

合田幸広：日本薬局方の役割と今後の展開。

薬学雑誌 2020;140:759-61. doi: 10.1248/yakushi.19-00253-1

In the Basic Principles for the Preparation of the Japanese Pharmacopoeia (JP), 18th edition, the JP is referred to as an official document that defines the specifications, criteria, and standard test methods necessary to properly ensure the quality of medicines in Japan and as a public property that should be widely used by all parties concerned, such as pharmaceutical administrations, companies, and those involved in research, education, and medical practice. In addition, it states that the JP should play an appropriate role of providing information and proper understanding of drug quality to the public and should promote and maintain advances, consistency, and harmonization of technical requirements in the international community. These show that the JP not only contributes as a written standard but also as a provider of information on test methods and international understanding for drug quality control. JP articles refer to a wide range of drugs at various phases of the product life cycle, as it should cover all drugs in terms of importance from the healthcare viewpoint. When the JP is viewed from a panoramic perspective, these are the reasons why its contents are extremely profound and complex. This report discusses the JP's role and expected future as a scientific document from the author's viewpoint as a JP Expert Committee member for more than 30 years.

Keywords: Japanese Pharmacopoeia, role, characteristic

合田幸広：コロナ禍に思う。

食品衛生研究 2020;70(8):5

ウイルスと生命の違いについて説明し、マスクミが取り上げる科学記事について、もう一步踏み込んで科学的に説明してもらえると、科学リテラシーを高めるリスクコミュニケーションになることを提言した。

Keywords: ウイルス, 生命, リスクコミュニケーション

合田幸広：漢方処方製剤の近未来：医療用漢方処方製剤の剤形変更。

日本薬剤師会雑誌 2020;72:1205

漢方処方製剤は、健常な状態から要介護状態の間である「フレイル」状態の高齢者にも処方される場合が多く、その場合身体機能が低下しているので、現行の顆粒

状/細粒状の製剤は飲みにくい。従って、それ以外の剤形、例えば、錠剤やゼリー状の剤形があれば便利である。しかしながら現状では、そのような医薬品は開発できない。それは、漢方処方製剤のような多成分系の医薬品について、生物学的同等性 (BE) 試験をどのように実施すべきかのガイドラインがないからである。この隘路を打破するため、AMED研究費で臨床研究を実施した。その結果、標準湯剤 (T) と医療用漢方処方製剤 (P) との間で、BEが確認できる成分があるかどうかヒト試験により検討し、両者でBEを確認出来る成分があれば、その成分を指標として、同じ漢方処方エキス原薬を用い、現行の剤形 (P) と新剤形 (N) の間でBEを確認することができることを実証、この考えに基づき現在ガイドラインが作成されつつあることを紹介した。

Keywords: 医療用漢方処方製剤, 剤形変更, 生物学的同等試験

合田幸広：書評『緒方洪庵の薬箱研究 マテリアルサイエンスで見る東西融合医療』高橋京子著。

適塾 2020;53:89-91

表題の本について、国立衛研の成り立ちや日本での東西融合医療と関連づけて解説するとともに、本書が、薬史学だけでなく、日本の生薬学・漢方医学の独自性を国際的に説明する上でも重要な役割を果たしていることを考察した。

Keywords: 緒方洪庵, 東西融合, 薬箱

伊豆津健一：ジェネリック医薬品の品質と日本薬局方  
薬学雑誌 2020;140:773-6. doi:10.1248/yakushi.19-00253-4

The rapid increase in the use of ethical generic pharmaceutical formulations in Japan emphasizes the importance of measures to ensure the quality of pharmaceutical distribution. This short review discusses the contributions of the Japanese Pharmacopoeia (JP) to pharmaceutical quality control. Numerous monographs have defined specifications and tests for multiple active pharmaceutical ingredients and excipients. Standardized methods of performing general tests and reference standards allow efficient, reliable evaluation of pharmaceutical quality during development processes and commercial manufacturing. Some new methods of characterizing the structure and performance of nonbiological complex drugs have been included in recent editions. An introduction to general tests and general information regarding the control

of impurities in accordance with the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use guidelines should significantly reduce the safety risks of pharmaceuticals.  
Keywords: pharmacopeia, formulation, generic drug

伊豆津健一：漏れ試験法設定の基本的考え方とその概略。

*Pharm Tech Japan*, 2020;36:1307-13

第十八改正日本薬局方に収載予定の無菌医薬品包装の漏れ試験法について、収載の背景と代表的な試験法を紹介するとともに、製剤にあわせた選択や注意点を解説した。

Keywords: pharmacopeia, formulation, leak test

阿部康弘：局所皮膚適用の軟膏製剤におけるジェネリック医薬品の有効性，安全性の現状と課題－評価試験法の検討という立場から－。

*ジェネリック研究* 2020;14:80-5

Drug products for topical use are applied to a wide range of conditions, due to the complex nature of the skin as well as the diversity of patient skin conditions. As topical drugs are activated on the skin surface and in the adjacent lower stratum corneum, the blood drug concentration is not always regarded as the appropriate index for therapeutic equivalence. Thus, bioequivalence (BE) evaluations for such drugs are very difficult, and countries around the world have adopted a variety of approaches. In this paper, we summarize the commonalities and differences between Western and Japanese BE guidelines, and present the latest trends in evaluation methods.

Keywords: bioequivalence, generic topical drug, biowaiver

宮崎玉樹：貼付剤の粘着特性とその評価法。

*日本接着学会誌* 2021;57:19-25

Transdermal patches are one of pharmaceutical dosage forms, whose adhesive properties such as ease of administration and difficulty in peeling off during medication tend to affect patients' adherence to treatment. Depending on the stickiness of the products, some patients prefer to use brand-name drugs to generic drugs, and vice versa. Transdermal patches are a type of adhesive product, but have some aspects that are different from industrial tapes: First, they must be harmless to human body. For this reason, the

adhesives that can be used are very limited. Second, many of them are small in size. Since quality tests are performed using the final product, the adhesion test methods applicable to rather small transdermal patches are limited. This article introduces the types of patches, the excipients used in adhesives, the adhesive properties of formulations, and how to evaluate them, while briefly explaining the pharmaceutical-specific conditions and regulations.

Keywords: transdermal patch, pharmaceutical excipient, methods of adhesion testing

坂本知昭，志村啓\*，愛甲健二\*，茂原瑞希\*：日本薬局方収載医薬品の品質評価に向けた遠赤外／テラヘルツ分光法など低波数振動分光技術の標準化に関する研究－遠赤外／テラヘルツスペクトルを用いた市販医薬品（錠剤）の識別性評価－。

*医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* 2020;51:555-63

Terahertz (THz) spectral distinguishability was examined by using Japanese Pharmaceutical (JP) ofloxacin (OFXN) tablets to evaluate the feasibility of using THz spectroscopy for qualitative pharmaceutical analysis. The characteristic THz absorption of OFXN were observed in the THz spectra obtained from JP OFXN tablets (OFXN content in the tablets: approximately 50 w/w%). Moreover, grouping of JP OFXN tablets depending on their source was successfully achieved by cluster analysis and principal component analysis (PCA) using second derivative THz spectra. These results suggest that THz spectroscopy is applicable not only to confirm the identity of commercial JP pharmaceuticals, but also to detect substandard or suspected counterfeit pharmaceuticals on the market.

Keywords: terahertz spectroscopy, cluster analysis, principal component analysis

\* 日立ハイテク

坂本知昭，佐々木哲朗\*：遠赤外／テラヘルツ分光法－スペクトル集〈1〉。

*医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* 2020;51:628-33

54品目の日本薬局方医薬品を中心とした医薬品及び添加物について標準的なテラヘルツスペクトルを作成した。

Keywords: terahertz spectroscopy, reference spectra, spectral library

\* 静岡大学

坂本知昭, 樋口祐士<sup>\*1</sup>, 福田晋一郎<sup>\*2</sup>, 赤尾賢一<sup>\*1</sup>:  
規格・基準設定に向けた標準的ラマンスペクトル取得  
のための分析条件の最適化アプローチ 第1回 エス  
トラジオール類の例.

*Pharm Tech Japan* 2020;36:7-16

エストラジオール類のラマンスペクトル取得のための  
条件最適化に関するアプローチを示した. ここでは, 蛍  
光の影響とスリットの選択が条件最適化において重要な  
因子となった. 十分な散乱強度を得るために照射面積が  
大きい長方形型のスリットを第一選択的に用いた. 蛍光  
が強く出る化合物の場合には, その影響を減じるため  
に, 小さいサイズの長方形型スリット, そしてピンホー  
ル型スリットと, 順次, 照射面積を小さくした. 市販さ  
れている多くのラマン分光器の基本構成である532 nm  
と785 nmの2つの励起波長のレーザー光源を搭載する  
デュアルモード分光器を想定した条件最適化アプローチ  
を示した.

Keywords: Raman spectroscopy, optimization of  
analytical condition, estradiols

<sup>\*1</sup> JASCO

<sup>\*2</sup> JASCO Engineering

坂本知昭, 樋口祐士<sup>\*1</sup>, 福田晋一郎<sup>\*2</sup>, 赤尾賢一<sup>\*1</sup>:  
規格・基準設定に向けた標準的ラマンスペクトル取得  
のための分析条件の最適化アプローチ 第2回 イミ  
ダゾール類の例.

*Pharm Tech Japan* 2021;37:89-96

イミダゾール類のラマンスペクトル取得のための条件  
最適化に関するアプローチを示した. 十分なラマン散乱  
強度を得るために照射面積が大きい長方形型のスリット  
を第一選択的に用いた. 蛍光の影響を減じるために, ピ  
ンホール型スリットと比較し, 照射面積を小さくした.  
最適条件を用いたイミダゾール類の標準的スペクトルを  
作成した.

Keywords: Raman spectroscopy, optimization of  
analytical condition, imidazoles

<sup>\*1</sup> JASCO

<sup>\*2</sup> JASCO Engineering

坂本知昭, 佐々木哲朗<sup>\*</sup>: 遠赤外/テラヘルツ分光法

—スペクトル集〈2〉.

*医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* 2020;51:  
694-9.

54品目の日本薬局方医薬品を中心とした医薬品及び添  
加物について標準的なテラヘルツスペクトルを作成し  
た.

Keywords: terahertz spectroscopy, reference spectra,  
spectral library

\* 静岡大学

坂本知昭, 佐々木哲朗<sup>\*</sup>: 遠赤外/テラヘルツ分光法  
—スペクトル集〈3〉.

*医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* 2021;52:62-6.

54品目の日本薬局方医薬品を中心とした医薬品及び添  
加物について標準的なテラヘルツスペクトルを作成し  
た.

Keywords: terahertz spectroscopy, reference spectra,  
spectral library

\* 静岡大学

坂本知昭, 佐々木哲朗<sup>\*</sup>: 遠赤外/テラヘルツ分光法  
—スペクトル集〈4〉.

*医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* 2021;52:  
135-40

54品目の日本薬局方医薬品を中心とした医薬品及び添  
加物について標準的なテラヘルツスペクトルを作成し  
た.

Keywords: terahertz spectroscopy, reference spectra,  
spectral library

\* 静岡大学

小出達夫: 医薬品の開発・製造におけるケミカルイ  
メージング技術の活用

*Pharm Tech Japan* 2020;36(8):15-20

一般的にイメージングといえば, 細胞組織などを見る  
ための蛍光イメージング, がん細胞を発見するPETイ  
メージングなどが想像されるが, 製剤中の含有成分分  
布を見るために用いられるケミカルイメージングも近  
年, 認知されるようになってきた. 医薬品分野において  
は, 製剤設計や製造工程において不具合があった場合に  
製剤中の含有成分分布からその原因を解明する, いわゆる  
Root Cause Analysisに主に用いられる. 一方, 医薬  
品の規格試験にはその性質上使い難いのが現状である.  
製剤開発研究, 製造工程管理の場においてはQuality by

Designの概念の浸透に伴い、ケミカルイメージング技術の重要性は高くなっており、現在でも種々の新しい技術が開発研究されている。本稿では、ケミカルイメージング技術の最近の動向、事例紹介をすると共に、ケミカルイメージングを用いるための重要なポイントについて記述した。

Keywords: chemical imaging, pharmaceuticals, quality by design

小出達夫：医薬品の連続生産における計測技術を活用したプロセス制御と管理戦略

*Pharmstage* 2020;20(4):48

連続生産は、食品や石油化学製品等の製造においては以前から導入されていたが、医薬品製造においては従来のバッチ生産とは大きく異なる方法であるために、特に規制の問題で導入に向けた対応が必要であったことから導入は遅れていた。しかし、2015年に連続生産を導入した初めてのケースとして嚢胞性線維症治療薬Orkambiが米国FDAにより承認されたのを皮切りにこれまで既に数品目が承認され、日本においても承認例が出ている。そのため各局における申請時のルール作り及び医薬品規制調和国際会議 (ICH) におけるガイドライン (ICH Q13) の作成等、連続生産の導入に向けた環境整備が急ピッチで進んでおり、今後の進展に大きく期待が持たれている技術である。そこで本稿では連続生産を行う場合の医薬品の規制に関連して、品質保証のあり方、その中心となる管理戦略とそれに伴うプロセス解析工学 Process Analytical Technology (PAT) の活用について記述した。

Keywords: continuous manufacturing, process analytical technology, control strategy

小出達夫：ラマン分光法を用いた製剤の定量分析  
製剤機械技術学会誌 2020;29(4):422-6

ラマン分光法は、医薬品製造工程の分析技術としてPATの重要なツールとなりつつあり、特に定量法への適用が注目されている。ラマン分光法の中ではWide illumination方式の後方散乱や透過型が主に定量分析に用いられているが、最近特に注目されている透過型を中心にその研究の経緯と現在の状況、応用例について記述した。透過型は錠剤のみではなくカプセル剤、スラリーや懸濁液なども測定可能であり、また製剤中の結晶多形、非晶質や共結晶の判別、定量に大きく活用されている。海外では既に透過型を用いた医薬品品質試験が規制当局から承認されており、透過型ラマン分光法の分析法開発と規制当局への申請に関する考慮事項についての研究も行われ始めたところである。ラマン分光法は、透過

型を含めたその分析手法の多様性から、今後も有用な測定法として発展していくと考えられる。

Keywords: Raman spectroscopy, transmission, quantification

原園景, 柴田寛子, 石井明子：平成30年度「日本薬局方の試験法等に関する研究」研究報告書 純度試験としてのペプチドマップ試験法構築に関する研究。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2021;52:50-61.

Peptide mapping using liquid chromatography with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) is a fundamental methodology for identifying, characterizing, and quantifying therapeutic protein products. Here, we examine the impact of various analytical procedures on the performance of LC-MS/MS-based peptide mapping, and discuss the points that need to be considered when using this methodology as a purity test.

Keywords: peptide mapping, liquid chromatography-mass spectrometry, deamidation

橋井則貴, 坂本健作<sup>\*1</sup>, 多田稔, 中木戸誠<sup>\*2</sup>, 木吉真人, 柴田寛子, 鈴木琢雄, 青山道彦, 藤田理恵<sup>\*3</sup>, 津本浩平<sup>\*2</sup>, 石井明子：低分子抗体医薬品の品質安全性確保における留意事項。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2020;51:194-203.

新規モダリティの一角をなす低分子抗体は、従来型抗体より分子量が小さく、高い組織浸透性が期待できること、特異性の異なる複数の低分子抗体を繋げることにより複数種類の抗原に結合する抗体を作製できること、大腸菌や酵母発現系を用いた低コスト生産が可能であることなどの利点があると考えられており、高性能・低コストを実現するための新規モダリティとして期待を集めている。一方で、低分子抗体医薬品の品質確保と臨床試験の安全性確保の観点から、開発早期に必要なとされる品質安全性評価要件の明確化が課題となっている。そこで、低分子抗体医薬品の開発に際して、品質安全性確保の観点から留意すべき事項を整理することを目的として、文献情報等をもとに低分子抗体医薬品の特徴、開発動向、及び関連するガイドラインに関する情報をまとめた。また、品質評価における留意事項、安全性に影響する要因、及びそれらを踏まえたリスク低減策について考察した。

Keywords: 低分子抗体, 品質安全性確保, 品質評価

<sup>\*1</sup> 理化学研究所

\*<sup>2</sup> 東京大学

\*<sup>3</sup> 医薬品医療機器総合機構

Ishii-Watabe A, Shibata H, Suetomo H<sup>\*1</sup>, Ikeda Y<sup>\*2</sup>, Telikepalli S<sup>\*3</sup>, Kiyoshi M, Hayashi Y<sup>\*4</sup>, Muto T<sup>\*4</sup>, Tanaka Y<sup>\*4</sup>, Ueda S<sup>\*4</sup>, Iwura T<sup>\*1</sup>, Saitoh S<sup>\*2</sup>, Aoyama M, Harazono A, Hyuga M, Goda Y, Torisu T<sup>\*5</sup>, Uchiyama S<sup>\*5</sup>: Recent Achievements and Current Interests in Research on the Characterization and Quality Control of Biopharmaceuticals in Japan.

*J Pharm Sci.* 2020; 109(5): 1652-1661. doi: 10.1016/j.xphs.2020.01.001

As reported in the previous commentary (Ishii-Watabe et al., *J Pharm Sci* 2017), the Japanese biopharmaceutical research group is promoting collaborative multilaboratory studies to evaluate and standardize new methodologies for biopharmaceutical characterization and quality control. We have conducted the studies and held 2 annual meetings in 2018 and 2019. At the 2018 meeting, Dr. Rukman DeSilva of the U.S. Food and Drug Administration and Dr. Srivalli Telikepalli of the National Institute of Standards and Technology participated as guest speakers. At the 2019 meeting, we invited Prof. John Carpenter of the University of Colorado, Prof. Gerhard Winter and Prof. Wolfgang Friess of Ludwig Maximilian University of Munich, and Dr. Tim Menzen of Coriolis Pharma Research, as guest commentators. In both meetings, the main research topic was strategies for the characterization and control of protein aggregates/subvisible particles in drug products. Specifically, the use of the light obscuration method for insoluble particulate matter testing with reduced injection volumes, and a comparison of analytical performance between flow imaging and light obscuration were discussed. Other topics addressed included host cell protein analysis, bioassay, and quality control strategies. In this commentary, the recent achievements of the research group, meeting discussions, and future perspectives are summarized.

Keywords: therapeutic protein product, quality, collaborative study

\*<sup>1</sup> Kyowa Kirin Co., Ltd.

\*<sup>2</sup> Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd.

\*<sup>3</sup> National Institute of Standards and Technology

\*<sup>4</sup> Astellas Pharma Inc.

\*<sup>5</sup> Osaka University

石井明子：日本薬局方と生物薬品。

*YAKUGAKU ZASSHI* 2020;140(6):777-782. doi: 10.1248/yakushi.19-00253-5

Biologics listed in the Japanese Pharmacopoeia (JP) include drugs in which the active pharmaceutical ingredient is a peptide, protein, or polysaccharide. Biologics were previously manufactured by purification from biological sources, however, most recently developed products are manufactured using biotechnology such as genetic recombination and cell culture technologies. The JP provides useful information to ensure the quality of such products in the form of monographs, general test, and general information. A recent topic related to biologics is the adoption of general test <6.17> “Insoluble Particulate Matter Test for Protein Injections”. Test <6.17> enables the determination of insoluble particulate matter using the light obscuration method with smaller sample volumes and indicates points to consider in handling protein samples. In addition, the draft general information “Basic Concept of Quality Assurance of Biotechnology Products (Biopharmaceuticals)” has been released for public consultation and will be listed in the 18th edition of the JP. In this review, the contents of JP monographs, general chapters, and general information on biologics are introduced, and future perspectives on the role of the JP for ensuring the quality of biologics are discussed.

Keywords: Japanese Pharmacopoeia, quality, biologics

橋井則貴：質量分析によるタンパク質医薬品の血中薬物濃度測定。

*ファルマシア* 2020; 56: 632-636. doi: 10.14894/faruawpsj.56.7\_632

タンパク質医薬品の血中薬物濃度は、リガンド結合法により測定されているが、近年、液体クロマトグラフィー／質量分析 (LC/MS) 法がリガンド法を補完する手法として注目されている。本稿では、タンパク質医薬品の血中濃度を測定するための2種類のLC/MS法について概説するとともに、LC/MS法がタンパク質医薬品の生体内構造変化の解析に応用されていることを踏まえ、その現状について説明する。

Keywords：液体クロマトグラフィー／質量分析，血中薬物濃度測定，タンパク質医薬品

柴田寛子, 石井明子:平成30年度「日本薬局方の試験法等に関する研究」研究報告書「バイオ医薬品の品質確保の基本的考え方に関する検討」.

*医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* 2020;51(8):418-425.

Basic concepts and elements for quality risk management to ensure the quality of biopharmaceuticals are summarized with reference to the ICH guidelines (ICH Q5A-E, Q6B, and Q8-Q11) in accordance with the QbD approach. The biopharmaceutical-specific concepts will be used for the drafting of a general information chapter about the basic concepts for the quality assurance of biopharmaceuticals.

Keywords: biopharmaceuticals, quality risk management, control strategy

Morimoto K: Study to determine if Japanese new biopharmaceuticals were approved by FDA and EMA authorities.

*Jpn J. History Pharm.* 2020;55(1):65-69. doi: 10.34531/jjhp.55.1\_65

Objective: To study if Japanese new-biopharmaceuticals (1985-2016), including nine hormones and cytokines, three enzymes, one other medicine, and three antibody medicines originating in Japan, were approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) authorities. Results and Discussion: Of the nine hormones and cytokines, the Ministry of Health and Welfare, Japan (MHW) approved the use of Mecermin on October 5, 1994 and the FDA approved its use on August 30, 2005. Mecermin is given for the long-term treatment of growth failure in children with severe primary insulin-like growth factor (IGF) deficiency or with growth hormone (GH) gene deletion. None of the three enzymes and one other pharmaceutical were approved. The three antibody medicines were approved by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan (MHLW) / the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) as follows: The EMA approved the use of Tocilizumab as a rheumatoid on January 16, 2009, and the FDA approved use on August 1, 2010. The FDA approved the use of Mogamulizumab for the treatment of relapsed or refractory mycosis fungoides (MF) or Sezary syndrome (SS) on August 8, 2018.

The FDA approved the use of Nivolumab for the treatment of melanoma on December 22, 2014 and for the treatment of metastatic squamous non-small cell lung cancer on March 4, 2015. The EMA approved the use of Nivolumab for four types of treatment on June 19, 2015. In this article, I analyzed why the 12 other biopharmaceuticals were not approved by the FDA and/or EMA. The importance of the ICH guidelines for adapting new GCP(E6) in 1998, and that of the quality of biotechnological/biological products are discussed. The establishment of the PMDA in 2004, and history of enhancing the transparency of the review process are also discussed.

Keywords: mecermin, tocilizumab, mogamulizumab

Spitz S<sup>\*1</sup>, Zhang Y<sup>\*2</sup>, Fischer S<sup>\*3</sup>, McGuire K<sup>\*4</sup>, Sommer U<sup>\*5</sup>, Amaravadi L<sup>\*6</sup>, Bandukwala A<sup>\*7</sup>, Eck S<sup>\*8</sup>, Garofolo F<sup>\*9</sup>, Islam R<sup>\*10</sup>, Jordan G<sup>\*11</sup>, King L<sup>\*12</sup>, Saito Y, Sumner G<sup>\*4</sup>, Terry L<sup>\*13</sup>, Vitaliti A<sup>\*5</sup>, Wang Y<sup>\*7</sup>, Grimaldi C<sup>\*14</sup>, Joyce A<sup>\*15</sup>, Palmer R<sup>\*16</sup>, Andisik M<sup>\*4</sup>, Araya M<sup>\*17</sup>, Azadeh M<sup>\*18</sup>, Baltrukonis D<sup>\*19</sup>, Elliott R<sup>\*3</sup>, Haidar S<sup>\*7</sup>, Kumar S<sup>\*20</sup>, Mayer A<sup>\*21</sup>, Neff F<sup>\*11</sup>, Palackal N<sup>\*4</sup>, Peng K<sup>\*3</sup>, Abhari MR<sup>\*7</sup>, Satterwhite C<sup>\*22</sup>, Savoie N<sup>\*23</sup>, Soo C<sup>\*24</sup>, Vinter S<sup>\*25</sup>, Welink J<sup>\*26</sup>, Yan W<sup>\*3</sup>, Maher K, Lanham D<sup>\*7</sup>, Bertholet S<sup>\*28</sup>, Dakappagari N<sup>\*29</sup>, Gonneau C<sup>\*30</sup>, Green C<sup>\*3</sup>, Junker F<sup>\*31</sup>, Kar S<sup>\*23</sup>, Patti-Diaz L<sup>\*32</sup>, Sarikonda S<sup>\*29</sup>, McCausland M<sup>\*33</sup>, Teixeira PC<sup>\*31</sup>, Decman V<sup>\*34</sup>, Estevam J<sup>\*18</sup>, Hedrick M<sup>\*35</sup>, Hidalgo Robert A<sup>\*3</sup>, Hopkins G<sup>\*36</sup>, Nuti S<sup>\*28</sup>, Tangri S<sup>\*29</sup>, Wnek R<sup>\*37</sup>, Dandamudi S<sup>\*7</sup>, Dasgupta A<sup>\*7</sup>, Edmison A<sup>\*24</sup>, Faustino P<sup>\*7</sup>, McGuinness M<sup>\*25</sup>, Lima Santos GM<sup>\*38</sup>, Mirza T<sup>\*7</sup>, Shakleya D<sup>\*7</sup>, Stojdl S<sup>\*24</sup>, Tampal N<sup>\*7</sup>, Zhang J<sup>\*7</sup>, Cherry E<sup>\*24</sup>, Cludts I<sup>\*39</sup>, Exley A<sup>\*25</sup>, Ishii-Watabe A, Kirshner S<sup>\*7</sup>, Pedras-Vasconcelos J<sup>\*7</sup>, Shen M<sup>\*7</sup>, Siggers R<sup>\*24</sup>, Solstad T<sup>\*40</sup>, Verthelyi D<sup>\*7</sup>, Yan H<sup>\*7</sup>, Zhang L<sup>\*24</sup>: 2020 White Paper on Recent Issues in Bioanalysis: BAV Guidance, CLSI H62, Biotherapeutics Stability, Parallelism Testing, CyTOF and Regulatory Feedback (Part 2A - Recommendations on Biotherapeutics Stability, PK LBA Regulated Bioanalysis, Biomarkers Assays, Cytometry Validation & Innovation Part 2B - Regulatory Agencies' Inputs on Bioanalysis, Biomarkers, Immunogenicity, Gene & Cell Therapy and Vaccine).

*Bioanalysis.* 2021; Mar; 13(5): 295-361. doi: 10.4155/

bio-2021-0005

The 14th edition of the Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (14th WRIB) was held virtually on June 15-29, 2020 with an attendance of over 1000 representatives from pharmaceutical/biopharmaceutical companies, biotechnology companies, contract research organizations, and regulatory agencies worldwide. The 14th WRIB included three Main Workshops, seven Specialized Workshops that together spanned 11 days in order to allow exhaustive and thorough coverage of all major issues in bioanalysis, biomarkers, immunogenicity, gene therapy and vaccine. Moreover, a comprehensive vaccine assays track; an enhanced cytometry track and updated Industry/Regulators consensus on BMV of biotherapeutics by LCMS were special features in 2020. As in previous years, this year's WRIB continued to gather a wide diversity of international industry opinion leaders and regulatory authority experts working on both small and large molecules to facilitate sharing and discussions focused on improving quality, increasing regulatory compliance and achieving scientific excellence on bioanalytical issues. This 2020 White Paper encompasses recommendations emerging from the extensive discussions held during the workshop, and is aimed to provide the Global 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 2020 edition of this comprehensive White Paper has been divided into three parts for editorial reasons. This publication covers the recommendations on (Part 2A) BAV, PK LBA, Flow Cytometry Validation and Cytometry Innovation and (Part 2B) Regulatory Input. Part 1 (Innovation in Small Molecules, Hybrid LBA/LCMS & Regulated Bioanalysis), Part 3 (Vaccine, Gene/Cell Therapy, NAb Harmonization and Immunogenicity) are published in volume 13 of Bioanalysis, issues 4, and 6 (2021), respectively.

Keywords: bioanalysis, biomarker, ligand binding assay

\*1 Incyte Research Institute

\*2 Bristol-Myers Squibb, Lawrenceville

\*3 Genentech, South San Francisco

\*4 Regeneron Pharmaceuticals

\*5 Novartis

\*6 Boston Pharmaceuticals

\*7 US FDA

\*8 Integrated Bioanalysis, Clinical Pharmacology & Safety Sciences, R&D, AstraZeneca

\*9 BRI

\*10 Celerion

\*11 Roche Pharma Research & Early Development, Roche Innovation Center

\*12 Pfizer, Andover

\*13 GlaxoSmithKline, Stevenage

\*14 Boehringer Ingelheim

\*15 Pfizer, Groveland

\*16 Sanofi

\*17 Pfizer, Medford

\*18 Takeda

\*19 Pfizer, Groton

\*20 EMD Serono

\*21 GlaxoSmithKline, Collegeville

\*22 Charles River

\*23 CFABS

\*24 Health Canada

\*25 UK MHRA

\*26 EMA

\*27 Eurofins Bioanalysis Services

\*28 GSK vaccines

\*29 Navigate, a Novartis Subsidiary

\*30 Covance

\*31 F. Hoffmann-La Roche

\*32 Bristol-Myers Squibb, Mt. Laurel

\*33 Q2 Solutions

\*34 GlaxoSmithKline, Philadelphia

\*35 Bristol-Myers Squibb, Holland

\*36 bluebird bio

\*37 Merck

\*38 Brazil ANVISA

\*39 UK MHRA-NIBSC

\*40 Norwegian Medicines Agency

Corsaro B<sup>\*1</sup>, Yang TY<sup>\*2</sup>, Murphy R<sup>\*3</sup>, Sonderegger I<sup>\*4</sup>, Exley A<sup>\*5</sup>, Bertholet S<sup>\*1</sup>, Dakappagari N<sup>\*6</sup>, Dessy F<sup>\*7</sup>, Garofolo F<sup>\*8</sup>, Kierstead L<sup>\*9</sup>, Koch H<sup>\*4</sup>, Sarikonda G<sup>\*6</sup>, Savoie N<sup>\*10</sup>, Siggers R<sup>\*11</sup>, Solstad T<sup>\*12</sup>, Lu Y<sup>\*13</sup>, Milton M<sup>\*14</sup>, Marshall JC<sup>\*15</sup>, DelCarpini J<sup>\*16</sup>, Gorovits B<sup>\*17</sup>, Gupta S<sup>\*18</sup>, Jesaitis L<sup>\*19</sup>, Kamerud J<sup>\*17</sup>, Kromminga A<sup>\*20</sup>, Ma A<sup>\*21</sup>, McNally J<sup>\*22</sup>, Yan H<sup>\*23</sup>, Wu B<sup>\*2</sup>, Verthelyi D<sup>\*23</sup>, Kirshner S<sup>\*23</sup>, Pedras-

Vasconcelos J<sup>\*23</sup>, Rajadhyaksha M<sup>\*24</sup>, Staack RF<sup>\*25</sup>, Cherry E<sup>\*11</sup>, Cludts I<sup>\*26</sup>, Dahlbäck M<sup>\*27</sup>, Gunn GR<sup>\*28</sup>, Ishii-Watabe A, Jawa V<sup>\*29</sup>, Kubiak R<sup>\*30</sup>, Partridge M<sup>\*24</sup>, Petrillo M<sup>\*31</sup>, Pine SO<sup>\*32</sup>, Poetzl J<sup>\*33</sup>, Song S<sup>\*34</sup>, Stebbins C<sup>\*35</sup>, Wu Y<sup>\*30</sup>, Zhang L<sup>\*11</sup>, Kar S<sup>\*10</sup>, Liang M<sup>\*36</sup>, Abhari MR<sup>\*23</sup>, Schweighardt B<sup>\*19</sup>, Stubenrauch K<sup>\*25</sup>, Xu Y<sup>\*37</sup>: 2020 White Paper on Recent Issues in Bioanalysis: Vaccine Assay Validation, qPCR Assay Validation, QC for CAR-T Flow Cytometry, NAb Assay Harmonization and ELISpot Validation (Part 3 - Recommendations on Immunogenicity Assay Strategies, NAb Assays, Biosimilars and FDA/EMA Immunogenicity Guidance/Guideline, Gene & Cell Therapy and Vaccine Assays).

*Bioanalysis*. 2021; Mar;13(6):415-463. doi: 10.4155/bio-2021-0007

The 14th edition of the Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (14th WRIB) was held virtually on June 15-29, 2020 with an attendance of over 1000 representatives from pharmaceutical/biopharmaceutical companies, biotechnology companies, contract research organizations, and regulatory agencies worldwide. The 14th WRIB included three Main Workshops, seven Specialized Workshops that together spanned 11 days in order to allow exhaustive and thorough coverage of all major issues in bioanalysis, biomarkers, immunogenicity, gene therapy and vaccine. Moreover, a comprehensive vaccine assays track; an enhanced cytometry track and updated Industry/Regulators consensus on BMV of biotherapeutics by LCMS were special features in 2020. As in previous years, this year's WRIB continued to gather a wide diversity of international industry opinion leaders and regulatory authority experts working on both small and large molecules to facilitate sharing and discussions focused on improving quality, increasing regulatory compliance and achieving scientific excellence on bioanalytical issues. This 2020 White Paper encompasses recommendations emerging from the extensive discussions held during the workshop and is aimed to provide the Global 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 2020 edition of this comprehensive White Paper has been divided into

three parts for editorial reasons. This publication (Part 3) covers the recommendations on Vaccine, Gene/Cell Therapy, NAb Harmonization and Immunogenicity). Part 1 (Innovation in Small Molecules, Hybrid LBA/LCMS & Regulated Bioanalysis), Part 2A (BAV, PK LBA, Flow Cytometry Validation and Cytometry Innovation) and Part 2B (Regulatory Input) are published in volume 13 of *Bioanalysis*, issues 4 and 5 (2020), respectively.

Keywords: bioanalysis, immunogenicity, NAb

---

\*1 GlaxoSmithKline, Rockville

\*2 Janssen R&D

\*3 Merck, West Point

\*4 Takeda, Opfikon

\*5 UK MHRA

\*6 Navigate, a Novartis Subsidiary

\*7 GlaxoSmithKline, Rixensart

\*8 BRI

\*9 PPD

\*10 CFABS

\*11 Health Canada

\*12 Norwegian Medicines Agency

\*13 Sangamo Therapeutics

\*14 Novartis

\*15 Pfizer, Groton

\*16 bluebird bio

\*17 Pfizer, Andover

\*18 Abbvie

\*19 BioMarin

\*20 BioAgilytix, Hamburg

\*21 CRISPR Therapeutics

\*22 BioAgilytix, Durham

\*23 US FDA

\*24 Regeneron Pharmaceuticals

\*25 Roche Pharma Research & Early Development, Roche Innovation Center

\*26 UK MHRA-NIBSC

\*27 Novo Nordisk

\*28 GlaxoSmithKline, Collegeville

\*29 Merck, Kenilworth

\*30 AstraZeneca, Gaithersburg

\*31 Biogen

\*32 Ablynx

\*33 Hexal AG

\*34 Takeda, Cambridge

\*35 Immunologix Labs

\*<sup>36</sup> AstraZeneca, South San Francisco

\*<sup>37</sup> Intellia Therapeutics

袴塚高志：日本薬局方における生薬の標準化。

*YAKUGAKU ZASSHI* 2020;140:783-788

The latest Japanese Pharmacopoeia is the second supplement of the 17th edition containing 324 herbal medicines, of which 176 are crude drugs and 35 are Kampo extracts. Although 148 prescription Kampo extracts are covered by national health insurance, only 35 are listed in the latest Japanese Pharmacopoeia. However, the sales volume of these 35 Kampo extracts accounts for more than 70% of the total sales volume of Kampo products as Kampo formulas with higher sales volumes are preferentially listed in the Pharmacopoeia. The Japanese Pharmacopoeia officially defines the origin and description of the listed crude drugs and Kampo extracts, and further elaborates on the limited values and their testing methods. As crude drugs and Kampo extracts are derived from natural products and have characteristics of traditional medicines, some degree of diversity has been experienced during the long-term use, which is one of the crucial differences from chemical drugs. The Japanese Pharmacopoeia Committee on Crude Drugs promotes standardization of the Japanese Pharmacopoeia by reflecting the actual Japanese market situation. In this review, I will explain the characteristics of the natural and traditional medicines of crude drug-related items, the drafting process of the Japanese Pharmacopoeia and the points to be noted, and the significance of being listed in the Pharmacopoeia.

Keywords: crude drugs, Kampo medicines, Japanese pharmacopoeia

田中誠司：HPLCフィンガープリント分析による生薬品質評価の発展性。

*ファルマシア* 2020;56(12):1132.

現在、生薬の品質管理は少数の指標成分により行われているが、本来は生薬の品質は多成分で評価されるべきである。本稿では、生薬の多成分同時評価の一手法であるHPLCフィンガープリント法を用い、生薬エンゴサクに対する品質評価法としての妥当性について評価した最新の論文をトピックスとして紹介した。

Keywords：HPLCフィンガープリント，品質評価，エンゴサク

花尻（木倉）瑠理：危険ドラッグと合成カンナビノイド

*Clinical Neuroscience*, 2020;38(8):1033-1036.

日本においては、危険ドラッグの規制及び取締強化が再三にわたり実施された結果、2015年以降には新規危険ドラッグ出現数し、健康被害も減少した。しかし、危険ドラッグ製品のインターネット販売やデリバリー販売が完全に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、合成カンナビノイドとともに、欧米を中心にフェンタニルなどの合成麻薬や向精神薬の構造類似化合物による深刻な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。本稿では、代表的な危険ドラッグの一種である合成カンナビノイドを中心に、危険ドラッグとは何か、なぜ危険ドラッグは危険なのか、最近の危険ドラッグを取り巻く国内外の状況を論じた。

Keywords：危険ドラッグ，合成カンナビノイド，指定薬物

Umezawa A<sup>\*1</sup>, Sato Y, Kusakawa S, Amagase R<sup>\*1</sup>, Akutsu H<sup>\*1</sup>, Nakamura K<sup>\*1</sup>, Kasahara M<sup>\*2</sup>, Matsubara Y<sup>\*3</sup>, Igarashi T<sup>\*4</sup>: Research and Development strategy for future embryonic stem cell-based therapy in Japan.

*JMA Journal*. 2020;3:287-94. doi: 10.31662/jmaj.2018-0029

Herewith, we review an updated progress of regenerative medical products using human embryonic stem cells (ESCs) in Japan. Two groups from Kyoto University and the National Center for Child Health and Development (NCCHD) established a novel derivation/cultivation system of ESCs for potential application in translational and clinical research. At the first stage of ESC derivation, murine feeder cells have been used in line with Japanese guidelines on public health associated with the implementation of the xenograft. To avoid exposure of ESCs to animal products in culture media, a xeno-free cultivating system has been established. Twelve ESCs (KhES-1, KhES-2, KhES-3, KhES-4, KhES-5, SEES-1, SEES-2, SEES-3, SEES-4, SEES-5, SEES-6, and SEES-7) are now available under a clinically relevant platform for industrially and clinically applicable regenerative medical products. NCCHD submitted an investigative new drug application to the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) for using ESC-

based products in patients with hyperammonemia due to genetic defects on March 2018 under the Pharmaceutical Affairs Law (now revised to the Pharmaceuticals, Medical Devices, and Other Therapeutic Products Act). Currently, up to ten ESC-based products are being prepared for intractable and rare disorders in Japan.

Keywords: embryonic stem cell, The Pharmaceuticals, Medical Devices, and Other Therapeutic Products Act, The Act on the Safety of Regenerative Medicine

\*<sup>1</sup> Center for Regenerative Medicine, National Center for Child Health and Development

\*<sup>2</sup> Organ Transplantation Center, National Center for Child Health and Development

\*<sup>3</sup> National Center for Child Health and Development Research Institute

\*<sup>4</sup> National Center for Child Health and Development

黒田拓也, 佐藤陽治: ヒトiPS細胞分化指向性におけるSALL3の機能解析.

*生化学* 2020;92:806-10.

iPS細胞の持つ分化指向性のバラツキについて, 最近の新しい知見と問題点について, 分化指向性マーカーSALL3を中心に解説した.

Keywords: ヒト人工多能性幹細胞, 分化指向性, SALL3

河野健, 平井孝昌, 佐藤陽治: バイオ医薬品のウイルス安全性評価.

*PHARM STAGE* 2020;4:1-3.

バイオ医薬品のウイルス安全性試験の現状と, ウイルス試験への応用が期待されている次世代シーケンシング技術について説明した.

Keywords: バイオ医薬品, ウイルス安全性試験, 次世代シーケンシング技術

河野健: 次世代シーケンシングによるバイオ医薬品等のウイルス安全性評価 (番外編6): PDA Europe Virtual Conference - Virus Forum参加報告.

*PHARM STAGE* 2020;36:163-74.

2020年6月22, 23日に開催されたPDA Europe Virtual Conference - Virus Forumに関して, 次世代シーケンサー (NGS) を用いたウイルス安全性試験の多施設共同研究や, NGSを用いた新たなウイルス検出法に関する発表を中心に概要を紹介した.

Keywords: 次世代シーケンシング技術, ウイルス安

全性試験, 多施設共同研究

平澤竜太郎\*, 河野健: 次世代シーケンシングによるバイオ医薬品等のウイルス安全性評価 (第11回): 感染性リスクのあるウイルスの選択的な検出.

*PHARM STAGE* 2020;36:63-7.

次世代シーケンシング技術を用いた, 細胞で増殖しているウイルス, 増殖していないウイルスを識別できる方法に関する論文を解説した.

Keywords: 次世代シーケンシング技術, ウイルス安全性試験, アルキル化

\* (独) 医薬品医療機器総合機構

梅澤明弘\*, 佐藤陽治: NRMDをご存じですか?

*再生医療* 2020;19:123.

2018年に運用が開始された日本再生医療学会の再生医療等製品使用データ登録システムであるNRMDについて, その概要と有用性, 今後の方針などを紹介した.

Keywords: NRMD, 再生医療

\* 国立成育医療研究センター研究所

早川堯夫\*<sup>1</sup>, 青井貴之\*<sup>2</sup>, 梅澤明弘\*<sup>3</sup>, 岡田潔\*<sup>1</sup>, 小澤敬也\*<sup>4</sup>, 澤芳樹\*<sup>1</sup>, 嶽北和宏\*<sup>1</sup>, 松山晃文\*<sup>5</sup>, 安田智, 大和雅之\*<sup>6</sup>, 佐藤陽治: 「ヒト幹細胞等加工再生医療製品の品質及び安全性等評価に共通の基本となる技術要件・基準・留意事項」(ミニマム・コンセンサス・パッケージ: MCP) の策定とその活用について.

*再生医療* 2020;19:409-48.

薬機法下での個別製品の研究開発や承認審査にあたっては, その品質及び安全性を的確にかつ合理的に確保するために, 各製品の種類や特性, 臨床適用法などを踏まえた製品のリスクに基づく適切な試験の実施やデータの評価がなされるべきであり, 過剰な試験やデータが求められるべきではない. 本文書は, 想定される大多数の製品に共通の基本となる技術要件や基準 (ミニマム・コンセンサス・パッケージ: MCP) を提言し, 現行指針と合わせて活用することにより, より合理的, 効率的, 効果的な製品開発を促進し, 再生医療実用化の推進に寄与することを目的として作成した.

Keywords: 再生医療等製品, 細胞加工物, 品質・安全性評価

\*<sup>1</sup> 大阪大学大学院医学系研究科

\*<sup>2</sup> 神戸大学大学院科学技術イノベーション研究科

\*<sup>3</sup> 国立成育医療研究センター研究所

\*4 自治医科大学

\*5 大阪はびきの医療センター

\*6 東京女子医科大学先端生命医学研究所

我妻昭彦\*1, 渡辺武志\*2, 糴谷高敏\*3, 福原良文\*4, 安田智, 佐藤陽治: ヒト多能性幹細胞由来の再生医療製品開発における造腫瘍性評価に関する日米欧三極の規制の状況.

*医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* 2020;51: 256-62.

Tumorigenicity is one of the major concerns for a medical use of pluripotent stem cell-derived products (PSCPs). However, no detailed guidance document for evaluating and assessing the tumorigenicity of PSCPs has been issued. Internationally acceptable concepts/consensus and testing methods for reduction in the tumorigenicity risk of PSCPs are needed, in particular when PSCPs are intended to be globally distributed. Forum for innovative regenerative medicine (FIRM) has established a new committee, FIRM-CoNCEPT, to address the issues around tumorigenicity evaluation for PSCPs. FIRM-CoNCEPT and National Institute of Health Sciences (NIHS) jointly started "Multisite Evaluation Study on Analytical Methods for Non-clinical Safety Assessment of hUman-derived REgenerative Medical Products (MEASURE)" initiative. International regulatory policies on the safety evaluation and quality control and methods of hazard/risk assessment for tumorigenicity are investigated in the project. As the results, we found 3 points below. 1) Several in vivo and in vitro assays are available. 2) Japanese technical guideline is available for PSCPs. However, globally acceptable consensus in regulatory policies are not observed among Japan, US and EU. 3) By making key opinion leader (KOL) interviews, evaluation methods for genomic instability risk of PSCPs were found unestablished. The purpose of this article is to summarize and publish the output of investigation and discussion which were made in FIRM-CoNCEPT-MEASURE project.

Keywords: pluripotent stem cell, tumorigenicity, testing method

\*1 富士フイルム (株)

\*2 武田薬品工業 (株)

\*3 (株) ケー・イー・シー

\*4 アステラス製薬 (株)

井上貴雄: 核酸医薬-低分子, 抗体に続く第3のモダリティ.

*SAR News* (日本薬学会構造活性相関部会・ニュースレター) 2020;38:1-8.

近年, 製薬業界では創薬標的の枯渇が指摘されているが, その打開策のひとつとして, 新規の作用機序で機能する医薬品の開拓が活発化している. 核酸医薬品はタンパク質を標的とする従来の医薬品とは異なり, RNAのレベルで生体を制御できる点が大きな特色であり, 原理的にはすべての分子が創薬対象となりうる. この数年で急速に実用化が進み, 劇的な治療効果が得られつつあることから注目を集めており, アンメットメディカルニーズの高い遺伝性疾患や難治性疾患を治療しうる次世代の創薬モダリティとして期待されている. 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, 開発動向を概説した.

Keywords: 核酸医薬品, アンチセンス, siRNA

山口卓男\*, 井上貴雄, 小比賀聡\*: 核酸医薬の原料供給・製造・品質担保に関する課題の抽出とその解決に向けた提言.

*PHARM TECH JAPAN* 2020;36:109-13.

核酸医薬品の研究開発が加速するなかで, 国内における原薬の製造や品質管理に関して議論が活発化されている. 日本医療研究開発機構 (AMED) 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業における「革新的中分子創薬技術の開発/先端的な中分子創薬関連技術の開発」研究班では, 調査研究として「核酸医薬の原料供給・製造・品質担保に関するアンケート」を実施し, 調査結果について第13回核酸医薬レギュラトリーサイエンスシンポジウムで報告した. 本稿では, 調査研究の詳細および当該シンポジウムにおける議論内容について纏めた.

Keywords: 核酸医薬品, 原料供給, 製造

\* 大阪大学大学院薬学研究科

井上貴雄, 柴田識人: がんに対する核酸医薬品の開発. *がん分子標的治療* 2020;18:78-86.

がんゲノム医療の推進を背景に, がん治療の新たなモダリティとして核酸医薬品が注目されている. 現在のがん治療薬開発は低分子医薬品や抗体医薬品が主流であるが, これらのモダリティでは, 例えば酵素活性のない細胞内分子を標的にすることは困難であり, 有望と考えられるターゲット分子があっても創薬が難しいケースがあった. 一方, アンチセンスやsiRNAに代表される核酸医薬品はRNAを標的にすることから, 原理的にすべて

の分子を標的にすることが可能である。本稿では、核酸医薬品の定義、分類、作用機序、開発動向などを概説し、がんに対する核酸医薬品の開発状況を紹介した。

Keywords: 核酸医薬品, がん

宮田直樹<sup>\*1</sup>, 田辺光男<sup>\*2</sup>, 内田恵理子, 川崎ナナ<sup>\*3</sup>:  
薬の名前 ステムを知られば薬がわかる 追補-2 特  
定のチロシンキナーゼ阻害薬を定義する新しいステム  
「-ertinib」, 「-trectinib」, 「-metinib」, 「-xertinib」など。  
*PHARM TECH JAPAN* 2020;36:1581-91.

医薬品の国際一般名 (INN) 命名に用いられるステム  
とその定義, およびそのステムを用いた医薬品について  
紹介している。今回は, チロシンキナーゼ阻害薬を定義  
するステム「-tinib」から派生した特定のチロシンキナー  
ゼ阻害薬を定義するステムとして, 上皮成長因子受容体  
チロシンキナーゼ阻害薬を定義するステム「-ertinib」,  
トロポミオシン受容体キナーゼ阻害薬を定義するステム  
「-trectinib」, 細胞外シグナル調節キナーゼ (ERK) 阻  
害薬を定義するステム「-xertinib」, 分裂促進因子活性  
化細胞外シグナル調節キナーゼ (MEK) 阻害薬を定義  
するステム「-metinib」, 無ガンマグロブリン血症チロ  
シンキナーゼ (ブルトン型チロシンキナーゼ) 阻害薬を  
定義するステム「-brutinib」, およびヤヌスチロシンキ  
ナーゼ (JAK) 阻害薬を定義するステム「-citinib」と  
これらステムを用いた医薬品を紹介した。

Keywords: INN, stem, チロシンキナーゼ阻害薬

<sup>\*1</sup> 名古屋市立大学創薬基盤科学研究所

<sup>\*2</sup> 北里大学薬学部

<sup>\*3</sup> 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

Kanayasu-Toyoda T<sup>\*1</sup>, Uchida E, Yamaguchi T<sup>\*1,2</sup>:  
Cell-surface MMP-9 is a novel functional marker  
for early endothelial progenitor cells derived from  
CD133+ cells.

*J Stem Cell Res Dev* 2020;6:042. doi: 10.24966/SRDT-  
2060/100042

Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) plays an  
important role in the migration of and tissue invasion  
by vascular endothelial cells. Additionally, early  
Endothelial Progenitor Cells (EPCs) are known to play  
a key role in the recruitment of endothelial cells in  
angiogenesis. In angiogenesis, MMP-9, which binds on  
the plasma membranes of early EPCs, is important in  
neo-vascularization. Therefore, early EPCs with MMP-  
9 on their cell membranes are a novel candidate for  
vascular regeneration therapy.

Keywords: angiogenesis; CD133; endothelial progenitor  
cells

<sup>\*1</sup> Nihon Pharmaceutical University

<sup>\*2</sup> Kanazawa Institute of Technology

大岡伸通, 内藤幹彦: キメラ化合物PROTAC/  
SNIPERの作用機序と新たな開発の動向。

*実験医学* 2020;38:2321-25.

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  
らの技術の進展に関する最新の動向と今後の展望につ  
いて概説した。

Keywords: ユビキチン, PROTAC, SNIPER

山口卓男\*, 井上貴雄, 小比賀聡\*: 核酸医薬品の製  
造・分析の現状とアウトソーシング。

*PHARM TECH JAPAN* 2020;36:47-56.

国内での核酸医薬品開発においては, 大手製薬企業  
のみならずベンチャー企業からの積極的な参加も見られて  
おり, 業務の一部をアウトソーシングする動きが大変活  
発である。これは核酸医薬品が新しい創薬モダリティ  
で, 製造や分析に関して一定の知識と技術が必要である  
ためである。日本医療研究開発機構 (AMED) 次世代  
治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業における  
「革新的中分子創薬技術の開発/先端的な中分子創薬関連  
技術の開発」研究班において, 核酸医薬品の製造・分析  
の現状とアウトソーシングについてとりまとめを実施し  
ている。本稿では, 核酸医薬品の製造受託や分析受託,  
分析機器開発を精力的に実施している18社の取り組みに  
ついて纏めた。

Keywords: 核酸医薬品, 製造, 分析

\* 大阪大学大学院薬学研究科

鈴木孝昌: 遺伝子パネル検査によって変わる今後の医  
療と医薬品開発。

*PHARM STAGE* 2020;20(6):1-6.

新しく登場した遺伝子パネル検査の現状に関して国内  
外の規制動向を含めて紹介し, その課題と今後のゲノム  
医療への応用に関して解説した。また規制科学的観点か  
ら, 遺伝子パネル検査開発上の留意点についても解説す

るとともに、検査データの蓄積による今後の医薬品開発への利用について言及した。

Keywords: 遺伝子パネル検査, コンパニオン診断薬

大岡伸通, 内藤幹彦: 標的タンパク質を分解する新しい低分子医薬モダリティ.

実験医学増刊 2020;38:2644-50.

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。本稿ではこれらの技術を利用したがん治療薬の開発に関する最新の動向について概説した。

Keywords: ユビキチン, PROTAC, SNIPER

大岡伸通: 新たな低分子医薬の創薬モダリティ「タンパク質分解医薬」

PHARM STAGE 2020;20:1-4.

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経緯と最新の動向について概説した。

Keywords: ユビキチン, PROTAC, SNIPER

Yamaguchi T<sup>\*1</sup>, Uchida E, Okada T<sup>\*2</sup>, Ozawa K<sup>\*3</sup>, Onodera M<sup>\*4</sup>, Kume A<sup>\*3</sup>, Shimada S<sup>\*5</sup>, Takahashi S<sup>\*6</sup>, Tani K<sup>\*2</sup>, Nasu Y<sup>\*7</sup>, Mashimo T<sup>\*2</sup>, Mizuguchi H<sup>\*8</sup>, Mitani K<sup>\*9</sup>, Maki K<sup>\*10</sup>: Aspects of gene therapy products using current genome-editing technology in Japan.

Hum Gene Ther. 2020;31:1043-53. doi: 10.1089/hum.2020.156

The development of genome-editing technology could lead to breakthrough gene therapy. Genome editing has made it possible to easily knock out or modify a target gene, while current gene therapy using a virus vector or plasmid hampering modification with respect to gene replacement therapies. Clinical development using these genome-editing tools is progressing rapidly. However, it is also becoming clear that there is

a possibility of unintended gene sequence modification or deletion, or the insertion of undesired genes, or the selection of cells with abnormalities in the cancer suppressor gene p53; these unwanted actions are not possible with current gene therapy. The Science Board of the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency of Japan has compiled a report on the expected aspects of such genome editing technology and the risks associated with it. This article summarizes the history of that discussion and compares the key concepts with information provided by other regulatory authorities.

Keywords: gene therapy, genome editing, safety

\*1 Kanazawa Institute of Technology

\*2 The University of Tokyo

\*3 Jichi Medical University

\*4 National Center for Child Health and Development

\*5 Nippon Medical School

\*6 University of Tsukuba

\*7 Okayama University

\*8 Osaka University

\*9 Saitama Medical University

\*10 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

宮田直樹<sup>\*1</sup>, 田辺光男<sup>\*2</sup>, 内田恵理子, 川崎ナナ<sup>\*3</sup>: 薬の名前 ステムを知れば薬がわかる 追補 - 3 特定の酵素阻害薬を定義する新しいステム - 1 「-becestat」, 「-castat」, 「-dustat」, 「-elestat」, 「-gacestat」など。

PHARM TECH JAPAN 2020;36:2427-40.

医薬品の国際一般名 (INN) 命名のためのステムのうち, 酵素阻害薬を定義する「-stat」から派生した特定の酵素阻害薬を定義する新しいステムとして, カリクレイン阻害薬またはセリンプロテアーゼ阻害薬を定義する「-alstat」,  $\beta$ セクレターゼ阻害薬を定義する「-becestat」, ドパミン $\beta$ 水酸化酵素阻害薬を定義する「-castat」, リシン残基選択的ヒストン脱メチル化酵素1阻害薬を定義する「-demstat」, インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ1阻害薬を定義する「-dostat」, 低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素阻害薬を定義する「-dustat」, エラスターゼ阻害薬を定義する「-elestat」,  $\gamma$ セクレターゼ阻害薬を定義する「-gacestat」, ラノステロール14 $\alpha$ -脱メチル化酵素阻害薬を定義する「-lanstat」, 消化管リパーゼ阻害薬を定義する「-listat」, ヒストンN-メチル化酵素阻害薬を定義する「-metostat」, タンパク質分解酵素阻害薬を定義する「-mostat」と, これらのステムを用いて命名された医薬品を紹介した。

Keywords : INN, stem, 酵素阻害薬

\*<sup>1</sup> 名古屋市立大学創薬基盤科学研究所

\*<sup>2</sup> 北里大学薬学部

\*<sup>3</sup> 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

吉田徳幸, 井上貴雄: RNAを標的とする核酸医薬品のオフターゲット効果の予測・評価法.

*PHARM TECH JAPAN* 2020;36:75-83.

近年では, 特にRNAを標的とする核酸医薬品の開発が大きく進展しており, 2020年8月までにアンチセンス医薬品8品目ならびにsiRNA医薬品2品目が日米欧のいずれかで製造販売承認されている. RNAを標的とする核酸医薬品の安全性評価については, 従来の低分子医薬品や抗体医薬品にはない特有の考慮事項として, 標的RNAと似た配列を有するRNAに作用する「オフターゲット効果」に留意する必要がある. 本稿では, オフターゲット効果に起因する毒性の予測・評価法について, 当部の研究成果を交えながら概説した.

Keywords : 核酸医薬品, アンチセンス, オフターゲット効果

築茂由則, 鈴木孝昌, 井上貴雄: コンパニオン診断薬の現状と今後の展望.

*医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* 2020;51(12):638-48.

近年のゲノムデータの蓄積により, 遺伝情報を利用した個別化医療は現実のものとなりつつある. 特になん化学療法分野では, 肺がんにおけるEGFRに代表されるように, 遺伝子変異の有無を判別して治療薬を選択する時代に入っている. 我が国では2013年に, 分子標的治療薬の効果を判定するための体外診断薬“コンパニオン診断薬”が新たに定義され, 既に複数の品目が承認されている. 本稿では, 主になん分子標的治療薬との関連からコンパニオン診断薬の現状と規制上の課題について概説した.

Keywords: companion diagnostics (CDx), molecular targeted drugs, next generation sequence (NGS)

Uchida E: Regulations and safety assessment of genome editing technologies for human gene therapy.

*Translat Regulat Sci.* 2020;2:107-14. doi: 10.33611/trs.2020-011

Genome editing technologies, including clustered regularly interspaced short palindromic repeat (CRISPR)/CRISPR-associated protein 9 (Cas9) system,

are expected to become a state-of-the-art strategy for human gene therapy. However, there are several new safety issues to be addressed before clinical use. This review article summarizes the current regulatory status of the safety assessment of genome editing for human gene therapy. In addition, with a focus on unintended genome editing by CRISPR/Cas9 system, this review outlines the methods used to detect off-target sites, and introduces a proposed technical guidance on the safety assessment of ex vivo genome-edited cell products that have been developed by the Regulatory Science research project of the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) for genome editing.

Keywords: genome editing, gene therapy, regulatory science

宮田直樹\*<sup>1</sup>, 田辺光男\*<sup>2</sup>, 内田恵理子, 川崎ナナ\*<sup>3</sup>: 薬の名前 ステムをすれば薬がわかる 追補-4 特定の酵素阻害薬を定義する新しいステム-2 「-parstat」, 「-polstat」, 「-telstat」, 「-tristat」, 「-xestat」など.

*PHARM TECH JAPAN* 2021;37:109-16.

医薬品の国際一般名 (INN) 命名のためのステムのうち, 前回紹介した酵素阻害薬を定義する新しいステムの続きとして, ヘパラーゼ阻害薬/ヘパリン誘導体を定義する「-parstat」, DNAポリメラーゼ阻害薬を定義する「-polstat」, スクアレン合成酵素阻害薬を定義する「-quistat」, S-ニトロソグルタチオン (GSNO) 還元酵素阻害薬を定義する「-sonstat」, テロメラーゼ阻害薬を定義する「-telstat」, グルタチオンS-トランスフェラーゼ阻害薬を定義する「-tiostat」, トリプトファン水酸化酵素阻害薬を定義する「-tristat」, 一酸化窒素合成酵素阻害薬を定義する「-unistat」, ウレアーゼ阻害薬を定義する「-urestat」, オートタキシン阻害薬を定義する「-xestat」とこれらを用いて命名された医薬品を紹介した.

Keywords : INN, stem, 酵素阻害薬

\*<sup>1</sup> 名古屋市立大学創薬基盤科学研究所

\*<sup>2</sup> 北里大学薬学部

\*<sup>3</sup> 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

高草英生\*<sup>1</sup>, 岩崎紀彦\*<sup>2</sup>, 西川元也\*<sup>3</sup>, 吉田徳幸, 小比賀聡\*<sup>4</sup>, 井上貴雄: 核酸医薬品の薬物動態特性とその評価.

*医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* 2021;52:76-

84.

核酸医薬品の動態評価においてはオリゴ核酸に特有の性質を考慮する必要がある。核酸医薬品の動態評価の考え方について、日本医療研究開発機構 (AMED) 医薬品等規制調和・評価研究事業における「アンチセンス医薬品の品質及び安全性評価に関する研究」班と日本製薬工業協会「核酸医薬動態評価タスクフォース (核酸動態TF)」とで議論が開始されている。本稿では、核酸医薬品の動態評価について、低分子医薬品で実施される一般的な薬物動態評価を紹介し、核酸医薬品の薬物動態的特徴と現時点でのその評価における留意点を概説した。

Keywords: 核酸医薬品, 薬物動態評価

- \*1 第一三共 (株)  
 \*2 田辺三菱製薬 (株)  
 \*3 東京理科大学薬学部  
 \*4 大阪大学大学院薬学研究科

岩崎紀彦<sup>\*1,2</sup>, 小平浩史<sup>\*1,3</sup>, 後藤昭彦<sup>\*1,4</sup>, 山中陽介<sup>\*1,5</sup>, 佐藤正延<sup>\*1,6</sup>, 宮澤憲浩<sup>\*1,7</sup>, 庭山裕孝<sup>\*1,8</sup>, 設楽悦久<sup>\*1,9</sup>, 関口裕太郎<sup>\*1,10</sup>, 田村直美<sup>\*1,11</sup>, 高草英生<sup>\*1,12</sup>, 角辻賢太<sup>\*1,13</sup>, 今井峻司<sup>\*1,14</sup>, 深野泰史<sup>\*1,15</sup>, 福原慶<sup>\*1,16</sup>, 蓼原吉輝<sup>\*1,17</sup>, 吉田徳幸, 小比賀聡<sup>\*1,18</sup>, 西川元也<sup>\*1,19</sup>, 井上貴雄: アンチセンス核酸医薬品の薬物動態評価の現状。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2021;52: 150-63.

吸収, 分布, 代謝, 排泄及び薬物相互作用 (DDI) の観点から医薬品の体内動態を検証する薬物動態評価は, 有効性及び安全性を担保した医薬品の開発において極めて重要である。核酸医薬品は低分子医薬品や抗体医薬品と異なる動態学的特性を持つため, 核酸医薬品の特徴を踏まえた動態評価のあり方を考察する際には, 既承認の核酸医薬品についてどのような薬物動態関連試験が行われ, どのような結果が得られているかを理解することが有用と考えられる。本稿では, 核酸医薬品の薬物動態評価の現状を把握するため, 核酸医薬品の中で既承認品目が最も多いアンチセンス医薬品を対象に, 規制当局の審査報告書や原著論文などの情報からその動態的特徴と評価方法の現状や課題などを体系的に取り纏めた。

Keywords: 核酸医薬品, アンチセンス医薬品, 薬物動態評価

- \*1 日本製薬工業協会 核酸医薬動態評価タスクフォース  
 \*2 田辺三菱製薬 (株)  
 \*3 協和キリン (株)  
 \*4 武田薬品工業 (株)

- \*5 アステラス製薬 (株)  
 \*6 MSD (株)  
 \*7 大塚製薬 (株)  
 \*8 杏林製薬 (株)  
 \*9 サノフィ (株)  
 \*10 (株) 三和化学研究所  
 \*11 塩野義製薬 (株)  
 \*12 第一三共 (株)  
 \*13 大日本住友製薬 (株)  
 \*14 日本新薬 (株)  
 \*15 日本ベーリンガーインゲルハイム (株)  
 \*16 ファイザー R&D (同)  
 \*17 ヤンセンファーマ (株)  
 \*18 大阪大学大学院薬学研究科  
 \*19 東京理科大学薬学部

山影康次<sup>\*1</sup>, 小林美和子<sup>\*1</sup>, 又吉祐子<sup>\*1</sup>, 野田優子<sup>\*1</sup>, 靄島由二, 宮島敦子, 加藤玲子, 藤巻日出夫, 坂口圭介<sup>\*2</sup>, 武田真紀<sup>\*2</sup>, 岡田真幸<sup>\*2</sup>, 太田亮<sup>\*1</sup>: セルディスクLF1が細胞毒性試験における直接接触法用陰性対照材料として適切である根拠データ。

秦野研究所年報 2020;43:1-4

「医薬品, 医療機器等の品質, 有効性及び安全性の確保等に関する法律」(薬機法) で定められている医療機器を製造販売 (承認申請, 認証申請及び届出) する場合, その安全性評価の一環として, 生物学的安全性評価を実施する必要がある。すなわち, 医療機器の接触部位と接触期間に応じた生物学的有害作用 (毒性ハザード) を特定するための項目について評価することが求められている。評価項目の一つである細胞毒性は人体と接触するすべての医療機器で必須の評価項目となっている。細胞毒性試験を実施する場合, 基本的には国内ガイダンスに記載されている方法に準拠して実施される。

国内ガイダンスでは, 細胞毒性試験結果の妥当性を示す材料として陰性および陽性の対照材料の使用が推奨されている。しかしながら, 直接接触法用の陰性対照材料として推奨されている組織培養用プラスチックシートが販売中止となったことから, その代替品が求められている。ここでは, その候補材料であるセルディスクLF1の直接接触法用陰性対照材料としての適切性を確認するために, 3施設による共同実験としてV79細胞を用いるコロニー形成法による細胞毒性試験を実施した。

Keywords: 細胞毒性試験, 陽性対照材料, 生物学的安全性評価

- \*1 食品薬品安全センター  
 \*2 テルモ株式会社

加藤玲子, 宮島敦子, 靛島由二: 刺激性試験のトピックス,

レギュラトリーサイエンス学会誌 2020;10(2):55-62.  
doi :10.14982/rsmp.10.55

医療機器の生物学的安全性評価において, 刺激性試験は, 生体と直接あるいは間接的に接触する医療機器に必須の評価項目である。皮膚刺激性試験は, 一般的にin vivo試験で実施されてきた。近年, 動物試験の削減を目指して, 医療機器の抽出液の皮膚刺激性を評価するための再構築ヒト表皮 (RhE) モデルを利用したin vitro試験法が開発され, 国際ラウンドロビンスタディによりその有用性が示された。これを受けて, 令和2年1月6日に発出された厚労省通知の別添「医療機器の生物学的安全性試験法ガイダンス」の第5部「皮膚刺激性試験」に, 当該in vitro試験法が採用された。当該試験は皮膚一次試験の代替法であるが, この方法はin vivo試験と異なり刺激性の強さを定量的に評価できない。今後, この課題を克服することが必要と考えられる。

Keywords: Medical device, Skin irritation, Reconstructed human epidermis, In vitro testing

野村祐介, 森下裕貴, 福井千恵, 高原健太郎<sup>\*1</sup>, 宮脇俊文<sup>\*2</sup>, 靛島由二: 化学分析を用いた医療機器の生物学的安全性評価に係る課題と解決策。

レギュラトリーサイエンス学会誌 2020;10(2):69-78.  
doi :10.14982/rsmp.10.69

身体と接触する医療機器は, ISO 10993シリーズに準拠した生物学的安全性評価の実施が求められている。当該規格では, 細胞毒性, 刺激性及び感作性試験等の生物学的安全性試験法を提示しているが, ISO 10993-1「医療機器の生物学的安全性試験の基本的考え方」では, 当該試験実施前に医用材料の化学的特性に関する情報収集を要求している。ISO 10993-18及びISO / TS 21736に新たに記載された医用材料の化学的特性評価及び毒性学的懸念の閾値 (TTC) の概念は, 開発コスト削減や動物福祉促進につながるため, 化学分析を利用した生物学的安全性評価は, 今後ますます利用されると考えられる。化学分析は分析対象が決まっている場合, 医療機器からの溶出量及びヒトへのばく露量評価に非常に有用であるが, 医用材料メーカーは不純物を含めた全組成を開示しないため, 化学分析に利用できる情報は限定される。それゆえ, TTCアプローチは, 医療機器の包括的な定性・定量分析に利用可能であるが, 同アプローチに利用される現在の抽出物/溶出物 (E&L) 分析には, 検討すべき課題が幾つか残存する。本項では, ハザード解析の概念, 検出感度及び分析手法等, 現行のE&L分析の問題を提示する。さらに, 当該E&L分析とは一線を画すと

共に, 遺伝毒性及び感作性試験の代替となるTTC及び新規皮膚感作性の閾値 (DST) の概念を利用した戦略的分析パッケージを紹介する。

Keywords: extractables and leachables, threshold of toxicological concern, dermal sensitization threshold

<sup>\*1</sup> Thermo Fisher Scientific

<sup>\*2</sup> 日本Waters

宮島敦子, 加藤玲子, 中岡竜介, 野村祐介, 靛島由二: 医療機器の生物学的安全性評価に関する動物実験代替法の開発。

SCAS NEWS 2021;53:3-6

近年, 動物福祉に係る3Rs (Replacement, Reduction, Refinement) を推進するため, 動物実験代替法の開発が提唱されている。欧州においては, 化粧品の安全性評価を対象とした動物実験の実施が禁止された。現在, 化学物質, 医薬品, 農薬分野等において世界的にin vitro試験系への代替が進められており, 医療機器の生物学的安全性評価においても, 刺激性試験動物実験代替法がISO/FDIS 10993-23に導入された。本稿では, 我々が開発を進めている新規試験法を含めて, 医療機器分野の動物実験代替法に係る最近の動向について紹介する。

Keywords: 医療機器, 生物学的安全性評価, 動物実験代替法

野村祐介, 加藤玲子, 宮島敦子, 中岡竜介, 靛島由二: 医療機器の生物学的安全性評価と国内外の規格動向。バイオマテリアル-生体材料- 2021;39(1):34-39

本邦において, 生体に適用する医療機器は承認申請等にあたり生物学的安全性評価が要求されている。同評価に関する基本的考え方を取りまとめた国際規格であるISO 10993-1及びその他の各試験法等に関するISO文書の改訂動向に対応した最新の国内規制として, 厚労省より薬生機審発0106第1号通知が発出された。本稿では, 医療機器の生物学的安全性評価と国内外の規格動向について概説する。

Keywords: 医療機器, 生物学的安全性評価, ISO

中岡竜介, 加藤玲子, 靛島由二: 人工知能技術を利用した医用画像診断支援システムに関する評価指標の策定と今後の動向について。

インナービジョン 2020;35(7):14-15.

医療分野におけるAIの社会実装に向けた研究開発が盛ん行われている背景には, その開発に使用される機械学習技術, 特に, 従来技術では困難な画像等を対象とした演算処理を可能とする深層学習の実装が技術的に可能

となったことが挙げられる。最新技術を適用したAIを医療行為に利用するプログラム等は、その目的等に応じて医療機器として薬事規制対象となることから、当該医療機器の上市化を促進するため、その特性に即した評価における留意点を取りまとめた評価指標の必要性が提言され、次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業でその作業を実施することとなった。本項では、AIを利用した医用画像診断支援システムを対象として取り上げ、その評価指標案作成作業における論点及びその解決策、並びに最終案の概要を紹介する。また、2019年5月に当該評価指標が正式に厚生労働省通知として発出された後も存在する解決すべき課題とその解決にかかる取り組みも紹介する。

Keywords：人工知能，画像診断支援システム，評価指標

中岡竜介，古川浩\*：AIを利用した医療機器の薬事規制のあり方に関して。

医学のあゆみ (AIが切り拓く未来の医療) 2020;274 (9):906-911.

機械学習，特に深層学習技術が世の注目を浴びるようになってから，当該技術を利用した人工知能 (AI) の社会実装への試みが数多く行われてきている。医療分野も例外ではなく，創薬への利用に始まり，画像診断技術への適用等，様々な開発研究が為されている。AIを医療に応用する場合，その目的等に応じて製品は「医療機器」に該当し，市販前にその品質，安全性及び有効性を評価し，規制当局による審査をクリアする必要がある。機械学習，特に深層学習技術を利用したAIを利用した医療機器の場合には，アルゴリズムのブラックボックス性，性能の可塑性等，従来の医療機器プログラムでは有しない特徴を有することから，それらの評価における留意点を網羅的に取りまとめた評価指標が2019年度に通知として発出された。しかしながら，その特徴の新規性もあり，従来は想定されなかった課題が生じている。現在，AMED研究事業において，産官学によりそれらの課題を解決するための検討が進められており，その活動成果を基にした新たなガイダンス等の整備や必要となる橋渡し研究の推進が望まれる。

Keywords：人工知能，深層学習，医療機器プログラム

\* (一社) 日本画像医療システム工業会

藪島由二，藤盛啓成\*：薬剤投与に使用するプラスチック製医療機器の破損事例と対応策。

薬学雑誌 2021;141:193-194. doi: 10.1248/yakushi.20-00199-F

本誌上シンポジウムでは，現在までに報告された不具合事例，不具合が発生し得る医薬品と医療機器の全組み合わせ，不具合発生原因及びその回避策について紹介する。また，薬剤と医療機器双方の添付文書検索，並びに医療機関を対象とした全国調査の結果を踏まえて，臨床現場の観点から行うべき情報提供のあり方や医療関係者が留意すべき事項について報告する。本誌上シンポジウムでは，これらの話題提供を通じて，相互作用に関する最新情報を医薬品・医療機器製造販売業者及び薬剤師を含む医療従事者と共有し，不具合発生削減につなげたい。

\* 東北大学

迫田秀行，相澤雅美，上田麻子，戸井田瞳，植松美幸，中岡竜介，宮島敦子，藪島由二：プラスチック製医療機器の力学特性に対する薬剤の影響評価。

薬学雑誌 2021;141:199-206. doi:10.1248/yakushi.20-00199-2

Pharmaceuticals reportedly cause damage to some polymeric medical devices that administer them. Because this phenomenon and its causes still remain unclear, in this study, all the possible combinations of polymeric materials and pharmaceutical ingredients that could cause failures were identified by conducting a comprehensive analysis on a wide variety of such combinations and through verification tests using the products. The results of the simple immersion tests and the reports of clinical failures indicated that the failures were not caused by the lack of chemical resistance of the polymers but by the environmental stress cracking (ESC) induced by a combination of the stress generated in the material and the interaction with a specific chemical. Therefore, we evaluated all combinations that could cause ESC by developing and applying a simple method for testing ESC. Polycarbonate and polyethylene terephthalate were found to be damaged by alkaline solutions and oils and fats, and surfactants solutions. These failures were also confirmed by the verification tests. Results from the stress state verification, fractographic analysis, and other studies confirmed that these failures were caused by ESC. Cytotoxicity owing to the induction of ESC was not detected in any combination. These results indicated that the residual stress generated during the manufacturing process was one of the reasons for the failure of the medical devices. This

residual stress can be eliminated by employing additional processes such as annealing, thereby preventing medical device failures induced through interactions with pharmaceutical ingredients.

Keywords: interaction, polymeric medical device, pharmaceutical, failure, stress, cracking

Azuma K<sup>\*1</sup>, Jinno H<sup>\*2</sup>, Tanaka-Kagawa T<sup>\*3</sup>, Sakai S:  
Risk assessment concepts and approaches for indoor air chemicals in Japan.

*Int J Hyg Environ Health* 2020;225:113470. doi: 10.1016/j.ijheh.2020.113470.

Individuals living in general indoor environments are exposed to a greater variety of chemical pollutants, albeit at lower concentrations, compared with industrial workers in occupational environments. These pollutants can result in a variety of adverse health effects, including those affecting the respiratory, neurological, reproductive, dermatologic, and cardiovascular systems. In Japan, indoor air quality guidelines have been established for 13 chemicals since 1997, and these developments have continued on the basis of scientific discussions in the Committee on Indoor Air Pollution (CIAP) that was set up by the Ministry of Health, Labour and Welfare. However, the types and concentrations of these pollutants have been observed to be inconsistent over time due to lifestyle changes and the development of novel household products and building materials. Therefore, continuing the monitoring of indoor chemicals and the development of indoor air quality guidelines for substances that pose potential high health risks are essential for the protection of public health. In indoor environments, there are multiple media by which humans come in contact with indoor chemicals and multiple exposure pathways that can affect human health, particularly for semi-volatile organic compounds (SVOCs). This is defined as aggregate exposure. Furthermore, combined exposure to multiple low-level pollutants occurs in indoor environments. In this article, a comprehensive overview of the indoor air quality guidelines in Japan and assessment approaches for developing indoor air quality guidelines is provided. In addition, future issues facing approaches for indoor chemicals, including aggregate exposure to SVOCs and combined exposure to multiple pollutants with common toxicological effects in indoor environments,

are discussed.

Keywords: Guidelines, Indoor air quality, Indoor chemicals.

<sup>\*1</sup> Kindai University

<sup>\*2</sup> Meijo University

<sup>\*3</sup> Yokohama University of Pharmacy

小林憲弘：2020年4月の水道水質基準と検査方法の改正について

*環境と測定技術* 2020;47:17-24.

水道水の安全性を確保するため、水道法に基づいて「水道水質基準」が定められている。水道水質基準の標準検査方法は、厚生労働大臣が定める「告示法」であり、検査が水質基準に適合しているかどうかを判定する際には、告示法を用いて検査しなければならない。人口減による水需要の減少により水質管理の人員・予算が削減されている中で、水道水の安全性を確保し続けるためには、より迅速・簡便な標準検査方法が必要であることから、新規検査方法の開発や、既存検査方法の改良・簡略化（試験操作の省略、試薬・溶媒の削減等）が行われている。このような背景の下、2020年4月に改正された水質基準等と検査方法について解説した。

Keywords：水道水，水質基準，検査方法

河上強志，田原麻衣子，五十嵐良明：家庭用除菌剤等による健康被害及び諸外国規制状況

*中毒研究* 2021;34:68-72.

家庭用除菌剤等による国内外の健康被害事例，並びに諸外国の規制状況について概説した。COVID-19の流行に伴い，多種多様な家庭用除菌剤等が販売されているが，我が国には諸外国の様な認可制度は無く，それらに使用されている成分は不明である。一方，家庭用洗浄剤等は感染拡大防止の消毒剤の代替となるとされているが，いずれにしても安全性が確保された成分を適切に使用し，健康被害のリスクを減らすことが重要と考える。

Keywords：家庭用除菌剤，健康被害，家庭用品規制法

河上強志：生活用品による健康被害と対策

*環境ホルモン学会（日本内分泌攪乱化学物質学会）*  
*ニュースレター* 2021;23(3):4

日常生活で使われる家庭用品には様々な化学物質が含まれている。これらの化学物質は製品の機能性を高めるのに役立っているが，そうした化学物質による健康被害も発生している。家庭用品の安全性を確保するための法規制及び行政の仕組みや，家庭用品に特徴的な健康被害に関して，その発生要因や必要な対策について概説し

た。

Keywords : 家庭用品, 健康被害, 安全対策

中村公亮: 加工食品を対象とした遺伝子組換え食品検査法の課題と今後の展開 (分析技術と研究紹介).

*明日の食品産業* 2020;504:29-35

遺伝子組換え (GM) 作物の食品への利用 (GM食品) の実態と, 我が国のGM食品の規制には欠くことのできない, GM食品検査法の解決すべき問題ならびにその解決策について概説した。

Keywords : 加工食品, 遺伝子組換え, 食品表示

穂山浩, 鈴木美成, 浅井麻弓, 佐藤惣一<sup>\*1</sup>, 井上小夕貴<sup>\*1</sup>, 中村小津枝<sup>\*2</sup>, 牛尾昌史<sup>\*2</sup>, 佐藤清<sup>\*3</sup>, 高木彩<sup>\*4</sup>, 杉浦淳吉<sup>\*5</sup>: 残留農薬等のリスクコミュニケーション手法の確立と評価。

*植物防疫* 2020;74:284-292

これまでリスクコミュニケーションを支援する手法は試みられているが, 社会科学の研究者と自然科学研究者の共同で行う検討は少ないと考えられる。社会科学研究者と共同で, 一般消費者への残留農薬等に対する正しい知識を普及啓発するために, 残留農薬等のリスクコミュニケーション手法の確立を検討し, 世田谷区と品川区で同様のリスクコミュニケーションを行った。事前と事後のアンケート調査から, 世田谷区と品川区と異なった方法でリスクコミュニケーションの評価を行った。

Keywords : リスクコミュニケーション, 食品, 残留農薬

<sup>\*1</sup> 世田谷区世田谷保健所

<sup>\*2</sup> 品川区保健所

<sup>\*3</sup> 一般財団法人残留農薬研究所

<sup>\*4</sup> 千葉工業大学社会システム科学部

<sup>\*5</sup> 慶應義塾大学文学部

多田敦子: 食品添加物の最近の研究 - 規制関連分野の研究から -。

*化学と教育* 2021;69:12-15.

食品添加物の研究には, 安全性や有効性についての研究など様々あるが, その内, 食品添加物の公的な規制整備を検討する上で必要とされる化学分野の最近の研究から, 多変量解析を応用した研究, 定量核磁気共鳴法により得られる正確な相対モル感度を応用した研究及び食用色素の不純物に関する研究について解説した。

Keywords : 食品添加物, 多変量解析, 定量核磁気共鳴法

Amakura Y\*, Yoshimura M\*, Sugimoto N, Akiyama H: Characterization of Components in Natural Products for the Evaluation of Existing Food Additives in Japan

*Chem. Pharm. Bull.*, 2021;69:11-17. doi:10.1248/cpb.c20-00286

In Japan, existing food additives are those included in the List of Existing Food Additives specified in the Supplementary Provisions to the Law Concerning Amendments to the Food Sanitation Law and Nutrition Improvement Law. Most of the currently available food additives are natural extracts containing various ingredients. However, the characteristic and active components of existing food additives are not always properly defined due to poor characterization of the constituents of the respective raw materials. For that reason, the characteristic components of existing food additives from natural extracts have been evaluated using various methods and reported. Here we review examples of our research on the characterization of marker constituents of existing food additives from natural products.

Keywords: existing food additive, gentian root extract, grape skin extract

\* Matsuyama University

六鹿元雄: 器具・容器包装へのポジティブリスト制度の導入について。

*FFIジャーナル* 2020;225:169-176.

The Food Sanitation Act was revised on June 13, 2018. As a result of this revision, a positive list system was introduced for food contact products (utensil, container and packaging). This system will come into effect on June 1, 2021. The main body of the positive list system is a compliance with the positive list, but, this list format is complex and different than the US and EU list. And, the compliance with the manufacturing management standards and the communication of information between the companies are indispensable for operation of the positive list system. In this article, I will explain the details of the Japanese positive list system. Since the detailed part of the system is still under consideration, please refer to the documents published by the Ministry of Health, Labor and Welfare for the latest information.

Keywords: Food Sanitation Act, positive list system,

## food contact products

六鹿元雄, 磯崎正季, 飯塚尚文, 中元昌広: 食品用器具・容器包装に関する食品健康影響評価指針.

*食品衛生研究* 2020;70:7-15.

食品用器具・容器包装においては, 改正食品衛生法によりポジティブリスト制度が令和2年6月から施行される. 食品安全委員会ではポジティブリスト制度の導入を受け, 器具・容器包装の原材料として新たに用いられる物質の継続的な評価依頼に対応すべく, 評価の公平性・透明性の向上とともに審議等の円滑化を目的として, 令和元年5月に合成樹脂を対象材質とした評価の考え方や方法, 並びに評価に必要な資料の範囲を定めた「食品用器具及び容器包装に関する食品健康影響評価指針(令和元年5月28日食品安全委員会決定)」を策定して公開した. そこで, 本指針の内容について解説した.

Keywords: 器具・容器包装, 食品健康影響評価, 溶出試験

佐々木貴正: 採卵鶏農場のサルモネラ保有状況とサルモネラ食中毒事件数の減少との関係.

*鶏卵肉情報* 2020;50(4/25):26-29.

直近10年間における採卵鶏農場のサルモネラ保有状況の低下とサルモネラ食中毒発生事件数の減少との関連性について解説した.

Keywords: 採卵養鶏場, サルモネラ, サルモネラ食中毒

佐々木貴正: サルモネラの血清型と薬剤耐性から見えてくる鶏肉を原因とするサルモネラ食中毒の現状.

*鶏卵肉情報* 2020;50(9/25):26-31.

鶏肉由来サルモネラ株と胃腸炎由来サルモネラ株の血清型と薬剤耐性を比較し, 近年のサルモネラ食中毒の原因食品の多くは鶏卵ではなく, 鶏肉である可能性があるとして推定した.

Keywords: 鶏肉, サルモネラ, 薬剤耐性

中山達哉: ベトナムの食品から分離される薬剤耐性菌について-食品から人へのつながりを考える-

*食品微生物学会誌* 2020;37(3):91-111. doi:10.5803/jsfm.37.91

ベトナム食品から分離される薬剤耐性菌について, 今までの報告をまとめるとともに, 我々が行った研究について報告した.

Keywords: サルモネラ, 大腸菌, ESBL産生

長島裕二\*, 大城直雅: 地球温暖化によるマリントキ

シンの拡大とリスク管理(特集 持続的な水産と海洋環境を支える研究).

*JATAFF*ジャーナル 2020;8(2):40-45.

海洋生物毒素(マリントキシン)により魚介類が毒化され, それを人が食べて食中毒が起こることがある. 日本ではフグによる自然毒食中毒が最も多いが, 地球温暖化による熱帯性有毒フグの日本沿岸への出現と自然交雑フグの頻発が新たな問題に加わった. また, 地球温暖化はマリントキシンの拡大を招き, 熱帯海域における有毒魚類による食中毒シガテラや熱帯性有毒プランクトンによる貝類の毒化も脅威となる. 魚貝類の食の安全を守るため, 今まで以上にマリントキシンのリスク管理が重要になってきた.

Keywords: マリントキシン, 地球温暖化, リスク管理

\* 新潟食糧農業大学

長島裕二\*, 大城直雅: 気候変動とマリントキシン. *水環境学会誌* 2020;43A(10):365-369.

日本で問題となる海産生物毒(マリントキシン)はフグ毒や麻痺性貝毒などであるが, 沖縄を中心に毎年発生しているシガテラ魚類食中毒も忘れてはならない. 生物多様性に富むサンゴ礁海域は, 天然有機化合物の宝庫であり, 顕著な生理活性を示す物質が多い一方, ヒトに対し危害をもたらすものもある. マリントキシンの特徴として, 中毒の原因生物と毒素産生生物が異なることがあげられる. すなわち, 魚が食中毒の原因であっても, 原因毒素は魚ではなく, 細菌や微細藻類が産生し, 食物連鎖で魚に伝搬・蓄積され, 最終的に我々が口にする. そのため, 食中毒が起こるには, 毒素の産生者, 運搬者が存在し, それを餌とする魚介類が揃わなければならない. 地球温暖化などの気候変動は水圏生態系に変化をもたらし, マリントキシンの分布拡大と変化が懸念される. 本稿では, 微細藻類を起源とするシガトキシンとパリトキシン, そして細菌が起源と考えられているフグ毒の広域化について紹介する.

Keywords: マリントキシン, シガテラ, フグ毒

\* 新潟食糧農業大学

岡田由美子: HACCPと微生物試験法.

*クリーンテクノロジー* 2020;30(12):52-56.

国内外における食品中の微生物を検出する試験法の成り立ちと, HACCPが完全制度化される食品製造の現場において用いられる微生物試験法について解説した.

Keywords: HACCP, 微生物試験法, 代替法

左近直美\*, 白井達哉\*, 上間匡: 国際的にみたノロウイルスの概況と今後への期待.

クリーンテクノロジー 2020;30(12):65-70.

最近のノロウイルスに関する知見, 情報について解説した.

Keywords: ノロウイルス, 発生状況, ワクチン

\* 大阪健康安全基盤研究所

佐々木貴正, 浅井鉄夫\*: 国内養豚場の家畜関連メチシリン耐性黄色ブドウ球菌浸潤状況.

All about Swine 2021;57:37-44.

国内養豚場における家畜関連型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の保有状況について, 学術論文等のデータに基づき解説した.

Keywords: 黄色ブドウ球菌, メチシリン耐性, 養豚場

\* 岐阜大学

渡辺麻衣子: 室内環境の微生物に関わる最近の話題 (5) - 災害時住環境における真菌温泉の実態と対策 -.

室内環境 2020;23:11-19. doi.org/10.7879/siej.23.11

東日本大震災被災地の複数タイプの住環境を取り上げ, それらの真菌汚染の実態とそこからもたらせる居住者の具体的な健康リスク, および真菌汚染対策に関して, これまで得られている知見について紹介した.

Keywords: 真菌叢, 被災地住宅, 東日本大震災

渡辺麻衣子: 特集「食品製造とカビ」はじめに  
カビと生活 2020;13:5-6.

カビや酵母は細菌と比較して低い水分活性や低pH環境, 常温~低温でも生育が可能であることから, 非常に多様な食品を汚染しやすい性質がある. 食品製造の場においてカビの汚染が問題になる時, 食品の可食性を損なう腐敗カビ, カビ毒産生菌といったカビがある. さらに, カビが食品を汚染する原因として, 昆虫による媒介があることが知られており, 食品製造環境においては昆虫の防除も重要な課題である. また, 食品に悪い影響をもたらすカビのほか, 日本の食文化においては, 良い影響をもたらす発酵菌もある. これら様々な面から見た食品製造とカビの関係についてスポットをあて, 解説した.

Keywords: 食品カビ汚染, 食品害虫, 発酵菌

渡辺麻衣子: 食品の「良い」真菌「悪い」真菌.

理大科学フォーラム 2020;420:6-9.

食品と関わりのある真菌には, 食品を発酵してヒトに

メリットをもたらす麹菌・酵母や, それ自体を食べておいしいキノコなど「良い」真菌と, 反対に, 食品を腐敗させ食品の味や匂いを悪くしたり, 食品上で生育して毒素を産生しヒトに食中毒を引き起こすなど, 食品を通じてヒトに危害を及ぼす「悪い」真菌がある. 日本の生活環境では非常に多くの真菌を見ることができ, 真菌は日本人にとっては大変馴染みの深い微生物と言える. 本稿では, 真菌の「良い」「悪い」両面にスポットを当て, 日本人の食生活をとりまく真菌について, 具体的に紹介した.

Keywords: 食品危害性真菌, キノコ, 発酵菌

川崎晋\*, 細谷幸恵\*, 工藤由起子: 食品中における損傷菌の試験法・評価法.

日本防菌防黴学会誌 2020;48:415-419.

食品を取り扱う上で損傷菌の問題が注目されている. 多くの損傷菌評価法が開発されているが, 食品に直接活用するには食品残渣や雑菌が混在するため測定自体が難しい. 本講座では, 食品中での損傷菌評価のため, リアルタイムPCR法による増殖遅延測定法での評価法について解説した. 食品中の菌の加熱および食塩濃度による損傷について, リアルタイムPCR法による増殖遅延測定法が損傷の評価に有用であることを, 例をあげて紹介した. 増殖遅延測定法による本評価法は菌体の損傷進行過程を包括的に捉えていると考えられ, これまで難しかった食品中で発生する損傷データの取得を可能とし, 食品環境および加工処理における微生物の損傷解析に有用であるとされている.

Keywords: 損傷菌, 食中毒菌, 評価法

\* (国研) 農業・食品産業技術総合研究機構

Yokoo H, Hirano M, Misawa T, Demizu Y: Helical antimicrobial peptide foldamers containing non-proteinogenic amino acids.

ChemMedChem, 2021, 16, 1226-1233. doi:10.1002/cmdc.202000940

Antimicrobial peptides (AMPs) are potential novel therapeutic drugs against microbial infections. Most AMPs function by disrupting microbial membranes because of their amphipathic properties and ordered secondary structures. In this minireview, we describe recent efforts to develop helical AMP foldamers containing non-proteinogenic amino acids, such as  $\alpha$ ,  $\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acids,  $\beta$ -amino acids,  $\gamma$ -amino acids, side-chain stapling and N-alkyl glycines.

Keywords: Antimicrobial peptides, foldamers, Gram-

negative bacteria, Gram-positive bacteria, helixes, non-proteinogenic amino acids

Yokoo H, Misawa T, Demizu Y: De novo design of cell-penetrating foldamers.

*Chem. Rec.*, 2020, 20, 912-921. doi:10.1002/tcr.202000047

Cell-penetrating peptides (CPPs) have gained much attention as carriers of hydrophilic molecules, such as drugs, peptides, and nucleic acids, into cells. CPPs are mainly composed of cationic amino acid residues, which play an important role in their intracellular uptake via interactions with acidic groups on cell surfaces. In addition, the secondary structures of CPPs also affect their cell-membrane permeability. Based on this knowledge, a variety of cell-penetrating foldamers (oligomers that form organized secondary structures) have been developed to date. In this account, we describe recent attempts to develop cell - penetrating foldamers containing various building blocks, and their application as DDS carriers.

Keywords: non-proteinogenic amino acid, cell-penetrating peptide, foldamer, secondary structure, DDS carrier

Ishikawa M\*, Tomoshige S\*, Demizu Y, Naito M: Selective degradation of target proteins by chimeric small-molecular drugs, PROTACs and SNIPERs.

*Pharmaceuticals*, 2020, 13, 74. doi:10.3390/ph13040074

New therapeutic modalities are needed to address the problem of pathological but undruggable proteins. One possible approach is the induction of protein degradation by chimeric drugs composed of a ubiquitin ligase (E3) ligand coupled to a ligand for the target protein. This article reviews chimeric drugs that decrease the level of specific proteins such as proteolysis targeting chimeric molecules (PROTACs) and specific and nongenetic inhibitor of apoptosis protein (IAP)-dependent protein erasers (SNIPERs), which target proteins for proteasome-mediated degradation. We cover strategies for increasing the degradation activity induced by small molecules, and their scope for application to undruggable proteins.

Keywords: PROTACs; SNIPERs; chemical protein degradation

柴田識人, 内藤幹彦\*: 脱ユビキチン化酵素阻害によるプロテインノックダウン.

*実験医学* 2020; 38:2337-2341.

脱ユビキチン化酵素はタンパク質分解の抑制する酵素であり, 創薬標的として注目されている. 疾患との関連が報告されているものについて, その詳細と共に阻害剤開発の状況について紹介した.

Keywords: ユビキチン (Ub), 脱ユビキチン化酵素 (DUB), ユビキチン-プロテアソーム系 (UPS)

\* 東京大学

安達玲子, 爲廣紀正: 食物アレルギーの表示制度と検査法に関する最近の動向.

*月刊フードケミカル* 2021;37:21-24

加工食品に含有される食物アレルギーの表示制度, 表示検証のための検査法に関する最近の動向, 及びグルテンフリー (ノングルテン) 米粉規格への小麦検査法の適用について解説した.

Keywords: 食物アレルギー, 食品表示, 食物アレルギー検査法

爲廣紀正, 鈴木春巳: 乾癬重症化のリスク因子としてのRhoH

*臨床免疫アレルギー科* 2020;73:467-471

乾癬を発症する原因である遺伝的素因について最近報告されたRhoH分子の役割について解説した. また, TCRシグナルを標的とする免疫疾患の治療法の可能性について考察した.

Keywords: 乾癬, TH17細胞, RhoH

松尾真紀子\*<sup>1</sup>, 扇屋りん\*<sup>2</sup>, 渡邊敬浩: 食品安全確保の強化を目指して - WHOの食品安全決議をふまえた日本の取り組み.

*食品衛生研究* 2021;71(4):33-40

厚生労働行政推進調査事業費「食品行政における国際整合性の確保と食品分野の国際動向に関する研究」が主催し, 厚生労働省並びに東京大学未来ビジョン研究センターとの共催で2021年11月27日にオンライン開催された「シンポジウム: 食品安全確保の強化を目指して - WHOの食品安全決議をふまえた日本の取り組み」について報告した.

Keywords: Codex, 多国間協調, 科学的不確実性

\* Tohoku University

\*<sup>1</sup> 東京大学 公共政策大学院

\*<sup>2</sup> 厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全企画課国際食品室

窪田邦宏, 田村克, 天沼宏, 溝口嘉範\*: 海外における小規模食品事業者に対するHACCP指導の状況①  
米国における小規模食品事業者に対する衛生監視指導  
*食品衛生研究* 2020;70(8):33-49

国内の食品等事業者に対するHACCPにもとづく衛生管理指導において, 小規模事業者等に対する弾力的な運用についての検討のための情報提供として, 米国における小規模食品事業者に対するHACCP指導の状況を現地調査した結果を紹介した。

Keywords: HACCP, 小規模食品事業者, 欧米

\* 岡山市保健所衛生課

窪田邦宏, 田村克, 天沼宏, 溝口嘉範\*: 海外における小規模食品事業者に対するHACCP指導の状況②  
デンマークにおける小規模食品事業者に対する衛生監視指導  
*食品衛生研究* 2020;70(11):33-47

国内の食品等事業者に対するHACCPにもとづく衛生管理指導において, 小規模事業者等に対する弾力的な運用についての検討のための情報提供として, デンマークにおける小規模食品事業者に対するHACCP指導の状況を現地調査した結果を紹介した。

Keywords: HACCP, 小規模食品事業者, 欧米

\* 岡山市保健所衛生課

窪田邦宏, 田村克, 天沼宏, 溝口嘉範\*: 海外における小規模食品事業者に対するHACCP指導の状況③  
フランスにおける小規模食品事業者に対する衛生監視指導  
*食品衛生研究* 2020;71(1):15-30

国内の食品等事業者に対するHACCPにもとづく衛生管理指導において, 小規模事業者等に対する弾力的な運用についての検討のための情報提供として, フランスにおける小規模食品事業者に対するHACCP指導の状況を現地調査した結果を紹介した。

Keywords: HACCP, 小規模食品事業者, 欧米

\* 岡山市保健所衛生課

登田美桜: 海外における子どもの誤飲の最近の傾向について。

*中毒研究* 2020;33(4):306-13

小さい子どもは身の回りにあるものを手に取り口に運ぼうとするため, 誤飲による中毒が起りやすいという危険がある。海外において近年報告が増加している子

どもの誤飲の原因と, それに関連した海外公的機関による注意喚起について紹介した。

Keywords: 子ども, 誤飲, 中毒

登田美桜, 北嶋聡: マリンバイオトキシン-フグ毒のリスク評価について-。

*中毒研究* 2021;34(1):58-62

ヒトが摂取すると中毒を誘発するマリンバイオトキシンを代表するものとしてフグ毒のテトロドトキシン(TTX)がある。我が国におけるTTXによる食中毒の概要, 欧州食品安全機関(EFSA)によるTTXのリスク評価, および今後の課題について解説した。

Keywords: テトロドトキシン, 食中毒, リスク評価

田中庸一, 塚越絵里, 斎藤嘉朗: 精神科関連医薬品の副作用バイオマーカー。

*精神科* 2020;77(37):634-641.

医薬品による副作用発現には個体差が認められ, 生命に関わる問題となる場合もある。個体差の原因としては, 併用薬(薬物相互作用), 飲食物, 喫煙, 併存疾患等の他に, 各個人が有する遺伝的要因がある。ゲノム上には, 遺伝子多型(塩基の置換・挿入・欠失)があり, コピー数多型も知られる。このような塩基配列の変化の中には, 遺伝子発現やタンパク質機能に影響を及ぼすものがあり, 副作用発現に個体差が現れる原因となりうる。ゲノム薬理学(ファーマコゲノミクス)は, これらの因果関係を明らかにする研究領域であり, 副作用発現と関連する遺伝子多型が多数報告されている。精神科で用いられる医薬品として抗てんかんの副作用及びクロザピンの汎血球減少症に関し, その発症に関連するゲノムバイオマーカーを取り上げ, 日本人で報告された関連を中心に紹介した。

Keywords: human leukocyte antigen (HLA), pharmacogenomics, clozapine

青木良子, 斎藤嘉朗: 2. 医療用医薬品の添付文書に関する活用状況と今後の展望。

*臨床薬理 Jpn J Clin Pharmacol Ther* 2020;51:227-233.  
doi.org/10.3999/jscpt.51.227

医薬品情報は, 医療従事者に十分理解され, 患者の治療に活用される必要がある。臨床試験においても, 被験薬の品質, 非臨床試験の結果, さらに前段の臨床試験結果を十分理解し, 活用して試験を行う必要がある。

添付文書は, 医薬品医療機器等法第52条及び第68条の2(改正法の条文番号)に規定される公的文書(届出義務)である。製薬企業が医療関係者に情報を提供する媒体の中で最も基本的なものであり, まず承認時までの情

報に基づき作成し、さらに市販後も副作用報告、使用成績調査、科学論文や海外規制当局の情報等を基に改訂していく必要がある。

本項では、添付文書の記載要領の2017年改訂、及び医薬品医療機器等法の2019年改正における添付文書の電子化のための基礎資料であるアンケート調査結果と、法改正内容に関して概説する。

Keywords: package insert, regulatory instruction, revision of the Pharmaceuticals and Medical Devices Affairs Law

Wan D<sup>\*1</sup>, Wang X<sup>\*1</sup>, Nakamura R, Alcocer JCM<sup>\*1</sup>, Falcone HF<sup>\*2</sup>: Use of humanized RBL reporter systems for the detection of allergen-specific IgE sensitization in human serum.

*Methods in molecular biology*. 2020;2163:145-153. doi: 10.1007/978-1-0716-0696-4\_11.

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

Keywords: Allergy, Luciferase, RS-ATL8.

<sup>\*1</sup> University of Nottingham

<sup>\*2</sup> Justus Liebig University Giessen

Tohkin M<sup>\*1</sup>, Saito Y, Yagi S<sup>\*2</sup>, Asano K<sup>\*2</sup>, Maekawa K, Osabe M<sup>\*1</sup>, Iida S<sup>\*1</sup>, Miyata N<sup>\*1</sup>: Clinical study designs and patient selection methods based on genomic biomarkers: Points-to-consider documents.

*Drug Metab Pharmacokinet*. 2020;35:187-190. doi: 10.1016/j.dmpk.2020.01.003.

Recently, genomic biomarkers have been widely used clinically for prediction of the efficacy and safety of pharmacotherapy and diagnosis and prognosis of pathological conditions. Therefore, genomic biomarkers are anticipated to accelerate not only precision

medicine for pharmacotherapy but also development of molecularly targeted drugs. Because the design of clinical studies involving biomarkers may differ from conventional clinical study designs, a concept paper focused on clinical studies and patient selection methods based on genomic biomarkers is desired to prompt innovative drug development. Thus, this concept paper aimed to compile and present current scientific information from the related guidelines regarding application of genomic biomarkers to clinical trials and studies for drug development. We hope that this concept paper will prompt the development of guidelines for biomarker application to drug development by industry, regulatory authorities, the medical profession, and academia.

Keywords: Clinical trial, Genomic biomarker, Patient selection, Precision medicine, Study design.

<sup>\*1</sup> Nagoya City University

<sup>\*2</sup> Pharmaceuticals & Medical Devices Agency

Tsukagoshi E, Tanaka Y, Saito Y: Implementation of pharmacogenomic information on Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis.

*Front Med*. 2021;8:644154. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.644154>.

Drug-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN) are rare but severe adverse drug reactions, termed as idiosyncratic reactions; however, predicting their onset remains challenging. Pharmacogenomic information associated with SJS/TEN has accumulated on several drugs in the last 15 years, with clinically useful information now included on drug labels in several countries/regions or guidelines of the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) for implementation. However, label information might be different among countries. This mini-review summarizes pharmacogenomic information on drug labels of five drugs in six countries and compared descriptions of drug labels and CPIC guidelines. Finally, we discuss future perspectives of this issue. Pharmacogenomic information on drug labels is not well-harmonized across countries/regions, but CPIC guidelines are a scientifically sound goal for future pharmacogenomic implementation.

Keywords: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal

necrolysis, pharmacogenomics

Imatoh T, Saito Y.: Associations between Stevens-Johnson Syndrome and infection: Overview of pharmacoepidemiological studies.

*Front Med (Lausanne)*. 2021;8:644871. doi: 10.3389/fmed.2021.644871.

Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN) are classified as type B adverse drug reactions, and are severe, potentially fatal rare disorders. However, the pathogenesis of SJS/TEN is not fully understood. The onset of SJS/TEN is triggered by the immune system in response to antigens with or by drugs. As activation of the immune system is important, infection could be a risk factor for the onset of SJS/TEN. Based on the hypothesis that infections induce the onset of SJS/TEN, we conducted pharmacoepidemiological investigations using two spontaneous adverse drug reaction reporting databases (Japanese Adverse Drug Event Report database and Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System) and Japanese medical information database. These data suggest that infection could be a risk factor for the development of SJS/TEN. In this mini-review, we discuss the association between infection and the development of SJS/TEN.

Keywords: Stevens-Johnson syndrome, infection, pharmacoepidemiology

足利太可雄, 小島肇夫, 平林容子: 日本動物実験代替法評価センター (JaCVAM) 令和元年度報告書 AATEX-JaCVAM 2020;9(1):58-64.

令和元 (2019) 年度の日本動物実験代替法評価センター (JaCVAM) の活動状況として, 3つの試験法の行政機関への提案, 経済協力機構 (OECD) の試験法ガイドラインへの日本で開発された試験法の取組活動, 国際協調による試験法の評価などをおこなっており, その概要をとりまとめた.

Keywords: 化粧品・医薬部外品の安全性評価, ICATM

Yano T<sup>\*1</sup>, Hasegawa K<sup>\*2</sup>, Sato T<sup>\*1,3</sup>, Tatsumi M<sup>\*4</sup>, Watabe T<sup>\*1</sup>, Kadonaga Y<sup>\*1</sup>, Kabayama K<sup>\*1</sup>, Fukase K<sup>\*1</sup>, Hachisuka A, Hirabayashi Y, Fujii H<sup>\*5</sup>, Yonekura Y<sup>\*1</sup>: Rationale for Translational Research on Targeted Alpha Therapy in Japan —Renaissance of Radiopharmaceuticals utilizing Astatine-211 and Actinium-225 —

*RADIOISOTOPES* 2020;69(10):329-340. doi: 10.3769/radioisotopes.69.329

We wish to herewith report safety evaluations, microdosimetry, and clinical requirements for first-in-human (FIH) study for handling of targeted alpha therapy (TAT) drug products labelled by <sup>211</sup>At and <sup>225</sup>Ac. 1) The safety evaluation method is proposed including delayed toxicity using the histopathological examination. The biodistribution study using PET or SPECT corresponding to alpha nuclides is also proposed. 2) Two scales of microdosimetry are proposed for the TAT design; one is the organ-microstructure scales and the other is the cellular and subcellular scales. Recently, the stochastic microdosimetric kinetic model was developed by the cellular-scale particle transport simulation using PHITS. 3) The dose of TAT drug for FIH study can be considered in the amount of radioactivity and mass, and radioactivity would often be a more important determining factor than mass. 4) In Japan, Medical Device system for regulatory approval of the synthesizer itself has been adopted as well as Medical Drug system for delivery of radiopharmaceuticals. We propose to start an automatic synthesis device at an early stage and to establish manufacturing process, quality control and GMP evaluations. The need for radiation shielding based on the calculation by effective dose rate coefficients for alpha particles is also introduced. The argument is concluded that the operation in hot cell used at many PET centers is sufficient.

Keywords: targeted alpha therapy (TAT), safety evaluation, quality control and GMP

\*<sup>1</sup> Osaka University

\*<sup>2</sup> Kyoto Pharmaceutical University

\*<sup>3</sup> Japan Atomic Energy Agency

\*<sup>4</sup> Osaka University Hospital

\*<sup>5</sup> National Cancer Center

矢野恒夫<sup>\*1</sup>, 長谷川功紀<sup>\*2</sup>, 山村朝雄<sup>\*3</sup>, 渡部直史<sup>\*1</sup>, 巽光朗<sup>\*1</sup>, 佐藤龍彦<sup>\*1,4</sup>, 角永悠一郎<sup>\*1</sup>, 樺山一哉<sup>\*1</sup>, 深瀬浩一<sup>\*1</sup>, 平林容子, 藤井博史<sup>\*5</sup>, 米倉義晴<sup>\*1</sup>: アルファ線核医学治療のための薬剤開発の考察 (その5) -IAEA Technical Meeting報告:  $\alpha$ 線核種並びにTAT薬剤の最新動向-

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2021;52

(2):85-106.

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 (内用療法, 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, 主にIAEA専門家会議でのTAT薬剤の最新動向を終身に解説した.

Keywords: アルファ線核医学治療 (TAT), 放射性薬剤院内製造, 承認認証システム

\*<sup>1</sup> 大阪大学

\*<sup>2</sup> 京都薬科大学

\*<sup>3</sup> 京都大学

\*<sup>4</sup> 日本原子力研究開発機構原子力基礎工学研究センター

\*<sup>5</sup> 国立がんセンター研究所

Hirabayashi Y, Maki K<sup>\*1</sup>, Kinoshita K<sup>\*2</sup>, Nakazawa T<sup>\*3</sup>, Obika S<sup>\*4</sup>, Naota M<sup>\*1</sup>, Watnabe K<sup>\*2</sup>, Suzuki M<sup>\*2</sup>, Arato T<sup>\*5</sup>, Fujisaka A<sup>\*4,6</sup>, Fueki O<sup>\*1</sup>, Ito K<sup>\*1</sup>, Onodera H: Considerations of the Japanese Research Working Group for the ICH S6 & Related Issues Regarding Nonclinical Safety Assessments of Oligonucleotide Therapeutics: Comparison with Those of Biopharmaceuticals.

*Nucleic Acid Ther.* 2021;31(2):114-125. doi.org/10.1089/nat.2020.0879

This white paper summarizes the current consensus of the Japanese Research Working Group for the ICH S6 & Related Issues (WGS6) on strategies for the nonclinical safety assessment of oligonucleotide-based therapeutics (ONTs), specifically focused on the similarities and differences to biotechnology-derived pharmaceuticals (biopharmaceuticals). ONTs, like biopharmaceuticals, have high species and target specificities. However, ONTs have characteristic off-target effects that clearly differ from those of biopharmaceuticals. The product characteristics of ONTs necessitate specific considerations when planning nonclinical studies. Some ONTs have been approved for human use and many are currently undergoing nonclinical and/or clinical development. However, as ONTs are a rapidly evolving class of drugs, there is still much to learn to achieve optimal strategies for the development of ONTs. There are

no formal specific guidelines, so safety assessments of ONTs are principally conducted by referring to published white papers and conventional guidelines for biopharmaceuticals and new chemical entities, and each ONT is assessed on a case-by-case basis. The WGS6 expects that this report will be useful in considering nonclinical safety assessments and developing appropriate guidelines specific for ONTs.

Keywords: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), biopharmaceuticals, nonclinical safety assessments

\*<sup>1</sup> Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

\*<sup>2</sup> The Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA)

\*<sup>3</sup> Open Circle Partners

\*<sup>4</sup> Osaka University

\*<sup>5</sup> Hokkaido University Hospital

\*<sup>6</sup> Osaka Ohtani University

高橋祐次: ナノサイズプラスチックの評価.

*バイオインダストリー* 2020;37(9):59-68.

ナノサイズプラスチックは, 現時点において観測が事実上不可能であることから海洋中にどれほど存在している不明である. 同様の粒子サイズと考えられる工業的ナノマテリアルにおける知見と過去に「革新的な物質」として大量に使用された化学物質の事故事例を取り上げ, ナノサイズプラスチックの評価について述べた.

Keywords: 海洋プラスチック問題, ライフサイクルアセスメント, ナノサイズプラスチック

Shigemoto-Mogami Y, Sato K: Central Nervous System Developmental Regulation of Microglia via Cytokines and Chemokines.

*Yakugaku Zasshi.* 2021;141:359-368. doi: 10.1248/yakushi.20-00198-4

Microglia are immune cells resident in the central nervous system (CNS). It has been gradually clarified that microglia play various roles at the developmental stage of the CNS. From embryonic to early postnatal age, microglia remove apoptotic cells by phagocytosis and refine the neural circuits by synaptic pruning. In addition, microglia promote the proliferation and differentiation of neural stem cells by releasing physiologically active substances. Our group has

focused on the physiological actions of microglia via cytokines and chemokines at the early postnatal developmental stage. We found that a large number of activated microglia accumulate in the early postnatal subventricular zone (SVZ). We demonstrated that these SVZ microglia facilitate neurogenesis and oligodendrogenesis via inflammatory cytokines including IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6, IFN $\gamma$ . We have also found that microglia regulate the functional maturation of the blood brain barrier (BBB) and identified the cytokines and chemokines involved in the effects of microglia. These findings indicate that microglia are physiologically more important than ever thought to reveal robust brain functions. Furthermore, the new mode of microglial action may lead to the discovery of drug targets of the incurable CNS diseases.

Keywords: blood brain barrier, development, microglia

佐藤薫：血液脳関門チップの創薬におけるニーズと開発動向 (The importance of the blood brain barrier-chip in drug development).

細胞 2020;52:180-184.

血液脳関門 (Blood Brain Barrier: BBB) 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る中枢神経系特有の機構である。しかし、BBB機能を的確に評価できるとしてコンセンサスが得られた *in vitro* モデルはまだない。新薬開発過程の探索、薬物動態、毒性・安全性といったあらゆるステージにおいてBBB機能は評価対象となっており、予測性の高い *in vitro* BBBモデルの登場が切望されている。現在、工学と生物学の技術基盤が融合した *in vitro* BBBモデル、すなわちBBBチップの開発が進んでいる。さらに、搭載する細胞をヒト型化することでヒト予測性の向上が試みられている。本総説では、これらの技術背景をまとめ、BBBチップの創薬におけるニーズと開発トレンドについて紹介する。

Keywords：血液脳関門，BBBチップ，ヒト型化

高橋華奈子，佐藤薫：世界は神経系非臨床試験の充実に向かっている。

日薬理誌. 2020;155:295-298.

ヒトiPS細胞由来神経細胞 (hiPSC-neuron) はヒト中枢神経系における有害反応の予測性向上に高い期待を集めている。中枢神経系の有害反応は神経細胞死に至らない異常な神経回路活動によるものも多く、hiPSC-neuron から電気生理学的なデータを取得できる意義は大きい。我々の研究グループはhiPSC-neuronを用

いた評価法の一般化、汎用化に注力してきた。この活動の中で、微少電極アレイ法 (microelectrode array method: MEA) の大きな弱点であったデータ解析の主観性を排除し、客観性を向上させるアルゴリズムを開発した。これらのプロトコルは、日本製薬工業組合を母体として始まったヒトiPS細胞応用安全性評価コンソーシアム (Consortium for Safety Assessment using Human iPS Cells: CSAHi) において、複数施設による再現性も確認されている。さらに、国際コンソーシアムInternational Life Sciences Institute (ILSI): Health and Environmental Sciences Institute (HESI) HESI NeuTox MEA sub team において、共通化合物を用いた国際共同研究が展開している。我が国の産官学結集の成果を積極的に国際発信し、プロトコルの標準化を今後も目指していく。

Keywords：ヒトiPS細胞由来神経細胞，微少電極アレイ，けいれん誘発性予測評価

佐藤薫：分子から迫る神経薬理学-ケモカイン受容体の種類。

CLINICAL NEUROSCIENCE 2021;39:10-12.

ケモカインとサイトカインは混同しやすい。「白血球の走化性 (ケモタキシス) を引き起こすサイトカイン」をケモカインといい、いずれも8~12 kDaのペプチドである。ケモカインは、結合モチーフの種類によって二つの大きなクラス、二つの小さなクラスの4クラスに分類されている (CCL-, CXCL-, CX3CL1, XCLs)。これはN末側にある二つのシステイン残基間のスペースの違いでもある。システイン同士が隣り合っているCCL-, 二つのシステインの間に1アミノ酸が入っているCXCL-が二つの大きなクラスを構成している。また、二つのシステイン残基内に3アミノ酸が入っているCX3CL1 (このタイプは一種類のみ)、最初のシステイン残基を持たないXCLs (XCL1, 2の二種類のみ) が小さなクラスを構成している。ケモカイン受容体は免疫細胞の挙動に関わる7回膜貫通型G蛋白質共役型受容体 (G protein coupled receptors: GPCRs) スーパーファミリーである。結合するリガンドによってCCR1~10, CXCR1~6, CX3CR1, XCR1 に分類されている。今日までに50種類以上のケモカインと18種類のケモカイン受容体がヒトとマウスで確認されている。これらの受容体に加え、細胞内情報伝達を担わずケモカインの作用を調節するatypical chemokine receptor (ACKR), ACKRの一種であるC-C chemokine receptor-like 2 (CCRL2) が存在することも最近明らかとなった。さらに、ケモカインの中には複数の受容体に結合するものがある。以上のことから推察できるように、ケモカインは多岐にわ

たる機能を担っている。したがって、ケモカイン受容体について系統的に理解するというよりは、生理学的反応と薬理学的メカニズムを対応してケースバイケースで理解するのがよいかもしい。膜結合型のCXCL16, CX3CL1 以外は全て可溶性ケモカインである。可溶性ケモカインも、細胞表面プロテオグリカンが持つグリコサミノグリカンに結合するため拡散は制限されている。炎症時に白血球が誘引される場合など、ケモカインの濃度勾配が必要な場合にこのメカニズムは重要である。このような細胞遊走に加えて、血管新生、細胞接着や細胞漏出、抗アポトーシスシグナルの活性化にもケモカインは関連している。ケモカイン受容体は創薬ターゲットとして早くから注目されていたが、その道のりは厳しかった。まず、リガンド受容体が必ずしも1:1対応になっていないことが理由としてあげられる。また、ケモカイン受容体のほとんどはG蛋白質と共役しているが、G蛋白質とは独立に、 $\beta$ -arrestinを介してケモカインの作用を調節、あるいはスカベンジする情報伝達系がある(これらの薬理学的メカニズムの詳細については次号で述べる)。ケモカインは脊椎動物に特異的な分子であり、進化が進むほどケモカインの種類は多くなる。ヒトとマウスでさえ、ケモカインバリエーションに種差が存在することも新薬開発を困難にする一因である。

Keywords: ケモカイン, サイトカイン, ケモカイン受容体

佐藤薫: 分子から迫る神経薬理学-ケモカイン受容体の生理的および薬理的作用。

*CLINICAL NEUROSCIENCE* 2021;39:130-131.

ヒトのGタンパク質共役型受容体(G protein coupled receptors: GPCRs)の下流には、GDP、GTP変換を伴うGタンパク質のサブユニット解離に連なる「古典的」シグナル伝達経路以外に「非古典的」シグナル伝達経路がある。「非古典的」シグナル伝達経路としてまず、GPCRシグナルはエンドゾーム膜のエフェクター分子にも影響を与える。また、GPCRは二量体となることで、リガンド結合やシグナルが変化する。さらに、GPCRはGタンパク質とは独立に多くのエフェクター分子を持っている。そして、GPCRの多くが複数のGタンパク質と結合する。GPCR- $\beta$ -arrestinカップリングは受容体シグナルを終わらせることもできる。このように多様な下流シグナルを持つGPCRであるが、特定のシグナル伝達経路が活性化する、いわゆるバイアスがかかる事例がある。

Keywords: ケモカイン, Gタンパク質共役型受容体, シグナルバイアス

佐藤薫: 分子から迫る神経薬理学ケモカイン受容体の臨床応用。

*CLINICAL NEUROSCIENCE* 2021;39:267-271.

今回は中枢神経系疾患の薬効標的として、ケモカインを臨床応用するためのヒントとなる最近の報告をご紹介します。ケモカインとその受容体との対応については連載第1回を参照されたい。

Keywords: ケモカイン, 臨床応用, 薬効標的

Gintant G<sup>\*1</sup>, Kaushik EP<sup>\*2</sup>, Feaster T<sup>\*3</sup>, Stoelzle-Feix S<sup>\*4</sup>, Kanda Y, Osada T<sup>\*5</sup>, Smith<sup>\*6</sup>, Czyszk K<sup>\*7</sup>, Kettenhofen R<sup>\*8</sup>, Lu HR<sup>\*9</sup>, Cai B<sup>\*10</sup>, Shi H<sup>\*11</sup>, Herron TJ<sup>\*12</sup>, Dang Q<sup>\*13</sup>, Burton F<sup>\*6</sup>, Pang L<sup>\*14</sup>, Traebert M<sup>\*15</sup>, Abassi Y<sup>\*16</sup>, Pierson JB<sup>\*17</sup>, Blinova K<sup>\*3</sup>: Repolarization studies using human stem cell-derived cardiomyocytes: Validation studies and best practice recommendations.

*Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2020; 117:104756. doi: 10.1016/j.yrtph.2020.104756

Human stem cell-derived cardiomyocytes (hSC-CMs) hold great promise as in vitro models to study the electrophysiological effects of novel drug candidates on human ventricular repolarization. Two recent large validation studies have demonstrated the ability of hSC-CMs to detect drug-induced delayed repolarization and “cellrhythmias” (interrupted repolarization or irregular spontaneous beating of myocytes) linked to Torsade-de-Pointes proarrhythmic risk. These (and other) studies have also revealed variability of electrophysiological responses attributable to differences in experimental approaches and experimenter, protocols, technology platforms used, and pharmacologic sensitivity of different human-derived models. Thus, when evaluating drug-induced repolarization effects, there is a need to consider 1) the advantages and disadvantages of different approaches, 2) the need for robust functional characterization of hSC-CM preparations to define “fit for purpose” applications, and 3) adopting standardized best practices to guide future studies with evolving hSC-CM preparations. Examples provided and suggested best practices are instructional in defining consistent, reproducible, and interpretable “fit for purpose” hSC-CM-based applications. Implementation of best practices should enhance the clinical translation of hSC-CM-based cell and tissue preparations in drug safety evaluations and support their growing role in

regulatory filings.

Keywords: cardiotoxicity, cardiovascular safety assessment, cellrhythms

- 
- \*<sup>1</sup> Integrated Sciences and Technology
  - \*<sup>2</sup> Takeda Pharmaceutical Co
  - \*<sup>3</sup> US Food and Drug Administration
  - \*<sup>4</sup> Nanion Technologies
  - \*<sup>5</sup> LSI Medience Corporation
  - \*<sup>6</sup> University of Glasgow
  - \*<sup>7</sup> Fujifilm Cellular Dynamics, Inc.
  - \*<sup>8</sup> Fraunhofer-Institute for Biomed Engineering IBMT
  - \*<sup>9</sup> Nonclinical Safety, Johnson & Johnson R&D
  - \*<sup>10</sup> Takeda California, Inc.
  - \*<sup>11</sup> Bristol-Myers Squibb
  - \*<sup>12</sup> University of Michigan
  - \*<sup>13</sup> Office of Biostatistics, Center for Drug Evaluation and Research
  - \*<sup>14</sup> National Center for Toxicological Research
  - \*<sup>15</sup> Novartis Inst Biomed Res
  - \*<sup>16</sup> Agilent Technologies
  - \*<sup>17</sup> Health and Environmental Sciences Institute

Yamada S, Kanda Y: Evaluation of Barrier Functions in Human iPSC-Derived Intestinal Epithelium. *Methods in Molecular Biology*. 2021;346:1-9. doi: 10.1007/7651\_2021\_346

The small intestine plays roles in the absorption and metabolism of orally administered drugs and chemicals. Tight junctions between intestinal epithelial cells, which form a tight barrier preventing the invasion of pathogens and toxins, are essential components of the intestinal defense system. These intestinal functions have generally been evaluated using established cell lines or primary cells in two-dimensional culture. However, these culture systems have not shown the complexity of the three-dimensional structure and diversity of cell types comprising the intestinal epithelial tissue. Here, we report the generation of intestinal organoids using human induced pluripotent stem cells subjected to sequential treatment with different cytokines and compounds. We further describe the tool for evaluating intestinal barrier functions using organoids as a physiologically relevant human platform.

Keywords: barrier, human iPSC cell, intestine

柳田翔太\*, 佐塚文乃, 林紗代, 小野敦\*, 諫田泰成: ヒトiPS細胞技術を用いた心血管系毒性の評価法. *日本臨牀*. 2020;78:1602-1608.

Recent progress in cancer treatment significantly improved survival of patients with cancer. The novel targeted cancer therapies are associated with a wide spectrum of cardiovascular (CV) complications in patients, which are not anticipated from non-clinical safety pharmacology studies. Therefore, there is a growing need for better platforms to understand CV toxicity screening and mechanisms of cardiotoxicities. Human iPSC cell-derived cardiomyocytes (iPSC-CMs) are promising as a new human cell-based platform to assess drug-induced cardiotoxicity. Based on high-speed camera and a specific algorithm, we have developed a novel in vitro contractility assay system. We found that doxorubicin inhibited contractility speed using iPSC-CMs. We are currently planning to perform multi-site study for cardiotoxicities. This review provides new insights on CV safety using iPSC-CMs during anti-cancer drug development.

Keywords: human iPSC cell, cardiotoxicity, non-clinical test

---

\* 岡山大学

佐塚文乃, 諫田泰成: 新たな抗がん薬の心毒性評価法の開発と国際動向. *日本薬理学会雑誌*. 2020;155:171-174.

医薬品開発において心毒性評価は重要であり、さらに予測性の高い手法が望まれる。ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた催不整脈リスク評価法が開発され、国内外のコンソーシアムによる検証を経て、昨年秋よりICHでの議論が開始された。近年、がん治療の進歩により患者の生命予後が延長したこと、新たな作用機序を有する分子標的治療薬が登場をしたことなどにより、抗がん薬による心筋障害、冠動脈疾患、不整脈、高血圧症等の循環器系有害事象が注目を集め、cardio-oncologyと呼ばれる学際領域の重要性が増している。抗がん薬による心毒性に対しても、ヒトiPS細胞由来心筋細胞による評価が期待されている。そこで我々は、抗がん薬による左心室機能障害に着目し、インビトロ評価法の開発に取り組んだ。ヒトiPS細胞由来心筋細胞の動きを高解像度カメラで取得した画像の解析により、収縮・弛緩を評価できる新たなイメージング評価法を開発した。また、陽性対照となる抗がん薬による心毒性を評価できることを見出した。本総説では、抗がん薬による心毒性の評価の必要性や心

筋障害(心筋収縮力低下)の評価法に関して最新の研究や国際動向, 将来展望について紹介したい。

Keywords: cardio-oncology, ヒトiPS細胞, 収縮障害

佐塚文乃, 諫田泰成: Onco-CardiologyにおけるヒトiPS細胞技術の応用。

医学のあゆみ. 2020;273:505-510.

医薬品開発において心毒性評価は最も重要であり, 患者における予測性の高い評価法の開発が期待される。ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いたQT間隔延長および不整脈リスク評価法が開発され, 国内外のコンソーシアムによる検証を経て, 2018年秋より医薬品規制調和国際会議において議論が開始された。

近年, がん治療の進歩により患者の生命予後が延長したこと, 新たな作用機序を有する分子標的治療薬が登場をしたことなどにより, 抗がん剤による不整脈, 心筋障害等の循環器系有害事象が注目を集め, Cardio oncologyと呼ばれる学際領域の重要性が増している。抗がん剤による様々な心毒性に対しても, ヒトiPS細胞由来心筋細胞の活用が期待される。

我々は, 抗がん剤による左心室機能障害に着目し, インビトロ評価法の開発に取り組んだ。ヒトiPS細胞由来心筋細胞の動きを高解像度カメラで取得した画像の解析により, 収縮・弛緩を評価できる新たなイメージング評価法を開発した。また, 陽性対照物質となる抗がん剤による心毒性を評価できることを見出し, 国際的な議論を進めている。

本総説では, 抗がん剤による心毒性評価に関する最新の研究や国際動向, 将来展望について紹介したい。

Keywords: ヒトiPS細胞, 収縮障害, 心毒性の予防

佐塚文乃, 林紗代, 柳田翔太\*, 小野敦\*, 諫田泰成: New Approach Methodologiesの活用による新たな抗がん剤の心毒性評価法の開発。

腎臓内科, 2020;12:718-725.

医薬品開発において非臨床試験は重要であり, 新たな方法論(New Approach Methodologies)をもとに, 臨床段階における予測性がさらに高い試験法の開発が期待される。我々はこれまでヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いてQT間隔延長および不整脈リスク評価法を開発し, 国内外のコンソーシアムによる検証を行うことにより, ベストプラクティスを作成した。

近年, がん治療の進歩により患者の生命予後が延長したこと, 新たな作用機序を有する分子標的治療薬が登場したことなどにより, 抗がん剤による不整脈, 心筋障害等の循環器系有害事象が注目を集め, Cardio-Oncologyと呼ばれる学際領域の重要性が増している。抗がん剤に

よる様々な心毒性に対しても, ヒトiPS細胞由来心筋細胞の活用が期待される。そこで我々は, 抗がん剤による左心室機能障害に着目し, インビトロ評価法の開発に取り組んだ。ヒトiPS細胞由来心筋細胞の動きを高解像度カメラで取得した画像の解析により, 収縮・弛緩を評価できる新たなイメージング評価法を開発した。また, 陽性対照物質となる抗がん剤の心毒性を評価できることを見出した。今後, 抗がん剤の心毒性に関して, 国際的な検証を開始する予定である。

本総説では, 抗がん剤による心毒性評価に関する最新の研究や国際動向, 将来展望について紹介したい。

Keywords: ヒトiPS細胞, 不整脈リスク評価, 収縮評価

\* 岡山大学

常本和伸, 山田茂, 諫田泰成: ヒトiPS細胞を用いた中枢神経系の安全性評価。

日本薬理学雑誌. 2021;156:107-113.

中枢神経系の副作用は, 新薬の開発中止や上市した医薬品の市場撤退につながるため, 適切に予測することが重要である。これまでに主に動物を用いた方法が検討されてきたが, いまだにヒトの中枢神経副作用に対する予測性は高くない。また, 動物実験は多大な労力とコストを要するため, スクリーニング性の問題なども挙げられる。これらの問題を解決するため, *in vitro*評価法の開発が進んでおり, 新しい科学技術(new approach methodology: NAM)の利用が検討されている。特に, ヒトiPS細胞はヒトのデータや情報が得られるために期待が大きく, すでに心毒性評価への応用が先行しているが, 神経毒性に関しても, これまでに蓄積された基礎研究および動物データを基にして, 新たな毒性予測法が開発されつつある。また, 化学物質の発達期における神経毒性評価に対してもヒトiPS細胞や*in silico*などの利用が進められており, 経済協力開発機構(OECD)ではガイダンスの作成が進行中である。そこで本総説ではこれらの国際動向も踏まえて, 中枢神経系の安全性評価法の潮流を概説したい。

Keywords: ヒトiPS細胞, 痙攣リスク, 多点電極アレイシステム

Jacobs MN<sup>\*1</sup>, Colacci A<sup>\*2</sup>, Corvi R<sup>\*3</sup>, Vaccari M<sup>\*2</sup>, Aguila MC<sup>\*4</sup>, Corvaro M<sup>\*5</sup>, Delrue N<sup>\*6</sup>, Desaulniers D<sup>\*7</sup>, Ertych N<sup>\*8</sup>, Jacobs A<sup>\*4</sup>, Luijten M<sup>\*9</sup>, Madia F<sup>\*3</sup>, Nishikawa A, Ogawa K, Ohmori K<sup>\*10</sup>, Paparella M<sup>\*11</sup>, Sharma AK<sup>\*12</sup>, Vasseur A<sup>\*13</sup>: Chemical carcinogen safety testing: OECD expert group international

consensus on the development of an integrated approach for the testing and assessment of chemical non-genotoxic carcinogens.

*Arch Toxicol.* 2020;94:2899-923. doi: 10.1007/s00204-020-02784-5.

While regulatory requirements for carcinogenicity testing of chemicals vary according to product sector and regulatory jurisdiction, the standard approach starts with a battery of genotoxicity tests (which include mutagenicity assays). If any of the *in vivo* genotoxicity tests are positive, a lifetime rodent cancer bioassay may be requested, but under most chemical regulations (except plant protection, biocides, pharmaceuticals), this is rare. The decision to conduct further testing based on genotoxicity test outcomes creates a regulatory gap for the identification of non-genotoxic carcinogens (NGTxC). With the objective of addressing this gap, in 2016, the Organization of Economic Cooperation and Development (OECD) established an expert group to develop an integrated approach to the testing and assessment (IATA) of NGTxC. Through that work, a definition of NGTxC in a regulatory context was agreed. Using the adverse outcome pathway (AOP) concept, various cancer models were developed, and overarching mechanisms and modes of action were identified. After further refining and structuring with respect to the common hallmarks of cancer and knowing that NGTxC act through a large variety of specific mechanisms, with cell proliferation commonly being a unifying element, it became evident that a panel of tests covering multiple biological traits will be needed to populate the IATA. Consequently, in addition to literature and database investigation, the OECD opened a call for relevant assays in 2018 to receive suggestions. Here, we report on the definition of NGTxC, on the development of the overarching NGTxC IATA, and on the development of ranking parameters to evaluate the assays. Ultimately the intent is to select the best scoring assays for integration in an NGTxC IATA to better identify carcinogens and reduce public health hazards.

Keywords: OECD, IATA, non-genotoxic carcinogen

<sup>\*1</sup> Public Health England

<sup>\*2</sup> Regional Agency for Prevention, Environment and Energy Emilia Romagna Region

<sup>\*3</sup> European Commission Joint Research Centre

<sup>\*4</sup> Food and Drug Administration

<sup>\*5</sup> Corteva Agriscience

<sup>\*6</sup> Organisation for Economic Cooperation and Development

<sup>\*7</sup> Health Canada

<sup>\*8</sup> German Federal Institute for Risk Assessment

<sup>\*9</sup> National Institute for Public Health and the Environment

<sup>\*10</sup> Kanagawa Prefectural Institute of Public Health

<sup>\*11</sup> Medical University of Innsbruck

<sup>\*12</sup> Technical University of Denmark

<sup>\*13</sup> CNRS University de Lorraine

Marques MM\*, Beland FA\*, Lachenmeier DW\*, Phillips DH\*, Chung FL\*, Dorman DC\*, Elmore SE\*, Hammond SK\*, Krstev S\*, Linhart I\*, Long AS\*, Mandrioli D\*, Ogawa K, Pappas JJ\*, Parra Morte JM\*, Talaska G\*, Tang MS\*, Thakur N\*, van Tongeren M\*, Vineis P\*, Benbrahim-Tallaa L\*, Chung F\*, Das S\*, El Ghissassi F\*, Grosse Y\*, Guyton KZ\*, Korenjak M\*, Lauby-Secretan B\*, Liu Y\*, Mattock H\*, Middleton D\*, Miranda-Filho A\*, Schubauer-Berigan MK\*, Suonio E\*, Talukdar FR\*: Carcinogenicity of acrolein, crotonaldehyde, and arecoline.

*Lancet Oncol.* 2021;22:19-20. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30727-0.

In October-November, 2020, a Working Group of 20 scientists from ten countries met remotely at the invitation of the International Agency for Research on Cancer (IARC) to finalise their evaluations of the carcinogenicity of acrolein, crotonaldehyde, and arecoline. Acrolein was classified as “probably carcinogenic to humans” (Group 2A) on the basis of “sufficient” evidence of carcinogenicity in experimental animals and “strong” mechanistic evidence. Crotonaldehyde and arecoline were classified as “possibly carcinogenic to humans” (Group 2B) on the basis of “strong” mechanistic evidence. For all three agents, the evidence regarding cancer in humans was “inadequate”; no data were available for arecoline, and the few available studies of cancer in humans for acrolein and crotonaldehyde were generally small or uninformative.

Keywords: carcinogenicity, acrolein, IARC

\* IARC Monographs Vol 128 Group

DeMarini DM\*, Carreón-Valencia T\*, Gwinn WM\*, Hopf NB\*, Sandy MS\*, Bahadori T\*, Calaf GM\*, Chen G\*, de Conti A\*, Fritschi L\*, Gi M\*, Josephy PD\*, Kirkeleit J\*, Kjaerheim K\*, Langouët S\*, McElvenny DM\*, Sergi CM\*, Stayner LT\*, Toyoda T, Benbrahim-Tallaa L\*, Chung F\*, Cree IA\*, El Ghissassi F\*, Grosse Y\*, Guyton KZ\*, Mattock H\*, Müller K\*, Schubauer-Berigan MK\*, Suonio E\*, Turner MC\*: Carcinogenicity of some aromatic amines and related compounds.

*Lancet Oncol.* 2020;21:1017-8. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30375-2.

In May-June, 2020, a Working Group of 19 scientists from nine countries met remotely at the invitation of the International Agency for Research on Cancer (IARC) to finalise their evaluation of the carcinogenicity of aniline (and aniline hydrochloride), *o*-anisidine (and *o*-anisidine hydrochloride), *o*-nitroanisole, and cupferron. Aniline, *o*-anisidine, and *o*-nitroanisole were classified as “probably carcinogenic to humans” (Group 2A). These evaluations were based on “strong” evidence that they belong, on the basis of mechanistic considerations, to a class of aromatic amines for which several members (including *o*-toluidine, 2-naphthylamine, and 4-aminobiphenyl) have been classified as “carcinogenic to humans” (Group 1). Cupferron was classified as “possibly carcinogenic to humans” (Group 2B) on the basis of “sufficient” evidence of carcinogenicity in experimental animals and “strong” evidence in experimental systems that cupferron exhibits key characteristics of carcinogens (it is genotoxic).

Keywords: aromatic amine, carcinogenicity, IARC

\* IARC Monographs Vol 127 Group

Honma M: An assessment of mutagenicity of chemical substances by (quantitative) structure-activity relationship.

*Genes Environ.* 2020;42:23. doi: 10.1186/s41021-020-00163-1

Currently, there are more than 100,000 industrial chemicals substances produced and present in our living environments. Some of them may have adverse effects on human health. Given the rapid expansion in the number of industrial chemicals, international organizations and regulatory authorities have

expressed the need for effective screening tools to promptly and accurately identify chemical substances with potential adverse effects without conducting actual toxicological studies. (Quantitative) Structure-Activity Relationship ((Q)SAR) is a promising approach to predict the potential adverse effects of a chemical on the basis of its chemical structure. Significant effort has been devoted to the development of (Q) SAR models for predicting Ames mutagenicity, among other toxicological endpoints, owing to the significant amount of the necessary Ames test data that have already been accumulated. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) M7 guideline for the assessment and control of mutagenic impurities in pharmaceuticals was established in 2014. It is the first international guideline that addresses the use of (Q) SAR instead of actual toxicological studies for human health assessment. Therefore, (Q) SAR for Ames mutagenicity now require higher predictive power for identifying mutagenic chemicals. This review introduces the advantages and features of (Q)SAR. Several (Q) SAR tools for predicting Ames mutagenicity and approaches to improve (Q) SAR models are also reviewed. Finally, I mention the future of (Q) SAR and other advanced in silico technology in genetic toxicology.

Keywords: (quantitative) structure-activity relationship ((Q) SAR), Ames test, ICH-M7

Honma M: Report of the Joint Meeting of the 6th Asian Congress on Environmental Mutagens and the 48th Annual Meeting of the Japanese Environmental Mutagen Society, Tokyo, November 18-20, 2019.

*Genes Environ.* 2020;42:30. doi: 10.1186/s41021-020-00170-2

The 6th Asian Congress on Environmental Mutagens (ACEM) was held at Hitotsubashi Hall, Chiyoda City, Tokyo on November 18-20, 2019, in conjunction with the 48th Annual Meeting of the Japanese Environmental Mutagen Society (JEMS). Ninety international delegates from Australia, China, Czechia, France, Germany, India, Iran, Italy, Korea, the Netherlands, the Philippines, the UK, and the USA, along with 340 Japanese delegates and students, participated. During the conference, one keynote lecture, seven symposia, and one workshop

were held under the theme of “Innovations towards Environmental Mutagen and Genome Research Originating from Asia.” In the general presentation, 34 oral presentations and 138 poster presentations were made, accompanied by lively discussions. The organizers would like to express their sincere gratitude to those who attended the conference and made it a great success.

Keywords: Asian Association of Environmental Mutagen Societies (AAEMS), Asian Congress on Environmental Mutagens (ACEM), Japanese Environmental Mutagen Society (JEMS)

Chikura S<sup>\*1</sup>, Kimoto T<sup>\*1</sup>, Itoh S<sup>\*2</sup>, Sanada H<sup>\*3</sup>, Muto S<sup>\*4</sup>, Horibata K: Standard protocol for the PIGRET assay, a high-throughput reticulocyte *Pig-a* assay with an immunomagnetic separation, used in the interlaboratory trial organized by the Mammalian Mutagenicity Study Group of the Japanese Environmental Mutagen and Genome Society. *Genes Environ.* 2021;43:10. doi: 10.1186/s41021-021-00181-7

The PIGRET assay is one of the *Pig-a* assays targeting reticulocytes (RETs), an *in vivo* genotoxicity evaluation method using flow cytometry with endogenous reporter glycosylphosphatidylinositol anchor protein. The PIGRET assay with RETs selectively enriched with anti-CD71 antibodies has several desirable features: high-throughput assay system, low background frequency of mutant cells, and early detection of mutation. To verify the potential and usefulness of the PIGRET assay for short-term testing, an interlaboratory trial involving 16 laboratories organized by the Mammalian Mutagenicity Study Group of the Japanese Environmental Mutagen and Genome Society was conducted. The collaborating laboratories assessed the mutagenicities of a total of 24 chemicals in rats using a single-treatment design and standard protocols for conducting the *Pig-a* assay on the total red blood cell assay and the PIGRET assay. Here the standard protocol for the PIGRET assay was described in detail.

Keywords: *in vivo* gene mutation, *Pig-a* assay, reticulocytes

<sup>\*1</sup> Teijin Pharma Limited

<sup>\*2</sup> Daiichi Sankyo Co., Ltd.

<sup>\*3</sup> Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

<sup>\*4</sup> Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

Tanabe S: Cancer recognition of artificial intelligence. *Artif Intell Cancer.* 2021;2:1-6. doi: 10.35713/aic.v2.i1.1

The recognition mechanism of artificial intelligence (AI) is an interesting topic in understanding AI neural networks and their application in therapeutics. A number of multilayered neural networks can recognize cancer through deep learning. It would be interesting to think about whether human insights and AI attention are associated with each other or should be translated, which is one of the main points in this editorial. The automatic detection of cancer with computer-aided diagnosis is being applied in the clinic and should be improved with feature mapping in neural networks. The subtypes and stages of cancer, in terms of progression and metastasis, should be classified with AI for optimized therapeutics. The determination of training and test data during learning and selection of appropriate AI models will be essential for therapeutic applications.

Keywords: artificial intelligence, cancer, network

Tanabe S: How can artificial intelligence and humans work together to fight against cancer? *Artif Intell Cancer.* 2020;1:45-50. doi: 10.35713/aic.v1.i3.45

This editorial will focus on and discuss growing artificial intelligence (AI) and the utilization of AI in human cancer therapy. The databases and big data related to genomes, genes, proteins and molecular networks are rapidly increasing all worldwide where information on human diseases, including cancer and infection resides. To overcome diseases, prevention and therapeutics are being developed with the abundant data analyzed by AI. AI has so much potential for handling considerable data, which requires some orientation and ambition. Appropriate interpretation of AI is essential for understanding disease mechanisms and finding targets for prevention and therapeutics. Collaboration with AI to extract the essence of cancer data and model intelligent networks will be explored. The utilization of AI can provide humans with a predictive future in disease mechanisms and treatment as well as prevention.

Keywords: artificial intelligence, cancer, network data

analysis

Tanabe S: The therapeutic mechanism of COVID-19. *J Clin Med Res.* 2020;2:1-3. doi: 10.37191/Mapsci-2582-4333-2(5)-048

The coronavirus disease-19 (COVID-19) is circulating all over the world. To understand and find a way of the COVID-19 treatment, the therapeutic mechanism of COVID-19 is focused on in this Editorial. The pathogenesis of COVID-19 includes the molecular networks such as the binding of the membrane proteins, signaling pathways and RNA replication. The mechanism of infection and targets of the therapeutics are explored and summarized. The severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), which is a new type of the coronavirus causing COVID-19, infects the cells via the binding of the membrane proteins of human cells, and is internalized by the cells. The viral genome is replicated by RNA-dependent RNA polymerase (RdRp), followed by the packaging and releasing the viral particles. These steps can be main targets for the therapeutics of COVID-19. On the other hand, over-driven immune responses, so-called "cytokine storm" is one of the main causes of the severe COVID-19. These immune responses are also important targets for the therapeutics of severe COVID-19. In this Editorial, some of the insights in the rapidly increasing abundant research reports on COVID-19 are introduced for the future acceleration of the therapeutic development.

Keywords: COVID-19, RNA, SARS-CoV-2

Garcia-Chica J<sup>\*1,2</sup>, Paraiso WKD<sup>\*3</sup>, Tanabe S, Serra D<sup>\*2,4</sup>, Herrero L<sup>\*2,4</sup>, Casals N<sup>\*1,4</sup>, Garcia J<sup>\*2,4</sup>, Ariza X<sup>\*2,4</sup>, Quader S<sup>\*3</sup>, Rodriguez-Rodriguez R<sup>\*1</sup>: An overview of nanomedicines for neuron targeting. *Nanomedicine.* 2020;15:1617-1636. doi: 10.2217/nnm-2020-0088

Medical treatments of neuron-related disorders are limited due to the difficulty of targeting brain cells. Major drawbacks are the presence of the blood-brain barrier and the lack of specificity of the drugs for the diseased cells. Nanomedicine-based approaches provide promising opportunities for overcoming these limitations. Although many previous reviews are focused on brain targeting with nanomedicines in general, none of those are concerned explicitly on

the neurons, while targeting neuronal cells in central nervous diseases is now one of the biggest challenges in nanomedicine and neuroscience. We review the most relevant advances in nanomedicine design and strategies for neuronal drug delivery that might successfully bridge the gap between laboratory and bedside treatment in neurology.

Keywords: brain and neuron targeting, nanoparticles, targeted drug delivery

<sup>\*1</sup> Universitat Internacional de Catalunya, Spain.

<sup>\*2</sup> Universitat de Barcelona, Spain.

<sup>\*3</sup> Innovation Centre of NanoMedicine (iCONM)

<sup>\*4</sup> Instituto de Salud Carlos III, Spain.

Tanabe S, Quader S<sup>\*1</sup>, Cabral H<sup>\*2</sup>, Ono R: Interplay of EMT and CSC in cancer and the potential therapeutic strategies.

*Front Pharmacol.* 2020;11:904. doi: 10.3389/fphar.2020.00904

The mechanism of epithelial-mesenchymal transition (EMT) consists of the cellular phenotypic transition from epithelial to mesenchymal status. The cells exhibiting EMT exist in cancer stem cell (CSC) population, which is involved in drug resistance. CSCs demonstrating EMT feature remain after cancer treatment, which leads to drug resistance, recurrence, metastasis and malignancy of cancer. In this context, the recent advance of nanotechnology in the medical application has ascended the possibility to target CSCs using nanomedicines. In this review article, we focused on the mechanism of CSCs and EMT, especially into the signaling pathways in EMT, regulation of EMT and CSCs by microRNAs and nanomedicine-based approaches to target CSCs.

Keywords: cancer stem cell, epithelial-mesenchymal transition, microRNA

<sup>\*1</sup> Innovation Centre of NanoMedicine (iCONM)

<sup>\*2</sup> University of Tokyo

Tanabe S: Cellular internalization and RNA regulation of RNA virus.

*Adv Clin Med Res.* 2020;1:1-3. <https://www.genesispub.org/cellular-internalization-and-rna-regulation-of-rna-virus>

Biological responses are regulated by various

molecular networks. It is significantly important to reveal the mechanisms of diseases and cellular responses for the prevention and drug development. The infection mechanism of RNA virus consists of viral internalization, replication including RNA transcription, and expansion. RNA regulation of the RNA virus is critical for the replication of RNA virus. The therapy for the infectious diseases may target the viral internalization, replication and expansion. In this Editorial, the internalization and replication mechanism of RNA virus, especially novel corona virus SARS-CoV-2 which causes infectious diseases, is focused on and described.

Keywords: novel coronavirus, RNA virus, RNA viral infection

Rovida C<sup>\*1</sup>, Barton-Maclaren T<sup>\*2</sup>, Benfenati E<sup>\*3</sup>, Caloni F<sup>\*4</sup>, Chandrasekera PC<sup>\*5</sup>, Chesné C<sup>\*6</sup>, Cronin MTD<sup>\*7</sup>, De Knecht J<sup>\*8</sup>, Dietrich DR<sup>\*9</sup>, Escher SE<sup>\*10</sup>, Fitzpatrick S<sup>\*11</sup>, Flannery B<sup>\*11</sup>, Herzler M<sup>\*12</sup>, Hougaard Bennekou S<sup>\*13</sup>, Hubesch B<sup>\*14</sup>, Kamp H<sup>\*15</sup>, Kisitu J<sup>\*16</sup>, Kleinstreuer N<sup>\*17</sup>, Kovarich S<sup>\*18</sup>, Leist M<sup>\*1,16</sup>, Maertens A<sup>\*19</sup>, Nugent K<sup>\*20</sup>, Pallocca G<sup>\*1</sup>, Pastor M<sup>\*21</sup>, Patlewicz G<sup>\*22</sup>, Pavan M<sup>\*23</sup>, Presgrave O<sup>\*24</sup>, Smirnova L<sup>\*19</sup>, Schwarz M<sup>\*25</sup>, Yamada T, Hartung T<sup>\*1,19</sup>: Internationalization of read-across as a validated new approach method (NAM) for regulatory toxicology.

*ALTEX*. 2020;37(4):579-606. doi: 10.14573/altex.1912181.

Read-across (RAX) translates available information from well-characterized chemicals to a substance for which there is a toxicological data gap. The OECD is working on case studies to probe general applicability of RAX, and several regulations (e.g., EU-REACH) already allow this procedure to be used to waive new in vivo tests. The decision to prepare a review on the state of the art of RAX as a tool for risk assessment for regulatory purposes was taken during a workshop with international experts in Ranco, Italy in July 2018. Three major issues were identified that need optimization to allow a higher regulatory acceptance rate of the RAX procedure: (i) the definition of similarity of source and target, (ii) the translation of biological/toxicological activity of source to target in the RAX procedure, and (iii) how to deal with issues of ADME that may differ between source and target.

The use of new approach methodologies (NAM) was discussed as one of the most important innovations to improve the acceptability of RAX. At present, NAM data may be used to confirm chemical and toxicological similarity. In the future, the use of NAM may be broadened to fully characterize the hazard and toxicokinetic properties of RAX compounds. Concerning available guidance, documents on Good Read-Across Practice (GRAP) and on best practices to perform and evaluate the RAX process were identified. Here, in particular, the RAX guidance, being worked out by the European Commission's H2020 project EU-ToxRisk together with many external partners with regulatory experience, is given.

Keywords: new approach method, read-across, regulatory toxicology

<sup>\*1</sup> Center for Alternatives to Animal Testing, CAAT-Europe, University of Konstanz, Konstanz, Germany

<sup>\*2</sup> Existing Substances Risk Assessment Bureau, Health Canada, Ottawa, Canada

<sup>\*3</sup> Laboratory of Environmental Chemistry and Toxicology, Department of Environmental Health Sciences, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milan, Italy

<sup>\*4</sup> Università degli Studi di Milano, Department of Veterinary Medicine (DIMEVET) Milan, Italy

<sup>\*5</sup> Canadian Centre for Alternatives to Animal Methods, University of Windsor, Ontario, Canada

<sup>\*6</sup> Biopredic International, Saint Grégoire, France

<sup>\*7</sup> Liverpool John Moores University, School of Pharmacy and Biomolecular Sciences, Liverpool, UK

<sup>\*8</sup> Centre for Safety of Substances and Products, National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, The Netherlands

<sup>\*9</sup> Human and Environmental Toxicology, University of Konstanz, Konstanz, Germany

<sup>\*10</sup> Fraunhofer Institute for Toxicology and Experimental Medicine (ITEM), Hannover, Germany

<sup>\*11</sup> US Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition, MD, USA

<sup>\*12</sup> German Federal Institute for Risk Assessment (BfR), Berlin, Germany

<sup>\*13</sup> Danish Environmental Protection Agency, Copenhagen, Denmark / Danish Technical University, FOOD, Lyngby, Denmark

- \*<sup>14</sup> European Chemical Industry Council (Cefic), Brussels, Belgium
- \*<sup>15</sup> Experimental Toxicology and Ecology, BASF SE, Ludwigshafen, Germany
- \*<sup>16</sup> In vitro Toxicology and Biomedicine, Dept inaugurated by the Doerenkamp-Zbinden Foundation, University of Konstanz, Konstanz, Germany
- \*<sup>17</sup> NTP Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods (NICEATM), National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, Research Triangle Park, NC, United States
- \*<sup>18</sup> S-IN Soluzioni Informatiche S.r.l., Vicenza, Italy
- \*<sup>19</sup> Center for Alternatives to Animal Testing (CAAT), Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA
- \*<sup>20</sup> Australian Government Department of Health, Canberra, Australia
- \*<sup>21</sup> Research Programme on Biomedical Informatics (GRIB), Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Dept. of Experimental and Health Sciences, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain
- \*<sup>22</sup> Center for Computational Toxicology & Exposure (CCTE), U.S. Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC, USA
- \*<sup>23</sup> Innovatune S.r.l., Padova, Italy
- \*<sup>24</sup> Departamento de Farmacologia e Toxicologia, Instituto Nacional de Controle da Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, Brazil
- \*<sup>25</sup> University of Tübingen, Tübingen, Germany

小島肇：世界の化粧品における安全性評価の現状と日本の立ち位置－今後の代替法の見通し。  
フレグランスジャーナル. 2020;9:30-36.

2012年以降の化粧品および医薬部外品の安全性評価のための代替試験方法の使用に関するガイダンスを作成してきた。皮膚科医、化粧品会社の代表者、医薬品医療機器総合機構 (PMDA)、国立医薬品食品衛生研究所及びアカデミアの専門家にご協力頂き、OECD (経済協力開発機構) 試験ガイドラインと日本動物実験代替法評価センター (JaCVAM) の評価書をもとに、これまでにいくつかの代替法に関するガイダンス文書を起草した。来年までに、動物実験からのデータなしで医薬部外品や化粧品原料への添加物の承認を得るための試みが段階的に進むと考える。

Keywords：医薬部外品，化粧品原料，動物実験代替法

小島肇：OECD試験法ガイドライン開発におけるCERIの国際貢献。

*CERI NEWS*. 2020;90:2-3.

経済協力開発機構 (Organisation for Economic Co-operation and Development: OECD) が公開している試験法ガイドライン (Test Guideline: TG) の中で、一般財団法人化学物質評価研究機構 (CERI) で開発された4つのTGを含む15のTGが日本人研究者により開発された試験法として公開されており、一つの国としては国際的な存在感は高い。TG開発におけるCERIの国際的な存在感は顕著であり、広範な毒性試験を取り扱うCERIが新たなNew Approach Methods (NAM) 開発やNAMを用いた化学物質の安全性評価に引き続き寄与されることを期待している。

Keywords：経済協力開発機構 (OECD)，試験法ガイドライン (TG)，化学物質の安全性評価

小島肇：AOP及びIATAに基づく安全性評価手法の進捗

*JETOC 40周年記念誌*. 2020;71-101.

動物実験3Rsの浸透に加えて、実験動物とヒトとの種差等の克服のために、既存の毒性試験法の見直しが世界的に進んでいる。経済協力開発機構 (OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development) においても、全身毒性試験 (免疫毒性、生殖発生毒性、発がん性及び光安全性等) の有害性発現経路 (AOP: Adverse Outcome Pathway) を開発し、その情報を活用して動物実験代替法を念頭においた試験法ガイドライン (TG: Test Guideline) の公定化や*in silico*法を確立する一方で、AOP等の毒性情報を網羅した試験の実施と評価のための戦略的統合方式 (IATA: Integrated Approaches to Testing and Assessment) を開発し、それに基づき、TGと同格の扱いになる確定方式 (DA: Defined Approach) による化学物質の安全性評価を推進している。

Keywords：経済協力開発機構 (OECD)，有害性発現経路 (AOP)，試験の実施と評価のための戦略的統合方式 (IATA)

山本直樹<sup>\*1</sup>，小島肇，佐々木正治<sup>\*2</sup>，竹内小苗<sup>\*3</sup>，波多野浩太<sup>\*4</sup>，森村智美<sup>\*5</sup>：2018年改定 OECD TG 438ニワトリ眼球を用いた眼刺激性試験 (Isolated Chicken Eye Test: ICE法)。

*AATEX-JaCVAM*. 2020;9(1), 35-42.

ニワトリ眼球を用いた眼刺激性試験 (Isolated

Chicken Eye Test: ICE法) は、ニワトリから摘出した眼球に被験物質を曝露して生じる角膜の変化をもとに、*in vivo*の眼刺激性を予測する試験であり、経済協力開発機構 (Organisation for Economic Co-operation and Development: OECD) 試験法ガイドライン (Test Guideline: TG) 438として試験法が標準化されている。本報告では、2018年6月に採択された改定TG 438 (2018) について改正点の概要を説明し、バリデーショ研究報告書、第三者評価報告書および関連論文などをと、JaCVAM眼刺激性試験資料編纂委員会としての意見をまとめた。

改定TG 438 (2018) では、ボトムアップ方式による区分に該当しない物質の判定基準が変更され、偽陽性率が改善された。また、トップダウン方式によるUN GHS区分1の判定において、これまで偽陰性率の高かった界面活性剤の評価を向上させるため、病理組織学的検査の併用が検証された。

以上より、本委員会は、ボトムアップ方式による判定基準の変更は妥当であり、また、 $2 < \text{pH} < 11.5$ の洗浄剤および界面活性剤については、トップダウン方式によりUN GHS区分1を検出する際、病理組織学的検査を補助的に用いることができると結論した。

Keywords : JaCVAM, 眼刺激性試験, 動物実験代替法

LuSens法は、KeratinoSens<sup>TM</sup>と同様、リジン残基特異的に結合する物質は偽陰性と判定されることが考えられ、注意が必要である。本試験法に使用する細胞株の代謝能は限定的であり、プロハプテンおよびブレハプテンは陰性となる可能性がある。一方、感作性のないケミカルストレス (例えば酸化ストレスを誘導する物質) もKeratinoSens<sup>TM</sup>と同様、偽陽性となる可能性がある。さらに、ルシフェラーゼに干渉する化学物質も評価に影響する可能性がある。

以上の結果から、LuSens法は、KeratinoSens<sup>TM</sup>と同様、試験の実施と評価のための戦略的統合方式 (Integrated approach to testing and assessment: IATA) において他の試験法と組み合わせることにより、感作性物質と非感作性物質との区別に使用することが可能である。しかし、本試験法単独での感作性強度分類やUN Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals (UN GHS) のサブカテゴリー分類への応用には適さない。

本委員会は、上記の本試験法の様々な限界を勘案すると、本試験法単独では皮膚感作性の判定は不十分であり、証拠の重み付けや他の試験法との組合せで用いることを推奨する。

Keywords : 皮膚感作性試験, LuSens, 動物実験代替法

\*1 金沢医科大学

\*2 アツヴィ合同会社

\*3 P&Gイノベーション合同会社

\*4 ホーユー株式会社

\*5 一般財団法人食品薬品安全センター 秦野研究所

\*1 一般財団法人食品薬品安全センター 秦野研究所

\*2 福井大学

\*3 三井化学株式会社

\*4 一般財団法人化学物質評価研究機構

\*5 麻布大学

小島幸一<sup>\*1</sup>, 足利太可雄, 安達玲子, 佐藤一博<sup>\*2</sup>, 瀬崎拓人<sup>\*3</sup>, 武吉正博<sup>\*4</sup>, 福山朋季<sup>\*5</sup>: 皮膚感作性試験代替法: ARE-Nrf2 luciferase LuSens Test Method (LuSens法).

AATEX-JaCVAM. 2020;9(1), 43-57.

ARE-Nrf2 luciferase LuSens test method (LuSens法) は、既に経済協力開発機構 (Organisation for Economic Co-operation and Development: OECD) 試験法ガイドライン (Test Guideline: TG) TG 442Dに登録されているARE-Nrf2 luciferase KeratinoSens<sup>TM</sup> test method (KeratinoSens<sup>TM</sup>) と同様に、感作性発現機序における第2のKey eventに対応する試験法であり、基本原理はKeap1-Nrf2-ARE pathwayを利用したレポーターアッセイである。

本報告書は、OECD TG 442D Appendix 1Bおよび関連資料などをもとに、試験手順をまとめ、有用性や限界などについて評価したものである。

尾上誠良<sup>\*1</sup>, 上月裕一<sup>\*2</sup>, 豊田明美<sup>\*3</sup>, 笛木修<sup>\*4</sup>, 細井一弘<sup>\*5</sup>, 小島肇夫, 足利太可雄, 小野寺博志<sup>\*1</sup>: 光安全性評価の現状と課題

YAKUGAKU ZASSHI. 2021;141:111-124. doi: 10.1248/yakushi.20-00148

Phototoxicity is a toxic response elicited by topically applied or systemically administered photoreactive chemicals after exposure to light and can be broadly categorized into photoirritation, photoallergy, photogenotoxicity, and photocarcinogenicity. The need in the 21st century for accurate evaluation of photosafety has led to the publication of a number of guidelines from government agencies in Europe and the U.S.A. as well as the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). In this review, we first discuss the mechanisms of phototoxicity and how they can be evaluated. We then discuss the state

of the art and challenges now faced in photosafety evaluation of pharmaceuticals and cosmetics. Additionally, we describe the latest developments in OECD test guidelines (TG) for assessing photosafety, including revisions to the *in vitro* 3T3 neutral red uptake (NRU) phototoxicity test (TG 432) and the newly adopted reactive oxygen species (ROS) assay (TG 495). We will emphasize the importance of selecting the most appropriate means of evaluation with reference to the latest guidelines and other legal

criteria for conducting photosafety evaluation.

Keywords : 光安全性, ROSアッセイ, 3T3 NRU光毒性試験

---

\*<sup>1</sup> 静岡県立大学薬学部

\*<sup>2</sup> 資生堂グローバルイノベーションセンター

\*<sup>3</sup> ポーラ化成工業株式会社

\*<sup>4</sup> 医薬品医療機器総合機構

\*<sup>5</sup> 参天製薬株式会社