている。

Keywords: 定量NMR, マスバランス法, 日本薬局方標準品

合田幸広: 川崎移転後の国立医薬品食品衛生研究所—King SkyFrontでの研究連携—.

レギュラトリーサイエンス学会誌 2019;9:43-7.

In 2017, National Institute of Health Sciences (NIHS) moved to King SkyFront from Yoga in Tokyo. King SkyFront is located in Tonomachi in Kawasaki and faces Haneda airport across the Tama river. It was launched in 2013 as a base for scholars, industrialists and government administrators to work together to devise real life solutions to global issues in the life sciences and environment. The NIHS has engaged in regulatory science (RS) and the four priority areas in research and study are as follows: (1) RS research supporting R&D of cutting-edge medical products, (2) RS research for foods and environmental chemical safety, (3) national test and examination, and RS for health crisis management and (4) establishment of big database of various chemicals for risk assessment and management and development of basic technology of human health risk assessment by using AI. In this report, I introduce research and study missions of NIHS, and then joint research projects of NIHS with King SkyFront members.

Keywords: 国立衛研, レギュラトリーサイエンス, King SkyFront

伊豆津健一, 吉田寛幸, 阿部康弘: 後発医薬品の品質情報—ジェネリック医薬品品質情報検討会でのこれまでの検討結果—.

Progress in Medicine 2018;3:237-42.

後発医薬品の品質に関する検討と情報提供を目的に設置されたジェネリック医薬品品質情報検討会の活動を中心に、公的試験機関の取り組みを概説した。

Keywords: 後発医薬品, ジェネリック医薬品品質情報検討会, 品質情報

吉田寛幸, 竹内洋文*: 吸入剤関連試験法について.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス

2018;49:234-45.

第十七改正日本薬局方第一追補に新規収載された、「吸入剤関連試験法」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, 空気力学的粒子径, 送達量均一性

* 岐阜薬科大学

吉田寛幸: 次世代型および従来型の空気力学的粒度分布測定装置の評価に関する研究.

製剤機械技術学会誌 2018;27:285-90.

第十七改正日本薬局方第一追補に収載された吸入剤関連試験法で用いられる2つの装置を、実データを示しながら比較し、互換性について検討した。

Keywords: 吸入剤, 空気力学的粒度分布, インパクター

吉田寛幸, 阿部康弘, 伊豆津健一: ジェネリック外用剤の品質に関する文献を吟味するポイントは?.

薬局 2018;69:3471-5.

外用剤のジェネリック医薬品に関する品質や有効性・安全性を議論した論文や学会報告のこの10年の傾向についてまとめるとともに、文献情報を活用するための方法の1例を示した。

Keywords: 外用剤, ジェネック医薬品, 文献

吉田寛幸: 第十七改正日本薬局方第一追補収載 経肺吸収製剤の*in vitro*評価法.

PHARM TECH JAPAN 2019;35:687-91.

第十七改正日本薬局方第一追補に収載された吸入剤関連試験法の概要と、*in vivo*予測に向けた課題について概説した。

Keywords: 吸入剤, 日本薬局方, *in vitro*評価法

宮崎玉樹, 阿曾幸男: 40℃/75%RH加速試験が持つ意味とは何か.

PHARM TECH JAPAN 2018;34(8): 1583-8.

医薬品については、一定の品質レベルを保つと考えられる期間が有効期間であり、有効期間を設定するために安定性試験が行われる。ICH Q1A (R2) 安定性試験ガイドラインでは、保存温度を表記しない一般的な製剤の安定性試験の試験条件として、長期保存試験は25℃/60%RH、加速試験は40℃/75%RHの条件が推奨されている。本稿においては、40℃/75%RHで6カ月間の加速試験を行い安定であれば、室温3年間の安定性が推定される場合とはどのような場合なのかという質問への答えを念頭に置き、長期保存試験ならびに加速試験の試験条件設定値の意味について考察した。

Keywords: stability test, GMP, temperature and humidity conditions

阿曾幸男: 第十七改正日本薬局方 第一追補・第二追補 解説 (第7回) 第一追補 参考情報の改正のポイント (その2) 医薬品の安定性試験の実施方法について.

PHARM TECH JAPAN 2018;34(15):3151-3.

第十七改正日本薬局方第一追補に新規採用された参考情報「医薬品の安定性試験の実施方法」は、日本、欧州、米国の3極において国際調和されたICH Q1A2およびQ1B, Q1Dガイドラインに基づいて医薬品の安定性試験の実施方法に関する記述を抽出し、まとめたものである。本稿においては、苛酷試験、長期保存試験、加速試験等の目的と実施条件、光安定性試験、減数試験の適用を実施するうえでの留意点等について解説した。

Keywords: stability test, pharmaceuticals, general information

山本栄一: リポソーム製剤の研究開発における薬物放出評価法.

薬学雑誌 2018; 139(2): 249-54.

Over the past few decades, liposome drug delivery systems (liposome DDS) have attracted much attention as the most advanced DDS. Efficacy and toxicity profiles of liposomes are based on their characteristic pharmacokinetics, drug release, and disposition after administration. Many attempts have been made to develop these systems especially as liposomal anti-cancer drugs. In the development of liposome DDS, identification of critical quality attributes and establishment of a control strategy to ensure consistent drug product quality are crucial. Among the quality attributes, particle size, drug encapsulation, and drug release from liposomes would affect their *in vivo* pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. Thus, these features need to be evaluated with appropriate analytical methods to confirm the quality and performance of the drug products. This article focuses on drug release from liposomes and reviews the effects of physicochemical properties of loaded drugs on release, simulation of drug release from liposomes, and design of a simulated body fluid for drug release assay of drug products.

Keywords: drug release, liposome, quality control

樋口祐士^{*1}, 坂本知昭, 赤尾賢一^{*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19回, 多変量解析法 その1. *PHARM TECH JAPAN* 2018; 34: 867-70.

紫外可視分光法・ラマン分光法・赤外分光といった各種分光法でも広く用いられている多変量解析法について, NIR分光法を例として, スペクトルデータに多変量解析法を適用する方法, ならびに分光法の解析で用いられる主な各種多変量解析法の概要を解説した.

Keywords: multivariate analysis, spectroscopy, quality test

^{*1} JASCO

^{*2} JASCO Engineering

坂本知昭: 不純物の基準値0.1%と構造解析の持つ意味とは何か.

PHARM TECH JAPAN 2018; 34: 949-53.

医薬品の安全性の確保上, 極めて重要な情報として管理の対象となっている不純物について, 日米欧三極で合意された構造決定の閾値である0.1%の概念のきっかけとなったトリプトファン事件に関する概要及び規格値の設定に至る経緯について解説した.

Keywords: impurity, standard value, structural analysis

坂本知昭, 閑林直人^{*1}, 福田晋一郎^{*1}, 赤尾賢一^{*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20回, 顕微近赤外分光法及び近赤外分光イメージング その2.

PHARM TECH JAPAN 2018; 34: 1335-41.

赤外分光法と同様に分子振動スペクトルから主に物質の定性(又は同定)を行うために利用されるラマン分光法を用いた定量的分析に関する注意点について, 単回帰分析及び多変量解析を利用した分析例を用いて解説した.

Keywords: microscopic NIR spectroscopy, NIR imaging, quality control

^{*1} JASCO Engineering

^{*2} JASCO

樋口祐士^{*1}, 坂本知昭, 赤尾賢一^{*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21回, 多変量解析法 その2.

PHARM TECH JAPAN 2018; 34: 1523-7.

赤外(IR)分光法とNIR分光法を用いて医薬品・食品を測定した結果に対して, 多変量解析法を実施した解析

例を紹介した. PCAの解析例では, NIR分光法を用いた不正薬物の識別について各種不正薬物のNIRスペクトルを測定してPCAを用いることで各々の薬物のグループ分けを行った分析例を示した. PCRの解析例では, IR分光法を用いた酒類のアルコール度数定量結果について, 0%から100%に濃度を段階的に調整したエタノール水溶液を用いてPCR検量モデルを作成した分析を示した. また, PLSの解析例では, NIR分光法を用いた食品中のタンパク質濃度定量分析について, スペクトル全領域を用いるよりも特定の領域を用いる方がより良い決定係数(相関係数Rの2乗値)を得られることが多くすることが知られており, これらの手法についても実施例も併せて紹介した.

Keywords: multivariate analysis, spectroscopy, quality test

^{*1} JASCO

^{*2} JASCO Engineering

坂本知昭, 樋口祐士^{*1}, 福田晋一郎^{*2}, 赤尾賢一^{*1}, 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22回, 赤外吸収スペクトル測定法を用いた品質試験の信頼性保証.

PHARM TECH JAPAN 2018; 34: 1841-7.

確認試験を中心に, 品質試験として多用される一般試験法のひとつである赤外吸収スペクトル測定法について, 日々の品質管理業務において品質試験を実施する際に試験の質の一貫性を確保するための技術要件について解説した.

Keywords: infrared absorption spectrometry, quality test, technical requirement

^{*1} JASCO

^{*2} JASCO Engineering

坂本知昭, 樋口祐士^{*1}, 福田晋一郎^{*2}, 赤尾賢一^{*1}, 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23回, 分散型ラマンスペクトル測定法を用いた品質試験のための技術要件.

PHARM TECH JAPAN 2018; 34: 2133-8.

散乱スペクトルを測定するラマン分光法は, 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と異なる分光学的な相違点があり, 適用する装置の種類や測定モードによって, 規格試験方法として考慮すべき技術要件に違いが生じる可能性がある. そこで汎用される分散タイプのラマン分光器を用いた散乱スペクトル測定における要因分析を行い, 目的とする測定を行う際のスペ

クトルの質に与える影響因子を抽出することで、適切な試験条件の設定を行うためのアプローチについて解説した。

Keywords: dispersive-type Raman spectroscopy, quality test, technical requirement

^{*1} JASCO

^{*2} JASCO Engineering

樋口祐士^{*1}, 坂本知昭, 福田晋一郎^{*2}, 赤尾賢一^{*1}, 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24回フーリエ変換ラマンスペクトル測定法を用いた品質試験のための技術要件.

PHARM TECH JAPAN 2018; 34: 2391-6.

ラマン分光器は、回折格子を用いて分光されたラマン散乱光をスペクトルとして検出する方式を分散型ラマンと干渉計を用いて得られたインターフェログラム(干渉波)を検出してフーリエ変換することでスペクトルを取得する方式のFTラマンと分光方式によって大別される。FTラマン計測において適切な試験条件の設定を行うためのアプローチとして、フーリエ変換散乱スペクトル測定における要因分析によってスペクトルの質に与える影響因子を抽出する手法について解説した。

Keywords: Fourier-transform Raman spectroscopy, quality test, technical requirement

^{*1} JASCO

^{*2} JASCO Engineering

坂本知昭, 樋口祐士^{*1}, 福田晋一郎^{*2}, 赤尾賢一^{*1}, 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25回, 低波数ラマン分光法.

PHARM TECH JAPAN 2018; 34: 2735-40.

ラマン分光法は、現在、最も製薬分野において注目されている分析法のひとつであり、原料等の受入試験(確認試験)、PATツールへの応用など、多くの導入可能性が示唆されており、また、励起波長に近い波長の微弱なラマン散乱光を妨害するレイリー散乱光を効率的に除去するフィルターの利用により、低波数(低振動数, 低周波)のラマンシフトを観察することができる装置も市販されている。低波数ラマン散乱スペクトル測定では、概ね200 cm⁻¹以下の低波数に相当するラマンシフトを得ることが多いが、この領域は、分子の骨格振動、結晶格子振動などに相当するエネルギーが得られるため、遠赤外/テラヘルツ吸収スペクトルと同様に分析種の結晶性を強く反映するスペクトルを得ることができる。低波数ラマン分光器を用いた散乱スペクトル測定を適切に行うた

めに、スペクトルの質に与える影響因子に関する要因分析を行い、適切な試験条件の設定を行うためのアプローチについて一例を紹介した。

Keywords: low-frequency Raman spectroscopy, quality test, standardization

^{*1} JASCO

^{*2} JASCO Engineering

坂本知昭, 樋口祐士^{*1}, 福田晋一郎^{*2}, 赤尾賢一^{*1}, 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26回, 低波数ラマン分光法と分子振動. *PHARM TECH JAPAN* 2018; 34: 2952-6.

低波数ラマン分光法では、概ね200 cm⁻¹より低波数側のラマンシフトを扱うことが多いが、ラマン散乱スペクトルで得られるシフト量 (cm⁻¹) は電磁波の吸収スペクトルとエネルギー的に同等であるため、テラヘルツ/遠赤外領域及び赤外領域で観察される吸収スペクトルと同様に結晶性フォノン振動、分子間(内)相互作用などの振動解析を行うことができる。低波数ラマン分光法を用いて得ることができる分子振動とその活用に関する展望について述べた。

Keywords: low-frequency Raman spectroscopy, molecular vibration, Lattice vibration

^{*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27回, テラヘルツ/遠赤外分光法 その1.

PHARM TECH JAPAN 2018; 34: 3179-83.

テラヘルツ分光法は、ICH Q8で提唱されたプロセス解析工学(Process Analytical Technology: PAT)の概念の導入に伴い、近赤外(NIR)分光法やラマン分光法とともに非破壊・非接触計測が可能な分析法のひとつとして製薬分野に紹介された。また、テラヘルツ分光法とほぼ重複する電磁波領域を用いた分光法として遠赤外分光法がある。遠赤外分光法は、古くから製薬分野においてその名前が知られていたものの、赤外(中赤外)分光法と比較してあまり活用されてこなかった。しかしながら、テラヘルツ分光法の製薬分野における適用性研究の進展に伴い、遠赤外分光法の活用に関しても見直され始めている。テラヘルツ/遠赤外分光法により得られる分光情報とその活用に関する概要について解説した。

Keywords: terahertz spectroscopy, far-infrared spectroscopy, quality control

坂本知昭, 佐々木哲朗*, 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28回, テラヘルツ/遠赤外分光法 その2.

PHARM TECH JAPAN 2019; 35: 111-6.

テラヘルツ分光法では, 概ね0.1 THz~10 THz (波長: 約30 μm ~3 mm, 波数: 約3.3 cm^{-1} ~333.3 cm^{-1}) の電磁波領域に観察される赤外活性の吸収スペクトルを扱う. この電磁波領域の吸収スペクトルは, 主に分子の骨格振動, 分子内相互作用, 分子間相互作用, 結晶格子 (結晶性フォノン) 振動, ファンデルワールス結合などの静電的相互作用を検出するとされている. 市販されているテラヘルツ分光器で感度よく検出される範囲においては, 一般的に, 分子間 (内) 相互作用や結晶性フォノン振動が観察されることが多, テラヘルツ分光法は結晶多形の識別や共結晶化合物の確認など, 主として結晶性フォノン振動の検出ならびに指紋的スペクトルの取得を目的として利用されることが多い. 一方で, 非晶質では特徴的な吸収は観察されないため, 例えば, 非晶質化した医薬品が結晶へ転移していないことを確認するために用いられることもある. このようなテラヘルツスペクトルの特性を活用して, 混合物中で特定の分析種のテラヘルツスペクトルの変化を追跡して結晶形転移などを経時的に観察することも可能である. 擬似結晶形転移に与える添加剤の影響を調べる研究の一環として, 湿式造粒工程で用いられることが多い結合剤がテオフィリンの擬似結晶多形転移に及ぼす影響をテラヘルツ分光法により調べた例を紹介した.

Keywords: terahertz spectroscopy, far-infrared spectroscopy, quality control

* 静岡大学

佐々木哲朗*, 坂本知昭: 医薬品開発, 品質・製造工程管理における分光測定 第29回, 連続波テラヘルツレーザー分光測定による医薬品検査.

PHARM TECH JAPAN 2019; 35: 357-62.

医薬品やアミノ酸・糖などの有機分子は骨格振動や分子間振動がTHz周波数帯域に存在しており, この帯域の分光スペクトルにはそれぞれの分子や結晶構造に固有な吸収が観測できる. このことからTHz分光スペクトルは指紋スペクトルと呼ばれ, 物質の識別・定量に用いることができる. 赤外周波数帯域で観測されるIRスペクトルは比較的軽い官能基に由来する振動に対応しているので, 必ずしもその分子に固有とはならず1本の吸収線では分子を特定できないが, THzスペクトルは分子全体あるいは分子間振動に対応しているので1本の吸収線からでもその分子を特定できる. 特にTHz帯域のスペ

クトルは分子構造に敏感なために結晶多形や疑似結晶多形, 非晶質多形の識別にも有効である. 単色連続波を特徴とするTHz波を用いる分光イメージングと, 特にその高い周波数精度を利用するTHzレーザー分光測定について, 医薬品品質検査・管理への適用例を紹介した.

Keywords: terahertz spectroscopy, polymorphs analysis, impurity analysis

* 静岡大学

加藤くみ子, 小出達夫: 2.26 ラマンスペクトル測定法について.

日本薬局方フォーラム 2019;28(1):5-9.

第十七改正日本薬局方第二追補に新規収載予定である, 「2.26 ラマンスペクトル測定法」について, 試験の目的と収載に至る経緯, 試料調整および測定上の注意点, 測定装置について概説した.

Keywords: ラマン分光法, 日本薬局方, 規格

加藤くみ子: ナノDDS製剤の分析評価技術—総括—. *薬学雑誌* 2019;139:255-60.

Nanotechnology-based formulations have attracted much attention as delivery tools for a variety of payloads. These payloads include oligonucleotides, peptides, and low-molecular weight chemical entities. Guidelines and reflection papers for nanotechnology-based drug products have been published by the Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare. These documents include the concept of quality by design (QbD) approach, as described in the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) guidelines. The quality attributes that affect efficacy and safety of nanotechnology-based drug products should be identified to establish the entire picture of the drug products. Hence it is essential to develop analytical methods for characterizing these attributes. Furthermore, to evaluate the comparability of nano-drug delivery system (DDS) formulations before and after changes to their manufacturing process, it is desirable to characterize the key attributes using more than one analytical method for each. Standardization of these analytical methods is underway. This paper provides an overview of the concept and significance of the QbD approach for nano-DDS formulations, guidelines for the development of nano-DDS formulations, and standardization of analytical methods for nano-

DDS formulations.

Keywords: nano-drug delivery system formulation, quality by design, analytical technique

石原比呂之, 加藤くみ子: ナノDDS製剤の特性解析とその分析評価技術.

薬学雑誌 2019;139:235-6.

極めて精巧に設計されたナノDDS製剤を開発し, 製品化して医療の場へ供給するためには, その製剤の品質や機能を保証する上で十分に妥当な分析技術や試験方法の開発が必要不可欠である. ここでは, ナノ DDS 製剤の処方設計と品質管理に特徴的な分析法とその開発について議論した内容を報告した.

Keywords: ドラッグデリバリーシステム, ナノDDS製剤の分析方法, 品質管理

* エーザイ (株)

加藤くみ子, 小出達夫, 米持悦生^{*1}, 赤尾賢一^{*2}, 小野誠^{*3}, 小畠隆史^{*4}, 中康行^{*5}, 西川法明^{*6}: 医薬品開発及び品質管理におけるラマンスペクトル測定法の利用.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2018;49:741-6.

本稿では, ラマン分光法の基礎及び医薬品開発や品質管理へ応用する際の留意点について記載し, 第十七 改正日本薬局方第二追補に収載予定の試験法の内容を補足した.

Keywords: ラマンスペクトル測定法, 品質管理, 日本薬局方

^{*1} 星薬科大学

^{*2} 日本分光 (株)

^{*3} 第一三共 (株)

^{*4} 武田薬品工業 (株)

^{*5} (株) 堀場製作所

^{*6} サーモフィッシャーサイエンティフィック (株)

加藤くみ子: 第十七改正日本薬局方. 第一追補・第二追補 解説 理化学試験法 改正のポイント.

PHARM TECH JAPAN 2018;34:2681-5.

本稿では, 第一追補で改正となった理化学試験法について紹介する. さらに, 第二追補収載を目指し意見公募が行われた試験法案についてその背景等を解説する.

Keywords: 第十七改正日本薬局方, 理化学試験法, 元素不純物試験法

Friedel HD^{*1}, Brown CK^{*2}, Barker AR^{*2}, Buhse LF^{*3}, Keitel S^{*4}, Kraemer J^{*5}, Morris JM^{*6}, Reppas C^{*7}, Sperry DC^{*2}, Sakai-Kato K, Stickelmeyer MP^{*8}, Shah VP^{*8}: FIP Guidelines for Dissolution Testing of Solid Oral Products.

J. Pharm. Scis. 2018;107:2995-3002.

Dissolution testing is an important physiochemical test for the development of solid oral dosage forms, tablets, and capsules. As a quality control test, the dissolution test is used for assessment of drug product quality and is specified for batch release and regulatory stability studies. *In vitro* dissolution test results can often be correlated with the biopharmaceutical behavior of a product. This article provides a summary of views from major global agencies (Europe, Japan, United States), pharmacopoeias, academia, and industry. Based on available guidance and literature, this article summarizes highlights for development and validation of a suitable dissolution method, setting appropriate specifications, *in vitro-in vivo* comparison, and how to obtain a biowaiver.

Keywords: dissolution testing, bioavailability, biopharmaceutics classification system

^{*1} Bayer Aktiengesellschaft

^{*2} Eli Lilly and Company

^{*3} U.S. Food and Drug Administration

^{*4} European Directorate for the Quality of Medicines

^{*5} PHAST

^{*6} Former Irish Medicines Board

^{*7} National and Kapodistrian University of Athens

^{*8} Pharmaceutical Consultant

Takechi-Haraya Y, Saito H*: Current understanding of physicochemical mechanisms for cell membrane penetration of arginine-rich cell penetrating peptides: role of glycosaminoglycan interactions.

Curr. Protein. Pept. Sci. 2018;19:623-30.

Arginine-rich cell penetrating peptides (CPPs) are very promising drug carriers to deliver membrane-impermeable pharmaceuticals, such as siRNA, bioactive peptides and proteins. CPPs directly penetrate into cells across cell membranes via a spontaneous energy-independent process, in which CPPs appear to interact with acidic lipids in the outer leaflet of the cell membrane. However, acidic lipids represent only 10 to 20% of the total membrane lipid content and in

mammalian cell membranes they are predominantly located in the inner leaflet. Alternatively, CPPs favorably bind in a charge density- dependent manner to negatively charged, sulfated glycosaminoglycans (GAGs) , such as heparan sulfate and chondroitin sulfate, which are abundant on the cell surface and are involved in many biological functions. We have recently demonstrated that the interaction of CPPs with sulfated GAGs plays a critical role in their direct cell membrane penetration: the favorable enthalpy contribution drives the high-affinity binding of arginine-rich CPPs to sulfated GAGs, initiating an efficient cell membrane penetration. The favorable enthalpy gain is presumably mainly derived from a unique property of the guanidino group of arginine residues forming multidentate hydrogen bonding with sulfate and carboxylate groups in GAGs. Such interactions can be accompanied with charge neutralization of arginine-rich CPPs, promoting their partition into cell membranes. This review summarizes the current understanding of the physicochemical mechanism for lipid membrane penetration of CPPs, and discusses the role of the GAG interactions on the cell membrane penetration of CPPs.

Keywords: cell penetrating peptide, arginine, glycosaminoglycan

* Kyoto Pharmaceutical University

鈴木琢雄, 多田稔, 青山道彦, 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11回) タンパク質の活性.

PHARM TECH JAPAN 2018;34(8):113-119.

バイオ医薬品は複雑な構造を持つ高分子であるため, 品質・有効性・安全性の確保のためには構造及び物理的・化学的性質を明らかにすることに加え, 生物活性の解析により意図する機能を持つことを確認することが重要である. 生物活性試験による生体分子との反応性の解析は, 高次構造の完全性の推定にもつながる. 各種バイオ医薬品の生物活性評価の現状および汎用される解析法を中心に解説した.

Keywords: バイオ医薬品, 生物活性

柴田寛子, 木吉真人: バイオシミラーの現状, 課題, 今後の展望.

ファルマシア 2018;54(4):301-305.

バイオシミラーの品質・有効性・安全性の確保がどの

ように行われているのかを概説するとともに, 国際的な開発状況を含むバイオシミラーの現状と, 今後の使用促進に向けた課題について考察した.

Keywords: バイオシミラー, バイオ医薬品, 同等性/同質性

原園景, 小笠原勝^{*1}, 川崎ナナ^{*2}, 太田悠葵^{*2}, 鈴木茂生^{*3}, 石井明子: 平成28年度「日本薬局方の試験法等に関する研究」研究報告 液体クロマトグラフィーを用いたバイオ医薬品の試験における分析条件変更管理に関する研究.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2018; 49:642-52.

液体クロマトグラフィーは, カラムの固相に対する保持力の差を利用して試料に含まれる成分を分離し検出する方法であり, 医薬品の品質試験として, 有効成分の確認, 純度の試験, 定量及び不均一性の試験などに用いられている. 一般試験法であるクロマトグラフィーの国際調和は, 2009年より日米欧三薬局方検討会議 (PDG: Pharmacopoeial Discussion Group) において行われており, 「クロマトグラフィー条件の調整」の調和, 及び日局への取り込みが課題となっている. クロマトグラフィー条件の調整においては, カラムの粒子径及びサイズの変更とそれに伴う流量及びグラジエント条件の変更方法, 並びに追加で変更できる分析条件の範囲が記載されており, その範囲内であればシステム適合性を満たすことを条件に分析条件を変更することが認められている. しかしながら, 主に化学薬品の純度試験及び定量法を対象として議論されており, 生物薬品への適用については十分には検討されていない. そこで, インスリンヒトのペプチドマップ法をモデルとして, G20 クロマトグラフィー案に示された分析条件の調整方法がクロマトグラムに及ぼす影響を検討したところ, G20 液体クロマトグラフィー案に記載の調整方法はバイオ医薬品の試験に適用する場合においても妥当であることが確認された.

Keywords: 液体クロマトグラフィー, 分析条件変更管理, G20 クロマトグラフィー

^{*1} 富山県薬事総合研究開発センター

^{*2} 横浜市立大学

^{*3} 近畿大学

柴田寛子, 日向昌司, 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13回/最終回) 抗体医薬品の事例で実際に分析法・品質評価を考える.

PHARM TECH JAPAN 2018;34(10):157-166.

バイオ医薬品の品質管理戦略構築の流れを概説し、各段階で活用される分析法について整理した。また、仮想の抗体医薬品を例に、分析法・品質評価について考察する。さらに、各種の分析法を品質管理に用いる際に不可欠な分析法バリデーション、及び、分析法の開発やライフサイクルマネジメントに活用できるAnalytical QbDについても述べた。

Keywords: バイオ医薬品, 品質管理戦略, 分析法

西村和子, 柴田寛子, 秦信子^{*1}, 若林弘樹^{*2}, 橋本勉^{*2}, 森民樹^{*2}, 中村隆広^{*3}, 野村達希^{*3}, 齊藤哲^{*4}, 箕浦恭子^{*4}, 青山宗夫^{*5}, 細木淳^{*6}, 相馬雅子^{*7}, 角辻賢太^{*8}, 西宮一尋^{*9}, 香取典子, 坂本典久^{*10}, 齋藤嘉朗, 石井明子: バイオ医薬品の免疫原性評価に用いられる抗薬物抗体分析に関する技術的要件。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2018;49(7):437-448

抗薬物抗体分析に関する現状と課題を整理して、抗薬物抗体分析法の信頼性確保のための要件を明確化し、代表的な分析法、抗薬物抗体分析の特徴と戦略(多段階アプローチ)、分析法バリデーション及び実試料分析における一般的な手法を示すと共に、留意事項を記載した。

Keywords: 免疫原性, 抗薬物抗体, バリデーション

^{*1} (株) Ig-M

^{*2} (株) LSIメディエンス

^{*3} (株) 新日本科学

^{*4} アステラス製薬 (株)

^{*5} エーザイ (株)

^{*6} 協和発酵キリン (株)

^{*7} 第一三共 (株)

^{*8} 大日本住友製薬 (株)

^{*9} 中外製薬 (株)

^{*10} 立川中央病院

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 2018;49(7):476-480

2017年秋にジュネーブで開催されたICH専門家作業部会の対面会議での議論の内容を報告した。

Keywords: 生体試料中薬物濃度分析法バリデーション, ICH M10ガイドライン

石井明子, 内山進*: バイオ医薬品の開発を支える分析技術の最新動向。

Yakugaku Zasshi. 2018;138(12):1473-1474.

日本薬学会第137年会シンポジウム「バイオ医薬品の開発を支える分析技術の最新動向」における講演及び議論の概要をまとめた。

Keywords: バイオ医薬品, 開発, 分析技術

* Graduate School of Engineering, Osaka University

橋井則貴, 石井明子: 質量分析によるFc融合タンパク質医薬品のO-結合型糖鎖部位特異的解析

Yakugaku Zasshi. 2018;138(12):1483-1494.

Therapeutic Fc-fusion proteins that are created by linking bioactive peptides or receptor proteins to the Fc moiety of IgG are currently being developed. In this development process, a Gly-Gly-Gly-Ser linker (G4S linker) is often used to link the peptide/protein and the Fc portions. O-xylose-type core glycans of glycosaminoglycan are known to attach to the Ser residue on the GSG motif in the G4S linker peptide repeats of Fc fusion protein produced by using the CHO cell expression system. In addition, a recent report demonstrated that unexpected mucin-type O-glycosylations occurred on a peptide in a bioactive peptide-Fc fusion protein; this glycosylation affected the peptide bioactivity. Therapeutic proteins with non-natural structures such as Fc-fusion proteins undergo unintended O-glycosylations; therefore, it is increasingly important to conduct detailed O-glycosylation analysis during the developmental stages. In this paper, we have summarized the recent reports on unexpected O-glycosylation in fusion proteins, general O-glycosylation types and sequence motifs, as well as in O-glycosylation analytical techniques involving O-linked oligosaccharide analysis and site-specific O-glycosylation analysis by using liquid chromatography/mass spectrometry (LC/MS). In addition, we have introduced site-specific O-glycosylation analysis of Fc-fusion proteins with GS linker peptide by LC/MS using higher-energy collisional dissociation-tandem mass spectrometry (HCD-MS/MS) and electron-transfer dissociation (ETD)-MS/MS to obtain preferential dissociation of the peptide moiety in the glycopeptide.

Keywords: Fc-fusion protein, O-glycosylation, site-specific O-glycosylation analysis

Welink J^{*1}, Xu Y^{*2}, Yang E^{*3}, Wilson A^{*4}, Henderson N^{*5}, Luo L^{*6}, Fraser S^{*6}, Kavita U^{*7}, Musuku A^{*8},

James C^{*9}, Fraier D^{*10}, Zhang Y^{*7}, Goykhman D^{*11}, Summerfield S^{*12}, Woolf E^{*11}, Verhaeghe T^{*13}, Hughes N^{*4}, Behling A^{*15}, Brown K^{*2}, Bulychov A^{*16}, Buonarati M^{*17}, Cherry E^{*18}, Cho SJ^{*19}, Cludts I^{*20}, Dillen L^{*13}, Dodge R^{*21}, Edmison A^{*18}, Garofolo F^{*22}, Green R^{*23}, Haidar S^{*19}, Hottenstein C^{*3}, Ishii-Watabe A, Jang HG^{*24}, Ji A^{*25}, Jones B^{*26}, Kassim S^{*19}, Ma M^{*27}, Lima Santos GM^{*28}, Norris DA^{*29}, Owen T^{*30}, Piccoli S^{*31}, Ramanathan R^{*6}, Röhl I^{*32}, Rosenbaum AI^{*33}, Saito Y, Sangster T^{*34}, Savoie N^{*35}, Stebbins C^{*36}, Sydor J^{*37}, de Merbel NV^{*38}, Verthelyi D^{*19}, Vinter S^{*39}, Whale E^{*39}: 2018 White Paper on Recent Issues in Bioanalysis: 'A global bioanalytical community perspective on last decade of incurred samples reanalysis (ISR)' (Part 1 - small molecule regulated bioanalysis, small molecule biomarkers, peptides & oligonucleotide bioanalysis). *Bioanalysis*. 2018 Nov 1;10(22):1781-1801

The 2018 12th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (12th WRIB) took place in Philadelphia, PA, USA on April 9-13, 2018 with an attendance of over 900 representatives from pharmaceutical/biopharmaceutical companies, biotechnology companies, contract research organizations and regulatory agencies worldwide. WRIB was once again a 5-day full immersion in 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 bioanalysis involving LC-MS, hybrid ligand binding assay (LBA)/LC-MS and LBA/cell-based assays approaches. This 2018 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 2018 edition of this comprehensive White Paper has been divided into three parts for editorial reasons. This publication (Part 1) covers the recommendations for LC-MS for small molecules, peptides, oligonucleotides and small molecule biomarkers. Part 2 (hybrid LBA/LC-MS for biotherapeutics and regulatory agencies' inputs) and Part 3 (large molecule bioanalysis, biomarkers and

immunogenicity using LBA and cell-based assays) are published in volume 10 of *Bioanalysis*, issues 23 and 24 (2018), respectively.

Keywords: bioanalysis, LC/MS, biomarker

-
- *1 EU EMA
 - *2 Alnylam Pharmaceuticals
 - *3 GlaxoSmithKline
 - *4 AstraZeneca, Cambridge
 - *5 AstraZeneca, Gothenburg
 - *6 Pfizer, Groton
 - *7 Bristol-Myers Squibb
 - *8 Pharmascience
 - *9 Amgen Research
 - *10 F Hoffmann-La Roche Ltd.
 - *11 Merck Research Labs
 - *12 GlaxoSmithKline
 - *13 Janssen Research & Development
 - *14 Biopharma Services
 - *15 PPD
 - *16 Moderna Therapeutics
 - *17 Intertek
 - *18 Health Canada
 - *19 US FDA
 - *20 UK MHRA-NIBSC
 - *21 Princeton
 - *22 Angelini Pharma
 - *23 LGC
 - *24 Wave Life Sciences
 - *25 Sanofi
 - *26 Q2 Solutions
 - *27 Alexion Pharmaceuticals
 - *28 Brazil Anvisa
 - *29 Ionis Pharmaceuticals
 - *30 Regulus
 - *31 Neoteric
 - *32 LGC Axolabs GmbH
 - *33 MedImmune LLC
 - *34 Charles River Labs
 - *35 CFABS
 - *36 Biogen
 - *37 AbbVie Inc.
 - *38 PRA Health Sciences
 - *39 UK MHRA

Neubert H^{*1}, Olah T^{*2}, Lee A^{*3}, Fraser S^{*4}, Dodge R^{*5}, Laterza O^{*3}, Szapacs M^{*6}, Alley SC^{*7}, Saad

OM^{*8}, Amur S^{*9}, Chen L^{*10}, Cherry E^{*11}, Cho SJ^{*9}, Cludts I^{*12}, Donato LD^{*13}, Edmison A^{*11}, Ferrari L^{*14}, Garofolo F^{*15}, Haidar S^{*9}, Hopper S^{*16}, Hottenstein S^{*6}, Ishii-Watabe A, Kassim S^{*9}, Kurki P^{*17}, Lima Santos GM^{*18}, Misorcia G^{*19}, Palandra J^{*1}, Pedras-Vasconcelos J^{*9}, Piccoli S^{*20}, Rogstad S^{*9}, Saito Y, Savoie N^{*21}, Sikorski T^{*6}, Spitz S^{*22}, Staelens L^{*23}, Verthelyi D^{*9}, Vinter S^{*16}, Wadhwa M^{*12}, Wang YM^{*9}, Welink J^{*24}, Weng N^{*25}, Whale E^{*16}, Woolf E^{*26}, Wu J^{*27}, Yan H^{*9}, Yu H^{*27}, Zhou S^{*14}: 2018 White Paper on Recent Issues in Bioanalysis: focus on immunogenicity assays by hybrid LBA/LCMS and regulatory feedback (Part 2 - PK, PD & ADA assays by hybrid LBA/LCMS & regulatory agencies' inputs on bioanalysis, biomarkers and immunogenicity).

Bioanalysis. 2018 Nov 29. doi: 10.4155/bio-2018-0285.

The 2018 12th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis took place in Philadelphia, PA, USA on April 9-13, 2018 with an attendance of over 900 representatives 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 bioanalysis involving LCMS, hybrid LBA/LCMS and LBA/cell-based assays approaches. This 2018 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 2018 edition of this comprehensive White Paper has been divided into three parts for editorial reasons. This publication (Part 2) covers the recommendations for PK, PD and ADA assays by hybrid LBA/LCMS and regulatory agencies' input. Part 1 (LCMS for small molecules, peptides, oligonucleotides and small molecule biomarkers) and Part 3 (LBA/cell-based assays: immunogenicity, biomarkers and PK assays) are published in volume 10 of *Bioanalysis*, issues 22 and 24 (2018), respectively.

Keywords: bioanalysis, immunogenicity, hybrid assay

^{*1} Pfizer, Andover

^{*2} Bristol-Myers Squibb

^{*3} Merck, Kenilworth

^{*4} Pfizer, Groton

^{*5} Princeton

^{*6} GlaxoSmithKline

^{*7} Seattle Genetics

^{*8} Genentech

^{*9} US FDA

^{*10} Boehringer-Ingelheim

^{*11} Health Canada

^{*12} UK MHRA-NIBSC

^{*13} Caprion BioSciences

^{*14} F Hoffmann-La Roche

^{*15} Angelini Pharma

^{*16} UK MHRA

^{*17} Finland Fimea

^{*18} Brazil Anvisa

^{*19} Sanofi

^{*20} Neoteric

^{*21} CFABS

^{*22} Incyte

^{*23} UCB Pharma

^{*24} EMA

^{*25} Janssen

^{*26} Merck, West Point

^{*27} Shire

Stevenson L^{*1}, Richards S^{*2}, Pillutla R^{*3}, Torri A^{*4}, Kamerud J^{*5}, Mehta D^{*1}, Keller S^{*6}, Purushothama S^{*1}, Gorovits B^{*5}, Litwin V^{*7}, Stebbins C^{*1}, Marini J^{*8}, Beaver C^{*9}, Sperinde G^{*10}, Siguenza P^{*10}, Staack RF^{*11}, Qiu Y^{*12}, Amaravadi L^{*13}, Amur S^{*14}, Fleener CA^{*15}, Baltrukonis D^{*16}, Catlett I^{*3}, Cherry E^{*17}, Chung S^{*10}, Cludts I^{*18}, Donato LD^{*7}, Fischer S^{*10}, Fraser S^{*16}, Garofolo F^{*19}, Green C^{*10}, Gunn G^{*20}, Haidar S^{*14}, Haulenbeek J^{*13}, Henderson N^{*21}, Hopper S^{*22}, Ishii-Watabe A, Islam R^{*23}, Janelins B^{*14}, Jawa V^{*24}, Kakkanaiah V^{*25}, Kamondi S^{*26}, Kolaitis G^{*3}, Kubiak RJ^{*27}, Kumar S^{*28}, Kurki P^{*29}, Liang M^{*30}, Liu P^{*31}, Maxfield K^{*14}, Myler H^{*25}, Palackal N^{*4}, Palmer R^{*2}, Pedras-Vasconcelos J^{*14}, Piccoli S^{*32}, Rhyne P^{*33}, Saito Y, Savoie N^{*34}, Schick E^{*26}, Schweighardt B^{*35}, Shih J^{*36}, Song A^{*10}, Sriraman P^{*37}, Staelens L^{*38}, Sumner G^{*4}, Sun Y^{*3},

Ullmann M^{*39}, Verthelyi D^{*14}, Wadhwa M^{*18}, Wang YM^{*14}, Xu Y^{*40}, Yan H^{*14}, Yang TY^{*8}, Zeng R^{*41}: 2018 White Paper on Recent Issues in Bioanalysis: focus on flow cytometry, gene therapy, cut points and key clarifications on BAV (Part 3 - LBA/cell-based assays: immunogenicity, biomarkers and PK assays).

Bioanalysis. 2018 Nov 29. doi: 10.4155/bio-2018-0287.

The 2018 12th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis took place in Philadelphia, PA, USA on April 9-13, 2018 with an attendance of over 900 representatives from pharmaceutical/biopharmaceutical companies, biotechnology companies, contract research organizations and regulatory agencies worldwide. WRIB was once again a 5-day full immersion in 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 bioanalysis involving LCMS, hybrid LBA/LCMS and LBA/cell-based assays approaches. This 2018 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 2018 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 and cell-based assays. Part 1 (LCMS for small molecules, peptides, oligonucleotides and small molecule biomarkers) and Part 2 (hybrid LBA/LCMS for biotherapeutics and regulatory agencies' inputs) are published in volume 10 of *Bioanalysis*, issues 22 and 23 (2018), respectively.

Keywords: LBA/cell-based assays, immunogenicity, PK assays

^{*1} Biogen

^{*2} Sanofi

^{*3} Bristol-Myers Squibb

^{*4} Regeneron Pharmaceuticals

^{*5} Pfizer, Andover

^{*6} AbbVie

^{*7} Caprion Biosciences

^{*8} anssen R&D

^{*9} Syneos Health

^{*10} Genentech

^{*11} Roche Innovation Center

^{*12} Tesaro

^{*13} Shire

^{*14} US FDA

^{*15} Pfizer, San Diego

^{*16} Pfizer, Groton

^{*17} Health Canada

^{*18} UK MHRA-NIBSC

^{*19} Angelini Pharma

^{*20} GlaxoSmithKline

^{*21} AstraZeneca

^{*22} UK MHRA

^{*23} Celerion

^{*24} Merck & Co., Inc.

^{*25} PPD

^{*26} Roche Innovation Center Basel

^{*27} MedImmune

^{*28} EMD Serono/Merck KGaA

^{*29} Finland Fimea

^{*30} MedImmune

^{*31} Teva Pharmaceuticals

^{*32} Neoteric, Princeton

^{*33} BDS Immunoassay Services

^{*34} CFABS

^{*35} BioMarin

^{*36} Amgen

^{*37} Celgene

^{*38} UCB Biopharma

^{*39} Fresenius-Kabi

^{*40} Alnylam Pharmaceuticals

^{*41} Amador Bioscience

石井明子：第十七改正日本薬局方 第一追補・第二追補 解説 生物薬品関連の改正のポイント。

PHARM TECH JAPAN 2018;34(11):91-96

生物薬品各条及び生物薬品に関連する一般試験法と参考情報に関し、第十七改正日局第一追補 (JP17-1) に収載された内容、及び第十七改正日局第二追補 (JP17-2) の意見募集案について概説した。

Keywords：日本薬局方，生物薬品，改正

木吉真人，柴田寛子，石井明子：バイオシミラーの同

等性/同質性評価.

リウマチ科 2019;61(1):19-27.

エタネルセプトバイオシミラー, 及びインフリキシマブバイオシミラーに焦点を当て, 先行品との同等性/同質性について, 品質特性解析, 非臨床試験, 臨床試験の順に概説した.

Keywords: リウマチ, バイオシミラー, 比較試験

柴田寛子, 木吉真人, 原園景, 石井明子: バイオ医薬品における凝集体及び不溶性微粒子評価法について.

医療機器レギュラトリーサイエンス 2018;49(11):747-753.

バイオ医薬品における凝集体及び不溶性微粒子評価法に関する現状と課題を概説した. さらに, 課題を解決するべく実施している官民共同研究の研究内容と成果についても紹介した.

Keywords: 凝集体, 不溶性微粒子, フローイメージング法

石井明子: バイオシミラーの規制と品質評価に関する国際動向.

医薬ジャーナル, 55(3), 65-70 (2019)

バイオシミラーの品質評価・管理の考え方と日米欧の規制文書について概説し, 最近のトピックとして, 品質特性の比較に用いる統計手法に関する欧米の動向を紹介した.

Keywords: バイオシミラー, 品質評価, 国際動向

Aoyama M, Tada M, Ishii-Watabe A: A Cell-Based Reporter Assay Measuring the Activation of Fc Gamma Receptors Induced by Therapeutic Monoclonal Antibodies.

Methods Mol Biol. 2019;1904:423-429.

Fc gamma receptors (FcγRs) are expressed on the surface of various immune cells, and the interactions between FcγRs and the Fc region of immunoglobulin G are involved in the activation of immune cells by antigen-bound antibodies. Fc-mediated immune-cell activations are related to both the efficacy and the safety of therapeutic monoclonal antibodies. It is indispensable to elucidate the Fc-mediated functions in the development of therapeutic monoclonal antibodies. Here, we describe a cell-based assay using FcγR-expressing reporter cell lines that can be used to evaluate the human FcγR-activation properties of therapeutic monoclonal antibodies by a rapid and simple procedure.

Keywords: cell-based reporter assay, effector function, Fc gamma receptor

Ishii-Watabe A, Kuwabara T*: Biosimilarity assessment of biosimilar therapeutic monoclonal antibodies.

Drug Metab Pharmacokinet. 2019;34(1):64-70

The concept of biosimilar was established in the early 2000s in EU. Currently, the regulatory framework for biosimilar has also been established in the US, Japan, and other countries. As of 2018, biosimilars for infliximab, adalimumab, rituximab, trastuzumab, and bevacizumab have been approved. During the development of a biosimilar, product quality should be evaluated and compared with those of the reference product extensively. Among the quality attributes of therapeutic antibodies, FcRn binding and related structures are well known to affect the pharmacokinetic profile of the product. Other quality attributes such as antigen binding, glycan structure, and isoelectric point are considered to have a potential impact on the pharmacokinetic profile of the product. Based on the high similarity of the quality attributes of the biosimilar to those of its reference product, comparative non-clinical and clinical studies are conducted. Comparable pharmacokinetic profile of the biosimilar and the reference product is important for biosimilar evaluation. In this review, the basic concept of biosimilar development as well as pharmacokinetic data obtained via non-clinical and clinical studies of biosimilar therapeutic antibody is introduced, and future perspective is discussed.

Keywords: biosimilar, monoclonal antibody, comparability

* Yokohama University of Pharmacy

Abbate V^{*1}, Schwenk M^{*2}, Presley BC^{*3}, Uchiyama N: The ongoing challenge of novel psychoactive drugs of abuse. Part 1. Synthetic cannabinoids.

Pure Appl. Chem. 2018;90:1255-82

In the past decade, the world has experienced a large increase in the number of novel compounds appearing on the illicit drug market for recreational purposes. Such substances are designed to circumvent governmental regulations; the illegal drug manufacturers take a known psychoactive compound reported in the scientific literature and slightly modify its chemical

structure in order to produce analogues that will mimic the pharmacological activity of the original substance. Many of these novel substances are sold via the Internet. Among the various chemical classes, synthetic cannabinoid receptor modulators, commonly referred to as “synthetic cannabinoids” have been at the forefront, as demonstrated by the frequency of drug seizures, numerous severe toxic effects, and fatalities associated with some of these substances. This review presents the chemical structures of relevant synthetic cannabinoids and describes their mechanism of action, pharmacological features, metabolic pathways, and structure-activity relationships. It illustrates the approaches used in forensic testing, both for bulk analysis (drug seizures) and for analytical toxicology (biological matrices) and discusses aspects of regulation surrounding this drug class. This report is intended to provide pertinent information for the purposes of informing scientific, medical, social, and governmental bodies about this ever-evolving recreational drug class and the challenges it poses worldwide.

Keywords: drug analysis, novel psychoactive substances, synthetic cannabinoids

*¹ Drug Control Centre, King's Forensics, King's College London

*² Medical School Hannover

*³ NMS Labs and Temple University

花尻 (木倉) 瑠理: 危険ドラッグによる健康被害を防ぐ分析化学.

ぶんせき 2018;10:445-9

この数年間で危険ドラッグを取り巻く状況は大きく変化した。規制強化の結果、国内の危険ドラッグ製品流通数は表面上減少した。しかし、インターネット販売やデリバリー販売などが消滅したわけではなく、予断を許さない状況にある。国外においては、いまだ危険ドラッグによる多数の健康被害が報告されている。国内においても、形を変えて再び流行する可能性もあり、今後も厳しい監視体制の継続が求められている。本総説では、危険ドラッグの分析を困難にしている要因をふまえた上で、危険ドラッグ分析における新しい試みについて論じた。分析化学に携わる者は、予想外の薬物が予想外の形で出現しても対応できるように、常に新しい分析手法に目を向けていく必要がある。

Keywords: new psychoactive substance, designated

substance, law enforcement

Okada K^{*1}, Sato Y, Sugiyama D^{*2}, Sawa Y^{*3}: Establishment of the National Consortium for Regenerative Medicine and National Regenerative Medicine Database in Japan.

Clin Ther. 2018 40(7):1076-83.

With its aim to regain the function of organs that are damaged by illness or injury, regenerative medicine has become the global focus of research. To accelerate the development and establishment of sufficient safety measures in regenerative medicine in Japan, the Pharmaceuticals and Medical Devices Act and the Act on Safety of Regenerative Medicine were enacted in 2014. Advancements in regenerative medicine are anticipated to draw attention toward the development of a system that consolidates and uses valuable data from studies performed from premarketing to postmarketing stages. Data gathered from premarketing to postmarketing stages of clinical research would promote new development avenues that would lead to the establishment of appropriate evaluation methods for new regenerative medical products by data validation. Against this background, the Japanese Society for Regenerative Medicine has been working to establish a national consortium for promoting regenerative medicine and constructing a large-scale clinical data registry, called the National Regenerative Medicine Database. This article aims to introduce the current framework of regenerative medicine in Japan, with a particular focus on the activity for establishment of a national consortium for regenerative medicine and the National Regenerative Medicine Database.

Keywords: regenerative medicine, data validation, clinical data registry

*¹ Department of Orthopaedics, Osaka University Graduate School of Medicine

*² Department of Research and Development of Next Generation Medicine, Faculty of Medical Sciences, Kyushu University

*³ Department of Cardiovascular Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine

佐藤陽治: OPINION 再生医療等臨床データシステム NRMD.

再生医療 2018; 17(4), 377.

我が国における薬機法下で承認された再生医療等製品が投与された患者情報のデータベース (NRMD/PMS) と再生医療等安全性確保法下の臨床研究で再生医療が行われた患者情報のデータベース (NRMD/CR) について紹介した.

Keywords: 再生医療等製品, 再生医療等, 患者登録システム

澤田留美, 佐藤陽治: 再生医療等製品に関する品質・安全性評価の規制動向.

PHARM STAGE 2018; 18: 26-31.

我が国における再生医療の実用化を促進する新しい制度的枠組みと米国における再生医療や細胞治療に用いられる細胞加工製品に関する新しい制度, さらに再生医療等製品 (細胞加工製品) の品質・非臨床安全性の評価に関する最新の情報や日本再生医療学会の取り組みについて紹介した.

Keywords: 再生医療等製品, 薬機法 (改正薬事法), RMAT指定制度

嶽北和宏*, 安田智: 学会印象記「第3回DIA再生医療製品・遺伝子治療用製品シンポジウム」

再生医療 2019;18:56-57.

第3回DIA再生医療製品・遺伝子治療用製品シンポジウムでの再生医療等製品の開発や規制に関する最近のトピックスの概説を行った.

Keywords: 再生医療等製品, 規制, 開発

* 大阪大学大学院医学系研究科

Yamaguchi T^{*1,2}, Uchida E: Oncolytic virus: Regulatory aspects from quality control to clinical studies.

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

Oncolytic viruses, 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 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, cancer

therapy

^{*1} 日本薬科大学

^{*2} 金沢工業大学加齢医工学先端技術研究所

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3回: 既存情報の有効活用.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2018;4:207-214.

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「既存情報の有効活用」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

^{*1} 日本製薬工業協会

^{*2} MSD株式会社

^{*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} 田辺三菱株式会社

^{*6} 株式会社ジーンデザイン

^{*7} アンジェス株式会社

^{*8} 第一三共株式会社

^{*9} 中外製薬株式会社

^{*10} 大阪大学大学院薬学研究科

内田恵理子: 遺伝子治療関連規制の動向.

医学のあゆみ 2018;265:471-7.

遺伝子治療はこの数年, 欧米で認可が相次いでおり, ゲノム編集技術を用いた次世代遺伝子治療の臨床開発も海外では急速に進みつつある. 日本にはまだ承認された遺伝子治療用製品はなく, ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療もまだ基礎研究段階である. しかし, 日本でも遺伝子治療の実用化を目指した臨床開発は増加しつつあり, 我が国でも遺伝子治療を推進する機運が高まっている. このような状況のもと, 安全性を確保しながら日本での遺伝子治療の臨床開発を促進し, 早期実用化を図る

ための規制基盤整備の一環として、遺伝子治療関連指針の改正が進んでいる。本稿では遺伝子治療に関連する規制の現状と動向について概説した。

Keywords : gene therapy, genome editing, guideline

内田恵理子：ミーティング速報 バイオロジクスフォーラム第15回学術集会。

レギュラトリーサイエンス学会誌 2018;8:137-8.

「先端バイオ医薬品開発をブレイクスルーするためのレギュラトリーサイエンス」をテーマに、2018年1月10日に開催されたバイオロジクスフォーラム第15回学術集会の報告として、午前バイオ医薬品分科会による「バイオシミラーとバイオベター」、午後は再生遺伝子治療分科会による「遺伝子改変T細胞療法：CAR-T療法とTCR-T療法」に関する議論の概要を報告した。

Keywords : biosimilar, CAR-T, gene therapy

吉田徳幸，井上貴雄：核酸医薬品の規制整備の現状。最新医学 2018;73:823-830.

近年、核酸医薬品の開発が進展しており、今後も実用化がさらに進むと考えられる。一方で、開発の指針となるガイドラインは国内外で存在しておらず、規制当局が個別に対応しているのが現状である。この背景から、品質・安全性評価法の確立、規制要件の明確化など、開発環境を整備するレギュラトリーサイエンス研究の重要性が指摘されている。以上を踏まえ、本稿では核酸医薬品の規制整備に関連する国内外の動向を整理した。

Keywords : 核酸医薬品, 規制, レギュラトリーサイエンス

大岡伸通，内藤幹彦：蛋白質分解医薬品の開発動向。医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2018;49:513-524.

標的タンパク質の分解を特異的に誘導する低分子医薬を創製する基盤技術が近年開発され注目を集めている。蛋白質分解医薬品は、従来の低分子医薬や抗体医薬では標的にすることが困難であった蛋白質をターゲットにできることから新たな創薬モダリティとして製薬業界から大いに期待されている。本稿ではこれら蛋白質分解医薬品の開発動向について概説した。

Keywords : ユビキチン, プロテアソーム, PROTAC

宮田直樹^{*1}，田辺光男^{*2}，川崎ナナ^{*3}，内田恵理子：薬の名前 続 ステムを知れば薬がわかる 第4回。Pharm Tech Japan 2018;34:205-11.

セリン/トレオニンキナーゼを阻害する医薬品を定義するステム「-sertib」, 「-rafenib」, 「-ciclib」, 「-sudil」,

「-mapimod」及び関連するステムとしてセリン/トレオニンキナーゼであるmTORを阻害する「-rolimus」, PI3キナーゼ阻害薬を定義する「-lisib」とこれらステムを用いた医薬品の国際一般名 (INN) を紹介した。

Keywords : INN, stem, kinase inhibitor

^{*1} 名古屋市立大学創薬基盤科学研究所

^{*2} 北里大学薬学部

^{*3} 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

宮田直樹^{*1}，田辺光男^{*2}，川崎ナナ^{*3}，内田恵理子：薬の名前 続：ステムを知れば薬がわかる 第5回。Pharm Tech Japan 2018;34:183-8.

分子標的薬を含む抗悪性腫瘍薬を定義するステムとして、ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬を定義する「-inostat」, スムーズド受容体拮抗薬を定義する「-degib」, ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ阻害薬を定義する「-parib」, プロテアソーム阻害薬を定義する「-zomib」, 天然物エクティナジジンの誘導体を定義する「-ectedin」, がんのホルモン療法薬として使われる抗アンドロゲン薬を定義する「-terone」や非ステロイド系抗アンドロゲン薬を定義する「-lutamide」と、これらステムを用いた医薬品のINNなどを紹介した。

Keywords : INN, stem, 抗悪性腫瘍薬

^{*1} 名古屋市立大学創薬基盤科学研究所

^{*2} 北里大学薬学部

^{*3} 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

大岡伸通：プロテインノックダウン法による新しい創薬技術の開発に関する研究。

薬学雑誌 2018;138:1135-1143.

プロテインノックダウン法は、生体内に備わっているユビキチン-プロテアソーム系を利用して標的タンパク質を特異的に分解する低分子化合物を開発する創薬技術であり、*in vivo*でも治療効果を示す化合物を開発できることから近年大きな注目を集めている。また、これまでに標的にできなかったタンパク質に対しても分解誘導剤を開発できることから、新たな創薬モダリティとして期待されている。本稿では、筆者らが開発したSNIPERを中心に、プロテインノックダウン法について概説した。

Keywords : ユビキチン, プロテアソーム, SNIPER

川崎ナナ^{*1}，内田恵理子，田辺光男^{*2}，宮田直樹^{*3}：薬の名前 続：ステムを知れば薬がわかる 第6回。Pharm Tech Japan 2018;34, 2797-2804.

多機能性融合タンパク質を定義する新しいステム「-

fusp], 受容体を定義するステムで収載品目の多くが融合タンパク質である「-cept」, 及び補足として, 融合タンパク質に用いられる接頭辞「ef-」および「alb-」と, これらのステムを用いた医薬品のINNを紹介した.

Keywords: INN, stem, 融合タンパク質

*¹ 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

*² 北里大学薬学部

*³ 名古屋市立大学創薬基盤科学研究所

井上貴雄: 核酸医薬品の開発動向.

ファルマシア 2018;54:943-947.

アンチセンス, siRNAに代表される核酸医薬品は, これまで治療が難しかった難治性疾患/遺伝性疾患に対する新しいモダリティとして注目を集めている. 現在, 製薬業界では創薬ターゲットの枯渇が大きな問題となっているが, 核酸医薬品は従来の低分子医薬品や抗体医薬品では標的にできなかった「RNA」をターゲットにできる点が大きな特色である. 本稿では, 脚光を浴びる核酸医薬品の基本的性質, 作用機序, 開発動向を概説すると共に, 品質・安全性評価の観点から核酸医薬品に特有の考慮事項を紹介した.

Keywords: 核酸医薬品, アンチセンス, レギュラトリーサイエンス

石原比呂之, 井上貴雄: 核酸医薬の実用化を加速するデリバリー戦略とレギュラトリーサイエンスについて考える.

薬剤学 2018;78:289-290.

日本薬学会第33 年会ラウンドテーブルセッション「核酸医薬の実用化を加速するデリバリー戦略とレギュラトリーサイエンスについて考える」において議論された概要を報告した.

Keywords: 核酸医薬品, DDS, レギュラトリーサイエンス

* エーザイ株式会社

田辺光男^{*1}, 川崎ナナ^{*2}, 内田恵理子, 宮田直樹^{*3}: 薬の名前 続: ステムを知れば薬がわかる 第7回.

Pharm Tech Japan 2018;34:153-62.

2013年に上梓した「医薬品の名前 ステムを知ればクスリがわかる」以降に日本で承認された医薬品のうち, 中枢神経系作用薬, 循環器官用薬などについて, ステムとその定義および医薬品のINNを紹介した.

Keywords: INN, stem, 中枢神経系作用薬

*¹ 北里大学薬学部

*² 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

*³ 名古屋市立大学創薬基盤科学研究所

井上貴雄: RNAを標的とする核酸医薬品の開発動向. 医学のあゆみ, 2018;267:591-597.

アンチセンス, siRNAに代表される核酸医薬品は, これまで治療が難しかった難治性疾患/遺伝性疾患に対する新しいモダリティ (治療手段) として注目を集めている. 現在, 製薬業界では創薬ターゲットの枯渇が大きな問題となっているが, 核酸医薬品はタンパク質を標的とする従来の低分子医薬品や抗体医薬品とは異なり, 「RNA」をターゲットにできる点が大きな特色である. 2018年8月までに上市された「RNAを標的とする核酸医薬品」はアンチセンス5品目 (Vitravene[®], Kynamro[®], Exondys51[®], Spinraza[®], Inotersen[®]), siRNA 1品目 (Onpattro[®]) の6品目であり, 臨床試験後期の段階にある候補品も数多く存在する. 先行して開発が進む核酸医薬品の標的はpre-mRNAあるいはmRNA であるが, miRNAやlncRNA等の非コードRNA (ncRNA) も核酸医薬品の対象であり, 今後のncRNA研究の進展と共に創薬標的が大きく拡大していくと期待される. 本稿では, 今まさに花開こうとしている核酸医薬品について, 基本的性質, 作用機序, 開発動向を紹介した.

Keywords: 核酸医薬品, RNA, アンチセンス

大岡伸通, 内藤幹彦: 標的タンパク質を分解する新たな低分子薬の開発技術.

実験医学, 2018;36:3125-3132.

細胞内の狙った蛋白質を特異的に分解する低分子薬を開発する創薬技術が近年開発され注目されている. これらの薬剤は標的タンパク質に結合する低分子 (標的リガンド) とE3リガーゼリガンドをリンカーで繋いだキメラ化合物であり, 標的タンパク質とE3リガーゼを細胞内で近接させ, 標的タンパク質の強制的なユビキチン化とプロテアソームによる分解を誘導する. 本稿ではこれら低分子薬の開発動向について概説した.

Keywords: ユビキチン, プロテアソーム, SNIPER

川崎ナナ^{*1}, 内田恵理子, 田辺光男^{*2}, 宮田直樹^{*3}: 薬の名前 続: ステムを知れば薬がわかる 第8回.

Pharm Tech Japan 2018;34:109-17.

ペプチド及び糖ペプチドを定義するステム「-tide」及びこれから派生した「-glutide」, 「-lintide」, 「-motide」, 「-ritide」, 「-fibatide」, 「-melanotide」, 「-gaptide」, 「-virtide」, 「-reotide」, 「-pultide」と, これらステムを

用いた医薬品のINNを紹介した。

Keywords: INN, stem, ペプチド医薬品

*¹ 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

*² 北里大学薬学部

*³ 名古屋市立大学創薬基盤科学研究所

柴田識人, 内藤幹彦: 標的蛋白質分解を誘導するハイブリッド化合物SNIPERsとPROTACs.

医学のあゆみ 2018;267:1069-1075.

標的蛋白質の分解を誘導するケミカルプロテインノックダウン技術が、有望な創薬様式として最近注目を集めている。この技術は化合物によって標的蛋白質とE3ユビキチンリガーゼを近接させ、ユビキチン-プロテアソーム系を利用して標的蛋白質を分解させるものである。この技術を基にして開発されたSNIPERsやPROTACsと命名された化合物は、標的蛋白質とE3ユビキチンリガーゼのリガンドをハイブリッドさせた構造を持っており、原理的には全ての細胞内蛋白質を標的として分解を誘導できる汎用性を有している。ここ数年、強力な分解誘導活性を持つ薬剤の開発やマウス個体レベルでの効果の実証、さらには従来の阻害剤とは異なるSNIPERsやPROTACsの特徴などが次々と報告され、ケミカルプロテインノックダウン技術の基礎研究が大きく進展した。またこの技術を基にして臨床開発を目指した研究が国内外で急速に進んでいる。そこでSNIPERsやPROTACsについて、その作用機序、特徴、将来の展望について概説した。

Keywords: ケミカルプロテインノックダウン技術, SNIPERs, PROTACs

宮田直樹^{*1}, 田辺光男^{*2}, 内田恵理子, 川崎ナナ^{*3}: 薬の名前 続: ステムを知られば薬がわかる 第9回.

Pharm Tech Japan 2019;35:151-9.

血液関連疾患治療薬（血液がん治療薬を除く）について、最近定義されたステム「-xaban」, 「-nepar」, 「-trombopag」, 「-ixafor」および最近承認された医薬品名とそのステムを紹介した。

Keywords: INN, stem, 血液関連疾患治療薬

*¹ 名古屋市立大学創薬基盤科学研究所

*² 北里大学薬学部

*³ 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

井上貴雄: 核酸医薬—オリゴ核酸による多彩な生体制御—（なぜ、いま核酸医薬なのか—一次なる創薬モダリティの本命—企画: 井上貴雄）

実験医学 2019;150:2-7.

低分子医薬や抗体医薬による創薬シーズの枯渇が危惧されるなか、オリゴ核酸を基本骨格とする「核酸医薬」が新しいモダリティとして注目を集めている。本特集では、概論において核酸医薬の全体像を概説したのち、代表的な核酸医薬であるアンチセンス、siRNA、アプタマー、CpGオリゴの開発状況を紹介する。さらに、核酸医薬開発と密接に関連する基盤技術として、DDS（体内動態）、RNAデータベース、RNA検索技術を取り上げる。本企画により核酸医薬の包括的な理解が進み、関連する研究領域との有機的な相互作用が生まれることを期待したい。

Keywords: 核酸医薬, アンチセンス, siRNA

井上貴雄: アンチセンス医薬開発の潮流（連載企画 アンチセンス医薬開発の最前線, 企画: 井上貴雄）

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2019;50:12-22.

アンチセンス医薬開発の進展を踏まえ、「医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス」誌では、2019年の幕開けを飾る新連載として、「シリーズ: アンチセンス医薬開発の最前線」が企画された。第1弾となる本稿では、アンチセンス医薬品の作用機序と世界的な開発動向を概説すると共に、アンチセンス医薬品の今後の課題ならび展望について、アンチセンスと競合/共存しうる他のモダリティにも触れながら考察した。

Keywords: 核酸医薬品, アンチセンス, RNA

築茂由則, 鈴木孝昌, 内藤幹彦: 体内診断薬の現状と開発動向

レギュラトリーサイエンス学会誌 2019;9:5-15.

体内診断薬は、疾病の診断または診断補助の目的で血管や消化管、気管、皮下など人体に直接投与する医薬品である。体内診断薬の範疇は胃部エックス線検査などで使用する造影剤やPET検査で使用する放射性医薬品、さらには蛍光特性を利用し腫瘍を可視化する術中迅速診断薬のような最先端のものまで多岐にわたる。本稿では、体内診断薬について概説し、最近の開発動向や課題についても取り上げた。

Keywords: *in vivo* diagnostics, radiopharmaceutical, contrast media

内田恵理子, 川崎ナナ^{*1}, 田辺光男^{*2}, 宮田直樹^{*3}: 薬の名前 続: ステムを知られば薬がわかる 第10回.

Pharm Tech Japan 2019;35:153-160.

核酸医薬品のステムとして、アンチセンスオリゴ核酸を定義するステム「-rsen」、siRNAを定義するステム

「-siran」, アプタマーを定義するステム「-apt-」, および CpGオリゴ核酸に用いられているステム「-tolimod」と、これらステムを用いた医薬品のINNを紹介した。

Keywords: INN, stem, 核酸医薬品

*¹ 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

*² 北里大学薬学部

*³ 名古屋市立大学創薬基盤科学研究所

吉田徳幸, 井上貴雄: 核酸医薬の規制整備の現状と品質・安全性評価の考え方.

医学ジャーナル 2019;55:119-124.

近年、難治性疾患や遺伝性疾患に対する新しいモダリティ (治療手段) として核酸医薬が注目を集めている。核酸医薬の臨床開発はアンチセンスやsiRNAを中心に大きく進展しているが、一方で、核酸医薬の品質・安全性評価については、規制当局が開発品目に応じて個別に対応しているのが現状であり、核酸医薬に特化した国際的なガイドラインは存在しない。この背景から、核酸医薬の規制整備に向けた議論が活発化しており、核酸医薬の特徴を踏まえた考慮事項が整理されつつある。本稿では、規制の観点から重要と考えられる核酸医薬に特有の性質を概説した上で、規制整備の現状ならびに品質・安全性評価の考え方を紹介した。

Keywords: 核酸医薬品, ガイドライン, 規制整備

宮田直樹^{*1}, 田辺光男^{*2}, 内田恵理子, 川崎ナナ^{*3}: 薬の名前 続: ステムを知れば薬がわかる 第11回. *Pharm Tech Japan* 2019;35:193-8.

抗結核薬を含む抗菌薬について、最近INNで定義されたステム「-zolid」, 「-vancin」, および最近承認されたfidaxomicinとそのステム「-micin」, さらに米国の United States Adopted Names (USAN) 評議会が定義したステム「-manid」および「-quiline」とこれらステムを用いた医薬品を紹介した。

Keywords: INN, stem, 抗菌薬

*¹ 名古屋市立大学創薬基盤科学研究所

*² 北里大学薬学部

*³ 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

井上貴雄, 佐々木澄美, 吉田徳幸: 核酸医薬開発の現状と今後の展望.

Drug Delivery System, 2019;34:10-22.

アンチセンスやsiRNAに代表される核酸医薬品は、これまで治療が難しかった遺伝性疾患や難治性疾患に対する新しいモダリティ (治療手段) として注目を集めてい

る。従来の核酸医薬開発では生体内における安定性や有効性に課題があったが、修飾核酸技術やDDS技術が進展したことで状況は一変しており、局所投与のみならず、全身投与でも高い効果を発揮する候補品が次々と開発されている。本稿では、核酸医薬品の分類、性質、構造、作用機序等の基礎知識を解説し、既承認核酸医薬品を例に挙げながら、その開発状況や優位性について議論した。

Keywords: 核酸医薬品, アンチセンス, siRNA

Shibata N, Ohoka N, Hattori H, Naito M: Development of a potent protein degrader against oncogenic BCR-ABL protein.

Chemical and Pharmaceutical Bulletin 2019;67:165-172.

Chromosomal translocation occurs in some cancer cells, resulting in the expression of aberrant oncogenic fusion proteins that include BCR-ABL in chronic myelogenous leukemia (CML). Inhibitors of ABL tyrosine kinase, such as imatinib and dasatinib, exhibit remarkable therapeutic effects, although emergence of drug resistance hampers the therapy during long-term treatment. An alternative approach to treat CML is to downregulate expression of the BCR-ABL protein. Recently, we have devised a protein knockdown system by hybrid molecules named Specific and Nongenetic inhibitor of apoptosis protein [IAP]-dependent Protein Erasers (SNIPER). This system is designed to induce IAP-mediated ubiquitylation and proteasomal degradation of target proteins. In this review, we describe the development of SNIPER against BCR-ABL, and discuss the features and prospect for treatment of CML.

Keywords: BCR-ABL, CML, SNIPERs

Naito M, Ohoka N, Shibata N. SNIPERs—Hijacking IAP activity to induce protein degradation. *Drug Discovery*

Today: Technology 2019 印刷中

The induction of protein degradation by chimeric small molecules represented by proteolysis-targeting chimeras (PROTACs) is an emerging approach for novel drug development. We have developed a series of chimeric molecules termed specific and non-genetic inhibitor of apoptosis protein (IAP)-dependent protein erasers (SNIPERs) that recruit IAP ubiquitin ligases to effect targeted degradation. Unlike the chimeric

molecules that recruit von Hippel-Lindau and cereblon ubiquitin ligases, SNIPERs induce simultaneous degradation of IAPs such as cIAP1 and XIAP along with the target proteins. Because cancer cells often overexpress IAPs—a mechanism involved in the resistance to cancer therapy—SNIPERs could be used to kill cancer cells efficiently.

Keywords : protein degradation, SNIPER, PROTAC

植松美幸, 中岡竜介, 加藤玲子, 野村祐介, 戸井田瞳, 福井千恵, 薮島由二: カラーコンタクトレンズの規格適合性試験.

日本コンタクトレンズ学会誌, 60:17-24, 2018年3月.

近年, カラーコンタクトレンズ(カラーCL)による深刻な有害事象の発生原因を調査する研究の一環として, 国内に流通する18種類のカラーCLを対象とした規格適合性試験を行った. 企業が定めた標準作業手順書に準拠した試験(企業SOP法)では, 対象の全製品が規格に適合した. 一方, 企業SOP法と同一の条件下に別途実施した試験では, 2製品が直径または中心厚に異常値を呈した. 両製品を対象とした追加試験を行った結果, 中心厚に逸脱が認められた製品はロット回収に至った. 企業SOP法と比較して, 膨潤条件や測定装置が異なる試験においては, 規格値を逸脱するケースが散見された. 第三者が行う試験では, 企業から標準作業手順書を入手することが困難であり, 企業SOP法を再現できない場合が多い. これらの観点から, 第三者が実施する規格適合性試験の結果については, 試験機関間の差を十分に考慮した上で, 慎重に取り扱う必要がある.

Keywords : カラーコンタクトレンズ, 承認基準, 品質評価, 規格適合性試験

小林憲弘: LC/MS/MSを用いた水道水中農薬の一斉分析法の開発

和光純薬時報, 2018;86:5-9.

水道水中農薬のLC/MS/MS一斉分析法について解説した. また, その分析精度について評価し, 水質検査に十分な精度が得られる方法であるかどうかを検討した.

Keywords : 農薬, 水道水, LC/MS/MS

Sugaya N*, Takahashi M*, Sakurai K*, Tanaka N*, Okubo I*, Kawakami T: Mass spectrometric analysis of synthetic organic pigments

J AOAC Int, 2018;101:1328-40.

Though synthetic organic colorants are used in various applications nowadays, there is the concern that impurities by-produced during the manufacturing

and degradation products in some of these colorants are persistent organic pollutants and carcinogens. Thus, it is important to identify the synthetic organic colorants in various products, such as commercial paints, ink, cosmetics, food, textile, and plastics. Dyes, which are soluble in water and other solvents, could be analyzed by chromatographic methods. In contrast, it is difficult to analyze synthetic organic pigments by these methods because of their insolubility. This review is an overview of mass spectrometric analysis of synthetic organic pigments by various ionization methods. We highlight a recent study of textile samples by atmospheric pressure solid analysis probe MS. Furthermore, the mass spectral features of synthetic organic pigments and their separation from other components such as paint media and plasticizers are discussed.

Keywords: mass spectrometry, organic pigment, textile

* Yokohama City Institute of Public Health

河上強志: ポリ塩化ビニル(PVC)製手袋による接触皮膚炎の原因物質

Monthly Book Derma, 2018;277:20-5.

PVC製手袋によるアレルギー性接触皮膚炎の原因物質についてのべ, そのうちの亜リン酸エステル類について毒性試験や実態調査等について概説した.

Keywords : ポリ塩化ビニル(PVC)手袋, 接触皮膚炎, 亜リン酸エステル類

穂山浩, 佐藤恭子: 第9版食品添加物公定書の改正点の概要.

FFIジャーナル 2018;223:133-139

食品添加物公定書(公定書)は, 食品衛生法第21条の規定に基づき, 厚生労働大臣及び内閣総理大臣により作成され, 食品添加物の規格や基準が収載されている. 昭和35年に第1版が作成されて以来, 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正されている. 第9版改正については平成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版食品添加物公定書(第9版公定書)改正案を平成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(添加物部会)で報告した. さらに, 平成27年12月25日の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が再度報告され

た。その後、食品安全委員会による食品健康影響評価等(平成28年6月14日付け府食第385号及び第386号)を受け、平成28年8月30日の添加物部会で審議、了承され、同年12月1日から30日までの期間で意見募集(パブリックコメント募集)が行われた。それらの意見募集による改正案の修正を平成29年4月27日の添加物部会で審議され、平成29年6月26日の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会で決議され、平成29年11月30日に食品、添加物等の規格基準が改正され、平成30年2月1日にWEB上で第9版公定書が公開された。

Keywords: 食品添加物, 食品添加物公定書, 規格基準

穂山浩: 国立医薬品食品衛生研究所 ~新川崎庁舎の紹介も含む~。

食品衛生学雑誌 2018;59:J155-J157

国立医薬品食品衛生研究所(国立衛研)の移転計画は、昭和63(1988)年の多極分散型国土形成促進法に基づく国の行政機関等の移転に関わる閣議決定により、前身の国立衛生試験所が移転対象機関になり始まった。この閣議決定を受け、平成元(1989)年に研究所は府中市に移転することになった。その後、府中移転は計画の続行が困難になり、川崎市より川崎市殿町地区(キングスカイフロント)へ誘致された。殿町地区は京浜臨海部ライフイノベーション国際戦略総合特区の中心拠点であり、ライフサイエンス分野の研究開発拠点として発展を図っている地域であることから、国立衛研の試験研究の展開には最適であると判断され、平成24(2012)年に移転地を殿町地区に変更された。平成29(2017)年10月1日(完全移転は平成30(2018)年1月31日)で、川崎市殿町キングスカイフロント新庁舎へ移転した。

Keywords: 国立医薬品食品衛生研究所, 新川崎庁舎, 移転

阿部裕: 乳幼児用玩具および食品用器具・容器包装に含まれる化学物質の実態調査に関する研究。

日本食品衛生学雑誌 2018;59:J-121-J-123.

乳幼児は無意識のうちに指や玩具などを口に入れ、舐めたり、噛んだりすることがある。そのため、唾液を介して玩具に含まれる化学物質を摂取する可能性がある。また、食品用器具・容器包装では、製品に使用された化学物質が調理や保存の際に食品へ移行し、それを食することで様々な化学物質を摂取する可能性がある。したがって、乳幼児用玩具および食品用器具・容器包装の安全性を確保するためには、製品に含まれる化学物質の残存量や食品等に移行する量の実態を把握することが重要である。そこで、これまで我々が行った実態調査研究のうち、「ポリ塩化ビニル製玩具中の可塑剤」、「ポリウレ

タン、ポリアミドおよび布製玩具中の芳香族第一級アミン類」、「スチレン系樹脂製品中のスチレン、アクリロニトリルなど」及び「PA製器具中の環状オリゴマー類」に関する論文をまとめ、国内に流通する市販製品に含まれるこれらの化学物質の残存量や溶出量の実態について解説した。

Keywords: 乳幼児用玩具, 食品用器具・容器包装, 実態調査

朝倉宏, 佐々木貴正, 渡辺麻衣子, 中川博之^{*1}, 上垣隆一^{*1}, 鈴木敏之^{*1}, 道野英司^{*2}, 岡崎隆之^{*2}, 五十嵐明夏^{*2}: UJNR有毒微生物専門部会第52回日米合同部会。

食品衛生研究 2018;68:7-29.

平成30年4月22日から同月27日までの間、日本側を開催国として、UJNR(天然資源の開発利用に関する日米会議)有毒微生物専門部会第52回日米合同部会定例会、科学者会議、並びにスタディツアーを開催した内容について解説した。

Keywords: 有毒微生物, 日米会議, 食中毒

^{*1} 国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構

^{*2} 厚生労働省医薬・生活衛生局食品監視安全課

朝倉宏: 細菌性食中毒。

健康教室 2018;69:25-28.

夏季を迎えるにあたり、健康被害を未然に防ぐための知見を広める目的で、主な細菌性食中毒の特徴や予防対策について概説した。

Keywords: 食中毒, カンピロバクター, 腸管出血性大腸菌

大城直雅, 登田美桜, 石川輝^{*1}, 鈴木穂高, 豊福肇^{*2}: 熱帯性魚類食中毒シガテラのリスク評価のための研究。

食品衛生研究 2018;68:15-37.

内閣府食品安全委員会の食品健康影響評価技術研究として実施した研究成果の概要について紹介した。

Keywords: シガトキシン, LOAEL

^{*1} 三重大学大学院生物資源学研究所

^{*2} 山口大学共同獣医学部

工藤由起子: 日本での腸炎ビブリオ食中毒の減少とその要因について。

医学と薬学 2018;75:775-781

腸炎ビブリオ(*Vibrio parahaemolyticus*)は、海水環

境に生息し、本菌に汚染された水産食品やそれらから二次汚染された食品を人が喫食することによって食中毒が発生する。1950年に大阪府でシラス干しを原因食品とした死者20名を伴った大規模食中毒が発生し、その原因究明の中で腸炎ビブリオが発見された¹⁾。その後、腸炎ビブリオ食中毒は次第に増え、1960年代には、日本での主要な食中毒の一つに位置付けられるようになった。このような背景から、日本では腸炎ビブリオの細菌学的性質、病原性、環境中での生態、食中毒防止対策など、幅広い研究が活発に行われている。1996年には、世界的な流行株の出現によって、アジアを中心に腸炎ビブリオの食中毒が増加し^{2～5)}、日本でも腸炎ビブリオ食中毒が増加した。しかし、1998年をピークとして腸炎ビブリオ食中毒が日本では激減している。長年にわたり継続的に発生していた細菌性食中毒が激減する事象は世界的にも報告がなく、その要因については食中毒防止対策が大きく関与していると考えられている。本稿では、日本での腸炎ビブリオ食中毒発生の変遷および食中毒防止対策の科学的検証を中心に概説する。

Keywords: 腸炎ビブリオ, 減少, 食中毒対策

渡辺麻衣子: マイコトキシン産生菌の分布と生態。

アグリバイオ 2018;28:13-17

本稿では、食品におけるカビの生育条件として重要な水分活性および温度について説明し、食品にカビが生育した場合のマイコトキシン汚染に関する考え方、およびマイコトキシン汚染を受けやすい条件について解説した。また、国内に分布する主なマイコトキシン産生菌として、*Aspergillus flavus*, *Aspergillus ochraceus*類および*Fusarium graminearum*種複合体を例にとり、国内で流通する食品で発育しやすいマイコトキシン産生菌の形態的特徴や分布について解説した。

Keywords: アフラトキシン, オクラトキシンA, デオキシニバレノール

大西貴弘: 魚介類と関連した寄生虫性食中毒についての最近の話題。

公衆衛生研究 2019;21:6-10

魚介類と関連した寄生虫性食中毒について最近の事例を紹介した

Keywords: *Kudoa*, 粘液胞子虫, 食中毒

矢野恒夫^{*1}, 長谷川功紀^{*2}, 蜂須賀暁子, 深瀬浩一^{*1}, 平林容子: アルファ線核医学治療のための薬剤開発の考察 (その1)。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2018; 49 (10): 676-684.

アルファ線核医学治療 (内用療法) のための薬剤開発が注目を集めているが新領域のため開発手法が確立していない。そこで、2017年7月にEMAが発出した放射性医薬品の非臨床評価ガイダンスの開発に関するコンセプトペーパーを紹介し、アルファ線核医学治療に用いる薬剤の安全性評価に関して考察した。

Keywords: 核医学, 放射性医薬品, 安全性評価

^{*1} 大阪大学

^{*2} 京都薬科大学

矢野恒夫^{*1}, 長谷川功紀^{*2}, 佐藤達彦^{*1}, 蜂須賀暁子, 深瀬浩一^{*1}, 平林容子: アルファ線核医学治療のための薬剤開発の考察 (その2)。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2019; 50 (3): 122-134.

核医学治療 (内用療法) において線量評価は、有効性においても安全性においても重要課題である。しかしながら、飛程が短く線エネルギー付与の大きいアルファ線内用療法核種の線量評価においては、既存の診断用ガンマ線の線量評価に用いられる手法の適応は困難と考えられることから、小スケールのマイクロドジメトリーの考え方を示し、考察した。

Keywords: 法医学, 放射性医薬品, 線量評価

^{*1} 大阪大学

^{*2} 京都薬科大学

畝山智香子: リスクアナリシスによる食品の安全確保。食品機械装置 2018; 55: 50-57

食品安全リスクアナリシスの概要について説明し、食品衛生法改正との関連で食品事業者に新たに求められていることについて解説した。

Keywords: 食品安全, リスクアナリシス

畝山智香子: 食品安全のために全ての関係者に必要な情報を。

畜産コンサルタント 2018; 54: 34-37

食品の安全確保のためのリスクアナリシスにおいて重要な役割を果たすリスクコミュニケーションについて解説した。

Keywords: 食品安全, 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ーリスクのものさしで考える。

即席食品 2019; 355: 2-11

食品の安全確保のためのリスクアナリシスについて解説した。リスクの大きさを客観的に評価する方法を知ってリスク管理の優先順位付けをすることが重要である。
Keywords: 食品安全, リスクアナリシス, リスクランキング

渡邊敬浩: 総論-サンプリングとは何か-.

ぶんせき 2019; 529: 19-20

サンプリングがどのような行為であるかについて, 統計学的な側面と現実的な側面との両面から, Codex委員会が発行するガイドライン等を引用して食品検査での実例を交えて解説した.

Keywords: サンプリング, Codex委員会, 食品検査

渡邊敬浩: 食品に残留する農薬管理における方法論の国際整合に関する研究の紹介.

食品衛生研究 2019; 69: 9-15

農薬は, 現在の食糧確保に欠くことのできない資材であり, 病害虫並びに雑草の防除を目的として, 主に作物を栽培する際に意図して使用される. その意図した使用の結果として残留する農薬管理の方法論の国際整合を進めるための研究について解説した.

Keywords: 残留農薬, リスク管理, 最大残留基準値

渡邊敬浩: 心配の優先度を考える.

国産食肉の安全・安心2018 2018; 6-16

リン酸の摂取による健康危害への懸念がある. しかし実際には, 平均的な日本人が日常的な食事を通じて, 健康危害につながるような量のリン酸を高頻度に摂取することは考えにくい. そのことについて, 正しい情報を選択して考えることの重要性和併せ, 実際を踏まえたデータの解析結果や有害元素摂取量と比較しながら解説した.

Keywords: リン酸, 摂取量推定, 有害元素

窪田邦宏, 田村克, 天沼宏: 海外で野菜の喫食に関連して最近発生した食中毒アウトブレイク事例.

食品衛生研究 2018; 68: 21-32

米国, カナダ及び欧州で野菜の喫食に関連して最近発生した食中毒アウトブレイク7事例を紹介し, 各事例の食中毒調査内容等について解説した.

Keywords: 野菜, 大腸菌, リステリア

畝山智香子: いわゆる「健康食品」について薬剤師が知っておくべきこと.

薬学雑誌 2018;138:1509-10

消費者の健康への関心が高まるにつれ, いわゆる「健

康食品」の種類, 販売量は増加している. また国の政策として健康寿命を延ばすためのセルフケア・セルフメディケーションが謳われ, 健康の維持・増進に関する相談, 助言を行う機能を持った健康サポート薬局の取組が勧められている. このような背景のなかで薬剤師は消費者に助言を求められる立場にある. しかし薬剤師教育の中で食品を取り扱うことはあまりないうえ, 制度の新設や改訂が行われていることもあり, 最新状況の把握は容易ではない. そこで薬剤師の日々の業務に役立つことを目的としてシンポジウムを企画した.

Keywords: 健康食品, 薬剤師

登田美桜, 畝山智香子: 海外のいわゆる「健康食品」に関する状況について.

薬学雑誌 2018;138:1531-36

健康の維持・増進を期待して摂取される様々な製品が「健康食品」と呼ばれて流通している. その市場規模が拡大している一方で, 製品の摂取による健康被害が報告され, 公衆衛生上の重大な問題となっている. 本稿では, 健康食品に関してより進んだ制度をもつEUと米国の法的枠組みや定義について概説するとともに, 健康食品に関連して報告された違反や健康被害の事例について概説した.

Keywords: 健康食品, 規制制度, 健康被害

Saito Y, Katori N, Ohtsu Y*: Current situation on biomarker validation in Japan.

Bioanalysis 2018;10:901-903.

Biomarkers are expected to be used as surrogate endpoints of drug efficacy and safety, and thus to accelerate drug development and promote proper use of drugs in medical practice. In order to understand the current status of biomarker assay validation in the industry, the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) research group started a questionnaire survey through the Japan Pharmaceutical Manufacturers Association in 2017. The questionnaire targeted biomarkers assessed in clinical trials from Jan. 2012 to Jul. 2017 and included the methods employed, their validation items, reference standards used, and establishment of standard operating procedures. To establish a draft guidance of biomarker assay validation in Japan, in addition to the above mentioned activities, another AMED research group was established in 2017. The targets of this experimental research group are small endogenous metabolites, peptides, and proteins, and the group is

investigating several important aspects of biomarker assay validation such as usage of surrogate matrices, relationship between accuracy/precision variation and changes in biomarker levels, and differences in blood collection sites. The application of microsampling to non-clinical animal studies is also included in the scope of this project.

Analytical validation is one of the two constitutes for biomarker qualification in the regulatory agency. In addition, multi-regional clinical trials have been common in the current drug development strategy. Therefore, early establishment of harmonized guidance on biomarker assay validation is expected to accelerate its usage as a drug development tool. Through our activities and international discussions, we will contribute to harmonization on recommendation of biomarker assay validation and study sample analysis. Keywords: biomarker, bioanalysis, perspectives

* Astellas Pharma Inc.

Hiratsuka M^{*1}, Hirasawa N^{*1}, Oshima Y^{*1}, Kodama S^{*1}, Miyata T^{*1}, Dan T^{*1}, Takatoku H^{*2}, Kuribayashi H^{*2}, Nakamura R, Saito Y: Points-to-consider documents: Scientific information on the evaluation of genetic polymorphisms during non-clinical studies and phase I clinical trials in the Japanese population. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2018;33:141-149.

Pharmacotherapy shows striking individual differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics, involving drug efficacy and adverse reactions. Recent genetic research has revealed that genetic polymorphisms are important intrinsic factors for these inter-individual differences. This pharmacogenomic information could help develop safer and more effective precision pharmacotherapies and thus, regulatory guidance/guidelines were developed in this area, especially in the EU and US. The Project for the Promotion of Progressive Medicine, Medical Devices, and Regenerative Medicine by the Ministry of Health, Labour and Welfare, performed by Tohoku University, reported scientific information on the evaluation of genetic polymorphisms, mainly on drug metabolizing enzymes and transporters, during non-clinical studies and phase I clinical trials in Japanese subjects/patients. We anticipate that this paper will be helpful in drug development for the regulatory

usage of pharmacogenomic information, most notably pharmacokinetics.

Keywords: pharmacogenomics, drug metabolism and disposition, points to consider

^{*1} Tohoku University

^{*2} Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

Imatoh T, Sai K, Saito Y: Pharmacogenomic information in the Warning section of drug labels: A comparison between labels in the United States and those in five other countries/regions.

J Clin. Pharm. Ther. 2018;43:493-499.

Clinically validated pharmacogenomic information useful for patient selection and/or dose adjustment is included in drug labels. However, the label information may differ among countries. This commentary summarizes the pharmacogenomic information on drug labels in different countries. We selected six drugs, namely, clopidogrel, atomoxetine, irinotecan, mercaptopurine, abacavir and carbamazepine and compared the pharmacogenomic information in the "Warning" section of these drug labels in the United States and 5 other countries/regions. The pharmacogenomic information in drug labels is not well harmonized across countries/regions, possibly due to differences in population characteristics such as relevant allele frequencies, variable genetic test availability and differences in insurance coverage. Further and periodical investigations of this issue would be useful.

Keywords: pharmacogenomics, drug label, countries/region

熊谷雄治^{*1}, 麻生雅子^{*1}, 小田切圭一^{*2}, 齋藤嘉朗, 富安里江^{*3}, 蓮沼智子^{*1}, 廣瀬誠^{*3}: ヒト初回投与試験 (FIH試験) を含む早期臨床試験のチェックリスト. *臨床薬理* 2018;49:183-194.

我が国においても臨床研究法が制定され、臨床研究の手法が明確化されたこと、臨床研究中核病院を主体としたトランスレーショナル・リサーチの機運の高まりから、アカデミアを主体とした新しい治療法の開発が今後増加するものと考えられる。しかし、これまでヒトへ初めて投与を行う試験 (FIH 試験) のほとんどは企業主体の新薬治験として行われており、FIH 試験の企画・実行を行った経験のあるアカデミアは数少ないのが現状である。これまで、我が国ではFIH 試験は安全に施行

されてきたが、一方で英国におけるTGN1412事件、フランスで生じたレンヌ事件はFIH 試験が内在する危険性を知らしめるものであった。FIH 試験の立案・実施にあたっては非臨床試験データの解釈、ヒトにおける安全性の確保、科学的な試験計画作成能力が求められ、この専門家として臨床薬理学者の参加は必須のものである。また、試験計画を審査する委員会においても必要な情報を適切に解釈したうえで審査する専門家の参加が望まれるが、その人材は充足しているとはいいがたい現状にある。これらの状況を鑑み、日本臨床薬理学会ではFIH 試験に関するチェックリストを作成し、関係への便に供することとした。

本チェックリストは内外のガイダンス等をもとに、主にFIH 試験の審査時に留意すべき項目をまとめ、それぞれに解説を加えたものである。FIH 試験のみでなく、ヒトから得られた情報が少ない早期の臨床試験においても使用が可能であるし、審査時に限らず、計画立案の際のチェックリストとしても使用可能である。なお、詳細については、「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス（薬食審査発0402第1号、平成24年4月2日）及びそのQ&A（事務連絡、平成24年4月2日）や米国・欧州の最新ガイドラインを参照されたい。

Keywords: first in human study, check-list, early clinical trial

*¹ Kitasato University

*² Hamamatsu Medical University

*³ Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

Sharma A^{*1}, Saito Y, Hung SI^{*2}, Naisbitt D^{*3}, Uetrecht J^{*4}, Bussiere J^{*1}: The skin as a metabolic and immune-competent organ: implications for drug-induced skin rash.

J Immunotoxicol, 2018;10.1080/1547691X.

Current advances in the study of cutaneous adverse drug reactions can be attributed to the recent understanding that the skin is both a metabolically and immunologically competent organ. The ability of the skin to serve as a protective barrier with limited drug biotransformation ability, yet highly active immune function, has provided insights into its biological capability. While the immune response of the skin to drugs is vastly different from that of the liver due to evolutionary conditioning, it frequently occurs in response to various drug classes and manifests as a spectrum of hypersensitivity reactions. The skin

is a common site of adverse and idiosyncratic drug reactions; drug-specific T-cells, as well as involvement of an innate immune response, appear to be key mechanistic drivers in such scenarios. Association of other factors such as human leukocyte antigen (HLA) polymorphisms may play a significant role for particular drugs. This review aims to integrate emerging findings into proposed mechanisms of drug metabolism and immunity in the skin that are likely responsible for rashes and other local allergic responses. These unique biological aspects of the skin, and their translation into implications for drug development and the use of animal models, will be discussed.

Keywords: drug-induced skin rash, immune system, metabolism

*¹ Amgen Research, USA

*² National Yang-Ming University, Taiwan

*³ University of Liverpool, UK

*⁴ University of Toronto, Canada

齋藤嘉朗：健康食品に関する現状と医薬品との相互作用、有害事象事例。

薬学雑誌 2018;138:1511-1516.

Although many people (and patients) in Japan currently consume health foods such as supplements, few have proper knowledge of their usefulness and safety. In December 2015, the Food Safety Commission of Japan issued a report and 19 messages mainly on the safety of health foods to disseminate appropriate knowledge to consumers. The report divided health food risks into three categories: 1) risks as food (e.g., increased lung cancer risk in smokers consuming excess β -carotenoid); 2) risks as health foods (e.g., short consumption history, drug contamination, poor quality of active ingredients, and interactions with drugs); and 3) risks due to a lack of adequate scientific information on health foods. The risk of insulin autoimmune syndrome caused by α -lipoic acid is relatively high among Japanese individuals because its onset is associated with HLA-DRB1*04:06, an HLA allele occurring frequently in East Asian populations. As for health food-drug interactions, an important pharmacokinetic interaction between drugs and St. John's Wort was described from several viewpoints: different effects on drugs within the

same class (depending on the metabolic pathway); interindividual differences in its effects; importance of considering active metabolite involvement; and time course of interaction. An example of an interaction affecting drug efficacy was also introduced. Because the Japanese government now promotes a health-supportive pharmacy program in which pharmacies have a role in supporting the health of local patients/consumers, pharmacists are expected to acquire more scientific information on health foods, evaluate their evidence levels, and provide that information in plain language to patients/consumers.

Keywords: health foods, drug interaction, adverse reactions

Ohtsu Y^{*1}, Matsumaru T^{*2}, Katashima M^{*1}, Kakehi M^{*3}, Kakuo H^{*4}, Suzuki T, Mabuchi M^{*5}, Nakamura R, Nakamura T^{*6}, Katori N, Tanaka S^{*7}, Saito Y: Biomarker assay validation for clinical trials: a questionnaire survey to pharmaceutical companies in Japan.

Bioanalysis 2019;11:55-60.

To investigate the current situation in the pharmaceutical companies, the biomarker working group (WG) in the bioanalytical assay validation study group, which was subsidized by the Japan Agency for Medical Research and Development, decided to conduct a questionnaire survey in Japan. The present survey revealed that biomarker assays during clinical trials have become common in drug development and approximately 30% of the assays are for regulatory decision-making. The majority of biomarker assays consist of three types as follows:

- Chromatographic assays to be developed de novo;
- Ligand-binding assays to be developed de novo;
- Ligand-binding assays using commercial kits.

In the future, it will be necessary to discuss other methodologies and newly developed technologies. When the respondents designate acceptance criteria, they consult PK assay guidelines and not biomarker assay white papers. The US FDA guidance 2018, issued after the present survey, provided only limited recommendations on biomarker assays. It is important to have points to consider or regulatory documents, which the Japanese bioanalysis community can embrace. While we found that parallelism was not tested very often in Japan, parallelism was conducted

in most (60–67%) of the ligand-binding assays in North American and European CROs. We should discuss the necessity of parallelism in future. We hope that this survey will facilitate discussion on biomarker assay validation, and therefore promote the usage of biomarkers in drug development.

Keywords: biomarker, questionnaire survey, assay validation

^{*1} Astellas Pharma Inc.

^{*2} Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd

^{*3} Takeda Pharmaceutical Company Ltd

^{*4} Taiho Pharmaceutical Co., Ltd

^{*5} Mitsubishi Tanabe Pharma Co.

^{*6} Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd

^{*7} Aska Pharmaceutical Co., Ltd

Suarez-Kurtz G^{*1}, Aklillu E^{*2}, Saito Y, Somogyi AA^{*3}: Conference report: pharmacogenomics in special populations at WCP2018.

Br J Clin Pharmacol 2019;85:467-475.

The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018), coordinated by IUPHAR and hosted by the Japanese Pharmacological Society and the Japanese Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics, was held in July 2018 at the Kyoto International Conference Center, in Kyoto, Japan. Having as its main theme 'Pharmacology for the Future: Science, Drug Development and Therapeutics', WCP2018 was attended by over 4500 delegates, representing 78 countries. The present report is an overview of a symposium at WCP2018, entitled Pharmacogenomics in Special Populations, organized by IUPHAR's Pharmacogenetics/Genomics (PGx) section. The PGx section congregates distinguished scientists from different continents, covering expertise from basic research, to clinical implementation and ethical aspects of PGx, and one of its major activities is the coordination of symposia and workshops to foster exchange of PGx knowledge (<https://iuphar.org/sections-subcoms/pharmacogenetics-genomics/>). The symposium attracted a large audience to listen to presentations covering various areas of research and clinical adoption of PGx in Oceania, Africa, Latin America and Asia.

Keywords: pharmacogenomics, special population, ethnic difference

*¹ Instituto Nacional de Câncer, Brazil.

*² Karolinska Institutet, Sweden

*³ University of Adelaide, Australia

矢野恒夫*¹, 長谷川功紀*², 蜂須賀暁子, 深瀬浩一*¹, 平林容子: アルファ線核医学治療のための薬剤開発の考察(その1) 安全性評価法について.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 2018, 49 (10), 676-684

国立研究開発法人科学技術推進機構(JST)の産学共創プラットフォーム共同研究推進プログラム(OPERA)に採択された, 大阪大学が中心となって進めているアルファ線核医学治療(内容療法, TAT)のための薬剤開発に係る研究の一環として, 放射性薬剤の取扱い安全基準の構築を企図した課題が進行している. ここでは, 当該研究に資する放射性医薬品の非臨床評価ガイダンスに関する欧州医薬品庁から発出されたコンセプトペーパーを解説し, アルファ線核医学治療に用いる薬剤の安全性評価に関する考察をした.

Keywords: アルファ線核医学治療(TAT), 非臨床安全性評価, QiSS

*¹ 大阪大学

*² 京都大学

矢野恒夫*¹, 長谷川功紀*², 佐藤達彦*³, 蜂須賀暁子, 深瀬浩一*¹, 平林容子: アルファ線核医学治療のための薬剤開発の考察(その2) マイクロドジメトリーについて.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 2019, 50 (3), 118-130

国立研究開発法人科学技術推進機構(JST)の産学共創プラットフォーム共同研究推進プログラム(OPERA)に採択された, 大阪大学が中心となって進めているアルファ線核医学治療(内容療法, TAT)のための薬剤開発に係る研究の一環として, 放射性薬剤の取扱い安全基準の構築を企図した課題が進行している. ここでは, TAT薬剤のヒト試験における有効性と安全性を推測する上で必須の生物学的効果比を決定するために必須のドジメトリーの実施にあたり, マイクロドジメトリーの活用について解説した.

Keywords: アルファ線核医学治療(TAT), ドジメトリー, QiSS

*¹ 大阪大学

*² 京都大学

*³ 日本原子力研究開発機構

横田理: 妊娠期の免疫活性化により生じる神経発達障害のメカニズムに迫る

ファルマシア, 2018; 54(9): 903

母児感染など妊娠期間中に生じる母体免疫活性化(MIA)は, 産まれてくる子どもの精神神経疾患発症のトリガーとなる. MIAの検証には, 免疫原として, インターフェロン誘導薬であるポリイノシン・ポリシチジン酸(PolyI:C)が使用されている. 疫学や前臨床試験データによると, MIAにより, 不安様行動の惹起, 認知機能の低下などが引き起こされることが報告されている. しかし, MIAにより生じる脳神経疾患発症に起因する分子機構についてはよく分かっていない. 最近では, MIAにより生じる分子機構の解明を目的としたトランスクリプトームやプロテオミクスを用いた仔の脳の網羅的発現解析が行われている. しかし, これらの分子変化から起こりえる機能的な影響を捉えるまでには至っていない. 本稿では, MIAが仔のシナプス形成・機能にどのような影響を及ぼすのか, また, 神経発達障害に共通して認められるGABA神経系の興奮性/抑制性スイッチについて概説を行った.

Keywords: 母体免疫活性化, てんかん発作, GABA, 興奮性・抑制性スイッチ

大久保佑亮: タンパク質のクラスター化によるシグナル増強!?

生物工学会誌 第97巻・第2号90 (2019)

多細胞生物では, 細胞間でやり取りされるシグナル伝達因子を受容体が受け取り応答することで, 細胞の増殖や分化等が制御され, 生命が形作られている. このことはシグナル伝達を人為的に制御することで, 培養細胞や生体細胞の分化やその他機能を制御可能であることを示唆している. 実際, iPS細胞やES細胞などの多能性幹細胞を用いた再生医療では, 培地中にシグナルタンパク質を添加することにより目的の細胞に分化させる試みが長年続けられており, 非常に多くの成果が得られている. しかしながら, シグナルタンパク質の中には単に培地に添加しただけでは十分にシグナルを活性化できないものがあり, その真価を十分に発揮していると言い難い現状がある. 生物工学会誌において, その課題を克服できる可能性のある技術として, シグナルタンパク質をクラスター化することでシグナル伝達を強化する技術を紹介した.

Keywords: リガンド・受容体のクラスター化

笛木修*¹, 松本峰男*¹, 角田聡*¹, 星野裕紀子*¹, 大

滝清^{*2}, 鈴木睦^{*2}, 佐藤玄^{*2}, 木ノ本寿子^{*2}, 中村和市^{*3}, 中江大^{*4}, 高橋祐次, 平林容子, 西川秋佳: 医薬品の安全性評価の効率化に向けたStandards for Exchange of Nonclinical Data (SEND)に基づく非臨床電子データの活用に関する基本的検討.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2019, 50 (1):48-54.

医薬品の製造販売承認申請時に提出する治験成績に関しては, 本邦においても米国食品医薬品局 (FDA) に続き, Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC) のデータ標準に基づく電子データの提出が求められることになった. 非臨床試験成績に関して, 本邦においては電子データの提出を求めているが, 米国では世界に先駆けて新薬承認申請 (NDA) や治験計画届出 (IND) 等に際し, Standard for Exchange of Nonclinical Data (SEND) に基づく電子データの提出が義務化された. このような状況の下, 本研究は, SENDに基づく非臨床電子データの本邦における医薬品承認審査過程への導入や, 医薬品の安全性評価全般における活用の可能性等を検討すべく, 本邦と米国の医薬品承認審査過程の相違等を踏まえて, 多面的な調査研究を行った.

Keywords: SEND, CDISC, Nonclinical data

^{*1} 医薬品医療機器総合機構

^{*2} 日本製薬工業協会

^{*3} 北里大学

^{*4} 東京農業大学

高橋祐次, 中村りこ^{*1}, 須方督夫^{*2}, 小島肇夫, ヒト表皮モデルを用いた皮膚腐食性試験代替法の評価報告書.

AATEX-JaCVAM 2018; 7(1):1-20

ウサギを用いる皮膚腐食性試験の動物実験代替法として経済協力開発機構にて試験ガイドラインTG431として承認されたヒト表皮モデルを用いる試験法の有用性を評価した. 信頼性と妥当性という視点において, ヒト表皮モデルを用いた試験を評価した結果, TG431に掲載されているすべてのモデルEpiSkinTM, EpiDermTM, SkinEthicsTM, epiCS[®]が腐食性の有無を評価できるモデルとして推奨できると考えられた. ただし, 国連化学品の分類および表示に関する世界調和システム (UN GHS) 分類の細区分を考慮する場合はEpiSkinTMが皮膚腐食性試験の代替法としてもっとも有用であると結論した.

^{*1} 製品評価技術基盤機構

^{*2} 住友化学株式会社

高橋祐次, 中村りこ^{*1}, 須方督夫^{*2}, 小島肇夫: 経皮電気抵抗試験を用いた皮膚腐食性試験代替法の評価報告書.

AATEX-JaCVAM 2018; 7(1):21-30

ウサギを用いる皮膚腐食性試験の動物実験代替法として, 経済協力開発機構にて試験ガイドラインTG430として承認されたラット摘出皮膚を用いる経皮電気抵抗試験 (TER: Transcutaneous Electrical Resistance) の有用性を評価した. 信頼性と妥当性という視点において, TERを評価した結果, 適用範囲に限界はあるものの, 本試験法により腐食性の有無を評価できると考えられた. しかし, 生きているラットから採取した皮膚を用いることから化粧品等の評価への応用には問題がある.

^{*1} 製品評価技術基盤機構

^{*2} 住友化学株式会社

高橋祐次, 中村りこ^{*1}, 須方督夫^{*2}, 小島肇夫: *In vitro*膜バリア試験を用いた皮膚腐食性試験代替法の評価報告書.

AATEX-JaCVAM 2018; 7(1):31-38

ウサギを用いる皮膚腐食性試験の動物実験代替法として経済協力開発機構にて試験ガイドラインTG435として承認された*in vitro*膜バリア試験の有用性を評価した. 信頼性と妥当性という視点において, *in vitro*膜バリア試験としてCorrositexを評価した結果, 本試験法は一部の物質において腐食性の有無を評価できると考えられたが, その適用範囲は狭く, また, 適用可能物質の分類が不明確であるため, 腐食性の評価に用いることは困難であると判断した.

^{*1} 製品評価技術基盤機構

^{*2} 住友化学株式会社

Kanda Y, Yamazaki D, Osada T^{*1}, Yoshinaga T^{*2}, Sawada K^{*3}: Development of torsadogenic risk assessment using human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes: Japan iPS Cardiac Safety Assessment (JiCSA) update. *J Pharmacol Sci.* 2018;138:233-239.

Cardiac safety assessment is challenging because a better understanding of torsadogenic mechanisms beyond hERG blockade and QT interval prolongation is necessary for patient safety. Human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes (hiPSC-

CMs) provide a new human cell-based platform to assess cardiac safety in non-clinical testing during drug development. The multi-electrode array (MEA) platform is a promising electrophysiological technology to assess QT interval prolongation and proarrhythmic potential of drug candidates using hiPSC-CMs. The Japan iPS Cardiac Safety Assessment (JiCSA) has established an MEA protocol to evaluate the applicability of hiPSC-CMs for assessing the torsadogenic potential of compounds and completed a large-scale validation study using 60 compounds. During our study, an international multi-site study of hiPSC-CMs was performed by the Comprehensive in Vitro Proarrhythmia Assay (CiPA) initiative using 28 compounds. We have comparatively analyzed our JiCSA datasets with those of CiPA using the CiPA logistical and ordinal linear regression model. Regardless of the protocol differences, the evaluation results of the 28 compounds were very similar and highly predictable for torsadogenic risks. Thus, an MEA-based approach using hiPSC-CMs would be a standard testing method to evaluate proarrhythmic potentials. This review paper would provide new insights into the hiPSC-CMs/MEA method required for its regulatory use.

Keywords: cardiac safety, CiPA, JiCSA

*¹ LSI Medience Corporation.

*² Eisai Co., Ltd.

*³ The University of Tokyo.

Wallis R^{*1}, Benson C^{*2}, Darpo B^{*3}, Gintant G^{*4}, Kanda Y, Prasad K^{*5}, Strauss DG^{*6}, Valentin JP^{*7}: CiPA challenges and opportunities from a non-clinical, clinical and regulatory perspectives. An overview of the safety pharmacology scientific discussion.

J Pharmacol Toxicol Methods. 2018;93:15-25.

The Safety Pharmacology Society organized a scientific session at its annual conference in 2017 to discuss the challenges and opportunities of the Comprehensive In-Vitro Proarrhythmia Assay (CiPA) paradigm. Our intention was to raise awareness of this initiative with its members and also to gauge the extent to which safety pharmacologists have incorporated the CiPA testing strategy within the pharmaceutical industry. CiPA offers many potential

opportunities including 1) a focus on proarrhythmic risk (as opposed to QTc prolongation), 2) providing scientific rationale to support the continued development of compounds that may have a poor selectivity over hERG whilst also blocking other inward currents and 3) reducing the extent of ECG monitoring in clinical trials with a greater influence of the non-clinical studies. Such opportunities may speed drug development and reduce costs. However, there are also challenges for CiPA implementation. For example, the mixed ion channel paradigm does not easily lend itself to a prospective drug discovery strategy although testing for such effects can be achieved with assays with good throughput. However, it should also be recognized that compounds with a mixed ion channel profile might also have properties that are undesirable to treat non-life threatening indications. All components of CiPA (nonclinical and clinical) require validation, particularly as a composite package to impact drug development and evaluation. One of the significant discussion points was that the existing regulatory guidance supports the use of components of CiPA through follow-up studies. A survey of the conference audience showed that the level of awareness of CiPA is quite high and that companies are already conducting some testing against a wider panel of cardiac ion channels beyond hERG. However, the adoption of other technologies (stem cell derived cardiac myocytes and in silico modeling) is less well developed. Taken together, the session demonstrated the potential advantages of CiPA, but also some significant challenges.

Keywords: human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes, multi-electrode array, proarrhythmia

*¹ Royal Tunbridge Wells

*² Eli Lilly and Company

*³ iCardiac Technologies,

*⁴ Abbvie

*⁵ Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency

*⁶ U.S. Food and Drug Administration

*⁷ UCB-Biopharma

佐塚文乃, 山田茂*, 山崎大樹, 諫田泰成: ヒトiPS細胞を用いた医薬品の副作用予測法の開発と国際標準

化。

再生医療の開発戦略と最新研究事例集 (第5章第3節)。2019年2月28日, p273-282

ヒト人工多能性幹細胞 (inducible pluripotent stem cells; iPSCs) 技術が開発されてから、10年以上が経過し、本技術は、再生医療の実現のみならず医薬品の開発ストラテジーにも大きな改革をもたらすと考えられ、国内外で精力的に取り組みがなされている。再生医療と医薬品開発では、求められるiPS細胞由来分化細胞の品質などは大きく異なることから、それぞれ戦略的なアプローチが必要不可欠である。現在、医薬品に関しては、2000年に合意された安全性評価試験がS7Aガイドラインによって医薬品の製造販売の承認申請に必要な試験項目として位置づけられており、加えて2005年からは医薬品候補化合物が心室筋の再分極を遅延する可能性を非臨床試験と臨床試験 (S7BおよびE14ガイドライン) にて検証することも定められている。さらに、iPS細胞技術を応用した医薬品心毒性評価法によりS7Bガイドラインの改訂が期待されたことから、内閣府「健康・医療戦略」に盛り込まれて国策として取り組むべき課題の一つとなっている。本稿では、非臨床安全性評価の現行ガイドラインの問題点をもとに、ヒトiPS細胞由来分化細胞を利用する新しい安全性評価法の現状と国際動向、およびヒトiPS細胞由来神経細胞を用いた癌変誘発リスクの予測の現状を紹介し、加えて発達神経毒性に対するiPS細胞技術の応用について紹介した。

Keywords: ヒトiPS細胞, 副作用予測, 標準化

* 日本薬理評価機構

中村和昭^{*1}, 諫田泰成, 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, 伊藤弓弦^{*8}, 関野祐子^{*9}, 古江-楠田美保^{*10}:「培養細胞の観察の基本原則」の提案。

組織培養研究, 2018;37:123-131.

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。培養細胞を利用する上において重要な点の一つとして、適切な状態の細胞を用いることが挙げられる。そのためには、使用する細胞の状態を把握することが重要である。その手段として、生きている細胞を非侵襲的に観察できる倒立位相差顕微鏡が汎用されている。倒立位相差顕微鏡による観察から得られるのは形態情報や細胞密度のみではあるものの、その観察は培養細胞を用いた実験の信頼性と再現性を担保するために有用な手段である。生きている細胞の観察の手法には

様々な留意点がある。そこで、細胞培養の観察における基本概念を共有すべきと考え、「細胞培養の観察の基本原則」案を作成した。本基本原則案は、顕微鏡観察に先立つ細胞の目視、低倍率・高倍率での倒立位相差顕微鏡観察、観察のタイミング、適切な記録と保存などに関して7条項から構成されている。この基本原則の概念が共有され、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, 顕微鏡観察, 倒立位相差顕微鏡

^{*1} 国立成育医療研究センター研究所

^{*2} 岡山理科大学

^{*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} 理化学研究所バイオリソース研究センター

^{*8} 産業技術総合研究所

^{*9} 東京大学大学院薬学系研究科

^{*10} 医薬基盤・健康・栄養研究所

佐藤薫, 松崎典弥*:「創薬のための in vitro 血液脳関門モデルの開発—現状と展望」

臓器チップの技術と開発動向 2018;17:1-16

脳=中枢神経系 (central nervous system: CNS) の血管は血液と脳脊髄液間の物質交換を制限し、神経細胞を末梢由来有害物質から守っている。これを血液脳関門 (blood brain barrier: BBB) と呼ぶ。基本的に500 Da以上の分子はほぼ100%, 低分子の98%を透過させないとされる。中枢神経薬開発において、開発スタートから上市に至る化合物はわずか7%と成功確率は他の疾患領域と比較して極端に低いが、BBBはその大きな要因となっている。毒性評価、安全性評価という観点からもこの点は問題であり、不幸な事故に関連する例もある (Report by the Temporary Specialist Scientific Committee (TSSC), “FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase)”, on the causes of the accident during a Phase 1 clinical trial in Rennes in January 2016.). 従って、新薬開発の探索、毒性評価、安全性評価といった開発段階の随所で予測性の高いin vitro BBBモデルの登場が期待されている。

Keywords: in vitro 血液脳関門モデル, 新薬開発, BBB on a chip

* 大阪大学

佐藤薫: これからのin vitro血液脳関門モデルを考え

る—新薬開発で脳内移行性を考慮するための技術展開
日薬理誌 2018;152:289-294

中枢神経系 (central nervous system: CNS) の血管は血液と脳実質間の物質交換を血液脳関門 (blood brain barrier: BBB) により制限している。現状、新薬候補化合物の脳内移行性を検討するための信頼性の高いin vitro BBBモデルは存在せず、中枢神経医薬品上市の低確率、中枢性副作用予測の困難さの一要因となっている。本レビューでは、まず BBB の構造と機能、汎用されるBBB機能定量パラメーターについて概説する。そして、新薬開発過程でこれまで使われてきたin vitro BBBモデルの歴史を紐解き、非細胞系モデルPAMPAから初代培養齧歯類細胞、畜産動物細胞、株化細胞、等の細胞系モデルへの推移を紹介する。また、ヒト予測性を向上させるためのヒト細胞適用の試みや、マイクロ流体モデルに代表される工学的アプローチなど、in vitro BBBモデルの最新開発動向についても紹介する。脳の恒常性維持に欠かせない強固なBBBをin vitroで再現することは、BBB形成メカニズムを解明することでもある。これらの新知見、それに基づいて開発される新しいin vitro BBBモデルは、中枢神経系の薬物動態予測、ドラッグデザイン、さらには、毒性・安全性評価を大きく進展させ、新薬成功確立の向上に貢献することが期待される。

Keywords: in vitro 血液脳関門モデル, 新薬開発, 薬物動態

佐藤薫, 池谷裕二: 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 2018;138:1

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、ヒトにおいて臨床の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利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業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: AI, hiPSC, safety pharmacology

石田誠一, 伊藤弓弦*: Microphysiological Systems 用細胞とその標準化.

「臓器チップの技術と開発動向」(酒井康行, 金森敏幸 監修) シーエムシー・リサーチ, 2018.

創業の過程で、1次スクリーニングを行う際のみならず、ある程度絞り込まれた候補化合物に対して安全性評価や動態評価を行う際にヒト臓器細胞/組織を用いた検証系への期待は高い。特に近年、臨床試験がPhase II, IIIで中止する例による高コスト化、全世界的にトレンドとなっている動物実験から代替法への切り替えが医薬品開発の過程で大きな問題となっている。製薬・化粧品・化成品等製造現場に対して、ヒトへの外挿性が高く、再現性も高いMicrophysiological Systems (MPS) を供給することは喫緊の課題であるが、MPSを開発する過程で考慮すべきポイントとして、「MPSに搭載する細胞の性能基準の考え方」「MPSに搭載する細胞の規格化」「その細胞の性能を測定する際の方法の規格化」の重要性に関して述べた。

Keywords: microphysiological Systems (MPS), 性能基準, 規格化

* 産総研

石田誠一: ヒトiPS細胞由来肝細胞を用いた薬剤毒性評価技術の構築.

「創薬のための細胞利用技術の最新動向と市場」(古江(楠田)美保, 関野祐子編) シーエムシー・リサーチ, 2018.

ヒトiPS細胞由来肝細胞を用いた薬剤毒性評価に求められる要素技術を単回投与毒性試験と反復投与毒性試験の観点から考察した。いずれの試験を代替するにせよ, 利用しようとするヒトiPS細胞由来肝細胞がそれぞれの毒性試験に求められる細胞性能についてどれだけ満たしているかの見極めが肝要である。一方で, ヒトiPS細胞由来肝細胞では薬物代謝を担う第I相酵素の発現がいまだ不十分であるため, 薬物動態を含む試験系への応用で決して評価を得られていない。しかし, 用途を明確にしていくことで, 既存のヒトiPS細胞由来肝細胞でも十分利用できる可能性はあるレベルになってきている。

遺伝子背景を同じにする細胞を用意できることや, 様々な分化誘導させることで臓器由来細胞に近い細胞を供給可能なこと, さらに日本人由来の細胞が用意できることなど, ヒトiPS細胞だから可能なことも多岐にわたるため, 適切な活用方法を見出すことで共培養やMPSなど新しい技術を用いた薬剤毒性評価を含め用途が広がることが予想される。

Keywords: ヒトiPS細胞由来肝細胞, 薬剤毒性評価

Van den Berg M*, Cattley R*, Cherrie JW*, Dorman DC*, Dunnick JK*, Gohlke JM*, Jinot J*, K  fferlein HU*, Kopylev L*, Matsumoto M*, Nomiya T*, Ogawa K, Perbellini L*, Sone H*, Grosse Y*, Guyton KZ*, Schubauer-Berigan MK*, El Ghissassi F*, Bouvard V*, Benbrahim-Tallaa L*, Hall A*, Paul A*, Mattock H*, Straif K*: Carcinogenicity of some nitrobenzenes and other industrial chemicals.

Lancet Oncol. 2018;19:e681-2.

In October, 2018, 14 experts from six countries met at the International Agency for Research on Cancer (IARC) in Lyon, France, to finalize their evaluation of the carcinogenicity of *ortho*-phenylenediamine and its dihydrochloride salt, 2-chloronitrobenzene, 4-chloronitrobenzene, 1,4-dichloro-2-nitrobenzene, 2,4-dichloro-1-nitrobenzene, 2-amino-4-chlorophenol, *para*-nitroanisole, and *N,N*-dimethylacetamide. Few quantitative data were available to characterize exposure in the workplace or general population, but occupational exposure is expected during production and use of these compounds via inhalation, skin contact (the primary exposure route for *N,N*-dimethylacetamide), or inadvertent ingestion. Drinking water and some consumer products might contain

residues of some of these agents. All of the agents were classified as “possibly carcinogenic to humans” (Group 2B), on the basis of “sufficient evidence of carcinogenicity in experimental animals” and no data or “inadequate evidence” in humans. For most agents, mechanistic data were sparse.

Keywords: carcinogenicity, nitrobenzene, IARC

* IARC Monographs Vol 123 Group

高須伸二, 梅村隆志: 栄養成分関連添加物の食品健康影響評価.

日本栄養・食糧学会誌 2018;71:117-20.

食品の栄養強化目的で使用される添加物, いわゆる栄養成分関連添加物のリスク評価の特記すべき課題点とその評価法に焦点を当て, 栄養成分関連添加物に関する食品健康影響評価を概説した。

Keywords: 栄養成分関連添加物, 食品健康影響評価, 追加上限量

Mishima M^{*1}, Hashizume T^{*2}, Haranosono Y^{*3}, Nagato Y^{*4}, Takeshita K^{*5}, Fukuchi J^{*6}, Homma M: Meeting report, ICH M7 relevant workshop: use of (Q)SAR systems and expert judgment.

Genes Environ. 2018; 40:19

Use of Quantitative Structure-Activity Relationships ((Q)SAR) prediction tools has been increasing since the International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) M7 guideline was issued in June 2014. The Japanese Environmental Mutagen Society and the Bacterial Mutagenicity Study Group took the initiative of the workshop on (Q)SAR in 2016 to discuss using (Q)SAR to predict mutagenicity. The aim of the workshop was to form a common understanding on the current use of (Q)SAR tools in industry and for regulatory purposes and on the process of expert judgment. This report summarizes the general session that reviewed the use of (Q)SAR tools and the case study session that discussed expert judgment.

Keywords: QSAR, *in silico*, ICH M 7

^{*1} Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

^{*2} Japan Tobacco Inc.

^{*3} Senju Pharmaceutical Co., Ltd.

^{*4} FUJIFILM Corporation

^{*5} Ono Pharmaceutical Co., Ltd.

*⁶ Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

Yasui M, Muto S^{*1}, Sassa A^{*2}: Challenges of young scientists at the cutting-edge of genotoxicity research: the open symposium of the Japanese Environmental Mutagen Society (JEMS), 2018.

Genes Environ. 2018; 40:22

The Open Symposium of the Japanese Environmental Mutagen Society (JEMS) entitled “Challenges of Young Scientists at the Cutting-edge of Genotoxicity Research” was held in the Main Conference Room of the Foundation for Promotion of Cancer Research, Tokyo, on June 9th, 2018. This year, the symposium aimed to provide an opportunity to highlight the cutting-edge research activities of young scientists who are continuing to expand frontiers of the fields of environmental mutagenesis and genetic toxicology; it also aimed to inform JEMS activities to the participants. Through this report, the organizers present a summary of the symposium.

Keywords: young scientists, DNA damage, mutagenesis

^{*1} Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

^{*2} Graduate School of Science, Chiba University

Sassa A^{*1}, Yasui M, Honma M: Current perspectives on mechanisms of ribonucleotide incorporation and processing in mammalian DNA.

Genes Environ. 2019; 41:3

Ribonucleotides, which are RNA precursors, are often incorporated into DNA during replication. Although embedded ribonucleotides in the genome are efficiently removed by canonical ribonucleotide excision repair (RER), inactivation of RER causes genomic ribonucleotide accumulation, leading to various abnormalities in cells. Mutation of genes encoding factors involved in RER is associated with the neuroinflammatory autoimmune disorder Aicardi-Goutières syndrome. Over the last decade, the biological impact of ribonucleotides in the genome has attracted much attention. In the present review, we particularly focus on recent studies that have elucidated possible mechanisms of ribonucleotide incorporation and repair and their significance in mammals.

Keywords: DNA polymerase, DNA repair, genome instability, ribonucleotide

^{*1} Graduate School of Science, Chiba University

Chikura S^{*1}, Kimoto T^{*1}, Itoh S^{*2}, Sanada H^{*3}, Muto S^{*4}, Horibata K: Standard protocol for the total red blood cell *Pig-a* assay used in the interlaboratory trial organized by the Mammalian Mutagenicity Study Group of the Japanese Environmental Mutagen Society.

Genes Environ. 2019; 41:5

The *Pig-a* assay, a promising tool for evaluating *in vivo* genotoxicity, is based on flow cytometric enumeration of red blood cells (RBCs) that are deficient in glycosylphosphatidylinositol anchor protein. Various approaches for measuring *Pig-a* mutant cells have been developed, particularly focusing on measuring mutants in peripheral RBCs and reticulocytes (RETs). The *Pig-a* assay on concentrated RETs-the PIGRET assay-has the potential to detect genotoxicity in the early stages of a study. To verify the potential and usefulness of the PIGRET assay for short-term testing, we conducted an interlaboratory trial involving 16 laboratories organized by the Mammalian Mutagenicity Study Group of the Japanese Environmental Mutagen Society (MMS/JEMS). The collaborating laboratories assessed the mutagenicity of a total of 24 chemicals in rats using a single-treatment design and standard protocols for conducting the *Pig-a* assay on total RBCs (the RBC *Pig-a* assay) and the PIGRET assay. Here, we describe the standard protocol for the RBC *Pig-a* assay in detail. Keywords: *in vivo* gene mutation, *Pig-a* assay, red blood cells

^{*1} Teijin Pharma Limited

^{*2} Daiichi Sankyo Co., Ltd

^{*3} Kaken Pharmaceutical Co., LTD

^{*4} Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

Honma M: Science for Genome Safety

Science Impact. 2019; 3:59-61

Many chemical substances exist in our living environment, and the number is increasing every year. Some classes of chemical substances affect a gene causing cancers and hereditary diseases which are so-called “Genotoxic Chemicals”. The mission of Honma’s lab is to identify genotoxic chemicals, evaluate the risk to humans, and remove or reduce them from our

environment through administrative regulations, if necessary, thereby assuring the integrity of the human genome. To accomplish the mission, they are engaged in the development of various genotoxicity assays, as well as research on mechanisms of mutagenesis and DNA repair and application of this knowledge to the risk assessment of chemicals. Honma is also working on the regulation of chemicals through participation in administrative committees in regulatory agencies. As to specific research projects, Honma's lab is developing a gene mutation assay system using bacteria, yeast, mammalian cells and animals, and studying about the mechanism of DNA repair and chemical mutagenesis using these assay systems. Considering the rapid increase in the number of chemical substances, however, conducting toxicological tests for all chemical substances is not feasible. Honma also develops computational models to predict the mutagenicity and carcinogenicity of chemical substances using Quantitative Structure Activity Relationship (QSAR) and Artificial Intelligence (AI) technology. These new technologies can contribute to animal welfare. To abolish toxicological tests using animals is important for the formation of a wholesome society.

Keywords: DNA repair pathways, quantitative structure activity relationship, TSCE / TSCER system

Tanabe S, Ono R: The gene and microRNA networks of stem cells and reprogramming.

AIMS Cell and Tissue Engineering. 2018;2:238-245

The molecular interactions and regulations are dynamically changed in stem cells and reprogramming. This review article mainly focuses on the networks of molecules and epigenetic regulations including microRNA. The stem cells have molecular networks related to the stemness and the reprogramming of differentiated cells include the signaling networks consist of the transcriptional and post-transcriptional regulation of the genes and the protein modification. The gene expression is regulated by the binding of microRNAs towards the regulating regions of the coding genes. The molecular network pathways in stem cells include Wnt/ β -catenin signaling and MAPK signaling, Shh signaling and Hippo signaling pathway. The epigenetic regulation of the genes included in the signaling pathways related to stem cells is mediated by the transcription factors and microRNAs consist of 18–

25 nucleotides. Molecular interactions of the signaling proteins in stem cells is at least three factors including the quantity of the molecules partly regulated by the gene transcription and protein synthesis, the modification of the proteins such as phosphorylation, and localization of the molecules. In the epigenetic regulation level, the methylation and acetylation of genomes are critical for the regulation of the transcription. The binding sites and the combination of microRNAs, and regulated genes related to the stem cells and reprogramming are discussed in this review. Keywords: epigenetic regulation, microRNA, reprogramming

Tanabe S: Wnt signaling and epithelial-mesenchymal transition network in cancer.

Research Journal of Oncology. 2018;2:2:3

Wnt signaling is involved in the development of cancer malignancy. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) is a phenomenon in which the epithelial-like cellular phenotype changes into the mesenchymal-like cellular phenotype. The recent advances in the research have revealed that some population of cancer stem cells (CSCs) exhibit the EMT-like feature, however, the whole picture of the molecular signature of CSCs and EMT are not fully revealed. In this Editorial, the present insights in the relationship between Wnt signaling and EMT in cancer have been summarized. It is important to reveal the molecular signatures and networks of EMT and CSCs with regard to Wnt signaling pathway.

Keywords: cancer network, epithelial-mesenchymal transition, Wnt signaling

Tanabe S: Molecular Network and Cancer.

Research Journal of Oncology. 2018;2:1:3

Molecular networks dynamically alter in cancer development. Upon epigenetic regulation such as methylation and acetylation, the gene expression changes to activate molecular pathways in and between cells. These regulations trigger the cancer progression and cancer immunity *vice versa*. In balance between cancer progression and suppression, the molecular pathway networks are modulated. The molecular interactions in a signaling pathway and cross-talks among pathways to generate networks are important issues for the understanding of the

cancer mechanisms. The regulation of gene expression by microRNAs makes variations for the network constructions. For cancer treatment, the components in activated molecular pathways can be targets of the therapeutics. The cancer stem cells which exhibit the resistance towards anti-cancer therapeutic, and epithelial-mesenchymal transition (EMT) in the cells are also important issues to reveal the cancer mechanism. In cancer stem cells, stem cell molecular networks to self-renew are activated, and transporters for anti-cancer drugs are activated. Cancer cells exhibiting EMT often demonstrate migration and metastasis. The transcription activity and cell adhesion networks may be changed in cancer malignancy. It is essential to investigate the regulation of molecular networks for revealing the cellular alteration and communication in cancer.

Keywords: cancer molecular network, cancer stem cell, epithelial-mesenchymal transition

小島肇：化学物質や医薬品などの安全性評価に用いる動物実験代替法の技術開発の現状と展望。

イルシーJapan, 2018;136, 23-31.

化学物質や医薬品などの安全性評価に用いる哺乳動物を用いない試験法 (*in vitro*または*in chemico*試験法)として、従来から多くの局所毒性 (皮膚刺激性, 眼刺激性, 皮膚感作性等), 遺伝毒性, 内分泌かく乱スクリーニング試験法が開発されてきた。これらの中から、昨今、経済協力開発機構 (OECD) においては、20以上の動物を用いない試験法の試験法ガイドラインが公定化されている。ただし、公定化された試験法は上記分野に限られ、反復投与毒性, 生殖毒性, 発がん性, 薬物動態などの全身毒性を代替できる試験法は公定化されていない。一方, *in silico*として, OECD 定量的構造活性相関 (QSAR) ツールボックスや市販ソフトも汎用されているが、もっとも有望な手法はリードアクロス (構造的に類似する物質の有害性データを活用する手法) とされている。

このような状況下、我が国においても、ここ数年の間で創薬スクリーニングや安全性薬理の一環で、心毒性, 神経毒性, 肝毒性, 腎毒性等を予測する*in vitro*試験法を開発するために、新たなプロジェクトや組織の活動が進行している。例えば、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) を中心に、“ヒトiPS細胞を用いた新規*in vitro*安全性薬理試験法の構築”, “再生医療技術に応用した創薬支援基盤技術の開発 (AMED MPSプロジェクト)”, 経済産業省の*in silico*プロジェクトとして、

“毒性関連ビッグデータを用いた人工知能による次世代型安全性予測手法の開発 (AI-SHIPS)”などである。これらの大型プロジェクト等における技術革新により、新規の*in vitro*試験法や*in silico*が開発されることにより、新たな毒性評価法時代の到来を期待している。

Keywords: 化粧品, 安全性評価, 動物実験代替法

小島肇：幹細胞を用いた化粧品安全性評価への応用。

Cosmetic Stage, 2019;13(3)26-30.

iPS細胞・幹細胞を用いた化粧品および医薬部外品の安全性評価研究に使われている研究の中から、公的な予算が取れているプロジェクトにより、共同研究やバリデーションまで進んでいる研究について言及した。

例えば、マウスES細胞を用いる研究, ヒトiPS細胞を用いる薬理試験, 疾患ヒトiPS細胞を用いた研究, 生体模倣システム (Microphysiological Systems: MPS), 幹細胞を用いた化学物質リスク情報共有化コンソーシアム, GIVIMP (Good In Vitro Method Practice) などの現状について説明した。これらの試験法で公定化されたものはまだない。あくまでも、創薬スクリーニングとしてのレベルに留まっている。

Keywords: 化粧品, 安全性評価, 幹細胞

小島肇：化学物質の毒性評価方法の現状と今後, 化学物質と環境。

エコケミストリー研究会, 2019;154, 1-3.

化学物質の毒性評価試験法の現状として、新たな*in chemico*または*in vitro*試験法または哺乳類動物を用いない試験法 (以下、非動物実験と記す) の研究・開発が欧米を中心に進んでおり、経済協力開発機構 (OECD) 等での公定化もなされている。これら試験法の中から、各国で行政的な受け入れがなされている非動物実験を紹介した。また、非動物実験の国際的な開発動向および行政的な受け入れについて言及するとともに、これら試験法を利用するにあたっての課題についてまとめた。

Keywords: 化学物質, 安全性評価, 非動物実験

小島肇, 西川秋佳: 日本動物実験代替法評価センター平成29年度報告。

AATEX-JaCVAM, 2018; 7 (1):65-70.

2017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5つの試験法を行政機関に提案した。

- 1) 経皮電気抵抗試験を用いた皮膚腐食性試験
- 2) ヒト表皮モデルを用いた皮膚腐食性試験
- 3) *In vitro*膜バリア試験を用いた皮膚腐食性試験
- 4) 眼刺激性試験 再構築ヒト角膜様上皮モデル法

(RhCE法) SkinEthic™ HCE EIT

5) SHE細胞形質転換試験 (SHE CTA)

一方, JaCVAMは経済協力開発機構 (OECD) の試験法ガイドライン (TG) として, 日本で開発された皮膚感作性試験代替法IL-8 Luc アッセイをTG442Eの中に収載させることに寄与した。

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, 免疫毒性スクリーニングMulti-ImmunoTox assay (MITA), 皮膚感作性試験Amino acid Derivative Reactivity Assay (ADRA), 発生毒性スクリーニングHand1-Luc EST (Embryonic Stem Cell Test), 眼刺激性試験SIRC-CVS (Crystal Violet Staining) およびVitrigel-EIT (Eye Irritation Testing), 皮膚刺激性試験LbLモデルが該当する。

Keywords: JaCVAM, OECD, 動物実験代替法

Dent M^{*1}, Amaral RT^{*2}, Da Silva PA^{*2}, Ansell J^{*3}, Boislevé F^{*4}, Hatao M^{*5}, Hirose A, Kasai Y^{*6}, Kern P^{*7}, Kreiling R^{*8}, Milstein S^{*9}, Montemayor B^{*10}, Oliveira J^{*11}, Richarz A^{*12}, Taalman R^{*13}, Vaillancourt E^{*14}, Verma R^{*9}, O'Reilly Cabral Posada NV^{*11}, Weiss C^{*15}, Kojima H: Principles underpinning the use of new methodologies in the risk assessment of cosmetic ingredients.

Computational Toxicology. 2018;7:20-26

Consumer safety is a prerequisite for any cosmetic product. Worldwide, there is an ever-increasing desire to bring safe products to market without animal testing, which requires a new approach to consumer safety. 'Next Generation Risk Assessment' (NGRA), defined as an exposure-led, hypothesis driven risk assessment approach that integrates *in silico*, *in chemico* and *in vitro* approaches, provides such an opportunity. The customized nature of each NGRA means that the development of a prescriptive list of tests to assure safety is not possible, or appropriate. The International Cooperation on Cosmetics Regulation (ICCR) therefore tasked a group of scientists from regulatory authorities and the Cosmetic Industry to agree on and outline the principles for incorporating these new approaches into risk assessments for cosmetic ingredients. This ICCR group determined the overall goals of NGRA (to be human-relevant, exposure-led, hypothesis-driven and designed to prevent harm); how an NGRA should be conducted (using a tiered and iterative approach, following an

appropriate literature search and evaluation of the available data, and using robust and relevant methods and strategies); and how the assessment should be documented (transparent and explicit about the logic of the approach and sources of uncertainty). Those working on the risk assessment of cosmetics have a unique opportunity to lead progress in the application of novel approaches, and cosmetic risk assessors are encouraged to consider these key principles when conducting or evaluating such assessments.

Keywords: cosmetics risk assessment, new approach methodologies, Next Generation Risk Assessment

^{*1} Unilever Safety and Environmental Assurance Centre

^{*2} ABIHPEC – Association of the Cosmetic, Toiletry and Fragrance Industry (ABIPHEC)

^{*3} US Personal Care Products Council (PCPC)

^{*4} Johnson & Johnson Santé Beauté France

^{*5} Japan Cosmetic Industry Association (JCIA)

^{*6} Kao Corporation

^{*7} Procter and Gamble Services Company NV

^{*8} Clariant Produkte (DE) GmbH

^{*9} US Food and Drug Administration (US FDA), Office of Cosmetics and Colors (OCAC), Center for Food Safety and Applied Nutrition (CFSAN)

^{*10} Cosmetics Alliance Canada

^{*11} Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA), Gerência de Produtos de Higiene, Perfumes, Cosméticos e Saneantes

^{*12} European Commission, Joint Research Centre (JRC), Directorate for Health, Consumers and Reference Materials, Chemical Safety and Alternative Methods Unit

^{*13} Cosmetics Europe

^{*14} Health Canada (HC), Consumer Product Safety Directorate, Healthy Environments and Consumer Safety Branch

^{*15} Independent Cosmetic Manufacturing and Distributors (ICMAD)

Chesnut M^{*1}, Yamada T, Adams T^{*2}, Knight D^{*3}, Kleinstreuer N^{*4}, Kass G^{*5}, Luechtefeld T^{*1}, Hartung T^{*1,6}: Regulatory acceptance of read-across. *ALTEX*. 2018; 35:413-419

A satellite meeting on "Regulatory Acceptance of Read-Across" was hosted by the Johns Hopkins Center

for Alternatives to Animal Testing (CAAT) at the 56th Annual Meeting of the Society of Toxicology in Baltimore, MD, USA in March 2017. This report summarizes the presentations and discussions at this meeting, by speakers from both academia and regulatory agencies, in which the current state of regulatory acceptance of read-across in the EU, US, and Japan was addressed, and the challenges and opportunities for read-across in regulatory toxicology were described. Read-across allows for the screening, classification, prioritization, and hazard assessment of chemicals based on the toxicological data of similar chemicals and is the most common alternative to animal testing. As both available datasets and improved read-across techniques allow greater confidence in this testing method, it is becoming increasingly important to ensure its straightforward regulatory acceptance.

The satellite meeting featured invited speakers from multiple agencies offering their practical perspectives on the applications of read-across methods in regulatory toxicology decision-making. Based on the meeting presentations and discussions, the current state of read-across acceptance in regulatory toxicology is addressed in this report, along with the challenges and opportunities for read-across use in the decision-making process.

Keywords: read-across, regulatory acceptance

*¹ Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health

*² US Food and Drug Administration

*³ European Chemicals Agency

*⁴ National Institute of Environmental Health Sciences

*⁵ European Food Safety Authority

*⁶ University of Konstanz